



Fundus Otofloresansın Kuru Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Kullanımı

The Use of Fundus Autofluorescence in Dry Age-Related Macular Degeneration

© Nedime Şahinoğlu Keşkek*, © Figen Şermet**

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Eğitim ve Araştırma Merkezi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Fundus otofloresans (FOF), uzun yıllardır bilinen bir görüntüleme yöntemi olmasına karşın, son yıllarda gelişen teknolojiye bağlı olarak yeni görüntüleme cihazlarının kullanıma girmesi, oftalmoloji klinik pratiğinde retina hastalıklarının ayırıcı tanısı ve hastalık takibinde sıkça kullanılmasını sağlamıştır. Retinada bulunan lipofusin (LF) ve diğer floroforların yoğunluğu, FOF görüntüleri için belirleyici rol oynamaktadır. Kuru tip yaşa bağlı maküla dejeneresansında (YBMD), retina pigment epitel hücrelerinde artan LF, hiperotofloresansa, coğrafik atrofi retina pigment epitel hücreleri kaybına bağlı azalan LF ise hipotofloresansa neden olmaktadır. Son yıllarda, YBMD’inde FOF görüntülerinin, prognoz ile ilgili bilgi verdiği çalışmalar ile gösterilmiştir. Derlemede, FOF görüntülemenin, kuru tip YBMD’inde kullanım yeri ve önemini aktarmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı maküla dejeneresansı, fundus otofloresans, coğrafik atrofi, lipofusin, retina

Abstract

Fundus autofluorescence (FAF) has been a well-known imaging method for quite some time. However, with developing technologies and novel imaging devices, FAF is being used more often to diagnose and monitor retinal diseases. The density of lipofuscin (LF) and other fluorophores in the retina have a determining role in FAF images. In dry age-related macular degeneration (AMD), hyperautofluorescence is seen in cases of increasing LF in the retina pigment epithelium, whereas hypoautofluorescence is detected in decreasing LF resulting from geographic atrophy. In recent years, studies have shown that FAF images provide prognostic information in patients with AMD. This review aims to highlight the importance of FAF imaging in dry AMD.

Keywords: Age-related macular degeneration, fundus autofluorescence, geographic atrophy, lipofuscin, retina

Giriş

Fundus otofloresans (FOF), belirli bir dalga boyundaki ışıqla uyarılan floroforların yaydığı ışığın, bariyer filtrelerden geçirilerek ölçülmesi prensibine dayanan, noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir.

Fundusta otofloresans varlığı, ilk kez fundus fluorescein anjiyografi (FA) çekilmeden hemen önce alınan görüntülerde fark

edilmiş ve psödofloresans olarak adlandırılmıştır.¹ Konfokal lazer tarayıcı oftalmoskop [confocal laser scanning ophthalmoscopy (cSLO)] sistemlerinin kullanıma girmesi ile FOF görüntülerinin kalitesi artmış, FOF görüntüleme yöntemi retina hastalıklarının tanı ve takibinde yerini almıştır.

FOF görüntülerini, retinadaki florofor yoğunluğu belirlemektedir. Retina pigment epitelinde (RPE) bulunan

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nedime Şahinoğlu Keşkek, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Eğitim ve Araştırma Merkezi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

E-posta: nedime_sahin@yahoo.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-8544-103X

Geliş Tarihi/Received: 13.05.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.11.2020

Cite this article as: Şahinoğlu Keşkek N, Şermet F. The Use of Fundus Autofluorescence in Dry Age-Related Macular Degeneration. Turk J Ophthalmol 2021;51:169-176

©Telif Hakkı 2021 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

lipofusin (LF), retinadaki en önemli floroforlardandır. LF miktarının artması hiper, azalması hipootofloresans görünümüne yol açmaktadır.

Fundus otofloresans görüntüleme yöntemi, retina hastalıklarının patofizyolojik mekanizmalarının açıklanmasında, progresyon riskini değerlendirmede ve uygulanan güncel tedavi sonuçlarının takibinde faydalı bir görüntüleme yöntemi olarak yerini almıştır.

Derlememizin amacı, FOF görüntüleme yöntemi ile ilgili temel bilgilerin verilmesinin yanında, kuru tip yaşa bağlı maküla dejeneransında (YBMD) kullanımının önemini aktarmaktır.

Retina Pigment Epiteli ve Lipofusin

Poligonal tek katlı hücrelerden oluşan RPE, koroidi nörosensoryal retinadan ayırmaktadır. Retinanın normal işlev görebilmesi için kritik bir role sahip olan RPE, fotoreseptörlerin dış segmentlerinin fagositozu ve lizozomal yıkımından sorumludur.² Yaşam boyunca, her RPE hücresi üç milyar dış segmenti fagosite etmektedir.²

Yaşlanmayla, fotoreseptör dış segmentlerinin yetersiz yıkımı, RPE'de LF birikimine sebep olmaktadır. LF, 470 nm dalga boyundaki mavi ışığı absorbe eden ve 600-610 nm dalga boyunda sarı-yeşil ışık yayan, maküler florofordur.³ Heterojen bir molekül olan LF, vitamin A ve görme siklusunun yan ürünlerinden oluşmaktadır. Yaşlanma ile RPE lizozomlarında, LF birikimi artmakta, yetmiş yaş üstünde, RPE sitoplasmasının dörtte biri LF ve melanolipofusinden oluşmaktadır.⁴ Bununla birlikte, fazla LF birikimi patolojiktir ve RPE'de apoptozise sebep olmaktadır. LF miktarının, YBMD gibi retinanın dejeneratif hastalıklarında, Best ve Stargardt hastalığı gibi makula distrofilerinde arttığı bilinmektedir.⁵

LF, birçok farklı molekülden oluşmasına rağmen, en önemli N-retinyl-N-retinylidene etanolamine'dir (A2E). "N-retinyl-N-retinylidene etanolamine", fotoreseptör dış segmentinde, iki vitamin A aldehit (all-trans retinal) molekülünün bir "phosphatidyl etanolamine" ile birleşmesi sonucu oluşmaktadır.⁶ Lizozomal enzimler tarafından tanınmadığı ve yıkımı tamamlanamadığı için A2E'nin, lizozomların içinde biriktiği düşünülmektedir. LF fazla birikimini açıklayan bir başka teori ise; reaktif olan A2E molekülünün lizozomal enzimlerin metabolizmasını engelleyerek, proteolitik enzimleri inaktive etmesidir.⁷ RPE hücrelerinin, lizozomal kompartmanında biriken bu madde yaşlanma süreci için karakteristiktir.

LF'nin başka bir komponenti olan "all-trans retinal" bir toksik aldehittir. Fotoreseptörlerin dış segmentinde, ışığa maruziyet sonucu üretilmektedir. Fotoreseptörlerde "cis-trans isomerase" fonksiyonu olmadığından "all-trans retinal", "11-cis-retinal'e dönüştürülemez".⁸ "All-trans, retinal" fotoreseptörde birikirerek bisretinoidleri oluşturur. Bisretinoidlerin oksidasyonu ile LF üretilir.⁹ Işık ile uyarılan fotoreseptör kaybı ile LF birikiminin azaldığı bilinmektedir.¹⁰

LF'nin, A2E ve all-trans retinal dışında başka komponentleri de bulunmaktadır.¹¹ Bu moleküller; A2E prekürsörleri, okside A2E molekülü parçaları, protein ve lipidlerin peroksidasyon ürünleridir.¹¹

LF'yi meydana getiren retinoid floroforlar, uzun konjuge bağlardan oluşmaktadır. Retinoid floroforların bu yapıları, ışığı absorbe edip ardından floresans yaymalarını sağlamaktadır. Otofloresans özellikleri, RPE hücrelerindeki LF granüllerinin floresans mikroskop ile fark edilebilmesini mümkün kılmaktadır.¹²

Fundus Otofloresans ve Çalışma Prensipleri

Floresan mikroskopide, *in vitro* incelemelerde, LF'yi tespit edebilmek için ultraviyole ışığı kullanılmaktadır. LF eksitasyonu, 300 nm ile 600 nm arası gibi geniş spektrumdaki dalga boyları ile gerçekleştirilmektedir. Emisyon spektrumu da geniş (480-800 nm) olmasına karşın, 600 ile 640 nm arasında maksimumdur.¹³

Otofloresans tanımı, fundus FA kullanımı ile ortaya çıkmış, otofloresansın kantitatif değerlendirilmesi ise, 1989 yılında florofotometri kullanımı ile Kitagawa ve ark. tarafından yapılmıştır.^{14,15}

FOF görüntülerinin net olmasını engelleyen önemli bir faktör retina önünde yer alan (lens gibi) anatomik yapıların otofloresans vermesidir. Son yıllarda, kamera sistemlerindeki gelişmeler ve yeni sofistike görüntüleme yöntemleri ile daha net FOF görüntülerinin alınması mümkün olabilmektedir.

Retinanın Geniş Açılı Görüntülenmesi: Geniş Açılı Fundus Kameraları

Retinanın görüntülenmesini sağlayan fundus kameraları ilk olarak Carl Zeiss firması tarafından 1926'da kullanıma sunulmuştur.¹⁶ İlk üretilen cihaz 20 derecelik fundus alanını görüntülemeyi sağlarken, gelişen teknoloji ile görüntülen alan genişlemiştir. Günümüzde klinik pratikte kullanımda olan birçok cihaz 50 derecelik alanın görüntülenmesini sağlamaktadır. Elli dereceden fazla alanı görüntüleyen fundus kameraları; "geniş-açılı" olarak nitelendirilmektedir. Son zamanlarda, "ultra-wide-field" olarak adlandırılan ve daha geniş retina alanlarını görüntüleyen cihazlar gündeme gelmiştir.¹⁷ Bu cihazlardan biri olan Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Almanya), 102 derecelik retina alanını görüntüleyebilmektedir. Bunun yanında FOF, FA, indosyanin yeşili anjiyografi tetkiklerinin aynı cihazla yapılarak, ekvatora kadar olan alandaki koroid ve retina yapılarının değerlendirilmesini sağlamaktadır.

Ticari olarak 2000 yılında ulaşılabilir olan diğer bir geniş açılı görüntüleme sistemi Optos'tur (Optos PLC, Dunfermline, UK). Optos kamera sistemi (Optos PLC, Dunfermline, UK), cSLO sistemini içermekte ve pupilla dilatasyonu veya bir kontakt lens olmadan, tek görüntüde retina periferinin incelenmesine fırsat vermektedir. Optos sistemi içerisinde, perifer retinanın görüntülenmesinde elipsoid bir aynadan faydalanılmaktadır.¹⁸ Bu tasarım, geniş açılı görüntü elde edilmesini sağlar. Hasta uyumu iyi ve pupilla iyi dilate ise, ora serrataya kadar görüntü alınabilmektedir.

Sağladığı kolaylıkların yanında, Optos sisteminin bazı dezavantajları bulunmaktadır. Bunlar; tüm perifer retinanın görüntülenememesi, görüntünün gerçek görüntüden farklı renklerde olması, standart fundus kameralar ve Heidelberg

Spectralis gibi yüksek rezolüsyondaki konfokal tarayıcı lazer sistemleri ile karşılaştırıldığında arka kutup rezolüsyonunun az olmasıdır.

Optos ve Spectralis sistemlerinin her ikisi de, simültane FA ve indosiyenin yeşili anjiyografisi görüntülerini sağlayabilmektedir. Spectralis "ultra-wide-field" lens sisteminde FOF görüntüleri net olmamasına karşın, 30 ve 55 derece FOF görüntülerinin çözünürlüğü yüksek olmaktadır.

Konfokal Tarayıcı Lazer Oftalmoskopi (Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy)

cSLO, Webb ve ark. tarafından geliştirilmiş, von Rückmann ve ark.¹⁹ tarafından klinik kullanıma kazandırılmıştır. Bu sistemde, noktasal bir kaynaktan projekte olan düşük güçlü lazer ışını ile retina taranarak, retinal otofloresansın ortaya çıkması sağlanmaktadır. Yansıyan ışık, cihazın içerdiği lensin fokal noktasında yer alan ufak bir açıklıktan (*confocal pinhole*) geçerek saçılma engellenmekte, böylece net fundus görüntülerinin oluşması sağlanmaktadır. cSLO ile birkaç görüntü alınmakta, kesitlerin ortalaması oluşturulmakta, piksel değerleri normalize edildikten sonra net görüntüler oluşmaktadır.²⁰ Görüntülenen alan, 30 derece olmakla beraber, sistemde yapılan lens değişikliği ile daha geniş alan görüntülenebilmektedir.²⁰ cSLO ile, retina önünde yer alan ve otofloresans veren yapıların, retinal otofloresansı bloke etmesinin önüne geçilmiştir.

Günümüzde, FOF görüntüleri sağlayan birçok cSLO bulunmaktadır. Bunlardan birkaçı; Zeiss SM 30 4024 (ZcSLO, Zeiss, Oberkochen, Almanya), Rodenstock cSLO (RcSLO; Rodenstock, Weco, Düsseldorf, Almanya), Heidelberg Retina Anjiyografisi Sistemi (HRA classic, HRA 2, Spectralis®, Heidelberg Engineering, Dossenheim, Almanya), F-10 (Nidek, Aichi, Japonya), ve Optomap® Panoramic 200 Tx'tir (Optomap; Optos, İskoçya).

HRA 2'nin eksitasyon oluşturan ışığı; dalga boyu 488 nm olan mavi solid-state diod lazer ışığı olup, 500 nm bariyer filtresi ile FOF görüntülerini oluşturmaktadır.²¹ Spectralis® (Spectralis SD-OCT, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) cihazı ise, HRA 2'den farklı olarak cSLO ile optik koherens tomografi (OKT) görüntülerini senkronize olarak bir araya getirmektedir.

Retinada bulunan floroforların, yaydığı floresansın dalga boyu, geniş bir spektrum içinde yer almaktadır. Bu nedenle eksitasyon dalga boyuna bağlı olarak, otofloresansı sağlayan floroforlar değişmekte ve FOF görüntüsü farklı olabilmektedir. En sık kullanılan eksitasyon ışığı mavi ışıktır (488 nm) ve mavi otofloresans (kısa dalga boyulu otofloresans, blue-AF, short wave-AF) olarak adlandırılır. Mavi otofloresansta, 488 nm (mavi ışık) dalga boyunda ışık ile eksitasyon yapılmakta, açığa çıkan dalga boyu, 500-800 nm arasında olmakta ve 630 nm dalga boyunda pik yapmaktadır. Bu dalga boyunda pik izlenmesinin nedeni; LF'nin 630 nm'de ışık yaymasıdır.²²

Kızılötesi otofloresansta [near-infrared autofluorescence; (NIR-AF)] 787 nm dalga boyunda eksitasyon ışığı kullanılmakta, 800 nm dalga boyunda emisyon filtresi kullanılmaktadır. NIR-AF için başlıca florofor melanindir. Koroid ve RPE'de

melanin yoğunluğunun fazla olmasına bağlı olarak floresans daha belirgindir.²³ NIR-AF görüntülemeye, RPE atrofisi, azalmış sinyal olarak görülmekle beraber koroidde bulunan melaninden dolayı, düşük düzeyde sinyal alınabilmektedir.

Son zamanlarda, yeşil ışık (504 nm ve 532 nm) kullanıma girmiş ve geniş açılı retina görüntüleme sistemlerine adapte edilmiştir. Yeşil ışık mavi ışığa göre, maküla pigmentleri tarafından daha az absorbe edildiği için, maküladaki LF sinyalinin daha iyi değerlendirilmesini sağlayabilmektedir.²⁴ Bu nedenle, yeşil otofloresans foveadaki değişimleri daha net ortaya koyabilmektedir. Yeşil ışıktaki kullanılan eksitasyon ışığının daha düşük enerjiye sahip olması, görüntü alınması sırasında hastanın daha konforlu olmasını da sağlamaktadır.²⁵

Fundus Otofloresans ile Sağlıklı Fundusun Görünümü

1. Kısa dalga boyulu (mavi otofloresans) otofloresans ile sağlıklı fundus görünümü:

Sağlıklı fundusta görülen diffüz otofloresans, foveadan itibaren 5-15 derece arasında en yoğundur. Optik sinir; LF içermemesi, retina damarları; kanın otofloresansı bloke etmesi nedeniyle hipootofloresans görülmektedir.

Ksantofiller (lutein ve zaaksantin), foveada fotoreseptör ve RPE hücrelerini, mavi ışığı filtre ederek, serbest radikalleri temizleyerek ve subfoveal RPE hücrelerinin doğal otofloresansını maskeleyerek korumaktadır.²⁶ Kısa dalga boyulu otofloresansta kullanılan mavi ışık, ksantofiller tarafından absorbe edilmektedir.²⁷ Foveada, bu pigmentler yoğun olduğu için, bu bölge hipootofloresans görülmektedir. Buna ek olarak, foveadaki melanin yoğunluğu da, ışığın absorbe edilmesine sebep olur.²⁸

2. Kızılötesi otofloresans (NI-ARF) ile sağlıklı fundus görünümü:

Melanin yoğunluğu nedeni ile fovea, hiperotofloresan olarak izlenmektedir. Maküladaki RPE hücreleri daha silindirik şekildedir ve periferden farklı olarak daha az LF, daha fazla melanin içermektedir.²⁸ Kısa dalga boyulu otofloresans görüntülemeye benzer şekilde, NIR-AF'te de optik disk ve retina damarları, hipootofloresans görülmektedir.

Kızılötesi otofloresansta, kullanılan ışık uzun dalga boyulu olduğu için ortam opasiteleri tarafından daha az absorbe edilmektedir. Coğrafik atrofi lezyonları, atrofik olmayan alanlardan daha parlak görünmekte ve foveadaki lezyon sınırları daha net seçilebilmektedir. Kısa dalga boyulu otofloresans görüntülemeye kontrast daha azdır. Resim 1'de normal fundusun FOF görüntüleri görülmektedir.

Fundus Otofloresans Görüntülerinin Klinikte Kullanımı

Fundus otofloresans görüntüleri incelenerek, RPE ile ilgili bilgi edinilebilmektedir. Hipootofloresans, RPE hücrelerinde azalma ve/veya düşük LF konsantrasyonu olduğunu belirtir. RPE atrofisi, hipootofloresans olarak görülmektedir.²⁹ Bunun dışında fibrozis, intraretinal sıvı, pigment ve kan mevcudiyeti de otofloresansı azaltan faktörlerdir. Hiper ve hipootofloresansın görüldüğü durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

LF birikiminin görüldüğü; Stargardt, Best hastalığı ve adult vitelliform maküla distrofisi gibi durumlarda, artmış otofloresans görülmektedir. Drusen varlığında ve maküla

ödeminde de hiperotofloresans izlenmektedir.²⁶ Coğrafik atrofi olgularında, atrofi alanını çevreleyen hiperotofloresans alanları izlenebilmektedir. YBMD olan olgularda fundus periferinde de otofloresans değişimleri olduğu gösterilmiştir.³⁰

Fundus Otofloresansın Kuru Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Kullanımı

Beckman sınıflamasına göre YBMD, erken, orta ve geç dönem olarak sınıflandırılmıştır.³¹ Bu sınıflamada küçük drusen varlığı (drupelet, $<63 \mu\text{m}$) normal yaşlanmaya ait değişim olarak kabul edilmektedir. Orta boy drusen (≥ 63 ile $<125 \mu\text{m}$ arası) varlığı erken YBMD, büyük drusen ($\geq 125 \mu\text{m}$) varlığı veya pigment değişimleri ile birlikte orta boy drusen varlığı orta dönem YBMD olarak tanımlanmıştır.

Pigment Değişimlerinin Fundus Otofloresans ile Görüntülenmesi

YBMD'sinde izlenen hiperpigmentasyon, FOF görüntülerinde tipik olarak; fokal, lineer ve/veya dantel benzeri hiperotofloresansa neden olabilmektedir.³² FOF değişimlerinin, melanolipofusin varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir.³² Melanolipofusin birikimi, uniform olmayabilir. Melanın içeriğinin fazla veya az olmasına bağlı olarak, otofloresans görünümü farklılık gösterebilmektedir.

Hipopigmente alanlar, RPE dejenerasyonuna veya azalmış LF içeriğine bağlı olarak hipootofloresans göstermektedir.³³

Erken Evre ve Orta Evre YBMD'de Fundus Otofloresans Görüntüleme

YBMD'sinin erken bulgusu olan drusenin görüntülenmesi, geç evreye ilerleme konusunda ipucu verebildiği için, önem taşımaktadır. Drusenin, yumuşak, refraktil, bazal laminar ve kutiküler drusen gibi alt tipleri bulunmaktadır.³⁴ Retina altı yerleşimli retiküler psödodrusen (RPD) ise drusenin başka bir alt tipidir. Drusenin ayrımı, renkli fundus fotoğrafı, fundus FA, NIR-reflektans, FOF ve OKT'yi kapsayan multimodal görüntüleme yöntemleri ile yapılabilir.³⁴

FOF görüntülemeye, drusen farklı şekillerde görülebilmektedir.³³ Hiperotofloresans görünüm, drusendeki veya drusenin üzerinde yer alan RPE içindeki LF'sine bağlı görülebilmektedir. Hipootofloresans görünümü, gerilemiş drusen veya dejenere RPE hücrelerinden kaynaklanır.

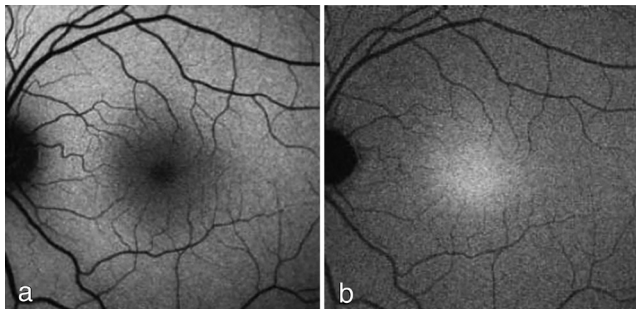
Küçük ve orta boy drusen, değişken FOF görüntüleri verebilmekte, bazen gözden kaçabilmektedir.³³ Farklı otofloresans

görünümleri, drusen içeriklerinin de farklı olabileceğini düşündürmektedir. Yumuşak drusen, FOF görüntülemeye, dış kenarları hafifçe merkezden daha fazla hiperotofloresans alanlar olarak izlenmektedir. Kutiküler drusen, noktasal şekildedir ve hipootofloresans gösterir. Drusenoid pigment epitel dekolmanı, hiper ve hipootofloresans alanların oluşturduğu, yamalı patern göstermektedir.³⁵

Subretinal yerleşimi ile diğer drusen tiplerinden farklılık gösteren RPD, geç evre YBMD'ye progresyonda, risk faktörü olarak düşünülmektedir. RPD varlığının gösterilmesinde, renkli fundus fotoğrafına göre, FOF görüntüleme yönteminin sensitivitesinin daha fazla olduğu bilinmektedir.³⁶ Yapılan çalışmalarda, retiküler drusen varlığının, geç evre YBMD gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{37,38} RPD, fundus muayenesinde küçük, sarı-beyaz, yuvarlak

Tablo 1. Hipo ve hiperotofloresansa sebep olan durumlar

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



Resim 1. Normal foveanın kısa dalga boyulu (mavi) fundus otofloresans (a) ve kızılötesi fundus otofloresans (b) görüntüleri

veya oval lezyonlar olarak izlenir. FOF görüntülemeye, çok sayıda, küme şeklinde, küçük (50-400 µm çapında, genellikle <200 µm), düzenli dizilim gösteren, homojen, yuvarlak veya oval, düşük kontrast hipootofloresans gösteren alanlar olarak izlenmektedirler.³³ Yerleşimi daha çok fovea üst bölümünde olmakta, prevalansı yaşla artmakta ve kadınlarda daha sık görülmektedir.³³ Erken evre YBMD'de, RPD varlığına, FOF görüntülemeye karakteristik görünümü nedeni ile "retiküler patern" adı verilmiştir.³³ Retiküler drusenin, hipootofloresans görülme sebebi net olarak bilinmese de, RPE içindeki LF'sini bloke eden, subretinal deposit birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir.³⁹ Resim 2'de, cSLO ile görüntülenen RPD izlenmektedir.

RPD'nin, coğrafik atrofi olgularında sık görülmesi, hastalığa eşlik eden bir bulgu olduğunu düşündürmektedir. Fakat RPD'nin oluşum mekanizması ve hastalık progresyonuna etkisinin, hangi yol ile olduğu henüz net olarak bilinmemektedir.

Erken evre YBMD olgularındaki FOF değişimleri, uluslararası bir çalışma ile sınıflanmıştır. The International Fundus Autofluorescence Classification Group³⁴, bu olgularda sekiz farklı otofloresans paterni tanımlamıştır. Bu paternler; normal, minimal değişiklik, fokal artış, yamalı, lineer, dantel benzeri, retiküler ve benekli olarak adlandırılmıştır. Bu çalışmaya göre, anormal otofloresans görülen alanlarda, RPE seviyesinde hasarın başladığı öngörülmüştür. Erken evre YBMD için belirlenen bu sınıflama, hastalığın prognozu ile ilgili ipucu verebilmektedir.

Orta evre YBMD'de en çok rastlanan bulgu, nokta şeklinde artmış otofloresans gösteren alanlardır (%87,9).⁴⁰ Azalmış otofloresans gösteren noktasal alanlar (%26,7) ve çizgisel artmış otofloresans alanları (%19,8), daha az oranda da izlenebilmektedir.⁴⁰

Neovasküler dönüşüm için, FOF bulgularının, fikir verici olduğu bildirilmiştir.⁴¹ FOF kullanarak yapılan analizin diğer

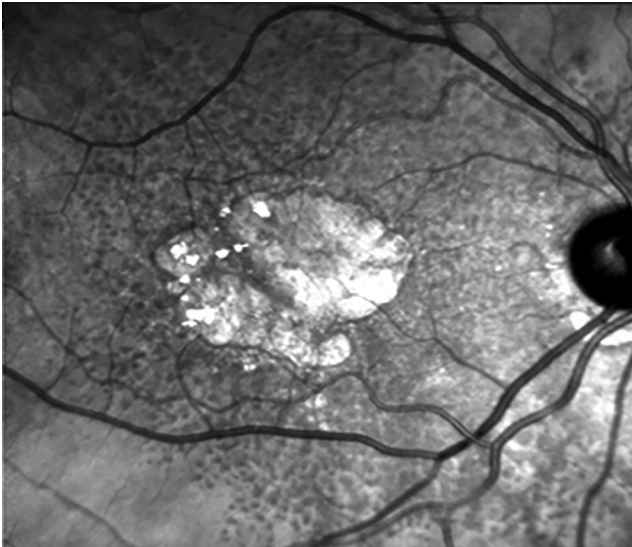
görüntüleme yöntemleri (renkli fundus fotoğrafı, fundus FA, indosiyenin yeşili anjiyografisi ve OKT) ile karşılaştırıldığında neovaskülarizasyona dönüşümü belirlemede en duyarlı metod olduğu bildirilmiştir.⁴¹ Batioglu ve ark.³³, yamalı, lineer ve retiküler FOF paternlerin, koroidal neovasküler membrana dönüşme riskinin yüksek olduğunu, göstermişlerdir. Erken ve orta evre YBMD'de belirlenen FOF fenotipleri, hastalığın prognozu ile ilgili bilgi vermekte, hastayı bilgilendirmede ve takip aralıklarının belirlenmesinde faydalı olabilmektedir.

Fundus Otofloresansın Coğrafik Atrofiye Kullanımı

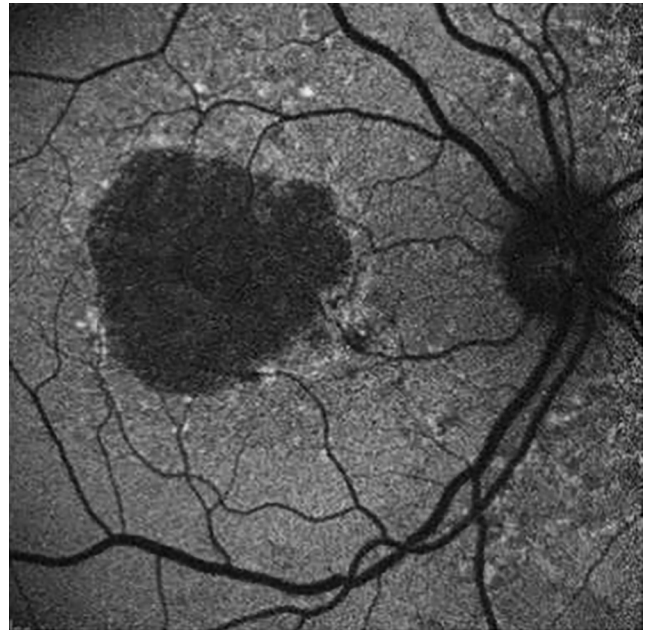
Coğrafik atrofi varlığı, nonspesifik geç dönem YBMD bulgusudur. FOF görüntülemeye, coğrafik atrofi alanları kenarları keskin hipootofloresans alanlar olarak gözlenmektedir. Coğrafik atrofi, tek bir hipootofloresans alan şeklinde olabildiği gibi, birden çok hipootofloresans alan şeklinde de olabilmektedir. Coğrafik atrofiye gelişen RPE kaybına bağlı LF kaybı olmakta, hipootofloresans buna bağlı olarak görülmektedir. Resim 3'te, coğrafik atrofinin FOF görünümü izlenmektedir.

Coğrafik atrofi, sıklıkla, santral veya parafoveal maküla bölgesinde görülmekte, bazen peripapiller alana da ilerleyebilmektedir.⁴² Genellikle parafoveal alanda, yama şeklindeki atrofi alanları birleşerek, "at nalı" veya "yüzük" şeklini alan coğrafik atrofi, zamanla santralde korunan bölgeyi de içerebilmektedir. Coğrafik atrofi alanının, FOF ile ölçümü diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha kolay olmaktadır. Bunun sebebi, lezyon sınırlarının net olarak belirlenebilmesidir. FOF görüntülemeye, lezyon ve normal retina alanı arasındaki kontrast farkı, atrofik alanların, gelişmiş bilgisayar yazılımları ile ölçümüne imkan tanımaktadır. Bu yazılımlar ile, atrofi alanının zaman içinde ne kadar genişlediği saptanabilmektedir (Resim 4).

Fovea tutulumu olup olmadığı FOF görüntüleme ile %72-93 sensitivite ve %59-88 spesifite ile belirlenebilmektedir.⁴³



Resim 2. Konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop ile retiküler psödodrusenin görünümü



Resim 3. Coğrafik atrofinin mavi otofloresans görünümü

Coğrafik atrofinin foveayı içerip içermediğinin değerlendirilmesi sırasında, her iki FOF yöntemi karşılaştırılmalıdır. Mavi otofloresansta kullanılan kısa dalga boyu, foveadaki pigmentler tarafından absorbe edildiği için, kızılötesi ışığın kullanıldığı uzun dalga boyulu otofloresans ile fovea tutulumunun sınırları daha net izlenebilmektedir. Resim 5'te coğrafik atrofinin mavi ve kızılötesi FOF görüntüleri izlenmektedir.

FOF görüntülemeye, coğrafik atrofi etrafında hiperotofloresans alanlar görülebilmektedir. Bu durum o alanlarda gelişebilecek hücre ölümü ile ilgili bilgi vermektedir.⁴² Hiperotofloresans alanlar, küçük noktasal şekilde olabilmekle beraber, geniş düzensiz alanlar şeklinde de olabilmektedir.

Coğrafik atrofi progresyonu için, FOF değerli bir görüntüleme yöntemidir.⁴⁴ Coğrafik atrofi etrafındaki hiperfloresans alanların genişliği ile hastalığın progresyonu arasında, pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.⁴⁵ Hiperotofloresans izlenen bu alanlarda, retina sensitivitesinin de azaldığı, Schmitz-Valckenberg ve ark.⁴⁶ tarafından bildirilmiştir.

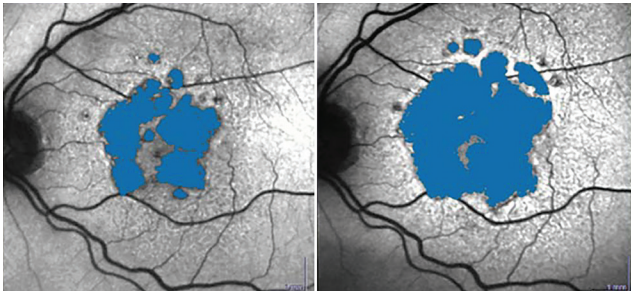
Coğrafik atrofiyi çevreleyen FOF paternleri için, farklı sınıflamalar yapılmıştır. Lois ve ark.⁴⁷, coğrafik atrofiyi; fokal, artmış, retiküler, kombine ve homojen olarak sınıflamışlardır. Bunun ardından FAM çalışma grubu³⁰, coğrafik atrofi etrafındaki FOF paternleri için bir sınıflama geliştirmiştir. Araştırmacılar FOF paternlerini fokal, bant, yama ve diffüz olmak üzere 4 ayrı grupta incelemişlerdir. Diffüz patern, coğrafik atrofi sınırlarından daha geniş alana uzanan bir fenotipi tariflemekte ve granüler, dallanma, damlama, retiküler ve granüler + periferik punktat noktalar olmak üzere beş ayrı grupta incelenmektedir. Tarif edilen FOF paternlerinden bazılarında progresyon hızının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Holz ve ark.⁴⁸, coğrafik atrofi

etrafında hiperotofloresans görülmeyen olgularda, büyüme hızının en az, diffüz ve bant paternlerde ise en fazla olduğunu göstermişlerdir. Buna ek olarak diffüz paternin bir alt grubu olan "diffuse trickling" paterninin progresyon hızının en fazla olduğu bildirilmiştir.⁴⁸ Batıoğlu ve ark.⁴⁹, çalışmalarında benzer şekilde "diffuse trickling" ve bant paternlerin progresyon hızının fazla olduğunu bulmuşlardır. Resim 6'da diffüz ve bant paternlere birer örnek gösterilmiştir.

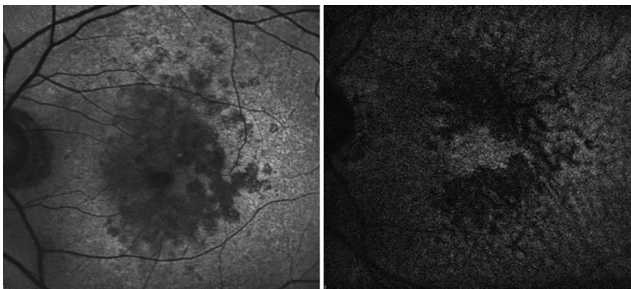
Coğrafik atrofiyi çevreleyen alandaki hiperotofloresansın nedeni ile ilgili, bazı görüşler bulunmaktadır. RPE hücre hipertrofisi, subretinal mesafeye RPE hücrelerinin dökülmesi, melanin ve hücrel debrisinin fagositozu, veya tüm bu olayların bir kombinasyonu olabileceği düşünülmektedir.⁵⁰ FOF görüntülemeye izlenen bulgular, genellikle OKT'de dış retinal tabakalardaki değişim ile uyumlu seyretmektedir.⁵⁰ Görüntüleme yöntemleri birarada değerlendirildiğinde, LF birikimi ile coğrafik atrofi progresyonu arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir.

Coğrafik atrofi progresyonunda, güncel retina görüntüleme yöntemlerinden biri olan "fluorescence lifetime imaging ophthalmoscopy" (FLIO), FOF kaybolma zamanını monitörize etmektedir. FOF zamanları *in vivo* olarak, Heidelberg Engineering oftalmoskopu ile (Heidelberg, Almanya) kaydedilebilmektedir. Çalışma prensibi, zamanla korele tek foton sayımına dayanır. Pulse edilen diod lazer FOF uyarır. Foveayı merkeze alan 30°'lik retina alanında, FOF ömrü ve yoğunluğu incelenebilir. Coğrafik atrofiyi de içeren bir çok retinal hastalık, FLIO ile incelenmiştir.^{51,52,53} Coğrafik atrofiyi FLIO ile inceleyen çalışmalar, farklı fenotiplerde farklı FLIO paternleri olduğunu göstermiştir.⁵⁴ Sauer ve ark.⁵⁵, maküla bölgesinde FOF'nin kısa sürede kaybolmasının maküladaki pigment ile korele olduğunu bildirmişlerdir. Atrofi alanlarında, maküla pigmentinin az olması, uzun FOF süresine sebep olmaktadır. Buna ek olarak kollajen ve elastin içeren skar dokularında da uzun FOF süresi görülmektedir.⁵⁶

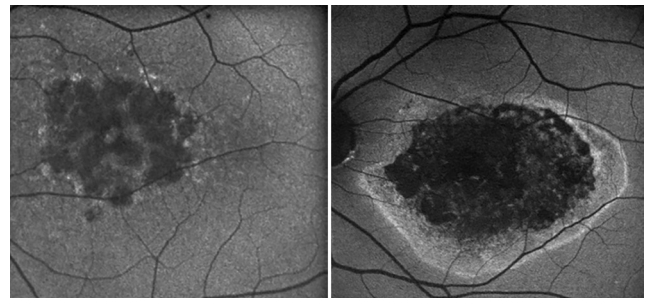
Sauer ve ark.⁵⁷, çalışmalarında coğrafik atrofiyi çevreleyen hiperotofloresans olmayan olgularda, olanlara göre daha iyi görme keskinliği ve daha kısa FOF süresi olduğunu göstermişlerdir. Bu bölgelerde uzamış FOF kaybolma süresi, RPE hücrelerinde değişimin başladığını gösteriyor olabilir. FOF kaybolma süresinin sağlıklı alan ile atrofik alan arasındaki değişim eğrisi hastalığın prognozuna etki ediyor olabilmektedir. Tüm bu hipotezler gelecekte geniş popülasyonlu çalışmalarda araştırılabilecektir.



Resim 4. Coğrafik atrofinin fundus otofloresans görüntülerinde alan hesaplama. Zaman içinde coğrafik atrofinin kapladığı alanın genişlediği izlenmektedir



Resim 5. Coğrafik atrofinin mavi (sol) ve kızılötesi (sağ) fundus otofloresans görüntüleri



Resim 6. "Diffuse trickling" (sol) ve bant (sağ) paternleri

Son zamanlarda, sınıflamanın ve tanı konmasının kolaylığı nedeniyle, öğrenme algoritmalarının bir parçası olan derin öğrenme konusu dikkati çekmektedir. Literatürde, oftalmoloji alanında fundus kameranın kullanımı ve retina hastalıklarına otomatik tanı konmasının uygunluğu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır.⁵⁸ Matsuba ve ark.⁵⁹, çalışmalarında, YBMD'si olan hastaların, oftalmolojik muayene yapılmadan, derin öğrenme ve Optos görüntüleme yöntemini kullanarak yüksek duyarlılık ile tespitinin mümkün olduğunu bildirmişlerdir.

Medikal ekibin sayıca yetersiz olduğu bölgelerde, geniş aç görüntülerini sağlayabilen fundus kameraları ile YBMD'si olan hastalara tanı koymak mümkün olabilecektir. Görüntüleme yöntemleri ile oluşturulan "telemedicine" sistemi gelecekte gündeme gelecektir. Böylece YBMD tanısı konabilecek, tedavi ve takip planı yapılabilecek, FOF görüntüleri yorumlanarak progresyon ile ilgili bilgi sahibi olunabilecek ve progresyonu yavaşlatıcı veya tedavi edici yeni moleküllerin belli olgularda kullanımı planlanabilecektir.

YBMD'sinde FOF görüntüleme yöntemi, hastalığın prognozu ile ilgili klinisyene fikir vermektedir. Bunun yanında coğrafik atrofi olgularında, lezyonun progresyonu hakkında kalitatif ve kantitatif olarak bilgi veren önemli bir yöntemdir. LF metabolizmasının daha detaylı anlaşılması ve FOF ile saptanan progresyon riski yüksek olan gözlerin belirlenmesi, bu olgularda yeni moleküllerin kullanılması konusunda yol gösterici olacaktır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: F.Ş., Dizayn: F.Ş., N.Ş.K., Veri Toplama veya İşleme: N.Ş.K., Analiz veya Yorumlama: F.Ş., Literatür Arama: N.Ş.K., Yazan: N.Ş.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir

Kaynaklar

1. Machermer R, Norton EW, Gass JD, Choromokos E. Pseudofluorescence--a problem in interpretation of fluorescein angiograms. *Am J Ophthalmol.* 1970;70:1-10.
2. Feeney L. The phagolysosomal system of the pigment epithelium. A key to retinal disease. *Invest Ophthalmol.* 1973;12:635-638.
3. Krebs I, Noemi Lois and John V. Forrester: Fundus autofluorescence. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249:309.
4. Delori FC, Dorey CK, Staurengli 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;36:718-729.
5. Wing GL, Blanchard GC, Weiter JJ. The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1978;17:601-607.
6. Eldred GE, Lasky MR. Retinal age-pigments generated by self-assembling lysosomotropic detergents. *Nature.* 1993;361:724-726.
7. Sparrow JR, Vollmer-Snarr HR, Zhou J, Jang YP, Jockusch S, Itagaki Y, Nakanishi K. A2E-epoxides damage DNA in retinal pigment epithelial cells. Vitamin E and other antioxidants inhibit A2E-epoxide formation. *J Biol Chem.* 2003;278:18207-18213.
8. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev.* 2005;85:845-881.
9. Lambris JD, Adamis AP. Inflammation and retinal disease: complement biology and pathology. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* New York NY; Springer; 2010:63-74.
10. Katz ML, Eldred GE. Retinal light damage reduces autofluorescent pigment deposition in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30:37-43.
11. Liu J, Itagaki Y, Ben-Shabat S, Nakanishi K, Sparrow JR. The biosynthesis of A2E, a fluorophore of aging retina, involves the formation of the precursor, A2-PE, in the photoreceptor outer segment membrane. *J Biol Chem.* 2000;275:29354-29360.
12. Bindewald-Wittich A, Han M, Schmitz-Valckenberg S, Snyder SR, Giese G, Bille JE, Holz FG. Two-photon-excited fluorescence imaging of human RPE cells with a femtosecond Ti:Sapphire laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:4553-4557.
13. Marmorstein AD, Marmorstein LY, Sakaguchi H, Hollyfield JG. Spectral profiling of autofluorescence associated with lipofuscin, Bruch's membrane, and sub-RPE deposits in normal and AMD eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:2435-2441.
14. Machermer R, Norton EW, Gass JD, Choromokos E. Pseudofluorescence-a problem in interpretation of fluorescein angiograms. *Am J Ophthalmol.* 1970;70:1-10.
15. Kitagawa K, Nishida S, Ogura Y. In vivo quantitation of autofluorescence in human retinal pigment epithelium. *Ophthalmologica.* 1989;199:116-121.
16. Ciardella A, Brown D. Wide field imaging. In: Agarwal A, ed. *Fundus Fluorescein and Indocyanine Green Angiography: A Textbook and Atlas.* New York; Slack Incorporated; 2007:79-83.
17. Witmer MT, Kiss S. Wide-field Imaging of the Retina. *Surv Ophthalmol.* 2013;58:143-154.
18. Friberg TR, Pandya A, Eller AW. Non-mydratric panoramic fundus imaging using a non-contact scanning laser-based system. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2003;34:488-497.
19. von Rückmann 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;213:32-37.
20. Schmitz-Valckenberg S, Fitzke FW. Imaging techniques of fundus autofluorescence. In: Lois N, Forrester JV, eds. *Fundus autofluorescence.* Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2009:48-60.
21. Bellmann C, Rubin GS, Kabanarou SA, Bird AC, Fitzke FW. Fundus autofluorescence imaging compared with different confocal scanning laser ophthalmoscopes. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1381-1386.
22. Nandakumar N, Buzney S, Weiter JJ. Lipofuscin and the principles of fundus autofluorescence: a review. *Semin Ophthalmol.* 2012;27:197-201.
23. Keilhauer CN, Delori FC. Near-infrared autofluorescence imaging of the fundus: Visualization of ocular melanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:3556-3564.
24. Ravera V, Giani A, Pellegrini M, Oldani M, Invernizzi A, Carini E, Cigada M, Bottoni F, Staurengli G. Comparison among different diagnostic methods in the study of type and activity of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Retina.* 2019;39:281-287.
25. Pfau M, Goerdt L, Schmitz-Valckenberg S, Mautschitz MM, Mishra DK, Holz FG, Lindner M, Fleckenstein M. Green-light autofluorescence versus combined blue-light autofluorescence and near-infrared reflectance imaging in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:121-130.
26. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: Review and perspectives. *Retina.* 2008;28:385-409.
27. Rothenbuehler SP, Wolf-Schnurrbusch UE, Wolf S. Macular pigment density at the site of altered fundus autofluorescence. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249:499-504.
28. Bone RA, Landrum JT, Cains A. Optical density spectra of the macular pigment in vivo and in vitro. *Vision Res.* 1992;32:105-110.
29. Chen SE, Chang Y, Wu JC. The spatial distribution of macular pigment in humans. *Curr Eye Res.* 2001;23:422-434.

30. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HP, Schmitz-Valckenberg S; FAM-Study Group. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:463-472.
31. Küçükba K, Erol N, Bilgin M. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Olan Hastalarda Periferik Retina Değişikliklerinin Ultra-Geniş Açılı Fundus Otofloresans Görüntüleri ile Değerlendirilmesi. *Turk J Ophthalmol*. 2020;50:6-14.
32. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR; Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120:844-851.
33. Batioğlu F, Demirel S, Ozmert E, Oguz YG, Ozyol P. Autofluorescence patterns as a predictive factor for neovascularization. *Optom Vis Sci*. 2014;91:950-955.
34. 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, Staurengli G, Wolf S. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:3309-3314.
35. Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, McGwin G, Medeiros NE, Spaide RE. Subretinal drusenoid deposits in non-neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2013;33:265-276.
36. Forte R, Querques G, Querques L, Massamba N, Letien V, Souied EH. Multimodal imaging of dry age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:281-287.
37. Hogg RE, Silva R, Staurengli G, Murphy G, Santos AR, Rosina C, Chakravarthy U. Clinical characteristics of reticular pseudodrusen in the fellow eye of patients with unilateral neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121:1748-1755.
38. Knudsen 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;45:2135-2142.
39. Ueda-Arakawa N, Ooto S, Tsujikawa A, Yamashiro K, Oishi A, Yoshimura N. Sensitivity and specificity of detecting reticular pseudodrusen in multimodal imaging in Japanese patients. *Retina*. 2013;33:490-497.
40. Bingöl Kızıltuğ P, Şermet F. Yaşa Bağlı Makülopatide Fundus Otofloresans Bulguları. *Turk J Ophthalmol*. 2018;48:304-308.
41. Cachulo L, Silva R, Fonseca P, Pires I, Carvajal-Gonzales S, Bernardes R, Cunha-Vaz JG. Early markers of choroidal neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2011;225:144-149.
42. Maushtitz MM, Fonseca S, Chang P, Göbel AP, Fleckenstein M, Jaffe GJ, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S; GAP Study Group. Topography of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:4932-4939.
43. Khanifar AA, Lederer DE, Ghodasra JH, Stinnett SS, Lee JJ, Cousins SW, Bearely S. Comparison of color fundus photographs and fundus autofluorescence images in measuring geographic atrophy area. *Retina*. 2012;32:1884-1891.
44. Olcay K, Çakır A, Sönmez M, Düzgün E, Yıldırım Y. Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Hastalarında Otofloresans Görüntüleme Yöntemleri ile Lezyon Progresyon Hızının Değerlendirilmesi. *Turk J Ophthalmol*. 2015;45:235-238.
45. Bearely S, Khanifar AA, Lederer DE, Lee JJ, Ghodasra JH, Stinnett SS, Cousins SW. Use of fundus autofluorescence images to predict geographic atrophy progression. *Retina*. 2011;31:81-86.
46. Schmitz-Valckenberg S, Bülmann 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;45:4470-4476.
47. 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. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:341-349.
48. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HP, Schmitz-Valckenberg S; FAM-Study Group. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:463-472.
49. Batioğlu F, Gedik Oğuz Y, Demirel S, Ozmert 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.
50. 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. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:439-444.
51. Dysli C, Schuerch K, Escher P, Wolf S, Zinkernagel MS. Fundus Autofluorescence Lifetime Patterns in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:1769-1778.
52. Dysli C, Berger L, Wolf S, Zinkernagel MS. Fundus Autofluorescence Lifetimes and Central Serous Chorioretinopathy. *Retina*. 2017;37:2151-2161.
53. Schmidt J, Peters S, Sauer L, Schweitzer D, Klemm M, Augsten R, Müller N, Hammer M. Fundus autofluorescence lifetimes are increased in non-proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2017;95:33-40.
54. Dysli C, Wolf S, Zinkernagel MS. Autofluorescence Lifetimes in Geographic Atrophy in Patients With Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:2479-2487.
55. Sauer L, Schweitzer D, Ramm L, Augsten R, Hammer M, Peters S. Impact of Macular Pigment on Fundus Autofluorescence Lifetimes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:4668-4679.
56. Schweitzer D. Metabolic mapping. In: Holz F, Spaide R, eds. *Medical retina*. Berlin; Heidelberg: Springer; 2010:107-123.
57. Sauer L, Klemm M, Peters S, Schweitzer D, Schmidt J, Kreilkamp L, Ramm L, Meller D, Hammer M. Monitoring foveal sparing in geographic atrophy with fluorescence lifetime imaging ophthalmoscopy - a novel approach. *Acta Ophthalmol*. 2018;96:257-266.
58. Ohsugi H, Tabuchi H, Enno H, Ishitobi N. Accuracy of deep learning, a machine-learning technology, using ultra-wide-field fundus ophthalmoscopy for detecting rhegmatogenous retinal detachment. *Sci Rep*. 2017;7:9425.
59. Matsuba S, Tabuchi H, Ohsugi H, Enno H, Ishitobi N, Masumoto H, Kiuchi Y. Accuracy of ultra-wide-field fundus ophthalmoscopy assisted deep learning, a machine-learning technology, for detecting age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol*. 2019;39:1269-1275.