

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun yaş tipinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonun etkinliğinin araştırılması

To evaluate the efficacy of intravitreal ranibizumab injection in wet type age-related macular degeneration

Müslüm TOPTAN¹ , Ahmet SATICI² , Ayhan SAĞLIK¹ 

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

² Özel Ataköy Göz Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Öz.

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun yaş tipinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonun etkinliğinin araştırılması.

Materyal ve Metod: Haziran 2009 ile Haziran 2011 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tanısıyla intravitreal ranibizumab uygulanan ve en az 12 ay izlenen 60 hastanın 60 gözü retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara ranibizumab tedavisi öncesi ve sonrası her kontrolde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü ve detaylı oftalmolojik muayene yapılmıştır. Tedavi öncesi hastaların renkli fundus fotoğrafları ve fundus florescein anjiyografi çekimleri yapılmıştır. Daha sonra fundus florescein anjiyografi çekimleri 2 ayda bir gerçekleştirilmiştir. Tedavi şeması olarak ilk 3 ay, ayda bir kez ranibizumab intravitreal olarak uygulanmıştır. 3. aydan sonra en az bir Snellen sırası görme azalması olan, intraretinal veya preretinal hemorajisi bulunan, fundus florescein anjiyografide orta derece veya artmış sızıntısı olan olgularda koroid neovaskülarizasyonu aktif olarak kabul edilmiş ve tedavi tekrarlanmıştır. Hastalar her ay kontrole çağrılmıştır. Tedavi sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, ranibizumab enjeksiyon sayısı araştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 72.0±7.13 (56-84) idi. Olguların % 53 ü kadın, % 47 si erkek idi. Ortalama takip süresi 16.81±7.34 (12-30) ay idi. Hastaların fundus florescein anjiyografide bulgularına göre 60 gözün 32 (% 53) sinde gizli tip, 20 (% 33) sinde baskın klasik tip ve 8 (% 13) inde minimal klasik tip koroid neovaskülarizasyon saptanmıştır. Tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalama logMAR değerleri 0.67±0.29 iken tedavi sonrası 12. ayda 0.59±0.30 olarak saptanmıştır. Gözlerin % 83 ünde görmenin aynı kaldığı veya arttığı saptanmıştır. 3 logMAR sırası ve üzeri kazanımı olan 10 (% 16,6) hasta, 3 sıradan az kazancı olan 16 (% 26,6) hasta, 3 sıradan az kaybı olan 7 (% 11,6) hasta, 3 sıradan fazla kaybı olan 3 (% 5) hasta olduğu saptanmıştır. Ranibizumab uygulanan gözlerde görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (p < 0.01). Lezyon tipine göre gruplar arasında görme artışı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (p > 0.05). Takip süresi boyunca ortalama 4.54±1.32 intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Enjeksiyon sonrası 1. günde 2 gözde GIB değerlerinin 40 mmHg'nin üzerinde olduğu saptanmış olup bir hastada akut açı kapanması glokomu, 2 gözde üveitik reaksiyon görülmüştür. Hastalarımızın hiçbirinde sistemik yan etkiye rastlanmamıştır.

Sonuç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun yaş tipinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile görme keskinliği artmıştır. Sabit uygulama aralığından farklı olarak hastalığın aktivasyon bulgularına göre tedavi uygulanması maliyet bakımından daha yararlı olacaktır. Gerekliğinde tekrarlanan ranibizumab enjeksiyonu her ay uygulananlara göre ilaca ve enjeksiyona bağlı yan etkileri azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ranibizumab, Maküla dejenerasyonu, Neovaskülarizasyon.

Abstract

Background: To evaluate the efficacy of intravitreal ranibizumab injection in wet type age-related macular degeneration.

Material and Methods: Sixty eyes of 60 patients treated with intravitreal ranibizumab injection for wet type age-related macular degeneration that were followed up for at least 12 months were evaluated retrospectively between June 2009 with June 2011 in Harran University Medical School Ophthalmology Department. Before and after ranibizumab treatment, in each control, measurement of best-corrected visual acuity and detailed ophthalmological examination were done to patients. Before treatment, color fundus photographs and fundus fluorescein angiography of patients were performed. Later, fundus fluorescein angiography was realized once in 2 months bimonths. First three months all patients were treated with intravitreal ranibizumab monthly in the treatment protocol. After the third month, chorioidal neovascularization was regarded as active on the phenamens with at least on Snellen line decrease in visual acuity, intraretinal or preretinal hemorrhage, moderate or increased leakage of fundus fluorescein angiography, and the treatment was repeated. Patients were called up to control every month. After treatment, best-corrected visual acuity, ranibizumab injection number was investigated.

Results: Thirty-two patients were female (53 %) and 28 (47 %) were male. Mean age was 72.0±7.13 (56-84) years. The mean follow-up period was 16.81±7.34 (12-30) months. According to fundus fluorescein angiography findings of patients out of 60 eyes 32 (53 %) of them were determined as occult type, 20 (33 %) of them were determined as predominantly classic type and 8 (13 %) of them were determined as minimally classic type chorioidal neovascularization. While the average rates of logMAR were 0.67±0.29 before the treatment, on the 12th month after the treatment they were 0.59±0.30. On the 83 % of the eyes, the visual acuity was determined as the same or increased. It was determined that there were 10 (16.6 %) patients with 3 logMAR sequens and over acquisition, 16 (26.6 %) patients with a less acquisition of 3 sequences, 7 (11.6 %) patients with a less loss of 3 sequences, 3 (5 %) patients with a more loss of 3 sequences. The mean best-corrected visual acuity was significantly improved (p < 0.01) in all eyes with treatment ranibizumab but there was no statistical difference between the subgroups (p > 0.05). During follow-up period, about 4.54±1.32 intravitreal ranibizumab injection was performed. The first day after injection in both eyes intraocular pressure values were determined over 40 mmHg and acute angle-closure glaucoma in a patient and reaction was observed uveitis in both eyes. None of the patients with systemic side effects were seen.

Conclusion: Intravitreal ranibizumab injection was effective in increasing significantly in patients with wet type age-related macular degeneration. Unlike a fixed range of toolkid, a treatment according to the findings of activation of the disease will be more useful in terms of costs. Considering the ones applied every month, ranibizumab injection repeated as needed will reduce the side effects of drug and injection.

Keywords: Intravitreal ranibizumab, Macular degeneration, Neovascularization.

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Müslüm TOPTAN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz
Hastalıkları Anabilim Dalı, Osmanbey
Kampüsü 63300 Halilîye Şanlıurfa

Tel: +90 (414) 344 5906

E-mail: muslum.toptan@hotmail.com.tr

Geliş tarihi / Received: 14.09.2018

Kabul tarihi / Accepted: 25.10.2018

Giriş

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) günümüzde gelişmiş ülkelerde yaşam süresinin uzamasıyla 65 yaş üzeri körlük nedenleri arasında ilk sıraya yükselmiştir (1,2). YBMD kuru ve yaş tip olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Kuru tip YBMD, drusen ve retina pigment epiteli (RPE) değişiklikleri ile karakterizedir. Kuru tip, YBMD li olguların %90'ını oluşturmaya karşın YBMD ye bağlı körlüklerin %15'inden sorumludur. Yaş tip YBMD de retina altında yeni damar oluşumları meydana gelmekte ve çoğu hastada görme seviyesi 1-2 yıl gibi kısa bir zaman içerisinde %10 un altına düşmektedir. Yaş tip YBMD, YBMD lilerin %10 unu oluşturmaya karşın YBMD ye bağlı yasal körlüklerin %85 inden sorumludur (2,3,4,5).

Yaşlı nüfusunu etkileyen, yaşam kalitesini de düşüren yaş tip YBMD de son yıllarda antianjiyogenik tedavi, tedavi modaliteleri arasında ilk sırayı almıştır. Koroidal Neovaskülarizasyon (KNV) ların tedavisinde normal retinayı etkilemeyen anormal damarların hedef alındığı bu yöntem başarılı sonuçlar vermektedir (6,7).

KNV patogeneğinde vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) anahtar rol oynadığı bildirilmiştir. VEGF, endotel hücre proliferasyonu tetikleyen, damar geçirgenliğini arttıran ve patolojik damar gelişimi sürecinde görev alan bir moleküldür (8). Tedavide VEGF inhibisyonu üzerinde durulmuştur. Anti-VEGF ajanlardan ranibizumab (Lucentis, Novartis, İsviçre) 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 immün 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, yaş tip YBMD tedavisi için Haziran 2006 da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (9,10).

Çalışmamızda yaş tip YBMD de intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Haziran 2009 ile Haziran 2011 tarihleri arasında yaş tip YBMD tanısıyla intravitreal ranibizumab uygulanan ve en az 12 ay izlenen 60 hastanın 60 gözü retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmamıza 50 yaş ve üzeri yaş tip YBMD si olan ve görme keskinliğini etkileyebilecek başka bir göz hastalığı bulunmayan, aydınlatılmış onam formunu anlayıp-imzalayan hastalar alınmıştır. Tedavi öncesi hastalardan

detaylı anemnez alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalar hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara kullanımı açısından sorgulanmıştır. Oküler anamnezde katarakt cerrahisi, üveit ve glokom açısından irdelenmiştir. Hastaların ilk başvurusunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü, biomikroskopi ve oftalmoskopiye içeren rutin oftalmolojik muayeneleri gerçekleştirilmiştir.

Hastalara ilk 3 ay, ayda bir kez ranibizumab (Lucentis, Novartis, İsviçre) intravitreal olarak uygulanmıştır. 3. aydan sonra hastaların EİDGK ve FFA sonuçlarına göre enjeksiyon tekrarına karar verilmiştir. Ranibizumab enjeksiyon sayısı, takip süresi, tedavi sonrası kontrollerde EİDGK ve lezyon tipi araştırılmıştır. Olguların tedavi öncesi ve sonrası muayenelerinde Snellen eşeli ile ölçülen EİDGK istatistiksel değerlendirme için logMAR eşdeğerine çevrilmiştir. Hastaların tedavi sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay ve daha sonra ayda bir olmak üzere rutin göz muayeneleri gerçekleştirilerek tedaviye cevapları değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi hastaların renkli fundus fotoğrafları ve FFA (Canon 60'i, Japon) çekimleri yapılmıştır. Daha sonra FFA çekimleri 2 ayda bir gerçekleştirilmiştir. Olgular FFA bulgularına göre baskın klasik, minimal klasik ve gizli KNV şeklinde gruplandırılmıştır. GİB ölçümleri Nonkontakt tonometre (Canon TX-F, Japan) ile gerçekleştirilmiştir.

Daha önce göz içi cerrahi girişim geçirmiş olan, FDT veya intravitreal anti-VEGF tedavisi uygulanmış olan, glokoma olan, kronik böbrek yetmezliği olan, kanama diyatezi bulunan, şiddetli kalp hastalığı, anstabil anjina, akut koroner sendrom ve miyokard enfarktüs öyküsü olan olgular çalışma kapsamı dışında tutulmuşlardır.

Ranibizumab ın 0.05 ml lik formu kullanılmıştır. Proparokain hidroklorür (Alcaine %0.5, Alcon) ile topikal anestezi sağlandıktan sonra % 10 luk povidon-iyodin ile göz çevresi cilt temizliği yapılmıştır. Steril örtü örtülerek blefarosta yerleştirilmiştir. Daha sonra %5 lik povidon-iyodin ile kirpikler ve konjonktiva yıkanmıştır. Enjeksiyonlar psödo-fakik gözlere limbustan 3 mm, fakik gözlere limbustan 4 mm uzaklıktan alt temporal kadrandan yapılmıştır. İğne çıkarılırken pamuk uçlu aplikatör ile enjeksiyon bölgesi desteklenmiştir.

Hastalardan enjeksiyon sonrası bir hafta moksifloksasini (Vigamox %5, Alcon) günde 4 kez bir damla kullanmaları istenmiştir. Enjeksiyon sonrası, 1. gün ve 1. hafta kontrole çağrılmıştır. Ayrıca ağrı ya da görme azalması durumunda hemen kontrole gelmeleri istenmiştir.

Hastalar tedavi sonrası görme keskinliğindeki değişime göre; 1 Snellen sırası veya daha fazla artan, görme keskinliği değişmeyen, 1 Snellen sırası veya daha fazla azalan şekilde derecelendirilmiştir. Görme seviyesinin arttığı ya da korunduğu gözlerde görme stabilizasyonun sağlandığı, görme seviyesinin azaldığı gözlerde ise stabilizasyonun gerçekleşmediği şeklinde değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası FFA sonuçları sızıntı minimal (tedavi öncesi sızıntının < % 50), orta derecede (tedavi öncesi

sızıntının > % 50) ve artmış sızıntı (tedavi öncesi ile aynı ya da daha fazla) olarak sınıflandırılmıştır. En az bir Snellen sırası görme azalması olan, intraretinal veya preretinal hemorajisi bulunan, FFA da orta derece veya artmış sızıntısı olan olgularda KNV aktif olarak kabul edilmiş ve tedavi tekrarlanmıştır. Görme stabilize olduğunda ve/veya herhangi bir eksüdasyon bulgusu görülmediğinde tedavi tekrarlanmamıştır. İkinci yılda lezyon stabilize olduğunda kontrollerin arası 2 aya çıkarılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme için veriler SPSS 16.0 paket programına kaydedilmiştir. Ortalama, ortanca, yüzde ve standart sapma değerlerinin tablo ve grafiklerle gösterimleri yapılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması için Kruskal-Wallis varyans analizi, Non-parametrik Freidman testi kullanılmıştır. 0.05 ten küçük

olan p değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza yaş tip YBMD li 60 hastanın 60 gözü dahil edilmiştir. Olgularımızın ortalama yaşı 72.0 ± 7.13 (56-84) ve ortalama takip süresi 16.81 ± 7.34 (12-30) ay idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Çalışma kapsamındaki 60 gözün 32 (%53) sinde gizli tip, 20 (%33) sinde baskın klasik tip ve 8 (%13) inde minimal klasik tip KNV saptanmıştır.

Olguların tedavi öncesi EİDGK ortalama logMAR değerleri 0.67 ± 0.29 , tedavi sonrası 1. ayda 0.61 ± 0.27 , 3. ayda 0.61 ± 0.27 , 6. ayda 0.61 ± 0.30 , 9. ayda 0.59 ± 0.29 , 12. ayda 0.59 ± 0.30 ve son kontrol muayenesinde 0.59 ± 0.30 olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.

Demografik özellikler	Olgu sayısı
Cinsiyet (E/K)	28 (%47) E, 32 (%53) K
Lens durumu	48 (%80) fakik 12 (%20) psödo fakik
Lateralite	31 (%52) sağ, 29 (%48) sol
Göz rengi	22 (%37) açık, 38 (%63) koyu
Hipertansiyon	23 (%38) hasta
Alkol	5 (%8) hasta
Diabet	17 (%28) hasta
Sigara kullanımı	18 (%30) hasta
Lezyon lokalizasyonu	41 (%68) subfoveal 19 (%32) juxtafoveal
Membran tipi	32 (%53) gizli tip 20 (%33) baskın klasik tip 8 (%13) minimal klasik tip

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası EİDGK'lerinin karşılaştırılması.

Zaman	Ortalama EİDGK	p
Tedavi öncesi	0.67 ± 0.29 logMAR (=20/94)	$p < 0.01$
1. ay	0.61 ± 0.27 logMAR (=20/82)	$p < 0.01$
3. ay	0.61 ± 0.27 logMAR (=20/82)	$p < 0.01$
6. ay	0.61 ± 0.30 logMAR (=20/81)	$p < 0.01$
9. ay	0.59 ± 0.29 logMAR (=20/80)	$p < 0.01$
12. ay	0.59 ± 0.30 logMAR (=20/78)	$p < 0.01$
Son kontrol	0.59 ± 0.30 logMAR (=20/77)	$p < 0.01$

Tedavi öncesi ortalama EİDGK değerleri tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay ve son muayenedeki ortalama EİDGK değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrasında görme keskinliğinin arttığı saptanmış ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (Non-parametrik Freidman testi, $p = 0.002$). Görme keskinliğindeki en büyük artışın 0.06 logMAR ünit ile ilk ayda olduğu sap-

tanmıştır.

Çalışmamızda gizli tip KNV si bulunan 32 gözün 12 sinde (% 37) görme keskinliğinde en az bir Snellen sırası artış sağlandığı, 13 ünde (% 41) görme keskinliğinin korunduğu ve 7 sinde (% 22) ise görme keskinliğinin en az bir Snellen sırası azaldığı saptanmıştır. Baskın klasik tip KNV si bulunan 20 gözün 10 unda (% 50) görme keskinliğinde

en az bir Snellen sırası artış saptanmış, 7 sinde (% 35) görme keskinliği aynı kalmış, 3 ünde (% 15) ise görme keskinliği en az bir Snellen sırası azalmıştır. Minimal klasik tip KNV li 8 gözün 4 ünde (% 50) görme keskinliğinde en az bir Snellen sırası artış saptanmış, 4 ünde (% 50) görme keskinliği düzeyi aynı kalmıştır (Tablo 3). Gizli tip KNV li olguların % 78 inde, baskın klasik tip KNV li olguların % 85 inde, minimal klasik tip KNV li olguların ise % 100 ünde görme stabilizasyonu sağlandığı yani görme

seviyesinin arttığı ya da korunduğu saptanmıştır. Olguların ortalama EİDGK değişimi incelendiğinde 1. ayda 55 gözde (% 92), 3. ayda 53 gözde (% 88), 6. ayda 53 gözde (% 88), 9. ayda 53 gözde (% 88), 12. ayda 53 gözde (% 88), son kontrolde 50 gözde (% 83) görmenin stabil kaldığı saptanmıştır. 1. ayda 5 gözde (% 8), 3. ayda 9 gözde (% 12), 6. ayda 7 gözde (% 12), 9. ayda 7 gözde (% 12), 12. ayda 7 gözde (% 12), son kontrolde 10 gözde (% 17) görme seviyesinin azaldığı saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 3. Tedavi sonrası görme keskinliği değişimi.

Sonuç Görme Keskinliği	Gizli tip KNV liler (n = 32)	Baskın klasik tip KNV liler (n = 20)	Minimal klasik tip KNV liler (n = 8)
Görme keskinliği \geq 1 Snellen sırası artan	12 göz (% 37)	10 göz (% 50)	4 göz (% 50)
Görme keskinliği değişmeyen	13 göz (% 41)	7 göz (% 35)	4 göz (% 50)
Görme keskinliği \geq 1 Snellen sırası azalan	7 göz (% 22)	3 göz (% 15)	0 (% 0)

Tablo 4. Görmesi stabil olan ve olmayan gözlerin dağılımı.

Zaman	Görmesi stabil olan göz sayısı	Görmesi stabil olmayan göz sayısı
1. ay	55 (% 92)	5 (% 8)
3. ay	53 (% 88)	9 (% 12)
6. ay	53 (% 88)	7 (% 12)
9. ay	53 (% 88)	7 (% 12)
12. ay	53 (% 88)	7 (% 12)
Son kontrol	50 (% 83)	10 (% 17)

Olgularımızın 32 (% 53) sinde KNV nin gizli tip karakterinde olduğu ve en geniş alt grubu oluşturduğu ettiği saptanmıştır. Bu gözlerin tedavi öncesi ortalama logMAR EİDGK değeri 0.53 ± 0.25 olup, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 9. ay, 12. ay ve son kontrol muayenelerinde sırasıyla 0.48 ± 0.22 , 0.48 ± 0.22 , 0.49 ± 0.26 , 0.48 ± 0.25 , 0.49 ± 0.27 ve 0.49 ± 0.26 olduğu saptanmıştır (Tablo 5). Tedavi sonrası ortalama EİDGK değerlerinin tedavi öncesine göre artış gösterdiği saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p = 0.493$).

Olgularımız KNV karakterine göre incelendiğinde 20 (% 33) sinin baskın klasik tip KNV karakterinde olduğu gözlenmiştir. Bu gözlerin tedavi öncesi ortalama logMAR EİDGK değeri 0.87 ± 0.23 olup tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9 ay, 12. ay ve son muayenede sırasıyla 0.80 ± 0.26 , 0.80 ± 0.26 , 0.79 ± 0.28 , 0.75 ± 0.29 , 0.73 ± 0.31 ve 0.74 ± 0.33 olduğu saptanmıştır (Tablo 6). Tedavi sonrası ortalama EİDGK nin tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterdiği saptanmıştır ($p = 0.045$). Bu gözlerdeki ortalama EİDGK deki artışın gizli tip KNV li gözlerden daha fazla olduğu görülmüştür. Olguların son muayenelerindeki ortalama EİDGK değerlerinin tedavi öncesi değerlerine göre 0.13 logMAR ünit arttığı saptanmıştır.

Çalışmamızda 8 (%13) gözün minimal klasik tip KNV karakterinde olduğu gözlenmiştir. Bu gözlerin tedavi ön-

cesi ortalama logMAR EİDGK değeri 0.73 ± 0.24 olup tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9 ay, 12. ay ve son kontrol muayenelerinde sırasıyla 0.68 ± 0.24 , 0.66 ± 0.25 , 0.62 ± 0.28 , 0.64 ± 0.30 , 0.62 ± 0.26 ve 0.58 ± 0.27 olduğu saptanmıştır (Tablo 7). Tedavi sonrası ortalama EİDGK değerleri tedavi öncesi değerleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p=0.257$). Olguların son muayenelerindeki ortalama EİDGK değerlerinin tedavi öncesi değerine göre 0.15 logMAR ünit arttığı saptanmıştır.

KNV tiplerine göre görme keskinlikleri değerlendirildiğinde hem başlangıçta, hem de her kontrolde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu saptanmıştır (Kruskal-Wallis testi, $p < 0.01$). Bu farklılık tedavi öncesinde de var olduğu için tedavinin görme keskinliği üzerine etkisini ancak tedavi ile görme keskinliğinde ortaya çıkan değişime bakarak verebiliriz (Tablo 8). Standart ETDRS sırasına göre görme keskinliği değişimine baktığımızda pozitif değerler sıra artışı, negatif değerler sıra kaybını göstermekte olup, ortalamaya yansiyacak düzeyde sıra kaybı görülmemiştir.

Tüm KNV tiplerinde, tüm kontrol dönemlerinde sıra artışı gözlenmiş olup, KNV tipleri kendi arasında değerlendirildiğinde sıra artışı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 8, Kruskal-Wallis testi, $p>0.05$).

Tablo 5 Gizli tip KNV'si olan olgularda ortalama EİDGK'ler.

Zaman	Ortalama EİDGK	p
Tedavi öncesi	0.53±0.25 logMAR (=20/68)	p > 0.05
1. ay	0.48±0.22 logMAR (=20/61)	p > 0.05
3. ay	0.48±0.22 logMAR (=20/61)	p > 0.05
6. ay	0.49±0.26 logMAR (=20/62)	p > 0.05
9. ay	0.48±0.25 logMAR (=20/61)	p > 0.05
12. ay	0.49±0.27 logMAR (=20/62)	p > 0.05
Son kontrol	0.49±0.26 logMAR (=20/62)	p > 0.05

Tablo 6. Baskın klasik tip KNV'li olgularda ortalama EİDGK'ler.

Zaman	Ortalama EİDGK	p
Tedavi öncesi	0.87±0.23 logMAR (=20/149)	p < 0.05
1. ay	0.80±0.26 logMAR (=20/125)	p < 0.05
3. ay	0.80±0.26 logMAR (=20/127)	p < 0.05
6. ay	0.79±0.28 logMAR (=20/124)	p < 0.05
9. ay	0.75±0.29 logMAR (=20/117)	p < 0.05
12. ay	0.73±0.31 logMAR (=20/108)	p < 0.05
Son kontrol	0.74±0.33 logMAR (=20/111)	p < 0.05

Tablo 7. Minimal klasik tip KNV si olan olgularda ortalama EİDGK değerleri.

Zaman	Ortalama EİDGK	p
Tedavi öncesi	0.73±0.24 logMAR (=20/107)	p > 0.05
1. ay	0.68±0.24 logMAR (=20/95)	p > 0.05
3. ay	0.66±0.25 logMAR (=20/92)	p > 0.05
6. ay	0.62±0.28 logMAR (=20/82)	p > 0.05
9. ay	0.64±0.30 logMAR (=20/88)	p > 0.05
12. ay	0.62±0.26 logMAR (=20/84)	p > 0.05
Son kontrol	0.58±0.27 logMAR (=20/77)	p > 0.05

Gizli tip KNV grubunda ETDRS sırasına göre artış 0.35 ile 0.46 logMAR arasında (ortalama 0.41 sıra), baskın klasik tip KNV grubunda artış 0.70 ile 1.57 logMAR arasında (ortalama 1.09 sıra), minimal klasik tip KNV grubunda 0.53 ile 1.47 logMAR arasında (ortalama 0.96 sıra) değiştiği saptanmıştır.

Tablo 8. Tedavi ile elde edilen standart ETDRS sırası görme keskinliği değişimi.

	Gizli tip KNV	Baskın klasik tip KNV	Minimal klasik tip KNV	p
1. ay	0.46 logMAR	0.76 logMAR	0.53 logMAR	p = 0.635
3. ay	0.45 logMAR	0.70 logMAR	0.65 logMAR	p = 0.482
6. ay	0.37 logMAR	0.81 logMAR	1.15 logMAR	p = 0.276
9. ay	0.44 logMAR	1.57 logMAR	0.87 logMAR	p = 0.426
12. ay	0.35 logMAR	1.42 logMAR	1.09 logMAR	p = 0.098
Son kontrol	0.40 logMAR	1.28 logMAR	1.47 logMAR	p = 0.305

Görme keskinliği değişimi ETDRS sırasına göre değerlendirildiğinde 3 logMAR sırası ve üzerinde kazanımı olan 10 (%16.6) hasta, 3 sıradan az kazancı olan 16 (% 26.6) hasta, 3 sıradan az kaybı olan 7 (% 11.6) hasta, 3 sıradan fazla kaybı olan 3 (% 5) hasta tespit edilmiştir.

Gözlere uygulanan ortalama intravitreal ranibizumab enjeksiyon sayısı 1. yılda 4.25±1.12, tedavi sonunda

4.54±1.32 olup, 13 (% 21.6) göze 3, 22 (% 36.6) göze 4, 14 (% 23.3) göze 5, 7 (% 11.6) göze 6, 2 (% 3.3) göze 7, 2 (% 3.3) göze 8 ve üzeri enjeksiyon yapıldığı saptanmıştır. Gizli tip KNV lerde ortalama 4.65±1.66, baskın klasik tip KNV lerde ortalama 4.42±1.12, minimal klasik tip KNV lerde ortalama 4.45±1.54 enjeksiyon yapıldığı saptanmıştır. KNV tiplerine göre uygulanan tedavi sayıları istatistik-

sel olarak incelendiğinde aralarında anlamlı fark saptanamamakla birlikte gizli tip KNV lerde nisbeten daha sık intravitreal enjeksiyon yapıldığı saptanmıştır ($p > 0.05$).

Tedavi öncesi 60 gözün tamamında FFA da sızıntı saptanırken, son muayenelerinde 58 (% 97) gözde sızıntıda azalma saptanırken ve 2 (% 3) gözde azalma saptanmamıştır.

Tedaviden önce ortalama GİB 13.4 ± 0.6 mmHg iken, enjeksiyondan sonra 1. gün 14.2 ± 0.9 mmHg, 1. haftada 12.8 ± 0.7 mmHg, 1. ayda 13.2 ± 0.7 mmHg, tedaviden sonra 14.2 ± 0.1 mmHg olduğu saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası GİB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$). Enjeksiyon sonrası 1. günde 2 gözde GİB değerlerinin 40 mmHg'nin üzerinde olduğu saptanmış olup ancak topikal antiglokmatöz tedavi ile 22 mmHg'nin altına düşürülmüştür. Ayrıca bir hastada akut açı kapanması glokomu görülmüştür.

Hastalarımızın hiçbirinde sistemik yan etkiye rastlanmamıştır. Enjeksiyon sonrası 2 gözde üveitik reaksiyon görülmüş, 1 haftalık topikal steroid tedavisinden sonra kaybolduğu gözlenmiştir.

Tartışma

YBMD gelişmiş ülkelerde legal körlüklerin en sık nedenini oluşturur. Günümüzde ortalama yaşam süresinin uzamasıyla bu hastalık daha da önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir. Son yıllarda anti-VEGF lerin YBMD tedavisinde kullanıma girmesiyle yaş tip YBMD de mevcut görme keskinliğini korumanın yanı sıra arttırılabileceği de gösterilmiştir.

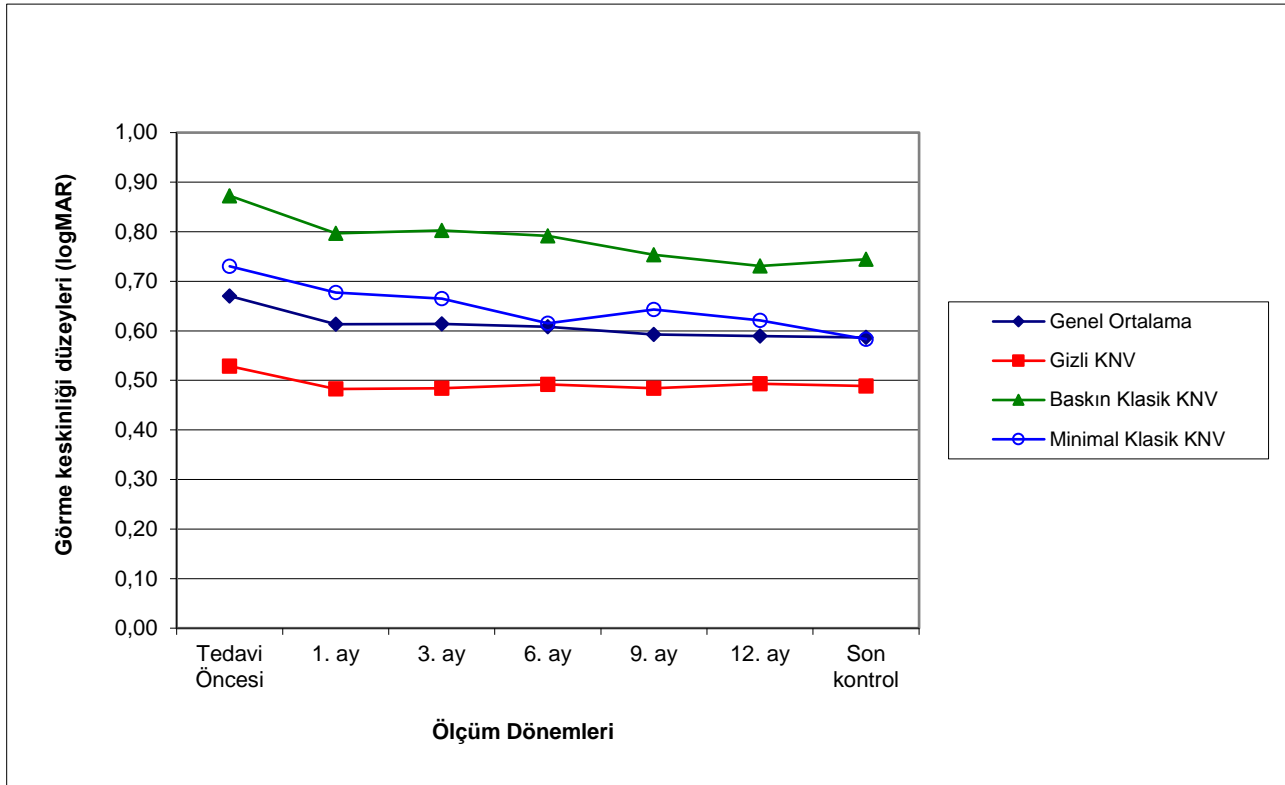
BMES çalışmasında YBMD prevalansında anlamlı bir cinsiyet farklılığı bildirilmemişken, NHANES ve BDES çalışmalarında ise prevalansın kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (11,12,13). MARINA çalışmasında kadın erkek oranı eşit iken ANCHOR çalışmasında kadın prevalansın daha fazla olduğu görülmüştür (14,15). Bizim çalışmamızda kadın erkek oranı arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Sigaranın YBMD gelişiminde risk faktörü olduğu BMES, BDES ve RES çalışmalarında saptanmıştır (16). Altan ve ark. nın çalışmalarında olguların % 40'ında 10 paket-yıl ve üzeri sigara kullanım öyküsü mevcutken (17), çalışmamızda bu oranın % 30 olduğu saptanmıştır.

Altan ve ark. çalışmalarında açık renkli irislielerde YBMD'nin daha sık görüldüğünü bildirmiştir (17). Klein ve ark. nın çalışmalarında ise iris rengi ile YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (18). Çalışmamızda da iris rengi ile yaş tip YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

AREDS çalışmasında diabetes mellitus ile yaş tip YBMD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bildirilmesine rağmen diğer çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (19,20,21,22). Bizim çalışmamızda da diabetes mellitus ile yaş tip YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Moeini ve ark., Miyazaki ve ark. çalışmalarında hipertansiyon ile yaş tip YBMD arasında anlamlı ilişki saptayamamışlardır (20,21). Çalışmamızda da yaş tip YBMD ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

MARINA çalışmasında minimal klasik ve gizli KNV si olan hastalara her ay 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılmış olup 1. yılında 3 sıradan daha az görme kaybı % 94.6, 2. yılında ise % 90 olduğu görülmüştür (14). ANCHOR çalışmasında baskın klasik tip KNV si olan hastalar çalışma kapsamına alınmış olup 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılmış grubun 1. yılda 3 sıradan daha az görme kaybı % 96 olarak saptanmıştır (15). PIER çalışmasında tüm lezyon tipleri çalışmaya dahil edilmiş ve enjeksiyon sayısının azaltıldığı bir tedavi programı uygulanmıştır. Çalışmada ardışık 3 doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun ardından 3 ayda bir enjeksiyona devam edilmiştir. 1. yılda 3 sıradan daha az kayıp 0.5 mg ranibizumab grubunda % 90.2 olarak saptanmıştır. İlk 3 doz sonrası ulaşılan maksimum görme keskinliği korunmayıp başlangıç görme değerlerine dönüş görülmüştür (23). PIER çalışmasındaki EİDGK de istenilen artışın saptanamaması üzerine ayarlanabilir doz uygulaması prensibine dayanan PRONTO ve SUSTAIN çalışmaları yapılmıştır. PRONTO çalışması da PIER çalışması gibi intravitreal ranibizumab sıklığının azaltılmasına yönelik bir çalışmadır. Gizli, baskın klasik ve minimal klasik lezyonu olan gözlere ilk üç ayda bir 0.5 mg ranibizumab uygulanmış daha sonra görme keskinliği, OCT ve FFA bulgularına göre enjeksiyon tekrarlanmıştır. 1. yılda 3 sıradan daha az kayıp % 95 olduğu saptanmıştır (24). Querques ve ark. nın yapmış oldukları çalışmada ilk 12 ay 3 sıradan daha az görme kaybı % 94,8 saptanmıştır (25). Cohen ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada ilk üç ay ardışık enjeksiyonları takiben 5-6 haftada bir yapılan kontrollerle kişileştirilmiş doz uygulaması yapılmıştır. Bir yıl takip edilen hastaların 3 sıradan daha az görme kaybı oranı % 90,3 olduğu görülmüştür (26). Dadgostar ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada ise hastalar 12 ay takip edilmiştir. 3 sıradan daha az görme kaybı %90,5 görülmüştür (27). Wykrota ve ark. nın yaptığı çalışmada ranibizumab enjeksiyonu ile 3 sıradan daha az görme kaybı % 93,2 hastada saptanmıştır (28). Çalışmamızın 12. ayında ve son kontrolde 3 sıradan daha az görme kaybı oranları yaklaşık % 95 bulunmuştur.



Şekil 1. KNV tipine göre görme keskinliğinin zamana göre değişimi.

MARINA VE ANCHOR çalışmalarında en fazla anatomik ve fonksiyonel kazanımın ilk üç ayda yapılan aylık enjeksiyonlar sonucu olduğunu göstermiştir. Sorensen ve ark. yaptıkları çalışmalarında, ranibizumab enjeksiyon tedavisi ile tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte hastaların görme düzeylerinin altıncı ve onikinci aylarda stabil seyrettiğini belirtmişlerdir (29). Bizim çalışmamızda da görme keskinliğinde artış en fazla ilk 3 ayda görülmüş olup altıncı ile onikinci aylarda görme düzeylerinin stabil seyrettiği saptanmıştır.

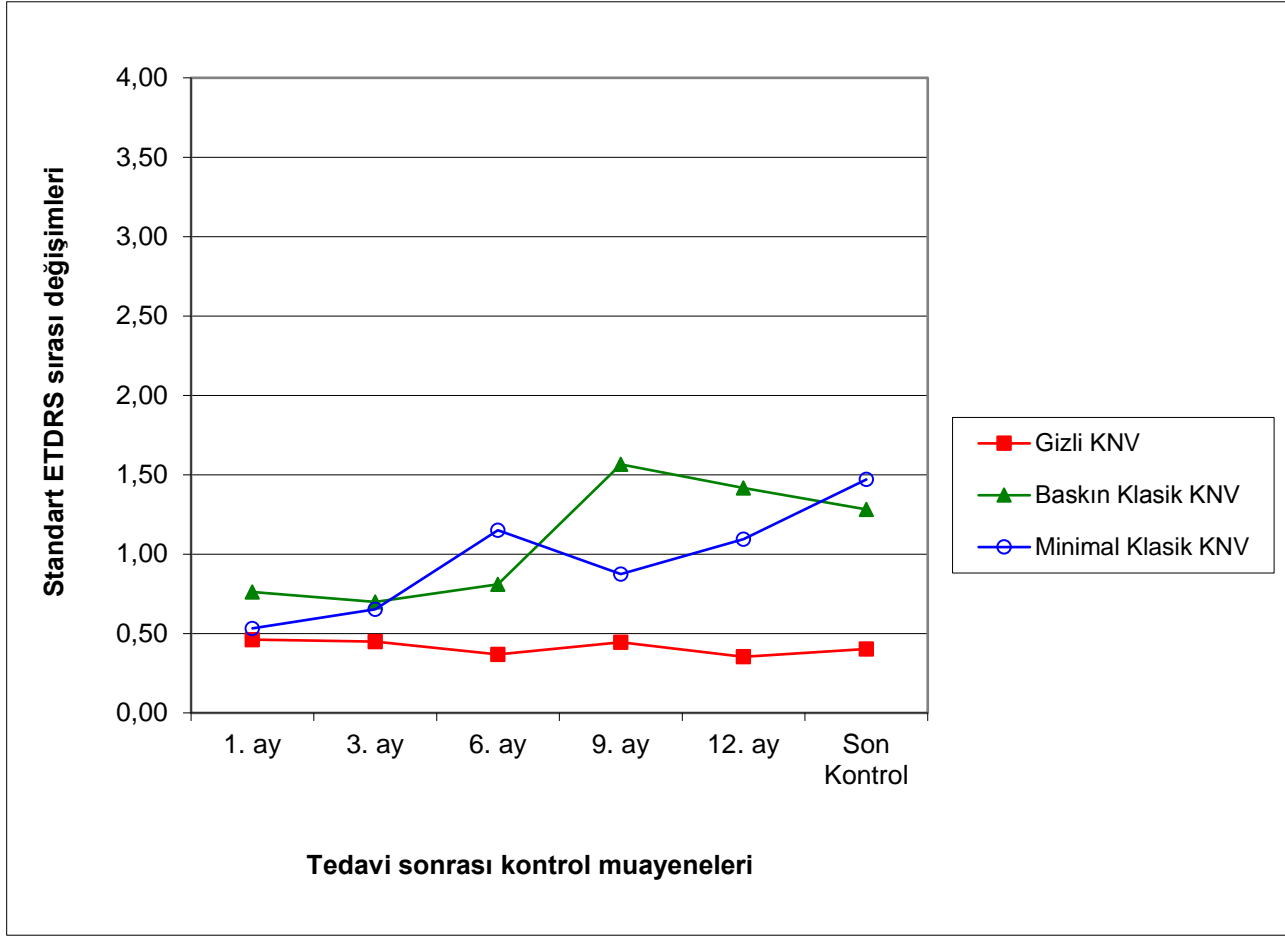
MARINA çalışmasında 1. yılda 3 logMAR sırası ve üzeri görme artışı 0.5 mg ranibizumab grubunda % 33.8 tespit edilmiştir (14). ANCHOR çalışmasında 3 sıra ve üzeri görme artışı % 40.3 olarak saptanmıştır (15). PRONTO çalışmasında 2. yılda 3 sıra ve üzeri görme artışı % 43 olarak bulunmuştur (24). Querques ve ark. nin yapmış oldukları çalışmada ilk 12 ay 3 sıra ve üzeri görme artışı % 26 olduğu saptanmıştır (25). Dadgostar ve ark. nin yapmış olduğu çalışmada hastalar 12 ay takip edilmiş olup 3 sıra ve üzeri görme artışı % 31 hastada görülmüştür (27). Rothenbuehler ve ark. 12 ay sonunda % 30 hastada görme keskinliğinin 3 sıradan daha fazla arttığını göstermişlerdir (30). Çalışmamızın 12. ayında ve son kontrolde 3 logMAR sırası ve üzeri görme artışı oranları % 16.6 olarak tespit edilmiştir. Görme keskinliği düşmeyen gruplara baktığımızda görme düzeylerimiz diğer çalışmalarla benzer bulunsada 3 logMAR sırası ve üzeri kazanca baktığımızda diğer çalışmalardan biraz daha

düşük bir sonuç elde ettik. Bizim çalışmamızın MARINA, ANCHOR ve PIER çalışmalarından farklı tarafı tüm lezyon tiplerinin çalışmaya dahil edilmesidir.

MARINA çalışmasında görme prognozu için en önemli faktörlerin yaş, başlangıç görme keskinliği, lezyon tipi ve lezyon boyutu olduğu saptanmıştır. İlk görme keskinliği yüksek, lezyon çapı küçük ve yaşı küçük olan hastalarda ranibizumabın olumlu etkisinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (14). Çalışmamızda ilk muayenede EİDGK değeri yüksek, klasik tip KNV si olan gözlerde prognozun daha iyi olduğu tespit edilmiştir.

Aslankara ve ark. nin yaptığı çalışmada görmesi aynı veya en az bir Snellen sırası artan hasta oranı % 78.2 olarak belirtilmiştir (31). MARINA, ANCHOR ve PRONTO çalışmalarında ise bu oran sırasıyla % 71.3, % 77.7, % 82.5 olarak tespit edilmiştir (14,15,24). Koçak ve ark. nin çalışmasında tedavi sonunda % 86.6 oranında görme seviyesinin aynı kaldığı ya da arttığı saptanmıştır (32). Bizim çalışmamızda görme keskinliğinde stabilizasyon olarak ifade edilen görme keskinliğinin korunması veya en az bir Snellen sırası kadar artması 12 ay takip edilen gözlerin % 88.3 ünde, son kontrolde ise % 83.3 ünde sağlanmıştır.

Aslankara ve ark. nin yapmış oldukları çalışmada ranibizumab enjeksiyonu ile tedavi sonunda 0.11 logMAR ünit artış sağlanmış olup istatistiksel olarak anlamlı görme artışı belirtmişlerdir (31). Bizim çalışmamızda da EİDGK de tedavi öncesine göre 0.08 logMAR ünit artış sağlanmış olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.



Şekil 2. KNV tiplerine göre ETDRS sıra değişimleri.

KNV tiplerine göre değerlendirildiğinde ANCHOR çalışmasındaki baskın klasik tip lezyonlar MARINA çalışmasındaki gizli ve minimal klasik tip lezyonlara göre daha agresif seyretmesine rağmen daha fazla harf kazancı elde edilmiştir. Bunun sebebini baskın klasik tip lezyonların daha hızlı görme kaybına yol açması, bu yüzden daha erken tedaviye başlanması ve erken tedaviyle KNV nin geriye dönüşümsüz fotoreseptör hasarı olmadan bir miktar geriletebileceğine bağlamışlardır. Oysa ki gizli tip KNV nin yavaş seyirli olması ve geç başvuruya yol açmasından dolayı fotoreseptör hasarının gelişebilmesi görme prognozunu da olumsuz etkilemektedir. Ayrıca baskın klasik tip lezyonların tedavi öncesi görme keskinliği daha düşük olduğu için oransal olarak görme keskinliğinde daha fazla artma meydana gelebileceğini belirtmişlerdir (15). Bizim çalışmamızda da her iki grupta görme keskinliğinde artış meydana gelmiş olup baskın klasik tip KNV de artışın daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca gizli tip KNV li olguların tedavi öncesi ve son kontrol logMAR EİDGK değerlerinin baskın klasik tip lezyonu olan olgulara göre daha iyi olduğu saptanmıştır. KNV tipleri tedavi öncesi ve sonrası EİDGK açısından karşılaştırıldığında tüm

gruplarda tüm kontrol dönemlerinde görme artışı gözlenmiştir. Ancak KNV tipleri kendi arasında değerlendirildiğinde sıra artışı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. Gizli tip KNV grubunda ETDRS sırasına göre artış 0.35 ile 0.46 logMAR (ortalama 0.41 sıra) arasında, baskın klasik tip KNV grubunda artış 0.70 ile 1.57 logMAR (ortalama 1.09 sıra) arasında, minimal klasik tip KNV grubunda artış 0.53 ile 1.47 logMAR (ortalama 0.96 sıra) arasında değişmiştir. Aslankara ve ark nın yapmış oldukları çalışmada gizli tip KNV li hastalarda görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunurken klasik tip KNV de anlamsız bulunmuştur (31). Bizim çalışmamızda ise gizli tip KNV li hastalarda görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamsız bulunurken klasik tip KNV de anlamlı bulunmuştur. PRONTO çalışmasının ilk yılında ortalama enjeksiyon sayısı 5.5 olarak belirtilmiştir (24). Querques ve ark. nın yapmış oldukları çalışmada hastalara uygulanan ortalama ranibizumab enjeksiyon sayısı 12. ayda 5.1 ve 24. ayda 6.4 olarak bulunmuştur (25). Cohen ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada 3 ardışık ranibizumab enjeksiyonundan sonra kişileştirilmiş doz uygulaması ile bir yıl sonunda

hastaların ortalama enjeksiyon sayısı 3.79 tespit edilmiştir (26). Dadgostar ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada ise hastalar 12 ay takip edilmiş olup, takip süresince uygulanan ortalama ranibizumab enjeksiyon sayısı 5.2 olarak bulunmuştur. Ortalama 3 enjeksiyonda ve ortalama 3.5 ayda kuru bir makula elde edilmiştir (27). Aslankara ve ark. nın çalışmasında ortalama 10 ay takip süresi içerisinde 3.6 enjeksiyon yapıldığı belirtilmiştir (31). Tek enjeksiyon sonrası enjeksiyon tekrarına EİDGK, OCT, FFA sonuçlarına göre karar verilen değişken doz uygulamasının sonuçlarını bildiren Rothenbuehler ve ark. nın çalışmasında, hastalara uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı ilk 12 ay 5.6 iken 12-24 aylar arasında 4.3 olarak bulunmuştur (30). Bizim çalışmamızda ise 1 yılda olgulara uygulanan ortalama intravitreal ranibizumab enjeksiyon sayısı 4.2 olarak saptanmıştır. Çalışmamız aynı tedavi protokolünün uygulandığı PRONTO çalışmasıyla kıyaslandığında daha az enjeksiyonla aynı düzeyde görme artışı elde edilmiştir.

Günümüzde anti-VEGF lerin uygulama şeması açısından tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Uygulamada OCT, FFA ve EİDGK e göre tekrar tedavi gereksinimi belirlenmesini savunanların yanı sıra her ay tekrarlanan tedavi şemasını savunanlarda mevcuttur. Bizim çalışmamızda en az bir Snellen sırası görme azalması olan, makulada hemoraji veya eksüdasyonu olan, FFA da sızıntısı olan olgularda KNV aktif olarak kabul edilmiş ve tedavi tekrarlanmıştır.

Ranibizumabın intravitreal enjeksiyonundan sonra üveit, vitreus içine kanama, retina dekolmanı, retina yırtığı, endoftalmi gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. MARINA çalışmasında ciddi oküler advers olay olarak kabul edilen endoftalmi % 1, üveit % 1.5 oranında görülmektedir. MARINA çalışmasında ayrıca ranibizumab uygulanan hastaların yaklaşık % 2 sinde GİB değerleri 40 mmHg nin üzerinde kaydedilmiştir. ANCHOR çalışmasında endoftalmi % 1.4, üveit % 0.7, GİB değerinin 40 mmHg üzerindeki hasta oranı % 2.9 olarak görülmektedir (14, 15). ANCHOR çalışmasında endoftalmi, üveit ve göz içi basınç artışı gibi advers oküler yan etkiler MARINA çalışmasında elde edilen rakamlara çok yakındır. Sorensen ve ark. nın yaptıkları çalışmada ranibizumab enjeksiyon tedavisi ile takip periyodu içerisinde bir gözde katarakt, bir gözde retina dekolmanı, bir gözde koroid dekolmanı geliştiğini bildirmişlerdir (29). Bizim çalışmamızda iki hastada ön üveit, bir hastada akut açı kapanması glokomu ve enjeksiyon sonrası 1. günde iki hastada GİB değerleri 40 mmHg nin üzerinde saptanmıştır. Bizim çalışmamızda endoftalmi görülmemesini enjeksiyonların ameliyathane şartlarında yapılmasına, 30 gauge enjektör kullanılmasına, göz kapakları, kirpikler ve konjonktivanın % 5 lik povidon iyotla temizlenmesine ve enjeksiyon sonrası topikal antibiyotik profilaksisi uygulanmasına bağlamaktayız.

SAILOR çalışma grubu serebrovasküler olayların 0.5 mg

Lucentis uyguladıkları grupta 0.3 mg Lucentis uyguladıkları gruba göre anlamlı olarak daha sık olduğunu bildirmişlerdir (33). Bu bulgu, anti-VEGF tedavi sonrası görülen komplikasyonların doz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle kontrolsüz hipertansiyonu olan, geçirilmiş tromboembolik olay öyküsü olanlarda intravitreal ranibizumab uygularken daha dikkatli olunmalıdır. Biz çalışmamızda bu tür olgularda ranibizumab tedavisi uygulamadık. Hipertansiyon, tromboembolik olaylar ve myokard enfarktüsü gibi önemli sistemik yan etkiler açısından incelendiğinde hiçbir olgumuzda bu gibi yan etkiler görülmemiştir.

Sonuç olarak yaş tip YBMD tedavisinde ranibizumab tedavisinin tüm lezyon tiplerinde etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz. intravitreal ranibizumab uygulaması ile görme düzeyi stabilizasyonu sağlanmakta hatta artma izlenmektedir. İntravitreal ranibizumab tedavisinde sabit uygulama aralığından çok hastalığın aktivasyon bulgularına göre tedavi uygulanmasının yeterli olacağı kanaatindeyiz. Böylece sık aralıklarla tekrarlanan enjeksiyonun gerek potansiyel yan etkileri, gerek iş yükü, gerekse maddi giderleri de en aza indirilebilecektir. Ranibizumab tedavisinin hangi olgularda, hangi aralıklarla ve kaç doz uygulama ile optimal klinik yanıt alınabileceğini gösteren ileri çalışmalara gerek vardır.

Kaynaklar

1. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99(6):933-43.
2. Schmidt-Erfurth U, Prunte C. Management of neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26(4):437-51.
3. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1995 ;39(5):367-74.
4. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* . 1984;102(11):1640-2.
5. Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Epidemiology of age-related maculopathy. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(9):845-54.
6. Lin RC, Rosenfeld PJ. Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin*. 2007;47(1):117-37.
7. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112(6):1048-53.
8. Ferrara N, Mass RD ve ark Targeting VEGF A to Treat Cancer and Age Related Macular Degeneration. *Annu Rev Med*. 2007;58:491-504.
9. 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(6):1048-53.
10. Krzystolik MG, Afsari MA, Adamis PA et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Oph-*

- thalmol. 2002;120(3):338-46.
11. Hogan MI, Alvaro A, Weddell JE. Histology of the Human Eye An Atlas and Textbook. Philadelphia: WB Saunders Company, 1971;508-519.
 12. Klein R, Klein BE, Knudston MD, Meuer SM, Swift M, Gagnon RE. Fifteen year cumulative incidence of age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 2007;114(2):253-62.
 13. Seddon JM, Chen CA. Epidemiology of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin*. 2004;44(4):17-39.
 14. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heiser, JS, et al. for MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
 15. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. ANCHOR Study Group. *N Engl J Med*. 2006;355(14): 1432-44.
 16. Smith W, Assink J, Klein K, Mitchell P, Klaver CCW, Klein BEK, Hofman A, Jensen S. Risk factors for age-related macular degeneration. Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*, 2001;108(4):697-704.
 17. Altan T, Kapran Z, Yalçın O, et al. Yaşa bağlı Maküla Dejenerasyonunda Subfoveal koroidal Neovaskularizasyonun verteporfin ile Fotodinamik Tedavisinin Orta ve Uzun Dönem Sonuçları. *Retina-Vitreus*, 2006;14:169-174.
 18. Klein R, Peto T, Tod A, Vannewkirk M. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):486-95.
 19. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of advanced age related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report no. 19 *Ophthalmol*. 2005; 112(4): 533-539.
 20. H A Moeini, H Masoudpour, H Ghanbari. A study of the relation between body mass index and the incidence of age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(8):964-6.
 21. M Miyazaki, H Nakamura, M Kubo ve ark. Risk factors for age-related maculopathy in a japanese population: The Hisayama study. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87(4): 469-72.
 22. Bell S, Klein R, Azen A ve ark. Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145(2):308-16.
 23. Regillo DC, Brown DM, Abraham P. Randomized, double-masked, shamcontrolled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239-248.
 24. Mantel I, Zografos L, Ambresin A. Early clinical experience with ranibizumab for occult and minimally classic neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2008;222(5):321-3.
 25. Querques G, Azrya S, Martinelli D, et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24 months outcomes from a single-center institutional setting. *Br J Ophthalmol*. ;94(3):292-6.
 26. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al. Result of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(3):409-13.
 27. Dadgostar H, Ventura AA, Chung JY, et al. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(9): 1740-7.
 28. Wykrota H, Gierek-Lapifiska A, Trzciakowski K, Gajdzik-Gajdecka U. Ranibizumab for treatment of exudative age-related macular degeneration-own experience. *Klin Oczna*. 2007; 109(10-12):402-9.
 29. Sorensen TL, Kemp H. Intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Ugeskr Laeger*. 2010;172(22):1685-9.
 30. Rothenbuehler SP, Waeber D, Brinkmann CK, et al. Effects of ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization attributable to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):831-7.
 31. Aslankara H, Öner H, Yaman A, Ergin M, Saatci O. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu. *Ret-Vit*. 2010;18:134-138.
 32. Kocak N, Kaya M, Selver Ö, Ayhan Z, Kaynak S. Koroid neovaskularizasyonunda ranibizumab monoterapisinin erken dönem sonuçları. *Turk J Ophthalmol*. 2011;41:10-5.
 33. Hughes MS, Sang DN. New combination approaches explored for AMD management. *Retina Today*, 2007;6:14-18.