

# Koroid Neovaskülerizasyonunda Ranibizumab Monoterapisinin Erken Dönem Sonuçları

## Early Results of Ranibizumab Monotherapy in Patients with Choroidal Neovascularization

Nilüfer Koçak, Mahmut Kaya, Özlem Barut Selver, Ziya Ayhan, Süleyman Kaynak  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna (YBMD) ikincil gelişen koroid neovaskülerizasyonunda intravitreal ranibizumab tekil tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Nisan 2008-Ocak 2010 tarihleri arasında retina biriminde koroid neovaskülerizasyonu nedeniyle takip edilen, 65 hastanın 73 gözü çalışmaya alındı. Hastalara ranibizumab tedavisi öncesi ve sonrası, her kontrolde görme keskinliği ve detaylı oftalmolojik muayene yapıldı; renkli fundus fotoğrafları, fundus florescein anjiyografileri (FA) ve optik koherens tomografileri (OKT) çekildi. Ranibizumab tedavi protokolu olarak ilk üç ayda aylık enjeksiyonlar uygulandı. Tekrar enjeksiyonlar görme keskinliğinde azalma, yeni hemoraji, lezyonda genişleme, FA'da aktif sızıntı ve santral maküla kalınlığı 300 µm üzerindeki olgulara intravitreal uygulama yapıldı. Hastalar aylık olarak izlendi.

**Sonuçlar:** Hastaların ortalama yaşı 71,3±9,4 yıl (40-90 yıl) idi. Olguların 33'ü kadın, 32'si erkek idi. Ortalama takip süresi 6,8±4,9 ay (4-20 ay) idi. Enjeksiyon uygulanan gözlerin 21'i (%28,8) pseudofak idi. Hastaların FA bulgularına göre 45 gözde (%61,4) okült, 23 gözde (%31,8) klasik, ve 5 gözde (%6,8) fibrovasküler PED mevcuttu. Ranibizumab uygulanmadan önce görme keskinliği ortalama 0,8±0,5 logMAR, son yapılan muayenede 0,6±0,4 logMAR olarak ölçüldü. Son yapılan muayenede görme keskinliği artışı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,001). Lezyon tipine göre subgruplar arasında görme artışı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Intravitreal enjeksiyon uygulamasına bağlı herhangi bir major komplikasyon görülmüdü.

**Tartışma:** YBMD ikincil gelişen koroid neovaskülerizasyon hastalarında intravitreal ranibizumab tedavi uygulaması ile görme keskinliği artmış veya korunmuştur. Ranibizumab uygulaması sonucu koroid neovaskülerizasyonunda gerileme sağlanmış ve enjeksiyona bağlı herhangi bir major komplikasyon görülmemiştir. (*Turk J Ophthalmol 2011; 41: 10-5*)

**Anahtar Kelimeler:** Görme keskinliği, koroid neovaskülerizasyonu, komplikasyon, ranibizumab monoterapisi

### Summary

**Purpose:** To evaluate the efficacy and safety of intravitreal ranibizumab monotherapy in patients with choroidal neovascularization (CNV) secondary to age-related macular degeneration.

**Material and Method:** This was a non-randomized, observational, retrospective trial during the period from April 2008 to January 2010 with data collection of 73 eyes from 65 consecutive CNV patients who underwent ranibizumab injection. Data collection at all visits included best-corrected visual acuity (BCVA), detailed ophthalmological examination, optical coherence tomography measurements, fluorescein angiography (FA) and retinal photography. All patients were treated with intravitreal ranibizumab, three times monthly. Additional ranibizumab was performed if one of the following changes was observed: spread of the lesion, increased central macular thickness (>300 µm), signs of active CNV leakage on FA, new hemorrhage, or loss of BCVA ≥5 letters on the ETDRS chart. The patients were followed up monthly.

**Results:** 33 patients were female and 32 were male with a mean age of 71.3±9.4 (range: 40-90) years. The mean follow-up period was 6.8±4.9 (range: 4-20) months. 21 patients (28.8%) were pseudophakic. Occult CNV was

present in 45 eyes (61.4%), classic CNV in 23 (31.8%) eyes, and fibrovascular pigment epithelial detachment was present in 5 (6.8%) eyes. The mean BCVA was  $0.8 \pm 0.5$  logMAR before the injection and  $0.6 \pm 0.4$  logMAR at the last visit. The mean BCVA significantly improved ( $p=0.001$ ) in all eyes, but there was no statistical difference between the subgroups ( $p>0.05$ ). There was no major complication related to the injections.

**Discussion:** Intravitreal ranibizumab monotherapy was effective in increasing significantly and stabilizing BCVA in patients with CNV secondary to age-related macular degeneration. After ranibizumab treatment, regression of neovascularization was observed and no side effects were recorded. (*Turk J Ophthalmol* 2011; 41: 10-5)

**Key Words:** Choroidal neovascularization, complication, ranibizumab monotherapy, visual acuity

## Giriş

Yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD), görülme sıklığı belirgin olarak yaşla artan, genetik eğilim ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan, nedeni tam olarak aydınlatılmamış bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre geri dönüşümsüz körlüklerde tüm dünyada üçüncü sırada yer alan YBMD, gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri popülasyonda santral görme kaybı ve legal körlüğün en sık sebebidir.<sup>1-6</sup> YBMD'nin neovasküler formu her ne kadar olguların %10'nu oluştursa da, koroid neovaskülarizasyonunun (KNV) varlığı nedeniyle gelişen vasküler sızıntı ve subretinal skar oluşumu, hastalığın neden olduğu körlüklerin %90'ından sorumludur.<sup>7,8</sup> Neovasküler YBMD okuma, yazma, yemek yapma, araba sürme gibi son derece önemli, görme ile ilişkili günlük yaşamdaki en temel aktivitelerin zorlaşması ve azalması ile sonuçlanan bir hastalıktır. Sonuçta bu da, bireylerin bağımsızlığının ilerleyici olarak kaybına ve psikolojik durumlarının derin bir şekilde bozulmasına neden olabilir.<sup>9,10</sup> KNV, floresein anjiyografi (FA) görünümüne göre klasik ve okült (gizli) olmak üzere iki şekilde tanımlanmıştır.<sup>11</sup>

Ranibizumab (Lucentis®; Genetech, Inc, South San Francisco, California, USA) rekombinan olarak üretilen insanlaştırılmış fare monoklonal antikor fragmanıdır. Molekül büyüklüğü nedeniyle retinaya veya subretinal boşluğa geçişi zor olan VEGF'e karşı monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu oluşmuş, 48 kD büyüklüğünde Fab fragmanıdır. VEGF-A'nın tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini nötralize eden bir antikordur. Fc kısmı olmadığı için kompleman reseptörüne bağlanmayacağı ve sonuç olarak kompleman aracılıklı immun yanıtların oluşmayacağı düşünülmektedir. VEGF'e ilgisi bevacizumaba göre 5-10 kat daha fazla olan ranibizumab 2-4 gün olan yarı ömrü nedeniyle sistemik açıdan güvenilir olup, eksüdatif YBMD tedavisi için Haziran 2006'da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır.<sup>12,13</sup> Ülkemizde de 2008 yılında ruhsat alarak kullanıma girmiştir. Bu çalışmanın amacı, YBMD ikincil gelişen KNV'de intravitreal ranibizumab (Lucenis®) tedavisinin etkinlik ve güvenirliliğinin değerlendirilmesidir.

## Gereç ve Yöntem

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Retina Biriminde Nisan 2008 - Ocak 2010 tarihleri arasında düzenli olarak izlenen, eksüdatif tip YBMD'sına ikincil gelişen KNV tanısı konan, daha önce herhangi bir tedavi almamış ve tekrarlanan intravitreal ranibizumab enjeksiyonları nedeniyle takip edilen, 65 hastanın 73 gözü çalışmaya alındı. Çalışmaya ilk üç ay düzenli aylık enjeksiyon uygulanan hastalar dahil edildi. Tekrar enjeksiyonlar lezyon durumuna göre uygulandı. Düzenli takibi yapılamayan ve ilk 3 ayda 1 ya da iki enjeksiyon uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma, retrospektif olarak intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan hasta dosyalarının ve görüntüleme yöntemlerinin taranması ile yapıldı.

Bütün hastaların tedavi öncesi muayenesinde; ETDRS kartları ile düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (DEİGK) ölçüldü. Biyomikroskop ile ön segment muayenesi yapıldı, Goldman aplanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü ve detaylı fundus muayeneleri yapıldı. Tedavi öncesi bütün hastaların renkli fundus fotoğrafları, FA (Heidelberg HRA-OCT Spectralis, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) ve optik koherens tomografileri (OKT) (Heidelberg HRA-OCT Spectralis, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) çekildi. Olgular lezyon tipine göre klasik, okült ve fibrovasküler PED olarak ayrıldı.

Intravitreal ranibizumab (0,5 mg) tedavi protokolü olarak ilk üç ayda hastalara aylık enjeksiyonlar uygulandı. Tüm çalışma grubunda üçüncü enjeksiyon sonrası yapılan kontrol muayenelerinde tekrar enjeksiyonlar, DEİGK'de ETDRS kartlarında 5 harf azalma (Snellen eşeline göre bir sıradan fazla azalma) olması, tedavi öncesine göre FA'da saptanan sızıntıda %50'den az gerileme ya da yeni sızıntı alanının oluşması, OKT'de santral maküla kalınlığının 300 µm üzerinde olması, yeni hemoraji odağı görülmesi ve lezyonun tedavi öncesine göre büyümesinin görüldüğü durumlarda ek intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulandı.

Intravitreal enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. hafta, 4. hafta, 8. hafta, 12. hafta, 16. hafta ve takip eden dönemlerde ayda bir kontrol muayeneleri yapıldı. Kontrol vizitlerinde ETDRS kartları ve logMAR ile DEİGK ölçüm-

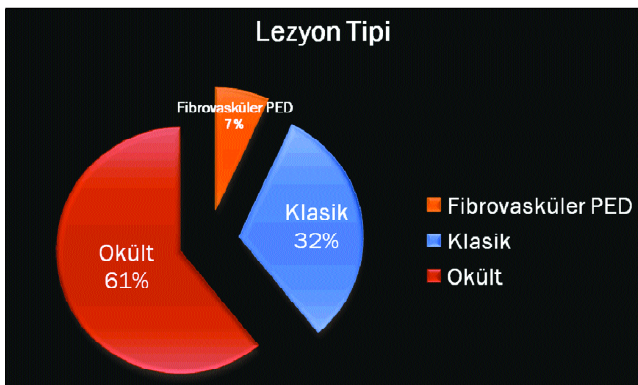
leri, ön segment muayenesi, göz içi basınçları ölçümü, detaylı fundoskopik muayeneleri yapıldı. Tedavi sonrası bütün kontrollerde OKT çekimleri yapılırken, üç ayda bir FA tekrarlandı. Tüm hastalar kontrol muayenelerinde en az iki hekim tarafından muayene edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 15.0, Windows bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Tüm verilerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası karşılaştırılmaları için T- testi kullanıldı. Lezyon tipine göre yapılan alt grup analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak alındı.

## Bulgular

Çalışmaya daha önce tedavi almamış 65 hastanın 73 gözü alındı. Ortalama takip süresi  $6,8 \pm 4,9$  ay (4-20 ay) idi. Hastaların ortalama yaşı  $71,3 \pm 9,4$  yıl idi. En genç hasta 40 yaşında ve en yaşlı hasta 90 yaşındaydı. Altmış-beş hastanın, 33'ü (% 50,8) kadın ve 32'si (%49,2) erkek idi. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan gözlerin 21'i (%28,8) psödofoak idi. Ranibizumab tedavi öncesi, hastaların çekilen FA bulgularına göre 45 gözde (%61,4) okült, 23 gözde (%31,8) klasik ve 5 gözde (%6,8) fibrovasküler PED lezyonu mevcuttu (Şekil 1).

İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanmadan önce, tüm gözlerin ortalama DEİGK  $0,8 \pm 0,5$  logMAR ünit olarak saptandı. Birinci doz ranibizumab enjeksiyonundan sonra ortalama DEİGK  $0,6 \pm 0,4$  logMAR ünit (ort. 7,7 harf) yükseldi ( $p=0,01$ ). Üçüncü doz ranibizumab enjeksiyonundan sonra ortalama DEİGK  $0,5 \pm 0,4$  logMAR ünit (ort. 8,2 harf artış) olarak saptandı ( $p=0,01$ ). Ortalama DEİGK, altıncı ayın sonunda, ranibizumab enjeksiyonu uygulanmadan önceki görme düzeyine göre ortalama 9,3 harf artış ile anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,04$ ). Ranibizumab enjeksiyonu öncesi ortalama DEİGK değerleri, enjeksiyon tedavisinden sonra takipte yapılan son muayenedeki DEİGK değerleri ile



Şekil 1. Floresein anjiyografi bulgularına göre hastaların lezyon tipi durumu

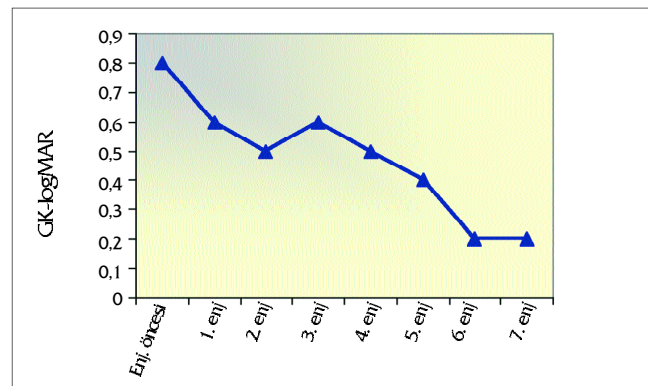
karşılaştırıldığında, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,001$ ) (Şekil 2). Final DEİGK'de, enjeksiyon öncesine göre ETDRS eşeli ile ortalama 10 harf artış sağlanmıştır (Şekil 3, Şekil 4). Lezyon tipine göre final DEİGK'de, enjeksiyon öncesine göre klasik lezyonda ortalama 9,6 harf, okült lezyonda ortalama 9,5 harf ve fibrovasküler PED lezyonunda ortalama 9,3 harf artışı sağlanmıştır. Lezyon tipine göre subgruplar arasında yapılan karşılaştırmada, görme artışı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Altmış beş hastanın 73 gözüne toplam 290 intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulandı (Şekil 5). İntravitreal ranibizumab enjeksiyon uygulamasının neden olduğu major oküler komplikasyon (endoftalmi, retina dekolmanı, katarakt, glokom vb.) görülmedi. Takip süresince tüm gözlerde GİB değişimi normal sınırlarda (10-21 mmHg) saptandı. Uygulamaya bağlı olarak altı gözde (%8) subkonjonktival hemoraji görüldü. Yirmi aylık çalışma periyodu süresinde, ilaca bağlı miyokard enfarktüsü, serebral enfarktüs (SVO), tedavi gerektirecek hipertansiyon vb. gibi sistemik komplikasyon görülmedi.

## Tartışma

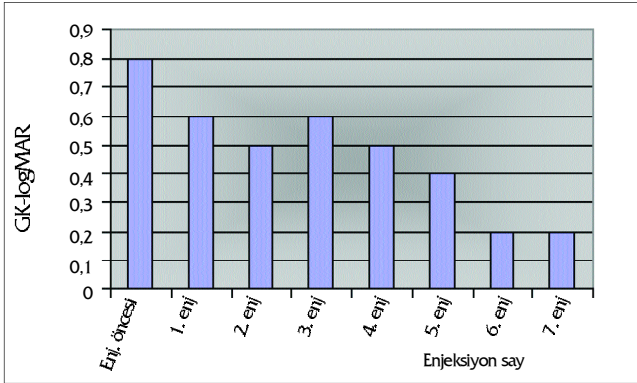
YBMD ikincil gelişen KNV'li hastalarda, ranibizumab tedavisinin erken dönem sonuç analizinde, hastalarımızda intravitreal ranibizumab uygulaması ile görme kaybının engellenmesi yanında ortalama görme keskinliği düzeyinde iyileşme olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, ranibizumab enjeksiyon uygulamasını takiben görme düzeyinde iyileşme ve artış olduğu saptanmıştır. Görme fonksiyonlarındaki iyileşmenin, uygulanan enjeksiyon sayısı ile arttığı tespit edilmiştir.

Ranibizumabın tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için çok sayıda randomize, kontrollü, çift kör klinik çalışmalar yapılmıştır. 2006 yılında yayınlanan MARINA çalışmasında 176 minimal klasik veya okült tip KNV'li ol-

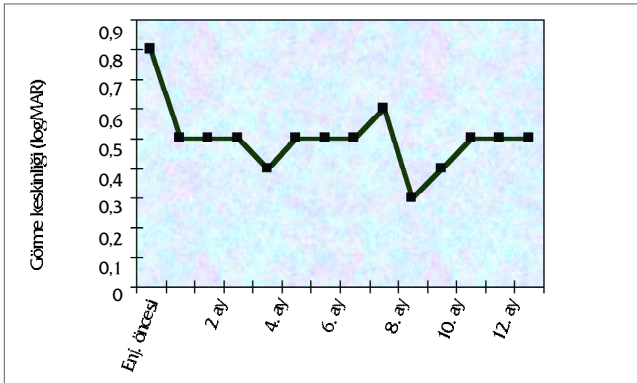


Şekil 2. Ranibizumab enjeksiyonu sonrası hastaların görme keskinliği (logMAR) düzeyindeki değişim

guda aylık intravitreal olarak uygulanan ranibizumabın 0,3 mg ve 0,5 mg'lık dozları ile sham (plasebo) enjeksiyonları karşılaştırılmıştır. İkinci yıl sonunda 0,3 mg, 0,5 mg ve plasebo kontrol grubunda üç sıradan daha az görme kaybı sırasıyla %92, %90 ve %52,9 bildirilmiş olup ranibizumab enjeksiyonu yapılan grupta, plasebo kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca iki yılın sonunda üç sıra ve üzeri görme artışı 0,3 mg ve 0,5 mg'lık ranibizumab grubu ile kontrollerde sırası ile %26, %33 ve %3,8 olarak saptanmıştır<sup>14</sup>. MARINA çalışmasının iki yıllık sonuçları incelendiğinde, görme prognozu için en önemli belirleyicilerin başlangıç EİGK, KNV büyüklüğü ve hasta yaşı olduğu saptanmıştır. Diğer büyük faz III araştırması olan ANCHOR çalışmasında ise 432 baskın klasik tip KNV'li hastada intravitreal 0,3 mg veya 0,5 mg'lık ranibizumabın aylık enjeksiyonları, fotodinamik tedavi (FDT) monoterapi ile karşılaştırılmış ve bir yıllık takip sonunda üç sıradan daha az kayıp gruplarda sırası ile %94, %96 ve %64 olarak saptanmıştır. Üç sıra ve üzeri görme artışı ise 0,3 mg ve 0,5 mg'lık ranibizumab enjeksiyonları ile FDT



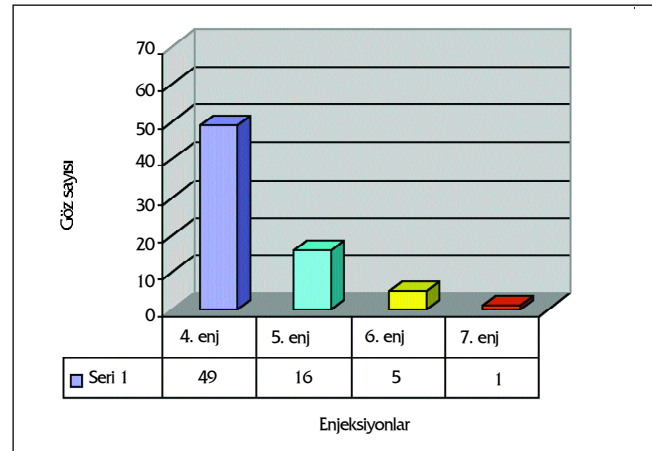
**Şekil 3.** Ranibizumab enjeksiyon uygulamasından sonra, uygulamadan önceki duruma göre görme keskinliğindeki artış ya da stabilizasyon izlenmektedir



**Şekil 4.** İlk doz ranibizumab monoterapi enjeksiyonundan sonra görme keskinliğindeki artış izlenmektedir. Görme artışının ilk 3 doz paket uygulamadan ve tekrar enjeksiyonlardan sonra stabil seyrettiği ve tekrar enjeksiyonlardaki görme artışı görülmektedir

gruplarında sırasıyla %35,7, %40,3 ve %5 olarak saptanmış ve hem görmenin stabilizasyonu hem de görme artışı yönünden ranibizumab uygulanan hastalar, FDT monoterapi uygulananlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.<sup>15</sup> Tedavi sıklığının azaltılması amaçlanarak yapılan randomize, çift kör, kontrollü, çok merkezli bir araştırma olan PIER çalışmasında, tüm olgulara ilk üç ay içerisinde standart aylık enjeksiyonlar yapılmış, daha sonra bir kısmında uygulama sıklığı üç ayda bir indirilmiştir. Bir yıllık takip süresinin sonunda standart aylık enjeksiyon yapılan grubun aksine, seyrek enjeksiyon yapılan grupta ilk üç ayda kazanılan görme artışının korunamadığı gözlenmiştir.<sup>15</sup>

Çalışmamızda, yapılan son muayenede hastalar toplu olarak değerlendirildiğinde, görme keskinliğinde ortalama 10 harf artış sağlanmıştır. Ranibizumab tedavisi ile son muayenede %86,6 oranında görme artışı ya da stabilizasyon sağlanmıştır (%64,6 gözde ortalama 2,6 sıra artış, %22 gözde stabilizasyon). MARINA<sup>14</sup> çalışmasında, 12. ayda 0,5 mg aylık ranibizumab uygulaması ile ortalama 7,2 harf artışı olduğu saptanmış ve 12. ayda %95 oranında görme artışı ya da stabilizasyon sağlanmıştır. ANCHOR çalışmasında 12. ayda 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu ile 15 harften az görme kaybı %96 oranında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 15 harften az görme kaybı %93,3 oranında saptanmıştır.<sup>15</sup> Çalışmamızda lezyon tipine göre yapılan subgroup analizinde, son muayenede 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu ile 15 harften az görme kaybı sırasıyla klasik lezyon %92,0, okült lezyon %95,9 ve fibrovasküler PED %80 oranında saptanmıştır. PIER çalışmasında 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu (uygulanan enjeksiyon programı çalışmamız ile benzer) ile 15 harften daha az kayıp olguların %90,2' sinde saptanmıştır. Aynı çalışmada 12. ayda %97 oranında başarı (artış ve/veya stabilizasyon) elde edilmiştir.<sup>16</sup> Bizim çalışmamızın MARINA, ANCHOR ve PIER çar-



**Şekil 5.** İlk üç ranibizumab enjeksiyon seansından sonra takipte tekrar enjeksiyon sayısı ve göz ilişkisi gösterilmiştir



lişmalarında farklı tarafı, FA bulgularına göre tüm lezyon tiplerinin dahil edilmesidir. Wykrota ve ark.<sup>17</sup> çalışmalarında 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu (ilk üç ay aylık enjeksiyon, tekrar gerekli durumlarda uygulama) ile ortalama görme keskinliğinde 12,4 harf artış sağlamışlardır. ETDRS kartlarına göre 15 harften daha az kayıp hastaların %93,2'inde bulunmuştur. Şengül ve ark.'ları<sup>18</sup> 58 göze 287 intravitreal ranibizumab enjeksiyonu (ilk üç ay aylık enjeksiyon, tekrar gerekli durumlarda uygulama) sonrası 12. ayda %44,8 gözde 5 harf ve üzeri artış, %48,3 gözde görme keskinliğinde stabilizasyon olduğunu saptamışlardır.

MARINA ve ANCHOR çalışmalarının ilk yılında 0,5 mg ranibizumab ile myokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay (inme) oranları kontrol grubuna göre biraz daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle üretici firma 0,5 mg ranibizumab tedavisi ile serebrovasküler olay riskinin özellikle daha önce serebrovasküler olay geçirmiş hastalarda artabileceğini vurgulamıştır.<sup>14,15</sup> Sorensen ve ark.'ları<sup>19</sup> 647 göz ile yaptıkları çalışmalarında, KNV'li SRNM tanısıyla intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan hastaları iki yıllık periyod süresinde takip etmişlerdir. Ranibizumab enjeksiyon tedavisi ile başlangıç ve final DEİGK arasında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu saptamışlardır. Bununla birlikte hastaların görme düzeyinin altıncı ve 12'nci aylarda stabil seyrettiğini belirtmişlerdir. Takip periyodu içerisinde bir gözde katarakt, bir gözde retina dekolmanı ve bir gözde koroid dekolmanı geliştiğini bildirmişlerdir. Hastalarında herhangi bir sistemik komplikasyon izlenmemiştir. Çalışmamızda lokal uygulama ile hastalarımızın %8'inde subkonjonktival hemoraji gelişti, bunun dışında önemli bir komplikasyon görülmemiştir. Sistemik açıdan enjeksiyon uygulamasını bıraktıracak komplikasyon izlenmemiştir.

KNV'li SRNM hastalarında aylık intravitreal ranibizumab uygulaması ile erken dönemde görme düzeyi ya stabil seyretmekte ya da artış izlenmektedir. Uzun dönem takipte hastalarda aylık enjeksiyon uygulamaları ile ilgili sıkıntılar görülebilmektedir. Uzun dönem de aylık ranibizumab enjeksiyon uygulamasından kaçınan hastalarda stabil seyreden lezyonun ya da görme düzeyinin nasıl bir seyir göstereceği merak edilen bir sorudur. Uzun dönem takipte lezyonun kaçınıcı enjeksiyondan sonra tamamen stabil kalacağı ya da bu hastaların yaşam boyunca intravitreal enjeksiyona bağımlı mı kalacağı, üzerinde halen çalışılan bir konudur. MARINA ve ANCHOR çalışmalarının son verilerinde, 12 ve 24 ay boyunca aylık ranibizumab enjeksiyonuna rağmen yeni KNV gelişim oranı hesaplanmıştır. Her iki çalışmada da 12 ve 24 ay süresince aylık ranibizumab enjeksiyonu uygulanan ve sham (plasebo) ya da FDT uygulanan gözler arasında yeni KNV gelişim oranında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.<sup>20</sup> Eksüdatif SRNM te-

davisinde tüm gelişmelere rağmen halen güncelliğini koruyan ve aydınlatılması gereken kısımlarının olduğu bilinen bir gerçektir.

Ranibizumab enjeksiyonu ile hastalarımızda kısa dönemde başarı sağlanmış olması tedavinin etkinliğini tam olarak yansıtmamaktadır, uzun dönemde ne gibi sonuçlar alınacağı halen tam olarak net değildir. Çalışmamızda, YBMD ikincil gelişen KNV'li hastalarda ranibizumab monoterapi uygulamasının etkinlik ve güvenilirliğinin daha doğru olarak değerlendirilebilmesi için devam etmekte olan çalışmamızın uzun dönem sonuçları yol gösterici olacaktır.

Sonuç olarak, çalışma sonuçları göz önüne alındığında YBMD hastaları çok iyi takip edilmesi gereken hastalardır. İntravitreal ranibizumab tedavisi, görme düzeyi çok düşük noktalardan başlasa dahi, görme artışı vaat eden bir tedavi uygulamasıdır. Görme seviyesi daha iyi olan hastalarda son görme düzeyi daha iyi noktalara taşınmaktadır. Ranibizumab tedavisinde ilk üç doz uygulama çok etkilidir. Üçüncü dozdan sonra yapılan tekrar dozlarda görmenin stabil seyrettiği ya da daha iyi seviyelere ulaştığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda, ilk üç doz çok etkili olmuş ve görme keskinliğinde ortalama 8,2 harf artış sağlanmıştır. Ancak bu hastalarda ikinci üçlü uygulama paketi ile devam edildiği takdirde, ilk üçlük paket kadar olmasa bile, görmede hala ortalama 1,8 harf kadar bir artış sağlanabileceği görülmektedir. Bu anlamda, hastalara ilk üç seans tamamlanması mutlaka sağlanmalı, ama ikinci üçlük paketin de uygulanması ile daha fazla bir görme keskinliği artışı olabileceği de akılda tutulmalıdır. Hastaların takibinde, uygulamaların devamı açısından tıbbi kriterlerin yanı sıra, ekonomik nedenlere bağlı olarak ya da hastanın tercihlerine bağlı olarak tedavinin devamına karar verilmesi de gerekebilmektedir. Kimi hastalar örneğin, başka enjeksiyon yaptırmak istemiyorum ya da bu görme bana bu şekilde yeter gibi gerekçeler ile enjeksiyonları belli bir noktada yeterli görebilmektedirler. Bu nedenle bu hastaları ilk tedaviye alırken başlangıçta, ileriki tedavi ve kontrol süreçleri hakkında hem kendisi hem de çevresini aydınlatmak, tedavi sürecinin daha kabul edilebilir koşullarda devam etmesini sağlayabilir.

Ranibizumab tedavisi erken dönemde tatminkar sonuçlar vermektedir ve bu hastalık grubunda görme artışı vaat edebilecek tedavi yöntemi olarak görünmektedir. Fakat uzun dönemde nasıl sonuçlar alınacağı halen net olarak bilinmemektedir. Çalışmamızın devamı olarak uzun dönem takip ile ilgili hasta veri kayıtlarımız devam etmektedir. Bu hastalıkta tedavi seçeneklerimizin kısıtlılığı, hastaların olumsuz yaşam kalitesi ve psikolojik durumu göz önüne alınarak olguların takip ve tedavilerinin devam edilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

## Kaynaklar

1. Schmidt-Erfurth U, Prunte C. Management of neovascular age-related macular degeneration. *Retinal and Eye Research*. 2007;26:437-51.
2. Cheng CL, Saw SM, Pang CE, Chee C. Age-related macular degeneration in Singapore. *Singapore Med J*. 2009;50:126-31.
3. Hazin R, Freeman PD, Kahook MY. Age-related macular degeneration: a guide for the primary care physician. *J Natl Med Assoc*. 2009;101:134-8.
4. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The international ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*. 1995;39:367-74.
5. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase I and II study. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1177-87.
6. Klein R, Klein BE, Jensen SC et al. The five year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104:7-21.
7. Green WR, Wilson DJ. Choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1986;93:1169-76.
8. Klein R, Klein BEK, Linton KP. The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking 1993. *Am J Epidemiol*. 1993;137:190-200.
9. Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:514-20.
10. Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials: TAP report. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1329-45.
11. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:1242-57.
12. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz M, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2005;112:1048-53.
13. Krzystolik MG, Afsari MA, Adamis PA et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:338-46.
14. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al (MARINA Study Group). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
15. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al (ANCHOR Study Group). Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-44.
16. Regillo DC, Brown DM, Abraham P et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:239-48.
17. Wykrota H, Gierak-Lapifjska A, Trzciakowski K, Gajdzik-Gajdecka U. Ranibizumab for treatment of exudative age-related macular degeneration-own experience. *Klin Oczna*. 2007;109:402-9.
18. Şengül A, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, Rasier , Şenel A, Bahçecioğlu H. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna ikincil gelişen koroid neovaskülarizasyonlarında intravitreal ranibizumab tedavi sonuçlarımız. *Ret-Vit*. 2010;18:143-8.
19. Sorensen TL, Kamp H. Intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Ugeskr Laeger*. 2010;172:1685-9.
20. Barbazetto IA, Saroj N, Shapiro H, Wong P, Ho AC, Freund KB. Incidence of new choroidal neovascularization in fellow eyes of patients treated in the MARINA and ANCHOR trials. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:939-46