

Fundus Otofloresans Görüntüleri Nasıl Değerlendirilir?

How to Evaluate Fundus Autofluorescence Images?

Sinan Tatlıpınar, Ali Ayata*

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Floresans; bazı moleküllerin belli bir dalga boyundaki ışıkla uyanılması sonucu daha uzun bir dalga boyunda ışık yaymasıdır. Fundus floresein anjiyografi bu konudaki en klasik örnektir. Otofloresans ise sodyum floresein verilmeksizin gözdeki yapılardan floresan ışık yayılımı olarak tanımlanabilir. Fundus otofloresansı (FOF), retina pigment epitelindeki lipofusinden kaynaklanmaktadır. FOF görüntülemesi, modifiye edilmiş fundus kameraları veya tarayıcı lazer oftalmoskoplarla kaydedilebilmektedir ve farklı fundus hastalıklarında kullanılmaktadır. Otofloresans görüntülerini değerlendirilmesi niteliksel ve niceliksel olarak yapılmaktadır. Bu yazıda, FOF fotoğrafları eşliğinde otofloresans görüntülerinin sistematik olarak değerlendirilmesi anlatılmaktadır. (*Turk J Ophthalmol 2011; 41: 108-13*)

Anahtar Kelimeler: Otofloresans, fundus otofloresansı, hipotofloresans, hiperotofloresans

Summary

Fluorescence is the property of some molecules to emit light energy of a longer wavelength when stimulated by a light of a certain wavelength. Fundus fluorescein angiography is the classical example for fluorescence. Autofluorescence, on the other hand, is emission of fluorescent light from ocular structures in the absence of fluorescein sodium. Fundus autofluorescence (FAF) is known to originate from lipofuscin in the retinal pigment epithelium. FAF can be recorded by modified fundus cameras or scanning laser ophthalmoscopes and has been used in different retinal disorders. Evaluation of FAF images can be done both qualitatively and quantitatively. Herein, a systematic evaluation of FAF images is described with examples. (*Turk J Ophthalmol 2011; 41: 108-13*)

Key Words: Autofluorescence, fundus autofluorescence, hypoautofluorescence, hyperautofluorescence

Giriş

Floresans, bazı moleküllerin belirli bir dalga boyundaki ışıkla uyanılması sonucu daha uzun bir dalga boyunda ışık yayması olarak tanımlanmaktadır. Sodyum floresein ve indosiyenin yeşili boyaları floresans özellikleri nedeniyle oftalmolojide kullanılmaktadır. Otofloresans, boya maddesi verilmeksizin fundusun belirli dalgaboyu ışıkla uyanılması sonucu gözdeki yapılardan floresan ışık yayılımı olarak tanımlanabilir. Böylece, gözde otofloresans özelliği olan moleküllerin bulun-

ması nedeniyle boya verilmeden filtreler yardımıyla fundus görüntüleri kaydedilebilir. Fundus otofloresansı (FOF), gözde görüntülenmesinde yeni bir metod olup son yıllarda kullanımı artmıştır.¹⁻⁴ FOF'un retina pigment epitelindeki (RPE) lipofusinden kaynaklandığı bildirilmiştir.¹ Bu nedenle FOF, RPE'yi noninvaziv olarak değerlendirebilen bir görüntüleme yöntemidir.¹⁻²

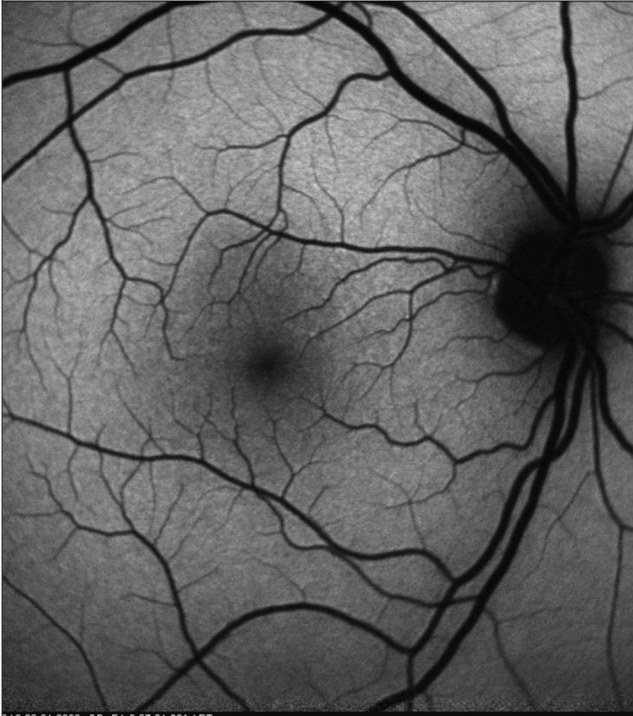
Lipofusinin, otofloresans özelliğine sahip, rengi sarı ile kahverengi arasında değişen, pek çok farklı molekülün karışımından oluşan bir birikim materyalidir ve tüm postmitotik hücrelerin lizozomlarında birikmektedir.

RPE'deki lipofusin primer olarak fotoreseptör dış segmentlerinin yıkımı sonucu oluşmaktadır.⁵ Yani lipofusin; yağ asidi, retinoid ve proteinlerin oksidatif yıkım ürünlerinin bir karışımıdır. Lipofusindeki ana florofor AZE isimli fotoreseptör dış segment yıkım ürünüdür.

FOF görüntülemesi, belirli dalgaboyundaki filtrelerle modifiye edilmiş fundus kameraları veya tarayıcı lazer oftalmoskoplarla elde edilebilmektedir.^{2,6,7} Tarayıcı lazer oftalmoskoplar, kullanım kolaylığı ve avantajları nedeniyle daha sık kullanılmaktadır. Öncelikle, konfokal özellikleri sayesinde yaklaşık 300 mikronluk bir fokal planın görüntülenmesini sağlar ve kristalin lensten kaynaklanan otofloresansı dikkate almayarak sadece fundus otofloresansını görüntüler. Ayrıca, kısa sürede seri fotoğraf çekerek dijital ortamda ortalamalarını alıp görüntü oranı düşük yüksek kontrastlı görüntüler sağlarlar.

FOF Görüntülemesi

Bu yazıdaki tüm görüntüler bir konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop olan HRA2 (Heidelberg Retina Angiograph 2, Heidelberg, Almanya) cihazı kullanılarak kaydedilmiştir. Cihaz uyarıcı ışık olarak, floresein anjiyografi metodu ile özdeş 488 nm dalga boyundaki argon mavisi lazeri kullanmakta ve bariyer filtresi 500 nm ve üstündeki dalga boylarınının geçişine izin vermektedir. Cihazın kızılötesi modunda gözde net bir şekil-



Şekil 1. Normal bir olgunun 30° açıda FOF görüntüsü

de odaklandıktan sonra floresein anjiyografi modunda floresein verilmeksizin FOF görüntüleri kaydedilmiştir. Kızılötesi ve mavi ışığın dalga boyu farklılığından dolayı, kızılötesi modunda fundus netlendikten sonra, mavi ışığa geçildiğinde odaklamanın yeniden ayarlanarak görüntü netliğinin artırılması sağlanmıştır. Her gözden ortalama 25 seri fotoğraf kaydedilip cihazın ortalama fonksiyonu kullanılarak görüntü oranı düşük fotoğraflar elde edilmiştir. Tüm görüntüler pupilla dilatasyonu takiben çekilmiştir.

Normal gözden elde edilen FOF görüntüsünde optik disk ve retina damarlarında otofloresans sinyali olmadığı görülmektedir (Şekil 1). Bunun nedeni optik diskte RPE bulunmaması, büyük retina damarlarının ve içerisindeki kan elemanlarının mavi ışığı absorbe etmesi ve alttaki retina pigment epitelini bloke etmesidir. Fundusun geri kalanında RPE'de varolan lipofusin sebebiyle otofloresans izlenmektedir. Makuladaki otofloresansın şiddeti, luteal pigmentlerin neden olduğu emilim nedeniyle diğer retina sahalarına göre daha düşüktür.

Fundus floresein anjiyografideki benzer şekilde FOF görüntülemesinde hipootofloresans ve hiperotofloresans terimleri kullanılmaktadır.⁸ Yani, bir retina sahasındaki otofloresans sinyali çevresindekinden daha düşük ise hipootofloresan (hipoOF), fazlaysa hiperotofloresan (hiperOF) olarak nitelenmektedir. Makuladaki düşük otofloresans fizyolojik bir durum iken (fizyolojik hipoOF), patolojik durumlarda otofloresans karşımıza artmış veya azalmış şekilde çıkabilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Hiperotofloresans ve hipootofloresans nedenleri

Hipootofloresans:

1. RPE atrofi

2. Blokaj

- İntraretinal-subretinal hemoraji
- Pigmentasyon
- Retina ödemi, subretinal sıvı
- Ortam opasiteleri

Hiperotofloresans:

1. Artmış RPE lipofusin birikimi

- Lipofusinopatiler (Stargardt hastalığı/Best hastalığı/Pattern distrofi/Erişkin vitelliform makula distrofisi)
- Coğrafik atrofi sahalarının çevresindeki bileşke bölgesi (YBMD)

2. RPE tabakasının anterior ve posteriorunda bulunan floroforlar

- Pigment epitel dekolmanı (PED)
- Kronik santral seröz korioretinopati

3. Transmisyon hiperotofloresansı

- Makula deliği
- Kistoid makula ödemi

4. Optik sinir drusenleri

Anormal hipoOF, RPE atrofisine veya blokaja bağlı oluşurken hiperotofloresans RPE'de artmış lipofusin birikimi, transmisyon hiperotofloresansı ve otofloresans özelliğine sahip diğer floroforların mevcudiyeti nedeniyle ortaya çıkabilmektedir.

Hipootofloresans

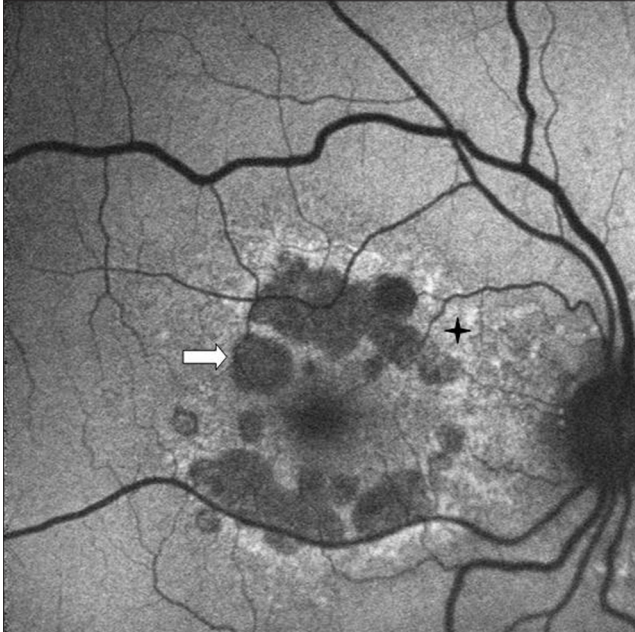
1. RPE Atrofisi

RPE atrofisi/hasarı alanları otofloresans görüntülemeye hipoOF olarak izlenmektedir ve en tipik örneği kuru tip YBMD olgularındaki coğrafik atrofi alanlarıdır (Şekil 2). FOF görüntülemeye atrofik sahalar gözdibi muayenesi ve renkli gözdibi fotoğraflarından daha keskin sınırlı ve net olarak ortaya çıkmaktadır. Argon lazer tedavisi, koroid rüptürü (Şekil 3) ve RPE yırtığı gibi örneklerde de RPE atrofisi alanlarına uyan hipootofloresans izlenir.⁹

2. Blokaj

RPE önünde yerleşen intra- veya subretinal kanamalar, retina ödemi, subretinal sıvı birikimi (örn. erken dönem santral seröz korioretinopati), pigmentasyon veya ortam opasiteleri (vitreus opasiteleri) gibi farklı nedenlere bağlı olarak otofloresans sinyalinde azalma izlenebilmektedir (Şekil 4, 5).

Katarakt gelişimi, FOF görüntülerinin elde edilmesini zorlaştıran önemli bir faktördür. Kataraktın mavi ışığı absorbe etmesi nedeniyle net FOF görüntüsü kaydetmek ve detaylı bir değerlendirme yapmak mümkün olmayabilir.

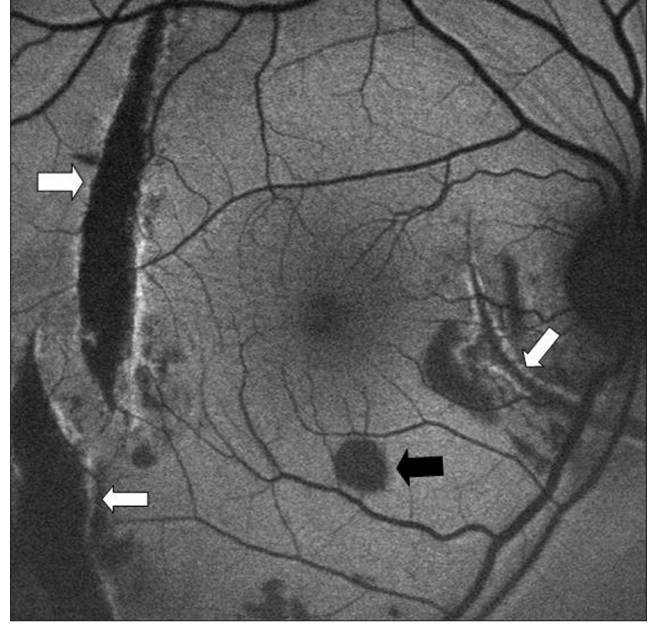


Şekil 2. Kuru tip YBMD olgusundaki coğrafik atrofi alanları hipoOF olarak izlenirken (ok) çevresindeki metabolizması bozulmuş RPE sahaları (yıldız) hiperOF sinyal vermektedir

Hiperotofloresans

1. RPE'de artmış lipofusin birikimi

Lipofusinopatiler olarak isimlendirilebilecek bir grup hastalıkta (Best hastalığı, Stargardt hastalığı, pattern distrofi gibi) artmış lipofusin birikimine bağlı artmış otofloresans izlenmektedir (Şekil 6, 7). Diğer bir hipe-



Şekil 3. Disk ve makula temporalindeki toplam 3 adet koroid rüptürü (beyaz ok) alanı hipoOF olarak görülmektedir. Diğer hipoOF alanlar retinal hemorajilere (siyah ok) bağlıdır

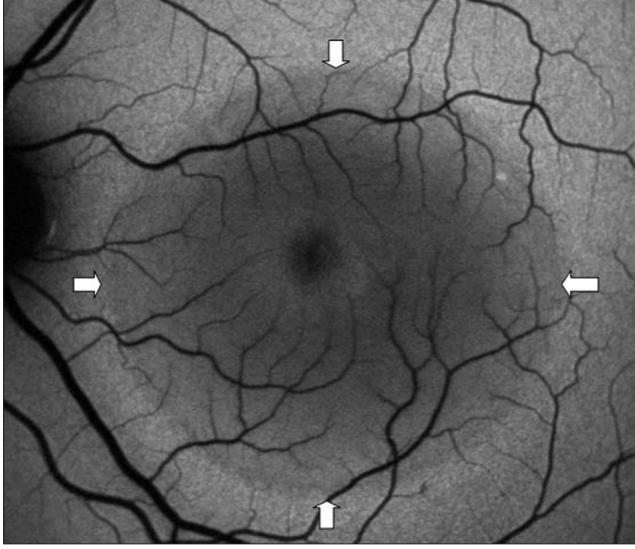


Şekil 4. Üst temporal retina ven dal tıkanıklığı olgusundaki retina hemorajilerine bağlı blokaj hipootofloresansı (55° açıda çekilmiş fotoğraf)

rOF nedeni ise YBMD'da coğrafik atrofi alanlarının çevresinde yerleşen bileşke bölgesindeki metabolizması bozulmuş RPE hücrelerinden alınan artmış otofloresans sinylidir (Şekil 2). Coğrafik atrofinin zamanla bu alana doğru genişlediği bildirilmiştir.¹⁰

2. RPE katının anterior veya posteriorunda yerleşmiş floroforlar

İyileşme dönemindeki santral seröz koriyoretinopati olgularında tipik bir benekli hiperOF saha izlenmek-



Şekil 5. Akut santral seröz koriyoretinopati olgusunda subretinal sıvının yerleşimine uyan hipoOF alan (oklar)



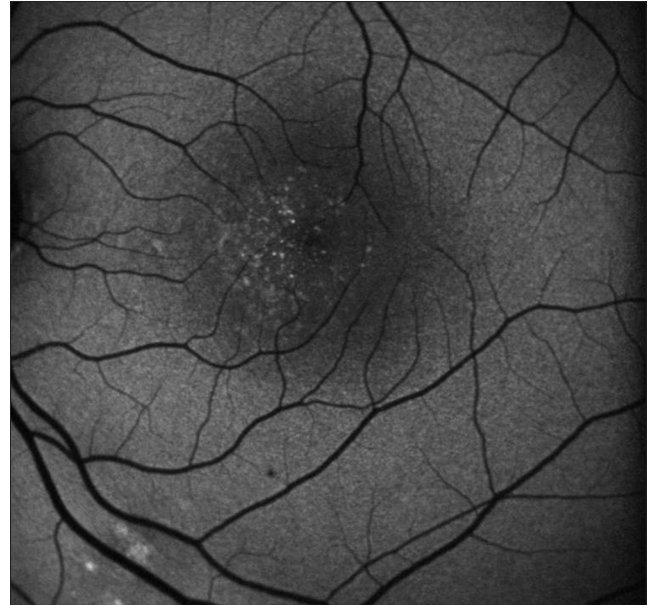
Şekil 6. Stargardt olgusunda makuladaki atrofi belirgin hipoOF (beyaz ok) olarak izlenirken çevresindeki lipofusin birikim alanları hiperOF (siyah ok) olarak görülmektedir

tedir (Şekil 8). Bunun nedeninin duyuşal retina dekolmanı nedeniyle RPE tarafından tam olarak fagosite edilememiş ve subretinal alanda biriken fotoreseptör dış segmentleri olduğu öne sürülmektedir.¹¹

Seröz pigment epitelyum dekolmanı (PED) olgularının çoğunda artmış otofloresans sinyali izlenmektedir. Uzun süreli retina kanamalarında da yıkıma uğramış hemoglobin hiperOF sinyale neden olabilmektedir.



Şekil 7. Kelebek şekilli patern distrofiye lipofusin birikimi sahalarna uyan çizgisel lezyonlar hiperOF olarak izlenmektedir



Şekil 8. İyileşme dönemindeki santral seröz koriyoretinopati olgusunda makulada benekli hiperotofloresans

3. Transmisyon hiperotofloresansı

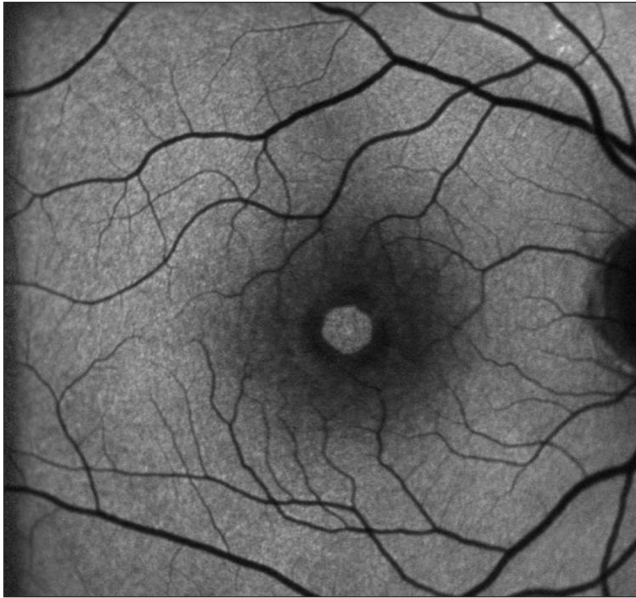
Tipik örneği makula deliğidir (Şekil 9). Makula deliğinde RPE'yi örten retina dokusu olmadığı için uyarıcı ışık fotopigmentler tarafından tutulmadan direkt RPE'ye ulaşmakta ve otofloresans sinyali daha belirgin olarak izlenebilmektedir.¹² Benzer bir mekanizma gözdebinin bir süre ışıkla uyarılması sonrası elde edilen sinyalin başlangıçtakine göre artmış olmasıdır. Bunun nedeni, fotopigmentlerin gözdebini aydınlatmak için kullanılan mavi dalgaboyundaki uyarıcı ışığı absorbe ederek solması ve bu şekilde RPE'ye ulaşan ışığın artmasıdır.¹³

Kistoid makula ödeminde, makulada oluşan kistoid boşluklar luteal pigmentleri lateralize ederek otofloresans sinyalin daha net görülmesine yol açar ve bu nedenle kistler makuladaki fizyolojik hipootofloresans içinde hiperOF adacıklar olarak görünür (Şekil 10).

Astrositik hamartom ve optik sinir drusenleri de klasik hiperAF nedenleridir.¹⁴ Fundus otofloresansının yukarıda bahsedilen niteliksel değerlendirilmesi yanında niceliksel değerlendirilmesi de mümkündür.

FOF ve niceliksel değerlendirme

Otofloresans görüntüleri 30 derecelik lens ve standart görüntü kalitesi kullanıldığında 768x768 piksel içeren dijital görüntülerden oluşur. Her bir pikselin, gri skalada parlaklık derecesine göre 0 ile 255 (0= siyah, 255= beyaz) arasında değişen bir değeri vardır. Özel görüntü analiz programlarının yardımıyla dijital ortamdaki OF görüntüleri standardize edildikten sonra kantitatif analizler yapılabilir. RPE lipofusinin içeriğini yansıtan



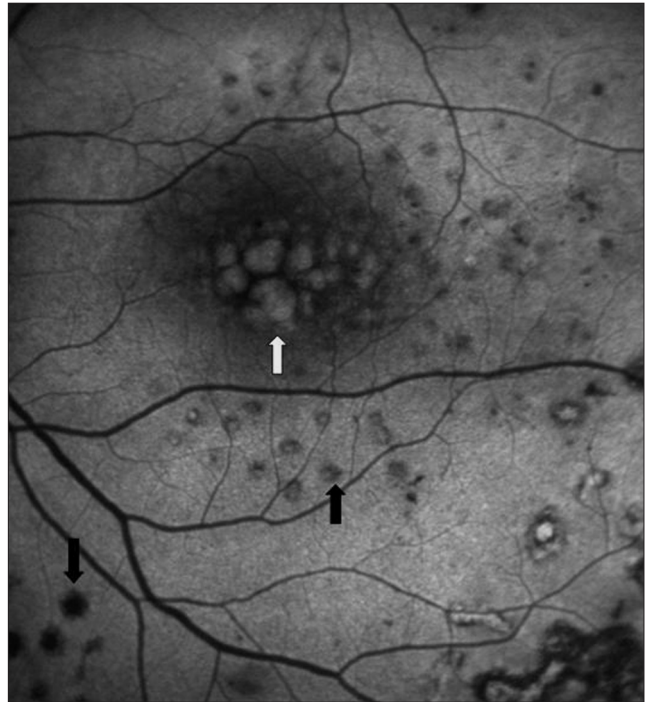
Şekil 9. Makula deliğinde transmisyon hiperotofloresansı

bu analizlerle fundus lezyonlarının bireyler arasındaki değişimi belirlenebileceği gibi özellikle ilerleyici fundus lezyonları olan olgularda aynı hastada zaman içerisindeki fundus değişikliklerini kantitatif olarak dokümanete etmek mümkün olabilmektedir.¹⁵

Makula pigment dansitesi ve otofloresans

Lutein ve zeaksantin, makulayı oksidatif hasardan ve mavi ışık toksisitesinden koruduğuna inanılan iki temel makula pigmenti olup, mavi ışığı absorbe etmelerinden dolayı RPE'deki lipofusine ulaşan mavi ışığı azaltarak otofloresans görüntülemeye makulanın hipooF görünmesine neden olurlar. Bu özellik sayesinde OF görüntülerden makula pigment dansitesinin ölçümü kantitatif olarak yapılabilir.¹⁶ Düşük makula pigment yoğunluğu ile yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişiminde arasındaki bağlantı dikkate alındığında OF görüntüleme sayesinde makula pigment yoğunluğu hakkında ve dolaylı olarak YBMD gelişimi açısından kişinin bireysel riski hakkında fikir edinilebilir.

Sonuç olarak, uzun sayılamayacak bir geçmişi olan FOF farklı fundus hastalıklarında kullanılmıştır ve RPE lipofusinin miktarındaki değişikliklerini noninvaziv olarak ortaya koyabilmektedir. FOF görüntülerinin, fundus fluorescein anjiyografiye benzer şekilde sistematik olarak okunması gereklidir.



Şekil 10. Diyabetik makula ödeminde makuladaki kistoid alanlar hiperOF (beyaz ok) olarak görülürken lazer izleri (siyah oklar) hipooF olarak izlenmektedir

Kaynaklar

1. Delori FC, Dorey CK, Staurengi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:718-29.
2. von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol.* 1995;79:407-12.
3. Tatlıpınar S, Ayata A, Ünal M, Erşanlı E, Bilge AH. Farklı gözdeki patolojilerinde fundus otofloresansı. *Turk J Ophthalmol.* 2007;37:469-73.
4. Tatlıpınar S, Ayata A, Ünal M, Erşanlı E, Bilge AH. Fundus otofloresansının herediter retina hastalıklarında kullanımı. *Ret-Vit.* 2007;15:77-80.
5. Sparrow JR, Boulton M. RPE lipofuscin and its role in retinal photobiology. *Exp Eye Res.* 2005;80:595-606.
6. Spaide RF. Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2003;110:392-9.
7. Bellmann C, Rubin GS, Kabanarou SA, Bird AC, Fitzke FW. Fundus autofluorescence imaging compared with different confocal scanning ophthalmoscopes. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1381-6.
8. Framme C, Walter A, Gabler B, Roeder J, Sachs HG, Gabel VP. Fundus autofluorescence in acute and chronic-recurrent central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005;83:161-7.
9. Tatlıpınar S, Ayata A, Ünal M, Erşanlı E. Fundus autofluorescence in choroidal rupture. *Retinal Cases & Brief Reports.* 2008;2:231-3.
10. Holz FG, Bellman C, Staudt S, Schütt F, Völcker HE. Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:1051-6.
11. Spaide RF, Klancnik JM Jr. Fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2005;112:825-33.
12. Ayata A, Tatlıpınar S, Ünal M, Erşanlı E, Bilge AH. Makula deliğinde fundus otofloresansının kullanımı. *Ret-Vit.* 2008;16:119-22.
13. Ayata A, Tatlıpınar S, Ünal M, Erşanlı E, Bilge AH. Excitation-time dependent increment in the luminescence of fundus autofluorescence. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1241-3.
14. Dinç UA, Tatlıpınar S, Görgün E, Yenerel M. Fundus autofluorescence in optic disc drusen: comparison of confocal scanning laser ophthalmoscope and Standard fundus camera. *Neuro-Ophthalmology.* 2009;33:318-21.
15. Lois N, Halfyard AS, Bird AC, Holder GE, Fitzke FW. Fundus autofluorescence in Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:55-63.
16. Trieschmann M, Spital G, Lommatzsch A, et al. Macular pigment: quantitative analysis on autofluorescence images. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241:1006-12.