

# Yafla Baglı Makula Dejenerasyonuna Baglı Gelifen Koroid Neovaskularizasyonu Tanısında Yeni Bir Yöntem: Preferential Hyperacuity Perimetri♦

Umud Aslı Dinç (\*), Melda Yenerel (\*), Ebru Görgün (\*), Murat Öncel (\*), Demir Baflar (\*)

## ÖZET

**Amaç:** Yafla baglı makula dejenerasyonuna (YBMD) baglı gelifen koroid neovaskularizasyonu (KNV) tanısında yeni bir yöntem olan 'preferential hyperacuity perimetri'nin (PHP) lezyonu saptamada ve lokalizasyonunu belirlemedeki etkinliğinin değerlendirilmesi.

**Yöntem:** Klinik olarak YBMD'na baglı KNV tanısı konulan hastalar çalıflma kapsamına alındı. Olgular detaylı oftalmolojik muayene sonrasında fundus floresan anjiyografi (FFA) ile değerlendirildi. Tüm olgularda santral 14°x14°'lik görme alanı PHP (Foresee PHP, Notalvision) ile incelendi. PHP ile *hyperacuity deviasyon haritası* ve *hyperacuity defekt haritaları* kaydedildi. Yanlıfl pozitif ve yanlıfl negatif yüzdeleri güvenilir olmayan olgular çalıflma dışında bırakıldı. FFA'de saptanan KNV yerleşimi ile PHP'de belirlenen tahmini retina lokalizasyonu arasındaki korelasyon incelendi.

**Bulgular:** Ortalama yafları 70.6±7.1 yıl ve ortalama görme keskinliği 0.3±0.2 olan toplam 15 hastanın 20 gözü çalıflma kapsamına alındı. FFA ile olguların 7'sinde klasik, 3'ünde baskın klasik, 3'ünde minimal klasik, 5'inde gizli KNV saptanırken 2 gözde sadece pigment epitel dekolmanı (PED) bulundu. PHP'de hyperacuity defekt haritasında belirlenen tahmini retina lokalizasyonunun 18 gözde FFA'de saptanan KNV yerleşimi ile uyumlu olduğu bulundu.

**Sonuç:** PHP'de saptanan tahmini retina lokalizasyonları ile FFA'deki membran lokalizasyonlarının büyük oranda örtüştüğü izlenmiştir. PHP, YBMD'na baglı KNV olgularında gelifen santral makula fonksiyon bozukluğunu çoğunlukla belirleyebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Yafla baglı makula dejenerasyonu, koroid neovaskularizasyonu, preferential hyperacuity perimetri.

## SUMMARY

### A New Diagnostic Tool for the Detection of Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration: Preferential Hyperacuity Perimetry

**Purpose:** To evaluate the efficacy of a new diagnostic tool for the diagnosis of choroidal neovascularization (CNV) secondary to age-related macular degeneration (AMD) known as preferential hyperacuity perimetry (PHP) to detect and localize the lesion.

(\* Yeditepe Üniversitesi Göz Hastanesi, Göz Hastalıkları Abd., İstanbul, Turkey

♦ Bu çalıflma 30 Ekim-2 Kasım 2007 tarihlerinde düzenlenen Türk Oftalmoloji Derneği 41. Ulusal Kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

**Yazılma adresi:** Yard. Doç. Dr. Umud Aslı Dinç, fiakir Kesenir Sokak No: 28 Balmumcu Befliktafl 34390 İstanbul - Turkey E-posta: umutdinc@yahoo.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 16.11.2007  
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 28.01.2008  
Kabul Tarihi: 08.02.2008

**Materials and Methods:** Patients diagnosed to have CNV related to AMD were enrolled in the study. All participants were evaluated by fundus fluorescein angiography (FFA) after a detailed ophthalmic examination. Central  $14^\circ \times 14^\circ$  visual field were tested PHP (Foresee PHP, Notalvision). *Hyperacuity deviation map* and *hyperacuity defect maps* were recorded by PHP. Patients having high false positive or false negative ratios were excluded. The correlation between the localization of CNV detected by FFA and the possible retinal localization determined by PHP was investigated.

**Results:** Twenty eyes of 15 patients with a mean age of  $70.6 \pm 7.1$  years and a mean visual acuity of  $0.3 \pm 0.2$  were recruited in the study. In 7 eyes classic, in 3 eyes predominantly classic, in 3 eyes minimally classic, in 5 eyes occult CNV were detected by FFA. Only in 2 eyes pigment epithelium detachment (PED) was found. The estimated retinal localization demonstrated in hyperacuity defect map by PHP was found to be correlated with CNV localization by FFA in 18 eyes.

**Conclusion:** In the majority of cases estimated retinal localization detected by PHP was correlated to CNV localization by FFA. PHP seems to be mostly effective for identifying central macular dysfunction in CNV secondary to AMD.

**Key Words:** Age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, preferential hyperacuity perimetry.

## GİRİŞ

Yafla bağlı makula dejenerasyonunun (YBMD) gelişimi farklı ülkelerde özellikle 65 yafl ve üzerinde ağır görme kayıpları ve yasal körlüklerin ana nedenlerinden olduğu bilinmektedir (1, 2). YBMD tanısı alan hastaların yaklaşığı olarak %90'ında ciddi görme kaybının esas nedeni koroid neovaskularizasyonu (KNV) gelişimi olmaktadır (3). Günümüzde KNV olgularının bir kısmında fotodinamik tedavi (4) ve intravitreal anti-anjiojenik ilaç uygulamaları ile oldukça tatminkar sonuçlar alınmaktadır (5-7).

Ancak söz konusu tedaviler ile olguların çoğunda görme fonksiyonlarını iyileştirmekten ziyade görme kaybının önlenmesi sağlanmaktadır (5,8-10). Aynı zamanda tedavi anında daha küçük lezyon varlığını 2 senelik takiplerde daha iyi bir görme seviyesine neden olduğu bilinmektedir (11). Bu nedenle KNV'nun belirgin görme kaybı gelişmeden erken tanı ve tedavisi oldukça önem taşımaktadır.

Preferential hyperacuity perimetri (PHP), YBMD'na bağlı KNV'nun saptanması ve progresyonunun incelenmesi için tasarlanmış otomatize bir görme alan testidir (12). PHP'nin yeni bağlayan KNV tanısında %82 oranında duyarlı ve %88 oranında özgül olduğu bildirilmektedir (12). PHP'nin bugüne kadar yapılan çalışmalarda tekrarlanabilirliği detaylı olarak incelenmemiştir. PHP esas olarak Vernier aküte düzeyini değerlendirilmektedir (13). Söz konusu çalışmanın amacı YBMD sekonder gelişen KNV olgularında yeni bir tanısal perimetre olan PHP'nin lezyonu saptamada ve lokalizasyonunu belirlemedeki etkinliğinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Yeditepe Üniversitesi Göz Hastanesi poliklinigine görme kaybı nedeniyle bağvuran ve klinik olarak YBMD'na bağlı KNV tanısı konulan hastalar çalışmaya kapsamına alındı. Kornea opasiteleri, katarakt, glokom, vitreus bulanıklığı veya opasiteleri, geçirilmiş göziçi cerrahi öyküsü bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca görme keskinliği oldukça azalmış ve fiksasyon özellikleri bozulmuş olan olgular, PHP ile güvenilir fleklide değerlendirilemediginden çalışmaya dâhil tutuldu. Olgular görme keskinliği, göziçi basıncı, ön segment ve fundus muayenelerini kapsayan detaylı oftalmolojik muayene sonrasında fundus floresan anjiyografi (FFA) ile değerlendirildiler. Detaylı bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra tüm olgular santral  $14^\circ \times 14^\circ$  lik görme alanı PHP (Foresee PHP, Notalvision) ile incelendi (Resim 1). Ayrıca yanlı pozitif ve yanlı negatif yüzdeleri güvenilir olmayan olgular çalışmaya dâhil braktı.

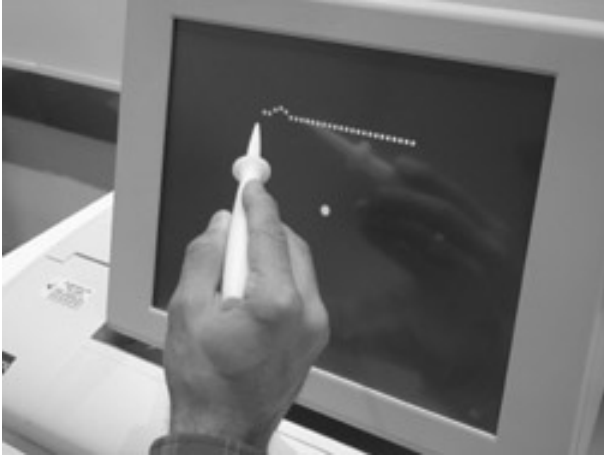
### *Preferential Hyperacuity Perimetri*

PHP ekranında beliren görsel uyarın, 1 CCFT (cold cathode fluorescent lamp) gücünde siyah zemin üzerinde aralıklarla beliren beyaz noktalardan oluşan çizgilerden oluşmaktadır. Bu sayede maksimum kontrast oluşturulmaktadır. Görsel uyarın süresi 160 ms'dir. Her bir beyaz nokta  $0.3^\circ$  olup noktaların aralığı  $0.2^\circ$ 'dir. 27 adet beyaz noktadan oluşan çizgiler hem yatay hem de dikey olarak belirmektedir. Ekranda gözüken çizgilerde degiflik yerleflimlerde ve degiflik büyüklüklerde yapay distorsiyonlar mevcuttur. Bu yapay distorsiyonlar sayesinde hem kantitatif değerlendirme yapılmakta hem de gü-

**Resim 1.** Preferential hyperacuity perimetrenin görünümü



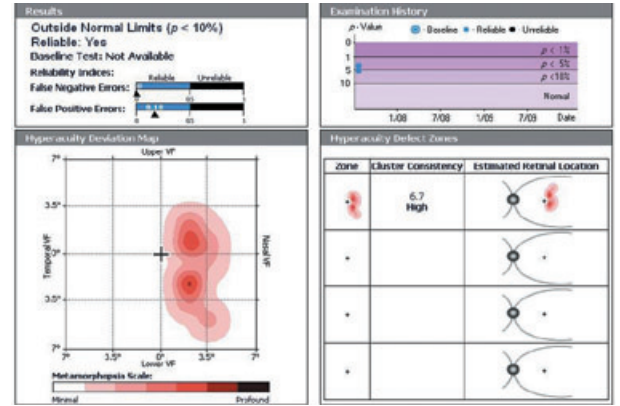
**Resim 2.** Preferential hyperacuity perimetre ekranında beliren görsel uyaran ve üzerindeki yapay distorsiyon izlenmekte



venilirlik göstergeleri hesaplanmaktadır. Hastalardan çizgilerdeki distorsiyon bölgelerini özel bir ifaletleme kalemile ekrana dokunarak ifaletlemeleri istenmektedir (Resim 2).

KNV mevcut olan hastanın vizüel korteksinde lezyon nedeniyle oluşan patolojik distorsiyon ve ekranda beliren yapay distorsiyon arasında bir karşılaştırma yapılmaktadır (14). Hasta daha belirgin olarak algıladığı büyük olan distorsiyon alanını seçecektir. Bu da tercihli bakış (preferential looking) olarak bilinmektedir. Sonuçta hasta hem yapay hem de patolojik distorsiyonu; sadece yapay distorsiyonu; sadece patolojik distorsiyonu ifaletleyecek veya skotom alanına denk geldiği için hiç ifaletleme yapmayacaktır. PHP tarafından hesaplanan sonuçlar normal sınırlarda veya normal sınırların dışında olmaktadır. Normal sınırların dışın-

**Resim 3A, 3B.** Sol gözünde jukstafoveal klasik KNV mevcut olan hastanın FFA ve PHP incelemeleri görülmekte



daki durumlar için *p* değeri belirtilmektedir. Örneğin *p* değeri  $<10\%$  ise, elde edilen sonucun YBMD olgularının  $10\%$ 'unda görüldüğü anlaşılmaktadır. *P* değeri  $<10\%$ ,  $<5\%$ ,  $<2\%$ ,  $<1\%$  veya  $<0.5\%$  flekinde bildirilmektedir.

Tespit edilen herhangi bir distorsiyon veya skotom alanı otomatik olarak kaydedilerek *hyperacuity deviation haritasında* gösterilmektedir. *Hyperacuity defekt haritasında* ise KNV lezyonunun yerleşimi gösterilmektedir. Ayrıca yanlı pozitif ve yanlı negatif cevap oranlarından oluşan *güvenilirlik göstergeleri* hesaplanmaktadır. Ancak yanlı pozitif ve yanlı negatif yüzdelerinin ikisi birlikte normal sınırlarda olduğunda test güvenilir olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda tüm PHP muayeneleri tek bir klinisyen tarafından karanlık ortamda pupiller dilatasyon yapılmadan ve diğer gözleri kapatılarak gerçekleştirildi.

Olgular yakın tashihleri eklenerek PHP ekranına 50 cm mesafede oturtuldular. Tüm hastalara perimetrik inceleme öncesinde iflem hakkında detaylı verildikten sonra öğrenme aşısından baflangıçta her hastaya deneme testi uygulandı. Deneme testinde baflarısız olan ve deneme testini düşük görme keskinliği düzeyi, santral fiksasyon bozukluğu gibi nedenlerle baflaramayan veya deneme testi tekrarlandıgı takdirde güvenilir sonuç elde edilemeyen hastalar çalışmaya dâhil bırakıldı. Söz konusu çalışmada FFA'de saptanan KNV yerleşimi ile PHP'de belirlenen tahmini retina lokalizasyonu arasındaki korelasyon incelendi.

## BULGULAR

Ortalama yaşları  $70.6 \pm 7.1$  yıl olan 8'i kadın, 12'si erkek toplam 15 hastanın 20 gözü çalışmaya kapsama alındı. Olguların ortalama görme keskinliği  $0.3 \pm 0.2$  idi. FFA ile olguların 7'sinde klasik, 3'ünde baskın klasik, 3'ünde minimal klasik, 5'inde gizli KNV saptandıktan 2 gözde sadece pigment epitel dekolmanı (PED) bulundu.

Olguların tümünde hyperacuıty deviasyon haritasında belirgin skotom saptandı. PHP'de hyperacuıty defekt haritasında belirlenen tahmini retina lokalizasyonunun 18 gözde FFA'de saptanan KNV yerleşimi ile uyumlu olduğu bulundu (Resim 3a ve 3b). Sadece PED saptanan 2 gözde ise PHP'deki tahmini retina lokalizasyonunu FFA ile uyumlu olmadıgı gözlemlendi.

## TARTIŞMA

PHP, YBMD hastalarında KNV varlığını tespit etmede yüksek sensitivite gösterdiği öne sürülen kullanıma yeni girmiş olan otomatize bir görme alan testidir. PHP'nin duyarlılığının farklı çalışmalarda %68 ve %82 oranında olduğu bildirilmektedir (12,15). Söz konusu makula perimetrisi, hyperacuıty fonksiyonunu değerlendirmektedir. Vernier akuitesi olarak da bilinen hyperacuıty, uzaysal lokalizasyonda iki veya daha fazla görsel stimulus arasındaki farkı dakika cinsinden ayırt etme yeteneğidir (16,17). PHP'deki görsel uyaranda olduğu gibi noktalardan oluşan bir çizgi sağlam retina tarafından algılandığında vizüel korteks uyarılmakta ve sonuç olarak bu noktalardan oluşan düz bir çizgi görülmektedir (15). YBMD'na sekonder KNV'da olduğu gibi retina pigment epitel elevasyonu geliştiğinde, fotoreseptörlerin de yerleşimi değişmektedir. Farklı fotoreseptörler uyarılacağından vizüel kortekste temsil edilen fotoreseptör lokalizasyonları da değişecektir. Böylece düz noktasal sinyallerin olduğundan daha farklı veya kesik olarak algılandıgı (12), bunun sonucunda metamorfopsi veya skotom geliştiği düşünülmemektedir (13,15).

YBMD olgularının 3 ay aralıklarla PHP ile muayene edilmesi önerilmekte ve takiplerde ilk değerlendirmeye kıyasla belirgin skotom gözlenen olgularda yeni bir KNV oluşumunu saptadıgı belirtilmektedir. Çok merkezli bir çalışmada 150 göz içerisinde PHP'nin lezyonları tespit etmekteki baflarısız srasıyla KNV varlığında %100, jeografik atrofide %96, intermediate tip YBMD'da %70 ve erken YBMD'da %41 olarak bulunmuştur (15). Çalışmamızda öncelikle kullanıma yeni girmiş olan bu perimetrinin KNV lokalizasyonunu saptamadaki ve lokalizasyonu belirlemedeki etkinliği araştırılmak istenmiştir. Söz konusu çalışmaya dahil edilen tüm olgularda santral 14°'lik görme alanında belirgin skotom saptanmıştır. Ayrıca hyperacuıty defekt haritasında gösterilen tahmini KNV lokalizasyonunun çoğu olguda anjiyografideki lezyonla örtüştüğü izlenmiştir. KNV lezyonunun özelliğine göre olgularımızda PHP'de farklılık saptanmamıştır. Ancak anjiyografi ve optik koherens tomografi ile sadece PED saptayabildiğimiz olgularda güvenilir sonuçlar alınamamış olup, lezyon lokalizasyonu anjiyografi ile uyumlu bulunmamıştır. Ayrıca olgularımızda lezyonun büyüklüğü ile PHP bulguları arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Lezyon küçük olsa bile PHP ile saptanabilmemiştir.

Makula hastalarının değerlendirilmesinde ilk olarak Amsler kartı 1947'de klinik kullanıma sunulmuştur (18). Her ne kadar Amsler kartı halen özellikle kuru tip YBMD olgularının monitorizasyonu için sık olarak kullanılıyor olsa da özellikle fiksasyon kaybı olan hastalarda etkinliği azalmaktadır. YBMD hastalarındaki santral makula fonksiyon bozukluğunun saptanmasında PHP'nin Amsler kartına göre daha sensitif ve spesifik olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (12,13,15,19). YBMD hastalarında skotom boyutları oldukça genişlemeyen ve fovea tutulumu olmadan görme alan defektleri tam olarak tanımlanamamaktadır. Bu durum kortikal tamamlama fenomeni ile açıklanmaktadır (20). Ayrıca Amsler kartındaki çizgilerin yarattığı kalabalık etkisi (21) ve hastaların Amsler testini evde uygulama sıklığının azalması (13) gibi faktörler Amsler kartının etkinliğini azaltmaktadır. Çalışmamızın amacı Amsler kartı ile PHP yöntemini karşılaştırmak olmadığından olgular Amsler kartı ile ayrıca değerlendirilmemiştir.

Klinik izlenimlerimize göre PHP'nin bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Bazı olgular ileri yaşlardan kaynaklanan fiziksel sorunlar nedeniyle ekrandaki uyarılarla ifaretleyememektedirler. Görme keskinliği oldukça düşük olan, santral fiksasyonu bozuk olan ve henüz KNV nedeniyle ektrafoveal fiksasyonu gelişmemiş olan hastalarda PHP değerlendirmesi güvenilir olmamaktadır. Ayrıca PHP ile olguların fiksasyon yerleşimi ve lokalizasyonu gibi fiksasyon özellikleri değerlendiril-

lememektedir. Bu nedenlerle klinik uygulamaya yeni girmifl olan PHP'nin KNV tanısında ümit vaad ettiğini düşlünmekle birlikte çeşitli açılardan geliştirilmesi gerektiğine inanılmaktadır.

Sonuç olarak, bu ön çalışma ile PHP'de saptanan tahmini retina lokalizasyonları ile FFA'deki membran lokalizasyonlarının büyük oranda örtüştüğü izlenmiştir. PHP'nin YBMD nedeniyle KNV gelişlen olgularda santal makula fonksiyon bozukluğunu belirlemede etkin olduğu görülmüştür. Yine de PHP'nin KNV tanısında özgülük ve duyarlılığın değerlendirilmesi için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): Design implications. AREDS report no. 1. Control Clin Trials 1999; 20(6):573-600.
2. Erdem Ü, Bayraktar MZ, Uysal Y. Yafra bağlı makula değerenerasyonunda antioksidan tedavinin etkinliği-1. Retina-Vitreus 2004;12:26-29.
3. Ferris FL III, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 1984;102:1640-1642.
4. Verteporfin Roundtable Participants. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update. Retina 2005;25:119-134.
5. Gragoudas ES, Adamis Ap, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. VEGF Inhibition study in ocular neovascularization clinical trial group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. New Eng J Med 2004;351:2805-2816.
6. Emerson MW, Lauer AK, Flaxel CJ, Wilson DJ, Francis PJ, Stout JT, Emerson GG, Schlesinger TK, Nolte SK, Klein ML. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of age-related macular degeneration. Retina 2007;27:439-444.
7. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Eng J Med 2006 Oct 5;355(14):1419-1431.
8. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for hemorhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings. SST report no. 13. Ophthalmology 2004;111:1993-2006.
9. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two years results of 2 randomized clinical trials-TAP report 2. Arch Ophthalmol 2001;119:198-207.
10. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-years results of a randomized clinical trial including lesions with occult but no classic neovascularization-Verteporfin in Photodynamic Therapy report 2. Am J Ophthalmol 2001; 131:541-560.
11. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group, Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. Am J Ophthalmol 2003;136:407-418.
12. Preferential Hyperacuity Perimetry Study Group. Preferential hyperacuity perimeter (Preview PHP) for detecting choroidal neovascularization study. Ophthalmology 2005;112:1758-1765.
13. Loewenstein A, Malach R, Goldstein M, Leibovitch I, Barak A, Baruch E, Alster Y, Radaeli O, Avni I, Yassur Y. Replacing the amsler grid: a new method for monitoring patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology 2003;110:966-970.
14. Loewenstein A. The significance of early detection of age-related macular degeneration. Richard&Hinda Rosenthal Foundation Lecture, The Macula Society 29th Annual Meeting. Retina 2007;27:873-878.
15. Preferential Hyperacuity Perimeter (PHP) Research Group. Results of a multi-center clinical trial to evaluate the preferential hyperacuity perimeter for detection of age-related macular degeneration. Retina 2005;25:296-303.
16. Westheimer G. The spatial sense of the eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 1979;18:893-912.
17. Enoch JM, Williams RA, Essock EA, Barricks M. Hyperacuity perimetry: assessment of macular function through ocular opacities. Arch Ophthalmol 1984;102:1164-1168.
18. Augustin AJ, Offermann JL, Lutz J, Schmidt-Erfurth U, Torambe P. Comparison of the original Amsler grid with the modified Amsler grid. Results for patients with age-related macular degeneration. Retina 2005;25:443-445.
19. Isaac DL, de Avila MP, Cialdini AP. Comparison of the original Amsler grid with the preferential hyperacuity perimeter for detecting choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Arq Bras Oftalmol 2007;70:771-776.
20. Gilbert CD, Wiesel TN. Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. Nature 1992;356:150-152.
21. Parkes L, Lund J, Angelucci A, Solomon JA, Morgan M. Compulsory averaging of crowded orientation signals in human vision. Nat Neurosci 2001;4:739-744.