

# Hereditör Makula Hastalıkları

## Hereditary Macular Dystrophies

Gökhan GÜRELİK<sup>1</sup>

Güncel Konu

Quest Editorials

### ÖZ

**Anahtar Kelimeler:** Hereditör, makula, retina, distrofi.

Hereditör makula distrofileri olarak da tanımlanan heterojen bir grup hastalıktır. Disrofi tanımı genetik olarak belirlenen enzimatik veya metabolik bir bozukluk nedeniyle hücrelerde erken, premature dejenerasyonların belli bir yaşta ortaya çıkmasını vurgulamaktadır. Dejenerasyon ise, patolojik ve anatomik bir tanımlama olup hücre ölümüne neden olan çeşitli durumları içermektedir. Altta yatan mekanizmalar farklı ve non-hereditör etkenler olabilir.

Bindokuzyüz altmış yedi yılında hereditör makula distrofileri olarak tanımlanan çok sayıda farklı klinik tablonun aslında temelde tek bir distrofik durum olabileceği öne sürülmüştür. Leber<sup>1</sup> ve özellikle de Behr<sup>2</sup> uzun süre önce santral retinada görülen çok sayıdaki hereditör distrofinin birden fazla kalıtsal şekle rağmen tek bir klinik antite olduğunu belirtmişlerdir. Bu bakış daha sonra gelen pek çok araştırmacı tarafından da paylaşılmıştır. Ancak literatüre bakıldığında görülmektedir ki farklı genlerdeki bozukluğa bağlı çok sayıda farklı makula distrofisi bulunmaktadır.

Retina, özellikle de makulanın son derece karmaşık yapısı ve fonksiyonları nedeniyle çok sayıda gen tarafından kodlanmaktadır. Bu genlerdeki çeşitli defektlere göre farklı tutulumlar ve klinik tablolar ortaya çıkmaktadır. Bugün için herkes tarafından kabul edilmiş bir sınıflama bulunmamaktadır. Kalıtsal makula hastalıklarında primer lezyonun anatomik lokalizasyonuna göre sınıfla-

### ABSTRACT

**Key Words:** Hereditary, macula, retina, dystrophi.

Ret-Vit 2008;16:165-181

masının yapılması kalıtım paterni ya da yaşa göre yapılmasından daha uygun olacaktır. Bu bölümde yapılan sınıflama, Deutman'ın primer lezyonun anatomik lokalizasyonuna göre yaptığı sınıflamasının<sup>3</sup> benzeridir.

Morfolojik temele dayanan bir sınıflamanın diğer bir avantajı da distrofilerin klinik gidişi açısından öngöründe bulunmayı sağlayabilmesidir. Örneğin başlangıçta RPE 'ni tutan distrofiler kısa zamanda görmeyi bozmazdır. Ancak henüz morfolojik sınıflamanın tam olarak yapılabilmesi için gerekli histolojik ve ultrastruktürel bilgiler sınırlı olduğu gibi varolan bilgilerde genellikle postmortem verilere dayanmaktadır. Bu nedenle senile ve otolitik hücre hasarlarını da kapsamaktadır. Öte yandan makulada yer alan hangi tabakadan kaynaklanırsa kaynaklansın, hastalığın ileri evrelerinde diğer tabakaların da buna katılarak bozulduğu iyi bilinmektedir. Örneğin makuladaki fotoreseptör harabiyetini daha sonra sekonder RPE ve koroid harabiyeti izleyebilmektedir ya da tersi de söz konusudur. Bu nedenle geç dönemde makuladaki tabakaların tamamen buzulduğu durumlarda primer patolojinin nereden kaynaklandığının ayırımı klinik olarak tam yapılamayabilir ve klinik bulgulara yardımcı incelemelerle tanısal yaklaşım yapılabilir.

Buradaki sınıflama daha çok elektrofizyolojik, klinik ve flöresein anjiyografik bulgulara dayanmaktadır.

Yukardaki yöntemlerin kullanılmasıyla şöyle bir sınıflama yapılabilir:

**Geliş Tarihi :** 12/09/2008

**Kabul Tarihi :** 19/09/2008

**Received :** September 12, 2008

**Accepted :** September 19, 2008

1- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Doç. Dr.

1- M.D. Associate Professor, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Beşevler Ankara / TURKEY  
GÜRELİK G., gurelik@gazi.edu.tr

**Correspondence:** M.D. Associate Professor Gökhan GÜRELİK  
Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology  
Beşevler Ankara / TURKEY



**Resim 1a:** Sağ gözde foveada radial tarzda retinoskizise ait kırışıklıklar. **1b:** Aynı hastanın sol gözünde foveada radial tarzda retinoskizise ait kırışıklıklar.

Bu bölümde yaygın bir göz hastalığı ya da sistemik hastalığa bağlı gelişen makula patolojileri de tanım dışında tutulmuştur. Bunlar arasında Laurence-Moon ve Biedl-Bardet sendromları, distrofi myotonika (Steinert), Sjögren-Larsson sendromu, Cockayne's sendromu, Refsum's sendromu, akantositoz (Bassen-Kornzweig sendromu), Alström sendromu, Hallgren's sendromu, ve bir dizi serebelloretinal hastalık sayılabilir. Makulada Cherry-red spot yapan ve depo hastalıkları olan Tay-Sachs hastalığı, Sandhoff's hastalığı, generalize gangliosidosis, Niemann-Pick hastalığı, Farber's lipogranulomatosis, metakromati lökodistrofi ve makulayı da içine alan diffüz korioretinal hastalıklara (Retinitis pigmentosa, koroideremi, Leber'in konjenital amorozis, ve Goldmann-Favre hastalığı gibi) yer verilmemiştir.

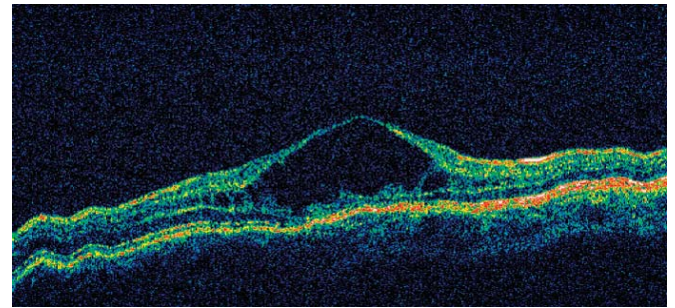
## SİNİR LİFİ TABAKASI

### X-bağımlı juvenil retinoskizis

X-bağımlı juvenil retinoskizis henüz tam olarak tanımlanmış vitreoretinal distrofilardan değildir. Başlangıçta nadir bir hastalık olarak düşünülmekteyken bugün oldukça sık olduğu görülmektedir. X-bağımlı hereditör geçiş şekli nedeniyle hastalık esas olarak erkeklerde görülür. Konjenital olması sebebiyle de çocukluk çağında başlar.

Makuladaki anormallik hemen bütün olgularda doğumda mevcuttur. Başvuru sebeplerinin başında görme azlığı gelmektedir. Olguların bir kısmında bu görme azlığı vitreus hemorajisine bağlı olabilir. Şaşılık ve nistagmus sıklığı normal popülasyondan daha fazladır.

Foveal retinoskizis X-bağımlı juvenil retinoskizisin karakteristik bulgusudur ve hemen tüm olgularda mevcuttur. Hastaların %50'sinde foveal retinoskizis tek anomali olabilir. Foveal retina iki tabakaya ayrılmıştır ve yüzeysel tabaka son derece incedir. Bu tabakada tipik radial katlantılarla birlikte fovea merkezinde bir kistik yapı bulunmaktadır. Perifoveal alanda da küçük mikrokistler yer alabilir. Yarıık ışık oftalmoskopi ve red-free ışıkla muayenede bu karakteristik bulgular daha iyi görülebilir



**Resim 2:** Juvenil retinoskizisli bir olgunun OCT'sinde makuladaki skizis görünümü.

(Resim 1a-b). OCT'de makuladaki skizisin tipik olarak belirlenmesi tanıya çok yardımcı olur (Resim 2).

Diğer oftalmoskopik bulgular arasında gümüş-gri renkte parlayan noktasal alanlar, grimsi beyaz renkte ağaç dalı benzeri dendritik yapılar, perivasküler gümüş-gri renkte kılflanmalar, retinanın periferinde özellikle de alt temporal kadranda gerçek retinoskizis, vitreusta tüller, psödo papillit görünümü, korioretinit skarlarını andıran gri-beyaz spotlar, arka-ön vitreus dekolmanı, sinerezis bulunabilir. Gerçek retina dekolmanı nadirdir. Hastalık genellikle yavaş ilerler. Olguların çoğunda fundus flöresen anjiyografide (FFA) makula normaldir. Bazı olgularda makulada RPE atrofisini gösteren bulgular izlenebilir. Bazı daha şiddetli olgularda daha yaygın ve yoğun RPE atrofisi hatta koroidal atrofi alanları gözlenebilir. Yine olguların pek çoğunda retinal damarlarda akımda gecikme saptanabilmektedir ve bu da ERG bulgularıyla örtüşmektedir. Bazı olgularda retinal damarlardan sızıntı olabilmektedir. Görme keskinliği sıklıkla 0.2-0.4 arasındadır ancak 0,1-tam arasında da değişebilir. Hastalarda hipermetropi ve astigmatizma ön plana çıkmakla birlikte diğer kırma kusurları da ortaya çıkabilir.

Görme alanında her zaman bir rölafif santral skotom izlenir. Periferdeki retinoskizis alanlarıyla korele periferik görme alanı defekleri de saptanabilir. Renkli görme sıklıkla etkilenmiştir. Hardy-Rand-Rittler(HRR) psödoizokromatik levhalarında hafif bir kırmızı-yeşil diskromatopsi

ve anomaloskopta da normalden daha geniş bir Rayleigh eğrisi (equation) vardır. The Farnsworth-Munsell 100-Hue Testi daha çok bir tritan aks gösterir. Karanlık adaptasyonu minimal etkilenmiş veya normaldir. Eğer etkilenmişse bu nadiren 1 log unit'ten daha azdır.

ERG bozulmuş b dalgaları yanında genellikle normal a dalgalarıyla karakterizedir. Bu bipolar hücre tabakası seviyesinde bir hasara işaret etmektedir. Bu tip bir ERG, FFA'da gösterilen yavaş retinal kan akımına da karşılık gelmektedir. Diğer taraftan bu cevap histopatolojik olarak gösterilen Müller hücrelerindeki hasarla da ilgili olabilir. Fotopik ve skotopik ERG cevapları eşit derecede etkilenmiştir. Uzun yıllar sonra ERG sadece minimal kayıt alınabilir veya hiç alınamaz derecede etkilenebilir. EOG genç hastalarda veya sadece makulanın etkilendiği olgularda normaldir. İlerlemiş olgularda ise subnormal olabilir. Bu sonuç normal bir RPE'nin varlığını, ancak ileri olgularda sekonder olarak tutulabileceğini göstermektedir. Yanoff ve ark.<sup>4</sup> hastalıkla ilgili ilk histopatolojik çalışmayı yapmışlardır. Daha sonradan yapılanlarla birlikte görülmüştür ki retinoskizis hattı sinir lifi tabakasıdır. Yine Yanoff ve ark. bu yüzeysel retinoskizisin muhtemelen Müller hücrelerinin içteki tabakasını tutan kalıtsal bir defekte bağlı gelişmiş olabileceğini öne sürmüşlerdir

Hastalığın kalıtım şekli X'e bağlı resesiftir. Erkekler patolojik geni erkek çocuklarına aktaramaz. Bununla birlikte patolojik geni bütün kızlarına aktarırlar ve bu kızlarda herhangi bir hastalık oluşmaz. Ancak bu kızlar daha sonar taşıdıkları bozuk geni %50 olasılıkla erkek çocuklarına taşırlar ve hastalık oluşur. Kızlarına da patolojik geni %50 olasılıkla kendilerinde olduğu gibi taşıyıcı olacak şekilde aktarırlar. Diğer taraftan Lewis ve ark.<sup>5</sup> nin normal bir ailenin 3 kızında tarif ettiği üzere nadiren otozomal resesif geçiş de görülebilir. Ayırıcı tanıda bir çok hastalık akla gelmelidir. Otozomal resesif Goldmann-Favre hastalığı bunların başında gelmektedir. Kemik speküllerinin de yer aldığı yoğun bir vitreoretinal distrofi ve şiddetli gece körlüğü vardır. Diğer makula distrofileri de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. İdyopatik periferik vaskulopati (Eales disease), retinal periflebit, korioretinit, Wagner'in vitreoretinal distrofisi, ablasyo flasiformis, gençlerde görülen inferior dializ, senil retinoskizis, otozomal geçişli juvenil retinoskizis, orak hücreli anemideki göz tutulumu, koroidal katlantılar ve vitreoretinal traksiyon yine ayırıcı yapılması gereken tanımlar arasındadır.

## FOTORESEPTÖRLER VE RETİNA PİGMENT EPİTELİ

### Cone distrofi

Çok sayıda cone disfonksiyonu bulunmaktadır. Bunlar durağan olduğu gibi ilerleyici de olabilir. Otozomal dominant geçişli bu hastalığın şiddeti ve ilerleyişi açısından büyük farklılıklar görülebilir. Farklılıklar aileden aileye değişebileceği gibi aynı ailenin bireyleri arasında da olabilir. Otozomal dominant olguların dışında otozomal resesif geçişli sporadik olgular da bulunabilir. Çoğunda diffüz tutulum vardır ancak bazı olgularda sadece santral tutulum da görülebilir. Semptomlar arasında görme

kayı başta gelmektedir. Fotofobi de hastaların hemen hepsinde mevcuttur. Diğer makula hastalıklarına nazaran renkli görme bozukluğu daha erken ortaya çıkar. Akkiz nistagmus da tabloya eklenebilir. Hastalar retinitis pigmentosanın tersine aydınlıkta daha kötü görürler ve bu yüzden koyu gözlükler kullanmayı tercih ederler.

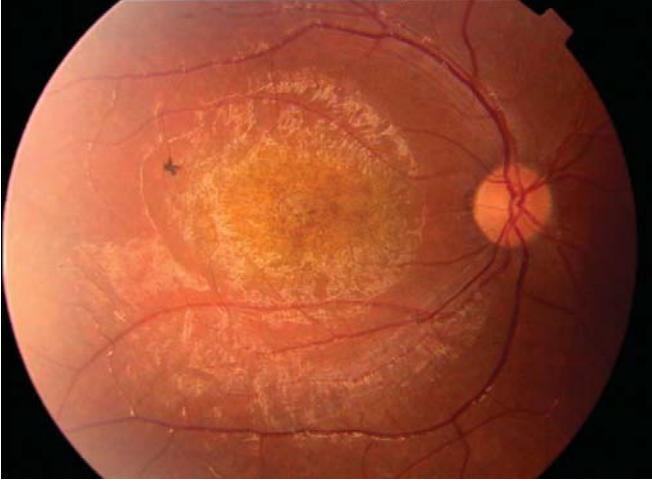
Oftalmoskopik muayenede tipik bulguların gözlenmesinden önce görme bozukluğu ortaya çıkar. Genel olarak 4 tip makula lezyonu görülür: En sık *bull's eye* (öküz gözü) görünümü izlenir. Ortada daha koyu diffüz bir alanı çevreleyen atrofik RPE mevcuttur (Resim 3,4). Klorokin makulopatisine benzer bir görünümdür.

RPE beneklenmesi, diffüz veya yuvarlak pigment kümeleri daha az sıklıkla görülür (Resim 5). Bu varyasyonda arka kutupta daha çok atrofik değişiklikler hakimdir. Midperiferde kemik spekülleri ve venler etrafında pigment kılflımları da eşlik edebilir. Koriokapilaris ve büyük koroid damarlarında atrofi nadiren, az sayıda hastada erken yaşlarda görülebilir. Son olarak da Stargardt's hastalığı ve fundus flavimaculatus benzeri oftalmoskopik bulgular yine az sayıda hastada görülebilir. Optik atrofi bütün subgruplarda görülen sık bir bulgudur. Başlangıçta temporal solukluk vardır, giderek balmumu görünümüne dönüşür. Retinal damarlarda da incelmeyle birlikte kemik spekülleri oluşabilir. FFA bulguları da kliniğine göre farklılıklar gösterir. Öküz gözü görünümü varlığında merkezdeki hipofloresan alanı çevreleyen hiperfloresan bir halka görülür (Resim 6). RPE beneklenmesi ve pigment kümelerinin olduğu grupta ise arka kutbu içine alan geniş bir hiperfloresans dikkati çeker. Pigment kümelerine ait görülen hipofloresan alanlarla diğer hiperfloresan alanlar arasında keskin sınırlar mevcuttur (Resim 7). Koriokapilaris ve büyük koroid damarlarında atrofinin olduğu hastalarda ise FFA bulguları santral koroidal atrofiye benzer. Hastalığın ileri dönemlerinde belirgin cone ve rod hasarı geliştiğinde ise FFA bulguları retinitis pigmentosada olduğu gibidir.

Hastaların çoğunda görme keskinliği kademeli olarak azalır ancak aniden 0.1 düzeylerine de düşebilir. Şiddetli tutulum gösteren olgularda görme keskinliği de parmak sayma seviyelerine kadar inebilir. Görme alanları incelendiğinde santral skotom dışında belirgin bir değişiklik saptanmaz. Tipik öküz gözü görünümü olan olgularda santral skotomun ortasında santralde küçük bir alan korunabilir. Daha şiddetli olgularda parsiyel ring ve parasantral skotomlar da ortaya çıkabilir. Renkli görme muayenesinde HRR testinde hem kırmızı-yeşil hem de mavi-sarı bozukluğu saptanabilir. Ishihara testinde de ciddi bozukluklar vardır. Farnsworth-Munsell 100-Hue testinde ise 500-600'den daha büyük hata skoru saptanır. Bazan hata aksı deutan aksı yönündedir. Bu test cone anormalliklerinin ortaya çıkarılmasında oldukça hassastır. Konjenital akromatopsiye benzer şekilde çok şiddetli renk körlüğü vardır.

Karanlık adaptasyonu eğrisinin cone bölümünde genellikle yükselmiş cone platosu, süresi kısalmış bir cone

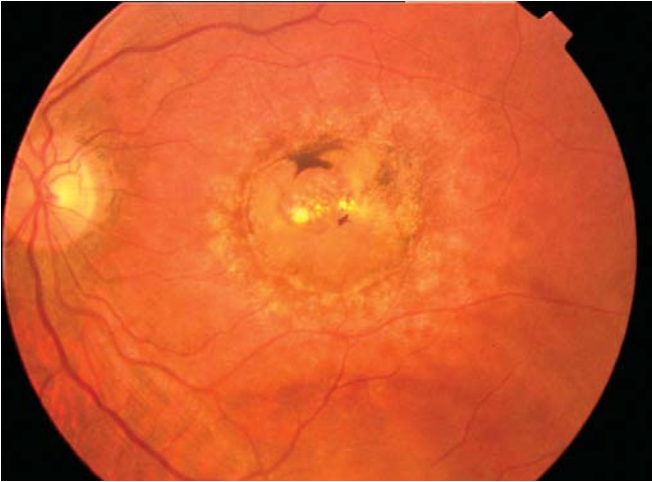




**Resim 3:** Sağ: Bull's eye (öküz gözü) makulopatisi görünümü; İleri dönem hastanın foveasında geniş atrofi alanı, fovea merkezini çevreleyen halkasal daha atrofik bir alan ve lezyonun üst temporalinde spikül tarzında pigment kümelenmesi.



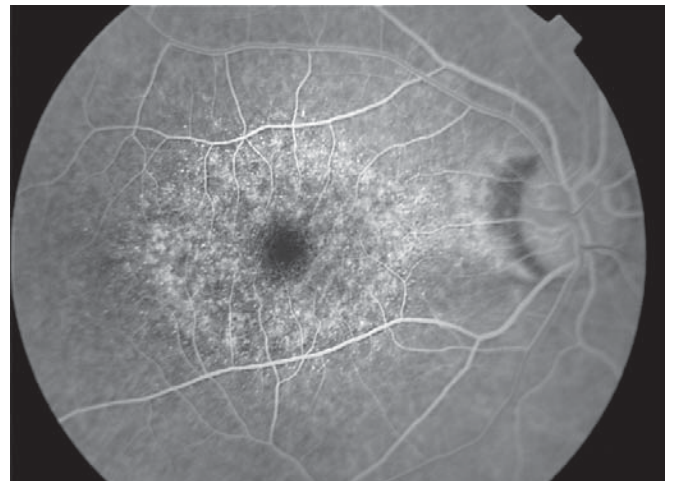
**Resim 4:** Sol: Bull's eye (öküz gözü) makulopatisi görünümü, İleri dönem hastanın foveasında geniş atrofi alanı.



**Resim 5:** Makuladaki yoğun atrofik değişikliklerle beraber etrafında pigment kümelenmesi.



**Resim 6:** Öküz gözü görünümü varlığında merkezdeki hipofloresan alanı çevreleyen hiperfloresan halka.



**Resim 7:** RPE beneklenmesi nedeniyle arka kutbu içine alan geniş bir hiperfloresans.

platosu veya tamamen kaybolmuş bir cone platosu gibi anormallikler izlenebilir.

Flaş ERG'de genellikle aktivite çok düşüktür ya da kayıt alınamaz. Fotopik fliker uyarıda da ERG cevabı alınamaz veya çok düşüktür. Skotopik ERG ise sıklıkla erken ve orta dönemdeki olgularda normaldir. Subnormal skotopik cevaplar daha çok şiddetli tutulumun olduğu ya da ileri evre hastalarda görülebilir. EOG hafif tutulumlarda normal olabilir ancak şiddetli tutulum olanlarda EOG cevabı da etkilenir.

Cone distrofide patolojinin primer olarak cone hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Oftalmoskopik olarak herhangi bir bozukluğun izlenmediği durumda bile görsel semptomlar olabilir. Hastalığın belirginleşmesiyle hızla RPE'i de etkilenir ve tapetoretinal bir distrofi gelişmiş olur. Cone hücrelerinde enzimatik veya yapısal bir defekt bulunması ihtimali papilladaki erken atrofi ve solukluğu da açıklayabilir.

Kalıtım şekli olguların çoğunda otozomal dominanttır. Ancak bir grup hastada sporadik ve otozomal resesif geçiş gösterilmiştir.<sup>6</sup> Son olarak X-bağımlı genetik geçiş de tanımlanmıştır.<sup>7</sup>

Ayırıcı tanıda distrofiler dışında herediter optik atrofiler de dikkate alınmalıdır. Cone (+rod) distrofinin son dönemleri gros olarak klasik retinitis pigmentosaya benzeyebilir. Dikkatli bir muayene ile aradaki fark ayırılabilir. Nadiren de olsa öküz gözü makulopatisini cone distrofi ve klorokin makulopatisi dışında da görebiliriz. Böylece en az 3 farklı kliniğin öküz gözü makulopatisi yaptığını söyleyebiliriz.

### Stargardt hastalığı: Fleklerle seyreden atrofik makula distrofisi

Bu hastalığı ilk kez 1909 yılında kapsamlı şekilde tarifleyen Alman Oftalmolog Karl Stargardt'tır.<sup>8</sup> Otozomal resesif geçişli progresif makuler distrofi olarak tanımlanmıştır. Stargardt hastalığı terimi sarı-beyaz sınırları belirsiz birkintiler (flekler) ile çevrili atrofik makula dejenerasyonu için kullanılmalıdır. Ancak Stargardt'ın tarif ettiği hastaların hepsinde flekli atrofik makula dejenerasyonu yoktur. Bu durumda flekler daha sonradan da gelişebilir. Fundus flavimakulatus hastalığı da Stargardt tarafından tanımlanan hastalıktan farklı değildir. Temelde her ikisinde de bozuk olan gen aynıdır (1. kromozomun kısa kolundaki ABCR geni).

Pek çok uzman şiddetli görme kaybı ile erken yaşlarda ortaya çıkan görme kaybı ve juvenil makula distrofisini Stargardt hastalığı olarak kabul etmektedir. Yetişkin dönemde ortaya çıkan ve görmenin göreceli olarak daha az şiddete etkilendiği, arka kutupta sarı fleklerin yoğun biçimde yerleştiği distrofiyi ise fundus flavimakulatus olarak sınıflamaktadır. Ancak bilinmektedir ki juvenil makula distrofileri içinde cone distrofisi, X geçişli juvenil retinoskizis, vitelliform distrofi, Stargardt hastalığı gibi farklı tipleri bulunmaktadır.

Hastalar genellikle iki taraflı görme kaybı ile 6-20 yaş arasında başvururlar ve görmenin daha önce tama-

men normal olduğunu belirtirler. Çoğu zaman göz hekimleri başlangıçta foveal değişiklikler bulamazlar ve hastaların histerik olduğunu düşünebilirler.

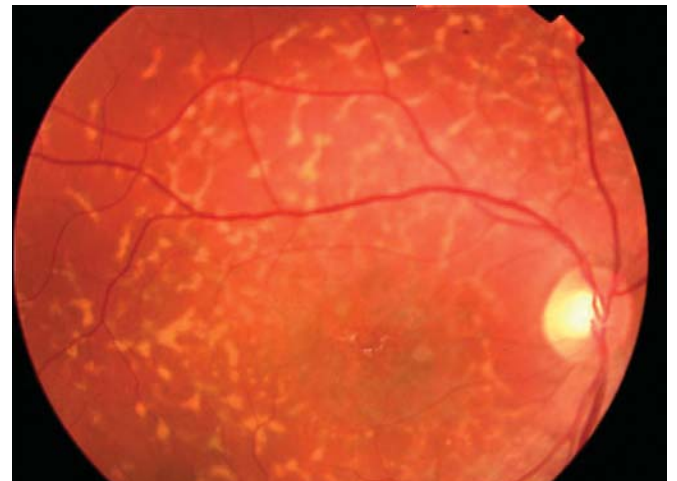
Başlangıçta herhangi bir oftalmoskopik bulgu yoktur. FFA santralde pigment epitel defektlerini ve bunu çevreleyen hiperflöresan flekleri göstermede faydalı olabilir. Disk, orta perifer ve perifer bu aşamalarda doğaldır. İlk oftalmolojik bulgu fovea refleksinin kaybıdır. Pigment epitel değişiklikleri kendini gri-sarı bir nokta olarak gösterir. Fovea granüle bir görünümde olabilir ve sanki bir salyangoz izi şeklini alabilir. Stargardt'ın orijinal vakalarında olduğu gibi sarımsı, zor fark edilen perifoveal yerleşimli ve retina pigment epiteli seviyesinde flekler izlenebilir (Resim 8). Bazen bu flekler ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir.

Son olarak oval yapıda atrofik pigment epiteli ortaya çıkar. Bu yapı genellikle 2 disk çapı genişliğinde, 1.5 disk çapı yüksekliğindedir ve dövülmüş bakır manzarası olarak adlandırılır. Bu alan geniş bir flek halkası tarafından çevrelenir (Resim 9). Bu dövülmüş bakır manzaralı alan genişledikçe orta perifere kadar uzanan yeni flekler oluşmaktadır ancak periferi tutmazlar. Disk ve damarlar nispeten normaldir. Uzun süreli vakalarda fleklerin sarılığı azalır ve siyah bir noktayı çevreleyen beyaz halo şeklinde pigmentasyon gelişebilir. Merkezi atrofi odağı daha derinlere uzanmaya başlar. Koriokapillarisin ve büyük koroid damarlarının yaygın atrofi de ileri vakalarda ortaya çıkabilir.

FFA'nın erken fazlarında santral oval hiperflöresan alan ve bunu çevreleyen hiperflöresan flekler görülebilir. Bu vakalarda retina pigment epitelinin artmış filtrasyonuna bağlı olarak "sessiz koroid" görünümü mevcuttur. Doğal olarak retina damarları çok daha iyi görüntülenebilmektedir. Hastalık ilerledikçe arka kutup tamamen hiperflöresan oluncaya kadar daha fazla flek görünür. Flek bölgesinde sıklıkla flöresans yoktur; çünkü pigment epitelinde depolanan asit mukopolisakkarid koroid flöresansını bloke eder. Flekler zaman içinde retina pigment

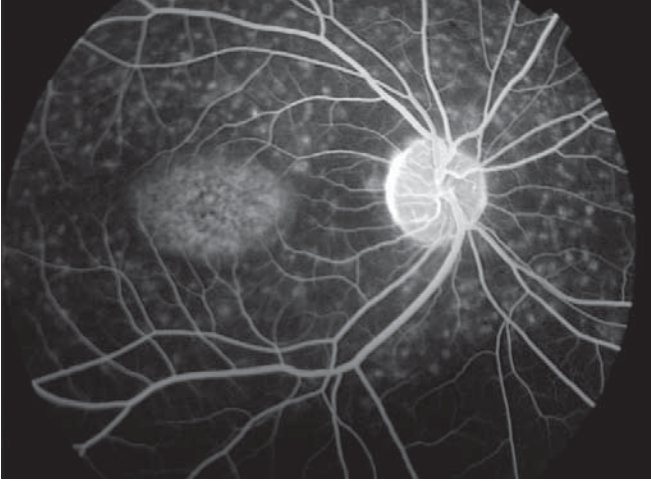


**Resim 8:** Foveada granüle görünüm ve etrafında oval, dairesel, sarımsı flekler.



**Resim 9:** Foveada dövülmüş bakır manzarası ve orta perifere kadar uzanan yeni flekler izlenmekte; foveaya yakın fleklerin sarılığının azaldığı ve siyah bir noktaya dönüştüğü dikkati çekmekte.





**Resim 10:** FFA'da santral oval hiperflöresan alan ve bunu çevreleyen hiperflöresan fleklerin yanısıra RPE'nin artmış filtrasyonuna bağlı olarak "sessiz koroid" görünümü izlenmektedir; ayrıca sessiz koroid zemininde retina damarlarının daha belirgin görüntülenmesi dikkati çekmektedir.

epiteli atrofisine bağlı olarak birleşme eğilimi gösterir. Flöresein sızıntısı hiçbir zaman gözükmez (Resim 10). Daha ileri evrelerde merkezi koroid atrofisi görünür hale gelir.

Görme keskinliği kademeli olarak 0.1'e kadar düşmektedir. Genellikle bu azalma simetriktir. Ancak bazı hastalarda, fundoskopik benzerliğe rağmen belirgin asimetri göze çarpabilir. Çok uzun süreli vakalarda görme parmak sayma seviyelerine düşebilir. Görme alanında orta periferde hafif bir sensitivite azalması görülürken periferik alan normaldir. Başlangıçta rölatif bir santral skotom görülürken zamanla absolu skotoma dönüşebilir. Diğer makula hastalıklarında olduğu gibi renkli görme etkilenmiştir. HRR testi hafif kırmızı yeşil diskromopsisi gösterir. Nagel anomaloskopu normalden geniş Rayleigh değeri gösterirken Farnsworth 100-Hue testi tritan aksi ve 400'den az hata vermektedir. Sonuç olarak Stargardt hastalığı merkezi bir kon distrofisi olarak düşünülebilir. Ancak fotopik ERG normalliği hastalığı yaygın kon distrofisinden ayırmaktadır. Eğer erken dönemde ciddi akromatopsi varsa kon distrofisi tanısı konulabilir.

Karanlık adaptasyonu normal veya hafif gecikmiştir. Ancak büyük anormallikler izlenmez. Genel olarak implisit zamanı ve fotopik ve skotopik ERG zamanları normaldir. Ancak maksimum b dalgasına ulaşmada gecikme sıklıkla görülebilir. Orta periferde pigmentasyonun görüldüğü eski vakalarda ERG amplitudunda düşme izlenmektedir. EOG çoğu hastada subnormaldir. Bu retina pigment epitelinde yaygın bir bozukluğu göstermektedir.

Bugüne kadar az sayıda histolojik çalışma yapılmıştır. Temel bulgu makula bölgesindeki görme elemanlarının tümden kaybıdır. Makulada yeralan cone hücreleri ortadan kalkmıştır ve perimakuler cone ve rodlar azalmıştır. RPE de bu alanda kaybolmuştur. Klien ve Krill,<sup>9</sup> Stargardt hastalığındaki gibi flekler gösteren bir hastanın detaylı

bir histolojik incelemesinde daha çok pigment epitelinin iç yarısında patolojik bir madde birikimini tesbit etmiş ve bu biriken maddenin de mukopolisakkarid yapıda olduğunu belirlemiştir. Nöroepitel, Bruch's membranı ve koroid normal yapıda izlenmiştir. Bu durum patolojinin merkezdeki fotoreseptörlerden başladığını göstermektedir, çünkü oftalmoskopik bulgular normalden bile ciddi görme kaybı ortaya çıkmaktadır. Perimakuler tutulum ise daha çok pigment epitelinde ortaya çıkmaktadır ve bu Klien ve Krill'in çalışmalarıyla ve EOG bulgularıyla desteklenmektedir. Makuler ve perimakuler tutulum farklarının açıklanması ise oldukça zordur. Genetik geçiş şekli otozomal resesiftir. Pek az vakada otozomal dominant geçiş görülmüştür. Aynı ailede birden fazla birey etkilenmiştir. Dominant geçiş görülen ailelerin çoğunun daha sonra kon distrofisinden muzdarip olduğu izlenmiştir.

Bütün makula distrofileri ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Spielmeyer-Vogt (Batten-Mayou) hastalığı ve hereditör optik sinir atrofisi ayırıcı tanıda problemler çıkarabilir. Optik sinir atrofilerinin kayıt edilemez düzeyde VEP değerleri ve Spielmeyer-Vogt (Batten-Mayou) hastalığında ise ERG'deki ciddi kayıp ayırimda önemlidir.

#### Perisantral-santral retinitis pigmentosa

Örümcek şeklinde pigment birikimleri ya da saçılmış siyah pigment noktalarının makulayı bir adacık şeklinde çevrelediği bir distrofi olarak tanımlanmıştır. Görünüm gerçek bir makula distrofisi ve klasik ekvatoryal lezyon arasındadır. Pigmente bölge makulanın hemen etrafındadır ve hastalar çoğunlukla iyi bir merkezi görmeye sahiptir. Pigment birikimlerinin arka kutupta oluşuyla beraber damarlarda daralma ve balmumu optik sinir görünümü görülebilmektedir. Bu vakalar inverse veya central retinopathia pigmentosa olarak adlandırılmaktadır.<sup>3</sup>

Erken dönemlerde hastalar asemptomatiktir. Gece körlüğü en erken yakınmadır. Daha sonra görme keskinliği önemli ölçüde azalabilir. Oftalmoskopide ilk bulgu perimakuler bölgede damarlar boyunca kemik spekülileri görülmesidir. Makulanın kendisinde ise ağ şeklinde pigmentasyon görülmez. Bu hastalarda koroid atrofisi de sık olarak görülmektedir. Daha sonra pigmentasyon ve atrofi merkeze ve perifere doğru yayılır, damarlar daralır, optik sinir soluklaşır ve bunu körlük takip eder.

FFA'da fundusun perisantral bölgeleri atrofik RPE ve hiperflöresan koroidin önünde ağ şeklinde pigmentasyon gösterir. Özellikle perisantralde hiperflöresans vardır ve koroidal atrofi alanları izlenir. Bazen FFA bulguları göz dibi bulgularının önünde gider. Retina damarlarındaki anormallikler genellikle ileri vakalarda ortaya çıkar.

Görme alanı, tutulan perisantral retina bölgesine karşılık gelecek şekilde anormaldir. İleri vakalarda absolu skotomlar sıklıkla görülür. Başlangıçta normal olmasına rağmen renkli görme, görme azaldıkça düşmeye baslar. Karanlık adaptasyonu başlangıçta normale yakındır. Perimetrik karanlık adaptasyonu, göz dibi incelenmesinin ötesinde daha yaygın bir hastalığı ortaya koymaktadır.



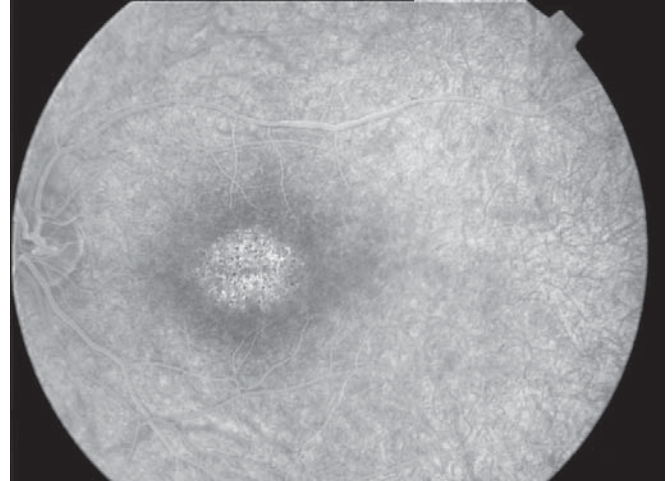
**Resim 11:** Atrofik makulada RPE ve beneklenmeleri.

ERG her zaman normalin altında değerler gösterir. Ancak skotopik ERG ile etkilenme daha fazla olarak bulunur. Eğer fotopik ERG daha fazla etkilenmişse tanı cone distrofidir. Tutulum miktarı hastadan hastaya değişmektedir. Fakat ERG değerleri klasik retinitis pigmentozadaki kadar azalmamıştır. EOG temel olarak normalin altında değerler verir. Histopatolojik incelemelerde fotoreseptör ve retina pigment epiteli seviyesinde primer bir distrofik olayın gerçekleştiği düşünülmektedir. Bazı hastalarda sınırlı tutulum olurken çoğu hastada neden yaygın bir tutulum olduğu açıklanamamıştır. Histolojik incelemeler muhtemelen klasik retinitis pigmentosa benzeri bulgular gösterecektir. Literatürdeki birçok vaka otozomal resesif bir kalıtımı düşündürmektedir.

Ayırıcı tanı yönünden klasik retinitis pigmentosa ve sektör retinitis pigmentosa bu durumla yakın benzerlikler gösterir. Fakat lezyonların dağılımı farklıdır. Pigmente paravenoz dejenerasyon belirsiz bir durumdur ve eski bir enflamasyona bağlı olarak ortaya çıkabilir. Nadiren Stargardt hastalığında atrofik makula alanında pigmentasyon görülebilir. Eski korioretinal skarlar ve koroid distrofileri ayırıcı tanı gerektirebilir. Kon distrofisi arka kutupta pigmentasyonla gidebilir. Bu gibi durumlarda retina fonksiyon çalışmaları oldukça değerlidir.

### **Progresif atrofik makular distrofi**

Stargardt hastalığı (fundus flavimakulatus), X'e bağlı juvenil retinoskizis, cone distrofisi ve vitelliform distrofi-den başka beneklenmeler ve kon distrofisi olmadan ortaya çıkan atrofik makular distrofili küçük bir hasta grubu daha vardır. Belki de bu grup, 'beneklenmelerle birlikte göstermeyen Stargardt' şeklinde özel bir tanımlamayı hak etmektedir. Bununla birlikte atrofik makular distrofili hastalarda benekler hayatın ileri dönemlerinde de ortaya çıkabileceği için bu grubun Stargardt hastalığına dahil edilmesi gerekebilir. Eğer bu beneklenmeler patolojik bir genin ekspresyonundan kaynaklanıyorsa ayrı bir grup oluşturmaya gerek yoktur. Bu tabloda otozomal dominant kalıtım bildirilmiştir. Bununla birlikte otozomal resesif ve sporadik olgularda görülmektedir.<sup>3,10</sup>



**Resim 12:** FFA'da atrofik RPE'ne hiperflöresan alanlar.

Görme keskinliğinde azalma tek şikayettir ve 0.1 ve daha altındadır. Diğer makula patolojilerinde olduğu gibi renkli görme de etkilenmiştir fakat cone distrofideki kadar ileri boyutta değildir. Oftalmoskopide özellikle 2.-3. dekadlarda başlayan atrofik makular lezyon gözlenir. Bu lezyon genellikle keskin sınırlıdır ve Stargardt hastalığında görülen 'dövülmüş bakır manzarası'nı andırır. RPE atrofisi vardır. Optik disk, damarlar, makula dışındaki retina normaldir ve beneklenmelere rastlanmaz (Resim 11).

FFA'da atrofik RPE'ne bağlı yuvarlak veya horizontal yönde ovoid hiperflöresan alanlar göze çarpar (Resim 12).

Görme alanı santral skotom dışında normaldir. Karanlık adaptasyonu normaldir. ERG cone distrofisinin aksine fotopik cevaplar normaldir. Genellikle EOG da normaldir. Ayırıcı tanıda burada tanımlanan diğer distrofilardan başka, koryoretinal skar, vitreomakular traksiyon ve solar retinopati de düşünülmelidir. Net olmayan makular değişikliklerin yanında optik atrofi de önemli ayırıcı tanılardan birisidir. Bu tür olgularda FFA, ERG ve VEP tanıyı kesinleştirir.

## **RETİNA PİGMENT EPİTELİ**

### **Vitelliform distrofi**

Foveanın vitelliform distrofisi kalıtsal makular distrofiler içinde net olarak tanımlanmış bir gruptur. İlk pedigree Best tarafından oluşturulmuş ve bu nedenle de hastalığa Best hastalığı adı verilmiştir.<sup>11</sup> Vitellin distrofi, vitellirüptüf dejenerasyon, makular kist bu durumu tanımlamak için kullanılan diğer terimlerdir. Son olarak da vitelliform terimi kullanıma girmiştir. Görme keskinliği genellikle çok az etkilenmiştir. Bununla birlikte ileri yaş grubunda görme önemli derecede azalabilir. Bazen görme düzeyleri inflamatuvar bir olaydan şüphelendirecek şekilde hızlıca düşebilir. Yine de görme keskinliğinde azalma yıllar içinde olur. Görme azalmasından başka dikkat çekici semptom yoktur. Refraksiyon genellikle hipermetropik astigmatizma yönündedir.



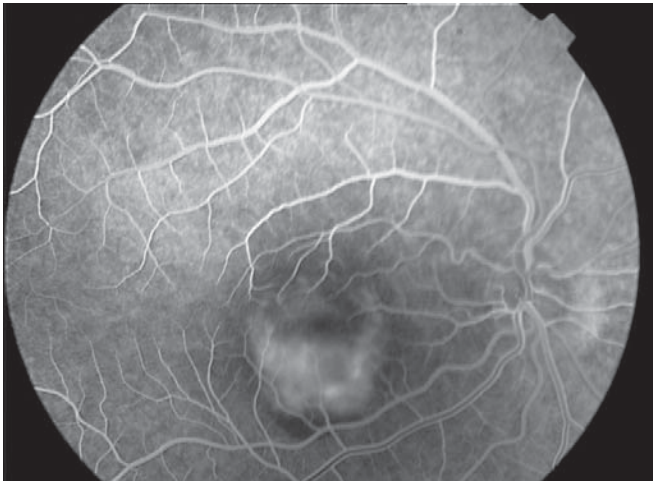


**Resim 13:** Sağ: psödohipopiyon evresinde parçalanmış disk içeriğinin sıvı seviyesi veren bir kiste dönüşümü.

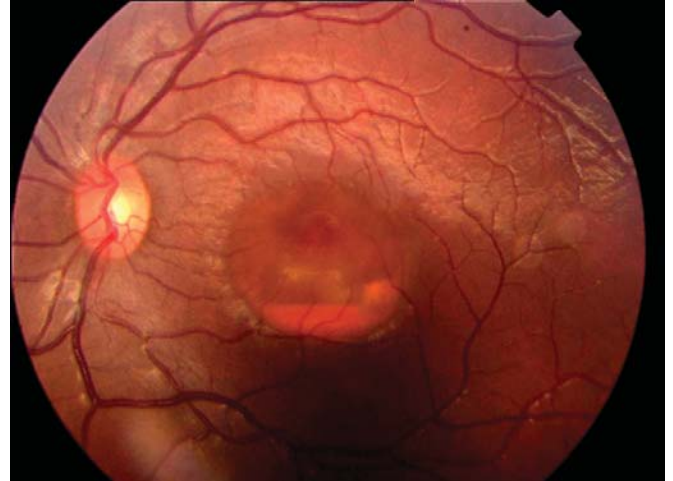
Rutin oftalmoskopik muayenede genellikle tipik vitelliform lezyonlara rastlanır. Gençlerde unilateral olabildiğine karşın genellikle bilateralidir. Klasik vitelliform lezyon yumurta sarısı, bazen portakal renginde, yuvarlak, bir miktar eleve ve etrafı koyu sınırla çevrilidir. Makuladaki diskoid lezyon 0.5-3.0 disk çapında olabilir, retinal damarlar diskin kenarından etkilenmemiş bir şekilde geçerler. Makular lezyon sahanda yumurtaya veya ikiye bölünmüş şeffali konservesine çok benzemektedir. Sıklıkla bu klasik lezyon muayene esnasında görülemez, bazen de hiç oluşmaz. Ara sıra arka kutupta multipl vitelliform lezyonlar gözlenebilir. Bulgular foveada küçük sarı bir noktadan tokso skarına benzeyen büyük bir lezyona kadar değişebilir. Vitelliform evre genellikle 3-15 yaş arası hastalarda görülür.

Vitelliform distrofinin evreleri şöyle sıralanabilir.

1. normal fovea (patolojik EOG)
2. previtelliform evre
3. vitelliform evre
4. çırpılmış yumurta evresi



**Resim 15:** Sağ: psödohipopiyon evresinde altta biriken materyalin neden olduğu hipofloresan alan ve kist içindeki biriken sıvıya karşılık gelen floresan göllenmesine bağlı hiperfloresans.

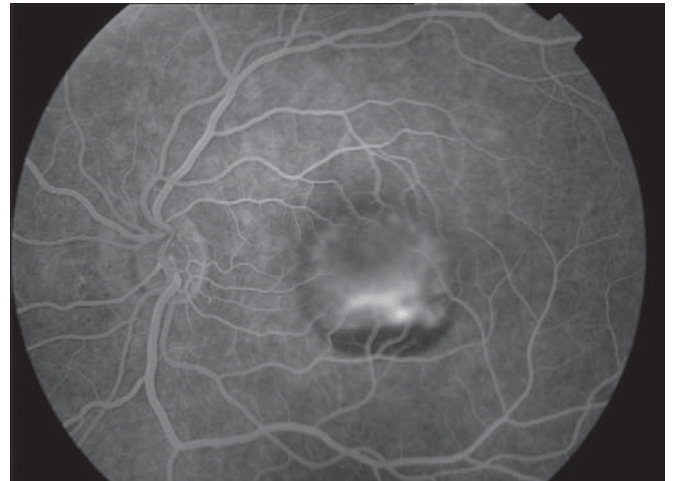


**Resim 14:** Sol: psödohipopiyon evresinde parçalanmış disk içeriğinin sıvı seviyesi veren bir kiste dönüşümü.

5. kist evresi
6. psödohipopiyon evresi
7. korioretinal atrofi evresi

Previtelliform evre foveolada küçük bir sarı noktaya ya da balpeteği görünümünde bir lezyon olarak karşımıza çıkabilir. Birçok kez vitelliform evrede disk tamamen kaybolup yerinde tamamen normal bir makula bırakabilir. Ancak daha sonra yeni bir disk ortaya çıkabilir. Aynı zamanda diskteki sarı renkli materyal parçalanıp çırpılmış yumurta görünümü oluşturabilir. Bu noktada genellikle hastanın görmesinde azalma da başlar. Disk içeriği parçalanabilir ve sıvı seviyesi veren bir kist oluşabilir. Hipopiyona benzerliği nedeniyle bu evreye psödohipopiyon evresi denir. Subretinal neovaskülarizasyon oluşabilir ve görmeyi ciddi oranda düşürür. En sonunda makulada korioretinal alanları bazen de RPE proliferasyonuna bağlı pigmente alanlar görülür (Resim 13,14).

FFA intakt disk evresinde makulada hipofloresans gösterir, sarı renkli materyal koroid floresansının görülmesine engel olur. Disk parçalanınca atrofik pig-



**Resim 16:** Sol: psödohipopiyon evresinde altta biriken materyalin neden olduğu hipofloresan alan ve kist içindeki biriken sıvıya karşılık gelen floresan göllenmesine bağlı hiperfloresans.



ment epitelini gösteren hiperflöresan alanlar görülmeye başlar, en sonunda makulada hiperflöresan bir halka oluşur. Uzun süreli olgularda koriokapillaris kaybolup büyük koroid damarları gözle görünür hale gelebilir (Resim 15,16).

Görme keskinliği başlangıçta normal veya hafifçe azalmıştır. İleri yaşlara kadar çoğu hastada görme keskinliği korunur. Yine de bazı hastalarda (gençlerde bile) parmak sayma düzeyine kadar incek şekilde görme azalması olabilir. Görme azalması nadiren simetrik ve oftalmoskopik bulgularla uyumlu değildir. Vitelliform lezyonda hemoraji, rüptür veya diskte parçalanma görmede ciddi ve ani azalmaya neden olabilir ancak bu hastalarda görme azalması sıklıkla geçicidir.

Görme alanı santralde sensitivite azalması dışında genellikle normaldir. Skotom başlangıçta kırmızı veya yeşil ışıkta oluşur, daha sonra beyaz ışıkta rölatif skotom ortaya çıkar. Ciddi olgularda ise absolü santral skotom ortaya çıkabilir. Birçok makula hastalığında olduğu gibi renkli görme etkilenmiştir. HRR testiyle hafif derecede kırmızı yeşil diskromatopsi görülebilir. Farnsworth-Munsell 100-Hue testi tritan aks gösterir ve cone distrofilerinden (500'ün üstünde) farklı olarak hata sayısı 400'den azdır.

Karanlık adaptasyonu genellikle normaldir. ERG'de skotopik ve fotopik a ve b dalgaları normal amplitüd ve implisit zamanındadır. Osilatuar potansiyeller de normal görünümündedir. EOG bulguları genellikle subnormaldir. Bu bulgu ayırıcı tanı açısından önem taşımaktadır. Taşıyıcılarda da EOG bulguları subnormaldir. Bu nedenle EOG bize taşıyıcıları saptama olanağı sağlar.

Histolojik çalışmalar RPE de atrofiyi göstermektedir. İç retina tabakasındaki duyu hücrelerinde ağır kayıplar gözlenmektedir. Koriokapillaris ve Bruch membranı korunmuştur. Ancak intakt vitelliform diskli bir göze histolojik çalışma yapılamamıştır ve sarı renkli materyalin histokimyasal yapısı araştırılamamıştır. Vitelliform disk RPE hücrelerinin üst yarısına lokalize olmuş gibi gözükmektedir. Membran defektleri veya metabolizma hataları

patolojiden sorumlu olabilir. Fundus flavimakulatusun birçok özelliği vitelliform distrofide de gözükmektedir. FFA ve retina fonksiyon testleri bu iki hastalık arasında benzerlik olduğunu göstermektedir. Fundus flavimakulatusun lezyonlarının RPE nin apeksinde ortaya çıkması nedeniyle vitelliform distrofide de benzer bir patogenez olduğu kabul edilebilir.<sup>3</sup>

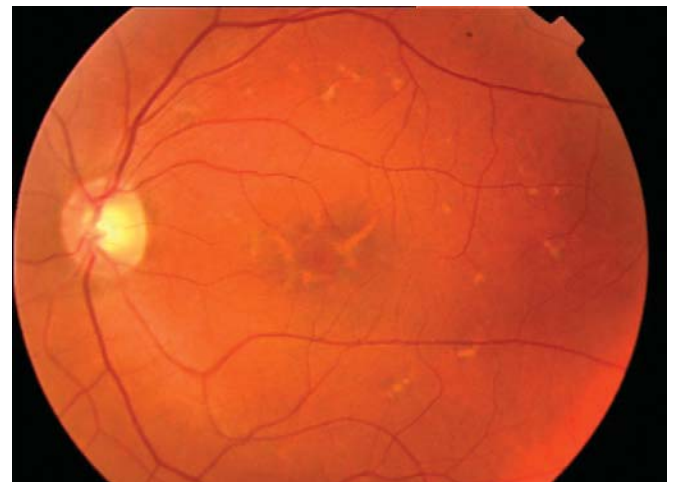
Weingest ve ark.<sup>12</sup> lipofuksinin RPE de, subretinal alandaki makrofaılarda ve koroidde anormal birikimini yayınlamışlardır. Frangieh ve ark.'da<sup>13</sup> RPE nin anormal lipofuksin ve pleomorfik melanolipofuksin granülleri depoladığını, nükleusun apekse yer değiştirerek hücrelerin düzleştiğini göstermişlerdir.

Bu hastalık için genetik danışmanlık önemli bir yer tutmaktadır. Kalıtım paterni düzensiz otozomal dominanttır. Penetrans düşük, ekspresyon ise yüksek değişkenlik gösterir. Kadın ve erkekler eşit olarak etkilenir ve kabaca etkilenmiş kişilerin yada taşıyıcıların çocukları da %50 oranında etkilenir. Sporadik olarak saptanan olguların ebeveynlerine mutlaka EOG yapılmalıdır. Birçok olguda ebeveynlerden biri subnormal EOG bulgularına sahiptir ki bu da onların taşıyıcı olduğunu göstermektedir.

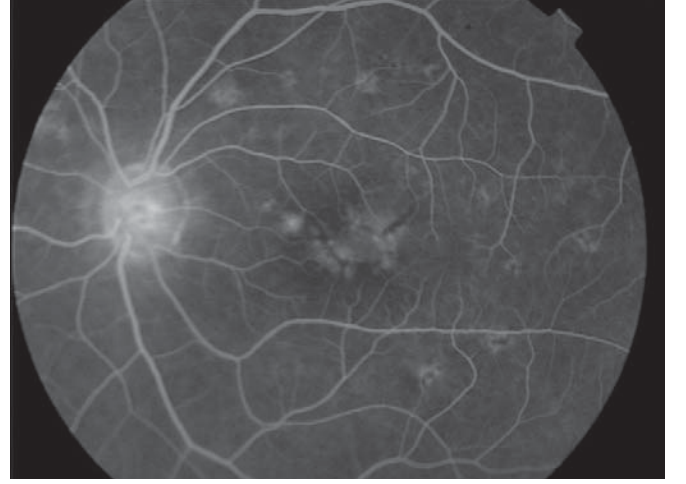
SSKR, RPE nin seröz dekolmanı, toksoplazma korioretiniti, makular kolobom, solar retinopati ve eski foveal hemorajiler ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken konulardır. Juvenil ve senil diskiform makular dejenerasyon genellikle beraberlerindeki koroidal neovasküler membran sayesinde kolayca ayırt edilirler. Multipl vitelliform lezyonlar özellikle küçük olduklarında dominant druzen, fundus flavimakulatus veya sistemik inflamatuvar hastalıklar gibi retinal beneklenmelerle seyreden tabloları hatırlatabilmektedir.

### Fundus flavimakulatus

Fundus flavimakulatus tanımı ise İsviçre'li oftalmolog Franceschetti tarafından<sup>14</sup> 1953 ten beri arka kutupta retinanın derin tabakalarında sınırları belirsiz sarı renkli spotların varlığı şeklindeki fundus görüntüsünü tanımlamak için kullanılmıştır. Bu adlandırma arka kutupta sarımsı bulanık benekler gösteren tüm durumları birlik-



**Resim 17-18:** Aynı hastanın her iki gözünde simetrik sayılabilen hilal, köpekbalığı yüzgeci, balık kuyruğu şeklindeki sarı benekleri.



**Resim 19-20:** Aynı hastanın her iki gözünde makula santralindeki birikintilerin blokajına bağlı hipofloresan çizgilenmelerle birlikte daha periferde oluşan küçük RPE atrofi alanlarında ve bikintilerin komşuğunda hiperfloresans izlenmekte.

te gruplar. Aslında Stargardt hastalığı değişmez şekilde atrofik maküler distrofi ile fundus flavimakulatus bulgularının birlikteliğinden oluşur. Bu nedenle sadece tipik fundus flavimakulatus lezyonlarının görüldüğü (maküler tutulumun olmadığı) veya makülanın geç dönemde tutulduğu formlar fundus flavimakulatus olarak sınıflandırılabilir. Dolayısıyla fundus flavimakulatus farklı görünüm ve bazen farklı retinal fonksiyon seyirleri ile oldukça heterojen bir kategoridir. Kabaca aşağıdaki kategorileri oftalmoskopik bir temelde ayırt edebiliriz.<sup>3</sup>

1- Saf fundus flavimakulatus: Maküler tutulumun olmadığı ya da geç dönemde olduğu ve genellikle yetişkinlerde,

2- Atrofik maküler distrofi ile fundus flavimakulatus (Stargardt hastalığı): genellikle gençlerde.

Hastaların %90'nın dan fazlasında kalıtım şekli otozomal resesiftir. Otozomal dominant kalıtım gösterenlerde, otozomal resesif kalıtım gösterenlere göre hastalık daha şiddetli ve daha polimorfik bir görünüm sergilemektedir.

Fundus flavimakulatus, genellikle subnormal EOG, normal ya da normale yakın ERG ve karanlık adaptasyonu ile karakterize oldukça farklı bir retinal fonksiyonel paterne sahiptir. Ancak bazen bu beneklerin görüldüğü bazı hastalar şiddetli cone disfonksiyonu gösterebilir. Üstelik cone distrofili bu hastalarda bazen perifoveal alanda az miktarda küçük sarımsı beneklerin bulunması şaşırtıcıdır. Klasik retinitis pigmentosa hastalarında tipik fundus flavimakulatus beneklerinin bulunduğu da belirlenmiştir. Bu nedenle tipik fundus flavimakulatus ve baskın cone tutulumunun olduğu fundus flavimakulatus en iyi şekilde fonksiyonel testlerle birbirinden ayrılabilir.

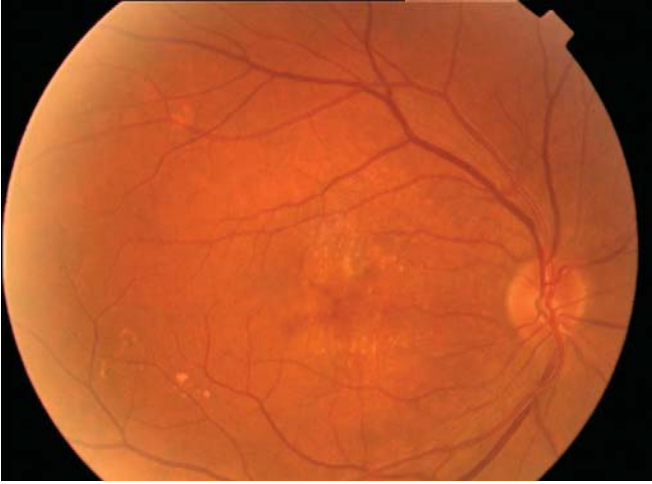
Fundus flavimakulatus çok erken yaşlarda atrofik maküler distrofi birlikteliğinde bulunabilir. Maküler distrofinin görülmediği tipler de çoğunlukla yetişkin çağda görülür. Maküler etkilenmenin olmadığı saf fundus flavimakulatus hastalarında görme keskinliği normal olabilir. Stargardt hastalığında olduğu gibi maküla etkilendiğinde

görme yavaş yavaş 0.1 veya parmak sayma düzeylerine düşer. Benekler diğer açılardan normal olan makülayı etkilediğinde görme keskinliği 0.1-tam arasında olabilir. Diğer tüm retinal hastalıklardaki gibi bu hastalıkta da görme keskinliği maküla etkileniminin derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Oftalmoskopik olarak her iki gözde arka kutup, hemen hemen simetrik tutulumla retinal damarların altında sarımsı spotlardan oluşan bir fundus görünümünü gösterir. Benekler sıklıkla belirsiz sınırlı, hilal, köpekbalığı yüzgeci, balık kuyruğu ve balık benzeri şekildedir, ancak lineer ve sirküler formlar da mevcut olabilir. Genellikle birleştiği görülen bu benekler ekvatorun her zaman arkasındadır ve ekvator periferinde hiçbir zaman görülmezler (Resim 17,18). Sıklıkla foveayı saran çelenk şeklinde bir yapı oluştururlar. Takipte eski benekler kaybolabilir ve yenileri ortaya çıkabilir. İleri olgularda benekler daha az dikkat çekici hale gelir, özellikle ekvatora yakın alanlarda daha parlak halo benzeri alanlarla çevrili pigment noktaları şeklinde pigmentasyon oluşur. Benekler sıklıkla retina pigment epitelinin retiküler distrofisine benzer şekilde retiküler bir paternde dizilim gösterirler.

FFA ile normal oftalmoskopik muayeneye göre pigment epitelinde daha fazla defekt görülür ve birçoğunun birleşme eğiliminde olduğu kanıtlanır. Yeni başlangıçlı benekler muhtemelen pigment epitel hücreleri hala canlı olduğu ve yüzeylerinde sarımsı madde içerdikleri için hiperfloresans göstermezler. Diğer taraftan beneklerin görülmediği alanlar pigment epitel atrofisine bağlı olarak hiperfloresans gösterir. Floresansın sızıntısı ise görülmez (Resim 19-20).

Görme alanı genellikle normaldir. Maküla etkilendiğinde ise relatif, hatta absölu santral skotom görülebilir. Diğer makula hastalıklarında olduğu gibi renkli görme de etkilenmiştir. Bu durum HRR testi ile hafif kırmızı-yeşil diskromatopsi ve anomaloskopta normalden fazla kırmızı gerektiren, normalden geniş Rayleigh denklemi şeklindedir. Farnsworth-Munsell 100-Hue testi temelinde bir tritan

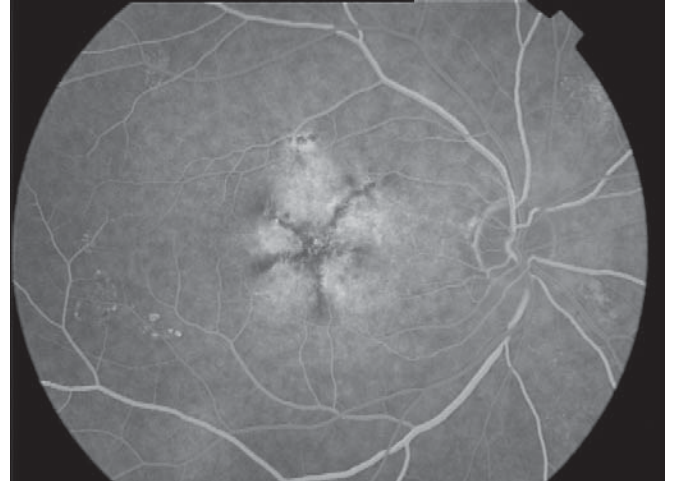


**Resim 21:** Makula santralinde yıldız görünümünde pigment birikimi.

eksen gösterir ve hata skoru 400'den azdır. Genellikle şiddetli bir akromatopside olabilir. Fonksiyonel değerlendirmede predominant cone etkilenimi gösteren fundus flavimakulatus hastalarının ayrı bir grup oluşturduğu ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda HRR testi kırmızı-yeşil ve mavi-sarı tabakaların her ikisinde de oldukça şiddetli hatalar gösterir ancak Farnsworth-Munsell 100-Hue testi ise hata dağılımının genellikle deutan ekseninde olduğu bir çok hata verir (500 hatta 600'ün üzerinde).

Karanlık adaptasyonu genellikle normal ya da hafifçe bozulmuştur. Normal cone ve rod eşliğinde gecikmiş bir karanlık adaptasyonu sıklıkla bulunur. Bir çok hastada ERG normal yada hafif derecede anormaldir. Latans-ta gecikme, ancak diğer açılardan normal maksimum b-dalga amplitüdü bu durum için tipiktir. Bu bakımdan fundus flavimakulatus, ERG nin sıklıkla kaydedilemediği diffüz tapetoretinal distrofilardan açıkça farklılık gösterir. Cone disfonksiyonu olan bazı hastalarda skotopik ERG normal ya da normale yakın olsa da fotopik ERG ciddi oranda etkilenmiş görülür. EOG hemen hemen tüm hastalarda subnormal değerlerdedir. Retina pigment epitelinde yaygın fonksiyon bozukluğuna işaret eden EOG, tüm retinal fonksiyon testleri içinde en fazla etkilenen testtir.

Benekli retinanın görüldüğü druzen, fundus albipunctatus, multiple vitelliform lezyonlar gibi durumlarla ayırıcı tanı yapmak gerekmektedir. Eğer beneklerden etkilenmemiş dövülmüş-bakır görünümünde bir maküla varsa Stargardt hastalığı veya atrofik makülopati-fundus flavimakulatus birlikteliği olabilir. Fundusun, psödoksantomada elastikumdaki portakal rengi görünümü de fundus flavimakulatustan farklıdır. Bazen dissemine korioretinitis ve retinitis pigmentosada da sarımsı-beyaz benekler görülebilir. Genelde her ne kadar ayırıcı tanı çok zor olmasa da, her zaman sınıflaması zor ya da imkansız sporadik olgular kalacaktır.



**Resim 22:** Resim 21'deki olgunun FFA'sında siyah, pigmente, yıldız-kelebek şekilli yapıda hiperflöresans, floresans göstermeyen pigmente yapıyı çevrelemekte

### Foveanın patern şekilli pigmenter distrofisi

İlk olarak 1970'de makularında siyah, pigmentli, kelebek şekilli yapılar olan dört kardeş ve bunlardan birinin oğlunda tarif edilmiştir. Hastalarda görme keskinliği azalabilmektedir. Ayrıca metamorfopsi de olabilmektedir. Ancak, bu bulguların varlığında bile normal görme keskinliği görülebildiğinden, hastaların çoğu rutin oftalmoskopik muayene sırasında teşhis edilmektedir.

Oftalmoskopide merkezi retinanın derin tabakalarında, polimorfoz olabilen ancak birçok olguda kelebek şekilli, simetrik, bilateral pigmentasyon görülmektedir. Binoküler slit-ışık muayenesi, pigmente depozitlerin retina pigment epitelinin içinde veya yanında lokalize olduğunu ortaya koymaktadır. Retinal damarlar kesintiye uğramaksızın pigmentli alan üzerinden yoluna devam etmektedir. Pigmentasyonların, perifoveal alandan merkeze göç eden, sıkı paketlenmiş pigment granüllerinden oluştuğu düşünülmektedir. Pigment depozitleri, pigment epiteline komşu anterior ve posterior tabakaları tutma eğilimindedir (Resim 21).

Foveolar ve foveal yüzeysel retina tabakalarının normal olduğu bilinmektedir. Optik disk, retinal damarlar ve koroid de normaldir. Başlangıçta değerlendirilen beş hastanın ikisinde, kemik korpuskülü şeklinde, druzen benzeri periferik değişiklikler saptanmış. Hastalık çok yaş ilerleme göstermektedir. Bazı ailelerde hastalarda, Best's vitelliform maküler distrofiyi andıran lezyonlar bulunabilir. Bu nadir görülen soylarda, patern ve vitelliform distrofi arasında keskin ayırım yapmak güç olabilmektedir.

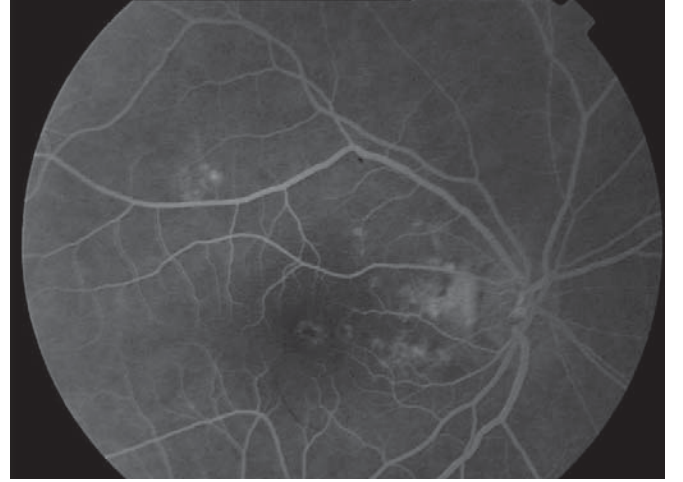
FFA'da siyah, pigmente, kelebek şekilli yapılar göze çarpmaktadır. Bazan hiperflöresans, floresans göstermeyen pigmente yapıyı çevrelemektedir. Bu bulgular, pigment epiteli içindeki pigmente, kelebek şekilli yapıların lokalizasyonuna işaret etmektedir (Resim 22).

Görme keskinliği, aslında normaldir veya hafif azalmıştır. Bu zamana kadara kaydedilen en düşük görme





**Resim 23:** Fovea bölgesinde ve nazalinde RPE'nde başlangıç evre ağsı gelişim.



**Resim 24:** Resim 23'teki olgunun FFA'sında retikulum ağsı için hiperflöresans görülmekte, pigmente bölgelerde ise flöresin tutulumu izlenmemektedir.

düzeyi 0.8'dir. Ancak, ileri yaşlarda çok ciddi görme kaybı gelişebilir. Santral duyarlılıkta çok az azalma dışında, görme alanı normaldir. Renkli görme de normal olup diğer hafif dereceli makular dejenerasyonlarda olduğu gibi çok minimal etkilenebilir.

Hastaların karanlık uyumu normaldir. ERG de normal bulgular göstermektedir. Bozulmuş EOG bulguları, hemen hemen kesin bir şekilde pigment epitelde diffüz bozulmayı göstermektedir.

Yapılan çalışmalar kesin olmakla birlikte genetik geçişin otozomal dominant olabileceğini göstermektedir. Vitelliform distrofide olduğu gibi, irregüler geçiş paterni de olabilmektedir.

Diğer pigment distrofilere ve maküler distrofilerin, patern distrofi ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bundan başka, rubella retinopatisi, fundus pulverulentus, pigmente paravenöz korioretinal dejenerasyon, ilaç etkili dejenerasyonlar, primer ve sekonder pigment retinopatisi, ve anjioid streaks de sıklıkla kelebek şekilli pigment distrofisi ile benzerlik gösteren klinik durumlar arasındadır. Ancak genelde, kelebek şekilli pigment distrofisinin spesifik değişikliklerinden dolayı ayırıcı tanıyı yapmak zor değildir. Diğer taraftan Steinert-Curschmann'nın myotonik distrofisindeki maküler patern bu durumun dışındadır.<sup>15</sup> Bu hastalardaki maküler değişiklikler tamamıyla patern distrofiye benzemektedir.

### **Retinal pigment epitelinin retiküler distrofisi (Sjörger hastalığı)**

Son derece nadir görülen, retina pigment epitelinin kendine özgü retiküler değişikliği ilk kez H. Sjörger<sup>16</sup> tarafından İsveçli ailenin beş çocuğunda tarif edilmiştir.

Hastalarda genellikle görme keskinliği etkilenmemekte, veya ileri evrelerde minimal derecede azalabilmektedir. Rutin oftalmoskopik muayene, spesifik şikayeti olmayan hastalardaki bu göze çarpan anormalliği ortaya çıkarabilmektedir. Başlangıç evrelerinde oftalmoskopide fovea bölgesinde pigment granül akümüasyonu

izlenir (Resim 23). Santral akümüasyonun çevresinde giderek artan ağsı bir yapı oluşmakta ve periferde doğru genişlemektedir. Çok ileri olgularda bu ağsı yapının şekli irregüler bir hal alır ve görünümü beyazlaşır. İleri evrelerde pigment giderek azalır veya kaybolur. Foveadaki siyah pigmentli nokta erafındaki ağsı yapının büyüklüğü bir disk çapından küçük ve irregüler şekillidir. nöroepitel altında ve çok muhtemelen pigment epitel içinde birikmektedir. Retikulum, makuladan tüm yönlerde doğru dört-beş disk çapı büyüklüğünde yayılmaktadır. Midperifer ve perifer etkilenmemektedir. Retikulum, olasılıkla infant döneminde görülmekte veya tamamıyla 15 yaş civarında gelişmektedir. Yaşlı insanlarda pigmentasyon ve başlangıçtaki karakteristikler kaybolabilir.

FFA'da koroidin flöresin ile dolduğunda ağsı yapı göze çarpmaktadır. Retikulum ağsı içinde hiperflöresans görülmekte, pigment bölgesinde ise flöresin tutulumu izlenmemektedir (Resim 24).

Hastaların görme alanları, renkli görmeleri ve karanlık adaptasyonları normaldir. ERG bulguları da normal özellikler göstermektedir. EOG, normalin alt sınırında değerler verebilir. Muhtemelen, bu patolojinin otozomal resesif kalıtım şekli vardır.

Ayırıcı tanıda yaşa bağlı makula dejenerasyonları da akla gelmelidir. Retinanın midperiferinde ve çok periferinde retiküler pigment değişiklikleri sıklıkla mevcuttur. Druzeni olan hastalarda da genellikle böyledir. Fundus flavimakülatus, damarsız çizgilenmeler ve dominant druzeni olan hastalarda da retiküler desenler görülebilir.

### **Dominant Kistoid Maküler Distrofi**

Bu distrofide, en sonunda makulada atrofiye ve bazen de perisantral pigment birikimine yol açan erken başlangıçlı kistoid maküla ödemi vardır. Genç hastalarda bir miktar azalmış görme keskinliği ve hasta ebeveynlerde çok daha düşük görme keskinliği dikkati çeker. Yaşla birlikte görme keskinliğinde aşamalı azalma olur. Genç hastalarda makülalar kistoid maküla ödeminin tipik gö-

rünümüne sahiptir. Daha sonra, maküler atrofi gelişir, damarlar ve disk normal kalır. Retinanın midperiferinde ve çok periferinde pigment değişiklikleri olabilir

FFA'da genç hastalarda sızdıran perimaküler kılcıl damarların karakteristik özellikleri görülür. Daha sonra, defektif retina pigment epiteline bağlı hiperflöresans izlenebilir.

ERG genellikle normaldir, ancak EOG çoğu olguda subnormal olma eğilimindedir. EOG yaş ilerledikçe daha da bozulma eğilimindedir. Renkli görmede hem mavi-sarı hem de kırmızı-yeşil defektleri görülür.

X'e bağlı juvenil retinoskizis, kistoid maküla ödemi olan dominant geçişli retinitis pigmentosa ve retinitis pigmentosanın yanında nadir görülen hafif seyirli epimaküler fibrozis veya sefalon makülopatiden de ayırt etmek gerekebilir. Postoperatif komplikasyona bağlı kistoid maküla ödemi, üveit, diyabet, ven tıkanıklığından ayırımı kolaylıkla yapılabilir. İdiopatik parafoveal telenjektazi ayırt edilmesi gereken başka bir patolojidir.

#### Benign Ksantrik Anuler Maküler Distrofi

Bull's eye makulopati görünümü olmasına rağmen görmenin iyi olduğu klinik tablo için bu terim kullanılmaktadır. Otozomal dominant geçiş paterni gösterilmekle birlikte bundan farklı geçiş şekilleri de bildirilmiştir.

Hastaların çoğunun görmesi iyidir. Bir kısmında görmede hafif bir azalma olabilir. İleri evrelerde renkli görme etkilenebilir, gece görüşünde zorluklar yaşanabilir ve fotofobi ortaya çıkabilir. Olguların çoğunda semptom yoktur ve oftalmoskopik muayenelerde tesbit edilirler.

Oftalmoskopide fokal RPE beneklenmelerinden Bull's eye görünümüne kadar farklı fundus yapıları saptanabilir. Depigmente halkanın etrafında çok sayıda druzen yerleşim gösterebilir. Periferik retinada çok hafif granuler pigmenter değişiklikler, pigment spekülleleri, paravenöz pigment kümelenmeleri olabilir. Optik diskte bal mumu solukluğu, arteriyollerde attenuasyon ve peripapiller atrofi dikkati çekebilir.<sup>10</sup>

FFA'da Bull's eye makulopatide olduğu gibi santraldeki hipoflöresan noktayı sirküferensiyel tarzda

çevreleyen bir hiperflöresans, RPE beneklenmesine bağlı irregüler flöresans örülebilir. Görme alanı normal olabileceği gibi küçük bir santral adacağı çevreleyen sensitivite azalması da saptanabilir.

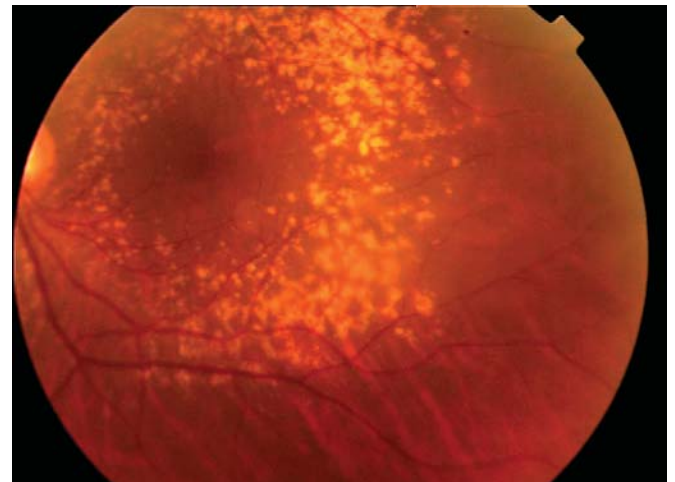
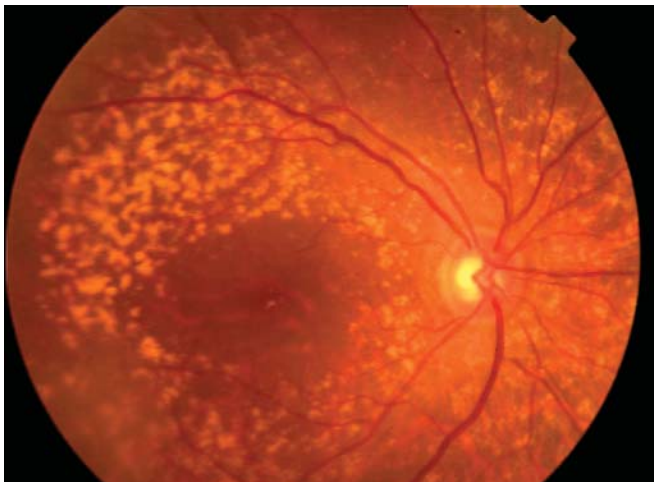
Renkli görme orta derecede etkilenebilir. İlerleyen yıllarda akkiz mavi-yeşil görme bozuklukları gelişebilir.

Karanlık adaptasyonları normaldir. EOG ölçümleri de genellikle normal olan hastaların ERG'leri normal-kayıt alınamaz aralıkta bulunabilir.<sup>11</sup>

#### Dominant Druzen

Dominant druzen Bruch membranının vitreus tarafında bulunur. Bunlar RPE tarafından sekrete edilir. Herediter druzeni dejeneratif druzenden ayırdetmek sıklıkla mümkündür. Başlangıçta hiç birinde semptom yoktur ve görme keskinliği normaldir. Druzen rutin oftalmoskopik muayene sırasında saptanır. Görme keskinliğinde azalma, metamorfopsi sıklıkla karşılaşılan diğer şikayetlerdir. Sıklıkla 20-30 yaşlarında rastlanmakla birlikte daha erken yaşlarda da görülebilir. Arka kutupta derin retinal katlarda yerleşimli birkaç sayıda kahverengi-sarı renkte görünümüne sahiptir. Orta yaşlarda arka kutup çok sayıda yuvarlak, belirgin sınırlı beyaz renkte mozaik paternde yerleşen noktalar ile kaplanır. Sıklıkla iki gözde dikkat çekici şekilde bir simetri gözlenir. Genellikle foveaya yakın olanlar daha büyük izlenir. Dominant druzende bu benekler yuvarlak, beyaz ve fundus flavimakulatusa göre daha belirgin sınırlara sahiptir. İleri dönemlerde bu benekler özellikle santralde konfluen bir hal alır ve retina atrofik bir pigment epiteli görünümü kazanır. Daha sonra pigmentasyon meydana gelir ve koriokapillaris atrofisi ile geniş koroid damarların görünür hal alması izlenir. Nadiren druzen atrofik bir alan bırakarak kaybolabilir. Genellikle bu druzenler optik disk nazaline uzanım gösterirler. Optik disk, damarlar ve retina periferi normal izlenir. İleri dönemde optik disk etrafında oval şekilli beyaz plaklar bu distrofi için karakteristik bulgudur (Resim 25,26).

FFA'da arteriyel fazda çok sayıda yuvarlak iyi seçilen sınırları lezyon ile uyumlu floresan spotlar gözlenir. FFA



Resim 25-26: Her iki gözde simetrik yerleşimli, optik sinir nazaline de yayılım dominant druzen olgusu.

sıklıkla oftalmoskopide izlenmeyen atrofik pigment epitel alanlarını açığa çıkarır. Bazen druzenler özellikle geniş olanlar hiperflöresans göstermezler. Bu muhtemelen geniş kitle teşkil eden hyalen birikiminin koroidal floresansı bloke etmesinden kaynaklanmaktadır. Halbuki küçük druzenler genellikle koroidal floresansı geçirir. Optik disk, damarlar ve retina periferi normal izlenir. Görme alanında ileri olgularda santral skotom gelişir.

Karanlık adaptasyon sıklıkla normaldir. İlerlemiş olgularda normal kon ve rod eşliğine rağmen gecikme izlenebilir. ERG sıklıkla normaldir. İlerlemiş olgularda b dalgasında maksimum cevaba ulaşmada gecikme izlenebilir.

EOG de başlangıçta normaldir. Retinal tutulumun derecesine bağlı olarak ileri dönemde subnormal EOG saptanabilir ancak fundus flavimakulatusa göre daha az etkilenir. Pigment epitelin diğer primer distrofilerinde (fundus flavimakulatus, vitelliform distrofi) normal ERG ve karanlık adaptasyon ile birlikte patolojik EOG bulguları mevcuttur.

Histolojik çalışmalar hyalen birikiminin pigment epitelinde olduğunu göstermektedir. Bu hyalen cisimler, Bruch membran iç katı ile ilişkilidir. Bruch membran elastik katındaki devamsızlıklar iç koroidal alana doğru druzenin birikimine izin verir. Başlangıç evrede koroid ve nöroepitel normaldir, fakat ileri dönemde bu yapılar belirgin atrofi gösterir. Histokimyasal çalışmalarla bu yapının karbonhidrat protein ve az miktarda nükleoproteinden oluştuğu gösterilmiştir. Druzen oluşumuna, kontrolsüz lizozomal enzim aktivitesi nedeniyle retina pigment hücreli lizisinin neden olduğu kabul edilmektedir.

Hereditör geçiş farklı ekspresyonlarla olan otozomal dominant şekildedir. Otozomal dominant geçişi gösteren faktörler hastaların ebeveynlerinin her zaman etkilenmiş olması, hastalık sahibi ailelerin üç kuşakta da yeralması, hasta erkek ve kadın sayısının çok farklı olmasıdır.

Dejeneratif druzen ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken durumdur. Dejeneratif druzen sıklıkla senil diskiform maküler dejenerasyon bulunan kişilerin diğer gözlerinde izlenir. Diğer benekli retina sendromları da ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.

## BRUCH MEMBRANI HASTALIKLARI

### Psödoenflamatuar maküler distrofi (Sorsby)

Sorsby ve ark.,<sup>17</sup> 1949'da gözün arka kutbunda inflamatuvar bir patolojiyi andıran fundus değişiklikleri olan beş soyağacı bildirmişlerdir. Bu hastalarda, simetrik ve bilateral fundus değişiklikleri ile birlikte akut görme kaybı tanımlanmıştır. Ayrıca, lezyonlar yine otozomal dominant geçiş gösteren santral areolar koroidal distrofide görülenlere çok benzeyebilmektedir

Hastalık yaklaşık 40 yaşında ortaya çıkmaktadır ve görme keskinliği birkaç ay içinde çok düşük seviyelere düşmektedir. Oftalmoskopideki ilk değişiklikler, her iki

gözde santral retinada ödem, hemorajiler ve eksudalardır. Takiben, değişken oranda pigment proliferasyonunun eşlik ettiği skatrizasyon gelişir. Bir süre sonra, pigment epitelinin belirgin atrofisi gelişir ve koroidal damarlar açığa çıkar. Hastalığın yıllar içindeki seyri içinde patoloji perifere yayılır ve diffüz koroidal atrofiden ayrımı güç hale gelir ve sonunda neredeyse tam körlük gelişir.

FFA bulguları büyük ölçüde distrofinin evresine bağlıdır. Ödem var ise, anjiyografide sızıntı olacaktır. Hastalığın daha geç evrelerinde, koriokapillaris atrofisi ve büyük koroidal damarların bir kısmı görülecektir. Pigment epitelinde yaygın defektler ve pigmentasyonlar görülebilir.

Görme alanında santral bir skotom kısa bir süre içinde oluşur. Skotomun büyüklüğü ve yoğunluğu ilerleyici biçimde santral görme alanının büyük bir kısmı tutulacak şekilde artar. Tüm diğer makula hastalıklarında olduğu gibi, renkli görme de etkilenir. Karanlık adaptasyonu genellikle etkilenmemiştir ancak ileri evrelerde hafif gecikme görülebilir. ERG başlangıçta normaldir, ancak ileri evrelerde retinanın büyük bir kısmının tutulumu ile subnormal hale gelir..

Histopatolojik bulgular, Sorsby'nin psödoenflamatuar distrofinde temel patolojinin Bruch membranının primer distrofik değişimi olduğunu ve takiben koriokapillaristen köken alan ve Bruch membranındaki çatlaklardan geçen subretinal hemorajilerin ve eksudaların organize olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, Bruch membranının elastik dokusunun etkilenmesine yol açan fizyokimyasal değişiklikler halen belirsizdir ve bu tutulumun koroid veya koriokapillarisin değişimi sonucunda gelişme olasılığı da mevcuttur. Distrofinin erken evrelerinde yapılacak histolojik incelemeler bu problemin çözümünü sağlayabilir.

Şu an için psödoenflamatuar distrofinin Bruch membranındaki genetik olarak belirlenmiş defektlere bağlı olduğunu, dolayısıyla bu patolojinin histopatolojik olarak damarsı çizgilenmeler ve diskiform maküler dejenerasyon ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir.

Bu patolojinin geçiş şekli muhtemelen her zaman otozomal dominanttır.

Sorsby'nin psödoenflamatuar distrofinin ayırıcı tanısı santral retinanın ve koroidin diğer distrofilerini kapsar, ancak bunların hiçbiri Sorsby'nin tarif ettiği patolojiye önemli benzerlik göstermemektedir. Foveanın vitelliform distrofisi eksüdatif değişiklikler gösterebilir ve dolayısıyla ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Ödem, hemorajiler, eksudalar, druzen, kaba pigment değişiklikleri ve sonradan ortaya çıkan yaygın korioretinal atrofi, en çok damarsı çizgilenmeler ve diskiform maküler dejenerasyonun komplikasyonlarına benzerlik gösterir. Koroiditis disseminata da benzer özellikler gösterebilir. Ancak, bu tarif edilen patolojilere damarsı çizgilenmeler eşlik etmez, ayrıca diskiform maküler dejenerasyonda tutulum genellikle retina merkezi ile sınırlıdır ve retina midperiferi tutulmaz. Ayrıca, diskiform maküler dejenerasyon 55 yaşın altındaki hastalarda nadiren gelişir ve otozomal



dominant geçişi yoktur. Koroiditis disseminatada, enfeksiyöz bir neden genellikle bulunur ve kalıtsal faktörler hiç yer almaz.

Son evrelerde gelişen yaygın koroidal atrofinin, koroidal atrofinin diğer şekillerinden, koroideremiden, girat atrofiden veya yüksek miyopi ile ilişkili korioretinal atrofiden ayırt edilmesi gerekebilir.

Ancak, bütün bu ayırıcı tanısız özelliklere rağmen, Sorsby'nin psödoenfamatuvar distrofinin daha kesin ve tam tanımlanabilmesi için daha kesin özelliklerinin bilinmesi gerekmektedir. Özellikle, bu distrofi ile yine otozomal dominant geçebilen santral areolar koroidal distrofinin ayrımı her zaman kesin değildir.

### Damarlı Çizgilenmeler (Angioid streaks)

Damarlı çizgilenmeler pek çok farklı patolojide bulunur. Bunların arasında psödoksantoma elastikum (Grönblad-Strandberg sendromu), osteitis deformans (Paget hastalığı), orak hücreli anemi, cildin senil elastozu, hipertansif kardiyovasküler bozukluklar ve nadiren fibrodisplazi hiperelastika (Ehlers-Danlos sendromu) yer alır. Damarlı çizgilenmelerin en sık nedeni, çizgilenmelerin genç erişkinlerde bile görülebildiği psödoksantoma elastikumdur. Paget hastalığında çizgilenmeler geç bulgudur, orak hücreli anemide tanı muhtemelen damarlı çizgilenmeler fark edilmeden konmuştur. Damarlı çizgilenmeler ile birlikte senil elastoz nadir kabul edilmektedir. Damarlı çizgilenmelerin varlığının en önemli komplikasyonu diskiform tipte maküla dejenerasyonuna yol açabilmesidir. Gözün arka kutbunda Bruch membranından sıvı sızıntısı gelişirse, görme keskinliği kaybı ve metamorfopsi ile hastalar başvurmaktadır.

Oftalmoskopide Damarlı çizgilenmeler optik diski çevreleyen ve buradan radyal uzanan grimsi veya koyu kırmızımı çizgiler şeklinde görülür (Resim 27). Retinal damarlardan daha derin yerleşimli ve çatlak hattı görünümüne sahiptirler. Psödoksantoma elastikum olan hastalarda, fundusun karakteristik benekli görünümü sıklıkla izlenir. Bu fundus görünümü makülanın temporalindeki

alanda en belirgindir ve damarlı çizgilenmelerin veya diskiform maküler dejenerasyonun ortaya çıkmasından önce gelişebilir. Damarlı çizgilenmeler sıklıkla ikinci veya üçüncü dekatta gelişirler. Yaygın hemoraji olabilir, ancak bu kendiliğinden emilebilir. Sonunda, sıklıkla diskiform dejenerasyon ve hipertrofik skar gelişir. Damarlı çizgilenmeler olan hastalarda optik disk druzeni de sıklıkla görülür. FFA'da arteriyel fazda, çizgilenmelerin çoğunda hiperflöresans vardır ve bu parlaklığa geç dönemde de devam eder. Bu bulgular, hiperflöresan damarlı çizgilenmeler alanında pigment epitelinin atrofik olduğunu gösterir. Bununla birlikte hipoflöresans gösteren çatlaklar da olabilir (Resim 28).

Görme alanı normaldir. Sızan sıvıya bağlı olarak maküla hasara uğradığında santral duyarlılık azalır. Renkli görme sadece görme kaybı gelişirse bozulur.

Karanlık adaptasyonu, ERG, EOG normaldir.

Histopatolojik olarak damarlı çizgilenmeler muhtemelen Bruch membranındaki görülebilir çatlakları temsil eder. İki mekanizma öne sürülmüştür:

1- Bruch membranı liflerindeki primer bozukluk ve

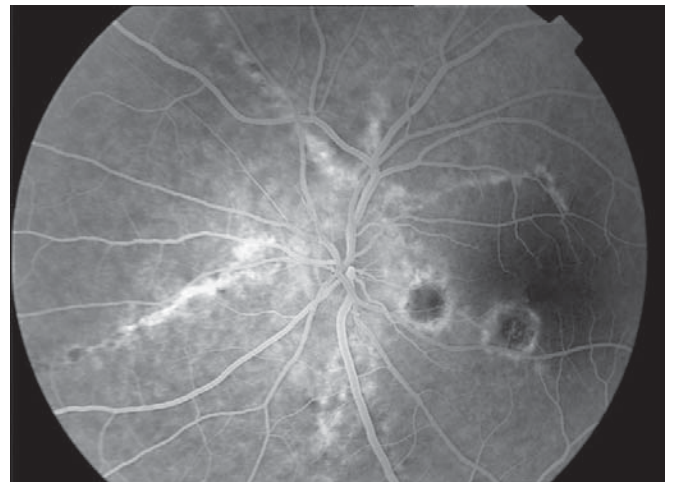
2- artmış metal tuzu miktarı veya patolojik birikime eğilim, membranların sekonder kırılabilirliğine yol açmaktadır. Tüm diğer distrofilere olduğu gibi, psödoksantoma elastikum ve damarlı çizgilenmelerin temel biyokimyasal değişiklikleri henüz saptanmamıştır.

Kalıtım şekli altta yatan patolojiye bağlıdır. Bazı yazarlar otozomal dominant tipin olabileceğini ileri sürse de, psödoksantoma elastikum otozomal resesiftir. Orak hücreli anemi, Paget hastalığı ve Ehlers-Danlos sendromu ise otozomal dominanttır.

Genellikle ayırıcı tanıda herhangi bir zorluk yoktur. Diskiform maküler dejenerasyonun, gerek juvenil gerek senil olsun, bazen ayırt edilmesi gerekir. Yüksek miyopideki psödoanjioid çizgilenmeler de gerçek damarlı çizgilenmelere biraz benzeyebilir. Retiküler distrofideki, retina pigment epitelinin pigment çizgileri kesinlikle farklıdır, ancak ilk bakışta yanlışlıkla benzetilebilir.



**Resim 27:** Optik sinirden başlayarak arka kutba radyal tarzda uzanan damarlı çizgilenmeler.



**Resim 28:** Resim 27'deki olgunun FFA'sında damarlı çizgilenmelerde hiperflöresans izlenmektedir.



**Resim 29:** Yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgusunda makulada sert druzen, benekler şeklinde RPE atrofisi.

### Yaşa bağlı makula distrofileri

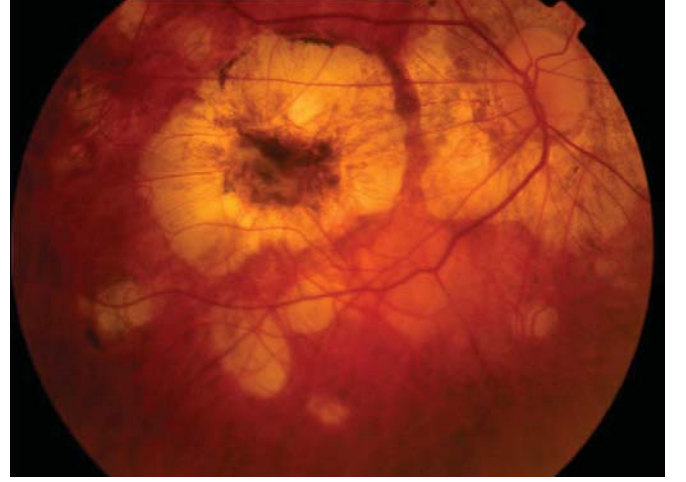
Hereditör geçişli yaşa bağlı makula dejenerasyonunun olduğu da gözükmemektedir. Behr ve Waardenburg bunu ilk tanımlayan araştırmacılarıdır.

Ebeveynler yaşamadığı ve çocuklar maküler değişiklikler için çok genç olduğundan gerçek yaşa bağlı maküler distrofilerin birden fazla nesilde görülüp görülmediğini tespit etmek güçtür. Maküler distrofilerin bazıları oldukça ileri yaşlarda görülebildiğinden yaşa bağlı hereditör maküler distrofi olmaları muhtemeldir. Yaşa bağlı dejenerasyonu klinik, histopatolojik veya genetik bir hadise değil, gerçek hereditör hastalıkların son aşaması ve retinal elemanların sekonder dejenerasyonudur. Bu sekonder dejenerasyonlar, interkapiller bağ dokunun yaygın ve belirgin kalınlaşması ve Bruch membran hasarından oluşmaktadır (Resim 29). Bu sekonder dejenerasyonların hiçbirinde genetik etkiler tamamen yadsınamaz.

### Yüksek miyopi

Yüksek miyopide sıklıkla kalıtsal faktörlerin rolü vardır. Otozomal dominant geçişin belirlendiği aileler yanında otozomal resesif kalıtımın kesin olarak gösterildiği aileler de mevcuttur. Yüksek miyopi ileri derecede maküler değişikliklere yol açabilmektedir. Bruch membranı bozulduğunda foveadaki maküler hemorajilere bağlı olarak ani görme kaybı meydana gelebileceği gibi (Fuchs lekesi) Bruch membranı çatlaklarına bağlı olarak yavaş görme kaybı ve matamorfopsi de ortaya çıkabilir. Sonuçta yoğun korioretinal atrofiye bağlı ağır görme kaybı meydana gelir. Diğer bir görme kaybı nedeni de makulada gelişen koroid neovasküler membranlardır.

Başlangıçta miyopik kresent dışında belirgin oftalmoskopik bulgu yoktur. Genellikle açık renkli bir fundus koroidal damarları görünür hale getirir. Peripapiller korioretinal atrofi erken meydana gelir ve makulada pigment değişiklikleri görülebilir. Daha sonra, Bruch membranı çatlaklarına bağlı yalancı anjioid streaks (lacquer çatlakları) (Resim 30) ortaya çıkar ve maküler hemorajiye neden olabilir (Fuchs lekesi) ve gözün arka kutbunda geniş korioretinal atrofi alanları bulunur. FFA bulguları oftalmoskopik bulgulara göre değişiklik gösterir. Yalancı anjioid streaks bölgelerinde pigment epitel atrofisine



**Resim 30:** Dejeneratif myopili olguda peripapiller korioretinal atrofi, makulada pigment değişiklikleri ve korioretinal atrofi.

bağlı olarak çoğunlukla hiperfloresans görülür. Lacquer çatlakları bölgelerinde, özellikle de Fuchs lekesi varsa flöresin sızıntısı olabilir. Korioretinal atrofi alanlarında bazen hemen hemen hiç flöresans görülmez, çünkü pigment epiteli, koriokapillaris ve koroidal damarlanmanın çoğunluğu kaybolmuştur.

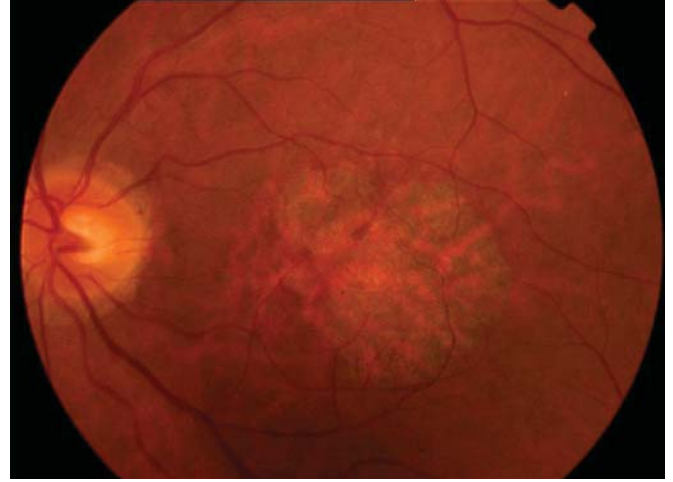
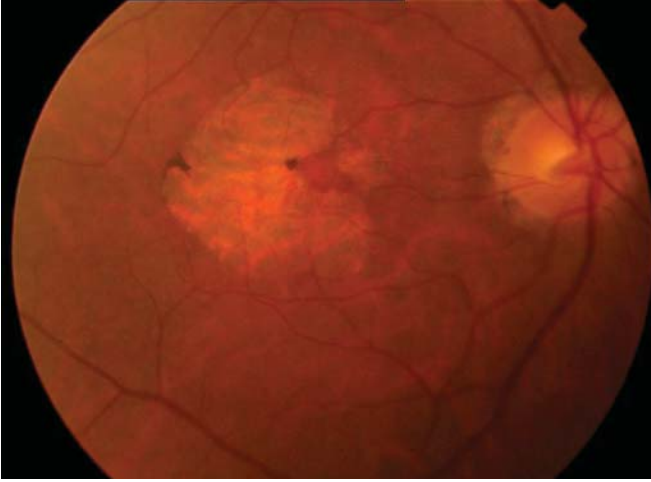
Sklera, disk çevresi, koroid, Bruch membranı, santoral ve periferik retinada atrofik değişiklikler görülür. Skleranın atrofik incilmesi posterior yarı ile sınırlıdır ve bu bölge son derece ince olabilir. Atrofik koroidal değişiklikler de esas olarak santral fundusta yer alır ve buna küçük damarların giderek kaybolması eşlik edebilir. Disk etrafında ve makulada düzensiz atrofi alanları oluşturan lakünler meydana gelebilir.

## KOROİDAL HASTALIKLAR

### Santral (areolar) koroidal distrofi

Santral koroidal, veya santral korioretinal distrofiler, sınıflanması zor olan bir grup hastalıktır. Santral areolar koroidal distrofili otozomal dominant aileler bildirilmiştir. Bildirilen ailelerin bir kısmında otozomal resesif geçiş de söz konusudur. Sporadik olgular da sıklıkla görülmektedir, ve bu durumda hastalığın kalıtsal, dejeneratif veya inflamatuvar bir hastalık olup olmadığını anlamak çok zordur. Makula bölgesindeki koroid ve retinada simetrik, bilateral, iyi sınırlı, soliter atrofik alanlarla karakterizedir.

Santral areolar koroidal distrofi (SAKD) nadiren 30 yaşından önce, genellikle 40 yaşından sonra görülür. Genç yaşlarda hafif oftalmoskopik değişikliklerin oluşması muhtemeldir. Hastaların tek veya iki gözde yavaş gelişen görme kaybı hikayesi vardır. Foveanın korunması durumunda görme kaybı olmayabilir veya tek taraflı olabilir. Görme genellikle ciddi düzeyde etkilenmiştir. Görme 0.1'in altına veya parmak sayma düzeyine kadar düşebilir. Makulanın bulunduğu hastalarda yoğun paramaküler korioretinal atrofiye rağmen görme keskinliği tam olabilir. Periferik görme alanı normaldir. Santral ve/veya parasantral skotom daima mevcuttur. Çoğu maküler hastalıkta olduğu gibi renkli görme orta derecede etkilenmiştir.



**Resim 31-32:** Makulada keskin sınırlı bir pigment epitel atrofisi alanı ve koriokapillaris atrofisi.

Son yıllarda santral koroidal distrofiyi iki ana grupta toplama eğilimi ortaya çıkmıştır; *Santral koriokapillaris ditrofisinde* büyük koroidal damarlar ve derin koroidal tabakaları etkilenmez, ve *santral total koroidal vasküler distrofide* birkaç ay içinde bütün koroid kaybolabilmektedir.

Oftalmoskopide erken maküler değişiklikler pigment beneklenmesi, granularitesi ile karakterizedir. Keskin sınırlı bir pigment epitel atrofisi alanı ortaya çıkarken aynı zamanda koriokapillaris kaybolur. Orta ve büyük koroidal damarlar bu şekilde arka kutbun merkezinde görünür hale gelirler (Resim 31,32). Takipler bu merkezi alanın yavaşça ve çevreye doğru genişlediğini ve sıklıkla orta ve büyük koroidal damarların oldukları gibi kaldıklarını gösterir.

FFA daima rutin oftalmoskopide görülenden daha fazla derin koroidal damarın intakt olduğunu gösterir. Sadece yüzeysel koroidal tabakaların etkilendiği hastalarda sıklıkla yatay oval, hafifçe areolar bir atrofi bölgesi mevcuttur. Koroid kalınlığının çoğunun tutulduğu hastalarda ise serpijinöz bir coğrafik görünüm vardır ve bunlar hemen her zaman sporadiktir. Erken olgulardaki FFA'da pigment epitel atrofisine bağlı olarak hiperfloresans gözlenirken, uzun süreli olgularda koriokapillarisin ve yaygın arka plan flöresansının kaybolduğu izlenir. Bu olgularda orta ve büyük koroidal damarların kenarları flöresin tarafından çok iyi boyanır. Subtotal SAKD'nin geç evrelerinde FFA'da normal oftalmoskopik muayenede görülenden çok daha fazla damar görülür. Lezyonların sınırlarında intakt koriokapillarisden boya sızıntısının görülebilmesi nedeniyle hiperfloresans mevcuttur.

Karanlık adaptasyonu genellikle normaldir. Bazı hastalarda hafifçe patolojik karanlık adaptasyon eğrileri görülebilir. Birçok hastada ERG normaldir. Ancak, özellikle santral koriokapillaris distrofisi, soluk diski, ve incelmış damarları olan olgularda subnormal değerler elde edilebilir. Subtotal SAKD'de ERG ve EOG genellikle normaldir. Histopatolojik çalışmalarda ekvator yakınlarında başlayan ve arka kutupta daha belirginleşen koriokapillaris atrofisi ve kaybı, Bruch membranı ve retina pigment epitelinde dejeneratif değişiklikler, dış retina elemanlarının seçici kaybı ortak bulgulardır.

Ayrırcı tanı, özellikle sporadik olgularda güç olabilir. Psödoinflamatuvar distrofi (Sorsby), Koroideremi, Miyopi gravior, Maküler kolobom, Anjioid streaks, gyrate atrofi, Peripapiller ve sirsine koroidal distrofi, Stargardt hastalığının son evreleri, Kon distrofisi, Progresif bifokal korioretinal atrofi, Multifokal plakoid pigment epitelyopati ve Serpijinöz koroidit ayrırcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardandır.

#### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Leber T.: Die Krankheiten der Netzhaut. In: Graefe Saemisch Hess Handbuch des gesamten Augenheilkunde, ed 2, vol 7, Leipzig, 1915-1916, Engelmann.
2. Behr C.: Die Heredodegeneration der Makula, Klin Monatsbl Augenheilkd. 1920;65:465.
3. Deutman AF, Hoyng CB: Macular dystrophies. Chapter 70: In Retina; Ed Ryan SJ, 2001, Mosby.
4. Yanoff M, Rahn EK, Zimmerman LE.: Histopathology of juvenile retinoschisis, Arch Ophthalmol. 1968;79:49.
5. Lewis RA, Lee GB, Martonyi CL, et al.: Familial foveal retinoschisis, Arch Ophthalmol. 1977;95:1190.
6. Krill, AE, Deutman, AF, Fishman, M.: The cone degenerations, Doc Ophthalmol. 1973;35:1.
7. Bergen AA, Pinckers AJ.: Localization of a novel X-linked progressive cone dystrophy gene to Xq27: evidence for genetic heterogeneity. Am J Hum Genet. 1997;60:1468-1473.
8. Stargardt K.: Ueber familiäre, progressive Degeneration in der gegend des Auges, Albrecht von Graefes Arch Klin Ophthalmol. 1909;71:534.
9. Klien, BA, Krill, AE.: Fundus flavitus: clinical, functional and histopathologic observations, Am J Ophthalmol. 1967;64:3.
10. Marano F, Deutman AF, Pinckers AJLG, et al.: Benign Concentric Maculopathy. Chapter 85: In Retina-Vitreous-Macula, Editors Guyer DR, Yannuzzi LA, Chang S, Shields JA, Green WR, 1999, WB Saunders
11. Best, F.: Über eine hereditäre affektion: Beiträge zur Vererbungslehre, Z Augenheilkd. 1905;13:199.
12. Weingeist, TA, Kobrin, JL, Watzke, RC.: Histopathology of Best's dystrophy, Arch Ophthalmol. 1982;100:1108.
13. Frangieh, GT, Green, WR.: A histopathologic study of Best's r dystrophy, Arch Ophthalmol. 1982;100:1115.
14. Franceschetti A, François J: Fundus flavitus, Arch Ophthalmol. 1965;25:505.
15. Chew, EY, Deutman, AF, Cruysberg, JRM.: Macular changes in myotonic dystrophy. In Ryan, SJ, Dawson, AK, and Little, HL (editors): Retinal diseases, Orlando, Fla, 1985, Grune & Stratton, Inc, pp. 23, 141.
16. Sjögren, H.: Dystrophia reticularis laminae pigmentosae retinae: an earlier not described hereditary eye disease, Acta Ophthalmol. 1950;28:279.
17. Sorsby, A, Mason, MEJ, Gardener, N.: A fundus dystrophy with unusual features, Br J Ophthalmol. 1949;33:67.