

deomed®

Deomed Yayıncılık

Holz / Spaide

**Medikal Retina / Patogenez, Tanı ve Tedavi Güncellemeleri**

Türkçe Editörü / Gülpekk Müftüođlu

Çeviri / İrem Hamamcıoğlu

27 Yazar Katılımyla

16.5 x 24 cm, XII + 228 Sayfa

55 Şekil, 13 Tablo

ISBN 978-975-8882-25-0

Türkçe birinci baskı © Deomed, 2011.

www.deomed.com

# SMD ile İlişkili Coğrafik Atrofide Yeni Bakış Açılıarı

## Temel Mesajlar

- Senil maküla dejeneresansının (SMD) ilerlemiş atrofik formuna "coğrafik atrofi" adı verilmesinin sebebi, atrofi alanlarının nörosensöryel retinada, retina pigment epitelinde (RPE) ve koroid tabakada, belirli anatomik oluşumlarla ilişkili görünmeyen, iyi sınırlı atrofi alanları oluşturma eğiliminde olmasıdır.
- Fundus otofloresans (FAF) görüntüleme, atrofik yamaların sınırlarının tam olarak belirlenebilmesine olanak sağlar. Dolayısıyla, atrofi bölgelerinin alanlarının kesin olarak hesaplanması mümkün olur; bu da doğal seyir veya hastalığın zaman içerisinde ilerlemesi hakkındaki girişimsel çalışmalar bağlamında, klinik izlem açısından faydalıdır.
- Coğrafik atrofisi olan hastalar üzerinde yapılan iki büyük prospektif çalışmada, atrofi alanındaki ortalama büyüme hızları sırasıyla 1.74 mm<sup>2</sup>/yıl ve 2.79 mm<sup>2</sup>/yıl olarak saptanmıştır. Atrofinin ilerleme oranı hastalar arasında, başlangıçtaki atrofi oranıyla ilişkili olmayan büyük farklılıklar göstermektedir.
- FAF'da atrofinin bileşke zonunda izlenen belirgin fenotipler arasında, atrofinin ilerleme hızı bakımından anlamlı farklar bulunmaktadır ve bu fenotipler, sigara kullanımı, yaş ve başlangıçtaki atrofi alanı gibi diğer faktörlerle karşılaştırıldığında, en yüksek öngörü değerine sahiptir.
- Koroidal neovaskülarizasyon (CNV) da dahil olmak üzere diğer SMD fenotiplerine karşı coğrafik atrofi (CA) için hiçbir özgün genetik veya sistemik risk faktörü tanımlanmamıştır.
- Hastalığın erken evrelerinde, görme keskinliği ölçümü, toplam CA boyutuna ilişkin sağlıklı bir fikir vermemektedir, dolayısıyla hastanın fiksasyon stabilitesi, okuması ve yüzleri tanıma gibi görsel fonksiyonlarının gerçek durumunu yansıtmayabilir. Foveanın atrofiye uğramaması, merkezi görme keskinliğinin iyi olmasına, ancak atrofiyle çevrili olan sağlam alanın çok küçük olması nedeniyle günlük görsel fonksiyonların yetersiz olmasına yol açabilir.
- Atrofinin bileşke zonundaki artmış FAF alanlarında retina hassasiyetinin azalması, artmış lipofuksin birikiminin fizyopatolojik rolünü yansıtabilmektedir.
- Fundus otofloresans görüntüleme, hastalık sürecine ilişkin bilgilerimizde ilerleme sağlamıştır ve CA'lı hastaların zaman içerisinde ve gelecekte uygulanacak tedaviye yönelik girişimler açısından izlenmeleri önemli olabilir.

## 8 / SMD ile İlişkili Coğrafik Atrofide Yeni Bakış Açılıarı

### 8.1 / Giriş

#### 8.1.1 / Temel Bilgiler

Retina pigment epitelinin coğrafik atrofis, atrofik “kuru” SMD’nin ilerlemiş formudur. Coğrafik atrofi, keskin sınırlı bir depigmentasyon alanı ve derin koroidal damarların görünümünün artması şeklinde izlenir (Şekil 8.1 ve 8.2). “Coğrafik atrofi” adı verilmesinin sebebi, bu alanların hiçbir belirli anatomik oluşumla ilişkili olduğunun gösterilememesidir.<sup>18</sup> Sadece RPE hücrelerinin değil, aynı zamanda RPE hücrelerinin anterior ve posteriorundaki tabakaların da (koryokapiller ve nörosensöryel retina) atrofik olması nedeniyle, retina pigment epitelinin (RPE) coğrafik atrofis (CA) terimi, kısmen yanıltıcıdır.<sup>20</sup> Bununla beraber CA terimi literatüre yerleşmiştir ve yaşamın

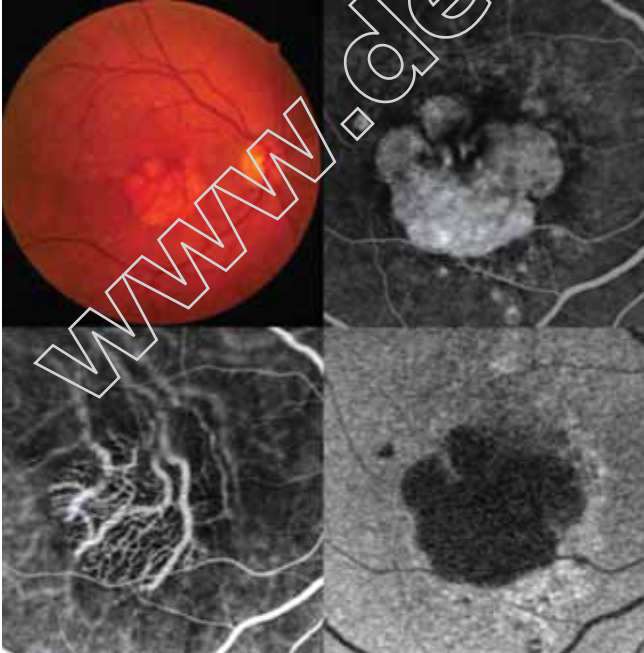
erken dönemlerinde belirti veren, benzer görünüme sahip monogenetik retinal hastalıklar için kullanılan “areoler koroidal atrofi” yerine kullanılmalıdır.<sup>32,42</sup>

Koroidal neovaskülarizasyon, ileri evre SMD’nin en sık görülen formu olmakla beraber, ileri evre hastalığı olan SMD hastalarının yaklaşık %20’si, RPE’nin CA’sının fovea tutulumu oluşturması nedeniyle ağır görme kaybı yaşamaktadırlar.<sup>17,28,29,35,55</sup>

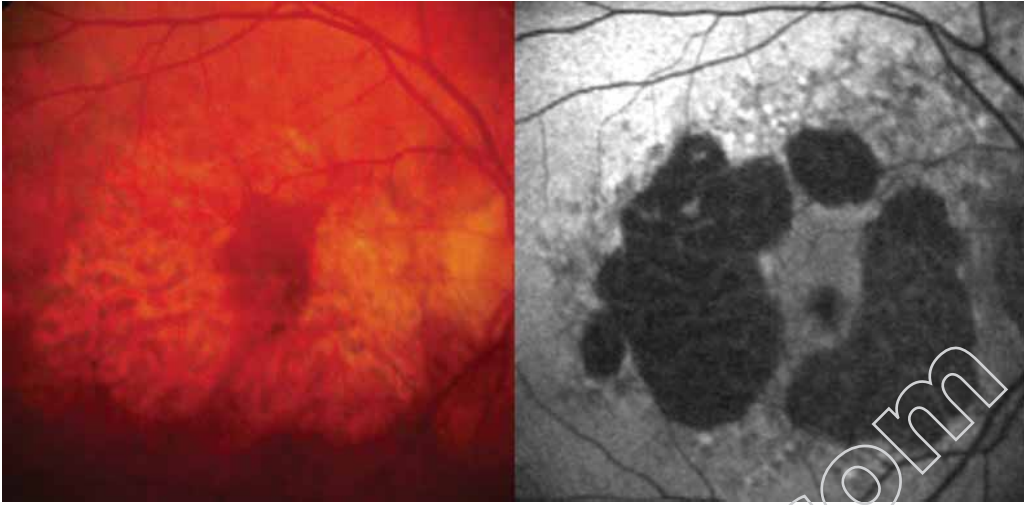
Primer CA’sı olan hastalar, ilk yakınmaları başladığında, neovasküler SMD’si olan hastalardan daha ileri yaşta olma eğilimindedirler. CA’nın, neovasküler anjiyogenetik olayların gelişmediği gözlerde meydana geldiği iddia edilmiştir.

#### 8.1.2 / Atrofinin Gelişimi ve Yayılımı

Coğrafik atrofi, primer olarak veya SMD’nin diğer formlarının ardından gelişebilir. SMD’de atrofi gelişimi, RPE ve Bruch membranı seviyelerinde, pigment değişimleri



**Şekil 8.1.** Retina pigment epitelinde (RPE), senil maküla dejeneransına (SMD) bağlı coğrafik atrofi (CA) gelişmiş olan 57 yaşındaki kadın hastanın fundus fotoğrafı (sol üstte), floresein anjiyografi görüntüsü (sağ üstte), indosiyani yeşili (ICG) anjiyografisi görüntüsü (sol altta) ve fundus otofloresans (FAF) görüntüsü (sağ altta). RPE atrofis, anatomik yapılarla ilişkisi olmayan iyi sınırlı bir alan olarak görülmektedir. Etrafi çok sayıda küçük atrofi alanlarıyla çevrili büyük, merkezi bir atrofi alanı bulunmaktadır. Transmisyon defeki ve boyanma nedeniyle atrofi alanı floresein anjiyografide hiperfloresan görülmektedir. Fundus fotoğrafında ve ICG anjiyografisi görüntüsünde, merkezi atrofi alanının üstündeki büyük koroidal damarlar izlenmektedir. Atrofi üzerinde RPE ve lipofuksin (LF) birikimi nedeniyle FAF yoğunluğu belirgin derecede azalmıştır.



**Şekil 8.2.** 78 yaşındaki kadın hastanın sağ gözündeki multifokal RPE atrofisini gösteren fundus fotoğrafı (solda) ve FAF görüntüsü (sağda). Fovea tutulmamıştır, ancak atrofi alanları, kalan fovea adasını sarmış olması, merkezi görme keskinliği iyi olmasına karşın, büyük harfleri okuyamamasına, yüzleri tanıyamamasına sebep olmaktadır.

ve *drusenler* gibi maküler değişiklikler zemininde görülür.<sup>18,20,25,42,43</sup> Büyük, yumuşak, birleşme eğilimindeki *drusenlerin* gerilemesi, bu alanlar büyümesi ve birleşmesi durumunda, atrofi oluşumuna yol açar. Kalsifiye birikimlerin, atrofi varlığı ile ilişkili olduğu ve SMD'nin diğer ileri evre belirtilerine kıyasla CA için patogenetik olduğu düşünülmektedir.<sup>2</sup> Bazı olgularda, CA, RPE dekolmanlarının çökmesi ve düzleşmesinden sonra oluşur.<sup>7</sup>

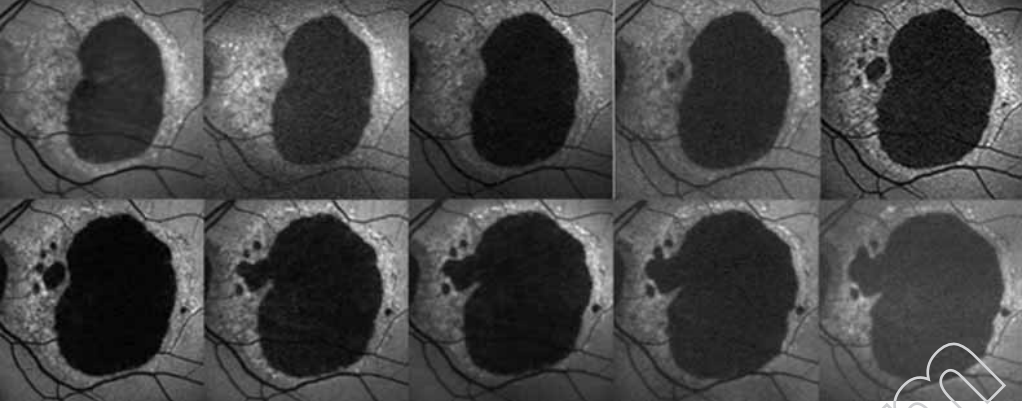
Coğrafik atrofi karşımıza çok çeşitli görünümle çıkabilir. Atrofi, tek bir atrofik yama olarak ortaya çıkabildiği gibi, çoklu atrofi odaklarının görüldüğü multifokal bir yapıya da sahip olabilir (Şekiller 8.1 ve 8.2). Hastalığın erken evrelerinde, atrofi tipik olarak perifoveal bölgeye sınırlıdır.<sup>18,20,32</sup> Zamanla, atrofi alanı genişler, birkaç atrofi alanı birleşebilir ve yeni atrofi alanları ortaya çıkabilir (Şekil 8.3). Bunun sonucunda, atrofik bölge geçici olarak atnalı görünümünü alabilir. Daha ileri evrelerde ise atrofik alanlar bir halka oluşturabilir veya merkezdeki atrofiden korunmuş fovea, bu alanların arasında sıkışabilir (Şekil 8.2).

Hastalığın seyrinde genellikle ileri evrelere kadar fovea tutulumu oluşmaz. Primer ekstrefoveal tutulumun yanı sıra, atrofi ilk olarak foveadan da başlayabilir. Bu belirti daha ender görülür ve tipik olarak, örneğin RPE dekolmanının çökmesinden sonra izlenebilir.

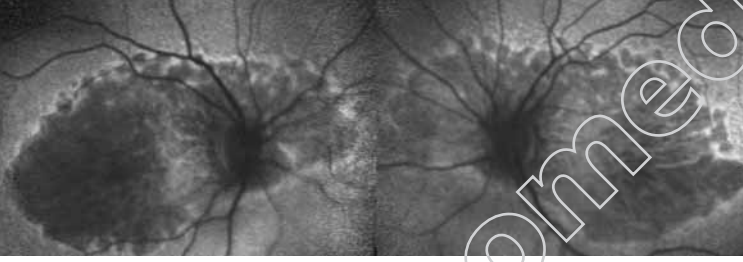
Atrofi alanlarının toplam büyüklüğü ve atrofının görünümü iki gözde oldukça simetrikdir (Şekil 8.4).<sup>4,55</sup> Peripapiller atrofının, CA'lı gözlerde oldukça sık görülmesi ve CA'da prevalansının, aynı yaştaki kontrol grubunda dahil gözlerle karşılaştırıldığında daha yüksek olması dikkate değerdir. Çok ileri evrelerde, temporal alanları, optik diski ve optik diskin nazal kısmındaki retina alanlarını da içine alan çok büyük atrofiler görülebilir (Şekil 8.4).

## 8.2 / Coğrafik Atrofide Fundus Otofloresans Görüntüleme

CA'da atrofik sürecin fizyopatolojik mekanizmaları henüz pek az aydınlatılabilmektedir. Postmitotik insan RPE hücrelerinde, yaşla, Best hastalığı, Stargardt hastalığı veya SMD'ye



**Şekil 8.3.** 5 yıldan uzun bir süre içerisinde atrofinin ilerlemesi. Zamanla tek tek atrofi alanları belirlemekte ve varolan atrofiyle birleşmektedir. Varolan atrofinin büyüdüğü veya yeni atrofinin olduğu alanların, tam olarak önceden FAF artışı saptanan bölgeler olması ilginçtir.



**Şekil 8.4** Makülaya uzanan çok ileri evre CA'sı olan 96 yaşındaki bir hastanın birleşik (kompozit) FAF görüntüleri. Devasa atrofi alanı, temporal retinada çok geniş alanların yanı sıra optik diski ve optik diskin nazalındaki retina alanlarını da kapsamaktadır. Atrofinin şekli bakımından iki göz arasındaki simetriye dikkat ediniz.

bağlı CA gibi çeşitli retina hastalıklarında lipofuksin (LF) birikimi görülür.<sup>8</sup> Bu birikimin, tam olarak sindirilmeyen fotoreseptör dış segmentlerinin kalıntılarının kimyasal olarak değişikliğe uğramasıyla oluştuğu düşünülür. Deneysel veriler, LF'nin içindeki A2-E gibi belirli moleküler bileşimlerin toksik özelliklerinin olabileceğini ve normal hücre fonksiyonlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir.<sup>50</sup>

Postmitotik insan RPE hücrelerinde LF birikimi ve bunun normal hücre fonksiyonları üzerindeki zararlı etkileri, floresan mikroskopu teknikleriyle *in vitro* olarak geniş bir biçimde çalışılmıştır.<sup>8</sup> Delori ve ark., *in vivo* fundus otofloresans (FAF) görüntüsünün büyük oran-

da RPE LF'den kaynaklandığını ortaya koymuşlardır.<sup>13</sup> Konfokal *scanning* lazer oftalmoskopinin (cSLO) geliştirilmesiyle, FAF'nin insan gözünde geniş retinal alanlarda uzamsal dağılımını ve yoğunluğunu belgeleyebilmek mümkün olmuştur.<sup>41,52</sup> FAF görüntüleme ile fundus fotoğrafları, floresein anjiyografi veya optik koherens tomografi gibi konvansiyonel görüntüleme araçlarının ötesinde bilgiler elde edilmektedir.

Yukarıda da değinildiği üzere, CA, retinal atrofi alanlarıyla karakterizedir. RPE hücrelerinin atrofisi, dolayısıyla LF eksikliği nedeniyle (fundus otofloresansı için baskın florofor), CA'sı olan hastalarda cSLO kullanılarak yapı-

lan FAF'da atrofik yamalar üzerinde FAF yoğunluğunun belirgin derecede azaldığı görülmektedir (Şekil 8.1). Atrofi alanları, görüntü analizi yazılımıyla kesin olarak sınırlandırılabilir, ölçülebilir ve atrofi ilerleme hızları hesaplanabilir.<sup>11,46</sup> Dolayısıyla, FAF görüntüleme kolay, kullanışlı, noninvaziv bir yöntem olarak, CA hastalarının seyrini değerlendirmede yararlıdır.

Buna ek olarak, FAF yoğunluğunda artış saptanan, dolayısıyla atrofinin bileşke zonu adı verilen kısmında atrofiyi çevreleyen, RPE LF yükü artmış olan alanlar tanımlanmıştır.<sup>41,52</sup> FAF artışı görülen alanların, yeni oluşacak CA alanlarının veya varolan atrofik yamaların genişlemelerinin öncüsü olduğu gösterilmiştir (Şekil 8.3).<sup>26</sup> Kesitsel analizde, Senil Maküla Dejeneresansında Fundus Otofloresans (*Fundus Autofluorescence in Age-Related Macular Degeneration*, FAM) Çalışma Grubu, CA'nin bileşke zonunda belirli anormal FAF artışı görünümleri için bir sınıflama sistemi oluşturmuştur.<sup>5</sup> Bu morfolojik sınıflama, sadece FAF görüntüleme ile elde edilen bilgilere dayanmaktadır.

#### Klinisyen Özeti

- Scanning lazer oftalmoskop, canlı gözlerde RPE lipofuksin dağılımının görüntülenmesine olanak sağlar.
- Atrofi alanları, RPE LF yokluğu nedeniyle düşük FAF sinyaline karakterizedir.
- Yamaların bitişiğinde, FAF artışı gösteren ve belirli görünümler oluşturan alanlar tanımlanabilir.

### 8.3 / Atrofi ilerlemesinin Ölçülmesi

Birçok çalışmada, CA'nın zaman içerisinde gittikçe büyüdüğü gösterilmiştir. Atrofinin yayılımına ilişkin ilk nicel veriler, 1989'da

Schatz ve McDonald tarafından yayınlanmıştır.<sup>44</sup> Elli gözden aldıkları fundus fotoğraflarında, yatay yönde 139  $\mu\text{m}$ /yıllık bir ortalama büyüme hızı saptamışlardır. Sunness ve ark. 1999 yılında, 81 gözden aldıkları fundus fotoğraflarında, 2 yıllık takip süresinde ortalama 2.2 disk alanı (DA; medyan 1.8) kadar bir büyüme tanımlamışlardır, ki bir DA 2.54  $\text{mm}^2$  olarak alındığında 2.79  $\text{mm}^2/\text{yıl}$ 'a (medyan 2.29  $\text{mm}^2/\text{yıl}$ ) denk gelmektedir.<sup>55</sup> Ayrıca, başlangıçtaki toplam atrofi boyutuna göre gözleri beş farklı gruba ayırmış ve başlangıçtaki atrofi boyutu 5 DA'ya kadar olan atrofiler için atrofi genişlemesinin hızlı olduğunu, 5-10 DA grubunda sabit olduğunu, >10 DA grubunda ise hafifçe azaldığını ifade etmişlerdir. İki gözünde de CA olan hastalarda, atrofinin genişlemesi bakımından gözler arasında hiçbir anlamlı fark gözlenmemiştir. Atrofinin saptanması ve ölçülmesi fundus fotoğrafları ile yapılmıştır ve birkaç büyütme basamağı gerektirmiştir. İki çalışma sonucunda da kohortlar içerisinde atrofi genişlemesi açısından oldukça büyük farklılıklar ortaya konmuştur ve bu durum ne başlangıçtaki atrofi boyutuyla, ne de test edilen diğer faktörlerle açıklanabilmektedir. Örneğin, ikinci çalışmada atrofi ilerlemesi hızı 0 ila 13.8  $\text{mm}^2/\text{yıl}$  arasında değişmektedir.

FAM çalışma grubu yakın zamanda, atrofinin zamanla ilerlemesine ilişkin veriler yayınlamışlardır.<sup>27,48</sup> SMD'ye sekonder CA olan hastaların incelendiği bu panel, çok merkezli doğal seyir çalışması, FAF görüntüleme kullanılarak, FAF değişikliklerini ve bunların hastalık süreci üzerindeki etkilerini araştırmak üzere başlatılmıştır. FAF görüntüleme, atrofik alanların kolaylıkla saptanmasına, sınırlarının belirlenmesine ve boyutlarının ölçülmesine olanak sağlamaktadır. Her muayenede, toplam atrofi boyutunun ölçülmesiyle, zamanla atrofide meydana gelen ilerleme belirlenebilir ve hastalar arasındaki farklılıklar değerlendirir-