



Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda İntravitreal Anti-Vasküler Endotel Büyüme Faktörü Tedavisine Hastaların Uyumunu Etkileyen Faktörler

Factors Affecting Compliance to Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Patients with Age-Related Macular Degeneration

Onur Polat*, Sibel İnan**, Serkan Özcan***, Mustafa Doğan**, Tuncay Küsbeci***, Güliz Fatma Yavaş****, Ümit Übeyt İnan**

*Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye

**Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

***Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

****Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda (YBMD), intravitreal anti-vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) tedavisi uygulanan hastaların tedaviye uyumlarını etkileyen faktörlerin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Yaş tip YBMD nedeniyle ranibizumab tedavisi önerilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Tedavi rejimi üç ardışık aylık enjeksiyonu takiben aylık kontrollerde gerektiğinde (pro re nata, PRN) ek enjeksiyonlar şeklinde idi. Hastaların demografik ve oküler özellikleri kaydedildi. Hastalar, tedaviye tam uyum gösterenler ve ilk 3 ardışık enjeksiyon veya sonrasında uygulanan aylık kontrollere yeterli uyum gösteremeyenler şeklinde 2 grupta sınıflandırıldı. Tüm hastalar telefonla arandı. Tedavi devamlılığında etkili faktörler sorgulandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 314 hastanın (160 kadın, 154 erkek) yaş ortalaması 71,6±9,1 yıldır. İki yüz kırk altı hasta (%78,3) 3 ay ardışık aylık enjeksiyon tedavisini tamamladı. İlk üç aylık tedaviye tam uyum gösterenlerden 57 hasta (%18,2) 1 yıllık takipte uyum göstermede başarısız oldular. Hastaların %39,8'u 1 yıl boyunca PRN rejimi ile intravitreal ranibizumab enjeksiyonu tedavisine tam uyum gösteremedi. İlk başvuru anında görme keskinliğinin daha iyi olması, lezyon boyutunun daha küçük olması, ikametinin daha yakın olması, eğitim, sosyokültürel düzey ve maddi durumun daha iyi olması hasta uyumunu olumlu etkileyen faktörler olarak belirlendi. Hasta uyumsuzluğunun en temel nedenleri arasında enjeksiyon korkusu, tedavinin faydalı olacağına inanmama, maddi imkansızlık, tedaviye başka ilde devam etme ve sistemik sağlık sorunları olarak saptanmıştır.

Sonuç: Yaş tip YBMD olan olgularda tedaviye uyumu etkileyebilecek faktörlerin belirlenerek hasta ve yakınlarının bilinçlendirilmesi ile birlikte hastaların tedaviye uyum ve anti-VEGF tedavi başarı oranları artırılabilir.

Anahtar Kelimeler: Hasta uyumu, intravitreal enjeksiyon, ranibizumab, tedavi, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

Abstract

Objectives: To determine factors influencing compliance in patients with neovascular age-related macular degeneration (n-AMD) undergoing intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy.

Materials and Methods: The files of n-AMD patients recommended treatment with ranibizumab were reviewed retrospectively. The treatment regimen was 3 consecutive monthly injections followed by monthly follow-up with intravitreal injections as needed (pro re nata, PRN). Demographic and ocular characteristics were recorded. The patients were categorized into 2 groups: full compliance to treatment, or incomplete loading schedule and/or irregular maintenance treatment. All patients were interviewed by phone about factors affecting continuation of treatment.

Results: Mean age of the 314 patients (160 female, 154 male) included in the study was 71.6±9.1 years. A total of 246 patients (78.3%) could complete 3 consecutive injections at 1-month intervals after the start of treatment; 57 patients (18.2%) did not attend monthly follow-up during the 1-year follow-up period following the 3 consecutive monthly injections. Overall, 39.8% of the patients were not able to fully comply with the ranibizumab treatment by PRN regimen for 1 year. Better visual acuity at baseline, smaller lesion size,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Onur Polat, Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye
Tel.: +90 542 414 10 16 E-posta: dr_onurpolatt@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3105-8139

Geliş Tarihi/Received: 01.05.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.06.2016

living closer to the hospital, higher education and sociocultural level, and better financial status were determined as factors affecting patient compliance. The most frequent reasons to discontinue treatment were fear of injection, disbelief in the benefit of the treatment, financial limitations, continuation of treatment at another center, and comorbid systemic diseases.

Conclusion: Patient compliance and success rates of anti-VEGF therapy may be increased by determining the factors affecting patient compliance and raising awareness about n-AMD among patients and their relatives.

Keywords: Patient compliance, intravitreal injection, ranibizumab, treatment, age-related macular degeneration

Giriş

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), retinapigment epiteli, Bruch membranı ve koryokapillarisin ilerleyici ve dejeneratif bir hastalığıdır. Altmış beş yaş ve üzeri kişilerde santral görme kaybının en sık nedenidir.¹ Özellikle gelişmiş toplumlarda yaşlı nüfusun artması nedeniyle YBMD insidansı artış göstermekte ve bu da günümüzde önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır.² Yaş tip YBMD, hastaların işe yarar görmelerini çok kısa sürede kaybetmelerine, günlük yaşantı ve ihtiyaçlarını gidermede olumsuz etkilenmelerine neden olabildiğinden, bu tipin tedavisine yönelik birçok çalışma yapılmıştır ve halen de araştırmalar sürmektedir.^{3,4,5,6}

Yaş tip YBMD patogenezinde altta yatan temel faktör koroid tabakada yeni damarların oluşmasıdır.³ Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitör tedavisinin klinik uygulamaya girmesi ile birlikte yaş tip YBMD prognozu dramatik bir şekilde değişmiştir. YBMD üzerine yapılan randomize klinik çalışmalar ile plasebo grubuna göre ranibizumab tedavisi alan hastalarda belirgin bir iyileşme olduğu gösterilmekte ve ranibizumab tedavisinin en efektif görsel sonuçlar alınabilmesi için aylık uygulanması önerilmektedir.^{4,5,6} Ancak aylık enjeksiyon tedavisine alternatif olarak klinik pratikte daha uygulanabilir olması nedeni ile ilk 3 ay intravitreal enjeksiyonun aylık yükleme dozu sonrası hastanın görme keskinliği, optik kohorens tomografi (OKT) ve fundus flöresein anjiyografi (FFA) bulgularına göre gerektiği durumlarda enjeksiyon yapılması rejimi birçok retina kliniği tarafından tercih edilmektedir.^{7,8,9,10,11,12,13} Her ay klinik durumlarına göre gerek enjeksiyon gerekse de kontroller nedeniyle hastaneye gitme mecburiyeti hasta uyumunu çeşitli nedenlerle etkilemekte ve dolayısıyla tedavi başarısını ve sonuçlarını etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı, yaş tip YBMD tanısı alıp ranibizumab tedavisi önerilen hastaların, tedaviye uyum oranlarını, takip ve tedaviye uyumlarını etkileyen faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde Şubat 2009 - Şubat 2012 yılları arasında muayene olan ve yaş tip YBMD tanısı konulan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu (IVRE) tedavisi önerilen ve tedavi rejimi ve süresi anlatılarak onayları alınan 314 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun şekilde düzenlendi ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (2013/4 karar no: 42) onay alındı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek onamaları alındı.

Hastalara YBMD tanısı klinik bulgular, OKT ve FFA bulguları ile konuldu. Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK), Erken Diyabetik Retinopati Çalışması Tedavisi eşeli ile değerlendirildi. Tüm hastalara ilk 3 enjeksiyonun zorunlu, daha sonra gerektiğçe enjeksiyonların tekrarlanacağı ve aylık kontrollerin olacağı anlatıldı. Kontrollerde her hastaya oftalmolojik muayene ve OKT görüntüleme uygulanmakta, FFA ise sadece gerekli görülür ise yapılmakta idi. Tedavi rejimi üç ardışık aylık enjeksiyonu takiben OKT ve görme keskinliği bulgularına göre gerekli olduğunda yapılan ek enjeksiyonlar şeklinde idi.

Hastaların demografik özellikleri ve oküler özellikleri kaydedildi. Tanı anından itibaren 1 yıl boyunca tedavi ve kontrol randevularına devam eden hasta sayısı ile tedavi ve takiplerde başarısızlık nedenleri sorgulandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar telefonla aranarak ve hastalara veya yakınlarına önceden belirlenmiş sorular yöneltilerek tedaviye uyumda etkili olabilecek faktörler araştırılarak istatistiksel analizi yapıldı (Tablo 1). Telefonla iletişim kurulamayan veya dosya bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar IVRE tedavisine ve verilen kontrol randevularına 1 yıl boyunca gösterdikleri uyuma göre 2 grupta incelendi. Yaş tip YBMD tanısı sonrası ardışık 3 IVRE tedavisi düzenli uygulanan ve sonrasında 1 yıl boyunca takiplerine düzenli devam eden hastalar "uyumlu Grup" (Grup 1), ardışık 3 IVRE tedavisini düzenli alamayan veya sonrasında 1 yıl boyunca takiplerine düzenli devam edemeyen hastalar "uyumsuz grup" (Grup 2) olarak değerlendirildi. Ayrıca Grup 2'de incelenen hastalar kendi aralarında üç ay ardışık aylık IVRE tedavisini tamamlayıp daha sonraki 1 yıllık takip ve tedavilerini tamamlayamayan hastalar (Grup 2a) ve üç ay ardışık aylık IVRE tedavisi dahil 1 yıllık takip ve tedavilerini tamamlamada başarısız olan hastalar (Grup 2b) olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler, istatistiksel paket programı (SPSS for Windows, version 18.0, SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak

Tablo 1. Hastalara yöneltilen sorular	
Yaş	YBMD saptanan göz (taraf)
Eğitim seviyesi	Semptomların süresi
Çalışma durumu-iş	YBMD için öncesinde tedavi öyküsü
İkamet	İntravitreal enjeksiyon zamanı ve süresi
Eşlik eden sistemik hastalık	İzlem ve tedavi süresi
Refakatçi sayısı	Uyumsuzluk nedenleri
Enjeksiyon korkusu	YBMD bilinç düzeyi
YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu	

bilgisayara kaydedildi. Hasta uyumunda etkili olan datalar nitel veriler olduğundan ve gruplandırıldığından ki-kare testi ve ki-kare otomatik etkileşim dedektörü (CHAID) analizi kullanıldı. P değeri 0,05 altı değerler anlamlı kabul edildi. Uyuma etkili olabilecek faktörler ile uyum arasındaki korelasyon Cramer's V analizi ile değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 314 hastanın yaş ortalaması $71,6 \pm 9,1$ yıldır. Hastaların 160'ı kadın 154'ü erkek idi. Ardışık 3 doz IVRE tedavisini başarıyla tamamlayan ve sonrasında 1 yıl süresince kontrollerine düzenli devam eden (Grup 1) hasta sayısı 189 (%60,2) iken 125 (%39,8) hasta ise takip ve tedaviye uyumda yetersiz idi (Grup 2). Grup 2'nin alt analizinde 1 yıl takip sürelerinde uyum sağlanmamış olmasına rağmen tanı sonrası ardışık 3 ay IVRE tedavisini düzenli tamamlayan hasta sayısı (Grup 2a) 57 (%18,2) iken, ardışık 3 ay IVRE tedavisi dahil takip ve tedavilerine uyum sağlayamayan (Grup 2b) hasta sayısı 68 (%21,6) idi. Buna göre 246 hasta (%78,3) 3 ay ardışık aylık IVRE tedavisini düzenli tamamladı. Ancak bu hastaların 57'si (%18,2) ardışık 3 IVRE tedavisi sonrası kontrollerine düzenli gelemedi. Tedavi ve takiplerine tam uyum sağlayabilen hasta sayısı 189 (%60,2) idi (Şekil 1, 2).

	r	p
Hasta gözde DEİGK artma ya da azalma olması	0,431	<0,001
Etkilenen gözün tanı anında DEİGK düzeyi	-0,223	<0,001
İkamet (hastaneye olan mesafe)	-0,227	<0,001
Eğitim durumu	0,217	<0,001
Yaş	-0,176	0,002
Maddi durum	0,156	0,006
Enjeksiyon korkusu	-0,141	0,013
Koroid neovaskülarizasyon lezyon boyutu	-0,131	0,020
Emeklilik durumu	0,117	0,041
Tanı durumu (eski tanı/yeni tanı)	-0,047	0,405
Tedavi durumu	0,045	0,427
Taraf (sağ/sol)	0,036	0,528
Cinsiyet	-0,022	0,697
Diğer gözün tanı anında DEİGK düzeyi	-0,019	0,734
Eşlik eden sistemik hastalık	0,010	0,865

DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği

Hasta grubu	Son GK artan	Son GK azalan	Son GK değişmeyen
Uyum (+)	95 (%50,3)	70 (%37)	24 (%12,7)
Uyum (-)	38 (%30,4)	16 (%12,8)	71 (%56,8)

GK: Görme keskinliği

Hasta ve/veya hasta yakınlarının telefonda kendilerine yöneltilen sorulara verdikleri cevaplardan elde edilen verilere göre yapılan korelasyon analizinde hastaların tedavi sonrası görme keskinliğinde artma ya da azalma olması, tanı anında etkilenen gözün görme keskinliği değeri, ikamet ettikleri bölgenin hastanemize olan uzaklığı, eğitim ve sosyo-kültürel düzeyi, yaş, ekonomik durum, enjeksiyon korkusu, FFA ile saptanan koroid neovaskülarizasyon lezyon boyutu ve emeklilik durumu ile hastaların 1 yıllık takip ve IVRE tedavisine uyumları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p < 0,05$). Hastaların eskiden ya da yeni tanı almış olmaları, öncesinde yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalığı için tanı veya tedavi almış olma durumları, çalışmaya alınmayan diğer gözün tanı anında görme keskinliği seviyesi, tutulan göz tarafı ve sayısı, cinsiyeti ve çalışma durumu ile 1 yıllık takip ve IVRE tedavisine uyumları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 2).

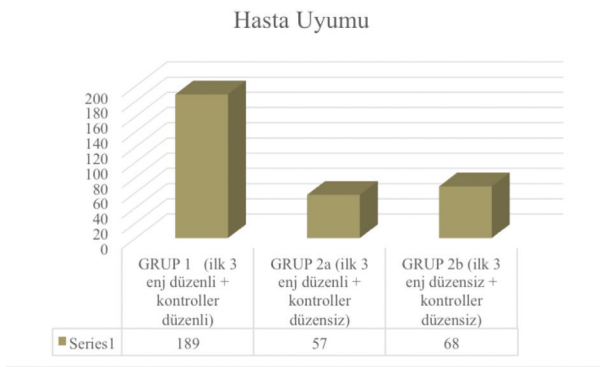
CHAID analizi ile verilerin değerlendirilmesi sonucu hastaların 1 yıl boyunca takip ve tedavi uyumunda etkili olabilecek en önemli faktör hastaların görme keskinliği açısından tedaviye verdikleri cevap olarak belirlendi. Buna göre tedavi sonrası görme keskinliği değerleri artan veya azalan hastaların uyum oranı yüksek saptanırken görme keskinliği değişmeyen hastaların uyumu üzerine tek başına olumlu etkisi gözlenmedi (Tablo 3). CHAID analizinin 2. basamağında tedavi sonrası görme keskinliği değerleri artan veya azalan hasta grubunda uyuma etkili olan en önemli faktörün tanı anındaki görme keskinliği düzeyi olarak saptandı. Bu grup içinde tanı anında görme keskinliği değerleri 20/40 ve daha iyi olan hastaların uyum oranı en yüksek saptandı (Tablo 4). CHAID analizinin 3. basamağında görme keskinliği değerleri 20/40 ve daha iyi olan hastaların oluşturduğu grupta ise uyuma etki edebilecek faktör, hastaların ikamet durumu oldu. Hastaların tedavi merkezine olan uzaklıkları azaldıkça uyum oranlarının artmakta olduğu saptandı.

Yaş tip YBMD tanısı konulan ve önerilen IVRE tedavisine ve 1 yıllık takiplerde hastaların başarısız olmalarında sundukları neden sayısı 1-4 arasında değişmekte idi. Takip ve tedaviye uyumda başarısız olan 125 hastanın belirttikleri 232 neden arasında en sık karşımıza intravitreal enjeksiyon korkusu (%29,6) çıkmakta idi. İntravitreal enjeksiyon korkusunu sırasıyla tedavinin faydalı olacağına inanmama/kaderine boyun eğme (%21,6), maddi imkansızlık (%20,8), başka ilde ikamet

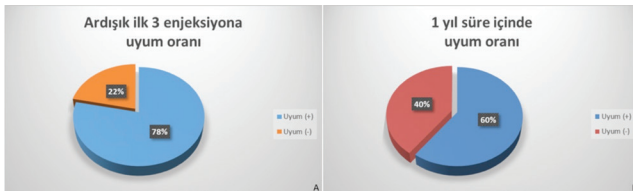
	Hasta sayısı (%)	
Görme keskinliği düzeyi	Uyum (+)	Uyum (-)
<20/640	24 (%77,4)	7 (%22,6)
20/640-20/125	77 (%74,0)	27 (%26,0)
20/100-20/50	41 (%66,1)	21 (%33,9)
>20/40	23 (%100)	0 (%0)

veya tedaviye başka ilde devam etme (%20), eşlik eden sistemik hastalıklar (%18,4), poliklinik veya ameliyathane şartlarından memnuniyetsizlik (%17,6), hastaneye gelmelerinde kendilerine yardımcı olacak yakınlarının olmaması veya zaman bulamaması (%16) ve yaşlılık nedeni ile gelip gitmenin zor gelmesi (%16) takip etmekte idi (Şekil 3).

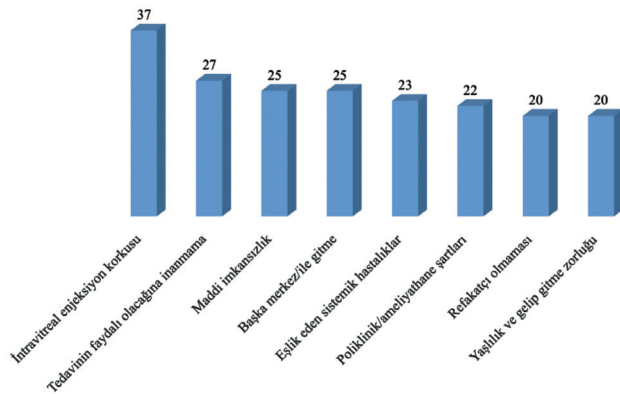
Daha nadir sebepleri incelediğimizde; 7 hasta (%5,6) IVRE tedavisi sonrası görme seviyelerinde artış ve görsel şikayetlerinde azalma saptadıklarından dolayı takiplerini bıraktı ancak tekrar görme seviyelerinde düşme ve görsel şikayetlerinde artış olması nedeni ile 5'i ortalama 6 ay sonra tekrar tarafımıza başvurmak zorunda kaldı. Altı hasta (%4,8) 1 yıllık takip süresinde ölüm nedeni ile takiplere devam edemedi. Ölüm nedenlerini



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplara göre dağılımı



Şekil 2. Ardışık ilk 3 ardışık intravitreal ranibizumab enjeksiyonuna hastaların gösterdiği uyum oranları (A). Elli yedi hastanın ilk 3 enjeksiyona uyum göstermelerine rağmen sonrasında 1 yıl takip ve tedavi süresi içinde yeterince uyum gösterememeleri sonucu saptanan uyum oranları (B)



Şekil 3. Yeterli uyum gösteremeyen hastaların belirttikleri sebepler

incelediğimizde 3'ü serebrovasküler olay, 2'si kalp krizi, 1'i de trafik kazası idi. Altı hasta (%4,8) işlerinden vakit bulamamaları, 5 hasta (%4) eşinin hasta ya da yatağa bağımlı olması nedeniyle onların bakımlarından zaman bulamamaları, 4 hasta (%3,2) randevu tarihinden kısa zaman önce geçirmiş oldukları trafik kazaları sonucu ve 3 hasta (%2,4) kış şartlarının ağır geçmesi nedeni ile takiplerine düzenli gelemedi.

Tartışma

Çalışmamızda yaş tip YBMD hastalarının kayda değer bir kısmında YBMD tedavisine ve takip protokolüne yeterince uyum gösteremedikleri saptandı. Ayrıca hastaların tedaviye devam etmesinde en etkili faktörlerin tedavi ile görme keskinliklerinde gözlenen değişiklik, tanı anında hasta gözünde saptanan görme keskinliği düzeyi ve tedavi merkezine olan mesafe olarak belirlendi.

Yaş tip YBMD hastalarında günümüzde standart tedavi modalitesi konumuna gelen anti-VEGF tedavisi ile anjiyogenezin kontrolü yeni damarların büyümesini durdurarak makülada daha fazla hasarı önlemekte ve görmeyi stabilize etmektedir. Ancak altta yatan patoloji devam ettiğinden anjiyogenezin kontrolü için anti-VEGF enjeksiyonların da devamı ve tekrarı gerekmektedir. Klinik çalışmalarda çalışma protokolüne uyan hastaların uzun dönem sonuçları verilmektedir ve başarılı tedavi sonuçları çıkmaktadır.^{4,5,6} Ancak tüm dünyada klinik pratik uygulamalarında klinik çalışmalarda yapılan aylık enjeksiyonlardan farklı olarak ilk 3 enjeksiyon sonrası aylık takip ve gerekli durumlarda ek enjeksiyonlar rejimi daha yaygın kullanılmaktadır. Ek enjeksiyon gereksinimi için kontrollerde saptanan görme keskinliği değişimini kriter alan uygulamalar olduğu gibi, stabilizasyon kriterini kullanan klinikler de bulunmaktadır. Buna göre, son 3 takipte görme ve anatomi daha fazla düzelmeyorsa tedavi askıya alınmakta ve nüks durumunda tekrar tedavi başlanarak yine stabilizasyon kriterine göre tedaviye devam edilmektedir.^{7,8,9,10,11,12,13} Pratik klinik uygulamalarda hastaların aylık kontrollere devam etme gerekliliği olduğu için gerek hastaların tedavilere uyum sınırlarını zorlayan faktörlere, gerekse de hastaların hastalık ve tedavi konusundaki bilinç düzeyine bağlı olarak tedaviye uyum oranları farklılık gösterebilmektedir. Anti-VEGF tedavisi YBMD hastaları için umut olmuş iken tekrarlanan göz içi enjeksiyonların zorunluluğu tedavinin başarı ile yürütülmesini zorlaştırmaktadır. Bu durum tedavi etkinliğini ve sonuçlarını etkilemektedir.

Yaş tip YBMD tedavisinde intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu uygulamalarında sık ve tekrarlayan enjeksiyonlar nedeni ile hastaların tedavi protokolüne uyumunun yeterli olup olmadığı literatürde yeterince irdelenmemiştir. İnceleyebildiğimiz kadarıyla ülkemizde henüz araştırılmayan bu konu ile ilgili yurt dışında yapılan az sayıda çalışmada daha çok hastaların tedaviyi bırakma nedenleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Droegge ve ark.¹⁴ gerçek yaşam koşullarında YBMD'de anti-VEGF tedavisine uyumda etkili faktör ve problemleri incelemiş ve uyum oranını %81,1 saptamışlardır. Takip ve tedaviye devam edememe nedenleri arasında tedaviden fayda görememe,

eşlik eden ciddi sistemik problemler, başka merkezde tedaviye devam etme, tedaviyi reddetme ve ölüm bildirilmiştir. Ayrıca çalışmamızla benzer şekilde hastaneye olan mesafe ile refakatçi gerekliliği hastaların uyumunu zorlayan faktörler arasında bulunmuştur. Benzer amaçlı planlanan başka bir çalışmada tedavinin stabilizasyon aşamasında uyum oranının %90'dan fazla olduğu ve idame fazında ise bu oranın %63,2 saptandığı bildirilmiştir. Hasta uyumunun tedavinin süresine, diğer gözün görme keskinliği derecesine, hasta olan gözde uygulanan başlangıç tedavisinin fonksiyonel sonuçlarına bağlı olduğu tespit edilmiştir.¹⁵ Vaze ve ark.¹⁶ yapmış oldukları çalışmada IVRE tedavisine devam edilmeme nedenleri araştırılmış ve %42,3 oranında hastaların tedaviye devam etmediklerini saptamışlardır. Sebepler arasında doktorun tedaviyi sonlandırması, yoğun kontroller, katılım ve takibin zor olması, maddi imkansızlık, ağrı, tedavinin faydalı olacağına inanmama ve eşlik eden sistemik hastalıklar nedeniyle tedavinin devamını reddetmesi gösterilmiştir. Diğer nedenler arasında başka merkezde tedaviye devam etme ve ölüm nedeni ile tedaviye devam edememe gösterilmiştir.

Literatürde hastaların intravitreal enjeksiyon tedavisine ve takiplere uyumu etkileyebilecek faktörlerin yanı sıra, intravitreal enjeksiyon tedavisinin etkinliği üzerine yapılan bazı çalışmalarda alt başlık halinde bazı hastaların tedaviyi bırakma ve sonlandırma nedenleri incelenmiştir.^{8,17,18} Bu çalışmalarda tedaviyi bırakma veya takiplere devam etmeme oranları %4,2, %8,1 ve %14,2 saptanmıştır. Diğer çalışmalar da göz önüne alındığında tedaviye uyumsuzluk veya tedaviyi bırakma oranlarının literatürde %4,2 ile %42,3 arasında olduğu görülmektedir. Hastaların uyum oranlarının çalışmalar arası farklılık göstermesi hasta popülasyonların sahip olduğu sosyal ve maddi imkanlar ve sosyo-kültürel farklılığından, çalışmalar arası metodoloji ve takip süresi farklılıklardan kaynaklanabilir.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak sadece tedaviyi bırakan veya yeterli uyum gösteremeyen hastaların özellikleri değil, aynı zamanda tedavi ve takiplere yeterli uyum gösteren hastaların da özellikleri incelenerek IVRE tedavisine uyumda olumlu veya olumsuz etkili olabilecek tüm faktörler incelenmeye çalışılmış ve hasta uyumunu arttırmaya yönelik çözümler aranmıştır.

Gelişmiş ülkelerde hastaların maddi imkanları, eğitim, sosyokültürel değerleri, hastalık bilinç düzeyleri ve tedaviye ulaşma imkanları, gelişmekte olan veya gelişmemiş ülkelere göre daha iyi seviyelerde iken yaş ilerledikçe toplumda yalnız yaşamaya eğilim toplum yapısı nedeni ile gelişmiş ülkelerde daha yüksek seviyelerde gözlenmektedir. Bu da hasta uyumunda etkili olabilecek faktörlerin ülkeden ülkeye farklılıklar göstermesine neden olmaktadır. Hasta uyumunda etkili olabilen faktörlerin olumlu yönde düzeltilebilmesi için başta göz hekimleri olmak üzere diğer sağlık çalışanlarına, hastaların kendilerine ve yakınlarına ve de sağlık politikalarını yöneten otoritelere önemli görevler düşmektedir. Örneğin; çalışmamızda 1 yıllık tedavi ve takipte yeterli uyum gösteremeyen hastaların belirttikleri nedenler arasında en sık enjeksiyon fobisi ve tedaviden

beklenen faydayı görememe tespit edilmiştir. Burada özellikle göz hekimlerine hastaları, YBMD patogenezi, seyri, tedavisi ve tedaviden beklenmesi gereken yanıtlar hakkında yeterince bilinçlendirmek gibi önemli bir görev düşmektedir.

Ülkemizde sağlık sigortası olan hastalar ranibizumab ücretinin belli bir miktarını ödemek zorundadırlar. Bunun yanında ulaşım maliyetinin yüksek olması maddi imkanları sınırlı olan hastalarda ve yakınlarında ciddi bir problem haline gelebilmektedir. Hasta yoğunluğu nedeni ile poliklinik ve ameliyathanede hastalara ayrılabilen zaman minimum düzeylere inmektedir. Bu hastaların takip ve tedaviye uyumunu olumlu yönde etkilemesini sağlayacak politikaların geliştirilmesinde önemli adımların atılması gerekmektedir.

YBMD doğası itibarı ile daha çok ileri yaş grubu hastalarda ortaya çıkmaktadır. Birçok YBMD hastasında eşlik eden sistemik hastalık bulunmaktadır. Çalışmamızda bu oran %74,3 idi. Oranlara baktığımızda yeterli uyum gösteremeyen hastaların %73,7'sinde, uyum gösteren hastaların ise %74,6'sında sistemik hastalık mevcut idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da bu yaş grubu hastalarda yeterli uyum gösteremeyen hastaların önemli bir kısmı eşlik eden sistemik hastalıklarını sebep olarak göstermektedir. Burada da yine YBMD'nin hastalara her yönü ile anlatılması açısından göz hekimlerine ve göz muayenelerini de aksatmamaları, aksi halde görme keskinliklerinin ciddi düzeyde tehlikeye gireceği veya YBMD tedavisinde geç kalınabileceği gibi hastalara bilgi verilmesi yönünden aile hekimlerine önemli sorumluluklar düşmektedir.

Hastaların uyumu üzerinde etkili olabilecek faktörlerin istatistiksel incelenmesinde en önemli faktörün hasta olan gözde tedavi ile son DEİGK'nin artması veya azalma olması dikkat çekicidir. Bu sonuç tedaviye uyumun yüksek olduğu hastalarda görsel başarının daha iyi olduğunu göstermektedir ve beklenen bir durumdur. Ancak son DEİGK'de azalması olan hastanın takip ve tedaviye olan uyumu üzerinde muhtemel gözünü kaybetme korkusu olumlu etki oluşturmaktadır. Başarılı görsel sonuçlar için uyum gerekli ancak yeterli koşul değildir. Nitekim çalışmamızda tedavi ile görme keskinliği artmış olmasına rağmen yeterli uyum gösterememiş hasta grubu saptandı. Ayrıca yeterli uyum olmasına rağmen hastalığın şiddeti ve direnci gibi görsel başarıyı zorlayan faktörler olabilir. Bu aşamada hasta bilinç düzeyi yükselttilerek hasta uyumunun daha da arttırılabileceği açıktır. Bir diğer önemli faktör olan tanı anında hasta gözde gözlenen DEİGK ile uyumun ters orantılı olması da, tanı anında daha az gören hastaların tedavi ve aylık takiplerde daha uyumlu olduğunu göstermektedir. Bu duruma da yine gözünü kaybetme korkusu neden olmuş olabilir. Çalışmamızda irdelemeye çalıştığımız faktörlere ek olarak etkili olabilecek tüm faktörleri ve nedenlerini daha geniş serili çalışmalar ile irdelemek hastaların intravitreal enjeksiyonu tedavisine uyum oranını arttırmaya yardımcı olabilir.

Çalışmamızın zayıf yönleri retrospektif olması ve telefonla sorulan sorulara verilen cevapların subjektif olmasıdır. Verilen cevaplarda eksiklik veya yanlışlık olması ihtimal dahilindedir.

Sonuç

Sonuç olarak yaş tip YBMD olan ve IVRE önerilen olgularda, başlangıçta tedavinin kabul edilmesi ve uyumdaki oran nispeten yüksek görünmesine rağmen, bu hastaların kayda değer bir kısmı belirtilen nedenlerden dolayı 1 yıllık takip süresi içinde tedavi şemasına tam uyum gösterememekteyiz. Çalışmamız bununla birlikte YBMD olgularında intravitreal enjeksiyon tedavisinin yaygınlaşmaya başladığı yıllara aittir. Sonraki yıllarda hastaların tedaviye uyum konusunda gösterdikleri davranış özellikleri değişmiş olabilir. Kliniğimizde bu çalışmanın yapıldığı yıllardan sonra hasta davranışının nasıl değiştiği konusunda bir araştırma güncel olarak yürütülmektedir. Yaş tip YBMD olgularında tedaviye uyumu etkileyebilecek faktörlerin belirlenerek hasta ve yakınlarının bilinçlendirilmesi ile birlikte hastaların tedaviye uyum ve tedavi başarı oranları artırılabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun şekilde düzenlendi ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (2013/4 karar no: 42) onay alındı.

Hasta Onayı: Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek onamları alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Onur Polat, Sibel İnan, Serkan Özcan, Konsept: Onur Polat, Sibel İnan, Serkan Özcan, Mustafa Doğan, Tuncay Küsbeci, Güliz Fatma Yavaş, Ümit Übeyt İnan, Dizayn: Onur Polat, Serkan Özcan, Mustafa Doğan, Ümit Übeyt İnan, Veri Toplama veya İşleme: Onur Polat, Sibel İnan, Serkan Özcan, Güliz Fatma Yavaş, Analiz veya Yorumlama: Tuncay Küsbeci, Güliz Fatma Yavaş, Ümit Übeyt İnan, Literatür Arama: Sibel İnan, Serkan Özcan, Mustafa Doğan, Yazan: Onur Polat, Güliz Fatma Yavaş, Ümit Übeyt İnan.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Muñoz B, Friedman DS, Kempen J, Taylor HR, Mitchell P; Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:477-485.
- Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Chia EM, Smith W, Cumming RG, Mitchell P. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114:92-98.

- Seregard S, Algvare PV, Berglin L. Immunohistochemical characterization of surgically removed subfoveal fibrovascular membranes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;32:325-329.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-1431.
- Brown DM, 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;355:1432-1444.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116:57-65.
- Kumar A, Sahni JN, Stangos AN, Campa C, Harding SP. Effectiveness of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration using clinician-determined retreatment strategy. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:530-533.
- Hjelmqvist L, Lindberg C, Kanulf P, Dahlgren H, Johansson I, Siewert A. One-Year Outcomes Using Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results of a Prospective and Retrospective Observational Multicentre Study. *J Ophthalmol*. 2011;2011:405724.
- Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119:1388-1398.
- Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, Reeves BC; IVAN study investigators. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomized controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1258-1267.
- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:239-248.
- Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, Wiedemann P, Simader C, Gekkieva M, Weichselberger A; EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011;118:831-839.
- Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, Weichselberger A, Staurenghi G; SUSTAIN Study Group. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: The SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011;118:663-671.
- Droegge KM, Muether PS, Hermann MM, Caramoy A, Viebahn U, Kirchhof B, Fauser S. Adherence to ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in real life. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:1281-1284.
- Bobykin EV. The influence of patient compliance with antiangiogenic therapy on its efficacy for neovascular age-related macular degeneration. *Vestn Oftalmol*. 2014;130:88-96.
- Vaze A, Fraser-Bell S, Gillies M. Reasons for discontinuation of intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2014;34:1774-1778.
- Krüger Falk M, Kemp H, Sørensen TL. Four-year treatment results of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab and causes for discontinuation of treatment. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:89-95.
- Carneiro AM, Mendonça LS, Falcão MS, Fonseca SL, Brandão EM, Falcão-Reis FM. Comparative study of 1+PRN ranibizumab versus bevacizumab in the clinical setting. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1149-1157.