



Yaşa Bağlı Makülopatide Fundus Otofloresans Bulguları

Fundus Autofluorescence Changes in Age-related Maculopathy

© Pınar Bingöl Kızıltunç, © Figen Şermet

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

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı yaşa bağlı makülopatide fundus otofloresans (FOF) bulgularının tanımlanması ve FOF değişikliklerine eşlik eden riskli paternlerin tespit edilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Yaşa bağlı makülopati ile takipli 150 gözün FOF görüntüleri retrospektif olarak incelendi. FOF paternleri normal, minimal değişiklik, fokal artış, yama, lineer, dantela, retiküler ve benekli patern olarak sınıflandırıldı. Paternler ile görme keskinliği arasındaki ilişki, ilk vizitteki paternler arası ilişki, takiplerde fokal atrofi gelişimi ve patern değişimleri değerlendirildi.

Bulgular: İlk vizitte gözlerin %33,3'ünde herhangi bir patern tespit edilmedi. En sık izlenen paternler retiküler (%18), fokal artış (%14,7) ve yama (%11,3) paterni. İlk vizitte paternler ile görme keskinliği arasında ilişki yoktu. Gözlerin %4,6'sında iki patern beraber izlendi ve başka bir patern en sık eşlik eden patern retiküler paterni (%85,7). Takiplerde paternlerin %5,3'ünde değişiklik izlendi. Değişim izlenenlerin %50'sinde ikinci bir patern olarak retiküler patern ilavesi veya ilk paternin retiküler patern dönüşümü mevcuttu. Gözlerin %13,3'ünde takiplerde fokal atrofi gelişti. Fokal atrofi gelişimi fokal artış (%45) ve retiküler paternde (%30) daha fazlaydı.

Sonuç: Yaşa bağlı makülopatide retiküler patern varlığı FOF bulgularının ilerlemesi ve değişimi açısından risk faktörü olabilir.

Anahtar Kelimeler: Fundus otofloresans, lipofusin, retiküler drusen, yaşa bağlı makülopati

Abstract

Objectives: The aim of this study was to describe the fundus autofluorescence (FAF) findings of age-related maculopathy and risk patterns associated with FAF changes.

Materials and Methods: FAF images of 150 eyes with age-related maculopathy were evaluated retrospectively. FAF patterns were classified as normal, minimal change, focal increase, patchy, linear, lace-like, reticular, and speckled pattern. Correlation between patterns and visual acuity, pattern associations at initial visit, and focal atrophy development and pattern alterations during follow-up were evaluated.

Results: At initial examination, 33.3% of the eyes showed no FAF pattern. In the other eyes, the most common patterns were reticular, focal increase, and patchy pattern at rates of 18%, 14.7%, and 11.3%, respectively. There was no correlation between pattern and visual acuity at initial visit. Two coexisting patterns were observed in 4.6% eyes, and the most common pattern in these combinations was reticular pattern (85.7%). Pattern alterations were observed in 5.3% of the eyes during follow-up. Half of these alterations involved transformation to reticular pattern or addition of reticular pattern to the initial pattern. In addition, 13.3% of the eyes developed focal atrophy during follow-up. Development of focal atrophy was more common with focal increase and reticular pattern, with rates of 45% and 30%, respectively.

Conclusion: Presence of reticular pattern may be a risk factor for change and progression of FAF findings in age-related maculopathy.

Keywords: Fundus autofluorescence, lipofuscin, reticular drusen, age-related maculopathy

Giriş

Yaşa bağlı makülopati (YBM), sanayileşmiş ülkelerde ileri yaşta ciddi görme kaybına neden olan çok faktörlü bir dejeneratif maküla hastalığıdır.^{1,2} YBM'nin kesin mekanizması bilinmemekle beraber, lipofüsin birikmesi ve retina pigment epiteli (RPE) hücrelerinin alterasyonu hastalığın erken evrelerinde

etkili olmaktadır. Fokal hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon ve drusen erken YBM'nin temel bulgularıdır. Sonuç olarak tüm retina tabakaları, özellikle RPE ve fotoreseptör tabakaları, hastalıktan etkilenmektedirler.^{3,4,5}

Fundus otofloresans (FOF) görüntüleme, lipofüsin akümüasyonu nedeniyle erken YBM'de progresyonu izlemek

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Pınar Bingöl Kızıltunç, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 595 62 48 E-posta: pinarbingol84@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-4394-7926

Geliş Tarihi/Received: 16.04.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.06.2018

©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

ve patofizyolojiyi aydınlatmak için önemli görüntüleme yöntemlerinden biridir. Yapılan son çalışmalarda erken YBM hastalarında FOF değişiklikleri tanımlanmıştır.^{6,7} Bu FOF değişiklikleri ileri YBM'ye progresyon gösterebilecek riskli gözleri belirlemede önemlidir.

Bu çalışmada, erken YBM FOF bulgularının tanımlanması ve FOF değişikliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Erken YBM ile takipli toplam 150 göz değerlendirildi. Çalışmaya, 6 ay ara ile en az 2 FOF görüntüleme yapılmış olan ve eşlik eden retina patolojisi olmayan gözler dahil edildi. FOF görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alındı (onay numarası: 10-403-13). Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne bağlı kalınarak yürütüldü.

FOF görüntüleme, bir konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop olan Heidelberg Retinal Anjiyografi 2 (Heidelberg Mühendislik, Heidelberg, Almanya) cihazı kullanılarak yapıldı. Kısa dalga boyu otofloresans görüntüleri, ≥ 500 nm filtre ile 488 nm dalga boyunda kaydedildi.

FOF paternleri Uluslararası Fundus Otofloresans Sınıflandırma Grubu sınıflandırmasına göre normal, minimal değişiklik, fokal artış, yama, lineer, dantela, retiküler ve benekli patern olarak sınıflandırıldı.⁷

Retiküler psödodrusen için en az iki görüntüleme yönteminin kullanılması tavsiye edilmektedir.^{8,9} Bu nedenle, retiküler psödodrusen tanısı FOF görüntüsü ve spektral domain optik koherens tomografide (SD-OKT) retiküler patern görülmesi ile konuldu. FOF görüntülerinde bu patern, düşük otofloresans haleleri ile çevrilmiş izootofloresans alan olarak tanımlandı. SD-OKT'de, fotoreseptörlerin iç ve dış segmentleri arasındaki sınır ile RPE arasında kalan subretinal boşlukta hiperreflektif depozit birikmesi olarak tanımlandı.

İlk vizitte ve takiplerde çekilen FOF görüntüleri değerlendirildi. Aynı anda iki patern izlenen gözlerde patern olarak baskın olan patern kabul edildi. Birbirine eşlik eden paternler arasındaki ilişki incelendi. Takip dönemindeki patern değişiklikleri kaydedildi. Ayrıca, paternler ile fokal atrofi gelişmesi veya varlığı arası ilişki değerlendirildi. İlk vizitte izlenen paternler ile görme keskinliği arasındaki ilişki araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket yazılımı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin sonuçları ortalama değer $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise medyan (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. İki bağımsız grubun karşılaştırmasında, ortalama değerler için bağımsız t-testi, medyan değerler içinse Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki çok grup karşılaştırılırken ortalama değerler için ANOVA analizi ve medyan değerler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arası ilişki dağılımlarına göre Spearman

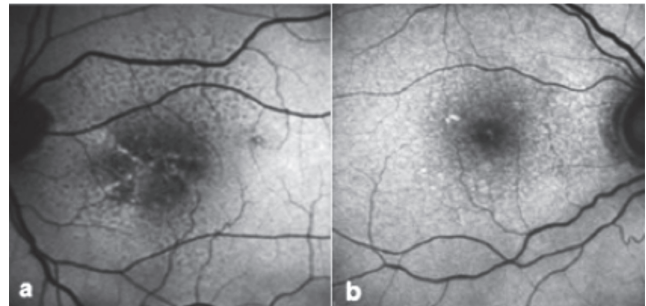
korelasyonu veya Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

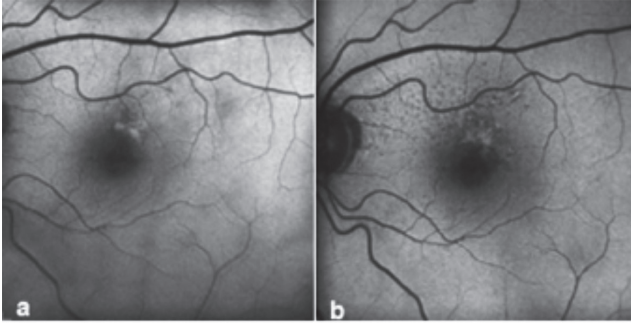
Çalışmada toplam 150 göz değerlendirildi. Ortalama izlem süresi 42,3 (6-156) aydı. Hastaların ortalama yaşı 75 (59-93) yılı. İlk FOF görüntülemesinde elde edilen paternlerin sıklıkları Tablo 1'de gösterilmiştir. İlk vizitte 50 gözün (%33,3) FOF görüntülerinde herhangi bir patern tespit edilmedi. En sık izlenen paternler retiküler (%18), fokal artış (%14,7) ve yama (%11,3) paterni. Gözlerin paternlere göre görme keskinliği Tablo 2'de yer almaktadır. İlk vizitte ölçülen görme keskinliği ile paternler arasında ilişki yoktu ($p=0,073$). İlk muayenede gözlerin %4,6'sında iki patern beraber izlendi ve başka bir patern en sık eşlik eden patern %85,7 oran ile retiküler paterni. Aynı anda iki patern görülen gözler Tablo 3 ve Şekil 1'de görülmektedir. Bu gözlerde, baskın patern ana patern olarak kabul edilmiştir. Bir hastada başka bir patern ile eş zamanlı olarak retiküler paternin varlığı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Ortalama takip süresinde gözlerin %5,3'ünde ana patern değişti (Tablo 4, Şekil 2). Değişim izlenenlerin %50'sinde ikinci bir patern olarak retiküler patern ilavesi veya ilk paternin retiküler patern dönüşümü mevcuttu.

Tablo 1. İlk fundus otofloresans görüntülemesinde paternlerin görülme sıklığı

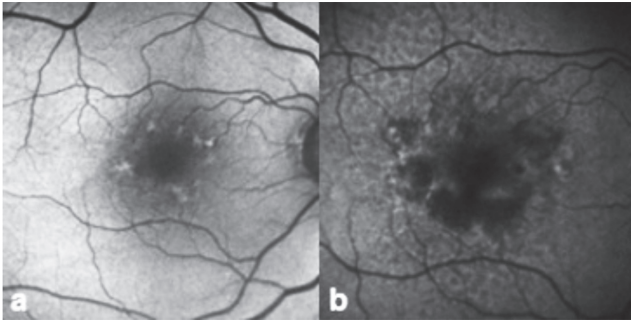
FOF paternleri	Göz sayısı, n (%)
Normal	50 (%33,3)
Retiküler	27 (%18)
Fokal artış	22 (%14,7)
Yama	17 (%11,3)
Lineer	14 (%9,4)
Minimal değişiklik	10 (%6,7)
Benekli	5 (%3,3)
Dantela	3 (%2)
Tanımlanamayan	2 (%1,3)
Toplam	150 (%100)
FOF: Fundus otofloresans	



Şekil 1. Çift patern eşlik eden gözler: a) Lineer ve retiküler patern, b) fokal artış ve retiküler patern



Şekil 2. Fundus otofloresans görüntülemesinde patern değişikliği: a) Yama patern, b) altmış dört ay sonra yama paterne retiküler paternin eklenmesi



Şekil 3. Fundus otofloresans görüntülemesinde atrofi gelişimi: a) Lineer patern, b) ellinci ayda atrofi ve retiküler patern gelişimi

Tablo 2. Paternlere göre görme keskinliği

FOF paternleri	Hasta sayısı, n	Görme keskinliği LogMAR (desimal)
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)
FOF: Fundus otofloresans		

Tablo 3. Çift patern izlenen gözler

FOF paternleri	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)
FOF: Fundus otofloresans		

Bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Ayrıca izlem süresinde, gözlerin %13,3'ünde fokal atrofi gelişti (Şekil 3). Fokal atrofi gelişimi fokal artış (%45) ve retiküler paterde (%30) daha fazlaydı ($p<0,001$) (Tablo 5).

Tablo 4. Takip dönemlerinde patern değişimleri

İlk FOF paterni	Son FOF paterni	Göz sayısı, n (%)
Normal	Retiküler	1 (%12,5)
Normal	Hiperotofloresans 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)
FOF: Fundus otofloresans		

Tablo 5. Fokal atrofi gelişen paternler

FOF paternleri	Göz sayısı, n (%)
Fokal artış	9 (%45)
Retiküler	6 (%30)
Lineer	2 (%10)
Yama	2 (%10)
Normal	1 (%5)
Toplam	20 (%100)
FOF: Fundus otofloresans	

Tartışma

YBM patogenezinde lipofüsin birikiminin rolünün giderek daha iyi anlaşılması ile FOF görüntüleme, hastalığın tanısı ve takibinde daha sık kullanılan bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir.

FOF görüntülemesindeki sinyal değişimleri, fundus muayene bulgularıyla her zaman korelasyon göstermez. FOF görüntülemesinde hiperfloresans varlığında fundoskopik bulgular normal olabilir veya drusen ve hiperpigmentasyon izlenebilir. Bu durum, farklı retina hücre katmanlarına farklı floroforların birikimi ile açıklanabilmektedir. Delori ve ark.⁶ ve Lois ve ark.¹⁰ coğrafik atrofi veya koroidal neovasküler membran olmayan gözlerde FOF bulgularını değerlendirmiş ve FOF değişimlerinin RPE hücre değişiklikleri ve drusenden bağımsız olduğunu göstermiştir. Ayrıca, FOF sinyallerindeki değişimlerin floresein anjiyografi (FA) ve klinik muayene bulgularından da bağımsız olduğunu göstermişlerdir. Sadece foveal, geniş ve yumuşak drusenin FOF değişimine neden olduğunu bildirmişlerdir. Kellner ve ark.¹¹ geniş drusenli ($\geq 125 \mu\text{m}$) gözlerde ana FOF değişiminin artmış otofloresans noktalar şeklinde olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu hastalarda azalmış otofloresans noktalar ve artmış otofloresans çizgiler görülebilmektedir. Farklı fundus

bulgularında saptanan farklı sinyal değişimlerine ek olarak, FOF görüntüleme aynı zamanda fundus muayenesinde normal görünen alanlardaki değişimleri de saptayabilmektedir. Bu nedenle, FOF görüntüleme erken evrelerde hastalığın ciddiyeti ve progresyonu hakkında daha çok bilgi vermektedir. Tüm bu bilgiler, klinik muayene ve FA bulgularının FOF görüntüleriyle beraber değerlendirilmesini önermektedir.

Drusen varlığı erken YBM tanı kriterlerinden olup, ayrıca hastalığın progresyonu hakkında da bilgi vermektedir. Drusen tipine bağlı olarak, yaş tip YBM'ye progresyon öngörülebilmektedir.¹² Retiküler drusen, yumuşak drusenin bir şekli olup, ileri YBM için bir risk faktörü olarak düşünülmektedir.^{13,14,15} Önceki çalışmalar, retiküler drusenli gözlerde ileri YBM'ye progresyonun diğer gözlerle kıyasla daha sık olduğunu göstermiştir.^{16,17} Ayrıca retiküler drusen erken YBM değişiklikleri için bir risk faktörüdür. Alienor çalışması, retiküler psödodrusen varlığının erken YBM riskinde artış ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu ve retiküler psödodrusenin sıklıkla erken YBM'nin diğer semptomlarına eşlik ettiğini göstermiştir.¹⁸

Fundus muayene bulguları YBM'nin progresyonu hakkında bilgi verse de YBM patogenezinin temel mekanizmasında rol oynayan lipofüsin birikimindeki değişimlerin değerlendirilmesi hastalığın progresyonunu saptamada önemlidir. Pek çok çalışmada, FOF paternleri ve ileri YBM'ye progresyon arasındaki ilişki gösterilmiştir^{19,20,21} ve retiküler patern hastalık progresyonunda riskli patern olarak bulunmuştur. Paternler arası ilişki ve ileri YBM'ye progresyon farklı çalışmalarda değerlendirilmiş olsa da paternler ile erken YBM arasındaki ilişki hakkında bilinenler daha azdır.^{16,18,22,23}

Çalışmamızda, Uluslararası Fundus Otofloresans Sınıflandırma Grubu'nun çalışmasındaki paternlere benzer paternler görülmüştür.⁷ Bindewald ve ark.⁷ erken YBM hastalarında FOF paternlerini değerlendirmiştir ve bu çalışmada en sık benekli patern (%26) ve ikinci sıklıkta ise yama paterni (%23) saptanmıştır. Çalışmalarında retiküler patern sıklığı %15 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda, gözlerin %33,3'ünde FOF bulguları normaldi. En sık izlenen paternler retiküler (%18), fokal artış (%14,7) ve yama (%11,3) paterni. İki gözde (%1,3) otofloresans değişimi olduğu gözlenmiş fakat bu değişimler Uluslararası Fundus Otofloresans Sınıflandırma şemasına göre sınıflandırılamamıştır. Farklı çalışmalarda paternler fokal konflüent²⁴, fokal plak benzeri²⁵ ve dağınık olarak tanımlanmıştır.²⁴ Çalışmamızdaki paternlerin çeşitliliği ve tanımlanamayan paternler YBM'nin klinik değişkenliğine bağlı olabilir. Buna ek olarak, paternlerin prevalansı çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir^{7,26,27} ve bu durum YBM paternlerinin bölgesel olarak değişimiyle açıklanabilir.

Erken YBM'de, aynı anda 2 veya daha fazla patern birlikte bulunabilmekte veya takip döneminde bazı paternler ortadan kaybolabilmekte veya ilk paterne yeni bir patern eklenebilmektedir. Bu patern değişimleri erken dönemde hastalığın progresyonu hakkında yeni bilgi verebilir. Çalışmamızda bu patern değişimleri değerlendirilmiş ve patern değişimleriyle ilişkili en sık rastlanan paternin retiküler patern

olduğu bulunmuştur. Gözlerin %4,6'sında aynı anda iki patern olduğu bulunmuş olup, bunların %85,7'sini retiküler patern oluşturmaktadır. Çalışmamızda ayrıca takip dönemlerindeki patern değişimleri değerlendirilmiş ve gözlerin %5,3'ünde bir paternin başka bir paterne dönüştüğü veya yeni bir paternin tabloya eklendiği görülmüştür ve en sık rastlanılan patern retiküler patern olmuştur. Dolayısıyla retiküler patern sadece ileri YBM'de değil aynı zamanda erken YBM'de görülen değişiklikler ile ilişkilidir. Bu bulgular erken YBM'de hastalık progresyonunun izleniminde yararlı olabilir.

Çalışmamızda takip döneminde gözlerin %13,3'ünde fokal atrofi geliştiği bulunmuştur. Fokal atrofi gelişimi, fokal artış (%45) ve retiküler paternde (%30) anlamlı miktarda artmıştır. Fokal atrofi gelişmesinin geç YBM'ye progresyonda önemi olabilir.

Sonuç

Retiküler paternin, patern değişimi olan veya fokal atrofi gelişen gözlerde görülmesi, retiküler paternin ayrıca erken YBM progresyonu için de riskli bir patern olduğuna işaret etmektedir. Bu nedenle, retiküler patern görülen gözler daha sık takip edilmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (onay numarası 10-403-13).

Hasta Onayı: Retrospektif olduğu için alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Figen Şermet, Konsept: Figen Şermet, Dizayn: Figen Şermet, Veri Toplama veya İşleme: Pınar Bingöl Kızıltunç, Analiz veya Yorumlama: Pınar Bingöl Kızıltunç, Figen Şermet, Literatür Arama: Pınar Bingöl Kızıltunç, Yazan: Pınar Bingöl Kızıltunç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. 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. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:653-658.
2. Attebo K, Mitchell P, Smith W. Visual acuity and the causes of visual loss in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 1996;103:357-364.
3. Guymer R, Luthert P, Bird A. Changes in Bruch's membrane and related structures with age. *Prog Retin Eye Res.* 1999;18:59-90.
4. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol.* 1967;63(Suppl):1-139.
5. Bird AC. Bruch's membrane change with age. *Br J Ophthalmol.* 1992;76:166-168.
6. 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.

7. 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.
8. Smith RT, Sohrab MA, Busuioc M, Barile G. Reticular macular disease. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:733-743.
9. De Bats F, Mathis T, Mauget-Fayssie M, Joubert F, Denis P, Kodjikian L. Prevalence of Reticular Pseudodrusen in Age-Related Macular Degeneration Using Multimodal Imaging. *Retina.* 2016;36:46-52.
10. 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.
11. 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.
12. 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. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:1442-1447.
13. Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, Sarks JP. Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy. *Retina.* 1995;15:183-191.
14. 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;45:2135-2142.
15. 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;117:1775-1781.
16. Joachim N, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Wang JJ. Incidence and progression of reticular drusen in age-related macular degeneration: findings from an older Australian cohort. *Ophthalmology.* 2014;121:917-925.
17. Klein R, Meuer SM, Knudtson MD, Iyengar SK, Klein BE. The epidemiology of retinal reticular drusen. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:317-326.
18. Chan H, Cougnard-Gregoire A, Delyfer MN, Combillet F, Rougier MB, Schweitzer C, Dartigues JF, Korobelnik JF, Delcourt C. Multimodal Imaging of Reticular Pseudodrusen in a Population-Based Setting: The Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:3058-3065.
19. 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;54:7362-7369.
20. Wilde C, Patel M, Lakshmanan A, Morales MA, Dhar-Munshi S, Amoaku WM. Prevalence of reticular pseudodrusen in eyes with newly presenting neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol.* 2016;26:128-134.
21. Finger RP, Wu Z, Luu CD, Kearney F, Ayton LN, Lucci LM, Hubbard WC, Hageman JL, Hageman GS, Guymer RH. Reticular pseudodrusen: a risk factor for geographic atrophy in fellow eyes of individuals with unilateral choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 2014;121:1252-1256.
22. Sarks J, Arnold J, Ho IV, Sarks S, Killingsworth M. Evolution of reticular pseudodrusen. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:979-985.
23. Lee MY, Yoon J, Ham DI. Clinical characteristics of reticular pseudodrusen in Korean patients. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:530-535.
24. Xuan Y, Zhao PQ, Peng Q. [Fundus autofluorescence patterns of drusen in age-related macular degeneration]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2010;46:708-713.
25. Cachulo L, Silva R, Fonseca P, Pires I, Carvajal-Gonzalez 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.
26. Silva R, Cachulo ML, Fonseca P, Bernardes R, Nunes S, Vilhena N, Faria de Abreu JR. Age-related macular degeneration and risk factors for the development of choroidal neovascularisation in the fellow eye: a 3-year follow-up study. *Ophthalmologica.* 2011;226:110-118.
27. Landa G, Rosen RB, Pilavas J, Garcia PM. Drusen characteristics revealed by spectral-domain optical coherence tomography and their corresponding fundus autofluorescence appearance in dry age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res.* 2012;47:81-86.