

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA FUNDUS**  
**OTOFLÖRESANS GÖRÜNTÜLEMENİN TAKİPTEKİ ÖNEMİ**

**Dr. Pınar BİNGÖL KIZILTUNÇ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Figen BATIOĞLU**

**ANKARA**  
**2014**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA FUNDUS**  
**OTOFLÖRESANS GÖRÜNTÜLEMENİN TAKİPTEKİ ÖNEMİ**

**Dr. Pınar BİNGÖL KIZILTUNÇ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Figen BATIOĞLU**

**ANKARA**  
**2014**

## KABUL ve ONAY

*(Faint, stylized watermark text, possibly reading 'KABUL ve ONAY')*

## ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimimde gerek eğitim sürecimde gerekse tezimin hazırlanması aşamasında her türlü desteği veren, bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Figen Batiođlu'na,

Asistanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Ayfer Kanpolat, Prof. Dr. Teksin Eryılmaz, Prof. Dr. Kudret Dürük, Prof. Dr. Emin Özmert, Prof. Dr. Kaan Gündüz, Prof. Dr. Huban Atilla, Prof. Dr. Oya Tekeli, Prof. Dr. Ömür Gündüz, Prof. Dr. Banu Hoşal, Doç. Dr. Nilüfer Yalçındağ ve Uzm. Dr. Sibel Demirel'e,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz sekreter, hemşire ve personeline,

Hayatımın her aşamasında karşılıksız sevgi ve desteğini esirgemeyen annem, babam ve ablama, sevgisi ve desteği ile hep yanımda olan eşim Emrullah ve biricik oğlum Yiğit' e çok teşekkür ederim.

Dr. Pınar Bingöl Kızıltunç

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KABUL ve ONAY .....	i
ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Otoflorekans .....	3
2.2. Retina Pigment Epiteli Floroforları .....	3
2.2.1. Lipofusin .....	3
2.2.1.1. Lipofusin İçeriği .....	4
2.2.1.2. A2E ve Lipofusin .....	4
2.2.1.3. Lipofusin Birikim Mekanizmaları .....	5
2.2.1.4. Retina Pigment Epiteli Hücrelerinde Lipofusin Oluşumu .....	6
2.2.1.5. Lipofusin ve Dalga Spektrumu .....	8
2.2.2. Melanin Pigmenti .....	8
2.2.3. Melanolipofusin .....	9
2.3. Fundus Otoflorekans Görüntüleme.....	9
2.3.1. Dalga Boyuna Göre Otoflorekans Görüntüleme Yöntemleri .....	9
2.3.1.1. Kısa Dalga Boyu Otoflorekans .....	10
2.3.1.2. Kızılötesi Otoflorekans .....	11
2.3.2. Fundus Otoflorekans ve Kullanılan Cihazlar.....	11
2.3.2.1. Fundus Spektrofotometri.....	11

2.3.2.2. Konfokal Tarayıcı Laser Oftalmoskopi .....	12
2.3.2.3. Modifiye Fundus Kamera .....	12
2.3.3. Sağlıklı Retinada Fundus Otoflöresans Bulguları .....	13
2.3.3.1. Sağlıklı Retina ve Kısa Dalga Boyu Otoflöresans .....	13
2.3.3.2. Sağlıklı Retina ve Kızılötesi Otoflöresans.....	13
2.3.4. Kısa Dalga Boyu Otoflöresansta Sinyal Değişikliği Nedenleri .....	14
2.3.5. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ve Fundus Otoflöresans Görüntüleme .....	17
2.3.5.1. Erken Evre Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ve Fundus Otoflöresans.....	18
2.3.5.1.1. Retina Pigment Epiteli Değişiklikleri.....	19
2.3.5.1.2. Drusen .....	19
2.3.5.2. Geç Evre Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ve Fundus Otoflöresans.....	23
2.3.5.2.1. Geografik (Areolar) Atrofi.....	23
2.3.5.2.2. Yaş (Neovasküler, Eksudatif) Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu .....	26
2.3.5.2.2.1. Koroidal Neovasküler Membran .....	26
2.3.5.2.2.2. Retina Pigment Epiteli Dekolmanı .....	28
2.3.5.2.2.3. Retina Pigment Epiteli Yırtığı .....	28
2.3.5.2.2.4. Retinal Anjiomatöz Proliferasyon (RAP).....	29
2.3.5.2.2.5. Polipoidal Koroidal Vaskülopati (PKV) .....	29
2.3.5.2.2.6. Diskiform Skar.....	30
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>31</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>34</b>
4.1. Erken Evre Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu .....	34
4.2. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu.....	40
4.3. Geografik Atrofi.....	47
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>53</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>64</b>

6.1. Erken Evre Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu .....	64
6.2. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu.....	64
6.3. Geografik Atrofi.....	65
<b>ÖZET .....</b>	<b>66</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>68</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>70</b>



## **SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ**

<b>RPE</b>	: Retina Pigment Epiteli
<b>FOF</b>	: Fundus Otoflorekans
<b>SW-AF</b>	: Short Wave Autofluorescence
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>YBMD</b>	: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu
<b>FAM</b>	: Fundus Autofluorescence in Age-Related Macular Degeneration
<b>PAS</b>	: Peryodik Asit Schiff
<b>µm</b>	: Mikrometre
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>FFA</b>	: Fundus Flöresein Anjiografi
<b>NIR-AF</b>	: Near Infrared Autofluorescence
<b>İSYA</b>	: İndosiyenin Yeşil Anjiografi
<b>cSLO</b>	: Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy
<b>HRA</b>	: Heidelberg Retina Anjiografisi
<b>RcSLO</b>	: Rodenstock cSLO
<b>ZcSLO</b>	: Zeiss cSLO
<b>PED</b>	: Pigment Epitel Dekolmanı
<b>OKT</b>	: Optik Koherens Tomografi
<b>KNVM</b>	: Koroidal Neovasküler Membran
<b>TAP</b>	: The Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy
<b>RAP</b>	: Retinal Anjiomatöz Proliferasyon
<b>PKV</b>	: Polipoidal Koroidal Vaskülopati

<b>GK</b>	: Görme Keskinliği
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences
<b>Anti-VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü İnhibitörü
<b>FDT</b>	: Fotodinamik Tedavi
<b>CATT</b>	: The Comparisons of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trial
<b>FAF</b>	: Fundus Autofluorescence
<b>AMD</b>	: Age Related Macular Degeneration
<b>CNVM</b>	: Choroidal Neovascular Membrane



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: A2E oluşum mekanizması .....	5
Şekil 4.1: Başlangıç atrofi alanı ile atrofi progresyon hızı arasındaki ilişki .....	51
Şekil 4.2: Başlangıç atrofi alanı ile başlangıç GK arasındaki ilişki.....	52



## RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1: Otofloresans sinyalinde azalma nedenleri .....	15
Resim 2.2: Otofloresans sinyalinde artış nedenleri .....	17
Resim 2.3: Erken evre YBMD'de FOF paternleri .....	22
Resim 2.4: Fokal plak patern .....	23
Resim 2.5: Geografik atrofi etrafında izlenen otofloresans paternleri.....	25
Resim 2.6: Klasik KNVM .....	27
Resim 2.7: Gizli KNVM .....	28
Resim 2.8: Vaskülarize PED.....	28
Resim 2.9: RPE yırtığı .....	29
Resim 2.10: Diskiform skar .....	30
Resim 4.1: Çift FOF paterni izlenen gözler .....	35
Resim 4.2: FOF görüntülemeye patern değişimi.....	36
Resim 4.3: FOF görüntülemeye patern değişimi.....	36
Resim 4.4: FOF görüntülemeye atrofi gelişimi .....	38
Resim 4.5: FOF görüntülemeye yaş tipe geçiş .....	39
Resim 4.6: Baskın klasik KNVM.....	41
Resim 4.7: Gizli KNVM .....	41
Resim 4.8: Gizli KNVM .....	42
Resim 4.9: Seröz ve vaskülarize PED .....	42
Resim 4.10: Evre 2 RAP .....	43
Resim 4.11: Polipoidal koroidal vaskülopati.....	43
Resim 4.12: Diskiform skar .....	44
Resim 4.13: RPE yırtığı .....	44
Resim 4.14: Klasik KNVM nedeniyle 4 doz anti-VEGF yapılan hasta .....	45
Resim 4.15: Gizli KNVM .....	46
Resim 4.16: Ekstrafoveal yerleşimli klasik KNVM.....	47
Resim 4.17: Geografik atrofi ile takipli hastada atrofi progresyon hızının hesaplanması .....	48

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Otoflöresans sinyalinde azalma nedenleri.....	14
Tablo 2.2: Otoflöresans sinyalinde artış nedenleri .....	16
Tablo 4.1: Erken evre YBMD'li 150 gözün FOF paternlerinin dağılımı.....	34
Tablo 4.2: Başlangıç FOF paternleri ile başlangıç GK düzeyleri arasındaki ilişki .....	35
Tablo 4.3: Çift FOF paterni izlenen 7 gözde kabul edilen FOF paternleri.....	36
Tablo 4.4: Takipler sırasında FOF paterninde değişiklik izlenen gözlerin dağılımı .....	37
Tablo 4.5: Erken evre YBMD ile takipli atrofi gelişen gözlerde paternlerin dağılımı .....	37
Tablo 4.6: Yaş tip YBMD'ye geçen gözlerde patern dağılımı .....	38
Tablo 4.7: Kuru tip YBMD'den yaş tip YBMD'ye geçen gözlerde kuru tip FOF paterni ile yaş tip klinik bulguları arasındaki ilişki .....	39
Tablo 4.8: Yaş tip YBMD'li gözlerin klinik özelliklerine göre dağılımı .....	40
Tablo 4.9: Yaş tip YBMD nedeniyle tedavi uygulanan gözlerin dağılımı .....	45
Tablo 4.10: Yaş tip YBMD'li gözlerde uygulanan tedavi yöntemleri .....	45
Tablo 4.11: Geografik atrofi etrafında izlenen paternlerin dağılımı.....	47
Tablo 4.12: Atrofi progresyon hızı ve atrofi etrafında izlenen patern ilişkisi .....	48
Tablo 4.13: Geografi atrofiye retiküler patern eşlik eden gözlerin dağılımı .....	49
Tablo 4.14: Retiküler patern varlığı ile atrofi progresyon hızı ilişkisi.....	49
Tablo 4.15: Geografik atrofili gözlerde diğer gözün durumu .....	50
Tablo 4.16: Diğer gözün durumu ile atrofi progresyon hızı ilişkisi .....	50
Tablo 4.17: Foveal korunmuşluk (sparing) ile GK ilişkisi.....	51
Tablo 4.18: Geografik atrofi etrafında izlenen paternler ile foveal korunmuşluk (sparing) varlığı arasındaki ilişki .....	52

## 1. GİRİŞ

Retina pigment epiteli (RPE) ve duyu retina altında biriken floroforların oluşturduğu otoflöresansın görüntülenmesi gerek sağlıklı retina gerekse patolojik durumların değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. Lipofusin, melanin, melanolipofusin başlıca floroforlar olup, lipofusin birikimi yaşlanma sürecinde fizyolojik olarak veya birçok göz hastalığında izlenebilir.

Retina pigment epiteli hücreleri oldukça aktif hücreler olup, özellikle fotoreseptör dış segmentlerinin yenilenmesinde rol almaktadır. Fotoreseptör dış segmentlerinin metabolize edilmesi ile açığa çıkan ürünler sağlıklı retinada RPE hücrelerinin lizozomal enzimleri sayesinde temizlenir (1). Bu sırada açığa çıkan ve parçalanamayan komponent ise lipofusin olarak RPE hücrelerinde birikir. RPE hücrelerinde lizozomal aktivitenin bozulması, otofaji disfonksiyonu veya hücresel strese bağlı reaktif oksijen metabolitlerinin artışı gerek yaşlanma süreci gerekse patolojik durumlarda lipofusinin artmasına ve RPE hücrelerinde birikmesine neden olmaktadır (2-4).

Fundus otoflöresans görüntüleme (FOF) yöntemlerinden biri olan kısa dalga boyu otoflöresansta (short wave autofluorescence / SW-AF) 488 nanometre (nm) dalga boyunda argon laser ile eksitasyon yapılmakta ve 500 nm dalga boyunda filtre kullanılarak, lipofusin başta olmak üzere 500-800 nm dalga boyunda açığa çıkan ışık değerlendirilmektedir.

Kısa dalga boyu otoflöresans görüntülemeye RPE lipofusin yoğunluğunda azalma (Geografik atrofi, herediter retina distrofileri), artmış RPE melanin içeriği (RPE hipertrofisi) ve RPE önü hücre dışı materyal, hücre veya sıvıdan emilim (makula ödemi, retina içi/altı yeni kanama, skar) varlığında otoflöresan sinyalde azalma izlenirken artmış lipofusin birikimi (geografik atrofinin dış zonu, Best Hastalığı), RPE önü veya arkasında floroforların bulunması (eski retina içi/altı kanama, retina içi sıvı), luteal pigment yokluğu (idyopatik jukstapapiller retinal telenjiyektazi), optik disk drusenleri ve artefakt varlığında artmış otoflöresans mevcuttur.

Günümüzde gelişmiş ülkelerdeki yasal körlüğün ana nedenlerinden biri olan yaşa bağlı makula dejenerasyonunun (YBMD) patogenezi tam olarak bilinmese de, hastalığın erken ve geç evrelerinde lipofusin birikiminin ve RPE hücrelerinin rol aldığı düşünülmektedir (5-7). Bu nedenle YBMD hastalığının tanı ve takibinde noninvaziv bir yöntem olan FOF görüntülemenin kullanımı günümüzde giderek yaygınlaşmaktadır.

Çalışmamızda en az 6 aylık takibi olan YBMD hastaları erken evre YBMD, yaş tip YBMD ve geografik atrofi olmak üzere 3 gruba ayrılarak, kendi içlerinde FOF bulguları açısından incelenmiştir. Erken evre YBMD'li gözlerde daha önce FAM (Fundus Autofluorescence in Age-Related Macular Degeneration) Çalışma Grubu tarafından belirlenen sınıflandırma sistemine göre FOF paternleri değerlendirilerek, takipler sırasında bu paternlerdeki değişiklikler, atrofi gelişimi ve yaş tipe geçiş için riskli paternlerin tespiti ile takip protokollerinin düzenlenmesi amaçlanmıştır (8). Çalışmada ayrıca yaş tip YBMD'de uygulanan tedavilere bağlı izlenebilecek yan etkilerin (atrofi gelişimi) takibi; geografik atrofili gözlerde atrofi alanının kantitatif olarak değerlendirilmesi, büyümenin takibi, atrofi alanı etrafındaki FOF özellikleri ile büyüme yönünden riskli gözlerin belirlenmesi, foveal korunmuşluğun tespiti ile görsel prognozun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Otoflöresans

Bazı moleküllerin belirli bir dalga boyunda ışıkla uyarılması (eksitasyon) sonucu daha uzun dalga boyunda ışık yaymasına (emisyon) flöresans denilmektedir. Herhangi bir boya verilmeksizin florofor moleküllere bağlı olarak gözdeki yapılardan flöresan ışık yayılması ise otoflöresans olarak adlandırılmaktadır. Fundus otoflöresans ise RPE hücrelerindeki lipofusin ve duyu retina altı alanda oluşan diğer floroforların oluşturduğu otoflöresansın görüntülenmesidir.

### 2.2. Retina Pigment Epiteli Floroforları

Retina pigment epitelinde bulunan floroforlar arasında; lipofusin, melanin, melanolipofusin, all trans retinal dimerleri, A2E prekürsörleri ve A2E'nin fotoizomerizasyon ve oksidasyonu ile oluşan A2E deriveleri yer almaktadır. RPE'nin ana floroforunu lipofusin oluşturmaktadır.

#### 2.2.1. Lipofusin

Lipofusin terimi lipo (yağ) ve fuscus ( karanlık, koyu renkli) terimlerinin birleşmesinden oluşmaktadır. Lipopigment, yaşlanma pigmenti, sarı-kahverengi pigment veya otoflöresan depolanma materyali olarak da adlandırılan lipofusin; retina, kalp, karaciğer, beyin ve testisler gibi metabolik olarak aktif postmitotik hücreler başta olmak üzere tüm hücrelerde birikebilir. Lipofusin birikimi sadece normal yaşlanma bulgusu olmayıp, patolojik durumlarda da izlenebilir.

Hücre içinde lipofusin birikimi esas olarak lizozomlarda izlense de vezikül, sitoplazma ve nöron perikaryonlarında da az miktarda birikim görülebilir.

### **2.2.1.1. Lipofusin İçeriği**

Lipofusin Sudan-Black ve Peryodik Asit Schiff (PAS) boyası ile histokimyasal olarak gösterilebilir (9).

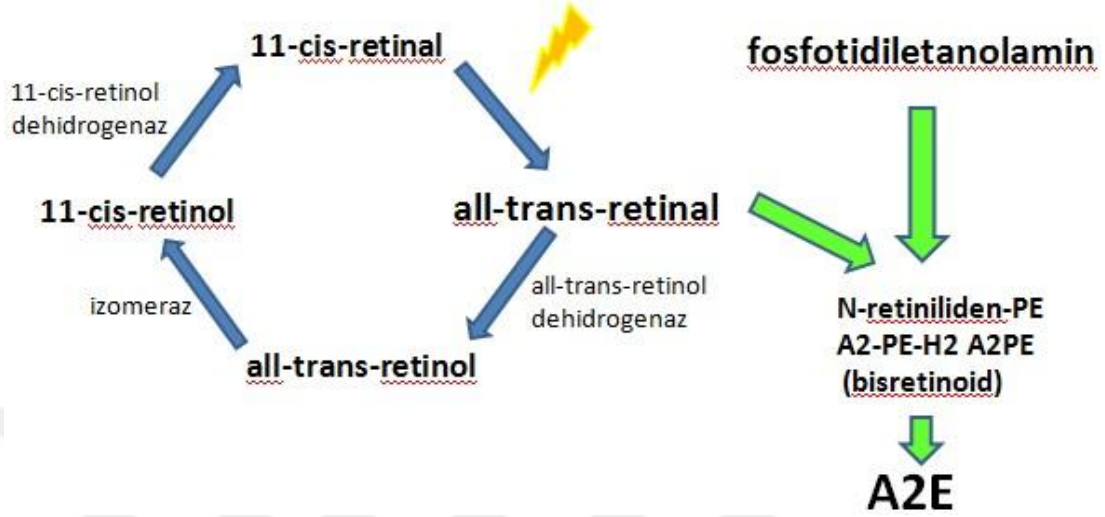
Lipofusin genel olarak okside protein, lipit, karbonhidrat ve farklı elementleri içermektedir. Lipofusin %20-50 oranında lipitlerden ve %30-70 oranında proteinlerden oluştuğu gösterilmiştir (10). Lipit içeriğinde trigliserit, kolesterol, fosfolipit ve serbest yağ asitleri bulunurken, protein ve karbonhidrat içeriği heterojenite göstermektedir. Protein içeriği olarak tanımlanabilen tek komponent amiloid  $\beta$  prekürsör proteindir (11). Ayrıca lipofusin %2 oranında demir, bakır, alüminyum, çinko, kalsiyum ve magnezyum içermektedir. Retinal spesifik lipofusin kendisine özgü bir yapısı olup, RPE'den elde edilen lipofusin komponentinin yüksek oranda peroksidasyon ve glikooksidasyon ile hasarlandığı gösterilmiştir (12).

Eldred ve Katz, Folch's ekstraksiyon yöntemi ile çözünebilir kloroform, çözünebilir metanol ve çözünemeyen fraksiyon olmak üzere lipofusin 3 farklı fraksiyonunu göstermiştir (13, 14). Farklı kromatografi yöntemleri ile bu fraksiyonların içerikleri incelenmiş ve farklı emisyon spektrumuna sahip, en az 10 farklı florofor tanımlanmıştır (15). Bu floroforlar içinde baskın olan florofor A2E'dir.

### **2.2.1.2. A2E ve Lipofusin**

Lipofusin içinde bulunan ana florofor olan A2E (N-retinil-N-retinilidini etanolamin) ilk kez Eldred ve ark. tarafından tanımlanmıştır (16). Aktive rodopsinlerden salınan bir vitamin A aldehidi olan all-trans-retinal ile fosfatidiletanolaminin fotoreseptör hücrelerinin dış segmentinde reaksiyona girmesi ile A2E prekürsörleri ve A2E oluşmaktadır (Şekil 2.1). A2E'nin normal hücre fonksiyonunu bozacak toksik özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir (17). Toksik özellikleri arasında hücre membranı hasarı, lizozomal enzim inaktivasyonu, fototoksik etki, reaktif oksijen radikali oluşumu, fagosite

edilmiş materyal yıkımının engellenmesi, RPE apoptozu ve DNA hasarı yer almaktadır.



**Şekil 2.1:** A2E oluşum mekanizması

### 2.2.1.3. Lipofusin Birikim Mekanizmaları

Lipofusin birikiminde lizozomal disfonksiyon, otofaji ve hücresel stres olmak üzere 3 farklı mekanizma yer almaktadır.

#### 1. Lizozomal Disfonksiyon:

Lizozomal enzimlerde disfonksiyona yol açan lizozomal enzim mutasyonu, pH değişikliği ve lizozomal protein bozukluğu gibi durumlarda metabolitlerin sindirilememesi nedeniyle lipofusin birikimi izlenmektedir (2, 18). Yapılan çalışmalarda normal yaşlanma sürecinde lizozomal proteinaz enzimatik aktivitesinde azalma ile lipofusin birikimi olduğu gösterilmiştir (19, 20).

#### 2. Otofaji

Otofaji, metabolitlerin lizozomlara transportu olup, lizozomlarda yıkım sonucu açığa çıkan prekürsörler tekrar hücre döngüsüne katılmaktadır. Otofajinin bozulduğu durumlarda metabolitler lizozomlara aktarılmaz veya

geç aktarıldığı için lizozomlarda parçalanamaz ve lipofusin birikimi izlenir. Stroikin ve ark. çalışmalarında 3 methyl-adenin ile fibroblastlarda otofajiyi inhibe ederek lipofusin birikiminde artış olduğunu göstermişlerdir (3). Normal yaşlanma sürecinde de otofajinin yavaşladığı gösterilmiştir (21, 22).

### 3. Hücresel Stres

Hücre fizyolojisindeki değişiklikler lipofusin birikiminde rol almaktadır. Fizyolojik süreçte mitokondrilerde ATP üretimi sırasında reaktif oksijen ürünleri oluşmakta ve oluşan bu ürünler katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi mitokondriyal ve sitozolik enzimler aracılığı ile etkisiz hale getirilmektedir. Açığa çıkan radikallerin enzim aracılığı ile etkisiz hale getirilememesi durumunda protein, lipit ve bazı makromoleküller okside olmakta ve yıkılmak üzere lizozomlara taşınmaktadır. Normal yaşlanma sürecinde ise mitokondriyal yaşlanma ile mitokondrilerde izlenen değişiklikler sonucu ATP üretiminde azalma ve serbest radikal üretiminde artış izlenmektedir (4). Hem normal yaşlanma sürecinde hem de artmış oksidatif stres durumunda hücre içi reaktif oksijen metabolitleri artarak, lizozomlar tarafından sindirilmesi gereken metabolit yükünü artırmakta ve lipofusin birikimine yol açmaktadır.

Lipofusin birikiminde bu mekanizmalardan herhangi biri tek başına etkili olabileceği gibi, normal yaşlanma sürecinde izlendiği gibi üç mekanizma aynı anda da sorumlu olabilir.

#### **2.2.1.4. Retina Pigment Epiteli Hücrelerinde Lipofusin Oluşumu**

Retina pigment epiteli hücreleri metabolik olarak oldukça aktif hücreler olup, özellikle fotoreseptör hücrelerinin dış segmentlerinin yenilenmesinde rol almaktadırlar. Bu hücreler fotoreseptör hücreleri tarafından üretilen artıkların Bruch membranının iç kısmına iletilmesini sağlar. Böylece bölünemeyen fakat metabolik olarak aktif olan tüm hücrelerde olduğu gibi

RPE hücrelerinin de sitoplazmik yenilenmeye uğradıkları düşünülmektedir (23).

Her bir RPE hücresi yaşam boyu 3 milyardan fazla fotoreseptör dış segmenti fagosite eder. Fotoreseptör dış segmentlerinin metabolize edilmesi ile açığa çıkan çoklu doymuş yağ asitleri ve görme siklusu ürünleri sağlıklı retinada, RPE hücreleri tarafından fagosite edilerek çok iyi gelişmiş fagositik lizozomal sistemleri sayesinde temizlenebilir (1). Fagositoz sırasında açığa çıkan az miktarda parçalanamayan komponent ise lizozomlarda lipofusin olarak birikir.

Retina pigment epiteli hücrelerinde lipofusin birikiminde, bu hücrelerde bulunan yaşlanmış veya hasarlanmış organellerin otofajiyile sindirimi ve özellikle fotoreseptör dış segmentlerinin RPE hücre lizozomları tarafından tam olarak parçalanamaması rol almaktadır. RPE hücrelerinin ultrastrüktürel yapısı incelendiğinde lipofusin granülü ve fagosite edilmiş dış segment varlığı gösterilmiştir (24). Ayrıca ışıkla indüklenen fotoreseptör kaybında RPE hücrelerinde lipofusin birikiminde azalma olduğu gösterilmiştir (25).

Retina pigment epiteli hücrelerinde lipofusin birikimi hücrenin santralinden bazal yüzeyine doğru 1-2 mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) çapında membranla çevrili granül şeklinde izlenmekte, yaşla beraber miktarında artış olmaktadır. Feeney-Burns ve ark. çalışmalarında RPE hücre lipofusin miktarını incelemiş, 40 yaşında bu oranı %8, 80 yaşında ise %19 olarak bulmuşlardır (26). Yaşla beraber lipofusin miktarındaki artış RPE hücre kapasitesini azaltarak metabolizmanın bozulmasına neden olmaktadır. Ex vivo ve in vivo çalışmalarda yaşla beraber lipofusin birikiminde artış olduğu, 70'li yaşlardan sonra plato çizdiği veya azaldığı gösterilmiştir (27, 28). Yetmişli yaşlardan sonraki bu azalmanın nedeninin lipofusinin ekstrasellüler alana çıkması veya melanolipofusin oluşumu olduğu düşünülmektedir.

Ex vivo çalışmalarda RPE lipofusin miktarının foveada en düşük olduğu, foveadan itibaren 10 dereceye kadar giderek arttığı ve tekrar perifere doğru

azaldığı gösterilmiştir (29). Komşu RPE hücrelerinin lipofusin miktarları farklı olabilir. Bu durum gen ekspresyonuna bağlı mozaisizm ile açıklanmaktadır (30).

Retinal lipofusin ışık etkisi nedeniyle diğer dokularda biriken lipofusinden farklı özellikler göstermektedir. Retinal lipofusin, içeriğinde bulunan fotoreseptör dış segmentleri nedeniyle retinoidler içerir (31). Ayrıca görünür ışık ve yüksek O<sub>2</sub>'ye maruz kalması nedeniyle retinal fotohasar için ideal bir özellik kazanmaktadır (32). Görünür ışığa maruz kalan RPE lipofusininde reaktif oksijen radikali olan süperoksit anyonu olduğu gösterilmiştir. Oluşan anyon miktarı, ışığın miktarına ve dalga boyuna bağlı olup, artan ışıkta ve daha kısa dalga boyunda daha fazla radikal oluşmaktadır (33). Işığa maruziyet sonrası açığa çıkan radikaller RPE'de bulunan lizozomal ve antioksidan enzimleri inaktive ederek, RPE hücre fonksiyonunu bozmaktadır.

#### **2.2.1.5. Lipofusin ve Dalga Spektrumu**

Lipofusin pigmenti ultraviyole (UV) veya mavi ışıkla uyarılınca karakteristik bir otoflöresans özellik göstermektedir. RPE lipofusini oldukça geniş ve dalga boyu bağımlı bir absorpsiyon spektrumuna sahip olup, dalga boyu arttıkça absorpsiyonda azalma izlenmektedir (34). Lipofusin için eksitasyon spektrumu 300-600 nm olup, emisyon spektrumu 480-800 nm dalga boyu aralığında yer almaktadır. Emisyon için maksimum değer 600-640 nm dalga boyunda alınır.

#### **2.2.2. Melanin Pigmenti**

Melanin pigmenti RPE ve koroidde bulunmaktadır. RPE melanin miktarı tüm ırklarda aynı iken, koroiddeki miktarı etnik farklılık göstermektedir. Melanin ışığı absorbe ederek, fotoreseptör ve RPE hücrelerini fotooksidatif hasardan korur (35).

Retina pigment epiteli hücrelerinde melanin hücre apikalinde, lipofusin ise hücre bazalinde yer almaktadır. RPE lipofusin ve melanin dağılımı arasında ters ilişki olup, lipofusin ekvatoran arka kutupa doğru artış gösterirken, melanin azalış gösterir. RPE hücrelerinin foveada daha yoğun olması nedeniyle melanin daha fazla bulunmakta ve melaninin koruyucu etkisi ile lipofusin daha az oluşmaktadır (29).

Melaninin absorpsiyon spektrumu geniş olmasına rağmen, en iyi ölçüm kızılötesi dalga boyu spektrumunda alınmaktadır. Artan dalga boyu ile melanin absorpsiyonu azalmaktadır (34). Kısa dalga boyu otoflöresansın %3-10'unu melaninin oluşturduğu düşünülmektedir (36).

### **2.2.3. Melanolipofusin**

Lipofusin melaninle birleşmesiyle heterojen yapıda melanolipofusin oluşur. Bu birikim yaşlanmış RPE hücrelerinde sık izlenir.

## **2.3. Fundus Otoflöresans Görüntüleme**

Fundus otoflöresans belirli bir dalga boyundaki ışıkla uyarılan floroforların yaydığı ışığın bariyer filtrelerden geçirilerek ölçülmesi prensibine dayanan non invaziv bir görüntüleme yöntemidir.

Fundusta otoflöresans varlığı insanda ilk kez in vivo olarak fundus flöresin anjiografi (FFA) çekimi esnasında boya enjeksiyonundan önce gösterilmiş ve pseudoflöresans olarak adlandırılmıştır (37). İlk kantitatif ölçüm ise 1989 yılında Kitagava ve ark. tarafından florofotometri kullanılarak yapılmıştır (38).

### **2.3.1. Dalga Boyuna Göre Otoflöresans Görüntüleme Yöntemleri**

Kullanılan dalga boyuna göre kısa dalga boyu otoflöresans (short wave autofluorescence / SW-AF, fundus otoflöresans, mavi ışık otoflöresans,

lipofusin otoflöresans) ve kızılötesi otoflöresans (near infrared autofluorescence / NIR-AF, melanin otoflöresans) olmak üzere 2 farklı FOF görüntüleme mevcuttur.

### **2.3.1.1. Kısa Dalga Boyu Otoflöresans**

Kısa dalga boyu otoflöresansta 488 nm dalga boyunda argon laser ile eksitasyon yapılmakta ve 500 nm dalga boyunda bariyer filtresi kullanılmaktadır. Açığa çıkan ışık 500-800 nm dalga boyunda olup, 630 nm dalga boyunda pik yapar. Retinada birçok farklı florofor bulunmasına rağmen, baskın florofor olan lipofusin 630 nm'de ışık yayması nedeniyle bu dalga boyunda pik izlenmektedir (35).

Retina pigment epiteli hücrelerinin otoflöresans özelliği dış segment yenilenmesine bağlı olup, dış segment metabolitlerinin birikimi ve temizlenmesi arasındaki dengeyle ilişkilidir. Bu denge birikim lehine bozulduğunda lipofusin miktarındaki artış ile otoflöresansta artış izlenmektedir.

Fundus otoflöresans görüntüleme ile birçok retinal hastalıkta artmış lipofusin miktarı gösterilebilmekte, lipofusin artışının hastalığın nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunun anlaşılması ise zorluk taşımaktadır.

Gençlerde lipofusin miktarı az olmasına rağmen, kısa dalga boyu otoflöresans ile elde edilen otoflöresans, 500-540 nm dalga boyunda emisyon özelliği olan farklı floroforların varlığını düşündürmektedir. Bu floroforların makula pigmentleri, iç retina tabakalarındaki flavinler, vitreustaki kollajen, hyalüronik asit ve lenste bulunan lipofusin olduğuna inanılmaktadır (39-41).

Fundus otoflöresans görüntüleme eksitasyon ve emisyon spektrumunun kristalin lens ve diğer ortam opasitelerinden etkilenmesi

nedeniyle yaşı hastalarda nükleer skleroz varlığı gibi durumlarda değerlendirme optimal düzeyde olamamaktadır.

### **2.3.1.2. Kızılötesi Otoflorekans**

Retinada ana florofor lipofusin olmasına rağmen, diğer floroforlardan da otoflorekans elde edilmektedir. Kızılötesi otoflorekans ilk kez indosiyenin yeşil anjiyografi (İSYA) uygulamasında boya enjeksiyonundan önce izlenen pseudoflorekans olarak gösterilmiştir (42).

Kızılötesi otoflorekans 787 nm dalga boyunda diod laser ile eksitasyon yapılmakta, 800 nm dalga boyunda bariyer filtresi kullanılmaktadır.

Kızılötesi otoflorekans görüntülemeye RPE atrofisi olan yerlerde azalmış sinyal varlığı, RPE hücrelerinde bulunan melaninin ana florofor olduğunu göstermektedir. Melanolipofusin, melanolizozom gibi melanin komponenti içeren ürünler de sinyal oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca RPE atrofisi olan yerlerde koroid melanininden de düşük düzeyde sinyal alınabilir.

### **2.3.2. Fundus Otoflorekans ve Kullanılan Cihazlar**

Daha net FOF görüntüsü elde edebilmek için farklı dalga boyunda uyarı veren ve farklı bariyer filtresi içeren birçok cihaz kullanılabilir. FOF görüntülemeye kullanılan sistemlerin uyarı ve bariyer filtrelerinin farklı dalga boyunda olması nedeniyle, kullanılan cihaza göre ölçülen florofor değişiklik göstermektedir (35).

#### **2.3.2.1. Fundus Spektrofotometri**

Fundus spektrofotometri ilk kez Delori ve ark. tarafından geliştirilmiş olup sadece 2 derecelik sınırlı bir retina alanı incelenebilmektedir (43). Görüntü yoğunlaştırıcı dedektör sayesinde kristalin lensin otoflorekans olan

etkisini minimize ederek net ölçüm sağlamaktadır. Bu yöntemle fundusta otoflöresansın asıl kaynağının lipofusin olduğu gösterilmiştir. Küçük bir retinal alanın incelenebilmesi yöntemin pratik kullanımını kısıtlamaktadır.

### **2.3.2.2. Konfokal Tarayıcı Laser Oftalmoskopi**

Konfokal tarayıcı laser oftalmoskopi (cSLO) ilk kez Webb ve ark. tarafından geliştirilmiş, Rückmann ve ark. tarafından ise klinik olarak kullanılmıştır (44, 45). Düşük güçte tarayıcı laser ve konfokal optik kullanarak, aynı düzlemde oluşan düşük seviyedeki reflektans ve otoflöresansın ölçümü ile arka segmentin yüksek kontrastta görüntülenmesini sağlamaktadır. cSLO ile 30 derecelik retinal alan görüntülenebilmekte, ayrıca özel lensler kullanılarak 55 derecelik geniş açı elde edilebilmektedir.

Günümüzde Heidelberg Retina Anjiyografisi (HRA; Heidelberg, Almanya), Rodenstock cSLO (RcSLO; Rodenstock, Almanya) ve Zeiss SM 30-4024 (ZcSLO, Zeiss, Almanya) olmak üzere 3 farklı cSLO mevcuttur. Heidelberg Retina Anjiyografi sistemleri klasik HRA, HRA<sub>2</sub> ve Spektralis HRA'yı içermektedir.

Üç sistemde de 488 nm dalga boyunda eksitasyon yapılmakta, HRA'da 500 nm dalga boyunda, RcSLO' da 515 nm'den ve ZcSLO'da ise 521 nm'den daha yüksek dalga boyunda bariyer filtresi kullanılmaktadır.

Bellmann ve ark. çalışmalarında 3 sistemi birbiri ile karşılaştırmış, klasik HRA ve ZcSLO ile RcSLO'ya göre daha yüksek kontrast ve parlaklıkta görüntü elde etmişlerdir (46).

### **2.3.2.3. Modifiye Fundus Kamera**

Konfokal tarayıcı laser oftalmoskopiden farklı olarak, fundus kamera ile tek bir flaş kullanılarak retinal alanın tamamı aynı anda görüntülenmektedir. Konfokal optik içermemesi nedeniyle ön ve arka segmentteki tüm dokulardan

flöresans elde edilir. cSLO'da olduğu gibi 488 nm dalga boyunda eksitasyon yapılmaktadır. Bu dalga boyunda özellikle yaşlı hastalarda lens opasitesi varlığında kristalin lensten de flöresans elde edilmektedir.

### **2.3.3. Sağlıklı Retinada Fundus Otoflöresans Bulguları**

#### **2.3.3.1. Sağlıklı Retina ve Kısa Dalga Boyu Otoflöresans**

Sağlıklı bir retinada izlenen diffüz otoflöresans foveadan itibaren 5-15 derece arasında en yoğundur.

Optik sinir başında RPE bulunmamasına bağlı otoflöresansa yol açacak floroforların yokluğu nedeniyle, retinal damarlarda ise kanın altta bulunan RPE'yi bloke etmesi ve ışığı absorbe etmesi nedeniyle bu alanlarda otoflöresans elde edilmez.

Kısa dalga boyu otoflöresansta kullanılan 488 nm dalga boyundaki mavi ışık başta lutein ve zeaksantin olmak üzere makula pigmentleri tarafından da absorbe edilmektedir (47, 48). Bu pigmentlerin makula santralinde en fazla olması nedeniyle, santral makula hipootoflöresan izlenir. Ayrıca foveada yoğun miktarda bulunan melanin nedeniyle hem ışık absorbe edilmekte hem de daha az lipofusin oluşmakta, böylece çevre retinaya göre daha hipootoflöresan izlenmektedir (49).

#### **2.3.3.2. Sağlıklı Retina ve Kızılötesi Otoflöresans**

Kızılötesi otoflöresansta optik disk ve retina damarlarından otoflöresans elde edilmez. Sinyal yoğunluğu foveada melanin pigmenti nedeniyle en yüksek düzeyde olup, arka kutuba göre midperiferde azalmakta ve midperiferden periferik retinaya kadar aynı kalmaktadır. Sağlıklı gözlerin %5'inde geniş koroid damarları izlenebilir.

Yaşlanmayla beraber RPE melanini melanolipofusin ve melanolizozoma dönüşürken, melanin üretimi de devam eder (26). Bu nedenle sağlıklı gözlerde farklı sinyal yoğunluğu izlenebilir. Yaşlanmayla beraber foveal – perifoveal sinyal oranında azalma olduğu gösterilmiştir (50).

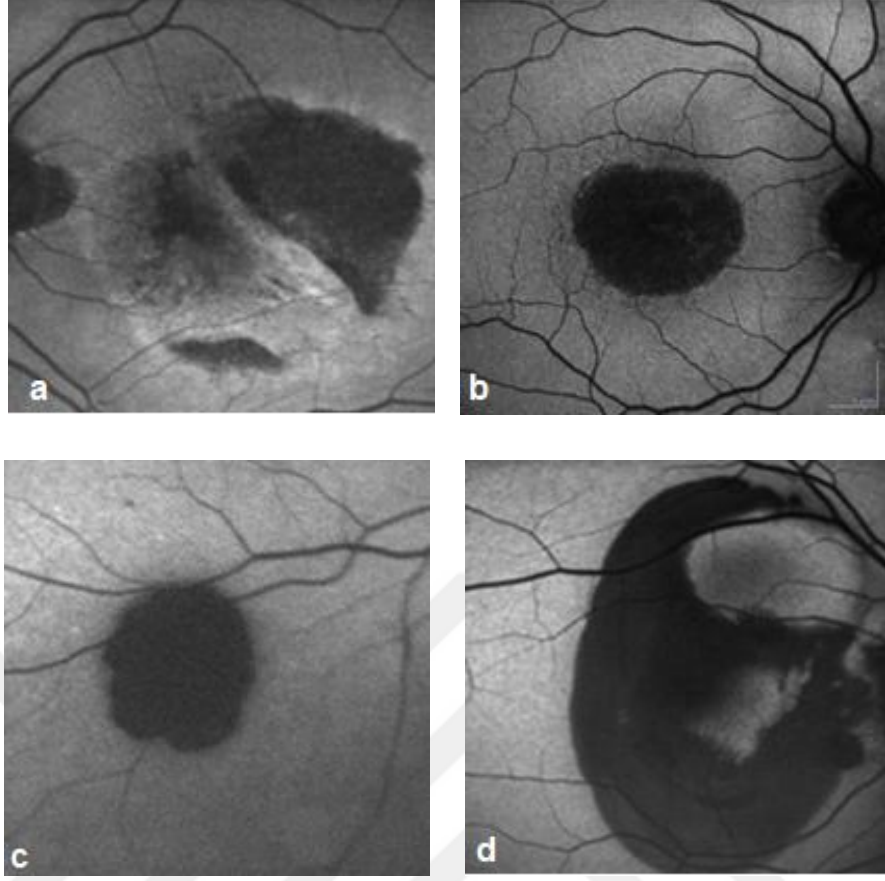
#### **2.3.4. Kısa Dalga Boyu Otoflöresansta Sinyal Değişikliği Nedenleri**

Kısa dalga boyu otoflöresansta sinyal değişikliği nedenleri Tablo 2.1 ve 2.2'de gösterilmektedir (51).

**Tablo 2.1: Otoflöresans sinyalinde azalma nedenleri**

<p><b>RPE Lipofusin Yoğunluğunda Azalma</b></p> <p>RPE atrofi (Geografik atrofi) Hereditör retina distrofileri ( RPE65 mutasyonu)</p> <p><b>Artmış RPE Melanin İçeriği</b></p> <p>RPE hipertrofi</p> <p><b>RPE Önü Hücre Dışı Materyal, Hücre veya Sıvıdan Emilim</b></p> <p>Retina içi sıvı (Makula ödemi) Taze retina içi veya retina altı kanama Melanin içeren hücrelerin migrasyonu Kristalin drusen veya diğer kristal benzeri birikimler Luteal pigment Fibrozis, skar dokusu Ortam opasiteleri</p>
--

Otoflöresans sinyalinde azalma nedenleri Resim 2.1'de gösterilmiştir.



**Resim 2.1:** Otoflöresans sinyalinde azalma nedenleri a. RPE yırtığı b. Geografik atrofi c. RPE hipertrofisi d. İntraretinal yeni kan

**Tablo 2.2: Otoflorekans sinyalinde artış nedenleri**

**Artmış Lipofusin Birikimi**

YBMD'de geografik atrofinin dışı zonu

Lipofusinopatiler (Best, Stargardt hastalığı, Patern distrofi, Adult vitelliform maküler distrofi)

**RPE Önü ve Arkasında Floroforların Bulunması**

Kronik retina altı sıvı

RPE altında drusen

Lipofusin veya melanolipofusin içeren makrofaj veya RPE hücrelerinin migrasyonu

Pigment epitel dekolmanında (PED) RPE altı sıvı

Eski retina içi veya retina altı kanamalar

RPE ve koryokapillaris atrofi varlığında koroid damarları

Koroid nevüsü veya melanomu

**Luteal Pigment Yokluğu**

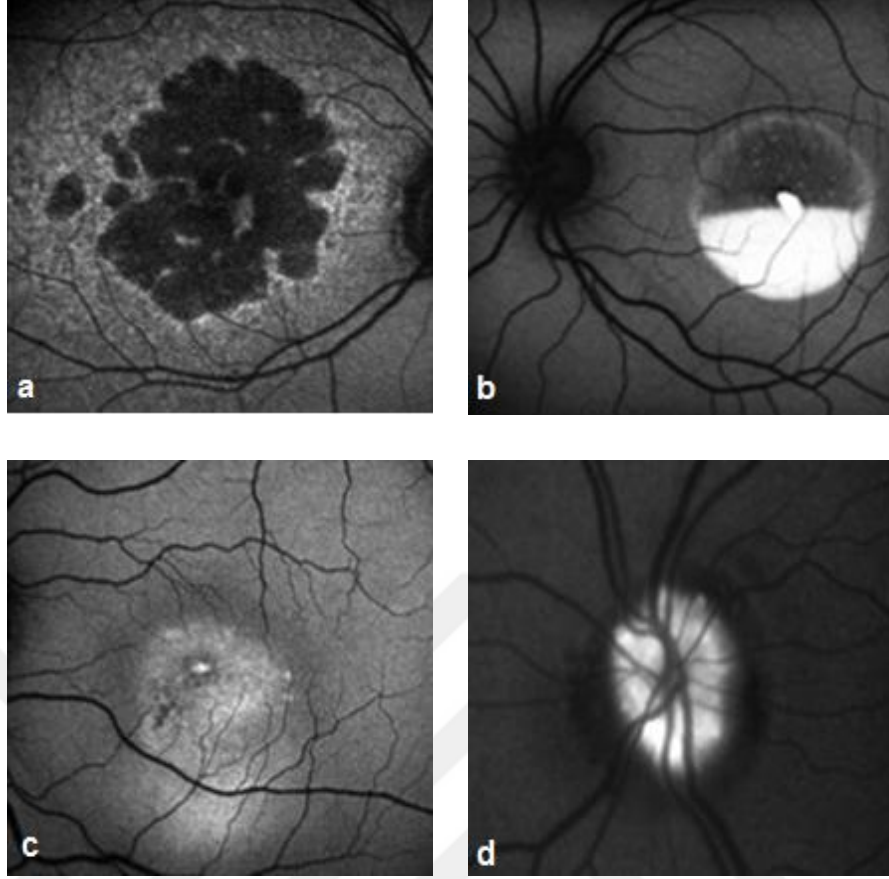
İdiopatik jukstapapiller retinal telenjiyektazi

Luteal pigmentin yer değiştirmesi (Kistoid makula ödemi)

**Optik Disk Druseni**

**Artefaktlar**

Otoflorekans sinyalinde artma nedenleri Resim 2.2'de gösterilmiştir.



**Resim 2.2:** Otoflöresans sinyalinde artış nedenleri a. Geografik atrofi dış zonu b. Best Hastalığı c. Subretinal eski sıvı d. Optik disk drusenleri

### **2.3.5. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ve Fundus Otoflöresans Görüntüleme**

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, yaşlı popülasyonu etkileyen, gelişiminde genetik ve çevresel birçok risk faktörünün rol aldığı multifaktöryel, maküler dejeneratif bir hastalık olup, gelişmiş ülkelerde izlenen yasal körlüğün ana nedenlerinden biridir (5, 52). Yaşla beraber prevalansında artış izlenmekte ve tüm dünyayı ilgilendiren sosyoekonomik bir sağlık problemi halini almaktadır.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu patogenezinde rol alan mekanizmalar tam olarak bilinmese de, hastalığın erken ve geç evrelerinde lipofusin birikimi ve RPE rol almakta, RPE ile fotoreseptör tabaka başta olmak üzere tüm retina tabakaları etkilenmektedir (6, 7, 53).

Uluslararası Epidemiyolojik Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Çalışma Grubu tarafından YBMD erken ve geç evre olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır (54):

1. Erken Evre YBMD

2. Geç Evre YBMD

a. Geografik atrofi

b. Yaş tip YBMD

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarının tanı ve takibinde renkli fundus fotoğrafı, red-free ve infrared görüntüleme, FFA, İSYA, optik koherens tomografi (OKT) ve FOF görüntüleme kullanılmaktadır.

### **2.3.5.1. Erken Evre Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ve Fundus Otoflöresans**

Erken evre YBMD genellikle asemptomatik olup, RPE değişiklikleri ve drusen birikimi ile karakterizedir. Uluslararası Yaşa Bağlı Makulopati Epidemiyolojik Çalışma Grubu tarafından yaşa bağlı makulopati olarak da isimlendirilmiştir (54).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında lipofusin başta olmak üzere fundusta bulunan floroforlar nedeniyle farklı otoflöresan sinyalleri elde edilmektedir. RPE hücrelerinde lokalize lipofusin artışları hiperotoflöresansa neden olurken, lipofusinde azalma hipootoflöresans şeklinde bulgu verir (55). Bu nedenle FOF görüntüleme erken evre YBMD'de patofizyolojinin anlaşılmasında ve hastalık progresyonunun gösterilmesinde önem taşımaktadır. FOF görüntüleme ile elde edilen sinyal değişiklikleri her zaman fundus bulguları ile korelasyon göstermeyip, artmış otoflöresans varlığında fundus muayenesi tamamen normal olabileceği gibi, hiperpigmentasyon veya drusen de saptanabilir. Muayene bulguları ve otoflöresans görüntülemenin benzerlik göstermemesinin farklı tipte floroforların, farklı hücre seviyelerinde

birikimine baėlı olabileceėi dűşűnűlmektedir. Elde edilen otoflűresan sinyal deėiřiklikleri hastalık evre ve aktivitesinden baėımsızdır (56).

#### **2.3.5.1.1. Retina Pigment Epiteli Değişiklikleri**

Erken evre YBMD'de fokal hiper ve hipopigmentasyon izlenebilir. FOF gűrűntűlemede hipopigmentasyon ve depigmentasyon RPE hasarı veya kaybına baėlı lipofusin azalması nedeniyle sinyal azalıřı řeklinde izlenirken, hiperpigmentasyon artmıř melaninin iřıėı absorbe etmesi nedeniyle hipootoflűresan veya oluřan melanolipofusin nedeniyle hiperotoflűresan bulgu verebilir (55).

#### **2.3.5.1.2. Drusen**

Drusen Bruch membranının i kollajen tabakası ile RPE arasında anormal ekstrasellűler materyal birikimi olup, lipid, vitronektin gibi matriks proteinleri ve inflamatuvar yolak űrűnlerinden oluřan kompleks bir yapıya sahiptir (57-59). řekil, bűyűklűk, gűrűnűm ve topografik daėılıma gűre farklı drusen sınıflandırmaları yapılmıřtır. Drusen tipine gűre sert ve yumuřak olmak űzere 2 gruba ayrılır. Sert drusen keskin sınırlı, sarı-beyaz birikimlerden oluřurken, yumuřak drusenin sınırları belirsizdir ve genellikle birleřme eėilimindedir. Yumuřak drusen ve yumuřak drusenin birleřmesi ile oluřan konfluen drusenin ge evre YBMD'ye ilerleme riski sert drusene gűre daha yűksektir (60). apı 64  m'den kűűk olanlar kűűk drusen, 64-125  m arasındakiler orta boy, 125  m'den bűyűk olanlar ise bűyűk drusen olarak adlandırılır. Kűűk drusen genellikle sert, bűyűk drusen ise yumuřak űzelliktedir. Sert drusen her zaman YBMD ile iliřkili olmayıp, yařlı popűlasyonda da izlenebilir. İleri evre YBMD geliřme riski, ok sayıda kűűk drusen ve birkaç orta boy drusen varlıėında %1.3 iken, ok sayıda orta boy ve bűyűk drusen varlıėında %18'e yűkselmektedir (61).

Drusen bűyűklűk, ierik ve űzerinde bulunan RPE deėiřiklikleri nedeniyle normal, artmıř veya azalmıř sinyal deėiřiklikleri olarak bulgu verebilir. Drusenin bir kısmının azalmıř otoflűresans gűstermesinin, drusen

üzerinde bulunan RPE'nin gerilmesi ile bu bölgede daha ince bir lipofusin tabakasının bulunmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (62). Yapılan çalışmalarda FOF değişikliklerinin büyük drusende küçük drusene göre daha fazla izlendiği gösterilmiştir (63, 64). Büyük yumuşak ve konfluen drusen genellikle artmış otoflöresansa neden olmaktadır.

Retiküler drusen ilk kez 1990 yılında Mimoun ve ark. tarafından YBMD'li gözlerde tanımlanmış (65), yumuşak drusenin kendine özgü bir varyantı olarak kabul edilmiştir (66, 67). Retiküler drusenli gözlerde histopatolojik olarak ekstrasellüler materyal birikimi ile fundus değişiklikleri arasında ilişki bulunamadığı için retiküler pseudodrusen terimi de kullanılmaktadır (67). Retiküler drusenli gözlerde kapillerler arası fibrozis ve incelmış koryokapillaris mevcuttur. Çoğunlukla makula üst temporalinde yerleşen retiküler drusen fundus muayenesine göre otoflöresans görüntüleme ile daha rahat görüntülenebilmekte, FOF görüntülemeye etrafı hafif artmış otoflöresan ağ ile çevrelenmiş azalmış otoflöresans alanları şeklinde izlenmektedir. Farklı çalışmalarda retiküler drusen varlığının geç evre YBMD gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (66, 68, 69).

Erken evre YBMD'de FOF paternlerini tanımlamak için FAM Çalışma Grubu tarafından FOF sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre toplam 8 farklı patern tanımlanmıştır (64) (Resim 2.3).

**1. Normal patern:** Foveada melanin etkisiyle hafif hipootoflöresans ve fundusta homojen zemin flöresansı izlenir.

**2. Minimal değişiklik paterni:** Sınırlı miktarda düzensiz artmış veya azalmış otoflöresansa bağlı fundus flöresansında minimal varyasyonlar izlenir.

**3. Fokal artış paterni:** 200 µm'den küçük, düzgün sınırlı en az bir adet artmış otoflöresan sinyal alanı ile karakterizedir.

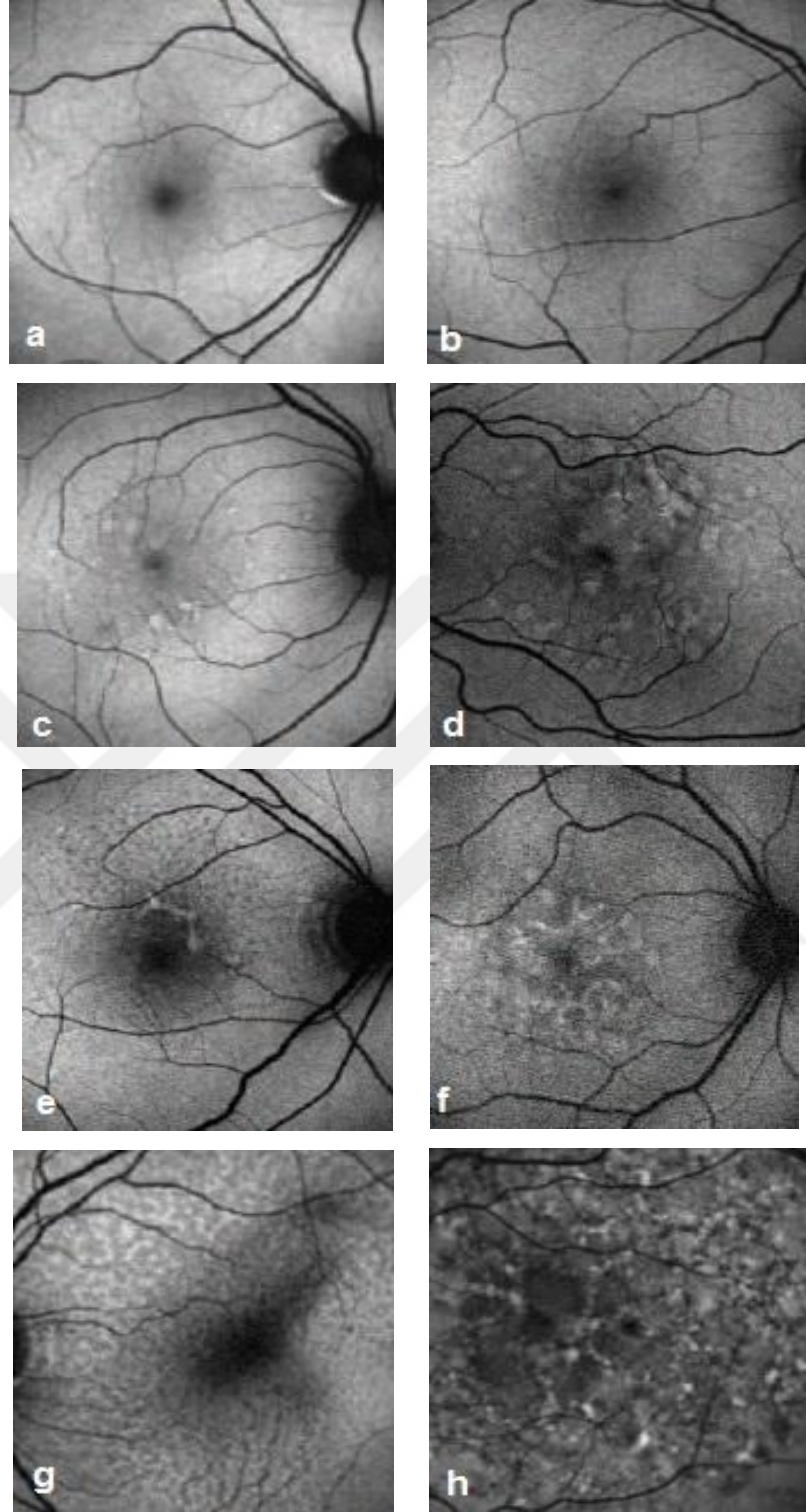
**4. Yamalı patern:** 200  $\mu\text{m}$ 'den büyük, en az bir adet artmış otoflöresan alan izlenir.

**5. Lineer patern:** En az bir adet çizgi şeklinde artmış otoflöresans ile karakterizedir.

**6. Dantela benzeri patern:** Çok sayıda dallanan çizgi şeklinde artmış otoflöresan alanlardan oluşmaktadır.

**7. Retiküler patern:** 200  $\mu\text{m}$ 'den küçük, çok sayıda azalmış otoflöresan alanlar ve bu alanları çevreleyen hiperotoflöresan sinyal değişikliklerinden oluşur.

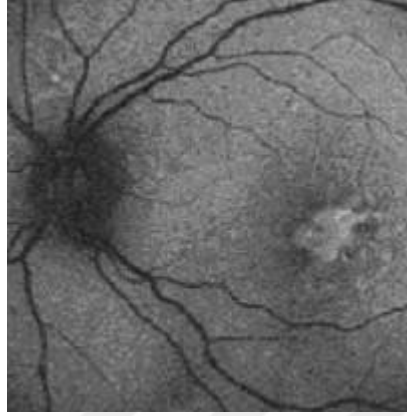
**8. Benekli patern:** Geniş bir alanda farklı otoflöresan sinyal değişiklikleri şeklinde izlenir.



**Resim 2.3:** Erken evre YBMD'de FOF paternleri a. Normal patern b. Minimal değişiklik paterni c. Fokal artış paterni d. Yamalı patern e. Lineer patern f. Dantela patern g. Retiküler patern h. Benekli patern

**Kaynak:** Bindewald A. et al. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 3309-14.

FAM Çalışma Grubu'nun bir alt grup çalışmasında ise 9. patern olarak fokal plak paterni tanımlanmıştır (63)(Resim 2.4).



**Resim 2.4: Fokal plak patern**

**Kaynak:** Einbock W. et al.Changes in fundus autofluorescence in patients with age-related maculopathy. Correlation to visual function: a prospective study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005; 243: 300-5.

Bu paternlerin tanımlanması prognoza etkili kriterlerin ve yüksek risk özelliklerinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

### **2.3.5.2. Geç Evre Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ve Fundus Otofloresans**

Elli yaşından itibaren her dekatla beraber geç evre YBMD prevalansı artış göstermekte ve 80 yaşından sonra en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (70). Geç evre YBMD geografik atrofi ve yaş tip YBMD olmak üzere 2 gruba ayrılır:

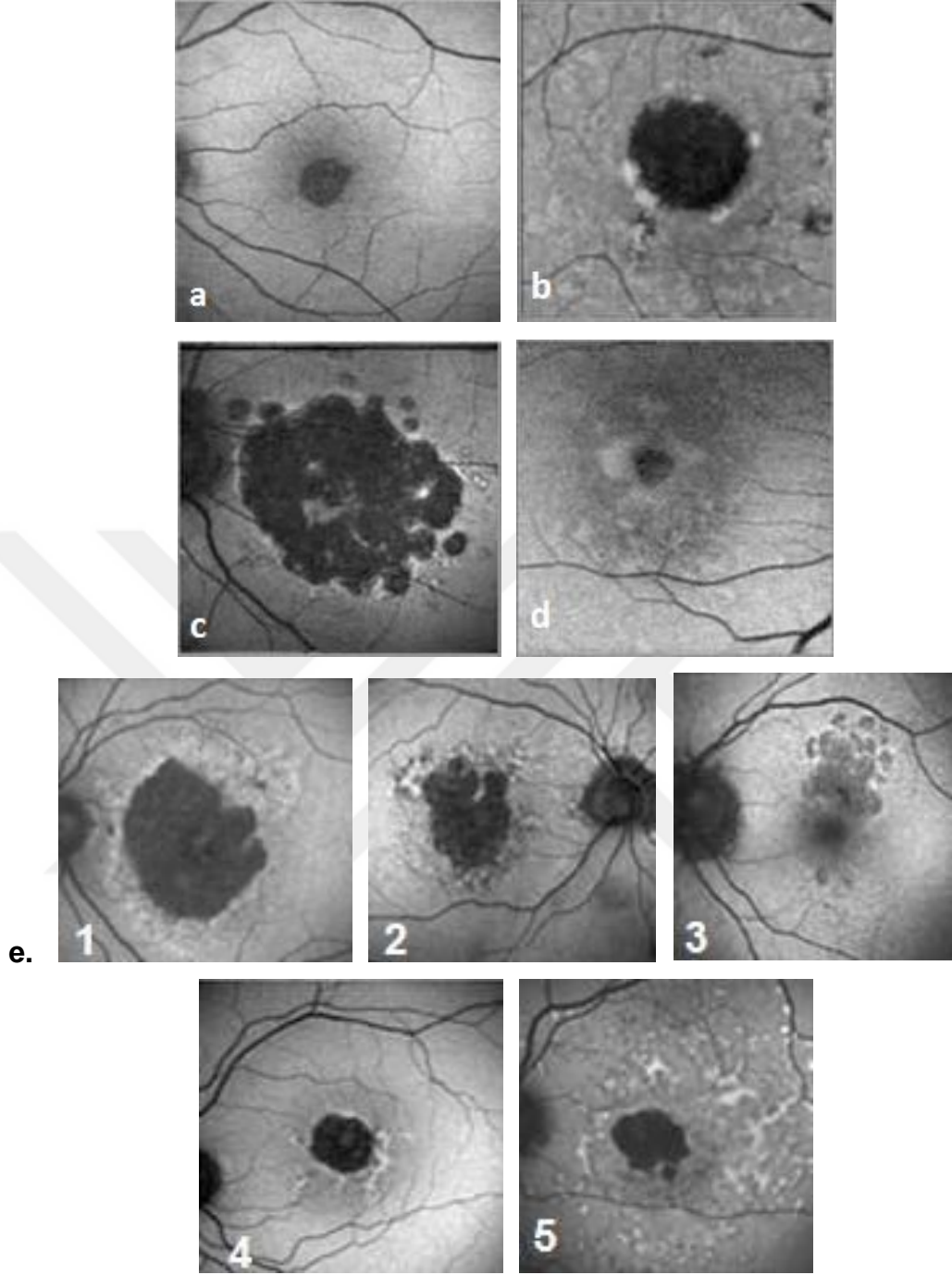
#### **2.3.5.2.1. Geografik (Areolar) Atrofi**

Retina pigment epitel kaybına bağlı koroid damarlarının izlendiği, en az 175 µm büyüklüğündeki keskin sınırlı hipopigmente veya depigmente alanlar geografik atrofi olarak tanımlanmaktadır (54). Kuru tip YBMD'nin son evresi olup, görme kaybı esas olarak foveayı tutan geografik atrofi nedeniyle gelişir. Geç evre YBMD'nin ise %35-40'ını geografik atrofi oluşturmaktadır. Geografik atrofünün 10 yıllık insidansı Beaver Dam Çalışması'nda %0.8, Blue

Mountains Çalışması'nda ise %1.7 olarak belirtilmiştir (60, 71). Histopatolojik çalışmalarda atrofi bölgesindeki RPE'de, dış nörosensöryel retina ve koryokapillariste hücre ölümü gösterilmiştir (62, 72). Atrofiler genellikle bilateral ve simetrik olup klinikte keskin sınırlı, bir veya daha fazla hipopigmentasyon veya depigmentasyon alanı olarak izlenmekte, büyük atrofilerde RPE kaybına bağlı derin koroid damarları kolaylıkla seçilebilmektedir.

Fundus otoflöresans görüntülemeye atrofi alanı RPE hücre kaybına bağlı lipofusin azlığı nedeniyle hipootoflöresan izlenmektedir. Atrofi etrafında ise lipofusin birikimine bağlı artmış otoflöresans mevcuttur. FAM Çalışma Grubu tarafından geografik atrofi sınırındaki lipofusin birikimi 4 farklı FOF paterni olarak tanımlanmıştır (73) (Resim 2.5):

1. Fokal patern
2. Bant patern
3. Yama patern
4. Diffüz patern
  - a. Granüler patern
  - b. Dallanma paterni
  - c. Damlama patern
  - d. Retiküler patern
  - e. Granüler+periferel punktat noktalar



**Resim 2.5:** Geografik atrofi etrafında izlenen otoflöresans paternleri a. Patern yok b. Fokal patern c. Bant patern d. Yama patern e. Diffüz patern (1. Granüler patern 2. Dallanma paterni 3. Damlama patern 4. Retiküler patern 5. Granüler + Periferal punktat noktalar)

**Kaynak:** Bindewald A. et al. Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2005; 89: 874-8.

### **2.3.5.2.2. Yaş (Neovasküler, Eksudatif) Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu**

Ciddi görme kaybı olan hastaların büyük çoğunluğunu yaş tip YBMD grubu oluşturmaktadır. Rotterdam Çalışması'nda 55-64 yaş arasında yaş tip YBMD prevalansı %0.1, 85 yaş ve üzerinde ise %7.4 olarak bulunmuştur (74). Yaş tip YBMD'de bulanık görme, distorsiyon, görmede azalma, mikropsi, metamorfopsi ve skotom gelişebilmektedir. Koroidal neovasküler membran (KNVM) esas klinik bulgu olmasına rağmen, RPE yırtığı ve dekolmanı, retinal ve subretinal hemoraji, vitreus hemorajisi, lipid eksudasyon ve fibrovasküler diskiform skarı da içine alan geniş bir yelpazede kendini gösterir.

#### **2.3.5.2.2.1. Koroidal Neovasküler Membran**

Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna bağlı körlüğün en önemli sebebi foveal yerleşimli KNVM varlığıdır. Koryokapillaristen gelişen yeni damarların Bruch membranının dış kısmını çatlatarak, RPE altına yürümesi ile KNVM gelişir. Makular Fotokoagülasyon Çalışma Grubu tarafından KNVM'ler FFA bulgularına göre klasik ve gizli (okült) olmak üzere 2 tiptir (75) :

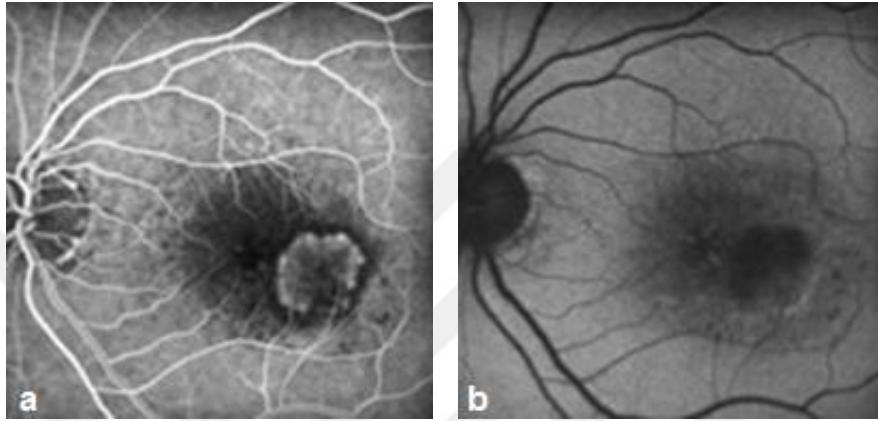
#### **Klasik Koroidal Neovasküler Membran**

Fundus flöresein anjiografinin erken fazında; retinal dolum başlamadan koroid dolum fazında yeni damar ağlarının dolmasına bağlı olarak sınırları belirgin, dantel veya tekerlek şeklinde koroidal hiperflöresans izlenir, giderek parlaklığı artar ve geç fazda yeni damarlardan boya sızıntısı nedeniyle lezyonun sınırları silikleşir. Lezyon içindeki fibröz dokunun boyayı tutması ile geç dönemde hiperflöresans izlenir. TAP (The Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy) Çalışma Grubu klasik KNVM'yi alt gruplara ayırmıştır (76):

**1. Minimal klasik:** Klasik KNVM alanının tüm lezyon alanının %50'sinden daha azını kapladığı lezyonlar

**2. Baskın Klasik:** Klasik KNVM alanının tüm lezyon alanının %50'si ve daha fazlasını kapladığı lezyonlar

Fundus otoflöresans görüntülemesinde klasik KNVM'lerde genellikle KNVM alanında blokaja bağlı azalmış otoflöresans mevcuttur. Lezyon etrafında ise RPE proliferasyonu ve lezyonun fibrozise gidişine bağlı artmış otoflöresans izlenebilir (Resim 2.6).

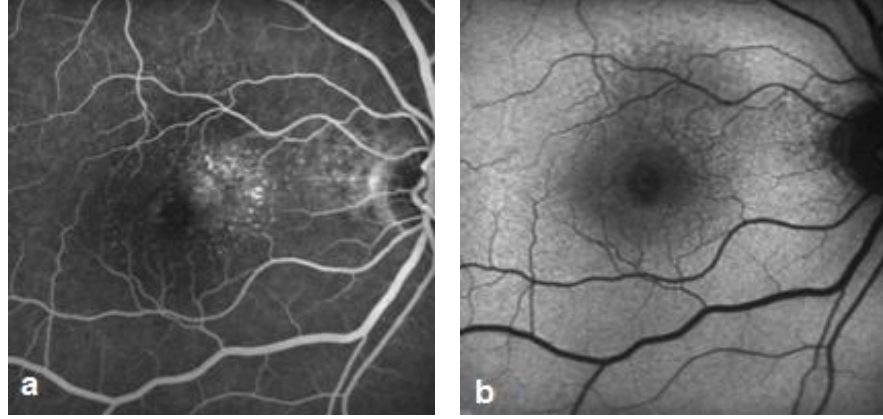


**Resim 2.6:** Klasik KNVM a. FFA görüntüsü b. FOF görüntülemesinde membran alanında blokaja bağlı hipootoflörans izlenmektedir

### **Gizli Koroidal Neovasküler Membran**

Sınırları belirsiz lezyonlar olup, FFA'nın erken evrelerinde az flöresans verirken, geç dönemde multifokal veya diffüz göllenme şeklinde hiperflöresans izlenir. Fakat geç dönemdeki sızıntıya neden olan bir odak saptanamaz.

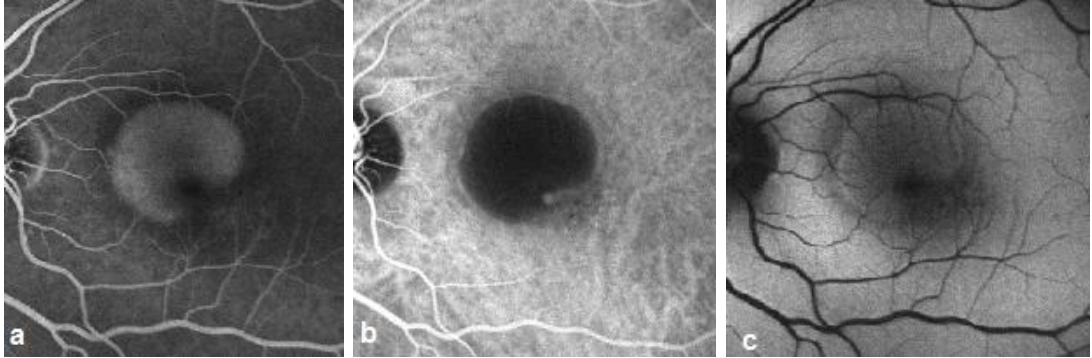
Gizli KNVM'ler FOF görüntülemesinde genellikle düzensiz otoflöresans göstermektedir (Resim 2.7). Bu bulgunun RPE hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir.



**Resim 2.7:** Gizli KNVM a. FFA görüntülemesinde kaynağı belirsiz geç sızıntı  
b. FOF görüntülemesinde hiper-hipootoflörans

#### 2.3.5.2.2.2. Retina Pigment Epiteli Dekolmanı

Retina pigment epiteli altında biriken materyale bağlı olarak farklı şekilde bulgu verebilir. FOF görüntülemesinde dekolman alanında genellikle normal veya artmış otoflörans mevcuttur. Lezyon sınırında ise PED'deki organizasyon ve subretinal sıvıya bağlı hipootoflörans halka izlenebilir (Resim 2.8).

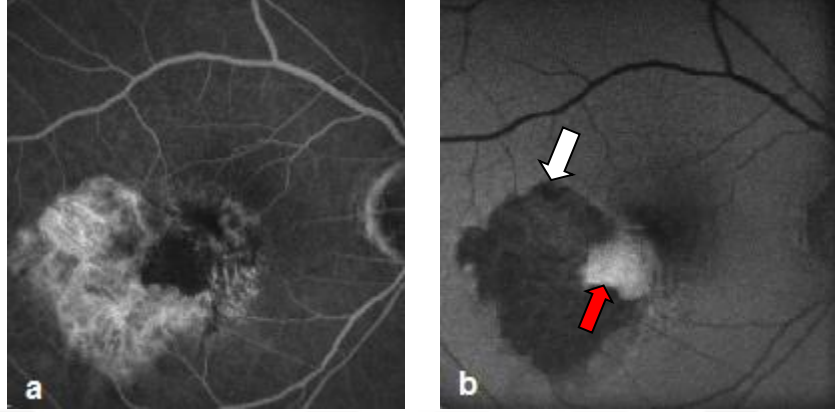


**Resim 2.8:** Vaskülarize PED a. FFA görüntüsü b. İSYA görüntüsü c. FOF görüntülemesinde PED alanında izo, etrafını çevreleyen hipootoflörans

#### 2.3.5.2.2.3. Retina Pigment Epiteli Yırıtığı

Yaş tip YBMD'de RPE yırtığı PED'e bağlı veya tedavi sonrası gelişebilir. FOF görüntülemesinde yırtık bölgesinde lipofusin kaybına bağlı azalmış

otoflörans, yırtığın katlandığı bölgede ise heterojen artmış otoflörans izlenir (Resim 2.9).



**Resim 2.9:** RPE yırtığı a. FFA görüntüsü b. FOF görüntüleme. yırtık bölgesinde hipootoflörans (beyaz ok), yırtığın katlandığı alanda düzensiz hipereotoflörans (kırmızı ok)

#### 2.3.5.2.2.4. Retinal Anjiomatöz Proliferasyon (RAP)

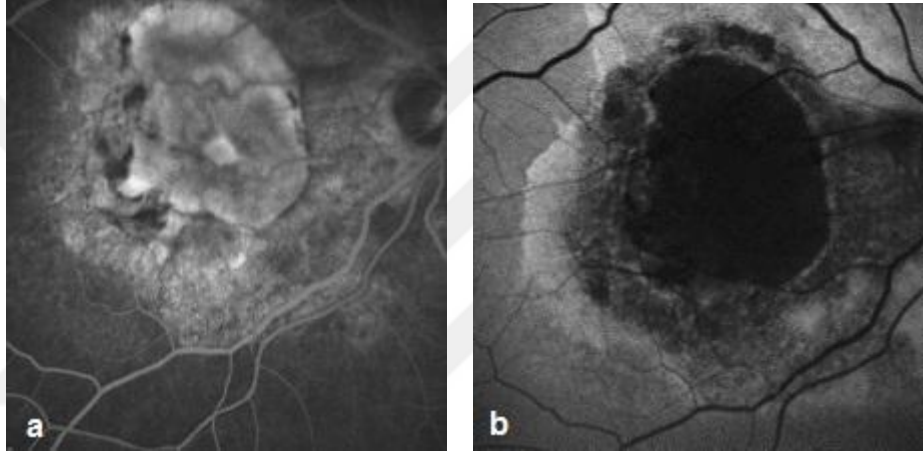
Genellikle yaşlı populasyonda bilateral ve simetrik olarak seyreden RAP, yaş tip YBMD spektrumunda yer almaktadır. Evre 1'de intraretinal neovaskülarizasyon ve retinal anastomozlar bulunurken, evre 2'de bu neovaskülarizasyon subretinal alana ilerler ve lokalize nörosensöriyel retina dekolmanı ve subretinal neovaskülarizasyonun RPE ile birleşmesi ile seröz pigment epitel dekolmanı gelişir. Evre 3'te ise KNVM ve vaskülarize PED bulunur, retino-koroidal anastomozlar oluşur. RAP'ın FOF görüntüsüne ait literatür bilgisi yoktur.

#### 2.3.5.2.2.5. Polipoidal Koroidal Vaskülopati (PKV)

Retina pigment epiteli ve duyu retinanın tekrarlayıcı seröz ve hemorajik dekolmanları ile karakterize olup ilk kez 1980'lerde peripapiller bölgedeki koroidal vasküler anomaliler olarak tanımlanmıştır (77). PKV'nin KNVM'nin bir alt tipi olduğu düşünülmektedir (78, 79). FOF görüntüleme lezyon alanında hipootoflörans izlenmektedir (80).

### 2.3.5.2.2.6. Diskiform Skar

Yaş tip YBMD'de neovasküler membrana eşlik eden bir fibröz yapı mevcut olup, anjiogenik uyarının azalması ile bu fibröz doku belirgin hale gelir ve son dönemde kendisini diskiform skar şeklinde gösterir. Skar eğer foveayı tutarsa, ciddi görme kaybı gelişebilir (81). FOF görüntülemesinde skar ve fibrozis alanında genellikle azalmış otoflöresans izlenmektedir. Ayrıca skar etrafındaki düzensiz RPE proliferasyonu nedeniyle hiperotoflöresan halka izlenebilir (Resim 2.10).



**Resim 2.10:** Diskiform skar a. FFA görüntüsü b. FOF görüntülemesinde lezyonda hipootoflöresans ve lezyonu çevreleyen hiperotoflöresan halka

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Servisi'nde Ocak 2005 – Mart 2013 tarihleri arasında takipli olup, takiplerinde 6 ay ara ile çekilmiş en az 2 SW-AF görüntüsü olan ve başka bir retinal patolojisi olmayan herhangi bir evredeki YBMD'li 185 hastanın 353 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların kayıtları ve FOF görüntüleri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun bir biçimde organize edilip yürütülmüştür.

Gözler başlangıç YBMD tipine göre; 3 gruba ayrılıp, her grup kendi içinde FOF görüntüleri açısından değerlendirilmiştir. Birinci grubu erken evre YBMD, 2. grubu geç evre YBMD'nin yaş tipi, 3. grubu ise geç evre YBMD'nin geografik atrofi grubu oluşturmaktadır.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile takipli hastaların rutinde renkli fundus fotoğrafı, Heidelberg Retina Anjiyografisi (HRA<sub>2</sub>; Heidelberg, Almanya) ile red-free, infrared görüntüleri, kısa dalga boyu otoflöresans ve kızılötesi otoflöresans görüntüleri çekilmiş, ayrıca yaş tip YBMD'lerde FFA, İSYA ve OKT görüntüleme yapılmıştır. Bu çalışmada hastaların kısa dalga boyu otoflöresans görüntüleri değerlendirilmiştir.

Çekim öncesi %2.5 fenilefrin hidroklorür (Mydrin) ve %0.5 tropikamid (Tropamid) ile pupilla dilatasyonu yapılmış ve ardından HRA<sub>2</sub> cihazı ile görüntüler çekilmiştir. Konfokal tarayıcı laser oftalmoskopide düşük güçte laser ışını kullanılmaktadır. Gönderilen bu ışın, retinaya raster patern şeklinde yayılmaktadır. Yansıyan ışın konfokal pinholeden geçtikten sonra bir dedektör tarafından algılanarak iki boyutlu görüntüye dönüştürülmektedir. HRA<sub>2</sub> cihazında uyarıcı ışık olarak 488 nm dalga boyunda argon laser kullanılmakta, bariyer filtre ile 500 nm ve üzeri dalga boyları filtre edilmektedir. Çekim esnasında fundus kızılötesi modunda odaklanıp,

flöresein anjiografi modunda flöresein verilmeksizin birden fazla otoflöresans görüntünün ortalaması alınmaktadır.

Hasta dosyalarından; yaş, cinsiyet, takip süresi, tutulan göz, antioksidan kullanımı ve eşlik eden sistemik vasküler hastalıklar kaydedilmiştir. İlk ve son muayenedeki görme keskinliği (GK) Snellen eşeline göre kaydedilip, logMAR'a çevrilmiştir.

Birinci grubu erken evre YBMD'ler oluşturmaktadır. Bu gözlerin FOF görüntüleri erken evre YBMD için FAM Çalışma Grubu tarafından belirlenen ve FAM Çalışma Grubu'nun bir alt grubu tarafından eklenen fokal plak patern de dahil olmak üzere 9 farklı patern açısından değerlendirilip, FOF paternlerinin seyri ve atrofi gelişimi ile yaş tip YBMD'ye geçen riskli paternler belirlenmiştir. Gözlerin ilk görme keskinliği ile paternler arasındaki ilişki incelenmiştir. Birden fazla FOF paternine sahip olan gözlerde baskın olan FOF paterni, takipler sırasında patern değişikliği olan gözlerde ise başlangıç FOF paterni kabul edilmiştir.

İkinci grubu geç evre YBMD'nin yaş tipi oluşturmaktadır. Bu grupta KNVM (klasik, gizli), PED (seröz, hemorajik), RAP, PKV, RPE yırtığı ve skar bulunmaktadır. Bu grupta var olan lezyonun FOF görüntüsü ve uygulanan tedavi ile FOF görüntüsündeki değişiklikler değerlendirilmiştir.

Üçüncü grubu ise geç evre YBMD'nin alt tipi olan geografik atrofi gözler oluşturmaktadır. En az 175 µm çapında keskin sınırlı RPE kayıpları geografik atrofi olarak kabul edilmiştir. Bu gruptaki gözlerde FOF görüntüleme atrofisi etrafındaki patern daha önce FAM Çalışma Grubu tarafından belirlenen paternler açısından tanımlanmış, ilk ve son atrofi alanı region finder programı ile ölçülerek, atrofi progresyon hızı hesaplanmıştır. Bu program belirgin olarak azalmış otoflöresans içeren keskin sınırlı atrofi alanlarını ölçmeye yarayan yarı otomatik bir yazılımdır. Teknik olarak FOF görüntüleri dijital görüntüler olup, her bir pikselde iyi belirlenmiş sinyal yoğunluğu bulunmaktadır. Geografik atrofi varlığında RPE kaybına bağlı bu

sinyal yoğunluğunda azalma izlenmektedir. Bu programla atrofi alanını sinyal yoğunluğuna göre hesaplayacak bir algoritma uygulanmaktadır. Operatör hesaplamak istediği alanın merkezinde bir bölge belirledikten sonra program yarı otomatik olarak atrofi alanının sınırlarını çizmekte ve atrofi alanını hesaplamaktadır. Geografik atrofi hastaların diğer gözlerinin durumu erken evre, geç evre YBMD-yaş tip ve geç evre YBMD-geografik atrofi olmak üzere 3 grupta incelenmiştir. Başlangıç atrofi alanı, atrofi etrafındaki patern, retiküler patern varlığı ve diğer gözün durumu ile atrofi progresyon hızı arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca bu gözlerdeki foveal korunmuşluk (sparing) değerlendirilip, foveal korunmuşluk ile görme keskinliği ve atrofi etrafındaki patern ilişkisine bakılmıştır.

Elde edilen verilerin analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 15 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (minimum–maksimum), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği mann whitney testi ile araştırılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA (varyans analizi) testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği kruskal wallis testi ile araştırılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında spearman korelasyon testi ile, normal olduğunda pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Yüz seksen beş hastanın 168'inin (%90.8) iki, 17' sinin (%9.2) tek gözü olmak üzere toplam 353 göz çalışmaya dahil edildi. Gözlerin 177'si (% 50.1) sağ, 176'si (% 49.9) sol gözdü. Hastaların 93'ü (% 50.3) kadın, 92'si (% 49.7) erkekti ve yaş ortalaması 77 (57-93) yıldı. Ortalama takip süresi 42.2 (6-165) aydı. Elli üç (% 28.6) hasta antioksidan tedavi alıyordu. Hastaların 118'inde (% 63.8) sistemik vasküler hastalık eşlik etmekte olup, 105'inde (%56.8) hipertansiyon, 28'inde (%15.1) diyabet mevcuttu.

Başlangıç muayenesinde 353 gözün 150'sinde (% 42.5) erken evre YBMD, 153'ünde (% 43.3) yaş tip YBMD, 50'sinde (% 14.2) ise geografik atrofi mevcuttu.

### 4.1. Erken Evre Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Erken evre YBMD'li 150 (%42.5) gözün FOF paternleri FAM Çalışma Grubu tarafından belirlenen sınıflandırmaya göre değerlendirildi. FOF paternlerinin dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1:** Erken evre YBMD'li 150 gözün FOF paternlerinin dağılımı

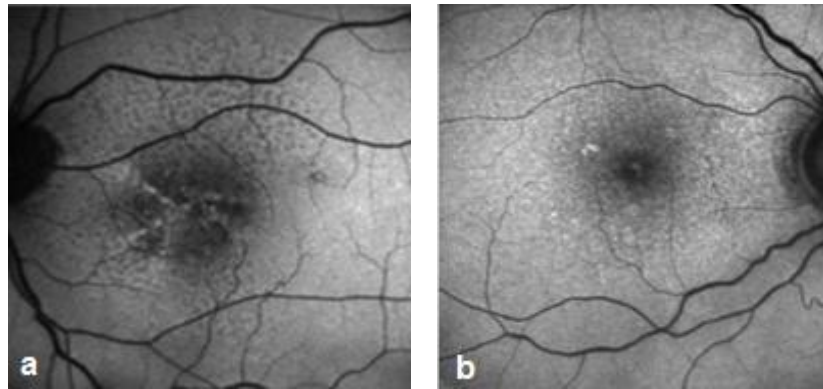
FOF Paterni	Göz Sayısı ( n / %)
Normal	50 (%33.3)
Retiküler	27 (%18)
Fokal Artış	22 (%14.7)
Yama	17 (%11.3)
Lineer	14 (%9.4)
Minimal Değişiklik	10 (%6.7)
Benekli	5 (%3.3)
Dantela	3 (%2)
Belirsiz	2 (%1.3)
Toplam	150 (%100)

Erken evre YBMD'li gözlerin başlangıç FOF paternleri ile başlangıç GK düzeyleri Tablo 4.2'de görülmektedir. Bu iki değişken arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ( $p= 0.073$ ).

**Tablo 4.2:** Başlangıç FOF paternleri ile başlangıç GK düzeyleri arasındaki ilişki

Patern (n)	Görme Keskinliği (logMAR/ Ondalık)
Normal (50)	0.050 / 0.9
Retiküler (27)	0.185 / 0.63
Fokal Artış (22)	0.150 / 0.7
Yama (17)	0.150 / 0.7
Lineer (14)	0.075 / 0.9
Minimal değişiklik (10)	0.075 / 0.9
Benekli (5)	0.300 / 0.5
Dantela (3)	0.00 / 1.00

Gözlerin 7'sinde (%4.6) çift FOF paterni mevcuttu (Resim 4.1). Bu gözlerde baskın olan patern asıl patern olarak kabul edildi (Tablo 4.3). Başka bir paternle birlikte en sık izlenen patern %85.7 oranında retiküler paterni. Retiküler paternin başka bir paternle beraber izlenmesi istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,001$ ).

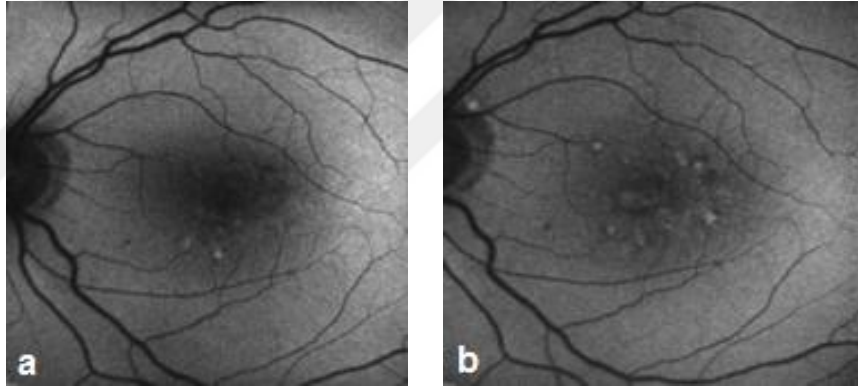


**Resim 4.1:** Çift FOF paterni izlenen gözler a. Lineer ve retiküler patern b. Fokal artış ve retiküler patern

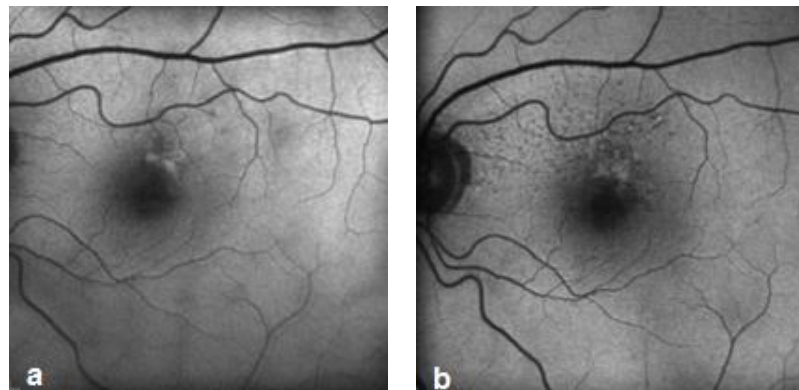
**Tablo 4.3:** Çift FOF paterni izlenen 7 gözde kabul edilen FOF paternleri

FOF Paterni	Kabul Edilen Patern	Göz Sayısı (n/%)
Yama + retiküler	Yama	1 (% 14.3)
Fokal plak + yama	Yama	1 (% 14.3)
Lineer+ retiküler	Retiküler	1 (% 14.3)
Lineer + retiküler	Lineer	2 (% 28.6)
Fokal artış + retiküler	Fokal artış	2 (% 28.6)

Gözlerin 8'inde (%5.3) takipler sırasında FOF paterninde değişiklik izlendi (Resim 4.2). Bu gözlerde başlangıç patern asıl patern olarak kabul edildi. Patern değişiminde en sık %50 oranında retiküler paterne dönüş veya var olan paterne retiküler patern eklenmesi izlendi (Resim 4.3). Bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ) (Tablo-4.4).



**Resim 4.2:** FOF görüntülemesinde patern değişimi a. Fokal artış patern b. 39 ay sonra fokal artıştan yama paterne dönüş



**Resim 4.3:** FOF görüntülemesinde patern değişimi a. Yama patern b. 64 ay sonra yama paterne retiküler patern eklenmesi

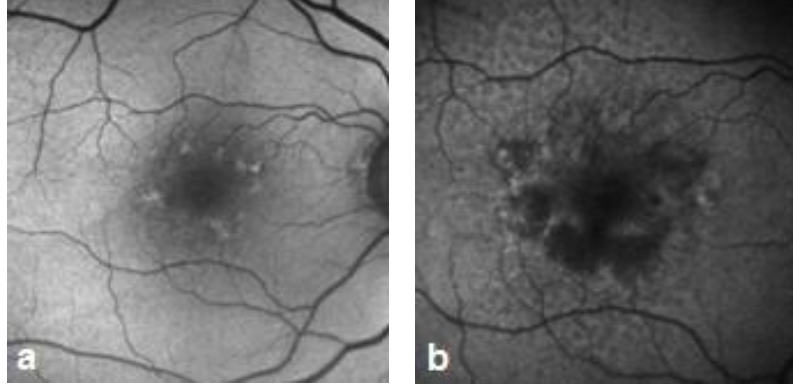
**Tablo 4.4:** Takipler sırasında FOF paterninde değişiklik izlenen gözlerin dağılımı

İlk FOF Paterni	Son FOF Paterni	Göz Sayısı (n/%)
Normal	Retiküler	1 (% 12.5)
Normal	Hiperflöresan noktalar	2 (% 25)
Fokal artış	Yama	1 (% 12.5)
Yama	Yama + Retiküler	1 (% 12.5)
Lineer	Lineer + Retiküler	2 (% 25)
Minimal değişiklik	Yama	1 (% 12.5)
Toplam	-	8 (% 100)

Erken evre YBMD ile takipli gözlerin 20'sinde (%13.3) takipler sırasında atrofi gelişimi izlendi (Tablo 4.5). Atrofi gelişimi fokal artış ve retiküler paternde istatistiksel olarak daha yüksekti ( $p < 0.001$ ) (Resim 4.4).

**Tablo 4.5:** Erken evre YBMD ile takipli atrofi gelişen gözlerde paternlerin dağılımı

FOF Paterni	Göz Sayısı (n/%)
Fokal Artış	9 (% 45)
Retiküler	6 (% 30)
Lineer	2 (% 10)
Yama	2 (% 10)
Normal	1 (% 5)
Toplam	20 (% 100)

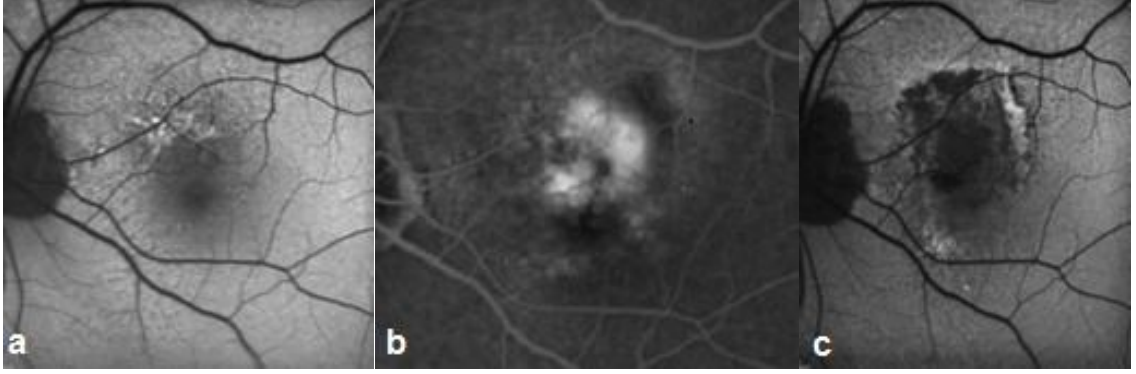


**Resim 4.4:** FOF görüntüleme atrofisi gelişimi a. Lineer patern ile takipli göz b. 50 ay sonra retiküler patern ve atrofisi gelişimi

Gözlerin 35'inde (%23.3) takipler sırasında erken evre YBMD'den yaş tip YBMD'ye geçiş izlendi. Yaş tip YBMD'ye geçiş benekli patern (%80) ve dantela paternde (%66.7) en fazla olmasına rağmen bu gözlerin sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadı (Tablo 4.6). Bu iki patern değerlendirilmediğinde yaş tip YBMD'ye geçiş lineer (%50), yama (%47) ve retiküler (%37) paternde en sık izlendi (Resim 4.5).

**Tablo 4.6:** Yaş tip YBMD'ye geçen gözlerde patern dağılımı

FOF Paterni	Toplam Göz Sayısı (n/%)	Yaş tip YBMD'ye geçen göz sayısı (n/%)
Normal	50 (%33.3)	2 (% 4)
Retiküler	27 (%18)	10 (%37)
Fokal Artış	22 (%14.7)	0 (% 0)
Yama	17 (%11.3)	8 (%47)
Lineer	14 (%9.4)	7 (% 50)
Minimal Değişiklik	10 (%6.7)	2 (% 20)
Benekli	5 (%3.3)	4 (% 80)
Dantela	3 (%2)	2 (% 66.7)
Belirsiz	2 (%1.3)	0 (%0)
Toplam	150 (% 100)	35 (% 23.3)



**Resim 4.5:** FOF görüntülemeye yaş tipe geçiş a. Başlangıçta retiküler+lineer patern b. FFA' da 52.ayda yaş tipe geçiş (Baskın klasik KNVM) c. 52. ayda otoflöresans görüntüsü

Yaş tip YBMD'ye geçen gözlerde kuru tip YBMD'nin FOF paterni ile yaş tip YBMD'nin klinik bulguları arasında ilişki saptanmadı (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7:** Kuru tip YBMD'den yaş tip YBMD'ye geçen gözlerde kuru tip FOF paterni ile yaş tip klinik bulguları arasındaki ilişki

Kuru Tip FOF Paterni (n)	Yaş Tip YBMD Bulgusu (n)
Yama (8)	Gizli KNVM (4) Baskın Klasik KNVM (3) Minimal klasik KNVM (1)
Minimal değişiklik (2)	Baskın Klasik KNVM (1) RAP (1)
Retiküler (10)	Vaskülerize PED (2) Gizli KNVM (4) Baskın Klasik KNVM (3) Minimal Klasik KNVM (1)
Benekli (4)	Minimal Klasik KNVM (2) Gizli KNVM (2)
Lineer (7)	Baskın Klasik KNVM (4) Vaskülerize PED (2) Minimal Klasik KNVM (1)
Dantela (2)	Baskın Klasik KNVM (1) Gizli KNVM (1)
Normal (2)	Gizli KNVM(1) Vaskülerize PED (1)

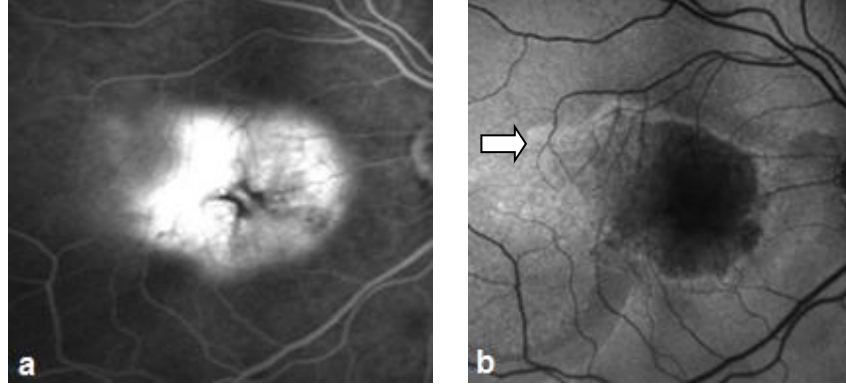
## 4.2. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

İkinci grubu oluşturan yaş tip YBMD ile takipli toplam 153 (% 43.3) göz mevcuttu. Bu gözlerin klinik özelliklerine göre dağılımı Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.8:** Yaş tip YBMD'li gözlerin klinik özelliklerine göre dağılımı

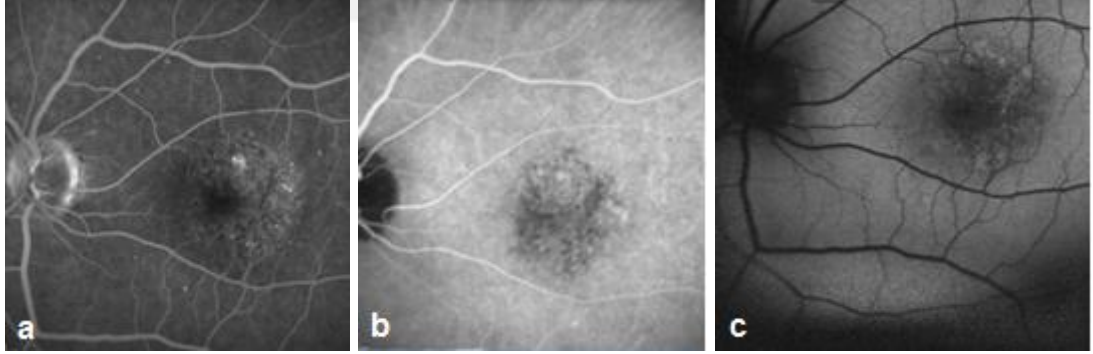
Yaş Tip YBMD Klinik Özellikleri	Göz sayısı (n/%)
KNVM	
Baskın Klasik	37 (% 24.2)
Minimal Klasik	14 (%9.1)
Gizli	49 (% 32.1)
Vaskülarize PED	12 (%7.9)
Seröz PED	3 (%1.9)
RAP	
Evre 1	2 (% 1.3)
Evre 2	2 (% 1.3)
Polipoidal Koroidal Vaskülopati	2 (% 1.3)
Skar	32 (%20.9)
Toplam	153 (% 100)

Fundus otoflöresans görüntülemeye baskın klasik KNVM'li 37 gözün (%24.2) 34'ünde (%91.9) lezyon bölgesinde hipootflöresans ve lezyonu çevreleyen hiperotflöresan halka mevcuttu. Gözlerin 13'ünde (%35.1) ise lezyon komşuluğunda hiperotflöresan alan izlendi (Resim 4.6).

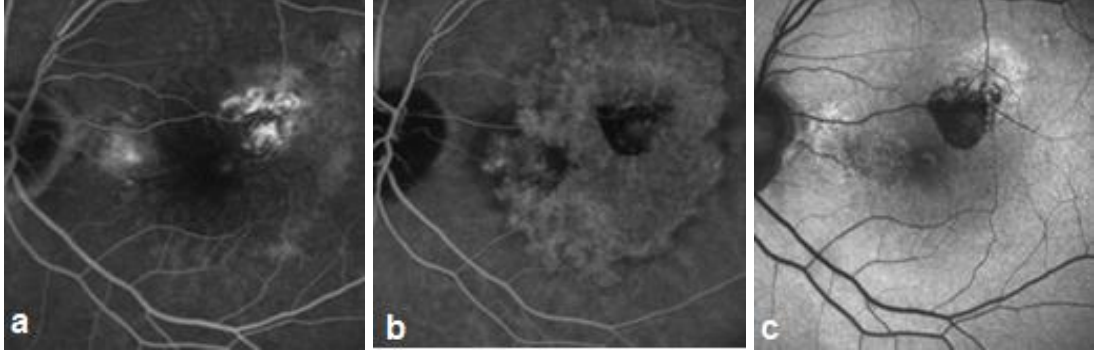


**Resim 4.6:** Baskın klasik KNVM a. FFA görüntüsü b. FOF görüntülemesinde hipootoflöresan lezyon ve lezyonu çevreleyen hiperotoflöresan halka, lezyon komşuluğunda hiperotoflöresan alan izlenmekte (ok)

Minimal klasik KNVM'li 14 (%9.1) gözün 7'sinde (%50) ve gizli KNVM'li 49 (%32.1) gözün 25'inde (%51) düzensiz hipo-hiperotoflöresan sinyal değişiklikleri saptandı (Resim 4.7). Ayrıca gizli KNVM'li 4 (%8.2) gözde FFA'da bulgu olmasına rağmen, FOF görüntülemesinde herhangi bir bulgu saptanmadı (Resim 4.8).

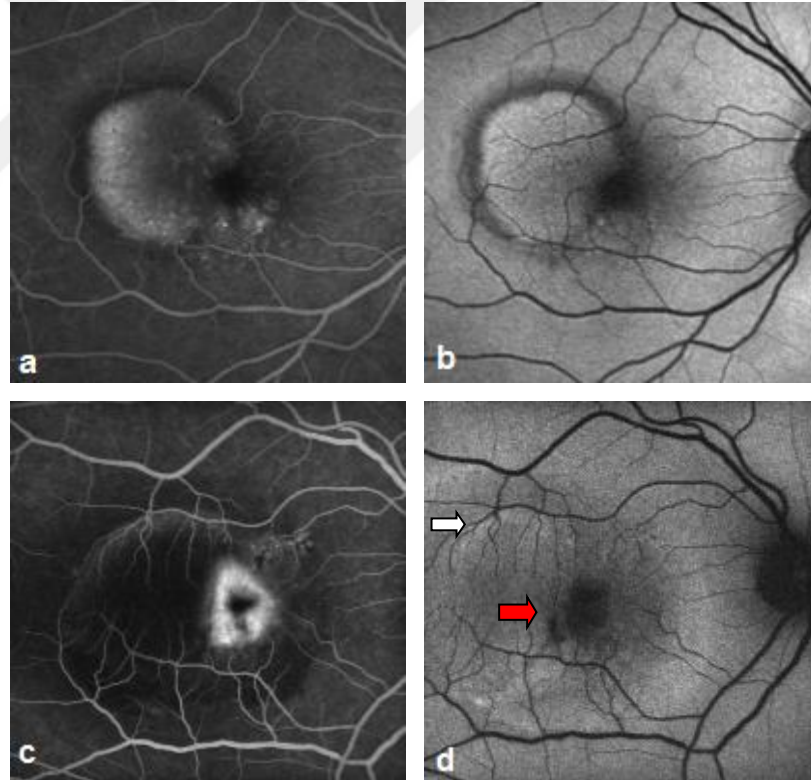


**Resim 4.7:** Gizli KNVM a. FFA görüntüsü b. İSYA görüntüsü c. FOF görüntülemesinde düzensiz hiper-hiperotoflöresan sinyal değişiklikleri



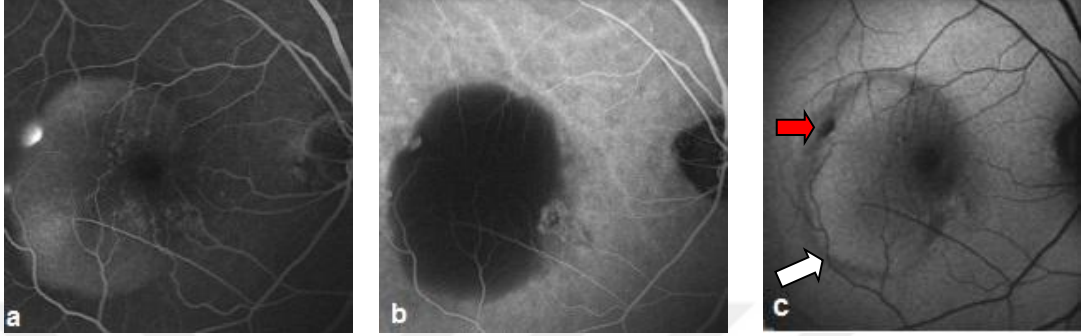
**Resim 4.8:** Gizli KNVM a. FFA görüntüsü b. İSYA görüntüsünde geniş plak şeklinde membran izlenmekte c. FOF görüntülemde membrana uyan alanda belirgin bulgu yok

Seröz PED ile takipli 3 (%1.9) gözde değişken otoflöresans izlendi. Vaskülarize PED'i olan 12 (%7.9) gözde ise PED alanında değişken otoflöresans, KNVM alanında ise hipootoflöresans mevcuttu (Resim 4.9).



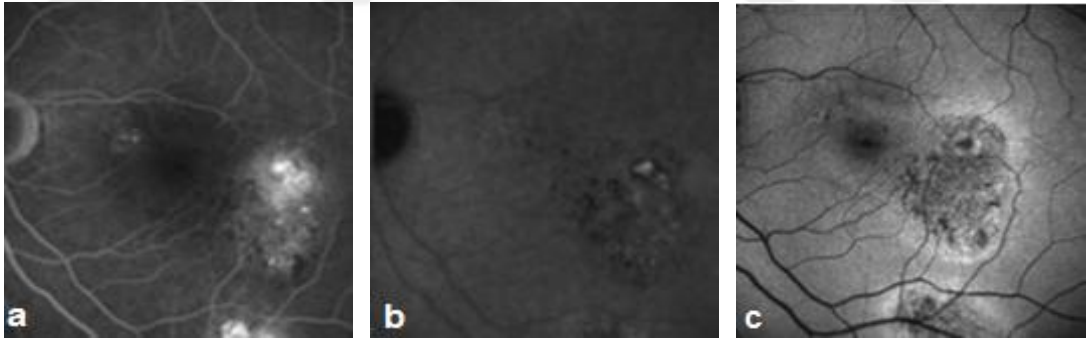
**Resim 4.9:** Seröz ve vaskülarize PED a. Seröz PED'in FFA görüntüsü b. Seröz PED'de FOF görüntülemde PED alanında izootoflöresans c. Vaskülarize PED'in FFA görüntüsü d. Vaskülarize PED'de FOF görüntülemde PED bölgesinde izootoflöresans (beyaz ok), KNVM alanında hipootoflöresans (kırmızı ok)

Yaş tip YBMD'li 4 (%2.6) gözde RAP saptandı. İki (%1.3) gözde evre 1 RAP mevcut olup, lezyon bölgesi hipootoflöresan izlendi. Evre 2 ile takipli toplam 2 (%1.3) gözde ise lezyon bölgesi hipootoflöresan ve seröz PED bölgesi izootoflöresan sinyal özelliği göstermekteydi (Resim 4.10).



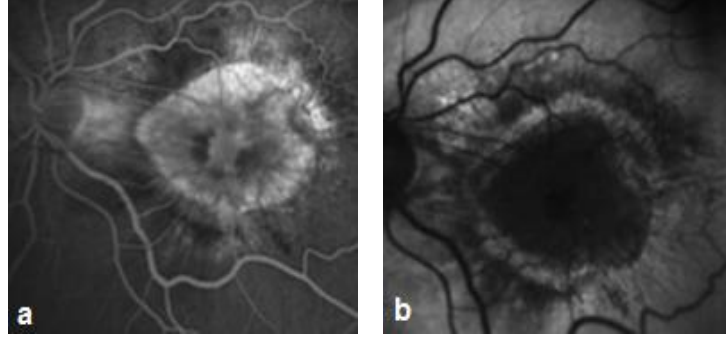
**Resim 4.10:** Evre 2 RAP a. FFA görüntüsü b. İSYA görüntüsü c. FOF görüntüleme, PED bölgesi izootoflöresan (beyaz ok), vaskülarize kısım hipootoflöresan (kırmızı ok)

Polipoidal koroidal vaskülopatili 2 göz (%1.3) mevcuttu. Bu gözlerde ise lezyon hipootoflöresan izlendi (Resim 4.11).



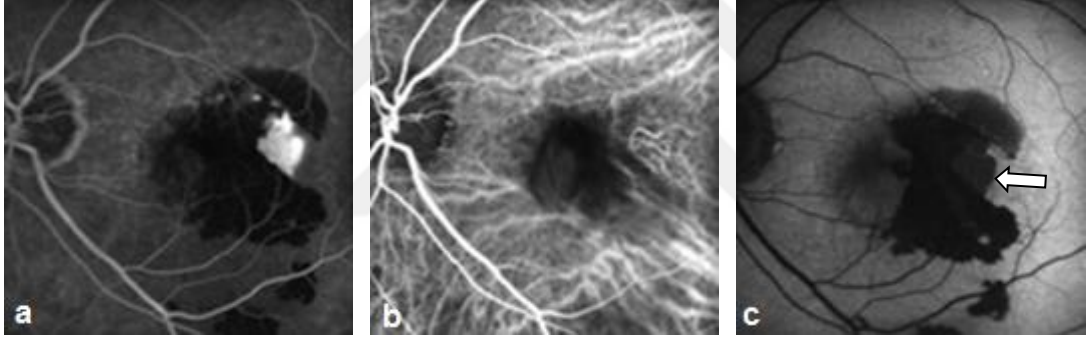
**Resim 4.11:** Polipoidal koroidal vaskülopati a. FFA görüntüsü b. İSYA görüntüsü c. FOF görüntüleme, polip ve vasküler ağ hipootoflöresan izlenmekte

Başlangıç muayenesinde yaş tip YBMD'li 32 (%20.9) gözde diskiform skar vardı. FOF görüntüleme, skar bölgesinde hipootoflöresans ve hipootoflöresansı çevreleyen hiperotoflöresan halka mevcuttu (Resim 4.12).



**Resim 4.12:** Diskiform skar a. FFA görüntüsü b. FOF görüntüleme lezyonda hipootoflörasan ve lezyonu çevreleyen hiperotoflörasan halka görünümü

Pigment epitel dekolmanı olan hastaların takibi sırasında 3 (% 2) gözde RPE yırtığı gelişti. FOF görüntüleme yırtık alanında hipootoflörasan, komşuluğu hiperotoflörasan izlendi (Resim 4.13).



**Resim 4.13:** RPE yırtığı a. FFA görüntüsü b. İSYA görüntüsü c. FOF görüntüleme yırtık bölgesinde hipootoflörasan izlenmekte (ok)

Yaş tip YBMD'li 153 gözün 115'ine (%75.2), erken evreden yaş tip YBMD'ye geçen 35 gözün ise 30'una (%85.7) tedavi uygulandı. Tedavi uygulanan gözlerin dağılımı Tablo 4.9'da görülmektedir. Bu gözlere vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörü (anti-VEGF), fotodinamik tedavi (FDT) veya laser fotokoagülasyon uygulanmıştır (Tablo 4.10).

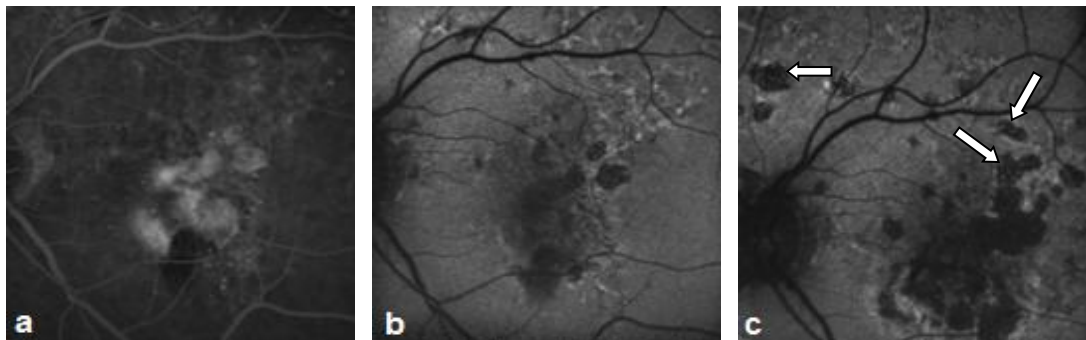
**Tablo 4.9:** Yaş tip YBMD nedeniyle tedavi uygulanan gözlerin dağılımı

YBMD Tipi ( n)	Tedavi Uygulanan Göz Sayısı (n/%)
Yaş tip YBMD ( 153)	115 (%75.2)
Erken evreden yaş tip YBMD'ye geçen (35)	30 (%85.7)
Toplam (188)	145 (%77.1)

**Tablo 4.10:** Yaş tip YBMD'li gözlerde uygulanan tedavi yöntemleri

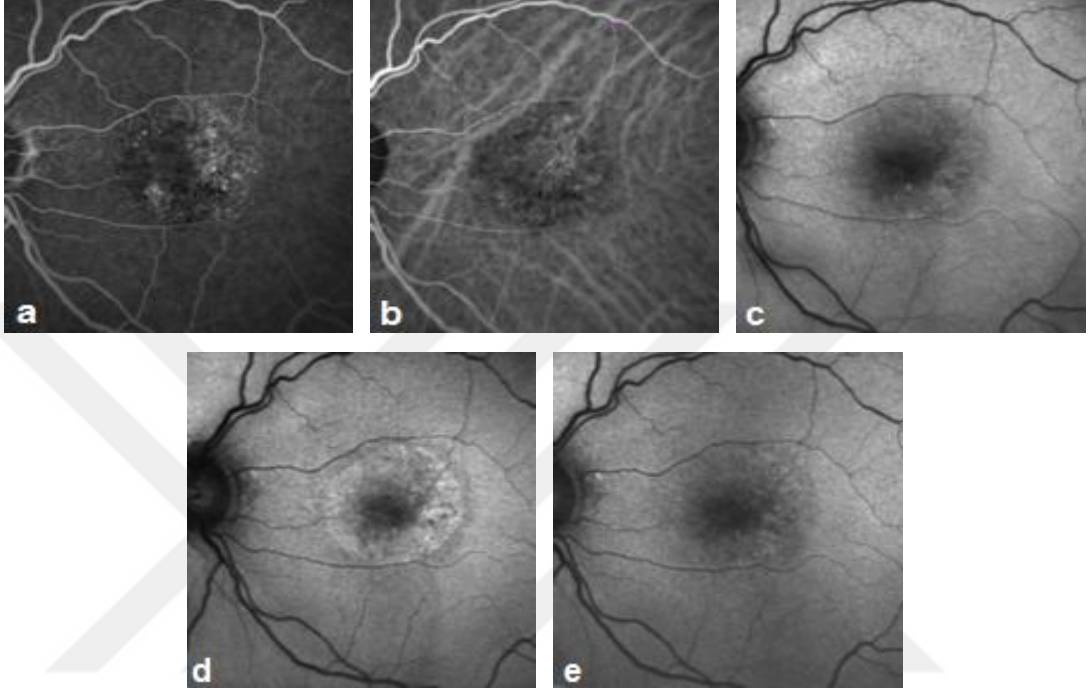
Tedavi Yöntemi	Göz Sayısı (n/%)
Anti-VEGF tedavi	112 (%77.2)
Anti-VEGF + FDT	26 (%17.9)
FDT	6 (%4.2)
Laser	1 (%0.7)
Toplam	145 (%100)

Anti-VEGF tedavi uygulanan toplam 138 (%95.1) göz mevcuttu. Bu gözlerin ortalama enjeksiyon sayısı 5.23 (1-29) idi. Enjeksiyon sonrası FOF bulguları değişken olup, 13 (%9.4) gözde FOF görüntülemeye lezyon bölgesi dışında fokal atrofi gelişimi izlendi (Resim 4.14). Fokal atrofi gelişen gözlerin ortalama enjeksiyon sayısı 3.46 (1-9) idi.



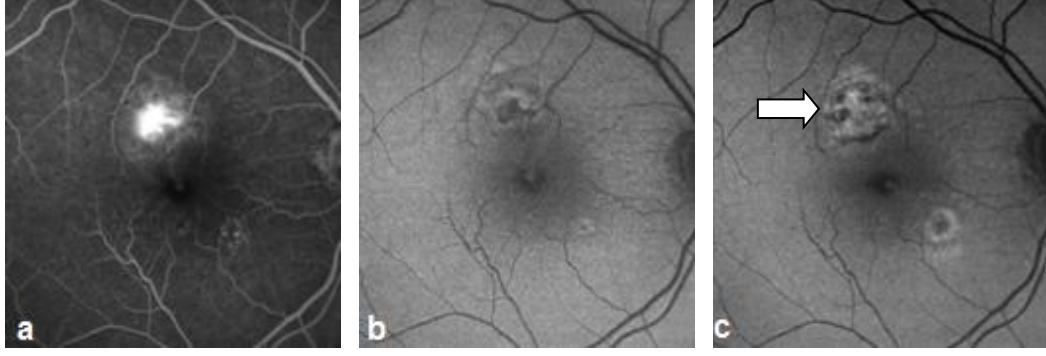
**Resim 4.14:** Klasik KNVM nedeniyle 4 doz anti-VEGF yapılan hasta. a. Tedavi öncesi FFA görüntüsü b. Tedavi öncesi FOF görüntüsü c. Tedaviden sonra 40. ay FOF görüntülemeye lezyon dışı fokal atrofi odakları izlenmekte (oklar)

Altı (%4.2) göze FDT uygulandı. FDT sonrasında FOF bulgularında belirgin değişiklik yokken 1 gözde spot alanına uyan bölgede hiperotoflörösan halka izlendi, bu görünüm 6 ay sonra spontan olarak düzeldi (Resim 4.15).



**Resim 4.15:** Gizli KNVM a. Tedavi öncesi FFA görüntüsü b. Tedavi öncesi İSYA görüntüsü c. Tedavi öncesi FOF görüntüsü d. FOF görüntülemeye FDT sonrası spot alanına uyan bölgede hiperotoflörösan e. FDT'den 6 ay sonra hiperotoflörösansın spontan olarak kaybolduğu görülmekte

Gözlerin sadece 1 (%0.7)'ine KNVM'nin ekstrafoveal yerleşimi nedeniyle laser fotokoagülasyon uygulandı. Laser sonrası spot alanında düzensiz hiperotoflörösan izlendi (Resim 4.16).



**Resim 4.16:** Ekstrafoveal yerleşimli klasik KNVM a. Tedavi öncesi FFA görüntüsü b. Tedavi öncesi FOF görüntülemede lezyon bölgesinde hipootoflörans ve lezyonu çevreleyen hiperotoflörans halka izlenmekte c. FOF görüntülemede laser sonrası spot alanına uyan düzensiz hiperotoflörans mevcut (ok)

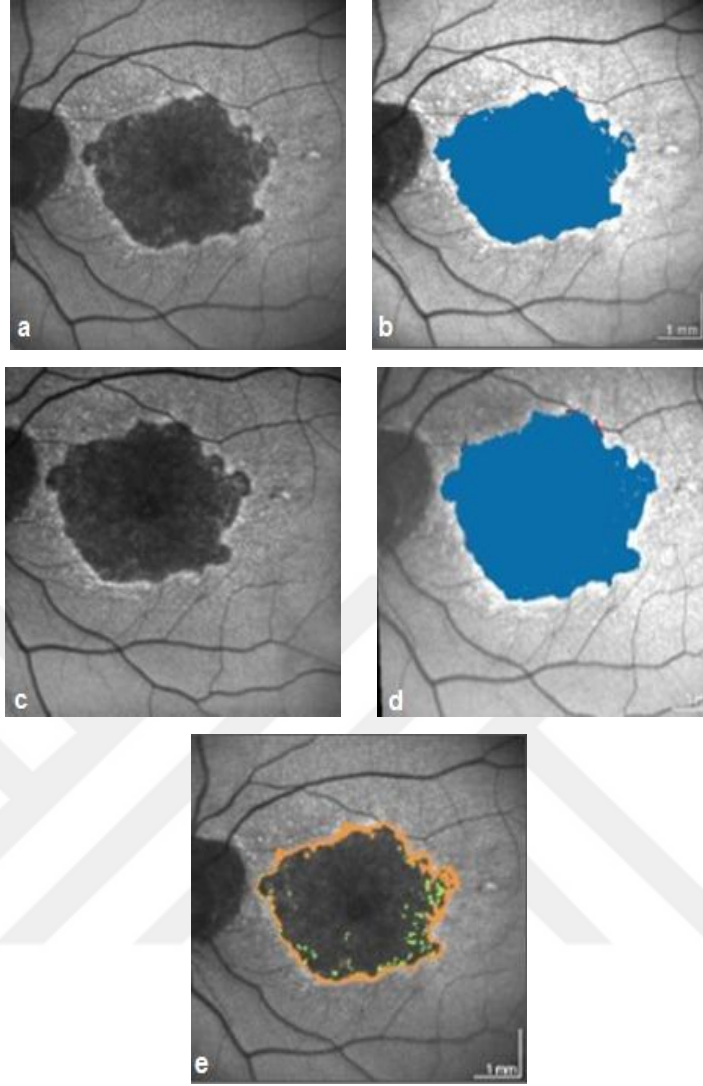
### 4.3. Geografik Atrofi

Üçüncü grupta geografik atrofi 50 (%14.2) göz vardı. Atrofi etrafında izlenen paternlerin dağılımı Tablo 4.11’de görülmektedir.

**Tablo 4.11:** Geografik atrofi etrafında izlenen paternlerin dağılımı

Geografik Atrofi Paterni	Göz Sayısı (n/%)
Diffüz	12 (%24)
Damlama	10 (%20)
Diğer paternler	2 (%4)
Bant	17 (%34)
Fokal	2 (%4)
Normal	8 (%16)
Belirsiz	1 (%2)
Toplam	50 (%100)

Geografik atrofi gözlerde atrofi etrafında izlenen patern ile atrofi progresyon hızı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde yıllık atrofi progresyon hızı bant paternde en yüksek saptandı (Resim 4.17). Bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Atrofi progresyon hızı ile patern ilişkisi Tablo 4.12’de izlenmektedir.



**Resim 4.17:** Geografik atrofi ile takipli hastada atrofi progresyon hızının hesaplanması a. FOF görüntülemeye atrofi etrafında bant patern izlenmekte b. Region finder programı ile hesaplanan atrofi alanı  $9.84 \text{ mm}^2$  c. 11 ay sonraki FOF görüntülemeye atrofi progresyonu net olarak izlenememektedir. d. Region finder programı ile hesaplanan atrofi alanında artış ( $10.81 \text{ mm}^2$ ) e. 11 aylık takip sürecinde izlenen atrofi progresyonu (turuncu alan)

**Tablo 4.12:** Atrofi progresyon hızı ve atrofi etrafında izlenen patern ilişkisi

FOF paterni	Atrofi progresyon hızı ( $\text{mm}^2/\text{yıl}$ ) (min-maks)
Bant patern	1.475 (0.178-16.252)
Diffüz patern	
Damlama patern	0.603 (0.238-1.946)
Diğer paternler	0.518 (0.029-1.448)
Normal patern	0.166 (0.027-1.716)

Geografik atrofilili gözlerin 14'üne (%28) retiküler patern eşlik ediyordu ve retiküler paternin atrofiye eşlik etmesi istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Retiküler patern eşlik eden gözlerin dağılımı Tablo 4.13'te gösterilmiştir. Retiküler patern varlığı ile atrofi progresyon hızı arasında ilişki saptanmamış olup ( $p=0.846$ ), Tablo 4.14'de retiküler patern varlığı ile atrofi progresyon hızı ilişkisi gösterilmiştir.

**Tablo 4.13:** Geografi atrofiye retiküler patern eşlik eden gözlerin dağılımı

Geografik Atrofi Paterni	Retiküler Patern eşlik eden göz sayısı (n/%)
Diffüz	
Damlama	5 (%35.7)
Diğer paternler	3 (%21.4)
Bant	5 (%35.7)
Normal	1 (%7.2)
Toplam	14 (%100)

**Tablo 4.14:** Retiküler patern varlığı ile atrofi progresyon hızı ilişkisi

Retiküler Patern (n/%)	Atrofi progresyon hızı ( mm <sup>2</sup> /yıl) (min-maks)
Var (14/%28)	0.539 (0.096-4.668)
Yok (36/%72)	0.945 (0.027-16.252)

Geografik atrofilili gözlerde diğer gözün durumu erken evre YBMD, yaş tip YBMD ve geografik atrofi olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. İki (%4) göz ortam opasitesi nedeniyle değerlendirilemedi. Geografik atrofilili gözlerin diğer gözünde en sık izlenen bulgu %75 oranında yine geografik atrofiydi (Tablo 4.15). Diğer gözün durumu ile atrofi progresyon hızı arasında ilişki Tablo 4.16'da izlenmekte olup, bu iki değişken arasında ilişki saptanmadı ( $p=0.665$ ).

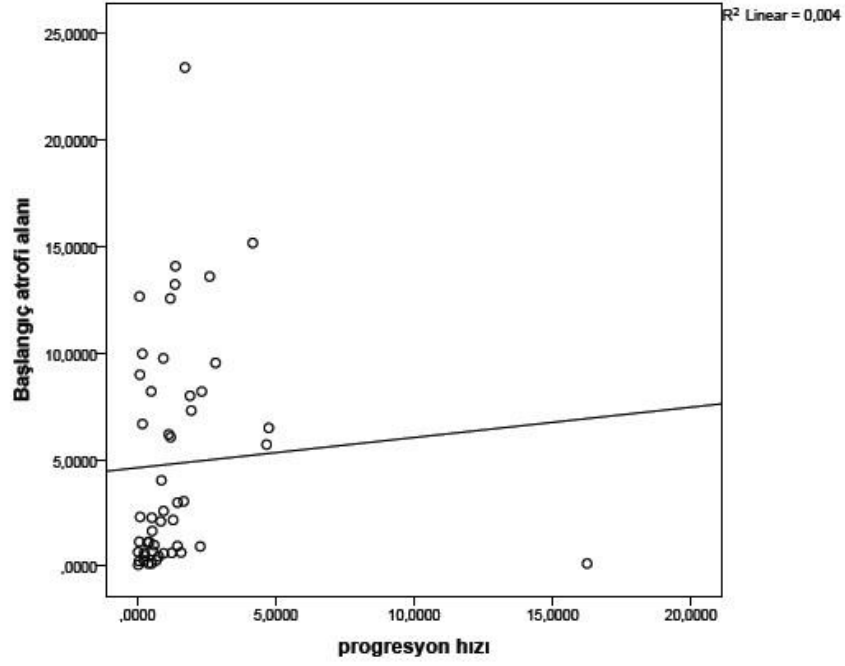
**Tablo 4.15:** Geografik atrofilili gözlerde diğer gözün durumu

<b>Diğer Gözün Durumu</b>	<b>Göz Sayısı (n/%)</b>
Geografik atrofi	36 (%75)
Yaş Tip YBMD	9 (%18.8)
Erken evre YBMD	3 (%6.2)
Toplam	48 (%100)

**Tablo 4.16:** Diğer gözün durumu ile atrofi progresyon hızı ilişkisi

<b>Diğer Gözün Durumu (n)</b>	<b>Atrofi Progresyon Hızı (mm<sup>2</sup>/yıl) (min-maks)</b>
Geografik Atrofi (36)	0.94 (0.02-4.16)
Yaş Tip YBMD (9)	0.77 (0.06- 16.25)
Erken Evre YBMD (3)	0.07 (0.03-4.74)

Başlangıç atrofi alanı ile atrofi progresyon hızı arasındaki ilişki Şekil 4.1'de görülmektedir. Başlangıç atrofi alanı daha büyük olan gözlerde atrofi progresyon hızı istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0.01).



**Şekil 4.1:** Başlangıç atrofi alanı ile atrofi progresyon hızı arasındaki ilişki

Geografik atrofi gözlerde foveal korunmuşluk (sparing) varlığı 28 (%56) gözde saptandı ve bu gözlerde görme keskinliği istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ( $p=0.01$ ). Foveal korunmuşluk ile görme keskinliği arasındaki ilişki Tablo 4.17’de izlenmektedir. Geografik atrofi etrafında izlenen paternler ile foveal korunmuşluk varlığı arasında ilişki saptanmadı (Tablo 4.18).

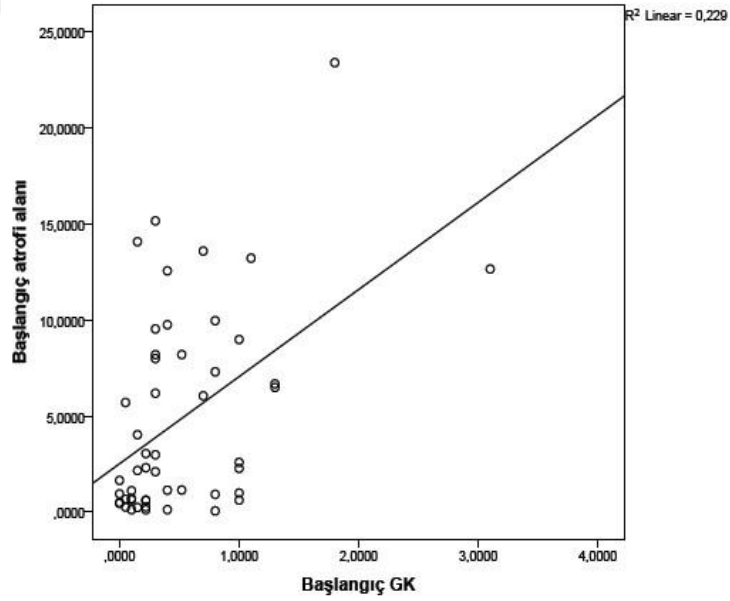
**Tablo 4.17:** Foveal korunmuşluk (sparing) ile GK ilişkisi

Foveal Korunmuşluk (Sparing) (n/%)	Ortalama GK ( logMAR)
Var (28 / %56)	0,22
Yok (22 / %44)	0,55

**Tablo 4.18:** Geografik atrofi etrafında izlenen paternler ile foveal korunmuşluk (sparing) varlığı arasındaki ilişki

Geografik Atrofi Paterni	Foveal Korunmuşluk Olan Göz Sayısı (n/%)	Foveal Korunmuşluk Olmayan Göz Sayısı (n/%)
Diffüz patern	18 (% 81.8)	4 (%18.2)
Bant patern	6 (%35.3)	11 (%64.7)
Fokal patern	0	2 (%100)
Normal	4 (%44.4)	5 (%55.6)
Toplam	28	22

Başlangıç atrofi alanı büyük olan gözlerde başlangıç GK istatistiksel olarak daha düşük seviyedeydi (  $p < 0.001$ ) (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2:** Başlangıç atrofi alanı ile başlangıç GK arasındaki ilişki

## 5. TARTIŞMA

Yaşla bağımlı makula dejenerasyonu patogeneğinde RPE hücrelerinde lipofusin birikiminin rol alması, günümüzde bu hastaların tanı ve takibinde FOF görüntülemenin kullanılmasını giderek yaygın hale getirmiştir. Bu hastalarda FOF görüntülemenin kullanımı artmasına rağmen, yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Yaşla bağımlı makula dejenerasyonunda farklı FOF sinyallerinin alınması fundusta baskın florofor olan RPE'deki lipofusin granüllerinin yoğunluğuna bağımlıdır. Ayrıca aynı dalga boyunda uyarı veren diğer floroforlar da FOF değişikliklerinde rol alabilir (55). RPE hücrelerinde lokalize lipofusin artışları hiperotoflörörensansa neden olurken, lipofusinde azalma hipootoflörörensans şeklinde izlenmektedir.

Yaşla bağımlı makula dejenerasyonu olan gözlerde FOF bulguları ile muayenede tespit edilebilen fundus değişiklikleri arasında genellikle ilişki saptanamamaktadır. Farklı tipte floroforlar farklı hücre seviyelerinde birikerek, muayene bulguları ile otoflörörensans görüntülemenin birbirinden bağımsız olmasına yol açar. Artmış otoflörörensans olan yerlerde hiperpigmentasyon, yumuşak drusen veya normal fundus görünümü izlenebilir. Bu nedenle FOF görüntülemenin her zaman muayene ve anjiyografi bulguları ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Lois ve Delori, atrofi ve neovasküler komplikasyon olmayan drusenli gözlerde FOF değişikliklerini incelemiş, bu değişikliklerin muayenede saptanan drusen ve RPE değişikliklerinden bağımsız olduğunu, erken evre YBMD'de FOF bulgularının fundus bulguları ve FFA bulgularından bağımsız olduğunu göstermiştir (56, 82). Ayrıca sadece büyük ve foveal yumuşak drusenin (drusenoid RPE dekolmanı) FOF değişikliklerine neden olduğu bildirilmiştir.

Her ne kadar erken evre YBMD hastalarında fundoskopik olarak hastalık progresyonu hakkında genel bir fikir sahibi olunsa da, hastalığın patolojisinde rol alan lipofusin birikimindeki değişikliklerin incelenmesi

hastalığın progresyonunun belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Lipofusin değişikliklerinin tespitine olanak sağlayan FOF görüntüleme progresyon ve prognozun belirlenmesinde yakın gelecekte öncelikle tercih edilecek yöntemlerden biri olma potansiyeli taşımaktadır. FOF görüntüleme ile erken evre YBMD hastalarında lipofusin birikimine bağlı izlenen sinyal değişiklikleri FAM Çalışma Grubu tarafından 9 farklı patern olarak tanımlanmış ve bu paternlerin hastalık progresyonu ile ilişkisi incelenmiştir (64). Çalışmamızda en sık izlenen paternleri retiküler (%18), fokal artış (%14.7), yama (%11.3) ve lineer (%9.4) patern oluşturmaktadır. FAM Çalışma Grubu'nun bir alt grup çalışmasında 18 aylık takip sürecinde 125 yumuşak drusenli gözün 2'sinde geografik atrofi, 9'unda ise KNVM gelişimine bağlı görmede azalma saptanmış, geografik atrofi gelişen gözlerde başlangıçta fokal artış ve fokal plak benzeri patern, KNVM gelişen gözlerde ise yama patern (%4.8), fokal plak (%1.6) ve retiküler patern (%0.8) tespit edilmiştir (63). Çalışmamızda ise erken evre YBMD'li 150 gözün 20'sinde (%13.3) takipler sırasında atrofi odağı gelişimi izlenmiş, atrofi gelişimi fokal artış (%45) ve retiküler (%30) paternde istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Ayrıca 35 (%23.3) gözde yaş tip YBMD'ye geçiş saptanmıştır. Bu gözlerde ise benekli (%80) ve dantela (%66.7) patern en yüksek bulunmasına rağmen bu gözlerin sayısının az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamamış, bu iki patern dahil edilmediğinde lineer (%50), yama (%47) ve retiküler (%37) patern yaş tip YBMD'ye geçiş açısından en riskli paternler olarak tespit edilmiştir.

Erken evre YBMD'nin tanı kriterleri arasında yer alan drusen varlığı, aynı zamanda hastalık prognozu hakkında yol gösterici olup, var olan drusenin özelliğine göre yaş tip YBMD'ye progresyon açısından fikir verebilir (83). Bu gözlerde drusen tipine göre farklı görme keskinliği düzeyleri elde edilebilir (84). Farklı çalışmalarda yumuşak drusenin bir varyantı olarak kabul edilen retiküler drusen varlığının geç evre YBMD için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (66, 68, 69). Fakat fundoskopik olarak retiküler drusen varlığı her zaman gösterilemeyebilir. Retiküler drusen görünümünün FAM Çalışma

Grubu tarafından belirlenen erken evre FOF paternlerinden retiküler paterne karşılık gelmesi, bu drusen tipinin FOF görüntüleme ile kolaylıkla varlığını göstererek riskli gözlerin belirlenmesine olanak sağlamaktadır.

Querques ve ark. çalışmalarında tipik drusenli olan gözlerle retiküler drusenli gözlerin santral ve periferik makula sensitivitesini karşılaştırmış ve retiküler drusenli gözlerde daha düşük retinal sensitivite varlığını göstermiştir (85). Arnold ve ark. retiküler drusenli 100 gözün %66'sında önceden var olan veya takip sırasında gelişen subretinal damar varlığını göstermiştir (66). Smith ve ark. tek taraflı KNVM'li 55 hastanın diğer gözünde %36 oranında retiküler drusen varlığını göstermiş ve retiküler drusenin KNVM gelişimi için bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir (86). Cohen ve ark. yeni tanı almış 100 KNVM'li gözün 24'ünde (%24) retiküler drusen varlığını göstermiştir (87). Zweifel ve ark. yaptıkları prospektif çalışmada farklı evredeki 153 YBMD'li gözde retiküler drusen varlığını incelemiş, retiküler drusenin geç evre YBMD'li gözlerde daha sık izlendiğini ve geç evre YBMD'ye progresyon açısından önem taşıdığını bildirmiştir (68). Beaver Dam Çalışması'nda ise geç evre YBMD'ye progresyon açısından risk faktörü olarak kabul edilen yumuşak drusen ve pigment değişikliği varlığına göre, retiküler drusen varlığının riski iki kat daha fazla arttırdığı gösterilmiştir (69). Yapılan bu çalışmalar retiküler drusen varlığının erken evre YBMD'li gözlerde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda retiküler drusen FOF görüntüleme retiküler patern görüntüsü ile belirlenmiştir (88). Çalışmamızda ayrıca erken evre YBMD'li gözlerin takipleri sırasında fokal artış (%45) ve retiküler (%30) patern varlığında fokal atrofi odakları geliştiği, lineer (%50), yama (%47) ve retiküler (%37) patern varlığında KNVM geliştiği gösterilmiştir. Bu bulgular retiküler drusen varlığının YBMD hastalarının prognozunda rolü olduğunu düşündürmekte, geografik atrofi ve yaş tip YBMD'ye geçiş için risk taşıdığını göstermektedir. FOF görüntüleme ile, klinik muayene ile büyük ölçüde gözden kaçabilen retiküler drusenli görüntülemek kolaylaşmıştır. Çalışmamızda çift FOF paterni olan gözlerde ikinci bir patern olarak (%85.7,  $p < 0.001$ ), ayrıca takipler sırasında başka bir paterne dönen

veya patern ilavesi olan gözlerde de en sık retiküler patern (%50,  $p<0,001$ ) tespit edilmiştir.

Hashimoto ve ark. yaptıkları çalışmada ışık mikroskopi ve konfokal tarayıcı laser flöresans mikroskopi ile cerrahi olarak eksize edilen 3 adet KNVM'yi incelemiş ve damarsal yapıların lümenlerinin etrafında yüksek flöresans veren lipofusin birikimi olduğunu, RPE'nin KNVM gelişiminde ve gerilemesinde rolü olduğunu göstermiştir (89). Spaide ve ark. ise erken evre YBMD'li gözleri diğer gözünde yaş tip YBMD varlığına göre 2 gruba ayırmış ve diğer gözünde yaş tip YBMD olan gözlerde FOF değişikliklerini daha fazla saptamıştır (90). Buna bağlı olarak lipofusin birikiminin KNVM gelişiminde rolü olabileceği düşünülmüştür. Bu durum YBMD'de izlenen oksidatif hasarın hem yeni damar gelişimi ile yaş tip YBMD patogenezinde rol aldığını hem de lipofusin oluşumunu indükleyerek otoflöresans artışına yol açtığını düşündürmektedir. Lipofusinin KNVM ile ilişkisinin gösterilmesi yaş tip YBMD'li gözlerde otoflöresan sinyal özelliklerinin anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.

Schmitz-Valckenberg ve ark. yeni gelişen KNVM'lerde FFA'da hiperflöresan bölgelere denk gelen yerlerde FOF'ta normal otoflöresans veya artmış yamalı görünüm tespit etmiş, bu bulguyu erken dönemde RPE hücrelerinin fonksiyonunu devam ettirmesine bağlamıştır (91). Uzun süreli KNVM'lerde ise RPE hücrelerinde fenotip değişikliği veya atrofi gelişimi, fotoreseptör kaybı ve artmış melanin birikimine bağlı olarak azalmış otoflöresans gösterilmiştir. Ayrıca KNVM'lerde otoflöresans değişiklikleri FFA'da izlenen değişikliklerden daha geniş alanda saptanmıştır. Dandekar ve ark. yaptıkları çalışmada farklı evredeki KNVM'lerin FOF bulgularını incelemiş ve yeni başlangıçlı KNVM'lerde normal otoflöresans, 1 aydan daha eski KNVM'lerde ise RPE ve fotoreseptör hücre kaybına bağlı azalmış otoflöresans tespit etmişlerdir (92). KNVM bölgesinde normal veya normale yakın otoflöresansın normal RPE varlığının ve iyi prognozun göstergesi olduğunu vurgulamışlar ve bu gözlerin tedaviden daha iyi sonuç alabileceklerini düşünmüşlerdir. Fakat tek başına FOF görüntüleme ile RPE

hasarının değerlendirilmesi yeterli bilgi sağlamamakta, YBMD tanı ve takibinde diğer görüntüleme yöntemlerinin de kullanılması gerekmektedir.

Spital ve ark.nın çalışmasında 64 yaş tip YBMD'li göz incelenmiş, gizli KNVM'lerin %78.6'sında, klasik KNVM'lerin ise tamamında santralde hipootoflöresan odakların varlığı gösterilmiş, hipootoflöresansın RPE dekompanasyonu sonucu geliştiği, gizli KNVM'li gözlerin bazısında izlenen hiperotoflöresansın ise RPE'nin proliferatif veya fagositik metabolik aktivitesine bağlı olduğu düşünülmüştür (93). Yapılan başka bir çalışmada ise 68 yaş tip YBMD'li gözün FOF bulguları incelenmiş, saf klasik gözlerde genel olarak azalmış otoflöresans, gizli KNVM'lerde ise düzensiz otoflöresans gösterilmiştir (94). Klasik KNVM'lerin %50'sinde lezyon sınırında hiperotoflöresans izlenmiş, lezyon sınırında izlenen bu görünümün lezyonun organize olarak fibrosis gelişmesi nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

McBain ve ark. 29 klasik KNVM'li gözün 26'sında, gizli KNVM'li 14 gözün ise sadece 4'ünde lezyon bölgesinde hipotoflöresan sinyal değişikliği göstermiştir (95). Bu çalışmada klasik KNVM'lerin hepsinin yeni tanı olması nedeniyle hipootoflöresansın neovaskülarizasyon nedeniyle gelişen RPE hasarından çok, subretinal boşlukta bulunan KNVM blokajına bağlı olduğu düşünülmektedir. Klasik KNVM'li gözlerin bir kısmında ise FFA'da flöresans blokajının olduğu bölgeye denk gelen yerde KNVM etrafında artmış otoflöresans izlenmiş, bu artışın KNVM etrafındaki RPE proliferasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Gizli KNVM'lerde ise KNVM bölgesinde azalmış otoflöresans daha fazla olmak üzere farklı FOF paternleri izlenmiştir. Lezyonun heterojen yapısı nedeniyle farklı paternler oluşmaktayken, azalmış otoflöresansın gizli KNVM'lerin çoğunun RPE altında büyümesi ve genellikle kronik olup, küçük RPE kaybı veya hasarı yapmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu bulgular histopatolojik olarak gösterilen, klasik KNVM'lerin subretinal fibrovasküler değişikliklere yol açtığını, gizli KNVM'lerin ise daha çok RPE dışında sınırlı kaldığını desteklemektedir.

Başka bir çalışmada ise yaş tip YBMD'de izlenen FOF değişikliklerinin KNVM tipine bağlı olmadığı düşünülmüştür (96). Gözlerin büyük kısmında santral makulada düzenli devam eden normal otoflöresan sinyal olduğu ve bu görünümün küçük lezyonlarda daha sık görüldüğü ve daha iyi görme keskinliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgunun klasik ve gizli KNVM'lerde yeni gelişen damar kompleksinin RPE dışına doğru seyretmesine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda klasik KNVM'li gözlerin %91.9'unda lezyon bölgesinde hipootoflöresans ve lezyonu çevreleyen hiperotoflöresan halka izlenmiştir. Ayrıca gözlerin %35.1'inde lezyon komşuluğunda hiperotoflöresan alan mevcuttur. Bu bulguların membran blokajı ve etrafındaki RPE proliferasyonuna bağlı olabileceği düşünülebilir. Minimal klasik ve gizli KNVM'lerde ise genel olarak düzensiz hiper-hipootoflöresan görünüm tespit edilmiştir. Dikkati çeken başka bir bulgu ise gizli KNVM'li gözlerin %8.2'sinde FFA ve İSYA ile KNVM varlığı gösterilirken, bu bölgeye uyan alanda herhangi bir otoflöresan sinyal değişikliği saptanmamasıdır.

Fundus otoflöresans görüntüleme pigment epitel dekolmanları farklı şekilde izlenmekle birlikte, daha çok lezyon bölgesinde artmış otoflöresans ve bunu çevreleyen daha az otoflöresan halo şeklinde bulgu vermektedir. Bazı PED'lerde ise lezyon bölgesine uyan azalmış otoflöresans izlenmektedir (91). Karadimas ve ark. seröz PED ve vaskülarize PED'li gözlerin FOF değişikliklerini incelemiş, 7 vaskülarize PED'li gözün tamamında lezyon bölgesinde artmış otoflöresans ve bu gözlerin 3'ünde ise PED'i çevreleyen hipootoflöresan halka göstermişlerdir (97). 3 seröz PED'li gözde ise vaskülarize PED'deki gibi artmış otoflöresans görüntülenmiştir. PED bölgesine uyan alanda artmış otoflöresans izlenmesinin, RPE altı sıvının tek başına artmış otoflöresans kaynağı olabileceğini ve günümüzde henüz bilinmeyen floroforları içerdiğini düşündürmüştür. Çalışmamızda seröz PED ile takipli gözlerde değişken otoflöresans, vaskülarize PED'lerde ise PED alanında değişken otoflöresans ve KNVM alanında hipootoflöresans izlenmiştir. PED alanında farklı otoflöresan sinyal değişikliklerinin olması,

RPE altı sıvının lipofusinden farklı floroforları içerebileceğini düşündürmektedir.

Von Ruckmann ve ark. FOF görüntüleme skarları azalmış otoflöresans şeklinde gösterirken, Spital ve ark. farklı sinyal değişiklikleri saptamıştır (93, 98). Her iki çalışmada da skar sınırında artmış otoflöresans görüntülenmiştir. Bizim çalışmamızda da Von Ruckmann ve ark. sonuçlarına benzer şekilde lezyon bölgesinde hipootoflöresans ve bunu çevreleyen hiperotoflöresan halka tespit edilmiştir. Lezyondaki hipootoflöresans skar dokusunun blokajı veya RPE atrofisine, etrafındaki hiperotoflöresans ise RPE proliferasyonuna bağlı olabilir.

Çalışmamızda takipler sırasında yaş tip YBMD'li gözlerin 3'ünde (%2) RPE yırtığı gelişmiştir. Literatür ile uyumlu olarak (55, 93) çalışmamızda RPE kaybının geliştiği alanlarda lipofusin kaybına bağlı keskin sınırlı hipootoflöresans, yırtığın katlandığı komşu alanda ise heterojen, artmış otoflöresans izlenmiştir. Yırtık komşuluğunda izlenen düzensiz hiperotoflöresans RPE'nin proliferatif veya fagositotik metabolik aktivitesine bağlı olabilir.

Fundus otoflöresans görüntüleme, yaş tip YBMD'de lezyona ait özellikleri belirleyebileceği gibi uygulanan tedaviye bağlı izlenen fundus değişikliklerinin değerlendirilmesine de olanak sağlamaktadır. Uygulanan tedavi protokolleri RPE düzeyinde değişikliklere yol açarak farklı otoflöresan sinyallerin izlenmesine neden olmaktadır. Lois ve ark. çalışmalarında profilaktik laser tedavisi uygulanan gözlerde, tedavi sonrası laser spot alanına uyan alanlarda artmış otoflöresans izlenmiştir (56). Takiplerde gözlerin çoğunda hiperotoflöresan odak hipootoflöresan bir halo ile çevrelenerek sonunda tamamen hipootoflöresan sinyale dönüşmüştür. Bizim çalışmamızda ektrafoveal yerleşimli KNVM bulunan 1 göze laser fotokoagülasyon uygulaması sonrası laser spotuna uyan alanda hipootoflöresan halka ile çevrili hiperotoflöresan sinyal değişikliği tespit edilmiştir. FDT uygulanan 6 (%4.2) gözden 1'inde ise Wakabayashi ve

ark.nın (99) bildirdiği olguya benzer olarak spot alanında hiperotoflöröresan sinyal değişikliği izlenmiştir. Spot alanında izlenen sinyal artışının FDT'nin direkt olarak fotokimyasal etkisi ile veya FDT'nin koroidal dolaşımı bozmasına bağlı gelişebilecek RPE fonksiyonunun bozulması sonucu lipofusin birikimine bağlı olabileceği düşünülebilir.

Günümüzde yaş tip YBMD tedavisinde sıklıkla ilk tercih edilen tedavi yöntemi anti-VEGF enjeksiyonlar olup, bu enjeksiyonlardan sonra fundusta morfolojik değişiklikler izlenmektedir. Enjeksiyon sonrası lezyon bölgesinde RPE ve koryokapillaris atrofisine bağlı atrofik odaklar geliştiği Rosenfeld ve ark. tarafından gösterilmiştir (100). Atrofi gelişiminin lezyonun gerilemesine bağlı mı yoksa anti-VEGF tedavinin istenmeyen bir etkisi mi olduğunu anlamak açısından bu gözlerde ektrafoveal yerleşimli atrofi gelişiminin incelenmesi daha anlamlıdır. CATT (The Comparisons of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials) Çalışma Grubu anti-VEGF uygulanan 1024 gözün 187'sinde (%18.3) geografik atrofi geliştiğini göstermiş, anti-VEGF tedavinin geografik atrofi gelişimi için risk faktörü olabileceğini vurgulamıştır (101). Çalışmamızda ise anti-VEGF tedavi uygulanan gözlerin %9.4'ünde ektrafoveal yerleşimli atrofi odağı gelişimi gösterilmiştir.

Geç evre YBMD'nin alt tipi olan geografik atrofide ise RPE, dış nörosensoryel retina ve koryokapillaris kayıp mevcut olup, RPE kaybı ile lipofusindeki azalmaya bağlı azalmış otoflöröresans izlenmektedir. SW-AF görüntüleme ile sağlıklı foveanın hipootoflöröresans görüntülenmesi, geografik atrofiye bağlı gelişen hipootoflöröresans ile normal foveal otoflöröresansın birbirinden ayırımında zorluğu neden olmakta ve foveal tutulum net olarak değerlendirilememektedir. Geografik atrofide foveal korunmuşluğun tespitinde NIR-AF görüntüleme, artmış melanine bağlı foveanın hiperotoflöröresans özellik göstermesi nedeniyle SW-AF'ye göre daha üstündür (102).

Geografik atrofi etrafında artmış otofloresans varlığı ise ilk kez Rückmann ve ark. tarafından gösterilmiştir (103). FOF ile atrofi sınırında görülebilen hiperotofloresans, genellikle atrofi etrafında oftalmoskopik olarak izlenen hiperpigmente alandan daha geniş izlenmektedir (62). Histopatolojik çalışmalarda atrofi sınırındaki RPE hücrelerinde lipofusin ve melanolipofusin birikimi, RPE hücrelerinde şekil bozukluğu, geniş hiperpigmente RPE hücrelerinin subretinal boşluğa döküldüğü gösterilmiştir (104). Brar ve ark. çalışmalarında FOF görüntülemeye hiperotofloresan olarak izlenen atrofi sınırında OKT ile dış retina tabakalarında morfolojik değişiklikler göstermiştir (105). N-retinilidin-N-retinilethanolamin gibi lipofusine bağlı oluşan toksik ürünlerin normal hücre fonksiyonunu etkileyerek geografik atrofının genişlemesine neden olduğu düşünülmektedir (12). Bu nedenle atrofi etrafında izlenen patern özelliğinin atrofi progresyon hızında rolü olduğu düşünülebilir. Holz ve ark. yaptıkları çalışmada geografik atrofili 170 gözde progresyon hızlarını incelemiş ve atrofi etrafındaki FOF paterni ile atrofi progresyon hızı arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermiştir (106). Anormal FOF paterni izlenmeyen gözlerde atrofi progresyon hızı  $0.38 \text{ mm}^2/\text{yıl}$ , fokal artış paternde  $0.81 \text{ mm}^2/\text{yıl}$ , diffüz paternde  $1.77 \text{ mm}^2/\text{yıl}$  olarak bulunurken, band paternde progresyon hızı  $1.81 \text{ mm}^2/\text{yıl}$  olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da benzer olarak bant patern olan gözlerde atrofi progresyon hızı  $1.47 \text{ mm}^2/\text{yıl}$  ile en yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada diffüz patern alt tiplerine göre değerlendirildiğinde damlama paterninin atrofi progresyon hızı  $3.02 \text{ mm}^2/\text{yıl}$  olarak diğer diffüz patern alt tiplerinden daha yüksek bulunmuştur. Damlama paterninde atrofi progresyon hızının yüksek olması nedeniyle bizim çalışmamızda da diffüz paterne sahip gözler damlama ve diğerleri olmak üzere 2 grup halinde incelenmiş, damlama paterninde atrofi progresyon hızı  $0,603 \text{ mm}^2/\text{yıl}$  iken, diğer paternlerde bu oran  $0,518 \text{ mm}^2/\text{yıl}$  olarak bulunmuştur. Farklı paternlerde izlenen atrofi progresyon hızının değişken olması atrofi etrafındaki lipofusin birikiminin atrofi progresyonunda önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Scholl ve ark. geografik atrofili gözlerde artmış otofloresans izlenen alanlarda rod fotoreseptörlerinin fonksiyonunda bozulma olduğu göstermiştir(107). Ayrıca FOF görüntüleme

ile mikroperimetri kombine edildiğinde geografik atrofi sınırındaki anormal otoflöresans olan bölgede retinal sensitivitede bozulma olduğu gösterilmiştir (108). Bu bulgular atrofi etrafındaki lipofusin birikiminin progresyondaki önemini göstermektedir.

Geografik atrofi gelişim ve progresyonunda rol alan faktörlerden birinin retiküler drusen varlığı olduğu düşünülmektedir (109). Schmitz-Valckenberg ve ark. 458 geografik atrofilili gözden 286'sında (%62) retiküler drusenin eşlik ettiğini göstermiştir (110). Marsiglia ve ark.nın yaptıkları çalışmada 126 geografik atrofilili gözün başlangıç muayenesinde gözlerin %93.6'sında retiküler drusen varlığı ve retiküler drusen eşlik eden gözlerde atrofi progresyon hızının daha yüksek olduğu gösterilmiş, retiküler drusen varlığının geografik atrofi gelişimi için erken bir bulgu olabileceği düşünülmüştür (88). Çalışmamızda da geografik atrofilili gözlerin %28'ine retiküler patern eşlik etmektedir. Retiküler paternin geografik atrofi ve KNVM gelişiminde riskli bir patern olması nedeniyle, çalışmamızda retiküler patern varlığı ile atrofi progresyon hızı arasındaki ilişkiye bakılmış, fakat bu ikili arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Fleckenstein ve ark. geografik atrofilili 300 gözü diğer gözde geografik atrofi, erken evre YBMD ve yaş tip YBMD mevcudiyetine göre 3 gruba ayırarak, diğer gözün durumu ile atrofi progresyon hızı arasındaki ilişkiyi incelemiştir (111). Bilateral geografik atrofisi olan grupta progresyon hızını 1.64 mm<sup>2</sup>/yıl, erken evre YBMD'li grupta ise 0.74 mm<sup>2</sup>/yıl olarak bulmuşlardır. Yıllık progresyon hızı bilateral geografik atrofi grubunda erken evre YBMD grubuna göre anlamlı olarak yüksekken, yaş tip YBMD grubu ile anlamlı bir fark saptanmamıştır. Geografik atrofi progresyonunda diğer gözün durumunun progresyon hızını nasıl etkilediği henüz tam olarak açıklanamasa da, YBMD'nin kişiye özgü aktivitesinin olduğunu ve gözleri bilateral etkilediğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde diğer gözün durumu geografik atrofi, erken evre YBMD ve yaş tip YBMD olarak gruplandırılmış, fakat bu gözlerde atrofi progresyon hızları arasında fark saptanmamıştır.

Atrofi progresyon hızını etkilediği düşünölen parametrelerden biri ise başlangıç atrofi alanı olup, bu konuda farklı sonuçlar bildirilmiştir (88, 112, 113). Schatz ve ark. başlangıç atrofi alanı daha büyük olan gözlerde atrofi progresyon hızını daha yüksek bulurken (112), FAM Çalışma Grubu bu ikili arasında ilişki bulmamıştır (113). Bizim çalışmamızda ise başlangıç atrofi alanı daha büyük olan gözlerde atrofi progresyon hızı istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır.



## 6. SONUÇLAR

Yüz seksen beş hastanın 168'inin (%90.8) iki, 17'sinin (%9.2) tek gözü olmak üzere toplam 353 göz çalışmaya dahil edilmiştir. İlk muayenede 150(%42.5) gözde erken evre YBMD, 153 (%43.3) gözde yaş tip YBMD ve 50 (%14.2) gözde geografik atrofi saptanmıştır.

### 6.1. Erken Evre Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Erken evre YBMD'li gözlerde en sık izlenen paternler retiküler (%18), fokal artış (%14.7), yama (%11.3) ve lineer (%9.4) patern olarak tespit edilmiştir. Başlangıç FOF paterni ile başlangıç GK arasında ilişki saptanmamıştır. Çift FOF paterni izlenen gözlerde baskın olan patern asıl patern olarak kabul edilmiş, başka bir paternle birlikte en sık izlenen patern retiküler patern (%85.7) olarak bulunmuştur. Takipler sırasında FOF paterninde değişiklik olan gözlerde ise en sık olarak (%50) retiküler paterne dönüş veya var olan paterne retiküler patern eklenmesi izlenmiştir. Takipler sırasında fokal atrofi gelişimi fokal artış (%45) ve retiküler (%30) paternde daha yüksek bulunmuştur. Gözlerin 35'inde (%23.3) takipler sırasında erken evre YBMD'den yaş tip YBMD'ye geçiş izlenmiştir. Yaş tip YBMD'ye geçiş lineer (%50), yama (%47) ve retiküler (%37) paternde yüksek bulunmuştur. Yaş tip YBMD'ye geçen gözlerde FOF paterni ile yaş tip YBMD'nin klinik bulgusu arasında ilişki saptanmamıştır.

### 6.2. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Fundus otoflöresans görüntülemeye baskın klasik KNVM'li gözlerin %91.9'unda lezyon bölgesinde hipootoflöresans ve lezyonu çevreleyen hiperotoflöresan halka, %35.1'inde ise lezyon komşuluğunda hiperotoflöresan alan izlenmiştir. Minimal klasik ve gizli KNVM'lerde ise düzensiz hipo-hiperotoflöresan sinyal değişiklikleri saptanmıştır. Seröz ve vaskülerize PED'de PED bölgesinde değişken otoflöresans izlenirken, vaskülerize PED'de KNVM alanında hipootoflöresans saptanmıştır. Evre 1

RAP'ta lezyon bölgesi hipootoflörösan izlenirken, evre 2 RAP'ta lezyon bölgesi hipootoflörösan, seröz PED bölgesi ise izootoflörösan izlenmiştir. PKV'de ise lezyon bölgesinde hipootoflörösans saptanmıştır. Diskiform skarı olan gözlerde skar bölgesinde hipootoflörösans ve hipootoflörösansı çevreleyen hiperotoflörösan halka izlenmiştir. RPE yırtığı gelişen gözlerde ise yırtık alanında hipootoflörösans, komşuluğunda hiperotoflörösans saptanmıştır. Yaş tip YBMD nedeniyle anti-VEGF tedavi uygulanan gözlerde FOF bulguları değişken olup, gözlerin %9.4'ünde lezyon bölgesi dışında fokal atrofi gelişimi tespit edilmiştir.

### **6.3. Geografik Atrofi**

Geografik atrofi gözlerin %34'ünde bant , %24'ünde diffüz, %4'ünde fokal patern mevcut olup, geri kalan gözlerde belirgin bir patern izlenmemiştir. Yıllık atrofi progresyon hızı bant paternde en yüksek bulunmuştur. Gözlerin %28'inde retiküler patern birlikteliği saptanmıştır. Diğer gözün durumu erken evre YBMD, yaş tip YBMD ve geografik atrofi varlığı olarak incelendiğinde, en sık geografik atrofi (%75) tespit edilmiş, diğer gözün durumu ile atrofi progresyon hızı arasında ilişki saptanmamıştır. Başlangıç atrofi alanı büyük olan gözlerde atrofi progresyon hızı daha yüksek bulunmuştur. Geografik atrofi gözlerde foveal korunmuşluk (sparing) gözlerin %56'sında izlenmiş ve bu gözlerde GK düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Geografik atrofi etrafındaki patern ile foveal korunmuşluk arasında ise ilişki saptanmamıştır. Başlangıç atrofi alanı büyük olan gözlerde başlangıç GK daha düşük bulunmuştur.

## ÖZET

### Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Fundus Otofloreans Görüntülemenin Takipteki Önemi

Bu çalışmada YBMD'li gözlerde FOF bulguları değerlendirilerek bu bulguların takipler sırasındaki değişimi, progresyon için riskli FOF bulguların tespiti, buna bağlı takip protokollerinin düzenlenmesi ve FOF bulguları ile görsel prognoz ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Bu amaçla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Servisi'nde Ocak 2005- Mart 2013 tarihleri arasında takipli olup, 6 ay ara ile çekilmiş en az 2 SW-AF görüntüsü olan herhangi bir evrede YBMD'li 185 hastanın 353 gözü retrospektif olarak incelendi. Erken evre YBMD'li gözler grup 1, yaş tip YBMD'ler grup 2, geografik atrofi gözler ise grup 3 olarak kabul edildi. Her grup kendi içinde FOF bulgularındaki değişiklikler açısından değerlendirildi. Başlangıç muayenesinde gözlerin 150'sinde (% 42.5) erken evre YBMD (grup 1), 153'ünde (% 43.3) yaş tip YBMD (grup 2) ve 50'sinde (% 14.2) ise geografik atrofi (grup 3) bulunmaktaydı.

Erken evre YBMD'li gözlerde en sık izlenen paternler retiküler (%18), fokal artış (%14.7) ve yama (%11.3) paterndi. Başka bir paternle birlikte en sık izlenen patern (%85.7) ve patern değişiminde en sık izlenen patern (% 50) retiküler patern idi. Atrofi gelişen gözlerde fokal artış (%45) ve retiküler patern (%30) sıklıkla izlendi. Yaş tip YBMD'ye geçiş riski ise lineer patern (%50), yama patern (%47) ve retiküler paternde (%37) en yüksek bulundu.

Grup 2'de (yaş tip YBMD) baskın klasik KNVM'lerin % 91.9'unda lezyon hipootofloreans olarak izlenirken, lezyonu çevreleyen hiperotofloreans halka mevcuttu, % 35.1'inde ise lezyon komşuluğunda hiperotofloreans alan izlendi. Minimal klasik ve gizli KNVM'lerin %50'sinde lezyon düzensiz hipo-hiperotofloreans bulgu verirken, seröz ve vaskülerize PED'lerde PED bölgesi

değişken otoflöresan, vaskülarize PED'de vaskülarize kısım hipootoflöresan izlendi. RAP ve PKV'de lezyon bölgesinde hipootoflöresans, RPE yırtığında yırtık bölgesinde hipootoflöresans, yırtığın katlandığı bölümde ise düzensiz hiperotoflöresans mevcuttu. Diskiform skarda lezyon bölgesinde hipootoflöresans ve bunu çevreleyen hiperotoflöresan halka vardı. Anti-VEGF tedavi uygulanan gözlerde tedavi sonrası FOF bulguları değişken olup, gözlerin % 9.7'sinde ektrafoveal atrofi gelişti.

Grup 3'te (geografik atrofi) gözlerin %28'ine retiküler patern eşlik ediyordu. Atrofi progresyon hızı bant paternde en yüksek olup (1.475 mm<sup>2</sup>/yıl), retiküler patern varlığı ve diğer gözün durumu ile ilişkili değildi. Başlangıç atrofi alanı büyük olan gözlerde atrofi progresyon hızı daha yüksekti. Foveal korunmuşluk olan gözlerde ve başlangıç atrofi alanı daha küçük olan gözlerde görme keskinliği daha iyiydi.

Sonuç olarak FOF görüntüleme YBMD hastalarında kullanılan noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olup; erken evre YBMD'de riskli gözlerin belirlenmesi ve takip protokollerinin düzenlenmesinde, yaş tip YBMD'de anti-VEGF kullanımına bağlı atrofi gelişiminin takibinde ve geografik atrofilili gözlerde progresyon yönünden riskli gözlerin belirlenmesinde ve progresyonun takibinde önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Fundus otoflöresans, Geografik atrofi, Koroidal neovasküler membran, Lipofusin, Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

## SUMMARY

### **The Efficacy of Fundus Autofluorescence Imaging in the Follow up of Patients with Age Related Macular Degeneration**

In this study our aim was to evaluate fundus autofluorescence (FAF) findings of eyes with age related macular degeneration (AMD), alterations of these findings during the follow-up period, detection of risky patterns for progression, organize follow-up protocols according to the risky patterns and evaluate the correlation between FAF findings and visual prognosis.

For this purpose the records of 185 patients (353 eyes) with any stages of AMD who were diagnosed and followed at Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, between January 2005-March 2013 were evaluated retrospectively. Patients with early AMD was accepted as group 1, wet AMD as group 2 and geographic atrophy as group 3. FAF findings were evaluated for each groups. 150 (42.5%) eyes had early AMD (group 1), 153 (43.3%) wet AMD (group 2) and 50 (14.2%) geographic atrophy (group 3) at baseline.

At initial examination, in the early AMD group, the most frequent pattern was reticular pattern in 18.0% eyes followed by focal increased pattern in 14.7% eyes and patchy pattern in 11.3% eyes. The most frequent pattern accompanying to another pattern was reticular pattern with the rate of 85.7%. Also transformation to another pattern or addition to the initial pattern was reticular pattern in 50% eyes. Focal atrophy development was higher in eyes with focal increased (45%) and reticular patterns (30%) at baseline. The most risky patterns for wet AMD development were linear (50%), patchy (47%) and reticular (37%) patterns.

In wet AMD group, 91.9% of the predominantly classic choroidal neovascular membranes (CNVM) showed hypoautofluorescence with hyperautofluorescent ring. 35.1% of the eyes had hyperautofluorescent area

in the neighborhood of the membrane. 50% of minimally classic and occult CNVMs had irregular hypo-hyperautofluorescence. In eyes with serous and vascularized pigment epithelial detachment (PED), the area of PED showed variable autofluorescent signals. In eyes with vascularized PED, vascularized area showed hypoautofluorescence. There was hypoautofluorescent signal at the location of retinal angiomatous proliferation and polypoidal choroidal vasculopathy. In retinal pigment epithelial tear, the area of tear was hypoautofluorescent and the fold of RPE was hyperautofluorescent. In eyes with disciform scar the lesion was hypoautofluorescent and there was hyperautofluorescent ring surrounding the lesion. Eyes treated with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) had variable fundus autofluorescence findings. Focal atrophy development was seen in 9.7% of these eyes.

In geographic atrophy group, reticular pattern was accompanying to the 28% of the eyes. Atrophy progression rate was highest in the banded pattern (1.475 mm<sup>2</sup>/ year). Atrophy progression rate was not correlated with the presence of reticular pattern and status of fellow eye. Eyes with larger atrophic areas at initial exam had higher atrophy progression rate. Visual acuity was better in eyes who had foveal sparing and smaller atrophic areas at initial exam.

In conclusion, fundus autofluorescence imaging is a noninvasive method that can be used for evaluating AMD patients. The risky eyes in early AMD can be detected and follow up protocols can be defined by this method. In wet AMD, atrophy occurrence due to anti-VEGF treatment and in geographic atrophy risky patterns for atrophy progression and progression rate can be determined.

**Key Words:** Age related macular degeneration, Choroidal neovascular membrane, fundus autofluorescence, Geographic atrophy, Lipofuscin

## KAYNAKLAR

1. Feeney L. The phagolysosomal system of the pigment epithelium. A key to retinal disease. *Invest Ophthalmol* 1973; 12: 635-8.
2. Holopainen JM, Saarikoski J, Kinnunen PK, Jarvela I. Elevated lysosomal pH in neuronal ceroid lipofuscinoses (NCLs). *Eur J Biochem* 2001; 268: 5851-6.
3. Stroikin Y, Dalen H, Loof S, Terman A. Inhibition of autophagy with 3-methyladenine results in impaired turnover of lysosomes and accumulation of lipofuscin-like material. *Eur J Cell Biol* 2004; 83: 583-90.
4. Terman A, Dalen H, Eaton JW, Neuzil J, Brunk UT. Mitochondrial recycling and aging of cardiac myocytes: the role of autophagocytosis. *Exp Gerontol* 2003; 38: 863-76.
5. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Archives of ophthalmology* 1998; 116: 653-8.
6. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *American journal of ophthalmology* 1967; 63: Suppl:1-139.
7. Bird AC. Bruch's membrane change with age. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 166-8.
8. Holz FG, Bellmann C, Margaritidis M, Schutt F, Otto TP, Volcker HE. Patterns of increased in vivo fundus autofluorescence in the junctional zone of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium associated with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 145-52.
9. Elleder M. A histochemical and ultrastructural study of stored material in neuronal ceroid lipofuscinosis. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1978; 28: 167-78.
10. Brunk UT, Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging: accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis. *Eur J Biochem* 2002; 269: 1996-2002.
11. Bancher C, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Kim KS, Wisniewski HM. Immunoreactivity of neuronal lipofuscin with monoclonal antibodies to the amyloid beta-protein. *Neurobiol Aging* 1989; 10: 125-32.
12. Schutt F, Bergmann M, Holz FG, Kopitz J. Proteins modified by malondialdehyde, 4-hydroxynonenal, or advanced glycation end

products in lipofuscin of human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3663-8.

13. Eldred GE, Katz ML. The autofluorescent products of lipid peroxidation may not be lipofuscin-like. *Free Radic Biol Med* 1989; 7: 157-63.
14. Eldred GE, Katz ML. The lipid peroxidation theory of lipofuscinogenesis cannot yet be confirmed. *Free Radic Biol Med* 1991; 10: 445-7.
15. Eldred GE, Katz ML. Fluorophores of the human retinal pigment epithelium: separation and spectral characterization. *Exp Eye Res* 1988; 47: 71-86.
16. Eldred GE, Lasky MR. Retinal age pigments generated by self-assembling lysosomotropic detergents. *Nature* 1993; 361: 724-6.
17. Hammer M, Richter S, Guehrs KH, Schweitzer D. Retinal pigment epithelium cell damage by A2-E and its photo-derivatives. *Mol Vis* 2006; 12: 1348-54.
18. Ivy GO, Schottler F, Wenzel J, Baudry M, Lynch G. Inhibitors of lysosomal enzymes: accumulation of lipofuscin-like dense bodies in the brain. *Science* 1984; 226: 985-7.
19. Amano T, Nakanishi H, Kondo T, Tanaka T, Oka M, Yamamoto K. Age-related changes in cellular localization and enzymatic activities of cathepsins B, L and D in the rat trigeminal ganglion neuron. *Mech Ageing Dev* 1995; 83: 133-41.
20. Gracy RW, Chapman ML, Cini JK, Jahani M, Tollefsbol TO, Yuksel KU. Molecular basis of the accumulation of abnormal proteins in progeria and aging fibroblasts. *Basic Life Sci* 1985; 35: 427-42.
21. Donati A, Cavallini G, Paradiso C, Vittorini S, Pollera M, Gori Z, Bergamini E. Age-related changes in the autophagic proteolysis of rat isolated liver cells: effects of antiaging dietary restrictions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: B375-83.
22. Donati A, Cavallini G, Paradiso C, Vittorini S, Pollera M, Gori Z, Bergamini E. Age-related changes in the regulation of autophagic proteolysis in rat isolated hepatocytes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: B288-93.
23. Feeney-Burns L, Ellersieck MR. Age-related changes in the ultrastructure of Bruch's membrane. *American journal of ophthalmology* 1985; 100: 686-97.
24. Katz ML, Parker KR, Handelman GJ, Bramel TL, Dratz EA. Effects of antioxidant nutrient deficiency on the retina and retinal pigment epithelium of albino rats: a light and electron microscopic study. *Exp Eye Res* 1982; 34: 339-69.

25. Katz ML, Eldred GE. Retinal light damage reduces autofluorescent pigment deposition in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 37-43.
26. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25: 195-200.
27. Delori FC, Goger DG, Dorey CK. Age-related accumulation and spatial distribution of lipofuscin in RPE of normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1855-66.
28. Wing GL, Blanchard GC, Weiter JJ. The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17: 601-7.
29. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27: 145-52.
30. Burke JM, Hjelmeland LM. Mosaicism of the retinal pigment epithelium: seeing the small picture. *Mol Interv* 2005; 5: 241-9.
31. Sparrow JR, Boulton M. RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp Eye Res* 2005; 80: 595-606.
32. Boulton M, Rozanowska M, Rozanowski B, Wess T. The photoreactivity of ocular lipofuscin. *Photochem Photobiol Sci* 2004; 3: 759-64.
33. Boulton M, Dontsov A, Jarvis-Evans J, Ostrovsky M, Svistunenko D. Lipofuscin is a photoinducible free radical generator. *J Photochem Photobiol B* 1993; 19: 201-4.
34. Boulton M, Docchio F, Dayhaw-Barker P, Ramponi R, Cubeddu R. Age-related changes in the morphology, absorption and fluorescence of melanosomes and lipofuscin granules of the retinal pigment epithelium. *Vision Res* 1990; 30: 1291-303.
35. Nandakumar N, Buzney S, Weiter JJ. Lipofuscin and the principles of fundus autofluorescence: a review. *Seminars in ophthalmology* 2012; 27: 197-201.
36. Jacques SL, McAuliffe DJ. The melanosome: threshold temperature for explosive vaporization and internal absorption coefficient during pulsed laser irradiation. *Photochemistry and photobiology* 1991; 53: 769-75.
37. Machermer R, Norton EW, Gass JD, Choromokos E. Pseudofluorescence--a problem in interpretation of fluorescein angiograms. *American journal of ophthalmology* 1970; 70: 1-10.

38. Kitagawa K, Nishida S, Ogura Y. In vivo quantitation of autofluorescence in human retinal pigment epithelium. *Ophthalmologica*. 1989; 199: 116-21.
39. Gellermann W, Ermakov IV, Ermakova MR, McClane RW, Zhao DY, Bernstein PS. In vivo resonant Raman measurement of macular carotenoid pigments in the young and the aging human retina. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 2002; 19: 1172-86.
40. Monici M. Cell and tissue autofluorescence research and diagnostic applications. *Biotechnol Annu Rev* 2005; 11: 227-56.
41. Ueno N, Chakrabarti B. Liquefaction of human vitreous in model aphakic eyes by 300-nm UV photolysis: monitoring liquefaction by fluorescence. *Curr Eye Res* 1990; 9: 487-92.
42. Piccolino FC, Borgia L, Zinicola E, Iester M, Torrielli S. Pre-injection fluorescence in indocyanine green angiography. *Ophthalmology* 1996; 103: 1837-45.
43. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 718-29.
44. von Ruckmann A, Fitzke FW, Bird AC. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 407-12.
45. Webb RH, Hughes GW, Delori FC. Confocal scanning laser ophthalmoscope. *Applied optics* 1987; 26: 1492-9.
46. Bellmann C, Rubin GS, Kabanarou SA, Bird AC, Fitzke FW. Fundus autofluorescence imaging compared with different confocal scanning laser ophthalmoscopes. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1381-6.
47. Bone RA, Landrum JT, Cains A. Optical density spectra of the macular pigment in vivo and in vitro. *Vision Res* 1992; 32: 105-10.
48. Handelman GJ, Snodderly DM, Adler AJ, Russett MD, Dratz EA. Measurement of carotenoids in human and monkey retinas. *Methods Enzymol* 1992; 213: 220-30.
49. Chen SF, Chang Y, Wu JC. The spatial distribution of macular pigment in humans. *Curr Eye Res* 2001; 23: 422-34.
50. Keilhauer CN, Delori FC. Near-infrared autofluorescence imaging of the fundus: visualization of ocular melanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 3556-64.
51. Lois N, Forrester JV. *Fundus Autofluorescence*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

52. Attebo K, Mitchell P, Smith W. Visual acuity and the causes of visual loss in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996; 103: 357-64.
53. Guymer R, Luthert P, Bird A. Changes in Bruch's membrane and related structures with age. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18: 59-90.
54. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 367-74.
55. Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Scholl HP, Holz FG. Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2009; 54: 96-117.
56. Lois N, Owens SL, Coco R, Hopkins J, Fitzke FW, Bird AC. Fundus autofluorescence in patients with age-related macular degeneration and high risk of visual loss. *American journal of ophthalmology* 2002; 133: 341-9.
57. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *American journal of ophthalmology* 2002; 134: 411-31.
58. Hageman GS, Mullins RF, Russell SR, Johnson LV, Anderson DH. Vitronectin is a constituent of ocular drusen and the vitronectin gene is expressed in human retinal pigmented epithelial cells. *FASEB J* 1999; 13: 477-84.
59. Pauleikhoff D, Zuels S, Sheridah GS, Marshall J, Wessing A, Bird AC. Correlation between biochemical composition and fluorescein binding of deposits in Bruch's membrane. *Ophthalmology* 1992; 99: 1548-53.
60. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2002; 109: 1767-79.
61. Age-Related Eye Disease Study Research Group. 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. *Archives of ophthalmology* 2001; 119: 1417-36.
62. Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 1993; 100: 1519-35.
63. Einbock W, Moessner A, Schnurrbusch UE, Holz FG, Wolf S. Changes in fundus autofluorescence in patients with age-related maculopathy.

- Correlation to visual function: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 300-5.
64. 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, Staurengi G, Wolf S. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 3309-14.
  65. Mimoun G, Soubrane G, Coscas G. [Macular drusen]. *J Fr Ophtalmol* 1990; 13: 511-30.
  66. Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, Sarks JP. Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy. *Retina* 1995; 15: 183-91.
  67. Maguire MG, Fine SL. Reticular pseudodrusen. *Retina* 1996; 16: 167-8.
  68. Zweifel SA, Imamura Y, Spaide TC, Fujiwara T, Spaide RF. Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2010; 117: 1775-81.
  69. Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Lee KE, Meuer SM, Tomany SC. Location of lesions associated with age-related maculopathy over a 10-year period: the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 2135-42.
  70. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Archives of ophthalmology* 2004; 122: 564-72.
  71. Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Chia EM, Smith W, Cumming RG, Mitchell P. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007; 114: 92-8.
  72. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 324-41.
  73. 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. Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 874-8.
  74. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, de Jong PT. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 205-10.

75. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. Archives of ophthalmology 1991; 109: 1242-57.
76. Guidelines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. Retina 2002; 22: 6-18.
77. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). Retina 1990; 10: 1-8.
78. Yannuzzi LA, Ciardella A, Spaide RF, Rabb M, Freund KB, Orlock DA. The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. Archives of ophthalmology 1997; 115: 478-85.
79. Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini BS, Goldbaum M, Tang KC, Spaide RF, Freund KB, Slakter JS, Guyer DR, Sorenson JA, Fisher Y, Maberley D, Orlock DA. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. Archives of ophthalmology 1999; 117: 1503-10.
80. Yamagishi T, Koizumi H, Yamazaki T, Kinoshita S. Fundus autofluorescence in polypoidal choroidal vasculopathy. Ophthalmology 2012; 119: 1650-7.
81. Sarks J, Tang K, Killingsworth M, Arnold J, Sarks S. Development of atrophy of the retinal pigment epithelium around disciform scars. Br J Ophthalmol 2006; 90: 442-6.
82. Delori FC, Fleckner MR, Goger DG, Weiter JJ, Dorey CK. Autofluorescence distribution associated with drusen in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 496-504.
83. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. Archives of ophthalmology 1990; 108: 1442-7.
84. Spaide RF, Curcio CA. Drusen characterization with multimodal imaging. Retina 2010; 30: 1441-54.
85. Querques G, Massamba N, Srour M, Boulanger E, Georges A, Souied EH. Impact of Reticular Pseudodrusen on Macular Function. Retina 2013.
86. Smith RT, Chan JK, Busuoiu M, Sivagnanavel V, Bird AC, Chong NV. Autofluorescence characteristics of early, atrophic, and high-risk fellow eyes in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47: 5495-504.

87. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Delahaye-Mazza C, Debibie C, Quentel G. Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration with newly diagnosed choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 354-9.
88. Marsiglia M, Boddu S, Bearely S, Xu L, Breaux BE, Jr., Freund KB, Yannuzzi LA, Smith RT. Association between geographic atrophy progression and reticular pseudodrusen in eyes with dry age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 7362-9.
89. Hashimoto T, Harada T. Confocal scanning laser microscopic findings of excised choroidal neovascular membranes of age-related macular degeneration and their comparison with the clinical features. *Japanese journal of ophthalmology* 1999; 43: 375-85.
90. Spaide RF. Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2003; 110: 392-9.
91. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina* 2008; 28: 385-409.
92. Dandekar SS, Jenkins SA, Peto T, Scholl HP, Sehmi KS, Fitzke FW, Bird AC, Webster AR. Autofluorescence imaging of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology* 2005; 123: 1507-13.
93. Spital G, Radermacher M, Muller C, Brumm G, Lommatzsch A, Pauleikhoff D. [Autofluorescence characteristics of lipofuscin components in different forms of late senile macular degeneration]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998; 213: 23-31.
94. Framme C, Bunse A, Sofroni R, Thalhammer T, Walter A, Sachs HG, Gabel VP. Fundus autofluorescence before and after photodynamic therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006; 37: 406-14.
95. McBain VA, Townend J, Lois N. Fundus autofluorescence in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 491-6.
96. Vaclavik V, Vujosevic S, Dandekar SS, Bunce C, Peto T, Bird AC. Autofluorescence imaging in age-related macular degeneration complicated by choroidal neovascularization: a prospective study. *Ophthalmology* 2008; 115: 342-6.
97. Karadimas P, Bouzas EA. Fundus autofluorescence imaging in serous and drusenoid pigment epithelial detachments associated with age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 2005; 140: 1163-5.

98. von Ruckmann A, Schmidt KG, Fitzke FW, Bird AC, Jacobi KW. [Dynamics of accumulation and degradation of lipofuscin in retinal pigment epithelium in senile macular degeneration]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998; 213: 32-7.
99. Wakabayashi T, Gomi F, Sawa M, Shiraki K, Tano Y. Pigment epithelial changes with abnormal fundus autofluorescence after photodynamic therapy for idiopathic choroidal neovascularization. *Japanese journal of ophthalmology* 2008; 52: 138-9.
100. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, Webster M, Elledge J, Blodi B. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials. *Ophthalmology* 2011; 118: 523-30.
101. Grunwald JE, Daniel E, Huang J, Ying GS, Maguire MG, Toth CA, Jaffe GJ, Fine SL, Blodi B, Klein ML, Martin AA, Hagstrom SA, Martin DF. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014; 121: 150-61.
102. Pilotto E, Vujosevic S, Melis R, Convento E, Sportiello P, Alemany-Rubio E, Segalina S, Midena E. Short wavelength fundus autofluorescence versus near-infrared fundus autofluorescence, with microperimetric correspondence, in patients with geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1140-4.
103. von Ruckmann A, Fitzke FW, Bird AC. Fundus autofluorescence in age-related macular disease imaged with a laser scanning ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 478-86.
104. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond)* 1988; 2 ( Pt 5): 552-77.
105. Brar M, Kozak I, Cheng L, Bartsch DU, Yuson R, Nigam N, Oster SF, Mojana F, Freeman WR. Correlation between spectral-domain optical coherence tomography and fundus autofluorescence at the margins of geographic atrophy. *American journal of ophthalmology* 2009; 148: 439-44.
106. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HP, Schmitz-Valckenberg S. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 2007; 143: 463-72.
107. Scholl HP, Bellmann C, Dandekar SS, Bird AC, Fitzke FW. Photopic and scotopic fine matrix mapping of retinal areas of increased fundus autofluorescence in patients with age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 574-83.

108. Schmitz-Valckenberg S, Bultmann S, Dreyhaupt J, Bindewald A, Holz FG, Rohrschneider K. Fundus autofluorescence and fundus perimetry in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 4470-6.
109. Steinberg JS, Auge J, Jaffe GJ, Fleckenstein M, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S. Longitudinal analysis of reticular drusen associated with geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 4054-60.
110. Schmitz-Valckenberg S, Alten F, Steinberg JS, Jaffe GJ, Fleckenstein M, Mukesh BN, Hohman TC, Holz FG. Reticular drusen associated with geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 5009-15.
111. 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. Progression of age-related geographic atrophy: role of the fellow eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 6552-7.
112. Schatz H, McDonald HR. Atrophic macular degeneration. Rate of spread of geographic atrophy and visual loss. *Ophthalmology* 1989; 96: 1541-51.
113. Dreyhaupt J, Mansmann U, Pritsch M, Dolar-Szczasny J, Bindewald A, Holz FG. Modelling the natural history of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol* 2005; 12: 353-62.