

Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda İntravitreal Ranibizumab Tedavi Sonuçlarımız

Results of Intravitreal Ranibizumab Treatment for Exudative Age-Related Macular Degeneration

Umut Karaca, Ali Hakan Durukan, Fazıl Cüneyt Erdurman, Güngör Sobacı, Mehmet Zeki Bayraktar
Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde kullanılan intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun etkinlik ve güvenilirliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2009-Ocak 2011 tarihleri arasında kliniğimizde yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısıyla en az 12 ay takip edilen 43 hastanın 48 gözü çalışmaya dahil edildi. Ortalama takip süresi 14,2 ay; hastaların ortalama yaşı $73,65 \pm 8,93$ idi. Hastalar birer ay arayla yapılan 3 enjeksiyon sonrası klinik muayene ve optik kohorens tomografi ile takip edildiler ve gerektiğinde enjeksiyon tekrarına karar verildi.

Sonuçlar: 20'si erkek (%46,5) 23'ü kadın (%53,5) 43 hastanın 48 gözüne ortalama 3.7 enjeksiyon (3-7) uygulandı. 26 gözde (%54,2) klasik tip (baskın ve minimal); 22 gözde (%45,8) gizli tip koroid neovasküler membran mevcuttu. ETDRS eşeli ile ölçülen en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri tedavi öncesi ortalama 46,8 harf iken, 12. ayda ortalama 55,5 harf olarak alındı. Başlangıçta santral makula kalınlığı ortalama 320 mikron iken, 12. ayda ortalama 269 mikrona geriledi. Görme keskinliği ve santral makula kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülürken, bu düzelmenin lezyon tipi ile uyumlu olmadığı tespit edildi. Takip süresinde hiçbir hastada sistemik ya da lokal ciddi yan etki gözlenmedi.

Tartışma: İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda anatomik ve fonksiyonel iyileşmede etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. (*Turk J Ophthalmol* 2012; 42: 25-9)

Anahtar Kelimeler: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu, intravitreal ranibizumab, koroid neovasküler membran

Summary

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of intravitreal ranibizumab injection for exudative age-related macular degeneration.

Material and Method: In this study, we included forty-eight eyes of 43 age-related macular degeneration patients followed for at least twelve months. Mean age was 73.65 ± 8.93 years and mean follow-up time was 14.2 months. All patients received three consecutive monthly intravitreal ranibizumab injections and then were followed up with clinical examination and optic coherence tomography monthly. Re-injection was executed as needed.

Results: Twenty patients were male (46.5%) and twenty-three patients were female (53.5%). The average number of ranibizumab injection was 3.7 (3-7) per eye. Twenty-six lesions (54.2%) were classic (predominantly and minimally) and twenty-two (45.8%) were occult. Mean best-corrected visual acuity was 46.8 letters with ETDRS chart at the initial examination and 55.5 letters at twelfth month. Mean central foveal thickness decreased from 320 microns to 269 microns. There was a statistically significant improvement in visual acuity and central foveal thickness. On the other hand, this improvement was not significant between lesion types. During follow-up, there were no systemic or serious ocular complications determined.

Discussion: Intravitreal ranibizumab injection is safe and effective, both anatomically and functionally, for age-related macular degeneration. (*Turk J Ophthalmol* 2012; 42: 25-9)

Key Words: Neovascular age-related macular degeneration, intravitreal ranibizumab, choroidal neovascular membrane

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Umut Karaca, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 304 58 55 Gsm: +90 532 580 96 4912 E-posta: drumutkaraca@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 07.06.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19.07.2011

Giriş

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış dejeneratif ilerleyici bir hastalık olup, gelişmiş ülkelerde yaşlı popülasyonda (60 yaş ve üzeri) geri dönüşsüz görme kaybının en önemli nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır.¹⁻³ YBMD'ye bağlı körlüklerin %90'ından sorumlu olan yaş tipte patogeneizde bilinmeyen bir sebeple tetiklenen anjiyogenez, koroid neovasküler membran (KNV) oluşumu ile sonuçlanmaktadır.^{4,5} Anjiyogenezde rol alan en önemli bileşen aminoasit sayılarındaki farklılıklara göre dokuz farklı izoformu bulunan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) -A'dır.^{6,7}

Ranibizumab (Lucentis®, Novartis, İsviçre) özel olarak gözde kullanılmak üzere geliştirilmiş monoklonal VEGF antikoru olup, etkisini VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanarak ve inaktive ederek gösterir.^{8,9} Haziran 2006'da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilaç, Ocak 2009'da Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yaş tip YBMD endikasyonu için geri ödeme kapsamına alınmıştır.

Bu çalışmada kliniğimizde teşhis konulan ve daha önce herhangi bir tedavi almamış yaş tip YBMD hastalarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2009- Ocak 2011 tarihleri arasında kliniğimizde yaş tip YBMD tanısı ile intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan ve en az 12 ay takip edilen 43 hastanın 48 gözünü retrospektif olarak değerlendirildi.

Fundoskopik muayene, fundus florescein anjiyografi (FA-HRA 2, Heidelberg Engineering; Almanya) ve optik kohrens tomografi (OKT- Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec AG, Almanya) ile yaş tip YBMD tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Lezyon tipi olarak subfoveal ve jukstafoveal lezyonlar çalışmaya dahil edildi. Görme kaybına yol açabilecek başka bir göz hastalığı olanlar (diyabetik retinopati, retinal vasküler hastalıklar, herediter makülopatiler...), daha önce YBMD nedeniyle farklı bir tedavi alanlar (bevacizumab enjeksiyonu, verteporfin ile fotodinamik tedavi, pegaptanib enjeksiyonu), geçirilmiş göz içi cerrahi hikâyesi olanlar (katarakt cerrahisi hariç) çalışma dışı bırakıldı.

Her vizitte tüm hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) ETDRS eşeli ile ölçüldü. Göz içi basıncı ölçümü ile ön segment ve dilate fundus muayeneleri yapıldı. Hastalara her vizitte OKT, tedavi öncesinde ve takiplerinde gerek görüldüğünde (nüks şüphesi gibi) FA tetkiki yapıldı.

Her enjeksiyon öncesi onam formu alınan hastalara 0,5 mg/0,05 ml intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulandı.

Uygulama ameliyathane koşullarında gerçekleştirildi. Topikal proparakaine HCL %0,5 (Alcaine, Alcon) uygulamasını takiben göz kapakları, kirpikler ve göz çevresi %10 povidon iyodin ile temizlendi. Kapakların blefarosta ile açılmasını takiben konjonktivaya %5 povidon iyodin uygulandı. İntravitreal enjeksiyon üst nazal veya üst temporal kadrandan fakiklerde limbustan 3,5 mm, psödofovea ve afaklarda 3 mm geriden yapıldı. Enjeksiyon sonrası bir hafta süre ile günde dört kez lomefloksasin HCL (Okacin, Novartis) reçete edildi.

Tanıtı takip eden ilk 3 ay boyunca her ay enjeksiyon yapıldı. 3. ay sonrasında aylık olarak yapılan kontrollerde görme keskinliğinde 5 harf ve daha fazla kayıp olması, OKT'de sıvının sebat etmesi ya da tekrarlanması durumunda bir ilave enjeksiyon uygulandı.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet ve sistemik hastalık varlığı ile başvuru anındaki görme keskinliği, lezyon tipi, santral makula kalınlığı kaydedildi. Takiplerinde görme keskinliği ve santral makula kalınlığındaki değişim ile yapılan enjeksiyon sayısı değerlendirildi. İstatistiksel analiz SPSS 15.0 paket programı ile yapıldı.

Bulgular

20'si erkek (%46,5) 23'ü kadın (%53,5) 43 hastanın ortalama yaşı 73,65±8,93 yıl (aralık; 50-85 yıl) olarak bulundu. Hastaların 19'u (%44,2) bir sistemik hastalık nedeniyle takipte ve ilaç kullanmakta iken 24'ünde (%55,8) bilinen bir sistemik hastalık öyküsü yoktu. Hastaların ortalama takip süresi 14,2 ay (12-19 ay) olarak belirlendi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

ETDRS eşeli ile ölçülen EİDGK enjeksiyon öncesi ortalama 46,8 harf iken tedavi sonrası 3. ayda bu değer 52,7 harf, 6. ayda 53,3 harf ve 1 yıl sonunda 55,5 harf olarak ölçüldü. 12. ayda ETDRS eşeli ile ortalama 8,7 harflik (p=0,001) bir artış sağlanırken görme keskinliğindeki bu değişimin özellikle ilk 3 ayda görüldüğü dikkat çekmektedir. Grafik 1'de hastaların görme keskinliği değişimi gösterilmiştir.

Hastaların ortalama santral makula kalınlığı tedavi öncesi 320,02 µm iken tedavi sonrası 3. ayda bu değer 245,25 µm; 6. ayda 270,48 µm ve 12. ayda 269,1 µm olarak ölçüldü. Santral makula kalınlığındaki maksimum değişim 74,77 µm ile 3. ay sonunda görülürken daha sonra kalınlıkta artış izlenmiş 1 yıl sonunda elde edilen ortalama düzelme 50,92 µm (p=0,003) olarak belirlenmiştir (Resim 1). Santral makula kalınlığının aylar içindeki değişimi Grafik 2'de özetlenmiştir.

Tedavi sonrası 12. ayda görme keskinliği değişimi ile santral makula kalınlığındaki düzelme arasında istatistiksel olarak anlamlı, yüksek düzeyde korelasyon saptandı. (p=0,045, r=0,762) Tedavi sonrası 3., 6. ve 12. aylarda görme keskinliği ve santral makula kalınlığı değişimleri istatistiksel olarak anlamlı değildi.

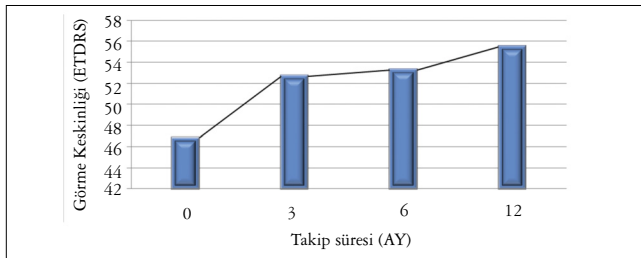
Hastaların 26'sı (%54,2) klasik tip KNV; 22'si (%45,8) gizli tip KNV nedeniyle tedavi edilmiştir. Her iki grup hastada da tedavi sonrasında EİDGK ve santral makula kalınlığında anlamlı iyileşme gözlenirken iki grup arasında tedavi öncesi ve sonrası EİDGK ($p=0,495$) ve santral makula kalınlığı ($p=0,920$) incelemelerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Takip süresince 31 göze 3 enjeksiyon (%64,6), 7 göze 4 enjeksiyon (%14,6), 4 göze 5 enjeksiyon (%8,3), 5 göze 6 enjeksiyon (%10,4) ve 1 göze 7 enjeksiyon (%2,1) uygulanmıştır. Toplam 178 enjeksiyon yapılmış olup göz başına 3,7 enjeksiyon düşmektedir. Enjeksiyon sayısının dağılımı Grafik 3'te gösterilmiştir.

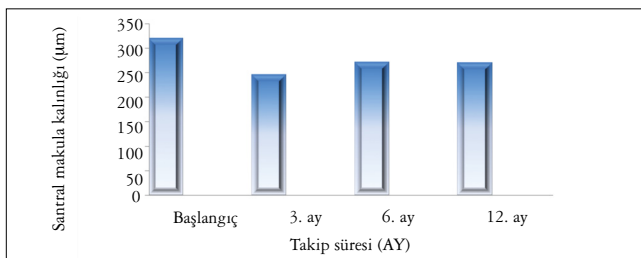
Yapılan enjeksiyonlar sonrasında herhangi bir sistemik yan etki görülmedi. 10 enjeksiyon (%5) sonrası gelişen subkonjonktival hemoraji takipte kendiliğinden gerilemiş; 1 enjeksiyon (%0,5) sonrası oluşan ön kamara reaksiyonu topikal steroid kullanımı ile düzelmiştir.

Tartışma

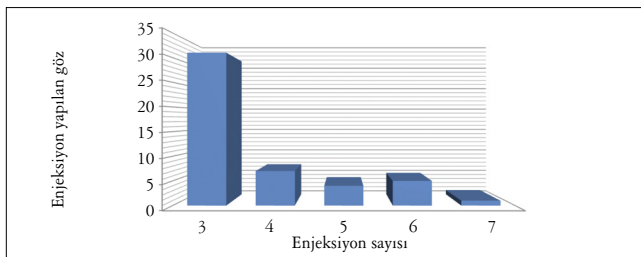
Tüm aktif VEGF-A izoformlarını inaktive eden bir monoklonal antikor parçası olan ranibizumabın intravitreal



Grafik 1. EİDGK'nın aylara göre değişimi



Grafik 2. Aylara göre ortalama santral maküler kalınlık değişimleri



Grafik 3. Enjeksiyon sayıları

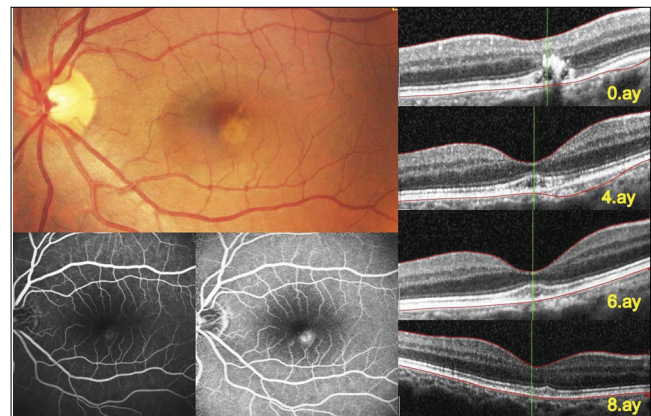
yolla gözde kullanılabilirliğini araştırmak üzere birçok faz III klinik çalışma yapılmış; bu çalışmalarda uygulamanın ne sıklıkta ve hangi dozda yapılması gerektiği araştırılmıştır.

Çok merkezli, çift-kör, randomize, sham enjeksiyon kontrollü MARINA çalışmasında minimal klasik ve gizli tipte etkinlik ve güvenlik araştırılırken; ANCHOR çalışması ile klasik KNV olgularında ranibizumab tedavisi değerlendirilmiştir.¹⁰⁻¹³ Hastaların 24 ay takip edildiği MARINA çalışmasında 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılan gözlerin %33,8'i 15 harf ve daha fazla artış gösterirken %90'ında 15 harften az kayıp izlenmiştir. Aynı şekilde santral makula kalınlığında 12. ay sonunda 100 µm ve daha fazla azalma izlenmiştir. Ranibizumab enjeksiyonunun fotodinamik tedavi ile karşılaştırıldığı ANCHOR çalışmasında ise 0,5 mg enjeksiyon sonrası hastaların %40,3'ünde EİDGK'da 15 harf ve üzerinde kazanım izlenmiştir.

Uygulamanın ne sıklıkta yapılması gerektiği PIER çalışması ile araştırılmış; çok merkezli, randomize, çift-kör, sham enjeksiyon kontrollü bu çalışmada ilk 3 ay aylık enjeksiyon sonrası hastalara 3 ayda bir enjeksiyon uygulanmıştır.¹⁴ 0,5 mg doz ile yapılan ilk üç enjeksiyon sonrası görme keskinliğinde artış izlenirken 12. ay sonunda EİDGK'da değişim olmadığı ve başlangıç görme keskinliğinin korunduğu gözlenmiştir.

Holz ve arkadaşlarınca bu üç çalışmanın verileri kullanılarak oluşturulan hastalık-ilaç modellemesinde ilacın en etkin ve ekonomik doz miktar ve aralığı araştırılmıştır.¹⁵ Bu çalışma sonucunda ilk üç ay aylık enjeksiyonlar sonrası görme keskinliğine göre (5 harf ve üzerindeki kayıplarda ilave enjeksiyon) esnek ve kişiselleştirilmiş tedavi rejiminin gereksiz tedaviyi; bunun yol açabileceği tıbbi komplikasyonları ve mali yükü önleyeceği belirtilmiştir.

OKT rehberliğinde değişken doz uygulamasının yapıldığı tek merkezli faz III PrONTO çalışmasında hastalara ilk üç ay enjeksiyon sonrası gerektiğinde ilave enjeksiyon uygulanmış;



Resim 1. Görme azlığı ve kırık görme şikayeti ile başvuran ve yaş tip YBMD nedeniyle ilk 3 ay ranibizumab enjeksiyonu (3 doz) yapılan hasta. Solda hastanın ilk muayene sonrası alınan fundus fotoğrafı ve anjiyografisi sağda ise OKT takipleri görülmektedir

24 ay sonunda hastaların %43'ünde 15 harf ve üzerinde görme artışı gözlenirken göz başına yapılan ortalama enjeksiyon sayısı 9.9 olarak bulunmuştur.¹⁶⁻¹⁷

Literatürde değişken doz uygulaması ile tedavi sonuçlarının yayınlandığı birçok klinik çalışma mevcuttur. Rotsos ve arkadaşlarının 50 hastanın 50 gözünü retrospektif olarak değerlendirdikleri bir çalışmada 12 ay sonunda hastalara ortalama 4,7 enjeksiyon uygulanmış, görme keskinliğindeki artış ortalama 4,6 harf olarak bulunurken hastaların %26'sında 15 harf ve üstünde görme keskinliği artışı izlenmiştir.¹⁸ Dadgostar ve arkadaşları YBMD tanısı olan 131 göze klinik muayene ve OKT sonuçlarına göre enjeksiyon uygulamışlar ve hastaları ortalama 12 ay takip etmişlerdir.¹⁹ Ortalama 5,2 enjeksiyon ile hastaların %31'inde görme keskinliğinde 15 harf ve üzerinde kazanım olmuştur. Sonuç olarak hastalardaki görme keskinliği artışının yapılan enjeksiyon sıklığı ile korele olduğunu ancak intra/subretinal sıvı çekilmesinin enjeksiyon sıklığından bağımsız olduğunu göstermişlerdir.

Aslankara ve arkadaşlarının 73 hastanın 78 gözünü retrospektif olarak incelediği klinik çalışmada ortalama 3,6 enjeksiyon sonrası tedavi başlangıcından takip süresi sonuna kadar görme keskinliği ve santral makula kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır.²⁰ Görme keskinliğindeki iyileşme gizli tipte istatistiksel açıdan anlamlı iken klasik tipte anlamsız olarak değerlendirilmiştir. Şengül ve arkadaşlarıncı yapılmış tedavi almamış 58 gözün en az 1 yıl süreyle takip edildiği prospektif çalışmada ise hastalara ilk 3

enjeksiyon sonrası gerektiğinde bir ilave enjeksiyon uygulaması yapılmış; hastaların %44,8'inde 1 yıl sonunda 5 harf ve üzerinde artış gözlenmiştir.²¹ Göz başına düzen ortalama enjeksiyon ise 4,95 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ilk üç ay enjeksiyonu takiben hastaların görme keskinliği ve santral makula kalınlığı sonuçları değerlendirildi ve gerekli görülen hastalara ilave enjeksiyon yapıldı. Hastalarda 12 ay sonunda elde edilen ortalama görme keskinliği kazanımı 8,7 harf; santral makula kalınlığındaki inceltme ise 50,92 µm olarak bulundu Ortalama göz başına 3,7 enjeksiyon yapılan hastaların 17'sinde (%35,4) 15 harf ve üzerinde artış gözlenirken %93,7 hastada 15 harften az görme kaybı izlendi. Ranibizumab tedavisinin etkinliğinin farklı lezyon tiplerinde değişmediği gözlemlendi.

Çalışmamızda en yüksek görme keskinliği 12. ayda elde edilirken en düşük santral makula kalınlığı 3. ayda elde edildi. Ancak tedavi sonrası 3. ve 12. aylarda yapılan görme keskinliği ve santral makula kalınlığı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 12. ayda görme keskinliği değişimi ile santral makula kalınlığındaki düzelmeye arasında istatistiksel olarak anlamlı, yüksek düzeyde korelasyon mevcuttu ($p=0,045$, $r=0,762$).

Enjeksiyonlar sonrası sistemik yan etki gözlenmezken ciddi oküler yan etkiler (endofthalmi gibi) ile karşılaşılması enjeksiyonların steril şartlarda yapılmasının sonucu olarak değerlendirildi.

İntravitreal ranibizumab tedavisi yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda görme keskinliğinde artış sağlayan etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. İlacın uzun dönemdeki etkinlik ve komplikasyonlarının incelenebilmesi ve ideal doz yanıt ilişkisinin tespiti için daha geniş vaka serilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1995;142:404-9.
2. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al. Eye Diseases Prevalence Research Group: Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:564-72.
3. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP: Age-related macular degeneration: Etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol.* 2003;48:257-93.
4. Tezel TH, Bora NS, Kaplan H. Pathogenesis of age related macular degeneration. *Trends Mol Med.* 2004;10:417-20.
5. Distler O, Neidhart M, Gay RE, Gay S. The molecular of angiogenesis. *Intern Rev Immunol.* 2002;21:33-49.
6. Das A, McGuire PG. Retinal and choroidal angiogenesis: Pathophysiology and strategies for inhibition. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22:721-48.
7. Witmer AN, Vrensen GF, van Noorden CJF, Schlingemann RO: Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22(1):1-29.
8. Blick SK, Keating GM, Wagstaff AJ. Ranibizumab. *Drugs.* 2007;67:1199-206.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri	
Demografik özellikler	n(%)
Yaş (yıl)	
Ortalama	73,65
Aralık	50-85
Yaş Aralığı	
50-64	6 (%14)
65-74	16 (%37,2)
75-84	20 (%46,5)
≥85	1 (%2,3)
Cinsiyet	
Erkek	20 (%46,5)
Kadın	23 (%53,5)
Sistemik Hastalık	
Diyabet	1(%2,3)
Hipertansiyon	10(%%23,3)
Diyabet ve Hipertansiyon	5(%11,6)
İskemik Kalp Hastalığı	2(%4,7)
Kronik Böbrek Yetmezliği	1(%2,3)
Görme Keskinliği (Tedavi öncesi)	
≤ 45 harf	20 (%41,7)
>45 harf	28 (%48,3)

9. Kenneth TE, Kertes PJ. Ranibizumab in age related macular degeneration. *Clin Interv Aging*. 2006;1:451-66.
10. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
11. Kaiser PK, Blodi PA, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group: Angiographic and optic coherence tomography results of the MARINA study of ranibizumab in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114:1868-75.
12. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al.; ANCHOR Study Group: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-44.
13. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116:57-65.
14. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomised, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for age related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:239-48.
15. Holz FG, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. The effects of a flexible visual acuity-driven ranibizumab treatment regimen in age-related macular degeneration: Outcomes of a drug and disease model *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:405-12.
16. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:43-58.
17. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:566-83.
18. Rotsos T, Patel PJ, Chen FK, Tufail A. Initial clinical experience of ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2010;10;4:1271-5.
19. Dadgostar H, Ventura AA, Chung JY, Sharma S, Kaiser PK. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116:1740-7.
20. Aslankara A, Öner FK, Yaman A, Ergin MH, Saatci AO. Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu. *Ret-Vit*. 2010;18:134-8.
21. Şengül A, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, Rasier R, Şenel A, Bahçecioglu H. Yaş a bağlı makula dejenerasyonuna ikincil gelişen koroid neovaskülarizasyonlarında intravitreal ranibizumab tedavi sonuçlarımız. *Ret-Vit*. 2010;18:143-8.