

Eksüdatif Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Hastalarında İntravitreal Anti-VEGF Tedavisi Sonrası Spektral Domain Optik Koherens Tomografi ile Fotoreseptör Durumu*

Photoreceptor Status in Spectral Domain Optical Coherence Tomography after Antivascular Endothelial Growth Factor Therapy in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration

Fevzi ŞENTÜRK¹, Serra ARF KARAÇORLU², Hakan ÖZDEMİR², Murat KARAÇORLU³

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna (YBMD) sekonder koroid neovaskularizasyonu (KNV) nedeniyle intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) injeksiyon tedavisi uygulanan hastalardaki fotoreseptör tabakasının spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ile değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Anti-VEGF tedavisini takiben son muayenelerinde SD-OKT incelemesinde retina içi ya da retina altı sıvıya rastlanmayan ve fovea kalınlıkları 250 mikronun altında olan 16 YBMD hastasının 16 gözü ile kontrol grubu olarak sağlıklı 10 birey SD-OKT ile görüntüledi. Fotoreseptör iç segment-dış segment tabakası derecelendirildi ve görme keskinliği ve diğer özellikleri açısından ilişkisi incelendi.

Bulgular: Fotoreseptör bandı sağlıklı kontrol bireylerin gözlerinin tümünde, YBMD olgularının 6'sında (%37) fotoreseptör bandı izlendi ($p < 0.001$). Fotoreseptör bandı izlenen YBMD olgularının, izlenmeyen olgulara göre anlamlı seviyede daha iyi sonuç görme keskinliğine ve görme keskinliği artışına sahip olduğu tespit edildi ($p < 0.01$).

Sonuç: Spektral domain-OKT fotoreseptör iç segment dış segment bandını görüntülemeye kullanılabilecek faydalı bir yöntemdir. Fotoreseptör iç segment dış segment durumu YBMD'na sekonder KNV nedeniyle intravitreal anti-VEGF injeksiyon tedavisi uygulananlarda tedavi sonrası görme keskinliği ve görmedeki ortalama değişim ile anlamlı düzeyde ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Eksüdatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, fotoreseptör, intravitreal anti-VEGF tedavisi, optik koherens tomografi.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the photoreceptor layer status after anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy in choroidal neovascularization (CNV) secondary to age-related macular degeneration (AMD) using spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT).

Materials and Methods: Sixteen eyes of 16 patients with CNV secondary to AMD with foveal thickness less than 250 μ after treatment with anti-VEGF therapy and with no obvious leakage on SD-OCT, along with 10 healthy subjects as controls, were imaged with SD-OCT. The inner and outer segment (IS/OS) photoreceptor layers were graded, and correlated with various characteristics including visual acuity.

Result: The IS/OS layer was detected in 6 (37%) eyes of patients with AMD and all eyes of the healthy control subjects ($p < 0.001$). Eyes in patients with AMD with preserved IS/OS had a significantly better BCVA and mean change in BCVA compared with eyes with absent IS/OS ($p < 0.01$).

Conclusions: SD-OCT is a useful tool to visualize IS/OS status. The IS/OS status after anti-VEGF therapy in AMD patients with CNV correlates with BCVA and mean change in BCVA.

Key Words: Exudative age-related macular degeneration, photoreceptor, intravitreal anti-VEGF therapy, optical coherence tomography.

Ref-Vit 2010;18:112-116

Geliş Tarihi : 02/02/2010

Kabul Tarihi : 22/03/2010

Received : February 02, 2010

Accepted : March 22, 2010

* Bu çalışmadaki sonuçların bir kısmı TOD 43. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

1- İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Uz. Dr.
2- İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Doç. Dr.
3- İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Prof. Dr.

1- M.D., İstanbul Retina Institute, Inc. Şişli İstanbul/TURKEY
ŞENTÜRK F., fevzi.senturk@istanbulretina.com
2- M.D. Associate Professor, İstanbul Retina Institute, Inc. Şişli İstanbul/TURKEY
KARAÇORLU S.A., skaracorlu@superonline.com
ÖZDEMİR H., hakan.ozdemir@istanbulretina.com
3- M.D. Professor, İstanbul Retina Institute, Inc. Şişli İstanbul/TURKEY
KARAÇORLU M., mkaracorlu@superonline.com

Correspondence: M.D. Professor, Murat KARAÇORLU
İstanbul Retina Institute, Inc. UNIMED CENTER, Hakkı Yeten Cad. No:8/7
Sisli İstanbul/TURKEY

GİRİŞ

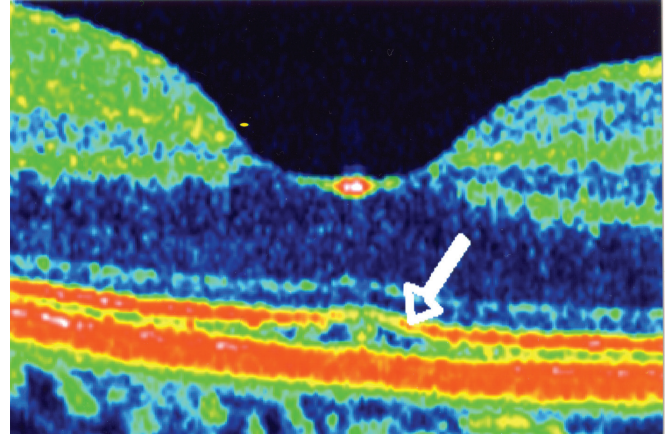
Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) geri dönüşümü olmayan görme kaybı nedenlerinin başında gelmektedir.¹ Görme kaybının en önemli nedeni YBMD'na bağlı gelişen koroid neovaskülarizasyonudur (KNV). KNV gelişiminde Bruch membranındaki çatlaktan fibrovasküler dokunun retina altı boşluğa doğru ilerlemesi önemli bir basamaktır.² Bu fibrovasküler dokunun neden olduğu sıvı birikimi, kanama ve fibrozis sonucu fotoreseptör hücrelerinde kalıcı hasar gelişebilir.³ Günümüzde YBMD'na bağlı KNV'nin tedavisinde fotodinamik tedavi, intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörleri (anti-VEGF) ve anjiostatik steroidler yer almaktadır.⁴⁻⁷ Bu tedavi seçeneklerinden en sık uygulanan intravitreal anti-VEGF injeksiyonu sonrası takiplerde OKT'nin önemli rolü vardır.⁷ Tedavi sonrası OKT'de retina içi ve retina altı sıvının kaybolması, eksüdasyonların ve kanamanın azalması ve KNV'nin küçülmesi gibi değişiklikler anatomik olarak başarılı sonuca işaret eder. Bazı hastalarda anti-VEGF tedavisi ile başarılı anatomik yanıt alınsa bile fonksiyonel kazanım olmamakta ve görme keskinliğinde artış elde edilememektedir.⁷ Bu tip olgularda görme keskinliği artışlarının olmamasından fotoreseptör hücre hasarı sorumlu olabilir.

Son yıllarda hızla gelişen yüksek çözünürlükte spektral domain-OKT (SD-OKT) teknolojileri ile retinanın yapısı çok daha hızlı ve çok daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilebilmektedir ve son dönemde, değişik maküla hastalıklarının tedavisi sonrası OKT'deki fotoreseptör iç segment-dış segment bileşkesi (İS/DS fotoreseptör bandı) ile görme sonuçları arasında yakın ilişki olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır.⁸⁻¹¹ Retinanın derin katmanlarında yüksek yansıtıcılıktaki bu ince çizginin fotoreseptör sağlığı hakkında fikir verdiği düşünülmektedir. "Fotoreseptör bandı" ya da "fotoreseptör çizgisi" olarak da adlandırılan bu OKT bulgusu fotoreseptörlerin iç segmentleri ile dış segmentleri arasında retina boyunca seyrederek foveada hafif retina içine doğru yükselme gösterir.⁸⁻¹¹

Bu çalışmanın amacı, YBMD'na bağlı KNV nedeniyle bir intravitreal anti-VEGF ajan olan bevacizumab injeksiyonu uygulanan hastalardaki tedavi sonrası fotoreseptör tabakasının SD-OKT ile değerlendirilmesi ve bunun sonuç görme keskinliği ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

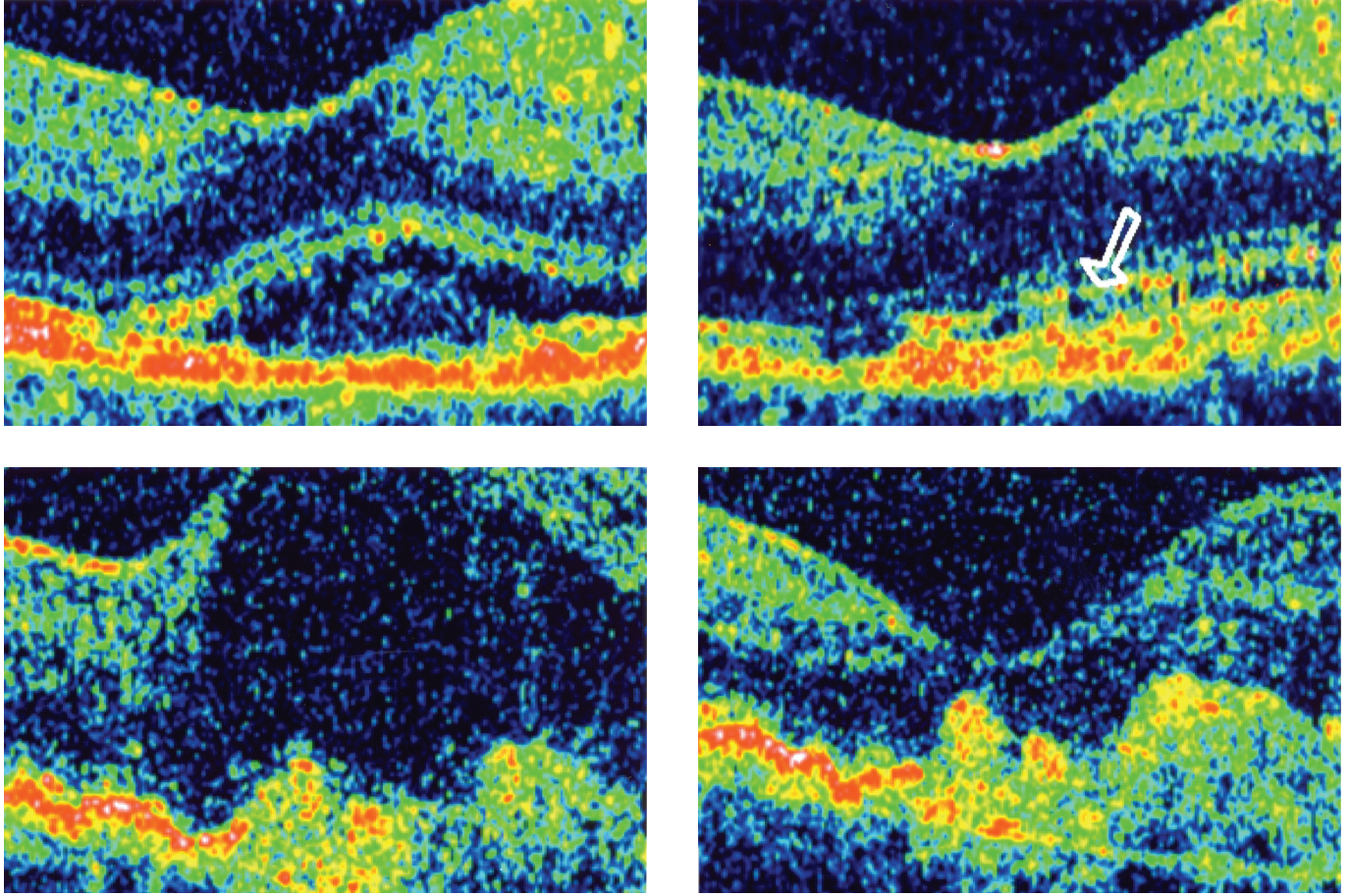
YBMD sonucu subfoveal KNV nedeniyle intravitreal bevacizumab (İVB), (Altuzan, Roche) uygulanan 16 hastanın, 16 gözü retrospektif olarak incelendi. Tedavi sonrası son muayenelerinde SD-OKT incelemesinde retina içi ya da retina altı sıvıya rastlanmayan ve fovea kalınlıkları 250 mikronun altında olan hastalar çalışma kapsamına alındı. Herhangi bir oküler patolojisi bulunmayan ve yaşları çalışma grubu ile farklı olmayan sağlıklı 10 bireyin gözü kontrol grubu olarak belirlendi. 50 yaş altındakiler, yoğun lens kesafeti, -6.0 dioptri üzerinde kırma



Resim 1: Kontrol grubundaki normal bir bireye ait SD-OKT görüntüsünde normal fotoreseptör bandı görülmektedir (Ok).

kusuru olanlar, tedaviye yanıt farklılık gösterebilen retinal anjimatöz proliferasyon, polipoidal koroidal neovaskülarizasyonu olanlar ya da başka bir retina patolojisi olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Olguların görme keskinlikleri ETDRS eşeli ile logMAR şeklinde belirlendi. Hastaların fundus kamera ile ve renkli fundus fotoğrafları, Spectralis HRA+OCT (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heilderberg, Germany) ile indosyanin yeşili anjiyografileri (İSYA), flöresein anjiyografileri (FA) ve SD-OKT'leri çekildi. Olguların tümüne başlangıç muayenesinde OKT ve FA, İSYA incelemesi yapıldı. Tedavi sonrası takibi ise OKT incelemesi ile yapıldı ancak gerek görülen olgularda FA incelemesi de yapıldı.

İVB injeksiyonu topikal anestezi ile yapıldı. Tedavi uygulanacak göze %0.5 proparakain hidroklorid (Alcaine Alcon, Couvreur) damlatıldı, göz ve göz kapakları %5 povidon iodin (Betadine) ile dezenfekte edildikten sonra kapaklar blefarosta ile açıldı, aseptik koşullar altında steril 27 gauge iğne ile 1.25 mg bevacizumab limbusun 4 mm gerisinden injekte edildi. Uygulama sonrası indirekt oftalmoskop ile optik sinir perfüzyonu kontrol edildi. Hastalara başlangıçta 1 ay ara ile üç kez İVB injeksiyonu yapıldı. Üç doz İVB injeksiyonu sonrası yapılan kontrollerde OKT incelemesinde retina içi ya da retina altı sıvısı devam edenlere tekrar tedavi uygulandı. Her injeksiyon sonrası 3 gün süre ile sistemik ve bir hafta süre ile topikal antibiyotik tedavisi uygulandı ve enjeksiyon sonrası birinci gün ve birinci haftada kontrol muayeneleri yapıldı. Olguların aylık kontrollerinde ETDRS eşeli ile tashihli görme keskinlikleri değerlendirildi, aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç ölçümleri yapıldı ve SD-OKT ile fovea incelemeleri tekrarlandı. SD-OKT fovea kesitlerinde tedavi sonrası iç segment- dış segment fotoreseptör bandının (İS/DS fotoreseptör bandı) fovea altındaki seyri dikkatlice incelendi. OKT çekimleri ve incelemeleri aynı kişi tarafından yapıldı. Hastalar fotoreseptör bandı saptananlar ve saptanamayanlar (band hiç saptanamıyor) olarak iki gruba ayrıldı. Resim 1'de kontrol grubunda olan normal bir bireyin SD-OKT görüntüsü ve fotoreseptör bandı gösterilmektedir.



Resim 2: Tedavi sonrası fotoreseptör bandı saptanan bir hastaya ait tedavi öncesi (a) ve tedavi sonrası (b) SD-OKT görüntüsü yer almaktadır. Tedavi sonrası görüntüdeki (Ok) fotoreseptör bandını işaret etmektedir. Bu hastanın tedavi öncesi görmesi 3/10 iken İVB tedavisi sonrası 6 ayda 8/10'a yükseldi. Tedavi sonrası fotoreseptör bandı saptanmayan başka bir hastaya ait tedavi öncesi (c) ve tedavi sonrası 6.ay sonraki (d) SD-OKT görüntüleri. Bu hastanın tedavi öncesi ve sonrası görmesi değişmedi ve 1/10 düzeyindeydi.

Grup içi (fotoreseptör bandı saptananlar ve saptanmayanlar) başlangıç ve sonuç görmeleri arasındaki fark Wilcoxon testi ile incelendi. Gruplar arası kıyaslamalar (fotoreseptör bandı saptananlar ve saptanmayanlar) için MannWhitney U testi ve (fotoreseptör bandı saptananlar ve saptanmayanlar ve kontrol grubu) için KruskalWallis ve posthoc dunn testi kullanıldı. Tüm sonuçlarda $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 12.0 (SPSS, Chicago, LA, USA) kullanıldı.

BULGULAR

Tedavi uygulanan hastaların 8'i erkek, 8'i kadındı. Hastaların yaşları 60 ile 77 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 68 ± 6 yıldır. Hastaların tümünde subfoveal yerleşim gösteren KNV vardı. KNV'lerin 13'ü (%81) sadece gizli, 3'ü (%19) ise klasik komponenti de içeren gizli tipti. Tedavi öncesi OKT incelemesinde tüm gözlerde (%100) subretinal sıvı, 14 gözde (%88) intraretinal sıvı vardı İlk muayenede saptanan görme keskinliği 1/10 ile 6/10 (desimal) arasında değişmekteydi. Çalışma kapsamındaki hastaların takip süreleri 8 ay ile 12 ay (ortalama 10 ± 2 ay) arasında değişmekteydi. Takip süresinde has-

talara 4 ile 6 kez (ortalama 5 ± 1) İVB injeksiyonu uygulandı. Hastaların ($n=16$) başlangıç görme keskinliği ortalaması 0.71 ± 0.20 ve sonuç görme keskinliği 0.49 ± 0.28 logMAR olarak tespit edildi ($p < 0.01$). Tedavisi sonrası yapılan son kontrol muayenesinde fotoreseptör bandı saptanan (Resim 2 a-b) 6 (%38), saptanmayan (Resim 2 c-d) 10 (%62) hasta vardı. Kontrol grubunun ($n=10$; 6 kadın, 4 erkek; ortalama yaş \pm std sapma = 68 ± 6 yıl) tümünde fotoreseptör bandı izlenmekteydi. Kontrol grubu ile hasta grubu ($n=16$) kıyaslandığında tedavi sonrası fotoreseptör bandı varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark vardı ($p < 0.001$).

Tedavi sonrası fotoreseptör bandı saptanan ve saptanmayan gruptaki ortalama İVB injeksiyon sayısı aynı idi (5 ± 1 injeksiyon). Tedavi sonrası fotoreseptör bandı saptanan hastaların tümünde görme keskinliği düzeyinde artış olurken, fotoreseptör bandı saptanmayan grupta ise 10 hastanın 4'ünde (%40) görme artışı oldu. Hastaların 6'sında (%60) görme tedaviye rağmen aynı düzeyde kaldı.

Başlangıç görme keskinliği tedavi sonrası fotoreseptör bandının saptandığı olgularda ortalama 0.70 ± 0.23 logMAR; fotoreseptör bandının saptanmadığı olgu-

Tablo 1: Fotoreseptör bandı saptanan ile saptanmayan grupların görme sonuçları ve arasındaki farklar gösterilmektedir.

Fotoreseptör bandı	Başlangıç görme LogMAR	Sonuç görme LogMAR	Fark	wilcoxon
Saptanmayan (n=10)	0.72±0.19	0.70±0.21	0.02±0.04	p>0.05
Saptanan (n=6)	0.70±0.23	0.30±0.063	0.4±0.2	p<0.05
MannWhitney	-----	p<0.01	p<0.01	-----

larda 0.72±0.19 logMAR idi. Bu iki grup arasındaki başlangıç görme keskinliği seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Oysa sonuç görme keskinliği fotoreseptör bandı saptananlarda ortalama 0.30±0.06 logMAR, fotoreseptör bandı saptanmayanlarda 0.70±0.21 logMAR'dı. Fotoreseptör bandı saptananlarda tedavi sonrası sonuç görme istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterirken bandın saptanmadığı olgularda bu artış anlamlı değildi. Bu iki grup arasında sonuç görme keskinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı seviyede fark tespit edildi (p<0.01). Fotoreseptör bandı saptananlar ile saptanmayanlar arasında tedavi sonrası görme keskinliği değişim ortalaması açısından birinci grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.01). İki grup arasında [fotoreseptör saptanan (67±6 yıl) ve saptanmayan (69±6 yıl)] yaş açısından farklılık yoktu (p>0.05), (Tablo 1 ve 2).

TARTIŞMA

OKT retinanın katmanlarını inceleme fırsatı veren non-invazif bir görüntüleme yöntemidir. Son yıllarda OKT teknolojileri hızla gelişmiş ve SD-OKT cihazları ile retinanın yapısı çok daha ayrıntılı bir şekilde incelenebilmiştir. Time-domain OKT cihazlarında 10µ kadar olan aksiyel çözünürlük, bugün SD-OKT cihazları ile yaklaşık 5µ'a düşmüştür. Böylece retinanın derin katmanları, özellikle de fotoreseptör tabakası hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir. Retinanın derin katmanlarında ince bir çizgi halinde görülen fotoreseptör iç segment - dış segment çizgisi (fotoreseptör bandı) fotoreseptörlerin sağlıklı oldukları hakkında fikir veren bir OKT bulgusudur.⁸⁻⁹

Son yıllarda SD-OKT cihazları ile yapılan bir çok çalışmada farklı maküla hastalıklarında fotoreseptör bandının durumu ile görme keskinliği arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir.⁸⁻¹¹ Bu maküla hastalıklarının başında da YBMD gelmektedir. YBMD'na bağlı gelişen KNV'nun fotoreseptör hücrelerinde bozulmalara neden olduğu histopatolojik olarak uzun yıllar önce gösterilmiştir.³ Son yıllarda düzenlenen SD-OKT çalışmaları da histolojik bulguları desteklemektedir. Örneğin Srinivasan ve ark. tarafından düzenlenen bir çalışmada YBMD olgularında KNV'nin fotoreseptör bandını bozduğu iddia edilmiştir.¹² Hayashi ve ark. ise fotoreseptör bandının YBMD'de görsel prognozu etkileyen önemli bir faktör olduğunu gösterilmiştir.¹¹

Yine son yıllarda yapılan çalışmalarda eksüdatif YBMD tedavisinde kullanılan farklı tedavi seçenekleri ile

Tablo 2: Fotoreseptör bandı saptanan ile saptanmayanlarla kontrol grubunun yaşları ve tedavi edilen grupların uygulanan intravitreal bevacizumab sayıları gösterilmektedir.

	Yaş (yıl)	İnjesiyon sayısı
Fotoreseptör bandı saptanmayan (n=10)	69.0±5.6	4.8±0.6
Fotoreseptör bandı saptanan (n=6)	66.8±6.2	5.0±0.63
Kontrol (n=10)	67.6±6.4	-----
Kruskal Wallis (Dunn)	p>0.05	-----
MannWhitney	-----	p>0.05

fotoreseptör hücre tabakası arasındaki ilişki açığa çıkarılmaya çalışılmıştır. Hayashi ve arkadaşları¹¹ fotodinamik tedavi uygulanan 51 YBMD hastasında tedavi sonrası fotoreseptör bandı ile görme keskinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Buna göre tedavi sonrası OKT incelemesinde iç segment - dış segment çizgisinin görüldüğü olgularda daha iyi görsel sonuçlar elde edilmektedir.

Benzer bir sonuç da Sayanagi ve ark. tarafından İVB tedavisi sonrasında yayınlanmıştır.¹⁰ Bu çalışmaya göre, tedavi sonrası SD-OKT ile fotoreseptör bandının sağlıklı görüldüğü olgularda daha iyi görsel sonuçlar elde edilmektedir. Yirmi iki YBMD hastasının, 23 gözünü kapsayan bu çalışmada fotoreseptör bandının saptandığı olgularda, saptanmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha iyi görme keskinliği artışları elde edilmiştir. Bu çalışmada olguların sadece %35'inde iç segment-dış segment çizgisinin görülebildiğinin vurgulanması gerekmektedir. Ancak bu çalışmaya daha önce laser fotokoagülasyon tedavisi uygulanmış olguların da dahil edildiği unutulmamalıdır. Beklendiği gibi daha önce laser fotokoagülasyon tedavisi uygulanan olgulardaki İVB tedavi yanıtları daha kötüdür. Laser fotokoagülasyonuna bağlı gelişen fibrotik yanıtın fotoreseptör bandının görünürlüğünü engelleyeceği de ortadadır. Tedavi sonrası görsel yanıtı tahmin etmede önemli bir kriter olabilecek fotoreseptör bandı ile ilgili ortaya çıkabilecek en büyük sorun, belki de çevre dokulardaki başka lezyonların aslında sağlıklı olan bandın görünmesine mani olmasıdır. Örneğin retina içi ya da retina altı sıvı birikimleri, laser skarları kadar olmasa da, fotoreseptör

çizgisinin görünümünü etkileyebilir. Bu nedenle gerek bizim çalışmamızda, gerekse de Sayanagi ve ark. çalışmasında fotoreseptör çizgileri tedavi uygulanmış ve OKT'de sıvı izlenmeyen olgularda değerlendirilmiştir. Bizim serimizde farklı olarak daha önce herhangi bir tedavi uygulanmamış ve İSYA ile retinal anjiomatöz proliferasyon, polipoidal koroidal neovasülarizasyonu olmadığı belirlenmiş olgular seçilmiştir. Bu da laser skarlarına bağlı fotoreseptör çizgisinin görünümünün etkilenmesi ihtimalini ortadan kaldırmıştır. Bizim 16 YBMD hastasından oluşan serimizde elde edilen sonuçlar Sayanagi ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur. Normal olguların tümünde fotoreseptör bandının görülmesi SD-OKT'nin bu açıdan son derece hassas olduğunu göstermektedir. Ancak tedavi sonrası ortamda sıvı kalmamasına rağmen fotoreseptör bandının atlandığı olgular olabilir ve bu olgular yanlış gruba dahil edilmiş olabilir. Bu varsayımın rağmen, tedavi sonrası fotoreseptör bandı mevcudiyetinin görme keskinliği artışları ile bu denli uyumlu oluşu SD-OKT'deki bu bulgunun prognostik açıdan önemini ortaya koyacaktır.

Takip sürelerinin nispeten kısa oluşu ve olgu sayısının az oluşu çalışmamızdaki eksikliklerdir. Ayrıca çalışma retrospektiftir. Ancak bunlara rağmen homojen bir hasta grubu ile çalışılmış ve standart bir tedavi protokolü uygulanmıştır. Tedavi öncesi SD-OKT'de izlenen ve fotoreseptör bandının görünümünü etkilemesinden çekinilen faktörler nedeniyle tedavi öncesi OKT bulgularının görme keskinliği ile ilişkisi bu hasta grubunda değerlendirilememiştir. Bu amaçla daha çok sayıda hastanın yer aldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Klein R, Keim B, Kinton K.: Prevalence of age related maculopathy. *Ophthalmology*. 1992;99:933-942.
2. Vingerling J, Dielemans I, Hofmann A.: Prevalence of age-related maculopathy in Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1995;102:205-210.
3. Green WR, Key SN.: Senile macular degeneration: a histopathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1977;75:180-254.
4. Karaçorlu M, Karaçorlu S, Özdemir H.: Klasik koroid neovaskülarizasyonu ve gizli koroid neovaskülarizasyonlu yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olgularındaki fotodinamik tedavi uygulamasının 12 aylık takip sonuçları. *Ret-Vit*. 2003;11:13-18.
5. Özmen MC, Özdek Ş.: Yaş tip senil maküla dejenerasyonu tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası retina pigment epitel yırtıkları. *Ret-Vit*. 2007;15:231-237.
6. Roth DB, Kulkarni KM, Walsman S, Modi A.: Intravitreal triamcinolone acetamide preceding photodynamic therapy for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009;40:467-471.
7. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR.: Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114:1868-1875.
8. Murakami T, Tsujikawa A, Ohta M, et al.: Photoreceptor status after resolved macular edema in branch retinal vein occlusion treated with tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:171-173.
9. Villate N, Lee JE, Venkatraman A, et al.: Photoreceptor layer features in eyes with closed macular holes: optical coherence tomography findings and correlation with visual outcome. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:280-289.
10. Sayanagi K, Sharma S, Keiser PK.: Photoreceptor status after anti-vascular endothelial growth factor therapy in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:622-626.
11. Hayashi H, Yamashiro K, Tsujikawa A, Ota M, Otani A, Yoshimura N.: Association between foveal photoreceptor integrity and visual outcome in neovascular age-related macular degeneration. 2009;148:83-89.
12. Srinivasan VJ, Wojtkowski M, Witkin AJ, et al.: High-definition and 3-dimensional imaging of macular pathologies with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2006;113:2054,e1-14.