TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

COĞRAFİK ATROFİNİN TAKİBİNDE

FUNDUS OTOFLÖRESANS GÖRÜNTÜLEMENİN ÖNEMİ

Nedime ŞAHİNOĞLU KEŞKEK

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Figen ŞERMET

ANKARA

2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

COĞRAFİK ATROFİNİN TAKİBİNDE

FUNDUS OTOFLÖRESANS GÖRÜNTÜLEMENİN ÖNEMİ

Nedime ŞAHİNOĞLU KEŞKEK

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Figen ŞERMET

ANKARA

2019

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Coğrafik Atrofinin Takibinde Fundus Otofloresans Görüntülemenin Önemi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Nedime Şahinoğlu Keşkek
Tarih: 13.06.2019
İmza:

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii
Kabul ve Onay
İçindekiler iii
Önsöz v
Simgeler ve Kısaltmalar vi
Şekiller viii
Çizelgeler ix
1. GİRİŞ 1
1.1. Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı 3
1.1.1. Tanı, Sınıflama ve Semptomlar 4
1.1.2. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı (Neovasküler YBMD) 7
1.1.2.1. Koroidal Neovasküler Membran 7
1.1.2.2. Retina Pigment Epiteli Dekolmanı 10
1.1.2.3. Retina Pigment Epiteli Yırtığı 10
1.1.2.4. Diskiform Skar 11
1.1.3. Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı (Neovasküler olmayan YBMD) 11
1.1.3.1. Pigment değişimleri 12
1.1.3.2. Drusen 12
1.1.3.3. Coğrafik atrofi 13
1.1.3.3.1. Tanım 13
1.1.3.3.2. Epidemiyoloji ve risk faktörleri 13
1.1.3.3.3. Coğrafik Atrofide Genetiğin Rolü 16
1.1.3.3.4. Coğrafik Atrofide Morfolojik Ölçümler 16
1.1.3.3.5. Coğrafik Atrofide Görüntüleme Yöntemleri 17
1.1.3.3.5.1. Renkli Fundus Fotoğrafı 17
1.1.3.3.5.2. Optik Koherens Tomografi 19
1.1.3.3.5.3. Kontrast Görüntüleme (Anjiografi) 22
1.1.3.3.5.4. Fundus Otofloresans Görüntüleme 22
1.1.3.3.5.4.1. Retina Pigment Epiteli (RPE) ve Lipofusin 23
1.1.3.3.5.4.2. Fundus Otoflöresansın Çalışma Prensibi 26
1.1.3.3.5.4.3. Konfokal Tarayıcı Laser Oftalmoskopi (Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy) 27
1.1.3.3.5.4.4. Fundus Otoflöresans ile Sağlıklı Fundusun Görünümü 29
1.1.3.3.5.4.5. Fundus Otoflöresans Görüntülerinin Değerlendirilmesi 30
1.1.3.3.5.4.6. Fundus Otoflöresansın Klinikte Kullanımı 33
1.1.3.3.5.4.7. Fundus Otofloresansın Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Kullanımı 33
1.1.3.3.5.4.7.1. Pigment Değişimlerinin Fundus Otofloresans ile Görüntülenmesi 33
1.1.3.3.5.4.7.2. Erken Evre ve Orta Evrede Fundus Otofloresans Görüntüleme 34
1.1.3.3.5.4.7.3. Fundus Otofloresansın Coğrafik Atrofide Kullanımı 37
2. GEREÇ VE YÖNTEM 44
3. BULGULAR 47
4. TARTIŞMA 55

5. SONUÇ VE ÖNERİLER 61
ÖZET 62
SUMMARY 63
KAYNAKLAR 64

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimim sürecinde, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve tezimin hazırlanmasında her türlü desteği veren Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Figen Şermet'e,

Eğitim süresinde bilgi ve klinik tecrübelerinden faydalandığım başta Prof. Dr. Aysun İdil olmak üzere, çok değerli hocalarım, Prof. Dr. Emin Özmert, Prof. Dr. Oya Tekeli ve Prof. Dr. Huban Atilla'ya,

Tez hazırlığım sırasında ve eğitim sürecimde, desteğe ihtiyacım olduğu zamanlarda, kendi kliniğimdeymişim gibi rahat hissettiren Doç. Dr. Sibel Demirel, Uzm. Dr. Pınar Bingöl Kızıltunç, Uzm. Dr. Esra Şahlı' ya çok teşekkür ederim.

Dr. Nedime Şahinoğlu Keşkek

SİMGELER VE KISALTMALAR

AREDS	Age-Related Eye Disease Study
ARMS2	Age-related Maculopathy Susceptibility 2
CA	Coğrafik Atrofi
CAPT	Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial
CATT	Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trial
CFH	Complement Factor H
cSLO	Confocal Laser Scanning Ophthalmoscopy
FAM	Fundus Autofluorescence in Age-Related Macular Degeneration
FFA	Fundus Floresein Anjiografi
FOF	Fundus Otofloresans
HRA	Heidelberg Retina Anjiografisi
HTRA1	High Temperature Requirement A Serine Peptidase 1
IFAG	The International Fundus Autofluorescence Classification Group
INL	Inner Nuclear Layer
ISYA	İndosiyanin Yeşili Anjiografisi
KNVM	Koroidal Neovasküler Membran
LF	Lipofusin
NIR-AF	Near Infrared Autofluorescence
OKT	Optik Koherens Tomografi
OKTA	Optik Koherens Tomografi Anjiografi
ONL	Outer Nuclear Layer
PKV	Polipoidal Koroidal Vaskülopati
RAP	Retinal Anjiomatöz Proliferasyon
RcSLO	Rodenstock cSLO
RFF	Renkli Fundus Fotoğrafı
RPD	Retiküler Psödodrusen
RPE	Retina Pigment Epiteli
RPE-BM complex	Retina Pigment Epiteli- Bazal Membran Kompleksi
SD-OKT	Spektral Domain Optik Koherens Tomografi

SW-AF	Short Wave Autofluorescence
VEBF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
YBMD	Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Coğrafik atrofide fundus görünümü 18
Şekil 1.2. Coğrafik atrofi ve drusen görünümü 19
Şekil 1.3. Coğrafik atrofinin OKT görüntüsü 20
Şekil 1.4. Coğrafik atrofi kenarlarının spektral-domain optik koherens tomografi ile sınıflandırılması 21
Şekil 1.5. Lipofusin metabolizmasında biyokimyasal yollar 24
Şekil 1.6. Normal foveanın SW-AF (a) ve NIR-AF(b) görüntüleri 30
Şekil 1.7. Konfokal tarayıcı laser oftalmoskop ile retiküler psödodrusenin görünümü 36
Şekil 1.8. Coğrafik atrofinin mavi- otofloresans ile görünümü 37
Şekil 1.9. Coğrafik atrofinin FOF görüntülerinde alan hesaplama 38
Şekil 1.10. Coğrafik atrofinin mavi ve kızılötesi FOF görüntüleri 39
Şekil 1.11. 'Diffuse trickling' (sol) ve bant (sağ) paternler 41
Şekil 1.12. Coğrafik atrofi etrafında izlenen otofloresans paternleri 42
Şekil 3.1. Atrofi etrafında band paterni olan bir olgunun 8 ay ara ile alınmış FOF görüntüleri (Region Finder programında yapılan ölçümde progresyon hızı 1.4 mm^2/yıl) 47
Şekil 3.2. Atrofi etrafında diffüz paterni olan bir olgunun 41 ay ara ile alınmış FOF görüntüleri (Region Finder programında yapılan ölçümde progresyon hızı 1.05 mm^2/yıl) 48
Şekil 3.3. Retiküler pseudodrusenin eşlik ettiği coğrafik atrofi olgusunda 1 yıldaki atrofi progresyonu 50
Şekil 3.4. Fovea tutulumu olanve fovenın korunduğu iki olgunun SW-FOF görüntüleri 52

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Yaşa bağlı makula dejeneresansı için kullanılan sınıflamalar 6
Çizelge 1.2. Hipo ve hiperotoflöresansa sebep olan durumlar 32
Çizelge 3.1. Coğrafik atrofiyi çevreleyen FOF paternlerinin dağılımı 46
Çizelge 3.2. Coğrafik atrofiyi çevreleyen FOF paternleri ve atrofi ilerleme hızları 49
Çizelge 3.3. Retiküler psödodrusenin eşlik ettiği gözlerin FOF paternlerine göre dağılımı 50
Çizelge 3.4. Coğrafik atrofisi olan hastalarda diğer gözün tanıları ve oranları 51
Çizelge 3.5. Diğer gözün tanılarına göre lezyon ilerleme hızı 51
Çizelge 3.6. Fovea tutulumu ile görme keskinliği arasında ilişki 52
Çizelge 3.7. FOF paternlerine göre fovea tutulumunun dağılımı 53

1. GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD) görme azlığı ve körlüğe sebep olabilen multifaktöryel dejeneratif bir göz hastalığıdır. İleri evrelerde hastalık günlük yaşam aktivitelerini olumsuz olarak etkilemekte ve kişinin özgürlüğünü kısıtlamaktadır. Yaşa bağlı makula dejeneresansı prevelansının önümüzdeki yıllarda % 8.69 olması beklenmektedir (Wong ve ark., 2014).

Kuru tip YBMD'nin son evresi olarak tanımlanan coğrafik atrofi (CA) tipik olarak oval veya yuvarlak 175 μm^2 alanı kaplar. Coğrafik atrofi hastalarının iki yıl içinde görme düzeyinde üç sıra ve üstünde azalma oranının % 40 olduğu bildirilmiştir (Sunness ve ark., 2008).

Retina pigment epiteli'nde (RPE) lipofusin birikiminin YBMD patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Son yıllarda gelişen teknoloji ile makula hastalıklarını değerlendirmek için yeni görüntüleme yöntemleri gündeme gelmiştir. Fundus otoflöresans (FOF) görüntüleme yöntemi bunlardan biri olup, RPE ile ilgili bilgi edinmemizi sağlamaktadır (von Ruckmann ve ark., 1995). Retina pigment epiteli içinde biriken ve başlıca lipofusinden oluşan florofor maddeler FOF görüntülemede otoflöresans gösterirler. Fundus otoflöresans retina pigment epiteli kaybını değerlendirmeye imkan tanımakta ve görme kaybını öngörebilmemizi sağlamaktadır (Kumar ve ark., 2013). Fundus otoflöresans ile, otoflöresansın olmadığı koyu alan olarak görülen CA'nın yeri tespit edilebilmekte ve kapladığı alan ölçülebilmektedir (von Ruckmann ve ark, 1997). Coğrafik atrofi olgularında atrofi etrafında görülen artmış otoflöresansın zaman içinde yeni atrofi alanları gelişeceğini gösterdiği bildirilmiştir (Holz ve ark. , 2001; Vidinova ve ark.,2013). 'Fundus Autofluorescence in Age Related Macular Degeneration' (FAM) Çalışma Grubu CA olgularını etrafını

çevreleyen FOF görüntülerindeki paternlere göre sınıflandırmıştır (Holz ve ark., 2007). Fundus otoflöresans görüntüleri morfolojik paternlere göre sınıflandığında, belli paternlerde atrofi alanının diğerlerine oranla daha fazla genişlediği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda en az 6 aylık takibi olan CA olgularının FOF görüntüleri incelenmiş ve FAM çalışma grubu tarafından belirlenen sınıflama sistemine göre sınıflanmıştır. Atrofi alanı kantitatif olarak hesaplanmış, lezyon alanında büyümenin takibi yapılmıştır. Takipler sırasında progresyon hızı fazla olan paternlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

1.1. Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı

Yaşa bağlı makula dejeneresansı, yaşlı popülasyonu etkileyen, ilerleyici, santral görme kaybına sebep olan, maküler bölgeyi etkileyen, multifaktöryel, kronik bir retina hastalığıdır (Lim ve ark., 2012, s: 1728–38). Erken dönem YBMD'de, RPE değişiklikleri ve drusen varlığı gibi klinik bulgular bulunmaktadır. Geç dönem YBMD yaş (neovasküler / eksudatif) veya kuru (neovasküler olmayan / atrofik) tip olabilmektedir. Geç dönem YBMD, santral görmede kalıcı azalmaya ve legal körlüğe sebep olabilmekte ve bu durum hastanın yaşam kalitesini azaltmakta ve özgürlüğünü kısıtlamaktadır. Yaşa bağlı makula dejeneresansı hasta sayısının, 2020 yılında 200 milyon, 2040 yılında 300 milyon civarında olacağı tahmin edilmektedir (Wong ve ark., 2014). Yaşa bağlı makula dejeneresansı tüm dünyayı ilgilendiren sosyoekonomik bir sağlık problemidir.

Yaşa bağlı makula dejeneresansı, patogenezi net olarak anlaşılamamakla beraber, hastalığın erken evrelerinden itibaren retina pigment epitelinde lipofusin birikimi olduğu bilinmektedir (Lim ve ark., 2012, s: 1728–38).

Koroid ve daha nadir olmak üzere retinal dolaşımdan kaynaklanan anjiogenezis ile karakterize olan yaş tip YBMD, kuru tipe göre daha nadir görülmesine karşın, ağır santral görme kaybı olan olguların yaklaşık % 90'ını oluşturmaktadır (American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel, 2015). Vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEBF) hedef alan tedavilerin kullanıma girmesinden sonra yasal körlük ve görme kaybı insidansında azalma olduğu bildirilmiştir (Bourne ve ark., 2013).

1.1.1. Tanı, Sınıflama ve Semptomlar

Yaşa bağlı makula dejeneresansı tanısı, detaylı oftalmolojik muayene ve renkli fundus fotoğrafları ile konabilmektedir. Bununla birlikte son yıllarda, spektral-domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ve fundus otoflöresans görüntüleme gibi yüksek rezolüsyona sahip görüntüleme yöntemleri kullanıma girmiştir. Flöresein anjiografi (FFA), koroidal neovaskülarizasyonun mevcudiyetini, var ise lokalizasyonunu ve aktivitesini tespit etmek için halen kullanımda olan bir yöntemdir. Son zamanlarda kullanıma giren optik koherens tomografi anjiografi (OKTA), boyaya ihtiyaç olmadan uygulanabilen non-invaziv bir yöntemdir. Bu yöntem koroidal neovasküler membran varlığını saptayabilmekte, fakat sızıntı olup olmadığı hakkında fikir vermemektedir. Yeni kullanılmaya başlanan OKTA yakın gelecekte klinik kullanımda daha önemli yer edinecektir (Schmidt-Erfurth ve ark, 2017). Çoklu görüntüleme yöntemlerinin kullanımı, YBMD ile ilgili detaylı bilgiye ulaşmamızı sağlamakta ve hastalığın sınıflamasında yardımcı olmaktadır.

Günümüze kadar YBMD sınıflandırılması birçok şekilde yapılmıştır (Ferris ve ark. 2013; Kleinve ark. 2014). Tablo 2.1'de YBMD için kullanılan sınıflamalar gösterilmiştir. Popülasyon çalışmaları YBMD'yi erken ve geç olarak iki grup altında incelerken, klinik çalışmalar sıklıkla Yaşa Bağlı Göz Hastalığı Çalışması'nın (Age-Related Eye Diseases Study / AREDS) skalasını ve sadeleştirilmiş formunu kullanmaktadır (Davis ve ark., 2015; Ferris ve ark., 2005).

Beckman sınıflamasında, küçük (<63μm) sert drusen varlığı, normal yaşlanma bulgusu olarak kabul edilmektedir. Bu yüzden erken YBMD; makulada orta büyüklükte drusen (63-125 μm) veya retinada pigment değişimleri (hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon) veya her ikisinin varlığı olarak tanımlanmaktadır (Ferris ve ark., 2013). Aynı sınıflamada, orta evre YBMD yaygın orta boy drusen veya en az bir geniş druse, veya her ikisinin varlığı olarak

tanımlanmaktadır. Geç YBMD, neovasküler YBMD veya CA varlığı ile karakterizedir.

Çizelge 1.1. Yaşa bağlı makula dejeneresansı için kullanılan sınıflamalar

Basit klinik sınıflama* (Bird ve ark., 1995**)**	
Normal	Drusen veya pigment değişimleri olmaması
Yaşa bağlı normal değişimler	Yalnızca küçük drusen (≤63µm) varlığı ve pigment değişimi olmaması
Erken YBMD	Orta büyüklükte drusen (63-125µm) ve pigment değişimi olmaması
Orta evre YBMD	Geniş drusen (>125µm) veya pigment değişimi varlığı
Geç YBMD	Neovasküler YBMD veya CA
AREDS sınıflaması (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2000**)**	
Evre 1	Drusen yok, bilateral yaygın olmayan küçük drusen
Evre 2 (Erken Evre YBMD)	En az bir gözde yaygın küçük drusen, 20'den az sayıda orta drusen veya pigment anomalileri
Evre 3 (Orta Evre YBMD)	En az bir gözde büyük drusen, yaygın orta drusen, merkezi olmayan coğrafik atrofi
Evre 4 (İleri Evre YBMD)	En az bir gözde foveayı tutan coğrafik atrofi (CA) veya koroid neovaskularizasyonu veya drusenoid olmayan RPE dekolmanı veya subfoveal drusen gibi erken evre YBMD lezyonlarına bağlı olarak görme keskinliğinin (GK) 20/32'den az olması
Epidemiyolojik sınıflama (Winconsin sınıflaması) (Klein ve ark., 2014**)**	
Erken YBMD	Geniş drusen (≥125µm) veya retinal psödodrusen veya pigmentdeğişimleri
Geç YBMD	Neovasküler YBMD veya CA

*Tanımlama daha kötü olan göze göre yapılmaktadır.

Yaşa bağlı makula dejeneresansı, yaş (neovasküler) tip ve kuru (neovasküler olmayan) tip olmak üzere başlıca iki alt grupta incelenmektedir.

1.1.1. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı (Neovasküler YBMD)

Görme kaybı gelişen YBMD tanılı hastaların %90'ını oluşturmaktadır (American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel, 2015). Koroidden kaynaklanan aberan anjiogenezis esas klinik bulguyu oluşturmaktadır. Anjiogenezis daha az sıklıkla retinal dolaşımdan da kaynaklanabilmektedir (Gass ve ark., 2003).

Yaş tip YBMD'de bulanık görme, distorsiyon, görmede azalma, mikropsi, metamorfopsi ve skotom gibi semptomlar görülebilmektedir. Bu hastalık grubunda koroidal neovasküler membran (KNVM) bulunmaktadır. Klinik bulgular; subretinal veya intraretinal sıvı, retinal, subretinal veya RPE altı hemoraji, lipid eksudalar, makulada gri veya sarı-yeşil plak benzeri lezyon, RPE dekolmanı, RPE yırtılması gibi geniş bir spektrumda incelenebilmektedir. İleri dönemde, neovasküler membran makulada fibrovasküler veya atrofik skar halini alarak, merkezi görme kaybına sebep olmaktadır (Gass ve ark., 2003).

1.1.2.1 Koroidal Neovasküler Membran

Yaş tip YBMD'nin ilk sınıflaması 1991 yılında, fundus flöresein anjiografi (FFA) baz alınarak yapılmıştır. Fundus flöresein anjiografiye göre, KNVM iyi sınırlı ise 'klasik', iyi sınırlı değil ise 'okkült/gizli' olarak adlandırılmıştır (Macular

Photocoagulation Study Group, 1991). Polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) ve retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) gibi diğer KNVM tipleri optik koherens tomografideki (OKT) gelişmeler ile tanımlanabilmiştir. Optik koherens tomografinin kullanıma girmesi, yeni anatomik sınıflamanın ortaya çıkmasını sağlamıştır. Retina pigment epiteli altındaki lezyonlar tip 1, sensoryal retina altı lezyonlar tip 2, intraretinal lezyonlar tip 3 olarak adlandırılmıştır. Geniş anevrizmal komponenti olan PKV tip 1'in özel bir formu olarak tanımlanırken, gizli, klasik ve RAP sırasıyla tip 1,2 ve 3 KNVM olarak tanımlanmıştır (Freund KB ve ark. 2010; Jung JJ ve ark., 2014).

Tip 1 Koroidal Neovasküler Membran

Koroidal neovasküler membran, RPE altında yer almaktadır. Fundus flöresein anjiografinin erken evrelerinde hafif flöresans vermekte, geç evrede diffüz göllenme veya multifokal şekilde sınırları belirsiz hiperflöresans göstermektedir.

Fundus otoflöresans görüntülemede, genellikle, RPE hasarına bağlı olduğu düşünülen düzensiz otoflöresans izlenmektedir.

Tip 2 Koroidal Neovasküler Membran

Retina pigment epiteli üzerinde, subretinal alanda yer alır. Flöresein anjiografinin erken fazında sınırları belirgin dantel veya tekerlek gibi izlenen hiperfloresans, giderek artar, geç dönemde yeni damarlardan sızıntıya bağlı lezyon sınırları silikleşebilir.

Fundus otoflöresans görüntülemede koroidal neovasküler membranın yaptığı blokaja bağlı olarak genellikle azalmış otoflöresans izlenmektedir.

Tip 3 Koroidal Neovasküler Membran (Retinal Anjiomatöz Proliferasyon)

Retinal anjiomatöz proliferasyonlar, retinal dolaşımın da neovaskülarizasyona katıldığı lezyonlardır. Koroid ve retina damarları arasında anastamoz bulunmaktadır. Sıklıkla yaşlı popülasyonda bilateral ve simetrik olarak seyretmektedir. Üç evrede incelenir. Evre 1'de intraretinal neovaskülarizasyon bulunmaktadır. Evre 2'de neovaskülarizasyon subretinal alana ilerler ve seröz RPE dekolmanı gelişebilmektedir. Evre 3'te retinokoroidal anastomozlar gelişmektedir. Literatürde Tip 3 KNVM'nin FOF bulgularına ait yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Polipoidal Koroidal Vaskülopati (PKV)

Tip 1'in alt grubu olarak kabul edilmektedir. Geniş anevrizmal komponenti olan bu hastalık, daha sıklıkla Afrika ve Asya popülasyonunda görülmektedir. Görülme sıklığı, Asya popülasyonunda %22-62 arasında değişmekteyken, Avrupa popülasyonunda bu oran % 8-13 arasında değişmektedir (Wong CW ve ark., 2016). Retina pigment epiteli ve duyu retinanın tekrarlayıcı seröz ve hemorajik dekolmanları ile karakterizedir. Fundus otofloresans görüntülemede lezyon alanı hipootoflöresan olarak izlenmektedir (Yamagishi T ve ark., 2012).

1.1.2.2. Retina Pigment Epiteli Dekolmanı

Retina pigment epiteli dekolmanı, Bruch membranı ve RPE'nin ayrılması ile karakterizedir. Bu ayrışmaya sebep olan madde seröz eksuda, kan, fibrovasküler doku olabilmektedir. Retina pigment epiteli altında biriken materyale bağlı, klinik bulgular değişkenlik göstermektedir. Seröz RPE dekolmanı, sınırları belirgin daire veya oval kubbe şeklinde görülmektedir. Vasküler RPE dekolmanı olgularında, düzensiz elevasyon, dekolman alanı kenarında yassılaşma ve/veya çentiklenme görülebilmektedir.

Fundus otoflöresans görüntülemede, RPE dekolmanı alanında normal veya artmış hiperotoflöresans, etrafında hipootoflöresan halka izlenmektedir.

1.1.2.3. Retina Pigment Epiteli Yırtığı

Retina pigment epiteli yırtığı sıklıkla vaskülarize RPE dekolmanına bağlı veya tedavi sonrası gelişmektedir ve görme kaybına sebep olabilmektedir. Fundus otofloresans görüntülemede, RPE yırtığı olan alanda RPE ve lipofusin kaybına bağlı hipootoflöresans, RPE'nin katlandığı alanda ise hiperotoflöresans izlenmektedir.

1.1.2.4. Diskiform Skar

Yaşa bağlı makula dejeneresansının yaş tipinde neovaskülarizasyona fibröz yapı da eşlik etmektedir. Anjiojenik uyarının azalması ile fibröz doku belirgin hale gelerek son dönemde diskiform skar oluşturur. Foveayı tutan lezyonlarda görmede belirgin azalma olmaktadır. Diskiform skarların FOF görüntüleri azalmış otoflöresans gösterir. Bazı olgularda skar etrafındaki RPE'de gelişen proliferasyona bağlı, skarı çevreleyen halka şeklinde hiperotoflöresans izlenebilmektedir.

1.1.2. Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı (Neovasküler olmayan YBMD)

Kuru tip yaşa bağlı makula dejeneresansında RPE hücrelerinde atrofi, pigment değişimleri, lipofusin birikimi ve buna bağlı gelişen değişiklikler izlenmektedir.

Retina pigment epitel hücrelerinin, kan-retina bariyeri oluşturmasının yanında birçok görevi bulunmaktadır. Bunlar; fotoreseptörlerin beslenmesi, fotoreseptör artıklarının fagositozu, koryokapillaris ve Bruch membranı ile beraber görev aldığı yara iyileşmesidir. Genetik predispozisyon, yaşlanma, oksidatif hasar ve inflamasyon RPE, Bruch membranı ve koryokapillaris arasındaki ilişkiyi bozarak, RPE'de pigment değişimleri, drusen gelişimi ve ileri dönemde coğrafik atrofiye neden olmaktadır (Bhutto I ve ark., 2012).

1.1.2.1. Pigment değişimleri

Kuru tip YBMD'de RPE'de, nöroretinada ve koryokapillariste yavaş apopitozis gelişmektedir. Retina pigment epitel hücresinde lipofusin miktarında azalmaya ve RPE dejenerasyonuna bağlı hipopigmentasyon gelişirken, melanolipofusin birikimine bağlı hiperpigmentasyon da görülebilmektedir (Batioglu ve ark., 2014; Cachulo ve ark., 2011).

1.1.2.2. Drusen

Drusen YBMD'nin en erken bulgusudur. Retina pigment epiteli ve Bruch membranı arasında yer alır ve ekstraselüler maddenin fokal depozitleridir (Curcio CA ve ark.,2013). Yumuşak drusen, refraktil drusen, basal laminar veya kutikuler drusen ve subretinal retiküler psödodrusen gibi alt tipleri bulunmaktadır. Drusenin bu sınıflandırması renkli fundus görüntüleri, FOF, spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ve fundus flöresein anjiografiyi içeren multimodal görüntüleme ile değerlendirilerek yapılmaktadır (Talks ve ark., 2017).

Yumuşak drusen, sarı-beyaz renkte, retina yüzeyinden hafif kabarık gözlenen, çapı 63 µm'den 1000 µm'a kadar olabilen ve RPE altına yerleşen lezyonlardır. Kutiküler drusen, boyutları 50 µm ile 75 µm arasında olan, yuvarlak, RPE altı yerleşimli, FA'da yıldızlı gökyüzü görüntüsü oluşturan drusendir. Refraktil drusen zamanla ayrışır ve atrofi ile ilişkilendirilmektedir. Parlak görünümü kalsiyum depozitleri olduğunu düşündürmektedir.

Retiküler psödodrusen (RPD), RPE altında değil, retina altına yerleşmiştir (Sivaprasad ve ark., 2016). Retiküler psödodrusen, SD-OKT'de, RPE ile elipsoid zon

arasında üçgen hiperreflektif birikimler olarak gözlenir. Fundusta yumuşak drusenden hafifçe soluk izlenmektedir. Retiküler psödodrusen varlığının, izleyen beş yıl içinde geç YBMD geçirme olasılığını arttırdığı gösterilmiştir (Naysan J ve ark., 2016). Bunun yanında, bir gözü KNVM nedeniyle anti-VEBF tedavisi alan hastaların diğer gözlerinde RPD varlığı CA gelişimi için bağımsız risk faktörüdür (Naysan J ve ark., 2016). Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trial (CATT) çalışmasında noktasal şekildeki RPD'lerin yaş tip YBMD, konfluen RPD' nin CA gelişimi ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Zhou Q ve ark., 2016).

1.1.2.3. Coğrafik atrofi

1.1.2.3.1. Tanım

Atrofik YBMD olarak da adlandırılan coğrafik atrofi dış retinal tabakalarda incelmeye sebep olan klinik bir durumdur. Kuru tip YBMD'nin geç formudur (Sunness JS, 1999). Erken dönemde foveal bölge genellikle korunmakta, görme düzeyleri normale yakın olmaktadır. Fakat atrofi alanları zaman içinde foveayı da içine alacak şekilde genişleyerek santral görmeyi etkileyebilmektedir (Holz FG ve ark., 2014). İyi sınırlı yama şeklinde lezyonlar olarak görülen coğrafik atrofi; fotoreseptör, RPE kaybı ve incelmiş koryokapillaris ile karakterizedir (Schmitz-Valckenberg S ve ark, 2011).

1.1.2.3.2. Epidemiyoloji ve risk faktörleri

Coğrafik atrofi, tüm dünyada 5 milyondan fazla insanı etkilemektedir (Rudnicka ve ark., 2012). 2020'de 196 milyon YBMD hastası olacağı öngörülmektedir (Wong WL ve ark., 2014). 2014 yılında yapılan bir metaanaliz geç dönem YBMD

hastalarının yaklaşık yarısında CA tanısı olduğunu bildirmiştir. Son yıllarda yapılan bir metaanalizde ise, Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 yaş üstü beyazlarda, CA insidansının 1000'de 1.9 olduğu bildirilmiştir (Rudnicka AR ve ark., 2015).

Erken evre YBMD'nin geç evre YBMD'ye ilerlemesinden retina pigment epitel depigmentasyonu, drusen boyutu ve retiküler psödodrusen varlığı gibi oküler risk faktörleri sorumludur (Davis MD ve ark., 2005;Finger RP ve ark., 2014; Klein ve ark., 1997). Coğrafik atrofi olan olgularda RPD prevelansının, erken ve orta evre YBMD hastalarından daha fazla olduğu gösterilmiştir (Fleckenstein M ve ark., 2014; Finger RP ve ark., 2015; Kovach JL ve ark., 2015).

Coğrafik atrofi gelişimi ve ilerlemesi zamanla görme fonksiyonunu etkilemektedir. Coğrafik atrofinin, merkezi retinada olması, görme alanında skotom gelişimine sebep olabilmekte ve yüzleri tanıyamama ve okuma yetisinde azalma gibi şikayetlere yol açmaktadır (Sunness JS, 1999). Bu durum hastanın yaşamını kısıtlamaktadır.

Coğrafik atrofinin gelişiminde göze ait risk faktörlerinden farklı sistemik risk faktörleri olduğu düşünülmektedir. Bunlar; ileri yaş, ırk, beslenme alışkanlığı ve sigara kullanımıdır. Bununla birlikte genetik yatkınlığın da önemli olduğu bilinmektedir.

Yaşlanma ile oksidatif stresin etkisi ile retinada yavaş ve kümülatif hasar oluşmaktadır. Buna ek olarak, RPE hücrelerinin normal fizyolojik fonksiyonlarının azalması, lipidden zengin dış fotoreseptör disklerinin hücre içinde (lipofuscin) ve hücre dışında (drusen) debri olarak birikimine yol açar.

Beyaz ırkta YBMD, diğer ırklara göre daha sık görülmektedir. Drusen beyaz ve beyaz olmayan ırkta aynı sıklıkta görülse de, ileri evre YBMD beyaz ırkta daha sıktır. Bunun sebebi melanin seviyesinin azlığı olabilir. Birçok etnik grubu içeren bir

çalışmada YBMD prevelansı, siyahlarda %2.4, İspanyollarda %4.2, Çinlilerde %4.6 ve beyazlarda %5.4 olarak bildirilmiştir (Kovach JL ve ark., 2015).

Sigara kullanımı YBMD için başka bir risk faktörüdür. Hastalığın gelişimi ile içilen sigara miktarı arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. 715 beyaz katılımcı ile yapılan bir vaka kontrol çalışmasında yılda 40 paket üzerinde sigara içiminin, CA gelişimi için 3.5 kat yüksek risk oluşturduğu gösterilmiştir. Sigara kullanımının riski arttırma mekanizmasının; antioksidanların az üretimi, hipoksi gelişmesi, oksijen radikallerinin artışı ve azalmış koroid kan akımı olduğu bildirilmiştir (Khan JC ve ark., 2006).

Yüksek yağ içeren beslenme biçiminin ve obezitenin, YBMD riskini arttırdığı bilinmektedir. Birçok çalışma antioksidanlar, fındık, balık ve omega-3 yağ asidi içeren gıdaların koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir. ‘Age-Related Eye Disease Study Research Group’ un yaptığı çalışmada (2001), çinko içeren antioksidan oral preperatların YBMD’nin yaş tipe dönüşmesini yavaşlattığını, fakat CA gelişimini engellemesi açısından istatistiksel olarak fark görülmediğini bildirmiştir.

‘Blue Mountains Eye Study’, diyette çok miktarda lutein ve zeaksantin alımının uzun dönemde YBMD gelişimi riskini azalttığını bildirmiştir. Bununla birlikte AREDS2 çalışması AREDS formulasyonunda, luteine eklenen zeaksantin veya omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin veya her ikisinin, ileri evre YBMD gelişimi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmadığını göstermiştir (Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, 2013).

1.1.2.3.3. Coğrafik Atrofide Genetiğin Rolü

Yaşa bağlı makula dejeneresansında genetik faktörlerin, hastalık riskinin total değişkenliğini %55 oranında etkilediği gösterilmiştir (Seddon JM ve ark., 1997). Kompleman sistemini kodlayan genlerdeki tek nükleotid polimorfizminin, ileri evre YBMD gelişiminden sorumlu olduğu bilinmektedir (Sobrin L ve ark.,2012; Fritsche LG ve ark.,2014 veBlack JR ve Clark SJ, 2015). 'Complement Factor H' (CFH) genindeki 1q3 kromozomal lokusunun YBMD artmış riski ile ilgili olduğu gösterilmiştir (AMD Gene Consortium, 2013). 'Complement Factor H' geninde nadir olan bir penetran mutasyon, kompleman yolunu inhibe eden düzenleyici molekülün fonksiyonunda kayba ve artmış kompleman yolu aktivasyonu ile YBMD'ye yol açmaktadır (Raychaudhuri S ve ark., 2011). Aktive olan inflamatuar süreç koryokapillaris, fotoreseptör ve RPE tabakalarında kayba yol açmaktadır (Yang P ve ark., 2014).

Kromozom 10q26 lokusu, CFH' den farklı olarak ikinci önemli YBMD aktarımı sağlayan lokustur. 10q26 varyantları olan ARMS2 (age-related maculopathy susceptibility 2) ve HTRA1 (high temperature requirement A serine peptidase 1) genleri YBMD gelişimi ile ilişkili genlerdir. 10q26 lokusu varyantları her iki geç dönem YBMD gelişimi için risk faktörü olmasına karşın, neovasküler YBMD gelişim riski daha fazladır (Seddon JM ve ark., 1997).

1.1.2.3.4. Coğrafik Atrofide Morfolojik Ölçümler

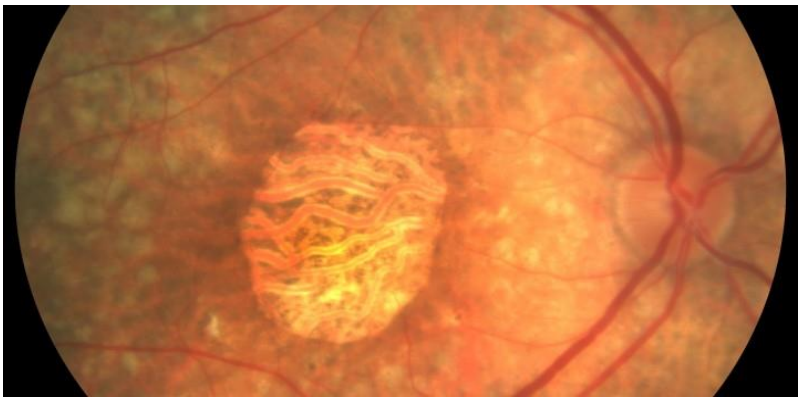
Coğrafik atrofi tanısı için kriterler evreleme sistemleri ve görüntüleme yöntemlerine göre farklılık göstermektedir. 1980'lerde ilk geliştirilen evreleme sistemi renkli fundus fotoğrafı ile yapılmıştır. Fakat zaman içinde CA için farklı tanımlar oluşturulmuştur. Coğrafik atrofinın ilk net tanımı 'Winconsin Age-Related Maculopathy Grading System' ile yapılmıştır. Bu evreleme sistemine göre CA;

fundusta, koroid damarlarının görünmesine yol açan, keskin sınırlı, 175 µm ve üzerinde çapa sahip, soluk alan olarak tanımlanmıştır (Bird AC ve ark., 1995;the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6, 2001). Bu belirlenen tanım daha sonra 'International Age-Related Maculopathy Grading System' ve 'Age-Related Eye Disease Study' (AREDS) de kullanılmıştır. Bununla birlikte, başka çalışmalar daha geniş bir alanı CA olarak tanımlamıştır. 'The Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial' (CAPT) en az 250 µm, AREDS2 çalışması ise en az 433 µm içeren alana sahip lezyonları CA olarak kabul etmiştir (Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial Study Group, 2004; Danis RP ve ark., 2013). Halen CA tanısı için belirlenen uluslararası geçerli olan minimal alan tanımı bulunmamaktadır.

1.1.2.3.5. Coğrafik Atrofide Görüntüleme Yöntemleri

1.1.2.3.5.1. Renkli Fundus Fotoğrafı

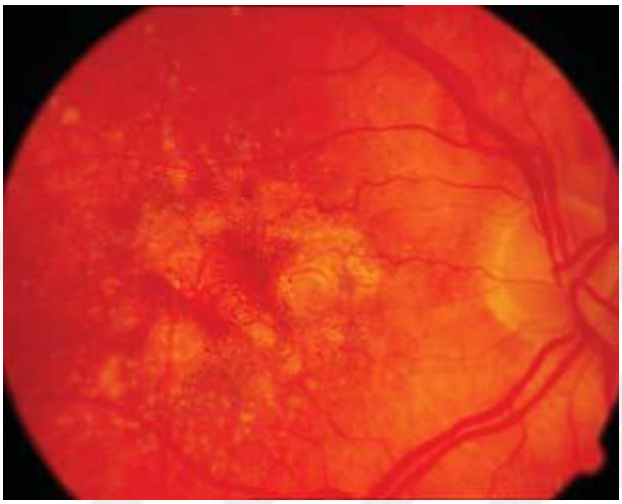
Coğrafik atrofi, gözdibi incelemesi ve renkli fundus fotoğrafı (RFF) ile diğer kuru tip YBMD formlarından kolayca ayrılabilen bir görüntüye sahiptir. Coğrafik atrofi alanı, keskin sınırlı soluk alanlar olarak gözlenmektedir. Retina pigment epiteli ve koryokapillaris kaybına bağlı olarak geniş koroid damarları görülebilmektedir. Coğrafik atrofinin fundus görünümü Resim 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Coğrafik atrofide fundus görünümü

Coğrafik atrofinin RFF ile tanımlanması, Sunness ve ark.ve AREDS çalışma grubunun yaptığı çalışmalar ile gerçekleştirilmiştir (Sunness ve ark., 1999; the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6, 2001ve Sunness JS ve ark., 2007). Bu çalışmalar ile CA alanının ölçümü için metodlar geliştirilmiştir. 'Age-Related Eye Disease Study', YBMD tanısı olan ve olmayan toplam 4700'den fazla katılımcı ile yapılmış ve mineral ve antioksidan takviyelerinin hastalığın progresyonuna etkisi araştırılmıştır (The Age-Related Eye Disease Study Research Group, 1999). 'Age-Related Eye Disease Study'deki RFF evreleme sistemi Winconsin evreleme sisteminin genişletilmiş şeklidir (Klein ve ark., 1991). Standardize edilmiş bir derecelendirme sistemine göre YBMD erken ve geç olarak ikiye ayrılmaktadır. Daha sonra RFF'da görülen bulgular göz önüne alınarak hastalık şiddetine göre dört gruptan birine dahil edilmektedir (the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6., 2001). 'Age-Related Eye Disease Study' ilk sınıflama şemasında, CA fovea tutulumu olup olmamasına göre Evre 3 (orta) veya Evre 4 (ağır) olarak sınıflandırılmaktaydı. Ferris ve ark., Beckmann YBMD sınıflama şemasını kullanarak, CA'yı lokalizasyona bağlı olmaksızın geç evre YBMD olarak nitelendirdiler (Ferris ve ark., 2013). Son zamanlarda, dijital fotoğraf teknolojisinde gelişmeler ile CA alanının sınırlarının belirlenip alanının hesaplanması mümkün olmaktadır (Ramsey ve ark., 2014).

Renkli fundus fotoğrafı ile CA'nın progresyon takibi yapılabilmekle beraber bazı kısıtlayıcı yönleri bulunmaktadır. Renkli fundus fotoğrafında çözünürlük düşüktür. Soluk sarı renkte görülen CA alanını, yine sarımsı görülen depigmente RPE veya drusen alanından ayırmak kolay olmamaktadır (Bearelly ve ark., 2010). Coğrafik atrofi ve drusen görünümü Resim 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 1.2. Coğrafik atrofi ve drusen görünümü

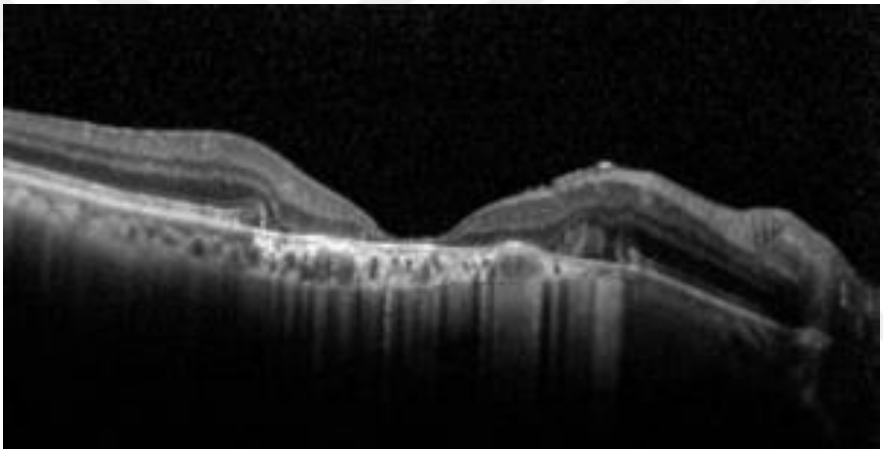
Renkli fundus fotoğrafının diğer bir kısıtlayıcı yönü ise, CA gelişimi için risk faktörü olduğu bilinen RPD varlığının tespitinde güçlük olmasıdır.

1.1.2.3.5.2. Optik Koherens Tomografi

'Time-domain optik koherens tomografi', 1996 da kullanıma girmiştir. Bu cihaz, ilk defa, retinanın detaylı kesitsel görüntülenmesini mümkün kılmıştır (Sull ve ark., 2008). Optik koherens tomografi kullanımı, retina hastalıkların tanısında ve klinik araştırmalarda önemli bir yeniliktir. 'Time-domain OKT'nin rezolüsyon ve teknik yeterlilikleri sınırlı iken (Bearelly ve ark., 2009), 2003'te daha yüksek rezolüsyona sahip spektral domain OKT'nin kullanıma girmesi ile retina katlarının detaylı

incelenebilmesi ve CA oluşumundaki hücresel olayların anlaşılması mümkün olmuştur (Sull ve ark., 2008).

Optik koherens tomografi, retinanın iki boyutlu ve üç boyutlu yüksek rezolüsyonlu görüntülerini sağlamaktadır. Sağlıklı gözlerde retina katları iki boyutlu OKT görüntülerinde iyi sınırlı bantlar olarak izlenmektedir. Coğrafik atrofi olan gözlerde ise OKT'de RPE ve fotoreseptör katlarında bozulma, koroid ve koryokapillariste artmış reflektivite izlenmektedir (Schmitz-Valckenberg ve ark., 2011). Coğrafik atrofinin OKT görünümü Resim 2.3'de görülmektedir.



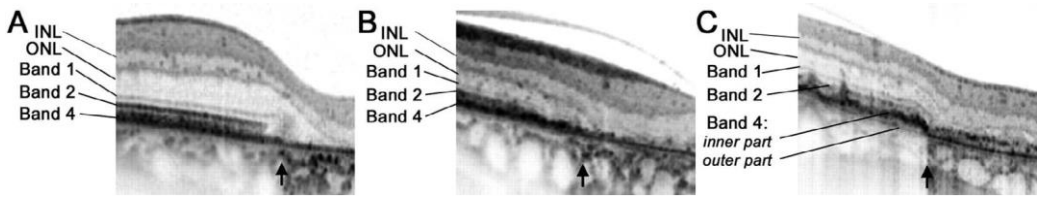
Şekil 1.3. Coğrafik atrofinin OKT görüntüsü.

Retina tabakalarının kesitsel olarak değerlendirilmesinde kullanılan OKT ile CA alanının genişliği hesaplanabilmekte ve CA'nın progresyonu değerlendirilebilmektedir. 'En face OKT' ile üç boyutlu görüntüler elde edilebilmektedir. Bununla birlikte, OKT ile CA alanının hesaplanması ve progresyon takibini yapmak üzere kullanılabilecek standardize edilmiş bir metod bulunmamaktadır.

Coğrafik atrofinin olduğu alanlarda, RPE, nörosensöryal retinanın dış tabakaları ve koryokapillariste dejenerasyon olmaktadır. Spektral-domain optik koherens

tomografi ile retina ve RPE-Bruch membranı kompleksinin morfolojisinin detaylı incelenmesi mümkün olmuştur (Staurenghi ve ark., 2014).

Optik koherens tomografi görüntülerindeki CA kenarının hastalığın progresyonu açısından önemli olduğu düşünülmektedir (Brar ve ark., 2009). Brar ve ark., atrofi kenarını iki grupta incelemiştir. Fleckenstein ve ark. (2011), tarafından 'regular' (düzgün kenar) olarak da adlandırılan Tip 1'in kenarları düzgündür ve dış retina tabakaları normaldir, bozulma yoktur. 'Irregular' (düzensiz kenar) olarak da isimlendirilen tip 2'de dış retina tabakalarında değişim, CA kenarlarında düzensizlik ve RPE'de artmış reflektivite mevcuttur. Üçüncü kenar tipi olarak tanımlanan 'splitting' (ayrılan kenar) de RPE ve bazal membran kompleksinde belirgin ayrılma mevcuttur (Lindner ve ark., 2018). Bu ayrışmanın sebebinin, ekstraselüler materyalin aşırı birikimi olduğu düşünülmektedir. 'Splitting' kenar tipi olan CA olgularında progresyonun daha hızlı olduğu bildirilmiştir (Moussa ve ark., 2013). Bu kenar tipi özelikle hızlı ilerleyen bir fenotip olan 'diffuse trickling'te sıkça görülmektedir. Coğrafik atrofinin OKT ile sınıflandırılması Resim 2.4'de görülmektedir.



Şekil 1.4. Coğrafik atrofi kenarlarının spektral-domain optik koherens tomografi ile sınıflandırılması. (A,B) RPE-BM kompleksinde (band 4) daralma,coğrafik atrofi alanında dış tabakanın bir kısmı izlenmekte (muhtemelen BM). (A) 'Düzgün' (Tip 1) kenar izlenmekte. Dış retinada değişim görülmemekte. (B) 'Düzensiz' (Tip 2) kenar. Dış retina tabakalarında değişim, CA kenarında düzensizlik. (C) 'Ayrılan' (splitting) kenar. RPE- bazal membran kompleksinde ayrılma izlenmekte. INL, iner nuclear layer; ONL, outer nuclear layer; band 1, external limiting membrane; band 2, ellipsoid zone; band 4, RPE-BM complex. **(**Fleckenstein ve ark., 2011)

1.1.2.3.5.3. Kontrast Görüntüleme (Anjiografi)

Flöresein anjiografi ve indosiyanin yeşili anjiografisi (İSYA) daha çok neovasküler YBMD'de kullanılan görüntüleme yöntemleridir (Mokwa ve ark., 2013). Fundus flöresein anjiografide, flöreseinin intravenöz verilmesinden sonra mavi ışık ile florofor eksitasyonu yapılır. Koroidal neovasküler membran varlığında, lezyon damarlarından kaçağa bağlı hiperflöresans olmaktadır. Fundus flöresein anjiografinin, CA olgularında başlıca yapılma sebebi koroidal neovasküler membran varlığını dışlamaktır.

Coğrafik atrofide, İSYA ile lezyon sınırları görüntülenebilmekte ve diğer görüntüleme yöntemlerinde fark edilemeyen koroid damarlarındaki anevrizmalar gibi bazı patofizyolojik bulgular izlenebilmektedir (Bottoni ve ark., 1994). İndosiyanin yeşili anjiografisi, CA, okkült koroidal neovasküler membran ve Stargardt hastalığı gibi hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcı görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilmektedir. Coğrafik atrofi ile Stargardt hastalığının ayırımında hastalığın ortaya çıkış yaşı anlamlı olmakla beraber, ek görüntüleme yöntemleri tanıyı kolaylaştırmaktadır. Stargardt hastalığında atrofi alanları FFA ve İSYA'nde hipoflöresan görülürken, CA sadece FFA'da hipoflöresan görülmektedir (Giani ve ark., 2012).

1.1.2.3.5.4. Fundus Otoflöresans Görüntüleme

Fundus otoflöresans, belirli bir dalga boyundaki ışıkla uyarılan floroforların yaydığı ışığın bariyer filtrelerden geçirilerek ölçülmesi prensibine dayanan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Fundus otoflöresans, kırk yılı aşkın süredir oftalmolojik araştırmaların ilgi alanı olmasına karşın, son yıllardaki teknolojik gelişmeler klinikte kullanım alanını arttırmıştır.

Fundusta otoflöresans varlığı ilk kez FFA çekilmeden hemen önce alınan görüntülerde fark edilmiş ve psödoflöresans olarak adlandırılmıştır (Machemer R ve ark., 1970). ‘Confocal laser scanning ophthalmoscopy’ (cSLO) sistemleri ile elde edilen FOF görüntüleri daha kalitelidir. Fundus otoflöresans, patofizyolojik mekanizmaların açıklanmasında, hastalık progresyon riskinin belirlenmesinde ve güncel tedavilerin izlenmesinde faydalıdır.

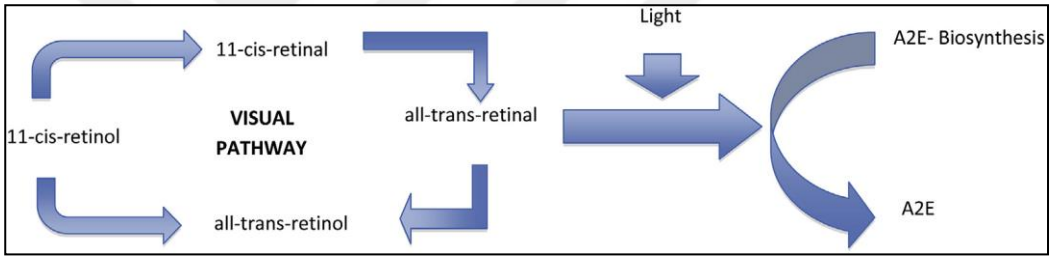
1.1.2.3.5.4.1. Retina Pigment Epiteli ve Lipofusin

Retina pigment epiteli, poligonal tek katlı hücrelerden oluşur. Bu hücre dizisi koroidi nörosensoryal retinadan ayırmaktadır. Retinanın normal işlev görebilmesi için kritik bir role sahip olan bu hücreler, fotoreseptörlerin dış segmentlerinin fagositozu ve lizozomal yıkımından sorumludur. Bu görevin yerine getirilmesi fotoreseptör uyarılması için gerekli olan yenilenme sürecine imkan tanımaktadır. Bir yaşam sürecinde her RPE hücresi üç milyar dış segmenti fagosite etmektedir. Fotoreseptör dış segmentlerinin metabolize edilmesi ile ortaya çıkan görme siklusu ürünleri, RPE hücreleri tarafından fagosite edilerek lizozomal sistemler ile temizlenebilmektedir (Feeney ve ark., 1973).

Yaşlanma ile fotoreseptör dış segmentlerinin yetersiz yıkımı lipofusin (LP) birikimine sebep olmaktadır. Lipofusin birçok farklı molekülden oluşmasına rağmen, en önemlisi A2E’ dir (N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine). ‘N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine’, fotoreseptör dış segmentinde iki vitamin A aldehit (all-trans retinal) molekülünün bir ‘phosphatidylethanolamine’ ile birleşmesi sonucu oluşur (Eldred ve ark., 1993). ‘N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine’ lizozomal enzimler tarafından tanınamadığı ve yıkımı tamamlanamadığı için lizozomların içinde biriktiği düşünülmektedir. Başka bir teori ise fazla reaktif olan A2E molekülünün lizozomal enzimlerin metabolizmasını engelleyerek proteolitik enzimleri inaktive etmesidir. İki teori de A2E’nin birikimini açıklamaktadır. Retina pigment epitel hücrelerinin lizozomal kompartmanında biriken bu madde yaşlanma

süreci için karakteristiktir. Yetmiş yaş üstünde, RPE sitoplasmasının dörtte biri lipofusin ve melanolipofusinden oluşmaktadır. Bununla birlikte fazla lipofusin birikimi patolojiktir ve görme kaybına sebep olmaktadır. Klinik çalışmalar ile belirlenen bazı kriterlerin üstündeki lipofusin birikimi hücrenin apopitozuna sebep olmaktadır.

Lipofusinin başka bir komponenti olan 'all-trans retinal' bir toksik aldehittir. Işığa maruziyet sonucu fotoreseptörlerin dış segmentlerinde üretilmektedir. Fotoreseptörlerde 'cis-trans isomerase' fonksiyonu olmadığından 'all-trans retinal', '11-cis-retinal' e dönüştürülemez (Strauss, 2005). Lipofusin metabolizması şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 1.5. Lipofusin metabolizmasında biyokimyasal yollar

Fazla all-trans retinal fotoreseptörde birikir ve bisretinoidleri oluşturur. Bisretinoidlerin oksidasyonu ile lipofusin üretilir (Lambris ve Adamis, 2010). Işık ile uyarılan fotoreseptörlerin kaybı ile LF birikiminin azaldığı bilinmektedir (Katz ve Eldred, 1989).

Lipofusinin A2E ve all-trans retinal dışında başka komponentleri bulunmaktadır (Liu ve ark., 2000). Bu moleküller; A2E prekürsörleri,okside A2E molekülü parçaları, protein ve lipidlerin peroksidasyon ürünleridir.

Lipofusinin fazla birikimi, birçok doğumsal ve edinsel retina hastalıklarının oluşma mekanizmasında rol almaktadır. Bu hastalıklar; yaşa bağlı makula dejeneresansı, Best hastalığı, patern distrofiler ve Stargardt hastalığıdır (O'Gorman ve ark.,1988; Steinmetz ve ark., 1991).

Lipofusini oluşturan retinoid floroforlar uzun birleşik (konjuge) bağlardan oluşurlar. Bu yapıları nedeni ile ışığı absorbe eder ve ardından flöresans yayarlar. Bu otoflöresans özellik sayesinde RPE hücrelerindeki LF granülleri birikimi flöresans mikroskop ile fark edilebilmektedir (Bindewald-Wittich ve ark., 2006). Eldred ve Katz'a göre, RPE hücrelerindeki LF, yeşil, altın sarısı, sarı-yeşil, turuncu-kırmızı yayılım yapan farklı emisyon spektrumuna sahip en az 10 değişik florofor içermektedir (Eldred ve Katz, 1988).

Lipofusin birikiminde üç farklı mekanizmanın yer aldığı düşünülmektedir.

1. Lizozomal Disfonksiyon

Lizozomal enzim mutasyonu, PH değişikliği ve lizozomal protein bozukluğu gibi durumlar, lizozomal enzim disfonksiyonuna yol açmaktadır.Bunun sonucunda metabolitler sindirilememekte ve lipofusin birikmektedir (Holopainen ve ark., 2001). Yaş alma süreci de lizozomal proteinaz enzimatik aktivitesinde azalmaya yol açmakta ve lipofusin birikimine sebep olmaktadır (Amano ve ark., 1985).

2.Otofaji

Metabolitlerin lizozomlara transportuna otofaji ismi verilmektedir.Lizozomlarda yıkım sonucu açığa çıkan prekürsor maddeler yeniden hücre döngüsüne katılmaktadır.Otofaji bozulduğu zaman metabolitler lizozomlara aktarılamamakta, parçalanamamakta ve buna bağlı olarak lipofusin birikimi olmaktadır (Stroikin ve ark., 2004). Yaş alma sürecinde de otofajinin yavaşladığı gösterilmiştir (Donati ve ark., 2001).

3.Hücresel Stres

Lipofusin birikiminde, hücre fizyolojisindeki değişikliklerin de etkisi bulunmaktadır. Mitokondrilerde ATP üretimi sırasında reaktif oksijen radikalleri oluşmaktadır. Bu moleküller katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi enzimler ile etkisiz hale getirilmektedir. Oluşan reaktif oksijen radikallerinin enzimler ile etkisiz hale getirilemediği durumlarda hücredeki protein, lipid gibi bazı makromoleküller okside olmaktadır. Okside olan bu moleküller parçalanmak üzere lizozomlara taşınmaktadır. Normal yaş alma sürecinde, mitokondrial yaşlanma ile ATP üretimi azalmakta ve serbest radikal üretimi artmaktadır (Terman ve ark., 2003). Hem normal yaşlanma süreci, hem artmış oksidatif stress, hücre içi serbest radikal artışına yol açmaktadır. Bunun sonucu olarak lizozomların parçalaması gereken metabolit yükü artmakta ve lipofusin birikimi olmaktadır.

1.1.2.3.5.4.2.Fundus Otoflöresansın Çalışma Prensibi

Flöresan mikroskopide, invitro incelemelerde lipofusini görebilmek için ultraviyole ışığı kullanılmaktadır. Oküler yapıların ultraviyole ışığı absorbe etmesine bağlı olarak ultraviyolenin retinaya ulaşması sınırlı olmaktadır (Marmorstein ve ark., 2002). Lipofusin eksitasyonu 300 nm ile 600 nm arası gibi geniş spektrumdaki dalga boyları ile gerçekleşebilmektedir.Emisyon spektrumu da geniştir (480-800 nm), fakat 600 ile 640 nm arasında maksimumdur.

Otoflöresans tanımı, FFA kullanımı ile ortaya çıkmıştır. Flöresan boya verilmeden flöresans veren dokular ‘psödofloresan’ olarak tanımlanmıştır (Machemer ve ark., 1970). Otoflöresansın kantitatif değerlendirilmesi ise1989’da florofotometri kullanımı ile Kitagawa ve ark.tarafından yapılmıştır (1989). Fundus otoflöresans görüntülerin alınmasındaki en büyük güçlük retina önünde otoflöresans veren anatomik yapıların olmasıdır. Bunların en önemlisi lenstir. Kamera

sistemlerindeki modifikasyonlar veya sofistike yeni görüntüleme yöntemleri ile FOF görüntülenmesi mümkün olmaktadır.

1.1.2.3.5.4.3.Konfokal Tarayıcı Laser Oftalmoskopi (Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy)

Webb ve ark.tarafından geliştirilen ve Rückmann ve ark.tarafından klinik kullanıma geçirilen konfokal tarayıcı laser oftalmoskopi (cSLO) düşük güçlü laser ışını ile retinayı tarayarak retinal otoflöresansın ortaya çıkmasını sağlamaktadır (von Rückmann A ve ark., 1998). Cihazın kullandığı teknolojinin konfokal optiğe adapte edilmesi ile lens gibi preretinal otoflöresans veren yapıların retinal otoflöresansı engellemesinin önüne geçilmiştir. Konfokal optik, tarayıcı laser reflektansı ile retina flöresansının aynı optik düzlemden olmasını sağlamaktadır.
Günümüzde üç farklı konfokal tarayıcı laser oftalmoskop mevcuttur. Bunlar; Heidelberg Retina Anjiografisi (HRA; Heidelberg, Almanya), Rodenstock cSLO (RcSLO; Rodenstock, Almanya) ve Zeiss SM 30-4024 (ZcSLO, Zeiss, Almanya)' tür.HRA sistemleri klasik HRA, HRA_2ve Spektralis HRA'yı içermektedir.

Konfokal tarayıcı laser oftalmoskopide kullanılan dalga boyuna göre, iki farklı görüntüleme yöntemi bulunmaktadır. Standart konfokal oftalmoskoplarda argon laser ile 488 nm (mavi ışık) dalga boyunda eksitasyon yapılmakta ve bariyer filtresi ise 500-520 nm dalga boyundaki ışlıkları geçirmektedir.500-800 nm dalga boyunda ışık açığa çıkmakta ve 630 nm dalga boyunda pik yapmaktadır. Bu dalga boyunda pik izlenmesinin nedeni lipofusinin 630 nm'de ışık yaymasıdır (Nandakumar ve ark., 2012). Standart konfokal mikroskoplarda kullanılan otofloresans mavi-otofloresans (blue-AF) veya kısa dalga boylu otofloresans (SW-AF) olarak adlandırılmaktadır.

Fundus otofloresans görüntülemede eksitasyon ve emisyon spektrumu kristalin lens ve diğer ortam opasitelerinden etkilenebilmektedir.Bu nedenle nükleer sklerozu olan yaşlı hastalarda FOF ile değerlendirme optimal düzeyde olamamaktadır.

'Near infrared-autofluorescense' (NIR-AF) olarak da adlandırılan kızılötesi otoflöresans daha uzun dalga boyunda eksitasyon ışığı (787 nm) kullanmaktadır. Kızılötesi otoflöresansta, diod laser ile 787 nm dalga boyunda eksitasyon yapılmakta, 800 nm dalga boyunda emisyon filtresi kullanılmaktadır. Kızılötesi otoflöresans için başlıca florofor melanindir. Buna bağlı olarak koroid ve RPE' de melanin yoğunluğunun fazla olmasına bağlı olarak flöresans daha belirgindir (Keilhauer ve ark., 2006). Kızılötesi otoflöresans görüntülemede RPE atrofisi azalmış sinyal olarak görülmektedir. Fakat koroiddeki melaninden dolayı RPE atrofisi olan yerlerde düşük düzeyde sinyal alınabilmektedir.

Konfokal tarayıcı laser oftalmoskoptan farklı olarak, modifiye fundus kameraları da,tüm retinaya bir defada tek bir flaş göndererek FOF görüntüsüsağlayabilmektedir. Modifiye fundus kameraları cSLO'da olduğu gibi 488 nm dalga boyunda eksitasyon yapmaktadır. Fundus kameraların dezavantajı konfokal optik sisteme sahip olmaması ve buna bağlı olarak preretinal otoflöresansın görüntü kalitesini etkilemesidir. Modifiye fundus kameraları cSLO'da olduğu gibi 488 nm dalga boyunda eksitasyon yapmaktadır. Bu durum Schmitz -Valckenberg'in geliştirdiği filtreler kullanarak engellenebilir (eksitasyon filtresi 535-580 nm, bariyer filtresi 615-715 nm) (Schmitz-Valckenberg ve ark., 2008).

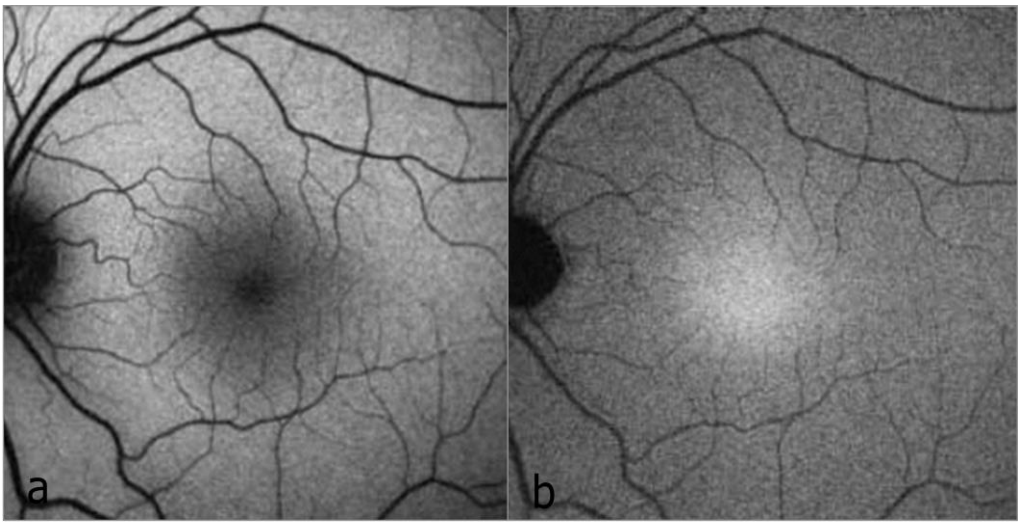
1.1.2.3.5.4.4.Fundus Otoflöresans ile Sağlıklı Fundusun Görünümü

1. Kısa Dalga Boylu (Mavi Otoflöresans) Otoflöresans ile Sağlıklı Fundus Görünümü

Sağlıklı fundusta görülen diffüz otoflöresans foveadan itibaren 5-15 derece arasında en yoğundur. Optik sinir, RPE olmaması nedeniyle, retina damarları da kanın otoflöresansı bloke etmesine bağlı hipootoflöresan görülmektedir.
Ksantofiller (lutein ve zaaksantin), foveadaki fotoreseptör ve RPE hücrelerini, mavi ışığı filtre ederek, serbest radikalleri temizleyerek ve subfoveal RPE hücrelerinin doğal otoflöresansını maskeleyerek korurlar (Rothenbuehler ve ark., 2011). Kısa dalga boylu otoflöresansta kullanılan mavi ışık, ksantofiller tarafından absorbe edilmektedir (Bone ve ark., 1992). Foveada bu pigmentler yoğun olduğu için bu bölge hipootoflöresans göstermektedir. Buna ek olarak foveadaki melanin yoğunluğu da ışığın absorbe edilmesine sebep olmaktadır (Chen ve ark., 2001).

2. Kızılötesi otoflöresans (Near infrared-autofluorescence) ile Sağlıklı Fundus Görünümü

Melanin yoğunluğu nedeni ile fovea hiperotoflöresan olarak izlenmektedir. Makuladaki RPE hücrelerinde, periferden farklı olarak daha az LF, daha fazla melanin bulunmaktadır (Chen ve ark., 2001). Buna bağlı olarak foveda en fazla olan otoflöresans midperiferde azalmakta ve midperiferden periferik retinaya kadar aynı kalmaktadır. Kısa dalga boylu otoflöresans görüntülemede olduğu gibi kızılötesinde de optik disk ve retina damarları hipootoflöresan görünmektedir.



Şekil 1.6. Normal foveanın SW-FOF (a) ve NIR-FOF (b) görüntüleri

Normal fundus görünümü iki ayrı ışık kullanan otofloresansta hafifçe farklılık göstermektedir. Kızılötesi otoflöresansta foveada otoflöresansın fazla olması, bu bölgede melaninin fazla miktarda olmasına ve RPE hücrelerinin şeklinin daha silindirik olmasına bağlıdır (Schmitz-Valckenberg ve ark., 2008). Kızılötesi otoflöresans daha uzun dalga boyu kullanmakta ve ortam opasiteleri tarafından daha az absorbe edilmektedir. Coğrafik atrofi lezyonları, atrofik olmayan alanlardan daha parlak görünmektedir. Buna bağlı olarak kızılötesi otoflöresans ile foveadaki lezyon sınırları daha net seçilmektedir. Kısa dalga boylu otofloresans görüntülemede kontrast daha azdır. Resim 2.5'te normal fundusun FOF görünümü gösterilmiştir.

1.1.2.3.5.4.5.Fundus Otoflöresans Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Fundus otoflöresans görüntüleri retina pigment epiteli ile ilgili bilgi vermektedir. Hipootoflöresans RPE hücrelerinde azalma ve/veya düşük LF konsantrasyonu olduğunu göstermektedir. Retina pigment epitel atrofisi hipootoflöresan olarak görülmektedir (Holz ve ark., 2007). Bunun dışında fibrozis, intraretinal sıvı, pigment ve kan mevcudiyeti de otoflöresansı azaltan faktörlerdir. (Tablo 2.2.)

Bunun tersi olarak, LF birikiminin görüldüğü Stargardt, Best hastalığı ve Adult Vitelliform Makula Distrofisi gibi durumlarda artmış otoflöresans görülmektedir. Drusen varlığında ve makula ödeminde de hiperotoflöresans izlenir (Schmitz-Valckenberg ve ark., 2008). Coğrafik atrofi tanılı hastalarda, atrofi alanının etrafında da hiperotoflöresans izlenebilmektedir.

Görüntü kalitesi, FOF görüntülerinin değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. Kornea, ön kamara, lens veya vitredeki bir opasite, RPE ve nörosensoryal retinadaki otoflöresans görüntülerinin değerlendirilmesini engelleyebilmektedir. Bunun yanında, FOF görüntüleri değerlendirilirken, hastaya ait fundus fotoğrafı, OKT görüntüleri ve FFA da değerlendirilmelidir.

Çizelge 1.2. Hipo ve hiperotoflöresansa sebep olan durumlar

Hipootoflöresans
Retina pigment epitelinde lipofusin miktarının azalması veya yokluğu
Retina pigment epiteli atrofisi (coğrafik atrofi)
Herediter retina distrofileri
Retina pigment epitelinde melanin artışı (retina pigment epiteli hipertrofisi)
Retina pigment epiteli önünde sıvı, hücre veya ekstraselüler madde varlığı
İntraretinal sıvı (makula ödemi)
Melanin içeren hücre varlığı
İntraretinal ve subretinal lipid varlığı
İntraretinal ve subretinal yeni kanamalar
Fibrozis ve skarlar
Retina damarları
Luteal pigment (lutein ve zeaksantin)
Ortam opasiteleri (vitre, lens, ön kamara, kornea)
Hiperotoflöresans
Retina pigment epitelinde artmış lipofusin birikimi
Lipofusinopatiler (Stargardt, Best hastalığı, adult vitelliform makuler distrofi)
Yaşa bağlı makula dejeneresansı (coğrafik atrofi sınırındaki hiperotoflöresans lezyonun genişleyebileceğini düşündürür)
Retina pigment epiteli önünde veya arkasında yer alan floroforlar
İntraretinal sıvı (makula ödemi)
Fotoreseptörler ile retina pigment epitelini ayıran subretinal sıvı (yetersiz dış segment turnoverı nedeni ile)
Subretinal alanda lipofusin içeren makrofajların bulunduğu durumlar (nevüs ve melanom gibi koroid tümörleri)
Drusen
İntraretinal ve subretinal eski kanamalar
Retina pigment epiteli ve koryokapillaris atrofisi olan olgularda koroid damarları
Luteal pigmentin azaldığı durumlar (idiyopatik maküler telenjiektazi tip 2)
Luteal pigmentin yer değiştirmesi (kistoid makula ödemi)
Optik sinir druseni
Artefaktlar

1.1.2.3.5.4.6.Fundus Otoflöresansın Klinikte Kullanımı

Fundus otofloresans görüntüleri değerlendirilerek, retina pigment epiteli ile ilgili bilgi edinilebilmektedir. Azalmış otoflöresans RPE hücre sayısında azalma veya düşük LF konsantrasyonunu düşündürmektedir. Retina pigment epitel atrofi alanları hipootoflöresan olarak gözlenirler (Holz ve ark., 2001). Fibrozis, intraretinal sıvı varlığı, pigment birikimi ve kan da otofloresansı azaltmaktadır. Bunun tam tersi durumlar olan LF birikiminde (Stargardt hastalığı, Best hastalığı ve diğer bazı distrofilerde) artmış otoflöresans görülür. Drusen varlığı ve makula ödeminde de hiperotoflöresans gözlenmektedir (Schmitz-Valckenberg ve ark., 2008).

1.1.2.3.5.4.7.Fundus Otoflöresansın Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Kullanımı

Beckman sınıflamasına göre YBMD erken, orta ve geç dönem olarak sınıflandırılmıştır (Ferris ve ark., 2013). Bu sınıflamada küçük drusen varlığı (drupelet, <63 μm) normal yaşlanmaya ait değişim olarak kabul edilmektedir. Orta boy drusen (≥63 ile <125 μm arası) varlığı erken YBMD, büyük drusen (≥125 μm) varlığı veya pigment değişimleri ile birlikte orta boy drusen varlığı orta dönem YBMD olarak tanımlanmıştır.

1.1.2.3.5.4.7.1. Pigment Değişimlerinin Fundus Otoflöresans ile Görüntülenmesi

Yaşa bağlı makula dejeneresansında izlenen hiperpigmentasyon FOF görüntülerinde tipik olarak fokal, lineer ve/veya dantel benzeri hiperotoflöresansa neden olabilmektedir (Batioglu ve ark., 2014). Fundus otofloresans değişimlerinin melanolipofusin varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir (Batioglu ve ark., 2014).

Melanolipofusin birikimi uniform olmayabilir. Melanin içeriğinin fazla veya az olmasına bağlı olarak otoflöresans düzeyi farklılık gösterebilmektedir.
Hipopigmente alanlar, RPE dejenerasyonuna veya azalmış lipofusin içeriğine bağlı olarak hipootofloresans göstermektedirler (Bindewald ve ark., 2005).

1.1.2.3.5.4.7.2. Erken Evre ve Orta Evre YBMD'de Fundus Otoflöresans Görüntüleme

Yaşa bağlı makula dejeneresansının erken bulgusu olan drusen, geç evreye ilerleme konusunda ipucu verebildiği için, görüntülenmesi önem taşımaktadır. Drusenin, yumuşak, refraktil, bazal laminar ve kutiküler drusen olarak alt tipleri bulunmaktadır (Curcio ve ark., 2013). Retina altı yerleşimli retiküler psödodrusen ise drusenin başka bir alt tipidir. Drusenlerin ayrımı renkli fundus fotoğrafı, FFA, NIR-reflektans, FOF ve OKT gibi multimodal görüntüleme yöntemleri ile yapılmaktadır (Curcio ve ark., 2013).

Fundus otofloresans görüntülemede drusen normal görülebildiği gibi, hiper veya hipootoflöresan da olabilmektedir (Bindewald ve ark., 2005). Hiperotoflöresans drusenin kendisine veya drusenin üzerindeki RPE içindeki lipofusine bağlı görülmektedir. Azalmış otoflöresans görünümü gerilemiş drusen veya dejenere RPE hücrelerinden kaynaklanmaktadır.

Küçük ve orta boy drusen değişken FOF görüntüleri verebilmekte bazen gözden kaçabilmektedir (Bindewald ve ark., 2005). Farklı otoflöresans görünümleri, drusen içeriklerinin de farklı olabileceğini düşündürmektedir. Yumuşak drusen FOF görüntülemede, dış kenarları hafifçe merkezden daha fazla hiperotoflöresan alanlar olarak izlenmektedir. Kutiküler drusen, noktasal şekildedir ve hipootoflöresans gösterir. Drusenoid pigment epitel dekolmanı hiper ve hipootoflöresan alanların oluşturduğu yamalı patern gösterirler (Forte ve ark., 2012).

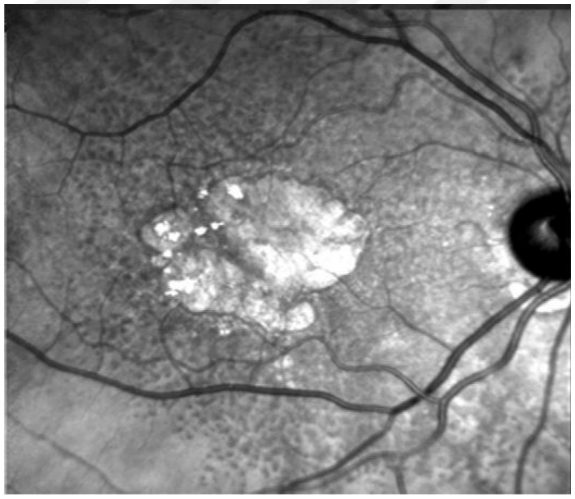
Subretinal yerleşimi ile diğer drusen tiplerinden farklılık gösteren RPD geç evre YBMD'ye progresyonda risk faktörü olarak düşünülmektedir. Retiküler psödodrusen varlığının gösterilmesinde, renkli fundus fotoğrafına göre, FOF görüntüleme yönteminin sensitivitesinin daha fazla olduğu bilinmektedir **(**Hogg ve ark., 2014**).** 'Beaver Dam Eye Study' retiküler drusen varlığının geç evre YBMD gelişimi için önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Knudtson ve ark., 2004). Retiküler psödodrusen fundus muayenesinde küçük, sarı-beyaz, yuvarlak veya oval lezyonlar olarak izlenir. Fundus otofloresan görüntülemede çok sayıda, küme şeklinde, küçük (50-400 μm çapında, genellikle <200 μm), düzenli dizilim gösteren, homojen, yuvarlak veya oval, düşük kontrast hipootofloresans gösteren alanlar olarak izlenmektedirler (Bindewald ve ark., 2005). Yerleşimi daha çok fovea üst bölümünde olmakta ve prevelansı yaşla ve kadınlarda daha sık izlenmektedir(Bindewald ve ark., 2005). Erken evre YBMD'de, RPD varlığında karakteristik görünümü nedeni ile FOF sınıflamasında 'retiküler patern' adı verilmiştir (Bindewald ve ark., 2005). Retiküler drusenin hipootoflöresan görülme sebebi net olarak bilinmese de RPE içindeki lipofusini bloke eden, subretinal deposit birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir (Ueda-Arakawa ve ark., 2013). Resim 2.6'da Konfokal tarayıcı laser oftalmoskop ile retiküler psödodrusenin görünümü izlenmektedir.

Retiküler psödodrusenin CA olgularında sık görülmesi, hastalığın karakteristik bulgusu olduğunu düşündürmektedir. Fakat RPD'in oluşum mekanizması ve hastalık progresyonuna etkisinin hangi yol ile olduğu henüz net olarak bilinmemektedir.

Orta evre YBMD'de en çok rastlanan bulgu nokta şeklinde artmış otoflöresans gösteren alanlardır (%87.9). Azalmış otoflöresans gösteren noktasal alanlar (%26.7) ve çizgisel artmış otoflöresans alanları (%19.8) da daha az oranda da olsa izlenebilmektedir (Kellner ve ark., 2010). Erken evre YBMD olgularındaki FOF değişimleri uluslararası bir çalışma ile sınıflanmıştır. 'The International Fundus Autofluorescence Classification Group (IFAG) bu olgularda sekiz farklı otoflöresans paterni tanımlamıştır (Bindewald ve ark., 2005). Bu paternler; normal, minimal

değişiklik, fokal artış, yamalı, lineer, dantel benzeri, retiküler ve benekli olarak adlandırılmıştır. Bu çalışmaya göre FOF'ta anormal otoflöresans veren alanlarda RPE seviyesinde hasarın başladığı ve o alanlarda hastalığın ilerlemesi ile görülebilir lezyonlar oluşacağı öngörülmüştür. Erken evre YBMD için belirlenen bu sınıflama, hastalığın prognozu ile ilgili ipucu verebilmektedir.

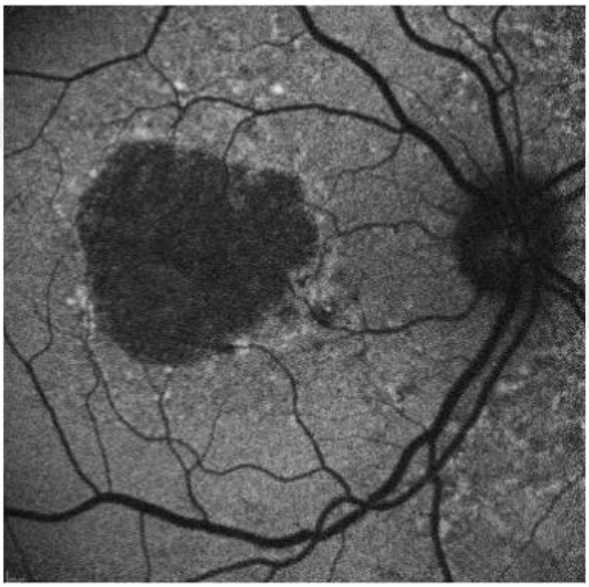
FOF bulgularının, neovasküler dönüşüm için yüksek oranda duyarlı olduğu düşünülmektedir. Cachulo ve ark. (2011) FOF ile yapılan analizin diğer yöntemler (renkli fundus fotoğrafı, FA, ISYA ve OKT) ile karşılaştırıldığında neovaskülarizasyona dönüşümü belirlemede en duyarlı metod olduğunu bildirmişlerdir. Batioglu ve ark. (2014), yamalı, lineer ve retiküler paternlerin koroidal neovasküler membrana dönüşme ihtimalinin yüksek olduğunu çalışmalarında göstermiştir. Erken ve orta evre YBMD'de belirlenen FOF fenotipleri hastalığın prognozu ile ilgili bilgi vermekte, hastayı hastalığın gidişatı ile ilgili bilgilendirmede ve takip aralıklarının belirlenmesinde faydalı olabilmektedir.



Şekil 1.7. Konfokal tarayıcı laser oftalmoskop ile retiküler psödodrusenin görünümü

1.1.2.3.5.4.7.3. Fundus Otoflöresansın Coğrafik Atrofide Kullanımı

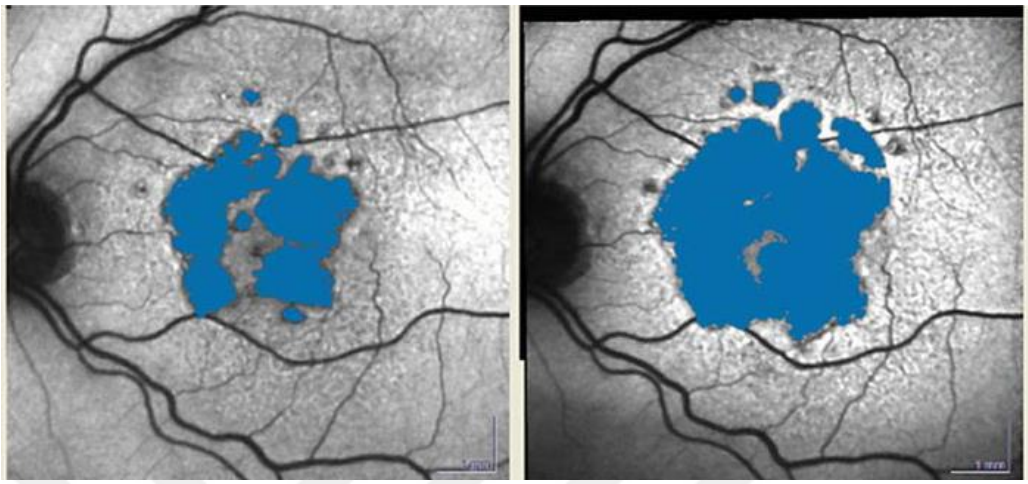
Fundus otoflöresans görüntülemede CA alanları kenarları keskin hipootoflöresan alanlar olarak gözlenmektedir. Hipootofloresan olarak izlenen bu alanlar tek bir alan şeklinde olabildiği gibi, birden çok alan şeklinde de görülebilmektedir. Coğrafik atrofide gelişen RPE kaybı sonucunda, lipofusin kaybı da olmakta, otoflöresansta azalma görülmektedir. Resim 2.7'de CA'nin FOF görünümü izlenmektedir.



Şekil 1.8. Coğrafik atrofinin mavi- otofloresans görünümü.

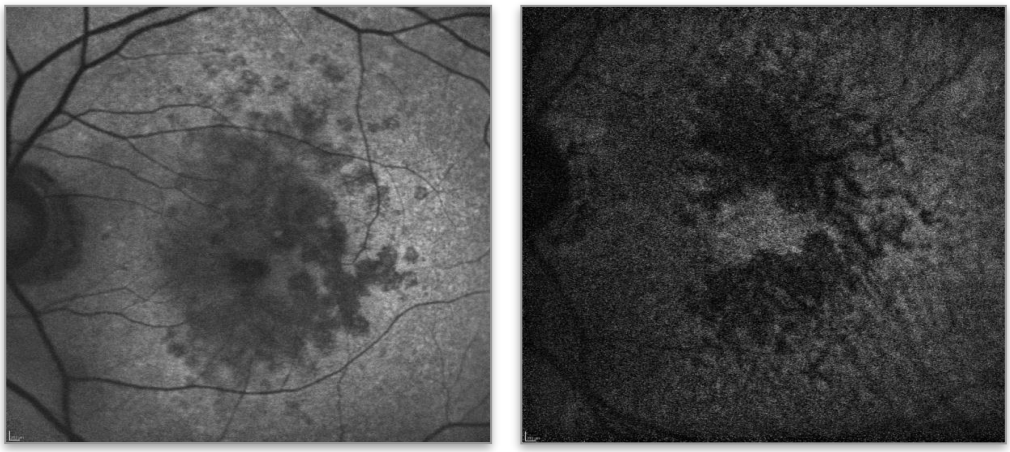
Coğrafik atrofi daha sık olarak santral veya parafoveal makula bölgesinde görülmekte, bazen peripapiller alana da ilerleyebilmektedir **(**Mauschitz ve ark., 2012**)**. Genellikle parafoveal alanda yama şeklindeki atrofi alanları birleşerek 'at nalı' veya 'yüzük' şeklini alan CA zamanla santralde korunan bölgeyi de içerebilmektedir. Coğrafik atrofi alanının FOF ile ölçümü diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha kolay olamaktadır. Bunun sebebi, lezyon sınırlarının net olarak görüntülenebilmesidir. Fundus otofloresans görüntülemede, lezyon ve normal retina alanı arasındaki kontrast farkı, atrofik alanların gelişmiş bilgisayar yazılımları

ile ölçümüne imkan tanımaktadır. Bu yazılımlar ile atrofi alanının zaman içinde ne kadar genişlediği saptanabilmektedir. (Resim 2.8.)



Şekil 1.9. Coğrafik atrofinin FOF görüntülerinde alan hesaplama. Zaman içinde CA' nın kapladığı alanın genişlediği izlenmekte

Coğrafik atrofide fovea tutulumu olup olmadığı da FOF ile belirlenebilmektedir (Khanifar ve ark., 2012). Fovea tutulumu olup olmadığının tespitinde FOF tetkikinin kullanımının sensitivite ve spesifite değerleri sırası ile %72-93 ve %59-88'dir (Khanifar ve ark., 2012). Fovea tutulumu değerlendirilirken her iki FOF yönteminin karşılaştırılarak incelenmesi gerekmektedir. Mavi otoflöresansta kullanılan kısa dalga boyu foveadaki pigmentler tarafından absorbe edilmektedir. Kizilötesi ışığın kullanıldığı uzun dalga boylu otoflöresans ile fovea tutulumunun sınırları daha net izlenebilmektedir. Resim 2.9'da coğrafik atrofinin mavi ve kızılötesi FOF görüntüleri izlenmektedir.



Şekil 1.10. Coğrafik atrofinin mavi (sol) ve kızılötesi (sağ) FOF görüntüleri.

Coğrafik atrofi varlığı, nonspesifik geç dönem YBMD bulgusudur. Fundus otofloresans görüntülemede CA etrafındaki hiperfloresans, o alanlarda gelişebilecek hücre ölümü ile ilgili bilgi vermektedir (Kellner ve ark., 2010). Hiperotofloresan alanlar küçük noktasal şekilde olabilmekle beraber, geniş düzensiz alanlar şeklinde de olabilmektedir.

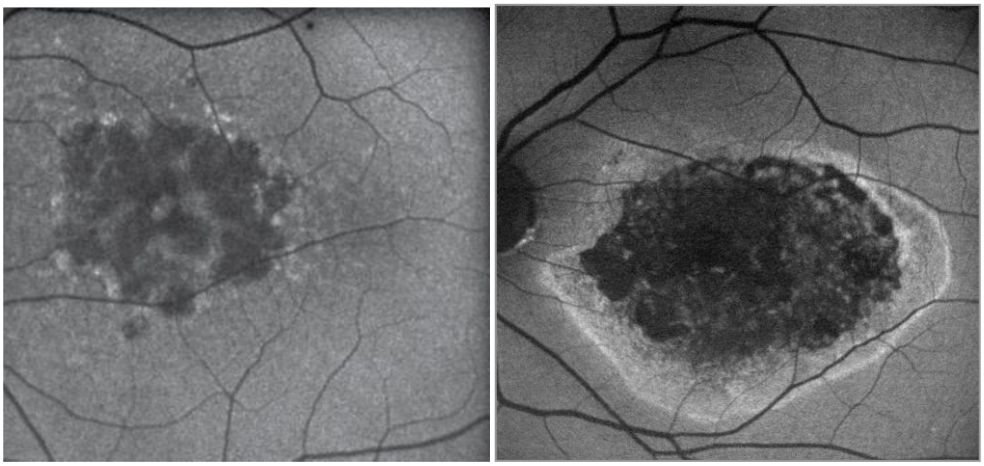
Coğrafik atrofi progresyonu için, FOF değerli bir görüntüleme yöntemidir. Coğrafik atrofiyi çevreleyen artmış otoflöresans lezyonun progresyonunun hızlı olacağı konusunda ipucu vermektedir (Bearelly ve ark., 2011). Atrofi alanları etrafındaki hiperflöresan alanların genişliği ile de hastalığın progresyonu arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Bearelly ve ark., 2011). Lezyonu çevreleyen hiperotoflöresans alanlarında retina sensitivitesinin de azaldığı Schmitz-Valckenberg ve ark. (2004) tarafından bildirilmiştir. Coğrafik atrofiyi çevreleyen FOF paternleri için farklı sınıflamalar yapılmıştır. Lois ve ark.(2002), Coğrafik atrofiyi fokal, artmış, retiküler, kombine ve homojen olarak sınıflamışlardır. Bunun ardından FAM çalışma grubu CA etrafındaki FOF paternleri için bir sınıflama geliştirmiştir (Bindewald ve ark., 2005). (Resim 2.10) Araştırmacılar FOF paternlerini 4 ayrı grupta incelemişlerdir:

1. Fokal patern
2. Bant patern
3. Yama patern
4. Diffüz patern

Diffüz patern CA sınırlarından daha geniş alana uzanan bir fenotipi tariflemektedir.Diffüz patern de beş ayrı grupta incelenmektedir.

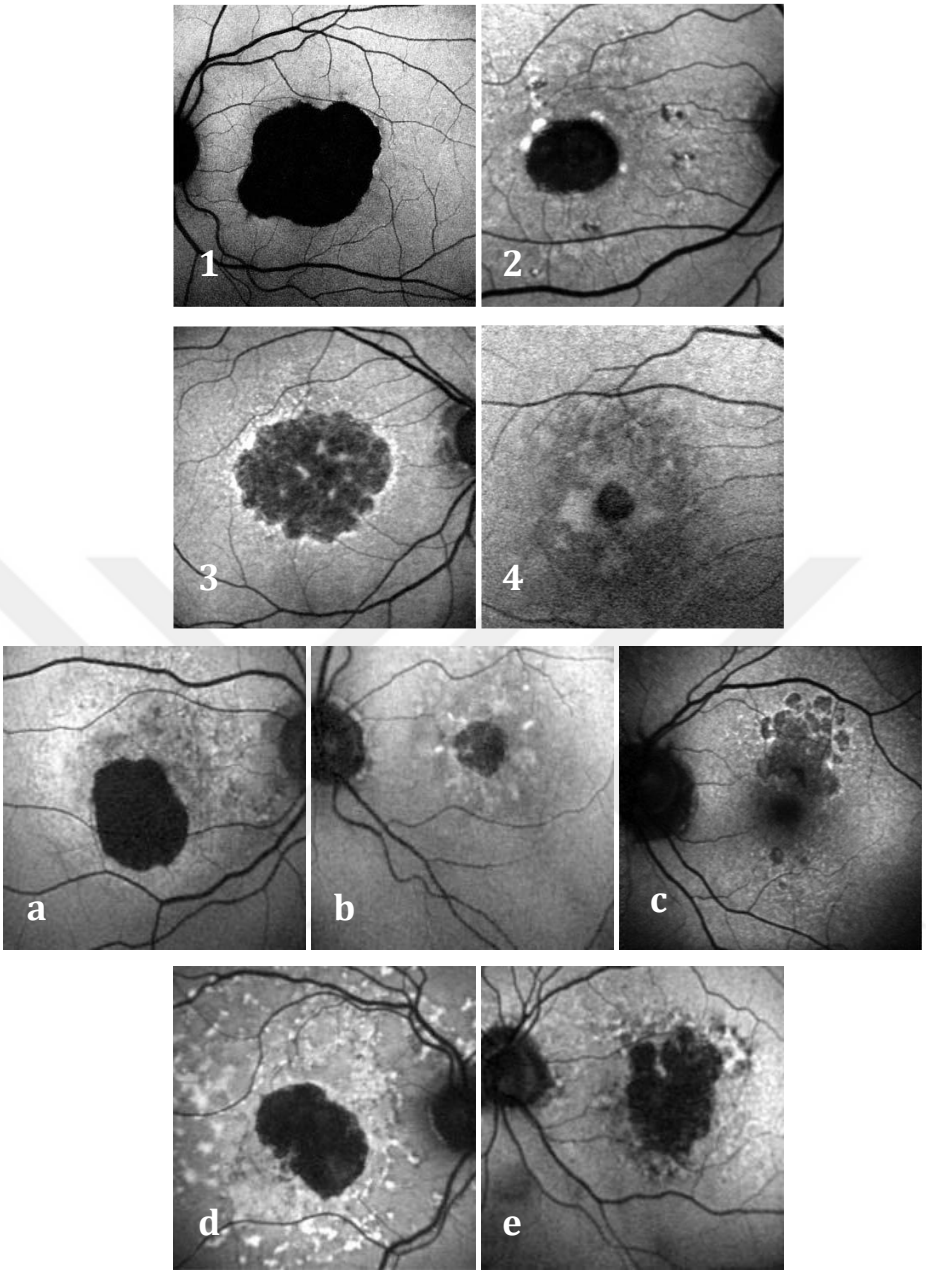
1. Granüler patern
2. Dallanma paterni
3. Damlama paterni
4. Retiküler patern
5. Granüler + periferal punktat noktalar

Coğrafik atrofiyi çevreleyen otoflöresans paternlerinden bazılarının progresyon hızının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Holz ve ark.(2007), CA'yı çevreleyen hiperfloresans olmayan olgularda, büyüme hızının en az, diffüz ve bant paternlerde ise en fazla olduğunu bildirmiştir. Buna ek olarak diffüz paternin bir alt grubu olan 'diffuse trickling' paterninin progresyon hızının en fazla olduğu bildirilmiştir (Holz ve ark., 2007). Batıoğlu ve ark.yaptığı çalışmada da benzer şekilde 'diffuse trickling' ve bant paternlerinin progresyon hızının fazla olduğu gösterimiştir. (Batıoğlu ve ark., 2014). Atrofi genişlemesindeki farklılıkta, hastalık prosesinde hücresel ve moleküler düzeydeki heterojenitenin sorumlu olabileceği düşünülmektedir.



Şekil 1.11. 'Diffuse trickling' (sol) ve bant (sağ) paternler

Coğrafik atrofiyi çevreleyen alandaki hiperotoflöresansın nedeni ile ilgili bazı görüşler bulunmaktadır. RPE hücre hipertrofisi, subretinal mesafeye RPE hücrelerinin dökülmesi, melanin ve hücresel debrinin fagositozu, veya bu olayların bir kombinasyonu olabileceği düşünülmektedir (Brar ve ark., 2009). FOF'ta izlenen bulgular genellikle OKT'de dış retinal tabakalardaki değişim ile uyumlu seyretmektedir (Brar ve ark., 2009). Görüntüleme yöntemleri birarada değerlendirildiğinde lipofusin ve CA progresyonu arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir.



Şekil 1.12. Coğrafik atrofi etrafında izlenen otofloresans paternleri. 1) Patern yok 2) Fokal patern 3) Bant patern 4) Yamalı patern 5.Diffüz patern (a.Granüler patern b. Retiküler patern c.Damlama patern d.Granüler + perifer punktat noktalar e.Dallanma paterni) **(** Bindewald ve ark., 2005**)**

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Servisi'nde Ocak 2003- Ocak 2019 tarihleri arasında takipli olan ve takiplerinde altı ay ara ile alınan en az iki kısa dalga boylu otoflöresans görüntüsü olan coğrafik atrofi tanılı 52 hastanın 75 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların bilgileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamız Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak düzenlenmiş ve yürütülmüştür.

Coğrafik atrofi olan gözlerin FOF görüntüleri değerlendirilerek, lezyonun etrafındaki FOF paternleri, FAM çalışma grubunun yaptığı sınıflamaya göre gruplanmıştır. Buna göre CA olguları; patern olmayan, fokal patern, bant patern, yamalı patern ve diffüz patern olarak beş gruba ayrılmıştır **(** Bindewald ve ark., 2005). Etrafında hiç otofloresans olmaması 'patern olmayan' (none), tek ufak noktasal hiperfloresans 'fokal', CA'yi neredeyse halka şeklinde çevreliyorsa 'bant', homojen ve yama şeklinde ise 'yamalı', CA'nin çevresinde ve CA'ye daha uzak mesafede makulada hiperfloresans mevcut ise 'diffüz' olarak adlandırılmıştır (Bindewald ve ark., 2005).

Hastaların normal takiplerinde renkli fundus fotoğrafı, Heidelberg Retina Anjiografisi (HRA2; Heilderberg, Almanya) ile red-free, infrared görüntüleri, kısa dalga boylu otoflöresans ve kızılötesi otoflöresans görüntüleri alınmıştır. Çalışmada kısa dalga boylu otoflöresans görüntüleri incelenmiştir.

Fundus otoflöresans görüntüleri alınmadan once pupilla dilatasyonu % 0.5 lik tropikamid (Tropamid) ve % 2.5 lik fenilefrin hidroklorür (Mydfrin) ile yapılmıştır. Pupilla dilatasyonunun ardından HRA2 cihazı ile görüntüler alınmış ve

kaydedilmiştir. Konfokal tarayıcı laser oftalmoskopi cihazının kullandığı ışın düşük güçte laser ışınıdır. Retinaya 'raster patern' şeklinde yayılan bu ışın yansıdıktan sonra konfokal pinholden geçerek, bir dedektör tarafından algılanıp iki boyutlu görüntü oluşturulmaktadır. HRA2'de kullanılan uyarıcı ışık 488 nm dalga boyunda argon laserdir. Bariyer filtre ile 500 nm ve üzeri dalga boyundaki ışınlar filtre edilmektedir. Fundus otoflöresans görüntüleri alınırken, fundusa kızılötesi modunda odaklanılarak, flöresein verilmeden flöresein anjiografi modunda çekim yapılmaktadır. Elde edilen FOF görüntülerinin ortalamaları alınmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların bilgileri; hasta dosyalarından alınmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalığın süresi, klinikteki takip süresi, etkilenen göz, retiküler psödodrusen olup olmaması, foveal tutulum olup olmaması, eşlik eden sistemik vasküler hastalıklar, görme düzeyleri kaydedilmiştir. Hastaların başlangıç ve son muayenedeki görme düzeyleri Snellen eşeline göre not edilmiş, daha sonra logMAR'a dönüştürülmüştür.

Coğrafik atrofi tanılı hastaların görüntüleri incelenmiştir. En az 175 µm alanı kaplayan RPE atrofi alanları coğrafik atrofi olarak kabul edilmiştir. İlk ve son FOF görüntülerindeki CA alanları, region finder programı ile ölçülmüştür. Ölçülen alan farkları zamana bölünerek, progresyon hızı, mm^2/yıl olarak hesaplanmıştır.'Region finder' programı, keskin sınırlı atrofi alanlarını ölçmek için kullanılan yazılım programıdır. Fundus otofloresans görüntüleri, her pikselde iyi belirlenmiş sinyal yoğunluğu olan dijital görüntülerdir. Coğrafik atrofi olan alanlarda RPE kaybına bağlı sinyal yoğunluğunda azalma görülmektedir. 'Region finder' programı atrofi alanı sinyal yoğunluğuna göre hesaplanmaktadır. Uygulayıcı, hesaplamak istediği alanda merkezde bir bölge belirlemekte, ardından program yarı otomatik olarak atrofi alanını çizerek hesaplamaktadır.

Çalışmamızda, başlangıç atrofi alanı, atrofiyi çevreleyen FOF paterni, retiküler psödodrusen varlığı, coğrafik atrofinin ilerleme hızı not edilmiştir. Fundus otofloresans paterni ile coğrafik atrofinin ilerleme hızının ilişkisi araştırılmıştır. Retiküler psödodrusen varlığının atrofi ilerleme hızına etkisinin olup olmadığı incelenmiştir. Fovea tutulumunun, görme keskinliği ve coğrafik atrofiyi çevreleyen FOF paterni ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlenmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanılmıştır. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilmiş, parametrik dağılım ön şart varsayımı sağlayan değişkenler için Student T test ve Tek Yönlü Varyans Analizi, parametrik dağılım ön şart varsayımı sağlamayan değişkenler de Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman'nın korelasyon katsayısı ile belirlenmiştir. Korelasyon katsayısı değerlendirmesi r ³ 0.91 ise değişkenler arasında yüksek korelasyon var; 0.90 £ r ³0.71 ise değişkenler arasındaki korelasyon iyi; 0.70 £ r ³ 0.51 ise değişkenler arasındaki korelasyon orta düzeyde; k 0.50 £ r ³ 0.31 ise değişkenler arasındaki korelasyon düşük; r £ 0.3 ise değişkenler arasındaki korelasyon yok olarak yorumlanmaktadır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

3. BULGULAR

Coğrafik atrofi tanısı olan 52 hastanın 75 gözü çalışmaya dahil edildi. Yirmi üç hastanın (% 44.2) iki gözünde, 29 hastanın (% 55.8) ise tek gözünde coğrafik atrofi mevcuttu. Gözlerin 35'i sağ (%46.6), 40'ı (% 53.4) sol gözdü. Yaş ortalaması 74.9 (55-93) olan hastaların 26'sı (% 50) kadındı. Yirmi altı hastada (% 50) sistemik vasküler hastalık saptandı. Yirmi iki hastada hipertansiyon (% 42.3), 9 (% 17.3) hastada diabetes mellitus mevcuttu.

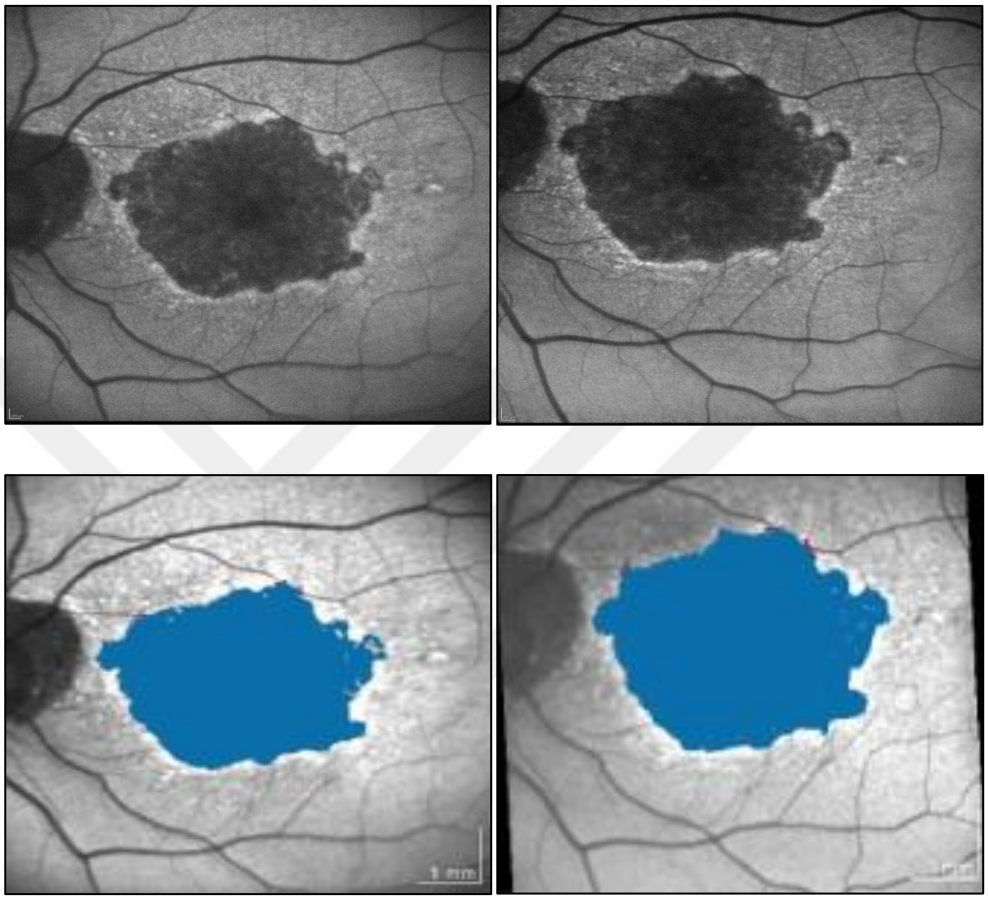
Coğrafik atrofiyi çevreleyen FOF paternlerine göre gözler bant, diffüz, fokal, yamalı, normal olarak gruplandırıldı. En sık görülen FOF paternleri bant ve diffüz paterndi. Bant ve diffüz paternlerin toplamı tüm FOF paternlerinin % 87.9'unu oluşturmaktaydı. Paternlerin dağılımı Tablo 4.1'de görülmektedir.

Çizelge 3.1. Coğrafik atrofiyi çevreleyen FOF paternlerinin dağılımı

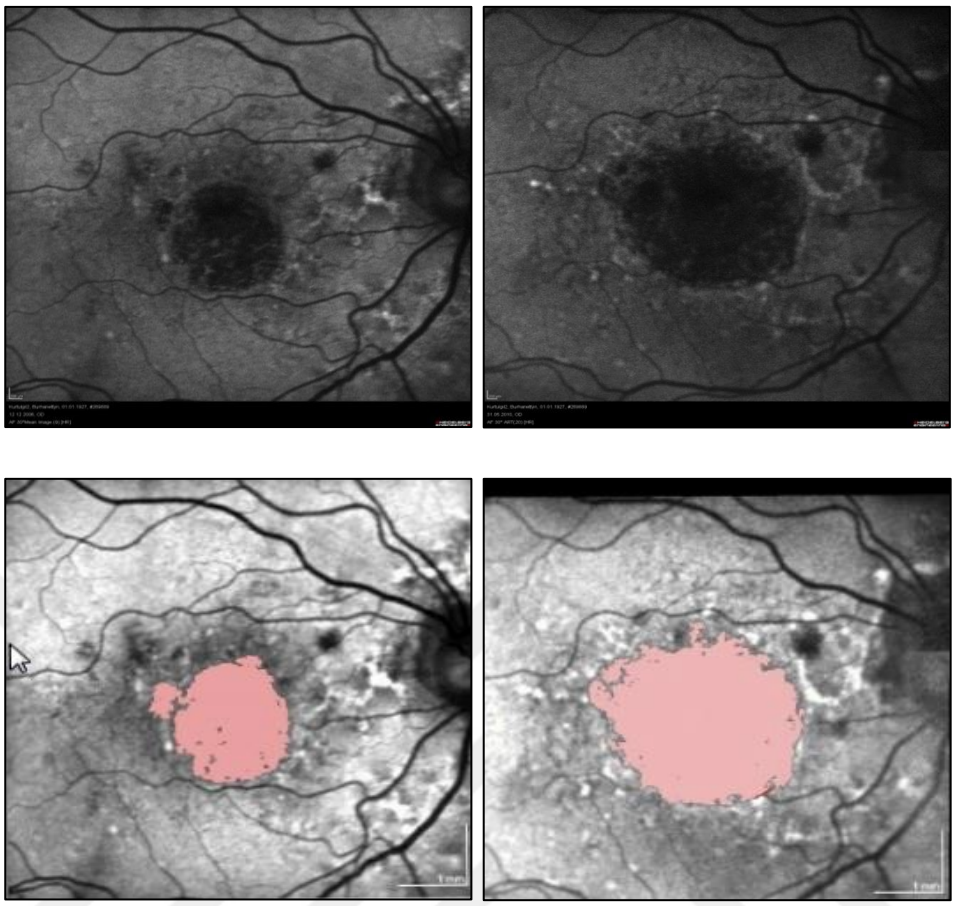
Coğrafik Atrofiyi Çevreleyen FOF Paterni	**Göz Sayısı (%)**
Diffüz	32 (42.6)
Bant	34 (45.3)
Fokal	4 (5.3)
Yamalı	1 (1.3)
Normal	4 (5.3)
Toplam	75 (100)

Coğrafik atrofinin ilerleme hızı, tüm gözler ele alındığında 0.85 mm^2/yıl'dı. Bant ve diffüz FOF paterni olan gözlerde lezyon ilerleme hızları sırasıyla 0.97 mm^2/yıl ve 0.87 mm^2/yıl idi. İki grubun ilerleme hızları arasında istatistiksel olarak fark

izlenmemekteydi (p=0.22). Resim 4.1 ve Resim 4.2'de sırasıyla band ve diffüz patern olan birer olgunun FOF görüntüleri verilmiştir.



Şekil 3.1. Atrofi etrafında band paterni olan bir olgunun 8 ay ara ile alınmış FOF görüntüleri (Region Finder programında yapılan ölçümde progresyon hızı 1.4 mm^2/yıl)



Şekil 3.2. Atrofi etrafında diffüz paterni olan bir olgunun 41 ay ara ile alınmış FOF görüntüleri (Region Finder programında yapılan ölçümde progresyon hızı 1.05 mm^2/yıl)

Coğrafik atrofi ilerleme hızı ve FOF paternlerinin ilişkisi Tablo 4.2'de görülmektedir.

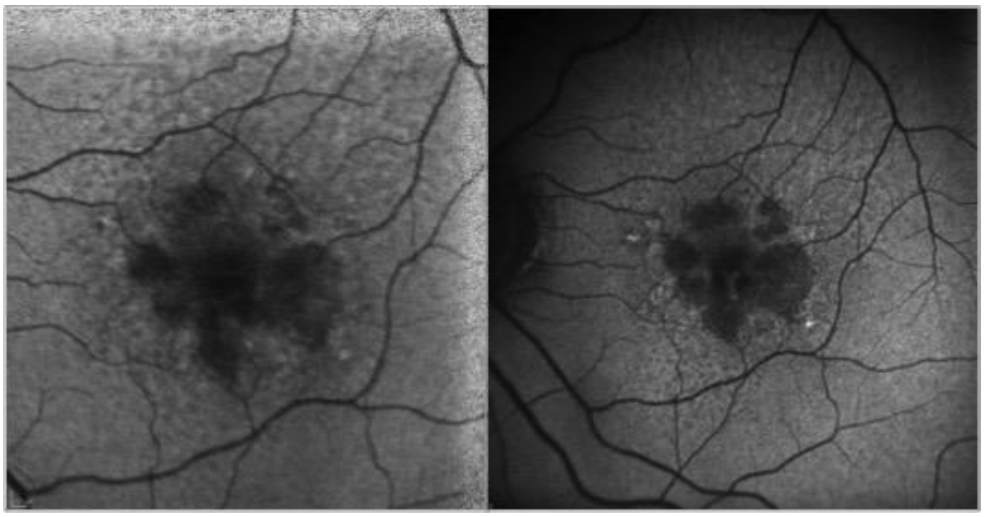
Çizelge 3.2. Coğrafik atrofiyi çevreleyen FOF paternleri ve atrofi ilerleme hızları

Coğrafik Atrofiyi Çevreleyen FOF Paterni	**Atrofi Progresyon Hızı (mm^2/yıl)**
Bant	0.97 (0.03-3.57)
Diffüz	0.87 (0.12-3.48)
Fokal	0.21 (0.02-0.43)
Yamalı	0.10
Normal	0.09 (0.03-0.24)
Tümü	0.85 (0.02-3.57)

Coğrafik atrofi ilerleme hızı band paterni olan olgularda diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı (p=0.03). Diffüz patern olan olgular ile diğerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0.94)

Coğrafik atrofi olan olguların 26'sında (%34.7) retiküler psödodrusen mevcuttu. Retiküler psödodrusenin eşlik ettiği FOF paternleri oranları ile Tablo 4.3'de verilmiştir.

Retiküler psödodrusenin eşlik ettiği olgularda, lezyon ilerleme hızı 1.21 mm^2/yıl, diğerlerinde 0.79 mm^2/ yıl idi. Retiküler psödodrusen olan olgularda coğrafik atrofi ilerleme hızı istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı (p=0.007).



Şekil 3.3. Retiküler pseudodrusenin eşlik ettiği coğrafik atrofi olgusunda 1 yıldaki atrofi progresyonu

Çizelge 3.3. Retiküler psödodrusenin eşlik ettiği gözlerin FOF paternlerine göre dağılımı

Coğrafik Atrofiyi Çevreleyen FOF Paterni	**Retiküler Psödodrusenin Eşlik Ettiği Göz Sayısı (%)**
Bant	14 (53.8)
Diffüz	11 (42.3)
Fokal	1 (3.8)
Toplam	26 (100)

Coğrafik atrofi tanılı çalışma hastalarının diğer gözleri tanılarına göre üç grupta değerlendirildi: erken evre YBMD, yaş tip YBMD, coğrafik atrofi. Olguların 51'inde (% 68) diğer gözde de coğrafik atrofi mevcuttu. Tablo 4.4'te diğer gözlerin tanıları, oranları ile gösterilmiştir.

Çizelge 3.4. Coğrafik atrofisi olan hastalarda diğer gözün tanıları ve oranları.

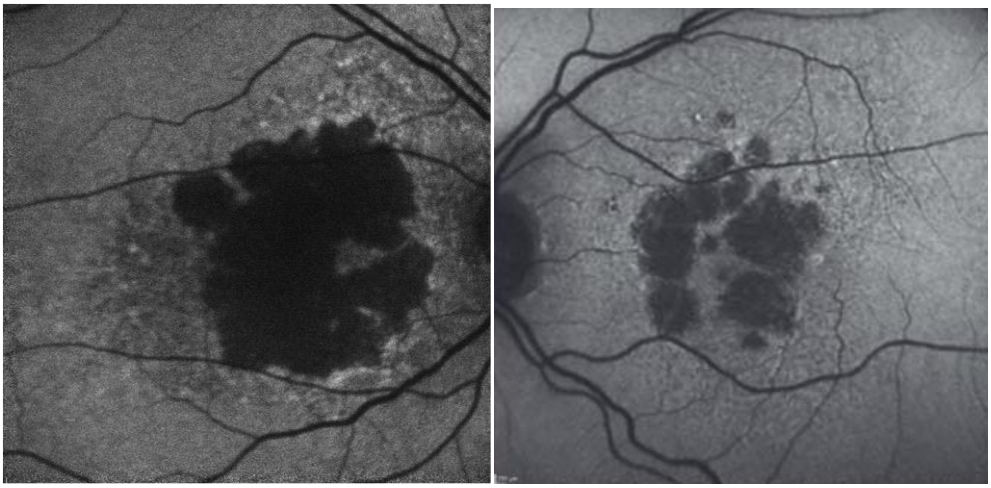
Diğer Gözün Tanısı	Göz Sayısı (%)
Coğrafik Atrofi	51 (68)
Yaş Tip YBMD	12 (16)
Erken Evre YBMD	12 (16)
Toplam	75 (100)

Diğer gözlerin tanılarına göre coğrafik atrofi ilerleme hızları karşılaştırıldığında, diğer gözde coğrafik atrofi tanısı olan hastalarda lezyon ilerleme hızı en fazlaydı (0.94 mm^2/yıl). Diğer gözdeki tanılara göre erken evre YBMD, yaş tip YBMD ve coğrafik atrofi olarak karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.005). Diğer gözün tanılarına göre lezyon ilerleme hızı ortalama değerleri Tablo 4.5'de verilmiştir.

Çizelge 3.5. Diğer gözün tanılarına göre lezyon ilerleme hızı

Diğer Gözün Tanısı	Atrofi Progresyon Hızı (mm^2/yıl)
Coğrafik Atrofi	0.94
Yaş Tip YBMD	0.73
Erken Evre YBMD	0.21

Foveanın korunduğu coğrafik atrofi olgularının sayısı 36 (% 48) idi. Foveanın da CA'ye dahil olduğu ve foveanın korunduğu iki ayrı olgunun FOF görüntüleri Resim 4.3'te verilmiştir.



Şekil 3.4. Fovea tutulumu olan ve fovenın korunduğu iki olgunun SW-FOF görüntüleri

Foveanın korunmuş olduğu gözlerde görme keskinliği istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0.001). Tablo 4.6'da fovea tutulumu ve görme keskinliği arasındaki ilişki verilmiştir.

Çizelge 3.6. Fovea tutulumu ile görme keskinliği arasında ilişki

Foveal Korunmuşluk Durumu n (%)		**Ortalama Görme Keskinliği (logMAR)**
Var	36 (48)	0.2
Yok	39 (52)	0.5

Coğrafik atrofiyi çevreleyen FAF paterni ile fovea tutulumu arasındaki ilişki incelendiğinde, band paterninde fovea tutulumunun diğer paternlere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü (p=0.019). Fundus otofloresans paternlerine göre fovea tutulumunun dağılımı Tablo 4.7'de verilmiştir.

Çizelge 3.7. FOF paternlerine göre fovea tutulumunun dağılımı

FOF Paterni	**Fovea Tutulumu Olan Göz Sayısı n (%)**	**Fovea Tutulumu Olmayan Göz Sayısı n (%)**
Bant Patern	24 (70.6)	10 (29.4)
Diffüz Patern	13 (40.6)	19 (59.4)
Fokal Patern	1 (25)	3 (75)
YamalıPatern	1 (100)	0
Normal	0	4 (100)
Toplam	39 (% 52)	36 (% 48)

Coğrafik atrofiyi çevreleyen paternlerin başlangıç atrofi alanları karşılaştırıldığında, bant paterninde başlangıç atrofi alanının diğer paternlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu görüldü (p=0.0001). Başlangıç atrofi alanı geniş olan olgularda, coğrafik atrofi progresyon hızı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla idi (p=0.0001).

4. TARTIŞMA

Kuru tip YBMD drusen, RPE atrofisi, seröz pigment epitel dekolmanı ve CA ile karakterize olan bir hastalıktır. Kuru tip YBMD'de lezyonların iyi tanımlanması hastalığın ilerleme riski hakkında bilgi verebilmektedir. Coğrafik atrofi olgularında progresyonunu engelleyebilmek veya yavaşlatabilmek için yeni tedavi yöntemleri gündeme gelmektedir. Bu nedenle riskli olguların görüntüleme yöntemleri ile ortaya çıkarılması önem taşımaktadır.

Konfokal tarayıcı laser oftalmoskopun bulunması ile RPE hücrelerinde LF birikimini görüntüleyebilmek mümkün olmuştur (von Ruckmann ve ark., 1997). Fundus otoflöresans, fundus fotoğrafı, flöresein anjiografi ve optik koherens tomografi gibi diğer görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak, RPE'de LF miktarı ile ilgili bilgi edinmemizi sağlamaktadır. Fundus otoflöresans görüntülemede yapılan ölçümlerde, araştırmacılar arası tutarlılık daha fazla olduğu için, klinik çalışmalarda da tercih edilen yöntem olmuştur.

Bindewald ve ark. (2005), FAM çalışmasında (FAM-Study) coğrafik atrofiyi çevreleyen FOF paternlerini tanımlamışlardır**.** Bu sınıflamaya temel oluşturan bilgiancak FOF görüntüleme yöntemi ile edilebilmektedir.

Artmış FOF sinyali varlığı, RPE'de artmış LF yükünügöstermekte ve coğrafik atrofinin ilerleyeceğine işaret etmektedir (Holz ve ark., 2001). Bir çalışmada tarayıcı laser oftalmoskop, FOF ve mikroperimetri birlikte değerlendirilmiş ve coğrafik atrofinin etrafında artmış otoflöresans görülen bölgelerde retinal duyarlılığın azaldığı görülmüştür (Schmitz-Valckenberg ve ark., 2004). Histopatolojik çalışmalar coğrafik atrofiyi çevreleyen alandaki RPE hücrelerindeki şekil bozukluğunu, lipofusin birikimini ve subretinal boşluğa dökülen hiperpigmente RPE hücrelerini göstermiştir (Sarks ve ark., 1988). Lipofusine bağlı oluşan toksik ürünler hücre fonksiyonunu bozmakta ve atrofiye neden olmaktadır. Fundus otofloresans görüntülemede artmış

otoflöresans gösteren alanlarda zamanla gelişen atrofi RPE'deki bu değişimler ile açıklanabilmektedir. Schmitz-Valckenberg ve ark. (2006), bir çalışmalarında, coğrafik atrofi alanını çevreleyen hiperotoflöresan bölgenin alanı ile atrofi genişleme oranı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. Aynı şekilde Scholl ve ark. (2004), coğrafik atrofiyi çevreleyen hiperotoflöresan alanlarda rodların fonksiyonlarında azalma olduğunu bildirmiştir.

Coğrafik atrofinin olduğu bir çok gözde hipootöfloresans gösteren CA lezyonlarını çevreleyen alanlarda değişen miktarlarda hipreotoflöresans izlenmektedir. Hiperotoflöresans lipofusin birikimini gösterdiği için, fazla miktarda lipofusin birikiminin CA patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. (Holz ve ark., 2001). Holz ve ark., 170 gözü dahil ettikleri çalışmalarında, coğrafik atrofi etrafındaki FOF paternlerinin, atrofinin ilerleme hızlarına etkisi olduğunu göstermişlerdir (2007). Araştırmacılar FOF paternlerini normal, fokal, bant, yamalı ve diffüz olarak sınıflamışlardır. Çalışmaya dahil edilen gözlerin yarısından fazlasında diffüz patern olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, anormal FOF paterni izlenmeyen gözlerde atrofi progresyon hızı 0.38 mm^2/yıl, fokal, diffüz ve bant paternlerde sırasıyla 0.81 mm^2/yıl, 1.77 mm^2/yıl, 1.81 mm^2/yıl olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda progresyon hızları daha düşük bulunmakla beraber (0.97 mm^2/yıl ve 0.87 mm^2/yıl), Holz ve ark.'nın sonuçlarına benzer şekilde bant ve diffüz patternde daha hızlı ilerleme olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda FOF paternlerinin büyük kısmını bant ve diffüz paternler oluşturmaktadır (%88). Bant patternde progresyon hızı diffüz paterne göre daha fazla bulunmuştur, ancak iki paternin progresyon hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Batıoglu ve ark.'nın (2014), CA tanısı olan 54 gözü dahil ettikleri çalışmalarında progresyon hızları karşılaştırılmıştır. Fundus otofloresans paternlerini normal, fokal, bant, diffüz damlama paterni (diffuse-trickling), diffüz damlama dışındaki paternler (diffuse-nontrickling) olarak sınıflandırmışlardır. Progresyon hızlarının sırası ile 0.22 mm^2/yıl, 0.27 mm^2/yıl, 0.81mm^2/yıl, 1.42 mm^2/yıl, 0.46 mm^2/yıl olduğu bildirilmiştir. Diffüz FOF paterninin bir alt tipi olan damlama paterninin, damlama

olmayan diffüz paternlere göre istatistiksel anlamlı olarak daha hızlı progresyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Bant ve diffüz damlama paternleri arasında progresyon hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Çalışmamızın sonuçları Batioğlu ve ark'nın çalışmasında bildirilenler ile uyumludur. Çalışmamızda, sayılarının yetersiz olması nedeniyle diffüz FOF paternin alt tipleri ayrıca incelenmemiştir. Progresyon hızlarına bakıldığında diffüz ve bant FOF paterni olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bant patern ve diffüz paternde, coğrafik atrofiyi çevreleyen alanda diğer FOF paternlerine göre daha geniş alanda hiperotoflöresans bulunmaktadır. Bu durum daha fazla lipofusin birikimine, lipofusine bağlı daha fazla toksik ajan üretimine işaret etmekte ve zamanla oluşacak hücre hasarı ile ilgili bilgi vermektedir. Bu bulgular coğrafik atrofi alanını çevreleyen alanda lipofusin birikiminin atrofi progresyonundaki önemini göstermektedir.

Retiküler psödodrusen varlığının coğrafik atrofinin oluşumunda ve progresyonunda risk faktörü olduğu düşünülmektedir (Steinberg ve ark., 2013). Optik koherens tomografi ve konfokal tarayıcı laser oftalmoskop gibi yeni görüntüleme yöntemlerinin kullanıma girmesi ile retiküler psödodrusenin görüntülenmesi mümkün olabilmektedir. Schmitz- Valckenberg ve ark. (2011), 458 coğrafik atrofili gözü dahil ettikleri çalışmada 286 gözde (%62) RPD olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu oran % 34.7 dir. Retiküler psödodrusen varlığının atrofi progresyon hızına etkisi olup olmadığı incelendiğinde, RPD olan gözlerde coğrafik atrofi ilerleme hızı, RPD olmayan gözlere göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Çalışmalarda RPD regresyonunun dış retinal katlarda atrofiye ve ilerleyen zamanda da CA gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (Zhou ve ark., 2016). Bunun yanında, RPD multifokal CA lezyonlarının gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (Xu ve ark., 2013). Multifokal CA lezyonlarının ise daha hızlı ilerlediği bildirilmiştir (Holz ve ark., 2007).

Retiküler psödodrusenin yapısı, retinadaki lokalizasyonu ve oluşum mekanizması net olarak bilinmemektedir. Fakat damarsal hastalıkları olan birkaç

hastada RPD benzeri oluşumların görülmesi nedeni ile Arnold ve ark. (1995), koroidal dolaşımdaki bozukluğa bağlı gelişebildiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamıza dahil edilen coğrafik atrofi tanılı gözlerin %68'inde, diğer gözde de coğrafik atrofi mevcuttur. Bu sonuç bize yaşa bağlı değişimlere ek olarak, genetik faktörlerin de hastalığın oluşmasındaki önemini göstermektedir. Diğer gözlerde de coğrafik atrofi olan olguların lezyon ilerleme hızının da diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla olduğu görülmüştür. Fleckenstein ve ark. (2011), 300 gözü dahil ettikleri çalışmalarında her iki gözünde coğrafik atrofi olan olgularda progresyon hızının diğer gözünde erken evre YBMD olan olgulara göre daha fazla olduğunu saptamıştır. Batıoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada (2014) da en hızlı ilerleyen grubun diğer gözde CA olan grup olduğu bildirilmiştir**.** Çalışmamızın sonuçları her iki çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir (Fleckenstein ve ark., 2011; Batioğlu ve ark., 2014). Fleckenstein ve ark., lezyon progresyon hızının diğer gözde CA olan olgularda en fazla, erken/orta evre olanlarda en az ve koroidal neovasküler membran olanlarda ise orta derecede olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da diğer gözün tanısına göre CA progresyon hızı sıralaması literatürle uyumlu bulunmuştur.

Genetik faktörlerin ileri evre YBMD gelişiminde etkisi olduğu düşünülmektedir. Yaşa bağlı makula dejeneresansı patofizyolojisinde kompleman faktor H, faktor B ve LOC387715'ı kodlayan genlerdeki polimorfizmin rolü olduğu gösterilmiştir (Haines ve ark., 2005; Rivera ve ark., 2005 ve Gold ve ark., 2006). Bizim çalışmamızda genetik analiz yapılmamıştır, ancak hastalarımızın büyük bölümünde, hastalığın iki gözde simetrik seyretmesi ve bu hastalarda progresyonun daha hızlı olması, genetik faktörlerin hastalık oluşumundaki etkisi ile ilgili bilgileri desteklemektedir.

Coğrafik atrofi progresyon hızını etkileyen faktörlerden birinin başlangıç atrofi alanı olduğu düşünülmektedir (Schmitz-Valckenberg ve ark., 2016). Küçük atrofi alanlarında daha yavaş progresyon beklenmektedir. Sunness ve ark. (1996),

çalışmalarında <1.3 mm^2, 1.3-8.3 mm^2 ve >8.3 mm^2 olan olguların progresyon hızlarını sırası ile 0.8 mm^2/yıl, 2.1 mm^2/yıl, and 3.0mm^2/yıl olarak bulmuşlardır. FAM çalışması da benzer şekilde başlangıç alanı daha geniş olan lezyonların progresyon hızının fazla olduğunu bildirmiştir (Holz ve ark., 2007). Araştırmacılar lezyon büyüklüğünü; 1 disk alanından (DA) küçük, 1-3 DA arasında, 3-5 DA arasında, 5-10 DA arasında şeklinde sınıflandırmıştır. Buna göre lezyonların ilerleme hızları sırası ile 0.74 mm^2/yıl, 1.56 mm^2/yıl, 1.80 mm^2/yıl ve 1.88 mm^2/yıl olarak bulunmuştur. Bir DA'dan küçük lezyonların ilerleme hızının diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yavaş olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda başlangıç atrofi alanı ile progresyon hızı arasındaki ilişki incelenmiş ve literatürle uyumlu şekilde, pozitif korelasyon saptanmıştır. Eldeki veriler ışığında küçük lezyonların daha yavaş ilerleyeceği düşünülmektedir. Bununla beraber hastalığın multifaktöryel olması nedeniyle tek başına lezyon büyüklüğünün ilerleme hızında belirleyici olmadığı düşünülebilir.

Coğrafik atrofi progresyonunda en sık kullanılan ölçüt lezyon alanının büyümesi olmasına karşın, görme düzeyinde azalma da hastalığın ilerlediğini gösteren bir ölçüttür. En iyi görme keskinliğinin ölçülmesi, bize hastalığın yol açtığı fonksiyonel kaybı gösterecektir. Parasantral skotomlar görme alanında daralmaya yol açabilmektedir. Bunun yanında foveanın korunduğu gözlerde görme keskinliği değişmez, aynı kalır. Bu yüzden CA'nın genişlemesi ile görme keskinliğindeki değişim arasında bir korelasyon bulunmamaktadır (Schmitz-Valckenberg ve ark., 2016). Çalışmamızda fovea tutulumu hastaların yaklaşık yarısında saptanmıştır. Paternlere göre dağılımları incelendiğinde, bant paternde en fazla oranda fovea tutulumu olduğu görülmüştür. Bu sonuca göre bant paterni olan gözlerde diğer paternlere oranla daha yüksek oranda görme azalması olacağı öngörülebilir.

Çalışmamızda coğrafik atrofinin progresyon hızını etkileyebilecek faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır. Şu anki bilgilerle coğrafik atrofinin zaman içinde ilerleme miktarını hesaplayacak ve görme keskinliğine etkisini öngörecek bir sistematik metod bulunmamaktadır. Hastalığın şiddetini anlamak ve progresyon

hızını öngörmek için geniş popülasyonlu çalışmalara ve standardize edilmiş bir coğrafik atrofi şiddet skalasına ihtiyaç vardır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya dahil ettiğimiz CA tanısı olan gözlerin % 45'inde bant, %43'ünde diffüz, % 5'inde fokal, %1'inde yamalı patern saptanmış olup, diğer gözlerde belirgin bir FOF paterni izlenmemiştir. Bant paternde atrofi progresyon hızı en yüksek olarak bulunmuştur. Retiküler psödodrusen varlığı incelenmiş ve gözlerin %35'inde RPD'nin CA'ya eşlik ettiği görülmüştür. Diğer gözün durumu incelendiğinde, %68 oranında CA olduğu saptanmıştır. Diğer gözde CA olan olgularda progresyon hızının diğerlerine göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Foveal korunmuşluk oranı % 48 gözde saptanmış ve bu gözlerde en iyi düzeltilmiş görme düzeyi fovea tutulumu olan gözlere göre daha yüksek bulunmuştur. Fovea tutulumu olan gözlerin büyük çoğunluğunda coğrafik atrofi etrafında bant paterni mevcuttur. Bant patern olan gözlerin görme keskinliği, bant patern olmayanlara gore daha düşüktür.

Coğrafik atrofisi olan hastaların takibinde FOF görüntüleme yöntemi, lezyonun progresyonu hakkında kalitatif ve kantitatif olarak bilgi veren önemli bir yöntemdir. Lipofusin metabolizmasının daha detaylı anlaşılması ve FOF ile saptanan progresyon riski yüksek olan gözlerin belirlenmesi, bu olgularda yeni moleküllerin kullanılması konusunda yol gösterici olacaktır.

ÖZET

Coğrafik Atrofinin Takibinde Fundus Otoflöresans Görüntülemenin Önemi

Bu araştırmada yaşa bağlı makula dejeneresansına bağlı coğrafik atrofisi olan gözlerin atrofi etrafındaki otoflöresans paternlerinin saptanması ve atrofi progresyonuna etkisinin araştırılması amaçlandı. Elde edilen sonuçlar ile FOF paternine göre hastaların takip planının yapılabileceği ve görsel prognozun öngörülebileceği düşünüldü.

Bu amaçla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Servisi'nde Ocak 2003- Ocak 2019 tarihleri arasında takipli olan ve takiplerinde altı ay ara ile alınan en az iki kısa dalga boylu FOF görüntüsü olan coğrafik atrofi tanılı 52 hastanın 75 gözü bu retrospektif çalışmaya dahil edilmiştir. Coğrafik atrofi olan gözlerin FOF görüntüleri değerlendirilerek, lezyonun etrafındaki FOF paternleri, FAM çalışma grubunun yaptığı sınıflamaya göre gruplanmıştır (patern olmayan, fokal, bant, yamalı ve diffüz).

Atrofi etrafında en sık görülen FOF paternleri bant ve diffüzpaterndi. Her ikisinin toplamı tüm FOF paternlerinin % 87.9'unu oluşturmaktaydı. Bant paterni olan gözlerde lezyon ilerleme hızı en yüksekti. Olguların 26'sında (%34.7) retiküler psödodrusen de mevcuttu. Retiküler psödodrusen olan gözlerde coğrafik atrofi ilerleme hızının daha fazla olduğu izlendi. Foveanın korunduğu gözlerde görme keskinliği daha iyiydi. Başlangıç atrofi alanı geniş olan gözlerde progresyon hızı daha yüksekti.

Sonuç olarak, FOF görüntüleme coğrafik atrofi olan olgularda progresyon yönünden riskli olguların belirlenmesinde ve takip planının oluşturulmasında önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Coğrafik Atrofi, Fundus Otofloresans, Retiküler Psödodrusen, Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

SUMMARY

The Importance of Fundus Autofluorescence Imaging on Follow up of Patients with Geographic Atrophy

The aim of the study was to investigate the fundus autofluoresence (FAF) findings of the eyes with geographic atrophy (GA) due to Age-Related Macular Degeneration (ARMD) and determine the FAF paterns that has high risk for progression. Regarding the results of the study, clinicians could predict the visual prognosis and plan the follow up periods.

The records of 52 patients (75 eyes) with GA diagnosed and followed at Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, between January 2003 and January 2019 were reviewed in this retrospective study. The patients who had at least two FAF images with 6 months interval were involved. The eyes with GA were grouped according to the classification of FAM Study Group (none, focal, band, patched, diffuse).

The most common FAF patterns were band and diffuse. Of the whole group, 87.9 % had band and diffuse patterns surrounding geographic atrophy. Atrophy progression rate was highest in banded pattern. Twenty six of the cases (34.7 %) had reticular pseudodrusen. Geographic atrophy progression rate was higher in patients with reticular pseudodrusen. Visual acuity was better in the eyes that had foveal sparing. The eyes with larger atrophic areas at first examination had higher atrophy progression rate.

In conclusion, FAF imaging is an important method for patients with GA, which might determine the risky patterns for atrophy progression. FAF imaging may be used as a guide to plan the follow up examinations.

Key Words: Age Related Macular Degeneration, Fundus Autofloresans, Geographic Atrophy, Reticular Pseudodrusen

KAYNAKLAR

AGE RELATED EYE DİSEASE STUDY RESEARCH GROUP. (1999). The Age- Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials*. **20**:573–600.

AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. (2001) A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*.,**119**:1417–36.

AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. (2001). The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *American journal of ophthalmology*.**132**:668–681.

AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY 2 (AREDS2). (2013). Research Group.Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration.*JAMA*. **309**: 2005–15.

AMANO T, NAKANISHI H, KONDO T, TANAKA T, OKA M, YAMAMOTO K. (1995) Age-related changes in cellular localization and enzymatic activities of cathepsins B, L and D in the rat trigeminal ganglion neuron. *Mech Ageing Dev*.**83**:133-41.

AMD GENE CONSORTIUM. (2013) Seven new loci associated with agerelated macular degeneration. *Nat Genet.*, **45**:433–9.

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY RETINA/VITREOUS PANEL. (2015) Preferred Practice Pattern®Guidelines. Age-Related Macular Degeneration, American Academy of Ophthalmology, San Francisco, CA, USA. http://www.aao.org/ppp.

ARNOLD JJ, SARKS SH, KILLINGSWORTH MC, SARKS JP. (1995). Reticularpseudodrusen: a risk factor in age-relatedmaculopathy. *Retina*. **15**:183–91.

BATIOGLU F, DEMIREL S, OZMERT E, OGUZ YG, OZYOL P. (2014) Autofluorescence patterns as a predictive factor for neovascularization. *Optom Vis Sci*. **91**:950-5.

BATIOGLU F, GEDIK OGUZ Y, DEMIREL S, OZMERT E. (2014) Geographic Atrophy Progression in Eyes with Age-Related Macular Degeneration: Role of Fundus Autofluorescence Patterns, Fellow Eye and Baseline Atrophy Area. *Ophthalmic Res*. **52**:53–59.

BEARELLY S, CHAU FY, KOREISHI A, STINNETT SS, IZATT JA, TOTH CA. (2009). Spectral domain optical coherence tomography imaging of geographic atrophy margins.*Ophthalmology*. **116**:1762–1769.

BEARELLY S, COUSINS SW. (2010) Fundus autofluorescence imaging in age-related macular degeneration and geographic atrophy. *Advances in experimental medicine and biology.***664**:395–402.

BEARELLY S, KHANIFAR AA, LEDERER DE, LEE JJ, GHODASRA JH, STINNETT SS, COUSINS SW. (2011).Use of fundus autofluorescence images to predict geographic atrophy progression.*Retina.***31**:81-6.

BHUTTO I, LUTTY G.(2012). Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/ Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Asp Med.***33**:295–317.

BINDEWALD A, BIRD AC, DANDEKAR SS, DOLAR-SZCZASNY J, DREYHAUPT J, FITZKE FW, EINBOCK W, HOLZ FG, JORZIK JJ, KEILHAUER C, LOIS N, MLYNSKI J, PAULEIKHOFF

D, STRAURENGHI G, WOLF S. (2005). Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.***46**:3309-14

BINDEWALD A, SCHMITZ-VALCKENBERG S, JORZIK JJ, DOLAR-SZCZASNY J, SIEBER H, KEILHAUER C, WEINBERGER AW, DITHMAR S, PAULEIKHOFF D, MANSMANN U, WOLF S, HOLZ FG. (2005) Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.***89**:874-8.

BINDEWALD-WITTICH A, HAN M, SCHMITZ-VALCKENBERG S, SNYDER SR, GIESE G, BILLE JF, HOLZ FG. (2006). Two-photon-excited fluorescence imaging of human RPE cells with a femtosecond Ti:Sapphire laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci.***47**:4553–4557.

BIRD AC, BRESSLER NM, BRESSLER SB, CHISHOLM IH, COSCAS G, DAVIS MD, JONG PTVM, KLAVER CCW, KLEIN BEK, KLEIN R, MITCHELL P, SARKS JP, SARKS SH, SOUBRANE G, TAYLOR HR, VINGERLING JR. (1995). An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration.*Surv Ophthalmol*.**39**: 367–74.

BLACK JR, CLARK SJ. (2016) Age-related macular degeneration: genome-wide association studies to translation. *Genet Med.***18**:283-9.

BONE RA, LANDRUM JT, CAINS A.(1992). Optical density spectra of the macular pigment in vivo and in vitro.Vision Res.**32**:105-10.

BOTTONI FG, AANDEKERK AL, DEUTMAN AF. (1994). Clinical application of digital indocyanine green videoangiography in senile macular degeneration.*Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*.**232**:458–468.

BOURNE RR, STEVENS GA, WHITE RA, SMITH JL, FLAXMAN SR, PRICE H, JONAS JB, KEEFFE J, LEASHER J, NAIDOO K, PESUDOVS K, RESNIKOFF S, TAYLOR HR. (2013). Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.***1:** 339–49.

BRADER HS, YING GS, MARTIN ER, MAGUIRE MG. (2011) New grading criteria allow for earlier detection of geographic atrophy in clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci.***52**:9218–9225.

BRAR M, KOZAK I, CHENG L, BARTSCH DU, YUSON R, NIGAM N, OSTER SF, MOJANA F, FREEMAN WR.(2009) Correlation between spectral domain optical coherence tomography and fundus autofluorescence at the margins of geographic atrophy.*Am J Ophthalmol*.**148**:439–444.

CACHULO L, SILVA R, FONSECA P, PIRES I, CARVAJAL-GONZALES S, BERNARDES R, CUNHA-VAZ JG.(2011) Early markers of choroidal neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral exudative age-related macular degeneration.*Ophthalmologica*. **225**:144-9.

CHEN SF, CHANG Y, WU JC. (2001). The spatial distribution of macular pigment in humans.Curr Eye Res.**23**:422-34.

COMPLICATIONS OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION PREVENTION TRIAL STUDY GROUP. (2004) The complications of age-related macular degeneration prevention trial (CAPT): rationale, design and methodology. *Clin Trials.***1**: 91-107.

CURCIO CA, MESSINGER JD, SLOAN KR, MCGWIN G, MEDEIROS NE, SPAIDE RF. (2013). Subretinaldrusenoid deposits in non-neovascular age-related macular degeneration. *Retina.***33**:265-276.

DANIS RP, DOMALPALLY A, CHEW EY, CLEMONS TE, ARMSTRONG J, SANGIOVANNI JP, FERRIS FL 3rd; AREDS2 STUDY GROUP. (2013) Methods and reproducibility of grading optimized digital color fundus photographs in the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2 Report Number 2). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. **54**:4548–4554.

DAVIS MD, GANGNON RE, LEE LY, HUBBARD LD, KLEIN BE, KLEIN R, FERRIS FL, BRESSLER SB, MILTON RC; AGE -RELATED EYE DISEASE STUDY GROUP. (2005). The Age-Related Eye

Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol***123:** 1484–98.

DONATI A, CAVALLINI G, PARADISO C, VITTORINI S, POLLERA M, GORI Z, BERGAMINI E. (2001). Age-related changes in the regulation of autophagic proteolysis in rat isolated hepatocytes.J Gerontol A BiolSci Med Sci.**56**: 288-93.

ELDRED GE, KATZ ML. (1988). Fluorophores of the human retinal pigment epithelium: separation and spectral characterization. *Exp Eye Res.***47**:71–86.

ELDRED GE, LASKY MR. (1993). Retinal age-pigments generated by self-assembling lysosomotrophic detergents. *Nature* .**361**:724–726.

FEENEY L. (1973) Thephagolysosomal system of the pigment epithelium. A key to retinal disease.Invest Ophthalmol.**12**:635-8.)

FERRIS FL, DAVIS MD, CLEMONS TE, LEE LY,CHEW EY, LINDBLAD AS, MILTON RC, BRESSLER SB, KLEIN R; AGE RELATED EYE DISEASE STUDY (AREDS) RESEARCH GROUP. (2005).A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol.***123**: 1570–74.

FERRIS FL 3rd, WILKINSON CP, BIRD A, CHAKRAVARTHY U, CHEW E, CSAKY K, SADDA SR; BECKMAN INITIATIVE FOR MACULAR RESEARCH CLASSIFICATION COMMITTEE. (2013)Clinical classification of age-related macular degeneration.*Ophthalmology.***120**: 844–51.

FINGER RP, WU Z, LUU CD, KEARNEY F, AYTON LN, LUCCI LM, HUBBARD WC, HAGEMAN JL, HAGEMAN GS, GUYMER RH. (2014) Reticular pseudodrusen: a risk factor for geographic atrophy in fellow eyes of individuals with unilateral choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. **121**:1252–1256.

FINGER RP, CHONG E, MCGUINNESS MB, ROBMAN LD, AUNG KZ, GILES G, BAIRD PN, GUYMER RH. (2016) Reticular Pseudodrusen and Their Association with Age-Related Macular Degeneration: The Melbourne Collaborative Cohort Study. *Ophthalmology.***123**:599-608.

FLECKENSTEIN M, SCHMITZ-VALCKENBERG S, MARTENS C, KOSANETZKY S, BRINKMANN CK, HAGEMANN GS, HOLZ FG. (2011). Fundus autofluorescence and spectral-domain optical coherence tomography characteristics in a rapidly progressing form of geographic atrophy. Invest *Ophthalmol Vis Sci.***52**: 3761–3766.

FLECKENSTEIN M, SCHMITZ-VALCKENBERG S, ADRION C, VISVALINGAM S, GOBEL AP, MOSSNER A, von STRACHWITZ CN, MACKENSEN F, PAULEIKHOFF D, WOLF S, MANSMANN U, HOLZ FG; FAM STUDY GROUP. (2011). Progression of age-related geographic atrophy: role of the fellow eye.Invest Ophthalmol Vis Sci.**22**;52:6552-7.

FLECKENSTEIN M, SCHMITZ-VALCKENBERG S, LINDNER M, BEZATIS A, BECKER E, FIMMERS R, HOLZ FG. (2014) The "diffuse-trickling" fundus autofluorescence phenotype in geographic atrophy.*Invest Ophthalmol Vis Sci.***55**:2911–2920.

FORTE R, QUERQUES G, QUERQUES L, MASSAMBA N, LE TIEN V, SOUIED EH. (2012). Multimodal imaging of dry age-related macular degeneration. *ActaOphthalmol*. **90**:281-7.

FREUND KB, ZWEIFEL SA, ENGELBERT M. (2010). Do we need a new classification for choroidal neovascularization in agerelated macular degeneration? *Retina.***30**:1333–1349.

FRITSCHE LG[1], FARISS RN, STAMBOLIAN D, ABECASIS GR, CURCIO CA, SWAROOP A. (2014). Age-related macular degeneration: genetics and biology coming together. *Annual review of genomics and human genetics.***15**:151–171.

GASS JD, AGARWAL A, LAVINA AM, TAWANSY KA. (2003). Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina*.**23**:741–751.

GIANI A, PELLEGRINI M, CARINI E, PEROGLIO DEIRO A, BOTTONI F, STAURENGHI G. (2012). The dark atrophy with indocyanine green angiography in Stargardt disease. Invest *Ophthalmol Vis Sci*. **53**:3999–4004.

GOLD B, MERRIAM JE, ZERNANT J, HANCOX LS, TAIBER AJ, GEHRS K, CRAMER K, NEEL J, BERGERON J, BARILE GR, SMITH RT.(2006). Variation in factor B (BF) andcomplementcomponent 2 (C2) genes is associatedwithage-relatedmaculardegeneration. *Nature Genetics*. **38**:458–462.

GREGORI G, WANG F, ROSENFELD PJ, YEHOSHUA Z, GREGORI NZ, LUJAN BJ, PULIAFITO CA, FEUER WJ. (2011). Spectral domain optical coherence tomography imaging of drusen in nonexudative age-related macular degeneration.*Ophthalmology*. **118**:1373–9.

HAINES JL, HAUSER MA, SCHMIDT S, SCOTT WK, OLSON LM, GALLINS P, SPENCER KL, KWAN SY, NOUREDDINE M, GILBERT JR, SCHNETZ-BOUTAUD N, AGARWAL A, POSTEL EA, PERICAK-VANCE MA. (2005). Complementfactor H variantincreasesthe risk of age-relatedmaculardegeneration. *Science*.**308**:419–421.

HOGG RE, SILVA R, STAURENGHI G, MURPHY G, SANTOS AR, ROSINA C, CHAKRAVARTHY U. (2014). Clinical characteristics of reticular pseudodrusen in the fellow eye of patients with unilateral neovascular age-related macular degeneration.Ophthalmology. **121**:1748-55.

HOLOPAINEN JM, SAARIKOSKI J, KINNUNEN PK, JARVELA I. (2001). Elevated lysosomal pH in neuronal ceroidlipofuscinoses (NCLs).*Eur J Biochem*. **268**:5851-6.

HOLZ FG, BELLMAN C, STAUDT S, SCHUTT F, VOLCKER HE. (2001). Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration.*Invest Ophthalmol Vis Sci*. **42**:1051-1056.

HOLZ FG, BINDEWALD-WITTICH A, FLECKENSTEIN M, DREYHAUPT J, SCHOLL HP, SCHMITZ-VALCKENBERG S; FAM-STUDY GROUP. (2007). Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*.**143**:463-472.

HOLZ FG, STRAUSS EC, SCHMIT VALCKENBERG S, van LOOKEREN CAMPAGNE M. (2014). Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*.**121**:1079-1091.

JUNG JJ, CHEN CY, MREJEN S, GALLEGO-PINAZO R, XU L, MARSIGLIA M, BODDU S, FREUND KB. (2014). The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascularagerelated macular degeneration. American Journal of *Ophthalmology*.**158**:769–779.

KATZ ML, ELDRED GE. (1989). Retinal light damage reduces autofluorescent pigment deposition in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. **30**:37–43.

KEILHAUER CN, DELORI FC. (2006). Near-infrared autofluorescence imaging of the fundus: Visualization of ocular melanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.**47**:3556-64.

KELLNER U, KELLNER S, WEINITZ S. (2010). Fundus autofluorescence (488 NM) and near-infrared autofluorescence (787 NM) visualize different retinal pigment epithelium alterations in patients with age-related macular degeneration.Retina. **30**:6-15.

KHAN JC, THURLBY DA, SHAHID H, CLAYTON DG, YATES JR, BRADLEY M, MOORE AT, BIRD AC; GENETIC FACTORS in AMD STUDY. (2006). Genetic Factors in AMD Study. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidalneovascularisation. *Br J Ophthalmol*.**90**:75–80.

KHANIFAR AA, LEDERER DE, GHODASRA JH, STINNETT SS, LEE JJ, COUSINS SW, BEARELLY S. (2012). Comparison of color fundus photographs and fundus autofluorescence images in measuring geographic atrophy area.*Retina*.**32**:1884-91

KITAGAWA K, NISHIDA S, OGURA Y. (1989). In vivo quantitation of autofluorescence in human retinal pigment epithelium.*Ophthalmologica*. **199**:116–121.

KLEIN R, DAVIS MD, MAGLI YL, SEGAL P, KLEIN BE, HUBBARD L. (1991). The Wisconsin age-related maculopathy grading system.*Ophthalmology*.**98**:1128–1134.

KLEIN R, KLEIN BE, JENSEN SC, MEUER SM. (1997). The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*.**104**:7–21.

KLEIN R, KLEIN BE, KNUDTSON MD, WONG TY, COTCH MF, LIU K, BURKE G, SAAD MF, JACOPS DR Jr. (2006). Prevalence of age related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology*. **113**: 373–80.

KLEIN R, MEUER SM, MYERS CE, BUITENDIJK GH, ROCHTCHINA E, CHOUDHURY F, de JONG PT, McKEAN-COWDIN R, IYENGAR SK, GAO X, LEE KE, VINGERLING JR, MITCHELL P, KLAVER CC, WANG JJ, KLEIN BE. (2014). Harmonizing the classification of age-related macular degeneration in the three-continent AMD consortium. *Ophthalmic Epidemiol*.**21:** 14–23.

KNUDTSON MD, KLEIN R, KLEIN BE, LEE KE, MEUER SM, TOMANY SC.(2004).Location of lesionsassociatedwithage-relatedmaculopathyover a 10-year period: theBeaver Dam EyeStudy. *InvestOphthalmolVisSci*. **45**: 2135– 42.

KOVACH JL, SCHWARTZ SG, AGARWAL A, BRANTLEY MA, PAN SS, HAINES JL, SCOTT WK, PERICAK-VANCE MA. (2016). The Relationship Between Reticular Pseudodrusen and Severity of AMD.*Ophthalmology*. **123**:921-3.

KUMAR N, MREJEN S, FUNG AT, MARSIGLIA M, LOH BK, SPAIDE RF.(2013). Retinal pigment epithelial cell loss assessed by fundus autofluorescence imaging in neovascular age-related macular degeneration.*Ophthalmology*.**120**:334-341.

LAMBRIS JD, ADAMIS ANTHONY P. (2010). Inflammation and retinal disease: complement biology and pathology. In: ADVANCES in EXPERIMENTAL MEDICINE and BIOLOGY, vol. 703. New York, NY: Springer; pp.63–74, Print.

LIM LS, MITCHELL P, SEDDON J M, HOLZ FG, WONG TY. (2012). "Age-related macular degeneration," e LANCET, vol. 379, no. 9827, pp. 1728–1738.

LINDNER M, KOSANETZKY S, PFAU M, NADAL J, GORDT LA, SCHMITZ-VALCKENBERG S, SCHMID M, HOLZ FG, FLECKENSTEIN M; FAM-STUDY GROUP. (2018). Local Progression Kinetics of Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration Are Associated With Atrophy Border Morphology.Invest Ophthalmol Vis Sci.**59**: 12-18.

LIU J, ITAGAKI Y, BEN-SHABAT S, NAKANISHI K, SPARROW JR. (2000). The biosynthesis of A2E, a fluorophore of aging retina, involves the formation of the precursor, A2-PE, in the photoreceptor outer segment membrane. *J Biol Chem*. **275**:29354–29360.

LOIS N, OWENS SL, COCO R, HOPKINS J, FITZKE FW, BIRD AC. (2002). Fundus autofluorescence in patients with age-related macular degeneration and high risk of visual loss.*Am J Ophthalmol*.**133**:341-9.

MACHEMER R, NORTON EW, GASS JD, CHOROMOKOS E. (1970). Pseudofluorescence-a problem in interpretation of fluorescein angiograms. Am J Ophthalmol.**70**:1–10.

MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP. (1991). Laser photocoagulation of subfovealneovascular lesions in age-related macular degeneration.Results of a randomized clinical trial.*Archives of Ophthalmology.***109**:1220–1231.

MARMORSTEIN AD, MARMORSTEIN LY, SAKAGUCHI H, HOLLYFIELD JG. (2002). Spectral profiling of autofluorescence associated with lipofuscin, Bruch's membrane, and sub-RPE deposits in normal and AMD eyes. Invest *Ophthalmol Vis Sci*. **43**:2435–2441.

MAUSCHITZ MM, FONSECA S, CHANG P, GOBEL AP, FLECKENSTEIN M, JAFFE GJ, HOLZ FG, SCHMITZ-VALCKENBERG S; GAP STUDY GROUP. (2012). Topography of geographic atrophy in age-related macular degeneration.Invest Ophthalmol Vis Sci.**26**;53:4932-9.

MOKWA NF,RISTAU T, KEANE PA, KIRCHHOF B, SADDA SR, LIAKOPOULOS S. (2013). Grading of age-related macular degeneration: comparison between color fundus photography, fluorescein angiography, and spectral domain optical coherence tomography. *J Ophthalmol*. **2013**: 385915.

MOUSSA K, LEE JY, STINNETT SS, JAFFE GJ. (2013). Spectral domain optical coherence tomography-determined morphologic predictors of age-related macular degeneration-associated geographic atrophy progression.*Retina*. **33**: 1590–1599.

NANDAKUMAR N, BUZNEY S, WEITER JJ. (2012).Lipofuscin and the principles of fundusautofluorescence: a review.*SeminOphthalmol.* 27:197-201.

NAYSAN J, JUNG JJ, DANSINGANI KK, BALARATNASINGAM C, FREUND KB. (2016). Type 2 (subretinal) neovascularization in age-related macular degeneration associated with pure reticular pseudodrusen phenotype. *Retina*. **36**:449-457.

O'GORMAN S, FLAHERTY WA, FISHMAN GA, BERSON EL. (1988). Histopathologic findings in Best's vitelliform macular dystrophy.*Arch Ophthalmol.***106**:1261–1268.

RAMSEY DJ, SUNNESS JS, MALVIYA P, APPLEGATE C, HAGER GD, HANDA JT. (2014). Automated image alignment and segmentation to follow progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina.***34**:1296–1307.

RAYCHAUDHURI S, IARTCHOUK O, CHIN K, TAN PL, TAI AK, RIPKE S, GOWRISANKAR S, VEMURI S, MONTGOMERY K, YU Y, REYNOLDS R, ZACK DJ, CAMPOCHIARO B, CAMPOCHIARO P, KATSANIS N, DALY MJ, SEDDON JM. (2011). A rare penetrant mutation in CFH confers high risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet*. **43**:1232–6.

RIVERA A, FISHER SA, FRITSCHE LG, KEILHAUER CN, LICHTNER P, MEITINGER T, WEBER BH. (2005). Hypothetical LOC387715 is a secondmajorsusceptibility gene foragerelatedmaculardegeneration, contributingindependently of complementfactor H todisease risk. *Hum MolGenet*. **14**:3227–3236.

ROTHENBUEHLER SP, WOLF-SCHNURRBUSCH UE, WOLF S. (2011). Macular pigment density at the site of altered fundus autofluorescence.Graefes*Arch Clin Exp Ophthalmol*. **249**:499-504.

RUDNICKA AR, JARRAR Z, WORMALD R, COOK DG, FLETCHER A, OWEN CG. (2012). Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology*. **119**:571–580.

RUDNICKA AR, KAPETANAKİS VV, JARRAR Z, WATHERN AK, WORMALD R, FLETCHER AE, COOK DG, OWEN CG. (2015). Incidence of Late-Stage Age-Related Macular Degeneration in American Whites: Systematic Review and Meta-analysis. *American journal of ophthalmology.***160**:85– 93. e83.

SARKS JP, SARKS SH, KILLINGWORTH MC. (1988). Evolution of geographicatrophy of theretinal pigment epithelium. *Eye (Lond)*. **2** : 552-77.

SCHMIDT-ERFURTH U, KLIMSCHA S, WALDSTEIN SM, BOGUNOVIC H. (2017). A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration.*Eye (Lond)* .**31:** 26–44.

SCHMITZ-VALCKENBERG S, BULTMANN S, DREYHAUPT J, BINDEWALD A, HOLZ FG, ROHRSCHNEIDER K. (2004). Fundus autofluorescence and fundus perimetry in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration.*Invest Ophthalmol Vis Sci.***45**:4470-6.

SCHMITZ-VALCKENBERG S, BINDEWALD-WITTICH A, DOLAR-SZCZASNY J, DREYHAUPT J, WOLF S, SCHOLL HP, HOLZ FG. THE FAM-STUDY GROUP. (2006). Correlation between the area of increased autofluorescence surrounding geographic atrophy and disease progression in patients with AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.***47**:2648 –2654.

SCHMITZ-VALCKENBERG S, HOLZ FG, BIRD AC, SPAIDE RF. (2008). Fundus autofluorescence imaging: Review and perspectives. *Retina*. **28**:385-409.

SCHMITZ-VALCKENBERG S, FLECKENSTEIN M, GOBEL AP, HOHMAN TC, HOLZ FG. (2011). Optical coherence tomography and autofluorescence findings in areas with geographic atrophy due to age-related macular degeneration.*Invest Ophthalmol Vis Sci*. **52**:1–6.

SCHMITZ-VALCKENBERG S, ALTEN F, STEINBERG JS, JAFFE GJ, FLECKENSTEIN M, MUKESH BN, HOHMAN TC, HOLZ FG; GEOGRAPHIC ATROPHY PROGRESSION (GAP) STUDY GROUP. (2011).Reticular drusen associated with geographic atrophy in age-related macular degeneration.Invest Ophthalmol Vis Sci. **52**:5009-15.

SCHMITZ-VALCKENBERG S, SAHEL JA, DANIS R, FLECKENSTEIN M, JAFFE GJ, WOLF S, PRUENTE C, HOLZ FG. (2016). Natural history of geographic atrophy progression secondary to age related macular degeneration (Geographic Atrophy Progression Study). *Ophthalmology*. **123**:361-368.

SCHOLL HP, BELLMANN C, DANDEKAR SS, BIRD AC, FITZKE FW. (2004).Photopic and scotopic fine matrix mapping of retinal areas of increased fundus autofluorescence in patients with age-related maculopathy.*Invest Ophthalmol Vis Sci.***45**:574-83

SEDDON JM, AJANI UA, MITCHELL BD. (1997) Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol*.**123**:199–206.

SIVAPRASAD S, BIRD A, NITIAHPAPAND R, NICHOLSON L, HYKIN P, CHATZIRALLI I[4]; MOORFIELDS UCL AMD CONSORTIUM. (2016). Perspectives on reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration.*SurvOphthalmol*. **61**:521-537.

SOBRIN L, RIPKE S, YU Y, FAGERNESS J, BHANGALE TR, TAN PL, SOUIED EH, BUITENDIJK GH, MERRIAM JE, RICHARDSON AJ, RAYCHAUDHURI S, REYNOLDS R, CHIN KA, LEE AY, LEVEZIEL N, ZACK DJ, CAMPOCHIARO P, SMITH RT, BARILE GR, HOGG RE, CHAKRAVARTHY U, BEHRENS TW, UITTERLINDEN AG, van DUIJN CM, VINGERLING JR, BRANTLEY MA Jr, BAIRD PN, KLAVER CC, ALLIKMETS R, KATSANIS N, GRAHAM RR, IOANNIDIS JP, DALY MJ, SEDDON JM. (2012). Heritability and genome-wide association study to assess genetic differences between advanced age-related macular degeneration subtypes. *Ophthalmology*.**119**:1874–85.

STAURENGHI G, SADDA S, CHAKRAVARTHY U, SPAIDE RF. (2014). Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN*OCT consensus. *Ophthalmology*. **121**:1572–1578.

STEINBERG JS, AUGE J, JAFFE GJ, FLECKENSTEIN M, HOLZ FG, SCHMITZ-VALCKENBERG S; GAP STUDY GROUP. (2013). Longitudinal analysis of reticular drusen associated with geographic atrophy in age-related macular degeneration.*InvestOphthalmol Vis Sci.***54**:4054-60.

STEINMETZ RL, GARNER A, MAGUIRE JI, BIRD AC.(1991). Histopathology of incipient fundus flavimaculatus.*Ophthalmology*. **98**:953–956.

STRAUSS O. (2005). The retinal pigment epithelium in visual function.*Physiol Rev.* **85**:845–81.

STROIKIN Y, DALEN H, LOOF S, TERMAN A. (2004). Inhibition of autophagy with 3-methyladenine results in impaired turnover of lysosomes and accumulation of lipofuscin-like material. *Eur J Cell Biol.* **83**:583-90.

SULL AC, VUONG LN, SRINIVASAN VJ, WITKIN AJ, WOJTKOWSKI M, FUJIMOTO JG, DUKER JS. (2008). The evolution of spectral-domain optical coherence tomography. Retina Today. [Electronic Journal] May-Jun:39–44. http://retinatoday.com/pdfs/0508_09.pdf

SUNNESS JS, GONZALEZ-BARON J, APPLEGATE CA, BRESSLER NM, TIAN Y,HAWKINS B, BARRON Y, BERGMAN A. (1996) Enlargement of atrophy and visual acuity loss in geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology.***106**:1768-177

SUNNESS JS. (1999) The natural history of geographic atrophy, the advanced atrophic form of age-related macular degeneration.*Mol Vis.***5**:25.

SUNNESS JS, BRESSLER NM, TIAN Y, ALEXANDER J, APPLEGATE CA. (1999). Measuring geographic atrophy in advanced age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. **40**:1761–1769.

SUNNESS JS, MARGALIT E, SRIKUMARAN D, APPLEGATE CA, TIAN Y, PERRY D, HAWKINS BS, BRESSLER NM. (2007). The long-term natural history of geographic atrophy from age-related macular degeneration: enlargement of atrophy and implications for interventional clinical trials. *Ophthalmology*. **114**:271–277.

SUNNESS JS, RUBIN GS, BROMAN A, APPLEGATE CA, BRESSLER NM, HAWKINS BS. (2008). Low luminance visual dysfunction as a predictor of subsequent visual acuity loss from geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. **115**:1480-8.

TALKS SJ, AFTAB AM, ASHFAQ I, SOOMRO T. (2017) The role of new imaging methods in managing age-related macular degeneration.*Asia-Pac J Ophthalmol*.**6**:498-507.

TERMAN A, DALEN H, EATON JW, NEUZIL J, BRUNK UT. (2003). Mitochondrial recycling and aging of cardiac myocytes: the role of autophagocytosis.ExpGerontol. **38**:863-76.

UEDA-ARAKAWA N, OOTO S, TSUJIKAWA A, YAMASHIRO K, OISHI A, YOSHIMURA N. (2013)Sensitivity and specificity of detecting reticular pseudodrusen in multimodal imaging in Japanese patients.Retina. **33**:490-7.

VIDINOVA CN, GOUGUCHKOVA PT, VIDINOV KN. (2013). Fundus autofluorescence in dry AMD-impact on disease progression.*KlinMonhiAugenheilkd*. **230**:1135-1141.

VON RUCKMANN A, FITZKE FW, BIRD AC. (1995). Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope.*Br J Ophthalmol*.**79**:407-12.

VON RUCKMANN A, FITZKE FW, BIRD AC. (1997). Fundus autofluorescence in age-related macular disease imaged with a laser scanning ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. **38**:478-86.

VON RUCKMANN A, SCHMIDT KG, FITZKE FW, BIRD AC, JACOBI KW. (1998). Dynamics of accumulation and degradation of lipofuscin in retinal pigment epithelium in senile macular degeneration.*KlinMonblAugenheilkd.***213**:32-7.

WONG WL, SU X, LI X, CHEUNG CM, KLEIN R, CHENG CY, WONG TY. (2014). Global prevelance of age related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. **2**:106-16.

WONG CW, YANAGI Y, LEE WK, OGURA Y, YEO I, WONG TY, CHEUNG CMG. (2016). Age-related macular degeneration and polypoidalchoroidalvasculopathy in Asians.*ProgRetin Eye Res*. **53**: 107–39.

XU L, BLONSKA AM, PUMARIEGA NM, BEARELLY S, SOHRAB MA, HAGEMAN GS, SMITH RT. (2013). Reticular macular disease is associated with multilobular geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina*. **33**:1850-62.

YAMAGISHI T, KOIZUMI H, YAMAZAKI T, KINOSHITA S. (2012). Fundus autofluorescence in polypoidalchoroidalvasculopathy.*Ophthalmology.***119**:1650-7.

YANG P, BACIU P, KERRIGAN BC, ETHERIDGE M, SUNG E, TOIMIL BA, BERCHUCK JE, JAFFE GJ. (2014). Retinal pigment epithelial cell death by the alternative complement cascade: role of membrane regulatory proteins, calcium, PKC, and oxidative stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci.***55**:3012–3021.

ZHOU Q, DANIEL E, MAGUIRE MG, GRUNWALD JE, MARTIN ER, MARTIN DF, YING GS; COMPARISON OF AGE RELATED MACULAR DEGENERATION TREATMENT TRIALS RESEARCH GROUP. (2016).Pseudodrusen and incidence of late age-related macular degeneration in fellow eyes in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trials.*Ophthalmology*. **123**:1530-1540.