

Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonu Sonuçlarımız*

Our Results of Intravitreal Ranibizumab Injections for Age Related Macular Degeneration

Burak TURGUT¹, Kader KASAR², Nagehan BİLİR CAN², Ülkü ÇELİKER³

ÖZ

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna (YBMD) bağlı koroid neovaskülarizasyonu olan olgularda erken dönem intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimiz retina biriminde Ocak 2009-Şubat 2011 tarihleri arasında flöresan anjiyografi (FA)'de sızıntısı olan ve optik koherans tomografi (OKT)'de intraretinal ve subretinal sıvı tespit edilip aktif koroidal neovasküler membranı (KNVM) bulunan ve üç doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış 33 hastanın 39 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastalara dört hafta ara ile üç doz 0.1 cc (0.5 mg) intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulandı ve gerekli görülen hastalara ek doz ranibizumab enjeksiyonlarına devam edildi. Olguların enjeksiyondan önce, 3. ve 6. aylardaki görme keskinlikleri (log-MAR), ön segment, fundus, OKT ve FA bulguları değerlendirildi. SPSS 12 Programı kullanılarak istatistiksel analizi yapıldı.

Bulgular: Hastaların 19'u (%57.7) erkek ve 14'ü (%43.3) kadındı. Yaş ortalaması 71.4±7.45 (60-85) idi. Hastaların görme keskinliği ortalamaları log-MAR'a göre, tedavi öncesi 1.27±0.68 tedavi sonrası 3. ayda 1.07±0.48, ve 6. ayda 1.04±0.45 idi. Üç doz enjeksiyon sonrası en iyi görme keskinliği 21 gözde artmışken, sekiz gözde değişmedi. On gözde ise azalmış olarak tespit edildi. Enjeksiyon sonrası 3. ayda çekilen FA'da 21 gözde (%53.8) sızıntı görülmezken, 18 gözde (%46.2) sızıntının devam ettiği saptandı. Altıncı ayda yapılan kontrolde 25 gözde (%64.1) sızıntı kaybolmuş, 10 gözde (%25.6) yeni sızıntı olduğu görüldü ve 4 gözde (%10.2) de sızıntının değişmediği saptandı. Enjeksiyon sonrası 3. aydaki OKT sonuçlarına göre 30 gözde (%76.9) intraretinal ve subretinal sıvıda azalma gözlenirken, 6. ayda 24 gözde (%61.5) sıvı izlenmedi, 15 gözde (%38.5) minimal düzeylerde de olsa sıvı olduğu görüldü.

Sonuç: YBMD'ye ikincil gelişen KNVM'li hastalarda, ranibizumab tedavisinin erken dönem sonuç analizinde, hastalarımızda intravitreal ranibizumab uygulaması ile görme kaybının engellenmesi yanında ortalama görme keskinliği düzeyinde de iyileşme olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı maküla dejeneresansı, ranibizumab.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the results of three doses of intravitreal ranibizumab injection in patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration.

Materials and Methods: Between January 2009 to February 2011, 33 patients (39 eyes) were included the study. The patients were performed three doses of intravitreal injections of ranibizumab who had leakage in fundus fluorescein angiography (FA), intraretinal and subretinal fluid and active choroidal neovascular membrane (CNV) in optical coherence tomography (OCT). Patients were applied to three doses of 0.1 cc (0.5 mg) intravitreal ranibizumab injection with an interval of four weeks. Before the injection and 3, 6 months after the injection, visual acuity (log-MAR), anterior segment, fundus, OCT and FA were evaluated. Statistical analysis was performed using the SPSS 12 program.

Results: 19 patients (57.7%) male and 14 (43.3%) were female. The mean age of 71.4±7.45 (60-85), respectively. The mean visual acuity (according to log-MAR) of the patients before treatment 1.27±0.68 3 months after treatment visual acuity, 1.07±0.48, 6 months after treatment, visual acuity, 1.04±0.45, respectively. The best visual acuity was increased in 21 eyes, but was not changed in eight eyes after ranibizumab injection of three doses. Leakage was found to be decreased at 10 eyes. Three months after the injection, 21 eyes (53.8%) had reduced leakage, 18 eyes (46.2%) had continued to leakage at FFA photographs. Six months after the injection, the leakage was not seen in 25 eyes (%64.1), 10 eyes (%25.6) had a new leakage and 4 eyes (%10.2) was not changed. Three months after the injection intraretinal and subretinal fluid was reduced at 30 eyes (76.9%), there was no fluid in 24 eyes (%61.5) and there was minimal fluid in 15 eyes (%38.5) at six months.

Conclusion: We observed prevention of vision loss as well as improvement of mean visual acuity at early-term outcome analysis, in patients with three doses of intravitreal ranibizumab injection for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration.

Key Words: Age-related macular degeneration, ranibizumab.

* Bu çalışma TOD 45. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

- 1- M.D. Asistant Professor, Fırat University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Elazığ/TURKEY
TURGUT B., drburakturgut@yahoo.com
- 2- M.D., Fırat University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Elazığ/TURKEY
KASAR K., drkaderkasar@hotmail.com
BİLİR CAN N., nagebil@hotmail.com
- 3- M.D. Professor, Fırat University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Elazığ/TURKEY
ÇELİKER U., ulkuceliker@yahoo.co.uk

Geliş Tarihi - Received: 08.12.2011

Kabul Tarihi - Accepted: 05.03.2012

Ret-Vit 2012;20:27-30

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D. Asistant Professor,

Burak TURGUT

Fırat University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,

Elazığ/TURKEY

Phone: +90 424 233 35 55

E-Mail: drtasmehmet@hotmail.com

GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri popülasyonda santral görme kaybı ve legal körlüğün en sık sebebidir. YBMD prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Genetik yatkınlık ve çevresel risk faktörleri hastalığın gelişiminden sorumludur.¹⁻⁷ Neovasküler form her ne kadar olguların %10'unu oluştursa da, koroidal neovasküler membranın (KNVM) varlığı nedeniyle gelişen vasküler sızıntı ve subretinal skar oluşumu, hastalığın neden olduğu körlüklerin %90'ından sorumludur.^{8,9} Anjiyojenik büyüme faktörü olan VEGF'in eksüdatif YBMD neovaskülarizasyonları açısından anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir.

Neovasküler YBMD tedavisi için ranibizumab (Lucentis®, Genetech, Inc, South San Francisco, California, USA) tüm VEGF isoformları için yüksek afinite gösteren olarak üretilen insanlaştırılmış fare rekombinan monoklonal antikör fragmanıdır.^{10,11} Küçük molekül büyüklüğüne sahip olması nedeniyle teorik olarak hedeflenen subretinal aralığa ulaşmak için retinaya daha kolay penetre olur. Aylık enjeksiyonlar şeklinde intravitreal uygulanmaktadır. VEGF'e ilgili bevacizumaba göre 5-10 kat daha fazla olan ranibizumab 2-4 gün olan yarı ömrü nedeniyle sistemik açıdan güvenilir olup, YBMD'ye bağlı KNVM tedavisi için ülkemizde de 2008 yılında ruhsat alarak kullanıma girmiştir.

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde YBMD'ye bağlı KNVM'li olgularda erken dönem intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonuçlarını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Retina Biriminde Ocak 2009-Şubat 2011 tarihleri arasında floresan anjiyografi (FA)'de sızıntısı olan ve optik koherens tomografi (OKT)'de intraretinal ve subretinal sıvı tespit edilip, aktif KNVM'si bulunan, daha önce herhangi bir tedavi almamış ve intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış ve 6 ay takip edilmiş 33 hastanın 39 gözü çalışma kapsamına alındı. İlk üç ayda bir ya da iki doz enjeksiyon uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma, retrospektif olarak intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan hasta dosyalarının ve görüntüleme yöntemlerinin taranması ile yapıldı. Bütün hastaların enjeksiyondan önceki, 3. ve 6. aylardaki muayenesinde log-MAR ile düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (DEİGK) ölçüldü. Biyomikroskop ile ön segment muayeneleri yapıldı. Goldman applanasyon tonometresi ile intraoküler basınç (İOP)'ları ölçüldü ve detaylı fundus muayeneleri yapıldı. Enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki 6. ayda bütün hastaların renkli fundus fotoğrafları, FA ve OKT'leri çekildi.

Olgular lezyon tipine göre klasik ve okült KNVM olarak ayrıldı. İntravitreal enjeksiyon tüm olgularda gözlere proparakain hidroklorür damla ile topikal anestezi sağlandıktan sonra %5'lik povidon iyot damlatılarak ameliyathane koşullarında yapıldı.

Dört hafta ara ile üç doz 0.1 cc (0.5 mg) intravitreal ranibizumab enjeksiyonu 27 gauge iğne uçlu enjektör ile, limbusun psödo-fakik gözlerde 3.0 mm, fakik gözlerde 3.5 mm gerisinden üst veya alt temporal kadrandan uygulandı.

İstatistiksel Analiz: Elde edilen verilerin ortalama ve standart sapmaları alındı. Çalışmanın istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences 12 (SPSS 12.0, Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı.

Tedavi uygulamalarının parametrik veriler olan İOP ve log-MAR üzerine etkilerinin anlamlılığı, ikiden fazla tekrarlayan ölçüm olması nedeniyle, tekrarlayan ölçümler varyans analizi ile değerlendirildi. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına daha önce tedavi almamış 33 hastanın 39 gözü dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 71.4±7.45 (60-85) yılıdır. Hastaların 19'u (%57.7) erkek ve 14'ü (%43.3) kadındır. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan gözlerin 25'i (%64.1) psödo-fakikdir.

Ranibizumab tedavisi öncesi, hastalar çekilen FA bulgularına göre sınıflandırıldığında; 24 gözde (%61.5) okült, 15 gözde (%38.3) klasik KNVM mevcuttu ve membranların tümü subfoveal yerleşimliydi. Hastalarda enjeksiyon öncesinde, İOP ortalama 12.7±1.7 mmHg olarak ölçüldü. Ortalama İOP üçüncü ayda 12.9±1.9; 6. ayda ise 12.9±1.8 mmHg olarak ölçüldü. İntraoküler basınçlardaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Hastaların görme keskinliği ortalamaları log-MAR'a göre tedavi öncesi 1.27±0.68, tedavi sonrası 3. ayda 1.07±0.48, 6. ayda 1.04±0.45 idi. Ortalama görme keskinliği üçüncü aydan başlayarak anlamlı şekilde artmıştır (p<0.01). Üç doz enjeksiyon sonrası en iyi görme keskinliği 21 gözde artmışken, sekiz gözde değişmedi, on gözde ise azalmış olarak tespit edildi.

Görme keskinliğinde artış gözlenen 21 gözün altısında iki sıradan fazla artış gözlemlenirken (ortalama 10.8 harf), 15 gözde iki sıradan daha az artış gözlemlendi (Ortalama 7.2 harf). Enjeksiyon sonrası 3. ayda çekilen FA'da 21 gözde (%53.8) sızıntı kaybolurken (Şekil 1), 18 gözde (%46.2) sızıntının devam ettiği saptandı. Sızıntının devam ettiği 18 göze ek doz ranibizumab enjeksiyonlarına devam edildi.

Dördüncü ayda yapılan kontrolde 10 (%25.6) gözde sızıntının kaybolduğu görüldü ve sekiz gözde (%20.4) sızıntı devam etmekteydi. Sızıntının devam ettiği hastalara yapılan 5. aydaki ek doz ranibizumab enjeksiyonu sonucunda, dört gözde (%10.2) sızıntı kaybolurken dört gözde (%10.2) sızıntı devam etti. Sızıntının devam ettiği hastalara ek doz ranibizumab enjeksiyonlarına devam edildi. Altıncı ayda yapılan kontrolde 25 gözde (%64.1) sızıntı kaybolmuş, 10 gözde (%25.6) tekrar sızıntı olduğu görülmüş ve 4 gözde (%10.2) de sızıntının değişmediği saptanmıştır. Enjeksiyon öncesi ve sonrası 3. aydaki OKT sonuçlarına göre 30 gözde (%76.9) intraretinal ve subretinal sıvıda azalma gözlenirken, dokuz gözde (%23.1) değişiklik görülmedi. Hiçbir gözde OKT de 3. ayda sıvıda artış izlenmedi. Altıncı ayda ise OKT 24 gözde (%61,5) skar ile uyumlu görülürken, 15 (%38.5) gözde minimal düzeylerde de olsa sıvı olduğu görüldü. Takip süresince tüm gözlerde İOP değişimi normal sınırlarda (10-21 mmHg) kaldı. Uygulamaya bağlı olarak dört gözde (%10.2) subkonjonktival hemorajigelişti. Takip süresinde ilaca bağlı miyokard enfarktüsü, serebral enfarktüs (SVO) ve tedavi gerektirecek hipertansiyon gibi sistemik komplikasyonlar görülmedi.

TARTIŞMA

Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna sekonder KNVM oluşumunun direkt olarak VEGF seviyesi ile ilgili olduğunun gösterilmesi ve hayvan deneylerinde VEGF uygulanması ile KNVM oluşturulabilmesi neovasküler YBMD tedavisinde anti-VEGF kullanımının temelini oluşturmaktadır. Bu nedenle ranibizumabın tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için çok sayıda randomize, kontrollü, çift kör klinik çalışmalar yapılmıştır. Çalışmamızda, ranibizumab enjeksiyon uygulamasını takiben görme düzeyinde iyileşme ve artış olduğu, FA'da sızıntıda kaybolma, OKT'de intraretinal ve subretinal sıvıda azalma olduğu saptanmıştır. Sızıntının devam ettiği ve ek doz ranibizumab enjeksiyonu yapılan olgular tedaviye dirençli olarak değerlendirildi.

İkibin altı yılında yayınlanan MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the anti VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD) çalışmasında 176 minimal klasik veya okült tip KNVM'li olguda aylık intravitreal olarak uygulanan ranibizumabın 0.3 mg ve 0.5 mg'lık dozları ile sham (plasebo) enjeksiyonları karşılaştırılmıştır. İkinci yıl sonunda 0.3 mg, 0.5 mg ve plasebo kontrol grubunda üç sıradan daha az görme kaybı sırasıyla %92, %90 ve %52.9 olarak bulunmuş olup ranibizumab enjeksiyonu yapılan grupta, plasebo kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.¹² Diğer büyük faz III araştırması olan ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly

Classic Choroidal Neovascularization) çalışmasında ise 432 baskın klasik tip KNVM'li hastada intravitreal 0.3 mg veya 0.5 mg'lık ranibizumabın aylık enjeksiyonları, fotodinamik tedavi (FDT) monoterapisi ile karşılaştırılmış ve bir yıllık takip sonunda üç sıradan daha az kayıp gruplarda sırası ile %94, %96 ve %64 olarak, 0.5 mg'lık ranibizumab enjeksiyonları ile FDT gruplarında sırasıyla %35.7, %40.3 ve %5 olarak belirtilmiş ve hem görmenin stabilizasyonu hem de görme artışı yönünden ranibizumab uygulanan hastalar, FDT monoterapisi uygulananlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.¹³ Koçak ve ark.,¹⁴ yaptıkları çalışmada 65 hastanın 73 gözüne ilk üç aylık enjeksiyon, tekrar gerekli durumlarda uygulama şeklinde ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. Ranibizumab uygulanmadan önce görme keskinliği ortalama 0.8 ± 0.5 logMAR, son yapılan muayenede 0.6 ± 0.4 logMAR olarak ölçülmüş ve görme keskinliği artışı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Her üç çalışmada da ranibizumab, oküler ve sistemik yan etki profili açısından güvenli bulunmuştur. Kliniğimizde uygulanmış olan intravitreal ranibizumab enjeksiyonlarının sonuçları da bu çalışmalarla benzerdir.

MARINA ve ANCHOR çalışmalarında etkinlik vurgulanırken, aylık enjeksiyonların ne kadar sürdürülmesi gerektiği konusu belirsiz kalmıştır. Tedavi sıklığının azaltılması amaçlanarak yapılan randomize, çift kör, kontrollü, çok merkezli bir araştırma olan PIER çalışmasında, tüm olgulara ilk üç ay içerisinde standart aylık enjeksiyonlar yapılmış, daha sonra bir kısmında uygulama sıklığı üç aydan bir indirilmiştir. Bir yıllık takip süresinin sonunda standart aylık enjeksiyon yapılan grubun aksine, seyrek enjeksiyon yapılan grupta ilk üç ayda kazanılan görme artışının korunamadığı gözlenmiştir.¹⁵ PrONTO (Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intra-Ocular Ranibizumab) çalışmasında ise daha az enjeksiyon uygulayarak başarılı sonuçlar elde edilmesi amaçlanmıştır ve 40 olguya ilk üç ay aylık 0.5 mg ranibizumab enjekte edilmiş, daha sonra ise gerekli görüldüğünde tekrar tedavi uygulanmış ve olguların %43'ünde 15 harf ve üzeri görme artışı ve hastalarda ortalama 11.1 harf kazanç bildirilmiştir. Ek doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonuna; üçüncü doz enjeksiyon yapılan hastalarda bir yıl boyunca aylık takipler yapılması sonucu karar verilmiştir. Ancak her ay yapılan enjeksiyonlarla kıyaslandığında her iki tedavi grubunda da görme artışları daha sınırlı kalmıştır.¹⁶ Wykrota ve ark.,¹⁷ çalışmalarında 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu (ilk üç aylık enjeksiyon, tekrar gerekli durumlarda uygulama) ile ortalama görme keskinliğinde 12.4 harf artışı sağlamışlardır. ETDRS kartlarına göre 15 harften daha az kayıp hastaların %93.2'inde bulunmuştur.

Şengül ve ark.,¹⁸ 58 göze 287 intravitreal ranibizumab enjeksiyonu (ilk üç ay aylık enjeksiyon, tekrar gerekli durumlarda uygulama) sonrası 12. ayda %44.8 gözde 5 harf ve üzeri artış, %48.3 gözde görme keskinliğinde stabilizasyon olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda 3. ay sonunda %53.8 gözde ortalama 10.8 harf görmede artış görüldü. Lezyon tipine göre gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, görme artışı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kliniğimizde PrONTO protokolü uygulanmıştır. Ek doz ranibizumab enjeksiyonuna karar verirken, PrONTO protokolünde olduğu gibi üçüncü enjeksiyon sonrası yapılan aylık kontrollerde, DEİGK'de 5 harf azalma olması, OKT'de santral retina kalınlığında 100 µm ve üzerinde bir kalınlık artışı olması, yeni hemoraji odağı görülmesi ve lezyonun tedavi öncesine göre büyümesinin görülmesi göz önünde tutulmuştur.

MARINA ve ANCHOR çalışmalarının ilk yılında 0.5 mg ranibizumab ile myokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay oranları kontrol grubuna göre biraz daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle üretici firma 0.5 mg ranibizumab tedavisi ile serebrovasküler olay riskinin özellikle daha önce serebrovasküler olay geçirmiş hastalarda artabileceğini vurgulamıştır.^{12,13} Bizim çalışmamızda hastaların takip sürecinde hiçbir olguda myokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay gibi major komplikasyonlara rastlanılmadı. Çalışmamızda lokal uygulama ile hastaların %10.2'inde subkonjonktival hemoraji gelişti. Ranibizumab enjeksiyonu ile olgularımızda kısa dönemde görmede artış olmasına rağmen uzun dönemde ne gibi sonuçlar alınacağı halen net değildir. Olgu grubunun sayısal olarak küçük olması, altıncı aydan sonraki enjeksiyon ve takiplerin çalışmaya dahil edilmemesi çalışmanın sınırlayıcı faktörleri olarak kabul edildi.

Sonuç olarak, çalışma sonuçlarımız ve daha önce yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, YBMD hastaları çok düzenli takip edilmesi gereken hastalardır. İntravitreal ranibizumab tedavisinin, görme seviyesi çok düşük olan hastalarda bile, görme keskinliğini anlamlı olarak arttırdığı veya aynı seviyede koruduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, üçüncü doz ranibizumab enjeksiyonu sonrası görme düzeyinde artış anlamlı bulunmuş, fakat yapılan çalışmalarda tekrarlayan dozlarda enjeksiyonlarda görmenin stabil seyrettiği yada daha iyi seviyelere ulaştığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında tekrarlayan dozlarda enjeksiyonlarda en iyi görme düzeyi üçüncü doz uygulamadan sonra görüldüğünden, hastaların 3 dozluk enjeksiyonu tamamlamasının daha faydalı olabileceği düşünüldü.

Bu sonuçlar doğrultusunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu neovasküler YBMD tedavisinde etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Hastaların aylık OKT ve görme keskinliği ölçümü en iyi takip metodudur.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Schmidt-Erfurth U, Prunte C. Management of neovascular age-related macular degeneration. *Retinal and Eye Research* 2007;26:437-51.
- Cheng CL, Saw SM, Pang CE, et al. Age-related macular degeneration in Singapore. *Singapore Med J* 2009;50:126-31.
- Hazin R, Freeman PD, Kahook MY. Age-related macular degeneration: a guide for the primary care physician. *J Natl Med Assoc* 2009;101:134-8.
- 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.
- Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase I and II study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1177-87.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC et al. The five year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7-21.
- Gren W, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 1977;100:1519-35.
- Green WR, Wilson DJ. Choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1986;93:1169-76.
- Klein R, Klein BEK, Linton KP. The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking 1993. *Am J Epidemiol* 1993;137:190-200.
- Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz M, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112:1048-53.
- Krzystolik MG, Afsari MA, Adamis PA ve ark. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002;120:338-46.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, ve ark. (MARINA Study Group). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, ve ark. (ANCHOR Study Group). Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
- Kocak N, Kaya M, Selver ÖB, ve ark. Koroid neovaskülarizasyonunda ranibizumab monoterapisinin erken dönem sonuçları. *Türk Oftalmoloji dergisi* 2011;41:10-5.
- Regille CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-48.
- 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.
- Wykrota H, Gierak-Lapifiska A, Trzciakowski K, et al. Ranibizumab for treatment of exudative age-related macular degeneration-own experience. *Klin Oczna* 2007;109:402-9.
- Şengül A, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna ikincil gelişen koroid neovaskülarizasyonlarında intravitreal ranibizumab tedavi sonuçlarımız. *Ret-Vit* 2010;18:143-8.