

DERLEME REVIEW

Geografik Atrofi: Tanı ve Klinik

Geographic Atrophy: Clinical Features and Diagnosis

Nurten ÜNLÜ*, Gözde AKSOY AYDEMİR**

* Doçent Doktor, SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

** Asistan Doktor, SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 30.01.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 27.02.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nurten ÜNLÜ / SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Şükriye Mah. Ulucanlar Cad. No: 89, 06340 Altındağ/Ankara Faks/Fax: +90 312 595 3466 E-posta/E-mail: nurtenunlu@gmail.com

ÖZET

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu 65 yaş üzeri popülasyonda geri dönüşümsüz görme kaybının önde gelen nedenlerinden biridir. Geografik atrofi ise kuru tip yaşa bağlı makula dejeneresansının ileri evre formu olup santral makula tutulduğunda görme kaybı ile karakterizedir. Geografik atrofi tanısında renkli fundus fotoğrafı, floresein anjiyografi, fundus otofloresans ve optik koherans tomografi kullanılır.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejeneresansı, geografik atrofi, görüntüleme teknikleri.

ABSTRACT

Age related macular degeneration is the leading cause of irreversible blindness over 65 years of age. Geographic atrophy (GA) is the advanced stage of dry form of age related macular degeneration. It is characterized by central visual loss when the fovea attacked. Detection of GA can be achieved with a number of different imaging techniques, including color fundus photography, fluorescein angiography, fundus autofluorescence, spectral-domain optical coherence tomography.

Keywords: Age related macular degeneration, geographic atrophy, imaging techniques.

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU
GEOGRAFİK ATROFİ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD); makula, fotoreseptörler ve retina pigment epitelinin (RPE) hasarıyla giden bir hastalıktır. Progresif ve geri dönüşümsüz görme kaybı ile beraberdir.

YBMD; erken tip YBMD ve geç tip YBMD olmak üzere iki şekilde kategorize edilmektedir. Erken evre YBMD'de en az bir gözde yaygın küçük druzen (<63 µm), 20'den az sayıda orta druzen (≥63µm <125µm) ve pigment anomalileri izlenir. Geç tip YBMD iki şekilde sınıflandırılır; yaş tip denilen formu ek-sudatif ya da neovasküler YBMD olarak tanımlanır. Kuru tip formu ise ileri vakalarda geografik atrofi (GA) olarak isimlendirilir.

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

YBMD gelişmiş ülkelerde 55 yaş üstünde legal körlük nedenlerinde birinci sırayı alır.^[1] Başlangıç ve orta tip kuru YBMD'de görme düzeyi etkilenmemiş olmasına rağmen geç tip YBMD'ye geçiş için risk taşımaktadır. ABD 973.000 kişide dünya üzerinde ise 5 milyon kişinin en az bir gözünde GA olduğu düşünülmektedir. Yaşla birlikte hastalık insidansı artmaktadır. YBMD'li hasta sayısının 2020 yılına kadar 9.64 milyondan 11.26 milyona çıkması ve bu rakamın 2040 yılında 18.57 milyon olması beklenmektedir.^[2] Beyaz ırkta YBMD diğer ırklara göre daha fazla görülür.^[3]

Yaşlanmayla birlikte retinada ilerleyici ve kümülatif değişik-

ler görülür. Oksidatif stres, RPE'nin normal fizyolojik yapısındaki değişiklikler ile birlikte intrasellüler (lipofuscin) ve ekstrasellüler debris (druzen) birikimleri görülür.

Yaşlanmanın yanı sıra sigara, obezite, aşırı yağ tüketimi gibi çevresel faktörler de YBMD için risk faktörleri arasında sayılabilir.^[4,5]

İki büyük epidemiyolojik çalışma olan Age-Related Eye Disease Study (AREDS) ve Beaver Dam Eye Study'de geografik atrofi prognozunda druzen birikimlerinin büyüklüğü ve görünümünün önemini gösterilmiştir. Birden çok büyük druzen varlığı (>125mikron) olan bir gözde küçük druzen (<63mikron) olan bir göze göre GA gelişme riski daha fazladır. Benzer şekilde yumuşak druzen varlığı veya pigment epitel değişim farklılıkları da GA gelişmesinde etkilidir.^[6,7]

Patogenez

Geografik atrofide dejenerasyon ile birlikte retina pigment epiteli, fotoreseptör ve koriokapillaris hücre kaybı görülür.

Hastalığın etyopatogenezinde pek çok mekanizma rol alır. Vizüel siklus sonucu açığa çıkan lipofuscin ve N-retinylidene-N-retinylethanolamine (A2E) gibi toksik ürünlerin birikimini RPE ve fotoreseptör hücrelerin ölümü ile sonuçlanır. Özellikle hedef alınan mekanizma ise immun sistemin bir parçası olan kompleman kaskadı ve bu inflamasyondan ve hücre ölümünden sorumludur. Kompleman sistemi; doku inflamasyonu, hücre opsonizasyonu ve sitolizis ile ilişkilidir. Kompleman sistemi, hücre bütünlüğünün korunmasından, doku homeostazından ve organizmanın adaptif ve doğuştan

olan immün cevabından sorumludur^[8] Kompleman fazla aktive olduğu zaman fotoreseptör, koroid ve retina pigment epiteli olumsuz etkilenmeye başlar. Bu aktivasyon ile C3 içeren fotoreseptör ve retina pigment epitel tabakası mononükleer fagositler için hedef haline gelirler. Ayrıca kompleman aktivasyonu sonucunda oluşan MAC (Membrane Attack Complex), diğer sağlıklı hücrelerin membranlarında delik oluşturmaya başlar.

Klinik

Hastalar öncelikle merkezi görmeyi kaybeder ve küçük yazıları okuyamamaktan şikâyetçidirler. YBMD'de oluşan körlüğün %12-20'si geografik atrofi sebebiyledir. Yaş tipe geçiş gerçekleşmediğinde hastalığın doğal seyrinin sonucu olduğu düşünülmektedir ve uzayan yaşam süresi ile birlikte artış göstereceği düşünülmektedir. Atrofiye uğrayan retina bölgesi makulayı içermeyen hastalarda ise görme düzeyi korunabilir. Makula merkezini tutan olgularda görme azalmasının yanı sıra santral skotom, metamorfopsi, kontrast duyarlılıkta azalma ve renkli görmeye bozulma olabilir. GA'da oluşan görme kaybı genellikle geri dönüşümsüzdür ve hastalık çoğunlukla bilateralidir. Bir gözde GA tanısı aldıktan sonra 7 yıl içinde hastaların yaklaşık yarısında her iki göz tutulumu izlenir.^[9]

Yaş tip YBMD tedavisinde kullanılan anti VEGF ilaçların sürekli ve uzun süreli kullanımı da geç dönemde GA'ya neden olmaktadır.^[10]

Şu an için günümüzde YBMD için etkili bir önleme yöntemi ve geografik atrofi için mevcut tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bununla birlikte birçok ilaç klinik deney safhasındadır.

GEOGRAFİK ATROFİ GÖRÜNTÜLEMESİ

Geografik atrofi görüntülenmesinde birçok yöntem bulunmaktadır; renkli fundus fotoğrafı, floresein anjiyografi, fundus otofloresans (FOF), red-free görüntü, near-infrared-wavelength FOF (NIR-FOF), spectral domain optik koherens tomografi ve mikropereometri.

Her görüntü modelinde GA patolojisi ve progresyonu hakkında farklı bakış açısı sağlanır.

Renkli Fundus Fotoğrafı

Renkli fundus fotoğrafında koroid damarlarının izlendiği keskin kenarlı atrofi alanı izlenir (Resim 1)



Resim 1: Renkli Fundus fotoğrafı

Schatz ve McDonald geografik atrofinin progresif ilerlemesini nicel olarak değerlendirildiği bir çalışmada 50 hastanın fundus fotoğrafı üzerinden horizontal çapını incelenmiş ve atrofik bölgenin yıllık olarak büyüme hızını 139 µm olarak bulunmuştur.^[11]

Sunness ve ark. ise 123 gözün fundus fotoğrafı ile 2 yıllık takibinde atrofi alanının ortalama 2.2 disk alanı çapında (2.79mm²/yıl) genişlediği gözlemlenmiştir.^[12]

Floresein Anjiyografi

Koroid neovasküler membrandan şüphelenildiği durumlarda floresein anjiyografi ile tanı kesinleştirilir. Floresein anjiyografide RPE atrofisi nedeniyle açıkta kalan koroid floresansının belirginleşmesine bağlı olarak iyi sınırlı hiperfloresans alan olarak izlenir. (Resim 2)



Resim 2: Floresein anjiyografi

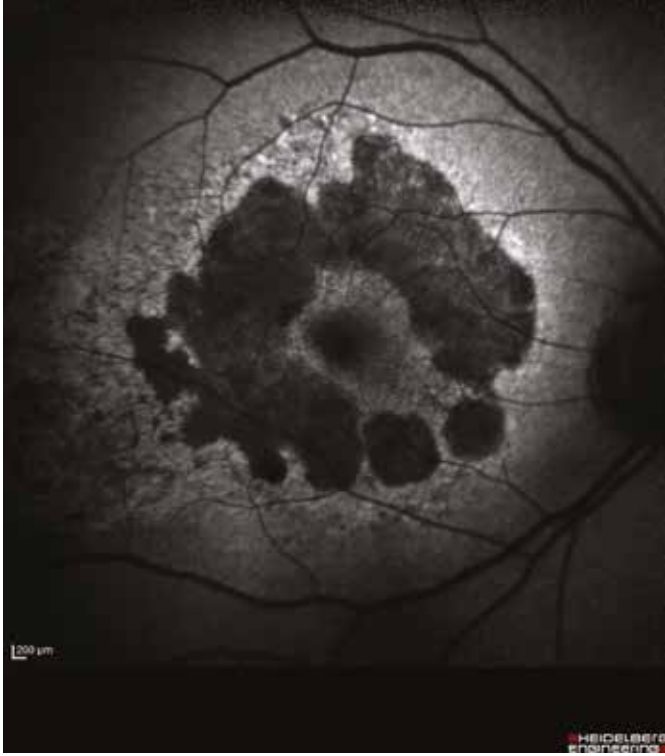
Fundus Otofloresans (FOF)

FOF, non invaziv bir yöntem olup RPE de lipofuscin birikiminin topografik haritasını ortaya koyar. Lipofuscin yokluğunda FOF'da karanlık görünüm olarak gözükken hipofloresans noktalar RPE hücrelerinin ölümünün niceleyici ölçümünü sağlar ve fotoreseptör tabakanın kaybının indirekt göstergesidir.

RPE tek sıra hücre tabakası olup en önemli görevlerinden biri ise serbest radikalden zenginleşen fotoreseptör dış tabakasını fagosite etmektir. RPE hücre kaybı sonucu lipofuscin olarak adlandırılan lizozomal artık birikimler oluşur. Lipofuscinin ana birleşeni A2E olup RPE ye toksiktir, hücre ölümüne sebebiyet verir. RPE'deki otofloresans görüntü dış segment tabakanın temizlenmesi veya birikmesi ile arasındaki dengeye bağlıdır. Otofloresans artarsa RPE disfonksiyonu, azalırsa fotoreseptör kaybı var demektir. Bu yüzden makulanın FOF görüntüleri RPE fonksiyonunu ve metabolik dengeyi gösterir.

Erken dönem YBMD hastalarında otofloresans sinyal değişimleri fundus muayenesi ve anjiyografik değişimlerle ilişkili değildir. Melanolipofuscine bağlı hiperpigmentasyon FOF sinyallerinde artış yaparken; RPE'de dejenerasyon FOF'da hipodepigmente görüntü yapar.

Geografik atrofide RPE, dış nörosensoriyal retina ve koriokapillaris kaybı ile karakterize koroidal damarların izlendiği keskin kenarlı atrofi şeklinde görülür. (Resim 3) Bu bölgede RPE'nin kaybı ile birlikte lipofuscin de olmadığından FOF sinyallerinde belirgin azalma izlenir. Atrofi alanı ve dışındaki alan



Resim 3: Fundus otofloresans

arasındaki kontrast farkı çok belirgin olduğundan atrofının sınırları fundus fotoğrafına göre FOF görüntülemeye daha belirgindir. Son yıllarda atrofi alanının kenar zonunda farklı otofloresans paternleri tanımlanmıştır. Atrofi etrafında her hangi bir FOF paterni olmayabilir veya artmış otofloresans paterni izlenebilir.

Artmış otofloresans; fokal, bant, yama ve diffüz (granüler, dallanma, damlama (trickling), retiküler, granüler ve punktat noktalar) olarak sınıflandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bant ve diffüz patern olan gözlerde yıllık büyüme hızı diğer paternlere göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.^[13,14] Diffüz grup içerisinde de damlama paterni en hızlı ilerleme gösteren paternidir.

Kızılötesi Fundus Spektroskopisi

Görünür ışık dalga boyu 380-760 nm arasındadır. Yakın kızıl ötesi olarak denilen bölge spektrumu ise yaklaşık 700-2500 nm arasındadır.

RPE'de lipofuscin dışında FOF'a katkısı olan diğer pigmentler melanolipofuscin ve melanindir. Melanolipofuscin yaşla birlikte miktarı giderek artan melanin ve lipofuscinin birleşmesinden oluşan yapıdır. Melanin RPE hücrelerini radyasyon, oksidatif stres, fototoksik hasardan koruyan bir ajandır. Melanin granülleri RPE hücrelerinin apikal kısmında bulunur ve yaşla birlikte azalır. Fundus kızıl ötesi ışık (NIR) ile uyarıldığında melanine ait otofloresans alınabilir. Melanin kaynaklı 787 nm'deki FOF'da en belirgin bulgu lipofuscin kaynaklı FOF'un tersine foveanın karanlık değil yüksek otofloresansa sahip olmasıdır. Koroidal melaninin NIR görüntülenmesinde etkisi zayıftır.

Damarlar ve optik disk ise her 2 görüntülemeye de koyu gözükmektedir. Kellner ve ark yaptığı çalışmada geografik atrofının; klinik bulguları ile NIR-FOF arasındaki benzerliği yaşa bağlı makula dejenerasyonuna göre daha uyum içerisinde.^[15]

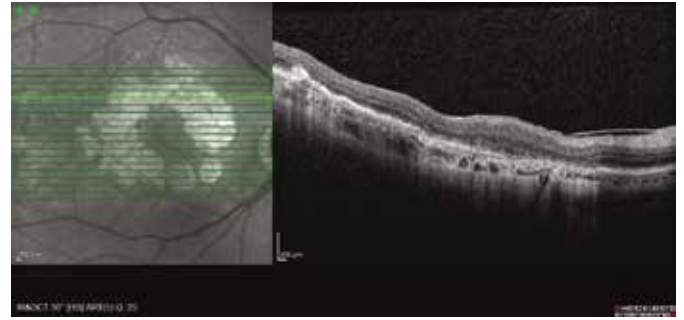
Spectral Domain OCT (SD-OCT)

Yüksek çözünürlüklü görüntü teknikleri; SD-OCT ve uyarlanabilir optik taramalı lazer oftalmoskop (AOSLO) retinal özelliklerin görüntülenmesinde son teknolojilerdir. AOSLO kon fotoreseptörleri görüntülenmesinde etkindir. Bu tekniğin kullanılması ile drusen üzerinde ve GA'lı alanın üzerinde kon fotoreseptörlerinin değişimi gösterilmiştir.

Üst üste binen lezyonlarda ise SD-OCT retina tabakalarını ayrıntılı olarak göstermektedir. Yapılan çalışmalarda FOF ve SD-OCT arasında yüksek tutarlılık izlenmektedir. Bununla birlikte SD-OCT'de; FOF'a göre nörosensoryal tabakanın atrofisinin 3 boyutlu görüntüsünün görülebilmesi avantajıdır.

SD-OCT'de görülen foveal bütünlük görme miktarı ile orantılıdır.

SD-OCT de gözüken hiperreflektif tabakanın aksiyel eksen-den ayrıklığı; RPE hücrelerinin normalde bulunan dış retina tabakasından ektopik olarak iç retinaya doğru göç ettiğini düşündürür ki bu orta form YBMD'den GA'ya geçişin potansiyel göstergesidir.(Resim 4)



Resim 4: SD-OCT

SD-OCT'de retina tabakaları analiz edildiğinde drusenle ilişkili atrofının erken formlarına 'nascent GA' yani 'yeni başlangıçlı GA' denir ki bu durum dış pleksiform tabaka ve iç nükleer tabakanın azalması ile ilgilidir.^[16]

Polarizasyona duyarlı OCT(PS-OCT) , SD-OCT'nin ileri sürümüdür. RPE ye özgü melanositlerin içsel polarizasyonunu seçici olarak görselleştirir. Erken dönem YBMD'deki RPE değişikliklerini, GA ya ilerleyecek olan lezyonları niteleyici ve niceleyici olarak değerlendirir.^[17]

Mikroperimetri

Mikroperimetri retina hassasiyetindeki değişiklikler ile belirli bir fundus bölgesi arasında bağlantı kuran spesifik bir retina fonksiyon testidir. Hasta santral bir hedefe fikse eder ve uyarıyı gördüğünde butona basar. Cihaz makuladaki her bir bölge için eşik değeri hesaplar. Mikroperimetri fiksasyon karakteristiklerinden bağımsız olarak otomatik perimetri uygulamaktadır. İleri evredeki geografik atrofi hastalarda santral absolu skotomun çevresinde fundus otofloresans görüntülemeye belirlenen hiperotofloresans bölgesi mikroperimetrede hassasiyet azalması ile birliktedir. Atrofının ilerlemesiyle hiperotofloresansın hipootofloresansa dönüşmesiyle buradaki hassasiyet daha da azalmaktadır.^[18]

KAYNAKLAR

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. Arch

Ophthalmol 2003;121:1621-4.

2. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106-116.

3. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology* 2006;113: 373-80.

4. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, et al; Genetic Factors in AMD Study. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2006;90:75-80.

5. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration. *JAMA* 2013;309:2005-15.

6. Chew EY, Clemons TE, Agron E, et al. Ten-year follow-up of age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report no. 36. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:272-277.

7. Klein R, Klein FB, Knudtson MD, et al. Fifteen year cumulative incidence of age related macular degeneration: Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007; 114:253-262

8. Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, van Lookeren Campagne M, Henry EC, Brittain C. The pathophysiology of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration and the complement pathway as a therapeutic target *Retina* 2016; Nov 29. [Epub ahead of print]

9. Lindblad AS, Lloyd PC, Clemons TE, et al. Change in area of geographic atrophy in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report number 26. *Arch Ophthalmol* 2009;127: 1168-1174.

10. Bhisitkul RB, Mendes TS, Rofagha S, et al. Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: the SEVEN-UP study. *Am J Ophthalmol*. 2015; 159: 915-24

11. Schatz H and McDonald HR. Atrophic macular degeneration. Rate of spread of geographic atrophy and visual loss. *Ophthalmology*, 1989; 96: 1541-1551.

12. Sunness JS, Gonzales-Baron J, Applegate CA, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999; 106: 1768-1779.

13. Holz FG, Steinberg JS, Göbel A, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S. Fundus autofluorescence imaging in dry AMD: 2014 Jules Gonin lecture of the Retina Research Foundation Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015; 253: 7-16.

14. Batioğlu F, Demirel S, Özmert E. Fundus autofluorescence imaging in age-related macular degeneration *Semin Ophthalmol*. 2015; 30: 65-73

15. Kellner U, Kellner S, Weinitz S. Fundus autofluorescence (488 Nm) and near-infrared autofluorescence (787nm) visualize different retinal pigment epithelium alterations in patients with age-related macular degeneration. *Retina* 2010; 30:6-15.

16. Christenbury JG, Folgar FA, O'Connell RV, et al. Progression of intermediate age-related macular degeneration with proliferation and inner retinal migration of hyperreflective foci. *Ophthalmology* 2013;120:1038-1045.

17. Baumann B, Götzinger E, Pircher M, et al. Segmentation and quantification of retinal lesions in age-related macular degeneration using polarization-sensitive optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2010;15: 061704.

18. Arf S. Tanı Yöntemleri: Optik Koherens Tomografi, Mikroperimetri, Elektrofizyoloji. *Türk. Klinikleri Oftalmoloji Özel Sayısı* 2015; 8: 38-43



Doç. Dr. Nurten ÜNLÜ

Doç. Dr. Nurten ÜNLÜ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1989 yılında mezun olmuş, aynı yıl SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Göz Kliniğinde ihtisasına başlamış ve 1993 yılında uzman olmuştur. 1993 yılında İskoçya'da University of Aberdeen Department of Ophthalmology kliniğinde, 1994 yılında Hollanda Nijmegen Academisch Ziekenhuis kliniğinde ve 1996 ABD St Louis Washington University St Louis Department of Ophthalmology The Retina Center da klinik gözlemci olarak çalışmıştır. 1995 yılında SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Retina biriminde çalışmaya başlamıştır. 2003 yılında Doç. unvanını almıştır. TOD Tıbbi Retina, Vitreoretinal Cerrahi, Katarakt ve Refraksiyon cerrahisi birimlerinde aktif üyedir. Halen TOD Tıbbi Retina birimi Eğitim Temsilcisi görevini sürdürmektedir.