

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonuna İkincil Gelişen Koroid Neovaskülarizasyonlarında İntravitreal Ranibizumab Tedavi Sonuçlarımız

Results of Intravitreal Ranibizumab Treatment for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration

Alper ŞENGÜL¹, Özgür ARTUNAY², Erdal YÜZBAŞIOĞLU², Rifat RASİER¹, Amber ŞENEL¹, Halil BAHCİOĞLU³

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna (YBMD) bağlı gelişen koroid neovaskülarizasyonunda intravitreal ranibizumabın (İVR) etkinliğini araştırmak ve sonuçlarımızı bildirmek.

Gereç ve Yöntem: Kırk üç YBMD hastasının, 58 gözüne 287 İVR (0.5 mg/0.05 mL) enjeksiyonu uygulanmıştır ve hastalar prospektif olarak en az bir yıl süreyle takip edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 67.64 ± 8.14 idi. Her hastaya birer ay arayla 3 enjeksiyon yapıldıktan sonra hastaların görme keskinliği (GK), fundus florescein anjiyografi (FFA) ve optik koherens tomografi (OKT) sonuçları değerlendirilerek enjeksiyon tekrarına karar verilmiştir.

Bulgular: ETDRS eşeli ile ölçülen görme keskinliklerine göre 3. ayda 5 harf ve üzeri artış gösteren 28 göz (%48.3), değişim göstermeyen 27 göz (%46.5) ve 5 harf ve üzeri düşüş gösteren 3 göz (%5.2) olduğu tespit edilirken 12. ay sonunda sırasıyla 26 göz (%44.8), 28 göz (%48.3) ve 4 göz (%6.9) bulundu. OKT ile belirlenen maküla kalınlıklarına göre 3. ayda $100 \mu\text{m}$ ve üzeri azalma gösteren 44 göz (%75.9), değişim gözlenmeyen 12 göz (%20.7) ve maküla kalınlığında artış olan 2 göz (%3.4) olduğu bulunurken 12. ayda sırasıyla 42 göz (%72.4), 13 göz (%22.4) ve 3 göz (%5.2) tespit edildi.

Sonuç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı gelişen koroid neovaskülarizasyonun İVR ile tedavisi anatomik ve fonksiyonel açıdan başarılı sonuçlar sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: İntravitreal ranibizumab, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, neovaskülarizasyon.

ABSTRACT

Purpose: To report the efficacy and results of intravitreal ranibizumab (IVR) injection for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration (ARMD).

Materials and Methods: Fifty-eight eyes of 43 ARMD patients received 287 injections of 0.5 mg/0.05 mL IVR and were followed up for at least one year prospectively. The mean age was 67.64 ± 8.14 . All patients received three consecutive monthly IVR injections. IVR injections were re-administered based on visual acuity (VA) measurements, fundus fluorescein angiography (FFA), and optic coherence tomography (OCT) results.

Results: By three months, 28 eyes (48.3%) had an increase in VA of 5 letters or more, 27 eyes (46.5%) had no change, and 3 eyes (5.2%) had a decrease of 5 letters or more. After the 12-month follow-up VA results were as follows: 26 eyes (44.8%) had an increase of 5 letters or more, 28 eyes (48.3%) had no change, and 4 eyes (6.9%) had a decrease of 5 letters or more. In 44 eyes (75.9%), central macular thickness (CMT) decreased by $100 \mu\text{m}$ or more, in 12 eyes (20.7%) there was no change, and in 2 eyes (3.4%) CMT increased by $100 \mu\text{m}$ or more at the third month. After the 12-month follow-up, CMT decreased by $100 \mu\text{m}$ or more in 42 eyes (72.4%) and increased by $100 \mu\text{m}$ or more in 3 eyes (5.2%), while 13 eyes (22.4%) had no change.

Conclusions: IVR provides significant anatomic and functional improvement compared to the baseline in choroidal neovascularization due to ARMD.

Key Words: Intravitreal ranibizumab, age related macular degeneration, neovascularization.

Ret-Vit 2010;18:143-148

Geliş Tarihi : 15/01/2010

Kabul Tarihi : 08/03/2010

Received : January 15, 2010

Accepted : March 08, 2010

- 1- İstanbul Bilim Üniversitesi, Göz A.D., İstanbul, Asist. Dr.
- 2- İstanbul Bilim Üniversitesi, Göz A.D., İstanbul, Yard. Doç. Dr.
- 3- İstanbul Bilim Üniversitesi, Göz A.D., İstanbul, Prof.Dr.

- 1- M.D.Assistant, İstanbul Bilim University, Avrupa Florence Nighthingale Hospital Eye Clinic İstanbul/TURKEY
ŞENGÜL A., ealper_sengul@yahoo.com
RASİER R., rifatrasier@gmail.com
ŞENEL A., ambersenel@hotmail.com
- 2- M.D.Assistant Professor., İstanbul Bilim University, Avrupa Florence Nighthingale Hospital Eye Clinic İstanbul/TURKEY
ARTUNAY Ö., ozgurartunay@yahoo.com
YÜZBAŞIOĞLU E., erdal-yuzbasioglu@yahoo.com
- 3- M.D. Professor, İstanbul Bilim University, Avrupa Florence Nighthingale Hospital Eye Clinic İstanbul/TURKEY
BAHCİOĞLU H., Halil@halilbahcecioglu.com

Correspondence: M.D.Assistant., Alper ŞENGÜL
Abide-i Hürriyet Caddesi No:290 Şişli Florence Nighthingale Hastanesi Göz Bölümü
İstanbul/TURKEY

GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna (YBMD) ikincil gelişen neovaskularizasyon, gelişmiş ülkelerdeki 50 yaş üstü popülasyonda körlüğe kadar gidebilen ağır ve geri dönüşsüz görme kaybının en büyük nedenlerinden biridir.^{1,2} Anjiyogenez, sık körlük yapan diyabetik retinopati, prematüre retinopatisi ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gibi hastalıklarda kritik rol oynar.³ Endotel hücreleri üzerinde güçlü mitojenik etkisi olan ve vasküler geçirgenliği arttıran vasküler endotelial büyüme faktörü-A (VEGF-A) hipoksik ya da iskemik kosullardaki hücrelerden salınarak anjiyogenezisi stimüle edebilmektedir.⁴ VEGF, yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda⁵ ve diyabetik retinopatideki⁶ neovaskularizasyonların oluşmasından sorumlu esas anjiyogenez uyarıcı maddedir. YBMD'nin patogeneğinde önemli bir rol oynayan VEGF'in baskılanması neovasküler YBMD'nin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.⁷⁻⁹

VEGF-A'nın 165 izoformunu spesifik olarak inhibe eden pegaptanib sodyum (Macugen, EyeTech) 2004 Aralık ayında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı aldı.¹⁰ İntravitreal bevacizumab (İVB) (Avastin, Genentech) anjiyogenezin en önemli mediyatörlerinden VEGF-A'nın bütün izoformlarını bağlayan, insana uyarlanmış, rekombinant monoklonal antikordur.¹¹ Bevacizumab, Şubat 2004 tarihinde metastatik kolorektal kanserlerde intravenöz olarak kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış olmasına rağmen İVB, YBMD tedavisinde off-label olarak kullanılmaktadır.¹² VEGF'in bütün izoformlarını bloke eden, rekombinant, insana uyarlanmış monoklonal VEGF antikorunun Fab fragmanı olan ranibizumab (Lucentis, Novartis Pharma AG, İsviçre), Haziran 2006'da FDA tarafından onaylandı.^{13,14}

İntravitreal ranibizumabın (İVR) Faz III çalışması çatısı altında, predominant klasik KNV olgularının fotodinamik tedavi (FDT) ile karşılaştırıldığı ANCHOR çalışması ve minimal klasik ve minimal okült KNV olgularının doğal seyir ile karşılaştırılmasına yönelik MARINA çalışmaları yapılmıştır.^{15,16} Her ay uygulanan 0.5 mg İVR sonrası ANCHOR çalışmasında hastaların %94.4'ünde, MARINA çalışmasında %94.6'sında görme keskinliği sabit kalmıştır.^{15,16} Görme keskinliğindeki artışın en fazla ilk 3 ay olduğu tespit edilmiştir.

İlk 3 ay ayda bir uygulanan İVR enjeksiyonunu takiben 3 ayda bir uygulanan enjeksiyonların sham enjeksiyonuyla karşılaştırıldığı PIER çalışmasında beklenen vizyon artışı sağlanamadığından¹⁷ değişken doz uygulamasının kullanıldığı PrONTO ve SUSTAIN çalışmaları yapılmıştır.^{18,19}

İVR, yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda,⁷⁻⁹ diyabetik retinopatiye bağlı maküla ödeminde,^{20,21} anjioid streakse bağlı neovasküler membranda,^{22,23} santral retinal ven oklüzyonuna bağlı maküla ödeminde,^{24,25} retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde,²⁶ retinitis pigmentosa'ya bağlı oluşan maküla ödeminde,²⁷ patolojik miyopiye bağlı koroid neovaskularizasyonunda,^{28,29}

neovasküler glokomda³⁰ ve retinal anjiyomatöz proliferasyonda^{31,32} kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır.

Bu çalışmada ilk 3 ayda uygulanan aylık İVR enjeksiyonlarını takiben aylık vizitler yapılarak görme keskinliği ve optik koherens tomografi (OKT) sonuçlarına göre uygulanan ve 12 ay takip edilen İVR enjeksiyonu sonuçlarımız bildirilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

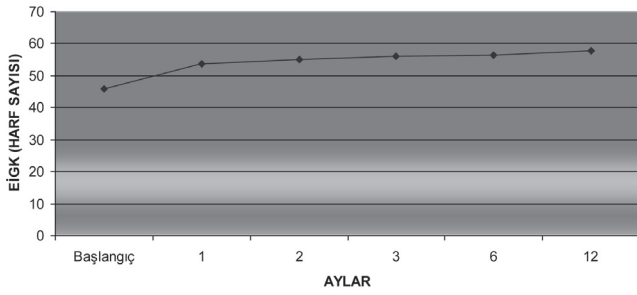
Çalışmamız nonrandomize, kontrol grubu içermeyen prospektif bir çalışmadır. Kliniğimizde neovasküler YBMD sebebiyle İVR uygulanan ve en az 12 ay takip edilen 43 hastanın 58 gözü çalışmamızın kapsamına alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 50 yaşın üzerinde olmak, ETDRS eşeliyle ölçülen en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin (EİGK) çalışma yapılan gözde 20/40 ile 20/400 arasında olması, FFA'da koroid neovaskularizasyonunu (KNV) veya maküla ödeminin gösteren sızıntı olması, OKT (SLO-OCT, OTI, Kanada) ile saptanan subretinal sıvı, kistik makülopati veya en az 250 µm maküler kalınlık bulunması, daha önce maküla dejenerasyonu sebebiyle tedavi görmemiş olması kriterlerinden hepsini bulundurmamak olarak belirlenmiştir. Çalışma dışı bırakılma kriterleri; görme keskinliğini düşürebilecek YBMD dışında herhangi bir hastalığın varlığı, çalışma yapılan göze vitrektomi yapılması, çalışmanın başlangıcından 1 ay öncesine kadar retinal fotokoagülasyon tedavisi görülmesi, afaki veya arka kapsülün sağlam olmaması, glokom varlığı, gebelik şüphesi, kronik böbrek yetmezliği ve kanama diyatezi bulunması kriterlerinden en az birinin bulunması olarak belirlenmiştir.

Onam formları ilk vizite alınan hastalara ilk 3 ay boyunca her ay 0.5 mg/0.05 mL İVR (Lucentis, Novartis Pharma AG, İsviçre) enjekte edildi. Hastalar bir yıl boyunca her ay takip edildi. Her vizitte hastaların EİGK, ETDRS eşeliyle ölçüldü. Ön segmentin biyomikroskopik muayenesi, göz içi basıncı ölçümü, fundus muayenesi ve OKT her vizitte yapıldı. FFA ise iki ayda bir yapıldı. Hastaların EİGK, OKT VE FFA sonuçlarına göre enjeksiyon tekrarına karar verildi.

Tekrar enjeksiyon için OKT'de subretinal sıvının veya kistik yapıların sebat etmesi veya tekrar etmesi, OKT'de ölçülen son santral maküla kalınlığında 100 µm veya daha fazla artış olması, yeni oluşan KNV, yeni ortaya çıkan hemoraji, son kaydedilen görme keskinliğinden 5 harf ve daha fazla olan kayıp, FFA'da sızıntının sebat etmesi kriterleri arandı.

Göz içi enjeksiyonlar ameliyathane şartlarında gerçekleştirildi. Topikal uygulanan propakaini takiben göz kapakları, kirpikler ve konjonktiva %5'lik povidon iyotla temizlendi. Kapakları açık tutmak için yerleştirilen spekulum takıldıktan sonra ranibizumab (0.5 mg/0.05 mL), limbustan psödo-fakik ve afakik gözlerle 3.5 mm, fakik gözlerde 4 mm uzaktan üst temporal kadrandan int-



Grafik 1: Hastaların ortalama düzeltilmiş en iyi görme keskinliklerinin (EİGK) aylar içerisindeki değişimi.

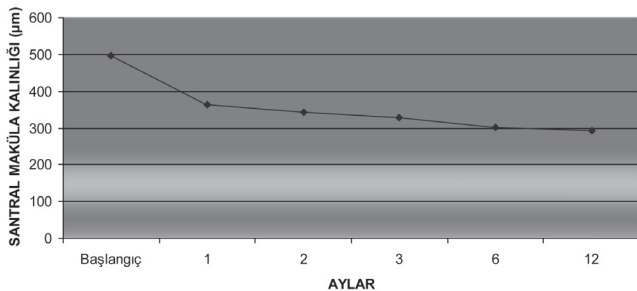
ravitreal olarak yapıldı. Enjeksiyon sonrası hastalara 7 gün süre ile kinolon grubu bir topikal antibiyotik günde 4 defa kullanılmak üzere verildi. Bütün intravitreal uygulamalar aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi.

Hastaların görme keskinlikleri ETDRS eşeliyle ölçüldü. Enjeksiyonlar sonucunda hastaların görme keskinliği değişimleri; 5 harf ve üzeri artış gösterenler, görme keskinlikleri değişmeyenler ve 5 harf ve üzeri azalma gösterenler olarak 3 grupta değerlendirildi. ETDRS eşeline göre görme keskinliği değişmeme kriteri 5 harften daha az artış gösterenler ve 5 harften daha az azalma gösterenler olarak alındı. OKT sonuçlarına göre maküla kalınlığında 100 μm ve üzeri azalma gösterenler, maküla kalınlığı değişmeyenler ve maküla kalınlığında artış gösterenler olarak 3 gruba ayrıldı. Maküla kalınlığında değişmeme kriteri olarak 100 μm 'dan daha az azalma alındı. FFA sonuçlarına göre ise; bulgularında gerileme olanlar ve değişme olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Veriler SPSS 10.0.1 paket programına göre yapılmış ve ikili grup karşılaştırmalar için student t testi kullanılmıştır. Anlamlılık derecesi için $p < 0.05$ alınmıştır.

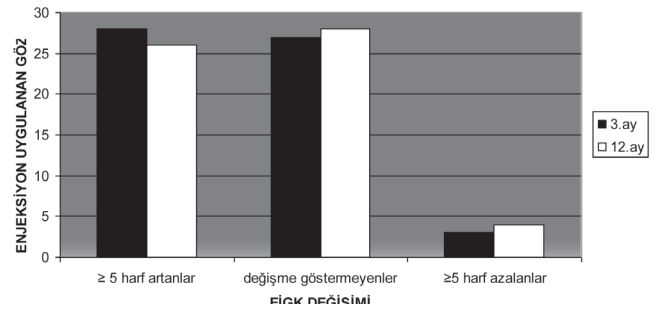
BULGULAR

Kırk üç hastanın, 19'u erkek (%44.2) ve 24'ü kadındı (%55.8). Hastaların ortalama yaşı 67.64 ± 8.14 idi.

Çalışma kapsamına dahil edilen 58 gözün 31'inde klasik KNV (%53.4), 27'inde okült ve minimal klasik KNV (%46.6) bulunmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen 28 hastanın tek gözüne (%65.1), 15 hastanın her iki gözüne (%34.9) İVR enjeksiyonu uygulanmıştır. Çalışma dahilindeki 41 göz fakik (%70.7), 14 göz psödo-fakik (%24.1) ve 3 göz afakikti (%5.2).



Grafik 3: Ortalama santral maküla kalınlığının aylar içindeki değişimi.



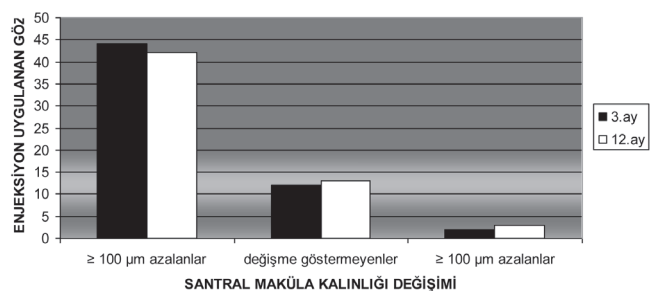
Grafik 2: 3. ve 12. aylardaki hastaların ortalama düzeltilmiş en iyi görme keskinliklerinin (EİGK) değişimi gösteren göz sayıları.

ETDRS eşeliyle ölçülen ortalama en iyi görme keskinliği (EİGK) enjeksiyon öncesi 45.9 harf ($20/125^{+1}$) bulunurken 1. ayda ölçülen EİGK 53.8 harf ($20/80^{-1}$), 3. ayda ölçülen EİGK 55.9 harf ($20/80^{+1}$) ve 12. ayda ölçülen EİGK 57.6 ($20/63^{-2}$) bulundu. 12 ayda ortalama kazanılan harf sayısı 11,7 harfti ($p < 0.005$). Görme keskinliğindeki en büyük artış 7.9 harflik artışla 1. ayda görüldü. Buna göre görme artışının %67.5'i ilk ayda elde edilmiştir. Hastaların enjeksiyon sonrası 12 aylık görme keskinliği değişimi grafik 1'de gösterilmiştir.

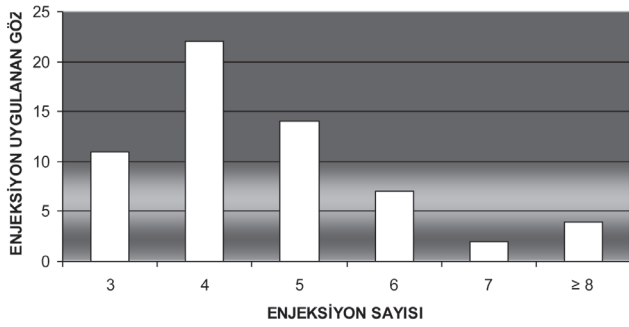
ETDRS eşeli ile ölçülen görme keskinliklerine göre 3. ayda 5 harf ve üzeri artış gösteren 28 göz (%48.3), değişim göstermeyen 27 göz (%46.5) ve 5 harf ve üzeri azalma gösteren 3 göz (%5.2) olduğu tespit edilirken 12. ay sonunda 5 harf ve üzeri artış gösteren 26 göz (%44.8), değişim göstermeyen 28 göz (%48.3) ve 5 harf ve üzeri azalma gösteren 4 göz (%6.9) bulundu. Bu değişim grafik 2'de gösterilmiştir.

Hastaların ortalama maküla kalınlığı tedavi öncesi $496.24 \pm 34.22 \mu\text{m}$, 1. ayda $363.14 \pm 32.12 \mu\text{m}$, 3. ayda $328.42 \pm 10.04 \mu\text{m}$ ve 12. ayda $292.88 \pm 44.40 \mu\text{m}$ bulundu. 12 ay sonunda ortalama maküla kalınlığındaki azalma $203.36 \pm 13.42 \mu\text{m}$ olarak tespit edildi ($p < 0.005$). EİGK'deki artışın olduğu gibi, maküler kalınlıkta en fazla azalma $133.1 \mu\text{m}$ ile birinci ayda görüldü. 12 aylık maküler kalınlık azalmasının %65.5'i ilk ayda elde edilmiştir. Grafik 3'de ortalama maküla kalınlıklarının aylar içinde seyri izlenmektedir.

OKT ile belirlenen maküla kalınlıklarına göre 3. ayda 100 μm ve üzeri azalma gösteren 44 göz (%75.9), değişim göstermeyen 12 göz (%20.7) ve maküla kalınlığı



Grafik 4: 3. ve 12. aylarda ortalama santral maküla kalınlığı değişimi gösteren göz sayısı.



Grafik 5: Enjeksiyon yapılan gözlerin enjeksiyon sayılarına göre dağılımı.

lığında artış olan 2 göz (%3.4) olduğu bulunurken 12. ayda 100 μ m ve üzeri azalma gösteren 42 göz (%72.4), değişme gözlenmeyen 13 göz (%22.4) ve maküla kalınlığında artış olan 3 göz (%5.2) tespit edildi. Grafik 4'de maküla değişimine göre düzenlenmiş gruplar görülmektedir.

Enjeksiyon yapılan gözlerin 1 yıllık takibinde, 3 enjeksiyon yapılan 11 göz (%19.0), 4 enjeksiyon yapılan 22 göz (%37.9), 5 enjeksiyon yapılan 14 göz (%24.1), 6 enjeksiyon yapılan 7 göz (%12.1), 7 enjeksiyon yapılan 2 göz (%3.4) ve 8 ve üzeri enjeksiyon yapılan 4 göz (%6.9) tespit edildi. Grafik 5 de enjeksiyon yapılan gözlerde enjeksiyon sayıları izlenmektedir. Buna göre göz başına düşen ortalama enjeksiyon sayısı 4.95 idi.

Başlangıçta 58 gözün hepsinin FFA'sında kaçak vardı (%100). FFA bulgularında gerileme olan 56 göz (%96.6) ve gerileme olmayan 2 göz (%3.4) tespit edildi.

Uygulanan 287 enjeksiyonda herhangi bir sistemik yan etkiye rastlanmazken 2 enjeksiyon sonrası (%0.7) ciddi üveitik reaksiyon görüldü. Üveitik reaksiyon 1 haftalık topikal steroid kullanımıyla iyileşti.

TARTIŞMA

Haziran 2006'da İVR, YBMD tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış ve o bu tarihten sonra ilacın optimal dozu ve hangi uygulama sıklığı ile görmenin korunabileceği ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan en çok bilinenlerinden olan MARINA çalışmasında, minimal klasik ve okült KNV olgular 3 kola ayrılarak değerlendirilmiş, bir kola her ay 0.3 mg bir kola 0.5 mg İVR enjeksiyonu yapılırken diğer kola sham enjeksiyonu yapılarak doğal seyirle karşılaştırılmıştır.^{16,33-35} 716 hastanın 2 yıl boyunca takip edildiği çalışmada, 0.3 mg grubunda %24.8 ve 0.5 mg grubunda %33.8 hastada EİGK 15 harf veya daha fazla artış göstermiştir. Ortalama EİGK, 0.3 mg grubunda 6.5 harf ve 0.5 mg grubunda 7.2 harf artmıştır ve bu artış 2 yıl boyunca korunmuştur. 5 hastada endoftalmi (%1.0), 6 hastada ciddi üveit atağı (%1.3) tespit edilmiştir.¹⁶

Predominant klasik KNV olgularının FDT ile karşılaştırıldığı ANCHOR çalışmasında hastalara her ay 0.3

veya 0.5 mg İVR ve sham FDT veya FDT ve sham enjeksiyon tedavisi yapılmıştır.^{15,36} 423 hastanın takip edildiği çalışmada, 0.3 mg grubunda %35.7, 0.5 mg grubunda %40.3 hastada EİGK 15 harf ve üzeri artış göstermiştir.³⁶ Ortalama EİGK, 0.3 mg grubunda 8.5 harf ve 0.5 mg grubunda 11.3 harf artmıştır ve bu artış 2 yıl boyunca korunmuştur. 0.5 mg grubundaki 140 hastanın 2'sinde endoftalmi (%1.4), 1'inde ciddi üveit atağı (%0.7) tespit edilmiştir.¹⁵

Bu çalışmalar, en fazla anatomik ve fonksiyonel kazanımın ilk üç ayda yapılan aylık enjeksiyonlar sonucu olduğunu göstermiştir. Her ay uygulanan İVR enjeksiyonunun maliyetinin yüksek olması, ilk 3 aylık enjeksiyonu takiben enjeksiyon sıklığının azaltılarak benzer sonuçlar alınıp alınamayacağı düşünülmüştür. İlk 3 aylık enjeksiyonu takiben 3 ayda bir yapılan İVR enjeksiyonu prensibine dayanan PIER çalışması yapılmıştır.^{17,37} EİGK, 0.3 mg grubunda %83.3, 0.5 mg grubunda %90.2 hastada 15 harften daha az azalma göstermiştir. Ortalama EİGK'de 0.3 mg grubunda 1.6 harf, 0.5 mg grubunda 0.2 harflik azalma tespit edilmiştir.¹⁷

PIER çalışmasındaki EİGK'da istenilen artışın saptanamaması üzerine ayarlanabilir doz uygulaması prensibine dayanan PrONTO ve SUSTAIN çalışmaları yapılmıştır.^{18,19} PrONTO çalışmasında ortalama EİGK 11.1 harf artmıştır. 37 hastanın, 2 yıl takip edildiği çalışmada, %43 hastada EİGK 15 harf ve üzeri artış göstermiştir. Ortalama maküla kalınlığında 212 μ m'lik bir azalma görülmüştür. İki yılda ortalama enjeksiyon sayısı 9.9 olarak bulunmuştur.^{18,38,39}

Cohen ve ark. yapmış olduğu çalışmada ilk üç ay aylık enjeksiyonları takiben 5-6 haftada bir yapılan kontrollerle kişileştirilmiş doz uygulaması yapılmıştır.⁴⁰ Bir yıl takip edilen hastaların ortalama enjeksiyon sayısı 3.79 bulunmuştur. %90.3 hastada EİGK 15 harften daha az kayıp göstermiştir. Hastaların ortalama EİGK 1 yılda 0.7 harf artmıştır.⁴⁰

Querques ve ark. 79 eksudatif YBMD hastasının 96 gözünde yapmış olduğu çalışmada, hastalara en az 1 defa İVR uygulanmıştır ve hastalar 24 ay takip edilmiştir.⁴¹ Hastaların ortalama enjeksiyon sayısı 12. ayda 5.1 ve 24. ayda 6.4 bulunmuştur. İlk 12 ayda %94.8 hastada EİGK 15 harften daha az azalma, %26.0 hastada EİGK 15 harf ve üzeri artış ve %5.2 hastada EİGK 15 harften daha fazla azalma göstermiştir. Hastaların ortalama maküla kalınlığı çalışmanın başlangıcında 323.7 μ m \pm 118.1'ken 12 ay sonunda 254.6 μ m \pm 92.3 seviyesine gerilemiştir. Hastaların ortalama EİGK 12 ayda 9.0 harf artarken, 24 ayda ortalama EİGK'deki artış 6.5 harf seviyesinde bulunmuştur.

Enjeksiyon sıklığı ve EİGK sonuçları arasındaki ilişkinin araştırıldığı, Dadgostar ve ark. yapmış olduğu başka bir çalışmada 124 hastanın 131 gözüne İVR enjeksiyonu uygulanmıştır ve hastalar ortalama 12 ay takip edilmiştir. Hastalara görme keskinliği ve OKT sonuçlarına göre tek-

rar enjeksiyon yapılmıştır. %90.5 hastada EİGK 15 harften daha az azalma ve %31.0 hastada EİGK 15 harf ve üzeri artış göstermiştir. Ortalama 3 enjeksiyonda ve ortalama 3.5 ayda kuru bir maküla elde edilmiştir. Hastalara takip süresince uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı 5.2 olarak bulunmuştur.⁴²

Tek enjeksiyon sonrası, EİGK, OKT ve FFA sonuçlarına göre enjeksiyon tekrarına karar verilen değişken doz uygulamasının sonuçlarını bildiren Rothenbuehler ve arkadaşları, 24 ay sonunda %30 hastada EİGK'nin 15 harf veya daha fazla arttığını göstermiştir. Hastaların ortalama maküla kalınlığı çalışmanın başlangıcında $386 \pm 145 \mu\text{m}$ bulunurken, 24 ay sonra ortalama maküla kalınlığı $211 \pm 39 \mu\text{m}$ seviyesine gerilemiştir. Hasta başına uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı ilk 12 ay 5.6 ± 2.9 olarak tespit edilirken 12-24. aylar arası 4.3 ± 3.8 olarak bulunmuştur.⁴³

Bizim çalışmamızda da ilk 3 enjeksiyonu takiben OKT ve görme keskinliği sonuçlarına göre enjeksiyon tekrarına karar verildi. 12 ayda ortalama kazanılan harf sayısı 11.7 harfti. Göz başına düşen ortalama enjeksiyon sayısı 4.95 idi. İlk üç aylık enjeksiyonlardan sonraki 9 aylık periyotta ortalama 1.95 enjeksiyon sayısı elde edildi. 12 ay sonunda ortalama maküla kalınlığındaki düşüş $203.36 \pm 13.42 \mu\text{m}$ olarak tespit edildi. Hastaların %93.1'inde 5 harften daha az kayıp gözlendi.

Yapılan enjeksiyonlarda sistemik ve oküler herhangi bir yan etkiye rastlanmadı. MARİNA ve ANCHOR çalışmalarında görülen endoftalmi vakalarının, enjeksiyonların ameliyathane şartlarında yapılması, 30 gauge enjektör kullanılması, göz kapakları, kirpikler ve konjonktivanın %5'lik povidon iyotla temizlenmesi ve enjeksiyon sonrası topikal antibiyotik profilaksisi uygulanması sebebiyle bizim çalışmamızda gözlenmediğini düşünmekteyiz.

Bu sonuçlar ışığı altında intravitreal ranibizumab neovasküler YBMD tedavisinde etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Hastaların aylık OKT ve görme keskinliği ile takibi görme keskinliği artışı elde edilmesinde ve bu artışın devamının sağlanmasında en iyi seçenek olduğunu düşünmekteyiz. İlacın uzun dönem etkinliğini, hangi aralıklarla ve kaç doz uygulama ile optimal klinik yanıt alınabileceğini gösteren daha geniş olgu sayılı, karşılaştırmalı, randomize çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Bressler NM.: Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA*. 2004;291:1900-1901.
- Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al.: Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:564-572.
- Jampol LM, Ebroon DA, Goldbaum MH.: Peripheral proliferative retinopathies: An update on angiogenesis, etiologies and management. *Surv Ophthalmol*. 1994;38:519-540.
- Distler O, Neidhart M, Gay RE, et al.: The molecular of angiogenesis. *Intern Rev Immunol*. 2002;21:33-49.
- Kağnıcı KB, Özdek Ş.: Yaş tip senil makula dejeneransında yeni medikal tedavi yöntemleri. *Ret-Vit*. 2005;13:327-331.
- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al.: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331:1480-1487.
- Oester A, Baffi J, Ambati BK.: Pharmacotherapy targeting ocular neovascularization. *Focal Points*. 2008;XXVI:1-10.
- Yalçınbayır Ö, Firozvi A, Akduman L.: Makula dejeneransı tedavisinde yeni bir dönem başlıyor. *Ret-Vit*. 2005;13:1-7.
- Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, et al.: Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:66-71.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al.: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *New Engl J Med*. 2004;351:2805-2816.
- Ferrara N.: Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004;25:58-611.
- Mulcahy MF, Benson AB.: III. Bevacizumab in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2005;5:997-1005.
- Blick SK, Keating GM, Wagstaff AJ.: Ranibizumab. *Drugs*. 2007;67:1199-1206.
- Kenneth TE, Kertes PJ.: Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging*. 2006;1:451-466.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al.: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-1444.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al.: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-1431.
- Regillo CD, 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;145:239-248.
- 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.
- Meyer CH, Eter N, Holz FG, et al.: Ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Interim results from the SUSTAIN trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:273.
- Querques G, Bux AV, Martinelli D, et al.: Short-term fluctuation of diabetic macular edema after intravitreal ranibizumab injection. *Retina*. 2009;29:1274-1281.
- Rodriguez-Fontal M, Alfaro V, Kerrison JB, et al.: Ranibizumab for diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5:47-51.
- Lazaros K, Leonidas Z.: Intravitreal ranibizumab as primary treatment for neovascular membrane associated with angioid streaks. *Acta Ophthalmol*. 2009;11.
- Kang S, Roh YJ.: Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularisation secondary to angioid streaks. *Eye*. 2009;23:1750-1751.
- Spaide RF, Chang LK, Klanck JM, et al.: Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:298-306.
- Pieramici DJ, Rabena M, Castellari AA, et al.: Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions. *Ophthalmology*. 2008;115:47-54.
- Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al.: Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther*. 2008;16:791-799.
- Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, et al.: Intravitreal ranibizumab in the treatment of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25:545-550.
- Konstantinidis L, Mantel I, Pournaras JA, et al.: Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for the treatment of myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:311-318.
- Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Nascimento J, et al.: Short-term efficacy and safety of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Retina*. 2008;28:1117-1123.
- Dunavoelgyi R, Zehetmayer M, Simader C, et al.: Rapid improvement of radiation-induced neovascular glaucoma and exudative retinal detachment after a single intravitreal ranibizumab injection. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007;35:878-880.

31. Konstantinidis L, Mameletzi E, Mantel I, et al.: Intravitreal ranibizumab (Lucentis) in the treatment of retinal angiomatous proliferation (RAP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:1165-1171.
32. Lai TY, Chan WM, Liu DT, et al.: Ranibizumab for retinal angiomatous proliferation in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245:1877-1880.
33. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al.: Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2007;114:246-252.
34. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, et al.: Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2007;114:1868-1875.
35. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, et al.: Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:1460-1469.
36. 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.
37. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al.: Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:2-13.
38. Spaide R Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:679-680.
39. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al.: An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:566-583.
40. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al.: Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:409-413.
41. 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* online published doi: 10.1136/bjo.2009.170670.
42. 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;116:1740-1747.
43. 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;147:831-837