

Oftalmolojide fotodinamik tedavi

Photodynamic therapy in ophthalmology

Sevinç Şahin Atik¹ Filiz Afrashi² Cezmi Akkın²

¹ Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk EAH, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı (YBMD) sonucu gelişen koroid neovaskülarizasyonlarının farklı tiplerinde, verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavinin (FDT) sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda YBMD'ye bağlı koroid neovaskülarizasyonlarında FDT uygulanmış 40 hastanın 42 gözü çalışma kapsamına alındı. Olguların tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri, kontrast duyarlılıkları ve floresein anjiyografideki (FA) lezyon özellikleri kaydedildi. FDT uygulanmış hastaların 7. gün, 6. hafta, 12. hafta ve sonrasında ise bir sorun izlenmediği takdirde 1 yıl süre ile 3 ayda bir olan kontrolleri değerlendirildi. Hastaların 3 ay arayla çekilen FA görüntülerinde lezyonun sızdırma özelliklerine göre tedavinin başarısı değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 28 erkek, 12 kadın hastanın yaş ortalaması 64.50±12.00 yılı. Lezyonların 18'i (%43) saf klasik, 4'ü (%9) minimal klasik, 15'i (%36) predominant klasik, 5'i ise okült idi. Bu lezyonlardan 31'i (%74) subfoveal, 11'i (%26) ise juxtafoveal; 18'i (%43) iyi sınırlı, 28'i (%67) ise kötü sınırlıydı. Lezyon türleri açısından predominant klasik grupta başarı oranı daha yüksek bulundu, ancak bu fark anlamlı değildi (p=0.062). Subfoveal yerleşimli 31 gözden 30'unda başarı sağlanırken (%97), juxtafoveal yerleşimli 11 gözün 8'inde (%73) başarı sağlanmıştı (p=0.049). Tedavi öncesi lezyon çapı, görme keskinliği, kontrast duyarlılık ve uygulanan FDT sayısı açısından başarılı ve başarısız grup arasında anlamlı fark yoktu. Başarılı grupta son muayenede saptanan görme keskinliği düzeyi belirgin olarak yüksekti (p=0.015). Kontrast duyarlılıkta tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye saptandı (p=0.028).

Sonuç: FDT, YBMD'ye bağlı gelişen özellikle subfoveal koroid neovaskülarizasyonlarında görme kaybı riskini azaltmaktadır. Ancak son yıllarda yaygın kullanılan vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörlerinin başarılı sonuçları nedeniyle FDT'nin YBMD tedavisinde sınırlı bir kullanımı mevcuttur.

Anahtar Sözcükler: Fotodinamik tedavi, Koroid neovaskülarizasyonu, Verteporfin, Yaşa bağlı makula dejeneresansı

Abstract

Aim: To evaluate the results of photodynamic therapy (PDT) using verteporfin in different types of choroidal neovascularization resulting from age-related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: Forty-two eyes of 40 patients were included in the study. Visual acuity, contrast sensitivity and lesion characteristics in fluorescein angiography (FA) of the cases were recorded before and after PDT. The patients were evaluated at the 7th day, 6th week, 12th week, and afterwards, if no problem was observed, every 3 months in a year. We evaluated the success or failure rates of the treatment.

Yazışma Adresi: Sevinç Şahin Atik
Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk EAH, Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-mail: drsevincsahin@yahoo.com
Makalenin Geliş Tarihi: 09.08.2018

Kabul Tarihi: 29.08.2018

Results: Mean age of the patients was 64.50±12.00 years. Eighteen of the lesions (43%) were pure-classical, 4 (9%) minimally-classical, 15 (36%) predominant-classical and 5 occult. Of these lesions, 31 (74%) were subfoveal and 11 (26%) juxtafoveal; 18 (43%) well-defined, and 28 (67%) poorly-defined. When examined in terms of lesion types, success rate was higher in predominant-classical group, but this difference was not statistically significant ($p=0.062$). Success was achieved in 30 of 31 eyes with subfoveal lesions (97%) and in 8 of 11 (73%) eyes with juxtafoveal lesions ($p=0.049$). The visual acuity level determined at the last visit in the successful group was significantly higher than that of the unsuccessful group ($p=0.015$). Statistically significant improvement in contrast sensitivity was achieved after treatment ($p=0.028$).

Conclusion: PDT reliably reduces the risk of visual loss in subfoveal choroidal neovascularization due to AMD. However, the use of PDT in the treatment of AMD is limited because of the higher success of recently used vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors.

Keywords: Photodynamic therapy, Choroid neovascularization, Verteporfin, Age-related macular degeneration

Giriş

Fotodinamik tedavi (FDT) spesifik dalga boyunda bir ışık ile aktive edilen fotosensitizan ajan kullanarak selektif doku hasarı oluşturan bir tedavi tekniğidir (1). İlk olarak 1980'li yıllarda kanser hücrelerinin selektif yıkımı için kullanılmıştır. FDT günümüzde bazı cilt kanserlerinin tedavisinde topikal tedavi olarak, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, özofagus kanseri ve bazı baş-boyun kanserlerinde sistemik tedavi olarak kullanılmaktadır (2, 3).

Oftalmolojide ilk olarak 1990'lı yıllarda yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD) nedeniyle oluşan koroidal neovaskülarizasyonların (KNV) tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Patolojik miyopi, oküler histoplazmozis sendromu ve angioid streaks gibi diğer KNV oluşturan hastalıklarda ve koroidal hemanjiom, santral seröz korioretinopati ve polipoidal koroidal vaskülopati gibi korioretinal hastalıklarda da FDT uygulanmıştır. Verteporfin lipofilik yapıda olması, absorpsiyon spektrumu ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle en uygun fotosensitizan ajan olarak kullanılmıştır (4). Standart FDT protokolü "Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP)" ve "Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP)" çalışmaları ile oluşturulmuştur (5, 6).

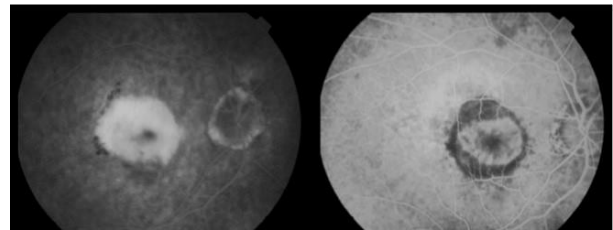
YBMD insan ömrünün uzamasıyla birlikte çağımızın görme kaybı sebepleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Altmış beş yaş üzerindeki hastaların yaklaşık %10'unu ve 75 yaş üzerindeki hastaların yaklaşık %25'ini etkilemektedir (7-9). YBMD temelde kuru ve yaş tip olarak ikiye ayrılmaktadır. Koroid neovaskülarizasyonları ile karakterize yaş tip olguların yaklaşık %10-20'lik kısmını oluşturmalarına rağmen yasal körlüklerin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (10, 11).

Bu çalışmanın amacı YBMD sonucu gelişen koroid neovaskülarizasyonlarının farklı tiplerinde, verteporfin kullanılarak yapılan FDT'nin sonuçlarını değerlendirmektir.

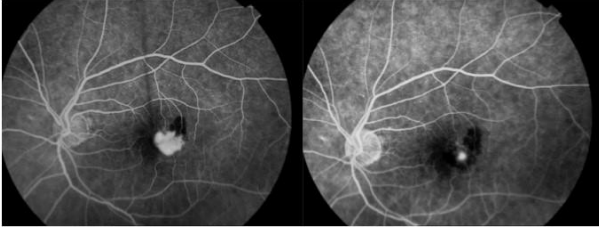
Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde YBMD nedeniyle oluşmuş koroid neovaskülarizasyonlarında FDT uygulanmış 180 olgunun dosyaları retrospektif olarak tarandı. En az bir yıl süreyle takip edilmiş olan 40 hastanın 42 gözü çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya dahil edilen olguların her iki gözlerinin de daha önce ambliyopi gibi görme keskinliğini azaltan hastalık ya da komplikasyonsuz katarakt cerrahisi dışında geçirilmiş göz içi cerrahisi öyküsü olmamasına özen gösterildi. Olguların FDT öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerinin "Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 2 numaralı eşeli" ile, kontrast duyarlılıklarının "Cambridge Low Contrast Grating (CLCG) kartları" ile ölçülüp kaydedilmiş olmasına, lezyon tipleri ve lezyon büyüklüklerinin de "Topcon Image Net" ile not edilmiş olmasına dikkat edildi.



Şekil-1: Fotodinamik tedavi öncesi (sol) ve 2 ay sonrası (sağ) lezyonun skara dönüşmüş halini gösteren floresean anjiyografik görüntü.



Şekil-2: Fotodinamik tedavi öncesi (sol) ve tedavi sonrası (sağ) lezyon boyutunun küçüldüğünü ve lezyondan sızıntının azaldığını gösteren floresein anjiyografik görüntü

FDT için uygun olduğu düşünülen olgulara durumları anlatılarak FDT'yi kabul etmeleri halinde yazılı izin belgesi alındıktan sonra uygulanacak FDT için, olguların boyuna ve ağırlığına göre hazırlanmış "Body Surface Area (BSA) kartları" ile olgu için gerekli olan ilaç dozu hesaplanarak bu miktarda Verteporfin (Visudyne, Novartis AG, Bulach, Switzerland) içeren çözelti toplam 30 cc olacak şekilde %5'lik dekstroz içine katıldı. İlaç intravenöz olarak dakikada 3 ml gidecek şekilde infüze edildi. Laser uygulanma aşamasında uygulanacak laserin hedef büyüklüğünün lezyonun en büyük lineer boyutunun kenarlarından 500'er µm kalacak şekilde toplam 1000 µm daha büyük olması sağlandı. Hedef ışının sınırlarının, lezyon sınırları oraya dek ulaşmış olsa bile, optik diskin temporal sınırından 200 µm uzakta sonlanmasına özen gösterildi. İlaç infüzyonunun başlangıcından 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki non-termal diod laser ışını, 600mW/cm² enerji ve 50 J/cm² doz ile 83 saniye süresince uygulandı. Hastalar tedavi bitiminde direk güneş ışığına maruz kalmamaları için akşam saatlerinde taburcu edildi ve hastalara 24 saat doğrudan güneş ışığına maruz kalmamaları önerildi.

Olgular FDT sonrası 7. gün, 6. hafta, 12. hafta ve sonrasında ise bir sorun izlenmediği takdirde 1 yıl süre ile 3 ayda bir kontrollere çağrıldı. Her kontrolde görme keskinlikleri, kontrast duyarlılıkları ölçüldü ve fundus görüntüleri alındı. Her olgunun 6. hafta, 12. hafta ve daha sonraki 1 yıl boyunca 3 ayda bir yapılan kontrollerinde floresein anjiyografi (FA) ile lezyon durumu görüntüldü. Lezyonda ilk muayenedeki sınırların dışına taşacak şekilde sızdırma olduğunda tedavi tekrarlandı.

İstatistiksel analizlerde ikiden fazla grup karşılaştırılırken Kruskal-Wallis ve Ki-Kare testleri, iki eşleştirilmiş gruba karşılaştırırken Wilcoxon

işaretili sıra testi, iki bağımsız gruba karşılaştırırken Mann-Whitney U ve Ki-Kare testleri kullanıldı.

Bulgular

Olguların 28'i (%70) erkek, 12'si (%30) ise kadındı. Ortalama yaş 64.50±12.00 yıl (23 - 88 yaş) idi. Ortalama takip süresi 20±5.63 ay (12-30 ay) idi. Çalışma grubunu oluşturan gözlerdeki lezyonlardan 18'i (%43) saf klasik, 4'ü (%9) minimal klasik, 15'i (%36) predominant klasik, 5'i ise okkült idi. Bu lezyonlardan 31'i (%74) subfoveal, 11'i (%26) ise jukstafoveal; 18'i (%43) iyi sınırlı, 28'i (%67) ise kötü sınırlı olarak tanımlandı. Olguların 17'sinde kanama, 8'inde ise pigment epitel dekolmanı (PED) izlenmekteydi.

Olguların FDT öncesi ETDRS eşeli ile alınmış ortalama ondalık görme keskinliği 0.17±0.12 (0.03 ile 0.63), logMAR eşdeğeri ise ortalama 0.88 logMAR±3.4 standart sıra olarak belirlendi. Olguların izlem süreci sonucunda görme keskinlikleri ondalık ifadeyle 0.14±0.14 olup, logMAR eşdeğeri olarak ortalama 1.00 logMAR±3.5 standart sıra olarak bulundu. FDT öncesi ve sonrasında son kontrolde ölçülen görme keskinliği arasındaki değişim incelendiğinde 1.2±4.3 standart sıra kayıp olduğu görüldü. Olgulardan 27 tanesinde kayıp 3 sıradan daha az, 15 olguda 3 sıradan daha fazla idi. Olguların 5'inde ise 3 veya daha fazla sıra artış görüldü.

CLCG ile ölçülen kontrast duyarlılık skoru FDT öncesinde ortalama 27±18 iken tedavi sonrasında son ölçülen değer 38±11 olarak bulundu. Bu düzleme istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.028).

FDT öncesinde ölçülen lezyon çapı, jukstafoveal grupta ortalama 2043±927 µm iken subfoveal grupta 2782±1047 µm olarak belirlendi. Lezyon çapı subfoveal KNV bulunan gözlerde jukstafoveal gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.041). Subfoveal ve jukstafoveal yerleşimi olan gruplar uygulanan FDT sayısı açısından karşılaştırıldığında subfoveal grupta ortalama FDT sayısı 2.00±1.13 saptanırken jukstafoveal grupta 1.82±0.98 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.735).

Hastaların 3 ay arayla çekilen FA görüntülerinde lezyonun sızdırma özelliklerine dikkat edildi. KNV'de ilk muayenedeki sınırların dışına çıkacak şekilde sızdırma olduğunda tedavi başarısız kabul edildi ve FDT tekrar uygulandı. Orta derecede sızıntı olması, az sızıntı olması ve sızıntı olmaması

başarı olarak kabul edildi (Şekil-1 ve Şekil-2). Hastaların son muayenelerinde çekilen FA'lerinde 25 gözde (%60) sızıntı olmadığı, 10 gözde (%24) minimal sızıntı olduğu, 3 gözde (%7) orta derecede sızıntı olduğu ve 4 gözde (%9) ilerleme olduğu yani ilk muayenedeki sınırların dışına taşacak şekilde sızdırma olduğu gözlemlendi.

FA'daki sızdırma özelliğine göre başarılı ve başarısız olmak üzere iki grup oluşturuldu. Lezyon türleri açısından incelendiğinde predominant klasik grupta başarı oranı daha yüksek bulundu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.062$).

Subfoveal yerleşimli 31 gözden 30'unda başarı sağlanırken (%97), jukstafoveal yerleşimli 11 gözün 8'inde (%73) başarı sağlanmıştır. Subfoveal yerleşimli KNV bulunan gözlerde başarı oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede jukstafoveal yerleşimli KNV bulunan gözlerden yüksek bulundu ($p=0.049$). Tedavi öncesi lezyon çapı, görme keskinliği ve kontrast duyarlılık açısından ve uygulanan FDT sayısı açısından başarılı ve başarısız grup arasında anlamlı fark yoktu. Başarılı olarak belirtilen grupta son muayenede saptanan görme keskinliği düzeyi belirgin olarak başarısız gruptan yüksekti ($p=0.015$). İlk muayenede saptanan görme keskinliği düzeyi ile FDT sonrası son muayenede saptanan görme keskinliği arasındaki değişim incelendiğinde başarılı grupta 0.03 ± 3.2 standart sıra artış olurken başarısız grupta 6.7 ± 4.0 standart sıra kayıp meydana gelmiştir. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.004$).

Tartışma

Yaş tip koroidal neovasküler membran (KNVM) için 1990'lı yıllarda tek tedavi seçeneği olan laser fotokoagülasyonun (LFK), tüm lezyonlarda başarı şansı %15 olarak bildirilmiştir. Ancak en sık yerleşimli tip olan subfoveal tipte geri dönüşsüz fotoreseptör hasarı ve santral skotom oluşabilmektedir (12-14).

FDT ise retina damarlarına hasar vermeden KNV'yi tıkayarak görme keskinliğinde stabilizasyon sağlamaktadır. KNVM'lerin verteporfin ile yapılan fotodinamik tedavisinin, görme keskinliği kaybı riskini plaseboya göre ≥ 3 sıra veya ≥ 6 sıra azalttığı klinik çalışmalar ile gösterilmiştir. TAP ve VIP çalışmaları bu konu ile ilgili yapılmış en geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalardır. TAP ve VIP çalışma gruplarının beraber sundukları ilk raporda

lezyon tipi ne olursa olsun Verteporfin ile tedavi edilmiş olan gruplarda görme keskinliğinde kontrollere göre daha az düşüş saptandığı bildirilmiştir. Fakat görme keskinliği ele alındığında predominant klasik lezyonlardaki başarı en yüksek bulunmuşken, minimal klasik lezyonlarda ise en düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca, daha küçük lezyonu olan olguların daha büyük lezyonu olan olgulara göre ve başlangıçta daha kötü görme keskinliği olan olguların da daha iyi görme keskinliği olan olgulara göre FDT den daha fazla fayda sağladıkları bildirilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da FDT'nin en başarılı olduğu grubun predominant klasik lezyon grubu olduğunu göstermiştir. Ayrıca, çalışmamızda tedavi öncesinde ölçülen lezyon çapının sonuç görme keskinliğini anlamlı ölçüde etkilemediği sonucuna varılmıştır.

FDT uygulamasında elde edilen KNV'deki gerileme ve sızıntıdaki azalma çoğu zaman geçici olabilmektedir (15). Tedavi sonrası KNV'deki nüks nedenleri kesin olarak anlaşılmış değildir. Nüks olgularındaki sızıntı sahalarının tedavi öncesi ile uyum göstermesi, besleyici damar ağının ilk tedavi ile yeterince kapanmadığını ya da kapanan damarların yeniden açıldığını göstermektedir. FDT uygulamasını takiben 3 aylık süre içinde görme keskinliğinin korunduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda ortalama 1.95 ± 1.06 (1-5) kez FDT uygulanmış ve bir sonraki tedavi için en az 3 ay geçmesi beklenmiştir.

Birçok çalışmada FDT'nin kontrast duyarlılıklar üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (16, 17). Dahası TAP grubuna ait bir çalışma, bazı lezyon tiplerinde görme keskinliğinde artış saptanmasa da kontrast duyarlılıkta mutlak bir artış bildirmektedir (17). Görme fonksiyonu ele alındığında, görme keskinliğinin görme fonksiyonunun sadece bir ayağı olduğu, kontrast duyarlılık, renk görme, görme alanı ve hareket tespitinin de görme fonksiyonunun birer parçası olduğu bilinmektedir. Kontrast duyarlılıkta tek başına bir artış sağlanması bile YBMD'li hastaların görme kalitesinde ve buna bağlı olarak da yaşam kalitesinde iyileşmeye yardımcı olmaktadır (18). Biz çalışmamızda tedavi sonrasında kontrast duyarlılıkta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir artış elde ettik ($p=0.028$).

Son yıllarda ise KNVM'lerin tedavisinde normal retinayı etkilemeden anormal damarların hedef alındığı yeni tedavi modaliteleri üzerinde çalışılmış ve KNVM patogenezinde neovaskülarizasyonla

birlikte vasküler geçirgenlikte artış ile retina ve altında sıvı birikiminde anahtar rol oynadığı bildirilen vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) bloke etme fikri ortaya atılmıştır. Kullanılan diğer tedavilerde görme seviyesini korumak ana amaç iken anti-VEGF tedavisinde ise olguların görme keskinliğinde artma ve bunun 1-2 yıl boyunca korunması önemli bir avantajdır (19). YBMD tedavisi 2006 yılında yayınlanan MARINA ve ANCHOR çalışmaları ile yön değiştirmiştir (20-22). Bu çalışmaların sonucunda ranibuzumab ile yapılan anti-VEGF tedavinin subfoveal KNV'lerin hepsinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu tedavinin hastaların çok büyük bir çoğunluğunda görmeyi stabilize ettiği ve %30 kadar hastada da görme artışı sağladığı belirtilmiştir. Anti-VEGF tedavi kısa zamanda YBMD tedavisinde standart tedavi protokolü olarak FDT'nin yerini almıştır. Anti-VEGF enjeksiyon sayısını azaltmak için FDT ve anti-VEGF kombinasyon tedavileri denenmiş ancak beklenen sinerjistik etki elde edilememiştir (MONT BLANC, DENALI) (23, 24). Şu anda FDT'nin YBMD tedavisinde sınırlı da olsa bir kullanımı

mevcuttur, anti-VEGF tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, enjeksiyon tedavisini tolere edemeyen hastalarda ya da çok fazla sayıda enjeksiyon uygulanmış olgularda skar oluşumunu sağlamak amacıyla kullanım endikasyonu vardır (25).

FDT başlangıçta YBMD tedavisi için geliştirilmiş olsa da günümüzde koroidal hemanjiom, santral seröz korioretinopati, polipoidal koroidal vaskülopati ve peripapiller koroidal neovaskülarizasyon gibi korioretinal durumların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (26).

Günümüzde yaş tip YBMD'nin altın standart tedavisi anti-VEGF enjeksiyonu gibi görünmekle birlikte, neredeyse aylık tekrarının gerekmesi, endoftalmi, glokom, submakuler hemoraji, retina dekolmanı gibi komplikasyonlara sahip olması ve ağır ekonomik yükü nedeniyle yeni biyoteknoloji ürünleri ve gen tedavisi dahil birçok farklı tedavi yöntemi arayışı sürmektedir (27). Yeni geliştirilecek tedavi yöntemlerinin FDT ile kombine edilmesi ile daha başarılı sonuçlar elde etme imkânı olabilir.

Kaynaklar

1. Celli, JP, Spring, BQ, Rizvi, I, et al. Imaging and photodynamic therapy: mechanisms, monitoring, and optimization. *Chem Rev* 2010; 110(5): 2795-838.
2. Dougherty, TJ, Gomer, CJ, Henderson, BW, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(12): 889-905.
3. van Straten, D, Mashayekhi, V, de Bruijn, HS, Oliveira, S, and Robinson, DJ. Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions. *Cancers (Basel)* 2017; 9(2): 19.
4. Soubrane, G and Bressler, NM. Treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: focus on clinical application of verteporfin photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(4): 483-95.
5. Bressler, NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials--tap report 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(2): 198-207.
6. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(5): 541-60.
7. Boyer, DS, Schmidt-Erfurth, U, van Lookeren Campagne, M, Henry, EC, and Brittain, C. The Pathophysiology of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration and the Complement Pathway as a Therapeutic Target. *Retina* 2017; 37(5): 819-835.
8. Ashraf, M, Souka, A, and Adelman, RA. Age-related macular degeneration: using morphological predictors to modify current treatment protocols. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(2): 120-133.
9. Van Leeuwen, R, Klaver, CC, Vingerling, JR, Hofman, A, and de Jong, PT. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(9): 845-54.
10. 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(5): 367-74.

11. Yildirim, S, Akkin, C, Oztas, Z, Nalcaci, S, Afrashi, F, and Menten, J. Direct Treatment Costs of Neovascular Age-related Macular Degeneration and Comparison of Gained and/or Preserved Vision with Expenditure. *Turk J Ophthalmol* 2018; 48(1): 27-32.
12. Messmer, KJ and Abel, SR. Verteporfin for age-related macular degeneration. *Ann Pharmacother* 2001; 35(12): 1593-8.
13. Chakravarthy, U, Soubrane, G, Bandello, F, et al. Evolving European guidance on the medical management of neovascular age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(9): 1188-96.
14. Dundar, H, Altinkaynak, H, Kocasarac, C, Hazar, L, Yuksel, K, and Yazici, AT. Intravitreal Ranibizumab Therapy in Wet Type Macular Degeneration. *Turk J Ophthalmol* 2014; 44(5): 356-360.
15. Karacorlu, M, Karacorlu, S, Burumcek, E, and H., O. A comparison of 6 months results of photodynamic therapy for classic versus classic and occult neovascularization in patient with age-related macular degeneration. *T. Oft. Gaz* 2002; 32: 832-837.
16. Schmidt-Erfurth, U and Hasan, T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45(3): 195-214.
17. Rubin, GS and Bressler, NM. Effects of verteporfin therapy on contrast on sensitivity: Results From the Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) investigation-TAP report No 4. *Retina* 2002; 22(5): 536-44.
18. Sharma, S, Brown, GC, Brown, MM, Hollands, H, and Shah, GK. The cost-effectiveness of photodynamic therapy for fellow eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001; 108(11): 2051-9.
19. Arias, L, Ruiz-Moreno, JM, Gomez-Ulla, F, Fernandez, M, and Montero, J. A 1-year retrospective review of ranibizumab for naive nonsubfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2009; 29(10): 1444-9.
20. Rosenfeld, PJ, Brown, DM, Heier, JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1419-31.
21. Brown, DM, Kaiser, PK, Michels, M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1432-44.
22. Brown, DM, Michels, M, Kaiser, PK, Heier, JS, Sy, JP, and Ianchulev, T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009; 116(1): 57-65 e5.
23. Larsen, M, Schmidt-Erfurth, U, Lanzetta, P, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology* 2012; 119(5): 992-1000.
24. Kaiser, PK, Boyer, DS, Cruess, AF, Slakter, JS, Pilz, S, and Weisberger, A. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. *Ophthalmology* 2012; 119(5): 1001-10.
25. Tozer, K, Roller, AB, Chong, LP, et al. Combination therapy for neovascular age-related macular degeneration refractory to anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology* 2013; 120(10): 2029-34.
26. Newman, DK. Photodynamic therapy: current role in the treatment of chorioretinal conditions. *Eye (Lond)* 2016; 30(2): 202-10.
27. Van Asten, F, Michels, CTJ, Hoyng, CB, et al. The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration-A cost-effectiveness analysis from a societal perspective. *PLoS One* 2018; 13(5): e0197670.