

Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Ranibizumab Etkinliği: 2 Yıllık Sonuçlar

Ranibizumab Treatment in Exudative Age-Related Macular Rejuvenation: Two Years Result

R.Büşra AKDAN BİLEN¹, Onur ÇATAK², Evin SİNGAR ÖZDEMİR³, Orhan AYDEMİR⁴, Burak TURGUT⁵,
Ülkü ÇELİKER⁴

ÖZ

Amaç: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda birinci ve ikinci yıl sonunda ranibizumab etkinliğini değerlendirmek, birinci ve ikinci yıl sonuçlarını başlangıç düzeyleriyle ve birbirleriyle karşılaştırmak.

Gereç-Yöntem: Fırat Üniversitesi Göz Hastalıkları Polikliniği'nde Ocak 2011 ve Mart 2013 tarihleri arasında yaş tip YBMD tanısıyla intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan ve iki yıl boyunca düzenli olarak takip edilen 49 hastanın 63 gözü retrospektif olarak incelendi. Hastalara başlangıçta birer ay arayla üç doz intravitreal 0,05ml ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Daha sonra gerektiğinde aylık enjeksiyon yapıldı. Birinci ve ikinci yıl sonundaki ortalama düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ve ortalama santral foveal kalınlık başlangıç düzeyiyle ve birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 74.3±7,1 (60-83) idi. Hastaların 18'i kadın (%36.7), 31'i erkekti (%63.2). 63 gözün başlangıç düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ortalama 0.7±0.9 LogMAR iken, birinci yıl sonunda 0.8±0.7 LogMAR olarak saptandı (p:0,5). Santral foveal kalınlık başlangıçta 416±274 µm olarak ölçülürken birinci yıl sonunda ortalama 311 µm ±139 µm olarak ölçüldü. Bir yıllık takip sonunda düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinde başlangıca göre anlamlı artış izlenmezken (p:0.5) santral fovea kalınlıkta anlamlı azalma kaydedildi (p:0.003). Takibine ikinci yılda düzenli devam eden 25 hastanın 31 gözü başlangıç düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 0.8 ± 0.6 LogMAR olarak saptandı. İkinci yıl sonunda düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ise 0.7 ± 1.0 LogMAR idi (p:0.94). Birinci ve ikinci yıl karşılaştırıldığında ise düzeltilmiş en iyi görme keskinliği değişmezken (p>0.5) foveal kalınlıkta anlamlı düşme (p=0.01) saptandı.

Sonuç: Yaş tip YBMD'de intravitreal ranibizumab tedavisi anatomik düzelmeyi ve görme düzeyi stabilizasyonunu sağlayabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ranibizumab, yaş tip YBMD.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effect of ranibizumab on exudative AMD after the first and the second years and compare them with baseline and each other.

Methods: 63 eyes of 49 patients who were treated between January 2011 and March 2013 were evaluated. 0.05 ml ranibizumab (Lucentis;Novartis,Basel,Switzerland and Genentech Inc.,Sounth San Francisco,CA) was administered during the first and the second years. CFT and BCVA were compared with baseline after 12 and 24 months respectively. Comparison with baseline and each other were performed.

Results: The mean age of the 49 patients was 74.3±7,1. The mean BCVA and CFT of 63 eyes were 0.7±0.9 LogMAR and 416±274 µm respectively, during baseline. They were 0.8 LogMAR and 311 µm ±139 µm after 12 months. However the mean BCVA didn't change after 12 months vs the baseline (p:0.5). The mean CFT significantly decreased after 12 months (p=0.003). 25 patients continued

1- Asist. Dr., Fırat Üniversitesi, Göz Hastalıkları, Elazığ, Türkiye

2- Yrd. Doç. Dr., Fırat Üniversitesi, Göz Hastalıkları, Elazığ, Türkiye

3- Uz. Dr., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara, Türkiye

4- Prof. Dr., Fırat Üniversitesi, Göz Hastalıkları, Elazığ, Türkiye

5- Doç. Dr., Fırat Üniversitesi, Göz Hastalıkları, Elazığ, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 21.02.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 17.01.2018

Ret-Vit 2018; 27: 328-332

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

R.Büşra AKDAN BİLEN

Fırat Üniversitesi, Göz Hastalıkları, Elazığ, Türkiye

Phone: +90 424 233 3555

E-mail: a_suderabia@hotmail.com

to attend. 31 eyes of these 25 patients were treated in the second year. The mean BCVA and the mean CFT of these eyes were 0.8 ± 0.6 LogMAR and $415,2 \pm 219.7$ μm respectively, during baseline. They were 0.7 ± 1.0 LogMAR and 266 ± 101 μm respectively after 24 months ($p:0.94$). Although the mean BCVA of the 31 eyes didn't change vs the baseline, the mean CFT significantly decreased at the end of the second year ($p=0.0006$). When the first and the second year results were compared, we observed that the mean BCVA didn't change, but the mean CFT continued to decrease ($p:0,01$).

Conclusion: We observed significant anatomical healing after two years.

Key Words: Ranibizumab, wet AMD.

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 60 yaş üzeri populasyonda görme bozukluklarının ve görme kaybının en sık nedenlerinden biridir. Literatürde yaş tip, YBMD'nin %10'luk kısmını kapsamaktadır ve yasal körlüklerin büyük oranda nedenini oluşturmaktadır.¹ Yaş tip YBMD de tedavi için, bugüne kadar laser fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi ve intravitreal ilaç uygulamaları yapılmıştır. Fotodinamik tedavi (PDT) retina damarlarına hasar vermeden koroidal neovaskülarizasyonu (KNV) tıkayarak görme keskinliğinde stabilizasyon sağlamaktadır.² Ancak tedavi sonrasında; gerek geçici olarak tıkanan damardan reperfüzyonun olması gerekse de oksijen düzeyindeki azalma ortamdaki sitokinlerin salınımını etkilediğinden vasküler endotelial growth faktör (VEGF) salınımı artarken, pigment epitelyum derive faktörün de (PEDF) azalması nüks gelişimine neden olmaktadır.^{3,4} Bu nedenle PDT'nin endikasyonu çok daralmıştır.

YBMD patogeneğinde suçlanan en önemli molekül VEGF'dir. VEGF anjiyogenezis ve vasküler permeabilite düzenlenmesinde önemli rol oynar. Fizyolojik rolünün yanı sıra patolojik neovaskülarizasyonda da önemlidir. Bu büyüme faktörünün VEGF-A alt grubu fibrovasküler proliferasyona yol açar ve vasküler permeabilitede en önemli role sahiptir.⁵ Bu nedenle son yıllarda intravitreal antiangiyojenik ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçlar retinada anormal damar yapısı üzerine etki gösteren ilaçlardır ve görme kaybının durdurulmasını sağlamış, hatta bir miktar görme artışı sağlamışlardır. Bunların içerisinde sık kullanılan ranibizumab (Lucentis; Novartis, Basel, Switzerland and Genentech Inc., South San Francisco, CA) rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen anti VEGF antikorunun antijen bağlayan kısmını içeren moleküldür.⁶ VEGF A'nın tüm izoformlarına bağlanarak etki etmektedir. Küçük bir molekül olması nedeniyle retinaya kolay penetre olduğu bildirilmektedir. Literatürde VEGF'e ilgisi bevacizumaba göre daha fazla olduğu bildirilen ranibizumabın iki ile dört gün olan yarı ömrü nedeniyle sistemik açıdan da daha güvenli olduğu bildirilmektedir.^{7,8}

Bu çalışmada yaş tip YBMD'li olgu serimizde 3 aylık yükleme dozu sonrası gerektiğince intravitreal ranibizumab tedavisi alan hastalarda birinci ve ikinci yıl sonunda makulanın anatomik ve fonksiyonel olarak tedaviye verdiği

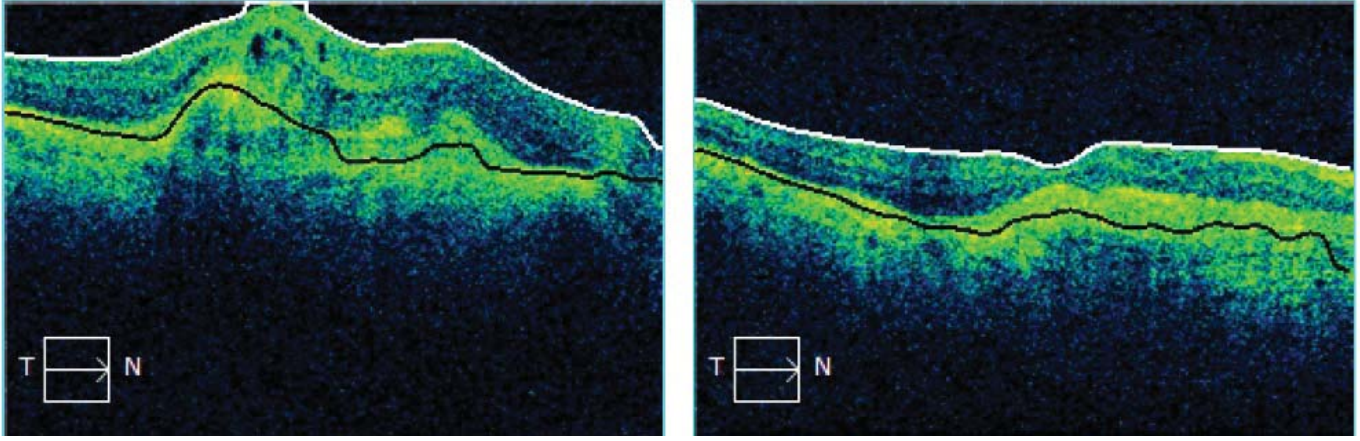
yanıtın değerlendirilmesi ve birinci ve ikinci yıl arasındaki değerlerin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2011-Mart 2013 yılları arasında yaş tip YBMD tanısı ile intravitreal ranibizumab uygulanan 150 hastanın 100 gözü retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar içerisinde aylık kontrollerine düzenli olarak gelen ve son 3 ay boyunca tedavi almamış 49 hastanın 63 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların tedavi öncesi düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ve göz içi basınç ölçümü, detaylı fundus muayeneleri, fundus floressein anjiyografi ve Optik Kohorens Tomografi (Carl Zeiss Meditec Cirrus HD OCT MODEL 5000, Dublin, CA 94568 USA) (OKT) görüntülemeleri yapıldı ve santral foveal kalınlıkları ölçüldü. Enjeksiyon öncesi tüm hastalar Kardiyoloji Anabilim Dalı ile konsülte edildi. Hastalara birer ay aryla ardışık üç yükleme dozu intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Sonrasında doz tekrarları gerektiğince uygulandı.

Tüm enjeksiyonlar ameliyathanede yapıldı. Enjeksiyon uygulaması için topikal anestezi (Alcain; %05 oftalmik solüsyon, Alcon, Switzerland) yapıldı. Perioküler cilt %10 povidon iyodin (Betadine; Purdue Pharma, Stamford, CT, USA) ile silindi ve göz steril örtü ile örtüldükten sonra konjonktival keseye %5'lik povidon iyodin damlatılıp üç dakika bekledikten sonra intravitreal 0,5 mg/0,05 ml ranibizumab alt temporalden konjonktiva kaydırılarak fakik gözlerde limbusun 3.5 milimetre, psödo fakik gözlerde ise limbusun 3.0 milimetre gerisinden 27 G iğne kullanılarak enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası hastalara 5 gün boyunca oflaksosin %3'lük damla günde 5 kez uygulandı. Hastalar ilk enjeksiyon sonrası birinci gün, ikinci gün ve sonrasında her ay kontrol edildi.

Ek doz ranibizumab enjeksiyonuna karar verirken, üçüncü enjeksiyon sonrası yapılan aylık kontrollerde, düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinde 5 harf veya daha fazla azalma olması, OKT'de santral retina kalınlığında 100 μm ve üzerinde bir kalınlık artışı olması, yeni hemoraji odağı görülmesi, intraretinal veya subretinal sıvı varlığı göz önünde tutulmuştur. Başlangıçtaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri LogMAR olarak 12.ay ve 24.ay ortalamaları ile, birinci yıl ve ikinci yıl ortalamaları ise kendi



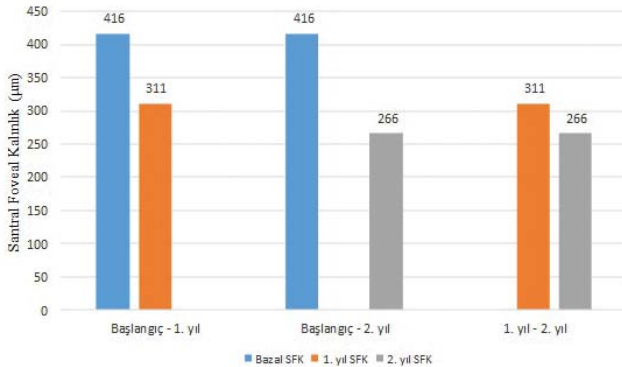
Resim 1: Enjeksiyon öncesi ve sonrası OCT görüntüsü.

aralarında karşılaştırıldı. Ayrıca görme keskinliklerinde artma ve azalma olması veya değişim olmaması ise yüzdelik değerler olarak da kaydedildi. Bunun için beş veya daha fazla harf değişimi artma veya azalma olarak düşünüldü. Aynı şekilde başlangıç ile 12.ay ve 24.ay ortalama santral foveal kalınlıkları ile, 12.ay ile 24.ay ortalama santral foveal kalınlıkları ise kendi aralarında karşılaştırıldı. OKT'de santral foveal kalınlık iç limitan membran (İLM) ile retina pigment epiteli (RPE) arasında mesafe esas alınarak mikrometre olarak ölçüldü.

İstatiksel analiz ANOVA çoklu değişken testi ile yapıldı ve p değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 74.3 ± 7.1 (60-83) idi. Hastaların 18'i kadın (%36.7), 31'i erkekti (%63.2). 63 gözün başlangıç düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ortalama 0.7 ± 0.9 LogMAR iken, birinci yıl sonunda 0.8 ± 0.7 LogMAR olarak saptandı (p:0,5). Birinci yıl sonunda düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinin 32 gözde (%50.8) değişmediği, 14 gözde (%22.22) arttığı, 17 gözde (%26.98) ise azaldığı izlendi. Santral foveal kalınlık başlangıçta 416 ± 274 μm olarak ölçülürken birinci yıl sonunda ortalama



Grafik 1: Santral foveal kalınlık değişimi.

| Tablo 1. Düzeltilmiş en iyi görme keskinlik ortalamaları | | | |
|---|-----------|--------|--------|
| | Başlangıç | 1. yıl | 2. yıl |
| DEGK (LogMAR) | 0.7 | 0.8*+ | 0.7*+ |
| *Başlangıç görme keskinliği ile karşılaştırıldığında (p>0.05) +Diğer yıl görme keskinliği ile karşılaştırıldığında (p>0.05) DEGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği | | | |

$311 \mu\text{m} \pm 139 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Bir yıllık takip sonunda düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinde başlangıca göre anlamlı artış izlenmezken (p:0.5) santral fovea kalınlıkta anlamlı azalma kaydedildi (p:0.003) (Tablo 1). Birinci yıl ortalama enjeksiyon sayısı 5.4 ± 1 idi. Hastaların 25 tanesi ikinci yıl aylık takiplerine düzenli olarak devam etti. Bu hastalara gereklikçe enjeksiyon yapılmaya devam edildi. Devam eden 25 hastanın 31 gözünün başlangıç düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 0.8 ± 0.6 LogMAR olarak saptandı. İkinci yıl sonunda düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ise 0.7 ± 1.0 LogMAR idi (p:0.94). Görme keskinliğinin ikinci yılın sonunda başlangıca göre 18 gözde (%58) değişmediği, 7 gözde (%22.5) yükseldiği, 6 gözde (%19.5) ise azaldığı izlendi. Santral foveal kalınlık bu gözlerde başlangıçta ortalama $415,2 \pm 219.7$ μm olarak saptanırken, ikinci yıl sonunda anlamlı biçimde azalarak $266 \pm 101 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü (p:0.006) (Tablo 2). İkinci yıl ortalama enjeksiyon sayısı ise $3.0 \pm 1,10$ idi. Birinci ve ikinci yıl hastaların ortalama yıl sonu görme keskinlikleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı (p=1.02), ortalama santral foveal kalınlıktaki azalmanın ise devam ettiği görülmüştür (p=0.01).

TARTIŞMA

Çalışmamızda yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısıyla 3 aylık yükleme dozu sonrasında gereklikçe ek doz ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastaların birinci ve ikinci yıl sonunda ortalama düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri ve ortalama santral makula kalınlıkları değerlendirilerek birbirleriyle ve başlangıç düzeyleriyle karşılaştırıldı.

Bu çalışmada hastaların başlangıç ortalama görme keskinlikleri literatür sonuçlarına göre oldukça düşüktü.⁹⁻¹³ Bu durumun hastaların sosyokültürel özelliklerinden dolayı hekime başvuruda oldukça sık rastladığımız gecikmelere bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Kılınc ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken tespit edilen lezyonlarda görme artışının anlamlı düzeyde olması bu düşüncemizi desteklemektedir.¹³ Ancak Ünlü ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada daha düşük görme keskinliği olan olgularda enjeksiyon sonrası görme artışının daha fazla olduğu görülmüştür. Bizde ise bu çalışma ile karşılaştırıldığında görme keskinliğinde artış olmaması başlangıç görme keskinliklerinin çok daha az olması ve geç dönem lezyonlarının olmasına bağlı olduğu düşünülebilir.¹⁴

Yine bu popülasyon içerisinde daha önce başka merkeze başvurup orada düzenli takiplerine devam etmeyen ve gerek hastanın kendi isteği gerekse de hekimi tarafından takip için tarafımıza yönlendirilen geç dönem hastalarının bulunması da başlangıç görme düzeylerini etkilemiştir. Literatürde de hastalığın başlangıcından itibaren 12 ay tedavisiz olan hastalarda ranibizumabın görme keskinliği üzerinde etkisinin sınırlı olduğu bahsedilmektedir.¹⁵ Bizim hastalarımızın başlangıç dönemlerinin zamanlaması konusunda netleştirme yapabilmek genellikle aynı nedenlerden dolayı mümkün olmamaktadır. Sadece çok geç dönemlerde başvuru olduğunu düşük başlangıç görme düzeylerini göz önüne alarak düşünülmüştür.

Düzenli takibe gelen hasta sayımızın az olmasını ise her hastaya tedavi ve yararlanım durumları başlangıçta anlatılmış olmasına rağmen, başlangıç görme keskinliklerinin düşük olmasının yol açabileceği fonksiyonel görme artışlarının anlamlı olmaması sonucu birkaç enjeksiyon sonrasında hastaların bir kısmının takibe gelmekten vazgeçmelerine bağlamaktayız. Hasta sayısının ikinci yılda daha fazla düştüğü izlenmiştir. Görme keskinliklerinde birinci ve ikinci yıl sonunda artış ancak tüm hasta grubunun sırasıyla %22.22 ve %22.50 gibi oranlarda gerçekleşmiş ve yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı %25-40 arasında ve 15 harf artışı olarak verilen sonuçların oldukça gerisinde kalmıştır.^{9,10,15} Ancak sonuçlarımız her iki yılda da görme keskinliğinin yine de bu popülasyon için önemli ölçüde korunabildiğini düşündürmektedir. Üney ve arkadaşlarının yaptığı çalışma bu tezimizi desteklemektedir.¹⁶

Karaca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en az bir yıl boyunca takip edilen hastaların tedavi sonuçları değerlendirildiğinde çalışmamıza benzer olarak santral

maküla kalınlığı anlamlı düzeyde azalma göstermiştir.¹⁷ Kılınc ve ark.⁹'nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde santral maküler kalınlık enjeksiyon sonrasında anlamlı düzeyde azalma izlenmiştir.¹³ Üney ve ark. ile Ünlü ve ark.⁹'nın yaptığı çalışmalarda da bizim yaptığımız çalışmayla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.^{14,16}

Ortalama enjeksiyon sayısı önceki çalışmalarda birinci yılda 4-6, ikinci yılda ise 6-9 arasında verilmekteyken, bizim çalışmamızda birinci yılda 5.4, ikinci yılda ise 3'tü.^{9,10,13,16,18,19} Birinci yıl enjeksiyon ortalamaları literatürle benzer görülse de bunun ikinci yılda oldukça azaldığını görmekteyiz. İkinci yıl düzenli takibe gelen hastaların daha çok stabilizasyonun sağlanabildiği hastalar olduğunu enjeksiyon sayısının literatür ortalamalarının gerisinde kalması nedeniyle düşünülebilir.

İlacın başarısını gösteren en önemli bulgumuz, başlangıç görmelerinin oldukça düşük olmasına rağmen ilacın maküler kalınlığı azaltma konusunda anlamlı farklılığa neden olması ve bu azalmanın iki yıllık takip boyunca devam etmesidir. Bu izlenen anatomik başarının olmasının yanında görsel başarının anlamlı olmaması muhtemelen retina hücresel elemanların uzun süre içinde geri dönüşüme olanak tanımayacak oranda etkilenmelerine bağlanabilir. Literatürde de benzer nedenlerden ötürü kuru bir maküla elde edilebiliyor olmasına rağmen, bunun fonksiyonel başarıya yansımadığını bildiren çalışmalar mevcuttur.^{16,20,21} Yapılan bazı çalışmalarda iç segment- dış segment birleşiminin veya dış limitan membranın yapısının bozulduğu vakalarda fonksiyonel başarının elde edilmediği belirtilmiştir.^{22,23}

Enjeksiyonlar sonrası hiçbir hastada ciddi sistemik ve oküler yan etkiye rastlanmamıştır. Endoftalmi gibi ciddi yan etkiler görülmemesi enjeksiyonlarımızın ameliyathanede steril koşullar altında yapılmasına; kardiyovasküler herhangi bir yan etki gelişmemesi ise kardiyolojik muayene sonucu işlem açısından riskli olmayan hastalara enjeksiyon yapılmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir. Hem ameliyathane koşullarında işlemi yapmak, hem de her hastadan kardiyoloji konsültasyonu istemek zaman kaybettirici durumlar olsa da, hastaya ve tedaviyi yapan hekime güvenlik sağladığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, yaş tip YBMD'de intravitreal ranibizumab tedavisi anatomik düzelmeyi ve retinal tabakaların etkilenmesinden dolayı fonksiyonel olarak başarı elde edilemese de en azından görme düzeyi stabilizasyonunu sağlayabilmektedir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39: 367-74
2. Meyer CH, Lapolice DJ, Fekrat S. Functional changes after photodynamic therapy with verteporfin. *Am J Ophthalmol* 2005;139: 214-5
3. Schmidt-Erfurth U, Schlötzer-Schrehard U, Cursiefen C et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44: 4473-80
4. Michels S, Schmidt-Erfurth U. Sequence of early vascular events after photodynamic therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44: 2147-54
5. Spitzer MS, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU. Treatment of age-related macular degeneration: focus on ranibizumab. *Clin Ophthalmol* 2008;2, 1-14
6. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 1999;27: 536-44
7. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46: 726-33
8. Van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of ocular neovascularization: Promises and potential problems. *JAMA* 2005;293: 1509-13
9. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. ANCHOR Study Group: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355: 1432-44.
10. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. ANCHOR Study Group: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration: two- year results of the ANCHOR Study *Ophthalmology*. 2009 Jan;116(1):57-65.
11. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al.: Randomized, doublemasked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145: 239-48.
12. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. 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
13. Kılıç, Murat, et al. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Olgularımızda İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonu Sonuçlarımız. *Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous* 2012, 20.2
14. Ünlü N, et al. Factors affecting the final visual acuity and anatomical success in intravitreal ranibizumab applications in age-related macular degeneration. *Journal of Retina-Vitreous*, 2011;19(2):103-7
15. Koch, Raphael, et al. Intravitreal treatment in patients with exudative age-related macular degeneration and visual acuity \leq 0.05. *BMC Ophthalmology* 2015;15(1):138
16. Üney, Güner Özkan, et al. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Ranibizumab Tedavisinin Uzun Dönem Sonuçları. *Journal of Retina-Vitreous* 2013;21(3):178-82
17. Karaca U, et al. Results of intravitreal ranibizumab treatment for exudative age-related macular degeneration/Yaş tip yasa bağlı makula dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab tedavi sonuçlarımız. *Turkish Journal of Ophthalmology* 2012;42(1): 25-30
18. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419-31
19. Hjeltnæs L, et al. "One-year outcomes using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: results of a prospective and retrospective observational multicentre study." *Journal of Ophthalmology* 2011; 2011: 405724 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3228303>
20. Calvo P, et al. Long-term visual outcome in wet age-related macular degeneration patients depending on the number of ranibizumab injections. *Journal of ophthalmology* (2015) 2015: 820605
21. Querques G, et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24-month outcomes from a single-centre institutional setting. *British Journal of Ophthalmology* 2010;94(3):292-6
22. Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between foveal microstructure and visual outcome in age-related macular degeneration. *Retina* 2011;31:1627-36
23. Kim YM, Kim JH, Koh HJ. Improvement of photoreceptor integrity and associated visual outcome in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2012;154:164-73