

Lala Ćeklić, Milka Mavija

## **Senilna degeneracija makule**

**Praktični vodič i savremeni terapijski protokoli u prevenciji  
slabovidosti uzrokovane senilnom degeneracijom makule**

Udruženje Oftalmologa Republike Srpske, 2015

Štampanje vodiča sponzorisao Bayer d.o.o. Sarajevo

Autori izražavaju posebnu zahvalnost prof. dr med. Sebastianu Wolfu na nesobičnoj podršci i pomoći u izradi ovog vodiča. Korištene ilustracije u vodiču potiču iz baze podataka Univerzitetske klinike za očne bolesti Inselspital, Bern, Švajcarska, uz dozvolu prof. dr med. Sebastiana Wolfa.

## **Sadržaj**

1. Uvod
- 1.1. Socijalno-ekonomski karakter bolesti i prevalenca u svijetu
- 1.2. Definicija senilne degeneracije makule
- 1.3. Klasifikacija senilne degeneracije makule
- 1.4. Faktori rizika
- 1.5. Simptomi senilne degeneracije makule
2. Rano otkrivanje senilne degeneracije makule i dijagnostičke procedure
  - 2.1. Zdravstveno prosvjećivanje stanovništva i podizanje nivoa svijesti stanovništva o slabovidosti uzrokovanoj ovim oboljenjem
  3. Dijagnostički testovi za otkrivanje senilne degeneracije makule
    - 3.1. Opšti oftalmološki pregled
    - 3.2. Stereo biomikroskopski pregled očnog dna
    - 3.3. Optička koherentna tomografija (OCT)
    - 3.4. Fluoresceinska angiografija (FA)
    - 3.5. Fundus fotografija
    - 3.6. Dodatni testovi u dijagnostici uznapredovalih formi senilne degeneracije makule
  4. Protokoli liječenja
  - 4.1. Senilna degeneracija makule
  - 4.2. Vlažna (eksudativna) forma senilne degeneracije makule (prisustvo horoidalne neovaskularizacije)
  - 4.3. Terapijski protokoli za makularne horoidalne neovaskularizacije koji se primjenjuju u Republici Srpskoj i Federaciji Bosne i Hercegovine
  - 4.4. Terapijski protokoli za makularne horoidalne neovaskularizacije koji se ne primjenjuju u Republici Srpskoj i Federaciji Bosne i Hercegovine
  - 4.5. Budući terapijski protokoli u liječenju senilne degeneracije makule
5. Dodatak i atlas senilne degeneracije makule
6. Literatura

## 1. Uvod

### 1.1. Socijalno-ekonomski karakter bolesti i prevalenca u svijetu

Senilna degeneracija makule je vodeći uzrok slabovidosti i sljepila u ekonomski razvijenom dijelu svijeta (1). U Republici Srpskoj, poslije katarakte, glaukoma i dijabetičke retinopatije, senilna degeneracija makule je najčešći uzrok registrovanog sljepila (2). Ovo oboljenje ima hronično progresivan tok i oštećuje primarno centralni vid i vidnu oštrinu, čime može dovesti do trajnog invaliditeta kod osoba starijih od 50 godina. Prema podacima Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO), senilna degeneracija makule je treći vodeći uzrok slabovidosti i sljepila u svijetu i prevalenca je 9% (3). Procijenjeno je da 1.75 miliona Amerikanaca, starijih od 40 godina, ima makar na jednom oku neovaskularnu i uznapredovalu formu ove bolesti, dok 7.3 miliona imaju visoki rizik (druze  $>125 \mu\text{m}$  na jednom ili oba oka) (3). Očekuje se da će broj oboljelih od senilne degeneracije makule u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) do 2020. godine biti 3 miliona (4). Na osnovu urađenih *cost/benefit* ekonomskih analiza u svijetu, utvrđeno je da sljepilo i slabovidost državu SAD godišnje koštaju 4.1 milijardu dolara (USD). Minimalni prihod radno produktivne slijepje osobe u SAD je 11.896 USD (5). U Evropskoj Uniji godišnji trošak i izdvajanje za život i liječenje oboljelih od vlažne forme senilne degeneracije makule je 3.2 milijarde Eura (6), dok Australija izdvaja za iste 1.7 milijardi australijskih dolara (7).

### 1.2. Definicija senilne degeneracije makule

Senilna degeneracija makule je oboljenje žute mrlje (maculae luteae) koje karakteriše jedan od sljedećih kriterijuma (8):

- Prisustvo druza (mekih ili tvrdih, veličine preko  $63 \mu\text{m}$ ),
- Promjene u retinalnom pigmentnom epitelu (RPE): hiper- i/ ili hipopigmentacije u predjelu makule (pigmentne grupice, rasijavanje pigmenta, oslabljen normalni foveolarni refleks),
- Atrofija RPE po tipu geografske atrofije makule (GA)-oštro ograničeno područje atrofije RPE koje zahvata centar makule,
- Prisustvo horoidalne neovaskularizacije (krvarenje i eksudati u makuli),
- Retikularne pseudodruze,
- Retinalna angiomatozna proliferacija (RAP).

### 1.3. Klasifikacija senilne degeneracije makule

AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*) je multicentrična, prospektivna klinička studija sprovedena u periodu od 1992-2006. godine, koja je za cilj imala da prouči i definise faktore rizika i prirodu senilne degeneracije makule. Ova studija je dala i savremenu klasifikaciju senilne degeneracije makule (9).

Prema AREDS senilna degeneracija makule se klasificira u 4 kategorije:

1. AREDS 1: zdrava populacija starija od 50 godina sa nalazom na očnom dnu nekoliko rijetkih, malih druza kalibra  $<63 \mu\text{m}$
2. AREDS 2: nakupine više malih druza, bar jedna veća druza promjera  $>125 \mu\text{m}$  ili slivene, konfluentne druze promjera od  $62-125 \mu\text{m}$ , pigmentne promjene.

3. AREDS 3: slivene male i druze srednje veličine, bar jedna veća druza promjera  $>125 \mu\text{m}$ , meke druze i područja atrofije RPE.
  4. AREDS 4: izražena atrofija RPE i slika neovaskularne makulopatije:
    - Horoidalna neovaskularizacija (CNV) predstavlja patološku angiogenezu porijekla iz horiokapilarisa koja urasta u tkivo retine kroz defekte Bruhove membrane.
    - Serozna ili hemoragična ablacija neurosenzorne retine ili RPE
    - Tvrdi eksudati koji predstavljaju sekundarni fenomen hronične propustljivosti krvnih sudova
    - Subretinalna ili sub-RPE fibrovaskularna proliferacija
    - Disciformni fibrotični ožiljak
- Mogući faktori rizika su: alkoholizam, izloženost suncu i UV zracima, unos vitamina B, hormonalni status i količina vitamina D, C reaktivni protein i markeri inflamatorne reakcije (8).
- Prethodna operacija katarakte
  - Ateroskleroza
  - Gojaznost praćena povećanim indeksom tjelesne mase (BMI)
  - Arterijska hipertenzija i kardiovaskularna oboljenja
  - Nedovoljan unos vitamina A, C i E, omega 3 masnih kiselina, minerala cinka i luteina u ishrani
  - Aspirin-kontroverzni podaci u literaturi (10,11,12)
  - Genetski faktori (polimorfizam vezan za komplement H, ARMS2/HTRA1 )

Procjenjuje se da, tokom 10 godina, 15% zdravih ljudi s nalazom fundusa AREDS 1 može progredirati u AREDS 2. Osobe sa nalazom fundusa koji odgovara AREDS 2 u 14% slučajeva mogu za 10 godina preći u formu AREDS 4 i time oslijepiti. Nalaz očnog dna koji odgovara AREDS 3 će u 50% slučajeva, tokom narednih pet godina, i 71% slučajeva, u narednih deset godina, napredovati u AREDS 4 kategoriju.

#### **1.4. Faktori rizika**

- Starost  $> 50$  godina
- Pozitivna porodična anamneza
- Pušenje

#### **1.5. Simptomi senilne degeneracije makule**

- Smanjena vidna oštrina na jednom ili oba oka
- Metamorfopsije
- Fotopsije
- Centralni skotom
- Poteškoće u adaptaciji na tamu

Potrebno je obratiti pažnju na lijekove koje pacijent uzima, ranije probleme sa vidom, ranije bolesti (posebno alergijske reakcije), porodičnu anamnezu sa posebnim osvrtom na senilnu degeneraciju makule, socijalne navike, kao i na pušenje.

## **2. Rano otkrivanje senilne degeneracije makule i dijagnostičke procedure**

### **2.1. Zdravstveno prosvjećivanje stanovništva i podizanje nivoa svijesti stanovništva o slabovidosti uzrokovanoj senilnom degeneracijom žute mrlje**

**-Primarna prevencija** podrazumijeva edukaciju i promjenu navika kao što su pušenje, ishrana, redukcija faktora rizika za aterosklerozu, diabetes i kardiovaskularne bolesti.

- Osobe starosti od 40-64 godine trebaju minimalno jednom u 2-4 godine obaviti detaljan oftalmološki pregled koji podrazumijeva i pregled očnog dna; a za osobe starije od 65 godina preporuka je da jednom godišnje obave pregled očnog dna u midrijazi (13).
- Neophodno je edukovati stanovništvo za jednostavno samotestiranje jednog ili oba oka u kućnim uslovima, tzv. „**Face**“ test:

Ujutru pogledati se u ogledalu i prekriti dlanom jedno oko. Voditi računa da se dlanom ne pritisne oko, već samo zakloni vid. Ukoliko pacijent uoči da na jedno oko ili ponekad na oba oka ne vidi jasno konture svog lica, da pojedni dijelovi nedostaju u vidnom polju, ili su ne jasni, razvučeni, ili postoji crna sjena/defekt u centru, neophodno je da se odmah javi oftalmologu (14). Test je neophodno uraditi za oba oka.

#### **-Amslerova mrežica**

Pacijentu treba objasniti da treba staviti svoje presbiopske naočare, zatvoriti jedno oko, uzeti mrežicu u jednu ruku i olovku u drugu. Potrebno je gledati u crnu tačku koja se nalazi u centru mrežice. Fiksirajući tu centralnu tačku, bez pomijeranja pogleda, pacijent treba uočiti da li su sve linije prave i kvadratići u vidnom polju kompletni, jasni, simetrični i pravilni.

Ukoliko ustanovi da se linije krive, ili da postoji tamna mrlja koja se širi u jednom dijelu vidnog polja, neophodno je odmah se javiti oftalmologu. Pregled je potrebno uraditi za oba oka. Osim u ranom otkrivanju prvih simptoma, ovaj metod testiranja se koristi i za testiranje efekata liječenja senilne degeneracije makule.

Pacijenti se obuče da sami prate progresiju ili regresiju promjena na Amslerovoj mrežici i pri tome ih treba stimulisati da naznače vrstu, oblik i lokaciju promjena na mrežici. Time se mogu uočiti novi ispadci u vidnom polju i pratiti već postojeće promjene u vidnom polju (15).

### **3. Dijagnostički testovi za otkrivanje senilne degeneracije makule**

#### **3.1. Opšti oftalmološki pregled**

- Vidna oštrina
- Intraokularni pritisak
- Amslerov test
- Mikroperimetrija
- Kolorni vid
- Pregled prednjeg segmenta oka biomikroskopom

#### **3.2. Stereo biomikroskopski pregled očnog dna**

Potrebitno je posebno obratiti pažnju na diskretne i minimalne promjene na očnom dnu koje mogu ići u prilog horoidalne neovaskularizacije: pre- i subretinalno krvarenje u makuli, edem makule, odignuće RPE, subretinalna fibroza makule ili serozna ablacija neurosenzorne retine u predjelu makule.

#### **3.3. Optička koherentna tomografija (OCT)**

Optička koherentna tomografija je neinvazivna, nekontaktna dijagnostička metoda koja je visoko senzitivna za rano otkrivanje simptomatskih i asimptomatskih promjena u strukturi makule luteae. Posebno je senzitivna za strukturalne promjene koje se odnose na subretinalnu i intraretinalnu tečnost, cistične promjene koje mogu ukazivati na edem ili degenerativne promjene u strukturi retine, odignuće RPE, gubitak fotoreceptora, integritet RPE sloja i Bruhove membrane i/ili hiper reflektivnih ožljaka u makuli.

#### **3.4. Fluoresceinska angiografija (FA)**

Fluoresceinska angiografija je i dalje suverena metoda u definitivnoj dijagnostičkoj potvrdi horoidalne neovaskularizacije, kao hemodinamici ranije registrovanih promjena u makuli lutei i predstavlja važan parametar u dijagnostici i klasifikaciji CNV.

Radi terapijskih protokola, na osnovu nalaza FA, utvrđuje se lokalizacija CNV: subfovealna, jukstafovealna i ekstrafovealna. Prema dinamičkim karakteristikama sprovođenja fluoresceina, CNV može biti klasična ili okultna. Na osnovu inteziteta fluoresceina, mogu se uočiti i atrofične zone koje ne pokazuju dinamiku metabolisanja fluoresceina tokom vremena.

#### **3.5. Fundus fotografija**

Fundus fotografija je neophodna za fotodokumentaciju i praćenje promjena na očnom dnu.

#### **3.6. Dodatni testovi za dijagnostikovanje uznapredovalih formi senilne degeneracije makule**

- Indocianin green angiografija (ICG) koja se koristi za otkrivanje polipoidalne horoidalne vaskulopatije i okultnih formi CNV
- Mikroperimetrija
- Fundus autofluorescencija (FAF) koja omogućava kvantifikaciju metabolizma lipofuscina i ranih promjena u RPE
- Genotipizacija

## 4. Protokoli liječenja

### 4.1. Senilna degeneracija makule

**Kategorije AREDS 1 i 2 (suva forma senilne degeneracije makule)** na jednom ili oba oka- neophodno je pratiti promjene na očnom dnu na 6-24 mjeseci. Neophodni dijagnostički testovi: opšti oftalmološki pregled, stereoskopski pregled očnog dna biomikroskopom, fundus fotografija i OCT. Preporuka pacijentu koji ima verifikovanu suvu formu senilne degeneracije makule stadijuma AREDS 2: potrebno je uzimati vitaminske, antioksidantne i mineralne suplemente u ishrani i promjeniti navike (prestanak pušenja, smanjenje tjelesne težine).

**Kategorija AREDS 3** na jednom ili oba oka/ ili AREDS 3 na jednom i fibroznji ožiljak AREDS 4 na drugom oku: neophodno pratiti promjene na očnom dnu i kontrolisati pacijenta na 6-24 mjeseca, prema potrebi i češće i ranije ukoliko pacijent sam primjeti nove promjene u vidnoj oštini ili na Amslerovojoj mrežici. Neophodni dijagnostički testovi: opšti oftalmološki pregled, stereoskopski pregled očnog dna biomikroskopom, fundus fotografija, OCT, FAF i kod sumnje na CNV-FA. Preporuka pacijentu: samotestiranje Amslerovom mrežicom i vitamski, antioksidantni i mineralni suplementi u ishrani.

### 4.2. Vlažna (eksudativna) forma senilne degeneracije makule (prisustvo horoidalne neovaskularizacije)

Pacijente s AREDS 4, sa znacima izražene neovaskularne makulopatije, neophodno je pratiti u intervalima od 4 sedmice do 3 mjeseca, katkada ih treba kontrolisati i na 6 mjeseci, u zavisnosti koji terapijski protokol se koristi. Neophodni dijagnostički testovi: opšti oftalmološki pregled, stereoskopski pregled očnog dna biomikroskopom, testiranje Amslerovom mrežicom, fundus fotografija, OCT na svaku konsekutivnu kontrolu, FA na prvoj kontroli i prema aktivnosti CNV ponavljati na 6-12 mjeseci, a nakon fotodinamskog tretmana na 3 mjeseca ili nakon termalne laserterapije na 2-4 sedmice (13).

Preporuka pacijentu: pacijenta upoznati s korištenjem Amslerove mrežice, propisati vitaminske, mineralne i antioksidativne suplemente u ishrani. Ukoliko se pacijent liječi anti-VEGF lijekovima potrebno ga je upozoriti na rizik i znake endoftalmitisa. Ukoliko nakon intravitrealne injekcije osjeti jake bolove, pad vidne oštine, crvenilo, brojne tačkice koje preljeću u vidnom polju i fotofobiju, potrebno je pacijenta savjetovati da se odmah javi nadležnom oftalmologu. Primjena anti-VEGF lijekova nosi rizik nastanka vrlo ozbiljnih komplikacija koje mogu uticati na vidnu funkciju, te pacijenta treba upozoriti na pojavu vitrealnog krvarenja, ablaciju retine izazvanu jatrogenom rupturom retine, kataraktu uslijed oštećenja sočiva, povišenje očnog pritiska i rijetke hipersenzitivne, anafilaktične reakcije (15).

### 4.3. Terapijski protokoli za makularne horoidalne neovaskularizacije koji se primjenjuju u Republici Srpskoj i Federaciji Bosne i Hercegovine

**Anti-VEGF** (*Vascular Endothelial Growth Factor*) terapija je danas jedan od vodećih tretmana u liječenju makularne horoidalne neovaskularizacije i podrazumijeva liječenje sljedećim lijekovima:

-**Aflibercept** 2 mg intravitrealno, neophodno je aplicirati 3 intravitrealne injekcije uzastopno na 4 sedmice i potom davati injekcije na 8 sedmica (doza održavanja), što podrazumijeva 8 intravitrealnih injekcija godišnje.

-**Ranibizumab** 0.5 mg intravitrealno, pacijent se kontroliše uzastopno na 4 sedmice. Postoji više terapijskih kriterijuma koji se zasnivaju na vidnoj oštini (*pro renata*), prema aktivnosti bolesti i prema dozi održavanja. U zavisnosti koji se protokol liječenja koristi, pacijent je obavezan primiti 3 uzastopne intravitrealne injekcije tokom 4 sedmice, u zavisnosti da li se koristi kriterijum aktivnosti bolesti ili se koristi kriterijum produženog davanja, pacijent se kontroliše mjesečno (12 intravitrealnih injekcija godišnje) ili na 3 mjeseca (8 intravitrealnih injekcija godišnje).

**-Bevacuzimab** 1.25 mg intravitrealno, pacijenta kontrolisati na 4 sedmice. Kao i kod ranibizumaba postoji više tipova kliničkih/terapijskih protokola liječenja bevacuzimabom: prema vidnoj oštrini i prema aktivnosti bolesti. U zavisnosti koji se kriterijum koristi, pacijenti se mogu kontrolisati mjesечно ili prva tri mjeseca primaju uzastopno 3 intravitrealne injekcije na 4 sedmice, potom se kontrolišu za 3-6 mjeseci, pri čemu se poduče da se sami testiraju Amslerovom mrežicom.

#### **4.4. Terapijski protokoli za makularne horoidalne neovaskularizacije koji se ne primjenjuju u Republici Srpskoj i Federaciji Bosne i Hercegovine**

- Fotodinamska terapija s intravenskim verteporfirinom: indikacije su klasična horoidalna neovaskularizacija najvećeg dijametra  $<5400 \mu\text{m}$ , okultna CNV gdje je vidna oštrina manja od 0.4, ili ako je CNV manja od 4 papilarna promjera, a vidna oštrina bolja od 0.4. Pacijent se naručuje i prati na 3 mjeseca, i podučava se da se sam kontroliše Amslerovom mrežicom.

- Termalna laserterapija se ograničeno primjenjuje kod jukstafoveolarnih i ekstrafovealnih klasičnih horoidalnih neovaskularizacija. Pacijent se kontroliše u intervalima od 2-4 sedmice i podučava da se sam kontroliše Amslerovom mrežicom.

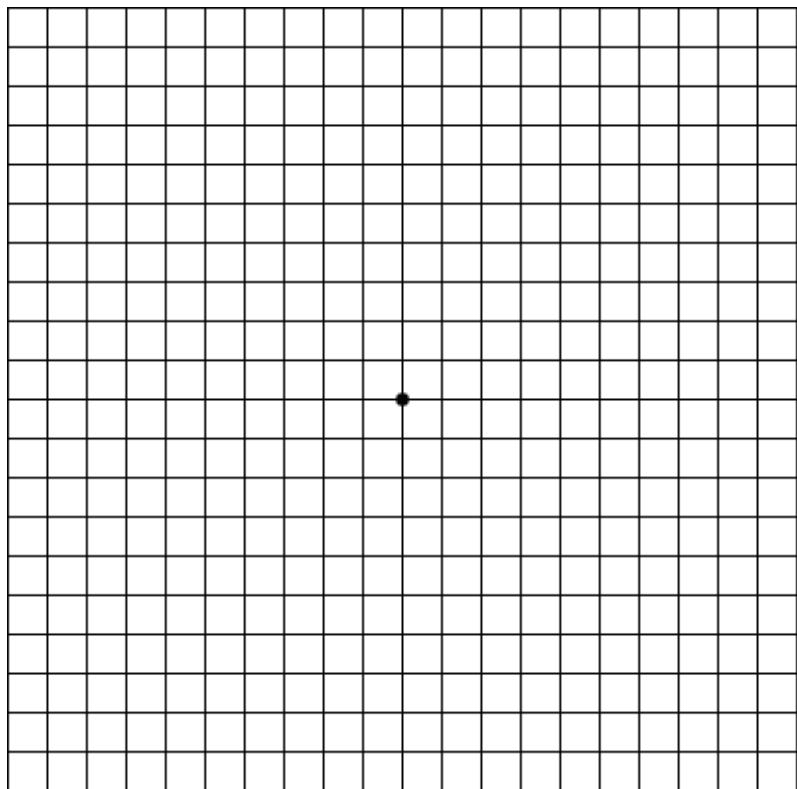
#### **4.5. Budući terapijski protokoli u liječenju senilne degeneracije makule (13, 16):**

- anti-PDGF (Platelet Derived Growth Factor) u kombinaciji s anti-VEGF
- Adenovirusni vektor koji prenosi RPE
- Inkapsulirani očni implanti koji luče cilijarni neurotropni faktor neophodan u preživljavanju fotoreceptornih ćelija

- Anecortave acetat-juktasklernalni kortikosteroidni depo za liječenje subfoevalne CNV
- Squalamin laktat očne kapi za liječenje CNV
- Stereotaktična radioterapija za liječenje klasične, subfoveolarne CNV.
- Teleskopski introkularni implantati koji se ugrađuju u kapsularnu vreću sočiva i povećavaju sliku 2.2 ili 3 puta kod atrofičnih formi AREDS 3 i 4
- Kombinovani terapijski protokoli uz korištenje ionizujućeg zračenja-epimakularna brahiterapija

## 5. Dodatak i atlas fotografija senilne degeneracije makule

Fotografija 1. Amslerova mrežica



Fotografija 2. Fotografija očnog dna sa senilnom degeneracijom makule - AREDS 2 (uočljive brojne tvrde druze retine).



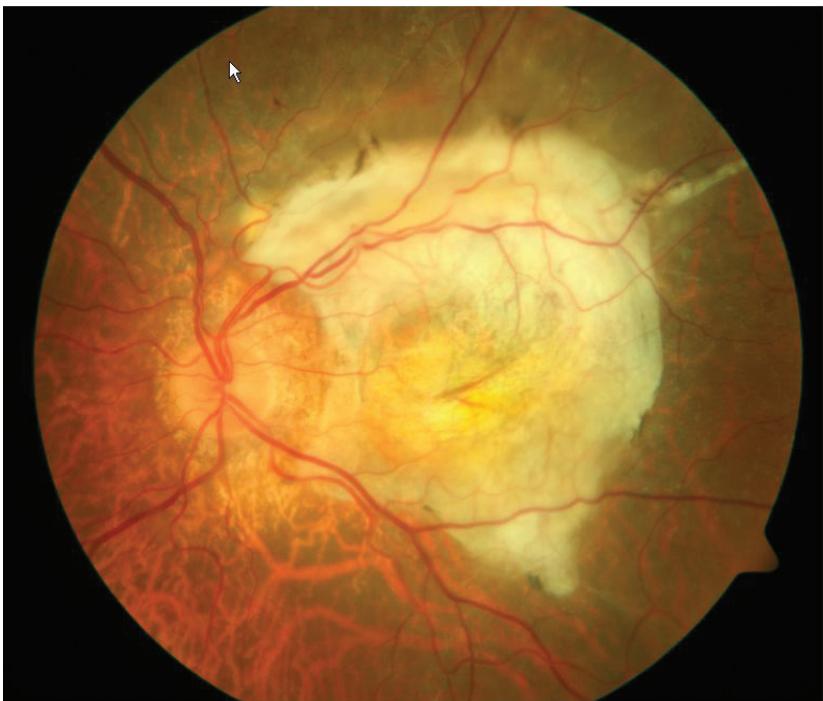
Fotografija 3. Fotografija očnog dna sa senilnom degeneracijom makule - AREDS 3 (tvrde i meke konfluentne druze retine)



Fotografija 4. Pigmentne promjene (hiper i hipopigmentacija) u makuli - AREDS 3



Fotografija 5. Fibrozni ožiljak u makuli - AREDS 4



Fotografija 6. Tvrde druze retine i atrofija retinalnog pigmentnogepitela (GA) makule kod senilne degeneracije makule - AREDS 3



Fotografija 7. Disciformni atrofični ožiljak - AREDS 4



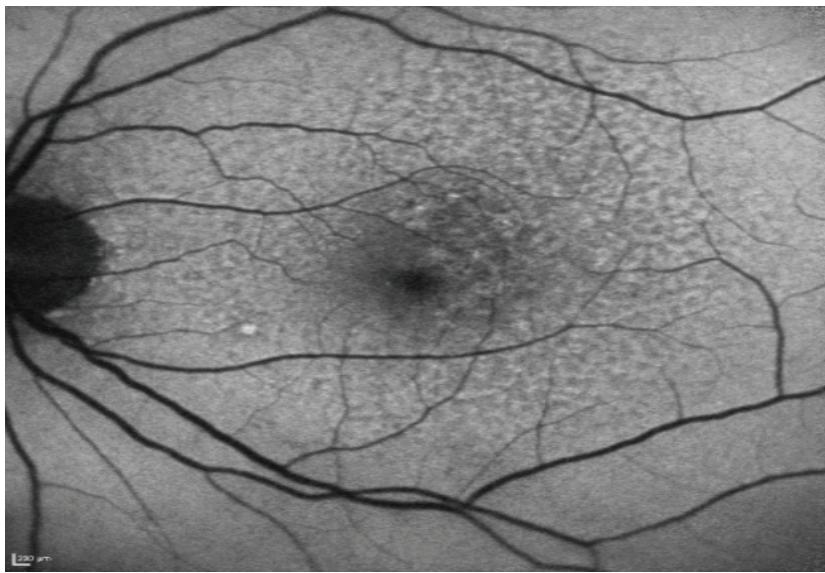
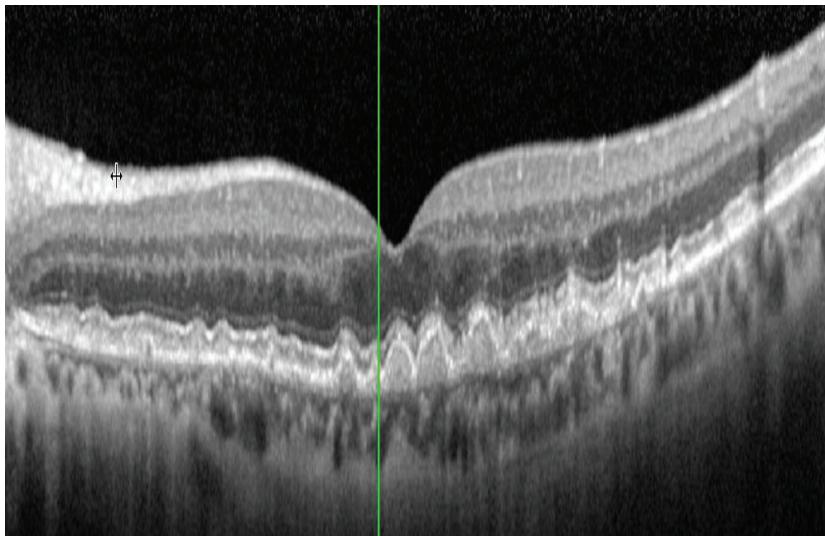
24

Fotografija 8. Horoidalna neovaskularizacija (neovaskularna makulopatija) kod vlažne forme senilne degeneracije makule - AREDS 4

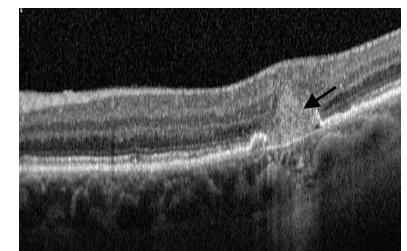
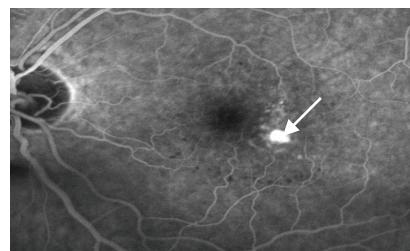
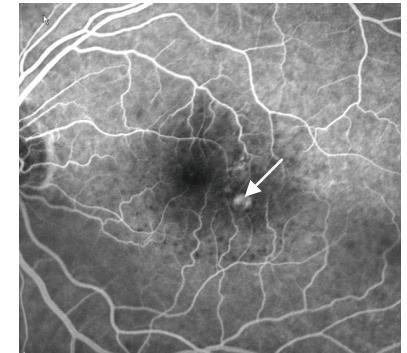


25

Fotografija 9. Retikularne pseudodruze (gore OCT, dolje FAF)

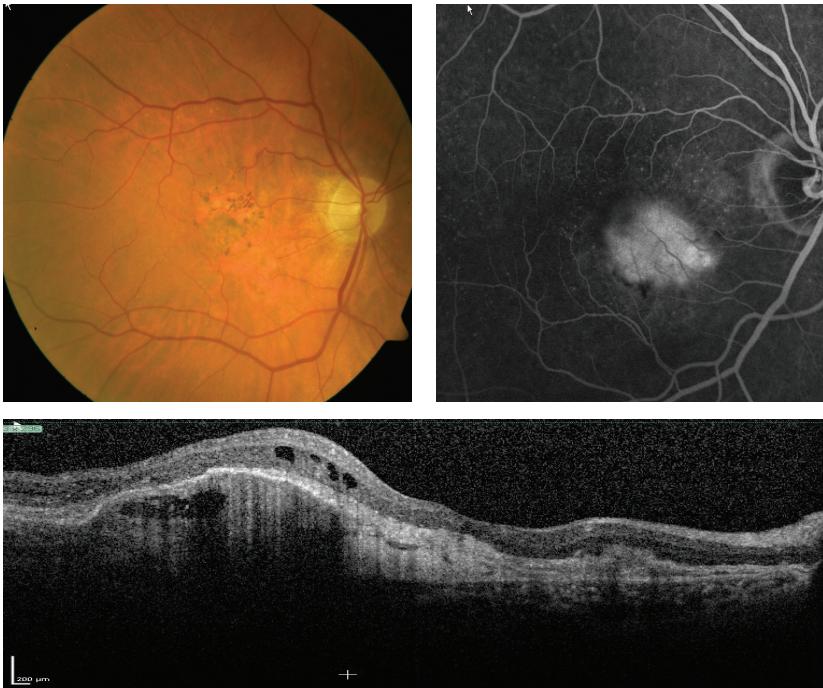


Fotografija 10. Fundus fotografija retinalne angiomatozne proliferacije (RAP) - AREDS 4



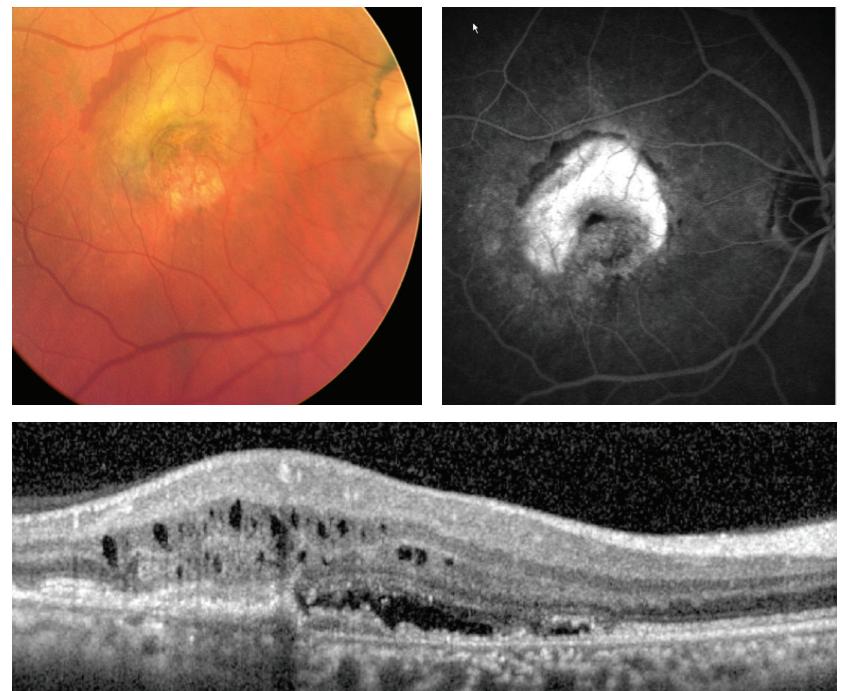
(gore i lijevo kolor fotografija očnog dna, strelica pokazuje RAP; gore i desno rana faza FA, bijela strelica označava RAP; dole i lijevo kasna faza FA , strelica označava RAP; dole i desno OCT RAP lezije označena strelicom).

Fotografija 11. Klasična horoidalna neovaskularizacija kod eksudativne AMD - AREDS 4.



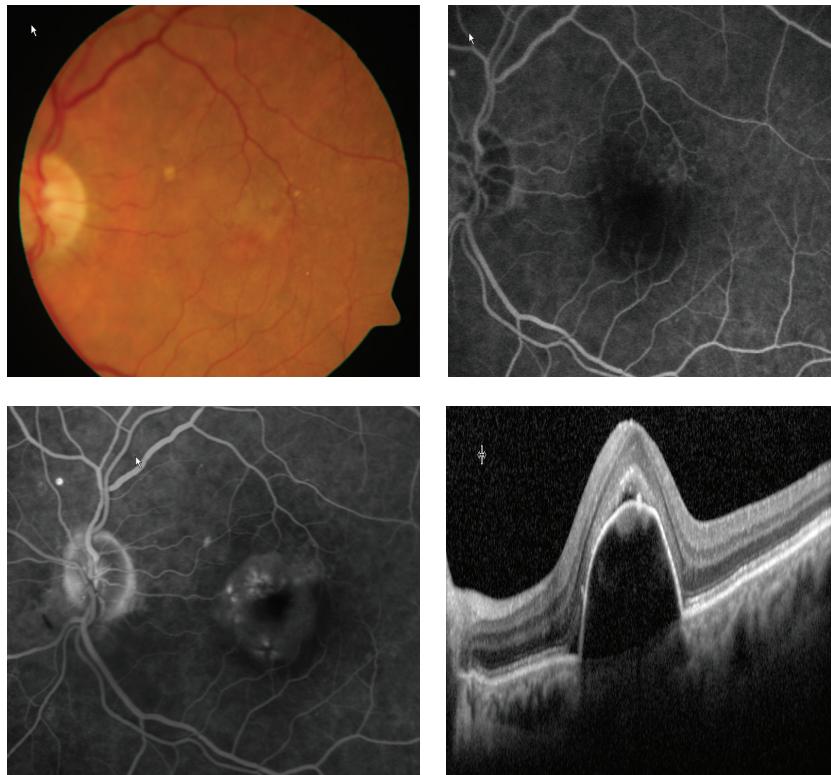
(gore i lijevo: kolor fundus fotografija sa klasičnom CNV, pigmentnim promjenama u makularnom predjelu; gore i desno: FA klasične CNV; dole: OCT klasične CNV s intraretinalnim cistama, fibrovaskularnom membranom)

Fotografija 12. Okultna horoidalna neovaskularizacija



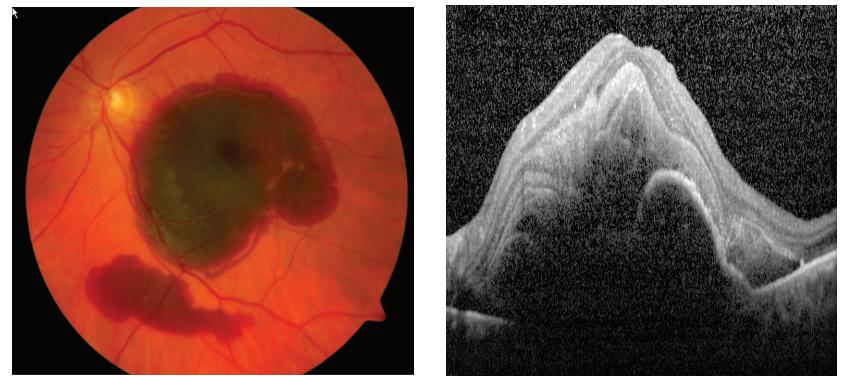
(gore i lijevo: kolor fundus fotografija, uočava se krvarenje, ekstrafoveolarna fibroza, edem makule; gore i desno: nalaz okultne CNV s hiprefluorescencijom u kasnoj fazi FA, dole OCT okultne CNV gdje se uočava izrazit edem, intraretinalne ciste, kolekcija subretinalne tečnosti i CNV)

Fotografija 13. Okultna horoidalna neovaskularizacija s seroznim odlubljenjem RPE (SOPE)



(gore i lijevo: kolor fundus fotografija, uočava se ograničeno područje seroznog odlubljenja u makuli; gore i desno: fluoresceinski angiogram, rana faza okultne CNV uz SOPE; dole i lijevo: kasna faza angiograma sa deponovanjem fluoresceina u području SOPE; dole i desno: OCT seroznog odlubljenja RPE)

Fotografija 14. Okultna horoidalna neovaskularizacija u makuli - AREDS 4 sa opsežnim preretinalnim i subretinalnim krvarenjem (desno: kolor fundus fotografija; lijevo: OCT istog slučaja)



Fotografija 15. Jasno ograničena atrofija RPE vizualizirana na fundus fotografiji i OCT (strelice ukazuju na promjenu).



## 5. Literatura

1. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
2. Ceklic L, Latinovic S, Aleksić P. Leading causes of blindness and visual impairment in region of Eastern Herzegovina. *Med Pregl* 2006 Jan-Feb; 59(1-2):15-8
3. World Health Organization Visual Impairment and blindness. August 2014 <http://www.who.int>
4. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72.
5. NIH Release: More Americans facing blindness than ever before ([www.nei.nih.gov](http://www.nei.nih.gov))
6. Cruess AF, Zlateva G, Xu X, Soubrane G et al. Economic burden of bilateral neovascular age related macular degeneration: multicountry observational study. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(1):57-73.
7. Taylor HR, Pezzullo ML, Keefe JE The economic impact and causes of visual impairment in Australia. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(3):272-275.
8. AAO Retina/Vitreous PPP Panel Age related macular degeneration panel, AAO 2014, <http://one.aoa.org/preferred-practice-pattern/agerelated-macular-degeneration-ppp--2014#references>
9. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report number 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
10. Klein BE, Howard KP, Gangnon RE, et al. Long-term use of aspirin and age-related macular degeneration. *JAMA* 2012;308:2469-78.
11. Christen WG, Glynn RJ, Ajani UA, et al. Age-related maculopathy in a randomized trial of low-dose aspirin among US physicians. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1143-9.
12. Zhu W, Wu Y, Xu D, et al. Aspirin use and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e58821.
13. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/554/prevention/screening.html>
14. <http://www.amd.org/downloads/amsler.pdf>
15. Schmidt Erfruth U, Chong V, Lowenstein A et al Guidelines to the management of Neovascular Age related macular degeneration by the European Society of Retinal Spacialists (EURETINA) *Br J Ophthalmol* 2014;98(9):1144-1167.
16. Mavija M, Alimanović E, Jakšić V, Sefić-Kasumović S, Cekic S, Stamenković M. Therapeutic modalities of exudative age related macular degeneration. *Med arh* 2014; 68(3): 204-208.