

Pigment Epitel Dekolmanı Bulunan Neovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Olgularında İntravitreal Afibercept ve Ranibizumab Yanıtlarının Karşılaştırılması

Comparing Results of Intravitreal Afibercept and Ranibizumab Injections at Patients with Neovascular Age Related Macular Degeneration and Pigment Epithelial Detachment

Meltem Güzin ALTINEL¹, Ayşe Yağmur KANRA¹, Yelda BUYRU ÖZKURT³

ÖZ

Amaç: Pigment epitel dekolmanına (PED) sahip neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonunda (n-YBMD), üç yükleme dozu sonrasında aflibercept (AFL) ve ranibizumab (RAN) yanıtlarının karşılaştırılması

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında n-YBMD ve PED tanısı olan 92 hastanın bilgisine ulaşıldı. Retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP) ve polipoidal koroidal vaskülopati (PCV) tanısı olan hastalar, düzensiz takipler, önceden enjeksiyon veya fotodinamik tedavi (PDT) yapılanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kriterlerine uygun ranibizumab (RAN) yükleme dozu yapılmış 13 hasta, aflibercept (AFL) yapılmış 11 hasta değerlendirildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), santral makula kalınlığı (SMK), PED değişimleri, intraretinal (IRS) ve subretinal sıvı (SRS) durumları değerlendirildi.

Bulgular: Gruplarda PED tipi (fibrovasküler veya seröz) dağılımı ve yüksekliği benzerdi. Enjeksiyonlardan önce SMK ve EİDGK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0.05$). SMK ortalamasındaki değişim enjeksiyon öncesi değerlere göre sonrasında istatistiksel olarak anlamlıdır (AFL, $p=0.025$; RAN, $p=0.001$). EİDGK açısından ise; AFL grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemişken ($p=0.063$), RAN grubunda istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.007$). PED yüksekliği değişimi; grupların içinde istatistiksel olarak anlamlıyken (AFL, $p=0.002$; RAN, $p=0.003$), gruplar arasında fark bulunmamıştır. Fibrovasküler ve seröz PEDler arasında tedaviye cevap açısından fark görülmemiştir.

Sonuç: Her iki grupta da yükleme dozu sonrası morfolojik değişikliklerde benzer bir düzelmeye izlenirken, görme sonuçları açısından RAN daha etkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Retina, aflibercept, ranibizumab, ped.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effects of three doses of intravitreal ranibizumab (RAN) and aflibercept (AFL) on pigment epithelial detachment (PED) in neovascular age related macular degeneration (N-AMD).

Methods: We searched 92 patients' data with PED and n-AMD. The patients with RAP and PCV, irregular visits, the history of intravitreal injection or PDT were excluded. There were 13 patients at AFL and 11 patients at RAN group. Data on BCVA, CMT, PED types and height, intraretinal and subretinal fluid were evaluated.

Results: The mean CMT and BCVA were not significantly different between groups before injections ($p>0.05$). At both groups the change of CMT was significantly different after injections (AFL $p=0.025$, RAN $p=0.01$). The BCVA change was not significantly

1- Uz. Dr., İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

2- Uz. Dr., İstanbul Sultanbeyli Dünya Göz Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

3- Doç. Dr., İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 04.11.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 19.01.2018

Ret-Vit 2018; 27: 333-339

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Meltem Güzin ALTINEL

İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Phone: +90 505 659 0191

E-mail: meltem.atik@gmail.com

different at AFL group (p: 0,063) but it was significantly different at RAN group (p: 0.007). After injections, PED height change was significantly different at each group (AFL p: 0.002, RAN p:0.003). The change of fibrovascular PEDs was similar to serous PEDs.

Conclusion: At AFL and RAN groups, after initial 3 doses of injections, the changes of morphological features were similar, RAN was better for BCVA changes.

Key Words: Retina, aflibercept, ranibizumab, ped.

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), erişkin dönem görme kaybı nedenleri arasında önemli bir yere sahiptir.¹ YBMD nedeni ciddi görme kaybı subfoveal koroidal neovaskülarizasyon nedeniyle olmaktadır ve bu durum neovasküler YBMD olarak adlandırılmaktadır (n-YBMD).

İntravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tedavisi n-YBMD tedavisinde standart tedavidir. Bevacizumab ve ranibizumab gibi sıklıkla kullanılan ajanlar n-YBMD'de kontrol grubuyla karşılaştırınca EİDK'da belirgin düzelleme sağlamanın yanı sıra eksüdatif sıvılarda azalma yapmaktadır.²⁻⁴

Aflibercept IgG1'in Fc parçasıyla, VEGF reseptör 1 ve VEGF reseptör 2 ekstraselüler parçasının birleştirilmesiyle oluşturulan rekombinan füzyon protein yapıda yeni bir anti-VEGF ajandır.⁵⁻⁶ Bu protein VEGF-A, VEGF-B ve placentel büyüme faktörüne bağlanır ve VEGF reseptörlerin aktivasyonunu inhibe eder.⁵⁻⁶

Seröz ve fibrovasküler PED'ler, n-YBMD ile birlikte sıkça görülürler. Bazı serilerde %62'ye varan oranda görüldükleri bildirilmiştir.⁷ PED'ler, ranibizumab ya da bevacizumab ile olan anti-VEGF tedaviye genelde dirençlidir ya da az yanıt verir.⁸⁻⁹ Bu çalışmanın amacı PED saptanan n-YBMD hastalarında ranibizumab ya da aflibercept tedavisine yanıt açısından fark olup olmadığını değerlendirmektir.

MATERYAL VE METHOD

Mayıs 2015 - Mayıs 2016 tarihleri arasında üçüncü basamak bir retina kliniğinde takipli, daha önce herhangi bir intravitreal tedavi ya da fotodinamik tedavi uygulanmamış ve birer ay arayla düzenli olarak üç kez intravitreal RAN ya da AFL uygulanmış, 50 yaş üstü tipik n-YBMD olan toplam 24 hasta çalışmaya alındı. AFL grubunda 11, RAN grubunda 13 hasta vardı. RAP ya da PCV tespit edilmiş hastalar, PED yüksekliği <100 µm olanlar, başka bir makulopati ya da retinopati öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

EİDGK, snellen eşeliyle ya da ETDRS eşeliyle ölçülüp logMAR'a dönüştürüldü. Maküler OCT, Topcon 3D OCT-2000 cihazıyla yapıldı. SMK bruch membranının dış sınırından, internal limitan membrana kadar dijital çap pergeli ile ölçüldü. Maksimum PED yüksekliği, bruch membranı hiperreflektif çizgisinden, retina pigment epitelinin hiperreflektif çizgisinin iç sınırına kadar olan yükseklik olarak alındı. Bütün

PED'ler seröz ya da fibrovasküler olarak OCT'deki bulgulara göre sınıflandırıldı. Demografik bilgiler, enjeksiyon öncesi ve üçüncü doz enjeksiyon sonrası ön segment ve fundus bulguları, EİDGK (logMAR) değişimi, PED değişimi, SMK değişimi, subretinal sıvı ve intraretinal sıvı değişimleri ve PED yüksekliğindeki azalma ile görme düzeyi artışı arasındaki korelasyon değerlendirildi.

Çalışmadaki bütün hastalara ameliyathane şartlarında, topikal anestezi ile intravitreal AFL ya da RAN başlangıç tedavisi olarak, ayda bir kez olmak üzere toplam 3 kez uygulanmış olup, her hastaya enjeksiyon sonrası günde dört kez olacak şekilde bir hafta moksifloksasin damla kullanılmıştır. Enjeksiyon yapılan her hasta 24 saat sonra EİDGK, GİB, ön kamara reaksiyonu ve arka segment komplikasyonları açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U Test kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired samples test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon sign test kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact testi ve Mc Nemar Testi kullanılmıştır. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmadaki hastaların yaşları 61 ile 87 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması 76.83±7.01 yıldır. İki grup arasında yaş, enjeksiyonun uygulandığı taraf ve PED tipi dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 1).

Gruplar arasında enjeksiyondan önce ve sonra PED yükseklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Enjeksiyondan önceki PED yüksekliğine göre sonraki PED yüksekliğinde görülen düşüş miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 1: Gruplar arası olguların özelliklerinin değerlendirilmesi

	AFL	RAN	p
	n (%)	n (%)	
Yaş ^{Ort±SS}	75,09±7,13	78,31±6,81	¹ 0,271
Taraf			
Sağ	7 (%63,6)	8 (%61,5)	² 1,000
Sol	4 (%36,4)	5 (%38,5)	
PED tipi			
Fibrovasküler	7 (%63,6)	8 (%61,5)	² 1,000
Seröz	4 (%36,4)	5 (%38,5)	

¹Student t testi ²Fisher's Exact test

AFL grubunda; enjeksiyonlardan önceki PED yüksekliği ortalamalarına göre sonraki ortalamalarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.002; p<0.05). RAN grubunda da; enjeksiyondan önceki PED yüksekliği ortalamalarına göre sonraki ortalamalarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.003; p<0.05) (Tablo 2), (Resim 1, 2, 3, 4)

Gruplar arasında enjeksiyon öncesi ve sonrası SMK ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Enjeksiyon öncesi SMK düze-

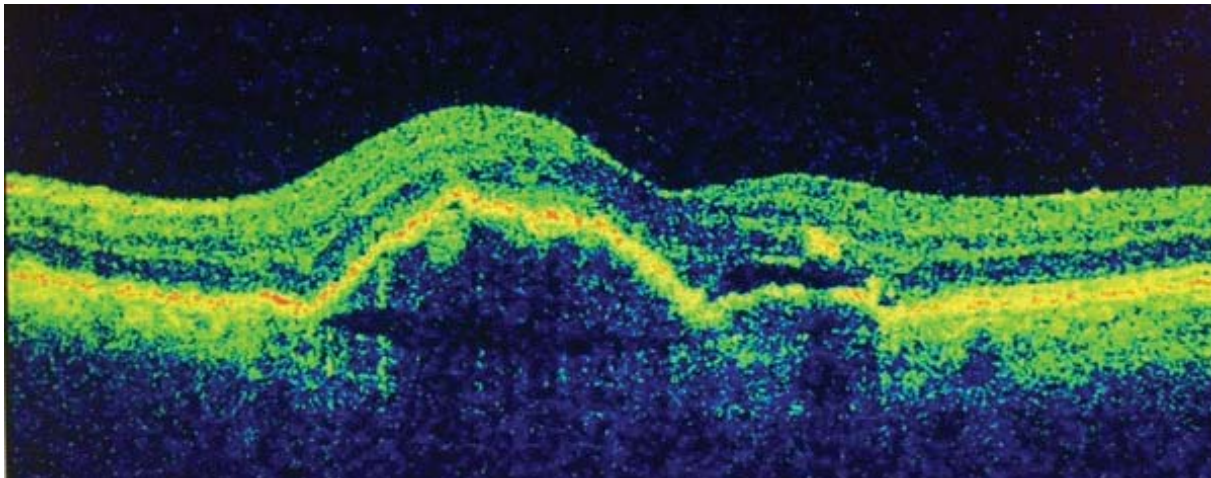
yine göre sonrası SMK düzeyinde görülen düşüş miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

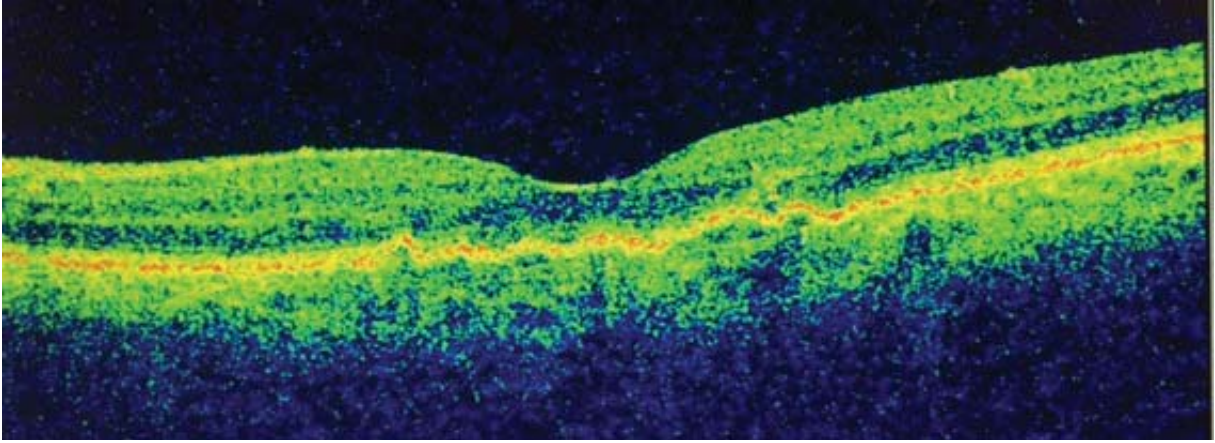
AFL grubunda, enjeksiyonlardan önceki SMK ortalamalarına göre sonraki ortalamalarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.025; p<0.05). RAN grubunda da, enjeksiyonlardan önceki SMK ortalamalarına göre sonraki ortalamalarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.001; p<0.05) (Tablo 3).

Tablo 2: Gruplar arası ve grup içi PED yüksekliğinin değerlendirilmesi

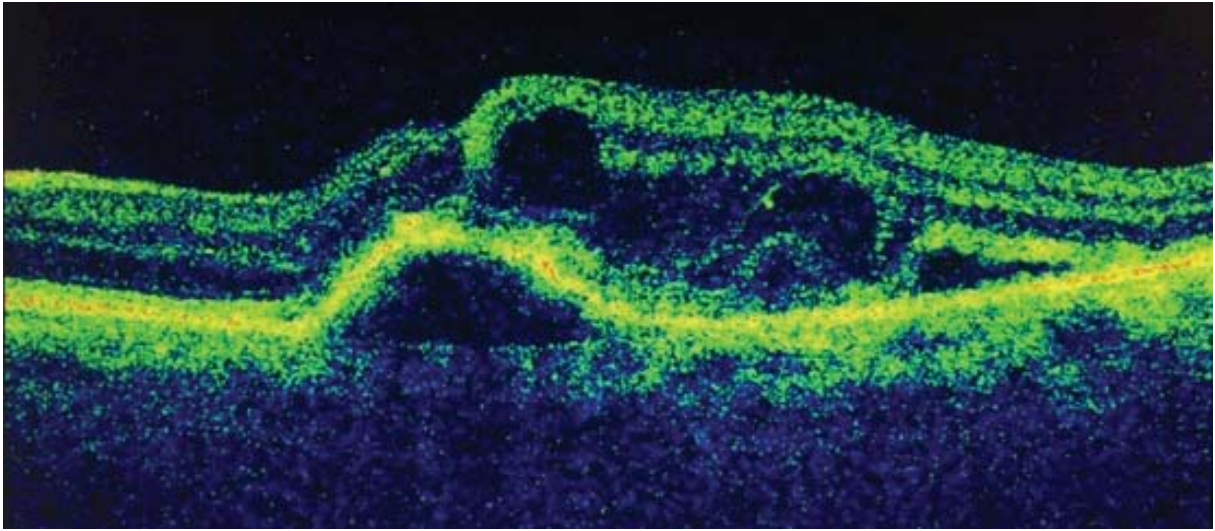
PED yüksekliği	AFL	RAN	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Enj öncesi	321,45±225,13	333,62±250,02	¹ 0,902
Enj sonrası	174,27±264,77	157,38±136,22	¹ 0,842
Değişim _(medyan)	147,18±118,97 (100)	176,23±169,56 (132)	² 0,531
Enj öncesi-Enj sonrası ³ p	0,002*	0,003*	

¹Student t testi ²Mann Whitney U Test ³Paired samples test *p<0.05

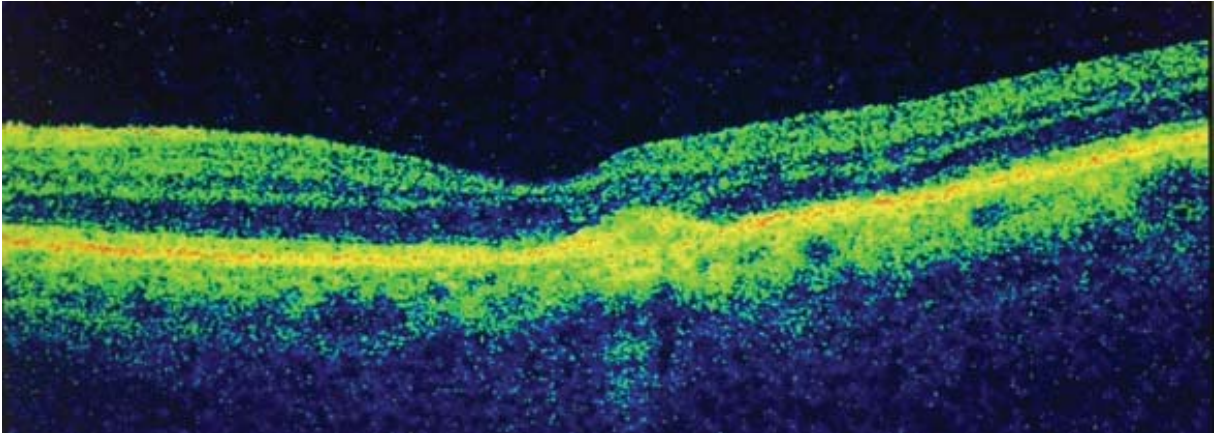
**Resim 1:** (AFL tedavisi öncesinde).



Resim 2: (AFL tedavisi sonrası).



Resim 3: (RAN tedavisi öncesi).



Resim 4: (RAN tedavisi sonrası).

Gruplar arasında enjeksiyon öncesi ve sonrası EİDGK ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Enjeksiyon öncesi EİDGK'ya göre sonrası EİDGK'deki görülen düşüş miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

AFL grubunda, enjeksiyon öncesi EİDGK ortalamalarına

göre sonrası ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p:0.063$; $p>0.05$). *RAN grubunda* ise, enjeksiyon öncesi EİDGK ortalamalarına göre sonrası ortalamalarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.007$; $p<0.05$) (Tablo 4).

Gruplar arasında enjeksiyon öncesi sıvı durumu dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmak-

Tablo 3: Gruplar arası ve grup içi santral makula kalınlığı değerlendirilmesi

SMK	AFL	RAN	'p
	Ort±SS	Ort±SS	
Enj öncesi	260,82±94,31	268,15±94,44	0,851
Enj sonrası	179,64±50,2	152,15±37,2	0,138
Değişim	81,18±30,83	116,0±21,59	0,354
Enj öncesi-sonrası ² p	0,025*	0,001*	

¹Student t testi ²Paired samples test *p<0.05

tadır (p:0.032; p<0.05). Bu farklılığın nedeni SRS, IRS ve ikisinin kombine bulunduğu grupların ayrı ayrı değerlendirilmesidir. AFL grubundaki tek başına SRS oranı (%72.7), RAN grubundaki tek başına SRS (%23.1) oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Bu gruplar ayrı ayrı bakılmaksızın bir arada değerlendirildiğinde SRS ve SRS+IRS birlikte olan hasta sayısı AFL grubunda 9, RAN grubunda 10'dur. Gruplar arasında enjeksiyon sonrası sıvı durumu dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). SRS, AFL grubunda enjeksiyondan önce 8 hastada mevcutken, enjeksiyon sonrası 2 hastada saptanmıştır. RAN grubunda ise, IRS ve SRS kombine bulunan enjeksiyon öncesi 7 hasta varken, enjeksiyon sonrası sadece 1 hasta saptanmıştır.

AFL grubunda, enjeksiyon öncesi sıvı durumuna göre sonrası sıvı durumunda görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.005; p<0.05). Enjeksiyon öncesi AFL grubunda 11 hastada sıvı mevcutken, enjeksiyon sonrası sıvı sebat eden 3 hasta, RAN grubunda 13 hastada sıvı mevcutken, sıvı sebat eden 6 hasta vardır. RAN grubunda da, enjeksiyon öncesi sıvı durumuna göre sonrası sıvı durumunda görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.010; p<0.05) (tablo 5).

PED tipine göre PED yüksekliği değişimi, SMK değişimi ve EIDGK değişimi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (tablo 6).

Tablo 4: Gruplar arası ve grup içi en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin değerlendirilmesi

EIDGK	AFL	RAN	'p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Enj öncesi	0,54±0,42 (0,46)	0,58±0,34 (0,5)	0,663
Enj sonrası	0,44±0,43 (0,3)	0,45±0,30 (0,3)	0,539
Değişim	0,09±0,14 (0)	0,14±0,13 (0,12)	0,347
Enj öncesi-sonrası ² p	0,063	0,007*	

¹Mann Whitney U Test ²Wilcoxon sign test *p<0.05

Tablo 5: Gruplar arası ve grup içi sıvı durumu parametresinin değerlendirilmesi

Sıvı durumu	AFL	RAN	'p
	n (%)	n (%)	
Enj öncesi			
IRS	2 (%18,2)	3 (%23,1)	0,032*
SRS	8 (%72,7)	3 (%23,1)	
IRS+SRS	1 (%9,1)	7 (%53,8)	
Enj sonrası			
Yok	8 (%72,7)	7 (%53,8)	0,591
IRS	1 (%9,1)	3 (%23,1)	
SRS	2 (%18,2)	2 (%15,4)	
IRS+SRS	0 (%0)	1 (%7,7)	
Enj öncesi-sonrası ² p	0,005*	0,010*	

¹Ki Kare testi ²Mc Nemar Test *p<0.05

Tablo 6: PED tipine göre PED yüksekliği, SMK ve EIDGK değişimlerinin değerlendirilmesi			
	Fibrovasküler	Seröz	p
	Ort±SS	Ort±SS	
PED yüksekliği değişimi	116,33±74,69 (112)	240,56±202,07 (185)	¹0,200
SMK değişimi	126,87±24,65	55,33±19,76	²0,056
EIDGK değişimi	0,11±0,11 (0,10)	0,12±0,17 (0,05)	¹0,650
¹ Mann Whitney U Test		² Student t testi	

TARTIŞMA

Yaş tip n-YBMD olgularının büyük çoğunluğunda ardışık birçok intravitreal enjeksiyon ihtiyacı olmaktadır. Bu çalışmada daha önce tedavi uygulanmamış yaş tip n-YBMD'ye PED eşlik eden 24 hastanın AFL ve RAN üç doz başlangıç enjeksiyonu sonrası cevapları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Daha önce yapılan benzer çalışmalarda da RAN ve bevacizumab tedavisine dirençli hastalarda ¹⁰⁻¹⁴ ya da daha önce tedavi uygulanmamış hastalarda ^{15,16} AFL tedavisi yanıtı değerlendirilmiştir. Daha önce tedavi uygulanmamış hastalardaki AFL yanıtını gösteren bilgi ve deneyim oldukça azdır. Son zamanlarda yapılmış bir çalışmada daha önce tedavi almamış hastalar ayda bir üç yükleme dozu sonrası iki ayda bir AFL enjeksiyonu yapılarak 13 ay takip edilmiş ve üç aylık yükleme tedavisi sonrası bile enjeksiyon öncesine göre EİDGK artışı ve SMK azalması saptanmıştır.¹⁷ Bir çalışmada daha önce tedavi uygulanmamış 23 gözde 2mg AFL üç yükleme dozu sonrası koroid kalınlığı değerlendirilmiş; 61 daha önce anti-VEGF tedavisi almış hastalarla karşılaştırınca, daha önce tedavi uygulanmamış hastaların cevabının daha fazla olduğu görülmüştür.¹⁸

Bizim çalışmamızda RAN ve AFL grubundaki hastaları ayrı ayrı değerlendirdiğimizde enjeksiyon öncesine göre sonrasında SMK, PED yüksekliği ve sıvı durumu değişimleri istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır. İki grup arasında bu parametreler açısından fark saptanmamıştır. EİDGK açısından AFL grubunda enjeksiyon sonrasında sayısal olarak düzelme görülse de, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,063). RAN grubunda hem sayısal düzelme hem de istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p:0,007). İki ajan arasında bulunan bu fark gruplardaki hasta sayısı azlığı nedeniyle olabilir.

Önceki çalışmalarda farklı PED tiplerindeki cevabın farklı olduğu gösterilmiştir^{19,20}. Bir çalışmada vasküler PED'de aylık ranibizumab tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. Toplamda 40 hastaya ayda bir 0.5 mg ranibizumab uygulanmıştır. Hastaların 29'u seröz vasküler PED ve 11'i fibrovasküler PED olmakla iki gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada aylık ranibizumab vasküler PED'lerde görme stabilizasyonu sağlamıştır. Seröz olgularda makula morfolojisinin düzelmesinde daha etkili olduğu bulunmuştur. Fibrovasküler PED'ler daha dirençli olduğu gösterilmiştir²¹. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak PED yüksekliği değişimi

mi açısından, farklı PED tipleri değerlendirildiğinde seröz PED'lerde cevap sayısal olarak daha iyi olarak bulunmuşsa da gruplardaki hasta sayısı azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Literatürde bevacizumab ya da ranibizumab'a dirençli yaş tip n-YBMD hastalarındaki aflibercept yanıtları da değerlendirilmiştir. Topal ve ark. bevacizumab ya da RAN ile tedavi gören ve AFL'e geçiş yapılan 22 yaş tip n-YBMD olgusunun (7 seröz PED ve 4 fibrovasküler PED hastası içeren) 22 gözünde yaptıkları çalışmada santral maküler kalınlıktaki azalmayı istatistiksel olarak anlamlı saptasalar da EİDGK artışı ya da PED yüksekliği düşüşü açısından önemli değişiklikler bildirmemişlerdir²². Batioğlu ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada RAN'a dirençli hastalarda AFL'e geçiş yaptıklarında anatomik olarak PED yüksekliğinde azalma saptamalarına rağmen görme keskinliğinde artış saptamamışlar ve bunu da dirençli olgulardaki uzun süreli sıvı varlığı ve skar dokusu gelişimi nedeniyle olabileceğini bildirmişlerdir²³. Bizim çalışmamızda daha önce tedavi almamış, taşiflaksi ya da tolerans gelişmemiş ve birçoğunda hastalık kısa dönem önce başlamış vakalar alındığı için RAN yanıtı dirençli vakalarla yapılan çalışmalara göre daha iyi saptanmış, AFL yanıtı ile arada belirgin fark saptanmamış olabilir.

Bizim çalışmamızda polipoidal koroidal vaskülarizasyon (PCV) ya da retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) vakaları çalışmaya dahil edilmemiştir. Literatürde RAP vakalarıyla yapılan kısa dönem AFL sonuçlarını değerlendiren bir çalışmada 3 aylık ardışık AFL tedavisi sonrasında görme seviyesinin arttığı ve retinal ödemin azaldığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada fibrovasküler PED'lerin yanıtının daha kötü olduğu ve görsel iyileşme açısından da cevabın daha az olduğu bildirilmiştir²⁴.

Çalışma retrospektif olsa da gruplardaki vakaların demografik ve diğer özellikleri benzer olarak seçilmeye çalışılmıştır. Çalışmanın sınırlılıkları; vaka sayısının az olması ve takip süresinin kısa olmasıdır. İleride daha çok vaka ile daha uzun takip süreli prospektif çalışmalar planlanabilir. AFL ve RAN bizim çalışmamıza benzer şekilde başlangıç tedavide değerlendirilebileceği gibi, dirençli vakalarda etken madde değişimi yapıldığı zamanki yanıtlardaki değişimi karşılaştırılabilir. İleride PCV ve RAP vakalarındaki AFL ve RAN yanıtlarını karşılaştıran çalışmalar da planlanabilir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004;291:1900-1
2. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, 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
3. Rosenfeld PG, 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;355:1419-31
4. Averyl RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113:363-72
5. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, Pyles EA, Yancopoulos GD, Stahl N, Wiegand SJ. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012;15:171-85
6. Rakic J, Lambert V, Devy L, Luttun A, Carmeliet P, Claes C, Nguyen L, Foidart JM, Noël A, Munaut C. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3186-93
7. Coscas F, Coscas G, Souied E, Tick S, Soubrane G. Optical coherence tomography identification of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;144:592-9
8. Kalouda P, Anastasakis A, Tsika C, Tsilimbaris KM. The effect of intravitreal anti-VEGF on the pigment epithelial detachment in eyes with the exudative type of age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol*. 2015;30:6-10
9. Ritter M, Bolz M, Sacu S, Deák GG, Kiss C, Prunte C, Schmidt-Erfurth UM. Effect of intravitreal ranibizumab in avascular pigment epithelial detachment. *Eye*. 2010;24:962-8
10. Bakall B, Folk JC, Boldt HC, Sohn EH, Stone EM, Russell SR, Mahajan VB. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2013;156:15-22
11. Ho VY, Yeh S, Olsen TW, Bergstrom CS, Yan J, Cribbs BE, Hubbard GB. Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol* 2013;156:23-8
12. Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB, Loewenstein JI, Sobrin L, Elliott D, Vavvas DG, Miller JW, Kim IK. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013;156: 29-35
13. Cho H, Sahah CP, Weber M, Heier JS. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1032-5
14. Patel KH, Chow CC, Rathod R, Mieler WF, Lim JI, Ulanski LJ 2nd, Leiderman YI, Arun V, Chau FY. Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to bevacizumab and ranibizumab. *Eye (Lond)* 2013;27:663-7
15. Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, Sivaprasad S, Johnston RL, Patel N, McKibbin M, Bailey C, Mahmood S; United Kingdom Aflibercept Users Group: First-Year visual acuity outcomes of providing aflibercept according to the VIEW Study Protocol for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2016; 123:337-43
16. Ferreira A, Sagkriotis A, Olson M, Lu J, Makin C, Milnes F. Treatment frequency and dosing interval of ranibizumab and aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice in the USA. *PLoS One* 2015;10: e0133968
17. Udaondo P, Salom D, García-Delpech S, Cisneros-Lanuz A. Aflibercept as first-line therapy in patients with treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration: Prospective case series analysis in real-life clinical practice. *Ophthalmologica* 2016;236:29-35
18. Mazaraki K, Fassnacht-Riederle H, Blum R, Becker M, Michels S. Change in choroidal thickness after intravitreal aflibercept in pretreated and treatment-naïve eyes for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015; 99:1341-4
19. Punjabi OS, Huang J, Rodriguez L, Lyon AT, Jampol LM, Mirza RG. Imaging characteristics of neovascular pigment epithelial detachments and their response to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1024-31
20. Arora S, McKibbin M. One-year outcome after intravitreal ranibizumab for large, serous pigment epithelial detachment secondary to age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2011;25:1034-8
21. Cho HJ, Kim KM, Kim HS, Lee DW, Kim CG, Kim JW. Response of Pigment Epithelial detachment to anti-vascular endothelial growth factor treatment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2016 Jun;166:112-9
22. Topal T, Kar T, Yıldırım Y, Sagdic SK, Buyukavsar C, Kaya A, Ayata A, Sonmez M, Unal MH. Evaluation of aflibercept treatment responses in eyes with bevacizumab/ranibizumab-resistant Wet Age-related macular degeneration. *Turk J Ophthalmol* 2017;47:133-7
23. Batioglu F, Demirel S, Ozmert E, Abdullayev A, Bilici S. Short-term outcomes of switching anti-VEGF agents in eyes with treatment-resistant wet AMD. *BMC Ophthalmology* 2015;15:40
24. Chou HD, Wu WC, Wang NK, Chuang LH, Chen KJ, Lai CC. Short-term efficacy of intravitreal aflibercept injections for retinal angiomatous proliferation. *BMC Ophthalmology* 2017;17:104