

Eksudatif Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Sonucu Oluşan Koroid Neovaskularizasyonun İntravitreal Anti-VEGF ile Tedavisinde Gerçek Hayattaki Uygulama Sonuçları

The Outcome of Intravitreal Anti-VEGF in the Treatment of Choroidal Neovascularization Secondary to Exudative Age-Related Macular Degeneration in Real Life

Sibel DOĞUZI¹, Şengül ÖZDEK², Gökhan GÜRELİK², Berati HASANREİSOĞLU², Zeynep AKTAŞ³, Murat HASANREİSOĞLU³

ÖZ

Amaç: Eksudatif tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (eYBMD) sonucu oluşan koroid neovaskularizasyonunun tedavisinde intravitreal anti-VEGF'nin klinik etkilerini ve komplikasyonları belirlemek.

Gereç ve Yöntem: Retina kliniğimizde 2007-2012 tarihleri arasında eYBMD tanısı almış ve intravitreal ranibizumab ve/veya bevacizumab uygulanmış 197 hastanın (226 göz) kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların takip süreleri, enjeksiyon sayıları, tedavi aralıkları, başlangıç-yükleme dozu sonrası (3. ay) ve son kontrol görme keskinliği (GK) ve optik koherens tomografi bulguları kaydedildi. GK'de değişim, Snellen veya ETDRS eşelinde en az bir sıra veya 5 harf artma veya azalma; santral foveal kalınlıktaki (SFK) değişim ise en az 100 µm artma veya azalma olarak tanımlandı.

Bulgular: Ortalama takip süresi 22.5±15.9 ay (6-60 ay), enjeksiyon sayısı 5.7±2.6 idi. GK, 3. enjeksiyon sonrasında başlangıça göre 119 gözde (%52.7) artarken, 17'sinde (%7.5) azaldı ve 90'ında (%39.8) değişmedi (p<0.001). Başlangıç ile son kontrol arasında 100 gözde (%44.3) GK artarken, 71'inde (%31.4) azaldı ve 55'inde (%24.3) değişmedi (p=0.114). Başlangıç ile 3. ay arasında 183 gözde (%81.3) SFK azalırken, 9'unda (%4.0) arttı ve 33'ünde (%14.7) değişmedi (p<0.001). Son kontrolde başlangıça göre 197 gözde (%87.6) SFK azalırken, 18'inde (%8.0) artmış ve 55'inde (%24.3) değişmedi (p<0.001). Toplam 28 (%12.3) olguda retina pigment epiteli yırtığı, iki endoftalmi, birer hastada ciddi üveit reaksiyon, intraoküler basınç artışı ve intraoküler enjeksiyona bağlı katarakt gelişti. Birer hastada miyokard infarktüsü ve inme ve iki hastada hipertansiyon kaydedildi.

Sonuç: Anti-VEGF, eYBMD tedavisinde GK'de artış sağlayan güvenli bir tedavi şeklidir, ancak rutin klinik uygulamalarda uzun dönemdeki sonuçlar kısa dönemde elde edilenler kadar tatmin edici olmayabilir.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab, görme keskinliği, ranibizumab, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu.

ABSTRACT

Purpose: To determine efficacy and complications of intravitreal anti-VEGF treatment for choroidal neovascularization induced by exudative age-related macular degeneration (eARMD).

Materials and Methods: The medical records of 197 patients (226 eyes) diagnosed as eARMD who received intravitreal anibizumab and/or bevacizumab initially in our retina clinic between 2007-2012 were reviewed retrospectively. The follow-up duration, number of injections, treatment intervals, visual acuity (VA) after initial-loading dose (3rd month) and at final control, and optical coherence tomography findings were recorded. The change in VA is described as one line or five letters decrease or increase in Snellen or ETDRS limits, the change in central foveal thickness (CFT) is described as minimum 100 µm decrease or increase.

Results: Mean follow-up was 22.5±15.9 months (6-60 months) and number of injections was 5.7±2.6. The VA increased in 119 (52.7%), decreased in 17 (7.5%) and unchanged in 90 eyes (39.8%) following the first three injections (p<0.001). Between initial and final evaluations, VA increased in 100 (44.3%), decreased in 71 (31.4%) and unchanged in 55 eyes (24.3%) (p=0.114). CFT decreased in 183 (81.3%), increased in 9 (4%) and unchanged in 33 eyes (14.7%) after loading injections (p<0.001). In final evaluation, CFT decreased in 197 (87.6%), increased in 18 (8.0%), and unchanged in 55 eyes (24.3%) compared to baseline (p<0.001). Twenty-eight eyes (12.3%) had retinal pigment epithelial tear, two had endophthalmie, one had serious uveitic reaction, one had intraocular pressure increase, one had cataract due to intraocular injection. One patient had myocardial infarction, one had stroke, and two had hypertension.

Conclusion: Anti-VEGF treatment of eARMD is a safe form of treatment that increases VA, but long-term follow-up results in clinical practice are not satisfactory as much as short-term results.

Key Words: Age-related macular degeneration, bevacizumab, ranibizumab, visual acuity, real life.

- 1- M.D. Dogubeyazit State Hospital, Eye Clinic, Agri/TURKEY
DOĞUZI S., eryigits@yahoo.com
2. M.D. Professor, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
ÖZDEK S., sozdek@gazi.edu.tr
HASANREİSOĞLU B., berati@gazi.edu.tr
GÜRELİK G., gurelik@rocketmail.com
3. M.D., Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
AKTAŞ Z., drzeynep2000@yahoo.com
HASANREİSOĞLU M., rmurat95@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 09.01.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 11.07.2014
Ret-Vit 2014;22:267-272

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Sibel DOĞUZI
Dogubeyazit State Hospital, Eye Clinic, Agri/TURKEY

Phone: +90 532 153 75 77
E-mail: eryigits@yahoo.com

GİRİŞ

Eksudatif tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (eYBMD) için tedavi seçenekleri özellikle son 15 yılda özellikle artış göstermiştir. Özellikle anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) tedavi, eYBMD'ye bağlı görme kaybını önleyici etkisi birçok çalışma ile kanıtlanmış bir tedavidir.¹

İlk olarak pegaptanib (Macugen®; OSI Pharmaceuticals, Farmingdale, New York, ABD) ardından 2006 yılında ranibizumab (Lucentis®; Genentech Inc, South San Francisco, California, ABD) FDA (Food and Drug Agency) tarafından eksudatif tip maküla dejenerasyonu tedavisi için onay aldı.^{1,2} Ranibizumab VEGF'ye bağlanarak VEGF'nin etkisini inhibe eden bir monoklonal antikor fragmanıdır.³ Benzer bir molekül olan bevacizumab ise (Avastin®; Roche, Basel, Switzerland) etkinliğinin ranibizumaba benzer olduğu klinik çalışmalarla kanıtlanmasına rağmen intravitreal uygulama için henüz FDA onayı almamış bir moleküldür.⁴ Yapılan çalışmaların sonucu olarak klinisyenler için bevacizumab daha düşük fiyata sahip olması nedeniyle daha fazla tercih edilen bir ilaç haline gelmiştir.⁴ Geniş prospektif klinik çalışmalarda anti-VEGF tedavinin klinik ve görsel sonuçları oldukça tatminkar sonuçlar vermektedir.^{4,6} Ancak bu çalışmalarda pigment epitel dekolmanı, geniş skarı veya geniş hemorajisi olan hastalar dahil edilmemiştir ve çok sıkı kriterlere göre takip ve tedavi uygulanmaktadır. Rutin ve yoğun polikliniklerde ise hastalar daha çeşitli olabilmekte; takip süreleri ve aralıkları ise uzayabilmektedir.

Bu çalışmamızda oldukça fazla hasta sayısının takip edildiği kliniğimizde eYBMD tanısıyla bevacizumab ve/veya ranibizumab uygulanmış hastaların uzun dönem klinik ve anatomik sonuçlarını ve tedaviye bağlı gelişen komplikasyon oranlarını belirleyebilmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Etik Kurulu'ndan onay alındı (LUT 07/47-34). Sonrasında GÜTF Göz Polikliniğinde 2007-2012 tarihleri arasında eYBMD tanısıyla intravitreal anti-VEGF tedavisi (ranibizumab ve/veya bevacizumab) uygulanmış, takipleri ile fundus fluorescein anjiyografi (FFA) ve optik koherens tomografi (OKT) kayıtları düzenli olan, 50 yaş ve üzerindeki hastalara ait dosyalar çalışmaya dahil edilme kriterleri açısından retrospektif olarak tarandı. Çalışma dışı kalma kriterleri şunlardı: eYBMD olan gözde klinik olarak önemli düzeyde katarakt varlığı, ileri düzeyde glokomatöz hasar, görmeyi etkileyecek düzeyde ileri korneal hastalık, diğer retinalvasküler hastalıkların varlığı, vitrektomi/ trabekülektomi operasyonu geçirmiş olması, takip

süresi altı aydan kısa olan hastalar, çalışmaya dahil edilme süresinden önce eYBMD için herhangi bir tedavi almış olması, masif hemorajik retina dekolmanı varlığı, vitreus hemorajisi veya fundus floresein anjiyografide değerlendirilen lezyon boyutunun %50'den fazlasını hemoraji veya skarın oluşturması, görme düzeyi 20/800'ün altında olmasıdır. Kliniğimizde anti-VEGF tedavi uygulaması, standart uygulama olan üç yükleme dozunu takiben gerektiğinde tedavi şeklinde yapılmaktadır. Tekrar tedavi kriterleri: OKT'de sıvı ile birlikte görme keskinliğinde (GK) en az 1 sıra (5 harf) azalma; OKT'de santral foveal kalınlıkta (SFK) artış saptanması; Lezyonla ilişkili yeni hemoraji varlığı ya da FFA'da geç sızıntının saptanmasıdır.

Lezyon boyutu, FFA kullanılarak optik disk alanı (ODA, 2.54 mm²) cinsinden kaydedildi. Görme keskinliğinde değişim Snellen veya ETDRS eşelinde en az bir sıra veya 5 harf artma veya azalma; SFK'da değişim, SFK'da en az 100 µm artma veya azalma ve lezyon boyutundaki değişim ise (ODA olarak) en az ¼ optik disk çapı ölçüsünde değişim olarak tanımlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarından, yaş, cinsiyet, sistemik hastalıklar ve sigara kullanımı oranları; FFA'da (Topcon Imagenet i-base, Japonya) koroid neovaskülarizasyonun (KNV) tipi (ilk tanıda), her kontrolde GK (en iyi düzeltilmiş görme keskinliği olarak Snellen veya ETDRS eşelinde ölçüldü; analizler için logMAR'a çevrildi); OKT'de SFK; fundus muayenesinde hemoraji varlığı; toplam enjeksiyon sayıları (ranibizumab, bevacizumab); tedavi aralıkları ve takip süreleri kaydedildi. Takip sürelerine göre 0. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay, 24. ay, 36. ay, 48. ay, 60. ay GK, lezyon boyutları ve OKT bulguları başlangıçtaki bulgularla karşılaştırıldı.

Anti-VEGF uygulanması ile ilişkili gelişebilecek oküler (endoftalmi, ciddi üveitik reaksiyon, intraoküler basınç artışı, katarakt gelişimi, intraoküler hemoraji gibi) ve sistemik (miyokard enfarktüsü, tromboembolik olaylar, inme, hipertansiyon gibi) komplikasyonlar kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Hasta kayıtlarından elde edilen bilgilerden ölçüm değerlerinin (yaş, görme keskinliği, takip zamanı vb.) normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Yaş dışındaki değişkenlerin normal dağılıma uymadıkları görüldü. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde normal dağılıma uyan yaş için ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan diğer ölçüm değişkenleri için ise ortanca (çeyreklikler arası genişlik [ÇAG]) değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gösteriminde sayı ve yüzde kullanıldı. Uygun değişkenler arasında çapraz tablolar oluşturuldu. GK, SFK ve lezyon boyutlarındaki değişim için Friedman tekrarlı ölçümlerde

non-parametrik varyans analizi uygulandı. Farklılık bulunduğunda farklılığın hangi ölçüm zamanından kaynaklandığını belirleyebilmek için Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi post-hoc ikili karşılaştırmalar kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler ve hesaplamalar için MS-Excel 2003 ve windows için SPSS (Versiyon 15.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) programları kullanıldı. İstatistiksel kararlarda Bonferroni düzeltmesi yapıldığında $p < 0.017$, diğer tüm karşılaştırmalarda $p < 0.05$ seviyesi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Demografi ve Klinik Bulgular: Toplam 197 hastanın (yaş ortalaması, 72.1 ± 7.5 yıl; yaş dağılımı, 51-91 yıl; 97 erkek, 100 kadın) 226 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Tedavi edilen 226 gözün 155'i (%68.6) gizli, 44'ü (%19.5) baskın klasik ve 27'si (%11.9) minimal klasik lezyon özelliği göstermektedir. Gözlerden 132'sinde (%58.4) pigment epiteldekolmanı varlığı izlenirken, bu gözlerden 111'inin fibrovasküler, 2'sinin hemorajik ve geri kalan 19'unun ise seröz pigment epitel dekolmanı oldukları görüldü.

Toplam 226 göze uygulanan enjeksiyon sayısı 1294 olarak belirlendi. Bu enjeksiyonların 720 tanesi ranibizumab ve 574 tanesi bevacizumab idi. Takip boyunca 75 hastaya sadece bevacizumab; 89 hastaya sadece ranibizumab; 62 hastaya takip boyunca her iki anti-VEGF ajan da uygulandı. Ortalama 22.5 ± 15.9 ay takip süresince hasta başına düşen enjeksiyon sayısı 5.7 ± 2.6 olarak belirlendi. İlk üç dozdan sonra gerektiğinde tedavi sürecinde ortalama hasta başına düşen enjeksiyon sayısı 2.7 ± 2.1 olarak saptandı.

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=197).

	Sonuç
Yaş (ort.±SS)	72.1±7.5 yıl
Cinsiyet (kadın/erkek)	100 (%50.8) /97 (%49.2)
Eşlik eden hastalıklar, n (%)	
Diabetes mellitus	30 (%15.2)
Hipertansiyon	79 (%40.1)
ASKH (Aterosklerotik Kalp Hastalığı)	19 (%9.6)
PSAKGİL	29 (%14.7)
Sigara kullanımı	11 (%5.6)
Yaşa bağlı makula dejenerasyonu lezyon özelliği (n=226 göz), n (%)	
Gizli	155 (%68.6)
Baskın klasik	44 (%19.5)
Minimal klasik	27 (%11.9)
Pigment epitel dekolmanı, n (%)	132 (%58.4)
Enjeksiyon sayısı (n=226 göz), n	
Toplam	1294
Ranibizumab	720
Bevacizumab	574
Hasta başına (ort.±SS)	2.7±2.1
Takip süresi (ort.±SS)	22.48±15.92 ay

SS: Standart Sapma.

Görme Keskinliğinde Değişim: Hastalarımızın başlangıç (0. ay), 3. ay (3. enjeksiyon-dan "yükleme anti-VEGF" 1 ay sonra) ve en az 6 ay olmak üzere yapılan son kontroldeki GK'leri Tablo 2'de gösterilmiştir. Yapılan analiz sonuçlarına göre farklı ölçüm zamanlarındaki GK'leri arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$). Başlangıca göre 3. ay GK artışı istatistiksel olarak da anlamlı iken ($p < 0.001$), başlangıca

Tablo 2: İzlem zamanlarında görme keskinliği, lezyon boyutu ve santral foveal kalınlık ölçüm sonuçları (n=226 göz).

İzlem zamanı	En az-En çok	Ortanca (ÇAG)	X2 değeri(p)
Görme keskinliği (LogMAR)			
Başlangıç	0.10-1.60	0.70 (0.60)	84.366 (<0.001)
3. ay	0.00-1.60	0.50 (0.70)	
Son takip (≥6 ay)	0.00-1.90	0.70 (0.60)	
Lezyon boyutu (Optik Disk Alanı)			
Başlangıç	0.7-56.4	9.9 (10.2)	145.540 (<0.001)
3. ay	0.3-56.0	9.0 (10.0)	
Son takip (≥6 ay)	0.2-53.0	9.3 (11.2)	
Santral foveal kalınlık (µ)			
Başlangıç	120-950	280 (120)	262.999 (<0.001)
3. ay	75-950	180 (70)	
Son takip (≥6 ay)	43-1000	150 (80)	

ÇAG: Çeyreklikler Arası Genişlik.

Tablo 3: Enjeksiyon sonrası izlem süresince, görme keskinliği, santral foveal kalınlık ve lezyon boyutundaki değişiklikler (n=226 göz).

İzlem zamanı	Artma	Azalma	Değişim yok	Zdeğeri ^a (p)
Görme keskinliği				
Başlangıç - 3. ay	119 (%52.7)	17 (%7.5)	90 (%39.8)	7.966 (<0.001)
Başlangıç - son kontrol	100 (%44.3)	71 (%31.4)	55 (%24.3)	1.582 (0.114)
3. ay - son kontrol	7 (%3.1)	77 (%34.1)	142 (%62.8)	7.389 (<0.001)
Santral foveal kalınlık				
Başlangıç - 3. ay	9 (%4.0)	183 (%81.3)	33 (%14.7)	11.471 (<0.001)
Başlangıç - son kontrol	18 (%8.0)	197 (%87.6)	55 (%24.3)	11.495 (<0.001)
3. ay - son kontrol	29 (%12.9)	111 (%49.3)	85 (%37.8)	5.934 (<0.001)
Lezyon boyutu				
Başlangıç - 3. ay	13 (%5.7)	169 (%74.8)	44 (%19.5)	9.189 (<0.001)
Başlangıç - son kontrol	52(%23.0)	151 (%66.8)	23 (%10.2)	3.769 (<0.001)
3. ay - son kontrol	58 (%25.66)	44 (%19.46)	124 (%54.86)	3.961 (<0.001)

^aBonferroni düzeltilmiş Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi.

göre son kontrol zamanında gözlenen GK değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.114). Ayrıca 3. aya göre son kontroldeki ortalama GK azalması ise istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001), (Tablo 3).

Hastalar en az 6 ay en fazla 60 ay olmak üzere ortalama 22.5±15.9 ay takip edildi. Hastaların gözlem süreleri iki ölçüm zamanı arasındaki dilimi alt ve üst ölçüm sürelerine eşit dağılacak şekilde Tablo 4'deki gibi yeniden sınıflandırıldı. Yapılan bu sınıflamaya göre ölçüm sürelerindeki GK değerlerindeki değişim Grafik 1'de sunulmuştur.

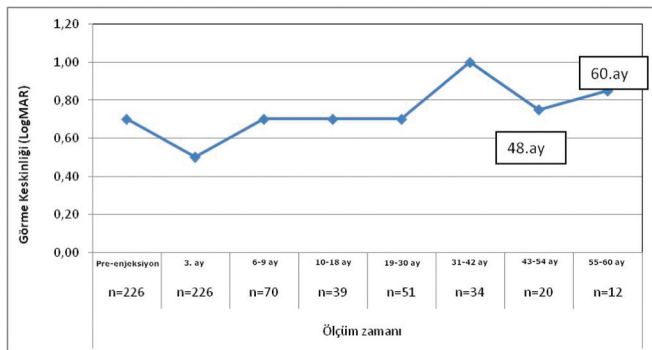
Santral Foveal Kalınlık (SFK) Değişimi: Hastalarımıza yapılan tedavi öncesinde 0. ay, 3. ay ve en az 6 ay olmak üzere farklı zamanlarda yapılan son takipte, toplam 225 gözden ölçülen SFK değerleri tablo 2'de gösterilmiştir. Yapılan analiz sonuçlarına göre en az bir ölçüm zamanı ortancası diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu (p<0.001). Başlangıç ile 3. ay ve son kontrol arasındaki ki ve ayrıca 3. aya göre son kontrolde gözlenen SFK

değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (hepsi için p:0.001), (Tablo 3). Ölçüm sürelerindeki SFK değerlerindeki değişim grafik 2'de sunulmuştur.

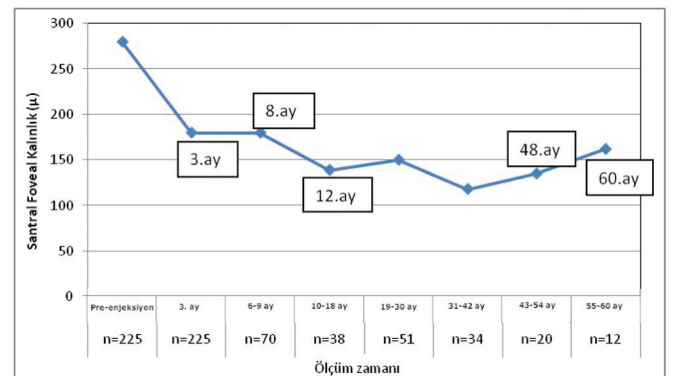
Lezyon Boyutu Değişimi: Hastalarımıza yapılan intravitreal enjeksiyon öncesinde (başlangıçta), 3 enjeksiyon (3. ay) sonrasında ve en az 6 ay olmak üzere farklı zamanlarda yapılan son takipte, toplam 226 gözden ölçülen lezyon boyutu değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Yapılan analiz sonuçlarına göre en az bir ölçüm zamanı ortancası diğerlerinden anlamlı olarak farklı idi (p<0.001).

Başlangıca göre 3.ayda ve son kontrolde gözlenen lezyon boyutu azalışı istatistiksel olarak anlamlıdır (her ikisi için de p<0.001). Ayrıca 3. ay göre son kontrolde gözlenen lezyon boyutu artışı istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001).

Enjeksiyondan önce yapılan ilk lezyon boyutu ölçümü ile son kontrolde yapılan lezyon boyutu ölçümündeki değişimleri Grafik 3'de sunulmuştur.



Grafik 1: Ölçüm zamanlarına göre görme keskinliği ortancalarının değişimi. Grafikteki değerler LogMAR cinsindedir.



Grafik 2: Ölçüm zamanlarına göre santral foveal kalınlık(µm) ortancalarının değişimi.

Tablo 4: Son kontrol ölçüm zamanlarının sınıflandırılması.

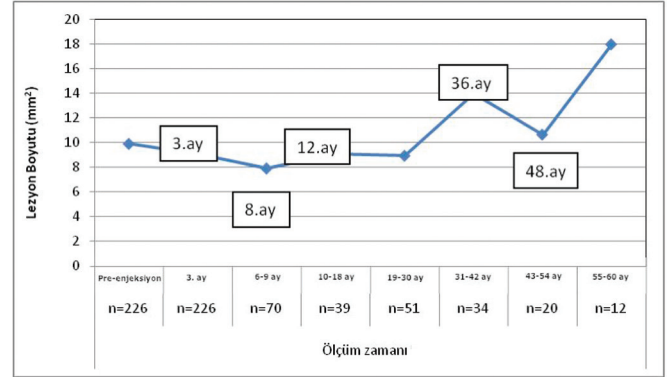
Ölçüm zamanı	Sınıfı
Enjeksiyon öncesi	0
3. enjeksiyondan 1 ay sonra	3. ay
6-9 ay	8. ay
10-18 ay	12. ay
19-30 ay	24. ay
31-42 ay	36. ay
43-54 ay	48. ay
55-60 ay	60. ay

Komplikasyonlar: İntravitreal anti-VEGF uygulamalarına bağlı iki hastada endoftalmi (%0.88), birer hastada (%0.44) ciddi üveitik reaksiyon, intraoküler basınç artışı, ve intraoküler enjeksiyona bağlı katarakt gelişimi izlendi. Toplam 28 (%12.3) olguda retina pigment epiteli yırtığı kaydedildi. İntraoküler hemoraji ve retina dekolmanı hiçbir olguda izlenmedi. Sistemik komplikasyonlara baktığımızda; bir olguda (%0.44) miyokard infarktüsü, bir olguda (%0.44) inme ve iki olguda (%0.88) hipertansiyon meydana geldi. Ölüm ve venöz trombotik olay izlenmedi.

TARTIŞMA

YBMD, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önemli görme kaybı nedenlerinden birisidir. Etiyolojide yaş yanında hipertansiyon, yüksek fibrinojen ve düşük HDL koles-terol düzeyleri suçlanmıştır.⁷ Neovasküler YBMD, atrofik YBMD'den daha az görülmele birlikte, daha şiddetlidir ve sıklıkla görme kaybına yol açmaktadır. Neovasküler YBMD'nin tedavi seçenekleri sınırlı ile anti-VEGF'lerin geliştirilmesiyle, tedavide önemli ilerleme kaydedilmiştir.⁸ Eksudatif tip YBMD tedavisinde anti-VEGF tedavisinin etkinliğini ortaya koyan ANCHOR, MARINA ve CATT gibi uluslararası pek çok geniş ve önemli çalışma yapıldığı gibi, ülkemizden de klinik çalışmalar yayınlanmıştır.^{4-6,9,10} Bu çalışmalarda ideal şartlarda ve hiçbir aksama olmadan yapılan tedavilerin sonuçları verilmektedir. Oysa gerçek hayatta, gerek kliniklerin yoğunlukları, gerek hastaların sosyal veya sağlık sorunları nedeniyle tedavilerini aksatmaları, gerekse lezyonların çeşitliliği ve çalışmalara dahil edilmeyen farklı lezyonların da varlığı nedenleriyle sonuçlar çalışmalardan farklılık gösterebilmektedir. Bizim çalışmamız da bu düşüncemizi doğrular niteliktedir.

Çalışmalarda tedavi sonucunda fonksiyonel sonuçlar için GK, anatomik sonuçlar için OKT bulguları ve lezyon boyutları kullanılmıştır. Çalışmamızdaki GK değişim durumuna baktığımızda başlangıca göre 3. ayda GK istatistiksel olarak anlamlı oranda artarken ($p<0.001$), 3. ay ile son kontrol arasındaki değişim

**Grafik 3:** Ölçüm zamanlarına göre lezyon boyutu ortanca larının değişimi (ODA)

incelendiğinde; GK istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ($p<0.001$). Başlangıç ile son kontrol arasındaki değişim incelendiğinde ise GK istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmemiştir ($p=0.114$).

Büyük prospektif çalışmalara baktığımızda GK stabilizasyonu 15 harf veya daha az kayıp olarak tanımlanmıştır ve bu oranlar %91-93.3 arasında değişmektedir.^{5,11-13} Bizim çalışmamızda GK'de 15 harf ve daha az kayıp gösteren hasta yüzdesi %81 olarak bulunmuştur. Bu büyük prospektif çalışmalarda 15 harf ve daha fazla harf kazanma yüzdesi %33-41 arasında değişmekteyken bizim çalışmamızda %26.5 olarak saptanmıştır. GK stabilizasyonu ve artışında prospektif çalışmalardan bir miktar daha geride kalmamız daha geniş görme düzeyi aralığındaki (20/800 ve üstü) hastaları dahil etmemizle; iki yıldan daha fazla takip edilen hastalarında (54 tane) çalışmamızda bulunmasıyla ve retrospektif bir çalışma olması dolayısıyla hasta kontrol ve takibinde prospektif çalışmalardan daha geride kalmamızla açıklanabilir. Nitekim tedavi sayılarını bu çalışmalarla kıyasladığımızda bizim tedavi protokolümüze benzer (üç aylık yükleme sonrası gerektiğinde tedavi) PrONTO çalışmasında ortalama 24 ayda enjeksiyon sayısı 9.9 iken bizim çalışmamızda ortalama 22 aylık süreçte enjeksiyon sayısı 5.7 olarak bulunmuştur.¹⁴ Yine PRN tedavi protokolünü uygulayan CATT çalışmasında 24 aylık süreçte tedavi sayıları ranibizumab uygulanan hastalarda 12.6; bevacizumab uygulanan hastalarda 14.1 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamız 5.7 ortalama ile CATT çalışmasından da bir miktar geride kalmıştır.⁴ Yani rutin klinik uygulamada çeşitli nedenlere bağlı (hastanın takiplere gelmemesi, uyumsuz olması v.b.) yetersiz tedavi söz konusudur. Tüm bunlar gerçek hayattaki uygulamaların prospektif kontrollü çalışmalar gibi olamayacağını bir çeşit ifadesidir.

Lezyon boyutlarındaki değişime baktığımızda, 3. ayda lezyon boyutu başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış ($p<0.001$), 3. aydan sonra son kontrolde ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p<0.001$). Yani üç aydan sonra gerektiğinde tedavi döneminde lezyon boyutu artışı

anti-VEGF tedaviye rağmen artmaya devam etmiştir. Bu durum, iki yılı aşkın süre takip edilen hastalarda eYBMD doğal seyirinden dolayı (lezyon boyutu hesaplanırken atrofik alanlar ve skar alanları da dahil ediliyor) atrofi ve skar alanlarının genişlemesiyle açıklanabilir. Çalışmamızda iki yılı aşkın süre takip edilen hasta sayısı 54 ve bu hastaların lezyon boyutu ortalamaları 10.2 ± 10.0 ODA olarak hesaplanmıştır. Benzer olarak MARINA, ANCHOR çalışmasına dahil edilen hastaların dört ve yedi yıllık uzun dönem sonuçları HORIZON ve SEVEN-UP çalışmaları olarak yayınlandı ve SEVEN-UP çalışmasında ortalama yedi yıl boyunca anti-VEGF tedaviye devam edilen hastalarda görme artışı hastaların sadece 1/3'ünde sağlanabildi. Bu sonuçlar YBMD'nin kronik ve ilerleyici bir hastalık olmasına ve gerçek hayatta tedavi sayısının daha düşük kalmasına bağlanabilir.^{15,16}

Komplikasyonlara baktığımızda bizim çalışmamızdaki komplikasyon oranları diğer büyük çalışmalarla benzer olarak bulundu ve anti-VEGF tedavi düşük oküler ve sistemik komplikasyon oranları ile oldukça iyi tolere edildi.^{17,18} En sık kaydedilen yan etki literatür ile uyumlu olarak retina pigment epiteli yırtığı idi.^{19,20} Çalışmamızın eksik yönleri retrospektif olması ve anti-VEGF tedavisi açısından homojen (ranibizumab veya bevacizumab) bir grubun olmaması ve iki anti-VEGF ajanın da ortak sonuçlarını yansıtıyor olmasıdır.

Sonuç olarak, eYBMD tedavisinde anti-VEGF uygulaması GK kaybını önleyen güvenli bir tedavi şeklidir, ancak uzun dönem takiplerde elde edilen sonuçlar kısa dönemde elde edilenler kadar tatmin edici değildir. Günlük klinik uygulamada bu hastalığın tedavisi, uzun ve kronik bir süreç olarak, çeşitli sosyal veya medikal nedenlerle aksayabilmekte ve bu nedenle yetersiz tedavi söz konusu olabilmektedir. Buna rağmen anti-VEGF tedavisinin eYBMD hastalarında ciddi görme kaybını önlediği görülmüştür.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Chen Y, Han F. Profile of ranibizumab: efficacy and safety for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Ther Clin Risk Manag* 2012;8:343-51.
- Stewart MW. Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration: focus on aflibercept. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1175-86.
- Chen E, Brown DM, Wong TP, et al. Lucentis using Viusudyne study: determining the threshold-dose fluence of verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal ranibizumab for exudative macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1073-9.
- Martin DF, Maguire MG, et al. CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908.
- Chang TS, Bressler NM, Fine JT, et al. MARINA Study Group. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1460-9.
- Brown DM, Michels M, Heier JS. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.
- Sezgin S, Birinci H, Birinci A, ve ark. Risk factors for age related macular degenerations. *Ret-Vit.* 2003;11:159-63.
- Ozkiris A. Anti-VEGF agents for age-related macular degeneration. *Expert Opin Ther Pat.* 2010;20:103-18.
- Aslankurt M, Aslan L, Aksoy A, et al. The results of switching between 2 anti-VEGF drugs, bevacizumab and ranibizumab, in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2013;23:553-7.
- Sobacı G, Güngör R, Ozge G. Effects of multiple intravitreal anti-VEGF injections on retinal nerve fiber layer and intraocular pressure: a comparative clinical study. *Int J Ophthalmol* 2013;6:211-5.
- Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol* 2007;144:850-7.
- 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;222:321-3.
- Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:1508-21.
- 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;143:566-83.
- Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON: an open label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:1175-83.
- Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013;6420:S0161.
- Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344-9.
- Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Pan-American Collaborative Retina Study Group (Pacores). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (Pacores). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:81-7.
- Chan CK, Meyer CH, Gross JG, et al. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:541-51.
- Doguizi S, Ozdek S. Pigment epithelial tears associated with anti-vegf therapy: incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Retina* 2013 Nov 27.