

Neovasküler tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab uygulamalarında tedavi etkinliği ve rekürrens üzerinde etkili olan faktörler

Factors affecting the efficacy of treatment and recurrence in intravitreal ranibizumab applications in neovascular age-related macular degeneration

Özlem Kuru¹, Burak Erden², Mustafa Nuri Elçioğlu²

ÖZET

Amaç: Neovasküler tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) nedeniyle uygulanan intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun etkinliğini ve tedavi üzerinde etkili olan faktörleri değerlendirmek

Yöntemler: Kliniğimizde neovasküler tip YBMD'de intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan 60 hastanın 60 gözü retrospektif olarak incelendi. Hastalara birer ay aryla 3 doz enjeksiyon yapıldıktan sonra aylık takiplerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), fundus fluorescein anjiyografi (FFA) ve optik kohorens tomografi (OKT) bulgularına göre enjeksiyon tekrarı uygulandı. Hastalar; enjeksiyon sayısı, takip süresi, tedavi öncesi ve kontrollerdeki EİDGK, santral makula kalınlığı (SMK), başarıda, rekürrens üzerinde etkili olan faktörler açısından değerlendirildi.

Bulgular: 30'u (%50) erkek 30'u (%50) kadın olan hastaların ortalama yaşı 67±9,14 (50-84) yıl idi. Olgulardaki tedavi öncesi ortalama görme keskinliği 1,12 ± 0,69 logMAR iken 12. ayda ise, 0,92 ± 0,63 logMAR idi. Tedavi öncesi ortalama SMK 343,1±97 µm iken, 12. ayda ise 286 ± 75,5 µm saptandı. 20 gözde (%33,3) ilk 3 enjeksiyon yeterli olurken 40 gözde (%66,7) enjeksiyon tekrarı gerekti. Ortalama enjeksiyon sayısı 4,23±1,21 idi. Son fonksiyonel ve anatomik başarıyla yaş, cinsiyet, lens tipi ve membran tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken başlangıç görmesi düşük olan olgularda daha fazla görme kazancı elde edildi. Rekürrens oranının yaş, başlangıç görme düzeyi ve membran tipi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi gözlenirse de klasik komponenti olan membranlar gizli tipe oranla daha fazla enjeksiyon gerektirdi.

Sonuç: Neovasküler tip YBMD'de etkin ve güvenilir bir yöntem olan ranibizumab enjeksiyonu sonucu en fazla görme kazanımı başlangıç görmesi düşük olan olgularda elde edilirken klasik komponent varlığı, yüksek başlangıç görme keskinliği ve düşük yaş daha fazla ilave enjeksiyon gerektirmektedir.

Anahtar kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, ranibizumab, vasküler endotelial büyüme faktörü

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy of intravitreal ranibizumab treatment and factors affecting the treatment in neovascular type age-related macular degeneration

Methods: Ranibizumab injected 60 eyes of 60 patients with the diagnosis of neovascular age-related macular degeneration in our clinic were analyzed retrospectively. After three consecutive 3-month follow-up dose injection, decision to perform re-injections was according to best corrected visual acuity, fundus fluorescein angiography and optical coherence tomography findings in consecutive month follow-up. Patients were evaluated in terms of number of ranibizumab injections, pre-treatment and follow-up best-corrected visual acuity, central macular thickness, factors affecting the treatment and recurrence.

Results: 30 (50%) of patients were male and 30 (50%) were women with a mean age of 67 ± 9.14 (50-84). While pre-treatment visual acuity average of the cases was 1.12 ± 0.69 logMAR, at the end of 12th month was 0.92 ± 0.63 logMAR. While pre-treatment mean central macular thickness was 343.1 ± 97 µm, in the 12th month was 286 ± 75.5 µm. While the first 3 injections were enough in 20 (33.3%) eyes, but 40 (66.7%) eyes had to be re-injected. Average number of injections was 4.23 ± 1.21. While there was no significant correlation between recent functional and anatomical success with age, gender, type of lens and membrane type, more vision gain was obtained in patients with initial lower visual acuity. The age of patients, pre-treatment visual acuity, membrane type were found to have no significant effect on recurrence rate. Membranes with classic component required more injection than occult type.

Conclusion: After intravitreal injection of ranibizumab which is safe and effective in neovascular type of age-related macular degeneration more vision gain was obtained in patients with initial lower visual acuity and presence of classic component initial higher visual acuity, lower age required more injection.

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

¹ Muş Devlet hastanesi Göz Hastalıkları, Muş, Türkiye

² Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Özlem Kuru,

Muş Devlet hastanesi Göz Hastalıkları, Muş, Türkiye Email: ozlemkuru_uutf@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 04.04.2015, Kabul Tarihi / Accepted: 26.05.2015

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2015, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) 60 yaş ve üzerindeki kişilerde ciddi görme kaybının en önemli nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır [1]. Makulada yeni oluşan anormal damarlanma (koroid neovasküler membran, KNVM) ile karakterize olan neovasküler tip, YBMD olgularının %10'u gibi daha az bir kısmını oluşturmalarına rağmen, YBMD'ye bağlı yasal körlüklerin büyük çoğunluğundan sorumludur [2]. Nispeten daha yavaş bir seyir gösteren kuru tip YBMD'nin aksine neovasküler tip kısa bir sürede ciddi santral görme kaybına neden olmaktadır. Bu nedenle neovasküler YBMD'nin tedavisine yönelik birçok çalışma yapılmış ve çeşitli tedavi yöntemleri denenmiştir [3-6]. Ancak son yıllarda vascular endothelial growth factor (VEGF)'ün neovasküler form YBMD'de anahtar rol oynadığı gösterilmiş ve bu doğrultuda VEGF blokajı yapan ajanlar ile tedavi gündeme gelmiştir. Tedavide VEGF inhibitörlerinin kullanılmasıyla neovasküler tip YBMD'de prognozda önemli gelişmeler elde edilmiştir [7,8].

İntravitreal olarak kullanılmak üzere geliştirilmiş monoklonal VEGF antikoru olan ve etkisini VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanıp inaktive ederek gösteren Ranibizumab'ın (Lucentis®, Novartis, İsviçre) aylık enjeksiyonlarla görme keskinliğini arttırdığı randomize klinik çalışmalarla gösterilmiştir [7,8]. Daha sonraki çalışmalarda ise enjeksiyon sayısını azaltarak benzer etkinliğin elde edilebilmesi amacıyla farklı tedavi protokolleri gündeme gelmiştir [9-11]. Çalışmamızda neovasküler YBMD saptanan kendi olgu serimizde 3 ay ardışık uygulamadan sonra aktivite saptandığında uygulanan intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun etkinliğini, klinik cevaplar ve rekürrens üzerinde etkili olan faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEMLER

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 07.06.2013 tarih ve 88 sayılı karar ile onay alındıktan sonra 2008-2012 yılları arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Biriminde neovasküler YBMD tanısı almış ve 0,5 mg/0,05 ml intravitreal ranibizumab uygulanan hastarın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya alınma koşullarını sağlayan 60 hastanın 60 gözü çalışmaya dahil edildi. Görme kaybına neden olabilecek diğer göz hastalıkları (diğer retina hastalıkları, korneal patolojiler, vb) mevcut olan, patolojik myopi, anjioid streaks ya da oküler histoplazmozis gibi diğer oküler hastalıklara bağlı gelişen KNVM'si bulunan, kontrolsüz hipertansiyon, kanama profilinde bozukluk, tromboembolik hastalık hikâyesi olan ve daha önce KNVM sebebiyle tedavi görmüş hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyeti, yaşı, sistemik hastalık öyküsü, kullandığı ilaç, Snellen eşeline göre başlangıç en iyi görme keskinlikleri (EİDGK) ve optik kohorens tomografi (OKT) ölçümlerine göre santral makula kalınlıkları (SMK), fundus fluoresan anliografi (FFA) tetkikinde KNVM tipi, yeri, sızıntının varlığı kaydedildi. Snellen EİDGK seviyeleri Logarithm of Minimal Angle of Resolution (logMAR) değerlerine çevrildi. Harf sayılarıyla karşılaştırmak için (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [ETDRS]), 0,3 logMAR 3 sıra veya 15 harf olarak kabul edildi. Hastalara ayda bir olmak üzere 3 kez intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Görme keskinliğinde 1 sıra azalma, santral makular kalınlıkta son muayenesine göre 100 mikron ve üzerinde artış, daha önce olmayan subretinal hemoraji odakları, intra-subretinal sıvı gelişmesi ya da artışı, OKT'de subretinal sıvı ya da intraretinal kistik yapıların devam etmesi, FFA'da sızıntının devam etmesi aktivite olarak değerlendirilerek yeniden enjeksiyon kararı verildi [10]. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu pupilla dilatasyonu takiben ameliyathane koşullarında, steril şartlarda deneyimli bir hekim tarafından yapıldı. Enjeksiyon sonrası hastalara 7 gün süre ile moksifloksasin (Vigamox®) damla günde 4 defa kullanılmak üzere verildi. Hastalar enjeksiyon sonrası 1. gün ve 1. hafta sonunda kontrole çağırılarak göz içi basınç artışı, üveit, endoftalmi ve diğer yan etkiler açısından değerlendirildi. Hastaların tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.ay görme keskinlikleri, aylık OKT tetkiki ile saptanan SMK'ları not edildi, gerekli olgularda FFA çekildi. Olgular takip süresince meydana gelen EİDGK ile birlikte SMK değişimleri, uygulanan enjeksiyon sayısı, yaş, cinsiyet, lens tipi, membran tipi ve başlangıç görme keskinliğinin tedavi etkinliği ile rekürrens üzerinde etkisi açısından değerlendirildi. Olgular başlangıç görme düzeyinin tedavi etkinliği ile rekürrens üzerine olan etkisi incelenirken DEİGK'ya göre 3 gruba ayrıldı.

DEİGK 1,8-1,3 logMAR olanlar grup 1, 1,3-0,8 logMAR olanlar grup 2, 0,8 logMAR üzeri olanlar ise grup 3 olarak tanımlandı. Yaş gruplarına göre değerlendirilirken ise hastalar 50-64, 65-79 ve 80 yaş üzeri olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, minimum-maksimum, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Niceliksel verilerin analizinde Bağımsız örneklem t test, ANOVA (Tukey test) kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerde eşleştirilmiş örneklem t test uygulandı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Verilerin analizi SPSS 21.0 programı ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya daha önce tedavi almamış 60 hastanın 60 gözü dahil edildi. 30'u (%50) erkek 30'u (%50) kadın olan hastaların ortalama yaşı 67±9,14 (50-84) yıl idi. Hastalar tedavi öncesi çekilen FFA bulgularına göre sınıflandırıldığında 14 (%23,3) gözde minimal klasik, 30 (%50) gözde baskın klasik, 16 (%26,7) gözde ise okkült KNVM mevcuttu ve tümü subfoveal yerleşimliydi. Çalışmaya dahil edilen gözlerin 46'sı (%76,7) fakik iken 14'ü (23,3) psödo fakikti. Hastaların ortalama takip süresi 49,63±0,25 (48-52) haftaydı. Olguların tanımlayıcı özellikleri Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Erkek	30	50,0
	Kadın	30	50,0
Lens Tipi	Fakik	46	76,7
	Psödo fakik	14	23,3
	Okkült	16	26,7
Membran Tipi	Minimal Klasik	14	23,3
	Baskın Klasik	30	50,0

Olgulardaki tedavi öncesi ortalama görme keskinliği 1,12±0,69 logMAR iken, tedavi sonrası 3. ayda 0,97±0,60 logMAR, 6. ayda 0,92±0,58 logMAR, 12. ayda ise, 0,92±0,63 logMAR olarak saptanmıştır. Ortalama görme keskinliğinde 3.ay, 6.ay,

12. aylarda meydana gelen artış başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı (p=0,001, p<0,000, p<0,000) bulunmuştur. Görme keskinliğinde elde edilen en iyi kazanç ilk üç ayda meydana gelmiştir.

Tedavi öncesi ortalama SMK, 343,1±97µ iken, tedavi sonrası 3. ayda 288,6±64,1µ, 6. ayda 290±65,3µ, 12. ayda ise 286±75,5µ saptanmıştır. Tedavi sonrası 3., 6., ve 12. aylardaki SMK değerindeki azalma, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001, p<0,001 p<0,001). SMK'nın en belirgin azaldığı zaman dilimi görme keskinliğinde olduğu gibi 3. ay meydana gelmişti.

Lens durumu bakımından 46'sı (%76,7) fakik, 14'ü (%23,3) ise psödo fakik olan hastaların başlangıca göre 3.ay ve 6.ay da görme keskinliğindeki artış açısından karşılaştırıldığında psödo fakik grubunda fakik grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde (p=0,03, p=0,019) daha yüksekti. Ancak 12.ayda bu iki grup arasında görme keskinliğindeki artışı açısından anlamlı fark görülmedi (p=0,183). Her iki grupta da 3.ay, 6.ay, 12.ay SMK değeri başlangıca göre anlamlı (p=0,001, p=004) düşüş göstermiş ve SMK'daki düşüş iki grup arasında anlamlı (p=0,233) farklılık göstermemiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Başlangıç ve son kontroldeki görme keskinliklerinin ve SMK değerlerinin lens tipine göre değerlendirilmesi

Lens tipi	Fakik (Ort ± SS)	Psödo fakik (Ort ± SS)	p
GK (Başlangıç)	1,14±0,72	1,08 ±0,59	0,780
GK (Son)	1,01±0,66	0,82 ±0,48	0,328
GK (Değişim)	-0,13±0,33	-0,26±0,23	0,183
Değişim p	0,010	0,001	
SMK (Başlangıç)	359,2±101,4	290,3±56,5	0,019
SMK (Son)	296,1±82,5	255,1±30,8	0,075
SMK (Değişim)	-63,1±83,7	-35,1±38,3	0,233
Değişim p	<0,001	0,004	

GK: Görme keskinliği, SMK: Santral makula kalınlığı, Ort ± SS: Ortalama ± Standart sapma

Membran tipine göre sonuç görme keskinliği ve SMK'daki değişim incelendiğinde başlangıca göre 12. ayda membran tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı (p=0,673, p=0,361) farklılık izlenmemiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Membran tipine göre görme keskinliği ve SMK değişimi

Membran tipi	Okkült (Ort ± SS)	Minimal klasik (Ort ± SS)	Baskın klasik (Ort ± SS)	p
GK (Başlangıç)	1,17±0,62	1,12±0,74	1,00±0,72	0,944
GK (Son)	0,99±0,66	1,03 ±0,72	0,91±0,57	0,685
GK (Değişim)	-0,18±0,30	-0,09±0,30	-0,18±0,33	0,673
Değişim p	0,031	0,255	0,009	
SMK (Başlangıç)	317±50	298±91	378±106	0,015
SMK (Son)	284±59	238±34	311±87	0,010
SMK değişim	-73±55	-60±90	-67±78	0,361
Değişim p	0,029	0,025	<0,001	

GK: Görme keskinliği, SMK: Santral makula kalınlığı, Ort ± SS: Ortalama ± Standart sapma

Sonuç anatomik ve fonksiyonel başarı ile cinsiyet arasındaki ilişkiyi gösteren tablo 4'te kadın ve erkek grupları arasında son kontroldeki görme kazanımı (p=0,073) ve santral makula kalınlığındaki değişim (p=0,880) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tablo 4. Cinsiyete göre görme keskinliği ve SMK değişimi

Lens tipi	Erkek (Ort ± SS)	Kadın (Ort ± SS)	p
GK (Başlangıç)	1,10±0,63	1,15±3,10	0,783
GK (Son)	1,01±0,66	0,91±0,60	0,558
GK (Değişim)	-0,15 ±0,28	-0,23±0,29	0,073
Değişim p	0,006	0,000	
SMK (Başlangıç)	340,9±81,3	345,3±111,9	0,944
SMK (Son)	285,9±62,6	287,3±87,7	0,075
SMK (Değişim)	-55,1±56,3	-58,1±77,4	0,880
Değişim p	<0,001	<0,001	

GK: Görme keskinliği, SMK: Santral makula kalınlığı, Ort ± SS: Ortalama ± Standart sapma

Yaş grupları arasında başlangıç ve son görme keskinliği ile SMK'ları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Bu 3 grup kendi aralarında kıyaslandığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0,689) (Tablo 5).

Görme keskinliğine göre 3'e ayrılan gruplar arasında grup 1 (p<0,001) ve grup 3'te (p=0,04) başlangıç ve son görme keskinliği arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken grup 2'deki fark anlamsızdı (p=0,052). 3 grup kendi aralarında başlangıç ve son görme keskinliği değişimi yönünden karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,195). (Tablo 6) Gruplar ikili olarak

karşılaştırıldığında yalnızca grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı bir fark bulundu (p=0,03). Başlangıç görme keskinliği düşük olan grupta en fazla görme kazanımı elde edildi.

Tablo 5. Yaşa göre görme keskinliği ve SMK değişimi (Ortalama ± Standart sapma)

Yaş	50-64	64-80	>80	p
GK (Başlangıç)	1.15±0,82	1,02±0,45	1,32±0,74	0,540
GK (Son)	0,92±0,74	0,86±0,44	1,18±0,80	0,700
GK (Değişim)	-0,22±0,33	-0,15±0,30	-0,23±0,33	0,689
Değişim p	0,001	0,017	0,020	
SMK (Başlangıç)	364,9±115,0	333,2±81,6	290,5±41,1	0,174
SMK (Son)	286,2±67,6	295,3±93,9	261,5±21,9	0,555
SMK (Değişim)	-78,7±85,8	-37,9±70,6	-35,0±21,0	0,107
Değişim p	<0,001	0,015	0,002	

GK: Görme keskinliği, SMK: Santral makula kalınlığı, Ort ± s.s: Ortalama ± standart sapma

Tablo 6. Başlangıç görme keskinliği ve tedavi sonrası görme keskinliği değişimi

GK	Grup 1 (Ort ± SS)	Grup 2 (Ort ± SS)	Grup 3 (Ort ± SS)	p
GK (Başlangıç)	1.59±0,20	0,97±0,17	1,42±0,22	<0,001
GK (Son)	1,32±0,44	0,78±0,29	0,31±0,57	<0,001
GK (Değişim)	-0,26±0,23	-0,19±0,36	-0,10±0,21	<0,001
Değişim p	<0,001	0,052	0,040	0,195

GK: Görme keskinliği, Ort ± SS: Ortalama ± Standart sapma

20 gözde (%33,3) 3 enjeksiyon yeterli olurken 40 gözde (%66,7) ilk 3 enjeksiyon sonrası da devam

etmek gerekti. 18 göze (%30) 4, 14 göze (%23,3) 5, 6 göze (%10) 6, 2 göze (%3,3) ise 8 enjeksiyon uygulandı. Göz başına düşen ortalama enjeksiyon sayısı $4,23 \pm 1,21$ olarak bulundu.

Okkült tip KNVM'li gözlerin %37,5'inde ilk 3 enjeksiyon yeterli olurken baskın klasik tipte bu oran %33,3, minimal klasik tipte ise %28,5 olarak saptandı. Nüks saptadığımız 40 gözün 18'ine 1, 14'üne 2, 6'sına 3 ve 2'sine de 5 kez tekrar enjeksiyon yapıldı. En sık nüks saptadığımız zaman dilimi 4. ve 5. ay arasında meydana geldi.

Rekürrens ile ilişkili faktörlere baktığımızda cinsiyet ve membran tipi ile rekürrens oranı arasında anlamlı ilişki bulunmazken ($p=1.000$, $p=0,558$), başlangıç görme keskinliği ve yaş ile rekürrens oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenildi ($p=0,019$, $p=0,003$).

Takip süresince tüm gözlerde göz içi basınç değişimi normal sınırlarda kaldı. Yapılan enjeksiyonlar sonrasında herhangi bir sistemik yan etki görülmedi. 15 enjeksiyon (%5,9) sonrası gelişen subkonjonktival hemoraji takipte kendiliğinden geriledi ve 2 enjeksiyon (%0,7) sonrası oluşan ön kamara reaksiyonu topikal steroid kullanımı ile düzeldi.

TARTIŞMA

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu gelişmiş toplumlarda 60 yaş ve üzeri kişilerde görme azalmasının en sık nedenidir [1]. Neovasküler YBMD hastaların büyük kısmındaki ağır, geri dönüşümsüz merkezi görme kaybından sorumludur. Bu bakımdan artan insan ömrü ile birlikte insidansında önemli ölçüde artış meydana gelen YBMD'nin tedavisi görme ve yaşam kalitesinin korunması açısından çok önemlidir. Günümüze kadar cerrahi yöntemler de dahil birçok tedavi uygulanmış olmakla birlikte yaşa bağlı makula dejenerasyonuna sekonder KNVM oluşumunun temelinde VEGF'in yer aldığı gösterilmesiyle son yıllarda VEGF blokajı yapan ajanlar ile tedavi gündeme gelmiştir [4,6-8].

Neovasküler YBMD'de güncel olan, yaygın kullanılan ve Haziran 2006'da FDA tarafından onaylanmış anti-VEGF ajan ranibizumab ile yapılan çok merkezli, prospektif, randomize sham kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan biri olan MARİNA çalışmasında minimal klasik ve gizli tip KNVM'si bulunan hastalarda aylık ranibi-

zumab tedavisi sonrası kazanılan harf sayısı 6,7, 15 harf ve üzeri görme kazancı elde edilen hasta oranı %29,3 olarak bildirilmiştir [7]. Minimal klasik ve okkült tipler ayrı olarak değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda bu değerler sırasıyla 7 ve %33,3 olarak tespit edildi. Ranibizumab'ın baskın klasik KNVM tedavisindeki yerini belirlemek için yapılan diğer büyük faz III çalışması olan ANCHOR çalışmasında başlangıca göre görme değişimi ortalama +11.2 harf olurken, 15 harf ve üzeri görme kazanımı elde edilen hasta oranı %38 bulunmuştur [8]. Bu çalışmamızda ise baskın klasik grupta 1. yılın sonunda görme keskinliğinde ortalama 13 harf kazanç elde edilirken 15 harf ve üzeri görme kazanım oranı %37,5 olarak saptandı. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde tedavi öncesi değerlere göre ortalama 10 harf kazanç elde edilirken 15 harf ve üzeri kazanım ise %36,6 olarak saptandı. Kliniğimizde uygulanmış olan intravitreal ranibizumab enjeksiyonlarının sonuçları uygulanan daha az enjeksiyon sayısına rağmen bu çalışmalarla paralellik göstermektedir.

MARİNA ve ANCHOR çalışmalarında aylık enjeksiyonlar ile iyi sonuçlar alınmıştır. Ancak aylık enjeksiyon hastaların daha sık görülmesini gerektirmekte bu da hem enjeksiyona bağlı komplikasyon oluşma olasılığını arttırmakta, hem de ekonomik açıdan maliyeti arttırmaktadır. Bu bakımdan en iyi tedavi rejimini yakalamak, belki de enjeksiyon sayısını azaltabilmek için çeşitli çalışmalar gündeme gelmiştir. Bu konuda yapılan ilk büyük çalışma olan PIER çalışmasında 3 aylık yükleme dozunun ardından üç ayda bir enjeksiyon yapıldığında ilk üç ayda görmede artış olmasına rağmen bir yıl sonunda görme değerinin başlangıç değerlerine gerilediği gözlenmiştir [9]. Kazanılan görme fonksiyonunun korunamaması yeni çalışmaları gündeme getirmiş, aylık kontroller yapılarak ayarlanabilir doz uygulaması prensibine dayanan PrONTO ve SUSTAIN çalışmaları yapılmıştır [10,11]. PrONTO çalışmasında ilk üç ayda aylık enjeksiyon yapıp hastalar ayda bir kontrol edilmiş, görme keskinliği ve OKT bulgularına göre enjeksiyon kararı verilmiştir. Bir yıl sonunda 37 hastanın ortalama görme keskinliğinde 9,3 harf artış ve SMK'da 177μ azalma saptanmıştır [10]. Uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı ise 5,6 olarak bulunmuştur. Çok merkezli bir faz III çalışması olan SUSTAIN çalışmasında bir yıl takip

edilen ve görme keskinliği ile birlikte OKT ile bireyselleştirilmiş yeniden tedavi uygulanan hastalarda ortalama en iyi görme keskinliğine ilk üç aylık enjeksiyon sonrası erişilmiş, sonraki 2-3 ayda hafifçe azalmış ve tedavi süresince sabit kalmıştır [11]. Ülkemizde de benzer çalışmalar yürütülmüş olup bunlardan biri olan Şengül ve ark. yaptığı prospektif çalışmada 58 hasta en az 1 yıl süreyle takip edilmiş ve hastalara ilk 3 enjeksiyon sonrası gerektiğinde bir ilave enjeksiyon uygulaması yapılmıştır [12]. Sonuç olarak hastaların %44,8'inde 1 yıl sonunda 5 harf ve üzerinde artış gözlenmiştir. Göz başına düzen ortalama enjeksiyon ise 4,95 olarak bulunmuştur. Aslankara ve ark. 73 hastanın 78 gözünü retrospektif olarak incelediği klinik çalışmasında ise ortalama 3,6 enjeksiyon sonrası tedavi başlangıcından takip süresi sonuna kadar görme keskinliği ve santral makula kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır [13]. Görme keskinliğindeki artış gizli tipte istatistiksel açıdan anlamlı iken klasik tipte anlamsız olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmamızda da benzer şekilde ilk üç ay enjeksiyonu takiben hastaların görme keskinliği ve santral makula kalınlığı sonuçları değerlendirildi ve gerekli görülen hastalara ilave enjeksiyon yapıldı. Hastalarda 12 ay sonunda elde edilen ortalama görme keskinliği kazanımı 10 harf; santral makula kalınlığındaki inceltme ise 56,6µ olarak bulundu. Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında görme keskinliğindeki artış ve SMK değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ortalama göz başına 4,2 enjeksiyon yapılan hastaların %36,6'sında 15 harf ve üzerinde artış gözlenirken %90 hastada 15 harf ve daha az görme kaybı izlendi. Lezyon tipine göre alt gruplar arasında yapılan karşılaştırmada görme keskinliği artışı ve SMK'daki azalma yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tedavi et uzat protokolünün uygulandığı Gupta ve arkadaşlarının çalışmasında %45,7 gözde rekürrens izlenmemiş, %46,7 gözde 1-4 rekürrens görülmüş ve %7,6 oranında makula kuruluğu sağlanamamıştır [14]. Ünlü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %45,8 gözde ilk 3 enjeksiyon yeterli olurken %54,2 gözde 1-7 kez rekürrens izlenmiştir. İlk 3 enjeksiyon sonrası 2 gözde makulada sıvı devam ettiği için ilk ayda enjeksiyon tekrarlanırken, 23 gözde (%31,9) ilk 6 ayda, 14 gözde (%19,4) ise daha sonra rekürrens izlenmiştir [15]. Bu çalışmada

yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak daha fazla nöks gözlenmiş, 20 gözde (%33,3) ilk 3 enjeksiyon yeterli olurken 40 gözde (%66,7) enjeksiyon tekrarı gerekmiştir. Nüks saptadığımız 40 gözün 18'ine 1, 14'üne 2, 6'sına 3 ve 2'sine de 5 kez tekrar enjeksiyon yapılmıştır. En sık nöks saptadığımız zaman dilimi 4. ve 5. ay arasındadır.

Rekürrens ile ilişkili faktörler üzerine yapılan çalışmalar rekürrens oranının görme keskinliği, yaş ve membran tipi ile ilişkili olmadığına dikkat çekmektedir [15,16]. Bu çalışmada görme keskinliği yüksek olan grup istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla enjeksiyon gerektirmiştir. Bununla birlikte olguların yaşı arttıkça gereken enjeksiyon miktarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir. Membran tipi ile rekürrens oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmasa da klasik komponenti olan KNVM'ler gizli tipe oranla daha fazla ilave enjeksiyon gerektirmiştir.

Son fonksiyonel ve anatomik başarıya etkili faktörlerin değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan biri olan Kang ve Roh'un yaptığı çalışmada hastanın yaşı, cinsiyeti, KNVM tipi, sistemik hastalık varlığı ve önceden fotodinamik tedavi uygulanmış olmasının sonuç görme keskinliğinde etkili olmadığı tespit edilirken; başlangıç görme seviyesi daha düşük olan ve KNVM boyutu daha küçük olan hastalarda sonuç görme keskinliğinin daha fazla arttığı bulunmuştur [17]. Rosenfeld ve Brown'un yaptıkları çalışmalarda ise sonuç görme üzerinde etkili olan faktörler hastanın başlangıç görmesi, KNVM lezyon çapı ve hastanın yaşı olarak bulunmuştur (7,8). Ünlü ve ark yaptığı çalışmada hastalar yaş açısından 3 gruba ayrılmış ve buna göre 50-64 yaş grubu ile birlikte 65-79 yaş grubunda hem görme artışı hem de santral makula kalınlığındaki azalma anlamlı düzeyde iken 80 yaş ve üzerindeki grupta görme seviyesi başlangıç düzeyine göre artsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [18]. Benzer şekilde OKT'de santral makula kalınlığındaki azalma da en az 80 yaş ve üzeri hastalarda en az olarak olmuştur. Bu çalışmada son anatomik ve fonksiyonel başarı ile cinsiyet, KNVM tipi ve yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Menghini ve arkadaşları başlangıç görmesi keskinliği düşük olan hastalarda görme kazanımını daha fazla bulmuşlardır [19]. Shona ve ark da başlangıç görmesi 24-34 harf olan olgular

da +14 harf, 35-54 harf olanlarda +7,1 harf ve 55 harf üzeri olanlarda ise +2,5 harflik bir görme artışı bildirmektedirler [20]. Bu çalışmada da başlangıç görme keskinliği düşük olan grupta görme kazanımı en fazla bulunmuştur. Bununla birlikte en iyi sonuç görme keskinliği, başlangıç görmesi yüksek olan hastalardan elde edilmiştir. Lens tipinin nüks oranı, anatomik ve fonksiyonel iyileşme üzerindeki etkisine baktığımızda çalışmamızda hastanın lens tipi ile nüks arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. 12. ayın sonunda fakik ve psödo fakik grup arasında görme keskinliğindeki artış ve SMK değerindeki azalma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Sonuç olarak intravitreal ranibizumab sonrası başarılı anatomik ve fonksiyonel sonuçlar elde edilirken cinsiyet ve lens tipinin tedavi etkinliği ve rekürrens oranları üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlenmemiştir. En fazla görme kazanımı başlangıç görme keskinliği düşük olan olgularda elde edilirken klasik komponent varlığı yüksek başlangıç görme keskinliği ve düşük yaş daha fazla ilave enjeksiyon gerektirmiştir.

KAYNAKLAR

- Evans J, Wormald R. Is the incidence of registrable age related maculopathy increasing? *Br J Ophthalmol* 1996;80:9-14.
- Neely KA, Bressler NM, Bressler SB. Clinical characteristics, epidemiology and natural history of age related macular degeneration. *Ophthalmol Clin North Am* 1996;6:291-306.
- Bressler NM, Bressler SB, Hawkins BS, et al. Submacular Surgery Trials Pilot Study Investigators. Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: I. Ophthalmic outcomes Submacular surgery trials pilot study report number 1. *Am J Ophthalmol* 2000;130:387-407.
- Lewis H, Kaiser PK, Lewis S, Estafanous M. Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a prospective study. *Am J Ophthalmol* 1999;128:135-146.
- Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1109-1114.
- Harding S. Photodynamic therapy in the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation. *Eye* 2001;15:407-412.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006 5;355:1419-31.
- 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;355:1432-1444.
- Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double masked, sham controlled trial of ranibizumab for neovascular age related macular degeneration: PIER study. *Am J Ophthalmol* 2010;150:315-324.
- 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 Jul;148:43-58.
- Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. SUSTAIN Study Group. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118:663-671.
- Şengül A, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, ve ark. Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna ikincil gelişen koroid neovaskülarizasyonlarında intravitreal ranibizumab tedavi sonuçlarımız. *Ret-Vit* 2010;18:143-148.
- Aslankara A, Öner FK, Yaman A, ve ark. Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu. *Ret-Vit* 2010;18:134-138.
- Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010;117:2134-2140.
- Ünlü N, Acar MA, Üney G, et al. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda Anti-VEGF tedavisinde rekürrens zamanı. *Ret-Vit* 2012;20:22-26.
- Hörster R, Ristau T, Sadda SR, et al. Individual recurrence after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:645-652.
- Kang S, Roh YJ. One-year results of intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration and clinical responses of various subgroups. *Jpn J Ophthalmol* 2009 Jul;53:389-395.
- Ünlü N, Hazırolan D, Acar MA, ve ark. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab uygulamalarında son fonksiyonel ve anatomik başarıya etkili faktörler. *Ret-Vit* 2011;19:103-107.
- Menghini M, Kurz-Levin MM, Amstutz C, et al. Response to ranibizumab therapy in neovascular AMD - an evaluation of good and bad responders. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010;227:244-248.
- Shona O, Gupta B, Vemala R, Sivaprasad S. Visual acuity outcomes in ranibizumab-treated neovascular age-related macular degeneration; stratified by baseline vision. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011;39:5-8.