



Türk Popülasyonunda Retiküler Psödodrusenin Multimodal Görüntülemesi

Multimodal Imaging of Reticular Pseudodrusen in Turkish Patients

İD Serap Bilge Çeper*, İD Filiz Afrashi**, İD Cumali Değirmenci**, İD Jale Menteş**, İD Serhad Nalçacı**, İD Cezmi Akkın**

*Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Malatya, Türkiye

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında retiküler psödodrusen (RPD) varlığını ve prevalansını multimodal görüntüleme kullanarak araştırmak ve RPD saptanmasında bu modalitelerin duyarlılık ve özgüllüklerini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Toplam 198 ardışık hastanın görüntüleri analiz edildi. Renkli fundus fotoğrafı, red-free görüntüleme, spectral domain optik koherens tomografi (SD-OKT), kızılötesi ve mavi reflektans (MR) görüntüleme, fundus otofloresans (FOF), EDI ("enhanced-depth imaging") OKT, fundus floresein anjiyografi (FFA) ve indosyanin yeşili anjiyografi yapıldı. Bu tetkiklerin en az ikisinde ilişkili bulguların varlığında RPD tanısı kondu.

Bulgular: RPD 149 gözde (%37,6) saptandı. Renkli fundus fotoğrafı, red-free fotoğraf, SD-OKT, kızılötesi, FOF, MR ve FFA'nın RPD saptanmasındaki duyarlılık değerleri sırasıyla; %50, %57,7, %91,6, %95, %74,6, %65,7 ve %28,2 iken özgüllük değerleri %99,6, %100, %98,4, %94,6, %100, %99,6 ve %69,8 olarak bulundu.

Sonuç: Kızılötesi görüntülemenin duyarlılığı en yüksektir. SD-OKT'nin kızılötesi görüntüleme ile birlikte değerlendirilmesi RPD saptanmasında en hassas yöntemdir. RPD tanısının doğrulanmasında özgüllüğü yüksek olan FOF, red-free ve MR görüntüleme teknikleri yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, görüntüleme yöntemleri, retiküler psödodrusen, Türk popülasyonu

Abstract

Objectives: To investigate the presence and prevalence of reticular pseudodrusen (RPD) in patients with age-related macular degeneration using multiple imaging modalities and to compare the sensitivity and specificity of these modalities in the detection of RPD.

Materials and Methods: Images from a total of 198 consecutive patients were analyzed prospectively. Color fundus photography, red-free imaging, spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT), infrared and blue reflectance (BR) imaging, fundus autofluorescence (FAF), enhanced-depth imaging OCT (EDI-OCT), fundus fluorescein angiography (FFA) and indocyanine green angiography were performed. RPD was diagnosed in the presence of relevant findings in at least two of the imaging methods used.

Results: RPD were detected in 149 eyes (37.6%). In the detection of RPD, color fundus photography, red-free photography, SD-OCT, infrared, FAF, BR, and FFA imaging had sensitivity values of 50%, 57.7%, 91.6%, 95%, 74.6%, 65.7%, and 28.2% and specificity values of 99.6%, 100%, 98.4%, 94.6%, 100%, 99.6%, and 69.8%, respectively.

Conclusion: Infrared imaging had the highest sensitivity. SD-OCT combined with infrared imaging was the most sensitive imaging technique for detecting RPD. The high specificity of FAF, red-free, and BR imaging may be useful to confirm a diagnosis of RPD.

Keywords: Age-related macular degeneration, imaging methods, reticular pseudodrusen, Turkish patients

Giriş

Retiküler psödodrusen (RPD) ilk olarak 1990 yılında Mimoun ve ark.¹ tarafından ortalama çapı 100 µm olan, iç içe geçmiş bir ağ paternine sahip, floresein anjiyografide floresan vermeyen ancak mavi ışık altında daha görünür hale gelen ekstramaküler sarı birikintilere atıfta bulunarak "les psödodrusen visible en lumiere bleue" olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Arnold ve ark.'nın² "retiküler psödodrusen" terimini kullanmasıyla RPD'nin morfolojisi daha çok çalışılmaya başlamıştır. O zamandan beri RPD terimi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu lezyonları 2010 yılında spectral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ile inceleyen Zweifel ve ark.³, retina pigment epiteli (RPE) ile iç segment/dış segment bileşkesi arasında (artık elipsoid zon olarak tanımlanmaktadır) yerleştiklerini göstermiş ve subretinal drusenoid birikimler olarak adlandırmışlardır.

Cite this article as: Çeper SB, Afrashi F, Değirmenci C, Menteş J, Nalçacı S, Akkın C. Multimodal Imaging of Reticular Pseudodrusen in Turkish Patients. Turk J Ophthalmol 2023;53:275-280

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Cumali Değirmenci, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: cudegirmenci@yahoo.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-8268-536X
Geliş Tarihi/Received: 22.01.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 17.03.2023
DOI: 10.4274/tjo.galenos.2023.85616

RPD'nin çeşitli çalışmalarda rapor edilen insidans ve prevalansı, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) evresi ve kullanılan görüntüleme yöntemine göre değişmektedir. Renkli fundus görüntülerine dayanarak yapılan toplum bazlı epidemiyolojik çalışmalarda çok düşük oranlar bildirilmiştir.^{4,5} Ancak tanının görüntüleme tekniğine bağlı olması, dağılımının atipik olması, tipik drusenle karışması ve zaman içerisinde kaybolabilmesi nedeniyle RPD prevalansı doğru bir şekilde saptanamamaktadır. Yaşlı popülasyonda geri dönüşü olmayan körlüğün önemli bir nedeni olan YBMD'de prognoz kötüdür. Bu nedenle görüntüleme ile RPD'nin saptanabilmesi, değerlendirilebilmesi ve prevalansının belirlenebilmesi klinik öneme sahiptir.^{6,7} Bu çalışmanın amacı, birden çok görüntüleme yöntemi kullanılarak YBMD tanısı konulan ardışık hastalarda RPD olup olmadığını ve prevalansını prospektif olarak araştırmak ve analiz etmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada Eylül 2015 ve Eylül 2016 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göz Hastalıkları Polikliniği'ne ilk defa başvuran ve YBMD tanısı alan hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 50 yaşın üzerinde, görüntüleme işlemlerine rıza gösteren, görüntülemeye engel opasitesi olmayan, YBMD nedeniyle daha önce tedavi görmemiş, ek retina patolojisi bulunmayan, çalışmada kullanılan görüntüleme yöntemleri için kontrendikasyonu olmayan, ileri böbrek veya karaciğer patolojisi olmayan, YBMD'li koopere hastalar dahil edildi. Elli yaşından genç, opasite, yüksek miyopi (-6,00 diyopterden [D] büyük refraksiyon kusuru), patolojik miyopi, idiyopatik koroidal neovaskülerizasyon, oküler histoplazmosis, anjiyoid çizgiler, santral seröz koryoretinopati veya retinal makroanevrizma gibi ek retina patolojisi olan, dış merkezde YBMD nedeniyle tedavi edilen ve floreseine alerjisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: 15-11.1/5, tarih: 18.12.2015) ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK, minimum rezolüsyon açısının logaritması [logMAR] olarak verilmiştir) ölçümü, göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik ön segment muayenesi ve 90-D mercek ile arka segment muayenesinden oluşan tam oftalmolojik muayene yapıldı. Tüm hastalar renkli ve red-free fundus fotoğrafı, maküla SD-OKT ve kızılotesi (KÖ), fundus otofloresans (FOF), mavi reflektans (MR) ve fundus floresein anjiyografi (FFA) görüntüleme kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca 33 hastanın 66 gözü indosiyenin yeşili anjiyografi (İSYA) ile değerlendirildi. Tüm hastaların renkli fundus (50°) ve red-free görüntüleri Topcon 3D OCT-2000 (Topcon Medical Systems, Tokyo, Japonya) ile elde edildi. KÖ, MR, FOF (eksitasyon 488 nm, emisyon >500 nm), maküler OKT, İSYA, and FFA'dan oluşan multimodal görüntüler konfokal taramalı lazer oftalmoskop (Spectralis HRA + OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile elde edildi.

Makülanın KÖ görüntüleri 768 x 768 piksel çözünürlükte 820 nm eksitasyon dalga boyu kullanılarak makülaya merkezlenmiş 55°'lik bir alandan elde edilirken, MR görüntüleri için 488 nm eksitasyon dalga boyu kullanıldı. OKT görüntüleri elde edilirken, hastaya bağlı olarak 30° x 20° ve 30° x 25° maküler alandan 50 horizontal B-tarama yapıldı. Her B-tarama, cihazın otomatik olarak 50 B-taramayı birleştirilmesi sonucu elde edildi. Subfoveal koroid kalınlığı, foveada hiperreflektif RPE'nin dış kenarı ile koryoskleral kenar arasındaki mesafe kullanılarak SD-OKT'nin artırılmış derinlikli görüntüleme modunda ölçüldü. Hastalar 2000 yılında yayımlanan çok merkezli Yaşa Bağlı Göz Hastalığı Çalışması ("Age-Related Eye Disease Study", AREDS) sınıflamasına göre erken, orta veya geç evre YBMD şeklinde sınıflandırıldı.⁸ Her gözü renkli fundus, red-free, SD-OKT, KÖ, FOF, MR, FFA ve İSYA görüntüleri iki retina uzmanı tarafından bağımsız olarak değerlendirildi ve her iki uzmanın da yöntemlerden en az ikisiyle hastalıkla ilişkili bulgu tespit etmesi durumunda RPD tanısı kondu.

RPD, renkli fundus fotoğraflarında birden çok sarımsı beyaz renkte retiküler patern olarak ve red-free fotoğraflarda ise retiküler patern parlak, birbirine geçen 125-250 µm genişliğinde bir ağ yapısı olarak tanımlandı. SD-OKT'de retiküler lezyonlar, en az bir B-taramasında RPE üzerinde subretinal hiperreflektif granüler birikimler, KÖ görüntülemesinde hafif artmış hiperreflektif bir zeminde hiporeflektif lezyonlar ve FOF görüntülemesinde hiperotofloresan ile çevrili belirsiz kenarlara sahip 5 veya daha fazla küçük, hipootofloresan, yuvarlak/oval lezyonlar olarak tanımlandı. RPD, MR görüntülemesinde iç içe geçmiş, hiperreflektif lezyonlar, İSYA'da orta-geç fazda hipofloresan noktalar ve FFA'nın erken fazında hipofloresan noktalar olarak tanımlandı. Ayrıca makülada RPD dağılımı ETDRS ("Early Treatment Diabetic Retinopathy Study") ızgarası temel alınarak 4 ayrı kadranda ayrı ayrı olarak değerlendirildi. ETDRS ızgarası 1, 3 ve 6 mm çaplı 3 daireden oluşur ve merkezdeki 1 mm çaplı daire foveal kalınlığı göstermektedir. Bir ile 3 mm çaplı daireler arasındaki iç halka ve 3 ile 6 mm çaplı daireler arasındaki dış halkaların her biri 4 sektöre (inferior, süperior, nazal, temporal) ayrılmıştır. Son olarak, RPD, Zweifel ve ark.³ tarafından tarif edildiği gibi üç evrede sınıflandırıldı.

İstatistiksel Analiz

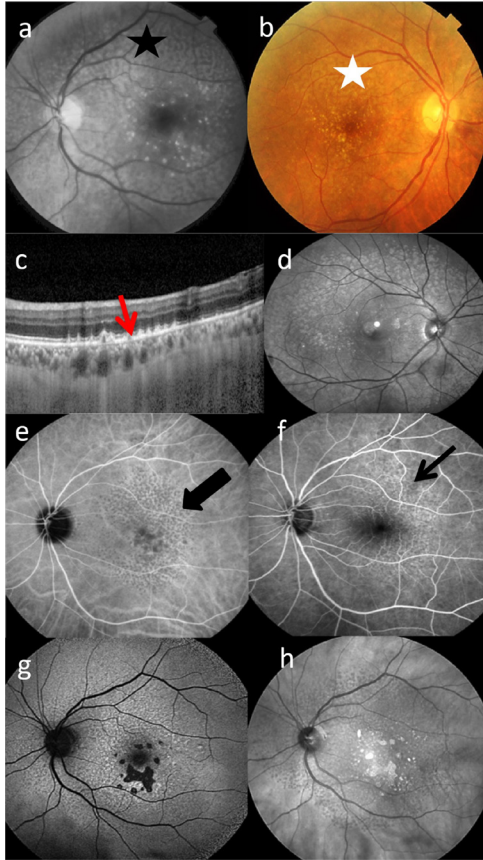
İstatistiksel analizler için ki-kare, Shapiro-Wilk normallik testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler Windows için SPSS sürüm 22 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı ile yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya kriterleri karşılayan 198 ardışık hastanın 396 gözü dahil edildi. Yaş ortalaması 72,0±7,74 yıl (51-96 yıl) olan hastaların 102'si (%51,5) kadın, 96'sı (%48,5) erkekti. Ortalama EİDGK 0,46±0,56 logMAR (aralık, 0-3,10 logMAR) idi. Ortalama subfoveal koroid kalınlığı 203,5±75,31 µm (aralık, 45-436 µm) idi.

Hastalar AREDS sınıflamasına göre evrelendirildiğinde 145 göz (%36,6) erken evre, 86 göz (%21,7) orta evre, 165 göz (%41,7) geç evre olarak sınıflandı. Bu grupların yaş ortalaması sırasıyla 71,06±8,3, 71,59±7,2 ve 73,04±7,3 yılıdır. Evreler yaş ortalaması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

RPD tanısında renkli fundus fotoğrafı, red-free, SD-OKT, KÖ, FOF, MR, FFA görüntüleme tekniklerinin duyarlılıkları sırasıyla; %50, %57,7, %91,6, %95, %74,6, %65,7, %28,2 olarak saptanırken, özgüllükleri sırasıyla %99,6, %100, %98,4, %94,6, %100, %99,6 ve %69,8 idi (Şekil 1, Tablo 1). Kızılötesi görüntülemenin en yüksek duyarlılığa (%95) sahip olduğu görülürken, bunu SD-OKT (%91,6) izledi ancak SD-OKT'nin özgüllüğü KÖ görüntülemeye göre daha yüksekti. Özgüllük red-free fotoğraflar (%100), renkli fundus fotoğrafları (%99,6) ve MR görüntülemesinde (%99,6) en yüksekti ancak KÖ, SD-OKT ve



Şekil 1. Multimodal görüntülemelerde retiküler psödodrusen görüntümü. Retiküler patenin red-free görüntülemesinde (siyah yıldız) (a) ve renkli fundus fotoğrafında (beyaz yıldız) görünümü. (b) Retiküler psödodrusen SD-OKT görüntülemesinde subretinal alanda RPE üzerinde yerleşimli granüler veya üçgen tarzda hiperreflektif depozitler (kırmızı ok) (c), MR görüntülemesinde parlak, iç içe geçmiş bir ağ görünümü (d), İSYA'da (koyu siyah ok) (e) ve FFA (ince siyah ok) ise hipofloresan noktalar (f), FOF görüntülemesinde hafif artmış otofloresans üzerinde sınırları belirsiz hipofloresan lezyon grupları (g) ve kızılötesi görüntülemesinde hafif hiperreflektif arka planda hiporeflektif lezyon grupları (h) olarak görüldü

SD-OKT: Spektral domain optik koherans tomografi, RPE: Retina pigment epiteli, MR: Mavi reflektans, İSYA: İndosiyenin yeşili anjiyografi, FFA: Fundus floresin anjiyografi, FOF: Fundus otofloresans

FOF'ye göre duyarlılık daha düşüktü. FFA ise en düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahipti.

Gözlerin 149'una (%37,6) en az iki görüntüleme yöntemi ile RPD tanısı konulurken ve 247 gözde (%62,4) RPD saptanmadı. En az üç görüntüleme yönteminde RPD görülme sıklığı %30,5 (121 göz) idi. RPD saptanan hastaların yaş ortalaması (73,98±7,33 yıl) RPD saptanmayan hastaların yaş ortalamasından (70,81±7,75 yıl) anlamlı düzeyde olarak daha yüksekti (p<0,001). RPD, 65 hastada (%77,4) bilateral ve 19 hastada (%22,6) tek taraflıydı.

RPD olan hastaların 44'ü kadın (%58,7) iken, 31'i erkekti (%41,3). Yapılan istatistiksel analizde RPD anlamlı olarak kadınlarda daha fazla saptandı. RPD görülmeyen hastaların ise 58'i kadın, 65'i erkekti. RPD olan ve olmayanlar arasında cinsiyet açısından yapılan istatistiksel analizde anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,038). RPD'yi olan gözlerde ortalama subfoveal koroid kalınlığı 167,94±62,7 µm olarak hesaplanırken, RPD olmayan gözlerde ise 224,83±74,3 µm idi. RPD olan gözlerde ortalama subfoveal koroid kalınlığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptandı (p<0,001).

RPD olan gözlerde ortalama EİDGK 0,42±0,49 logMAR, RPD olmayan gözlerde ise 0,48±0,6 logMAR idi. RPD olan ve olmayan gözlerde, EİDGK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,902).

Yüz on sekiz gözde (%29,8) neovasküler YBMD izlenirken, 28 gözde (%7,1) geografik atrofi saptandı. Neovasküler tip YBMD görülen 118 gözün 78'inde (%66,1) RPD görülmezken, 40'ında (%33,9) RPD saptandı. Geografik atrofi olan 28 gözün ise 8'inde (%28,6) RPD görülmezken, 20'sinde (%71,4) RPD saptandı. RPD görülen 149 gözde neovasküler YBMD (%26,8, 40 göz) geografik atrofiden (%13,4, 20 göz) anlamlı düzeyde daha fazla görüldü (p<0,001). RPD görülmeyen 247 gözün 97'sinin erken evre YBMD, 47'sinin orta evre YBMD, 103'ünün geç evre olduğu görüldü. RPD olan gözlerin ise 48'inin erken evre, 39'unun orta evre, 62'sinin geç evre olduğu saptandı. RPD, geç evre YBMD'li hastalarda daha sık görülürken, fark istatistiksel anlamlı değildi (p=0,178).

Foveaya merkezlenen ETDRS ızgarasına göre maküladada saptanan RPD'nin topografik dağılımı analiz edildiğinde, RPD'nin en sık süperiorda (%100) görüldüğü saptanırken bunu

Tablo 1. Retiküler psödodrusenin saptanmasında görüntüleme tekniklerinin duyarlılığı ve özgüllüğü

Görüntüleme yöntemi	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Renkli fundus fotoğrafı	50	99,6
Red-free fotoğraf	57,7	100
SD-OKT	91,6	98,4
Kızılötesi görüntüleme	95	94,6
FOF	74,6	100
MR görüntüleme	65,7	99,6
FFA	28,2	69,8

SD-OKT: Spektral domain optik koherans tomografi, FOF: Fundus otofloresans, MR: Mavi reflektans, FFA: Fundus floresin anjiyografi

temporal (%66) bölge izledi (Şekil 2). Gözlerin %19,4'ünde optik diskin nazalinde RPD saptandı. Dağılım alanı açısından RPD, 24 gözde (%17,6) en az 1 kadranda, 31 gözde (%22,8) en az 2 kadranda, 32 gözde (%23,5) en az 3 kadranda ve 49 gözde (%39) ise 4 kadranda yerleşim gösterdi. RPD'nin maküladaki yaygınlığındaki artışa paralel olarak YBMD evresinde bir artış izlenmedi ($p=0,779$).

SD-OKT'ye göre yapılan RPD evrelemesinde 16 gözde RPD, OKT tarama alanının dışında bulunduğu için evrelemesi yapılamadı. RPD'nin maküler alanda bulunduğu ve evrelemesi yapılabilen 133 gözün 77'sinde (%51,7) evre 3 RPD görülmezken, 56 gözde (%37,6) evre 1 ve evre 2 RPD'ye ek olarak evre 3 RPD de saptandı. Diğer bir deyişle evre 3'e karşılık gelen "hedef" görünümü %37,6 oranında saptandı. Bir gözde evre 3 RPD varlığıyla, YBMD evresinde anlamlı bir artış izlenmedi ($p=0,058$). Otuz üç hastanın 66 gözünde İSYA görüntülemesi yapılabildi. Bu 66 gözün 26'sında (%39,4) diğer görüntüleme yöntemleri ile RPD saptanırken, İSYA ile 25 gözde (%96,2) RPD saptanabilmiştir.

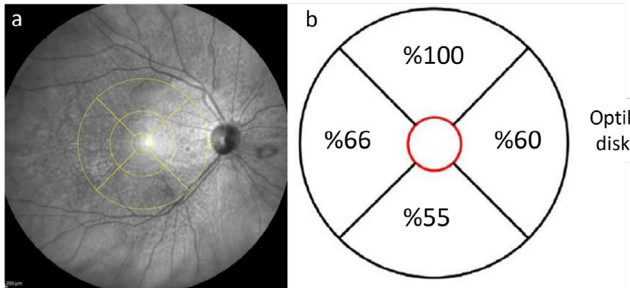
Tartışma

RPD'nin klinik önemi ve patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılacakla birlikte birçok çalışmada RPD, neovasküler YBMD'ye giden sürecin erken bulgusu ve yüksek risk faktörü olarak bildirilmektedir.^{4,9,10,11,12} RPD'nin çeşitli çalışmalarda insidans ve prevalansı, YBMD evresi ve kullanılan görüntüleme yöntemine göre değişmektedir. SD-OKT, KÖ görüntüleme, FOF ve konfokal tarayıcı laser oftalmoskopi gibi daha yeni görüntüleme yöntemleri RPD tanısında ilerleme sağlamıştır.¹³ Bu görüntüleme yöntemlerinin bazılarının daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması, güncel yayınlarda multimodal görüntüleme ile saptanan RPD sıklığının daha doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlamıştır. Ueda-Arakawa ve ark.¹³ Japon hastalarda RPD sıklığını, mavi renkli fundus fotoğrafı, KÖ, FOF, MR, İSYA ve SD-OKT kullanarak %20 olarak bildirmişlerdir. Wilde ve ark.¹⁴ ardışık 231 hastada RPD prevalansını OKT, renkli fundus fotoğrafı, red-free fotoğraflar ve FFA ile değerlendirdikleri çalışmalarında %22,1 olarak saptamışlardır. 2014 yılında Hogg ve ark.¹⁰ KÖ görüntülemenin RPD'yi en iyi görüntüleyen yöntem olduğu sonucuna varmasına rağmen

Wilde ve ark.'nın¹⁴ çalışmasında bu teknik kullanılmamıştır. Ayrıca, bazı hastalarda koroid neovaskülarizasyonu (KNV) gelişmeden önce RPD mevcut olabileceği, hemoraji gliozisi veya sıvı birikimi ile gizlenmiş olabileceği veya RPD'nin gerilemesine bağlı daha düşük oranda RPD saptanabileceği bildirilmiştir. Ayrıca etnik köken, cinsiyet veya yaş dağılımları RPD prevalansında rol oynayabilir.¹⁵ Çalışmamızda çok çeşitli görüntüleme teknikleri kullanıldığı için RPD prevalansı %37,6 bulundu. Bu yüksek oran, geniş SD-OKT tarama alanı kullanılarak ve daha geniş bir alanı görüntüleyen ve merkezi maküler alanın dışındaki RPD'nin yerinin de belirlenmesini sağlayan ek multimodal görüntüleme teknikleri de kullanılarak elde edildi. De Bats ve ark.'nın¹⁶ renkli fundus fotoğrafı, mavi renkli fundus fotoğrafı, çok renkli görüntüleme, KÖ, FOF ve SD-OKT'yi içeren altı görüntüleme tekniğiyle yaptıkları çalışmalarında, 86 hastada (%68,8) ve 149 gözde (%61,3) RPD tespit edilmiştir. Hastalarının büyük çoğunluğunun geç evre YBMD olması ve RPD'nin geç evre YBMD ile daha güçlü ilişkili olduğu düşünüldüğünde prevalansı diğer çalışmalardan daha yüksek bildirmelerini açıklayabilir.^{16,17} Aynı grup, erken ve geç evre arasında RPD sıklığı açısından istatistiksel bir fark saptamamıştır. Daha önce yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda RPD, her evrede görülmekle birlikte, belirli bir AREDS evresi ile istatistiksel ilişkili değildi.^{18,19}

Çalışmamızda RPD olanlarda kadın cinsiyet ve yaş ortalaması anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu literatür ile uyumludur. Lee ve ark.¹⁵ RPD olanlarda olmayanlara göre yaş ortalamasının anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır. Yine aynı grup RPD'de kadın cinsiyetin baskın olduğunu bildirmişlerdir. Wilde ve ark.¹⁴ 231 hastayla yaptıkları çalışmada RPD'nin kadınlarda daha sıklıkla görüldüğünü bildirirken, RPD olanlarla olmayanlar arasında yaş açısından bir fark tespit etmemişlerdir. Kadınlarda sistemik otoimmün enflamatuvar hastalık prevalansı daha yüksek olduğundan, günümüzde RPD ile ilişkili enflamatuvar belirteçler veya patojenler olup olmadığını ortaya koymak için araştırmalar devam etmektedir. Çeşitli çalışmalarda kadın cinsiyet ve yaş RPD için risk faktörü olarak bildirilirken, diğer çalışmalarda RPD olan ve olmayanlar arasında yaş ve cinsiyet açısından fark olduğu bildirilmemiştir.^{16,20}

Schmitz-Valckenberg ve ark.²¹ RPD'nin saptanmasında konfokal tarama lazer oftalmoskopinin, fundus fotoğrafından daha üstün olduğunu bildirmişler ve RPD'nin karakterizasyonu için optimal yöntemler olarak KÖ ve FOF'yi önermişlerdir. Ueda-Arakawa ve ark.'nın¹³ çalışmasında; renkli fundus fotoğrafı, KÖ, FOF, yakın KÖ-FOF, MR, İSYA ve SD-OKT'nin, RPD saptamadaki özgüllükleri sırasıyla %100, %91,8, %95,0, %95,3, %100, %100 ve %98,4 olarak saptanırken, duyarlılıkları sırasıyla %75,7, %94,6, %86,5, %32,1, %77,1, %73,0 ve %94,6 bulunmuştur. Çalışmalarında, SD-OKT'nin RPD'yi saptamada en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. De Bats ve ark.'da¹⁶ RPD'yi saptamada en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe SD-OKT'nin sahip olduğunu bildirmişlerdir. Gil ve ark.²² 2016 yılında yaptıkları çalışmada, RPD'yi saptamak için en iyi görüntü modalitelerinin KÖ ve FOF olduğunu bulmuşlardır ve bunları OKT izlemiştir. Bizim



Şekil 2. RPD'nin topografik dağılımını belirlemek için kullanılan ETDRS 12garası (a) ve her kadranda RPD prevalansı (b)

RPD: Retiküler psödodrusen, ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

çalışmamızda, kesin RPD tanısı için renkli fundus fotoğrafı, red-free fotoğraf, renkli fundus fotoğrafı, KÖ görüntüleme, MR görüntüleme, FOE, SD-OKT, İSYA ve FFA'dan oluşan sekiz görüntüleme yöntemi kullanıldı. Sadece az sayıda hastaya çekebildiğimiz için İSYA görüntülemenin duyarlılık ve özgüllüğü istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Bu sebeple yedi görüntüleme yöntemi için duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. KÖ görüntüleme (%95) ve SD-OKT'de (%91,6) duyarlılık en yüksekken, SD-OKT'de KÖ görüntülemeye göre özgüllük daha yüksek bulundu. FFA, red-free fotoğraf ve renkli fundus fotoğraflarının RPD'nin saptanmasında yetersiz kaldığını gördük. KÖ görüntülemenin en yüksek duyarlılığa sahip olması ve diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında katarakt gibi ortam opasitesinden daha az etkilenmesi nedeniyle RPD'yi saptamada en faydalı yöntem olduğunu düşünüyoruz.³ SD-OKT'nin duyarlılığı %91,6 ve özgüllüğü %98,4 idi; bu da bu yöntemin RPD değerlendirilirken kullanılması gerekli bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Hiçbir görüntüleme yöntemi RPD'yi %100 duyarlılıkla saptayamadığından, tek bir görüntüleme yöntemi kullanarak RPD'yi diğer değişikliklerden (yumuşak/sert drusen) ayırt etmek zordur. RPD için farklı görüntüleme tekniklerini karşılaştıran çalışmalar ve çalışmamıza dayanarak, kullanılan teknikler ne olursa olsun, RPD'yi tespit etmek ve tanıyı doğrulamak için en az iki görüntüleme yönteminin kullanılması faydalı olacağı söylenebilir.^{13,16,23,24}

RPD ile koroid bütünlüğü arasında bir ilişki olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür. Switzer ve ark.²⁵ RPD'li gözlerde subfoveal koroid kalınlığının azaldığını bildirmişlerdir. Koroid ile ilgili teoriler birbirinden oldukça farklı olsalar da, bu teorilerinin ortak noktası koroidal incelmedir. Biz çalışmamızda RPD olan gözlerde subfoveal koroid kalınlığının anlamlı düzeyde azaldığını saptadık. Querques ve ark.²⁶ RPD'li gözlerde koroid kalınlığının RPD olmayan erken evre YBMD gözlerle kıyasla genel olarak incelmiş olduğunu tespit etmiştir. RPD olanlarda olmayanlara göre subfoveal koroid kalınlığının azalması ve RPD'de koroidal etiyoloji ile ilgili hipotez henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.²⁷ RPD artmış ileri YBMD riski ile ilişkili olduğundan, koroidal incelleme, RPD sürecini anlamak için önemli olabilir ve bunun için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

RPD YBMD'nin her evresinde görülmekle birlikte, çalışmamızda RPD olan gözlerde, geografik atrofiye kıyasla neovasküler YBMD daha sık gözlenmiştir. Bu da genel olarak, ileri evre YBMD'de KNV'nin geografik atrofiye göre daha sık görülmesiyle ilişkilendirilebilir. Beaver Dam çalışmasında, RPD'li gözlerin, hem neovasküler YBMD (%29) hem de geografik atrofi (%36) açısından benzer bir risk altında olduğu bulunmuştur.⁴ Smith ve ark.'da²³ RPD'li hastalarda her iki tip ileri YBMD prevalansının yüksek olduğunu saptamıştır. Literatürde RPD ve geç YBMD arasındaki ilişki açık olsa da, RPD ile neovasküler YBMD ve geografik atrofi arasındaki göreceli bağlantı hala belirsizliğini korumaktadır. Lee ve ark.¹⁵ RPD'nin %97,7 oranında bilateral olduğunu bildirmişlerdir. Bu oran, diğer çalışmalarda bildirilen ve %54,8 ile %75,8

arasında değişen bilateralite oranlarından yüksektir.^{15,28} Bu bulgunun RPD'nin kaybolmasına neden olan neovasküler YBMD prevalansının daha düşük olması veya etnik farklılıklar ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda 65 hastada (%77,4) RPD bilateral bulunurken, 19 hastada (%22,6) tek taraflıydı. Çalışmamızda bilateralite oranı Lee ve ark.'nın¹⁵ bildirdiğinden daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni çalışmamızda neovasküler YBMD'li hastalarda RPD prevalansının yüksek olması olabilir.

Çalışmamızda foveya merkezlenen ETDRS ızgarasına göre makülada saptanan RPD'nin topografik dağılımı analiz edildiğinde, RPD en sık süperior (%100) bölgede izlenirken bunu temporal (%66) bölge izlemiştir. Birkaç çalışmada ETDRS ızgarası kullanılarak RPD'nin topografik dağılımı analiz edilmiştir. Steinberg ve ark.²⁹ tarafından yapılan bir çalışmada RPD olguların %100'de fovea süperiorunda ve %81'inde fovea nazalinde bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları da RPD'nin en sık fovea süperiorunda yerleştiğini doğrulamaktadır.^{4,26,30}

Sonuç

Sonuç olarak RPD'nin öneminin her geçen gün arttığı göz önünde bulundurulduğunda, RPD sıklığını araştırdığımız çalışmamızda YBMD'li hastalarda RPD sıklığı %37,6 olarak saptanmıştır. Kullanılan 7 görüntüleme yöntemi arasında KÖ görüntülemenin duyarlılığı en yüksek olmakla birlikte, SD-OKT ve KÖ görüntülemeyi birlikte kullanmak, RPD tanısında yararlı olabilir. Önemli prognostik bilgiler sağlaması nedeniyle RPD'nin tanısı ve analizi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: 15-11.1/5, tarih: 18.12.2015) ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü.

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.B.Ç., F.A., J.M., C.A., Konsept: S.B.Ç., F.A., C.D., S.N., Dizayn: S.B.Ç., F.A., Veri Toplama veya İşleme: S.B.Ç., C.D., Analiz veya Yorumlama: S.B.Ç., F.A., C.D., S.N., J.M., C.A., Literatür Arama: S.B.Ç., Yazan: S.B.Ç., C.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Mimoun G, Soubrane G, Coscas G. Macular drusen. J Fr Ophtalmol. 1990;13:511-530.
2. Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, Sarks JP. Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy. Retina. 1995;15:183-191.

3. Zweifel SA, Spaide RF, Curcio CA, Malek G, Imamura Y. Reticular pseudodrusen are subretinal drusenoid deposits. *Ophthalmology*. 2010;117:303-312.
4. Klein R, Meuer SM, Knudtson MD, Iyengar SK, Klein BE. The epidemiology of retinal reticular drusen. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:317-326.
5. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104:7-21.
6. Spaide RF, Curcio CA. Drusen characterization with multimodal imaging. *Retina*. 2010;30:1441-1454.
7. Zweifel SA, Imamura Y, Spaide TC, Fujiwara T, Spaide RF. Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2010;117:1775-1781.
8. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, Milton RC, Bressler SB, Klein R; Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1570-1574.
9. Joachim N, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Wang JJ. Incidence and progression of reticular drusen in age-related macular degeneration: findings from an older Australian cohort. *Ophthalmology*. 2014;121:917-925.
10. Hogg RE, Silva R, Staurengi G, Murphy G, Santos AR, Rosina C, Chakravarthy U. Clinical characteristics of reticular pseudodrusen in the fellow eye of patients with unilateral neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121:1748-1755.
11. Sarks SH, Arnold JJ, Killingsworth MC, Sarks JP. Early drusen formation in the normal and aging eye and their relation to age related maculopathy: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:358-368.
12. Wu Z, Fletcher EL, Kumar H, Greferath U, Guymer RH. Reticular pseudodrusen: A critical phenotype in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2022;88:101017.
13. Ueda-Arakawa N, Ooto S, Tsujikawa A, Yamashiro K, Oishi A, Yoshimura N. Sensitivity and specificity of detecting reticular pseudodrusen in multimodal imaging in Japanese patients. *Retina*. 2013;33:490-497.
14. Wilde C, Patel M, Lakshmanan A, Morales MA, Dhar-Munshi S, Amoaku WM. Prevalence of reticular pseudodrusen in eyes with newly presenting neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26:128-134.
15. Lee MY, Yoon J, Ham DI. Clinical characteristics of reticular pseudodrusen in Korean patients. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:530-535.
16. De Bats F, Mathis T, Maugot-Fajssé M, Joubert F, Denis P, Kodjikian L. Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration using multimodal imaging. *Retina*. 2016;36:46-52.
17. Finger RP, Wu Z, Luu CD, Kearney F, Ayton LN, Lucci LM, Hubbard WC, Hageman JL, Hageman GS, Guymer RH. Reticular pseudodrusen: a risk factor for geographic atrophy in fellow eyes of individuals with unilateral choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2014;121:1252-1256.
18. Ueda-Arakawa N, Ooto S, Nakata I, Yamashiro K, Tsujikawa A, Oishi A, Yoshimura N. Prevalence and genomic association of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:260-269.
19. Farashi S, Ansell BRE, Wu Z, Abbott CJ, Pébay A, Fletcher EL, Guymer RH, Bahlo M. Genetics of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration. *Trends Genet*. 2022;38:312-316.
20. Boddu S, Lee MD, Marsiglia M, Marmor M, Freund KB, Smith RT. Risk factors associated with reticular pseudodrusen versus large soft drusen. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:985-993.
21. Schmitz-Valckenberg S, Steinberg JS, Fleckenstein M, Visvalingam S, Brinkmann CK, Holz FG. Combined confocal scanning laser ophthalmoscopy and spectral-domain optical coherence tomography imaging of reticular drusen associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2010;117:1169-1176.
22. Gil JQ, Marques JP, Hogg R, Rosina C, Cachulo ML, Santos A, Staurengi G, Chakravarthy U, Silva R. Clinical features and long-term progression of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration: findings from a multicenter cohort. *Eye (Lond)*. 2017;31:364-371.
23. Smith RT, Sohrab MA, Busuioc M, Barile G. Reticular macular disease. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:733-743.
24. Gliem M, Müller PL, Mangold E, Bolz HJ, Stöhr H, Weber BH, Holz FG, Charbel Issa P. Reticular Pseudodrusen in Sorsby Fundus Dystrophy. *Ophthalmology*. 2015;122:1555-1562.
25. Switzer DW, Engelbert M, Freund KB. Spectral domain optical coherence tomography macular cube scans and retinal pigment epithelium/drusen maps may fail to display subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen) in eyes with non-neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2011;25:1379-1380.
26. Querques G, Querques L, Forte R, Massamba N, Coscas F, Souied EH. Choroidal changes associated with reticular pseudodrusen. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:1258-1263.
27. Garg A, Oll M, Yzer S, Chang S, Barile GR, Merriam JC, Tsang SH, Bearely S. Reticular pseudodrusen in early age-related macular degeneration are associated with choroidal thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:7075-7081.
28. Buitendijk GH, Hooghart AJ, Brussee C, de Jong PT, Hofman A, Vingerling JR, Klaver CC. Epidemiology of Reticular Pseudodrusen in Age-Related Macular Degeneration: The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:5593-5601.
29. Steinberg JS, Fleckenstein M, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S. Foveal Sparing of Reticular Drusen in Eyes With Early and Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:4267-4274.
30. Schmitz-Valckenberg S, Alten F, Steinberg JS, Jaffe GJ, Fleckenstein M, Mukesh BN, Hohman TC, Holz FG; Geographic Atrophy Progression (GAP) Study Group. Reticular drusen associated with geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:5009-5015.