

Nonneovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı

Yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD) 60 yaşın üzerindeki kişilerde görme kaybının başta gelen nedenidir. YBMD nonneovasküler (kuru veya atrofik) ve neovasküler (yaş veya eksudatif) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Bir diğer ayırım ise erken ve geç YBMD olarak yapılabilir. Erken YBMD drusen ve RPE anomalilerini, geç YBMD ise jeografik atrofi, retina pigment epiteli (RPE) dekolmanı, koroid neovaskülarizasyonu ve diskiform skarları içermektedir.

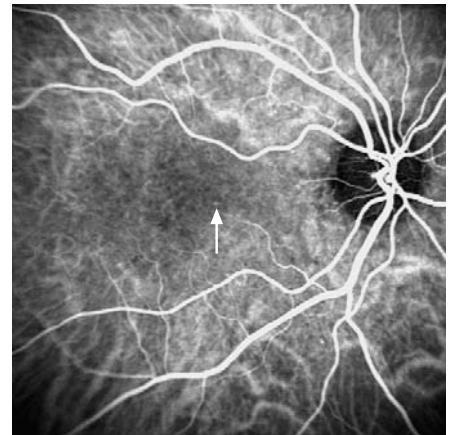
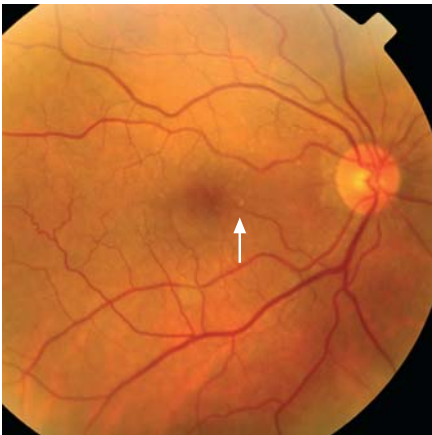
1967 yılında Gass, drusen, atrofik makula dejeneresansı ve eksudatif makula dejeneresansının aynı hastalığın değişik formları olduğunu öne sürmüştür. Daha sonraki histopatolojik çalışmalar bu görüşün klinikopatolojik açıdan doğrulanmasını sağlamıştır. YBMD ile ilgili olarak uluslararası bir sınıflandırma ve derecelendirme sistemi öne sürülmüştür. YBMD, 50 yaşının üzerindeki kişilerde makulada aşağıdaki anomalilerden birisi ile karakterize dejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır: altmışüç mikron ve daha büyük yumuşak drusen, retina pigment epitelinin hiperpigmentasyonu veya hipopigmentasyonu, RPE ve nörosensoryel retina dekolmanı, retina hemorajileri, RPE'nin jeografik atrofisi veya periretinal fibröz skar. Bu sınıflandırmada drusenin tipi, yeri ve sayısına göre derecelendirme yapılmaktadır. Ancak yaygın bir kullanımı yoktur.^{1,2}

DRUSEN

Drusen ilk olarak 1855 yılında Donders tarafından tanımlanmıştır ve Almanca nodül anlamına gelmektedir (**druse**). Bir başka görüş ise Yunanca yumru, tümsek anlamına gelen "druos" kelimesinden türemesidir. Yaşa bağlı makula dejeneresansının erken bulgusu olarak kabul edilen drusen çok sayıda, sarı renkli, hafif kabarıklık, değişik büyüklükte birikintilerdir. Bu birikintiler Bruch membranının iç kollajenöz tabakası ile retina pigment epiteli arasındaki hücre dışı materyelden oluşur. Bunlar her zaman makula dejeneresansına ilerlemez ve yalnızca normal yaşlanma bulgusu olarak kalabilir. İlerleyici bir gelişim neticesinde aynı hastada zaman içerisinde farklı drusen formları oluşabilir. Drusen zamanla beyazlaşabilir, kenarları keskinleşebilir, pigment birikebilir, kalsifiye olabilir veya gerileyebilir, yerinde incelmış retina pigment epiteli veya jeografik atrofi alanları ortaya çıkabilir.^{3,4,5,6}

Sert Drusen

Fundoskopik olarak tipik sert drusen çapı 63 mikrondan küçük, keskin sınırlı, sarı-beyaz birikintilerdir (RESİM 1). Sert drusen Bruch membranının iç yüzeyinde PAS-pozitif hyalin bir materyelin fokal birikintilerinden oluşmaktadır. Sert drusene bağlı hiperfloresans erken ve parlaktır (RESİM 2).



RESİM 1: Makulada sarı renkli sert drusen (ok).

RESİM 2: FA'da parlak hiperfloresan sert drusen (ok).

RESİM 3: İSYA'da sert drusen hiperfloresan (ok) olarak görülmekte.

Pencere defekti şeklinde erken fazda ortaya çıkan bu hiperfloresans koroid floresansının kaybolmasıyla birlikte geç fazda kaybolur. İndosiyanın yeşili anjiyografide keskin sınırlara sahip hiperfloresan noktalar şeklinde görülürler (RESİM 3). Küçük sert drusen 40 yaşın üzerindeki post-mortem gözlerin % 87'sinde bildirilmiştir, bu nedenle birçok yazar küçük sert drusenin yalnız başına bulunmasını yaşa bağlı makula dejeneresansının erken bulguları olarak kabul etmemektedir. Küçük sert drusen koroid neovaskülarizasyonu gelişmesi açısından önemli bir risk oluşturmaz.^{4,6,7,8,9}

Yumuşak Drusen

Altmışüç mikrondan büyük, sınırları belirsiz ve farklı büyüklük ve şekilde olabilirler. Genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğilimindedirler, 1000 mikronun üzerine çıktıklarında "drusenoid pigment epiteli dekolmanı" olarak tanımlanırlar (RESİM 4). Histopatolojik olarak difüz bazal laminer veya difüz bazal lineer birikintilerle birlikte RPE-

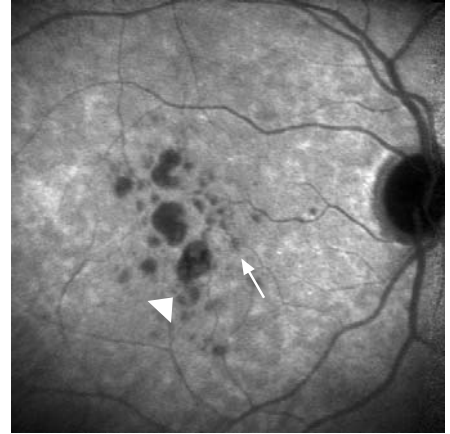
Bruch membranı kompleksinde yaygın fonksiyon bozukluğunu temsil ederler. Bruch membranının yaygın kalınlaşması ile üzerindeki RPE'de hipopigmentasyon veya atrofi olduğunda veya bu materyel içerisinde fokal dekolmanlar geliştiğinde klinik olarak görünür hale gelirler. Floresein anjiyografide gecikmiş ve hafif bir hiperfloresans gösterirler, drusenin büyüklüğü arttıkça floresansı azalır (RESİM 5). Drusenoid PED hafifçe boyanır ve geç fazda kaybolur, halbuki seröz PED'in yoğunluğu giderek artar, geç fazda da parlak floresans gösterir. Yumuşak drusen indosiyanın yeşili anjiyografide tüm fazlarda hipofloresandır (RESİM 6). Sert ve yumuşak drusen tipleri arasında geçiş formları tarif edilmiştir. Başlangıçta sert druseni oluşturan amorf materyelin etrafında bulunan kabuk keskin sınırları oluşturur, zamanla drusenin içeriğinde parçalanma ve kenar çizgilerinde yumuşama olur. Bazı indosiyanın yeşili anjiyografilerde sert drusen ve sert drusen kümelerinin hiperfloresansı ile yumuşak drusen kümelerinin hipofloresansının birlikte görülmesi böylece açık-



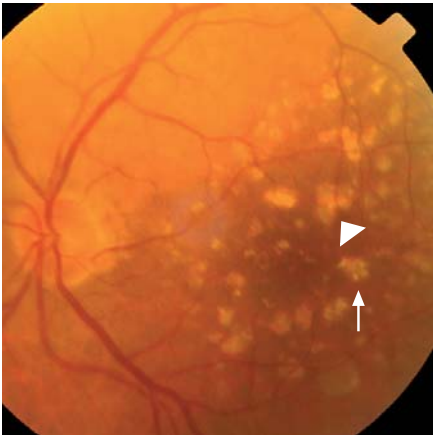
RESİM 4: Fundusta sınırları belirsiz izole yumuşak drusen (ok) ve yumuşak drusen kümeleri (okbaşı).



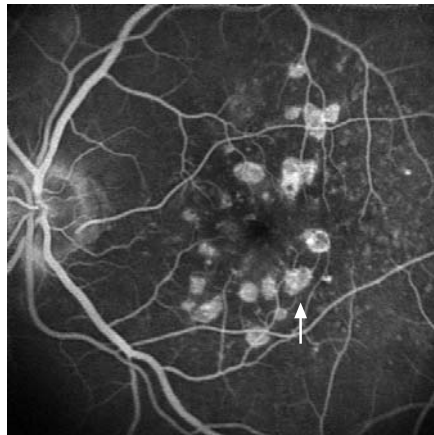
RESİM 5: FA'da hafif ve geç hiperfloresans gösteren yumuşak drusen (ok).



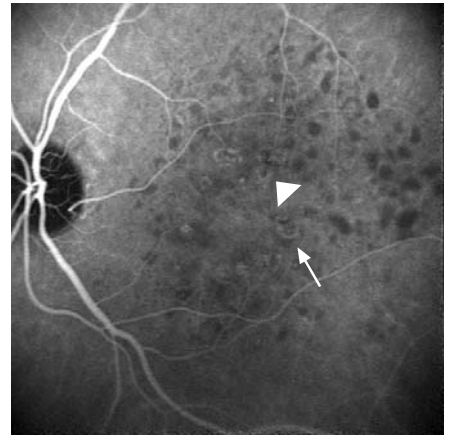
RESİM 6: İSYA'da hipofloresan olarak izlenen yumuşak drusen (ok) ve drusen kümeleri (okbaşı).



RESİM 7: RPE atrofisi şeklinde gerileyen drusen (ok) ve parlak kalsifik drusen (okbaşı).



RESİM 8: FA'da gerileyen drusen (nonjeografik atrofi) hiperfloresan (ok) olarak belirlemekte.



RESİM 9: İSYA'da hafif hiperfloresan gerileyen drusen (ok) ve hipofloresan kalsifik drusen (okbaşı).

lanmaktadır. Yumuşak drusenin batı toplumlarında erişkinlerde görülme sıklığı %13-20 arasında verilmektedir. Hem insidansı hem de prevalansı yaşla ilişkilidir, koroid neovaskülarizasyonu gelişmesi açısından büyük risk taşırlar. Maküler fotokoagülasyon çalışma grubunun diğer gözlerle ilgili 5 yıllık prospektif bir çalışmasında bir gözde neovaskülarizasyon geliştikten sonra diğer gözde koroid neovaskülarizasyonu gelişme olasılığı büyük yumuşak drusenli gözlerde % 30 olarak verilmektedir.^{5,9,10,11,12}

Gerileyen Drusen ve Kalsifik Drusen

Drusenin gerilemesi ile ilgili bulgular beyazlığının artması, sınırlarının keskinleşmesi, pigment birikintilerinin oluşması ve kalsifikasyondur. Drusenin gerilemesiyle incelmış retina pigment epiteli veya fokal jeografik atrofi alanları ortaya çıkar (RESİM 7). Jeografik atrofiden önce görülebilen bu form "nonjeografik atrofi" olarak da tanımlanır ve pigment birikintileri, hipopigmentasyon ve üzerindeki nörosensoryel retinada incelme ile karakterizedir. Floresein anjiyografide RPE dejenerasyonu alanları pigment kümelerine tekabül eden retiküler veya punktat blokaj ile birlikte difüz hiperfloresans gösterir (RESİM 8). İndosiyenin yeşili anjiyografide erken fazda alttaki koroid damarları belirginleşir, geç fazda atrofik alanlar koroid zeminine göre hafifçe hiperfloresandır. Kalsifik drusen tüm fazlarda hipofloresandır (RESİM 9). Batı ülkelerinde görülme sıklığı erişkinlerde % 8-10 arasında verilmektedir. Maküler fotokoagülasyon çalışma grubunda laser fotokoagülasyon uygulanan koroid neovaskülarizasyonlu gözlerde diğer gözde nonjeografik atrofi olduğunda neovaskülarizasyondaki nüks oranı daha yüksek bulunmuştur.^{11,12,14}

Retiküler Psödodrusen

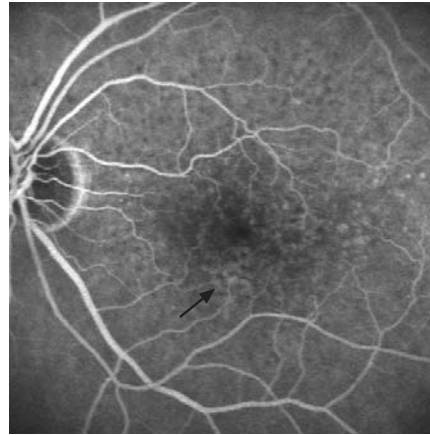
Retiküler psödodrusen makulada, en çok üst temporal ark boyunca görülen sarımtrak, sınırları belirsiz, yuvarlak veya oval, 125-250 mikron büyüklüğünde lezyonlardır (RESİM 10). Başlangıçta ayrı ayrı duran bu noktalar daha sonra dallar oluşturacak şekilde birleşir ve sınırları belirsiz bir ağ tabakası halini alır. İlk olarak Soubrane tarafından 1990 yılında tanımlanmıştır. Bu çalışmada drusen olarak sınıflandırılmasına rağmen gerçek bir drusen değildir, düşük koroid perfüzyonuna işaret etmektedir ve koroid neovaskülarizasyonlarının gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Floresein anjiyografide görülmezken (RESİM 11), indosiyenin yeşili anjiyografide erken fazda büyük koroid damarlarının keskinliği kaybolmakta, geç fazda ise hipofloresan noktalardan oluşan bir pattern ortaya çıkmaktadır (RESİM 12). Retiküler psödodrusenli ve üç yıl takip edilen hastaların % 66'sında bir veya iki gözde koroid neovaskülarizasyonu geliştiği bildirilmektedir.^{15,16}

RPE DEĞİŞİKLİKLERİ-NONJEOGRAFİK ve JEOGRAFİK ATROFİ

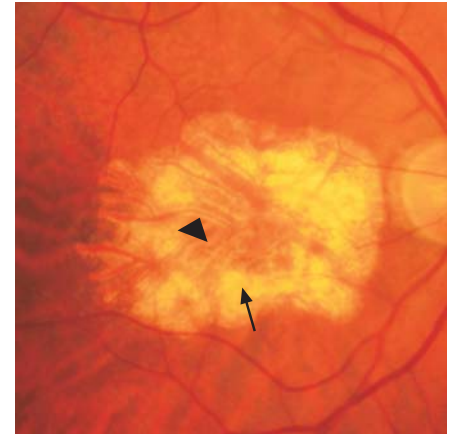
Nonneovasküler YBMD'nın drusen dışındaki diğer bulgusu retina pigment epiteli değişiklikleridir. Fokal hiperpigmentasyon floresein anjiyografide hipofloresansa yol açar ve histopatolojik olarak retina pigment epitelinin fokal hipertrofisi ve subretinal mesafe ile dış retinaya pigment göçü ile karakterizedir. Fokal hiperpigmentasyon genellikle yumuşak drusen, jeografik atrofi veya neovasküler YBMD ile birlikte olmasına rağmen yalnız başına da görülebilir.¹²



RESİM 10: Makulada sarımtrak belli belirsiz retiküler psödodrusen (ok).



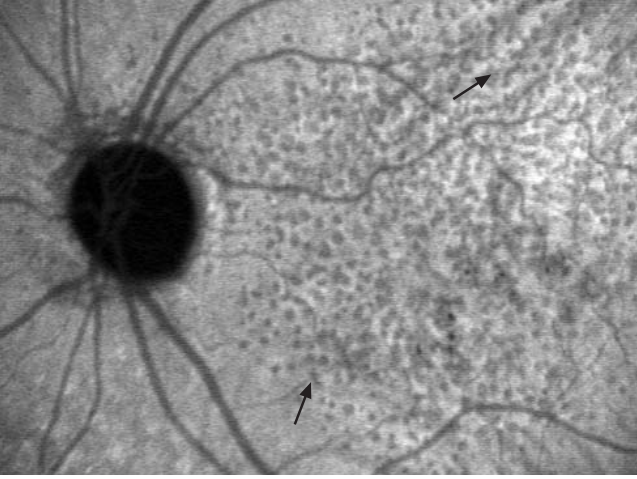
RESİM 11: FA'da hafif hiperfloresan yumuşak drusen kümeleri (ok) görülürken retiküler psödodrusen farkedilmemekte.



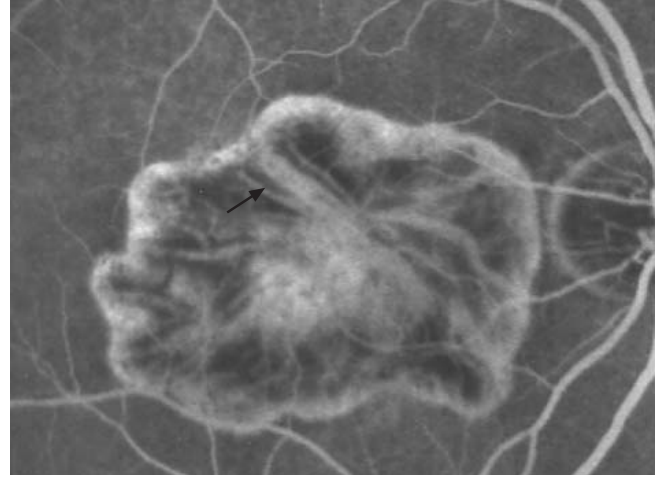
RESİM 13: Jeografik atrofide çıplak sklera (ok) üzerinde yer yer koroid büyük damarları (okbaşı) görülmekte.

Gerileyen drusen veya bir seröz pigment epiteli dekolmanını takiben retina pigment epiteli atrofisi gelişebilir. Nonjeografik ve jeografik atrofünün her ikisinde de retina pigment epiteli atrofisi söz konusudur. Ancak jeografik atrofide retina pigment epitelindeki kayıp çok daha ağırdır ve birlikte sensoryel retina ve koriokapillaris atrofisi de söz konusudur. Nonjeografik atrofünün aksine keskin sınırlı pigmentasyon kaybı ve koroid büyük damarlarının belirginleşmesi mevcuttur. Neovasküler YBMD'nin tersine başlangıçta foveanın dışındadır (fovea başlangıçta kurtulmuştur), zamanla parasantral skotomlar artar, okumayı

güçleştirir ve en sonunda fovea da tutulur. Nonjeografik ve jeografik atrofünün anjiyografik görünüşleri farklıdır. Nonjeografik atrofi pencere defektine uyacak şekilde erken faz FA'da lekeli bir hiperfloresans olarak belirir ve geç fazda solar. Halbuki jeografik atrofi koriokapillaris atrofisine bağlı olarak erken fazda hiperfloresans göstermez, geç fazda ise derin koroid ve skleranın boyanması nedeniyle hiperfloresans görülür. İndosiyanın yeşili anjiyografide erken fazda koroid büyük damarları belirgin olarak izlenir, geç fazda ise keskin sınırlı bir hipofloresans ortaya çıkar (RESİM 13, 14).¹⁷



RESİM 12: İSYA'da makulada yaygın hipofloresan noktalar şeklinde retiküler psödodrusen (ok).



RESİM 14: FA'da jeografik atrofide koroid büyük damarları (ok) görülürken, kısmen sklera ve derin koroid boyanmakta.

KAYNAKLAR

1. Gass JDM: Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol* 63:573-711, 1967.
2. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R: An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 39: 367-374, 1995.
3. Donders FC: Beitrage zur pathologischen Anatomie des Auges. *Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol* 1:106-118, 1855.
4. *The American Heritage Dictionary*, s.427, 1982.
5. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL: The Macular Photocoagulation Study Group. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 108: 1442-1447, 1990.
6. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC: Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye* 8:269-283, 1994.
7. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH: Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 92:615-627, 1985.
8. Coffey AJH, Brownstein S: The prevalence of macular drusen in postmortem eyes. *Am J Ophthalmol* 102:164-171, 1986.
9. Klein R, Klein BEK, Linton KLP: Prevalence of age-related maculopathy. *The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology* 99: 933-943, 1992.
10. Mukesh BN, Dimitroff PN, Leikin S, Wang JJ, Michel P, McCarty CA, Taylor HR: Five-year incidence of age-related maculopathy: The Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 111:1176-1182, 2004.
11. Arnold JJ, Quaranta M, Soubrane G, Sarks SH, Coscas G: Indocyanine green angiography of drusen. *Am J Ophthalmol* 124:344-356, 1997.
12. Sarks SH, Sarks JP: Age-related macular degeneration: Atrophic form. In Ryan SJ, Schachat AP, Murphy RB (eds): *Retina*, Vol 2. St Louis, Mosby-Year Book, 1994, pp 1071-1102.
13. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM: The 5-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 104:7-21, 1997.
14. Macular Photocoagulation Study Group: Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 108:825-831, 1990.
15. Mimoun G, Soubrane G, Coscas G: Macular drusen. *J Fr Ophthalmol* 13:511-530, 1990.
16. Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, Sarks JP: Reticular pseudodrusen: A risk factor in age-related maculopathy. *Retina* 15:183-191, 1995.
17. Sunnes JS, Rubin GS, Applegate CA, Bressler NM, Marsh MJ, Hawkins BS, Hasewood D: Enlargement of atrophy and visual acuity loss in geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 106:1768-1779, 1997.