

# Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Tedavi Stratejileri: Yeni Terminoloji Işığında Ne Zaman Ne Yapalım?

**Treatment modalities in age related macula degeneration: New terminology and treatment policies: when and what have to be used?**

*Süleyman KAYNAK<sup>1</sup>, Rukiye AYDIN<sup>2</sup>, Mahmut KAYA<sup>2</sup>.*

**Anahtar Kelimeler:** Yaşa bağlı maküla dejeneresansı, tedavi.

**Key Words:** Age related macular degenerations, therapy.

## GİRİŞ

Tüm dünyada değişik nedenlerle az görenler ve görme kaybı yaşayanların 733 milyon dolayında olduğu tahmin edilir ve dünya nüfusunun yaşlanması ile bu rakam hızla artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde 50 yaş üzerindeki nüfusta, görme yetersizliği nedenleri arasında yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD) ilk sıradadır ve istatistik veriler 65 yaş üzerindeki nüfusun %10-13'lük kısmının YBMD'den etkilendiğini göstermektedir. Dünyada YBMD nedeniyle ciddi etkilenme gösteren olgu sayısı 25 milyon dolayında tahmin edilir.<sup>1-8</sup> 1992 ve 1997 tarihli Beaver Dam çalışmasında 75 yaş üzerindeki nüfusta 125 mikrondan büyük drusen sıklığı %24, eksudatif maküla dejenerasyonu %5.2 olarak saptanmıştır.<sup>7,8</sup> Rotterdam çalışmasında ise 85 yaş üzerinde 125 mikrondan büyük drusen sıklığı %17.5, neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu %7.4 olarak belirlenmiştir.<sup>11</sup>

YBMD ile ilgili en sağlıklı görünen rakamlar Amerika Birleşik Devletleri'ne ait olup, bu ülkede, 125 mikrondan büyük drusenli olan (sonraki 5 yıl içinde YBMD gelişme olasılığı %5.8) 7.3 milyon olgu olduğu tahmin edilir ve YBMD'den bir şekilde etkilenen olgu sayısının 11 milyon dolayında olduğu düşünülür. Anlamlı görme kaybı gösteren olgu sıklığı genel popülasyonda %3.68, 65 yaş üzerinde ise %4.5 olarak belirlenmiştir. Bu nedenle ABD'de yaşayan 65 yaş üzerindeki 40 milyon dolayındaki nüfusun 1.8 milyonu YBMD'den ciddi olarak etkilenmekte (2020'de 3 milyon olacağı beklenmekte) ve her sene bu havuza 200.000 dolayında yeni yaş tip YBMD katıldığı düşünülmektedir. YBMD olgularında yaş tiplerin sıklığı kuru tipler yanında %10-15 dolayında azınlıkta olmakla birlikte, ciddi görme kaybı olarak kabul edilen 0.1 ve altındaki görme bozulması gösteren olguların %90'ı yaş tip YBMD nedeniyledir.<sup>1-4,7,8,11</sup>

Bu rakamlara benzeterek, Türkiye'de 65 yaş üzerindeki 8 milyon dolayındaki popülasyonda, 360 bin etkilenmiş olgu ve yıllık yeni yaş tip olgu sayısı ise yaklaşık 36.000 olarak ifade edilebilir.<sup>12</sup> Tüm bu rakamların önümüzdeki 20 yıllık dönem içinde iki katına yükselmesi beklenmektedir. Dolayısı ile YBMD, toplumların yaşlanmasıyla önemi artan ve bu nedenle de sadece sağlık alanında değil, sosyal, kültürel ve ekonomik alanda da yara almaya yol açacak önemli bir sorun olmaya devam edecektir.

1- M.D. Professor, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Izmir/TURKEY  
KAYNAK S., skaynak@retina-gm.com

2- M.D, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Izmir/TURKEY  
AYDIN R., eylul\_lal@yahoo.com  
KAYA M., mahmutkaya78@yahoo.com

**Geliş Tarihi - Received:** 17.11.2014  
**Kabul Tarihi - Accepted:** 18.11.2014  
*Ret-Vit 2015;23:1-14*

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:** M.D. Professor, Süleyman KAYNAK  
Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Izmir/TURKEY

**Phone:** +90 532 264 12 21  
**E-mail:** skaynak@retina-gm.com

Son 10 yıllık dönemde bu konuda yapılan tedavi yaklaşımlarında çok önemli adımlar atılmışken, doğal olarak belirli bir terminoloji de ortaya çıkmıştır. Bu terminoloji, hem hekimlerin birbirini anlaması hem de tedavi sürecini paylaştığı hastalarla anlaşmayı kolaylaştırıcı araç haline getirilmeli ve herkes tarafından çok anlaşılır olmalıdır. Bu nedenle burada, söz konusu terminolojinin, günlük pratikten de desteklenerek literatür ışığında gözden geçirilmesi amaçlandı.

1. YBMD'de "doğal seyir" nedir?
2. Çok merkezli çalışmalarda "Sham" grubu neyi ifade eder?
3. "Yükleme dozu" nedir?
4. "Tedaviye devam kararı" nda ölçütlerimiz nedir?
5. "Tedaviye cevap" "Yetersiz cevap" "Cevapsızlık" nedir ve nasıl tanımlanır?
6. "Tedaviye dirençli lezyonlar" nedir?
7. "Yetersiz cevapta ayırıcı tanı sorunları" nedir?
8. "Yetersiz cevapta uygulama protokollerinin önemi" nelerdir ve nasıl karar verilir?
9. "İlaça direnç nedir: Tolerans ve taşiflaksi" olgularında ne yapılmalıdır?
10. Cevabı olumsuz etkileyen "Lezyon değişimleri ve umutsuz prognostik faktörler" nelerdir ve "Tedavinin durdurulması kararı" nasıl verilmelidir.
11. "Rebound ve ilaç bağımlılığı" nedir nasıl aşılmalıdır? "Tedavide değişiklik" koşulları nelerdir?

### 1- YBMD: Doğal Seyir

Hastalıkların, sebepleri ne olursa olsun, kendi hallerinde iyileşme ya da kötüleşme ve hatta ölüm doğrultusunda seyirlerine, hastalığın doğal seyri denir.<sup>13</sup> YBMD'de de değişik zamanlarda yapılmış çok sayıda doğal seyir takip çalışması vardır ve bu konuda yapılmış çalışmaları bir araya toplamış olan Wong ve arkadaşlarının çalışması önemli referanslardan birisidir.<sup>14</sup> Bu çalışma 28 tanesi randomize klinik çalışma olan 53 çalışmayı, metaanaliz ile bir araya getirerek değerlendirmiştir. Bu çalışmaya alınan olguların ortalama başlangıç görmesi 0.65 logMAR (yaklaşık 0.2 Snellen) idi. Olgular ilk üç ayda 1 satır, 12. ayda 2.7 satır, 24. ayda ise 4 satır görme kaybına uğradılar. Ciddi görme kaybı olarak belirlenen 6 satırdan daha fazla görme kaybı ise, 6. ayda %21.3 iken 3. yılda %41.9 hastada görüldü. Başlangıçta 0.1 ve daha az gören hasta grubu %19.7 oranında iken 3. yıl sonunda %75.7 oranına ulaştı. Onikinci ay itibarı ile 2. gözünde yeni yaş tip YBMD başlayan hasta oranı %12.2 iken, bu oran 4. yılda %26.8'e ulaştı.

Bu çalışmanın en çarpıcı tarafı, takip edilen hastaların yaklaşık %62'lik bir kısmında 3. yıl sonunda 15 harften daha fazla kayıp meydana geldiğinin saptanmasıydı. Geri kalanlarda ise yine görme kaybı oldu ama bu miktar 15 harften daha az düzeyde kaldı.

YBMD doğal seyirinde, örneğin 3 yıllık bir dönemde, her üç gözden 2 tanesinin görmesinde en az 15 harf eksilme ortaya çıkmaktadır. Her dört gözden yaklaşık 3 tanesinin görmesi 0.1 ve altına inmektedir. 4. yılda her 4 hastadan bir tanesinin 2. gözünde de yaş tip YBMD gelişimi görülmektedir. Hastalığın tedavisinde, elde ettiğimiz sonuçların bu doğal seyir ölçütleri üzerinden mukayeseli değerlendirilmesi önemlidir.

### 2- SHAM Grubu Ne Demektir?

Sham, taklit veya yapar gibi görünmek demektir. Klinik çalışmalarda, gerçek ilacı veya plasebo ilacı, sanki yapıyormuş taklidi yaparak yapmamak anlamına gelir. Bunu yapan kişi bilir ama, hasta seçiminin randomize olduğu serilerde, talimatı veren de değerlendiren de bu uygulamanın sham olduğunu bilmezler. Bu tür uygulamayı da iki kişi bilmeden sürdürdükleri ve değerlendirdikleri için çift kör çalışma denir.<sup>15</sup>

Çok merkezli, prospektif çalışmaların güvenilirliğini artırmak için hem çift kör bir düzenleme yapmak hem de burada bir kontrol grubu buldurmak gerekmektedir. Kontrol grubu, ilaç çalışmalarında, genellikle, mevcut hastalığın doğal seyrine uyan bir hasta grubu olmalıdır ve tüm hastalardan, gerekli onam alındıktan sonra randomize olarak seçilen bir grup, aslında tedavisiz bırakılarak izlenmektedir. Toplam hasta grubu içinde, gerek çalışmayı yapanların bir kısmı ve gerekse hastalar, randomize olarak kontrol grubuna yani sham grubuna kimlerin kalıp kalmadığını bilmemektedirler. Burada sadece, çalışmada enjeksiyon yapanlar bunu bilmektedir. Dolayısı ile bu çalışmalarda enjeksiyon yapılanlar ile yapılmayanlar, çalışma başında ayrıma uğramamaktadır. Çünkü hastalar başlangıçta aynı onamı vermekte, daha sonra randomize olarak sham grubu ortaya çıkmaktadır. Ancak ilacın gerçekten olumlu bir etkisi olduğu, ciddi çalışmalarla gösterildikten sonra, sham gruplu çalışmalara etik komiteler pek izin vermemektedir. Bu yüzden, anti-VEGF'lerin YBMD'de intravitreal kullanımı ile ilgili olarak ilk yapılan MARINA, ANCHOR ve PIER gibi çalışmalar<sup>16-18</sup> geniş sham grupları olması nedeni ile çok önemlidir. Bu çalışmalarda çok geniş sham grupları izlenmiştir ve artık burada kullanılan anti-VEGF'lerin (ranibizumab) çok etkin olduğu gösterildiği için, bu kadar geniş sham gruplu çalışmalar artık planlanmamaktadır. Buradan çıkan diğer bir sonuç ise, sham grubunda olsun olmasın, çalışmaya katılmayı kabul eden tüm çalışma olgularına, bizim minnet duymamız gerekliliğidir, zira enazından randomize olarak sham grubuna düşen hastalar sayesinde, mukayeseli olarak biz, uygulanmış olan ilaçların yararları konusunda bilgi sahibi olduk. Bu nedenle bu insanların, sham grubu olarak bilime katkılarını saygıyla anmalıyız.

Sham grubu sayesinde, tedavi edilen hastalardan elde edilen sonuçların aslında aynı prensiplerle takip edilen "doğal seyir" ile farkları üzerinden mukayeseli değerlendirilmeleri mümkün olmuştur.

### 3- Yükleme Dozu Nedir ve Neden Yapılmalıdır?

Yükleme dozu (loading dose), kullanılan ilaçların, etkinlik düzeylerinin istenildiği gibi ortaya çıkması için yapılan ve istenilen doza ulaşıncaya kadar tekrar edilebilen dozlardır.<sup>19</sup> İstenilen etkinlik düzeyi elde edildikten sonra bunu korumak için ise devam dozu (maintenance dose) yapılır. YBMD olgularında, verilen ilaca karşı elde edilen cevabı ancak dolaylı olarak OCT bulguları ile tespit edebilmekteyiz. Yoksa gözün içindeki yükselmiş VEGF miktarını saptamak gibi bir objektif ölçüm imkanı bulunmamaktadır. Dolayısıyla ile, buradaki yükleme dozu, ancak yeterli cevabın alındığı kanaati oluşuncaya kadar uygulanan brütal bir uygulamadır. Burada etkili olan kriterlere bakılacak olursa:

- İnhibe edilmeye çalışılan olumsuz kimyasal madde, (burada VEGF) ne kadar üretilmiştir?
- İnhibe edilmeye çalışılan olumsuz kimyasal madde, ne kadar hızla üretilmektedir?
- Kullanacağımız ilaç ya da inhibe edici maddenin (burada anti-VEGF) toksik olmayan, yan etki yaratmayan dozu ile yeterli inhibisyon yapılabilir mi?
- Bu inhibisyonda kullandığımız ilacın, verilen ortamdaki yarı ömrü nedir?
- Sabit etkili dozu elde etmek için hangi aralıkla ne kadar doz uygulanmalıdır?
- İnhibe edilmeye çalışılan olumsuz kimyasal madde ne kadar zamanda ve ne kadar doz tekrarı ile zararsız hale getirilmektedir?

Gibi pek çok soru ardısıra sorulabilir. Ancak bu soruların hiçbirisine sabit ve bilimsel cevaplar verme olanağımız henüz yoktur. Bununla birlikte bildiklerimizi sıralarsak:

- VEGF üretiminin standart olmadığını ve her olguda farklı düzeylerde olduğunu söylemek mümkün. Aslında, YBMD olguları ile RVO ve DRP olguları karşılaştırıldığında, YBMD olgularında daha az düzeylerde VEGF üretildiği söylenebilir. Ancak YBMD olguları arasında da bir standart üretim düzeyinden bahsetme olanağımız yoktur.
- YBMD olgularında VEGF üretiminin ne kadar hızla, ne kadar zamanda ne düzeyde üretildiğini de objektif olarak bilme olanağımız ve ölçme olanağımız yoktur.
- YBMD olgularında, kullandığımız anti-VEGF eğer ranibizumab ise, bu taktirde, çok sayıda yapılmış etkinlik ve güvenlik çalışmalarında görüldüğü üzere 0.5 mg'lık intravitreal doz yeterli inhibisyon yaratmakta ve yan etkileri ihmal edilir düzeyde olmaktadır.

d. Ranibizumabın, hayvan deneylerindeki intravitreal yarı ömrü 3 gün dolayında belirtilmekle birlikte, gerek etkinlik üzerinden ve gerekse serum düzeyleri üzerinden yapılan hesaplamalarda, insanlarda bu sürenin (intravitreal yarı ömür) 9 gün olduğu belirtilmektedir.<sup>20</sup>

e. Göz içinde YBMD etkinliğini durdurmak üzere yeterli VEGF baskılanmasını sağlamak için pratik olarak 4 haftalık aralarla 3 kez 0.5 mg ranibizumab verilmesi, bir bakıma, OCT temelli takiplerle elde edilen dolaylı bir düşüncedir. Zira 0.5 mg 27. Günde 0.06 mg kalıntı yaratmakta ve yaklaşık olarak her uygulama sonrasındaki kalıntı doz bu civarda olmaktadır. YBMD olgularında, farmakokinetik alanda (farmakokinetiği ilaç konakçısı ilaca ne yapıyor sorusunun cevabı olarak düşünebiliriz: absorbtion, distribution, metabolism and elimination) ve farmakodinamik alanda (farmakodinamiği, verilen ilaç, konakçı üzerinde ne gibi etki ve reaksiyonlar yaratıyor sorusunun cevabı diye düşünebiliriz) sabit ve net olarak bilinmeyen bazı değerler vardır.<sup>19</sup> Bu çerçevede, VEGF bağlanması amacı ile kullanılmakta olan anti-VEGF bir ilaç olarak ranibizumabın farmakokinetik olarak bağlandığı VEGF miktarı tahmin edilmekle birlikte, ne kadar VEGF olduğu ve ne kadarını bloke ettiğimizi tam olarak hesap etme olanağımız yoktur. İlacın 0.5 mg'lık standart dozunun kullanılması ile elde edilecek maksimum etkinin yarısı (yarı maksimum etki), vitreus içinde 0.0065 mg/ml'lik konsantrasyonla elde edilmektedir. Bu tüm vitreus için 0.026 mg'dır ve kalıntı miktarı olan 0.06 mg'lık vitreus içi doz, tutulmuş VEGF dışında yeniden üretilen VEGF üzerindeki etkinlik için de yeterli olabilmektedir. Yapılan simülasyon hesaplamaları ile bu etkinin elde edilmesi için 40 günlük bir süre gerektiği belirtilmektedir.<sup>21</sup>

f. Bu konuda söylenebilecek teorik bilgi şöyle özetlenebilir: Ranibizumabın 0.5 mg'lık ilk dozunun 27. gününde ortalama 0.06 mg'lık bir ilaç kalıntısı olmaktadır ve bu da o ana kadar tutulmuş-bloke edilmiş VEGF dışında, belli bir etkinlik potansiyeli sağlamaktadır. Bunun üzerine yeniden yüklemenin 2. dozu yapılmakta ve göz içi miktar 0.56 mg'dan başlamaktadır. Bu daha sonraki dozlarda da hafif artışlarla devam etmektedir (ör. 2.ve 3. doz sonrası sırası ile 0.57 mg ve 0.571 gibi). Bu kalıntı ilaç, aslında bir serbest ilaç birikintisi ile potansiyel kümülatif etki yaratabilir. Ancak bunun devamlılığını temin etmede, üçüncü dozun da katkısı olmakta ve bilemediğimiz faktörleri kontrol altına almak amacı ile bu yükleme dozuna devam edilmektedir. Daha sonraki dozların ise, bir yıl içerisinde fleksibl olarak ortalama 5 doz daha eklenmesi şeklinde yapılmasının uygun olacağı hesaplanmaktadır.<sup>21</sup>



Tüm bu ilaç kullanımı sürecinde, genetik faktörler, VEGF üretimindeki stimuluslar, VEGF uzaklaşmasındaki hız, VEGF dışındaki diğer anjiyojenik ve anti-anjiyojenik faktörler, diyet, çevresel etkenler, hastalığın süresi ve lezyonun kompozisyonu gibi faktörler rol oynamaktadır ve etkenler bu yazının amacını aşan başka bir çalışma konusudur.<sup>21-42</sup>

#### 4- Tedaviye Devam Kararında Ölçütlerimiz Nelerdir?

Bu konuda çok değişik düşünceler belirtilmekle birlikte, PRONTO çalışması ile bu kriterler daha da netleşmiştir. Buna göre, bir önceki vizite göre görmede 5 harf azalma, OCT de santralde 100 mikrondan daha fazla kalınlık artışı en önemli iki kriter olarak değerlendirilmektedir.<sup>43</sup> Bunun yanısıra, topografik olarak ödemin devamı, morfolojik olarak da, retina içi dejeneratif değişiklikleri tanımlayan kistik değişimlerin kronikleşmesi ve büyümesi, subretinal sıvı varlığı ve IS/OS bandındaki yetersizlik, görsel prognozu doğrudan etkileyen lezyonlar olarak tanınmaktadır. Bu konuda, retina içi kistlerin büyük ve kronik olması daha çok, olumsuz bir prognoz kriteri gibi düşünülmeyle birlikte, örneğin subretinal sıvı varlığı ve devamlılığının bu kadar olumsuz bir etkisi olmadığı kanısını bildirenler de vardır.

Retinada traksiyon yaratan faktörler de burada gözetilmelidir. Gerçekten epiretinal membran formasyonu ve özellikle anteroposterior çekintilerin , tedavi sonuçlarını etkilediği düşünülür. FFA'da ise, iskemi, yeniden KNV gelişimi ve sızdırmanın ilerlemesi ve yeni kanama riski çekmelidir. Bunun yanısıra tedaviye devam kararında, hastanın tedavideki işbirliği düzeyi, maliyet, lokal ve sistemik yan etkiler ve hekimlik uygulamalarındaki defansif olmaya yolaçan faktörler, tedavi kararımızı etkileyebilir. Bu nedenle tedaviye devam kararı verilirken, görme ve OKT bulguları gibi değerlendirmeler ön planda olmakla birlikte diğer etmenleri de hep birlikte gözönünde bulundurmak gerekmektedir.

#### 5. Tedaviye Cevap: Yetersiz Cevap ya da Cevapsızlık Ne Demektir?

Tedaviye cevap konusunda tam bir tanımlama yapmak için, aslında, her tedaviyi kendi içinde anlamlandırmak gerekmektedir. Burada YBMD hastalarında anti-VEGF tedavisine alınan cevaptan sözedilecek ise, elbette, yukarda değindiğimiz terminoloji içinde hareket etmemiz gerekecektir.

Tedavi denildiğinde, doğal seyri değiştirerek, hastalığın seyrini daha iyi denebilecek kriterlere doğru değişime uğratmak ya da hastanın konforunu artırmak anlaşılabilir. Burada da kriter olarak, eğer ilaç olarak yine ranibizumab ve hastalık olarak da YBMD düşünülmeyle ise, MARINA, ANCHOR ve PIER gibi aslında geniş sham grupları bulunan çalışmaların, sham grupları üzerinden tanımlama yapmak gerekecektir. Ya da, doğal seyir takiplerini esas alan daha önceki çalışmalar üzerinden tanımlama yapılabilir.

a. Eğer daha önceki doğal seyir çalışmalarından hareketle bir tanımlama yapılacak ise, yine Wong ve ark. nın metaanalitik çalışmasına bakılabilir ve orada, 3 yıllık takip sonunda, YBMD hastalarının %61.5'lük bir kısmının en az 15 harf kayba uğradıklarını görebiliriz. Geri kalanların da kayba uğradıkları ama 15 harf altında kaldıkları izlenmektedir. Yani 15 harf kayıp sınır kabul edilirse, doğal seyrinde bu sınırın üzerinde kalan yani daha az kayba uğrayan olguların oranı 3 yılda %38.5 olarak görülmektedir.<sup>14</sup>

b. YBMD hastalarında yapılan, MARINA ve PIER çalışmalarının sham gruplarına bakılacak olursa, ortalama yıllık harf kaybı (median) 12.6 harf olarak ortaya çıkmaktadır. Bu rakamın 5 harf ile 20 harf arasında seyrettiğini düşünürsek, bunun aslında Wolf ve ark 'nın metaanalitik sonuçlarına göre daha kötü olduğunu söyleyebiliriz zira bu çalışmalar, üç sene değil iki senelik sonuçlara bakılarak verilmiştir.<sup>16,18,21</sup> Bununla birlikte, her iki çalışmanın ve diğer bazı bu yöndeki doğal seyir çalışmalarının verdiği rakamlar birbirine benzerdir. Ama sonuç olarak bir YBMD hastasının doğal seyrinden bahsederken, iki yıllık dönemde 12.6 harf, üç yıllık dönemde de yaklaşık 15 harften daha fazla bir kayba uğrayacağından söz etmek yerindedir. Bu durum hastalığın doğal seyri olarak tanımlanan ve iyi fikir veren bir ölçüdür.

O halde burada, hastalığın tedavisi için yapılan ranibizumab uygulaması sonrasında elde edilen değişiklikleri, Wolf ve ark'nın koyduğu sınır üzerinden değerlendirecek olursak, 15 harflik değişimin bir kriter olması uygun olacaktır. Nitekim, MARINA ve PIER çalışmalarında da diğer pek çok çalışmada olduğu gibi, 15 harf hedefi kullanılmış ve bunun bir tedavi hedefi olarak saptanması bir çok mukayeseyi kolaylaştırmış ve anlamlı hale getirmiştir. Örneğin, MARINA çalışmasında, sham grubu birinci yılda ortalama harf kaybı olarak -10.4 harf kaybetmiştir ve bu 2. yıl sonunda ortalama -14.9 harf kaybına ulaşmıştır. Aslında bu gidişat ile Wong ve ark.,<sup>14</sup> 3. yıl sonunda verdikleri 15 harften fazla kaybın %61.5 ortalama-sına uygun bir gidişattır.

MARINA çalışmasındaki aylık tedavi uygulanan olguların ortalamalarına bakılacak olursa, 2 yıl sonunda, bu hastalarda +6.6 ve +5.4 'lük harf artışları elde edilmiştir. Ama asıl olarak 15 harften daha az kayıp oranları, Wolf ve ark.,<sup>16</sup> tarafından verilen %38.5 ile karşılaştırıldığında, 0.3 mg'da %94.5 ve 0.5 mg'da ise %94.6'ya çıkmış görünmektedir (12. ay sonuçları). Dolayısı ile 0.5 mg'lık hasta grubu ele alındığında, 15 harften az kayba uğrayan hasta oranı, %38.5'tan (3 yıllık ortalamadır) %90'a (2 yıllık sonuçtur) çıkmıştır. Aradaki fark olan %51.5'lik bir hasta kesimi aslında 15 harften fazla kayıp grubundan 15 harften az

kayıp grubuna çekilmiş olmaktadır. MARINA çalışmasında, sham grubunun 24 ay sonunda 15 harften daha az kayıp oranı ise %52.9 olarak görülmüştür. Buradaki tedavi edilen ve edilmeyen arasındaki oran farkı %37.1'dir. Bu kadarlık bir hasta grubu aslında, 15 harften fazla kayba uğrayacakken, 15 harften az kayıp grubuna çekilmiştir. 24 ay sonunda 0.5 mg ranibizumab ile tedavi edilen hastalardaki ortalama harf artışı +6.6 iken, sham grubunda bu -14.9 harf kayıp şeklinde oluşmuştur. Bunlar her iki grubun ortalamalarıdır. Oysa tedavi alan ama bu ortalamaların altında kalan, yani, sham grubundan daha iyi, ama ortalamanın altında görme kazancı elde etmiş olan bir hasta grubu vardır. Bu hasta grubu aslında belki ortalamayı bir miktar aşağıya çekmekle birlikte, sham grubundan yani hastalığın doğal seyrinden daha iyi sonuçlar veren bir hasta grubudur.

Çalışmada, bu hastaların, gerek görme derecelendirilmesi ve gerekse, örneğin lezyon büyüklüğü ve inaktivasyona dönüş gibi bazı özellikleri açısından, ortalama hedefin altında kaldığını, ama sham grubundan daha kazançlı bir noktada olduklarını görmekteyiz. Bu hasta grubunun aslında, ne hedef ortalamayı tutturabildiği ne de sham grubu kadar olumsuz bir sonuç verdiği görülmektedir. Bu hastalar, beklentilerimizin altında yani ortalamanın altında bir sonuç vermesi nedeni ile yetersiz yanıt veren hastalardır.

Tedavi yapılmasına rağmen, sham grubuna yakın ortalama sonuçlar vermekte olan, sham'dan daha olumsuz şekilde seyreden hasta grubu ise tedaviye yanıt vermeyen hastalardır. Elbette burada ortalamalardan sözedildiği için, hastaların eldeki çalışma rakamları ile kıyaslanarak tedavilerine devam konusunda yukardaki ölçütlere dayalı tedavi planları yapılmaktadır. 12 ve 24. ay itibarı ile başlangıca göre görme kaybına uğrayan hastalar da vardır. Örnek vermek gerekirse, MARINA çalışmasında başlangıca göre 30 harf kayba uğrayan hasta oranları, 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab alanlarda ve sham grubunda sırası ile 12. ayda %0.8, %1.2 ve %14.3 iken 24. ayda yine sırası ile %3.4, %2.5 ve %22.7 olarak saptanmıştır. O halde, gerçekten de tedavi görmüş olmasına rağmen çok sınırlı sayıda bir grup hastanın sham grubuna benzer ve paralel özellikte hatta çok sınırlı sayıdaki hastanın daha olumsuz bir görsel seyir verdikleri görülmektedir. Bunlar tedaviye rağmen doğal seyirlerindeymiş gibi sonuç veren, tedavi ile seyri değiştirilememiş "yanıtsız" hastalardır.<sup>16</sup>

Bundan sonraki maddelerde, tedavi konusunda "yetersiz yanıt veren" ya da "yanıtsız" diye tanımlanan hastaların, bu durumlarının olası nedenleri ele alınacaktır.

## 6. Tedaviye Dirençli Lezyonlar Nelerdir ve Nasıl Davranılmalıdır?

Tedaviye dirençli lezyonlar olarak sınıflandırılacak lezyonlar aslında, makülada yaygın kanama ile gelen ve görmesi yakın zamanda ağır kayba uğramış hastalar, makülasında skar gelişmiş, oldukça eski hastalar ile epiretinal membran nedeni ile traksiyon gösteren hastalardır. Kanamalı hastalar, yakın zamanda, retina altı ya da RPE altında kanama meydana gelmesine bağlı ani görme kaybı ile gelen hastalardır. Birçok olguda bu kanamaların hepsi birlikte görülmektedir.

Kanamalı hastaların OCT ile bakışında, bunların, RPE altı ve retina altı kanamalar olduğu ayırd edilmeye çalışılmalıdır. RPE altı kanamalarda, kan dokusu, RPE üzerinde toksik ve enflamatuvar etkiler yaratmaktadır. Beslenme bozukluğuna yol açmaktadır.<sup>44</sup> Ancak bu kanamalara doğrudan herhangi bir müdahale yapma olanağı olmaması nedeni ile sadece emilimi hızlandırma umudu ile intravitreal anti-VEGF uygulaması yapılması düşünülebilir.

Retina altı kanamalarda ise kanamanın genişliği ve yüksekliğine bakılması uygundur. Bunlar genişliklerine göre arkadlar içi ve arkadlar dışına kadar giden iki büyüklükte ele alınır ya da 9 disk büyüklüğü gibi bir sınır ölçüsü kullanılabilir. Küçük kanamalarda, medikal sınırlarda kalınması uygundur ve burada rTPA ile birlikte anti-VEGF uygulaması yapılabilir. rTPA, ya doğrudan intravitreal veya PPV cerrahisi ile retina altına verilebilir. Burada cerrahinin genişliğine ve tampon seçimine, cerrahin karar vermesi daha uygun olacaktır. Gaz tamponun ve yüzüstü pozisyonun oldukça konservatif cerrahi yaklaşımlarda işe yarayan bir yöntem olduğu konusunda örnekler çoktur.<sup>45-49</sup>

Ancak kanamaların yüksekliği de önemlidir. Küçük kanamalarda tıbbi tedavi daha çok 500 mikrondan daha az kalınlığı olan kanamalarda tavsiye edilebilir. Büyük kanamalarda veya 500 mikrondan daha yüksek kanamalarda tıbbi tedavi yapılabilirse de daha çok bu olgularda cerrahi uygulanması tercih edilebilir.<sup>50,51</sup> Zira bu olgularda, retinanın toksik etkiler altında kalması, kanamaların tekrarı ve geç evrede de retina altında büyük skarların oluşması gibi görmenin geri dönme umudunu çok azaltan süreçler yaşanacağından cerrahi planlanması daha uygun bir tercih olabilir. Buradaki cerrahi uygulama PPV ile girilerek, maküla altına rTPA verip (41 G iğne) sınırlı miktarda da retina altı hava verilmesi düşünülebilir. Bu hastalarda intravitreal anti-VEGF verilmesi de işleme ilave edilebilir. 360 derece retinotomili retinal translokasyon cerrahisi, çok sınırlı hasta grubu dışında uzun vadeli sonuçları dikkate alınarak eski popülerliğini kaybetmiş görünmektedir.

Tedaviye dirençli lezyon olarak tanımlanabilecek ikinci ana grup ise skar gelişmiş ve özellikle diğer gözünde ağır görme bozukluğu olan ve çoğu geç gelmiş ya da gecikmiş tek gözlü hastalardır. Bu hastalarda, skar üzerinde genellikle emilmeden kalan bir sıvı miktarı OCT bulgusu olarak dikkati çekebilir. Yapılacak anti-VEGF tedavisi ile bu sıvıların emiliminin kolaylaştırılması ve geçici bile olsa, retinanın skar üzerine oturması ile hastaların subjektif iyilik halleri bazen sağlanabilmektedir. Görme keskinliğinde elbette çok somut değişiklikler olmamakla birlikte, hastaların subjektif olarak kontrast ve renk algısına olumlu katkılar sağlanabilmektedir. Bu durum, hastanın ihtiyaçlarına ve yaklaşımına göre özellikle tek gözlü olgularda önem taşıyabilir. Unutulmaması gereken husus bu hastalarda örneğin 5/200 diye tanımlanan bir görme ile 10/200 diye tanımlanan görme arasında, her iki görme de çok düşük olsa bile 2 kat fark vardır ve bu fark bu insanlar için önemli olabilir.

Epiretinal membran varlığı ise, her hastada ayrıca değerlendirilmesi gereken özel bir durumdur. Zira mevcut görme keskinliğinden bağımsız olarak ERM'nin payını ayrıca değerlendirme olanağımız yoktur. Burada cerrahi kararını verirken, hasta ile durumu çok iyi değerlendirmek ve ameliyatla elde edilebilecek kısıtlı avantajları iyi anlatmak ve ameliyat sonrası hayal kırıklıklarını azaltmak gerekebilir.

Bu hasta gruplarında elbette yukarıda konuşulan cevap ya da cevapsızlık kavramlarını kullanmak son derece yersizdir. Bu hastalara, başlangıçtan itibaren anlamlı bir görme artışı vaadinde bulunulması uygun değildir. Yapılan tedavi, mevcut lezyonların ortadan kaldırılması veya görmenin anlamlı düzelmelerinden ziyade, ortadaki sorun için yapılabilecek ne varsa onu yapma önerisinden ibarettir ve burada hastaya beklenti yaratacak vaatlerde bulunulmamalıdır ve hatta hasta olaya sıcak yaklaşmaz ise hastayı kendi onayı ile tedavisiz bırakmak dahi mümkündür.

## 7. Yetersiz Cevapta Ayırıcı Tanı Sorunları Nedir?

YBMD tanısı ile tedaviye başlanmış hastalardan bir kısmında istediğimiz tedavi sonuçlarının alınmaması nedeni ile cevapsız veya yetersiz cevaplı hasta olarak değerlendirilebilir.

Bu hastalar arasında özellikle PCV (polipoidal koroideal vaskülopati) ve RAP (retinal anjiomatöz proliferans) ve vitelliform dejenerasyonun bazı seyir formlarının, kronik SSR'lerin, YBMD ile klinik açıdan büyük benzerlikler taşıması, hatta kimi yazarlarca alt grup olarak sınıflandırılması, tedavide bazı tereddütlere yolaçabilmektedir. Bu olgularda her ne kadar akut submaküler kanamalar ve seröz-kanamalı RPE dekolmanları görülebilmekte ise de, YBMD'de görülmekte olan, submaküler eksudasyon, retina kalınlaşması, seröz PED gelişimi, fibrovasküler PED ve subretinal sıvı birikimi ve nihayet diskiform skar oluşumu da görülebilmektedir. Bazen de SSR ile ayırılması

güç olan seröz retina dekolmanları izlenebilir. Zaman içinde RPE atrofileri ve retinada pigmentasyon ve ender olarak koroideal ve suprakoroideal kanamalar da görülebilir. PCV için tipik olarak yapılması gereken uygulama ICG çekilmesi ve özellikle ilk dakikalar içinde takip edilmeleridir. Zira esas kriter, subretinal alanda nodüler hiperfloresan polipoid yapıların görülmesidir. Bu polipoid yapıların etrafında hipofloresan bir halo şeklinde alanın varlığı, polipoid yapılarda pulsasyon görülmesi, dallanma şeklindeki bir damar ağının varlığının (branching vascular network) saptanması fundus fotolarında kırmızı turuncu noktacıkların görünmesi ve özellikle stereo fotoğraflarda, bunların nodüler yani üç boyutlu olarak görünmesi ve zaman zaman bazı olgularda subretinal kanamaların görülmesi tanıyı kolaylaştıran diğer bulgulardır.<sup>51</sup> Bir yazar, diabeti olmayan bir hastada sanki daibetik makülopati gibi değişiklikler görürseniz PCV aklınıza gelmedi demiştir (M.Zarbin).

PCV olgularında yapılan histopatolojik çalışmalar oldukça tartışmalıdır. Okuwa ve Kuoriwa, çalışmalarında,<sup>53,54</sup> polipoid yapıların esas olarak koroideal damarların arteriosklerotik değişimlere benzer duvar değişimlerine uğradıklarını ve polipsi yapıların böyle oluştuğunu belirtmişlerdir. Böylece endotelin proliferasyonundan ziyade, matür damar değişimlerine işaret etmişler ve hatta endotel hücrelerinde VEGF üretimine ilişkin bir bulgu gösterememişlerdir. Buna karşılık Terasaki ve bazı başka yazarlar da burada perisitten yoksun bir endotel proliferasyonu ve üstelik endotel hücrelerinde VEGF ve RPE GF gibi maddelerin varlığını göstermişlerdir. Aslında muhtemelen her iki çalışma gurubunun bulguları da doğru olabilir, zira başlangıçta matür damar değişimleri ile anjiomatöz bir değişim başlamış ve koroideal damarlardan polipoid değişimler ve bunları bir network ile bağlayan damar ağı ortaya çıkmış olabilir. Zaman içinde de buna iskemik uyarılarla neovaskülarizasyona benzer özellikteki damar oluşumlarının gelişimi ile süreç devam ediyor olabilir.<sup>55,56</sup> Bu nedenle de tedavide tek başına anti-VEGF'lerin çok etkili olmadığı, PDT ile kombinasyonun daha etkili olduğu yönündeki çalışmalar, bu lezyonun vasküler yapılanması konusunda bir fikir de verebilir. Zaten bu konuda yapılmış olan EVEREST çalışması da aynı sonucu teyit edecek niteliktedir.<sup>57</sup> YBMD tedavisinde yetersiz cevap aldığımız olgularda, geriye dönerik tanı konusunda bir yetersizlik olup olmadığını değerlendirmek gerekecektir. Zira bu hastaların bir bölümünde PCV olma olasılığı vardır ve bu konuda değişik olgu serileri yayınlanmıştır.<sup>58-65</sup> YBMD tedavisine alınmış hastalarda erken evrelerden ve ilk enjeksiyonlardan itibaren yeterli cevap alınmadığı düşünülürse, PCV olasılığı üzerine gidilerek, FFA ve OCT yeniden değerlendirilmeli ve ICG çekilerek gerekirse PDT kombinasyonu yapılmalıdır. Aslında ilk bakışta YBMD olarak düşünülen olgular arasında uzakdoğuluların 1/3'lük, beyazların ise %10'luk bir kısmının aslında eksudatif YBMD'nin bir alt formu



olarak da düşünölen PCV olgularını hep akılda tutarak, yetersiz cevaplarda yeniden değeriendirme yapılması uygundur. Bu konudaki diğer bir olgu grubu ise RAP olgularıdır. Aslında bu olgular da kolaylıkla YBMD ile karışarak, tedaviye bu niyetle başlanmış olabilir. RAP olguları, PCV'den farklı olarak uzak doğu popölasyonunda daha az görölmektedir. Genel sıklık olarak YBMD kanaati ile bakılan olguların %10-15'lik kısmını oluşturduğu düşünölmür. RAP aslında, PCV ile karşılaştırıldığında, nasıl ki PCV koroid ve koryokapillaris damarlarından başlıyor ve yüzeydeki dokulara yayılım gösteriyor ise, RAP da, esasta retina damarlarından başlayan küçük anjiomatöz ve telenjiektatik vaskülogenezis süreci olarak değeriendirilebilir. Retina içindeki bu değerişiklikler Tip-1, retina altına uzanarak subretinal sıvı birikimi ve hatta NV eşlik ederse tip-2 ve nihayet, koroideal anastomozlarla RPE altına uzanırsa buna da Tip-3 RAP denmektedir.<sup>66-69</sup>

Bu olguların, özellikle tip-3'ün tanınması bakımından ICG gerekecektir. Tip-1 ve 2'de ise dikkatli bir anjiografide, anastomozların görünmesi ve vasküler dolum takipleri ile tanı konabilir. Tedavide, retina içindeki telenjiektatik değerişiklikler ve anastomozların görünmesi, eğer uygun yerlerde ise termal lazer ile kapatılması mümkün görölmektedir. Hastaların önemli bir kısmının, anti-VEGF'e cevap verdikleri görölmekle birlikte sık nüks olması, enjeksiyon sayısını artırabilir. Bu nedenle yükseltilmiş dozlara geçilebilir. Olguların bazısında ise değerişik kombinasyonlar uygulanmış, PDT ve triamsinolon kombinasyonları yapılmışsa da, yine de anti-VEGF ve uygun olgularda, termal lazer en olumlu sonuçları almamızı sağlamaktadır. Daha sık ve yükseltilmiş anti-VEGF kullanımı da bazı olgularda çözüm olabilmektedir. Bu nedenle, YBMD tanısı ile tedaviye alınmış ama nüksler veya görsel iyileşmelerin yeterince beklendiği gibi olamadığı yani yetersiz cevaplı hastalarda, olguların RAP olabileceği düşüncesi ile yeniden bakmakta yarar vardır.<sup>70-75</sup>

### 8. Uygunsuz Tedavi Protokollerinin Kullanımı, Cevap Almayı Nasıl Etkilemektedir?

YBMD olgularında, anti-VEGF tedavisinde, önemli hususlardan birisi, yükleme dozu sonrasında tedaviye nasıl devam edileceği konusudur. Aslında, MARINA çalışması, aylık olarak yapılan tedavinin 24 ay boyunca devam ettirildiğinde elde edilecek sonucun çok iyi olduğunu göstermiştir.<sup>16</sup> Ancak 24 ay boyunca aylık kontrol ve tedavi uygulamasının iki ayrı alanda sorun yaratabileceğini düşünmemiz gerekmektedir. Bunlardan birisi, hasta ve çevresi için ve sağlık hizmeti ödemelerini yapan kurumlar için zahmet ve masraf yükselmesi iken, ikincisi de ilaç uygulamalarının kısa ve uzun vadeli yan

etkilerinden duyulan endişelerdir. Yan etkiler üzerinde çok çalışılmış bir konu olmakla birlikte, yine de çok düşük olsa da olasılıkların varlığı akılda tutulmalıdır. Kısa vadede endoftalmi, dekolman, kanama vb. bir risk faktörü olarak görölmelidir. Uzun vadeli yan etki olarak giderek daha çok konuşulan konular ise, RPE atrofisi ve koroidealdeki değerişikliklerdir. Bu son değerişikliklerin, aslında hastalığın doğal seyrine bağlı olağan ve beklenen değerişiklikler mi yoksa tedavide kullanılan ilaçların uzun vadede ortaya çıkan yan etkileri mi olduğu tartışılmaktadır. Bu husus bu yazının amaçları dışında olmakla birlikte, kişisel kanaat ifade etmek gerekirse, geografik atrofi esasta yaşa bağlı maküla dejeneresansının esas doğal seyri olup, koroidea neovaskülarizasyonu yani bizim burada özellikle intravitreal anti-VEGF tedavisine aldığımız hastalar, genel popölasyon içinde istisnai hastalardır. Bu istisnai hastaların da, olağan olarak diğer geografik hastalarda olduğu gibi alttan alta, doğal seyirleri uzun vadeli olarak devam etmektedir. Bu nedenle bu sürecin , ilaç yan etkisinden ziyade, hastalığın uzun vadeli doğal seyrine ait olduğu varsayımı daha güçlü görönmektedir. Bunu ilerdeki çalışmalar daha da netleştirecektir. Elbette öncelikli olarak tıbbi açıdan, enaz yan etki ve zarar ile elde edilecek en yüksek yarar gözetilmelidir. Uzun vadeli yan etkiler son yıllarda daha çok konuşulmaya başlandığı için kısaca bu hususa değinmekte yarar vardır.

Bu konuda Klettner ve ark.,<sup>76</sup> yaptığı çalışmaya atıf yapılacak olursa konu hakkında fikir sahibi olunabilir. Bu çalışma deneysel bir çalışmadır ve doku kültürlerindeki RPE ve koroideanın ürettiği VEGF ölçölerek, uygulanan ilaçların etkileri tespit edilmeye çalışılmıştır. Buna göre, aflibercept, uygulamanın 6. gününe kadar neredeyse VEGF üretimini tam olarak baskılamıştır ve 7. günden itibaren yeniden ortamda VEGF görölmeye başlamıştır. Bu süreler, ranibizumab için 72. saat, bevacizumab için ise 48. saat olarak belirmiştir.

**Tablo**

| İlaç        | MIC dozu<br>microgr/mlt. | Total<br>inhibisyon<br>süresi | Yeni<br>VEGF<br>görünmesi |
|-------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Aflibercept | 0.31                     | 6 gün                         | 7 gün                     |
| Ranibizumab | 0.244                    | 2 gün                         | 3 gün                     |
| Bevacizumab | 1.950                    | 1 gün                         | 2 gün                     |

**Ranibizumab:** Olağan doz; 500 mikrogram/27. gün yarı ömürle kalan miktar: 62.5 mikrogram (2. Enjeksiyonda bu kalıntı 70.3, 3. Enjeksiyon sonunda ise 27. gün kalıntısı 71.28 mikrogramdır. Biz bu sırada yeni enjeksiyona karar vermekteyiz)/VEGF İnhibisyonu için en az miktar 26 Mikrogram/IC50: Maksimum etkinin yarısı için gereken miktar: 0.0065 mg/ml: 26 mikrogram/vitreus)/(21)/0.244 mikrogram ml: 0.976 mikrogram/vitreus.<sup>75</sup>

Holz 26 mikrogramın, Kletter ise 0.976 mikrogramın, VEGF inhibisyonu için yeterli olduğunu belirtmektedir. İlk enjeksiyon yapıldıktan sonraki 27. günde içeride kalan ranibizumab ise yaklaşık 62.5 mikrogram olarak her ikisinden de yüksek miktarlardadır ve bu noktada ilacın kümülatif etki yaratması düşünülebilir.<sup>21,76</sup>

Aslında burada son yıllarda üzerine eğilinen konulardan birisi, uzun vadedeki yan etkilerdir. Zira, uzun sürede VEGF yetersizliğine bağlı bazı yan etkilerin ortaya çıkabileceği ve asıl hastalığın arkasında bu sorunun biraz gizli kalabileceği tartışılmaktadır.<sup>76</sup> Kısa dönemde çok belirgin değişiklikler görülmesi bile uzun dönemde, VEGF eksikliğine bağlı olarak görünen bazı retina doku değişiklikleri ve koryokapillaris fenestrasyonunda değişiklikler görülebilir. Aynı şekilde, 2. yıldan sonra fotoreseptör atrofisi görüldüğünü belirten yazılar da vardır. Bu nedenle, uzun süreli tedavilerde, anti-VEGF kullanılan olguların bu açıdan da çok iyi takibe alınması zorunludur.<sup>78-85</sup> Bununla birlikte biraz yukarıda da değindiğimiz gibi bu hususun yapılacak ve yürümekte olan çalışmalar ile açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

Hasta ve yakınlarına verilen zahmet ve maliyet ile sağlık sistemlerinin ödeme konusundaki yaklaşımlarına burada çok değinilmeyecektir ama aşık olan şudur ki, en az kontrol ve en az enjeksiyon ve ilaçla, en iyi sonucu almaya nasıl yaklaşırız sorusu burada hep tartışılacaktır.

Burada Gerding ve ark.,<sup>86</sup> çalışmasının sonuçlarına değinmek uygun olacaktır. Zira bu çalışmada, toplam olarak 1. yıl içinde yükleme dahil 8.4 enjeksiyon ile yeterli sonuç alınabileceği yani ek olarak 5.4 enjeksiyon öngörülmektedir. Bu çalışmada, 5 harften daha az kaybın, görmenin geri gelmesinde yararlı bir kriter olduğu, son enjeksiyondan sonra görmenin azalmasının, yeni yapılacak enjeksiyonla görmenin tekrar kazanılma olasılığının yüksek olduğu sonuçları teyit edilmiştir. Ayrıca, görmesi sürekli artanlar ile, görmesi önce biraz azalıp tedavinin devamı ile artan hastaların nihai görmesi de birbirine yakın olmuştur.

Gerding ve ark.,<sup>86</sup> çalışmasına ek olarak, Holz ve ark.,<sup>21</sup> çalışmasına dönersek, bu çalışmada da 1. yıl için toplam 8.1 enjeksiyonla görsel sonucun yükseldiği belirlenmiştir. Benzer şekilde de Mariani ve ark.,<sup>87</sup> çalışmasında da 1. yıl için 7.8 enjeksiyon (yükleme dahil), 2. yıl için de 6.5 enjeksiyon yapıldığını belirtmişlerdir.

Gerding tarafından yapılan yapılan metaanalitik çalışma, kendisi tarafından 2014 Euretina kongresinde sunuldu. Bu sunumdaki metaanalitik analizde, toplam 1145 çalışma taranmış bunların 47'si çalışmaya alınmış ve ayrıca 27'si prospektif olan 54 olgu serisi de dikkate alınmıştır. Bu çalışmada ortalama yaşı 78.2 olan, başlangıç ortalama görmesi de 52.6 harf olan toplam 11.705 hasta dikkate alınmıştır. Buna göre ortalama enjeksiyon sayısı 6.3 (+/- 2) ve kazanılmış görme keskinliği ise +4.9 harf (+/-3.6) olmuştur.

Bu çalışmanın sonucuna bakarak, aslında yapılan enjeksiyonlarla elde edilen görme keskinliği arasında lineer bir ilişki bulunmadığı görülmekte ve görme artışına ilişkin bulguların ortaya çıkması 1. yıl içinde 7.1 enjeksiyon sayısından sonra ortaya çıkmaktadır.<sup>88</sup> Bu durumda da, esas olarak proaktif ve reaktif tedavi ilkeleri arasında çok baskın bir fark olmadığı belirtilmiştir.

Bu noktada başka bir konuya daha dikkat çekilmesi uygun olacaktır. WOC 2014'de Gale tarafından yapılan sunumda, ranibizumab tedavisi uygulanan çok merkezli çalışma gruplarında ilk 3 ay sonunda elde edilen 15 harften daha fazla görme artışı "erken görme kazananlar" diye tanımlanmışlardır ve bu hasta grubu toplam içinde ANCHOR'da %29, MARINA'da %18, HARBOR'da %24 ve CATT çalışmasında da %18'lik bir kesimi oluşturmaktadırlar. Buna karşılık bu çalışma gruplarının 12. ayında görmesi 15 harften daha fazla düzelen hasta oranı ise %8-13 arasında değişmektedir ve bu "geç cevap verenler" hiç de küçümsenmeyecek bir oran göstermektedirler. Bu hasta grupları arasında şöyle bir fark vardır, ilk üç ay sonunda erken olarak 15 harf ve daha fazla kazanç sağlayanların başlangıç görmesi, geç olarak 15 harften fazla kazanç sağlayan "geç cevap verenler"e oranla daha düşüktür. Buradan çıkacak olan sonuç, hastaların belirgin cevap vermeleri gerçekten 1 yıllık tedavi sonrasında yeniden değerlendirilmelidir. Birinci yıl sonunda geç cevap verenlerin sayısı oldukça kabarıktır ve toplam içinde erken cevap verenlere yakın sayıdadır. Bu da, uygulanan tedavideki ilacın, hem potansiyel kümülatif etkisine hem de henüz bilemediğimiz farmakokinetik ve farmakodinamik nedenlere dayanıyor olabilir. Bu nedenle ilaçların etkilerinin yeterince ortaya çıkması için, belli bir süre tedaviye devam ederek gerçek etkinlik için onlara bir zaman tanınması gerektiğini düşündürmektedir.<sup>89</sup>

Bu bilgileri birleştirecek olursak;

- YBMD'de anti-VEGF tedavisinde yükleme dozu şeklinde 4 haftalık aralar ile 3 doz uygulama yapılarak, minimal inhibisyon düzeylerini elde edecek şekilde bir ilaç birikimi gerekebilir ve bu şekilde ilacın muhtemel potansiyel kümülatif etkisinden yararlanılabilir.
- Bu potansiyel kümülatif doz, 3. doz uygulandıktan 27 gün sonra yani yeni bir enjeksiyon kararı vereceğimiz sırada 71.28 mikrogram olarak göz içinde vardır.
- Holz ve ark. simülasyon çalışmasında ise, maksimum anti-VEGF etkisinin yarısı kadar bir etkinin 26 mikrogram ile olacağı varsayılmıştır.<sup>21</sup>
- Bu miktar, Klettner ve ark.,<sup>76</sup> hayvan çalışmasına göre çok daha az miktarlarla olabilir.
- Biz göz içine 500 mikrogram ranibizumab vermekteyiz. Ancak etkisini OCT ve görme keskinliği ile izleyebilmekteyiz. Etkinin ortaya çıkması ile ilgili



olarak yine Holz ve ark.,<sup>21</sup> simülasyon çalışmasında etki yaratmak üzere yaklaşık 40 günlük bir dönem gerekmektedir. Bu süre aslında 2. enjeksiyon ile 3. enjeksiyon arasına düşmekle birlikte, teorik olarak daha uzun süre VEGF üretilmekte olduğunu varsaymak gerekir.

- f. Olguların klinik olarak OCT ve görme ile olumlu gelişim gösterdikleri dönemle ilgili olarak da, ilk 12 ay içinde Gerding ve arkadaşları, toplam 8.1, Holz ve ark.,<sup>21</sup> toplam 8.4 ve Mariani ve ark ise 7.8 enjeksiyonun tamamlanması gerektiğini vurgulamaktadırlar. Gerding tarafından yapılan metaanaliz çalışmasında ise bu rakam ilk yıl için 7.1 enjeksiyonun üzerinde çıkmıştır.<sup>86-88</sup>
- g. Buradan hareketle, klinik düzelme ve teorik modeller arasında, hesap edilemeyen bazı farklılıklar olması nedeni ile gerçek hayatta yükleme dozundan sonra ortalama olarak 1. yıl 5, ikinci yıl da 6.5 enjeksiyon yapılması öngörülmektedir. Bu da ortalama olarak ranibizumabın, ilk yıl üç yükleme sonrasında yaklaşık 2 aylık aralarla ortalama olarak 5 enjeksiyon yapılarak toplamın 8'e tamamlanmasının uygun olacağını göstermektedir.
- h. Çok merkezli çalışmaların analizinde de gösterildiği gibi, olguların %8-13'lük bir kısmında, uygun tedavi modelleri ile 1. yıl sonunda 15 harften daha fazla bir görme artışı elde edilmektedir ve bu da küçümsenmeyecek bir orandır. Bu "geç yanıt verenler" grubu da göstermektedir ki, yapılan tedavilerde, süreye bağlı belli bir kümülatif etki olabilmektedir ve bu süre yaklaşık 1 yıl olup, tedavide bu sürenin hastalara tanınması uygun görünmektedir.<sup>89</sup>
- i. Buradaki sorun, bu enjeksiyonların hangi tedavi modeline göre yapılmasının daha uygun olacağıdır:
- Reaktif modeller: Aktif lezyon öncelikli PRN modellesidir. Hasta aylık düzenli kontrollere çağrılır Hastalık belirtileri olumsuz ise ilaç yapılır, eğer aktivite görmüyorsak o kontrolde tedaviyi atlama şeklindeki uygulamadır. Lezyon aktivasyonuna odaklanılır.
  - Proaktif modeller: Tedavi planı öncelikli kontrol sayısını azaltmaya hedeflenmiş tedavi modelleridir. Hastalık belirtileri aktifleşmeden ilaç yapmayı planlarız. Fiks uygulamalar şeklinde planlamalar yapılır. Bunlarda aylık fiks ve treat and extend (T-E) denilen , her kontrolü ek 2 hafta uzatarak yapılan ama kontrolde tedavi yapılan planlardır.
  - Hastanın durumuna göre bazan "observe and extend" şeklinde, hekimin daha "flexible" davranabilmesine imkan sağlayan değişiklikler de yapılabilir. Bu son şekil aslında PRN ile T-E kombinasyonuna benzetilebilir. Tüm bu çabalar, gerek kontrol ve tetkik ve gerekse tedavi maliyetini azaltmaya yönelik tedavi modelleme çabalarıdır.

Bu iki tedavi modeli (PRN ve T-E) karşılaştırıldığında, aslında görsel ve OCT sonuçları arasında anlamlı bir fark görülmemekte ama hastanın enjeksiyon sayısının azaltılması PRN ile tedavi et ve uzat (treat and extend) modelleri, aylık fiks modele göre daha az maliyetli ve katlanılabilir iyilikte sonuçlar vermektedir. Bu aynı zamanda, gerek kısa vadeli ve gerekse uzun vadeli yan etkilerin azaltılmasını sağlayabilir. Tedavi et ve uzat modelinde ise, PRN'ye göre ziyaret sayısının azaltılması ek bir avantaj sayılabilir ve tercih nedeni olabilir.

Bu uygulama modellerinden farklı davranılması halinde, istenilen tedavi sonuçları elde edilemiyebilir ve bu nedenle de yetersiz cevap ile karşılaşılma olasılığı doğabilir. Bu nedenle her hastanın bu tedavi modellerine uygun takip ve tedavisinin yapılması ve 1. yıl sonundaki cevabının görülmesi, tedavi planlaması açısından uygun bir yaklaşım olabilir.

### 9. Taşiflaksi ve Tolerans Nedir ve Tedavi Kararımızı Nasıl Etkiler?

Bu kavramlar ilaç etkinliğindeki beklenmeyen bazı değişimleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Taşiflaksi (Tachys:Hızlı/Phylaxis:Korunma), organizmanın, kullanılan ilaca karşı gösterdiği bir tepkidir ve bu kısa zaman içinde tekrarlayan dozlarda kullanılan ilaçlara karşı ortaya çıkan ani cevapsızlık hali olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda doz yükseltmesinin yararı görülmemekte ve ara verilerek tekrar başlanması ile bazı olgularda tekrar cevap alınmaya başlanmaktadır.<sup>90,91</sup> Tolerans ise, yine tekrarlayan ilaç uygulamalarında daha yavaş gelişen ve giderek cevabın sönükleştiği bir süreç olarak tanımlanabilir. Burada, ilacın dozunu yükselterek yine cevap alınabilir veya uygulama periyotları kısaltılarak önceki cevap düzeylerine ulaşılabilir. Bu nedenle, ilaca karşı gelişen tolerans, bir bakıma yavaş gelişen duyarsızlaşma diye de tanımlanabilir. Burada ilaca ara vermek gerekmez. Tam tersine doz yükseltilmesi ve sıklaştırılması daha uygundur.<sup>90,91</sup>

Özellikle taşiflaksi, tıbbın değişik alanlarında tanımlanmıştır. Göz ile ilgili olarak en sık söz konusu edilen şekli  $\alpha$ -2 reseptör agonisti olan brimonidinin, bazal norepinefrin azalması yüzünden, açıkta kalan  $\alpha$ -2 reseptörlerinin daha fazla olmasına bağlı (upregulation) yetersizlik hali bu olaya örnek olarak tanımlanmıştır.<sup>92</sup>

YBMD tedavisinde kullanılmakta olan anti-VEGF ajanlara karşı gelişmekte olan cevapsızlıkta birçok faktör rol oynayabilir.

- a. Bunlar arasında zamana bağlı organik değişimler rol oynayabilir (Tolerans nedeni olabilir):
- Dokularda fibrozis gelişmesi, fonksiyonel değişikliklere yol açarak sıvı emilimini zorlaştırabilir.

- Vasküler yapılar zaman içinde değişim göstererek, neovasküler doku hassasiyetini kaybedecek değişikliklere uğrayabilir. Adeta damarların perisit artışı ile korunaklı hale gelmesi ya da matürite yönünde değişim göstermesi burada etkili olabilir.
  - Reseptörler ve RPE dokularında değişimler ortaya çıkmış olabilir ve zaman içindeki dejeneratif değişiklikler ilaca cevabı olumsuz etkileyebilir.
- b. Farmakodinamik tolerans şeklinde bir gelişim izlenebilir (Taşiflaksi nedeni olabilir):
- Koroideal neovasküler dokuda, makrofaj artışı gösterilmiştir ve buna bağlı olarak VEGF üretiminde hızlı yükselmeler olabilir (bu doğrudan VEGF blokajı yapan anti-VEGF maddeler için önemlidir).<sup>93,94</sup>
  - VEGF reseptörlerinde artış meydana gelebilir (bu reseptör blokajı ile etkili olan ilaçlar açısından önemlidir).
  - Koroid neovaskülarizasyonunu teşvik eden VEGF dışındaki diğer uyarılarda artış olabilir.<sup>95,96</sup>
- c. Farmakokinetik tolerans şeklinde bir gelişim izlenebilir.

Buradaki esas, zaten kendileri de protein zinciri tabiatında olan anti-VEGF maddelere karşı zaman içinde gelişen immün cevaptır. Bu aslında sistemik olarak gelişmektedir ve ANCHOR çalışmasında da gösterilmiştir. Gerçekten de bu çalışmada 2. yıl sonunda, 0.3 ve 0.5 mg ranibizumab alanlarda, serum antikor düzeyinin anlamlı olduğu hasta sıklığı %4.4 ve %6.3 iken kontrol grubunda bu sıklık %1.1 olarak belirlenmiştir. Bu süreç ender olarak kısa zamanda da gelişebilir.<sup>97-99</sup>

2009 yılında Forooghian ve ark.,<sup>100</sup> tarafından yapılan yayında, bevacizumab kullanılan YBMD hastalarında %10 kadarlık bir kısmında cevap yetersizliği görüldüğü ve bunlarda dozun yükseltilmesi ile de cevap alınmadığı kaydedilmiştir. Danimarka'dan yapılan bir başka yayında da, ilaca cevapsızlık olarak gösterilen sıklık %2'dir ve ilk üç enjeksiyon sonrasındaki lezyondaki kurumaya bakıldığını ve daha sonra da ilacın kullanımında PRN veya kombinasyonların tercih edilmesi ile bunun azaltılabileceği belirtilmiştir.<sup>101</sup> Schaal ve ark.,<sup>102</sup> çalışmasında da kombinasyonların önemine değinilmiştir.

Burada elbette taşiflaksi ile toleransı kesin çizgilerle ayırdetmekte zorluklar olabilir. Ancak, dokusal değişimlere bağlı yetersiz cevaplar ve yavaş gelişen immün cevaba bağlı cevap yetersizliği, dozu yükselterek veya sık uygulama yaparak aşılabileceğinden daha çok tolerans, ani gelişebilen yoğun immün cevap ya da farmakodinamik gerekçelere bağlı (reseptör duyarsızlığı - reseptör artışı - ya da VEGF dışındaki faktörlerin ve mediatörlerin daha yoğun olarak devreye girmesi) olaylarda da esas olarak taşiflaksi düşünülebilir.

Zira burada doz yükseltilmesi veya sıklaştırılması etkili olamamaktadır. Burada kombinasyon ya da ilaç değişimlerinin tercih edilmesi daha uygun olacaktır. Bazen de, dokuların olağan kimyasal mekanizmalarına dönmeleri için uyaransız yani tedavisiz bir dönem bırakılması uygun olabilir. Bu konudaki tercihler ve uygulamalarda Brown (SAVE), Gasperini<sup>103</sup> ve Cho ve ark.,<sup>105</sup> yayınları da dikkate değer olarak bu düşünceleri desteklemektedir.

## 10. Lezyon Değişimleri ve Umutsuz Prognostik Faktörler Nelerdir?

İlaç kullanım süresi içinde bir yandan dokularda değişimler sürerken, bir yandan da ilacın etkisi ile doğal seyir, fonksiyonu, yani görmeyi koruyacak şekilde dönüştürülmeye çalışılmaktadır. Bu nedenle doğal değişimin bir bölümü olarak, dokularda fibrozis gelişimi bir anlamda dokulardaki iyileşme ve tamiri temsil etmekte ama aynı yönde fonksiyonel iyileşmeyi temsil etmemektedir. Üstelik burada bazı gelişmeleri önceden öngörmek de mümkün olabilmektedir. Daniel ve ark.<sup>106</sup> yayınında CATT çalışmasındaki olgularda bu öngörü ortaya konmuştur: klasik neovaskülarizasyonu olan, daha kalın retina ile tedaviye başlananlar, retina altında daha çok sıvı ve materyali olan olgularda skar formasyonu daha kolay (erken ve çok denebilir) olmaktadır. Üstelik burada kullanılan anti-VEGF ve tedavi rejiminin de bir özel önemi olmadığı belirtilmiştir. Bu nedenle fibrozis gelişimini bir iyileşme modeli olarak kabul etmek, görme keskinliğini bir parametre olarak ele alırsak çok mümkün görünmemektedir. Bu nedenle, fibrozis gelişimi bir bakıma tedaviyi devam ettirme açısından ayrıca ele alınarak değerlendirilmesi gereken bir süreçtir ve bazı durumlarda eğer artık görsel bir kazanç elde edilemeyeceği düşünülmekte ise fibrozis gerekçesi ile tedavinin sonlandırılması icap edebilir ve bu durumu hasta ile paylaşmak gerekebilir.

Fibrotik skarlar kolaylıkla tanınır. Bunlar, kalın, düzensiz ve kubbemsi yüzeyli, kolay boyanan, keskin kenarlı solid yapılar olarak kolaylıkla ayırt edilir. Buna gözümüz alışıktır. Ancak nonfibrotik skarlar, yuvarlak halka şeklinde bir formda ve lezyonun çevresinde pigmente bir renk değişimi ile görünebilirler. OCT'de fovea altında hiperreflektif bir materyal görünebilir. Atrofik skarlarda RPE ve koryokapillaris kaybı ile altta, koroidin büyük damarları görünmekte ve OCT'de çukur ve ince bir maküla alanı izlenmektedir. Bu olgularda, FFA'da hemen ve erken hiperflouresans olmaz zira çok ince de olsa bir RPE dokusu hala vardır. Oysa nonfibrotik skarlarda, santralde beyazlaşmış bir alan ile erken hiperfuloresans beklenmelidir. Bu olgular zaman içinde değerlendirilerek eldeki bu parametrelere bakılarak tedaviye devam edilip edilmeyeceğine karar verilebilir. Zira bu dokusal değişiklikler karşısında tedaviye cevap anlamında artık çok beklenti yaratılmaması için durumun hasta ile paylaşarak tedavinin sonlandırılması uygun olabilecektir.<sup>105</sup>

Bu süreç içinde diğer bir beklenmeyen husus, RPE rüptürü ve kanama gibi ani gelişebilen olaylardır. Kanama ile karşılaşıldığında belki de yukardaki tüm olasılıklar yeniden gözden geçirilebilir. Buna göre yeni yollar denenebilir veya tedaviye devam kararı alınabilir. Ancak yine de burada, hastanın durumuna göre tedaviye ara verilmesi de bir olasılık olarak düşünülebilir. Bunun da yine hasta ile paylaşılarak tedavi stratejisi yeniden belirlenmelidir.

RPE rüptürü konusuna burada ayrıca ayrıntıları ile girilmeyecektir. Fakat, elbette, RPE dekolmanlarının her zaman prognoza etkisi bir şekilde olmaktadır. Bununla birlikte orta vadeli çalışma sonuçlarına bakılarak, PED varlığı gösteren olguların diğerlerinden çok büyük farklılıklar göstermediğini belirten çalışmalar da vardır.<sup>107,108</sup> Ancak burada unutulmaması gereken husus bu hastalarda sıklığı %13-17'ye kadar ulaşan ve tedavi süreci ile bağlantı kurulan RPE rüptürleridir. Bazen rüptür izlediğimiz olgularda önceden RPE dekolmanı da olmayabilir. Bu rüptürler, özellikle foveal alanı etkilediklerinde görme keskinliğinde ciddi ve kalıcı zararlara yol açmaktadırlar. Bu durumda da artık yapılacak olan tedaviye beklenecek cevabın, gerçek hayat koşullarında çok olmadığı, hem hastaya anlatılmalı hem de tedavi stratejisi yeniden gözden geçirilmelidir.<sup>109-114</sup>

IS/OS bozulması diğer önemli prognostik faktördür ve görsel anlamda cevap alınmasını engelleyen bir süreçtir. Gerçekten de foveal fotoreseptör bütünlüğü, YBMD tedavisinde son görme konusundaki en önemli parametrelerden birisidir. Dış limitan zar ve IS/OS bandının bütünlüğü, ilk görme keskinliği, santral maküler kalınlık ve koroideal neovaskülarizasyonun büyüklüğü ve kalınlığı gibi fotoreseptör harabiyeti gibi nihai görme keskinliğinde rol oynayan diğer faktörler yanısıra, önemli bir OCT bulgusu olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, OCT incelemelerinde ELM ve IS/OS bütünlüğü diğer faktörler yanısıra izlenmeli ve olabildiğince kaydedilmelidir. Bunun hastaya yapılacak tedavi süreci sonundaki görme keskinliğini belirleyen en önemli bulgulardan birisi olması nedeni ile bütünlük kaybı ve bozulması hallerinde, hastanın görsel geleceği hakkında daha az vaatkar olunması gerekecektir.<sup>115</sup>

### 11. İlaç Bağımlılığı, Rebound Fenomeni: (Rebound Phenomena/Drug Dependent Cases):

Bu terminoloji aslında uzun süre ilaç kullanmakta olan kişilerde, tedavinin bir şekilde değişime uğratılması ile karşılanabilecek sorunlardır. Terminoloji olarak belli ilaç ve madde alanlarında sınırlanmış görünmekle birlikte, ilacın kullanıldığı sürece elde edilen bir iyilik hali olarak daha geniş manada kullanılmaktadır. İlaç bağımlılığından burada kasıt tedaviye düzenli devam edildiği sürece belli bir stabilizasyonun elde edilmesi fakat kesilme halinde tekrar olumsuz gelişmelerin başlamasıdır. Bazı hastalar gerçekten aylık tedavi ile stabilize olmakta, PRN niyetinin fiks aylığa dönmesine ya da arayış açma uygulamalarına hep olumsuz cevap vermektedir. İlaç bağımlılığında

organizma ilaç kullanımı ile ortaya çıkan geçici durumu fizyolojik koşul olarak kabul etmiş görünmektedir. Dolayısı ile hasta stabil durumda iken dahi ilacın kesilmesine olumsuz cevap verebilir. Bu olgularda ilaç değişimi uygun olabilir.

Rebound fenomeni de yine uzun süre ilaç kullananlarda, ilacın herhangi bir nedenle henüz tedavi tamamlanmadan ve kısmen lezyon aktivasyonu devam ederken kesilmesi ile birden bire tablonun çok ağırlaşması diye tanımlanabilir.<sup>116</sup> Elbette burada, bu lezyon için ilaç bağımlılığından sözedilebileceği gibi taşiflaksi ile ayırdetmek çok mümkün olmayabilir ama aslında bütün bu durumlarda benzer olarak yapılacak iş aynıdır: ilaç değişiminin denenmesinde yarar vardır.

### Sonuç: YBMD Hastalarında Yapılan Anti-VEGF Tedavisinde Stratejimizi Nasıl Oluşturmalıyız?

1. Yükleme dozu olarak 3 doz uygulanmalıdır. Bunun ilacın etki devamlılığı açısından muhtemel kümülatif dozu ve etki yaratmasında olumlu rolü olabileceği unutulmamalıdır.
2. Daha sonraki süreçlerde, görme keskinliği ve OCT ilke olarak ana değerlendirme kriteri olarak kabul edilmeli, OCT'deki topografik ve morfolojik değişimler izlenmeli ve esasta PRONTO kriterleri gözetilerek, reaktif (PRN) veya proaktif (treat and extend) modellerden birisi hasta için seçilmelidir.
3. Gerek hasta ve çevresine zahmet ve gerekse maliyet açısından treat and extend modeline, toplam maliyet koşullarına bağlı olarak biraz öncelik tanımlanabilir.
4. Tedavide hastaya ilk baştan tedavinin süreci ve elde edebileceklerimiz hakkında çok iyi bilgi vererek hastanın ve çevresinin hazırlanması gerekir. YBMD'de tedavi edilmediği taktirde 3 yıllık süreç içinde görmenin %75 dolayında 0.1 ve altına düşebileceği, %62 oranda enaz 3 satır kayba uğrayacağı belirtilmelidir. Tedavi ile bu kayıp oranının (15 harften çok kayıp) birinci yıl itibarı ile hasta sayısının %5'inin altına düşürülebileceğinden sözedilebilir.
5. Hastanın tedavisinin ilk 2 ayda 3 yükleme dozu sonrası birinci yıl ortalama olarak 5-6 arası, ikinci yılda da ortalama 6 dolayında doz gerektirebileceği anlatılmalıdır. Uygun tedavi protokollerine uyulmalıdır.
6. MARINA VE PIER çalışmalarına paralel olarak takiplerin yapılması bu çalışmaların sham grubunu gözönünde bulundurularak, buna uygun seyirlerde ilaç değişiminin yapılması, sham grubundan daha iyi seyirli olgularda ise, tedaviye devam kararı alınması uygundur. Burada olguların %8-13'lük bir bölümünün 1. yıl sonunda ciddi görme artışlarına ulaşabileceği düşünülmeli, kullanılan ilaçlara çok karmaşık bir farmakokinetik ve farmakodinamik ortamda etkilerinin oluşması için yeterli süre ve fırsat verilmelidir.



7. PRONTO kriterlerine bakılarak yapılan takiplere rağmen sham grubuna benzer süreçler ile karşı karşıya isek “cevapsızlık” üzerinden giderek şu süreçlere girilebilir:
  - a. Geriye dönerek PCV ve RAP vb. tanı yanılısamalarının olup olmadığını ICG ile yeniden gözden geçirmek gerekebilir.
  - b. Taşiflaksi düşünülebilir: İlaç değişimi yapılabilir.
  - c. Tolerans düşünülebilir: İlaç doz artırımı veya süre kısaltması yapılabilir.
  - d. Bu tür durumlarda, kombinasyonlar (termal lazer - PDT- steroid) yapılabilir.
8. Lezyon değişimleri ve umutsuz prognostik faktörler zamanında değerlendirilmeli, skar formasyonu (fibrotik ve nonfibrotik), atrofik skar gelişimi, yeni kanamalar, RPE rüptürü ve IS/OS kaybı izlenerek, hastaların görsel verimlilikleri üzerinden değerlendirme yapılarak, tedaviye devam ya da durma kararı verilmelidir.
9. Tedavi bağımlılığı gösteren olgular ile rebound olguları iyi değerlendirilmeli ve bu olgularda, taşiflaksi vb. gibi direnç tabloları akla getirilerek de ilaç değişimi uygulanması düşünülmelidir.
10. Hastalığın başından itibaren, hastalarla çok iyi diyalog kurulmalı, doğru bilgi aktarımı yapılmalı ve gerek iyi senaryolar ve gerekse olumsuz senaryolar hastalarla paylaşılarak çok uzun soluklu bir sürece hazırlanmaları sağlanmalıdır. Bunu yaparken, hastaya ölçülü bir umut verilerek, mutlaka tedavide kendisinin önemli bir partner olduğu hatırlatılmalı ve hasta önemsenmelidir. Hastanın aynı zamanda, psikolojik, sosyal, kültürel, ekonomik olarak da nisbi bir değerlendirmeye alınması önemlidir.

Çağımızda, yaşlanan nüfusun, yaşa bağlı en önemli sorunlarından birisi olan YBMD konusunda, çok yönlü bir yaklaşım ve tedavi stratejisi ile, hem hastaların görmesi olabildiğince korunabilir hem de hasta ve yakınlarının tedaviye katılımı ve tedavi protokollerini izlemesi kolaylaşabilir. Bunun kişilere ve topluma kazandıracağı olumlu psikolojik, sosyal, kültürel ve ekonomik katkıları ve kazançlarını asla unutmamalıyız.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. JAMA 2004;291:1900-1.
2. <http://www.brightfocus.org/macular/about/understanding/facts.html>.
3. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ 2004;82:844-51.
4. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol 2004;122:564-72.
5. Chopdar A, Chakravarthy U, Verma D. Age related macular degeneration. BMJ 2003;326:485-8.
6. Kourlas H, Abrams P. Ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review. Clin Ther 2007;29:1850-61.

7. Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. Ophthalmology 2001;108:697-704.
8. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology 2010;117:921-7.
9. Klein R, Klein BE, Linton K. Prevalence of Age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1992;99:933-43.
10. Klein R, Klein BE, Jensen S, et al. The five year Incidence and progression of age related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1997;104:7-21.
11. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age related maculopathy in the rotterdam study. Ophthalmology 1995;102:205-10.
12. <http://www.dunya.com/yuzde-8imiz-65-yas-ustu-222634h.htm>.
13. Bhopal, RS. Concepts of epidemiology. Oxford: Oxford University Press 2002.
14. Wong T, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration a systematic review of the literature and meta-analysis. Ophthalmology 2008;115:116-26.
15. Sham Injection The injection of a placebo or agent that simulates a drug being administered in a clinical trial Segen's Medical Dictionary. © 2012 Farlex, Inc. All rights reserved.
16. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355:1419-31.
17. Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1432-44.
18. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. Am J Ophthalmol 2008;145:239-48.
19. <http://www.merriam-webster.com/medical/loading%20dose>.
20. Xu L, Jumbe N, Eppler S, et al. Population pharmacokinetics of ranibizumab in patients with age-related macular degeneration. Abstract presented at the AAPS meeting, San Antonio, TX, 2006 October 2-November 29.
21. Holz FG, Korobelnik JF, Lanzetta P. The effects of a flexible visual acuity-driven ranibizumab treatment regimen in age-related macular degeneration: Outcomes of a Drug and Disease Model. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:405-12.
22. Baird PN, Richardson AJ, Robman LD, et al. Apolipoprotein (APOE) gene is associated with progression of age-related macular degeneration (AMD). Hum Mutat. 2006;27:337-42.
23. Seddon JM, Francis PJ, George S, et al. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. JAMA. 2007;297:1793-800.
24. Nicolas CM, Robman LD, Tikellis G, et al. Iris colour, ethnic origin and progression of age-related macular degeneration. Clin Exp Ophthalmol 2003;31:465-9.
25. Churchill AJ, Carter JG, Lovell HC, et al. VEGF polymorphisms are associated with neovascular age-related macular degeneration. Hum Mol Genet. 2006;15:2955-61.
26. Wakusawa R, Abe T, Sato H, et al. Expression of vasohibin, an anti-angiogenic factor, in human choroidal neovascular membranes. Am J Ophthalmol 2008;146:235-43.
27. Grisanti S, Tatar O. The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res 2008;27:372-90.
28. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, et al. Vascular endothelial growth factor in eye disease. Prog Retin Eye Res 2008;27:331-71.
29. Jonas JB, Neumaier M. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in exudative age-related macular degeneration and diffuse diabetic macular edema. Ophthalmic Res 2007;39:139-42.
30. Chang MA, Bressler SB, Munoz B, et al. Racial differences and other risk factors for incidence and progression of age-related macular degeneration: Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:2395-402.

31. Klein R, Knudtson MD, Cruickshanks KJ, et al. Further observations on the association between smoking and the long-term incidence and progression of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:115-21.
32. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1728-37.
33. Chiu CJ, Milton RC, Gensler G, et al. Association between dietary glycemic index and age-related macular degeneration in nondiabetic participants in the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:180-8.
34. Robman L, Vu H, Hodge A, et al. Dietary lutein, zeaxanthin, and fats and the progression of age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2007;42:720-6.
35. Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;:CD000254.
36. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and metaanalysis. *Arch Ophthalmol* 2008;126:826-33.
37. Chiu CJ, Milton RC, Klein R, et al. Dietary carbohydrate and the progression of age-related macular degeneration: a prospective study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1210-8.
38. Kaushik S, Wang JJ, Flood V, et al. Dietary glycemic index and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1104-10.
39. Cugati S, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Cataract surgery and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2006;113:2020-5.
40. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* 2007;114:1157-63.
41. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:246-52.
42. Wang JJ, Foran S, Smith W, et al. Risk of age-related macular degeneration in eyes with macular drusen or hyperpigmentation: the Blue Mountains Eye Study cohort. *Arch Ophthalmol* 2003;121:658-63.
43. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43-58.
44. Kim JH1, Chang YS2, Kim JW2. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for submacular hemorrhage from choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2014;121:926-35.
45. Hillenkamp J, Surguch V, Framme C, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal versus subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:5-11.
46. Sandhu SS, Manvikar S, Steel DH. Displacement of submacular hemorrhage associated with age-related macular degeneration using vitrectomy and submacular tPA injection followed by intravitreal ranibizumab. *Clin Ophthalmol* 2010;4:637-42.
47. Guthoff R, Guthoff T, Meigen T, et al. Intravitreal injection of bevacizumab, tissue plasminogen activator, and gas in the treatment of submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* 2011;31:36-40.
48. Fujikawa M, Sawada O, Miyake T. Comparison of pneumatic displacement for submacular hemorrhages with gas alone and gas plus tissue plasminogen activator. *Retina* 2013;33:1908-14.
49. Bressler, NM, Bressler, SB, Childs, A.L. et al. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no:13 *Ophthalmology* 2004;111:1993 -2006.
50. Shultz RW, Bakri SJ. Treatment for submacular hemorrhage associated with neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 2011;26:361-71.
51. Shultz RW1, Bakri SJ, Chang W, et al. Management of thick submacular hemorrhage with subretinal tissue plasminogen activator and pneumatic displacement for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1250-7.
52. Lim TH, Laude A, Tan CS. Polypoidal choroidal vasculopathy: an angiographic discussion. *Eye (Lond)* 2010;24:483-90.
53. Okubo A, Sameshima M, Uemura A, et al. Clinicopathological correlation of polypoidal choroidal vasculopathy revealed by ultrastructural study. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1093-8.
54. Kuroiwa S, Tateiwa H, Hisatomi T, et al. Pathological features of surgically excised polypoidal choroidal vasculopathy membranes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:297-302.
55. Terasaki H, Miyake Y, Suzuki T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy treated with macular translocation: clinical pathological correlation. *Br J Ophthalmol* 2002;86:321-7.
56. Nakashizuka H, Mitsumata M, Okisaka S, et al. Clinicopathologic findings in polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4729-37.
57. Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012;32:1453-64.
58. Cho M, Barbazetto IA, Freund KB. Refractory neovascular age-related macular degeneration secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2009;148:70-8.
59. Stangos AN, Gandhi JS, Nair-Sahni J, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration refractory to ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2010;150:666-73.
60. Chan WM, Lam DS, Lai TY, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic polypoidal choroidal vasculopathy: one-year results of a prospective case series. *Ophthalmology* 2004;111:1576-84.
61. Gomi F, Ohji M, Sayanagi K, et al. One-year outcomes of photodynamic therapy in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology* 2008;115:141-6.
62. Eandi CM, Ober MD, Freund KB, et al. Selective photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration with polypoidal choroidal neovascularization. *Retina* 2007;27:825-31.
63. Mauget-Faÿsse M, Quaranta-El Maftouhi M, De La Marnière E, et al. Photodynamic therapy with verteporfin in the treatment of exudative idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:695-704.
64. Kurashige Y, Otani A, Sasahara M, et al. Two-year results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2008;146:513-9.
65. Otani A, Sasahara M, Yodoi Y, et al. Indocyanine green angiography: guided photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2007;144:7-14.
66. Koreen L, Hollar MW, Cousins SW. Where do PCV and RAP fit in the spectrum of AMD CNV subtypes determining lesion morphology provides for better diagnosis and treatment. *Retinal Physician*, Issue: October 2010.
67. Cohen SY, Creuzot-Garcher C, Darmon J, et al. Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1173-6.
68. George S, Cooke C, Chakravarthy U. Exudative AMD subtypes and eligibility for treatment with ranibizumab. *Eye (Lond)* 2010;24:1247-51.
69. Hayashi H, Yamashiro K, Gotoh N, et al. CFH and ARMS2 Variations in Age-related Macular Degeneration, Polypoidal Choroidal Vasculopathy, and Retinal Angiomatous Proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5914-9.
70. Meyerle CB, Freund KB, Iturralde D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2007;27:451-7.
71. Bearely S, Espinosa-Heidmann DG, Cousins SW. The role of dynamic indocyanine green angiography in the diagnosis and treatment of retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol* 2008;92:191-6.
72. Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. "Treat and extend" dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2009;29:1424-31.

73. Hemeida TS, Keane PA, Dustin L, et al. Long-term visual and anatomical outcomes following anti-VEGF monotherapy for retinal angiomatic proliferation. *Br J Ophthalmol* 2010;94:701-5.
74. Saito M, Shiragami C, Shiraga F, et al. Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide with photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab with photodynamic therapy for retinal angiomatic proliferation. *Am J Ophthalmol* 2010;149:472-81.
75. Gross NE, Aizman A, Brucker A, et al. Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatic proliferation. *Retina* 2005;25:713-8.
76. Klettner A1, Recher M, Roeder J. Comparison of the efficacy of aflibercept, ranibizumab, and bevacizumab in an RPE/choroid organ culture. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:1593-8.
77. Klettner A (2013) Physiological functions of VEGF in the retina and its possible implications on prolonged VEGF therapy. In: Parker ML (ed) *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Biology, Regulation and Clinical Significance*. Nova Biomedical, New York, pp 117-136.
78. Ueno S, Pease ME, Wersinger DM et al Prolonged blockade of VEGF family members does not cause identifiable damage to retinal neurons or vessels. *J Cell Physiol* 2008;217:13-22.
79. Miki A, Miki K, Ueno S, et al Prolonged blockade of VEGF receptors does not damage retinal photoreceptors or ganglion cells. *J Cell Physiol* 2010;224:262-72.
80. Kurihara T, Westenskow PD, Bravo S, et al. Targeted deletion of Vegfa in adult mice induces vision loss. *J Clin Invest* 2010;122:4213-7.
81. Ford KM, Saint-Geniez M, Walshe T, et al. Expression and role of VEGF in the adult retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis* 2011;52:9478-87.
82. Saint-Geniez M, Maharaj ASR, Walshe TE et al. Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on Müller cells and photoreceptors. *PLoS One* 2008;3:1-13.
83. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, et al. MARINA and ANCHOR Study Groups Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials. *Ophthalmology* 2011;118:523-30.
84. Mariani A, Deli A, Ambresin A, Mantel I. Characteristics of eyes with secondary loss of visual acuity receiving variable dosing ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:1635-42.
85. Klettner A, Roeder J. Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib in vitro: efficiency and possible additional pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4523-7.
86. Gerding H, Loukopoulos V, Riese J, Hefner L, Timmermann M. Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:653-62.
87. Mariani A, Deli A, Ambresin A, Mantel I. Characteristics of eyes with secondary loss of visual acuity receiving variable dosing ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:1635-42.
88. Gerding H.: *Euretina - Sunum*. 2014 Eylül.
89. Gale R. et al. Early and slow >15 letter gainers to ranibizumab treatment in NVAMD: A retrospective analysis from the ANCHOR, MARINA, HARBOR and CATT trials. *FP-FR-17-3 WOC* 2014 Tokyo.
90. Westfall TC, Westfall DP. Godman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. In: Brunton L, Chabner B, Knollman B, eds. Chapter 8; Neurotransmission. 12th edn. 2011:171-218.
91. Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol* 2012;96:1-2.
92. Brown SM, Khahani AM, McCarhy DL. The effect of daily use of brimonidine tartrate on the dark adapted pupil diameter. *Am J Ophthalmol* 2004;138:49.
93. Grossniklaus HE, Ling JX, Wallace TM, et al. Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization. *Mol Vis* 2002;8:119-26.
94. Tartar O, Yoeruek E, Szurman P, et al. Effect of bevacizumab on inflammation and proliferation in human choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 2008;126:782-90.
95. D'Amore PA. Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3974-9.
96. Spilisbury K, Garrett KL, Shen WY, et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularisation. *Am J Pathol* 2000;157:135-44.
97. Michels S. Tachyphylaxie bei intravitrealer anti-VEGF Therapie? 5th Swiss. *Retina* 2009.
98. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:885-9.
99. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. Two year results of the Anchor Study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.
100. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, et al. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2009;29:723-31.
101. Eghøj MS, Sørensen TL. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2011;96:21-3.
102. Schaal S, Kaplan H, Tezel TH. Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? *Ophthalmology* 2008;115:2199-205.
103. Brown DM, Chen E, Mariani A.; SAVE Study Group. Super-dose anti-VEGF (SAVE) trial: 2.0 mg intravitreal ranibizumab for recalcitrant neovascular macular degeneration-primary end point. *Ophthalmology* 2013;120:349-54.
104. Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, et al. Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2011;96:14-20.
105. Cho H, Shah CP, Weber M, Heier JS. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:1032-5.
106. Daniel E, Toth CA, Grunwald JE et al. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Risk of Scar in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2014;121:656-66.
107. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, et al. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials. *Ophthalmology* 2011;118:523-30.
108. Tao Y, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration: effect on different subfoveal membranes. *Retina* 2010;30:1426-31.
109. 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.
110. Chan CK, Abraham P, Meyer CH, et al. Optical coherence tomography-measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *Retina* 2010;30:203-11.
111. Kook D, Wolf A, Neubauer AS, et al. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal injection of bevacizumab for AMD. Frequency and progress. *Ophthalmology* 2008;105:158-64.
112. Weinberger AW, Thiel M, Mohammadi B, et al. Retinal pigment epithelium tears after intravitreal bevacizumab in pigment epithelium detachment. *Am J Ophthalmol* 2007;144:294-6.
113. Arias L, Caminal JM, Rubio M, et al. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for predominantly classic choroidal neovascularization. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:992-5.
114. Konstantinidis L, Ambresin A, Zografos L, et al. Retinal pigment epithelium tears after intravitreal injection of ranibizumab for predominantly classic neovascular membranes secondary to age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2010;88:736-41.
115. Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between foveal microstructure and visual outcome in age-related macular degeneration. *Retina* 2011;31:1627-36.
116. [http://www.biology-online.org/dictionary/Rebound\\_phenomenon](http://www.biology-online.org/dictionary/Rebound_phenomenon).