

Intermediate Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Fundus Otofloresansı ve Preferential Hiperakuite Perimetri ile Makula Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Central Macular Function Evaluation in Intermediate Age-Related Macular Degeneration
By Fundus Autofluorescence and Preferential Hyperacuity Perimetry

N. Melda YENEREL¹, Umut Aslı DİNÇ¹, Ebru GÖRGÜN¹, Murat ÖNCEL², Demir BAŞAR²

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Intermediate yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) saptanan olgularda fundus otofloresansı (FAF) ve preferential hiperakuite perimetri (PHP) ile santral makula fonksiyonunun değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Intermediate YBMD tanısı konulan hastalar detaylı oftalmolojik muayene sonrasında FAF, fundus floresan anjiyografi ve optik koherens tomografi (OKT) ile değerlendirildiler. Tüm olgularda santral 14°x14°lik görme alanı PHP (Foresee PHP, Notalvision) ile incelendi. PHP ile hiperakuite deviasyon haritası ve hiperakuite defekt haritaları kaydedildi. PHP'de yanlış pozitif ve yanlış negatif yüzdeleri güvenilir olmayan olgular çalışma dışında bırakıldı. FAF ve PHP bulguları arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Ortalama yaşları 69.1±5.6 yıl olan 8'i kadın, 12'si erkek toplam 15 hastanın 20 gözü çalışma kapsamına alındı. Olguların ortalama görme keskinliği 0.8±0.05 olup OKT ile belirlenen ortalama makula kalınlığı 173.9±30.2 µm idi. Değerlendirmeye alınan 11 gözde PHP ile hiperakuite deviasyon haritasında belirgin skotom saptanırken, 4 gözde hiperakuite deviasyon haritası tamamen normal olarak bulundu. PHP'de skotom saptanan 11 gözde hiperakuite defekt haritasındaki tahmini retina lezyonu yerleşimlerinin FAF'de görülen artmış otofloresans gösteren lezyonlar ile örtüştüğü gözlemlendi.

Sonuç: Intermediate YBMD olgularında FAF'daki artmış otofloresans alanlarının PHP'de saptanan tahmini retina lokalizasyonları ile büyük oranda örtüştüğü izlenmiştir. FAF ve PHP, intermediate YBMD olgularında gelişen santral makula fonksiyon bozukluğunu belirlemede çoğunlukla etkin olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Intermediate yaşa bağlı makula dejenerasyonu, fundus otofloresansı, preferential hiperakuite perimetri.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate central macular function by fundus autofluorescence (FAF) and preferential hyperacuity perimetry (PHP) in intermediate age-related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: Patients diagnosed with intermediate AMD were evaluated by FAF, fundus fluorescein angiography, and optical coherence tomography (OCT) after a detailed ophthalmic examination. Central 14°x14° visual field was tested with PHP (Foresee PHP, Notalvision). A hyperacuity deviation map and hyperacuity defect maps were recorded by PHP. Patients having high false positive or false negative ratios in PHP were excluded. The correlation between the FAF and PHP findings was also investigated.

Results: Fifteen eyes of 15 patients with a mean age of 69.1±5.6 years and a mean visual acuity of 0.8±0.05 were included. Mean macular thickness was 173.9±30.2 µm by OCT. Significant scotoma in 11 eyes was detected in the hyperacuity deviation map by PHP; however, in 4 eyes the hyperacuity deviation map was entirely normal. Estimated retinal lesions in the hyperacuity defect map demonstrated by PHP matched the increased autofluorescence areas by FAF.

Conclusion: In the majority of cases increased autofluorescence areas were correlated to estimated retinal localizations detected by PHP. FAF and PHP appear to be effective for demonstrating central macular dysfunction in intermediate AMD.

Key Words: Intermediate age-related macular degeneration, fundus autofluorescence, preferential hyperacuity perimetry.

Ret-Vit 2008;16:15-20

Geliş Tarihi : 22/11/2007

Kabul Tarihi : 12/02/2008

Received : November 22, 2007

Accepted : February 12, 2008

1- Yeditepe Üniversitesi Göz Hastanesi, Göz Hastalıkları A.D., İstanbul, Yard. Doç. Dr.
2- Yeditepe Üniversitesi Göz Hastanesi, Göz Hastalıkları A.D., İstanbul, Prof. Dr.

1- M.D. Assistant Professor, Yeditepe University Eye Hospital, İstanbul/TURKEY
YENEREL N.M., meldayen@hotmail.com
DİNÇ U.A.,
GÖRGÜN E.,
2- M.D. Professor, Yeditepe University Eye Hospital, İstanbul/TURKEY
ÖNCEL M., muratoncel@superonline.com
BAŞAR D., dbasar@yeditepe.edu.tr
Correspondence: M.D. Assistant Professor, N. Melda YENEREL
Yeditepe University Eye Hospital, Şakir Kesbir Sk.İstanbul/TURKEY

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) olgularında ciddi görme kayıplarının yaklaşık olarak %25 kadarı druzen, RPE bozuklukları ve jeografik atrofidan oluşan kuru tip YBMD'dan kaynaklanmaktadır.¹ Age-Related Eye Study Grubu'na (AREDS) göre görme keskinliği 20/32 veya üzerinde olan, çok sayıda orta büyüklükte yumuşak druzen ($>63 \mu\text{m}$, $<125 \mu\text{m}$) veya bir ya da daha fazla büyük yumuşak druzen ($>125 \mu\text{m}$) olan, diğer gözünde koroid neovaskülarizasyonu bulunmayan ve/veya beraberinde makula santralini etkilemeyen coğrafik atrofi saptanan olgular intermediate YBMD olarak tanımlanmaktadır.²

Fundus otofloresansı (fundus autofluorescence, FAF) tarayıcı lazer oftalmoskop ile gerçekleştirilen ve özellikle son yıllarda güncel olan bir fundus görüntüleme yöntemidir.³ FAF sırasında intravenöz yoldan sodyum floresein verilmeden druzen gibi retinada otofloresans özelliği olan lezyonlar non-invazif olarak saptanabilmektedir. YBMD'da gözlenen FAF artışı retina pigment epitelinde (RPE) fotoreseptör dış segmentlerinin yetersiz yıkımı sonucunda oluşan lipofuskin birikiminden kaynaklanmaktadır.^{4,5}

Preferential hiperakuite perimetri (PHP), YBMD'nun progresyonunun incelenmesi ve koroid neovaskülarizasyonun erken dönemde saptanması için tasarlanmış otomatize bir görme alan testidir.⁶ PHP esas olarak hiperakuite fonksiyonunu değerlendirmektedir.⁷ Söz konusu çalışmanın amacı intermediate YBMD olgularında yeni bir tanılal perimetri olan PHP ve FAF ile santral makula fonksiyonlarının değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yeditepe Üniversitesi Göz Hastanesi'ne görme bozukluğu nedeniyle başvuran ve klinik olarak intermediate YBMD tanısı konulan hastalar çalışma kapsamına alındı. Kornea opasitesi, katarakt, glokom, vitreus bulanıklığı veya opasiteleri, geçirilmiş göziçi cerrahi öyküsü bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Olgular görme keskinliği (Snellen eşeli ile), göziçi basıncı, ön segment ve fundus muayenelerini kapsayan detaylı oftalmolojik mu-

ayene sonrasında FAF, fundus floresan anjiyografi (FFA) ve optik koherens tomografi (OKT, Stratus-OKT, Zeiss) ile değerlendirildiler. Detaylı bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra tüm olguların santral $14^\circ \times 14^\circ$ lik görme alanı PHP (Foresee PHP, Notalvision) ile değerlendirildi (Resim 1).

Fundus Otofloresansı İncelemesi

FAF görüntülemesi konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop (Heidelberg Retinal Angiograph 2, Heidelberg Engineering) ile gerçekleştirildi. FAF sırasında 488 nm dalga boyunda argon lazer ile RPE otofloresansı uyarılırken, bariyer filtresi olarak 500 nm ve üzerindeki dalga boylarının geçişine izin vermeyen bir filtre kullanılmaktadır. Elde edilen görüntü rezolüsyonu 768×768 pikseldir. Tüm olgularda pupiller dilatasyonu takiben yapılan çekimlerde santral 30° görüntülenmiş ve yapılan dokuz ardışık çekimin ortalama görüntülemesi değerlendirilmeye alınmıştır.

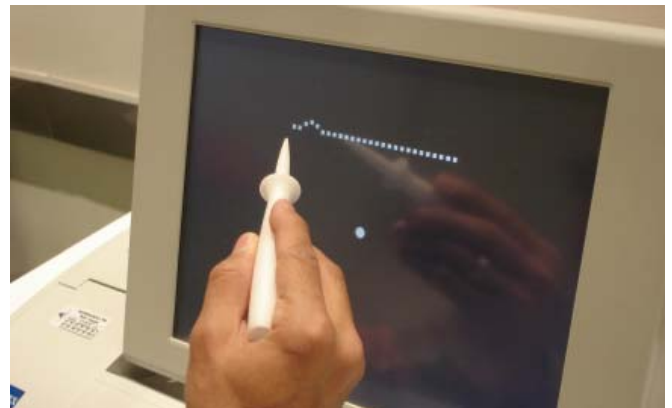
Preferential Hiperakuite Perimetri İncelemesi

PHP ekranında beliren görsel uyarın, 1 CCFT (cold cathode fluorescent lamp) gücünde siyah zemin üzerinde aralıklarla beliren beyaz noktalardan oluşan çizgilerden oluşmaktadır. Bu sayede maksimum kontrast oluşturulmaktadır. Görsel uyarın süresi 160 ms'dir. Her bir beyaz nokta 0.3° olup noktaların aralığı 0.2° 'dir. Yirmi yedi adet beyaz noktadan oluşan çizgiler hem yatay hem de dikey olarak belirmektedir.

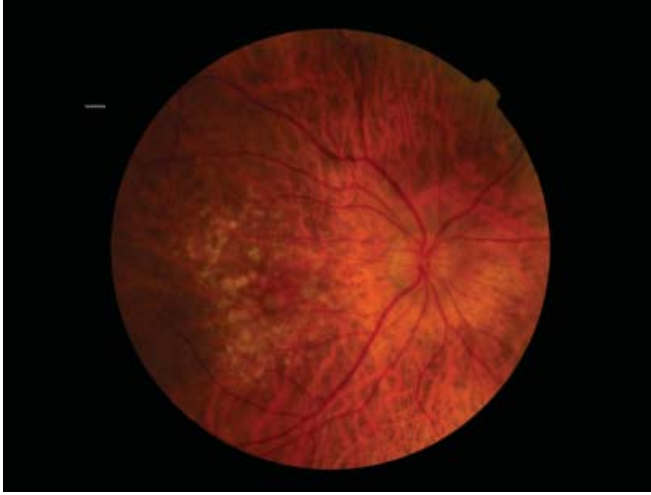
Ekranında gözüken çizgilerde değişik yerleşimlerde ve değişik büyüklüklerde yapay distorsiyonlar mevcuttur. Bu yapay distorsiyonlar sayesinde hem kantitatif değerlendirme yapılmakta hem de güvenilirlik göstergeleri hesaplanmaktadır. Hastalardan ekranda beliren çizgilerdeki distorsiyon bölgelerini özel bir işaretleme kalemıyla ekrana dokunarak işaretlemeleri istenmektedir (Resim 2). YBMD mevcut olan hastanın vizüel korteksinde lezyon nedeniyle oluşan patolojik distorsiyon ve ekranda beliren yapay distorsiyon arasında bir karşılaştırma yapılmaktadır.⁸ Hasta daha belirgin olarak algıladığı distorsiyon alanını seçecektir. Burada tercihli bakış (preferential looking) devreye girmektedir.



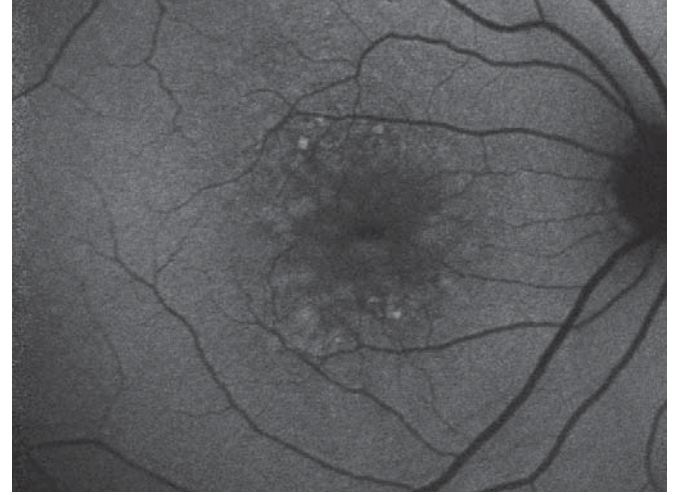
Resim 1: Preferential hiperakuite perimetrenin görünümü.



Resim 2: Preferential hiperakuite perimetre ekranında beliren görsel uyarın ve üzerindeki yapay distorsiyon izlenmekte.



Resim 3: İntermediate YBMD olan bir olgunun renkli fundus fotografisi.



Resim 4: Aynı olgunun fundus otofloresans görüntülemesi.

Sonuçta hasta hem yapay hem de patolojik distorsiyonu; sadece yapay distorsiyonu; sadece patolojik distorsiyonu işaretleyecek veya skotom alanına denk geldiği için hiç işaretleme yapmayacaktır. PHP tarafından tespit edilen herhangi bir distorsiyon veya skotom alanı otomatik olarak kaydedilerek hiperakuite deviasyon haritasında gösterilmektedir. Hiperakuite defekt haritasında

ise YBMD lezyonlarının yerleşimi gösterilmektedir. Çalışmamızda tüm PHP muayeneleri tek bir klinisyen tarafından karanlık ortamda pupiller dilatasyon yapılmadan ve diğer gözleri kapatılarak gerçekleştirildi. Olgular yakın tashihleri eklenerek PHP ekranına 50 cm mesafede oturdular. Tüm hastalara perimetrik inceleme öncesinde işlem hakkında detaylı verildikten sonra deneme testi uy-

Right Eye

Gender:

Female

Test Duration:

04:49 min

Results

Outside Normal Limits ($p < 5\%$)

Reliable: Yes

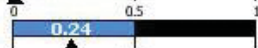
Baseline Test: Not Available

Reliability Indices:

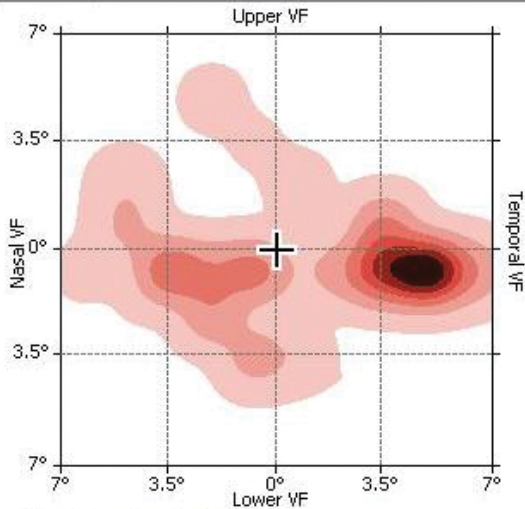
False Negative Errors:



False Positive Errors:



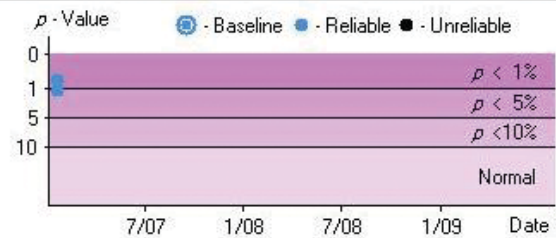
Hyperacuity Deviation Map



Metamorphopsia Scale:



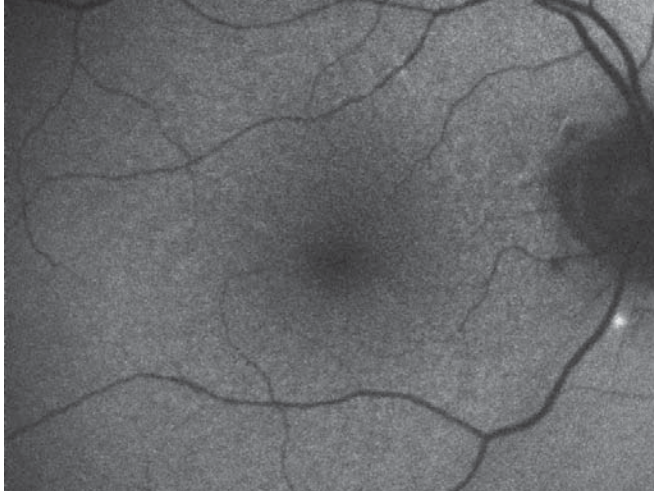
Examination History



Hyperacuity Defect Zones

Zone	Cluster Consistency	Estimated Retinal Location
	8.0 High	

Resim 5: Preferential hiperakuite perimetre ile aynı olgunun santal makula fonksiyonlarının değerlendirilmesi.



Resim 6: Intermediate YBMD olan başka bir olgunun fundus otofloresans incelemesinde göreceli olarak daha az oranda otofloresans artışı gözleniyor.

günlendi. Yanlış pozitif ve yanlış negatif yüzdeleri güvenilir olmayan olgular çalışma dışında bırakıldı. Söz konusu çalışmada FAF ve PHP bulguları arasındaki korelasyon incelendi.

BULGULAR

Ortalama yaşları 69.1 ± 5.6 yıl olan 8'i kadın, 12'si erkek toplam 15 hastanın 20 gözü çalışma kapsamına alındı. Olguların ortalama görme keskinliği 0.8 ± 0.05 idi. Tüm olguların fundus muayenesinde makulada yaygın ve yer yer konfluen yumuşak druzen izlenirken 5 gözde fovea dışında yer alan atrofi alanları ve 7 gözde ise hiperpigmentasyon saptandı. Hastaların hiçbirinde FFA'de ve OKT'de koroid neovaskülarizasyonu saptanmadı. OKT ile belirlenen ortalama makula kalınlığı $173.9 \pm 30.2 \mu\text{m}$ ($116 \mu\text{m}$ ile $227 \mu\text{m}$ arasında) idi. Intermediate AMD olgularında OKT'de RPE-koriokapillaris bandında artmış irregülerite ve hiperreflektivite ile birlikte druzenoid pigment epitel dekolman alanları gözlemlendi.

FAF incelemesinde, tüm olguların yumuşak druzen alanlarına uyan bölgelerinde, özellikle 11 gözde daha belirgin olmak üzere artmış otofloresans gözlemlendi. Belirgin FAF artışı izlenen 11 gözde PHP ile hiperakuite deviasyon haritasında skotom saptandı. Intermediate AMD saptanmasına rağmen 4 gözde ise hiperakuite deviasyon haritası tamamen normal olarak bulundu.

PHP'de skotom saptanan 11 gözde hiperakuite defekt haritasındaki tahimini retina lezyonu yerleşimlerinin FAF'de görülen artmış otofloresans gösteren lezyonlar ile örtüştüğü gözlemlendi (Resim 3, 4, 5).

Right Eye

Gender: Male

Test Duration: 03:51 min

Results

Within Normal Limits

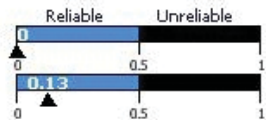
Reliable: Yes

Baseline Test: Current

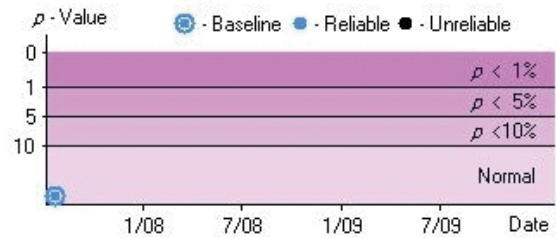
Reliability Indices:

False Negative Errors: 0

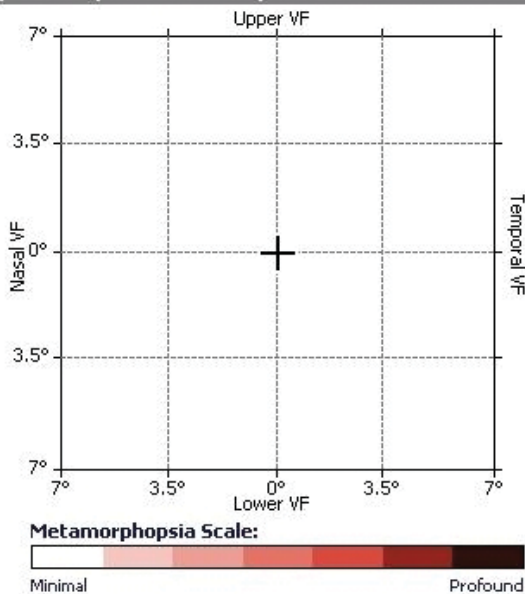
False Positive Errors: 0.13



Examination History



Hyperacuity Deviation Map



Hyperacuity Defect Zones

Zone	Cluster Consistency	Estimated Retinal Location
+		
+		
+		
+		

Resim 7: Resim 6'daki olguda Preferential hiperakuite perimetrede skotom izlenmiyor.

PHP'de deviasyon haritası normal olan gözlerde görme keskinlikleri, deviasyon haritasında skotom saptanan gözlerden farklılık göstermiyordu. PHP'de deviasyon haritası normal olan 4 olguda skotom saptanan gözlerle göre daha az belirgin de olsa artmış fundus otofloresansı olduğu gözlendi (Resim 6,7).

TARTIŞMA

Intermediate YBMD olan olgularda görme keskinliği kaybını önleyen ve koroid neovaskülarizasyonuna progresyonunu engelleyen kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Etkinliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemi vitamin ve anti-oksidan desteğidir.^{9,10} AREDS çalışmalarına göre sadece anti-oksidan ve vitamin kullanımının (500 mg vitamin C, 400 IU vitamene E, 15 mg beta-karoten, 80 mg zink, 2 mg bakır) intermediate YBMD'nun yaş tipe dönüşümünü 5 yıl içerisinde %25 oranında azalttığı gösterilmiştir.⁶ Bu nedenle intermediate YBMD'da santral makula fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve hastaların progresyon açısından sık takip edilmesi gerekmektedir. Intermediate YBMD olgularının belirgin görme kaybı gelişiminden önce FAF ve PHP ile değerlendirilmeleri sayesinde erken makula fonksiyon bozukluğu hızlı, güvenilir ve non-invaziv olarak tespit edilebilmektedir.

PHP, YBMD hastalarında makula fonksiyonlarını değerlendiren ve takiplerde koroid neovaskülarizasyonu varlığını tespit etmede yüksek duyarlılık gösterdiği öne sürülen kullanıma yeni girmiş olan otomatize bir görme alan testidir. PHP'nin duyarlılığının farklı çalışmalarda %68 ve %82 oranında olduğu bildirilmektedir.^{6,11} Söz konusu makula perimetrisi, hiperakuite fonksiyonunu değerlendirmektedir. Vernier akuitesi olarak da bilinen hiperakuite, uzaysal lokalizasyonda iki veya daha fazla görsel stimulus arasındaki farkı dakika cinsinden ayırt etme yeteneğidir.^{12,13}

PHP'deki görsel uyaranda olduğu gibi noktalardan oluşan bir çizgi sağlam retina tarafından algılandığında vizüel korteks uyarılmakta ve bu noktalardan oluşan düz bir çizgi algılanmaktadır.¹¹ YBMD'da olduğu gibi retina pigment epitel elevasyonu geliştiğinde, fotoreseptörlerin de yerleşimi değişmektedir. Farklı fotoreseptörler uyarılmakta ve vizüel kortekste temsil edilen fotoreseptör lokalizasyonu değişmektedir. Böylece düz noktasal sinyaller olduğundan daha farklı veya kesik olarak algılanmaktadır.⁶ Bu nedenle distorsiyona bağlı metamorfopsi veya skotom oluştuğu düşünülmektedir.^{7,11}

Intermediate YBMD olgularının 3 ay aralıklarla PHP ile muayene edilmesi önerilmekte ve takiplerde ilk değerlendirmeye kıyasla belirgin skotom gözlenen olgularda yeni bir KNV gelişimini gösterdiği belirtilmektedir. Çok merkezli bir çalışmada 150 göz içerisinde PHP'nin intermediate tip YBMD'na ait lezyonları tespit etmekteki başarısı %70 olarak bulunmuştur.¹¹

RPE hücrelerinin metabolik aktivitesinin biriken lipofuskin miktarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.¹⁴ Makulanın in vivo olarak muayene edilmesini sağlayan FAF, oftalmoskopi ve anjiyografi ile saptanamayan lipofuskin kaynaklı RPE hücre disfonksiyonunu göstermektedir. Artmış otofloresans RPE disfonksiyonunu, azalmış otofloresans ile RPE kaybı veya atrofisini işaret etmektedir. Smith ve arkadaşları büyük ve yumuşak druzen varlığında belirgin şekilde fundus otofloresansı artışı olduğunu ve bunun tesadufi olmadığını bildirmişlerdir.¹⁵ Midena ve arkadaşları druzen bölgelerinde izlenen otofloresans arttıkça retina sensitivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu saptamışlardır.¹⁶ Böylece RPE hücreleri içinde biriken lipofuskin miktarı ile makula fonksiyonları arasındaki korelasyon kanıtlanmıştır.

Çalışmamızda olguların çoğunda PHP ile santral 14°x14°lik görme alanında belirgin skotom saptanmış ve tespit edilen skotom alanlarının artmış otofloresans alanları ile büyük oranda örtüştüğü görülmüştür. Otofloresans artışının daha az izlendiği olgularda, retina pigment epitelinde lipofuskin birikiminin daha az olduğunu ve buna bağlı olarak daha az fotoreseptör elevasyonu geliştiğini düşünmekteyiz. Bu nedenle, retina pigment epitel fonksiyonu daha az bozulduğunu ve PHP'de skotom saptanmadığını değerlendirmekteyiz.

Klinik izlenimlerimize göre PHP'nin bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Bazı olgular fiziksel sorunlar nedeniyle ekrandaki uyarıları işaretleyememekte ve PHP ile olguların fiksasyon özellikleri değerlendirilememektedir. Klinik uygulamaya yeni girmiş olan söz konusu perimetrenin bu açılardan geliştirilmesi gerektiği inancındayız.

Çalışmamızdaki tüm olgular FAF ve PHP'nin yanı sıra FFA ve OKT ile de değerlendirilmiştir. Burada KNV varlığının ekartasyonu amaçlanmıştır. OKT lezyonlar hakkında morfolojik bilgi sağlarken, FAF incelemesi ve PHP muayenesi makula fonksiyonlarını göstermektedir. Bu nedenle ayrıca OKT ile korelasyon incelenmemiştir.

Sonuç olarak; bu ön çalışmada intermediate YBMD olgularında FAF'daki artmış otofloresans alanlarının PHP'de saptanan tahmini retina lokalizasyonları ile büyük oranda örtüştüğü izlenmiştir. Intermediate YBMD olgularının FAF ve PHP ile takibinde ve koroid neovaskülarizasyonuna progresyonun monitorizasyonunda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Klein R, Klein BE, Jensen SC, et al.: The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104:7-21.
2. Age-Related Eye Disease Study Research Group: The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): Design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials*. 1999;20:573-600.
3. Tatlıpınar S, Ayata A, Ünal M, ve ark.: Fundus otofloresansının herediter retina hastalıklarında kullanımı. *Ret-Vit*. 2007;15:77-80.
4. Delori FC, Dorey Ck, Staurenghi G, et al.: In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36:718-729.
5. von Ruckmann A, Fitzke FW, Bird AC: In vivo fundus autofluorescence in macular dystrophies. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:609-615.
6. Preferential Hyperacuity Perimetry Study Group: Preferential hyperacuity perimeter (Preview PHP) for detecting choroidal neovascularization study. *Ophthalmology*. 2005;112:1758-1765.
7. Loewenstein A, Malach R, Goldstein M, et al.: Replacing the amsler grid: a new method for monitoring patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2003;110:966-970.
8. Loewenstein A: The significance of early detection of age-related macular degeneration. Richard&Hinda Rosenthal Foundation Lecture, The Macula Society 29th Annual Meeting. *Retina*. 2007;27:873-878.
9. Age-Related Eye Disease Study Research Group: The Age-Related Eye Disease Study: a clinical trial of zinc and antioxidants- Age-Related Eye Disease Study report no.2. *J Nutr*. 2000;130:516-519.
10. 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 no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:41-436.
11. Preferential Hyperacuity Perimeter (PHP) Research Group: Results of a multi-center clinical trial to evaluate the preferential hyperacuity perimeter for detection of age-related macular degeneration. *Retina*. 2005;25:296-303.
12. Westheimer G: The spatial sense of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1979;18:893-912.
13. Enoch JM, Williams RA, Essock EA, et al.: Hyperacuity perimetry: assessment of macular function through ocular opacities. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:1164-1168.
14. Kitigawa K, Nishida S, Ogura Y: In vivo quantification of autofluorescence in human retinal pigment epithelium. *Ophthalmologica*. 1989;199:116-121.
15. Smith RT, Chan JK, Busuoiu M, et al.: Autofluorescence characteristics of early, atrophic and high-risk fellow eyes in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:5495-5504.
16. Midena E, Vujosevic S, Convento E, et al.: Microperimetry and fundus autofluorescence in patients with early age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1499-1503.