

Yaş Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Olgularımızda İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonu Sonuçlarımız

Outcomes of Intravitreal Ranibizumab Treatment for Wet Type Age-Related Macular Degeneration

Murat KILIÇ¹, Ulviye YİĞİT², İsmail Umut ONUR², Abdullah ÖZKAYA², Şule KESKİN²

ÖZ

Amaç: Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonlu (YBMD) kendi olgu serimizin tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde, yaş tip YBMD tanısıyla intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan 31 hastanın 35 gözü ileriye dönük olarak çalışmaya alındı. Elli yaşından büyük olan, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ETDRS eşeline göre 1.3 LogMAR'dan iyi olan, fundus florescein anjiyografide (FA) koroid neovasküler membranın (KNVM) en geniş çapı 5400 µm'dan küçük olan subfoveal yerleşimli, tedavi öncesi foveada yapısal hasar görülmeyen, diğer oküler hastalıklara bağlı KNVM' i bulunmayan, göz içi basıncı 21 mmHg'nin altında olan hastalar çalışmaya alındı. Hastalara birer ay arayla 3 enjeksiyon yapıldıktan sonra aylık takiplerde, EİDGK, FA ve optik kohorens tomografi (OKT) sonuçlarına göre tekrar enjeksiyon kararı verildi. Hastalar tedavi öncesi ve sonrası EİDGK ve OKT'de santral maküla kalınlığı (SMK), ortalama enjeksiyon sayısı ve yan etkiler açısından değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 17'si (% 54.8) kadın, 14'ü (%45.2) erkekti. Ortalama yaş 73.03±8.59 (52-90 arası) idi. Ortalama takip süresi 10.14±3.59 ay (6-18 ay arası) ve uygulanan enjeksiyon sayısı da ortalama 3.7±1.01 (3-7 arası) idi. Yirmi üç gözde (%65.7) klasik bileşeni bulunan (minimal ve baskın klasik), 12 gözde (% 34.3) saf gizli tip KNVM mevcuttu. Yedi göz (%20) daha önce tedavi almışken, 28 göz (% 80) ise tedavi almamıştı. Tedavi öncesi median EİDGK 0.82 LogMAR, tedavi sonrası EİDGK ise 0.62 LogMAR idi. Tedavi öncesi ortalama SMK 386.05 µm, tedavi sonrası SMK ise 315,65 µm idi.

Sonuç: Yaş tip YBMD'da uygulanan intravitreal ranibizumab tedavisi hem görsel hem de anatomik olarak fayda sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, ranibizumab, vasküler endotelial büyüme faktörü.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the results of intravitreal Ranibizumab injection in our own case series treatment with wet type age-related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: Thirty-five eyes of 31 patients diagnosed with wet type AMD that had undergone intravitreal ranibizumab injection were included in this prospective study in our clinic. Eyes of patients older than 50, with best corrected visual acuity (BCVA) better than 1.3 logMAR according to the ETDRS acuity chart and in which there were no subfoveal structural damage prior to treatment and choroidal neovascular membrane (CRNVM) of the greatest diameter below 5400 µm in fundus fluorescein angiography (FFA) related to diseases other than AMD, and IOP below 21 mmHg were included. Following three consecutive injections, re-injections were considered on the basis of FFA, BCVA, and OCT findings on monthly examinations. Eyes were assessed for central macular thickness (CMT), BCVA, number of injections, and side effects before and after.

Results: While 17 (54.8%) patients were female, 14 (45.2%) were male. Mean age was 73.03±8.59 (52-90 years). Mean follow-up time and number of injections were 10.14±3.59 (6-18 months) and 3.71±1.01 (3-7 injections) respectively. Of the eyes, 23 (65.7%) had classical and 12 (34.3%) had pure occult CRNVM. Seven eyes (20%) had undergone treatment prior to enrollment, while 28 patients (80%) did not undergo treatment. Before treatment, median BCVA was 0.82 logMAR; after treatment it was 0.62. Mean CMT was 386.05 µm before and 315.65 µm after treatment.

Conclusion: Intravitreal ranibizumab provides functional and anatomical benefits in wet type AMD.

Key Words: Age-related macular degeneration, ranibizumab, vascular endothelial growth factor.

- 1- M.D., Karaman State Hospital Eye Clinic, Karaman/TURKEY
KILIÇ M., drmurro27@gmail.com
- 2- Bakırköy Training and Research Hospital, Eye Clinic, İstanbul/TURKEY
YİĞİT U., ulviyeyigit@hotmail.com
ONUR İ.U., umuton@gmail.com
ÖZKAYA A., abdozkaya@gmail.com
KESKİN Ş., sulekeskin19@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 03.10.2011
Kabul Tarihi - Accepted: 12.04.2012
Ret-Vit 2012;20:129-133

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D., Ulviye YİĞİT
Bakırköy Training and Research Hospital, Eye Clinic, İstanbul/TURKEY

Phone: +90 212 557 54 38
E-Mail: ulviyeyigit@hotmail.com

GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) özellikle gelişmiş toplumlarda 65 yaş üzeri yasal körlüklerin en büyük nedenini oluşturmaktadır.^{1,2} YBMD temel olarak iki alt gruptan oluşmaktadır; hastaların %90'lık kısmını oluşturan kuru tip YBMD ve %10'luk kısmını kapsayan yaş tip YBMD. Kuru tip YBMD olguları büyük çoğunluğu oluşturmalarına rağmen, YBMD'ye bağlı yasal körlüklerin büyük çoğunluğunu yaş tip YBMD oluşturmaktadır.^{3,4}

Yine kuru tip YBMD'nin halen etkin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır ve hastalık nispeten yavaş bir seyir gösterdiği için yaş tip kadar ciddi sorunlar yaratmamaktadır. Yaş tip YBMD ise çok kısa bir sürede hastaların işe yarar görmelerini kaybetmelerine neden olabilmektedir.

Bu nedenle yaş tip YBMD tedavisine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Denenmiş ve denenmekte olan yöntemler, lazer fotokoagülasyon, sistemik ilaçlar, çeşitli cerrahi yöntemler, fotodinamik tedavi (FDT) ve intravitreal ilaç uygulamalarıdır.⁵

Ranibizumab (Lucentis, Genentech San Francisco, CA ABD/Novartis), YBMD'ye sekonder gelişen koroid neovaskularizasyonu tedavisinde onay almış, Vasküler Endotelial Büyüme Faktör-A'nın tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini bloke eden fare monoklonal antikor fragmanıdır.⁶ Bu çalışmada yaş tip YBMD'li kendi olgu serimizde intravitreal ranibizumab tedavisinin sonuçlarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2009-Eylül 2010 tarihleri arasında kliniğimizde yaş tip YBMD tanısıyla intravitreal ranibizumab uygulanan 31 hastanın 35 gözü, ileriye dönük izlemli olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya 50 yaş ve üzerinde, FA'de en geniş çapı 5400 µm'dan küçük ve subfoveal yerleşimli KNVM'li olan, EİDGK ETDRS eşeline göre 1.3 LogMAR veya daha iyi, tedavi öncesi foveada yapısal hasarı olmayan (fovea atrofisi veya fibrozisi, belirgin kronik diskiform skar), diğer oküler hastalıklara (patolojik miyopi, anjioid streaks, santal seröz retinopati) bağlı koroid neovaskularizasyonu bulunmayan, göz içi basıncı (GİB) 21 mmHg'nin altında ve takiplerine düzenli gelen hastalar alındı. KNVM çapı 5400 µm'dan büyük, foveada kalıcı yapısal hasarı bulunan, diğer hastalıklara bağlı KNVM'li olan ve GİB 21 mmHg'dan daha yüksek olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastaların düzeltilmiş görme keskinlikleri ETDRS eşeli ile ölçüldü. Biomikroskopik muayene, GİB ölçümü ve dilate pupilladan fundus muayenesi yapıldı.

Hastalar FA ve OKT ile değerlendirilerek lezyon tipi, lezyon çapı ve SMK'ı tespit edildi. Çalışma için kurumumuz bünyesindeki etik kuruldan onay alındı. Enjeksiyon öncesi hastalardan sözel ve yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Enjeksiyon öncesi gözlere %5'lik povidon iyodid damlatıldı. Povidon iyodid ile cilt temizliği yapıldı. Gözlere steril yapışkan örtü konulduktan sonra kapak spekulumu yerleştirildi. Fornikslere tekrar %5'lik povidon iyodid damlatıldı. 0.3 mg ranibizumab enjeksiyonu alt veya üst temporal kadrandan, limbusa 3.5 mm uzaklıktan, pars planadan vitreus boşluğuna yapıldı.

Enjeksiyon sonrası 7 gün lomefloxacin damla reçete edildi. Hastalar enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. hafta ve 1. ayda kontrole çağrıldılar. Daha sonra aylık izlemler gerçekleştirildi. Her kontrolde hastaların EİDGK alındı, ön segmentin biomikroskopik muayenesi, fundus muayenesi ve OKT ve gerektiği durumlarda FA yapıldı.

Hastalara ilk 3 ay boyunca her ay 0,3 mg intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulandı. Tekrar enjeksiyon endikasyonu için OKT'de subretinal sıvı veya intraretinal kistik yapıların sebat etmesi, OKT'de ölçülen son SMK'da 100 µm veya daha fazla artış, yeni oluşan KNVM, yeni ortaya çıkan hemoraji, son kaydedilen görme keskinliğinden 1 sıra veya daha fazla kayıp, FA'da sızıntının sebat etmesi kriterleri arandı. Hastalar, tedavi öncesi ve sonrası EİDGK ve SMK, enjeksiyon sayısı ve yan etkiler açısından değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanında, normal dağılım göstermeyen parametrelerin tedavi öncesi ölçümlere göre tedavi sonrası ölçümlerdeki değişimlerinin karşılaştırmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi (Wilcoxon Signed Ranks Test) kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların 17'si (%54.8) kadın, 14'ü (%45.2) erkekti. Ortalama yaş 73.03±8.59 (52-90 arası) olarak bulundu. Ortalama takip süresi 10.14±3.59 (6-18 ay arası) ay ve uygulanan enjeksiyon sayısı da ortalama 3.71±1.01 (3-7 arası) idi. Gözlerin %65.7'sinde (23 göz) klasik (baskın klasik ve minimal klasik), %34.3'ünde (12 göz) gizli KNV mevcuttu. Yedi göz (%20) daha önce tedavi görmüşken, 28 göz ise (%80) herhangi bir tedavi görmemişti.

Tablo 1: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı.

		Min-Max	Ort±SS
Yaş		52-90	73.03±8.59
Takip Süresi		6-18 ay	10.14±3.59
Enjeksiyon Sayısı		3-7	3.71±1.01
		n	%
Cinsiyet	Kadın	17	54.8
	Erkek	14	45.2
Ek Hastalık	Yok	14	45.2
	Var	17	54.8
Lezyon Tipi	Klasik	23	65.7
	Okült	12	34.3
Daha Önce Tedavi	Yok	28	80
	Var	7	20

Tedavi gören 7 gözün 3'ü (%42.85) dış merkezde ver-teporfin, 4'ü (%57.15) ise yine dış merkezde en az 4 ay önce ranibizumab tedavisi almışlardı. Hastaların 17'sinde (%54.8) ek hastalık mevcuttu, 14'ünde ise (%45.2) ek hastalık yoktu (Tablo 1).

Takiplerde 20 göze (%57.4) 3, 8 göze (%22.8) 4, 5 göze (%14.2) 5, 1 göze (%2.85) 6 ve 1 göze (%2.85) 7 enjeksiyon uygulandı. Göz başına düşen ortalama enjeksiyon sayısı 3.71±1.01 olarak bulundu. Hastaların tedavi öncesi EİDGK median değeri 0,82 (minimum 0,62, maksimum 0,94) LogMAR, tedavi sonrası EİDGK median değeri ise 0,62 (minimum 0,44, maksimum 0,76) LogMAR olarak saptandı. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile tedavi öncesine göre elde edilen EİDGK artışı istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0,05), (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi), (Tablo 2).

Tedavi sonunda 2 gözde (%5,7) 15 harf ve üzeri kayıp ve 33 gözde (%94,3) 15'ten az harf kaybı saptandı. 33 gözün 10'unda (%28,5) 15 harf ve üzeri artış saptandı. Hastaların tedavi öncesi ortalama SMK 386,05 µm iken, tedavi sonrası ortalama SMK 315,65 µm olarak bulundu.

Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, SMK'da istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p<0,01) (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi). FA ile saptanan ortalama koroidal neovaskularizasyon boyutu tedavi öncesi 2.18±1.07 disk çapı (DÇ) iken tedavi sonrası 1.97±1.12 DÇ olarak saptandı.

Tedavi öncesine göre tedavi sonu lezyon boyutunda görülen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,01), (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi). Hiçbir hastada endoftalmi veya ciddi oküler enflamasyon gibi ciddi yan etki görülmedi.

TARTIŞMA

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gelişmiş toplumlarda 65 yaş üzeri görme azalmasının en sık nedenidir.^{1,2} Yaş tip YBMD tüm hastaların %10'unda görülmesine rağmen tüm YBMD hastalarının %80-90'ındaki ağır, geri dönüşümsüz merkezi görme kaybından sorumludur. YBMD'nin tedavisi görme ve yaşam kalitesinin korunması açısından çok önemlidir.

Pegaptanib sodyumun etkinliğinin değerlendirildiği VISION çalışmasında çeşitli özelliklere sahip YBMD'ye bağlı subfoveal KNVM'ı olan tüm olgularda 54 haftalık takip süresi boyunca %30 olguda 3 sıra ve daha fazla görme kaybı olduğu bildirilmiştir.⁷ Ranibizumab'ın kullanıldığı bizim çalışmamızda ise bu oran %5,7 (2 olgu) dir.

Yine bu çalışmanın alt grup analizleri değerlendirildiğinde erken dönem olarak tanımlanan lezyonlara sahip hastalarda 54 haftalık takip sonucunda %35-47 hastada görme artışı olduğu görülmüştür.⁸

Bizim çalışmamızda tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde vizyon artışı %28,5'dir. VISION çalışması ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda vizyon artışı hemen hemen aynı ancak vizyon kaybı belirgin olarak düşük görülmektedir.

Ranibizumab'ın minimal klasik ve gizli KNV tedavisindeki etkinliğinin araştırıldığı çok merkezli randomize, çift-kör, sham kontrollü klinik çalışmada (MARINA-The Minimally Classic/Occult Trial of The Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in The Treatment of Neovasküler AMD), 716 hastaya 24 ay boyunca randomize şekilde 1:1:1 oranlarında aylık 0,3 mg ve 0,5 mg dozları ile sham enjeksiyon uygulanarak 12. ayda sonuçlar değerlendirilmiştir.

Tablo 2: Tedavi öncesi ve sonrası görmelerin değerlendirilmesi.

	EİDGK-LogMAR (Medyan)
Tedavi öncesi	0.82 (minimum 0.62- maksimum 0.94)
Tedavi sonrası	0.62 (minimum 0.44- maksimum 0.76)
Tedavi öncesi-Tedavi sonrası	0.015*

Onbeş'ten az harf kaybı 12. ay sonunda; 0.3 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanan grupta %94.5, 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanan grupta %94.6, sham uygulanan grupta ise %62.2 olarak saptanmış ve ranibizumab gruplarının her ikisiyle plasebo grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). 12 aylık takip sonunda 0.3 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanan grupta ortalama 6.5; 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanan grupta 7.2 harf kazanımı; sham uygulanan grupta ise 10.4 harf kaybı bulunmuştur ($p<0.001$ her iki ranibizumab dozu için). 0.3 mg Ranibizumab enjeksiyonu uygulanan grupta 12 ay sonunda ciddi görme kaybı (30' dan fazla harf kaybı) % 0.8, 15 harf veya daha fazla harf kazanımı %24.8 olarak bulunmuştur. Ayrıca ranibizumab uygulanan grupta, başlangıca göre neovasküler lezyonun boyutunda anlamlı azalma izlenmezken anjiyografik olarak sızıntı %50 azalmış olarak izlenmiştir.⁹

Ranibizumab'ın baskın klasik KNVM tedavisindeki yerini belirlemek için yapılan çalışma ise randomize, çift-kör, sham kontrollü ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for The Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovaskularization in AMD) çalışması olup, 423 hastada ranibizumab ve verteporfin karşılaştırılmıştır. Hastalara 1:1:1 oranında aylık intravitreal ranibizumab (0.3 veya 0.5 mg) ve sham FDT veya aktif FDT ve aylık sham enjeksiyon uygulanmıştır. 0.3 mg ranibizumab grubuna ort. 11; 0.5 mg ranibizumab grubuna ort. 11.2 ve FDT grubuna ort. 11.1 enjeksiyon uygulanmıştır. 12. ay sonunda 15'ten az harf kaybı 0,3 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanan grupta %94.3, 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanan grupta %96.4 ve verteporfin grubunda ise %64.3 olarak saptanmış ve ranibizumab gruplarının her ikisiyle verteporfin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). 12. ayda 15 harf veya daha fazla harf kazanımı 0.3 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanan grupta %35.7, 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanan grupta %40.3 ve verteporfin uygulanan grupta ise %5.6 olarak bulunmuştur ve ranibizumab gruplarının her ikisiyle verteporfin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Onikinci ay sonunda 0.3 mg ranibizumab grubunda harf kazanımı 8.5; 0.5 mg ranibizumab grubunda harf kazanımı 11.3 olup verteporfin grubunda ise 1. aydan sonra her ay görmede azalma ve 12. ay sonunda yaklaşık 9.5 harf kaybı saptanmıştır ($p<0.001$).¹⁰

Bu çalışmalarda yukarıda belirtilen harf kazanımı ve kaybının, çok daha düşük sayıda enjeksiyon uygulanan çalışmamızda elde edilen sonuçlarla paralellik taşıdığı dikkat çekmektedir. Hem MARINA hem de ANCHOR çalışmasında iyi sonuçlar alınmış olsa da hastalığın takibi boyunca her ay enjeksiyon uygulanması hem taşıdığı riskler açısından hem de getir-

diği ekonomik maliyet açısından yeni çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. YBMD'da intravitreal ranibizumab enjeksiyon takvimini belirlemek, belki de enjeksiyon sayısını azaltabilmek için yapılan ilk büyük çalışma PIER çalışmasıdır.¹¹ Bu çok merkezli randomize, çift-kör, sham kontrollü klinik çalışmada hastalara ilk üç ay ve sonra üçer ay aralıkla olmak üzere intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. Daha açık bir ifadeyle, hastalara 0, 1, 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23. aylarda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. 0.3 mg, 0.5 mg ve sham enjeksiyon gruplarının sonuçları karşılaştırılmıştır.

MARINA çalışmasından farklı olarak tüm KNV tipleri çalışmaya alınmıştır. PIER çalışmasında, MARINA ve ANCHOR çalışmasına göre görme keskinliğinde yeterli cevabın alınması ile, yeni tedavi protokolleri üzerine çalışmalar yoğunlaşmış ve intravitreal enjeksiyon sonrası kontrollerde OKT bulguları baz alınarak yeni bir çalışma gerçekleştirilmiştir. PrONTO (Prospective Optical Coherence Tomography (OCT) Imaging of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) Treated with intravitreal Ranibizumab) çalışması, Lalwani ve ark. tarafından yapılmış iki yıllık, prospektif, kontrolsüz tek merkezli bir çalışmadır.¹² Hastalara ilk üç ay intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulandıktan sonra ilk 12 ay için aylık kontrollerde OKT'de SMK'da 100 µm artışın gösterilmesi veya bir önceki muayeneye göre 5 ve daha fazla harf kaybı olması durumunda enjeksiyon tekrarı yapılmıştır. İkinci yıl kontrollerinde ise OKT ile kalitatif sıvı artışının gösterilmesi durumunda enjeksiyon tekrarı yapılmıştır. 12. ay sonunda 37 hastada ortalama görme keskinliğinde 9.3 harf kazanımı ($p<0.001$) ve SMK'da 177 µm azalma ($p<0.001$) saptanmıştır. 24 ay sonunda ortalama görme keskinliğinde 11.1 harf kazanımı ($p<0.001$) ve SMK'da 212 µm azalma ($p<0.001$) olmuştur. 29 hastada (%78) 5'ten az harf kaybı olmuştur. 24 ay sonunda ortalama 9.9 enjeksiyon uygulanmıştır.

PrONTO çalışmasında MARINA ve ANCHOR çalışmalarına oranla daha az intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış olmasına rağmen görme keskinliğinde benzer sonuçlar alınmıştır. Tedavinin bireyselleştirilmesini kontrol etmek için birtakım çalışmalar yürütülmüştür. Özellikle YBMD'li hastalarda OKT rehberliğinde gerektiğinde tekrarlanan enjeksiyonların uygulandığı Pro Re Nata (PRN) tedavide, standart aylık enjeksiyonlarla elde edilen sonuçlarla aynı etkinlik ve güvenilirlikte sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. On iki ay süreli, çok merkezli, tek kollu bir faz 3 çalışma olan SUSTAIN çalışmasında; görme keskinliği ve OKT ile bireyselleştirilmiş yeniden tedavi uygulanan hastalarda ortalama en iyi görme keskinliğine ilk üç aylık enjeksiyon sonrası erişilmiş, PRN tedavisi altında sonraki 2-3 ayda hafifçe azalmış ve tedavi süresince sabit kalmıştır.¹³

Çalışmamızda ortalama takip süresi kısa olmakla birlikte, standart ilk üç doz sonrası gerektiğince uyguladığımız enjeksiyonlarla daha az enjeksiyona gereksinim duyulmuş olması ve sınırlı takip süresince görme keskinliğinde sabit değerlerin sürdürülebilmiş olması ile sonuçlarımız benzerlik göstermiştir.

Wolf ve ark.,¹⁴ MARINA ve ANCHOR çalışmalarının alt grup analizini gerçekleştirdiği çok yeni bir çalışmada ise ilk yıl herhangi bir zamanda 3 sıra kaybeden YBMD'li hastalarda da ranibizumabın yararlı olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bizim serimizdeki olgu sayısı sağlıklı bir istatistiksel değerlendirme açısından yeterli olmadığından alt gruplar ile ilgili bir yorum getirilememiştir. Kumar ve ark., tarafından yürütülen, ilk üç doz ardışık tedavinin ardından klinisyenin kendisinin belirlediği yeniden tedavi kriterlerine göre yapılan ileriye dönük bir başka kohort çalışmada ise ranibizumabın etkinliğinin daha az olduğu vurgulanmıştır.¹⁵ Ünlü ve ark.,¹⁶ YBMD'li hastalarda, intravitreal ranibizumab uygulamalarının son anatomik ve fonksiyonel başarıya etkili faktörleri değerlendirdikleri bir başka çalışmada ise başlangıç görmesi düşük olanlarda görme kazanımı daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızın verileri irdelendiğinde, olgu sayısı azlığı nedeniyle başlangıç görmesi düşük olanlarda görme kazanımının daha fazla arttığına yönelik net bir değerlendirme yapılamamıştır. Olgu dağılımı bizimkine benzer intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonuçlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada Aslankara ve ark.,¹⁷ ranibizumabın anatomik ve fonksiyonel düzleme sağladığını bildirilmişlerdir. Çalışmamızda ortalama KNV boyutu ve SMK değeri tedavi sonrası öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmıştır. İntravitreal ranibizumab uygulama protokolümüz PRONTO çalışmasına çok benzer olup, tekrar enjeksiyon kararını özellikle OKT'deki kalitatif değişiklikleri temel alarak uyguladık. PRONTO çalışması ile kıyaslandığında çalışmamızda 15 harf veya üzeri harf kazanımı daha yüksek, 15'ten daha az harf kaybı ve SMK' da gerileme ise daha az oranda bulunmuştur. Ortalama olarak daha az enjeksiyon uygulamamıza rağmen görme keskinliği sonuçlarımız MARINA çalışmasındaki sonuçlara benzer çıkmıştır. Ayrıca MARINA çalışmasında FA'da KNVM boyutlarında anlamlı azalma izlenmezken, çalışmamızda KNVM boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptadık (p<0.01).

Çalışmamızda ANCHOR çalışmasına göre takip sonunda harf kazanımı daha az olsa da görme keskinliği korunması açısından benzer bulgular elde edilmiştir. Yukarıda atfedilen yüksek sayıda olgu içeren çok merkezli randomize çalışmaların yanında kısıtlı sayıda olgudan oluşan kendi serimizde de yaş tip YBMD hastalarında intravitreal ranibizumab tedavisinin etkili ve güvenilir bir yöntem olduğunu gözledik.

Enjeksiyonlar sonrası aylık OKT ve görme keskinliği ölçümünün, hastalığın kontrol ve takibinin yanında enjeksiyon sayısı ihtiyacını da belirgin olarak azaltarak hem sağlık ekonomisi hem de enjeksiyonlara bağlı komplikasyonları belirgin olarak düşüreceği açıktır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Vingerling JR, Klaver CCW, Hofman A, et al. Epidemiology of age-related maculopathy. *Epidemiol Rev* 1995;17:347-360.
2. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness JAMA 2004;291:1900-1.
3. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-74.
4. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-2.
5. Özkaya A, Gürcan Z, Yiğit U, ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında tedavi sonuçları Ret-Vit 2010;18:289-96.
6. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 1999;27:536-44.
7. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Trial Group. Year 2 efficacy results of two randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:1508-21.
8. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration Two year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2006;113:992-1001.
9. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
10. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
11. Regillo CD, Brown DM, Abraham P. Randomized, doublemasked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-48.
12. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. 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.
13. 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. *Ophthalmol* 2011;118:663-71.
14. Wolf S, Holz FG, Korobelnik JF, et al. Outcomes following Three-line Vision Loss during Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Subgroup Analyses from MARINA and ANCHOR. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1713-8.
15. Kumar A, Sahni JN, Stangos AN, et al. Effectiveness of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration using clinician-determined retreatment strategy. *Br J Ophthalmol* 2011;95:530-3.
16. Ünlü N, Hazrolan D, Acar MA, ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda, intravitreal ranibizumab uygulamalarında son fonksiyonel ve anatomik başarıya etkili faktörler. *Ret-Vit* 2011;19:103-7.
17. Aslankara H, Öner FH, Yaman A, ve ark. Yaş Tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu. *Ret-Vit* 2010;18:134-8.