



Kuru Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Hastalarında Otofloresans Görüntüleme Yöntemleri ile Lezyon Progresyon Hızının Değerlendirilmesi

Analysing the Progression Rates of Macular Lesions with Autofluorescence Imaging Modes in Dry Age-Related Macular Degeneration

Kenan Olcay*, Akın Çakır**, Murat Sönmez***, Eyüp Düzgün***, Yıldırım Yıldırım***

*Gümüşsuyu Asker Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Gölcük Asker Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

***Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Kuru tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda (YBMD) maküla lezyonlarının progresyon hızının değerlendirilmesinde mavi ışık fundus otofloresans (FOF) görüntüleme ile kızılötesi otofloresans (K-OF) görüntülemenin duyarlılığının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmaya en az 6 ay takipli orta ve ileri evre YBMD tanısı almış hastalar dahil edildi. Takipleri esnasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, FOF görüntüleme, K-OF görüntüleme yapılan ve ölçüme uygun olan 33 hastanın 46 gözü (n=46) çalışmaya dahil edildi. Görüntüler HRA2 Anjiyografi (Heidelberg Engineering, Germany) cihazı ile elde edilmiş olup lezyon sınırları yazılım programı (Heidelberg Eye Explorer software) yardımı ile belirlendi. Görme keskinlikleri ile lezyon alan ölçümleri kendi içlerinde ve birbirleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama takip süresi 30,98±13,30 aydır. FOF lezyon ilerleme hızı ortalama 0,85±0,93 mm²/yıl, K-OF lezyon ilerleme hızı ortalama 0,93±1,01 mm²/yıl idi. FOF ölçümlerinin yıllık büyüme hızı ile K-OF ölçümlerinin yıllık büyüme hızı arasında pozitif yönde %88,3 düzeyinde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki mevcuttu (r=0,883; p<0,01). Her iki görüntüleme yönteminde lezyon ilerleme hızı ile görme keskinliğindeki azalma arasında orta düzeyli bir ilişki saptanırken birbirleri arasında istatistiksel fark bulunmadı (r=0,362; p<0,05), (r=0,311; p<0,05). Her iki görüntüleme yönteminde de başlangıç lezyon boyutunun büyük olması yüksek yıllık ilerleme hızı ile ilişkili bulundu.

Sonuç: K-OF görüntüleme kuru tip YBMD hastalarının takibinde en az FOF görüntüleme kadar önemli ve etkili bir yere sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, mavi ışık, fundus otofloresans, kızılötesi otofloresans

Summary

Objectives: In this study we aimed to compare the sensitivity of blue-light fundus autofluorescence (FAF) and near-infrared autofluorescence (NI-AF) imaging for determining the progression rates of macular lesions in dry age-related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: The study was designed retrospectively and included patients diagnosed with intermediate and advanced stage dry AMD. Best corrected visual acuities and FAF and NI-AF images were recorded in 46 eyes of 33 patients. Lesion borders were drawn manually on the images using Heidelberg Eye Explorer software and lesion areas were calculated by using Microsoft Excel software. BCVA and lesion areas were compared with each other.

Results: Patients' mean follow-up time was 30.98±13.30 months. The lesion area progression rates were 0.85±0.93 mm²/y in FAF and 0.93±1.01 mm²/y in NI-AF, showing statistically significant correlation with each other (r=0.883; p<0.01). Both imaging methods are moderately correlated with visual acuity impairment (r=0.362; p<0.05 and r=0.311; p<0.05, respectively). In addition, larger lesions showed higher progression rates than smaller ones in both imaging methods.

Conclusion: NI-AF imaging is as important and effective as FAF imaging for follow-up of dry AMD patients.

Keywords: Age-related macular degeneration, blue-light fundus autofluorescence, near-infrared autofluorescence

Giriş

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), genetik ve çevresel faktörlerin etyolojisinde etkin olduğu kompleks bir hastalık olup gelişmiş ülkelerdeki legal körlüğün en yaygın sebebi haline gelmiştir.^{1,2,3} Hastalığın neovasküler (yaş, eksüdatif) ve nonneovasküler (kuru, atrofik) olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Yaş tip daha az sıklıkta görülmekle birlikte kuru tipe göre daha fazla görme kaybına neden olmaktadır.⁴ Hastalığın tanı ve takibinde fundus fotoğrafı (FF), floresein anjiyografi, indosiyanın yeşili anjiyografi (İSYA) ve optik koherens tomografi (OKT) gibi birçok yöntem tanımlanmışken fundus otofloresans (FOF) görüntüleme yöntemlerinin de tanı ve takipte öne çıktığı ve tedaviye yön vermekte önem arz ettiği son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^{5,6,7,8} Bu çalışmada YBMD tanısı almış hastalardan takiplerinde mavi ışık FOF ve kıvıltötesi otofloresans (K-OF) görüntüleri alınmış olanların maküla lezyonlarının progresyonunun izlenmesi, lezyon büyüme hızının belirlenmesi ve görme keskinliğindeki kayıp ile lezyon büyüme hızı arasındaki korelasyonun saptanması, böylece YBMD hastalarında K-OF görüntülemenin öneminin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya retina polikliniğimize 2008-2013 yılları arasında orta ve ileri derece kuru tip YBMD tanısı ile müracaat eden, en az 6 ay takipli, muayenesinde otofloresans görüntüleri belirli periyotlarla alınarak kayıt altına alınmış 33 hastanın 46 gözü dahil edildi.

Hikayesinde pars plana vitrektomi, dekolman cerrahisi, kriyopeksi uygulaması, argon lazer fotokoagülasyon uygulaması, delici ya da künt oküler travma geçirme, gözün enflamatuvar patolojileri, glokom hastalığı mevcudiyeti, glokom cerrahisi, retina damar patolojileri (ven dal-kök tıkanıklığı, diyabetik-hipertansif retinopati vs.), komplikasyonlu katarakt cerrahisi hikayesi, YBMD harici nedenlerle (yüksek miyopi, travma, anjioid streak vs.) koroidal neovasküler membran gelişimi ile medya opasitesi ve hasta uyumsuzluğu gibi nedenlerle otofloresans görüntüleri net elde edilemeyen hasta dosyaları çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerleri logMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution) olarak hesaplandı.

Hastaların hepsi orta ve ileri evre kuru tip YBMD sebebiyle mikronütrasyon destek tedavisi almakta idi.

FOF görüntüleri almak için HRA2 Anjiyografi (Heidelberg Retinal Angiography, Dossenheim, Almanya) cihazı kullanıldı. Yüzde 1'lik tropikamid damla sonrası yeterli midriyazisin sağlanması ile cihazın FA modunda 488 nm ışık uyarını gönderip ve 500 nm üzerindeki ışımaları algılayarak FOF görüntüleri, İSYA modunda 787 nm ışık uyarını ve 800 nm üzerindeki ışımaları algılayarak K-OF görüntüleri elde edildi.

Tüm çizimler tek gözlemci tarafından gerçekleştirildi. Milimetrekare cinsinden alan ölçümleri elde edildi. Bu ölçümler Microsoft Excel sayfasına aktarıldı ve toplam lezyon alanları ilk ölçüm ve son ölçüm olarak hesap edilerek görme keskinlikleri ile birlikte kaydedildi (Şekil 1).

Çalışmaya Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02 Mayıs 2013 tarih ve 1491-43-13 sayılı etik kurul onayı alındı. Ayrıca hastalara tetkikler uygulanılmadan önce, uygulanacak testler hakkında açıklayıcı bilgi verildiğini belirten aydınlatılmış onam formlarının hasta dosyalarında mevcut olduğuna dikkat edildi.

Hastaların takip başlangıcı ve sonunda elde edilmiş olan K-OF ve FOF lezyon alanı ölçümleri kendi içlerinde ve birbirleri ile ayrıca; bu ölçümlerin görme keskinliği değişimleri ile arasındaki korelasyon istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 ve PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

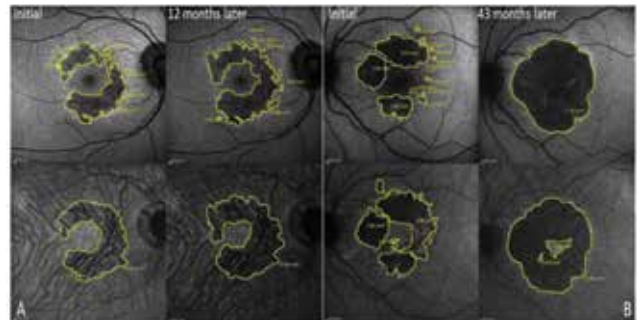
Bulgular

Çalışmaya alınan tüm hastalar dikkate alındığında; olguların yaşları 59 ile 91 arasında değişmekte olup ortalama yaş $79,45 \pm 7,22$ yıldır. Takip süreleri ise ortalama $30,98 \pm 13,30$ (6-54 ay) olup medyan değeri 27 aydır.

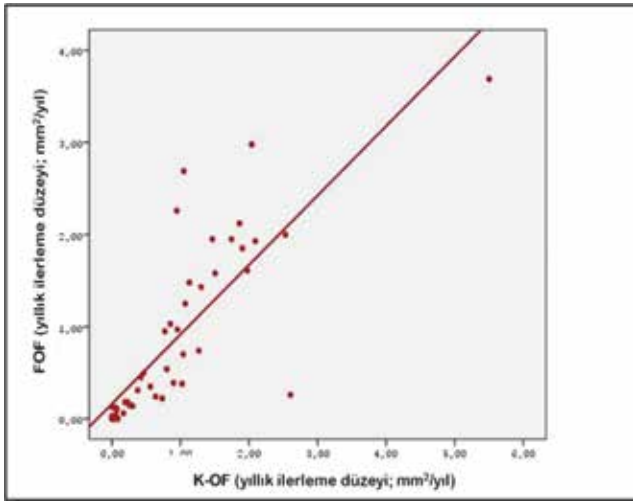
FOF lezyon alanı büyüme hızları medyan değeri $0,42 \text{ mm}^2/\text{yıl}$ ($0,85 \pm 0,93$) olarak saptanırken, K-OF lezyon alanı büyüme hızları medyan değeri $0,78 \text{ mm}^2/\text{yıl}$ ($0,93 \pm 1,01$) olarak bulunmuştur. Her iki görüntüleme yöntemi ile elde edilen yıllık büyüme hızları arasında pozitif yönde, %88,3 düzeyinde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,883$; $p < 0,01$) (Şekil 2).

LogMAR görme keskinliği yıllık değişimine bakıldığında medyan değişimin $0,07$ ($0,086 \pm 0,016$) olduğu görülmüştür. Bu değişim istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Bu hesaplama Snellen eşeli esas alınarak yapıldığında ise EİDGK'de yıllık medyan $-0,06$ ($-0,08 \pm 0,07$) düzeyinde bir azalma dikkati çekmektedir.

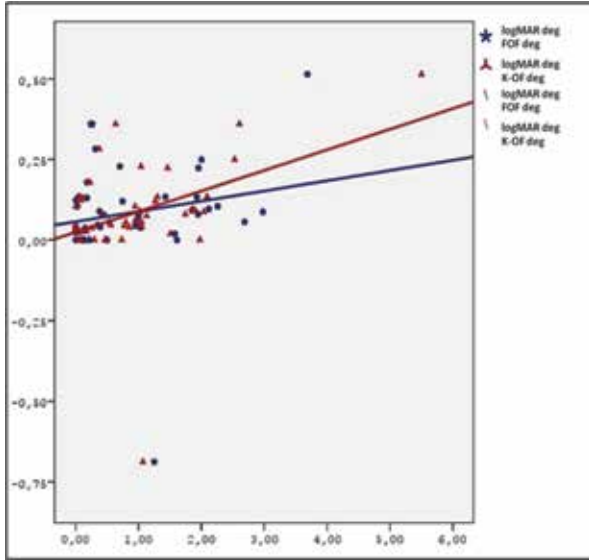
LogMAR EİDGK değerlerindeki ortalama yıllık değişim miktarı ile FOF lezyon alanı büyüme hızları arasında, pozitif yönlü %31,1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,311$; $p < 0,05$). Bu karşılaştırma K-OF lezyon



Şekil 1. Hastalarımızın takiplerinde alınmış fundus otofloresans ve kıvıltötesi otofloresans görüntülerinde lezyonların işaretlenmesi. A: On bir ay takipli bir hastanın fundus otofloresans ve kıvıltötesi otofloresans görüntüleri ve lezyon boyutlarının ölçülmesi. B: Kırk üç ay takipli bir olgunun benzer şekilde lezyon görüntüleri ve alan ölçümleri



Şekil 2. Fundus otofloresans (FOF) ve kızılötesi otofloresans (K-OF) lezyon yıllık büyüme hızları ilişkisi



Şekil 3. LogMAR en iyi düzeltilmiş görme keskinliği yıllık değişim miktarı ile fundus otofloresans (FOF) ve kızılötesi otofloresans (K-OF) lezyon büyüme hızları ilişkisi

alanı büyüme hızları arasında yapıldığında ise; yine pozitif yönlü, %36,2 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki göze çarpmaktadır ($r=0,362$; $p<0,05$). Özetle, lezyon boyutlarındaki artış görme keskinliğindeki kayıp ile doğru orantılı olup K-OF görüntüleme, görme keskinliği kaybı ile biraz daha anlamlı bir ilişki içinde gözükmemektedir (Şekil 3).

Çalışmamızda saptadığımız bir diğer bulgu başlangıç lezyon büyüklüğünün prognoz üzerine olan etkisidir. Buna göre her iki yöntem ile de tespit edilen başlangıç lezyon boyutlarının büyüklüğü ile EİDGK'deki yıllık düşüş miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,01$). Başlangıç lezyon büyüklüğü $2,6 \text{ mm}^2$ (yaklaşık 1 disk alanı) ve üzerinde olan olguların logMAR EİDGK değerlerindeki değişimi anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (Tablo 1).

Başlangıç lezyon alanı sadece görme keskinliği ile değil, aynı zamanda lezyon yıllık büyüme hızı ile de ilişkili gözükmemektedir. Başlangıç lezyon büyüklüğü $2,6 \text{ mm}^2$ ve üzerinde olan olguların FOF ve K-OF ölçümleri yıllık büyüme hızları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 1).

Tartışma

FOF görüntüleme retina pigment epitelinin (RPE) bütünlüğü hakkında lipofuskinine bağımlı görüntü sağlayan, günümüzde lezyon görünüm-boyut ve yaygınlığı esas alınarak riskli hasta gruplarının belirlenmesinde de etkin olarak kullanılan bir yöntemdir. FOF ile elde edilen görüntülerde yapılan ölçümlerde hastalık seyrine etkili yüksek risk faktörleri arasında; coğrafik atrofi olan hastalarda atrofi büyüme hızının fazla olması, diğer gözün atrofi büyüme hızının yüksek olması, başlangıç atrofi boyutunun yüksek olması, FOF görüntülerinde coğrafik atrofi çevresindeki artmış floresans alanı ile atrofi çevresindeki floresans paternleri sayılabilir.^{9,10}

Son zamanlarda RPE floroforlarından olan ve YBMD'nin patofizyolojik sürecinde lipofuskin kadar önemli yer tutan melanin pigmentinin floresans özelliklerinin keşfiyle, RPE hakkında bilgi sağlamak amacıyla K-OF görüntüleme de bizlere yeni bir kapı açmıştır.^{5,11} K-OF ile alınan görüntülerde tespit edilen lezyonların konvansiyonel FOF görüntülerinde belirlenen lezyonlardan farklı karakteristikler sergileyebildiği de bildirilmiştir.⁵

Tablo 1. Başlangıç lezyon büyüklüğü ($\geq 2,6 \text{ mm}^2$; yaklaşık 1 disk alanı) göre lezyon ilerleme hızlarının değerlendirilmesi

Toplam (n=46)	Başlangıç lezyon $\geq 2,6 \text{ mm}^2$ (n=13)			Başlangıç lezyon $< 2,6 \text{ mm}^2$ (n=33)			p
	Ortalama $\pm$ SD	Min-Maks	Medyan	Ortalama $\pm$ SD	Min-Maks	Medyan	
LogMAR GK	$0,16 \pm 0,13$	0,00-0,51	0,13	$0,05 \pm 0,16$	-0,69-0,36	0,04	0,003**
Snellen GK	$-0,10 \pm 0,07$	-0,27-0,00	-0,10	$-0,07 \pm 0,06$	-0,24-0,00	0,06	0,044*
FOF ($\text{mm}^2/\text{yıl}$)	$1,79 \pm 1,02$	0,04-3,69	1,92	$0,49 \pm 0,58$	0,00-2,26	0,24	0,001**
K-OF ($\text{mm}^2/\text{yıl}$)	$1,80 \pm 1,31$	0,05-5,50	1,86	$0,59 \pm 0,60$	0,00-2,60	0,46	0,001**

FOF: Fundus otofloresans, K-OF: Kızılötesi otofloresans, SD: Standart deviation
Mann-Whitney U test * $p<0,05$, ** $p<0,01$

YBMD hastalarındaki makülar lezyonlar FOF ve K-OF'da artmış ya da azalmış otofloresans gösteren nokta ve çizgilenmeler şeklinde karşımıza çıkabildiği gibi bir biri ile ters-kontrast görünüm (FOF'da hipo, K-OF'da hiper) olabilmektedir.

Çalışmamızda FOF'da ve K-OF'da hipo ve hiperotofloresans gösteren bölgeleri patolojik kabul ederek ölçümlemizi bu bölgelerin tamamını dahil ederek yapmış bulunmaktayız.

Her iki yöntem ile tespit edilen lezyon ilerleme hızlarının birbirine yakın olması ve istatistiksel olarak her iki yöntemle ölçülen alanların değişiminin anlamlı bir şekilde artmış olması lezyonları belirleyebilmede K-OF'un FOF kadar etkin olabileceğini düşündürmektedir. Pilotto ve ark.¹² da yaptıkları çalışmada benzer bir sonuç rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda EİDGK'deki bozulmayı logMAR'a göre yıllık ortalama $0,08 \pm 0,016$ olarak saptadık. Her iki görüntüleme yöntemi ile de lezyon ilerleme hızı ile görme keskinliğindeki azalma arasında orta düzeyli bir ilişki saptanırken birbirleri arasında istatistiksel fark bulunmadı. Fakat K-OF ölçümlerindeki r değerinin biraz daha yüksek olması K-OF ölçümlerindeki artışın görme keskinliği değişimini daha iyi gösterebileceğini düşündürmektedir (sırasıyla $r=0,362$, $p<0,05$, $r=0,311$, $p<0,05$). K-OF görüntülemenin RPE'nin sağlığını gösteren bir yöntem olduğunu düşünürsek, bu durum RPE atrofi olan olgularda daha fazla görme kaybı olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Fleckenstein ve ark.¹³ yaptıkları bir çalışmada bir gözün YBMD açısından durumunun diğer gözde bulunan coğrafik atrofi ile ilişkisini araştırmışlar ve bilateral coğrafik atrofi olan olgular ile atrofi boyutu büyük olanlarda atrofi ilerleme hızını diğer gözü erken/orta evre YBMD olanlara göre daha yüksek bulmuşlardır. Sunness ve ark.¹⁴ da aynı hastanın iki gözünü birbiriyle kıyasladıkları çalışmalarında coğrafik atrofi boyutu büyük olanlarda lezyon ilerleme hızının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Literatürde bir gözdeki lezyon boyutunun yine aynı gözdeki lezyon ilerleme hızına olan etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Bu bakımdan çalışmamızın literatüre katkı yaptığı inancındayız. Çalışmamızda aynı gözde başlangıçta büyük lezyonu olanlarda başlangıç lezyonu küçük olanlara göre lezyon ilerleme hızındaki artışın ve görme keskinliğindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak hem FOF'da hem de K-OF'da görülen büyük lezyonların küçük lezyonlara göre daha hızlı büyümesi; lezyon büyüdükçe ilerleme hızının da arttığını göstermektedir. Doğal olarak görme keskinliğindeki düşme lezyon ilerleme hızı ile orantılı olarak değişmektedir.

Yukarıda da bahsedildiği üzere lezyon karakteristikleri her iki görüntüleme yönteminde de YBMD evrelerine göre değişen oranlarda varyasyon gösteren artmış ve/veya azalmış otofloresans özellikleri sergileyebilmektedir. Bu da YBMD patofizyolojinde halen bilinmeyen mekanizmaların olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca K-OF'un özellikle foveal ve parafoveal lezyonları foveal pigment gölgelenmesine bağlı olarak erken aşamada saptamada FOF'a göre daha iyi olduğu bilinmektedir. Bu iki görüntüleme yönteminin birbirini tamamladığı, fakat alternatifi olmadığı unutulmamalıdır.

Sonuç olarak; YBMD'nin ilerleme süreci K-OF görüntüleme ile FOF görüntüleme kadar iyi saptanıp değerlendirilebilir. FOF

görüntüleme ile beraber birbirini tamamlayıcı tetkikler olarak K-OF görüntüleme de hastalarda dikkate alınıp değerlendirilmesi gereken bir tanı yöntemidir.

Yazarlık Katkıları

Etik Kurul Onayı: *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Üsküdar, İstanbul. 02 Mayıs 2013, protokol no:1491-43-13, Hasta Onayı: Alındı, Konsept: Kenan Olcay, Akın Çakır, Dizayn: Akın Çakır, Murat Sönmez, Veri Toplama veya İşleme: Kenan Olcay, Yıldırım Yıldırım, Analiz veya Yorumlama: Kenan Olcay, Akın Çakır, Murat Sönmez, Literatür Arama: Kenan Olcay, Eyüp Düzgün, Yazan: Kenan Olcay, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir, Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.*

Kaynaklar

1. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol.* 2003;48:257-293.
2. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, de Jong PT, Rahu M, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Vingerling JR, Vioque J, Young IS, Fletcher AE. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology.* 2007;114:1157-1163.
3. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 2007;114:253-262.
4. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Muñoz B, Friedman DS, Kempen J, Taylor HR, Mitchell P; Eye Diseases Prevalence Research Group. Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:477-485.
5. Kellner U, Kellner S, Weinitz S. Fundus Autofluorescence (488 nm) and Near-Infrared Autofluorescence (787 nm) visualize different retinal pigment epithelium alterations in patients with Age-Related Macular Degeneration. *Retina.* 2010;30:6-15.
6. Göbel AP, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Brinkmann CK, Holz FG. Imaging Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica.* 2011;226:182-190.
7. Forte R, Querques G, Querques L, Massamba N, Le Tien V, Souied EH. Multimodal imaging of dry age-related Macular Degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2012;90:281-287.
8. Tatlıpınar S, Ayata A, Ünal M, Erşanlı D, Bilge AH. Farklı gözdeki patolojilerinde fundus otofloresansı. *Türk J Ophthalmol.* 2007;37:469-473.
9. Batıoğlu F, Gedik Oğuz Y, Demirel S, Özmert E. Geographic atrophy progression in eyes with age-related macular degeneration: role of fundus autofluorescence patterns, fellow eye and baseline atrophy area. *Ophthalmic Res.* 2014;52:53-59.
10. Jeong YJ, Hong IH, Chung JK, Kim KL, Kim HK, Park SP. Predictors for the progression of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration: fundus autofluorescence study with modified fundus camera. *Eye (Lond).* 2014;28:209-218.
11. Keilhauer CN, Delori FC. Near-infrared autofluorescence imaging of the fundus: visualization of ocular melanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:3556-3564.
12. Pilotto E, Guidolin F, Convento E, Spedicato L, Vujosevic S, Cavarzeran F, Midena E. Fundus autofluorescence and microperimetry in progressing geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:622-626.
13. Fleckenstein M, Adrion C, Schmitz-Valckenberg S, Göbel AP, Bindewald-Wittich A, Scholl HP, Mansmann U, Holz FG; FAM Study Group. Concordance of Disease Progression in Bilateral Geographic Atrophy Due to AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:637-642.
14. Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, Bressler NM, Tian Y, Hawkins B, Barron Y, Bergman A. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 1996;106:1768-1779.