

DERLEME REVIEW

Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödeminde Ranibizumab Tedavisi ve Tedavi Rejimleri

Ranibizumab Treatment and Protocols in Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema

Didar UÇAR*, Samira HAGVERDİYEVA**, Gülipek TİGREL ***

* Doçent Doktor, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

** Doktor, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

*** Profesör Doktor, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 21.11.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 14.01.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Didar UÇAR / İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD 5. Kat Cerrahpaşa-Fatih / İstanbul

Tel./Phone: +90 212 414 3000 (21176) Faks/Fax: +90 212 414 3399 E-posta/E-mail: didarucar@gmail.com ORCID No: 0000-0002-3469-7307

ÖZ

Diyabetik makula ödemi (DMÖ) diyabetik retinopati (DRP) hastalarında görme kaybının en sık nedenlerinden biridir. Anti-VEGF tedavinin uygulanmasıyla santral tutulumlu diyabetik makula ödeminin prognozu olumlu olarak etkilenmiştir. DMÖ tedavisinde uygulanan Anti-VEGF ajanlar içerisinde Ranibizumab FDA onayı olan ilk ajandır. Anti-VEGF tedavinin uygulanması patogenetik bir tedavi şekli olsa da beraberinde çelişkili durumları da getirmiştir. Farklı tedavi protokolleri, optimal doz ve kombine tedavi bir çok çalışmada tedavi etkinliği açısından değerlendirilmiştir.

Son çalışmalar Ranibizumab tedavisinin DMÖ tedavisinde olduğu gibi DRP ve proliferatif DRP regresyonunda etkili olduğunu göstermektedir. Bu derlemede Ranibizumab tedavisinin diyabetik retinopati ve diyabetik makula ödemi tedavisindeki uygulama protokolleri, görme keskinliği ve santral makula kalınlığı üzerine olan etkileri yapılmış çalışmalar aracılığıyla gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, diyabetik makula ödemi, intravitreal enjeksiyon, ranibizumab.

ABSTRACT

Diabetic macular edema (DME) is one of the most common causes of visual loss in patients with diabetic retinopathy (DRP). The prognosis of central involved diabetic macular edema has improved after anti-VEGF treatments. Intravitreal ranibizumab was the first anti-VEGF agent approved by the FDA for the treatment of diabetic macular edema. Despite the fact that it is a pathogenic treatment, it has brought some challenging situations on its own. In most studies, optimal dose and combined treatment were evaluated in terms of treatment efficacy.

Recent studies revealed that ranibizumab treatment is effective in DRP and proliferative DRP regression as well as in diabetic macular edema treatment. In this article, we aimed to review the effects of Ranibizumab treatment on visual acuity, central macular thickness in patients with diabetic retinopathy and diabetic macular edema through studies.

Keywords: Diabetic retinopathy, diabetic macular edema, intravitreal injection, ranibizumab.

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) gelecekte insidansının daha da artması beklenilmekte olup dünyadaki en sık ve maliyetli kronik hastalıklardan biri haline getirmiştir. DM hem makrovasküler (kalp krizi, inme) hem de mikrovasküler (periferik nöropati, nefropati, retinopati) hastalıklar için önemli risk faktörüdür. 2016 yılında yapılan bir araştırmaya göre DM hastalarının sayısı 415 milyon iken, hastalığın 2040 yılında 642 milyon olması öngörülmektedir.^[1,2] DM'de görmeyi önemli derecede etkileyen göz tutulum şekilleri diyabetik makula ödemi (DMÖ), makular iskemi, vitreus içi hemorajiler ve traksiyonel retina dekolmanıdır. DMÖ genel olarak hastaların görme keskinliğini ve hayat kalitesini önemli derecede etkileyen en sık komplikasyonlar-

dan biridir.

Hastalığın patogeneğinde multifaktöryel nedenlere bağlı olarak sitokinlerin ve anjiyogenik faktörlerin dış kan retina bariyerini bozması ve damar geçirgenliğinin artması sonucunda DMÖ ve neovaskularizasyon gelişimi bulunmaktadır. Anjiyogenik faktörler içerisinde VEGF-A DMÖ ve diyabetik retinopatinin gelişmesinde önemli rol almaktadır ve retinada bir çok hücre tarafından (kapiller endoteli, perisitler, RPE, nöron ve astrositler) sentezlenmektedir.

Diabetik retinopatinin güncel tedavisinde glisemik kontrolün sağlanmasına ek olarak laser fotokoagülasyon ve intravitreal enjeksiyonlar (anti-VEGF, steroid) bulunmaktadır. Anti-VEGF ajanlardan Ranibizumab (RBZ) rekombinant DNA teknolojisiyle Escheriichia coli tarafından üretilmekte olup,

insanlaştırılmış monoklonal antikordur. RBZ VEGF-A'nın tüm izoformlarını bağlayabilmektedir. DMÖ tedavisinde intravitreal RBZ (Lucentis, Genentech, CA, USA) FDA onayı alan ilk ajandır.

RBZ 0.5 veya 0.3 mg şeklinde intravitreal enjeksiyon olarak kullanılır. DMÖ için FDA onaylı doz 0.3 mg olsa da, Avrupa'da 0.5 mg kullanılmaktadır. Bizim ülkemizde de 0.5 mg pozoloji ile kullanılmaktadır.

DMÖ TEDAVİSİNDE RBZ KULLANIMINA DAİR GENEL ÖNERİLER^[1]

- RBZ santral tutulumlu DMÖ'de endikedir. Santral tutulum olmayan ve görme keskinliği 20/32'den daha iyi olan gözlerde lazer fotokoagülasyon halen en iyi seçenek olabilir.

- Tedaviye her 4 haftada bir (iki ardışık enjeksiyon arasındaki minimum süreç) uygulanan enjeksiyonlarla başlanır. Tedavi başlangıcında en az üç (hatta bazı protokollere göre altı) ardışık enjeksiyonun yapılması önerilmektedir.

- Görme keskinliği, klinik muayene ve görüntüleme yöntemleri (OCT ve anjiyografi dahil) pro re nata (PRN) protokollerine göre tedavi ihtiyacının olup olmadığına karar vermekte kullanılır. Aylık yeniden tedavi klinik uygulamalarda nadiren kullanılmaktadır.

- Doktorun görüşüne göre hasta devam eden tedaviden fayda görmüyorsa, RBZ tedavisi durdurulabilir. Bunlar; retinal sıvı olmamasına rağmen görme keskinliğinde artış olmadığı veya retinal sıvının gerilemediği ve görme keskinliği üzerine olumlu etki görülmediği durumlar.

- Maksimum görme keskinliği elde edildiyse veya hastalık aktivitesine dair bulgu yoksa tedavi et uzat rejimi uygulanabilir.

DMÖ tedavisinde RBZ'nin etkinliği ve güvenilirliğine dair bir çok çalışma mevcuttur ki, bunlardan biri olan Resolve çalışması Faz II, çift-kör, çok merkezli çalışma olup, sham enjeksiyonuna karşı intravitreal RBZ enjeksiyonunun en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) üzerine olan etkinliği araştırılmıştır. Çalışmaya 18 yaş üzerinde olan tip 1 ve tip 2 DM hastaları, HbA1c ≤ %12 olan, en az 1 gözde merkezi tutan DMÖ (fokal ve ya diffüz), santral makula kalınlığı (SMK) ≥ 300µm olan, EİDGK 73 ile 39 harf arasında olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmada 151 hasta (Sham; n=49, RBZ 0.3 mg; n=51, RBZ 0.5 mg; n=51) 3 grup olarak 1:1:1 şeklinde randomize edilmiş ve 0.3 mg ve 0.5 mg RBZ sonuçları birleştirilmiştir. Birinci yıl EİDGK sonuçlarında birleştirilmiş RBZ grubunda +10.3 harf artışı, sham enjeksiyon grubunda 1.4 harf kaybı görülmüştür (p=0.0001). Birinci yıl SMK sonuçlarında birleştirilmiş RBZ grubunda 194.2 µm azalma, sham grubunda 48.4 µm azalma izlenilmiştir (p=0.0001).^[3]

Restore çalışması randomize, çift-kör, çok merkezli, lazer kontrollü Faz III çalışması olup laser tedavisine karşı 0.5 mg RBZ enjeksiyonunun tek başına veya laser tedavisi ile kombine olarak EİDGK üzerine olan etkinliğini araştırılmıştır. Çalışmaya 18 yaş üstü tip1 ve tip2 DM hastaları, HbA1c ≤ %10 olan, EİDGK skoru 78-39 harf olan, görme azalması nedeni DMÖ olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya 345 hasta (0.5 mg RBZ+sham laser; n=116, 0.5mg RBZ+aktif laser; n=118, sham enjeksiyonu+aktif laser; n=111) dahil edilmiş olup, 1:1:1 şeklinde randomizasyon yapılmıştır. Çalışmanın 1.yıl sonuçlarında EİDGK artışı sırasıyla 6.1; 5.9 ve 0.8 harf olmuştur (p<0.0001). Birinci yıl SMK'da sırasıyla 118.7; 128.3 ve 61.3 µm şeklinde

azalma izlenilmiştir (p<0.0001). Sonuç olarak, ister RBZ monoterapisi isterse de laser ile kombine tedavinin tek başına laser tedavisine olan üstünlüğü gösterilmiştir.^[4]

DMÖ'ye bağlı görme bozukluğu olan hastalarda PRN tedavi rejimine karşı 'tedavi et ve uzat (treat and extend)(T&E) rejiminde RBZ 0.5 mg etkinlik ve güvenilirliğini hedefleyen RETAIN çalışması FAZ III, 24 aylık tek-maskeli, çok merkezli çalışmadır. 1:1:1 şeklinde randomizasyon (T&E RBZ 0.5 mg+laser; n=121, T&E RBZ 0.5 mg; n=128, PRN RBZ 0.5 mg; n=123) yapılan hastaların ikinci yıl sonuçlarında sırasıyla 8.3; 6.3; 8.1 harf artışı, ortalama enjeksiyon sayısı sırasıyla 12.4, 12.4, 10.7 şeklindedir. T&E rejimi hasta ziyaret sayısında %40 düşüş sağlamakta olup, hastaların %70'i takip için 2 ay arayla görülmüştür.^[5]

DMÖ tedavisinde anti-VEGF ajanları (RBZ, Aflibercept (AFL), Bevacizumab (BCZ)) karşılaştıran çalışmalardan biri DRCR.net 'in randomize, çok merkezli Protokol T çalışmasıdır.^[6] Çalışmaya santral tutulumlu 660 DMÖ'lü hasta (2.0 mg AFL; 1.25 mg BCZ; 0.3 mg RBZ) dahil edilmiştir. İntravitreal enjeksiyonlar aylık uygulanmış olup dirençli DMÖ olgularında 6 ay sonrasında fokal/grid laser tedavisi uygulanmıştır. Sonuç olarak, birinci yıl sonunda ortalama EİDGK artışı sırasıyla 13.3 ;11.2; 9.7 harf olmuştur. Başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda her 3 ajanla da görme keskinliğinde kazanım açısından anlamlı fark görülmese de başlangıç görme keskinliği kötü olanlarda AFL görmenin iyileştirmesinde diğer iki ajandan daha etkili bulunmuştur. İkinci yıl sonuçlarında ise başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda görme kazanımları her 3 ajanda benzer olsa da başlangıç görme keskinliği kötü olanlarda AFL görmenin iyileştirmesinde BCZ'dan daha etkili ancak RBZ'la benzer bulunmuştur.^[6]

DRCR.net'in Protokol I çalışması RBZ veya triamsinolon-la (TA) kombine laser tedavisini tek başına laserle kıyaslayan randomize, çok merkezli klinik çalışmadır. Çalışmaya total olarak 854 göz (691 katılımcı) (0.5 mg RBZ + erken laser (1 hafta içinde); n=187, 0.5 mg RBZ + geç laser (≥24 hafta); n=188, 4.0 mg TA + erken laser (1 hafta içinde); n=186, sham enjeksiyonu + erken laser; n=293) dahil edilmiştir.^[7] Çalışmaya ETDRS harf skoru 78 ile 24 (20/32 ile 20/320), makula merkezini tutan DMÖ, SMK ≥ 250µm olan hastalar dahil edilmiştir.

Protokol I sonuçlarına göre;^[7] İntravitreal RBZ tedavisi laser tedavisine göre görme keskinliğinde daha iyi sonuç sağlamaktadır. Protokol I 2.yıl sonuçlarına göre RBZ+erken veya RBZ+geç laser tek başına laser ile kıyaslandığında daha etkili bulunmuştur.^[7] Protokol I 3.yıl sonuçlarına göre ise RBZ+erken laser RBZ+geç laserle kıyaslandığında SMK ve EİDGK üzerinde daha az etkili bulunmuştur. Protokol I 5.yıl sonuçlarına göre 1.yılda elde edilen EİDGK 5.yıla kadar azalan tedavi planı ile sürdürülebilmektedir. RBZ+erken laser geç lasere göre SMK ve EİDGK üzerinde daha az etkili bulunmuştur. Geç laser 5.yıl içerisinde başlangıçta EİDGK kötü olan gözlerde EİDGK'nın daha fazla korumasını sağlamıştır. Geç laser tedavisi alan hastaların yarısından fazlasında 5 yıl içerisinde laser tedavi ihtiyacı görülmüştür. Erken laser tedavisi alanlar 5 yıldan fazla sürece daha az enjeksiyon ihtiyacı duymuştur. İntravitreal RBZ ile birlikte ilave laser tedavisinin ek yararı olmayıp, ancak enjeksiyon sayısını azaltmaktadır. TA veya laser uygulanan hasta gruplarında intravitreal RBZ tedavisine geçildiğinde görmedeki artış erken tedavi başlanan grup kadar olmamaktadır. İntravitreal RBZ enjeksiyon sayısı 1.yıl sonunda azalmaktadır ve çoğu hastada

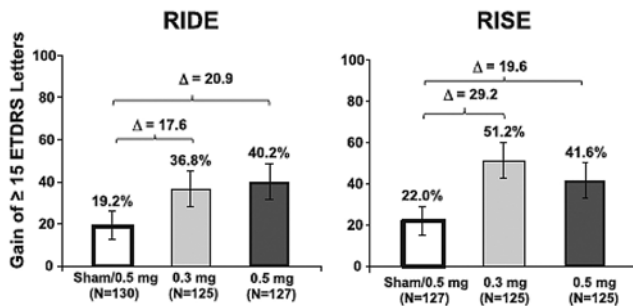
Tablo1. Protokol I

Sonuçlar		Sham enjeksiyon + Erken laser	RBZ + Erken laser	RBZ + Geç laser	TA + Erken laser
1.yıl	EİDGK	+3 harf; n=293	+9 harf; n=187	+9 harf; n=188	+4 harf; n=186
	SMK	-102µm; n=271	-131µm; n=171	-137µm; n=175	-121µm; n=173
2. yıl	EİDGK	+2 harf; n=163	+7 harf; n=106	+10 harf; n=112	0 harf; n=103
	SMK	-133µm; n=152	-144µm; n=55	-170µm; n=100	-95µm; n=93
3.yıl		RBZ+Erken laser		RBZ+Geç laser	
	Sayı	n=180		n=181	
	EİDGK	+6.8 harf		+9.7 harf	
	SMK	-152µm		-174µm	
5.yıl		RBZ+Erken laser		RBZ+Geç laser	
	Sayı	n=144		n=147	
	EİDGK	+7.2 harf		+9.8 harf	
	SMK	-167µm		-165µm	

3 yıldan sonra enjeksiyon gerekmemektedir. RBZ'a hızlı yanıt vermeyen hastalar, hızlı cevap veren hastalar kadar olmasa da, tedavinin devam etmesiyle uzun vadeli fayda kazanmaktadır. İntravitreal RBZ DMÖ olan hastalarda aynı zamanda diabetik retinopatinin progresyonunu yavaşlatmakta ve geriletmektedir (TA ile bu etki daha az). Psödotak hastalarda intravitreal TA tedavisi RBZ tedavi sonuçları ile benzer olup ancak göz içi basıncını önemli derecede artırdığı unutulmamalıdır. TA ile katarakt ve glokom riski artmaktadır. İntravitreal RBZ'ın ciddi sistemik ve oküler yan etkileri görülmemiştir.^[7]

RIDE ve RISE çalışmaları benzer metodolojiye sahip, randomize, çok merkezli, çift kör 36 aylık faz III çalışmalarıdır. 24 ay süreyle sham kontrollü yapılmıştır. Birincil sonlanım noktası 24.ayda değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı santral tutulumlu DMÖ'sü olan hastalarda intravitreal RBZ'nin 24 aylık etkinlik ve güvenliliğini sham enjeksiyonu ile karşılaştırmaktır. Çalışmaya 18 yaş üzeri DMÖ'ye bağlı görme kaybı olan, EİDGK 20/40-20/320 olan, OCT 'de SMK $\geq 275\mu\text{m}$ olan hastalar dahil edilmiştir. Randomizasyon 1:1:1 şeklinde (sham enjeksiyon ; RBZ 0.3 mg; RBZ 0.5 mg) yapılmıştır. 24.aydan itibaren sham enjeksiyonları RBZ 0.5 mg ile devam ettirilmiştir.36.aydan itibaren ise uzun vadeli açık etiketli uzatma RBZ 0.5 mg ile yürütülmüştür.^[8]

Tablo 2: RIDE Ve RISE 3.yıl sonuçları



36.ayını tamamlayan 582 hastadan 500 hasta açık etiketli uzatma çalışmasına dahil edilmiştir. Ortalama 14.1 aylık izlem sürecinde ortalama enjeksiyon sayısı 4.5'tir ve hastaların %25'inde ek tedaviye gerek duyulmamıştır.^[8]

Tüm klinik çalışmalar EİDGK ve OCT ile değerlendirilen SMK'ya odaklanmıştır. Halbuki diabetik makulopatinin en önemli bulgularından biri de sert eksüdadır. Randomize placebo-kontrollü klinik çalışmalar DMÖ olan hastalarda 3 aylık intravitreal TA enjeksiyonunun sert eksüdaların önemli şekilde gerilemesinde etkili olduğunu göstermiştir.^[1,9] Yine RISE ve RIDE klinik çalışmalarında da aylık intravitreal RBZ uygulanması 12 ay sonunda sert eksüdaların rezolüsyonunu göstermiştir.^[1,10] Anti-VEGF ajanlar anjiyogenik aktiviteyi ve vasküler permeabiliteyi azaltarak etki sağlarlar da, steroidlerin anti-enflamatuvar ve anjiostatik özellikleri ile sert eksüdaların regresyonunda daha etkili olduğu gösterilmiştir.^[1,11]

DIABETİK RETİNOPATİ TEDAVİSİNDE RBZ ENJEKSİYONUNUN YERİ

Anti-VEGF tedavisinin diabetik retinopatinin progresyonunu ve komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. DMÖ olsun veya olmasın diabetik retinopati tedavisinde aylık intravitreal RBZ uygulanması FDA onayı almıştır. Drcr.net Protokol S çalışması proliferatif DR için RBZ 0.5 mg karşısında panretinal fotokoagülasyonun (PRF) etkinlik ve güvenliliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır.^[12] Çalışmaya 394 göz (RBZ 0.5 mg; n=191,erken PRF; n=203) alınmış olup randomizasyon 1:1 şeklinde yapılmıştır.^[12] Her iki gruptaki gözlerde DMÖ varlığında RBZ tedavisi uygulanmıştır. İkinci yıl sonuçlarına göre RBZ 0.5 mg yapılan grupta +2.8 harf artışı (n=160), erken PRF yapılan grupta 0.2 harf artışı (n=168) olmuştur. SMK üzerindeki değişim RBZ grubunda DMÖ olanlarda -153.0µm, DMÖ görülmeyenlerde -18.0µm, PRF grubunda ise DMÖ olanlarda -48.0µm,DMÖ görülmeyenlerde +10.0µm şeklinde olmuştur (p<0.001). Sonuç olarak PRF karşısında başlangıçtan 2.yıla kadar intravitreal RBZ uygulaması anlamlı oranda EİDGK'da artışa neden olmuştur. RBZ monoterapisi, PRF+RBZ ile karşılaştırıldığında DMÖ'lü hastalar için 2.yılda daha yüksek EİDGK kazanımlarına ulaşılmıştır. PRF ile RBZ karşılaştırıldığında, başlangıçta DMÖ olmayan PDR'li hastalar için çalışma boyunca daha iyi EİDGK sonuçlarına ulaşılmıştır. İkinci yılda görme kaybı ile birlikte santral DMÖ gelişimi olasılığı, RBZ

tedavi koluna göre PRF kolunda anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur.^[12]

DMÖ tedavisinde optimal enjeksiyon sayısı henüz bilinmemektedir. REVEAL çalışmasında^[13] ortalama RBZ enjeksiyon sayısı 7-8 kez / yıl iken VISTA ve VIVID çalışmalarında^[14] AFL'nin ortalama enjeksiyon sayısı 9-12 kez / yıl olarak bildirilmektedir. RBZ ile düşük sayıda enjeksiyon yapılması maliyet açısından daha uygun olsa da, bu az enjeksiyon sayısının DMÖ tedavisinde aynı oranda etkili olup olamayacağı hala net bir şekilde belirlenmemiştir.

Tedavinin güvenilirliği açısından bakacak olursak, intravitreal enjeksiyonla alakalı en majör komplikasyonlar enfektif endoftalmi, steril endoftalmi ve retina dekolmanıdır. Enfektif endoftalmi olasılığı 1/1700, regmatojen retina dekolmanı riski 1/7188 olarak bildirilmiştir.^[15,16]

SONUÇ

Diabetik retinopati ve diabetik makula ödemi hastanın görmesini ve hayat kalitesini etkileyen diyabetin önemli komplikasyonlarından olup tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavide Anti-VEGF ajanlar altın standart olarak kabul edilse de laser tedavisinin rolü de göz ardı edilmemelidir. Anti-VEGF ajanlar içerisinde RBZ'nin tedavi etkinliği Protokol T çalışmasında gösterildiği gibi ilk yıl sonuçları AFL'ye kıyasla geri kalsa da, ikinci yıl sonuçları AFL'ye benzer olduğu gösterilmiştir. Tüm tedavi yöntemlerine rağmen diyabetin sistemik kontrolünün önemi unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Derveniz N, Mikropoulou AM, Tranos P, Derveniz P. Ranibizumab in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Review of the Current Status, Unmet Needs, and Emerging Challenges. *Adv Ther.* 2017;34(6):1270-1282.
2. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):137-149.
3. Massin P, Bandello F, Garweg J, Hansen L, Harding S. Safety and Efficacy

of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study *). *Diabetes Care.* 2010;33(11):2399-2405.

4. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):615-625.

5. Prunte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: The RETAIN study. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(6):787-795.

6. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2016;123(6):1351-1359.

7. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *Am J Ophthalmol.* 2016;172:72-79.

8. Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, Basu K, Ehrlich JS. Outcomes with as-needed ranibizumab after initial monthly therapy: Long-term outcomes of the phase III RIDE and RISE trials. *Ophthalmology.* 2015;122(12):2504-2513e1.

9. Larsson J, Kifley A, Zhu M, et al. Rapid reduction of hard exudates in eyes with diabetic retinopathy after intravitreal triamcinolone: Data from a randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(3):275-280.

10. Domalpally A, Ip MS, Ehrlich JS. Effects of intravitreal ranibizumab on retinal hard exudate in diabetic macular edema: Findings from the RIDE and RISE phase III clinical trials. *Ophthalmology.* 2015;122(4):779-786.

11. Mehta H, Fraser-Bell S, Yeung A, et al. Efficacy of dexamethasone versus bevacizumab on regression of hard exudates in diabetic maculopathy: data from the BEVORDEX randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(7):1000-1004.

12. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;314(20):2137-2146.

13. Ishibashi T, Li X, Koh A, et al. The REVEAL Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2015;122(7):1402-1415.

14. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *In: Ophthalmology.* Vol 123. ; 2016:2376-2385.

15. Meredith TA, McCannel CA, Barr C, et al. Postinjection endophthalmitis in the comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology.* 2015;122(4):817-821.

16. Meyer CH, Michels S, Rodrigues EB, et al. Incidence of rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal antivascular endothelial factor injections. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(1):70-75.



Doç. Dr. Didar UÇAR

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2002 yılında mezun oldu. Göz Hastalıkları Uzmanlığını 2008 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tamamladı. 2017 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Doçent oldu. Mesleki ilgi alanları cerrahi-medikal Retina, Vitreus Hastalıkları, Behçet Hastalığı ve Üveitlerdir. Yabancı Dili; İngilizce'dir. Uluslararası ve ulusal alanda birçok makale, yayın ve bildirileri mevcuttur. 2010 yılından beri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D.'inde Retina ve Üveit Biriminde aktif olarak çalışmaktadır.