

DERLEME REVIEW

Retinal Anjiomatöz Proliferasyon ve Tedavisi

Retinal Angiomatous Proliferation and Treatment

Sibel KADAYIFÇILAR *

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 19.06.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sibel KADAYIFÇILAR / Hacettepe Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Hacettepe Erişkin Hastanesi Göz Hastalıkları, Sıhhiye /Ankara Tel./Phone: +90 312 305 3133 Faks/Fax: +90 312 305 5000 E-posta/E-mail: sibelkadayifcilar@yahoo.com

ÖZET

Retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonunun tipik klinik görünümüne sahip farklı bir çeşididir. RAP yeni tanı neovasküler YBMD olgularının %10-20'sini oluşturur. Anjiyografik olarak gizli koroidal neovaskülarizasyon olgularında RAP oranı daha yüksektir. RAP, genellikle diğer neovasküler YBMD olgularından daha geç yaşta görülür ve beyaz ırkta fazladır. Bu derlemede güncel literatür ışığında RAP tanısında ve tedavisinde yeni gelişmelerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Koroidal neovaskülarizasyon, retinal anjiomatöz proliferasyon, yaşa bağlı makula dejenerasyonu.

ABSTRACT

Retinal angiomatous proliferation (RAP) is a different type of neovascular age-related macular degeneration (AMD) having typical clinical appearance. RAP constitutes 10-20% of newly diagnosed neovascular AMD cases. The rate of RAP is higher in cases of occult choroidal neovascularization angiographically. Patients with RAP tend to be older than patients with other forms of neovascular AMD. It is most common in white patients. The aim of the current review is to provide an overview of the current diagnostic and therapeutic approaches to RAP.

Keywords: Age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, retinal angiomatous proliferation.

GİRİŞ

Retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonunun (YBMD) tipik klinik görünümüne sahip farklı bir çeşididir. Günümüzde RAP olarak bilinen lezyon, ilk kez 1992 yılında Hartnett ve arkadaşları tarafından “Derin vasküler bozuk kompleksler” olarak adlandırılmıştır.^[1] RAP terimi ilk kez Yannuzzi ve ark. tarafından kullanılmış, Scott ve Bressler ise “Lezyona retinal anastomoz” terimini önermişlerdir.^[2,3] Gass, subretinal neovaskülarizasyonları retina pigment epitelinin (RPE) arkasında olanları Tip 1, RPE önündekileri ise Tip 2 olmak üzere ikiye ayırmıştır.^[4] Freund da RAP olgularındaki intraretinal neovaskülarizasyonları (İRN) Tip 3 neovaskülarizasyon olarak adlandırmıştır.^[5] İlk başta RAP neovasküler YBMDnin ileri bir formu olarak düşünülmürken dinamik anjiyografi ve optik koherens tomografi (OKT) ile bu neovasküler yapının intraretinal olarak da başlayabileceği anlaşılmıştır.

Önceleri intraretinal başlayan lezyonun önce retina altına daha sonra RPE altına ilerlediği^[2] ya da Tip 1 olarak başlayan neovaskülarizasyonun retina içine ilerleyerek retinokoroidal anastomoz oluşturduğu düşünülürken^[4] daha sonra hem koroidal hem de retinal damarlardan ayrı ayrı ya da simultane kaynaklanabileceği öne sürülmüştür.^[6]

Epidemioloji ve Risk Faktörleri:

RAP yeni tanı neovasküler YBMD olgularının %10-20'sini

oluşturur.^[7] Anjiyografik olarak gizli koroidal neovaskülarizasyon (KNV) olgularında RAP oranı daha yüksektir. Genellikle YBMD olgularından daha geç yaşta ve beyaz ırkta görülürler. Bilateral tutulum sık olup^[8] tek taraflı RAP olgularında diğer göz tutulumu ilk yılda %40, ikinci yılda %56, üçüncü yılda ise %100 oranında görülmüştür.^[9] Halbuki tek taraflı neovasküler YBMD olgularında diğer gözde KNV 5 yılda %43 oranında görülmektedir.^[10] RAP daha çok kadınlarda bildirilmektedir.^[11] Retiküler psödodrusen bilateral RAP ile ilişkili bulunmuştur. Diğer kesitsel çalışmalarda da RAP olgularında drusen yoğunluğunun fazlalığı ve koroidin inceliği dikkati çekmiştir.^[12]

Patofizyoloji:

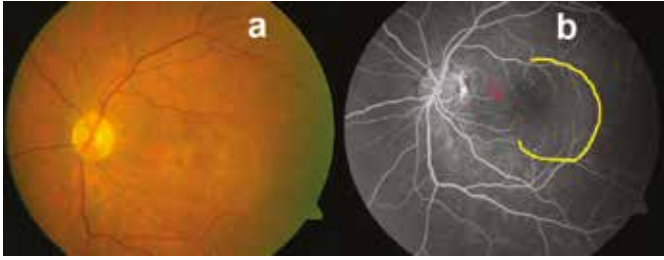
RAP patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. YBMDdeki gibi iskemi ve artmış VEGF (vasküloendotelial büyüme faktörü) RAP oluşumunda önemlidir. Hasta RPE'nin neovasküler faktörleri engelleyememesinin olayı başlattığı düşünülmektedir. Seröz pigment epitel dekolmanı (PED) gelişimi hipoksiyi arttıran bir faktördür.^[13]

RAP'ın nereden kaynaklandığı tartışmalıdır. Gass ve ark.^[14] retinal başlangıç düşünürken, Yannuzzi ve ark. RAP'ın retina-nın yanı sıra koroidden de kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir.^[6] Aslında kaynağın neresi olduğundan çok, RAP olgularında İRN ve KNV'nin aynı anda bulunabileceğini bilmek önemlidir.

Klinik:

Fundus muayenesinde RAP düşündürecek başlıca bul-

gular; yüzeyel intraretinal hemorajiler, ödem, sert eksuda, PED, derine dik inen damarların görülmesi ve retinokoroidal anastomozdur (Resim 1a).^[14-16] İntraretinal hemorajiler tipik YBMD'den ayrımı sağlar.



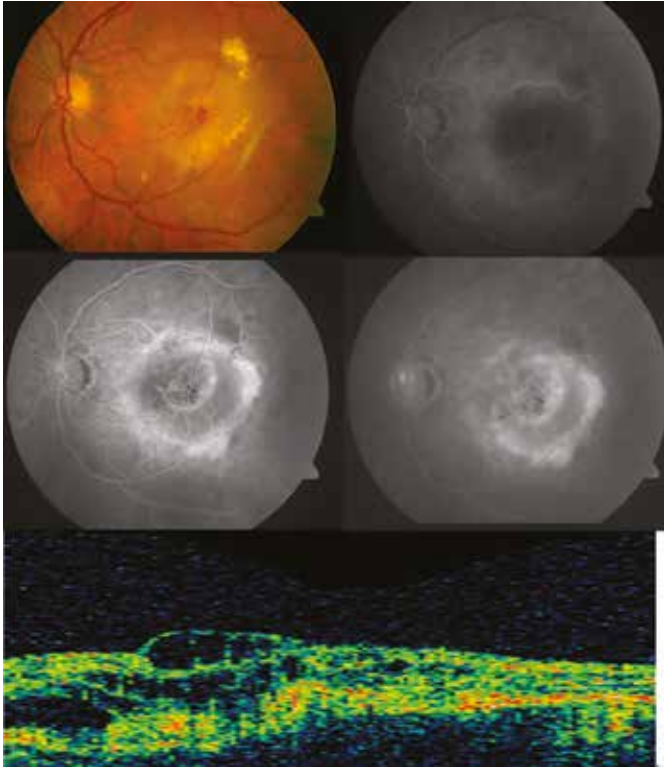
Resim 1: a: RAP olgusunda intraretinal hemoraji ve seröz PED b: FFA'da derine dik inen retinal damarlar (kırmızı ok) ve seröz PED (PED temporalı sarı çizgi ile çevrelenmiştir)

Sınıflandırma:^[2]

Evre I: İRN. Bu evrede derin kapiller pleksustan kaynaklanan damarlar retina içinde proliferere olurlar. Vertikal ve lateral büyüme gösterebilirler. Hemoraji ve ödem görülebilir.

Evre II: İRN daha derine, subretinal aralığa ilerler. Retinal ödem artar, nörosensoryel dekolman görülebilir. RPE etkilenmediğinde seröz PED görülebilir.

Evre III: Vaskülarize PED ve retinal koroidal anastomoz vardır (Resim 2).



Resim 2: Evre III RAP. Fundus foto, FFA (erken, orta ve geç fazlar) ve OKT. OKT'de şiş PED, intraretinal kistler ve subretinal sıvı görülmektedir.

Ayırıcı Tanı:

RAP'ın klinik görünümü patognomonik değildir. Evre I hastalık parafoveal telanjiektazi, diyabetik makulopati ya da makuler ven dalcık tıkanıklığında görülen eksudatif makulopati ile karışabilir. Fundus florescein anjiyografi (FFA) ve indosiyenin yeşili anjiyografi (İSYA) ayırıcı tanıda yardımcıdır. Evre II

ve III RAP'taki klinik görünüm tipik KNV, gizli KNV ve PKV ile karışabilir.^[17] Bu durumda ayırıcı tanı için stereo görüntüleme ile birlikte dinamik anjiyografi neovasküler ağın kaynağını belirlemede oldukça yardımcıdır.

FFA: FFA'da RAP sınırları belirsiz intraretinal ve subretinal sızıntı ya da vaskülarize PED olarak görünür.^[17] Genellikle görünüm gizli KNV özellikleri taşır. Retinal ödem ile çevrili fokal intraretinal boyanma RAP düşündürmelidir. Evreye bağlı olarak retina-retinal ya da retinokoroidal anastomoz görülebilir. Ancak anastomozun hangi seviyede olduğu en iyi stereoskopik görüntüleme ile anlaşılır.^[2] FFA'nın orta fazında derine 90 derece açı ile dik inen bir damar görülmesi RAP'ı akla getirmelidir (Resim 1b).^[3] PED evre II ve III RAP'ta tipik bir bulgudur. Genellikle evre II'de seröz, evre III'te vaskülarize formda görülür. RPE yırtığı gelişmiş ise FFA'da keskin sınırlı pencere defektinin komşuluğunda toplanmış RPE'ye bağlı hipofloresans izlenir.

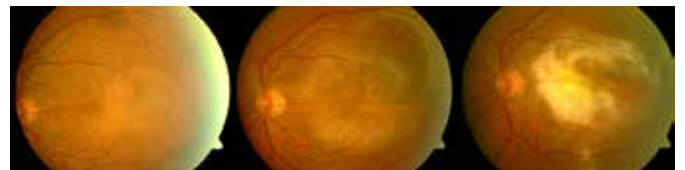
İSYA: İSYA'da RAP fokal bir hipersiyanesans alanı (hot spot) olarak görülür. PED ise homojen hiposiyanesans verir. Sıcak noktanın derinliğini yani hangi katta yer aldığını belirlemek için gene stereo görüntüleme önemlidir. Evre I'de retina, evre II'de retina altında, evre III'te ise PED altında yer alır. İSYA ile besleyici damarları da daha iyi görüntülemek mümkündür.^[18] Geç dönemde kistoid boşluklarda boyanma görülebilir.

OKT: 2002 yılında time domain OKT ile RAP, nöroretinal tabakalarda fokal hiperreflektif bir lezyon olarak bildirilmiştir.^[19] Genellikle etrafında seröz sıvı bulunur. Daha sonra spektral domain OKT ile yapılan görüntülemelerde PED, RPE'ye ait hiperreflektif bantta devamlılığın bozulması ve bu kısımda RPE altı ve nörosensoryel retina arasında hiperreflektif sinyal saptanmıştır (Resim 2). RAP görülen olgularda subfoveal koroid, yaş uyumlu kontrol gözlerdekine göre belirgin olarak incidir.

OKT-Anjiyografi: OKT anjiyografi retinal damarların görüntülenmesinde kullanılan yeni bir teknik olup noninvazivdir, damar yolu açılmasını ve boya kullanılmasını gerektirmez. RAP olgularında henüz yeterli deneyim olmamakla birlikte tip 3 neovaskülarizasyonlu olguların üçte birinde ufak İRN'lerin görüntülenmesi mümkün olmuştur.^[20]

Doğal Seyir:

RAP'ın doğal seyri kötüdür. Tedavi edilmediği takdirde ilerler ve görme kaybı görülür. On dört hastanın 16 gözünün 6-44 ay süreyle izlendiği bir çalışmada evre I ve II olgularda 6 ay içinde hızlı görme kaybı gelişmiş, başlangıçta ortalama 0,48 olan görme keskinliği 6. ayda 0,23'e, son muayenede ise 0,19'a düşmüştür. Görme ortalama 6 sıra azalmış olup son muayenede % 69 oranında 0,1'den az görme düzeyi, % 62 subretinal fibrozis ve % 56 retinokoroidal anastomoz saptanmıştır.^[21] Bir diğer izlem çalışmasında görmenin özellikle ilk 3 ayda kötüleştiği ve olguların % 80'inde ağır görme kaybı geliştiği bildirilmiştir.^[7] Doğal seyrinde subretinal skar %30-60, RPE yırtığı ise %5 oranında görülebilmektedir (Resim 3).^[7] Başlangıçta coğrafik atrofi (CA) ise %36 oranında bildirilmiştir.^[22]

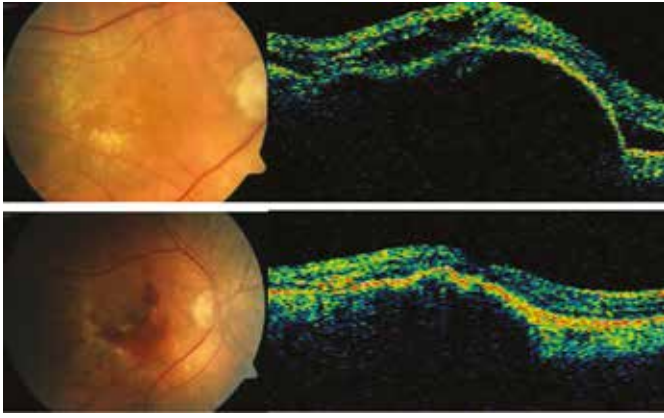


Resim 3: RAP olgusunda doğal seyrinde RPE yırtığı ve daha sonra subretinal skar

Tedavi:

RAP için bilinen kesin etkili ve spesifik bir tedavi henüz yoktur. Neovasküler YBMD tedavisindeki deneyimden yararlanılmaktadır. Yeni görüntüleme yöntemleri ile daha iyi evreleme yapıldığında tedavinin etkisinin RAP evresine bağlı olduğu ve tek bir tedavinin her evrede eşit etkiye sahip olmadığı saptanmıştır.^[7] RAP tedavisinde tarihsel olarak lazer fotokoagülasyon (ekstrafoveal lezyonlara ve/veya besleyici damara), cerrahi, cerrahi ile birlikte intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA), transpupiller termoterapi, anekortav asetat enjeksiyonları, fotodinamik tedavi (FDT), FDT+İVTA, anti VEGF ve FDT+ anti VEGF uygulamaları bildirilmiştir.

Günümüzde en çok anti VEGF tedavi kullanılmaktadır (Resim 4). Genellikle 3 doz yükleme ve aylık vizit ile gerektiğinde tedavi (PRN) rejimi uygulanmaktadır. Ancak tekrar tedavi kriterleri farklılık gösterebilmektedir.



Resim 4: RAP olgusu, antiVEGF tedavi ile 3. Ayda görme keskinliği 35 harften 59 harfe çıkmıştır (yeni hemorajiye rağmen).

Gharbiya ve ark. RAP görülen 17 gözde 12 ayda ortalama 5 bevacizumab ile görme keskinliğinde 8,35 harf artış bildirmişlerdir. On beş harften fazla artış %18, stabilizasyon ise %82,35 oranında sağlanmıştır.^[23]

Konstantinidis ve ark. ise 31 gözde ortalama 5 ranibizumab ile 10-22 ayda görme keskinliğinin 20/100'den 20/63'e çıktığını saptamışlardır.^[24] Reche-Frutos ve ark. daha büyük bir seride (49 hasta 53 göz) ranibizumab ile 12 ayda evre II A'da görmede +7,3 harf, II B'de +0,83 harf, evre III'te ise -2,1 harf değişim saptamışlardır.^[25]

Görece yeni bir ajan olan aflibercept de RAP olgularında merkezi makula kalınlığının azalmasında ve görmenin artmasında etkin bulunmuştur.^[26]

RAP olgularında anti-VEGF ajanları birbiriyle karşılaştıran büyük olgu sayılı bir çalışma yoktur. Bevacizumab uygulanan 26 göz ile ranibizumab uygulanan 24 gözün karşılaştırıldığı bir prospektif çalışmada görme keskinliğine etki açısından iki ajanın da 1. yılda başarılı olduğu ancak PED rezolüsyonunun ranibizumab ile %90, bevacizumab ile %40 oranında sağlandığı saptanmıştır.^[27]

Çalışmalar erken evrede tedavi ile görme keskinliğindeki artışın daha fazla olduğunu vurgulamaktadır. Evre I olgularda en az sayıda enjeksiyon gerekirken ve en az nüks görülmektedir.^[28] Başlangıçta iyi görme keskinliği ve küçük lezyon uzun dönemde daha iyi görsel sonuç ile doğrudan ilişkilidir.^[29]

En uzun süreli izlem Gharbiya ve ark. çalışmasında olup ol-

gular 3 yıl izlenmişlerdir. Üç yükleme+ PRN rejiminde ortalama 9,4 bevacizumab ya da ranibizumab uygulaması ile FFA'da tam kapanma 2/3 oranında elde edilmiştir.^[30]

Kombine Tedavi:

Anti VEGF tedaviye FDT eklenmesi ile retina- retinal ve retinokoroidal anastomozların kapanma oranlarının yükseldiği bildirilmiştir.^[31]

FDT ve 3 yükleme dozunda ranibizumab uygulaması ile küçük bir seride anatomik ve görsel iyileşme sağlanmıştır.^[32] Ancak kombine tedavinin coğrafik atrofi riskini arttırabileceği akıld tutulmalıdır.

Komplikasyonlar:

Doğal seyrinde görülen RPE yırtığı, anti VEGF tedavilerden sonra da bildirilmektedir.^[31] Daha önce tedavi olmamış ve başlangıçta PED'i olan 86 RAP olgusunun 98 gözünde ranibizumab tedavisi ile ilk yılda 8 gözde RPE yırtığı ortaya çıkmıştır. Bunların çoğu (7/8) ilk 3 ayda görülmüştür. PED yüksekliği ve koroid inceliği RPE yırtığı ile ilişkili bulunmuştur.^[31]

RAP olgularında tedavi sonrası coğrafik atrofi görülebilmektedir. McBain ve ark. 53 gözde tedavi öncesi %36 olan coğrafik atrofi oranını tedavi sonrası izlemde %86 olarak bildirmişlerdir.^[22] RPE atrofi oranı enjeksiyon sayısı ile ilişkili bulunmuştur. Tedavi sırasında incelen koroidin RPE atrofisini arttırdığı düşünülmektedir. Ancak, coğrafik atrofi RAP'ın doğal seyrinde de olduğu için tedavinin atrofiyle direkt ilişkisi tartışmalıdır.

KAYNAKLAR

- Hartnett ME, Weiter JJ, Gardts A, Jalkh AE. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1992; 230:11-9.
- Yannuzzi LA, Negroso S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. Retina 2001;21(5):416-34.
- Scott AW, Bressler SB. Retinal angiomatous proliferation or retinal anastomosis to the lesion. Eye 2010;24(3):491-6.
- Gass JD. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases. 4th ed. CV Mosby: St Louis, 1997; 26-30.
- Freund KB, Ho I, Barbazetto IA, Koizumi H, Laud K, Ferrara D et al. Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. Retina 2008;28(2):208-11.
- Yannuzzi LA, Freund KB, Takahashi BS. Editorial: review of retinal angiomatous proliferation of type 3 neovascularization. Retina 2008; 28(3): 375-84.
- Tsai ASH, Cheung N, Gan ATL, Jaffe GJ, Sivaprasad S, Wong TY, et al. Retinal angiomatous proliferation. Surv Ophthalmol 2017;62(4):462-92.
- Campa C, Harding SP, Pearce NA, Briggs MC, Heimann H. Incidence of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. Eye 2010;24(10):1585-9.
- Gross NE, Aizman A, Brucker A, Klancnik JM, Yannuzzi LA. Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. Retina 2005;25(6):713-8.
- Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, et al. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. Arch Ophthalmol. 2003;121(11):1621-4.
- Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. BMC Ophthalmol. 2010;10:31.
- Chang YS, Kim JH, Yoo SJ, Lew YJ, Kim J. Fellow-eye neovascularization in unilateral retinal angiomatous proliferation in a Korean population. Acta Ophthalmol. 2016;94(1):49-53.
- Kim JH, Kim JR, Kang SW, Kim SJ, Ha HS. Thinner choroid and greater drusen extent in retinal angiomatous proliferation than in typical exudative age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2013;155(4):743-9.
- Hartnett ME, Weiter JJ, Staurengi G, Elsnar AE. Deep retinal vas-

cular anomalous complexes in advanced age-related macular degeneration. *Ophthalmology*.1996;103(12):2042-53.

15. Gass JD, Agarwal A, Lavina AM, Tawansy KA. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina*. 2003;23(6):741-51.

16. Hunter MA, Dunbar MT, Rosenfeld PJ. Retinal angiomatous proliferation: clinical characteristics and treatment options. *Optometry*. 2004;75(9):577-88.

17. Wong CW, Yanagi Y, Lee WK, et al. Age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Asians. *Prog Retin Eye Res*. 2016;53(July):107-39.

18. Staurengi G, Orzalesi N, La Capria A, Aschero M. Laser treatment of feeder vessels in subfoveal choroidal neovascular membranes: a revisitation using dynamic indocyanine green angiography. *Ophthalmology*.1998;105(12):2297-305.

19. Brancato R, Introini U, Pierro L, et al. Optical coherence tomography (OCT) in retinal angiomatous proliferation (RAP). *Eur J Ophthalmol*. 2002;12(6):467-72.

20. Kuehlewein L, Dansingani KK, de Carlo TE, et al. Optical coherence tomography angiography of type 3 neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2015;35(11):2229-35.

21. Viola F, Massacesi A, Orzalesi N, Ratiglia R, Staurengi G. Retinal angiomatous proliferation: natural history and progression of visual loss. *Retina*. 2009;29(6):732-9.

22. McBain VA, Kumari R, Townend J, Lois N. Geographic atrophy in retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2011;31(6):1043-52.

23. Gharbiya M, Allievi F, Recupero V, Martini D, Mazzeo L, Gabrieli CB. Intravitreal bevacizumab as primary treatment for retinal angiomatous proliferation: twelve-month results. *Retina*. 2009;29(6):740-9.

24. Konstantinidis L, Mameletzi E, Mantel I, Pournaras J-A, Zografos L, Ambresin A. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) in the treatment of retinal angiomatous proliferation (RAP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*

2009;247(9):1165-71.

25. Reche-Frutos J, Calvo-Gonzalez C, Pe ´rez-Trigo S, Fernandez- Perez C, Donate-Lopez J, Garcia-Feijoo J. Ranibizumab in retinal angiomatous proliferation (RAP): influence of RAP stage on visual outcome. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(6):783-8.

26. Tsaousis KT, Konidaris VE, Banerjee S, Empeslidis T. Intravitreal aflibercept treatment of retinal angiomatous proliferation: a pilot study and short-term efficacy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(4):663-5.

27. Parodi MB, Iacono P, Menchini F, et al. Intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the treatment of retinal angiomatous proliferation. *Acta Ophthalmol* 2013;91(3):267-73.

28. Park YG, Roh YJ. One year results of intravitreal ranibizumab monotherapy for retinal angiomatous proliferation: a comparative analysis based on disease stages. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:182.

29. Cho HJ, Lee TG, Han SY, et al. Long-term visual outcome and prognostic factors of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(1):23-30.

30. Gharbiya M, Parisi F, Cruciani F, Bozzoni-Pantaleoni F, Pranno F, Abdolrahimzadeh S. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for retinal angiomatous proliferation in treatment-naïve eyes: long-term functional and anatomical results using a modified PRONTO-style regimen. *Retina*. 2014;34(2):298-305.

31. Cho HJ, Kim HS, Yoo SG, Han JI, Lew YJ, Cho SW, et al. Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab treatment for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol* 2015;160(5):1000-5.

32. Saito M, Iida T, Kano M, Itagaki K. Angiographic results of retinal-retinal anastomosis and retinal-choroidal anastomosis after treatments in eyes with retinal angiomatous proliferation. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1385-91.

33. Saito M, Iida T, Kano M, Itagaki K. Two-year results of combined intravitreal ranibizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Jpn J Ophthalmol*. 2016;60(1):42-50.



Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olmuştur. Uzmanlık eğitimini de aynı fakültede almıştır. 1995-1998 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışmıştır. Eylül 1998'den beri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında öğretim üyesi olarak çalışmaktadır. Kasım 2000'de Doçent, Nisan 2006'da Profesör ünvanını almıştır. 1998'den beri Hacettepe Göz kliniğinde başlıca Retina ve Uvea alanlarında çalışmaktadır. Çok merkezli ulusal ve uluslararası pek çok çalışmada aktif olarak görev almaktadır.