

# Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunun İntravitreal Ranibizumab ile Tedavisinin Fonksiyonel ve Anatomik Başarı Üzerine Olan Etkisini Değerlendirmek

## Effect of Functional and Anatomical Success of Intravitreal Ranibizumab Treatment on Age-Related Macular Degeneration

Erdinç CEYLAN<sup>1</sup>, Burak TANYILDIZ<sup>2</sup>, Nihan AKSU<sup>2</sup>, Koray AKARÇAY<sup>3</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna ikincil gelişen klasik tip koroid neovaskülarizasyonu olan hastaların intravitreal ranibizumab ile tedavisinin fonksiyonel ve anatomik başarı üzerine olan etkisini değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna (YBMD) ikincil gelişen klasik tip subfoveal koroid neovaskülarizasyonu olan 64 hastanın 70 gözü Pronto Protokolüne uygun olarak 3 doz intravitreal ranibizumab tedavisi ve gerektiğinde ek enjeksiyonlar uygulanarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, fundus muayenesi ve optik koherens tomografide (OKT) meydana gelen değişiklikler kaydedilerek retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Yaş ortalaması 74.1±7.5 (55-88) olan 34 (%53) kadın; 30 (%47) erkek hastanın tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) 0.27±0.20 (0.1-0.6) ve retinal kalınlık (mikron) değerleri 444.10±151.58 um (312-589 um) arasında değişmekteydi. Hastalar tedavi sonrasında ortalama 24.44±9.94 (12-48) ay takip edildi. Hastalara rutin 3 doz ranibizumab tedavisi dahil ortalama 9.3 doz ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. İzlem süresi sonunda EDGK'da meydana gelen artış ve retinal kalınlık ile en kalın maküler yer değerlerinde sağlanan azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0.01). Hemoraji ve eksüzyon miktarı ise enjeksiyon öncesi ve sonrasında anlamlı bir farklılık göstermedi.

**Sonuç:** YBMD'ye ikincil gelişen KNVM'nin tedavisinde OKT rehberliğinde takip edilen hastalarda uygulanan intravitreal ranibizumab tedavisi ile retinal kalınlıkta azalma ve ortalama görme keskinliğinde iyileşme sağlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Ranibizumab, YBMD, KNVM.

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the effect on functional and anatomical success of intravitreal ranibizumab injections on the classic type of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration (AMD).

**Materials and Methods:** 70 eyes of 64 patients with classic type subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration (AMD) were included in the study. In accordance with the Pronto Protocol three-dose injections of ranibizumab and if necessary additional therapy were administered. The best corrected visual acuity, fundus findings and optical coherence tomography (OCT) were evaluated retrospectively.

**Results:** The mean age was 74.1±7.5 (55-88) years with 34 female and 30 male patients. Main best corrected visual acuity (BCVA) was 0.27±0.20 (0.1 to 0.6), and retinal thickness (microns) was 444.10±151.58 um (312-589 um) before treatment. Patients were followed up for 24.44±9.94 (12-48) months. The total average ranibizumab dose was 9.3 in the routine treatment of patients with 3 injected doses of ranibizumab. The difference in retinal thickness and the reduction in the value of the thickest macular location after the treatment was statistically significant. (p<0.01). The amount of hemorrhage and exudation showed no significant difference before and after injection.

**Conclusion:** Patients with neovascular membranes secondary to AMD who were followed by OCT-guided intravitreal ranibizumab therapy showed reduction in the retinal thickness and improved visual acuity.

**Key Words:** Ranibizumab, AMD, CNVM.

1- M.D., Erzurum Training and Research Hospital, Erzurum/TURKEY  
CEYLAN E., erdinc-ceylan67@hotmail.com

2- M.D. Asistant, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine,  
Department of Ophthalmology, İstanbul /TURKEY  
TANYILDIZ B., buraktanyildiz@yahoo.com  
AKSU N., aksunihan@hotmail.com

3- M.D. Professor, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine,  
Department of Ophthalmology, İstanbul /TURKEY  
AKARÇAY K., kakarcay@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 15.05.2013

Kabul Tarihi - Accepted: 24.10.2013

Ret-Vit 2014;22:45-49

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D. Asistant

Burak TANYILDIZ

Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of  
Ophthalmology, İstanbul/TURKEY

E-Mail: buraktanyildiz@yahoo.com

## GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri kişilerde santral görme kaybının en sık nedenidir.<sup>1-4</sup> Tamı konulan olguların %80'ini noneksudatif tip YBMD oluştursa da, eksudatif tip YBMD olguları bu hastalıkla ilişkili ciddi görme kayıplarının %80'inden sorumludur. Bu nedenle özellikle eksudatif tip YBMD'nin tedavisine yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda görme kaybının %80-90'ı koroidal neovasküler membrana (KNVM), %5-10'u seröz pigment epitel delkolmanına (PED), %5'ten azı da RPE atrofisine bağlı olduğu tespit edilmiştir.<sup>5-6</sup> Günümüzde gittikçe artan tedavi seçeneklerine karşın, henüz hastalığın tam tedavisi bulunamamıştır. Bu çalışmanın amacı yaşa bağlı makula dejenerasyonuna ikincil gelişen klasik tip subfoveal koroid neovaskülarizasyonu olan hastaların intravitreal ranibizumab tedavisi sonucunda vizyon değerlerinde ve OKT'de görülen sıvı miktarlarındaki değişiklikleri incelemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Retina Bölümünde 2007-2011 tarihleri arasında YBMD tanısı konulan 64 hastanın 70 gözü retrospektif olarak incelendi. Hastalar tedavi sonrasında ortalama 24.44±9.94 (12-48) ay takip edildi. Dâhil edilme kriterleri; hastaların 50 yaş üzerinde olması, YBMD'na ikincil aktif primer ve rekürren subfoveal klasik tip koroidal neovaskülarizasyonun olması, OKT'de santral retinal kalınlığın >300 mikron, EDGK'nin 20/40-20/400 aralığında olması olarak kabul edilmiştir. Dışlanma kriterleri arasında daha önce 3 kez fotodinamik tedavi (FDT) uygulanmış olması, daha önce antianjiogenik tedavi alması, subfoveal fokal lazer fotokoagülasyon uygulanmış olması, subfoveal fibrozis ve atrofi olması, vitrektomi hikayesi, afak veya arka kapsülün olmaması, idiyopatik ve otoimmün üveit hikayesi olması kabul edilmiştir. 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 enjeksiyon uygulaması yapıldı.

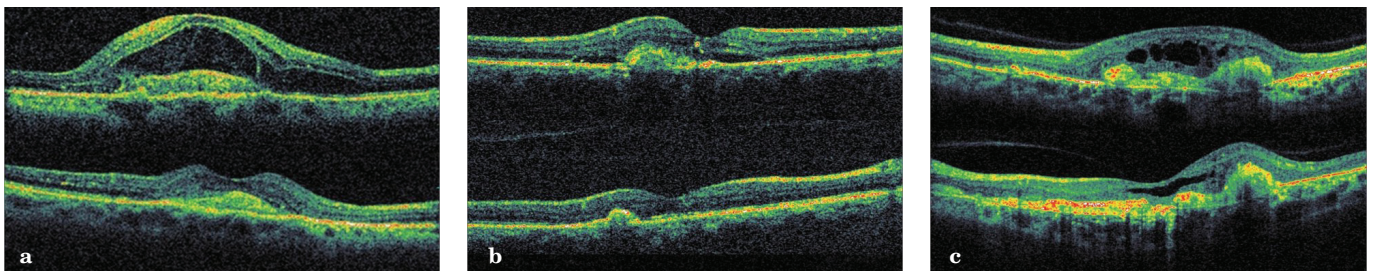
Enjeksiyon kriterleri ise; görme keskinliğinde 5 harf kaybı, OKT'de 100 mikronluk retinal kalınlık artışı, yeni maküler hemoraji, yeni bölgede klasik KNVM, bir önceki enjeksiyondan 1 ay sonrasında devam eden sıvı varlığı olarak kabul edilmiştir. Hastaların her doz sonrasında ve takipleri sırasında en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, tüm oftalmolojik muayeneleri, OKT tetkikleri yapılarak sonuçları kaydedilmiştir. Hemoraji ve eksuda miktarı ise o tarihte hastayı muayene eden doktor tarafından yorumlanmıştır ve muayene esnasında hemorajinin bulunup bulunmaması esas alınmıştır.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, verilerin analizi için İstatistik Paket Programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, p<0.05 anlamlılık düzeyinde ve p<0.01 ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

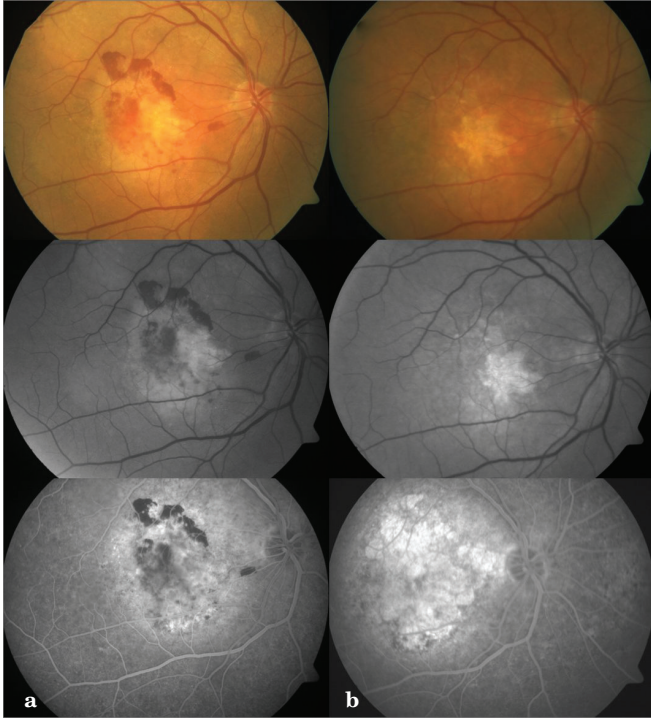
Çalışmaya toplam 64 hastanın 70 gözü alındı. Hastaların yaş ortalaması 74.1±7.5 (55-88) idi. Hastaların 34'ü (%53) kadın; 30'u (%47) erkekti. Hastaların tedavi öncesi muayenesindeki vizyon değerine (0.277±0.200) göre, tedavi sonrası muayenesindeki vizyon değerinde (0.351±0.227) meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0.01) Çalışmaya dahil edilen gözlerin 45'inde en az 1 veya daha üstü sıra görme artışı sağlanmış, 16'sında vizyon değişmemiş ve 9'unda ise vizyon azalması gözlenmiştir. Tedavi öncesi OKT'de santral retinal kalınlık (444.100±151.582 um) ile tedavi sonrası OKT ile değerlendirilen santral retinal kalınlık (371.160±151.643 um) kıyaslandığında meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0.01)

Tedavi öncesi OKT ile değerlendirilen en kalın maküler yer değerine (548.720±182.002) göre, tedavi sonrası değerlendirilen en kalın maküler yer değerinde (479.120±195.594) meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.01).



**Resim 1a-c:** Enjeksiyon öncesi aktif KNVM'si olan iki olgu, KNVM üzerindeki serozite enjeksiyon sonrası tamamen kaybolmuştur (a,b). Aktif KNVM'si olan olgu enjeksiyon sonrası parsiyel gerileme (c).





**Resim 2a,b:** Enjeksiyon öncesi görüntü (a), 2 yıllık izlem ve toplamda 7 intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası görüntü (b).

Fundusta hemoraji ve eksüdasyon oranları açısından enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası muayeneler arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). Tedavi öncesi fundusta OKT ile saptanan sıvı oranına (%86) göre, enjeksiyon sonrası fundusta sıvı oranında (%72) meydana gelen düşüş anlamlı bulundu. ( $p<0.05$ ).

## TARTIŞMA

YBMD özellikle gelişmiş toplumlarda 65 yaş üzeri yasal körlüklerin (çalışmaktan alıkoyucu görme kaybı) en büyük yüzdesini oluşturmaktadır.<sup>7</sup> YBMD olgularının büyük çoğunluğunu kuru tip oluştursa da, YBMD'ye bağlı yasal körlüklerin büyük çoğunluğundan yaş tip YBMD sorumludur. Kuru tip YBMD'nin halen etkin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır ve hastalık nispeten yavaş bir seyir gösterdiği için yaş tip YBMD kadar ciddi sorunlar yaratmamaktadır. Yaş tip YBMD nedeni tam olarak anlaşılamamaktadır.

Genetik faktörler, oksidatif stres, iskemi, RPE'nin yaşlanması etiyolojik faktörler arasındadır.<sup>8</sup> Termal lazer fotokoagülasyon, sistemik ilaçlar, çeşitli cerrahi yöntemler, verteporfin ile yapılan fotodinamik tedavi (FDT) ve intravitreal ilaç uygulamaları şimdiye kadar uygulanmış ve halen uygulanmakta olan tedavi yöntemleridir.<sup>9</sup> Son dönemlerde eksudatif tip YBMD'de vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri klinik çalışmalar çerçevesinde tedavide kullanılmaya başlanmıştır.<sup>10</sup>

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 monoklonal VEGF antikorudur olup, etkisini VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanarak ve inaktive ederek gösterir.<sup>8</sup>

Ekim 2006'da MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) çalışma grubu YBMD'li minimal klasik ve gizli KNVM'li olgularda ranibizumab tedavisinin 2 yıllık sonuçlarını açıklamıştır.

KNVM'nin tipi, büyüklüğü ve başlangıç görme keskinliğinden bağımsız olarak vitreus içi yolla 0.3 mg, 0.5 mg ranibizumab veya sham enjeksiyonlar uygulanan grupları incelemiştir. Aylık olarak kullanan olgularda 0.3 mg ranibizumab verilen olguların %26'sında ve 0.5 mg ranibizumab kullanan olguların %33'ünde 3 ve daha fazla sıra görme artışı saptanırken, kontrol grubunda bu oran %3.8 olarak bulunmuştur.<sup>11</sup>

Çalışmamızda FFA ve OKT tetkikleri yardımıyla YBMD'ye ikincil klasik subfoveal KNVM gelişen hastalara; Pronto çalışmasında olduğu gibi 'treat and observe' (tedavi et ve izle) protokolünü izleyerek birer ay ara ile 3 doz lucentis enjeksiyonu uyguladık. Her enjeksiyon sonrası hastaların OKT tetkikini yaparak; OKT tetkiklerinde retinal sıvı varlığı ya da yokluğuna göre yapılan tedavinin etkinliğini inceledik.

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 yayınlamıştır.

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 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.<sup>12</sup> Bizim çalışmamızda da enjeksiyon uygulama kriterleri ve ek doz enjeksiyon uygulama kriterleri Pronto protokolü ile aynı özellik göstermektedir.

Çalışma sonuçlarına bakacak olursak ortalama enjeksiyon sayısı ve takip süresi yakın değerler olmak ile birlikte Pronto'da görme keskinlikleri 1 sıra ve üzeri artış gösteren göz sayısı 19 (%51.3), görme keskinliğinde değişim olmayan göz sayısı 10 (%27), görme keskinliğinde azalma olan göz sayısı ise 8 (% 21.6) olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızdaki görme keskinliği değişimleri ise 45 gözde (%64.2) 1 sıra ve üzeri artış, 16 gözde (%22.8) görme keskinliği değişmezken, 9 gözde (%12.8) görme keskinliğinde azalma olduğu görülmüştür. 2011 yılında Ünlü ve ark.,<sup>13</sup> ülkemizde yapmış olduğu bir çalışmada YBMD'ye sekonder KNVM'si olan 62 hastanın 65 gözü çalışmaya dahil edilmiş, ortalama 8.2 ay takip süresince, ortalama 3.3 enjeksiyon uygulanmış.

Hasta yaşının, cinsiyetinin, KNVM yerleşiminin, tipinin son görme keskinliği üzerinde anlamlı etkisi olup olmadığı incelenmiş. Klasik KNVM'lerin gizli tiplere göre tedaviye daha iyi yanıt verdiği izlenmiş ( $p<0.001$ ). Başlangıç görmesi 35 harf ve altında olan olgularda en fazla görme artışı izlenmiş ( $p<0.001$ ). Bizim çalışmamızda ortalama takip süresi daha uzun olmasına rağmen bu gibi prognostik faktörleri incelememiz çalışmamızın eksik kalan yönüdür.

Ancak uzun takip süresi ve OKT rehberliğinde yaptığımız tedavi sonuçlarıyla gereksiz enjeksiyonları önleyebileceğimizi vurguladığımız çalışmayı belki ileride prognostik faktörleri dikkate alıp değerlendirdiğimizde daha değerli bir çalışma olacağını düşünmekteyiz. Retina kalınlığı ile görme keskinliği arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmacılardan Henschel ve ark.,<sup>14</sup> yaşa bağlı makula dejenerasyonunda optik koherens bulguları ile görme keskinliğini karşılaştırdıkları çalışmada artmış retina kalınlığı ile azalmış görme keskinliğinin bağlantılı bulunduğu belirtilmektedir. Ting ve ark.,<sup>15</sup> yaptığı benzer bir çalışmada neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonunda artan retina kalınlığının bu hastalarda daha kötü görme keskinliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada; sıvı olan olgularda tedavi öncesi OKT ile değerlendirilen santral maküler kalınlık değerinin, enjeksiyon sonrası ölçülen santral maküler kalınlık değerine göre daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. ( $p=0.001<0.01$ ).

Retinal sıvı olan olgularda tedavi öncesi muayenesindeki vizyon değerine göre, enjeksiyon sonrası muayenesindeki vizyon değerinde meydana gelen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. ( $p=0.002<0.01$ ). Retinal sıvı olan olgularda enjeksiyon sonrası muayenesinde vizyon ile OKT ile değerlendirilen santral maküler kalınlık arasında %67.9 düzeyinde negatif yönlü anlamlı ilişki bulundu ( $p<0.01$ ).

Sıvı olan olgularda enjeksiyon sonrası muayenesinde vizyon artıca, santral maküler kalınlığın azaldığı görüldü. Fundusta hemoraji ve eksüdasyon oranları açısından tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerde anlamlı fark bulunamadı. ( $p>0.05$ ). YBMD'nin tedavi ve takibinde fundus muayenesi, OKT ve FFA'nın birbirlerini tamamlayan vazgeçilmez yöntemler olduğu görülmüştür. Bu sonuç YBMD'nin tedavi ve takibinde OKT'nin fundus muayenesinden daha objektif bir tetkik olduğunu göstermektedir.

Yaptığımız çalışmada ortalama olarak vizyon artışı sağlanmasına rağmen, 23 hastanın 25 gözünde vizyonda bir artış sağlanamamıştı; fakat 58 hastanın 62 gözünde OKT'de sıvı azalması tespit edilmiştir.

Bu da YBMD takibinde objektif bir tanı ve takip yöntemi olan OKT'de sadece foveal sıvı oranlarındaki değişimin yanı sıra pigment epitel dekolmanı ve IS/OS hattı gibi değerlendirilebilecek başka prognostik faktörlerin etkili olabileceğini bize düşündürmüştür.

Sonuç olarak, YBMD hastaları çok iyi takip edilmesi gereken hastalardır. İntravitreal ranibizumab tedavisi, görme düzeyi çok düşük noktalardan başlasa dahi, görme artışı sağlayan bir tedavi uygulamasıdır. Bizim çalışmamızda, ilk üç doz sonrası gerektiğinde enjeksiyon uygulaması etkili olmuş ve görme keskinliğinde artış sağlanmıştır.

Bu anlamda, hastalara ilk üç seans tamamlanması mutlaka sağlanmalı, fakat ek enjeksiyon uygulamaları ile daha fazla bir görme keskinliği artışı olabileceği de akılda tutulmalıdır. Hastaların takibinde, uygulamaların devamı açısından tıbbi kriterlerin yanı sıra, ekonomik nedenlere bağlı olarak ya da hastanın tercihlerine bağlı olarak tedavinin devamına karar verilmesi de gerekebilmektedir.

Bu nedenle tedaviye uyumda zorluk yaşayabileceği düşünülen hastalara tedaviye başlarken, ileriki tedavi ve kontrol süreçleri hakkında hem kendisini hem de çevresini aydınlatmak, tedavi sürecinin daha kabul edilebilir koşullarda devam etmesini sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol.* 1980;24:335-610.
2. Gass JDM. *Stereoscopic atlas of macular diseases; diagnosis and treatment*, 4th edn. St Louis: CV Mosby; 1997:70-2.
3. Klein R, Klein BE, Jensen SC, et al. The 5 year incidence and progression of age related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1997;104:7-21.
4. 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.

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. The eye diseases prevalence research group:causes and prevalence of visual impairment among adult in USA .*Arch Ophtalmol* 2004;122:477-85.
8. Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, et al. Posterior Vitreomacular Adhesion: A Potential risk faktör for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol* 2007;144:741.
9. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
10. 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.
11. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419-31.
12. 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.
13. Ünlü N, Hazirolan D, Acar M.A. ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab uygulamalarında son fonksiyonel ve anatomik başarıya etkili faktörler. *Ret-Vit* 2011;19:103-7.
14. 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 Sep-Oct;19:831-5.
15. 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.