

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Dış Retinal Tübülasyon Sıklığı

Prevalence of Outer Retinal Tubulations in Age Related Macular Degeneration

İnci Elif ERBAHÇECİ TİMUR^a,
Nagihan UĞURLU^b

^aGöz Hastalıkları Kliniği,
Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
^bGöz Hastalıkları ABD,
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara, TÜRKİYE

Received: 20 Nov 2018

Received in revised form: 03 Jan 2019

Accepted: 26 Jan 2019

Available online: 31 Jan 2019

Correspondence:

İnci Elif ERBAHÇECİ TİMUR
Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
inci_elif84@hotmail.com

Bu çalışma, 52. Türk Oftalmoloji Derneği
Ulusal Kongresi (13-18 Antalya, 2018)'nde
sözlü olarak sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) ile takip edilen hastalarda dış retinal tübülasyon (DRT) sıklığını ve görsel prognoza etkisini belirlemektir. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2010-Haziran 2018 tarihleri arasında YBMD'ye ikincil koroid neovaskularizasyonu (KNV) nedeni ile intravitreal antivasküler endotelial büyüme faktör (anti-VEGF) enjeksiyonu yapılan 186 hastanın 216 gözüne ait en az altı aylık spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) taramaları geriye dönük olarak gözden geçirildi. DRT sıklığı belirlendi; subretinal fibrozis, atrofi ve subfoveal fotoreseptör integritesi ile ilişkisi değerlendirildi. **Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 74,34±9,29 yıl olup, yaşları 60-85 yıl arasında değişmekte idi. Toplam 216 gözün 124 (%57,4)'ü kadın, 92 (%42,6)'si erkek hastalara ait idi. DRT 53 (24,5) gözde izlendi. Başlangıç ve nihai en iyi düzeltilmiş görme keskinliği DRT saptananlarda daha düşüktü. Subfoveal fotoreseptör integrite kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. **Sonuç:** KNV aktivasyonu ve anti-VEGF tedavi ile DRT varlığı ilişkisi net olmasa da DRT tespit edilen hastalarda görme keskinliği daha düşüktü. YBMD hastalarında DRT tespiti ile hem görsel prognoz hakkında bilgi sağlanmış hem de uygunsuz tedaviden kaçınılmış olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu; dış retinal tübülasyon;
optik koherens tomografi

ABSTRACT Objective: To determine the frequency of outer retinal tubulations (ORT), and the influence on visual prognosis in patients followed by senile macular degeneration. **Material and Methods:** Between January 2010 and June 2018 216 eyes of 186 patients that were injected with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) for the treatment of choroidal neovascularization (CNV) secondary to age-related macular degeneration (AMD) were reviewed with least six months spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) scans retrospectively. The frequency of ORT was determined; the relation between subretinal fibrosis, subfoveal photoreceptor integrity, atrophy and ORTs were evaluated. **Results:** The ages of the patients ranged between 65 and 85, while the mean age was 74.34±9.29 years; 124 (57.4%) were female and 92 (42.6%) were male. ORTs were observed in fifty-three (24.5%) eyes. Initial and final best corrected visual activity (BCVA) were lower in cases of ORT. There was a statistically significant difference concerning the loss of subfoveal photoreceptor integrity. **Conclusion:** Although there was no certain relation between occurrence of ORT and activation of CNV and anti-VEGF therapy; in cases of ORT had worse visual acuity. Determination of ORT in AMD patients provides information about visual prognosis and is relevant to avoid overtreatment.

Keywords: Age-related macular degeneration; outer retinal tubulation;
optical coherence tomography

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), tüm dünyada ciddi ve geri dönüşsüz görme kaybının en önemli sebeplerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 yılındaki verilerine göre YBMD, gelişmekte olan ülkelerde körlüğün en sık üçüncü sebebi iken gelişmiş ülkelerde ilk sıradadır.¹ Optik koherens tomografi (OKT), YBMD'nin tanı ve takibinde kul-

lanılan yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme sağlayan noninvaziv bir tanı yöntemidir. Günümüzde yaygın kullanılan spektral domain-OKT (SD-OKT)'nin yüksek görüntü çözünürlüğü ile histolojik kesitlere yaklaşan kalitede görüntü alınması mümkün olmakta; böylece retinal ve koroidal yapılar çok daha detaylı bir şekilde değerlendirilmektedir.²

Zweifel ve ark., dış retinal tübülasyonu (DRT) ilk kez 2009 yılında tanımlamışlardır.³ DRT ilk kez YBMD'ye ikincil koroidal neovaskülarizasyon (KNV) da gözlenmiş olsa da benzer değişiklik retinal ve koroidal distrofiler, multifokal koroidit, santral seröz koryoretinopati ve coğrafi atrofi kuru tip YBMD olguları gibi ileri evre birçok retina patolojisinde de bildirilmiştir.³⁻⁸ DRT, SD-OKT'de retinanın dış nükleer tabakasında yerleşmiş dallanan tübüler yapılar olarak izlenmiştir. Ovoid hiporeflektif içeriği hiperreflektif sınırla çevrilir ve boyutları 40-140 µm arasında değişebilir.³

DRT patogenezinde fotoreseptör hücreler sorumlu tutulmaktadır. İntraretinal ve subretinal sıvı fotoreseptör hücrelere hasar verir. Hasarlı fotoreseptör tabakanın dışa doğru katlanması, komşu hücrelerle arasındaki sıkı bağlantıların ve retina pigment epiteli (RPE) ile interdijitasyonun bozulmasına, böylelikle fokal hücre kaybına sebep olur. Sıvının gerilemesiyle kalan hücreler tübülasyon sürecine yeni bağlantılar oluşturarak girerler. Dış nükleer tabakada yerleşmiş tübülasyonlar oluşur.³ Ayrıca fotoreseptör hasarı Müller hücre aktivasyonuna yol açarak DRT oluşum sürecini kolaylaştıran fibriler asidik protein oluşumunu artırır.^{9,10} DRT oluşum sürecinde histopatolojik olarak gösterilen fotoreseptör hücre hasarı ve Müller hücre aktivasyonu kötü görsel prognozu açıklayabilmektedir.

Antivasküler endotelial growth factor [anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF)] tedavisi sonrası değişiklik gösteren KNV aktivasyonunu ortaya koyan intraretinal veya subretinal sıvı ile morfolojik bir değişiklik olan DRT ayırımının yapılması OKT rehberliğinde tedavi kararı verirken önemlidir ve ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Bu çalışmanın amacı, anti-VEGF tedavisi alan YBMD'ye ikincil KNV'li hastalarda DRT sıklığını, görsel prognozla ilişkisini belirlemek ve önemini vurgulamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz kliniğimiz Retina biriminde Ocak 2010-Haziran 2018 yılları arasında YBMD tanısı konan intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılmış 186 hastanın 216 gözüne ait ilk ve son muayene bilgileri ve en az altı aylık SD-OKT görüntüleri geriye dönük olarak incelendi. Görüntüler Heidelberg SD-OKT (Spectralis Engineering Heidelberg, Almanya) ile elde edildi. Makula görüntülemesi için radyal kesitler kullanıldı. 19 B-kesitin dokuzu merkezi foveal kesitin üzerinden dokuzu ise altından geçmekteydi. Görüntü analizi iki farklı retina uzmanı tarafından yapıldı; görüş birliği sağlanamayanlar DRT olarak kabul edilmedi. Çalışma Helsinki prensiplerine uygun olarak tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alınarak 24/10/2018 tarih ve 26379996/242 sayılı Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ile gerçekleştirildi.

Diyabetik retinopatisi, üveiti bulunanlar, daha önceden katarakt cerrahisi dışında göz içi cerrahi geçirmiş hastalar, görüntülemeyi etkileyebilecek kornea ve lens opasitesi bulunanlar ve YBMD'ye ikincil KNV gelişen hastalar dışında KNV'si olanlar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Hastalara intravitreal ranibizumab veya aflibercept enjeksiyonları uygulandı; skar gelişenlere yükleme dozu tamamlanmadı. Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda yükleme dozu sonrası ve tekrarlayan aynı intravitreal ajana rağmen hastalık aktivitesi devam eden ve direnç düşünülen hastalarda diğer anti-VEGF ajana geçildi.

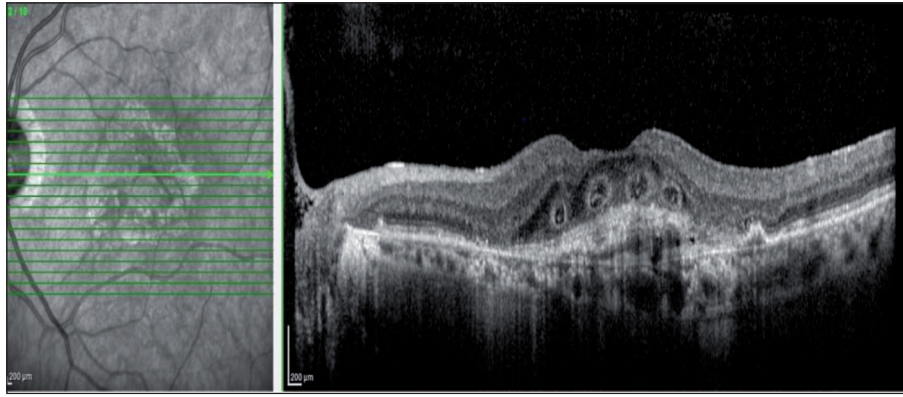
Hastaların tümünde her muayenede Snellen eşelinde alınmış düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (EDGK), göz içi basınç ölçümü, dilate fundus muayenesi ve makuler OKT yapıldı. Başlangıç ve nihai EDGK >20/40, 20/40-20/200 ve <20/200 olarak üç gruba ayrıldı.

YBMD hastalarının OKT taramaları DRT varlığı, subretinal fibrozis, atrofi ve subfoveal fotore-

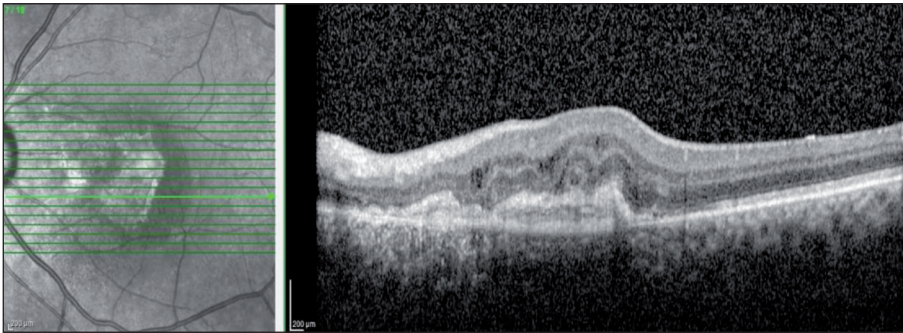
septör integritesi açısından incelendi ve bu oluşumların varlığı kaydedildi. OKT'de dış retinal katmanlarda yerleşmiş ortası hiporeflektif boşluk ve çevresinde çember şeklinde hiperreflektif sınırlı lezyonlar DRT olarak değerlendirildi (Resim 1). SD-OKT'de RPE hücre tabakası ve üzerindeki retina katlarında incelmeyeyle ilişkili olarak koroide geçen ışık sinyal artışı izlenen alanlar atrofi olarak değerlendirildi. SD-OKT'de değişik boyutlarda RPE altında yerleşmiş %50'den fazla kompakt, hiperreflektif materyal içeren subretinal hiperreflek-

tif lezyonlar subretinal fibrozis olarak değerlendirildi (Resim 2).¹¹ SD-OKT'de subfoveal alanda elipsoid zon ve dış limitan membran bütünlüğünün kaybı bozulmuş subfoveal fotoreseptör integritesi olarak değerlendirildi (Resim 3).

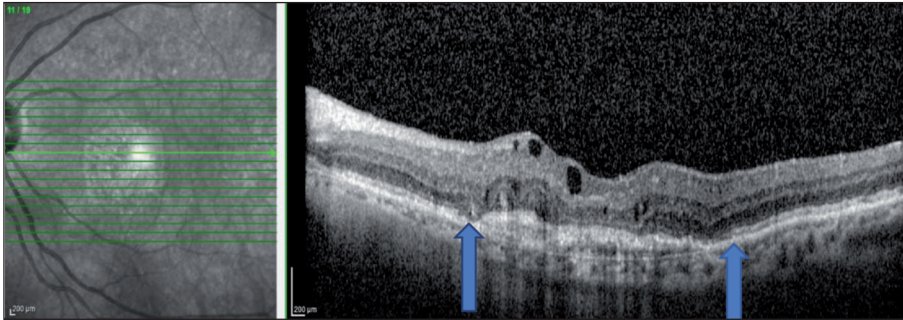
Verilerin analizi SPSS version 20 programı ile yapıldı. DRT sıklığı, SD-OKT görüntülerinde DRT tespit edilen hastaların toplam hasta sayısına oranı ile hesaplandı. DRT olan ve olmayanlar arasında tanımlayıcı parametreler ki-kare testi ile karşılaştırılırken, sayısal parametrelerin karşılaştırılmasında



RESİM 1: Dış nükleer tabakada yerleşmiş dış retinal tübülsyonlar.



RESİM 2: Subretinal fibrozis.



RESİM 3: Subfoveal fotoreseptör integrite kaybı (oklar arasında dış limitan membran ve elipsoid zon kaybı).

Student t-testi kullanıldı. Testlerin değerlendirilmesinde “p” değerinin 0,05’ten küçük ($p < 0,05$) olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 186 hastanın 216 gözü dâhil edildi. Hastaların 92 (%42,6)’si erkek, 124 (%57,4)’ü kadındı. Hastaların hepsi YBMD’ye ikincil KNV idi. Yaş ortalaması $74,34 \pm 9,29$ (60-85) yıl idi. 216 gözün 53 (%24,5)’ünde DRT vardı. Ortalama intravitreal enjeksiyon sayısı $6,3 \pm 4,7$ (1-30) idi. Ayrıca yaş ile DRT varlığı arasında da anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı (75’e karşı 73; $p = 0,154$). DRT tespit edilenler ve edilmeyenler arasında subretinal fibrozisi değerlendirdiğimizde DRT olanlarda subretinal fibrozis istatistiksel olarak anlamlı daha fazla (49 olgu; %92,5’e karşı 74 olgu; %45,4; $p > 0,05$) idi. DRT varlığı ile atrofiyi karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (16 olgu; %30,2’ye karşı 62 olgu; %38; $p > 0,05$). DRT ile subfoveal fotoreseptör integritesini karşılaştırdığımızda da DRT olan olguların tamamında subfoveal fotoreseptör integritesi kaybı vardı (53 olgu; %100’e karşı 129 olgu; %79,1; $p < 0,01$). Ortalama

takip süresi 35 ± 25 (6-101) ay idi. Enjeksiyon sayısı ile DRT varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (6,6’ya karşı 6,3; $p > 0,05$) (Tablo 1). Hastaların %44,8’ine ranibizumab, %30,4’üne aflibercept, %24,8’ine ranibizumab+aflibercept yapılmıştı. Enjeksiyon sayısı ile DRT varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (6,6’ya karşı 6,3; $p = 0,656$). Ayrıca uygulanan anti-VEGF türü ile DRT varlığı arasında da anlamlı ilişkiye rastlanmadı ($p > 0,05$). DRT olanlarda takip süresi ortalama $44 \pm 26,7$ ay; olmayanlarda $32,3 \pm 24,4$ ay idi ve DRT tespit edilenlerde anlamlı olarak daha uzun idi ($p = 0,004$).

DRT olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası EDGK, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük idi ($p = 0,04$; $p = 0,001$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu çalışmada eksudatif tip YBMD olgularında SD-OKT ile DRT oluşumunu etkileyebilecek klinik ve demografik özellikleri değerlendirdik. DRT ilk kez 2009 yılında Zweifel ve ark. tarafından SD-OKT kesitlerinde dış retinal nükleer tabakada yerleşmiş yuvarlak, içi hiporeflektif, dış sınırı hiperreflektif

TABLO 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	DRT (+)	DRT (-)	p
Takip süresi Ort±SS	44 ± 26 ay	32 ± 24 ay	0,004*
Enjeksiyon sayısı Ort±SS	$6,6 \pm 4,1$	$6,3 \pm 4,9$	0,656**
Yaş Ort±SS	$75,9 \pm 8,7$	$73,8 \pm 9,4$	0,154**
Subretinal fibrozis n (%)	49 (%92,5)	74 (%45,4)	<0,001*
Atrofi n (%)	16 (30,2)	62 (%38)	0,302**
Subfoveal fotoreseptör integritesi kaybı n (%)	53 (%100)	129 (%79,1)	<0,001*

DRT: Dış retinal tübülayon.

* $p < 0,05$; ** $p > 0,05$

TABLO 2: Tedavi öncesi ve sonrası DRT ile görme keskinliğinin karşılaştırması.

EDGK	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	DRT (+)	DRT (-)	DRT (+)	DRT (-)
>20/40	3	29	1	23
20/40- 20/200	23	94	18	84
<20/200	27	40	34	56
p	0,04*		0,001*	

EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; DRT: Dış retinal tübülayon.

* $p < 0,05$.

yapılar olarak tanımlanmıştır.³ Bu yapısal değişiklikler SD-OKT'nin popüler olmasından sonra tanımlanmış; çünkü "time-domain" optik koherens tomografi (TD-OKT), bu yapıları intraretinal kistlerden ayıracak yeterli çözünürlüğe sahip değildi.

Daha önce yapılan çalışmalarda eksüdatif tip YBMD hastalarında DRT sıklığı çok geniş bir aralıkta (%8,2-40) bildirilmiştir.^{3,6,12,13} Bizim çalışmamızda DRT sıklığı %24,5 idi. Ayrıca DRT'nin önemi, çok-merkezli "Comparison of Age-related macular degeneration Treatments Trial (CATT)" de de vurgulanmıştır. Anti-VEGF tedavi altındaki YBMD'ye ikincil KNV gelişen hastaların 24 aylık takipleri sonunda DRT, hastaların %17,4'ünde bulunmuş ve çalışmamızdaki gibi daha kötü nihai EDGK ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca 52. haftada DRT sıklığı %10,1 iken, 104. haftada %17,4'e yükselmiştir. PRN veya aylık tedavi bu sonucu etkilememiştir.¹⁴ Bu farklılığın sebebi, çalışmaya dâhil edilme kriterlerinin daha rijit olması ve kronik parsiyel fibrotik olguların çalışmaya alınmaması ve farklı OKT cihazlarının kullanılması ile açıklanabilir.

DRT olan hastalarda olmayanlara göre takip süresinin daha uzun olması, bu morfolojik değişikliğin kronik hasar sonucu fotoreseptörlerin dejenerasyonu ve tedavi edilen eksüdatif tip YBMD'nin bir geç evre bulgusu olabileceği ile açıklanabilir.

Farklı anti-VEGF türlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda DRT oluşumu açısından fark izlenmesi ve görsel prognozun DRT olanlarda daha kötü olması çalışmamızla benzerlik göstermiştir.¹⁴⁻¹⁷ KNV aktivasyonu ile DRT ilişkisi ve anti-VEGF tedavisine yanıtı net olmasa da DRT tespit edilen hastalarımızda görme keskinliği, tedavi öncesinde ve nihai olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle DRT tespit ettiğimiz 53 hastanın sadece birinde görme keskinliği >20/40 olmasına rağmen DRT hastalık şiddeti belirteci olarak düşünülebilir. Enjeksiyon sayısı veya uygulanan anti-VEGF türüyle DRT varlığı arasında ilişki olmaması ise hastalığın prognozu hakkında tek başına bir belirteç olabileceğini destekleyebilir.

DRT içerisindeki hiperreflektif sıvı hacminin anti-VEGF tedaviyle değişebildiği, ancak bu yapıların sayı ve yerleşiminin sabit kaldığı, gerileme-

diği gösterilmiştir.³ Çalışmamızda, DRT tespit edilen hastalarda takipleri boyunca DRT sayısında bir değişiklik gözlenmemesi literatürdeki verilerle benzerdir.^{3,14} Bu özelliği ile de intravitreal enjeksiyonlarla miktarı değişen neovasküler aktivasyon göstergesi olan intra ve subretinal sıvıdan ayrılmaktadır. Ayrıca yıllar içerisinde yapılan takiplerde bu yapısal değişikliğin varlığını devam ettirmesi, bu yapıların devam eden neovasküler aktivite göstergesi değil morfolojik bir değişiklik olduğunu desteklemektedir.

Bu morfolojik yapıların akılda tutulması, aktivasyon göstergeleri ile ayrımı gereksiz tedavi ve araştırmayı engelleyecektir. DRT morfolojik bir değişikliktir ve patolojik yeni damarlardan aktif bir sızıntı değildir. DRT'yi, klinik olarak tespit edilemeyen YBMD gibi retinanın ileri evre hastalıklarında morfolojik bir değişiklik olarak tanımlamak da olası görünmektedir.

DRT ile KNV aktivitesi ve anti-VEGF tedaviye yanıtı arasındaki ilişki hâlâ bilinmemektedir. Ancak DRT olanlarda nihai EDGK anlamlı olarak daha düşük idi; DRT olanlarda subretinal fibrozis daha fazla gözlenirken, subfoveal fotoreseptör integritesi tüm olgularda bozulmuştu. Faria-Correia ve ark. da yaptıkları çalışmada, DRT'li hastaların tamamında subfoveal fotoreseptör integrite kaybı ve çoğu olguda subretinal fibrozis gözlemlemiş olup, çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmiştir.¹² Bu nedenle DRT, hastalık şiddeti hakkında bilgi verebilir. Ayrıca tüm hastalarda subfoveal fotoreseptör bütünlüğünün bozulması ve subretinal fibrozisin daha fazla tespit edilmesi, KNV sürecinde nörosensöriyel retinanın dış tabakalarında hasar olduğunun güçlü bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

İleri evre YBMD hastalarında yapılan histopatolojik bir çalışmada, DRT ilk kez, diskiform skarların üzerinde komşu hücrelerle arasındaki sıkı bağlantıları hasar görmüş fotoreseptör hücrelerin dış limitan membranını oluşturan glial hücrelerle yeniden yapılanarak dış nükleer tabakada oluşturdukları tübüler yapılar olarak bildirilmiştir.¹⁸ DRT tespit ettiğimiz hastalarda subfoveal fotoreseptör integritesinin kaybı (fotoreseptör hücreler ve dış limitan membran kaybı) bu histopatolojik bulgula-

rın klinik tespiti olarak düşünülebilir. Ayrıca tüm bunlar DRT'nin YBMD hastalık evresi ve görsel prognozu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. DRT tespit edilenlerde takip süresinin daha uzun olması bunu desteklemektedir.

SONUÇ

DRT'nin YBMD'ye ikincil KNV takibinde klinik önemi vardır. DRT morfolojik bir değişikliktir; altta yatan hastalıktan kaynaklı patolojik yeni damarlardan oluşan aktif sızıntı belirteci değildir. OKT rehberliğinde tedavi kararı alınan "treat and extend" modeli gibi tedavi algoritmalarında subretinal ve intraretinal sıvı varlığı tekrar tedavi endikasyonu oluştururken, DRT gibi ayrımı yapılması gereken morfolojik değişiklikler önem arz etmektedir. Yüksek çözünürlüklü SD-OKT cihazları, dış retinal tabakada yerleşmiş hiperreflektif bantla çevrili bu yapıların ayrımını yapmaya yardımcıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları KNV tipinin belirlenmemiş olması, YBMD dışında KNV hastalarının dâhil edilmemesi, DRT'nin morfolojik özelliklerinin takibinin yapılmaması ve hasta sa-

yısı olabilir. Sonuç olarak, YBMD hastalarında DRT tespiti ile hem görsel prognoz hakkında bilgi sağlanmış hem de uygunsuz tedaviden kaçınılmış olacaktır. DRT'lerin neden oluştuğunu, neden daha çok kronik hastalarda ve geç dönemde görüldüğünü açıklayacak histopatolojik çalışmalara ve daha ileri görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Hazin R, Freeman PD, Kahook MY. Age-related macular degeneration: a guide for the primary care physician. *J Natl Med Assoc.* 2009;101(2):134-8. [Crossref] [PubMed]
- Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Spectral-domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. *Ophthalmologica.* 2010;224(6):333-40. [Crossref] [PubMed]
- Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, Margolis R, Spaide RF, Freund KB. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(12):1596-602. [Crossref] [PubMed]
- Goldberg NR, Greenberg JP, Laud K, Tsang S, Freund KB. Outer retinal tubulation in degenerative retinal disorders. *Retina.* 2013;33(9):1871-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Iriyama A, Aihara Y, Yanagi Y. Outer retinal tubulation in inherited retinal degenerative disease. *Retina.* 2013;33(7):1462-5. [Crossref] [PubMed]
- Ellabban AA, Hangai M, Yamashiro K, Nakagawa S, Tsujikawa A, Yoshimura N. Tomographic fundus features in pseudoxanthoma elasticum: comparison with neovascular age-related macular degeneration in Japanese patients. *Eye (Lond).* 2012;26(8):1086-94. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kojima H, Otani A, Ogino K, Nakagawa S, Makiyama Y, Kurimoto M, et al. Outer retinal circular structures in patients with Bietti crystalline retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(3):390-3. [Crossref] [PubMed]
- Panorgias A, Zawadzki RJ, Capps AG, Hunter AA, Morse LS, Werner JS. Multimodal assessment of microscopic morphology and retinal function in patients with geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(6):4372-84. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Dolz-Marco R, Litts KM, Tan ACS, Freund KB, Curcio CA. The evolution of outer retinal tubulation, a neurodegeneration and gliosis prominent in macular diseases. *Ophthalmology.* 2017;124(9):1353-67. [Crossref] [PubMed]
- Preti RC, Govetto A, Filho RGA, Cabral Zacharias L, Gianotti Pimentel S, Takahashi WY, et al. Optical coherence tomography analysis of outer retinal tubulations: sequential evolution and pathophysiological insights. *Retina.* 2018;38(8):1518-25. [Crossref] [PubMed]
- Balaskas K, Ali ZC, Saddik T, Gemenetzi M, Patel P, Aslam TM. Swept-source optical coherence tomography angiography features of subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018 Aug 1. doi: 10.1111/ceo.13367. [Epub ahead of print]. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Faria-Correia F, Barros-Pereira R, Queirós-Mendonça L, Fonseca S, Mendonça L, Falcão MS, et al. Characterization of neovascular age-related macular degeneration patients with outer retinal tubulations. *Ophthalmologica.* 2013;229(3):147-51. [Crossref] [PubMed] [PMC]

13. Dirani A, Gianniou C, Marchionno L, Decugis D, Mantel I. Incidence of outer retinal tubulation in ranibizumab-treated age-related macular degeneration. *Retina*. 2015;35(6):1166-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Lee JY, Folgar FA, Maguire MG, Ying GS, Toth CA, Martin DF, et al. Outer retinal tubulation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology*. 2014;121(12): 2423-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Giachetti Filho RG, Zacharias LC, Monteiro TV, Preti RC, Pimentel SG. Prevalence of outer retinal tubulation in eyes with choroidal neovascularization. *Int J Retina Vitreous*. 2016;2(1):6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. Massamba N, Dirani A, Butel N, Fardeau C, Bodaghi B, Ingram A, et al. Evaluation of outer retinal tubulations in eyes switched from intravitreal ranibizumab to aflibercept for treatment of exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(1):61-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Cebeci Z, Ugurlu A, Kir N. [Evaluation of outer retinal tubulation in exudative age related macular degeneration]. *Retina-Vitreus*. 2018;27(1):11-6.
18. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(7):1236-49.