



# Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Koryokapillaris

## Choriocapillaris in Age-Related Macular Degeneration

✉ Giovanni Neri<sup>1</sup>, ✉ Chiara Olivieri<sup>1</sup>, ✉ Sonia Serafino<sup>1</sup>, ✉ Pasquale Viggiano<sup>2</sup>, ✉ Paola Marolo<sup>1</sup>, ✉ Michele Reibaldi<sup>1</sup>,  
✉ Enrico Borrelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Torino Üniversitesi, Cerrahi Bilimler Anabilim Dalı, Torino, İtalya

<sup>2</sup>Bari "Aldo Moro" Üniversitesi, Translasyonel Biyotıp Sinirbilim Anabilim Dalı, Bari, İtalya

### Öz

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), farklı retinal yapılarda ilerleyici değişikliklerle karakterize çok faktörlü bir hastalıktır ve sonunda görme kaybına yol açar. Bu yapılar arasında koryokapillarisin (KK) YBMD'nin farklı evrelerinde etkilendiği bulunmuştur. Bu derlemede, özellikle KK değişikliklerine odaklanarak YBMD'nin farklı evrelerini tartışıyoruz. Bu, koroidal damarlarda kan akışının tespit edilmesini sağlayan yakın zamanda geliştirilen bir görüntüleme tekniği olan optik koherens tomografi-anjiyografinin geliştirilmesi sayesinde mümkün olmuştur. Bu nedenle, bu derlemenin amacı, YBMD'nin farklı evrelerinde koryokapillaris içerdiği çeşitli değişikliklerin tanımlanmasıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, koryokapillaris, optik koherens tomografi anjiyografi, YBMD sınıflandırması

### Abstract

Age-related macular degeneration (AMD) is a multifactorial disease characterized by progressive alterations of different retinal structures ultimately leading to vision loss. Among these, the choriocapillaris (CC) has been found to be affected in different stages of AMD. In this review we provide a discussion on the different stages of AMD, focusing particularly on the alterations involving the CC. This has been possible thanks to the introduction of optical coherence tomography-angiography, a recently developed imaging technique which allows the detection of blood flow in choroidal vessels. Therefore, the aim of this review is to provide a description of the various alterations involving the CC in the different stages of AMD.

**Keywords:** Age-related macular degeneration, choriocapillaris, optical coherence tomography angiography, AMD classification

### Giriş

#### Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), dünya çapında körlüğün başlıca nedenlerindedir ve 55 yaşından büyük kişilerde batı ülkelerinde görme kaybının önde gelen nedenleri arasında yer alır.<sup>1</sup> Bu hastalığın dünya çapında 196 milyon insanı etkilediği ve bunların 8,4 milyonunun orta ila şiddetli görme kaybı yaşadığı tahmin edilmektedir.<sup>2</sup> YBMD gelişimine yol açan kesin patofizyolojik süreç hala tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte, değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörlerinin bir kombinasyonu patogeneizde rol oynamaktadır. Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında genetik yatkınlık yer alır. *CFH*, *C3*, *C2*, *ARMS2*, *FB*, *CFHR4*, *CFHR5* ve *F13B* genleri ile güçlü korelasyon mevcuttur.<sup>1</sup> Ayrıca yaş, kuzey Avrupa ırkından gelmek ve aile öyküsünün pozitif olması etkilidir.<sup>2</sup> Değiştirilebilen risk faktörleri arasında ise sadece sigara içmek bilinen bir risk faktörüdür, ancak kardiyovasküler hastalık, vücut kitle indeksinin yüksek olması, yüksek yağlı diyet ve düşük antioksidan alımının da etkili olduğu varsayılmıştır.<sup>3,4</sup>

YBMD, drusen adı verilen retina pigment epiteli (RPE) kaynaklı hücresel atıkları RPE ile Bruch membranının (BM) iç kolajen tabakası arasında birikmesi ile karakterizedir. Drusen, esterleştirilmiş ve esterleştirilmemiş kolesterol içeren lipitlerin yanı sıra proteinler ve karbonhidratlardan oluşur.<sup>5</sup>

**Cite this article as:** Neri G, Olivieri C, Serafino S, Viggiano P, Marolo P, Reibaldi M, Borrelli E. Choriocapillaris in Age-Related Macular Degeneration. *Turk J Ophthalmol.* 2024;54:228-234

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Enrico Borrelli, Torino Üniversitesi, Cerrahi Bilimler Anabilim Dalı, Torino, İtalya

E-posta: borrelli.enrico@yahoo.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-2815-5031

Geliş Tarihi/Received: 16.05.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 02.07.2024

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2024.04608



YBMD için çok sayıda sınıflandırma önerilmiştir.<sup>4,6,7</sup> Bununla birlikte, Ferris ve ark.<sup>8</sup> tarafından önerilen sınıflandırma en yaygın kullanılanıdır. Bu sınıflandırma beş klinik evreyi tanımlar. Bunlar belirgin yaşlanma değişikliği yok, normal yaşlanma değişiklikleri var ve erken, orta ve geç YBMD'dir. Derecelendirme, foveadan iki disk çapı mesafe içindeki değişikliklere ve pigmenter değişikliklerin olup olmadığına dayanmaktadır. İlk iki evre patolojik değildir. Erken evre YBMD orta drusen (>63 µm ve <125 µm) varlığı ve pigmenter değişikliklerin olmaması, orta evre YBMD (oYBMD) büyük drusen (>125 µm) ve/veya pigmenter değişiklikler ile karakterizedir. Geç evre YBMD'de maküler neovaskülarizasyon (MNV) ve/veya coğrafik atrofi (CA) görülür.<sup>8</sup> Erken YBMD'li hastalar genellikle asemptomatiktir veya hafif merkezi görme azalmasından şikayet edebilirler. Daha ileri evrelerde, CA veya neovasküler formlarda sırasıyla az ya da çok hızlı ilerleyebilen daha belirgin bir görme kaybı ortaya çıkar.<sup>4</sup>

Geçmişte YBMD tanısı çoğunlukla klinik muayeneye dayanmaktaydı. Günümüzde, yapısal optik koherens tomografi (OKT) ve OKT anjiyografi (OKTA) gibi görüntüleme teknikleri daha erken ve hızlı tanı konmasını sağlamaktadır.<sup>4,5,6,7,8,9</sup> YBMD'de koryokapillaris (KK) de hastalığın farklı evrelerini yansıtabilecek çeşitli değişikliklere uğrayabilir. Orta evre YBMD'de OKTA'da sinyal boşluğu sayısı daha az, sinyal boşluğu ortalama boyutu ve toplam sinyal boşluğu alanı daha büyük olabilir.<sup>10,11</sup> Neovasküler YBMD (nYBMD) ve CA'da, sinyal boşluğu boyutu daha da büyüktür, bu da KK'deki bir bozukluğun bu patolojilerin gelişmesine yol açabileceğini düşündürmektedir.<sup>12</sup>

### Koryokapillaris

Koroid, sklera ve retina arasında bulunur ve oftalmik arterin üç dalından beslenir.<sup>13</sup> Koroid maküler bölgede Haller tabakası, Sattler tabakası ve KK olmak üzere üç tabakadan oluşur.<sup>14</sup>

İlk olarak 1702'de gösterilen KK, koroidin en iç katmanını oluşturur ve BM'nin hemen altında bulunan fenestre kapiller damarlardan oluşur. KK, insan vücudundaki en yüksek kapiller yoğunluğa sahip yapıdır ve yüksek hızda alışverişe izin verir.<sup>15</sup>

KK'nin konfigürasyonu gözün farklı bölgelerinde değişim gösterir. Ekvatoriyal alanda, kapiller damarlar çokgen bir şekle sahipken periferde uzun ağlar oluştururlar. Arka kutupta, yoğun bir bal peteği yapısına sahipken peripapiller ve submaküler alanlarda ise sürekli bir kapiller damar kümelenmesi olarak görünürler.<sup>14,16</sup>

Histolojik olarak, KK kalınlığı normalde ortalama 6,8±2,5 µm'dir. Endotel hücreleri en içteki membranı oluşturur ve az miktarda intrasellüler taşınmanın yanı sıra ağırlıklı olarak fenestrasyonlar yoluyla BM ve kan arasındaki moleküler alışverişini kolaylaştırırlar. KK hücrelerinin biyokimyasal yollarında transtiretin, heparin ve fibronektin gibi çeşitli moleküller görev alır. Geç YBMD'nin neovasküler formunda da etkili olduğu için, fizyolojik koroidal gelişimde vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) rolünü vurgulamak önemlidir.<sup>14</sup> KK, fenestrasyonlar yoluyla parasellüler sıvı alışverişinin yanı sıra birçok başka işleve sahiptir. Damarlarındaki hidrostatik ve

onkotik basınçlar retina yatışıklığının korunmasına yardımcı olur ve göz içi basıncını etkileyebilir. Ayrıca, KK kan akımı gün boyunca değişiklik gösterebilir, tipik olarak sabahları zirve yapar ve postür değişikliklerine yanıt verir.<sup>14</sup>

Daha önce yapılan birkaç çalışmada, özellikle CA'lı gözlerde KK histolojik olarak değerlendirilmiştir. McLeod ve ark.<sup>17</sup> kontroller, CA'lı ve nYBMD'li hastalardan oluşan 11 denekten postmortem alınan koroid dokularını analiz etmiştir. Yapısal değişiklikleri değerlendirmek için örnekler metakrilata gömülerek kesitler alınmıştır. Yapılan analizde CA bölgelerinde belirgin RPE kaybı görülürken, KK'nin intakt kalabileceği bulunmuştur. Bu, yazarların CA'daki primer hasarın muhtemelen RPE düzeyinde başladığını ve bunu KK dejenerasyonunun izlediğini öne sürmüşlerdir. Seddon ve ark.<sup>18</sup> kontroller ve arasında CA'lı hastalarında yer aldığı farklı evrelerden YBMD hastalarını içeren toplam 36 denekten postmortem olarak alınan koroid örneklerini incelemiştir. *Ulex europaeus* agglutinin (UEA) lektin boyaması ile CA'lı gözlerde, özellikle RPE atrofi bölgelerinde KK'de anlamlı azalma olduğunu doğrulamışlardır. CA bölgelerindeki KK damarlarının persistansına rağmen, çapları önemli ölçüde azalmıştır, bu da geri kalan bu damarlarda hem morfolojik hem de fonksiyonel değişiklikler olduğunu göstermektedir. Son olarak, yakın zamanda Edwards ve ark.<sup>19</sup> klinikopatolojik korelasyonları araştırmak için ölmeden önce görüntüleme verileri mevcut olan sekiz denekten (kontroller ve CA'lı bireyler) alınan postmortem koroid örneklerini değerlendirmiştir. UEA lektin boyaması kullanarak, CA'lı gözlerde doğrudan RPE atrofi alanlarına karşılık gelen ciddi KK drop-out olduğunu gözlemlediler. Bu bölgelerde geri kalan KK damarları daralmış görünüyordu. Tersine, RPE'nin intakt olduğu bölgelerdeki KK damarları sağlıklı kontrollerdekilere benzerdi.

### KK'yi Değerlendirmek İçin OKTA

OKTA'nın floresin anjiyografi (FA) ve indosiyenin yeşili anjiyografiye (İSYA) göre çeşitli avantajları vardır. Bunlar arasında kontrast madde enjeksiyonuna gereksinim olmaması, alerjik reaksiyon riskinin daha düşük olması ve invaziv olmaması sayılabilir.<sup>20,21</sup> Ek olarak, OKTA daha derin katmanların daha yüksek çözünürlükte görüntülenmesini sağlar. Bununla birlikte, kan geçişini dinamik olarak yorumlama ve sızıntıları görselleştirme yeteneğinden yoksundur. OKTA görüntülerinin yorumlanması, retinal neovaskülarizasyon veya drusen gibi patolojik değişikliklerin varlığında zor olabilir, çünkü bunlar lazer ışınının geçişini engelleyebilir.<sup>22,23</sup> Ayrıca, küçük damarlar yavaş kan akımı nedeniyle OKTA'da net olarak tanımlanamayabilir ve herhangi bir göz hareketi, görüntü yorumlamayı karmaşıklaştıran artefaktlara neden olabilir.<sup>24</sup>

OKTA, retinal ve koroidal damarlarda kan akımını görüntülemek için kullanılan bir tekniktir. Üç boyutlu hacimsel veriler üretmek için aynı alanın birden fazla B-taramasını elde ederek çalışır ve vasküler lümenin bir görüntüsünü oluşturur.<sup>22</sup> KK'nin OKTA görüntüleri tipik olarak granüler bir görünüme sahiptir, bu da bu vasküler tabakayı alttaki tabakalardan ayırt etmeye yardımcı olur.<sup>25,26,27,28</sup> Görüntü kalitesini iyileştirmek ve KK damarlarını daha iyi görselleştirilmek için,<sup>28,29,30</sup> granüler

deseni bir ağ örgüsüne dönüştüren ve damar segmentlerini daha sürekli hale getiren görüntü ortalaması yöntemi kullanılabilir.<sup>14,31</sup>

KK'nin OKTA görüntülerinde tipik olarak "akım boşlukları" görülür. Bunlar, muhtemelen kılcak boşlukları temsil eden küçük karanlık bölgelerdir. Ayrıca KK içinde kan akımını gösteren daha parlak alanlar görülür.<sup>11,21</sup> İlginç bir şekilde, dekorelasyon eşiğinin altındaki kan akımını ayırt etmek zor olduğundan, "akım boşlukları" yerine "sinyal boşlukları" teriminin kullanılması önerilmiştir.<sup>32</sup> Ayrıca, bu boşlukların sayısı ve büyüklüğü arasında bir matematiksel güç yasası ilişkisi vardır ve bu formülün sabiti yaş, hipertansiyon ve diğer gözde geç YBMD varlığı gibi faktörlerle korelasyon göstermektedir.<sup>10</sup> Çalışmalar, yaşlanmayla birlikte akım boşluklarında artışın foveada daha belirgin olduğunu göstermiştir.<sup>33</sup> Bu muhtemelen foveal bölgede atık metabolit üretiminin daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır ve bu da KK'yi daha fazla stres altına sokmaktadır.<sup>14</sup>

Genel olarak, YBMD'nin farklı aşamalarında KK değişikliklerini incelemeye bazı kısıtlılıklar vardır. KK'nin değerlendirilmesini sınırlayabilecek bazı artefaktlar bunlar arasında yer alır.<sup>21</sup>

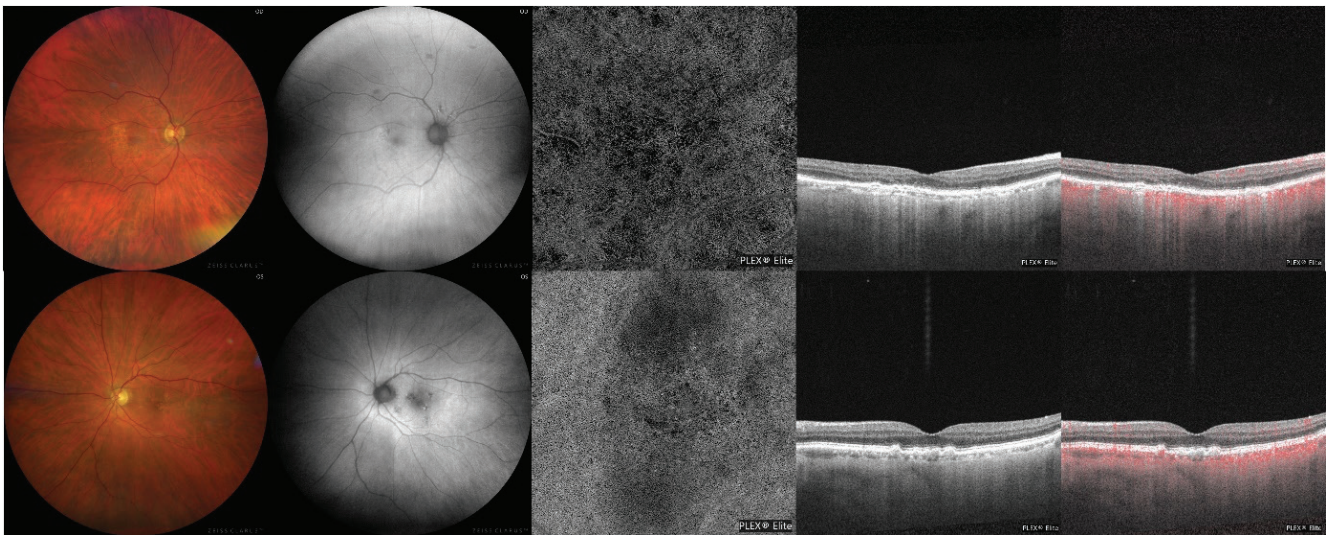
#### Orta Evre YBMD'de KK

YBMD'de KK'de, hastalığın evresine bağlı olarak çeşitli değişiklikler görülebilir.<sup>34</sup> oYBMD'de drusen ağırlıklı olarak KK perfüzyonunun azaldığı koroid alanlarında mevcuttur. Bu, drusen ve retiküler psödodrusenin bulunduğu bölgelerde akım boşluklarının arttığını gösteren OKTA çalışmaları ile pek çok kez doğrulanmıştır (Şekil 1).<sup>14,35</sup> Bu gözlem, endotel hücrelerinin dejenerasyonunun drusen oluşumuna katkıda bulunabileceği hipotezine yol açmıştır.<sup>14</sup>

Bu konuda yapılan ilk çalışmalardan birinde oYBMD tanısı alan 42 hasta (42 göz) ile 20 sağlıklı kontrol (20

göz) karşılaştırılmıştır. Bir OKTA cihazı ile KK damarlarında toplam drop-out miktarını gösteren perfüzyon saptanamayan KK alanı ölçülmüş ve KK'deki ortalama sinyal boşluğu boyutu belirlenmiştir. Gölgeleme ve projeksiyon artefaktlarının etkisini en aza indirmek için doğrudan drusen ve büyük retina damarlarının altındaki alanlar hariç bırakılarak analiz sonucunun güvenilir olması sağlanmıştır. Ayrıca, oYBMD'li hastalar diğer göz durumuna göre kategorize edilmiştir. Bunun sonucunda bilateral oYBMD'li hastalar ve diğer gözünde nYBMD olan tek taraflı oYBMD'li hastalar olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Çalışma, üç grup arasında perfüzyon tespit edilemeyen KK alanları açısından fark olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, tek taraflı oYBMD'li hastalarda, bilateral oYBMD ve sağlıklı bireylere kıyasla ortalama KK sinyal boşluğu boyutunda anlamlı bir artış gözlenmiştir. Diğer gözde nYBMD varsa, oYBMD'li gözlerin nYBMD'ye ilerleme olasılığının daha yüksek olduğu göz önüne alındığında,<sup>36</sup> bu bulgular neovaskülarizasyon gelişimine yatkınlık oluşturabilecek bir iskemik koroidopatinin varlığını desteklemektedir. Sonuç olarak, KK'deki değişikliklerin nYBMD patogenezinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Bu çalışmanın önemli bir kısıtlılığı, görüntü analizinde bir spektral alan cihazı kullanıldığı için drusen altında kalan KK'nin değerlendirilememiş olmasıdır. Bununla birlikte, önceki histopatolojik araştırmalar, drusenin vaskülarizasyonun değiştiği alanlarda oluşma eğiliminde olduğunu göstermiştir,<sup>6</sup> bu da OKTA'nın oYBMD'li hastalarda KK perfüzyonu farklı olan alanları ortaya koyabileceğini düşündürmektedir.

oYBMD'li hastalarda KK perfüzyonundaki olası topografik farklılıkları araştırmak için, swept-source OKTA cihazı ile bir takip çalışması yapılmıştır.<sup>37</sup> Bu cihazda dalga boyunun daha uzun olması nedeniyle RPE penetrasyonu daha fazladır ve bu özellik drusen altındaki bölgenin daha iyi değerlendirilmesini sağlar.<sup>11,38,39</sup> Bu çalışmaya, 30 oYBMD'li göz ve 30 sağlıklı



**Şekil 1.** Orta yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olan bir hastanın multimodal görüntüleme sonuçları: Fundus fotoğrafları (sol), yeşil otofloresan (sol-orta), koryokapillaris düzeyinde segmente edilmiş en face optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) görüntüsü (KK) (orta), foveanın yapısal OKT B-tarama görüntüsü (sağ-orta) ve akım ve yapısal OKT B-tarama görüntülerinin üst üste bindirilmiş görüntüsü (sağ). Yapısal OKT'de 125 µm'den büyük drusen görülmektedir ve KK düzeyinde segmente edilen OKTA görüntüsünde bu vasküler tabakada hipoperfüzyon alanları izlenmektedir



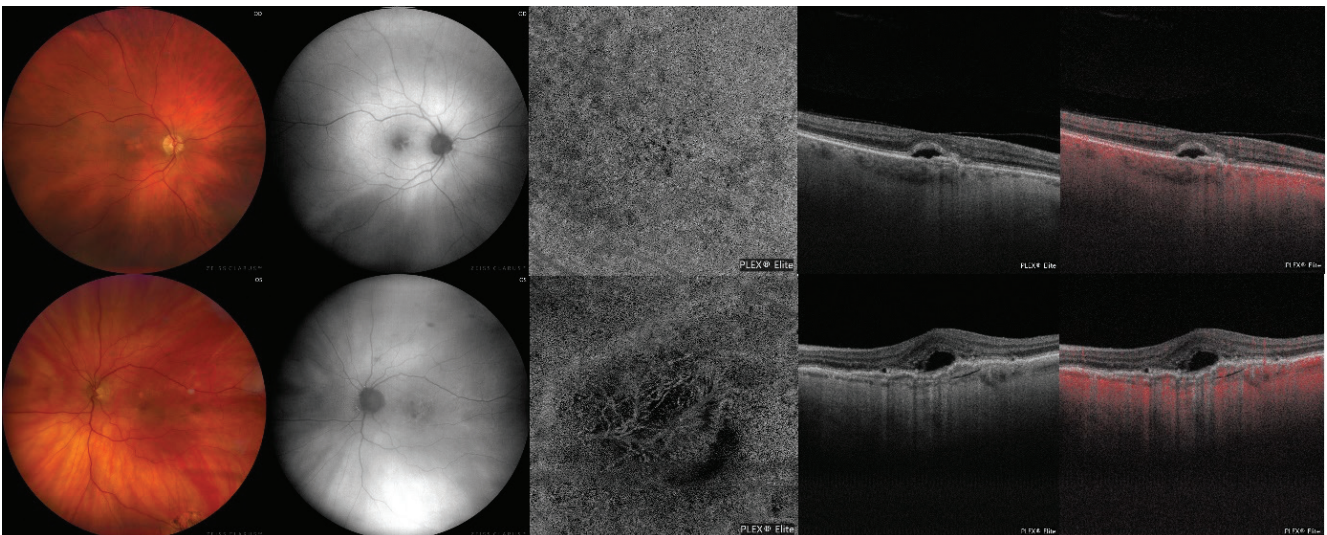
kontrol prospektif olarak dahil edilmiştir. Özellikle, topografik bir analiz olmasını sağlamak için KK görüntüleri (i) drusenli bölge içinde, (ii) drusen kenarını çevreleyen 150 µm genişliğinde bir halka içinde ve (iii) druseniz bölge dışında olmak üzere üç farklı bölgede incelenmiştir. Kontrollerle karşılaştırmalı analiz, oYBMD'li gözlerde sinyal boşluğu sayısının daha az, ortalama sinyal boşluğu boyutu ve toplam sinyal boşluğu alanının daha büyük olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle drusenin altındaki ve komşuluğundaki bölgelerde bu parametrelerde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir, bu da drusenin vaskülarizasyonun değiştiği alanlarda oluşma eğiliminde olduğunu gösteren daha önceki bulguları desteklemektedir.<sup>6</sup>

oYBMD'li gözlerde KK bozukluğundan kaynaklanan dış retina işlev bozukluğunu incelemek için retina görüntüleme kullanılmıştır. Curcio ve ark.<sup>40</sup> tarafından yapılan bir histopatolojik çalışmada, drusenli gözlerde fotoreseptör sayısında önemli bir azalma olduğu bulunmuştur. Ayrıca, Boretsky ve ark.<sup>41</sup> adaptif optik tarama lazer oftalmoskopi kullanarak, farklı YBMD evrelerinde fotoreseptörlerin yoğunluğunda progresif bir azalma olduğunu göstermiştir. Fotoreseptörlerin fonksiyonu için KK akımının önemi göz önüne alındığında, YBMD'li gözlerde KK perfüzyonunun azalması, iskemik bir mekanizma yoluyla fotoreseptör hasarına katkıda bulunabilir. Sonuç olarak, oYBMD'li gözlerde KK değişiklikleri ile fotoreseptör disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırmak için multimodal görüntüleme teknikleri kullanılmıştır.<sup>42</sup> Elipsoid zonun (EZ) *en face* OKT görüntülerinin reflektivite analizi yapılarak fotoreseptör hasarı kantitatif olarak değerlendirilmiştir. EZ'den gelen sinyal, yoğun olarak mitokondri ile dolu olan fotoreseptörlerin en iç segmentindeki elipsoidlerden kaynaklanır.<sup>43</sup> Hem fotoreseptör hasarı hem de disfonksiyon, *en face* görüntülerde reflektivitenin azaldığı alanlar olarak görülebileceğinden, çeşitli çalışmalar EZ reflektivitesini fotoreseptör disfonksiyonunun bir göstergesi

olarak değerlendirmiştir.<sup>44,45</sup> Bununla birlikte, çeşitli hasta özellikleri (örneğin; kataraktlar) yapısal parlaklığı büyük ölçüde etkileyebilir, bu da fotoreseptörlerin yansıtıcılığını değerlendirmek için *en face* yapısal OKT'yi kullanmada önemli bir zorluk teşkil eder ve kohort karşılaştırmalarını karmaşıklaştırır. Bu sorunun üstesinden gelmek için çeşitli çalışmalarda görüntüler "normalize edilmiştir".<sup>44,45</sup>

Otuz beş oYBMD'li hasta ve 35 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada, fotoreseptör ve KK bozukluğu ile topografik korelasyonu araştırmak için sırasıyla swept-source OKT ve OKTA görüntüleme kullanılmıştır.<sup>42</sup> Bu araştırma, oYBMD'li gözlerde, "normalize edilmiş" EZ reflektivitesinin, drusen içermeyen alanlarda bile önemli ölçüde azaldığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, fotoreseptörlerin önemli ölçüde ve yaygın bir şekilde değiştiğini göstermektedir. Özellikle, druseniz bölgelerde "normalize edilmiş" EZ reflektivitesi ile KK perfüzyonu arasında pozitif bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Ancak, drusenli bölgelerde veya sağlıklı gözlerde böyle bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar, özellikle druseniz bölgelerde, YBMD'de fotoreseptör bozukluğu ile KK perfüzyonu arasında patolojik bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir.

Başka bir çalışmada, oYBMD'li 17 hastanın 17 gözü multifokal elektroretinogram (mfERG) ve OKTA kullanılarak sırasıyla fotoreseptör disfonksiyonu ve KK vaskülarizasyonu arasındaki ilişki açısından değerlendirilmiştir.<sup>46</sup> Genel olarak, bulgular N1 implisit zamanı ile hem toplam sinyal boşluğu alanı hem de ortalama sinyal boşluğu boyutu arasında doğrudan bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. N1 dalgasının konilerden sonraki reseptör sonrası sinyallerden kaynaklandığına inanılırken, P1 dalgasının kaynağı iç retinadır. Bu nedenle, KK'deki değişikliklerin çoğunlukla post-fotoreseptör fonksiyonu etkilediği varsayılmıştır. Ayrıca, KK değişiklikleri ile yanıtın amplitüdünden çok mfERG implisit zamanı arasındaki



**Şekil 2.** Neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olan bir hastanın multimodal görüntüleme sonuçları: Fundus fotoğrafları (sol), yeşil otofloresan (sol-orta), koryokapillaris düzeyinde segmente edilmiş *en face* optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) görüntüsü (KK) (orta), foveanın yapısal OKT B-tarama görüntüsü (sağ-orta) ve akım ve yapısal OKT B-tarama görüntülerinin üst üste bindirilmiş görüntüsü (sağ). *En face* OKTA görüntüsünde, bir KK hipoperfüzyon bölgesi çevresinde maküler neovaskülarizasyon izlenmektedir

korelasyon, gerçek hücre kaybı yerine nöroretinal fonksiyonel değişikliklerle bir bağlantı olduğunu göstermektedir.<sup>47</sup>

### Neovasküler YBMD'de KK

nYBMD, VEGF'nin de aralarında olduğu çeşitli proinflatuar ve proanjyogenik sitokinler tarafından uyarılan anjiyogenez ile karakterize bir geç YBMD formudur. Bu sitokinler, makülayı infiltre eden immün hücreler veya daha da önemlisi RPE hücreleri tarafından salgılanabilir.<sup>48</sup> Patolojik damarlar koroidal veya retinal dolaşımdan köken alabilir.<sup>8</sup> Bu nedenle, koroid neovaskülarizasyonu yerine MNV terimi tercih edilmektedir. Tip 1, tip 2 ve tip 3 olmak üzere üç tip MNV tanımlanmıştır.<sup>49</sup>

Tip 1 ve 2'de damarlar KK'den köken alır: Tip 1 RPE tabakasının altında gelişirken, tip 2 BM ve RPE'yi penetre ederek subretinal boşlukta proliferer olur. Buna karşılık, tip 3 MNV retinal dolaşımdan köken alır.<sup>49</sup> Histolojik olarak, MNV alanlarının yakınında makrofaj infiltrasyonu, BM'de birikintiler ve hayalet KK damarları sık görülmektedir.<sup>14</sup> Yeni oluşan damarlarda genellikle fenestrasyon yoktur<sup>14</sup> ve proteinöz materyal sızıntısı çoğunlukla transendotelial kanallar yoluyla meydana gelir.<sup>17</sup>

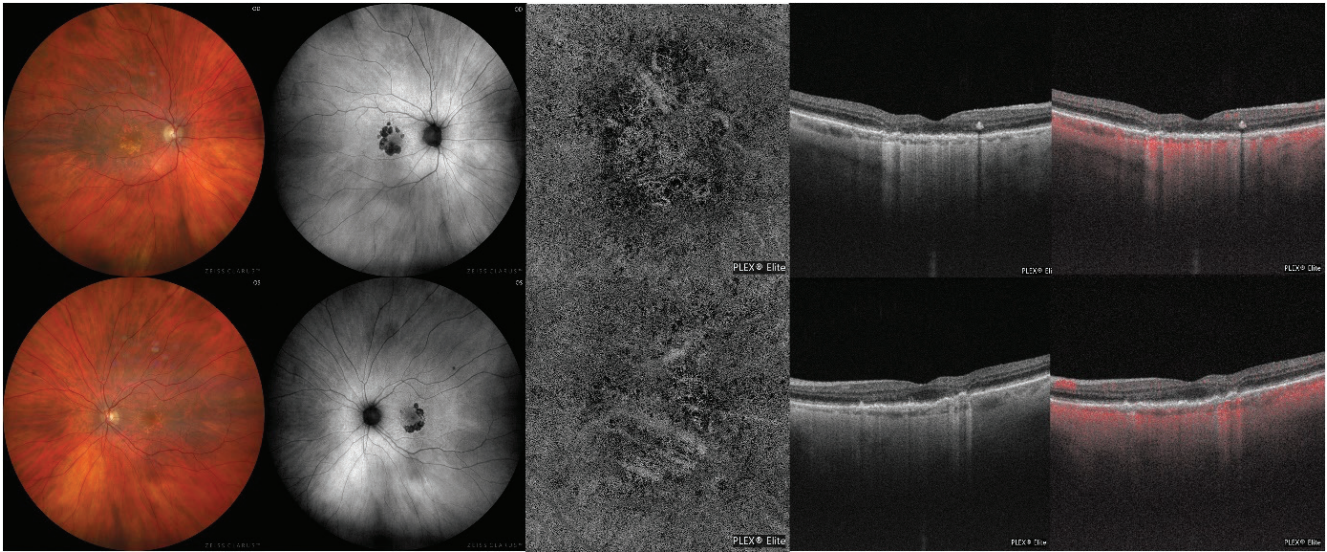
KK, nYBMD'li hastalarda OKTA kullanılarak kapsamlı şekilde incelenmiştir (Şekil 2).<sup>34</sup> Tip 1 MNV'de lezyon çevresinde "karanlık halo" olarak adlandırılan perfüze olmayan KK alanı olduğu gösterilmiştir. Bu koyu renkli görünümün kan, subretinal ya da intraretinal sıvı varlığından kaynaklanıp kaynaklanmadığı hala net değildir ve ayrıca karanlık halo alanının KK'nin iskemisini gösterip göstermediği veya gölgeleme etkisi olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.<sup>35,50</sup>

Tip 3 MNV'nin, VEGF ile RPE kaynaklı diğer sitokinler arasındaki dengedeki bir değişiklik ile bağlantılı olarak geliştiğine

inanılmaktadır.<sup>51</sup> Çalışmalar, tip 3 MNV'li tedavi edilmemiş nYBMD gözlerde hüme aközde VEGF seviyelerinin, retina yerine koroidden kaynaklanan tip 1 veya 2 MNV'li gözlerle kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir.<sup>51</sup> Sonuç olarak, dış retina iskemisinin bu MNV alt tipinin gelişiminde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Bu teori, YBMD'li ve tip 3 MNV'li bireylerde koroidde inceleme olduğunu ortaya koyan yapısal OKT çalışmalarıyla destek bulunmaktadır.<sup>52,53</sup>

KK'nin dış retina ve RPE'yi beslemedeki önemli işlevi göz önüne alınarak, tip 3 MNV'li gözlerde KK'nin özelliklerini araştırarak bazı çalışmalar yapılmıştır. Bir OKTA araştırmasında 21 hastanın tip 3 MNV'li gözü ve etkilenmemiş (yani MNV belirtisi olmayan) diğer gözlerinde KK kantitatif olarak değerlendirilmiştir.<sup>54</sup> Ayrıca, bu etkilenmemiş diğer gözler, tek taraflı tip 1 veya 2 MNV'li 20 hastanın etkilenmemiş diğer gözleri ile karşılaştırılmıştır. OKTA analizi, etkilenmemiş diğer gözlerle karşılaştırıldığında tip 3 MNV'li gözlerde toplam sinyal boşluğu alanı ve ortalama KK sinyal boşluğu boyutunun (KK hipoperfüzyonunu temsil eden) anlamlı düzeyde artmış olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, KK hipoperfüzyonunun RPE'nin iskemik hasarına yol açabileceğini ve sonuçta tip 3 MNV gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bir diğer önemli bulgu, tek taraflı tip 3 MNV'li hastaların etkilenmemiş diğer gözlerinde, tek taraflı tip 1/2 MNV'li hastaların etkilenmemiş diğer gözlerine kıyasla daha belirgin KK bozukluğu gözlenmiş olmasıdır. Bu sonuçlar, tek taraflı tip 3 MNV'li hastalarda KK hipoperfüzyonunun bilateral olabileceğine işaret etmektedir, bu da etkilenmemiş gözlerde tip 3 MNV gelişme riskinin artmasını kısmen açıklayabilir.

Swept source teknolojisi ve yapısal veri ile görüntü kompozasyonu yöntemini kullanan bir başka çalışma, tip 3 MNV'li gözlerde KK perfüzyonunun azaldığına dair önceki



**Şekil 3.** Coğrafi atrofi olan bir hastanın multimodal görüntüleme sonuçları: Fundus fotoğrafları (sol), yeşil otofloresan (sol-orta), koryokapillaris düzeyinde segmente edilmiş *en face* optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) görüntüsü (KK) (orta), foveanın yapısal OKT B-tarama görüntüsü (sağ-orta) ve akım ve yapısal OKT B-tarama görüntülerinin üst üste bindirilmiş görüntüsü (sağ). KK düzeyinde segmente edilen *en face* OKTA görüntüsünde KK'de belirgin diffüz hipoperfüzyon mevcuttur ve bu bölge primer olarak coğrafi atrofi görülen bölge ile ko-lokalizedir. İlginç bir şekilde, KK'nin yokluğu, genellikle fizyolojik koşullarda görülmeyen dış koroidal damarların daha iyi görüntülenmesini sağlamaktadır



gözlemleri doğrulamıştır.<sup>55</sup> Bu çalışmaya tip 3 MNV'li 26 göz (21 hasta) ve oYBMD'li 26 göz (17 hasta) dahil edilmiştir. Tip 3 MNV'li gözlerde oYBMD'li gözlerle göre hem total sinyal boşluğu alanı hem de ortalama KK sinyal boşluğu boyutu yükselmiştir. OKTA çalışmalarından elde edilen bulgular, KK değişikliklerinin tip 3 MNV gelişiminde, olasılıkla tip 1/2 MNV'li gözlerden daha önemli bir rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir.

### Coğrafik Atrofide Koryokapillaris

CA, KK'de belirgin yetmezliğin eşlik ettiği RPE ve dış retinada atrofi ile karakterize geç, eksüdatif olmayan bir YBMD tipidir (Şekil 3).<sup>56</sup>

OKTA görüntüleri, CA'da primer olarak RPE atrofinin alanlarında KK perfüzyonunun bozulduğunu ortaya koymuştur.<sup>56,57,58,59</sup> Ayrıca, RPE'nin intakt olduğu bölgelerde, özellikle CA sınırı boyunca bir miktar hipoperfüzyon olduğu gözlenmiştir. Daha da önemlisi, CA sınırındaki perfüzyon seviyeleri CA progresyonu için önemli bir biyobelirteçtir. Spesifik olarak, CA sınırında perfüzyonun azalması, zaman içinde daha hızlı CA progresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Son olarak, KK'nin yeni gelişen CA bölgelerinde bozulduğu gösterilmiştir, bu da KK değişikliklerinin kesin RPE atrofisinden önce ortaya çıktığını düşündürmektedir.<sup>60</sup>

### Sonuç

YBMD, göz içindeki çeşitli yapıları etkileyen dünya çapında görme bozukluğunun önde gelen nedenlerindedir. YBMD'de anlamlı KK tutulumu görülür ve patolojik değişiklikler hastalık evresine göre farklılık gösterir. OKTA'nın geleneksel FA ve İSYA'ya göre bazı avantajları vardır ve OKTA'nın yaygın olarak kullanımıyla beraber YBMD'de KK değişiklikleri hakkındaki bilimiz arttı. Bu derleme, KK'nin patogenezi aydınlatmak ve etkilenen hastalar için optimal tedavinin uygulanmasını kolaylaştırmak için hayati önem taşıyan YBMD'deki rolüne ilişkin yeni bilgileri vurgulamayı amaçlamaktadır.

### Etik

### Yazarlık Katkıları

Konsept: Tüm yazarlar, Dizayn: Tüm yazarlar, Literatür Arama: G.N., Yazan: G.N., E.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. García-Layana A, Cabrera-López F, García-Arumí J, Arias-Barquet L, Ruiz-Moreno JM. Early and intermediate age-related macular degeneration: update and clinical review. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1579-1587.
2. Flores R, Carneiro Â, Vieira M, Tenreiro S, Seabra MC. Age-Related Macular Degeneration: Pathophysiology, Management, and Future Perspectives. *Ophthalmologica*. 2021;244:495-511.
3. Guymer RH, Chong EW. Modifiable risk factors for age-related macular degeneration. *Med J Aust*. 2006;184:455-458.
4. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Chakravarthy U. Age-Related Macular Degeneration: A Review. *JAMA*. 2024;331:147-157.

5. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2018;392:1147-1159.
6. Klaver CC, Assink JJ, van Leeuwen R, Wolfs RC, Vingerling JR, Stijnen T, Hofman A, de Jong PT. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:2237-2241.
7. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, Hubbard LD, Klein BE, Klein R, Ferris FL, Bressler SB, Milton RC; Age-Related Eye Disease Study Group. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1484-1498.
8. 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.
9. Cicinelli MV, Rabiolo A, Sacconi R, Carnevali A, Querques L, Bandello F, Querques G. Optical coherence tomography angiography in dry age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2018;63:236-244.
10. Spaide RF. Choriocapillaris Flow Features Follow a Power Law Distribution: Implications for Characterization and Mechanisms of Disease Progression. *Am J Ophthalmol*. 2016;170:58-67.
11. Spaide RE, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2018;64:1-55.
12. Saint-Geniez M, Kurihara T, Sekiyama E, Maldonado AE, D'Amore PA. An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:18751-18756.
13. Hayreh SS. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye (Lond)*. 1990;4:273-289.
14. Lejoyeux R, Benillouche J, Ong J, Errera MH, Rossi EA, Singh SR, Dansingani KK, da Silva S, Sinha D, Sahel JA, Freund KB, Sadda SR, Luty GA, Chhablani J. Choriocapillaris: Fundamentals and advancements. *Prog Retin Eye Res*. 2022;87:100997.
15. Whitmore SS, Sohn EH, Chirco KR, Drack AV, Stone EM, Tucker BA, Mullins RE. Complement activation and choriocapillaris loss in early AMD: implications for pathophysiology and therapy. *Prog Retin Eye Res*. 2015;45:1-29.
16. Quinn N, Csicsik L, Flynn E, Curcio CA, Kiss S, Sadda SR, Hogg R, Peto T, Lengyel I. The clinical relevance of visualising the peripheral retina. *Prog Retin Eye Res*. 2019;68:83-109.
17. McLeod DS, Grebe R, Bhutto I, Merges C, Baba T, Luty GA. Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:4982-4991.
18. Seddon JM, McLeod DS, Bhutto IA, Villalonga MB, Silver RE, Wenick AS, Edwards MM, Luty GA. Histopathological Insights Into Choroidal Vascular Loss in Clinically Documented Cases of Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:1272-1280.
19. Edwards MM, McLeod DS, Shen M, Grebe R, Sunness JS, Bhutto IA, McDonnell E, Pado AM, Gregori G, Rosenfeld PJ, Luty GA. Clinicopathologic Findings in Three Siblings With Geographic Atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64:2.
20. Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20:4710-4725.
21. Laíns I, Wang JC, Cui Y, Katz R, Vingopoulos F, Staurengi G, Vavvas DG, Miller JW, Miller JB. Retinal applications of swept source optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA). *Prog Retin Eye Res*. 2021;84:100951.
22. Borrelli E, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2018;67:30-55.
23. Ferrara D, Waheed NK, Duker JS. Investigating the choriocapillaris and choroidal vasculature with new optical coherence tomography technologies. *Prog Retin Eye Res*. 2016;52:130-155.
24. Borrelli E, Parravano M, Sacconi R, Costanzo E, Querques L, Vella G, Bandello F, Querques G. Guidelines on Optical Coherence Tomography Angiography Imaging: 2020 Focused Update. *Ophthalmol Ther*. 2020;9:697-707.

25. Cole ED, Novais EA, Louzada RN, Moulton EM, Lee BK, Witkin AJ, Waheed NK, Duker JS, Bauman CR. Visualization of Changes in the Choriocapillaris, Choroidal Vessels, and Retinal Morphology After Focal Laser Photocoagulation Using OCT Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:OCT356-OCT361.
26. Borrelli E, Sadda SR, Uji A, Querques G. Pearls and Pitfalls of Optical Coherence Tomography Angiography Imaging: A Review. *Ophthalmol Ther.* 2019;8:215-226.
27. Borrelli E, Uji A, Toto L, Viggiano P, Evangelista F, Mastropasqua R. In Vivo Mapping of the Choriocapillaris in Healthy Eyes: A Widefield Swept-Source OCT Angiography Study. *Ophthalmol Retina.* 2019;3:979-984.
28. Uji A, Balasubramanian S, Lei J, Baghdasaryan E, Al-Sheikh M, Borrelli E, Sadda SR. Multiple enface image averaging for enhanced optical coherence tomography angiography imaging. *Acta Ophthalmol.* 2018;96:e820-e827.
29. Uji A, Balasubramanian S, Lei J, Baghdasaryan E, Al-Sheikh M, Sadda SR. Choriocapillaris Imaging Using Multiple En Face Optical Coherence Tomography Angiography Image Averaging. *JAMA Ophthalmol.* 2017;35:1197-1204.
30. Uji A, Balasubramanian S, Lei J, Baghdasaryan E, Al-Sheikh M, Sadda SR. Impact of Multiple En Face Image Averaging on Quantitative Assessment from Optical Coherence Tomography Angiography Images. *Ophthalmology.* 2017;124:944-952.
31. Di Antonio L, Viggiano P, Ferro G, Toto L, D'Aloisio R, Porreca A, Di Nicola M, Mastropasqua R. Retinal vascular metrics difference by comparison of two image acquisition modes using a novel OCT angiography prototype. *PLoS One.* 2020;15:e0243074.
32. Borrelli E, Uji A, Sarraf D, Sadda SR. Alterations in the Choriocapillaris in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:4792-4798.
33. Nassisi M, Baghdasaryan E, Tepelus T, Asanad S, Borrelli E, Sadda SR. Topographic distribution of choriocapillaris flow deficits in healthy eyes. *PLoS One.* 2018;13:e0207638.
34. Borrelli E, Berni A, Mastropasqua L, Querques G, Sadda SR, Sarraf D, Bandello F. Pushing Retinal Imaging Forward: Innovations and Their Clinical Meaning - The 2022 Ophthalmologica Lecture. *Ophthalmologica.* 2023;246:278-294.
35. Viggiano P, Miere A, Borrelli E, Boscia G, Grassi MO, Souied EH, Alessio G, Boscia F. The Impact of Diabetic Retinopathy on the Choriocapillaris in Neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023;64:32.
36. Nassisi M, Lei J, Abdelfattah NS, Karamat A, Balasubramanian S, Fan W, Uji A, Marion KM, Baker K, Huang X, Morgenthien E, Sadda SR. OCT Risk Factors for Development of Late Age-Related Macular Degeneration in the Fellow Eyes of Patients Enrolled in the HARBOR Study. *Ophthalmology.* 2019;126:1267-1274.
37. Borrelli E, Shi Y, Uji A, Balasubramanian S, Nassisi M, Sarraf D, Sadda SR. Topographic Analysis of the Choriocapillaris in Intermediate Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2018;196:34-43.
38. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina.* 2015;35:2161-2162.
39. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image Artifacts In Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina.* 2015;35:2163-2180.
40. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:1236-1249.
41. Boretsky A, Khan F, Burnett G, Hamner DX, Ferguson RD, van Kuijk F, Motamed M. In vivo imaging of photoreceptor disruption associated with age-related macular degeneration: A pilot study. *Lasers Surg Med.* 2012;44:603-610.
42. Borrelli E, Sacconi R, Zuccaro B, Cavalleri M, Bordato A, Zucchiatti I, Querques L, Bandello F, Querques G. Photoreceptor alteration in intermediate age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2020;10:21036.
43. Borrelli E, Costanzo E, Parravano M, Viggiano P, Varano M, Giorno P, Marchese A, Sacconi R, Mastropasqua L, Bandello F, Querques G. Impact of Bleaching on Photoreceptors in Different Intermediate AMD Phenotypes. *Transl Vis Sci Technol.* 2019;8:5.
44. Borrelli E, Palmieri M, Viggiano P, Ferro G, Mastropasqua R. Photoreceptor Damage In Diabetic Choroidopathy. *Retina.* 2020;40:1062-1069.
45. Borrelli E, Abdelfattah NS, Uji A, Nittala MG, Boyer DS, Sadda SR. Postreceptor Neuronal Loss in Intermediate Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2017;181:1-11.
46. Borrelli E, Mastropasqua R, Senatore A, Palmieri M, Toto L, Sadda SR, Mastropasqua L. Impact of Choriocapillaris Flow on Multifocal Electroretinography in Intermediate Age-Related Macular Degeneration Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:AMD25.
47. Hood DC. Assessing retinal function with the multifocal technique. *Prog Retin Eye Res.* 2000;19:607-646.
48. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27:331-371.
49. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurengli G, Waheed NK, Chakravarthy U, Rosenfeld PJ, Holz FG, Souied EH, Cohen SY, Querques G, Ohno-Matsui K, Boyer D, Gaudric A, Blodi B, Bauman CR, Li X, Coscas GJ, Brucker A, Singerman L, Luthert P, Schmitz-Valckenberg S, Schmidt-Erfurth U, Grossniklaus HE, Wilson DJ, Guymer R, Yannuzzi LA, Chew EY, Csaky K, Monés JM, Pauleikhoff D, Tadayoni R, Fujimoto J. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology.* 2020;127:616-636.
50. Viggiano P, Grassi MO, Pignataro M, Boscia G, Borrelli E, Molfetta T, Evangelista F, Alessio G, Boscia F. Topographical Analysis of the Choriocapillaris Reperfusion After Loading Anti-VEGF Therapy in Neovascular AMD. *Transl Vis Sci Technol.* 2022;11:18.
51. dell'Omo R, Cassetta M, dell'Omo E, di Salvatore A, Hughes JM, Aceto E, Porcellini A, Costagliola C. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal bevacizumab in type 3 versus type 1 and 2 neovascularization. A prospective, case-control study. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:155-161.
52. Kim JH, Kim JR, Kang SW, Kim SJ, Ha HS. Thinner choroid and greater drusen extent in retinal angiomatous proliferation than in typical exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2013;155:743-749.
53. Koizumi H, Iida T, Saito M, Nagayama D, Maruko I. Choroidal circulatory disturbances associated with retinal angiomatous proliferation on indocyanine green angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:515-520.
54. Borrelli E, Souied EH, Freund KB, Querques G, Miere A, Gal-Or O, Sacconi R, Sadda SR, Sarraf D. Reduced Choriocapillaris Flow in eyes with type 3 neovascularization due to age-related macular degeneration. *Retina.* 2018;38:1968-1976.
55. Le HM, Souied EH, Querques G, Colantuono D, Borrelli E, Sacconi R, Amoroso E, Capuano V, Jung C, Miere A. Choriocapillaris flow impairment in type 3 macular neovascularization: a quantitative analysis using swept-source optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2021;41:1819-1827.
56. Nassisi M, Baghdasaryan E, Borrelli E, Ip M, Sadda SR. Choriocapillaris flow impairment surrounding geographic atrophy correlates with disease progression. *PLoS One.* 2019;14:e0212563.
57. Nassisi M, Shi Y, Fan W, Borrelli E, Uji A, Ip MS, Sadda SR. Choriocapillaris impairment around the atrophic lesions in patients with geographic atrophy: a swept-source optical coherence tomography angiography study. *Br J Ophthalmol.* 2019;103:911-917.
58. Shi Y, Zhang Q, Zhou H, Wang L, Chu Z, Jiang X, Shen M, Thulliez M, Lyu C, Feuer W, de Sisternes L, Durbin MK, Gregori G, Wang RK, Rosenfeld PJ. Correlations Between Choriocapillaris and Choroidal Measurements and the Growth of Geographic Atrophy Using Swept Source OCT Imaging. *Am J Ophthalmol.* 2021;224:321-331.
59. Thulliez M, Zhang Q, Shi Y, Zhou H, Chu Z, de Sisternes L, Durbin MK, Feuer W, Gregori G, Wang RK, Rosenfeld PJ. Correlations between Choriocapillaris Flow Deficits around Geographic Atrophy and Enlargement Rates Based on Swept-Source OCT Imaging. *Ophthalmol Retina.* 2019;3:478-488.
60. Moulton EM, Waheed NK, Novais EA, Choi W, Lee B, Ploner SB, Cole ED, Louzada RN, Lu CD, Rosenfeld PJ, Duker JS, Fujimoto JG. Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography Reveals Choriocapillaris Alterations In Eyes With Nascent Geographic Atrophy And Drusen-Associated Geographic Atrophy. *Retina.* 2016;36(Suppl 1):2-11.