



Yaş Tıp Maküla Dejenerasyonunda İntravitreal Ranibizumab Tedavisi

Intravitreal Ranibizumab Therapy in Wet Type Macular Degeneration

Hüseyin Dündar*, Hasan Altınkaynak**, Can Kocasarıç**, Leyla Hazar**, Kemal Yüksel**, Ahmet Taylan Yazıcı**

*Ergani Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

**Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna (YBMD) sekonder gelişen koroidal neovaskülarizasyon (KNV)'nin tüm tiplerinde intravitreal ranibizumab (İVR) tedavisinin etkinliği ve güvenliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Daha önce tedavi görmemiş neovasküler YBMD'li, İVR enjeksiyonu uygulanan ve en az 12 ay takip edilen 92 hastanın 94 gözü çalışmaya alındı. Hastaların tedavi öncesi ve tüm kontrollerinde düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) ölçümü, ösement ve fundus muayenelerini içeren genel oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Enjeksiyon sayısı ve yıllık kontrol sayısı değerlendirildi. Florescein anjiyografi (FFA) ile lezyon boyutu, yerleşim yeri ve tipi değerlendirildi. Tedavi ile lezyon boyundaki değişim ve OKT'de ölçülen merkezi maküla kalınlığı (MMK), fovea kalınlığı (FK) karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama yaşı $69,1 \pm 11,0$ yıl olan hastaların 36'sı (%39,1) kadın 56'sı (%60,8) erkekti. Ortalama takip süresi $14,6 \pm 3,44$ (12-25) ay, ortalama enjeksiyon sayısı ise $4,9 \pm 1,81$ (3-12) idi. Yıllık ortalama kontrol sayısı ise $9,2 \pm 1,02$ (8-12) idi. Yirmi iki (%23,4) hastada 3 enjeksiyon yeterliyken diğer hastalara ek enjeksiyonlar gerekti. Hastaların DEİGK de ortalama 12,1 harf artışı görülürken %89,5 hastamızda görmede azalma veya değişiklik görülmedi. Tedavi öncesi FFA ile ölçülen lezyon boyutu $3,27 \pm 0,95$ μm iken tedavi sonrası $2,72 \pm 1,15$ μm idi ($p=0,006$). On (%10,6) olguda sızıntı son kontrolde hala devam etmekteydi. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası tüm kontrollerde MMK ve FK karşılaştırıldığında anlamlı azalma tespit edildi.

Sonuç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna sekonder gelişen KNV tiplerinin tümünde İVR tedavisi etkin ve güvenlidir. Esnek doz aralığının hasta uyumunu arttırdığını ve anatomik ve fonksiyonel başarı sağladığını düşünmekteyiz. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 356-60)

Anahtar Kelimeler: Florescein anjiyografi, optik koherans tomografi, ranibizumab, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

Summary

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of intravitreal ranibizumab treatment in all types of choroidal neovascularization that developed secondary to age-related macular degeneration.

Materials and Methods: We enrolled ninety-four eyes of 92 patients with previously untreated neovascular age-related macular degeneration who underwent intravitreal ranibizumab injection and were followed for at least 12 months. All of the patients underwent a complete examination, including best-corrected visual acuity (BCVA) (Snellen), biomicroscopy, and dilated fundus examination at preoperatively and postoperative follow-up visits. Number of injections and frequency of follow-up visits per year were evaluated. Size, location, and type of the lesions were evaluated by fluorescein angiography (FA). Pre- and postoperative changes in lesion size, central macular and foveal thickness measured by OCT were compared.

Results: A total of 92 patients (36 women and 56 men) with a mean age of 69.1 ± 11.0 years were evaluated. Mean follow-up time was 14.6 ± 3.44 (12-25) months, and mean number of injections was 4.9 ± 1.81 (3-12). The average annual number of follow-up visits was 9.2 ± 1.02 (8-12). Patients' mean best-corrected visual acuity increased by 12.1 letters. The lesion size was 3.27 ± 0.95 μm at pre-treatment period and improved to 2.72 ± 1.15 μm in post-treatment period measured by FA ($p=0.006$). Leakage was still detected in ten patients at final follow-up visit. Statistically significant decrease in macular and foveal thickness was recorded in all post-treatment measurements compared to pre-treatment ones.

Conclusion: Intravitreal ranibizumab treatment is efficient and safe in all types of choroidal neovascularization that develops secondary to age-related macular degeneration. Flexible dosing interval increases the patient compliance and anatomical and functional success rate. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 356-60)

Key Words: Fluorescein angiography, optical coherence tomography, ranibizumab, age-related macular degeneration

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hüseyin Dündar, Ergani Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Tel.: +90 506 620 73 50 E-posta: hsyndndr@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 16.11.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.04.2014

Giriş

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) 50 yaşın üzerinde yaygın olarak görülen geri dönüşümsüz, ciddi santral görme kaybıyla sonuçlanan makülayı etkileyen bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde ortalama beklenen yaşam süresinin uzaması ile birlikte YBMD sıklığı giderek artmaktadır.^{1,2}

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu prevalansı %1,2-%1,7 olarak bildirilmiştir.^{3,4} On beş yıllık süre içerisinde hastalık prevalansının ikiye katlanacağı öngörülmektedir.⁵ Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, temel olarak olguların %90'lık kısmını oluşturan kuru tip YBMD ve %10'luk kısmı kapsayan ancak yasal körlüklerin %80'inden sorumlu yaş tip YBMD olarak iki alt gruptan oluşmaktadır.⁶

Yaş tip KNVM için 1990'lı yıllarda tek tedavi seçeneği olan lazer fotokoagülasyon (LFK), tüm lezyonlarda başarı şansı %15 olarak bildirilmiştir. Ancak en sık yerleşimli tip olan subfoveal tipte geri dönüşsüz fotoreseptör hasarı ve santral skotom oluşabilmektedir.⁷ Fotodinamik tedavi ise retina damarlarına hasar vermeden KNV'yi tıkayarak görme keskinliğinde stabilizasyon sağlamaktadır.⁸

Son yıllarda ise KNVM'lerin tedavisinde normal retinayı etkilemeden anormal damarların hedef alındığı yeni tedavi modaliteleri üzerinde çalışılmış ve KNVM patogenezinde neovaskülaizasyonla birlikte vasküler geçirgenlikte artış ile retina ve altında sıvı birikiminde anahtar rol oynadığı bildirilen vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) bloke etme fikri ortaya atılmıştır.⁹ Ranibizumab VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe ederek etki eder. VEGF damar endotel hücreleri için selektiftir ve anjiyogenezi başlatır. VEGF-A iskemik ve inflamatuvar hastalıklardaki patolojik anjiyogenezde önemli rol oynamaktadır. Patolojik oküler neovaskülarizasyonda sorumlu izoform VEGF165'dir. VEGF inhibitörü olan ranibizumab monoklonal bir antikordur ve tüm retina katlarına penetrasyonu iyidir.¹⁰

Giderek sıklığı artan ve görmeyi ciddi şekilde bozan YBMD'de henüz etkili, patolojiyi ortadan kaldıracak bir tedavi yöntemi yoktur. Mevcut tedaviler görme keskinliğini koruma yönündedir. Yeni tedavi arayışları ise hızla sürmektedir. Çalışmamızın amacı YBMD'nine sekonder gelişen KNV'nin tüm tiplerinde intravitreal olarak uygulanan ranibizumab tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Retina bölümüne Mayıs 2010 ile Mayıs 2012 tarihleri arasında başvuran, daha önce tedavi görmemiş neovasküler YBMD'li intravitreal Ranibizumab (İVR) enjeksiyonu ile tedavi edilen en az 12 ay takip edilen, hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Tüm hastaların aydınlatılmış onam formu ile onayları alındı. Çalışma gözünde görme kaybı başka bir retinal hastalığa, kornea patolojisine ya da katarakta bağlı olan hastalar, patolojik miyopi, oküler histoplazmosis gibi diğer oküler hastalıklara bağlı gelişen KNV, kontrol altında olmayan sistemik hipertansiyon varlığı ve diyabetik retinopati bulgusu olan hastalar çalışmaya dışı bırakıldı.

Tedavi öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeyi (EİDGK) ETDRS ve snellen eşeli ile alındı, istatistiksel işlemler için test mesafesi ve basamaklar arası mesafe farkından etkilenmeyen Log-MAR eşdeğerine çevrildi. Biomikroskop ile ön segment muayenesi yapıldı, Goldman applanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü ve fundus muayeneleri yapıldı.

Tedavi öncesi bütün hastalara fundus floresein anjiyografi (FFA) (Zeis FF 450 plus®) çekilerek, lezyonun lokalizasyonu, tiplendirilmesi ve lezyon çapı ölçümü yapıldı. Olgular anjiyografik görüntülerine göre baskın klasik, minimal klasik ve okült olmak üzere 3 gruba ayrıldı ve lezyon çapları ölçüldü.

Tedavi öncesi ve kontrollerde Optik Koherans Tomografi (OKT) (Carl Zeiss Meditec Stratus OCT™ MODEL 3000) aynı kişi tarafından çekilerek merkezi maküler kalınlık (MMK), foveal kalınlık (FK) ve subretinal sıvı (SRS) varlığı kaydedildi.

İntravitreal ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Genentech) uygulanması ameliyathane şartlarında yapıldı. Enjeksiyon öncesi göz kapağı ve çevresi temizliği %10'luk povidon-iodin ile yapıldıktan sonra proparakain hidroklorür ile topikal anestezi sağlandı, %5'lik povidon-iodin damla konjontivaya uygulandı ve 3 dakika beklendi. Kapak spekulumu ile göz kapakları açıldıktan sonra, fakik hastalarda limbusun 3,5 mm gerisinden, psodofakik ve afak hastalarda limbusun 3,0 mm gerisinden pars planaya üst temporalden 30-gauge iğne ile 0,5 mg/0,05ml ranibizumab vitreus içine enjekte edildi. Uygulama sonrasında hastalara kinolon grubu topikal antibiyotik tedavisi başlandı ve 1 hafta kullanıldı.

Hastalara birer ay aralarla 3 kez 0,5 mg İVR enjeksiyonu uygulandı. Kontrollerde EDGK'de 5 ve üzerinde harf azalması, OKT'de intra ve/veya subretinal sıvı varlığı, MMK'da artış saptanması, gerektiğinde FFA uygulanan hastalarda aktif KNV saptanması olan olgulara tekrar enjeksiyon uygulandı.

Hastalar enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay ve sonrasında birer aylık aralarla kontrollere çağrıldı. Görme keskinliği ve OKT bulgularında düzelme olduğunda kontroller en fazla 8 hafta aralıklarla olacak şekilde hasta takibe alındı. Tekrar enjeksiyon gereken olgular enjeksiyon sonrası 4 hafta sonra kontrole çağrıldı. Durumunda düzelme varsa tekrar kontrol aralığı uzatılarak takibe alındı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 16.0 for Windows® istatistik paket programı kullanıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası parametrelerin karşılaştırılmasında Paired-Samples t testi kullanıldı. İki den fazla grup arası karşılaştırılmada ANOVA testi kullanıldı. Sonuçlar için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya daha önce tedavi görmemiş YBMD'una sekonder gelişen KNV tedavisi için İVR uygulanan 92 hastanın 94 gözü dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların lezyon özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

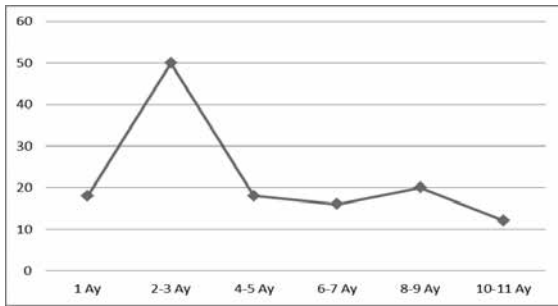
Ortalama takip süresi ise $14,6 \pm 3,44$ (12-25) aydı. Bir yıl içerisinde ortalama kontrol sayısı $9,2 \pm 1,02$ (8-12) iken

takip süresince ortalama enjeksiyon sayısı ise $4,9 \pm 1,81$ (3-12) idi. Yirmi iki (%23,4) hastada takip süresince 3 enjeksiyon yeterliken diğer hastalarda ek enjeksiyonlar gerekti. Onsekiz hastada ise 3 enjeksiyonla kuruma sağlanmayıp 4.ayda ek doz uygulandı bunlardan 8 hastada ise 5. ayda da enjeksiyon gerekti. Bir okült KNV'li hastada tüm takip süresince heray enjeksiyon yapılmasına rağmen OKT ve FFA'da hala sızıntı devam etmekteydi. Aylara göre enjeksiyon sayıları Grafik 1'de gösterilmiştir.

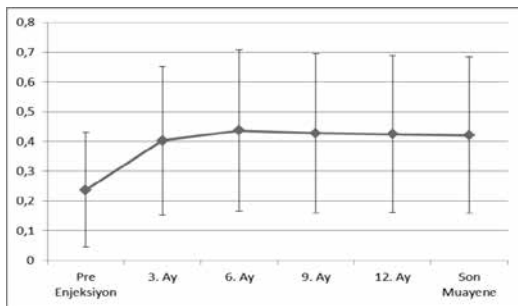
Hastalarımızın tedavi öncesi logMAR'a göre DEİGK $0,73 \pm 0,31$ iken son kontrollerdeki DEİGK $0,49 \pm 0,35$ idi ($p=0,000$, paired samples t test). Göme keskinliği ETDRS ile alındığında ise tedavi öncesi hastalar ortalama $48,2 \pm 15,8$ harf okurken son kontrolde $60,3 \pm 17,9$ harf okumaktaydı. Hastaların tüm kontrollerde DEİGK tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,000$). En yüksek göme keskinliği 6. ayda elde edildi ve 3. ay ile 6. ay arasında DEİGK arasında anlamlı fark ($p=0,018$) varken 3. ay ile 9. ay, 12. ay ve son kontrolde anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ayrıca 6. ay ile 9. ay, 12. ay ve son kontroldeki DEİGK arasında da fark yoktu ($p>0,05$). Grafik 2'de olguların logMAR'a göre görme düzeyi gösterilmektedir. Tablo 3'te olguların harf değişimi verilmiştir.

Hastaların FFA'da lezyon boyutları tedavi öncesi $3,27 \pm 0,95$ (1,70-5,10) μ iken tedavi sonrası $2,72 \pm 1,15$ (1,20-4,89) μ 'du ($p=0,006$). Tüm hastalar ele alındığında 4 (%4,2) hastada lezyon boyutu artarken diğer hastalarda lezyon boyutunun gerilediği görüldü. On (%10,6) olguda sızıntı son kontrolde devam etmekteydi.

Hastalarımızın MMK ve FK değerlerinde tedavi sonrası, tedavi öncesine göre tüm kontrollerde anlamlı azalma tespit ettik ($p<0,05$). Tablo 4'de aylara göre OKT bulguları



Grafik 1. İlk 3 enjeksiyon sonrası enjeksiyon gereksinim zamanları



Grafik 2. Snellen eşeline göre olgulardaki görme düzeyleri

gösterilmiştir. Tedavi öncesi 80 hastada (%85,1) SRS varken tedavi sonrası 20 (%21,3) hastada çeşitli düzeylerde SRS mevcuttu. Çalışmamızda DEİGK'de artış ile lezyon boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif ilişki bulduk. Ancak DEİGK'deki artış ile MMK ve FK değerlerindeki azalma arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulmadık. Çalışmamızın sonucunda OKT parametrelerinin iyileşmesi ile DEİGK'de artmanın paralel olduğunu ancak; OKT'deki iyileşmenin her zaman DEİGK artması ile sonuçlanmadığını gördük.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

Göz sayısı	94
Yaş ortalaması (yıl)	69,10 ± 11,04 (55-100 yıl)
Cinsiyet (K/E)	36/56
Taraf (Sağ/Sol)	52/42
Fakik/Psödo fakik	60/34

Tablo 2. Olguların lezyon özellikleri

Lezyon tipi	Sayı	Yüzde Oran
Okült	40	42,6
Klasik	28	29,8
Minimal Klasik	26	27,7
Lezyon Yeri		
Subfoveal	80	85,1
Jukstafoveal	14	14,9

Tablo 3. Olguların ETDRS eşeline göre harf değişimi

	Göz Sayısı	Yüzde
15 harf ve üzeri kayıp	6	6,30
5-15 harf kayıp	4	4,20
Değişmeyen (-5/+5)	24	25,10
5-15 harf kazanım	18	19,10
15 harf ve üzeri kazanım	42	44,60

Tablo 4. Olguların OKT değerleri

	MMK (μ m)	FK (μ m)
Pre Enjeksiyon	316,36	303,74
3. Ay	225,40	207,34
6. Ay	228,63	206,78
9. Ay	224,46	202,63
12. Ay	222,95	220,63
Son Muayene	228,22	215,71

MMK: Merkezi makiüla kalınlığı, FK: Fovea kalınlığı

Lezyon tipleri kendi aralarında karşılaştırıldığında ise DEİGK değerinde artış, kontrol sayısı ve enjeksiyon sayıları arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$, ANOVA, vpost hoc testi). Hastalarımızın çok azında (%14,9) lezyon yeri jukstafovealdi. Buna rağmen lezyon yerine göre hastalar karşılaştırıldığında enjeksiyon sayısı, kontrol sayısı ve görme artışı bakımından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Takip sürecinde 10 (%10,6) hastada katarakt görülürken 3 (%3,1) hastada tek ilaçla kontrol altına alınan glokom görüldü. Ayrıca 18 (%19,1) hastada çeşitli düzeylerde subkonjonktival hemoraji, 3 (%3,1) hastada hafif düzeyde ön kamara reaksiyonu görüldü. Hiçbir hastada endoftalmi, retina dekolmanı gibi intravitreal enjeksiyonun uygulamasının neden olabileceği major oküler komplikasyonlar görülmedi. Bir (%1,06) hastamızda en son enjeksiyondan 8 ay sonra sağ hemipleji dışında tespit edebildiğimiz arteriotrombotik olay ve sistemik yan etki görülmedi.

Tartışma

Dünyada önemli bir toplum sağlık sorunu ve körlük nedeni olan YBMD'nin önlenmesi ve özellikle ciddi görme kaybına yol açan eksudatif tip YBMD'nin tedavisi için pek çok tedavi geliştirilmiş ve geliştirilmektedir. Günümüzde KNV tedavisi iki temel prensibe dayanmaktadır. FDT ile direkt olarak lezyon, anti-VEGF ajanlar ile de anjiyogenik siklusun tedavisi hedeflenmektedir. FDA onayı almış FDT, intravitreal pegaptanib ve ranibizumab uygulanmakta olan tedavilerdir. Ayrıca tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de off label olarak bevacizumab tedavisi birçok merkezde uygulanmaktadır.

Kullanılan diğer tedavilerde görme seviyesini korumak ana amaç iken ranibizumab tedavisinde ise olguların görme keskinliğinde artma ve bunun 1-2 yıl boyunca korunması önemli bir avantajdır.¹¹

Eksudatif YBMD tedavisi için ranibizumab hakkında bugüne kadar yapılan en geniş ve önemli dört çalışma ANCHOR, MARINA, PIER ve PrONTO çalışmalarıdır.

MARINA ve ANCHOR çalışmalarında aylık enjeksiyonlar ile en iyi fonksiyonel sonuçlar bildirilmektedir.^{12,13} Ancak aylık enjeksiyon hastaların daha sık görülmesini gerektirmekte bu da hem enjeksiyona bağlı komplikasyon oluşma olasılığını artırmakta, hem ekonomik açıdan pahalı olmakta hem de hastanın takip ve tedavilere uyumunu azaltmaktadır. Enjeksiyon sayısını azaltmayı amaçlayan PIER çalışmasında 3 aylık standart yüklemle tedavisinin ardından üç ayda bir enjeksiyon sonuçları incelenmiş ve ilk 3 ayda kazanılan görme fonksiyonunun 1 yıl sonunda korunamaması yeni çalışmaları gündeme getirmiştir.¹⁴

PrONTO çalışmasında ise 3 aylık standart yüklemle tedavisinden sonra görme keskinliği OKT ve FFA bulgularına göre enjeksiyon tekrarlanmış ve birinci yıl sonunda gözlerin %95'inde görme düzeyinin korunduğu, %35'inde en az 15 harf artış olduğu saptanmıştır. İkinci yıl sonunda gözlerin %97'sinde görme düzeyinin korunduğu, %43'ünde en az 15 artış olduğu görülmüştür. İkinci yıl sonunda ortalama 9,9 enjeksiyon yapıldığı ve görme keskinliğinde ortalama 11,1 harf artış saptanmıştır.¹⁵

ANCHOR, MARINA, PIER ve PrONTO çalışmalarının ilk yılında ortalama enjeksiyon sayısı sırasıyla 13, 13, 6 ve 5,5 olarak belirtilmiştir.

Aylık kontroller yapılarak ayarlanabilir doz uygulaması prensibine dayanan PrONTO gibi SUSTAIN çalışmasında 12 aylık takipte ortalama 5,7 enjeksiyon uygulanmış olup ortalama 3 ayın sonunda DEİGK'de 5,8 harf artış görüldüğü 3 ile 6. ay arasında bu artışın 3,6 harfe kadar düştüğü ve 12. aya kadar sabit kaldığı görülmüştür. Tedavi et uzat çalışmalarının amacı ise maküla kuru kalıncaya kadar enjeksiyonlara devam edip takip aralığını uzatmaktır.¹⁶ Hem Pro Re Nata (PRN) hem de tedavi et uzat çalışmalarının amacı enjeksiyon sayısını azaltmaktır. Enjeksiyon sayısını azaltırken kazanılmış fonksiyonel başarının da devam ettirilebilmesi gerekir. Bu amaçla KNV'deki aktivasyonun zamanında yakalanması ve en az sayıda enjeksiyonla en verimli sonucun alınması amaçlanmıştır.

Bizde çalışmamızda esnek doz aralığını uyguladık. İlk 3 ay ayda bir, görme keskinliği, fundus muaynesi, OKT ve eğer çekilmişse FFA bulgularına göre gerektiğinde ek doz uyguladık. Çalışmamızda takip aralığı en fazla 8 hafta olmak üzere hasta durumuna göre 4, 6 veya 8 haftaydı. Olgularımızın DEİGK'de son kontrollerinde 12,1 harf artışı olduğu görüldü. En az 15 harf artışı tespit edilen olguların oranı %44,6 iken 15 harf azalan olguların oranı ise %6,3'tü. Görme düzeyi değişmeyen veya ± 5 harf olan olgu oranı ise %49,1 idi, %89,5 hastamızda görme arttı veya aynı düzeyde kaldı. Çalışmamızda görüldüğü gibi MARİNA, ANCHOR ve PRONTO çalışmalarına benzer harf artışı ve görme korunma yüzdesi elde ettik.

Koçak ve ark.¹⁷ yaptıkları çalışmada 65 hastanın 73 gözüne ilk üç aylık enjeksiyon, tekrar gerekli durumlarda uygulama şeklinde ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. Ranibizumab uygulanmadan önce görme keskinliği ortalama $0,8 \pm 0,5$ logMAR, son yapılan muayenede $0,6 \pm 0,4$ log-MAR olarak ölçülmüş ve görme keskinliği artışı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Turgut ve ark.¹⁸ yaptığı çalışmada ise hastaların görme keskinliği ortalamaları log-MAR'a göre tedavi öncesi $1,27 \pm 0,68$, tedavi sonrası 3. ayda $1,07 \pm 0,48$, 6. ayda $1,04 \pm 0,45$ idi. Ortalama görme keskinliği üçüncü aydan başlayarak anlamlı şekilde artmıştır. Bizde çalışmamızda, hastalarımızda literatürle uyumlu olarak tedavi öncesi DEİGK $0,73 \pm 0,31$ logMAR, son kontrollerde ise DEİGK $0,49 \pm 0,35$ bulduk. Çalışmamızda en yüksek DEİGK 6.ayda görülürken, tüm kontrollerde DEİGK'de tedavi öncesine göre anlamlı fark vardı.

Ülkemizde Aslankara ve ark.¹⁹ 9, 6 aylık takipte ortalama 3,6 enjeksiyon sayısı bildirirken Ünlü ve ark.²⁰ ise 16,6 aylık takipte ortalama 4,6 enjeksiyon sayısı ve son kontrolde enjeksiyon öncesine göre 2,2 harf artışı olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise ortalama enjeksiyon sayısı 4,9 iken ortalama takip sayısı yıllık 9,2 idi. Çalışmamızda ortalama 12,1 harf artışı tespit edildi. Yukardaki çalışmalardan biraz daha fazla artış tespit etmemizin sebebi enjeksiyon sayımızın ve kontrol sayımızın biraz daha fazla yüksek olmasından kaynaklanabilir.

Bir çok çalışmada ilk 3 enjeksiyonun bazı hastalarda yeterli olduğu bazı hastalarda da ek dozlar gerektiği bildirilmiştir. Fusion çalışmasında %64,7 hastada ilk 3 enjeksiyondan sonra

ek enjeksiyonlar gerektiği bildirilmiştir.²¹ Aries ve ark.'nın²² yaptığı çalışmada ise %40 hastada ilk 3 enjeksiyonun yeterli olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da yukardaki çalışmalara benzer sonuçlar elde ettik. Yirmi iki (%23,4) hastada takip süresince 3 enjeksiyon yeterlikten diğer hastalarda ek enjeksiyonlar gerekti. Bir hastamızda takip süresince (12 ay) tüm kontrollerinde İVR enjeksiyonu uygulanmasına rağmen sızıntı hala devam etmekteydi. Tüm hastalar ele alındığında 10 (%10,6) hastada son kontrolde OKT ve FFA'da hala sızıntı devam etmekteydi. Yukarda da anlatıldığı gibi tüm hastalarda ilk 3 enjeksiyon yeterli olmayabilir iken her ay uygulama da her hasta için gerekli değildir.

Çok merkezli 513 hastanın 12 aylık sonuçlarının değerlendirildiği faz 3 bir çalışma olan SUSTAIN çalışmasında MMK'da 3. ayda tedavi öncesine göre 101,1 µm azalma 12. ayda ise 91,5 µm azalma olduğu bildirilmiştir.¹⁶ Benzer şekilde çok merkezli faz 3 bir çalışma olan EXCITE çalışmasında ise 12. ay sonunda başlangıç değerine göre 0,3 mg ranibizumab ile 96,0 µm, 0,5 mg ranibizumab ile 105,6 µm ve heray uygulanan 0,3 mg ranibizumab ile de 105,3 µm azalma tespit edilmiştir.²³ Aslankara ve ark.¹⁹ tedavi öncesinde FK ortalama 399,1±119,2 µm, tedavi sonunda ise 335,1±125,7 µm bulunduğu ve tedavi öncesine göre 64 µm azalma saptandığı rapor edilmiştir. Bizde çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tedavi öncesi MMK'nı 316,36 µm, tedavi sonrası son kontrolde ise 228,22 µm, FK ortalamasını ise tedavi öncesi 303,74 µm, tedavi sonrası son kontrolde ise 215,71 µm tespit ettik. Tüm kontrollerde tedavi öncesine göre anlamlı fark varken tedavi sonrası kontroller arasında ise fark yoktu.

Arias ve ark.'nın²² esnek rejim ile uyguladıkları ranibizumab tedavisinin 1 yıllık sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında KNV boyutunun tedavi öncesine göre anlamlı olarak değiştiğini bildirmektedirler. Bu çalışmada tedavi öncesi KNV alanı 5,45 mm² iken tedavi sonrası 5,05 mm²'ye gerilediği rapor edilmiştir. You ve ark.²⁴ ise tüm KNV tipleri ele alındığında tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında lezyon büyüklüğü arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda tedavi öncesi lezyon büyüklüğünü 3,27±0,95 (1,70-5,10) mm², tedavi sonrası ise 2,72±1,15 (1,20-4,89) mm² bulduk (p=0,006). Bizde Arias ve ark.²² gibi tüm hastaları ele aldığımızda ve alt grupları incelediğimizde de hem klasik tipte hem de okült tipte lezyon boyutunda gerileme olduğunu ve bu gerilemenin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna sekonder gelişen KNV tiplerinin tümünde İVR tedavisi etkin ve güvenlidir. Tedavi ve kontrol aralığının ne olacağı hala, KNV'li hastalarda kesin değildir. Uzun süre takip gerektiren bu hastalarda esnek rejimin hastanın takip ve tedavi uyumunu arttırdığını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

- Cruischshanks KJ, Hamman RE, Klein R, Nondahl DM, Shetterly SM. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. The Colorado-Wisconsin Study of Age-Related Maculopathy. Arch Ophthalmol. 1997;115:242-50.
- Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2004;37:486-95.
- Vingerling JR, Dielemans I, Hoffmann A et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam study. Ophthalmology. 1995;12:205-10.
- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye study. Ophthalmology. 1995;102:1450-60.
- Bressler SB. Defining the prevalence of AMD and Investigating Racial Differences Prevalence rates and racial differences in AMD can help guide the development of screening treatment policies. Retina Today. 2007;5:10.
- 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.
- Messmer KJ, Abel SR. Verteporfin for age-related macular degeneration. Ann Pharmacother. 2001;35:1593-8.
- Meyer CH, Lapolice DJ, Fekrat S. Functional changes after photodynamic therapy with verteporfin. Am J Ophthalmol. 2005;139:214-5.
- Lin RC, Rosenfeld PJ. Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. Int Ophthalmol Clin. 2007;47:117-37.
- Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, 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.
- Arias L, Ruiz-Moreno JM, Gómez-Ulla F, Fernández M, Montero J. A 1-year retrospective review of ranibizumab for naive nonsubfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Retina. 2009;29:1444-9.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology. 2009;116:57-65.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355:1419-31.
- Regillo CD, Brown DM, Abraham Pet 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.
- Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. Am J Ophthalmol. 2009;148:43-58.
- Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. Ophthalmology. 2011;118:663-71.
- Kocak N, Kaya M, Selver ÖB, Ayhan Z, Kaynak S. Koroid neovaskülarizasyonunda ranibizumab monoterapisinin erken dönem sonuçları. Turk J Ophthalmol. 2011;41:10-5.
- Turgut B, Kasar K, Can NB, Çeliker Ü. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonu Sonuçlarımız. Ret-Vit. 2012;20:27-30.
- Aslankara H. Öner HE, Yaman A, Ergin MH, Saatci AO. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu. Ret-Vit. 2010;18:134-8.
- Ünlü N, Acar MA, Üney G, Hazırolan D, Altıparmak EU. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Anti-VEGF Tedavisinde Rekürrens Zamanı. Ret-Vit. 2012;20:22-6.
- Monés J, Biarnés M, Trindade F, Casaroli-Marano R. FUSION regimen: ranibizumab in treatment-naïve patients with exudative age-related macular degeneration and relatively good baseline visual acuity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012;250:1737-44.
- Arias L, Roman I, Masuet-Aumatell C, et al. One-year results of a flexible regimen with ranibizumab therapy in macular degeneration. Retina. 2011;31:1261-7.
- Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. Ophthalmology. 2011;118:831-9.
- You JY, Chung H, Kim HC. Evaluation of changes in choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration after anti-VEGF therapy using spectral domain optical coherence tomography. Curr Eye Res. 2012;37:438-45.