



Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Hastalarında Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Ajanları ile Atrofik Değişimler Arasında İlişki Var mı?

Is There a Relationship Between Use of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents and Atrophic Changes in Age-Related Macular Degeneration Patients?

© Süleyman Kaynak*, © Mahmut Kaya*, © Derya Kaya**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna (YBMD) ikincil gelişen koroidal neovaskülarizasyon, günümüzde intravitreal anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ajanları ile başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Bununla birlikte, anti-VEGF tedavinin potansiyel olarak jeografik atrofi gelişimini arttırabileceğine dair işaretler vardır. Fakat, jeografik atrofi ve neovasküler YBMD arasında sebep-sonuç ilişkisini direkt olarak kanıtlayan veri henüz yoktur. Bu derlemedeki amacımız, anti-VEGF tedavi ile jeografik atrofi gelişimi arasındaki ilişki üzerine kanıtları tartışmaktır.

Anahtar Kelimeler: Anti-VEGF ajanlar, jeografik atrofi, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

Abstract

Choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration (AMD) is currently treated successfully with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) intravitreal agents. Emerging evidence suggests that anti-VEGF treatment may potentially increase development of geographic atrophy. However, there is not yet direct proof of a causal relationship between geographic atrophy and use of anti-VEGF agents in neovascular AMD. The aim of this review is to discuss the evidence concerning the association between anti-VEGF therapy and progression of geographic atrophy.

Keywords: Anti-VEGF agents, geographic atrophy, age-related macular degeneration

Giriş

Neovaskülarizasyonla seyreden yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda (YBMD), son yılların en etkili tedavi yöntemi intravitreal anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) uygulamalarıdır.^{1,2,3} Bu alanda değişik amaçlarla ve farklı ajanlarla yapılan çok merkezli çalışmaların ortak yanı, kullanılan ajanların öncelikle etkinlik ve güvenliklerinin saptanmış olmasıdır. MARINA ve ANCHOR çalışmasında, ranibizumabın aylık enjeksiyonu ile, görme keskinliğinin korunması ve görme düzeyinin devamı sağlanmıştır ve bu bulgu kanıta dayalı olarak, kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda belirgin bir

şekilde gösterilmiştir.^{1,2} Anti-VEGF'lerin güvenilirliği konusunda ise, yakın zamana kadar iki ana noktaya temas edilmiştir. Bunlardan birincisi endoftalmi, vitreus kanaması veya retina dekolmanı gibi lokal yan etkiler; ikincisi ise, serebrovasküler olaylar başta olmak üzere sistemik yan etkilerdir. Ancak bu son derece düşük düzeyde gözlenen güvenlik sorunları ile ilgili çalışmalarda ve tedavide kullanılan ajanlar arasında, bu sorunların gelişmesi olasılıklarında anlamlı ilişki bulunmamıştır.^{1,2,3,4,5}

Çok merkezli yapılmış çalışmaların geriye dönük analizlerinde, yeni ve ilginç bulgularla karşılaşmaktadır. Bunlardan bir tanesi de CATT³ çalışmasından elde edilen

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Süleyman Kaynak, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 232 464 49 49 E-posta: skaynak@retina-gm.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-5587-7238

Geliş Tarihi/Received: 01.12.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.07.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

bulgulardır. Bu bulgu, uzun süre anti-VEGF tedavi almış olgularda jeografik atrofi gelişimine ilişkin şüphedir. Bu şüphe ile ilgili olarak, daha sonra IVAN⁴ ve HARBOR⁶ çalışmalarında da, geriye dönük analizler yapılmıştır ve CATT çalışmasındaki benzer şüpheli bulgular bu çalışmalarda da saptanmıştır.^{3,4,5,6,7,8}

Bu nedenle son dönemin önemli sorularından biri; uzun süreli anti-VEGF kullanılmış olgularda geç evrede jeografik atrofi gelişimi gerçekten oluşmakta mıdır? Jeografik atrofi geliyor ise, kullanılan anti-VEGF ajanların rolü var mıdır?

Jeografik Atrofi: Doğal Seyir

Jeografik atrofi, yaşlanmaya paralel olarak belirginleşen ve etiyopatogenezinde kompleks süreçlerin yer aldığı bir patolojidir.^{7,8,9} Esas unsur, retina pigment epiteli (RPE) ve koryokapillarisinden başlayarak ilerleyen bir atrofi sürecidir.⁹ Genetik ve yaşlanma ana risk faktörlerindendir.¹⁰ Retina pigment epitel hücrelerinde yaşlanmaya paralel olarak, yavaşlayan lizozomal etkinlikler nedeni ile sitoplazmanın içinde lipofuksin birikmeye başlar ve böylece bir kısır döngü ortaya çıkar. Yaşlanma ile birlikte, lizozomal kaynaklı metabolizma başta olmak üzere, metabolizma yavaşlar; metabolizma yavaşladıkça, fagosite edilen lipidden zengin materyal eritilemez ve birikir. Birikimler özellikle lipofuksin başta olmak üzere oksidatif stresi artırır ve yaşlanmayı hızlandırır. Bu kısır döngü, RPE hücrelerinin daha hızlı atrofisine ve kaybına yol açar. Lipofuksin, oksidatif stresi artırır ve RPE hücre apoptozisini hızlandırır.¹¹ Jeografik atrofide, özellikle otofloresans ile yapılan görüntülemelerde, henüz yaşayan ama bol lipofuksin içeren RPE hücrelerinin, atrofik alanın genişleme hattında yoğun olarak toplandığı dikkati çekmekte ve hücre kaybı sonrasında da otofloresansın kaybolarak o bölgenin karardığı ve RPE hücrelerinin yaşamını yitirdiği gözlenmektedir. Fundus otofloresans ile görüntülenen bu durum jeografik atrofisinin genişleme hattı olarak değerlendirilebilir.¹²

Aslında, jeografik atrofi RPE ve koryokapillarisin atrofisidir ve yaşlanma sürecinin doğal seyrine uymaktadır. Fakat olguların bir kısmında farklı bir değişim ortaya çıkmaktadır. Onkojenik fenotipe sahip hücrelerde bu kural dışı değişim yaşanmakta ve bazı hücrelerin bölünme sürecini tekrar kazanıp agresif bölünmelerle seyretmesi söz konusu olabilmektedir. Ancak, jeografik atrofiden yaş tip YBMD sürecine giren bazı olgularda, RPE hücreleri VEGF'lere çok yüksek duyarlılık göstermekte ve neovaskülarizasyon ortaya çıkmaktadır. Bunlar yaş tip YBMD olguları olarak ortaya çıkmaktadır.¹³ Yaş tip YBMD olgularında da, bir yandan neovasküler süreç devam ederken, bir yandan da bu olguların olağan seyirleri jeografik atrofi gelişiminin devam ettiğidir. Bu nedenle, yaş tip YBMD olgularında alttaki bu jeografik atrofi süreci devam ederken, bir yandan da intravitreal anti-VEGF tedavi uygulanmaktadır. Aslında, jeografik atrofisinin devam eden doğal seyirle ilgili olabileceği söylenebilir.¹⁴

Anti-VEGF kullanımına Bağlı Jeografik Atrofi Gelişme Riski: Çok Merkezli Çalışma Sonuçları

Koroid neovaskülarizasyonu (KNV) ile seyreden YBMD olgularında, uzun süreli ve çok sayıda anti-VEGF ajanların göz içine enjeksiyonu ile anlamlı görme kazanımları elde edilmektedir.^{1,2,3,4,6} Literatürde uzun süreli takiplerde, çok yüksek sayıda ve sıklıkta anti-VEGF uygulanmış bu hastalarda ortaya çıkan jeografik atrofisinin, hastalığıdaki doğal seyrin sonucu mu, yoksa kullanılan anti-VEGF molekülleri ile mi ilişkili olduğu

tartışması başlamıştır. Jeografik atrofi ve anti-VEGF kullanımı arasındaki ilişki Tablo 1'de özetlenmiştir.

Jeografik atrofisinin anti-VEGF ajanlar ile ilişkili olabileceği CATT¹⁵ çalışması ile dikkati çekmiştir. CATT¹⁵ çalışmasında geriye dönük yapılan değerlendirmede; 2. yıl sonunda olguların %18,3'ünde (1024 hastanın 187'sinde) jeografik atrofisinin geliştiği saptanmıştır. Geriye dönük analizde, jeografik atrofi açısından, aylık uygulama ve pro re nata (PRN) grupları arasında farklılık olduğu gözlenmiştir. Ranibizumab uygulanan olgularda, 2. yıl sonu itibarıyla, aylık intravitreal uygulama yapılmış grupta foveal atrofi oranı %4,7 ve ektrafoveal atrofi oranı %21,1 olarak bulunmuştur. Bu oranlar, PRN yapılmış olgularda ise sırasıyla %3,7 ve %11,5 olarak saptanmıştır. Ranibizumab tedavisinin aylık ve PRN uygulaması ile foveal atrofi gelişimi açısından anlamlı fark saptanmazken, ektrafoveal atrofi gelişimi açısından anlamlı farklılık olduğu bildirilmiştir. CATT¹⁵ çalışmasında, jeografik atrofi gelişmiş olguların önemli ortak risk faktörleri; görmenin 0,1 ve altında olması, retinal anjiyomatöz proliferasyon varlığı, diğer gözde jeografik atrofi varlığı ve başlangıçta retina içi sıvı varlığı olarak bildirilmiştir. Buna karşılık, floresein blokajı, subretinal sıvı kalınlığının 25 µm ve daha fazla olması, subretinal doku kompleksinin 275 mikron ve daha fazla olması ile vitreoretinal yapışıklıklar bulunması

Tablo 1. Jeografik atrofi ve anti-vasküler endotelial büyüme faktörü kullanımı arasındaki ilişkinin literatür ışığında değerlendirilmesi

Yaş tip YBMD olgularında, intravitreal anti-VEGF uygulamalarında geç evrede jeografik atrofi gelişimi izlenmektedir. Bu süreç aslında hastalığın doğal seyrinde de mevcuttur. Fakat, gelişen atrofisinin ne kadarının ajan kullanımı ile ilişkili olduğu konusu tartışmalı görünmektedir
Jeografik atrofi gelişimi açısından kullanılan ajanlar (bevacizumab ve ranibizumab) arasında fark saptanmamıştır. Ajanların burada risk faktörü olmadığı söylenebilir. Aflibersept ile ilgili bu yönde bir veri bulunmamaktadır
Ranibizumab için kullanılan ilaç dozunun (0,5 ve 2 mg) jeografik atrofi gelişiminde etkisi gösterilmemiştir. Bir başka deyişle, kullanılan farklı ranibizumab dozları risk faktörü olarak görülmemiştir
Diğer gözde atrofisi olan olgularda, tedavi edilen gözde retina içi sıvısı varlığında atrofi riskinin biraz daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bazal muayenede jeografik atrofi gösteren olgularda da, diğer gözde jeografik atrofi, yaş tip YBMD veya skar varlığı halinde, jeografik atrofi daha hızlı genişleme eğilimi göstermektedir
HARBOR sonuçlarında; subretinal sıvısı varlığında jeografik atrofisinin gelişme riskinin daha düşük olduğu saptanmış ve buradan da, "aşırı kurutmaya çalışmaktan vazgeçilebilir" mesajı çıkma olasılığı doğmuştur
HARBOR çalışmasında, PRN uygulama yapılan olgular ayrı olarak ele alınıp enjeksiyon sayıları açısından analiz edildiğinde, enjeksiyon sayısı arttıkça, atrofik değişim miktarında azalma gözlenmiştir. Bu sonuç, aslında aylık enjeksiyonun, PRN'e göre dezavantajlı olduğunu gösteren sonuç ile çelişmektedir. Örneğin; 2 yıl içinde PRN tedavide 7-12 enjeksiyon sayısına ulaşan olgulardaki atrofi insidansı %29 iken, 13-18 enjeksiyona çıkılan hastalarda atrofi sıklığı %18 ve 18'den yüksek enjeksiyon alanlarda da (nerdeyse aylığa tekabül etmektedir) %19 sıklıkta saptanmıştır.
CATT ve IVAN çalışmalarının alt analizinde; sadece aylık uygulama yapılanlar ile PRN yapılanlar karşılaştırıldığında, ortalama atrofi gelişim sıklığı PRN yapılanlarda daha düşük tespit edilmiştir.
YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, PRN: Pro re nata

daha düşük risk faktörleri olarak bulunmuştur. CATT¹⁵ çalışmasında ranibizumab ve bevacizumab moleküllerinin 1. ve 2. yıl sonuçları karşılaştırılmıştır. Tedavi rejimi sonunda, jeografik atrofi gelişimi açısından, ranibizumab grubu hastaları daha yüksek riskli saptanmasına rağmen, insidansları arasında farklılık gözlenmemiştir. Jeografik atrofi gelişen olguların büyük çoğunluğu ektrafoveal yerleşimli olarak bulunmuştur.

CATT¹⁵ çalışmasının aksine, IVAN⁴ çalışmasının 2 yıllık sonuçlarına bakıldığında, jeografik atrofi gelişim oranları bakımından ranibizumab ve bevacizumab olguları arasında anlamlı fark görülmemiştir (ranibizumab ile %28; bevacizumab ile %31,2, p=0,46). CATT¹⁵ ve IVAN⁴ çalışmalarının sonuçları birlikte yorumlandığında, Jeografik atrofi gelişimi ile intravitreal ajanlar arasındaki ilişki ispatlanamamıştır. Ancak, IVAN⁴ çalışmasında, jeografik atrofi gelişimi ile intravitreal anti-VEGF uygulama sıklığı arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, 2 yıllık takiplerde, aylık intravitreal uygulamada jeografik atrofi gelişim riski %34 iken, PRN uygulamada oran %26 olarak bildirilmiştir. CATT¹⁵ ve IVAN⁴ çalışmalarında jeografik atrofi değerlendirmesinde kullanılan yöntemler birbirinden farklıdır. Her iki çalışmada, atrofi değerlendirmesinde metodoloji konusunda herhangi bir anlaşma ya da uzlaşma yoktur. CATT¹⁵ çalışmasında atrofik alanların saptanmasında fundus floresin anjiyografi (FFA) ve renkli fundus görüntüleme kullanılmıştır. IVAN⁴ çalışmasında ise bazal düzeyde ve sonrasında FFA, renkli fundus ve optik koherens tomografi (OKT) ile atrofik alanlar gösterilmiştir. Çalışmalarda jeografik alanın saptanmasında farklı teknikler kullanılmıştır. Ancak, jeografik atrofi tanımlamada ne yapılmalıdır? Hangi teknikler (FFA, fundus otofloresans, renkli fundus, OKT) kullanılmalıdır? konusu netlik kazanmamıştır. Jeografik atrofi alanının tam olarak saptanmasındaki en önemli zorluk, aktif koroidal neovasküler lezyon varlığıdır. Atrofinin ideal saptanması, anti-VEGF tedavisinin etkisini göstermek için KNV lezyonunun uzağındaki atrofi alanlarına bakılıp değerlendirilmesidir. KNV alanları çevresindeki jeografik atrofi bölgeleri zaman içinde büyüyebilir ve uzun dönemde uzak atrofik bölgeler ile birleşme gösterebilir. Koroidal neovaskülerizasyon bölgelerine ait jeografik atrofi alanları aslında FFA ile ve hatta OKT ile gösterilebilir ve sınırları tespit edilebilir.

Burada sonuç olarak, gerek CATT¹⁵ 2 yıllık sonuçları ve gerekse IVAN⁴ çalışmalarının sonlanmasından sonra yapılan geç alt analiz çalışmalarına göre, değerlendirme teknikleri farklı da olsa iki çalışmada da jeografik atrofilerin sıklığı, bunun daha çok ektrafoveal olduğu ve görmeyi çok etkilemediği, kullanılan ajanların etkili olmadığı ama uygulama rejiminin etkili olabileceği ve burada da, aylık uygulama ile PRN karşılaştırılmasında, sonucun PRN lehine görüldüğü saptanmıştır. HARBOR⁶ çalışmasının alt analiz değerlendirmesi, CATT¹⁵ ve IVAN⁴ çalışmalarına benzer olarak yapılmıştır. HARBOR⁶ çalışması, aktif subfoveal KNV'si bulunan naife yaş tip YBMD hastalarında (n=1097) farklı iki ranibizumab dozunun (0,5 mgr/2 mgr) farklı iki uygulama rejimindeki (aylık/PRN) 2 yıllık etkinlik sonuçlarının değerlendirildiği bir FAZ 3 çalışmadır. Jeografik atrofi değerlendirmesi 3., 12., ve 24. aylarda FFA ve renkli fundus görüntüleri üzerinden yapılmıştır. HARBOR⁶ çalışmasında da IVAN⁴ çalışmasına benzer olarak

var olan bazal atrofi alanları hesaba alınmıştır. Jeografik atrofi alanları olarak; koroidal damarların artmış görünürlüğü ile birlikte sınırları belirgin depigmentasyon bölgeleri, çapı ≥ 250 μ m'den büyük alanlar ve FFA'da sınırları belirgin olarak hissedilen yatışık flat alanlar dahil edilmiştir. Fakat, RPE yırtıklarının bulunduğu atrofik alanlar hariç tutulmuştur. HARBOR⁶ çalışmasında, koroidal neovaskülerizasyona bitişik ve uzak atrofi alanları ayrı ayrı tanımlanmış ve değerlendirilmiştir. Özellikle koroidal neovaskülerizasyona bitişik lezyonların dikkate alınmasının nedeni CATT¹⁵ ve IVAN⁴ çalışmaları ile karşılaştırılabilir sonuçlar elde etmek amaçlıdır. HARBOR⁶ çalışmasında, başlangıçta tespit edilebilir atrofisi olmayan çalışma gözlerinde atrofi görülme sıklığı 24. ay sonuçlarına göre %29 olarak kaydedilmiştir. Yirmi dördüncü ay sonuçlarına bakarak; CATT¹⁵ ve IVAN⁴ çalışması ile yapılan karşılaştırmada, atrofi farklarının anlamlı olmadığı saptanmıştır (CATT %20, IVAN %28). CATT¹⁵ çalışmasında, bazal muayenede atrofisi olan hastalar değerlendirmeye alınmamıştır. Bu nedenle, atrofi görülme sıklığı, bazal atrofilerin dikkate alındığı IVAN⁴ ve HARBOR⁶'a göre daha düşük bulunmuştur. Hasta gruplarının değerlendirilme şekline bakılarak IVAN⁴ ve HARBOR⁶ karşılaştırılabilir ve bunlar arasında da %28 ve %29 olarak ortaya çıkan toplam yani eski (bazal) ve gelişen atrofi sıklığının eşit olduğu varsayılabilir. CATT¹⁶ çalışmasının 5 yıllık sonuçlarının değerlendirildiği alt grup analizinde, jeografik atrofi insidansı %38 olarak saptanmıştır. Çalışmada, jeografik atrofi gelişiminin yaygın olduğu ve 2. yıldaki risk faktörlerinin 5. yılda da devam ettiği gözlenmiştir. Jeografik atrofi gelişimindeki en önemli risk faktörlerinin, tedavi başlangıcında, ileri yaş, hiperkolesterolemi, kötü görme keskinliği, geniş koroidal neovaskülerizasyon, retinal anjiomatöz proliferasyon, diğer gözde jeografik atrofi varlığı ve intraretinal sıvı bulunması olarak tespit edilmiştir. Kalın subretinal doku kompleksi ve subretinal sıvı varlığı daha az jeografik atrofi gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. IVAN, CATT ve HARBOR çalışmalarının post hoc analizlerindeki jeografik atrofi gelişim sıklığı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tüm bu bilgiler ışığında, HARBOR⁶ çalışmasının iki önemli sonucu daha gösterilmiştir. Bunlardan bir tanesi, jeografik atrofi gelişimi açısından, CATT¹⁵ ve IVAN⁴ çalışmasında gözleendiği gibi, kullanılan ajanın atrofi gelişimine etkisi olmadığının saptanmasıdır. HARBOR⁶ çalışmasında ise kullanılan ranibizumab dozunun ve enjeksiyon sayısının atrofi gelişimine etkisi olmadığı tespit edilmiştir; 0,5 mg ve 2 mg grupları arasında, aylık ve PRN rejimlerine göre yapılan analizde, gruplar arasında atrofi oranları açısından fark görülmemiştir.

Jeografik atrofi gelişimi ile birlikte değerlendirilmesi gereken önemli bir başka husus ise, atrofik değişimlerin görme keskinliği üzerine olan etkileridir. Özellikle CATT¹⁵ çalışmasında, geriye dönük analiz yapılmamış olsaydı, bu ektrafoveal atrofik alanların farkına varılması güç olabilirdi ve bunların çoğunluğu görme keskinliği üzerine etkili olmadığından, çalışmacıya herhangi bir mesaj veremeyeceği düşünülebilirdi. Çalışmanın alt analizinde, atrofi tespit edilen olgular ile atrofisi olmayan olguların görme değişiklikleri karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 2. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda anti-vasküler endotelial büyüme faktörü kullanımı ile ilişkili jeografik atrofi gelişim sıklığını gösteren çok merkezli randomize klinik çalışma sonuçlarının karşılaştırılması

	Hasta sayısı (n)	Anti-VEBF ajan	Tedavi rejimi	Çalışma süresi	Yöntem	JA gelişimi
Chakravarthy ve ark. ⁴ (IVAN çalışması)	525	Bevacizumab Ranibizumab	1,25 mg 0,5 mg	24 ay	FFA, OKT, Renkli fundus	Bevacizumab %31 Ranibizumab %28
Grunwald ve ark. ¹⁵ (CATT çalışması 2 yıllık sonuçlar)	1024	Bevacizumab Ranibizumab	1,25 mg 0,5 mg/PRN	2 yıl	FFA, Renkli fundus	%18
Sarraf ve ark. ⁶ (HARBOR çalışması)	1097	Ranibizumab	0,5 mg/PRN 2 mg/PRN	24 ay	FFA, Renkli fundus	PED'siz %29 PED'li %32
Grunwald ve ark. ¹⁶ (CATT çalışması 5 yıllık sonuçlar)	517	Bevacizumab Ranibizumab	1,25 mg 0,5 mg/PRN	5 yıl	FFA, Renkli fundus	%38

JA: Jeografik atrofi, FFA: Fundus floresein anjiyografi, OKT: Optik koherens tomografi, PED: Pigment epitel dekolmanı, PRN: Pro re nata, VEBF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

Sonuç

Sonuç olarak, CATT^{15,16}, IVAN⁴ ve HARBOR⁶ çalışmalarının geriye dönük analizlerinde, yaş tip YBMD hastalarında uygulanan uzun süreli intravitreal anti-VEGF tedavilerinin olgularda jeografik atrofiyi artırdığına ilişkin bir kanaat ortaya çıkmış görünmektedir. Ancak bu durum gerçek olsa bile, bu atrofik değişikliklerin %80'lik kısmının görme keskinliğini doğrudan etkilemediği, yani ekstrafoveal olduğu düşünülerek, böyle bir olası şüphe varlığında dahi, yaş tip YBMD hastalarının tedavisinin yeterli süre ve sıklıkta yapılması gerekmektedir. MARINA¹ ve ANCHOR² çalışmalarında da gözlemlendiği gibi, doğal seyri gösteren sham grubundaki 14 harf kayba karşılık kazanç oranı 20 harften fazla görünmektedir. Atrofi gelişse bile, atrofi görülen ve görülmeyen olgular arasındaki kazanılan harf farkı 24. ay itibarıyla 2,4'tür. Tüm bu bilgiler ışığında, yaş tip YBMD hastalığında anti-VEGF tedavi uygulamasında görülen jeografik atrofi alanlarının hastalığın doğal seyri ile mi ilişkili olduğu ya da kullanılan anti-VEGF moleküllerin sonucu olarak mı ortaya çıktığı, halen aydınlatılması gereken noktaların olduğu bir konudur. Bununla birlikte, bu hastalarda doğal seyre karşılık elde edilen, 2 yıllık süreçte yaklaşık 20 harflik kazanç göz önünde bulundurulursa, bu tedavilerin hala yaş tip YBMD tedavisinde kaçınılmaz uygulamalar olduğu kanısındayız.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Süleyman Kaynak, Konsept: Süleyman Kaynak, Dizayn: Süleyman Kaynak, Mahmut Kaya, Veri Toplama veya İşleme: Süleyman Kaynak, Mahmut Kaya, Derya Kaya, Analiz veya Yorumlama: Süleyman Kaynak, Mahmut Kaya, Literatür Arama: Mahmut Kaya, Derya Kaya, Yazan: Süleyman Kaynak, Mahmut Kaya, Derya Kaya.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-1431.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; 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.

- CATT Research Group. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364:1897-1908.
- Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, Reeves BC; IVAN study investigators. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomized controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1258-1267.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372:1193-1203.
- Sarraf D, London NJ, Khurana RN, Dugel PU, Gune S, Hill L, Tuomi L. Ranibizumab Treatment for Pigment Epithelial Detachment Secondary to Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Post Hoc Analysis of the HARBOR Study. *Ophthalmology*. 2016;123:2213-2224.
- Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS report no. 19. *Ophthalmology*. 2005;112:533-539.
- Complications of Age-related Macular Degeneration Prevention Trial (CAPT) Research Group. Risk factors for choroidal neovascularization and geographic atrophy in the Complications of Age-related Macular Degeneration Prevention Trial. *Ophthalmology*. 2008;115:1474-1479.
- Gemenetzi M, Lotery AJ, Patel PJ. Risk of geographic atrophy in age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-VEGF agents. *Eye (Lond)*. 2017;31:1-9.
- Barreau E, Brossas JY, Courtois Y, Tréton JA. Accumulation of mitochondrial DNA deletions in human retina during aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:384-391.
- Chen H, Lukas TJ, Du N, Suyeoka G, Neufeld AH. Dysfunction of the retinal pigment epithelium with age: increased iron decreases phagocytosis and lysosomal activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:1895-1902.
- Ach T, Tolstik E, Messinger JD, Zarubina AV, Heintzmann R, Curcio CA. Lipofuscin redistribution and loss accompanied by cytoskeletal stress in retinal pigment epithelium of eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:3242-3252.
- Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol*. 1999;44:1-29.
- Saint-Geniez M, Kurihara T, Sekiyama E, Maldonado AE, D'Amore PA. An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:18751-18756.
- Grunwald JE, Daniel E, Huang J, Ying GS, Maguire MG, Toth CA, Jaffe GJ, Fine SL, Blodi B, Klein ML, Martin AA, Hagstrom SA, Martin DF; CATT Research Group. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2014;121:150-61.
- Grunwald JE, Pistilli M, Daniel E, Ying GS, Pan W, Jaffe GJ, Toth CA, Hagstrom SA, Maguire MG, Martin DF; Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Incidence and Growth of Geographic Atrophy during 5 Years of Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2017;124:97-104.