

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonun Ranibizumab ile Tedavisinde Fotoreseptör Tabakasında Defekt Varlığının Fonksiyonel Başarı Üzerine Olan Etkisini Değerlendirmek

Evaluate Effect of Functional Success Existing Photoreceptor Layer Defect in the Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Ranibizumab

Erdoğan CEYLAN¹, Burak TANYILDIZ², Nihan AKSU², Baki KARTAL¹, Metin EKİNCİ³

ÖZ

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun anti-vasküler endotelial growth faktör (anti-VEGF); Ranibizumab (Lucentis®, Genentech, South San Francisco, Calif., USA) ile tedavisinde fotoreseptör tabakasında defekt varlığının fonksiyonel başarı üzerine olan etkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) nedeniyle Pronto Protokolüne uygun olarak 3 doz ranibizumab uygulanan 37 hastanın 40 gözü tedavi öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, fundus muayenesi ve time domain optik koherens tomografi (OKT) sonuçları açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar koroid neovasküler membrana (KNVM) eşlik eden; retinal sıvı ile birlikte subfoveal iç fotoreseptör/dış fotoreseptör (IS/OS) hattı defekti olan (Grup 1) ve sadece retinal sıvısı olanlar (Grup 2) şeklinde iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması 73.1±7.6 (55-85 yaş) idi. Başvuru esnasında iki grubun görme değerleri, santral maküler kalınlık ve en kalın maküler yer değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05). Rutin 3 doz anti-VEGF ve gerektiğinde ek doz enjeksiyon tedavileri uygulandı. Hastaların takipleri boyunca Grup 1'de ortalama 9.4; Grup 2' de ise ortalama 8.3 doz ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Hastalar 24.44±9.94 (12-48) ay takip edildi. Tedavi sonrasında her iki grupta da tedavi öncesine göre santral maküler kalınlık ve en kalın maküler yer değerleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaldı. Görme keskinliği Grup 1'de değişmezken Grup 2'de istatistiksel açıdan anlamlı artış oldu (p<0.001).

Sonuç: OKT'de fotoreseptör defekti mevcut olan hastalarda ranibizumab tedavisi ile görme keskinliğinde artış sağlanamamıştır.

Anahtar Kelimeler: IS/OS hattı, ranibizumab, YBMD.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate effect of anti-VEGF (ranibizumab) treatment on functional success in age-related macular degeneration (AMD) existing photoreceptor layer defect.

Material and Methods: Forty eyes of 37 AMD patients were included. Patients treated with 3 consecutive monthly intravitreal ranibizumab injections and reinjections according to PRONTO study. Before and after the treatment, all patients underwent complete ophthalmologic examination, including best-corrected visual acuity (BCVA) and time domain optical coherence tomography (OCT) scans. All patients had retinal fluid secondary to choroid neovascularization (CNV). Patients were divided in 2 groups according to existence of subfoveal inner and outer photoreceptor layer (IS/OS) defect. 18 eyes with subfoveal IS/OS junction defect included in Group 1, 22 eyes with intact IS/OS junction included in Group 2.

Results: The mean age of 37 patients was 73.1±7.6 (55-85). The mean follow-up time was 24.44±9.94 (12-48) months. At the presentation, visual acuity, central macular thickness (CMT) and thickest value of macula were statistically equal among 2 groups. The mean number of intravitreal ranibizumab injections was 9.4 in group 1 and 8.3 in group 2. After the treatment, there were a statistically significant decrease in CMT and thickest value of macula in both groups. Final BCVA were similar to baseline acuity in group 1 and improved significantly in group 2 (p<0.001).

Conclusion: AMD patients with IS/OS junction defect have low visual acuity impairment in spite of the anti-VEGF (ranibizumab) treatment.

Key Words: IS/OS junction, ranibizumab, AMD.

- 1- M.D. Erzurum Training and Research Hospital, Eye Clinic, Erzurum/
TURKEY
CEYLAN E., erdinc-ceylan67@hotmail.com
KARTAL B., baki_kartal@yahoo.com
- 2- M.D. Asistant, Istanbul University Medical Faculty, Department of
Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
TANYILDIZ B., buraktanyildiz@yahoo.com
AKSU N., aksunihan@hotmail.com
- 3- M.D. Asistant Professor, Kafkas University Faculty of Medicine, De-
partment of Ophthalmology, Kars/TURKEY
EKİNCİ M., drmetinekin@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 15.08.2013
Kabul Tarihi - Accepted: 23.12.2013
Ret-Vit 2014;22:110-114

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Burak TANYILDIZ
Istanbul University Medical Faculty, Department of Ophthalmology,
Istanbul/TURKEY

Phone: +90 212 414 20 00
E-Mail: buraktanyildiz@yahoo.com

GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD) gelişmiş ülkelerde 50 yaş ve üzeri kişilerde geri dönüşümsüz görme kaybının en önde gelen nedenlerinden biridir.¹⁻² Tanı konulan olguların %80'ini eksudatif olmayan tip YBMD oluştursa da, eksudatif tip YBMD olguları bu hastalıkla ilişkili ciddi görme kayıplarının %80'inden sorumludur.³⁻⁴ Bu nedenle özellikle eksudatif tip YBMD'nin tedavisine yönelik bir çok çalışma yapılmaktadır. Laser fotokoagülasyon, sistemik ilaçlar, çeşitli cerrahi yöntemler, fotodinamik tedavi (FDT) ve intravitreal ilaç uygulamaları şimdiye kadar uygulanmış ve halen uygulanmakta olan tedavi yöntemleridir.⁵

Son dönemlerde eksudatif tip YBMD'de vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri klinik çalışmalar çerçevesinde tedavide kullanılmaya başlanmıştır.⁶⁻⁸ Anti-VEGF ilaçlardan pegaptanib sodyum (Macugen®; Eyetech, New York, N.Y., USA), bevacizumab (Avastin®; Genentech) ve ranibizumab (Lucentis®; Genentech, South San Francisco, Calif., USA) eksudatif tip YBMD hastalarında intravitreal yolla uygulanmaktadır. Bunlardan ranibizumab özel olarak gözde kullanılmak üzere geliştirilmiş rekombinant olarak üretilen insanlaştırılmış fare monoklonal antikör fragmanıdır. Etkisini VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanarak ve inaktive ederek gösterir.⁸

Ranibizumab ile yapılan randomize klinik çalışmalarda görme kaybının önlenmesi ve görme keskinliğinde artış gibi olumlu sonuçlar elde edilmiş olsa da hastaların bir kısmının tedaviye cevap vermediği gözlenmiştir.⁹⁻¹¹ Bu yüzden YBMD'de tedaviye cevabı etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesi önem kazanmıştır.

Bu çalışmanın amacı anti-VEGF (ranibizumab) kullanılan YBMD'li olgularda OKT'de saptanan fotoreseptör tabakası defektinin, tedavi sonuçlarına etkisini değerlendirmek; elde edilen sonuçlardan yola çıkarak tedavi gerekliliğini belirlemede bu bulgunun değerini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Bölümünde 2007-2011 tarihleri arasında eksudatif tip YBMD tanısı konulan, otorefraktometri, snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK), Goldmann aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı (GİB) ölçümü, biyomikroskopik ön segment muayenesi, dilate fundus muayenesi, fundus flöresein anjiyografi (FFA) ve time domain OKT tetkikleri başvuru esnasında ve takiplerde detaylı bir şekilde yapılan 37 hastanın 40 gözü retrospektif olarak incelendi.

Dâhil edilme kriterleri; hastaların 50 yaş üzerinde olması, YBMD'ye sekonder aktif primer ve rekürren klasik tip koroid neovaskülarizasyonu olan hastalar dahil edildi, time domain OKT'de santral kalınlılığın 300 mikrondan çok, EDGK 0.05-0.5 arasında olması olarak belirlendi. Dışlama kriterleri; daha önce 3 kez FDT yapılmış olması, daha önce antianjiyojenik tedavi alması, subfoveal fokal lazer fotokoagülasyon uygulanmış olması, vitrektomi hikayesi, afak veya arka kapsülün olmaması, idiyopatik ve otoimmün üveit hikayesi olması olarak belirlendi. Başvuru esnasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, fundus muayenesi, FFA ve OKT tetkikleri yapıldıktan sonra hastalara Pronto protokolü çerçevesinde 3 doz intravitreal 0.5 mg ranibizumab tedavisi ve gerektiğinde ek doz enjeksiyon uygulaması yapıldı. Enjeksiyon kriterleri ise; görme keskinliğinde 5 harf kaybı, OKT'de 100 mikronluk retinal kalınlık artışı, yeni maküler hemoraji, yeni bölgede klasik KNVM, bir önceki enjeksiyondan 1 ay sonrasında halen devam eden sıvı varlığı olarak belirlenmiştir. Hastalara her doz enjeksiyon sonrasında ve takipleri sırasında FFA dışı testler tekrarlandı.

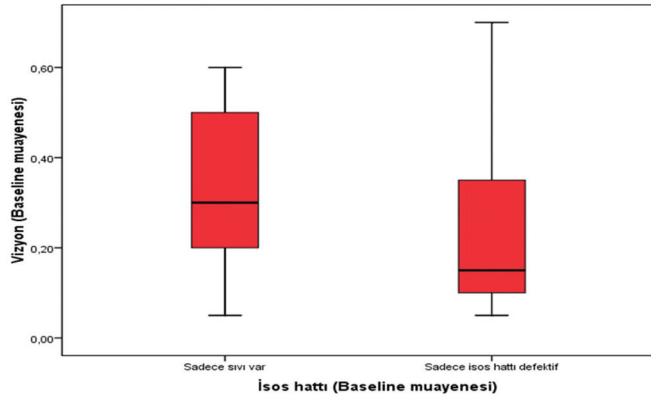
Çalışmadaki olgular KNVM'ye eşlik eden subfoveal IS/OS hattı defekti ve sıvısı (intraretinal ve subretinal sıvı) olanlar (Grup 1); IS/OS hattı normal ve retinal sıvısı olanlar (Grup 2) şeklinde iki gruba ayrıldı. Hastalara Pronto protokolüne uygun olarak 3 doz anti-VEGF (ranibizumab) tedavisi ve gerektiğinde ek enjeksiyon tedavileri uygulandı.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 16.0 (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi) programı kullanılarak yapıldı. Tek Örneklem Kolmogorov Smirnov Testi ile verilerin normal dağılıma uyup uymadığı tespit edildi. Niceliksel veriler açısından parametrelerin karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi işaret testi kullanıldı. P değerinin 0.05 ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 37 hastanın yaş ortalaması 73.1±7.6 (55-85 yaş) idi. Grup 1'in yaş ortalaması 72.8±6.4; Grup 2'nin yaş ortalaması ise 73.4±7.2 idi. Olguların 20'si (%54) kadın, 17'si (%46) erkekti. Grup 1'de 16 hastanın 18 gözü, Grup 2'de 21 hastanın 22 gözü bulunmaktaydı. Grup 1'deki hastaların 8'i kadın, 8'i erkek; Grup 2'deki hastaların 12'si kadın, 9'u erkekti. İstatistiksel olarak her iki grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden herhangi bir fark saptanmadı (p>0.05).

İlk muayenede EDGK Grup 1'de 0.253±0.20 (0.05-0.5); Grup 2'de ise 0.306±0.18 (0.05-0.6) olup başvuru esnasında her iki grup arasında görme keskinliği değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).



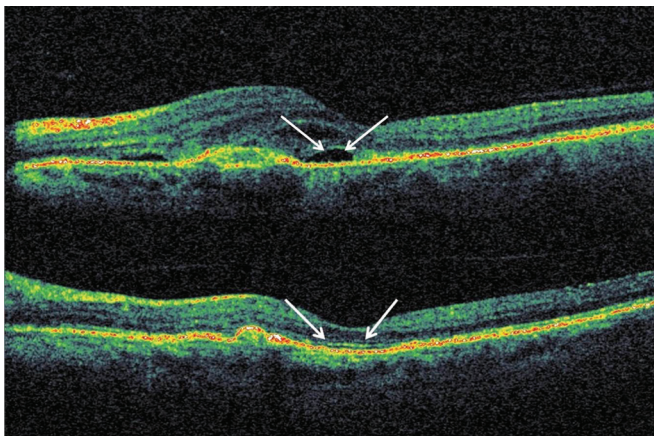
Grafik 1: Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi vizyon değerleri.

Santral maküler kalınlık (SMK-mikron) değerleri Grup 1 ve Grup 2'de sırasıyla 388.67 ± 114.68 mikron (312-511 mikron) ve 412.81 ± 118.04 mikron (347-524 mikron) idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

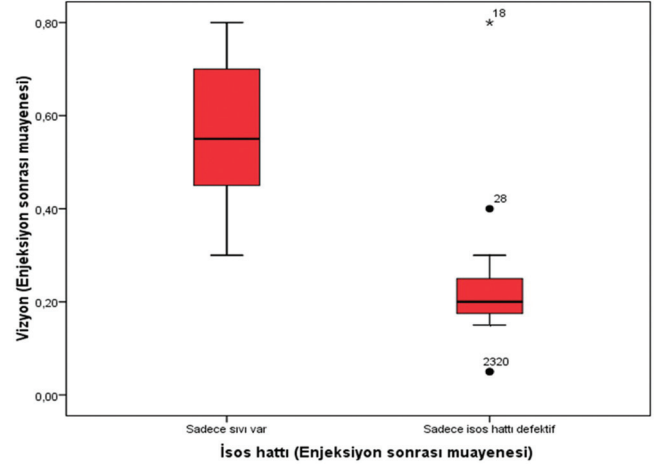
En kalın maküla bölgesi değerleri Grup 1 ve Grup 2'de sırasıyla 461.40 ± 151.32 mikron (425-587 mikron) ve 465.31 ± 132.14 mikron (426-596 mikron) olup iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

İzlem süresi sonunda EDGK Grup 1'de 0.246 ± 0.19 olup tedavi öncesine göre arada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Tedavi sonrasında Grup 2'de görme değerleri $0,486 \pm 0,15$ olarak saptandı ve ilk muayeneye göre anlamlı bir artış sağlandı. ($p < 0.01$) Aynı zamanda iki grup görme keskinliği arasında da istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p < 0.001$).

SMK değerleri tedavi sonrasında Grup 1'de 292.08 ± 46.68 ; Grup 2'de 298.75 ± 98.05 olup her iki grupta tedavi öncesine göre meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$). İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).



Resim 1: KNVM ile birlikte serözite ve ok işaretli bölgeler ile sağlam IS/OS tabakası gösterilmektedir (a). Ranibizumab enjeksiyonları sonrasında serözitenin gerilediği ve ok işaretleri ile sağlam IS/OS hattı gösterilmektedir (b).



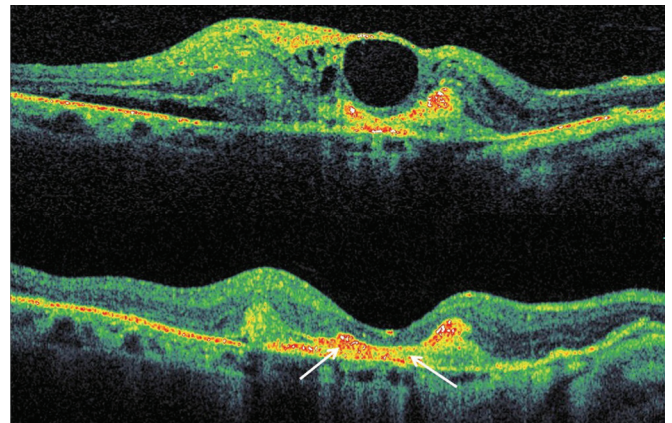
Grafik 2: Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi sonrası vizyon değerleri.

En kalın maküler yer değerleri izlem süresi sonunda Grup 1'de 352.41 ± 57.95 ; Grup 2'de 344.68 ± 121.37 olarak saptandı ve her iki grupta tedavi öncesine göre meydana gelen düşüş anlamlıydı ($p < 0.01$). İki grup arasında bu değer açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

YBMD özellikle gelişmiş toplumlarda 65 yaş ve üzeri yasal körlüklerin en büyük nedenidir.³⁻⁴ Hastalığın birincil olarak koryokapillaris, bruch membranı ve retina pigment epitelini (RPE) etkilediği pek çok çalışmada gösterilmiştir.¹² Hastalığa bağlı görme kaybından, atrofi veya KNVM'ye bağlı maküler sıvı birikimi, kanama, lipid eksudasyonu ve fibrozis sonucu gelişen fotoreseptör disfonksiyonu sorumludur.¹³

2009 yılında yapılan Pronto çalışmasında tek merkezde takip edilen 37 yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı klasik tip koroid neovasküler membranı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve intravitreal ranibizumab enjeksiyonları ile prospektif olarak 2 yıllık takip ve tedavi sonuçları yayınlanmıştır.



Resim 2: KNVM ve serözite (a). Enjeksiyon sonrası Serözitenin gerilediği ancak IS/OS hattının defektif görünümü ok işaretleri ile gösterilmektedir (b).

Başlangıçta neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ile ilişkili fovea tutulumu olan ve santral retina kalınlığı OKT tetkiki ile en az 300 um ölçülen hastalara ard arda bir ay ara ile 3 kez intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış ve sonrasında izlemlerde eğer OKT'de 100 um fazla artış veya görme keskinliğinde 5 harften fazla kayıp olduğu durumlarda ek enjeksiyonlar uygulanmıştır. 37 hastanın 2 yıllık izlemi sonucunda ortalama 9.9 enjeksiyon uygulanmış. Ortalama görme keskinliğinde 11.1 harf artış, OKT'de santral retinal kalınlıkta 212 um azalma sağlanmıştır. Hastaların %43'ünde 15 harf veya 15 harften daha fazla bir artış sağlandığı görülmüştür.¹⁴ Bizim çalışmamızda da enjeksiyon uygulama kriterleri ve ek doz enjeksiyon uygulama kriterleri Pronto protokolü ile aynı özellik göstermektedir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Şengül ve ark.,¹⁵ 1 yıllık YBMD hastalarında intravitreal ranibizumab sonuçlarını yayınlamışlar. Kırk üç YBMD hastasının, 58 gözüne 287 İVR (0.5 mg/0.05 ml) enjeksiyonu uygulanmış ve görme keskinliklerinde 12. ay sonunda 26 gözde 5 harf ve üzeri artış (%44.8), 28 gözde değişim olmadığı (%48.3), 4 gözde ise 5 harf ve üzeri düşüş (%6.9) olduğu saptanmıştır.

OKT ile belirlenen maküla kalınlıklarında 12. ayda 100 mikron ve üzerinde düşüş gözlenen 42 göz (%72.4), değişim olmayan 13 göz (%22.4) ve artış gözlenen 3 göz (%5.2) olduğu tespit edilmiştir.

OKT; retina yüzeyi, retina yüzeyi ile vitreus ilişkisi, retina içi yapıları ve retina pigment epitelinin değerlendirilmesinde önemli bilgiler vermektedir.¹⁶ YBMD'de farklı özellikteki lezyonların tanımlanması hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi edinilmesi yanında uygulanacak tedavinin de planlanmasını sağlar.¹⁷ OKT görüntülerinde YBMD aktivitesi hakkında bilgi veren 3 temel öge vardır bunlar; intraretinal sıvı, subretinal sıvı ve retina pigment epitelinin fonksiyon kaybıdır. Tanıda görüntüleme yöntemleri ile sıvı varlığı, kaçak veya pigment epitelyum dekolmanı (PED) konusunda bilgi alınabilse de, fotoreseptör tabakasının iç ve dış segmentinin değerlendirilmesinde yegane tanı yöntemi OKT'dir.¹⁶

Henschel ve ark.,¹⁸ OKT ile değerlendirilen retina kalınlığı ve görme keskinliği arasındaki ilişkiyi incelemişler; retina kalınlığı ile görme keskinliği arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada artan retina kalınlığının koroid neovasküler membranlı (KNVM) hastalarda daha kötü görme keskinliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır.¹⁹ Biz de çalışmamızda retina kalınlığı ile EDGK arasında negatif yönlü bir ilişki bulunduğunu saptadık. Anti-VEGF tedavisi ile azalan retina kalınlığı, görme keskinliğinde istatistiksel açıdan anlamlı derecede artış ile birliktedir.

Ancak retina kalınlığı klinik değerlendirme açısından önemli olsa da, görme keskinliğinin tahmininde tek başına güvenilir bir ölçüt olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.²⁰ Yapılan çalışmalarda, fotoreseptör tabaka bütünlüğü korunmuş olan eksüdatif tip YBMD hastalarında FDT ve anti-VEGF tedavisi sonrası sonuç görme keskinliğinde anlamlı artış görülmüş ve fotoreseptör tabaka bütünlüğünün değerlendirilmesinin tedaviye fonksiyonel cevap açısından iyi bir gösterge olabileceği öne sürülmüştür.²¹⁻²³

Bizim yaptığımız çalışmada; sadece sıvı olan olgularda enjeksiyon sonrası muayenesinde vizyon arttıkça, OKT-SMK mikron kalınlığı azalmaktaydı. Sadece ISOS hattı defekti olanlarda ise enjeksiyon sonrası vizyon değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak IS/OS hattı defekti olan eksüdatif tip YBMD hastalarında intravitreal enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası EDGK açısından anlamlı herhangi bir değişiklik saptanmadı. Bu nedenle IS/OS hattı defekti olan eksüdatif tip YBMD hastalarında görme keskinliğinde anlamlı artış sağlanamaması nedeniyle enjeksiyon riski ve yüksek maliyeti olan intravitreal enjeksiyondan kaçınılabilir. Yeni nesil OKT cihazları yardımıyla diğer morfolojik bulgular ile görme keskinliği arasındaki ilişkinin, geniş serilerle yapılacak çalışmalarla ortaya konulabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. JAMA. 2004;291:1900.
2. Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP, et al. 2002 global update of available data on visual impairment: a compilation of population-based prevalence studies. Ophthalmic Epidemiol 2004;11:67-115.
3. Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, et al. The cause specific prevalence of visual impairment in an urban population - the Baltimore Eye Survey. Ophthalmology 1996;103:1721-6.
4. Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases; diagnosis and treatment, 4th edn. St Louis: CV Mosby;1997:70-2.
5. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 1988;32:375-413.
6. Hymann L. Epidemiology of age-related macular degeneration. In Hampton GR, Nelsen PT, eds. age-related macular degeneration: Principles and practice. Raven Pres: New York, 1992:1-35.
7. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1419-31.
8. Krzystolik MG, Afsari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. Arch Ophthalmol 2002;120:338-46.
9. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2007;143:566-583.

10. Gupta B, Adewoyin T, Patel SK, et al. Comparison of two intravitreal ranibizumab treatment schedules for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2011;95:386-90.
11. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol* 2009;148:409-13.
12. Jennifer I. Lim. Age-related macular degeneration 2nd edition, CRC Press 2002 p:47-87, p:97-107.
13. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol* 1987;31:291-306.
14. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A Variable-dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43-58.
15. Şengül A, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, ve ark. Yaş a bağ lı makü la dejenerasyonuna ikincil geliş en koroid neovaskü larizasyonlarında intravitreal ranibizumab tedavi sonuç larımız *Ret-Vit* 2010;18:143-48.
16. Ray R, Stinnett SS, Jaffe GJ. Evaluation of image artifact produced by optical coherence tomography of retinal pathology. *Am J Ophthalmol* 2005;139:18-29.
17. El-Emam S, Chhablani J, Barteselli G, et al. Correlation of spectral domain optical coherence tomography characteristics with visual acuity in eyes with subfoveal scarring after treatment for wet age-related macular degeneration. *Retina*. 2013;33:1249-57.
18. Henschel A, Spital G, Lommatzsch A et al. Optical coherence tomography in neovascular age related macular degeneration compared to fluorescein angiography and visual acuity. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:831-5.
19. Ting TD, Oh M, Cox TA et al. Decreased visual acuity associated with cystoid macular edema in neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2002;120:731-7.
20. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:525-36.
21. Hayashi H, Yamashiro K, Tsujikawa A, et al. Association between foveal photoreceptor integrity and visual outcome in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;148:83-89.
22. Sayanagi K, Sharma S, Kaiser PK. Photoreceptor status after anti-vascular endothelial growth factor therapy in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2009;93:622-6.
23. Witkin AJ, Vuong LN, Srinivasan VJ, et al. High-speed ultra-high resolution optical coherence tomography before and after ranibizumab for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:956-63.