

Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Anti-VEGF Tedavisinde Rekürens Zamanı*

Recurrence Time in Anti-VEGF Therapy for Age Related Macular Degeneration

Nurten ÜNLÜ¹, Mehmet A. ACAR¹, Güner ÜNEY², Dicle HAZIROLAN², Emrah U. ALTIPARMAK¹

ÖZ

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejeneresansı nedeniyle oluşan koroid neovaskularizasyonun (KNV) tedavisinde intravitreal (IV) ranibizumab başlangıç yükleme dozu sonrasında tekrar enjeksiyon gereksinimi ve zamanını belirlemek.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2008-Mayıs 2011 tarihleri arasında yaşa bağlı maküla dejeneresansına ikincil KNV nedeniyle IV ranibizumab uygulanan ve en az 8 ay takibi olan 66 olgunun 72 gözü geriye dönük olarak incelendi. IV ranibizumab tedavisi standart 3 doz uygulamanın ardından aylık takiplerde görme, klinik muayene ve OKT bulgularına göre tekrarlandı. Başlangıç yükleme dozu sonrası ilk rekürens zamanı ve takip süresince toplam kaç enjeksiyon gerektiği değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 32'si kadın, 34'ü erkekti. Ortalama yaş 70.6±8.7 (50-90), ortalama takip süresi 16.2±6.6 (8-42) aydı. %45.8 gözde (33/72) ilk 3 enjeksiyon yeterli olurken, %54.2 (39/72) gözde enjeksiyon tekrarı gerekti. Rekürens gelişme zamanı ortalama 5.3±2.9 (1-11) aydı. Rekürrens gelişen olgularda ortalama enjeksiyon sayısı 5.4±1.6 (4-10) olarak bulundu.

Sonuç: Yaşa bağlı maküla dejeneresansına ikincil KNV'de intravitreal ranibizumab uygulamasında ilk 3 yükleme dozunun olguların yaklaşık yarısında yeterli olabildiği, gerektiğinde uygulamanın enjeksiyon sayısını azaltmada etkili olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı maküla dejeneresansı, ranibizumab, rekürrens.

ABSTRACT

Purpose: To assess the time and necessity of re-injection in patients with choroidal neovascularization (CNV) secondary to age-related macular degeneration after loading intravitreal (IV) ranibizumab therapy.

Materials and Methods: Between January 2008-May 2011 seventy two eyes of 66 patients that were injected with ranibizumab for the treatment of CNV secondary to age-related macular degeneration with a minimum follow up time of 8 months were reviewed retrospectively. All eyes were initially treated by standard 3 injection of IV ranibizumab and subsequently retreated according to the visual acuity, funduscopy and OCT findings during the monthly follow-up visits. The time of first recurrence after the initial loading phase and the total number of injections were evaluated.

Results: Thirty two patients were female and 34 were male. The mean age was 70.6±8.7 (50-90) and the mean follow-up period was 16.2±6.6 (8-42). Three injections were sufficient in 33 eyes (45.8%) but re-injections were necessary in 39 eyes (54.2%). The mean recurrence time was 5.3±2.9 (1-11) months. The mean number of injections in the re-treatment group was 5.4±1.6 (4-10).

Conclusion: Initial 3 loading dose of IV ranibizumab therapy was effective and sufficient in nearly half of the patients with CNV secondary to age related macular degeneration. The pro needed therapy regimen may reduce the number of injections.

Key Words: Age-related macular degeneration, ranibizumab, recurrence.

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

- M.D. Associate Professor, Ankara Training and Research Hospital Eye Clinic, Ankara/TURKEY
ÜNLÜ N., unlunurten@yahoo.com
ACAR M.A., macar06@hotmail.com
ALTIPARMAK E.U., ealtiparmak@hotmail.com
- M.D., Ankara Training and Research Hospital Eye Clinic, Ankara/TURKEY
ÜNER G., guner_ozkan@yahoo.com
HAZIROLAN D., dicleoncel@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 26.10.2011
Kabul Tarihi - Accepted: 28.12.2011
Ret-Vit 2012;20:22-26

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Associate Professor,
Nurten ÜNLÜ
Ankara Training and Research Hospital Eye Clinic, Ankara/TURKEY
Phone: +90 312 595 34 832
E-Mail: unlunurten@yahoo.com

GİRİŞ

Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 50 yaşın üzerindeki insanların kalıcı görme kaybının en önemli sebebidir.¹ Yaş tip YBMD, makülada yeni oluşan anormal damarlanma korooidal neovasküler membran, (KNV) ile karakterizedir. YBMD'nin güncel tedavisi anti-vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF).² Ranibizumab VEGF-A'nın tüm izoformlarını bloke eden rekombinan bir antikor parçasıdır. YBMD'ye ikincil olarak gelişen minimal klasik ve gizli KNV tedavisinde ranibizumab tedavisinin etkinliğini araştıran MARINA³, baskın klasik KNV tedavisindeki etkinliğini araştıran ANCHOR⁴ çalışmalarında aylık enjeksiyonlar ile görmede %90'a varan stabilizasyon ve %30 görme kazanımı bildirilmiştir. İlacın tedavi sıklığını araştıran PIER⁵ çalışmasında 3 aylık yükleme tedavisinin ardından 3 ayda bir enjeksiyon tekrarı yapıldığında başlangıçta artan görme kazanımının korunamadığı gözlenmiştir. Optik koherens tomografi (OKT) kılavuzluğunda tedavi tekrarını öneren PrONTO çalışmasında daha iyi görsel sonuçlar elde edilmiştir.⁶ Prospektif kontrollü Faz III bir çalışma olan SUSTAIN⁷ de PRN doz uygulaması ile başarılı bir fonksiyonel sonuç bildirilmektedir. YBMD nedeniyle oluşan KNV tedavisinde intravitreal (IV) ranibizumab başlangıç yükleme dozu sonrasında tekrar enjeksiyon gereksinimi ve zamanını belirlemek amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2008-Mayıs 2011 tarihleri arasında Göz Kliniğine YBMD'ye ikincil KNV nedeniyle başvuran ve intravitreal ranibizumab uygulanan ve en az 8 ay takibi olan 66 hastanın 72 gözü geriye dönük olarak incelendi. Çalışmanın etik kurul onayı alındı. Çalışmaya diyabetik retinopati, retina ven tıkanıklığı, kalıcı görme kaybına neden olabilecek hastalığı bulunanlar ve daha önceden YBMD'ye yönelik tedavi uygulanmış hastalar dahil edilmedi. Hastaların tümünde enjeksiyon öncesi ETDRS eşelinde alınmış düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK), göz içi basınç ölçümü, fundus muayenesi, maküler optik koherens tomografi (OKT) (Stratus OCT, Carl Zeiss) ve fundus flöresein anjiyografi (FA) uygulandı. KNV, FA'de flöresein sızıntısı, OKT'de santral foveal kalınlık artışı ve görme kaybı ile birlikte subretinal kanama veya subretinal sıvı varlığı ile teyit edildi. Tüm hastalardan intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesinde yazılı onam formu alındı.

Göz içi enjeksiyonlar ameliyathane şartlarında gerçekleştirildi. Topikal uygulanan proparakaini takiben göz kapakları, kirpikler ve konjonktiva %5'lik povidon iyotla temizlendi. Hastaların yüzü steril örtü (drape) ile örtülüp kapak spekulumu takıldıktan sonra 0.5 mg/0.05 ml ranibizumab (Lucentis, Novartis,

Pharma AG, İsviçre) limbustan psödo fakik ve afakik gözlerle 3.5 mm, fakik gözlerde 4 mm uzaktan üst temporal kadrandan intravitreal olarak yapıldı. Enjeksiyon sonrası hastalara 7 gün süre ile kinolon grubu bir topikal antibiyotik günde 4 defa kullanılmak üzere verildi.

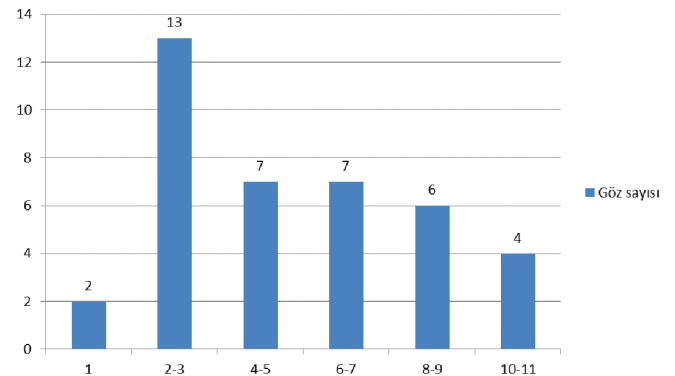
Enjeksiyon sonrası 1. günde ve daha sonraki aylık kontrollerde ön segment ve dilate fundus biyomikroskopik muayenesi yapıldı. Birinci gün dışındaki muayenelerde tüm hastalara maküler OKT ve gerekli olgularda FA uygulandı.

İntravitreal ranibizumab tedavisi standart 3 doz uygulamanın ardından aylık takiplerde OKT'de subretinal sıvının veya kistik yapıların sebat etmesi veya tekrar etmesi, OKT'de ölçülen son santral maküla kalınlığında 100 µm veya daha fazla artış olması, yeni oluşan KNV, yeni ortaya çıkan hemoraji, son kaydedilen görme keskinliğinden 5 harf ve daha fazla olan kayıp, FA'de sızıntının sebat etmesi kıstaslarına göre tekrarlandı. Olgular standart tedavi sonrası ilk rekürens zamanı, takip süresince toplam kaç enjeksiyon gerektiği ve rekürenste etkili parametreleri belirlemek yönünden değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz: Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma (en küçük-en büyük) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında sürekli değişkenler yönünden farkın önemi Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile incelendi. p<0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 66 olgunun 72 gözü dahil edildi. Olguların 32'si kadın (%48.5), 34'ü (%51.5) erkekti. Ortalama yaş 70.6±8.7 (50-90), ortalama takip süresi 16.2±6.6 (8-42) aydı. KNV 46 gözde (%63.9) subfoveal, 26 gözde (%36.1) jukstafoveaal yerleşim göstermekteydi.



Grafik 1: İlk 3 enjeksiyon sonrası enjeksiyon gereksinim zamanları.

Tablo 1: Gruplardaki görme değişimi.

GK (Harf)	3 ENJ	≥ 4 ENJ	Toplam	p-değeri
Başlangıç	48.4±21.7 (15-78)	48.7±18.2 (15-73)	48.6±19.7 (15-78)	0.883
3.Ay	54.4±20.9 (16-80)	62.5±15.4 (22-89)	58.8±18.5 (16-89)	0.171
Son kontrol	49.1±24.4 (5-80)	52.3±17.6 (15-80)	50.8±20.9 (5-80)	0.856
3.Ay				0.101
15 Harf ve üzeri artan	7 (%21.2)	16 (%41.0)	23 (%31.9)	
Stabil	32 (%97.0)	39 (%100.0)	72 (%98.6)	
15 Harf üzeri azalan	1 (%3.0)	0 (%0)	1 (%1.4)	
Son kontrol				0.132
15 Harf ve üzeri artan	13 (%39.4)	10 (%25.6)	23 (%31.9)	
Stabil	23 (%69.7)	31 (%79.5)	54 (%75.0)	
15 Harf üzeri azalan	10 (%30.3)	8 (%20.5)	18 (%25.0)	

GK: Görme Keskinliği (ETDRS eşeli).

KNV 33 gözde (%45.8) baskın klasik, 39 gözde (%54.2) gizli tipteydi. %45.8 gözde (33/72) ilk 3 enjeksiyon yeterli olurken, %54.2 (39/72) gözde enjeksiyon tekrarı gerekti. Rekürens gelişme zamanı ortalama 5.3±2.9 (1-11) aydı. Grafik 1'de standart 3 doz tedavi sonrası rekürens gelişme zamanları görülmektedir. 2 gözde standart 3 doz enjeksiyon sonrası ilk ay kontrolünde OKT'de sıvı devam ettiği için 4. doz enjeksiyon yapılırken, 6 gözde 2 ay, 7 gözde 3 ay, 3 gözde 4 ay, 4 gözde 5 ay, 3 gözde 6 ay, 4 gözde 7 ay, 4 gözde 8 ay, 2 gözde 9 ay, 2 gözde 10 ay ve 2 gözde de 11 ay sonra enjeksiyon tekrarı gerekti. Ondört gözde (%35.9) bir kez rekürens gelişti. Rekürens gelişen gözlerdeki dağılım grafik 2'de izlenmektedir. Rekürens gelişen olgularda ortalama enjeksiyon sayısı 5.4±1.6 (4-10) olarak bulundu. Baskın klasik tip KNV'li gözlerin %42.4'ünde (14/33) ilk 3 enjeksiyon yeterli olurken gizli tip KNV lerde bu oran %48.7 (19/39) idi. Membran tipi ile enjeksiyon sayısının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0.593; Pearson Ki-Kare testi). Subfoveal yerleşimli KNV'lerin %58.7'sinde (27/46)

Tablo 2: OKT de ortalama santral retina kalınlık değerleri.

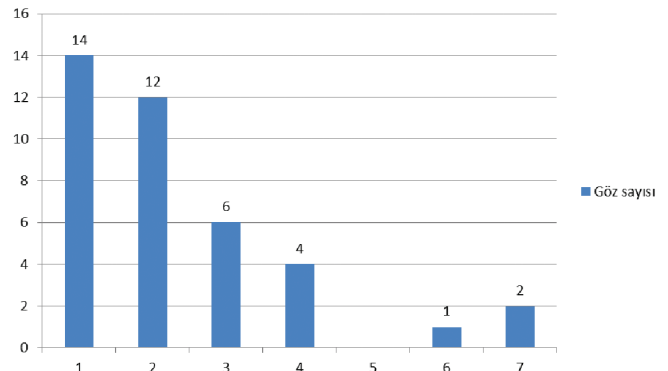
OKT	3 ENJ	≥ 4 ENJ	TOPLAM
BAŞLANGIÇ	296.7±114.4 (172-805)	313.1±132.0 (152-814)	305.6±123.7 (152-814)
3.AY	205.2±74.4 (107-484)	216.1±77.0 (126-520)	211.1±75.5 (107-520)
SON KONTROL	220.2±82.6 (119-562)	231.7±85.2 (91-558)	226.4±83.6 (91-562)

3 enjeksiyon yeterli olurken jukstafoveal yerleşimli KNV'lerde bu oran %23.1 (6/26) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0.004; Pearson Ki-Kare testi).

Yaş, başlangıç görme düzeyi ile enjeksiyon sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmedi; (p=0.307, p=0.577 Pearson Ki-Kare testi)

Görme prognozuna bakıldığında ise başlangıç görme keskinliklerinin her iki grupta benzer olduğu görülmektedir ve gruplar arasında başlangıç GK düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.883; Mann Whitney U testi).

Ortalama görme keskinlik değerleri Tablo 1'de izlenmektedir. Gruplar arasında 3.ayda ve son kontrolde GK düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.171; p=0.856 Mann Whitney U testi).

**Grafik 2:** Rekürens ve reenjeksiyon sayıları.

Gruplar arasında 3. ay sonunda görmede meydana gelen değişim yönünden olguların dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0.101$; Pearson Ki-Kare testi). Son kontrolde 3 enjeksiyon yeterli olan olguların %69.7'sinde görme stabil kalırken, bu oran diğer grupta %79.5 olarak bulundu. 3 sıra ve üzeri görme artışı ise ilk 3 enjeksiyon ile tedavinin tamamlandığı grupta %39.4, diğer grupta ise %25.6 idi. Gruplar arasında son kontrolde görmede meydana gelen değişim yönünden olguların dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0.132$; Pearson Ki-Kare testi).

Grupların OKT'deki ortalama santral retina kalınlık değerleri tablo 2'de izlenmektedir. Gruplar arasında başlangıç OKT düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.795$; Mann Whitney U testi). Gruplar arasında 3. ay ve son kontroldeki OKT düzeyleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.519$; $p=0.561$ Mann Whitney U testi).

TARTIŞMA

YBMD da gerek hastalığın doğal seyrinin gerekse anti VEGF ilaçların insan gözündeki etkisinin değişkenliği nedeniyle anti VEGF tedavisinin uygun dozajını belirlemek günümüzde hala tartışma konusudur. MARINA ve ANCHOR çalışmalarında aylık enjeksiyonlar ile en iyi fonksiyonel sonuçlar bildirilmektedir.^{3,4} Ancak aylık enjeksiyon hastaların daha sık görülmesini gerektirmekte bu da hem enjeksiyona bağlı komplikasyon oluşma olasılığını artırmakta, hem ekonomik açıdan pahalı olmakta hem de hastanın takip ve tedavilere uyumunu azaltmaktadır. Enjeksiyon sayısını azaltmayı amaçlayan 3 aylık standart yüklemle tedavisinin ardından üç ayda bir enjeksiyon sonuçlarını inceleyen PIER çalışmasında ilk 3 ayda kazanılan görme fonksiyonunun 1 yıl sonunda korunamaması yeni çalışmaları gündeme getirmiştir.⁵ Aylık kontroller yapılarak ayarlanabilir doz uygulaması prensibine dayanan PrONTO ve SUSTAIN çalışmaları yapılmıştır.^{6,7} Tedavi et uzat çalışmalarının amacı ise maküla kuru kalıncaya kadar enjeksiyonlara devam edip takip aralığını uzatmaktır.⁸ Hem PRN hem de tedavi et uzat çalışmalarının amacı enjeksiyon sayısını azaltmaktır. Enjeksiyon sayısını azaltırken kazanılmış fonksiyonel başarının da devam ettirilebilmesi gerekir. Bu amaçla KNV'deki aktivasyonun zamanında yakalanması ve en az sayıda enjeksiyonla en verimli sonucun alınması amaçlanır. PrONTO çalışmasında bir yılda ortalama enjeksiyon sayısı 5.6 olarak bulunmuştur.⁶ Dadgostar ve ark.,⁹ yapmış olduğu başka bir çalışmada ortalama enjeksiyon sayısı 5.2 olarak bulunmuştur. Gerding ve ark.,¹⁰ Heimes ve ark.¹¹ ortalama 12 aylık takipte ortalama enjeksiyon sayılarını 5.8, Aslankara ve ark.,¹² ortalama 9.6 aylık takipte ortalama enjeksiyon sayılarını 3.6 olarak

bildirmektedir. Bizim çalışmamızda tüm olgulardaki ortalama enjeksiyon sayısı 4.3 ± 1.7 iken yüklemle tedavisi sonrası enjeksiyon tekrarı yapılan 39 gözde ise ortalama enjeksiyon sayısı 5.4 ± 1.6 'dır.

Gupta ve ark., 92 gözde tedavi et ve uzat protokolü uyguladıkları çalışmasında %45.7 gözde rekürens gözlenmezken, %46.7 gözde 1-4 rekürens görülmüş, %7.6 oranında maküla kuruluğu sağlanamamıştır.⁸ Bizim çalışmamızda %45.8 gözde ilk 3 enjeksiyon yeterli olurken, %54.2 gözde 1-7 kez rekürens izlenmiştir. İlk 3 enjeksiyondan sonra iki gözde maküler sıvı devam ettiği için ilk ayda enjeksiyon tekrarlanırken, 23 gözde (%31.9) ilk 6 ayda, 14 gözde (%19.4) ise daha sonra rekürens izlenmiştir. Bu da çalışmamızda ilk 3 enjeksiyonun yeterli olan göz sayısının yüksek gibi görünmesini açıklamaktadır. Takip süresi uzadıkça rekürens görünme oranı da artacaktır.

Hörster ve ark.,¹³ yaptığı çalışmada başlangıç görme keskinliği ve yaşla rekürens zamanı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada membran tipi ile KNV aktivasyonu arasındaki ilişkiye direkt olarak bakılmasa da klasik tip KNV'si olan gözlerde gizli KNV'lere göre düzenli aralıklarla nüks izlendiği belirtilmektedir. Bu görüşü de klasik tip KNV'lerde görmenin daha hızlı düşüşüne bağlamaktadırlar. Bizim çalışmamızda rekürens oranının yaşla, başlangıç görme düzeyi ve membran tipi ile ilişkisi gözlenmezken jukstafoveal yerleşimli KNV'lerde daha çok enjeksiyon gereksinimi olmuştur.

Aylık ranibizumab enjeksiyonu ile MARINA³ çalışmasında ETRS eşelinde görme keskinliğinde ortalama 7.2 harflik bir artış, ANCHOR⁴ çalışmasında ise ortalama 11,3 harflik bir artış bildirilmektedir. PIER çalışmasında ise ilk 3 doz sonrası 4.5 harflik bir görme artışı elde edilse de, enjeksiyonlar ilk 3 doz yüklemenin ardından 3 ayda bir tekrarlanınca bir yıl sonunda ortalama 0.2 harflik bir kayıp gözlenmiştir.⁵ SAILOR çalışmasında da benzer şekilde ilk 3 dozluk yüklemlemin ardından 3 ayda bir gerektiğince enjeksiyon yapıldığında 12 ay sonunda +2.3 harflik bir kazanım sağlanmıştır.¹⁴ PrONTO çalışmasında ilk üç aylık ranibizumab enjeksiyonu sonrası hastanın görme keskinliği ve OKT subfoveal sıvı varlığına göre tedaviye devam etme veya etmeme (PRN) kararı verilmiştir.

Bu çalışmanın sonucunda da 9.3 harflik bir artış olduğu bildirilmiştir.⁶ Bizim çalışmamızda da ilk 3 enjeksiyondan sonra 10.2 harflik bir kazanım olsa da son kontrolde bu 2.2 harf olarak bulunmuştur. Enjeksiyon sıklığı ve DEİGK sonuçları arasındaki ilişkinin araştırıldığı, Dadgostar ve ark., yapmış olduğu başka bir çalışmada 124 hastanın 131 gözüne İVR enjeksiyonu uygulanmıştır ve hastalar ortalama 12 ay takip edilmiştir. Hastalara görme keskinliği ve OKT sonuçlarına göre tekrar enjeksiyon yapılmıştır.

%90.5 hastada DEİGK 15 harften daha az azalma ve %31.0 hastada DEİGK 15 harf ve üzeri artış gözlemiştir. Ortalama 3 enjeksiyonda ve ortalama 3.5 ayda kuru bir maküla elde edilmiştir.⁹ Ünlü ve ark.,¹⁵ çalışmasında YBMD ikincil KNV'de intravitreal ranibizumab uygulanan hastaların %87.7'sinde görme keskinliği korunmuş ya da artmıştır. Bizim çalışmamızda son kontrolde 3 enjeksiyon yeterli olan olguların %69.7'sinde görme stabil kalırken, bu oran diğer grupta %79.5 olarak bulundu. 3 sıra ve üzeri görme artışı ise ilk 3 enjeksiyon ile tedavinin tamamlandığı grupta %39.4, diğer grupta ise %25.6 idi.

Çalışmanın sınırlı yönleri retrospektif bir çalışma olması, gruplardaki olgu sayılarının az olması, takip sırasında time domain OKT cihazı kullanılması ve takip süresinin nispeten kısa olmasıdır.

Sonuç olarak YBMD ikincil KNV tedavisinde olguların yaklaşık yarısında ilk 3 doz yükleme dozu yeterli olabileceği, gerektiğinde uygulamanın enjeksiyon sayısını azaltmada etkili olduğu kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004;291:1900.
2. Ip MS, Scott IU, Brown GC, et al. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115:1837-46
3. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, et al. MARINA Study Group. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1460-9.
4. Bressler NM, Chang TS, Fine JT, et al. Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (ANCHOR) Research Group. Improved vision-related function after ranibizumab vs photodynamic therapy: a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2009;127:13-21.
5. Regillo 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.
6. Lalwani GA, Rosenfeld PH, 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 Ophthalmology* 2009;148:43-8.
7. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. SUSTAIN Study Group. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study *Ophthalmology* 2011;118:663-71.
8. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2010;117:2134-40.
9. Dadgostar H, Ventura AA, Chung JY, et al. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1740-7.
10. Gerding H, Loukopoulos V, Riese J, et al. Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:643-62.
11. Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M, et al. Long-term visual course after anti-VEGF therapy for exudative AMD in clinical practice evaluation of the German reinjection scheme. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:639-44.
12. Aslankara H, Öner HF, Yaman A, ve ark. Yaş a tip yaş a bağ lı mak üla de jenerasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu *Ret-Vit* 2010;18:134-8.
13. Hörster R, Ristau T, Sadda SR, et al. Individual recurrence intervals after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:645-52.
14. Boyer DS, Heiser JS, Brown DM, et al. A phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1731-9.
15. Ünlü N, Hazırolan D, Acar MA, ve ark. Yaş a bağ lı mak üla de jenerasyonunda intravitreal ranibizumab uygulamalarında son fonksiyonel ve anatomik başarıya etkili faktörler. *Ret- Vit* 2011;19:103-7.