



Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Olan Hastalarda Periferik Retina Değişikliklerinin Ultra-geniş Açılı Fundus Otofloresans Görüntüleri ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Peripheral Retinal Changes on Ultra-widefield Fundus Autofluorescence Images of Patients with Age-related Macular Degeneration

© Kübra Küçüküba, © Nazmiye Erol, © Muzaffer Bilgin

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Eskişehir, Türkiye

Öz

Amaç: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri bireylerde santral görme kaybının en sık nedenidir. Makulayı etkileyen hastalıklarda eski kameralarla periferik retina görüntülenmesi sağlanamamaktadır. Yeni nesil cihazların kullanımı girmesiyle periferik retina rahatça görüntülenmeye başlanmıştır. Çalışmamızda kliniğimize başvuran YBMD hastalarının renkli ve otofloresans fundus görüntülerinde periferik retina değişikliklerini değerlendirilerek, görülme sıklığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubunda YBMD tanısı olan 277 hastanın 550 gözü, kontrol grubunda sağlıklı olan 45 hastanın 90 gözü değerlendirildi. Ultra geniş açılı görüntüleme cihazı ile her iki gözün öncelikle foveaya odaklanmış 200°'lik standart renkli görüntüsü ardından cihazın fiksasyon ışığı kullanılarak superior ve inferior fundus görüntüleri kaydedildi. Aynı protokol izlenerek fundus otofloresans görüntüleri çekilerek kaydedildi. Renkli fundus görüntüleri daha önce yapılan çalışmalarda tanımlanmış olan zon 1, zon 2, zon 3 olmak üzere 3 bölümde incelendi.

Bulgular: Renkli fundus görüntüleri değerlendirildiğinde çalışma grubunda yer alan 550 gözün %67,8'sinde, kontrol grubunda yer alan 90 gözün %47,8'inde periferik retinal değişiklik saptandı. Druzen en sık görülen periferik retinal değişiklik olarak değerlendirildi. Otofloresans görüntüleri değerlendirildiğinde YBMD grubunda yer alan 550 gözün %39,6'sında, kontrol grubunda yer alan 90 gözün %28,9'unda zon 2, zon 3 bölgelerinin en az birinde periferik otofloresans değişiklik olduğu bulundu. Hipofloresans en sık görülen otofloresans değişiklik oldu.

Sonuç: YBMD hastalarında periferik retinal değişiklik sağlıklı bireylerden daha yüksek oranda görülmektedir. YBMD'nin sadece makula hastalığı olmadığı, tüm retinayı etkileyebilen bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Periferde gözlenen bu değişikliklerin hastaların genetik özellikleri ile ilişkisi, hastalığın prognoz, tanı ve tedavi aşamalarında ne derece önemli olduğu yapılacak prospektif çalışmalarla belirlenebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, periferik değişiklik, otofloresans, ultra geniş açılı görüntüleme

Abstract

Objectives: Age-related macular degeneration (AMD) is the most common cause of central vision loss in individuals aged 65 years and older in developed countries. Earlier imaging systems did not enable visualization of the peripheral retina in diseases affecting the macula. With the introduction of new-generation devices, the peripheral retina is easily visualized. In our study, we aimed to evaluate the incidence of peripheral retinal changes in the color and autofluorescence fundus images of patients with AMD.

Materials and Methods: In the study group, 550 eyes of 277 patients who were diagnosed with AMD and 90 eyes of 45 healthy patients in the control group were evaluated. An ultra-wide-angle imaging device was used to record standard 200° color and

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Kübra Küçüküba, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Eskişehir, Türkiye

Tel.: +90 553 272 11 61 E-posta: duyugulukubra@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-2290-8138

Geliş Tarihi/Received: 24.04.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.12.2019

Cite this article as: Küçüküba K, Erol N, Bilgin M. Evaluation of Peripheral Retinal Changes on Ultra-widefield Fundus Autofluorescence Images of Patients with Age-related Macular Degeneration. Turk J Ophthalmol. 2020;50:6-14

©Telif Hakkı 2020 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

autofluorescence fovea-centered fundus images followed by superior and inferior fundus images obtained using the device's fixation light. The fundus images were examined in 3 sections: zone 1, zone 2, and zone 3.

Results: Evaluation of color fundus images revealed peripheral retinal changes in 67.8% of the 550 AMD eyes and 47.8% of the healthy eyes. Drusen was the most common peripheral retinal change. Evaluation of autofluorescence images revealed peripheral autofluorescence changes in 39.6% of the AMD eyes and 28.9% of the healthy eyes. Hypoautofluorescence was the most common autofluorescence change.

Conclusion: Peripheral retinal changes were more common in AMD patients than the control group, indicating that AMD is not only a macular disease, but can affect the entire retina. Future prospective studies will elucidate the relationship between these peripheral retinal changes and patients' genetic features and their importance in prognosis, diagnosis, and treatment.

Keywords: Age-related macular degeneration, autofluorescence, peripheral abnormalities, ultrawide-field imaging

Giriş

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri bireylerde santral görme kaybının en sık nedenidir.¹ Maküla retina pigment epitelinde (RPE) pigmentasyon artışı ve lipofuskin depozitlerin birikimi hastalığın en erken belirtileri olup, retinada pigment değişikliği ve druzen gibi bulguların yalnızca maküla değil periferik retinada da bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{2,3,4,5}

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerin katkısıyla 2000'li yıllardan bu yana retinanın 200°'lik kısmını görüntüleyebilen ultra geniş açılı görüntüleme sistemleriyle yüksek rezolüsyonlu santral ve periferik retina görüntüleri alınmaya başlanmıştır. Periferik retinanın görüntülenmesi ile YBMD hastalarında maküla dışındaki retina alanlarında da renkli ve otofloresans görüntülerde periferik retinal değişikliklerin olduğu görülmüştür. YBMD hastalarında periferik retina değişikliklerinin renkli ve otofloresans görüntülerde sağlıklı bireylerden daha fazla olduğu görülmüştür.^{4,5}

Çalışmamızda renkli ve otofloresans görüntülerde periferik retinal değişiklik oranlarının tespit edilmesi, YBMD hastaları ve sağlıklı bireylerin kıyaslanarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne Haziran 2016-Temmuz 2017 tarihleri arasında başvuran YBMD tanısı konulan 277 hastanın 550 gözü, sağlıklı retinaya sahip 45 hastanın 90 gözü 30.05.2016 tarihli 80558721/137 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra prospektif olarak incelendi.

YBMD grubunda incelenen 277 hasta; 55 yaş üzeri, 6 diyoptriden fazla kırma kusuru olmayan, retina cerrahisi geçirmemiş, lazer fotokoagülasyon uygulanmamış, YBMD dışında retina hastalığı öyküsü olmayan hastalardan oluşmaktaydı. Hastalara fundus muayeneleri ve optik koherens tomografi (OKT) görüntüleri değerlendirilerek YBMD tanısı konuldu.

Kontrol grubunda incelenen 45 hasta; 55 yaş üzeri, 6 diyoptriden fazla kırma kusuru olmayan, retina cerrahisi geçirmemiş, lazer fotokoagülasyon uygulanmamış, herhangi bir retina hastalığı öyküsü olmayan hastalardan oluşmaktaydı.

Hastalara çalışma ile ilgili bilgilendirme yapıldıktan sonra onamları alındı. YBMD grubu ve kontrol grubu hastaların yaş, cinsiyetleri kaydedildi. Hastaların her iki gözüne %2,5 fenilefrin, %1 tropikamid damla damlatılarak pupil dilatasyonu sağlandı. Dilatasyon sonrası OKT görüntüleri alındı. Ultra

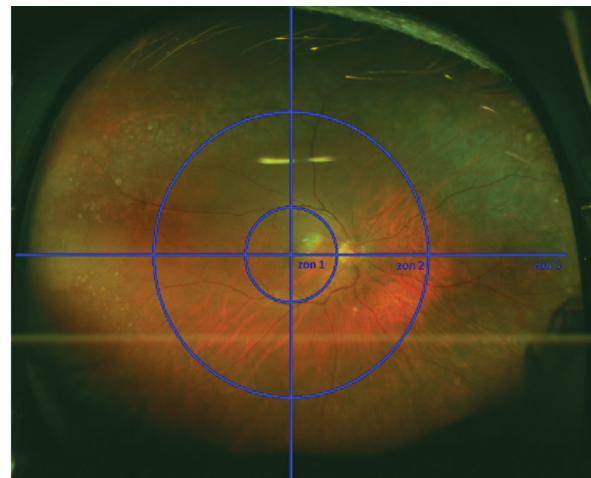
geniş açılı Optos 200 Tx cihazı ile her iki gözün öncelikle foveaya odaklanmış 200°'lik standart renkli görüntüsü ardından cihazın fiksasyon ışığı kullanılarak superior ve inferior fundus görüntüleri kaydedildi. Aynı protokol izlenerek fundus otofloresans görüntüleri çekilerek kaydedildi.

Görüntülerin Değerlendirilmesi

Çekilen görüntüler Optos V2 Vantage Pro Review programı yardımıyla görüntülendi. Her göze ait fovea merkezli, superior, inferior pozisyonlarda renkli ve otofloresans olmak üzere toplam 6 görüntü alındı. Bütün görüntüler deneyimli retina uzmanı eşliğinde değerlendirildi. Fovea merkezli görüntüler ile değerlendirilmeye başlandı. Renkli fundus görüntüleri daha önce yapılan çalışmalarda tanımlanmış olan zon 1, zon 2, zon 3 olmak üzere 3 bölümde incelendi (Şekil 1).^{4,5,6}

Zon 1; 5,4 mm çapında daireden oluşan, santrali fovea olup optik diskin nazal kenarını ve maküla temporalini içine alan bölgedir. Yaklaşık 3 optik disk çapına karşılık gelmektedir. Zon 1 görüntüleri YBMD grubu hastalarında OKT görüntüleriyle beraber değerlendirilerek AREDS çalışma grubunun kriterlerine göre YBMD evrelemesi yapıldı.⁷ Büyüklüğü 125 µm'den küçük druzen varlığında erken evre, 125 µm'den büyük druzen varlığında orta evre, coğrafik atrofi veya neovasküler tipe ait bulgular varsa ileri evre olarak kaydedildi. İleri evre kendi içinde neovasküler ve coğrafik atrofi olmak üzere gruplandırıldı.

Zon 2; çapı 16,2 mm olan, 9 optik disk çapına eşit daireden oluşur. İç sınırı zon 1'den başlar, dış sınırı vorteks venleri ile çıkarılır. Renkli fundus görüntülerinde zon 2 içine giren alanda



Şekil 1. Foveaya odaklanmış görüntü üzerinde Zon 1, Zon 2, Zon 3

mevcut olan druzen (Şekil 2), RPE hipopigmentasyon (Şekil 3), RPE hiperpigmentasyon (Şekil 4) ve retiküler değişiklikler (Şekil 5) kaydedildi. Otofloresans görüntülerinde ise zon 2 içine

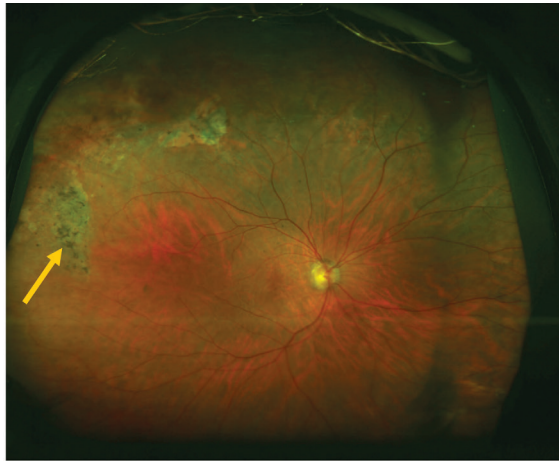
giren alanda görülen hiperotofloresans (Şekil 6), hipootofloresans (Şekil 7) ve halo (ortası hipootofloresans daire şeklinde etrafı hiperotofloresans olarak görülen lezyon) (Şekil 8) olarak kaydedildi.



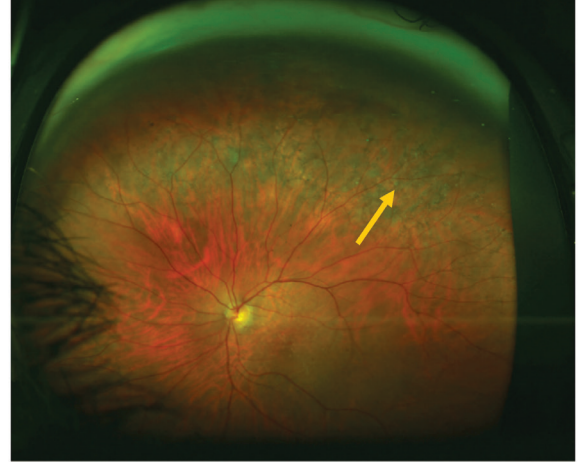
Şekil 2. Yukarı bakış fiksasyon ile çekilen renkli fundus görüntüsünde ok ile periferik druzen gösterilmektedir



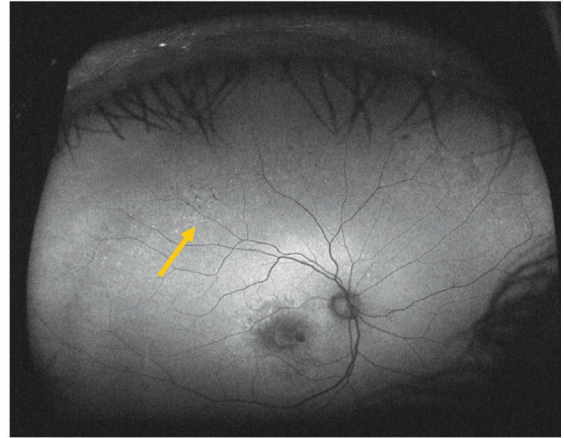
Şekil 3.Yukarı bakış fiksasyon ile çekilen renkli fundus görüntüsünde ok ile periferde RPE hipopigmentasyon gösterilmektedir



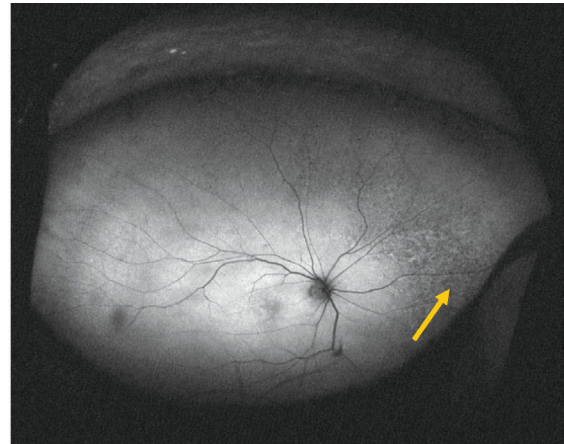
Şekil 4. Fovea merkezli çekilen renkli fundus görüntüsünde ok ile RPE hiperpigmentasyon gösterilmektedir



Şekil 5. Yukarı bakış fiksasyon ile çekilen renkli fundus görüntüsünde ok ile retiküler değişiklikler gösterilmektedir

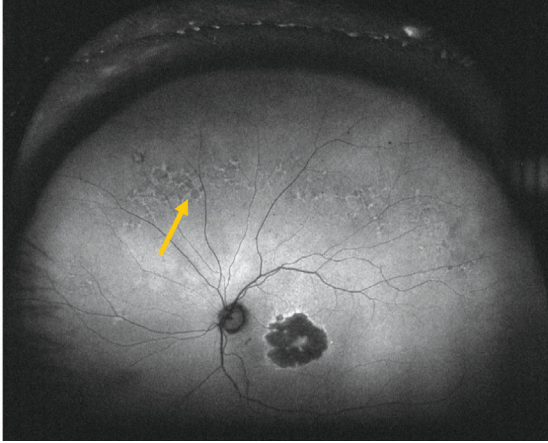


Şekil 6. Yukarı bakış fiksasyon ile çekilen fundus otofloresans görüntüsünde ok ile hiperotofloresans gösterilmektedir

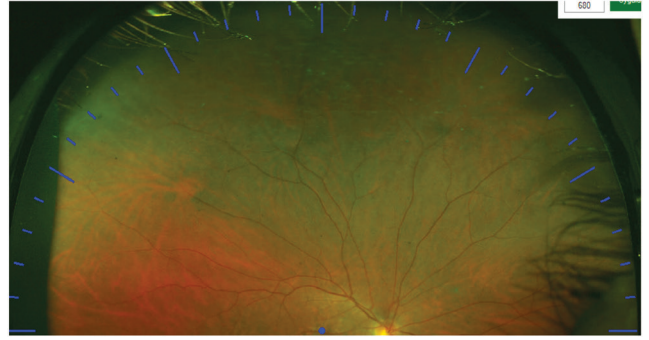


Şekil 7. Yukarı bakış fiksasyon ile çekilen fundus otofloresans görüntüsünde ok ile hipootofloresans gösterilmektedir

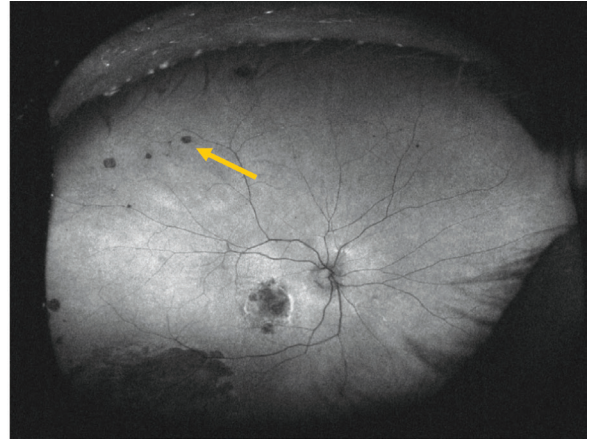
Zon 3; zon 2'nin dışında kalan periferik retinayı oluşturan bölge 180°'lik 2 kısma ayrıldı. Yukarı bakış fiksasyonla çekilen superior pozisyon görüntülerinde 180°'lik üst yarı, aşağı bakış fiksasyonla çekilen inferior pozisyon görüntülerinde 180°'lik alt yarı değerlendirildi. Zon 3 renkli görüntülerinde mevcut olan druzen, RPE hipopigmentasyon, RPE hiperpigmentasyon, retiküler değişiklikler, kaldırım taşı dejenerasyonu (Şekil 9) ve diğer değişiklikler kaydedildi. Görüntülerde lezyonun kapladığı alan saat kadranı kullanılarak derece cinsinden ifade edildi (Şekil 10). Birden fazla lezyonun birlikte bulunması halinde hangi lezyon daha çok alan kaplıyor ise primer olarak kaydedildi. Zon 3 otofloresans görüntülerinde görülen hiperotofloresans, hipootofloresans, halo, numuler (küçük, yuvarlak, düzgün sınırlı, hipootofloresans lezyon) (Şekil 11), kaldırım taşı (orta ve büyük çaplı yuvarlak, düzgün sınırlı, multiple hipootofloresans lezyon) (Şekil 12) olarak kaydedildi. Renkli görüntülerde uygulanan protokole benzer şekilde lezyonların kapladığı alan saat kadranına uygun olarak derece cinsinden kaydedildi. Birden fazla lezyon birlikte bulunması halinde hangi lezyon daha çok alan kaplıyor ise primer olarak kaydedildi.



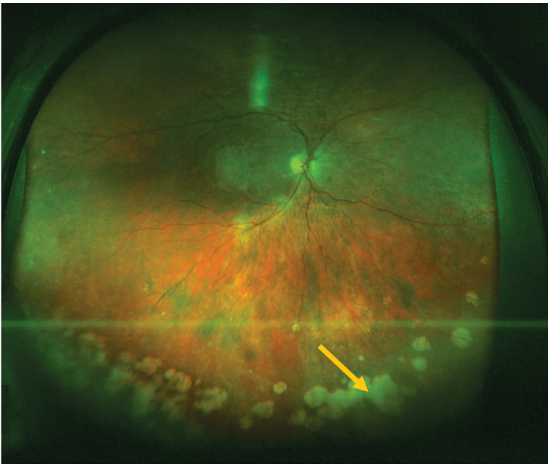
Şekil 8.Yukarı bakış fiksasyon ile çekilen fundus otofloresans görüntüsünde ok ile halo (etrafı hiper ortası hipootofloresans lezyon) gösterilmektedir



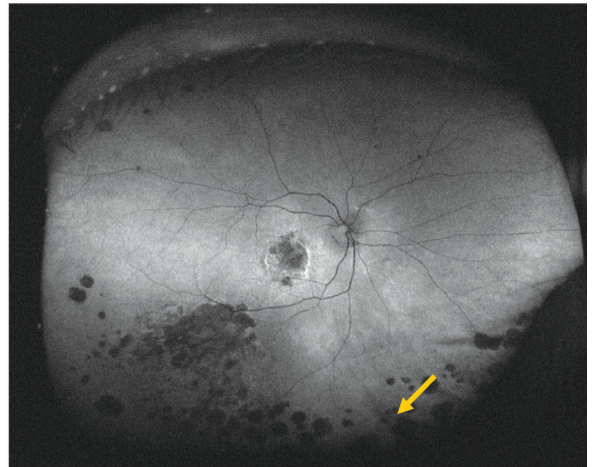
Şekil 10.Yukarı fiksasyonlu bakış görüntüsünde saat kadranı uygulaması



Şekil 11.Yukarı bakış fiksasyon ile çekilen fundus otofloresans görüntüsünde ok ile numuler gösterilmektedir



Şekil 9.Aşağı bakış fiksasyon ile çekilen renkli fundus görüntüsünde ok ile kaldırım taşı dejenerasyonu gösterilmektedir



Şekil 12.Fovea merkezli çekilen fundus otofloresans görüntüsünde ok ile kaldırım taşı otofloresans gösterilmektedir

İstatistiksel Analiz

Elde edilen bütün veriler Microsoft Office 2013 Excel programına yazıldı. Sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t-testi analizi, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) kullanıldı. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson ki-kare ve Pearson kesin (exact) ki-kare analizleri kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21,0 programından yararlanıldı. İstatistiksel önemlilik için $p < 0,05$ değeri kriter kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda YBMD tanısı olan 277 hastanın 550 gözü, kontrol grubunda sağlıklı olan 45 hastanın 90 gözü değerlendirildi. YBMD grubunda yer alan değerlendirme kriterlerine uygun olmayan 4 göz çalışma dışında bırakıldı. YBMD ve kontrol grubundaki hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 1’de görülmektedir.

YBMD grubunda yer alan 92 göz (%16,7) erken evre, 99 göz orta evre (%18), 359 göz (%65,3) ileri evre olarak değerlendirildi. İleri evre hastalar içinde 95 göz coğrafik atrofi (% 17,3) ve 264 göz neovasküler (%48) tip YBMD olarak değerlendirildi.

Renkli Görüntülerin Değerlendirilmesi

Renkli fundus görüntüleri değerlendirildiğinde YBMD grubunda yer alan 550 gözün %67,8’inde, kontrol grubunda yer alan 90 gözün %47,8’inde zon 2, zon 3 bölgelerinin en az birinde periferik retinal değişiklik olduğu bulundu. YBMD grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha çok periferik retinal değişiklik olduğu görüldü ($p < 0,001$).

YBMD grubu ve kontrol grubundaki tüm hastaların renkli görüntüleri değerlendirildiğinde saptanan periferik retinal değişikliklerin oranları Tablo 2’de gösterilmiştir.

Üç zon değerlendirildiğinde YBMD grubunda kontrol grubuna kıyasla periferik retinal değişiklik saptanma oranlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu bulundu.

YBMD grubu ve kontrol grubundaki hastaların renkli fundus görüntülerinde periferik retinal değişikliklerin lezyon tiplerine göre dağılımı Tablo 3’te gösterilmiştir.

Druzen en sık görülen görülen periferik retinal değişiklik olarak değerlendirildi. Zon 2, zon 3 superior, zon 3 inferior görüntülerde kaydedilen druzen sıklığı YBMD grubunda %29,6, %54,2, %40,9 ve kontrol grubunda %18,9, %30,

Tablo 1. YBMD grubu ve Kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımları

	YBMD grubu n=277 (550 göz)	Kontrol grubu n=45 (90 göz)
Cinsiyet	Kadın; 275 göz (%50,0)	Kadın; 58 göz (%64,4)
Yaş (ortalama)	72,13 $\pm$ 8,16	65,91 $\pm$ 7,84
Yaş (ortanca)	73 (66-78)	63 (61-70,25)

Tablo 2. YBMD grubu ve kontrol grubundaki hastaların renkli görüntülerinde saptanan periferik retinal değişikliklerin oranları

	YBMD grubu n=550		Kontrol grubu n=90		
Tüm periferik değişiklikleri-renkli	n	%	n	%	
Zon 2	193	35,1	17	18,9	$p=0,002$
Zon 3 superior	338	61,5	33	36,7	$p<0,001$
Zon 3 inferior	294	53,5	30	33,3	$p<0,001$

Tablo 3. YBMD grubu ve Kontrol grubu hastaların renkli fundus görüntülerinde tüm periferik retina değişikliklerinin dağılımı

		YBMD grubu			Kontrol grubu		
		Zon 2	Zon 3 superior	Zon 3 inferior	Zon 2	Zon 3 superior	Zon 3 inferior
Druzen	n	163	298	225	17	27	19
	%	29,6	54,2	40,9	18,6	30	21,1
RPE hipopigmentasyon	n	17	33	51	0	3	4
	%	3,1	6	9,3	0	3,3	4,4
RPE hiperpigmentasyon	n	17	15	30	0	2	4
	%	3,1	2,7	5,5	0	2,2	4,4
Retiküler değişiklik	n	2	22	29	0	0	3
	%	0,4	4	5,3	0	0	3,3
Kaldırım taşı	n	0	8	38	0	1	3
	%	0	1,5	6,9	0	1,1	3,3

YBMD: Yaşa bağlı maküla dejeneransı, RPE: Retina pigment epiteli

%21,1 olarak belirlendi ($p=0,042$, $p<0,001$, $p<0,001$). YBMD grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde tüm alanlarda daha fazla druzen olduğu görüldü.

Pigmenter değişiklikler değerlendirildiğinde RPE hipopigmentasyon; zon 2, zon 3 superior, zon 3 inferior için görülme sıklıkları sırasıyla YBMD grubunda %3,1, %6, %9,3 ve kontrol grubunda %0, %3,3, %4,4 olarak belirlendi ($p=0,15$, $p=0,441$, $p=0,189$). RPE hiperpigmentasyon görülme sıklığı YBMD ve kontrol grubunda zon 2'de sırasıyla %3,1, %0, zon 3 superiorde %2,7, %2,2 ve zon 3 inferiorde %5,5, %4,4 olarak bulundu ($p=0,150$, $p=1,0$, $p=1,0$). Retiküler değişiklik görülme sıklığı YBMD ve kontrol grubunda zon 2'de sırasıyla %0,4, %0, zon 3 superiorde %4, %0, ve zon 3 inferiorde %5,3, %3,3 olarak bulundu ($p=1,0$, $p=0,058$, $p=0,604$). Pigmenter değişiklik bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Diğer periferik değişiklikler içinde değerlendirilen kaldırım taşı dejenerasyonu zon 3 superior ve zon 3 inferiorde sırasıyla YBMD grubunda %1,5, %6,9 ve kontrol grubunda %1,1, %3,3 oranında görüldü ($p=1,0$, $p=0,293$). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

YBMD ve kontrol grubundaki hastaların renkli fundus görüntüleri değerlendirilirken birden fazla lezyonun birlikte bulunması halinde hangi lezyon daha çok alan kaplıyor ise o lezyon primer diğer lezyon ise sekonder olarak adlandırıldı. YBMD grubundaki 550 gözün zon 3 superioru değerlendirildi 338 gözde (%61,4) primer periferik retinal değişiklik saptandı. Druzen %82,5 oranıyla en sık görülen primer lezyon oldu. Druzeni sırasıyla RPE hipopigmentasyon, retiküler değişiklik, RPE hiperpigmentasyon, kaldırım taşı dejenerasyonu izledi (%6,8, %5,6, %3,6, %1,5). Zon 3 inferiorde periferik retinal değişiklik saptanan göz sayısı 294 (%53,4)'idi. Druzen %64,6 oranıyla superior ile benzer şekilde en sık görülen lezyon oldu. RPE hipopigmentasyon ve kaldırım taşı dejenerasyon %11,2 eşit görülme oranına sahipti. Retiküler değişiklik %7,1, RPE hiperpigmentasyon %5,8 oranında tespit edildi. Kontrol grubundaki hastalarda zon 3 superior ve inferiorde en sık görülen primer periferik retinal değişiklik druzen olarak kaydedildi.

YBMD için en önemli ve değiştirilemeyen risk faktörü hastanın yaşıdır. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda bahsedildiği gibi yaş farkından kaynaklanabilecek yanlış hesaplamayı ortadan kaldırmak için her iki grup içinden yaşlar arasında istatistiksel fark olmayan gruplar karşılaştırıldı.⁶ YBMD grubu 65-79 yaş arası, kontrol grubu 60-71 yaş arası hastalar değerlendirildi. YBMD grubundaki 306 gözün %67'sinde, kontrol grubundaki 50 gözün %34'ünde periferik retinal değişiklik saptandı. Yaş eşitlemesi yapılan YBMD grubunda kontrol grubuna göre daha çok periferik retinal değişiklik olduğu görüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

YBMD grubundaki hastalar evrelerine göre alt gruplara ayrılarak kontrol grubu hastalarla ve kendi içinde kıyaslandı. Kontrol grubu hastalar ile sırasıyla erken evre, orta evre ve ileri evre YBMD hastalar kıyaslandı, tüm YBMD gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla periferik retinal değişiklik olduğu görüldü ($p=0,038$, $p=0,001$, $p=0,001$).

YBMD grubu hastalarda lezyonların superior ve inferior kadranda kapladığı alanlar derece cinsinden ölçüldü. Superior kadranda en geniş alan kaplayan lezyon retiküler değişiklik, inferior kadranda en geniş alan kaplayan lezyon kaldırım taşı dejenerasyonu oldu.

Fundus Otofloresans (FOF) Görüntülerin Değerlendirilmesi

Otofloresans görüntüleri değerlendirildiğinde YBMD grubunda yer alan 550 gözün %39,6'sında, kontrol grubunda yer alan 90 gözün %28,9'unda zon 2, zon 3 bölgelerinin en az birinde periferik otofloresans değişiklik olduğu bulundu. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,052$).

YBMD grubu ve kontrol grubu tüm hastaların FOF görüntüleri değerlendirildiğinde saptanan periferik otofloresans oranları Tablo 4'te gösterilmiştir.

YBMD grubu ve kontrol grubundaki hastaların fundus otofloresans görüntülerinde periferik retinal değişikliklerin dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir.

Zon 2'de her iki grup arasında hiperotofloresans görülme oranlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,002$). Zon 3 superior ve inferior görüntülerde hiperotofloresans görülme sıklıkları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,394$, $p=1,00$).

Hipootofloresans görülme sıklığı YBMD grubunda zon 2, zon 3 superior ve zon 3 inferior için %8,4, %14,4, %12,2, kontrol grubunda %0, %11,1, %10 olarak bulundu ($p=0,009$, $p=0,508$, $p=0,676$). Zon 2'de YBMD grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha çok hipootofloresans lezyon görüldü ($p=0,004$). YBMD grubunda zon 3 superior, zon 3 inferior görüntülerde sırasıyla %3,5, %6,5, kontrol grubunda %0, %1,1 oranında numuler otofloresans görüldü ($p=0,092$, $p=0,071$). Kaldırım taşı otofloresansı görülme sıklığı YBMD grubunda zon 3 superior, zon 3 inferior görüntülerde sırasıyla %1,5, %6,9, kontrol grubunda %1,1, %3,3 olarak tespit edildi ($p=1,0$, $p=0,293$). Her iki grup arasında numuler ve kaldırım taşı otofloresans görülme sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

YBMD grubundaki 550 gözün zon 3 superioru değerlendirildi, 163 gözde (%29,6) primer periferik otofloresans

Tablo 4. YBMD grubu ve kontrol grubundaki hastaların FOF görüntülerinde saptanan periferik otofloresans değişikliklerinin oranları

	YBMD grubu n=550		Kontrol grubu n=90		
Tüm Periferik Değişiklikleri - FOF					
Zon 2	119	21,6	1	1,1	$p<0,001$
Zon 3 Superior	163	29,6	17	18,9	$p=0,042$
Zon 3 Inferior	178	32,4	20	22,2	$p=0,054$
YBMD: Yaşa bağlı maküla dejeneransı, FOF: Fundus Otofloresans					

değişikliği saptandı. Hipootofloresans %44,8 oranıyla en sık görülen değişiklik oldu. Hiperotofloresans %32,5, halo %12,9, numuler %7,4 oranında görüldü. Kaldırım taşı otofloresansı %2,5 oranıyla en az görülen periferik otofloresans değişiklik oldu. Zon 3 inferiora toplam 178 gözde (%32,3) periferik otofloresans değişiklik saptandı. Zon 3 inferior görüntüler incelendiğinde %28,7 oranıyla en sık görülen periferik değişiklik hipootofloresans oldu. Hiperotofloresans, kaldırım taşı, numuler ve halo hipootofloresansdan sonra sırasıyla en sık görülen periferik otofloresans değişiklik olarak bulundu (%25,3, %20,2, %14, %11,8).

Renkli görüntülerde olduğu gibi otofloresans görüntüler kıyaslanırken YBMD grubu ve kontrol grubu içinden yaşlar arasında istatistiksel fark olmayan gruplar karşılaştırıldı. YBMD grubundaki 306 gözün %36,9'unda, kontrol grubundaki 50 gözün %14'ünde periferik otofloresans değişiklik saptandı. Yaş eşitlemesi yapılan YBMD grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla periferik otofloresans değişiklik olduğu görüldü ($p=0,003$).

YBMD grubundaki hastalar evrelerine göre alt gruplara ayrılarak kontrol grubu hastalarla ve kendi içinde kıyaslandı.

Kontrol grubu hastalar ile erken evre, orta evre, ileri evre YBMD hastalar kıyaslandı, periferik otofloresans değişiklik görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,394$, $p=0,097$, $p=0,054$). İleri evre YBMD hastalar coğrafik atrofi ve neovasküler tip olmak üzere 2 gruba ayrılarak kıyaslandı. İki grup arasında periferik otofloresans değişiklik görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu ($p=0,042$). Coğrafik atrofi grubunda %49,5 oranında olmak üzere neovasküler gruptan (%37,5) daha yüksek oranda periferik otofloresans değişiklik olduğu görüldü.

YBMD grubu hastalarda lezyonların superior ve inferior kadrantlarda kapladığı alanlar derece cinsinden ölçüldü. Superior ve inferior kadranda en geniş alan kaplayan lezyon hiperotofloresans olarak kaydedildi.

YBMD grubundaki hastaların renkli ve FOF görüntüleri Zon 3 superior ve inferior olmak üzere iki kısımda incelendi. Zon 3 superior ve inferior kadrantlar periferik retinal değişikliklerin görülme sıklıkları açısından kıyaslandı, sonuçlar Tablo 6'da gösterilmektedir.

Superiorde periferik retinal değişiklik görülme sıklığının inferiora kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu bulundu ($p<0,001$).

Tablo 5. YBMD grubu ve Kontrol grubu hastaların fundus otofloresans görüntülerinde tüm periferik retinal değişikliklerin dağılımı.

		YBMD grubu			Kontrol grubu		
		Zon 2	Zon 3 superior	Zon 3 inferior	Zon 2	Zon 3 superior	Zon 3 inferior
Hiper FOF	n	70	56	54	1	6	9
	%	12,7	10,2	9,8	1,1	6,7	10
Hipo FOF	n	46	79	67	0	10	9
	%	8,4	14,4	12,2	0	11,1	10
Halo	n	7	23	23	0	0	0
	%	1,3	4,2	4,2	0	0	0
Numuler	n	0	19	36	0	0	1
	%	0	3,5	6,5	0	0	1,1
Kaldırım taşı	n	0	8	38	0	1	3
	%	0	1,5	6,9	0	1,1	3,3

FOF: Fundus otofloresans, YBMD: Yaşa bağlı maküla dejeneransı

Tablo 6. YBMD grubu hastaların zon 3 superior ve inferior görüntülerinde periferik retinal ve otofloresans değişiklik görülme oranları

Tüm periferik değişiklikleri (Superior-Inferior)

	n	%	
Renkli			$p<0,001$
Superior	338	61,5	
Inferior	294	53,5	
Fundus otofloresans			$p<0,001$
Superior	163	29,6	
Inferior	178	32,4	

YBMD: Yaşa bağlı maküla dejeneransı

İnferior kadranda superior kadrana kıyasla daha çok periferik otofloresans değişiklik olduğu görüldü. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Tartışma

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sonucunda ultra geniş açılı görüntüleme sistemleriyle periferik retina görüntüleri alınmaya başlanmıştır. YBMD hastalarında renkli ve otofloresans görüntülerde maküla dışında kalan periferik retina kolaylıkla değerlendirilebilmiştir. Periferik retinanın görüntülenmesi ile YBMD hastalarında maküla dışındaki retina alanlarında da periferik retinal değişikliklerin olduğu görülmüştür.

YBMD hastalarının renkli ve otofloresans fundus görüntüleri değerlendirilerek periferik retina değişikliklerinin sağlıklı bireylerle kıyaslandığı çalışmamızda, literatürdeki benzer çalışmalar incelenerek görülen bu değişikliklerin anlamlandırılması ve sınıflandırılması konusunda özet niteliği taşıyabilecek diğer yapılacak çalışmalarda da standardizasyonun sağlanmasında faydalı olabilecek şekilde lezyonların isimleri, lokalizasyonları ve değerlendirme yöntemleri ayrıntılı biçimde açıklanmıştır.

Literatür tarandığında ultra geniş açılı görüntüleme sistemi kullanılarak yapılmış olan çalışmalardan ilki Reznicek ve ark.⁸ tarafından 2012 yılında yayınlanmıştır. Çalışmada YBMD hastalarında periferik otofloresansın yoğunluk ve düzensizliği araştırılmıştır. YBMD grubu ile kontrol grubu arasında periferik otofloresans değişiklikler açısından anlamlı fark olduğu bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda YBMD hastalarında retina pigment epitelinde biriken lipofuskinin yalnızca maküлада değil periferik retinada da bulunabileceği gösterilmiştir. Fakat çalışmada periferik otofloresans görüntülerde yalnızca yoğunluk ölçümleri yapılmış, periferdeki lezyonlar ve özellikleri tanımlanmamıştır.⁸

Literatürde Optos firmasının cihazın superior ve inferior fiksasyonlu bakış pozisyonlarında çekilen görüntülerde oluşan torsiyonları gidermek üzere geliştirdiği yazılımın kullanıldığı çalışmalarda daha standart görüntüler elde edildiğinden çalışmada subjektivitenin daha düşük olduğu görülmektedir.^{4,9} Biz çalışmamızda böyle bir yazılım programı kullanmadan çekilen görüntüleri ayrı ayrı değerlendirmeye aldık. Yapılacak çalışmalarda subjektif değerlendirmeden kaynaklanabilecek analiz hatalarını önlemek amacıyla standardizasyonu sağlayan bir programın kullanılması faydalı olabilecektir.

Görüntülerin çekimi esnasında görüntülerin standart çekimini sağlayacak herhangi bir işaretçisi olmamasından kaynaklı olarak hastanın cihaza çok yaklaşması görüntüde imajların olduğundan büyük, cihaza uzak kalması ise imajların olduğundan küçük olarak görülmesine neden olmaktadır. Bu yüzden görüntü değerlendirmesinde hastanın optik diskinin boyutu baz alınarak milimetrik değerlendirmede oluşabilecek hataların önüne geçilmeye çalışılmış, bu şekilde zon kavramları oluşturulmuştur. Şu ana kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde mid perifer yani zon 2 olarak değerlendirilen retina bölgesinin alanının hesaplanmasında farklı görüşler mevcuttur.^{4,5,7,8,9,10,11,12}

Çalışmamızda 3 OD çapın alanı zon 1 ve 9 OD çapı alanı midperifer sayılan zon 2 kabul ederek çalışmamızı planladık.^{5,6} Literatürdeki midperifer bölgesinin tanım karmaşası yapılan çalışmalarda standardizasyonunun önüne geçmekte ve yeni gelişen teknolojiye adapte edilerek kullanılabilecek standart ölçülerin tanımlanması gerekliliği doğmaktadır.

Çalışma esnasında perifer ve midperiferde görülen otofloresans değişikliklerin tanımlanması konusunda da görüş ayrılıkları mevcuttur. Çalışmalarda ortak kullanılan tanımlamalar baz alınarak bizim çalışmada isimlendirdiğimiz her değişiklik resim eşliğinde tanımlanmıştır. Yapılan bir çalışmada otofloresans görüntüler birbirinden bağımsız araştırmacılar tarafından değerlendirildiğinde 2 araştırmacı arasındaki tutarlılık oranı %78,4 olarak bulunmuştur.¹³ Aynı çalışmada araştırmacılara periferik otofloresans görüntülerde hipootofloresans, hiperotofloresans ayırımı yapmaları istendiğinde aralarındaki tutarlılık oranı %69 olmuştur. Sonuç olarak otofloresans görüntülerin değerlendirilmesi subjektiftir. Araştırmacı sayısının arttırılması güvenilirliği arttırırsa da standardizasyon oluşturmamaktadır.

Çalışmamızda YBMD grubundaki hastalar değerlendirildiğinde, renkli fundus görüntülerinin %67,8'inde, otofloresans görüntülerinin %39,6'sında periferik retinal değişiklik olduğu görülmüştür. Superior görüntülerde periferik otofloresans değişiklik oranı %29,6, inferior görüntülerde %32,4 olarak bulunmuştur. YBMD hastalarında renkli ve otofloresans görüntülerde sağlıklı bireylere oranla daha fazla periferik retinal değişiklik olduğu tespit edilmiştir.

YBMD ve kontrol grubu hastalarımızın zon 2, zon 3 superior ve zon 3 inferior kadrantlarında renkli görüntülerde en sık görülen periferik retinal değişiklik druzen, otofloresans görüntülerde en sık görülen periferik otofloresans değişiklik hipootofloresans olarak bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalarda periferik retinada saptanan otofloresans değişiklikler ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. OPERA çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde çalışma ve kontrol grubundaki hastaların zon 2, zon 3 superior, zon 3 inferior renkli görüntülerinde en sık görülen lezyon druzen, otofloresans görüntülerinde en sık görülen periferik otofloresans değişiklik hipootofloresans olarak kaydedilmiştir.⁴ Suetsugu ve ark.¹² yaptığı çalışmada periferde en çok görülen otofloresans değişiklik %45,5 oranıyla mottled otofloresans (irregüler paternli hipootofloresans alanlar) olmuştur. Başka bir çalışmada renkli görüntülerde neovasküler, coğrafik atrofi ve kontrol grubunda en sık görülen lezyon druzen, otofloresans görüntülerde en sık görülen otofloresans değişiklik granüler (hiperotofloresans alanlar) otofloresans olarak belirtilmiştir.⁵

Çalışmalarda periferde druzen en sık rastlanan lezyon olarak görülmektedir. Son zamanlarda yapılmış bir çalışmada YBMD hastalarında CFHY402H genotipinin periferik druzenle, CFHrs1410996 genotipinin periferik retina pigment değişiklikleriyle ilişkisi gösterilmiştir.¹⁴

Literatürde yapılmış olan çalışmalar kıyaslandığında her çalışma kendine özgü otofloresans lezyon tariflemiştir. Bir çalışmada otofloresans görüntülerde lezyonlar granüler, numuler ve mottled olarak tanımlanmışken başka bir çalışmada fokal

pinpoint, granüler, patchy ve retiküler olarak tanımlanmıştır.^{5,10} OPERA çalışmasında ise görülen lezyonlar hipootofloresans, hiperotofloresans, retiküler otofloresans olarak tanımlanmıştır.⁴ Bütün çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda çalışmamızda, otofloresans lezyonlar hipootofloresans, hiperotofloresans, halo, numul ve kaldırım taşı otofloresans olmak üzere 5 grupta değerlendirilmiştir.

Bütün çalışmalarda ortak olarak gözlenen çalışma kısıtlılığı, çalışma ve kontrol grubu arasındaki yaş farkıdır. Bu farklılığın sebebi sağlıklı retinaya sahip olan 80 yaş ve üzeri hastaların poliklinik başvuru oranlarının YBMD tanısı olan aynı yaş grubuna oranla çok daha düşük olması olabilir. Bundan dolayı kontrol grubunu oluşturan hasta popülasyonu çalışma grubuna nispeten daha düşük yaş ortalamasına sahiptir. Yaş eşitlemesi yapılarak uygulanan istatistiksel analiz ile bu kısıtlılık diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da aşılmaya çalışılmıştır.^{4,5}

Literatürdeki diğer çalışmalarla birlikte çalışmamız ele alındığında YBMD hastalarında renkli ve otofloresans görüntülerde periferik retinal değişiklikler saptanmaktadır. Periferde izlenen bu lezyonların RPE düzeyindeki disfonksiyonun habercisi olabileceği düşünülmektedir. Hastalık sadece makülanın değil tüm retinanın hastalığı olup kişiden kişiye değişmekle birlikte tüm zonlarda farklı oranlarda lezyonlar görülmektedir. YBMD hastalarının karanlık adaptasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada hastanın yaşı, YBMD evresi, retiküler psödodruzen varlığında karanlık adaptasyon süresinin uzadığı gösterilmiştir.¹⁵

Çalışmaların bir kısmında sadece otofloresans görüntüler değerlendirilmiş, bir kısmında da hem renkli hem otofloresans görüntüler birlikte değerlendirilmiştir.^{4,5,10,11}

Her iki görüntünün birlikte değerlendirilmemesinin dezavantajı; renkli görüntülerde periferik druzen görülen hastalarda otofloresans görüntülerde hipo ya da hiperotofloresans görülebildiği gibi otofloresans değişiklik görülmeyebilmektedir. Bu sebeple otofloresans görüntüler tek başına değerlendirildiğinde periferik retinal değişiklik saptama oranı farklılık gösterebilmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamızda YBMD hastaları ve kontrol grubu arasında periferik retinal değişiklik saptanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarının da benzer şekilde olduğu görülmektedir.^{4,5,11,12}

YBMD'nin sadece maküla hastalığı olmadığı, tüm retinayı etkileyebilen bir hastalık olduğu görülmektedir. Periferde gözlenen bu değişikliklerin hastaların genetik özellikleri ile ilişkisi, hastalığın prognoz, tanı ve tedavi aşamalarında ne derece önemli olduğu yapılacak prospektif çalışmalarla belirlenebilecektir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi'nin 30.05.2016 tarihli 80558721/137 sayılı 23 etik kurul onayı.

Hasta Onayı: Hastaların yazılı aydınlatılmış onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir. .

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: K.K., Konsept: N.E., Dizayn: K.K., N.E., Veri Toplama veya İşleme: K.K., Analiz veya Yorumlama: K.K., Literatür Arama: K.K., Yazan: K.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:614-618.
2. Jarrett SG, Boulton ME. Consequences of oxidative stress in age-related macular degeneration. *Mol Aspects Med*. 2012;33:399-417.
3. Shuler RK Jr, Schmidt S, Gallins P, Hauser MA, Scott WK, Caldwell J, Agarwal A, Haines LJ, Pericak-Vance MA, Postel EA. Peripheral Reticular Pigmentary Change Is Associated with Complement Factor H Polymorphism (Y402H) in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2008;115:520-524.
4. Writing Committee for the OPRs, Domalpally A, Clemons TE, Danis RP, Sadda SR, Cukras CA, Toth CA, Friberg TR, Chew EY. Peripheral Retinal Changes Associated with Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study 2: Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 12 by the Age-Related Eye Disease Study 2 Optos PEripheral RetinA (OPERA) Study Research Group. *Ophthalmology*. 2017;124:479-487.
5. Tan CS, Heussen F, Sadda SR. Peripheral autofluorescence and clinical findings in neovascular and non-neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120:1271-1277.
6. Nomura Y, Takahashi H, Tan X, Obata R, Yanagi Y. Widespread choroidal thickening and abnormal midperipheral fundus autofluorescence characterize exudative age-related macular degeneration with choroidal vascular hyperpermeability. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:297-304.
7. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*. 2000;107:2224-2232.
8. Reznicek L, Wasfy T, Stumpf C, Kampik A, Ulbig M, Neubauer AS, Kernt M. Peripheral fundus autofluorescence is increased in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:2193-2198.
9. Oellers P, Laíns I, Mach S, Garas S, Kim IK, Vavvas DG, Miller JW, Husain D, Miller JB. Novel grid combined with peripheral distortion correction for ultra-widefield image grading of age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1967-1974.
10. Heussen FM, Tan CS, Sadda SR. Prevalence of peripheral abnormalities on ultra-widefield greenlight (532 nm) autofluorescence imaging at a tertiary care center. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:6526-6531.
11. Witmer MT, Kozbial A, Daniel S, Kiss S. Peripheral autofluorescence findings in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:428-433.
12. Suetsugu T, Kato A, Yoshida M, Yasukawa T, Nishiwaki A, Hasegawa N, Usui H, Ogura Y. Evaluation of peripheral fundus autofluorescence in eyes with wet age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:2497-2503.
13. Guduru A, Fleischman D, Shin S, Zeng D, Baldwin JB, Houghton OM, Say EA. Ultra-widefield fundus autofluorescence in age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2017;12:e0177207.
14. Seddon JM, Reynolds R, Rosner B. Peripheral retinal drusen and reticular pigment: association with CFHY402H and CFHrs1410996 genotypes in family and twin studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:586-591.
15. Flammer J, Agrón E, Wong WT, Thompson D, Wiley HE, Doss EL, Al-Holou S, Ferris FL, Chew EY, Cukras C. Impairments in Dark Adaptation Are Associated with Age-Related Macular Degeneration Severity and Reticular Pseudodrusen. *Ophthalmology*. 2015;122:2053-2062.