

Recent advances on medical treatment of age-related macular degeneration

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun medikal tedavisinde güncel yaklaşımlar

Tuba ÇELİK

ABSTRACT

Age-Related Macular Degeneration is the leading cause of irreversible blindness over 65 years of age. Progressive degenerative disorder of the macula resulting in a loss of the central vision is the main problem in the disease. There are two forms of age-related macular degeneration, the atrophic and the exudative form. Ageing of the population may increase the prevalence of age-related macular degeneration and cause social and economical burden. Many studies have been done to manage the people at risk of age-related macular degeneration and to develop new treatments. In this review, we will discuss the current and future therapeutic options of age-related macular degeneration.

Keywords: Age-related macular degeneration, neuro-protective treatment, visual cycle modulators, stem-cell transplantatiton

ÖZ

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu 65 yaş üzeri insanlarda geri dönüşümsüz görme kaybının önde gelen nedenlerinden biridir. Santral görme kaybıyla sonuçlanan makulanın ilerleyici dejeneratif bozukluğu hastalığıdaki ana sorundur. Hastalığın atrofik ve eksudatif olmak üzere iki formu vardır. Nüfusun yaşlanması Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu prevalansını artırır ve sosyal ve ekonomik sıkıntılara neden olur. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu açısından riskli hastaların yönetimiyle ilgili birçok çalışma yapılmış ve yeni tedaviler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu derlemede, Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonun şu anki ve gelecekteki tedavi seçenekleri tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, nöron koruyucu tedavi, görsel döngü modülatörleri, kök hücre nakli

GİRİŞ

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD) günümüzde geri döndürülemez görme kaybının başlıca nedenlerindedir. Dünya nüfusunda yaklaşık 30-50 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir¹. Hastalık 2 ana gruba ayrılır. Vakaların yaklaşık %10'unu oluşturan, makula bölgesindeki altta yer alan koroidden gelişen yeni damar oluşumu ile karakterize eksudatif ya da neovasküler YBMD ve vakaların yaklaşık %90'ını oluşturan uzun yıllar sürecinde görmenin yavaş azaldığı, fotoreseptör kaybı ve coğrafik atrofi ile karakterize atrofik ya da eksudatif olmayan YBMD'dir².

Bu derlemede, çoğunluk grubu oluştursa da daha masum seyreden atrofik tip YBMD ve atrofik tipe nazaran daha ender görülse de daha büyük oranda görme kaybı ile sonuçlanan eksudatif tip YBMD tedavisindeki güncel tedavi yaklaşımları tartışılmıştır.

Atrofik Tip YBMD

Atrofik (eksudatif olmayan) YBMD'de retina pigment epiteli ve fotoreseptör kaybı vardır. Makulada druzen adı verilen sarı kristalin depozitlerin birikimiyle karakterize bu tipte retinal atrofi alanları daha ileri dönemlerde yama şeklinde büyük coğrafik atrofi alanlarını oluştururlar. Genellikle eksudatif olmayan YBMD'de görme kaybı yıllar içerisinde gelişirken, eksudatif tip daha hızlı bir seyir izler. Atrofik tip tüm YBMD hastalarının yaklaşık %90'ını oluştursa da, görme kaybından %80-90 oranında eksudatif tip sorumludur. Atrofik tip YBMD hastalarının yaklaşık %10-20'si zaman içerisinde eksudatif tip YBMD'ye ilerler³.

Eksudatif Tip YBMD

Eksudatif (neovasküler) tip, retina pigment epiteli ve fotoreseptör kaybına ilaveten retina altında patolojik

Received: 14.02.2016

Accepted: 05.04.2016

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Tuba Çelik, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak

e-mail: drtubacelik@yahoo.com

koroidal neovasküler membranların gelişimiyle karakterizedir. Subretinal sıvı, subretinal kanama, retina pigment epiteli dekolmanı gibi bulgular hastada santral skotom, metamorfopsi ve okuma güçlüğü gibi şikayetlere neden olur. Neovasküler YBMD hastaları tipik olarak ani başlayan ya da sinsi, ağrısız, santral görme kaybı yakınması ile başvururlar. Koroidal neovaskülarizasyon nedeniyle subretinal hemoraji geliştiren vakalar ani belirti verirken, sıg subretinal sıvı birikimi ya da retina pigment epiteli dekolmanı geliştiren hastalar sinsi bir gidişat gösterirler⁴.

GÜNCEL GELİŞMELER

Geçtiğimiz 10 yılda, neovasküler YBMD tedavisinde başta anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ilaçlar olmak üzere birçok yeni tedavi yöntemi geliştirilmiş ve uygulanmaya başlanmıştır. Bu ilaçlardan pegaptinib sodyum VEGF'nin 165 izoformuna spesifik olarak bağlanan bir aptamerdir. Bevacizumab ve ranibizumab VEGF-A'nın tüm izoformlarına inhibe ederek angiogenezisi engelleyen humanize edilmiş rekombinan monoklonal antikordur. Son olarak kullanıma giren aflibercept ise VEGF-A ve B'nin tüm izoformlarına bağlanan ve inhibe eden rekombinan füzyon proteindir⁵. Bugüne kadar bu ilaçların etkinliği üzerine çok fazla sayıda klinik çalışma yapılmıştır⁶⁻¹⁷. Yılmaz ve ark.⁸ 62 göz üzerinde yaptıkları çalışmalarında, birer ay arayla üç doz intravitreal bevacizumab tedavisi uygulanan hastalar, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), merkezi kornea kalınlığı açısından ortalama 18 ay boyunca değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi, 12. ay ve son kontroldeki EİDGK sırasıyla; 0,80±0,26 LogMAR, 0,70±0,33 LogMAR ve 0,73±0,39 LogMAR iken tedavi öncesi, 12. ay ve son kontroldeki ortalama MMK sırasıyla; 322±101 mikron, 252±70 mikron ve 239±71 mikron bulunmuştur. Bir başka çalışmada, birer ay arayla 3 doz intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanmış olan 54 göz ortalama 10 ay takip edilmiş ve kontrollerde gerektiğinde bevacizumab uygulanmıştır. İlk üç doz yükleme ranibizumab tedavisi ile elde edilen görme keskinliğindeki artış sonrasındaki takiplerde gerektiğinde bevacizumab uygulaması ile hastaların çoğunda korunabilmiştir⁹. Daha geniş bir hasta grubuyla yapılan çalışmada, yine dönüşümlü olarak kullanılan intravitreal beva-

cizumab ve ranibizuman uygulamalarının etkinliği karşılaştırılmış ve ortalama 18 ay süreyle takip edilen 112 göze ortalama 4.8 enjeksiyon (3-8 enjeksiyon arası) uygulanmıştır. Sonuç olarak, her iki ilacın dönüşümlü kullanılmasının benzer etkinliğe sahip olduğu söylenmiştir¹⁰. Tek başına intravitreal ranibizumabın etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada ise 48 göze ortalama 3.7 enjeksiyon (3-7) uygulanmış ve EİDGK, tedavi öncesi ortalama 46.8 harf iken, 12. ayda ortalama 55,5 harf olarak alınırken, merkezi maküla kalınlığı ortalama 320 mikron iken, 12. ayda ortalama 269 mikrona gerilemiştir¹¹. Yine Şahin ve ark.¹² 71 eksudatif tip YBMD tanılı gözde intravitreal ranibizumab tedavisi ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinde artış ve lezyon çapında azalma sağlandığı gözlemlenmiştir. Ayrıca bu alanda uluslararası alanda Ranibizumab için yapılmış olan ANCHOR ve MARINA çalışmaları, aflibercept için yapılmış olan VIEW 1 ve 2 çalışmaları ve bevacizumab için yapılmış olan CATT ve IVAN çalışmaları göstermiştir ki bu ilaçlar, vakaların büyük çoğunluğunda hastalığın stabilizasyonunu sağlarken az bir kısımda ise görmenin iyileştirilmesini sağlamıştır. Bu ilaçlar daha önceki tedavi seçenekleriyle kıyaslandıklarında, yaklaşık %90 oranında hastanın görme seviyesini koruması ve yaklaşık %40 oranında hastanın görme seviyesinin arttırması bakımından çok daha etkin olmalarına rağmen, istenilen yeterlilikte değillerdir¹³⁻¹⁷. Etkinlik için en kritik basamak ilacın skar dokusu gelişmeden önce yani hastalığın erken safhalarında kullanılmasıdır. Ayrıca tromboza eğilim, intravitreal enjeksiyona bağlı steril endoftalmi, bakteriyel endoftalmi, katarakt oluşumu, hemoraji ve retina dekolmanı gibi azımsanamayacak yan etki ve komplikasyonları vardır. Bu yan etkilerin yanı sıra bu ilaçlar yineleyen dozlarda kullanıldıklarında taşiflaksi geliştirmektedirler^{2,4}. Ayrıca CATT ve IVAN çalışmalarının her ikisi de göstermiştir ki yineleyen enjeksiyonlar retinanın incelmeye ve coğrafik atrofiye neden olmaktadır^{16,17}. Anti-VEGF ilaçlardaki bu sıkıntılar eksudatif YBMD tedavisinde yeni tedavi arayışlarını gündeme getirmiştir.

Kısa dönemde potansiyel tedavi seçeneği olarak iki bileşik gündeme gelmiştir. Şu anda Faz 3 klinik çalışması yapılan anti-platelet kaynaklı büyüme faktörü (Fovista) intravitreal uygulandığında, platelet kaynak-

lı büyüme faktörünün perisitler üzerindeki doğal reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek yeni damar oluşumunun engellenmesi sağlanır. Perisitler üzerindeki bu etkisi bu ilacın hastalığın erken immatür safhada ve daha sonraki hastalık sürecinde kullanılmasını olası kılar¹⁸. İlacın Faz 2 çalışması göstermiştir ki tek başına ranibizumab tedavisi ile standart görme keskinliği testinde bazale göre 6,5 harf artış sağlanırken; 1,5 mg Fovista ve ranibizumab (Lucentis) kombinasyonu ile 10,6 harf artış sağlanmıştır. Kombinasyon tedavisi ile görme keskinliğinde tek başına ranibizumab uygulanmasına göre yaklaşık %62 oranında ek artış sağlamıştır^{18,19}.

DARPin (tasarlanmış ankrin yine proteinleri) üzerinde çalışılan bir diğer ilaçtır. Antikor takliti yaparak etki eden genetik olarak etki eden proteinlerdir. Tipik olarak yüksek bir afinite ve özgünlükle hedef proteine bağlanma gösterirler. Doğal ankrin proteinlerinden türetilen en az üç, genellikle dört ya da beş yineleyen ankrin proteinleridir. Bevacizumab, ranibizumab ve afliberceptten farklı bir yol izleyerek VEGF-A'yı hedefler. MPO112, tedavi için öne sürülen ilk DARPin adaydır ve VEGF'yi azaltmayı hedefler. DARPin'de ranibizumabda uygulanan doz aralığından daha uzun aralıklarla uygulanma potansiyeli vardır. Yürütülen çalışmalar yüklem dozlarının yararlarını araştırmaktadır²⁰.

Topikal göz damlaları intravitreal enjeksiyonlara bağlı gelişebilecek birçok riski azaltmayı amaçlamaktadır. Skualamin laktat, henüz Faz 2 çalışması devam eden hücre içi anjiogenezisi engelleyen bir göz damlasıdır²¹. PAN-90806 ismindeki yeni, seçici VEGF reseptör antagonisti küçük bir moleküldür ve eksudatif tip YBMD ve diyabetik retinopati tedavisinde gelecek vaad eden bir topikal ilaçtır²².

Henüz Faz 1 çalışmasında olan ESBA 1008 ise, tek zincirli humanize edilmiş antikor parçası kullanılarak elde edilen, çok güçlü VEGF-A inhibisyonu sağlayan devamlı infüzyon çözeltisidir. Eğer başarılı olursa bu ilaç, mikro hacimli dozlarda çok uzun süreli kullanım sağlayacaktır²². Atrofik YBMD'de, hâlâ altın standart vitaminlerin atrofik tip YBMD'deki değerini gösteren AREDS çalışmasıdır²³. 2013 yılında, bir önceki AREDS çalışmasındaki standart rejime ilaveten lutein ve zeaksantin

gibi karotenoid vitaminlerin ve omega 3 vitaminin eklenmesi ile AREDS-2 çalışması yapılmıştır²⁴. İlk AREDS çalışması E ve C vitaminleri yanı sıra karotenoidlerden beta-karoteni test etmişti ve çalışma sonucu 5 yıl ve üzeri bu vitamin desteğini alan hastalarda ileri YBMD gelişiminin plaseboya oranla %25 oranla daha az olduğu göstermişti²³. AREDS-2 çalışması, AREDS-1 çalışmasındaki orijinal formüle lutein, zeaksantin ve omega 3 eklenmesinin herhangi bir yararının olmadığını göstermiştir. Bu çalışma aynı zamanda düşük ya da yüksek doz çinko takviyesinin etkinliğini de araştırmıştır ve her iki doz arasında bir fark bulunamamıştır. Lutein ve zeaksantin içeren AREDS formülünü kullanan hastalarla beta-karoten içeren AREDS formülünü kullanan hastalar karşılaştırılmış ve lutein ve zeaksantinli formülü kullanan hastalarda ileri YBMD geliştirme riskinde %18 azalma görülmüştür. Bu çalışma ayrıca göstermiştir ki beta karoten içeren AREDS formülünü kullanan ve sigara içen hastalarda artmış akciğer kanseri riski vardır^{23,24}.

Atrofik tip YBMD tedavisinde farklı mekanizmalar üzerinden hareket eden çok farklı grup ilaçlar araştırılmaktadır. İşleyiş mekanizmalarına göre bu ilaçlar, nöron koruyucu, toksik yan-ürün azaltıcı, görsel döngü modülatörleri, inflamasyon baskılayıcı ajanlar, kök hücre nakli ve kompleman baskılanması gibi birçok alt grupta tartışılmaktadır.

Nöron Koruyucu İlaçlar

Gündemde olan iki tane nöron koruyucu molekül vardır: Silyer nörotrofik faktör (CNTF) ve brimonidin tartrat. CNTF, fotoreseptör dejenerasyonunu engelleyen bir nöron koruyucu sitokindir²⁵. Enkapsüle hücre teknolojisi, devamlı kontrollü CNTF salınımını sağlamıştır. Randomize, kontrollü, çok merkezli yapılan bir Faz 2 çalışmasında 24 hasta yüksek doz verilmek üzere, 12 hasta düşük doz verilmek üzere ve 12 hasta plasebo olarak gruplara ayrılmıştır. On iki ay sonraki görme keskinliği düzeyleri, optik koherans tomografi ile makula kalınlığı değerlendirilmesi ve fundus fotoğrafı ile lezyon boyutu karşılaştırılmıştır. Görme keskinliği yüksek doz alan grupta %96 oranında stabilizasyon gösterirken, retina kalınlığı ise kontrol grubuna kıyasla %75 oranında korunmuştur²⁶.

Brimonidin, hayvan modellerinde nöron koruyucu olduğu gösterilmiş bir Alfa-1 adrenerjik reseptör agonistidir. Faz 2 çalışmasında olan Ozurdex intravitreal deksametazon implantına benzer bir salınım sistemi vardır. Şu anda yeniden formüle edilen bu sistemin gelecekte klinik çalışmaları yapılacaktır²⁷.

Toksik Yan-Ürünlerin Azaltılmasına Yönelik İlaçlar

Toksik yan-ürünlerin azaltılmasına yönelik ilaçlar ciltaltı uygulanan glatiramer asetat, intravenöz RN6G (anti-amiloid beta antikoru) ve GSK 933776'dır²⁸. Glatiramer asetat (Copaxone), amiloid ile uyarılan retinal mikrogliyal sitotoksitesiyi azaltan bir ilaç olarak gözükmektedir. Şu anda yalnızca FDA multipl skleroz tedavisi için onay vermiştir. Bu ilacın YBMD tedavisi için kullanımı için ciltaltı 20 mg kullanım dozuyla yapılan Faz 1 çalışması sona ermiştir ve Faz 2 çalışması başlamak üzeredir²⁹.

RN6G, Aβ40 ve Aβ42'ye karşı geliştirilmiş humanize edilmiş monoklonal antikordur. Druzenle biriken amiloide bağlanır. RN6G periferde Aβ tiplerine bağlanır ve toksik tipleri retinadan azaltır²⁷. Ayrıca nörodejeneratif hastalıklarda ortaya çıkan Aβ40 ve Aβ42 tiplerinin birikiminden de korur. İntravenöz olarak uygulanır. Faz 1 çalışması tamamlanmış ve Faz 2 çalışması devam etmektedir²⁹.

GSK 933776 ise amiloid-beta'ya karşı geliştirilmiş humanize edilmiş monoklonal antikordur ve intravitreal olarak uygulanır³². İleri YBMD hastalarında Faz 1 çalışması yapılmış olup, coğrafik atrofilerdeki büyümeyi değerlendiren ve 6 aylık dozlarla uygulanmasını kapsayan Faz 2 çalışması hâlen devam etmektedir^{31,32}.

Farklı Mekanizmalar Üzerinden Çalışan İlaçlar

MC-1101 (Macuclear), koroidal kan akımını azaltarak Bruch membranı rüptürünü koruyan ve topikal olarak uygulanan bir göz damlasıdır. Faz 1 çalışmasının tasarımı aşaması tamamlanmıştır. Önümüzdeki iki yıl içerisinde kontrollü ve tek merkezli Faz 2 çalışmasının yapılması planlanmaktadır²⁷.

Diğer bir mekanizma ise Aldehit tuzağı (Aldexa)'dır. Al-

dehitler kuru tip YBMD'de arttığı bilinen toksik maddelerdir. Bu ilaçlar malondialdehit, 4-hidroksinonenal ve retinaldehit gibi en iyi bilinen üç toksik aldehite bağlanır. Henüz yenilikçi bir yaklaşım olan aldehit tuzağı prelinik çalışma seviyesindedir³⁰.

Sürekli salınımlı steroid implantları da kuru tip YBMD tedavisinde denenmektedir²⁷. Diyabetik makula ödemi tedavisinde Avrupa'da onay almış olan Fluosinolon asetonid (Alimera), coğrafik atrofi tedavisinde 0,2 ve 0,5 µg/gün dozlarında Faz 2 çalışmasında test edilmektedir³¹.

Kompleman Baskılanmasına Yönelik Tedavi

Kompleman kaskadında ilaçların hedeflediği sayısız basamak vardır. LFG 316, kompleman kaskadındaki C5 kısmını hedef alan bir antikordur. İntravitreal olarak uygulanır. İleri YBMD olan, coğrafik atrofi olan ve koroidal neovaskülarizasyonu olan hastalarda Faz 1 çalışması yapılmıştır. Altı aylık dozun coğrafik atrofi üzerindeki etkisini değerlendiren Faz 2 çalışması yapılmak üzeredir^{32,33}.

POT-4 ya da başka bir adıyla AL-78898A, kompleman kaskadında C3'e geri dönüşsüz bağlanan ve membran atak kompleksi oluşumunu engelleyen bir siklik peptiddir. Vitreusa enjekte edildiğinde bir jelle dönüşür. On iki aylık dozun coğrafik atrofi üzerindeki etkinliğini değerlendiren Faz 2 çalışması yapılmaktadır³²⁻³⁴.

Eculizumab (Alexion) paroksizmal nokturnal hemoglobinüri tedavisinde kullanılan ilk FDA onaylı kompleman inhibitörüdür. C5'e karşı olan insanlaştırılmış IgG antikordur. İntravenöz olarak uygulanmaktadır. Membran atak kompleksi oluşumunu ve kırmızı kan hücrelerinin lizisini engelleyerek etki gösterir. Faz 2 çalışması (COMPLETE) druzen hacminde ve coğrafik atrofi boyutunda azalma göstermemiştir. Bir yıllık tedavi süresi çalışması devam etmektedir³⁴.

Görsel Döngü Modülatörleri

Görsel döngü modülatörleri YBMD'de fotoreseptör ve retina pigment epiteli kaybını önlemeye yönelik başka bir mekanizmadır. Rodların aktivitesini yavaşla-

tirken konların metabolik yüklenmesini azaltır. Yaş ile beraber rod hücre bozulması yaygındır. Bu ilaçlar toksik floroforların ve lipofuskinin birikimini azaltır, buna bağlı olarak da fotoreseptör ve retina pigment epiteli kaybını önler³⁵. Bu ilaçlara iki örnek oral fenretinid ve oral ACU-4429'dur. Fenretinidin (Sirion) tedavisi ile 246 coğrafik atrofisi olan hasta ile Faz 2 çalışması yapılmıştır. İlaç akşam yemeği ile beraber alınan günlük oral jel kapsül formunda üç eşit gruba bölünen hastalardan bir ve ikinci gruba 100 mg ve 300 mg dozlarında verilmiştir. Üçüncü gruba da plasebo uygulanmıştır. İki yıl olarak planlanan çalışmanın 1. yıl sonundaki analizinde ilacın hastaların %43'ünde coğrafik atrofi gelişimini yavaşlattığı görülmüştür³⁵.

Acu-4429 oral tablet olarak uygulanan küçük bir moleküldür. Rod fotoreseptörleri için seçicidir ve yaşlı havan modeli, prematüre retinopatisi modeli ve ışık hasarı retinopatisi gibi birçok prelinik modelde etkinliği gösterilmiştir. Bu ilaç görsel döngünün toksik yan ürünlerin baskılanması esasına dayalıdır. Rodların görsel döngüsünü yavaşlatır ve günlük tabletler akşamları verilmelidir. Randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli, Faz 2-3 çalışmasında (SEATTLE) kuru tip YBMD olan hastalarda coğrafik atrofi üzerine ilacın etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. 2.5 mg, 5 mg ve 10 mg dozlarının etkinliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. İlaç iki yıl süresince günde 1 kez ve gece görüş sorunları nedeniyle gece verilmiştir. Dört yüz kırk hasta üzerinde yapılan bu çalışma hâlâ devam etmektedir³⁶.

Kök Hücre Nakli

Başka bir tedavi şekli de kök hücre naklidir. İki firma bu alanda çalışma yürütmektedir. Bunlardan birincisi, insan embriyjenik kök hücrelerini kullanan İlerlemiş Hücre Teknolojisi (ACT) yöntemidir³⁷. Bununla ilgili olarak kuru tip YBMD tedavisinde ve Stargart makuler distrofinde retina pigment epiteli kaynaklı insan embriyjenik kök hücre tedavisini değerlendiren 2 ayrı Faz 1-2 çalışması vardır. Birinci çalışma MA09-hRPE hücrelerinin subretinal infüzyonudur. İkinci çalışma ise, ilerlemiş kuru tip YBMD hastalarında MA09-hRPE hücre terapisinin tolere edilebilirliği ve güvenilirliği-nin değerlendirildiği Faz 1-2 çalışmasıdır³⁸.

CNTO 2476 umbilikal kaynaklı kök hücrelerini kullanan bir yöntemdir. Kök hücreler dışarıdan yaklaşımla, mikrokater ve endoskop yardımıyla subretinal olarak enjekte edilirler. Faz 1-2 çalışması coğrafik atrofisi olan hastalarda hâlen devam etmektedir³⁹.

SONUÇ

Günümüzde YBMD tedavisinde çalışma aşamaları tamamlanmış, etkinliği kanıtlanmış, güvenle kullanılabilen en güncel tedavi seçeneği Anti-VEGF ilaçlardır. Aylık enjeksiyon dışındaki üç aylık aylık enjeksiyon ile yükleme tedavisi sonrası enjeksiyon aralıklarının uzatıldığı tedavi modaliteleri denense de en iyi sonuçların yine aylık enjeksiyon tedavileri ile alınması bugün pratikte bir çok oftalmoloğun bu uygulamayı tercih etmesine neden olmaktadır. Ancak aylık enjeksiyon uygulaması komplikasyon risklerinin yanı sıra hastaları sık takip etme gerekliliği nedeniyle hasta uyumunu azaltmaktadır. Etkinlik bakımından ele alındığında çalışmalardan ve klinik uygulamalardan elde edilen sonuçlar hâlen yüz güldürücü sonuçlar olmaktan uzak olup, bu tedaviler ile ancak ciddi görme kayıplarının kontrol altına alınması olası olabilmektedir.

Gelecekte eksudatif tip YBMD tedavisinde, farklı mekanizmalı ilaçların kombinasyonunu içeren sürekli salınım sistemleri ile bu hastalık büyük oranda durdurulacağı ön görülmektedir. Kuru tip YBMD tedavisindeki umut yalnızca hastalığı durdurmak değil aynı zamanda fotoreseptör fonksiyonunun kazandırılmasını sağlamaktır. Çok uzun yol kat edilmesi gerekse de hastalığın her iki tipi için de gelecek vaad eden çok fazla tedavi seçeneği geliştirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ratnapriya R, Chew EY. Age-related macular degeneration-clinical review and genetics update. *Clin Genet* 2013;84:160-6. <http://dx.doi.org/10.1111/cge.12206>
2. Singer M. Advances in the management of macular degeneration. *F1000Prime Rep* 2014;6:29. <http://dx.doi.org/10.12703/P6-29>
3. Bowes RC, Farsiu S, Toth CA, Klingeborn M. Dry age-related macular degeneration: mechanisms, therapeutic targets, and imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(14):68-80. <http://dx.doi.org/10.1167/iops.13-12757>
4. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep* 2006;58(3):353-63.
5. Sönmez M. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun tedavisinde anti-VEGF'lerin etkinliği. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2013;6(2):15-23.

6. Aslankara H, Aydın R, Yaman A, et al. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda pegaptanib sodyum enjeksiyonu. *Retina Vitreus* 2009;17(1):19-22.
7. Koçak N, Aslankara H, Türüthan D, Kaynak S. İlk üç doz sonrası stabilizasyon oranları açısından ranibizumab ve pegaptanib sodyum monoterapilerinin karşılaştırılması. *TJO* 2012;42(3):211-215. <http://dx.doi.org/10.4274/tjo.42.42714>
8. Yılmaz İ, Özkaya A, Alkin Z, et al. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında intravitreal bevacizumab tedavisinin sonuçları. *Yeni Tıp Dergisi* 2015;32:90-92.
9. Özdek Ş, Doğuizi S. Eksudatif tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda tedaviye ranibizumab ile başlayıp bevacizumab ile devam edildiğinde görme keskinliğindeki değişim sürdürülebilir mi? *Retina-Vitreus* 2014;22(1):10-14.
10. Özkaya A, Alkin Z, Karaküçük Y, et al. Dönüşümlü olarak kullanılan anti-VEGF ilaçlarla yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tedavisi sonuçları 2014;22(2):99-102.
11. Karaca U, Durukan AH, Erduman FC, et al. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab tedavi sonuçlarımız. *TJO* 2012;42(1):25-29. <http://dx.doi.org/10.4274/tjo.42.46036>
12. Didem Şahin D, Şahin A, Aksoy A, et al. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun etkinliği. *Cukurova Med J* 2015; 40(4): 757-765 <http://dx.doi.org/10.17826/cutf.99619>
13. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.10.018>
14. 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. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa054481>
15. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.006>
16. Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Martin OF, Maguire MG. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: Two-year results. *Ophthalmology* 2012;119:1388-98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.03.053>
17. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. IVAN study investigators Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1258-67. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61501-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61501-9)
18. Querques G, Capuano V, Frascio P, et al. Emerging therapeutic options in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 2015;53:194-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000379754>
19. Tolentino MJ, Dennick A, John E, et al. Drugs in Phase II clinical trials for the treatment of age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs* 2015;24:183-99. <http://dx.doi.org/10.1517/13543784.2015.961601>
20. Campochiaro PA, Channa R, Berger BB, et al. Treatment of diabetic macular edema with a designed ankyrin repeat protein that binds vascular endothelial growth factor: a phase I/II study. *Am J Ophthalmol* 2013;155:697-704. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2012.09.032>
21. Connolly B, Desai A, Garcia CA, et al. Squalamine lactate for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19:381-91.
22. Pecun PE, Kaiser PK. Current phase 1/2 research for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:188-93. <http://dx.doi.org/10.1097/ICU.0000000000000147>
23. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1439-52. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 2008;126:1251. <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.119.10.1439>
24. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein+ Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration: The Age-Related Eye Disease 2 (AREDS) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013;309:2005-15. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.4997>
25. Rhee KD, Nusinowitz S, Chao K, et al. CNTF-mediated protection of photoreceptors requires initial activation of the cytokine receptor gp130 in Müller glial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:E4520-9. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1303604110>
26. Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS, et al. Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:6241-5. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1018987108>
27. Leung E, Landa G. Update on current and future novel therapies for dry age-related macular degeneration. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:565-79. <http://dx.doi.org/10.1586/17512433.2013.829645>
28. Ding J, Lin J, Mace BE, et al. Targeting age-related macular degeneration with Alzheimer's disease based immunotherapies: anti-amyloid-beta antibody attenuates pathologies in an age-related macular degeneration mouse model. *Vision Res* 2008;48:339-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2007.07.025>
29. Landa G, Butovsky O, Shoshani J, et al. Weekly vaccination with Copaxone (glatiramer acetate) as a potential therapy for dry age-related macular degeneration. *Curr Eye Res* 2008;33:1011-3. <http://dx.doi.org/10.1080/02713680802484637>
30. Kalariya NM, Ramana KV, Srivastava SK, et al. Carotenoid derived aldehydes-induced oxidative stress causes apoptotic cell death in human retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 2008;86:70-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2007.09.010>
31. Bandello F, Preziosa C, Querques G, et al. Update of intravitreal steroids for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmic Res* 2014;52:89-96. <http://dx.doi.org/10.1159/000362764>
32. Weber BH, Charbel Issa P, Pauly D, et al. The role of the complement system in age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:133-8.
33. Charbel Issa P, Chong NV, Scholl HP. The significance of the complement system for the pathogenesis of age-related macular degeneration: current evidence and translation into clinical application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:163-74. <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-010-1568-6>
34. Yehoshua Z, de Amorim Garcia Filho CA, Nunes RP, et al. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study. *Ophthalmology* 2014;121:693-701. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.09.044>
35. Mata NL, Lichter JB, Vogel R, et al. Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33:498-507. <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e318265801d>
36. Kubota R, Boman NL, David R, et al. Safety and effect on rod function of ACU-4429, a novel small-molecule visual cycle modulator. *Retina* 2012;32:183-8. <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e318217369e>
37. Lu B, Malcuit C, Wang S, et al. Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration. *Stem Cells* 2009;27:2126-35. <http://dx.doi.org/10.1002/stem.149>
38. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet* 2015;385:509-16. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61376-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61376-3)
39. Hariri A, Nittala MG, Sadda SR. Outer retinal tubulation as a predictor of the enlargement amount of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122:407-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.035>