

Günümüzde Fundus Florescein Anjiyografinin Yeri

Current Status of Fundus Florescein Angiography in Ophthalmology Practice

Hürkan KERİMOĞLU¹

1- M.D. Associate Professor, Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty, Department of Ophthalmology, Konya/ TURKEY
KERIMOGLU H., hurkanka@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 08.10.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 10.10.2014
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:15-19

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:
M.D. Associate Professor, Hürkan KERİMOĞLU
Necmettin Erbakan University Meram Medical
Faculty, Department of Ophthalmology, Konya/
TURKEY

Phone: +90 532 527 47 87
E-Mail: hurkanka@yahoo.com

ÖZ

Florescein anjiyografinin gelişimi retinal ve koroidal patolojilerin anlaşılabilirliğini artırmış, hem klinikte sıkça karşılaşılan retinal hastalıkların tanısında ve tedavisinin takibinde hem de bilimsel araştırmalarda standart görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Dijital görüntüleme, geniş açılı görüntüleme ve veri analizindeki teknolojik gelişmeler florescein anjiyografinin klinik ve araştırma amaçlı kullanımını daha da yaygınlaştırmıştır. Her ne kadar optik koherens tomografi retina kliniklerinde yaygın olarak kullanılmaktaysa da florescein anjiyografi retinal ve koroidal dolaşımların değerlendirilmesinde tercih edilen yöntem olarak önemini korumakta ve göz hekimleri için retinal hastalıkların tanısında vazgeçilmez bir tetkik olmaya devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fundus florescein anjiyografisi, retinal hastalıklar, endikasyonlar, geniş açılı fundus görüntüleme.

SUMMARY

The development of fluorescein angiography increased the understanding of retinal and choroidal pathology and has become the standard both in the literature and in clinical practice to diagnose and guide the treatment of the most common retinal diseases encountered in ophthalmology. Recent technological advances in digital imaging, wide angle imaging and computer analysis have further expanded the clinical and research applications of fluorescein angiography. Although optical coherence tomography is now widely used in retinal clinics, fluorescein angiography remains as the preferred method to image the choroidal and retinal circulation and it is still an essential tool used by many ophthalmologists to diagnose a multitude of retinal diseases.

Key Words: Fundus fluorescein angiography, retinal diseases, indication, wide angle fundus imaging.

GİRİŞ

1871 yılında kimyager Adolf von Baeyer'in boyar madde olarak floresein sodyumu keşfinden yaklaşık bir asır sonra Maclean ve Maumenee biyomikroskoba oturttukları hastaya intravenöz olarak sodyum floresein enjekte ederek kobalt filtesinden geçirdikleri mavi ışık altında gerçek zamanlı olarak retinal vasküler sistemi değerlendirmeyi başardılar. Bir yıl sonra fundus floresein anjiyografinin mucitleri olarak tarihe adlarını yazdıran Harold Novotny ve David Alvis bu görüntüleri fotoğraf filmine aktararak hala güncelliğini koruyan bu tetkikin oftalmoloji kliniklerinde yer bulmasında önemli rol oynadılar.¹

Floresein anjiyografi yıllar boyunca o kadar yaygınlaştı ki fundus görüntülemesi floresein anjiyografi ile neredeyse eş değer bir anlam kazandı. Geçen zaman içerisinde floresein anjiyografi retinal hastalıkların anlaşılmasında, tanısında tedavisinde vazgeçilemez bir tetkik haline geldi.

Floresein anjiyografi aslen bir fizik fenomenine "floresans" prensibine dayanır.² Bir tip fotoluminesans olan floresans florofor ismi verilen ışığa duyarlı moleküllerin elektromanyetik enerjiyi emerek geçici olarak üst enerji seviyesine ulaşması ve orijinal enerji seviyelerine dönerken daha uzun dalga boylu ışık yaymalarını açıklar. Oftalmolojide kullanılan sodyum floresein (resorcinolphthalein sodium) ekzitasyon zirvesi 465-490 nm arasında olan mavi ışığı emer ve 520-530 nm aralığında sarı-yeşil dalga boyunda floresansa sebep olur.

Floreseinin intravenöz olarak enjeksiyonunu takiben boyanın %80'i proteinlere bağlanır ve %20'si kan dolaşımında serbest haldedir ki bu kısım floresans için yeterlidir.

Retinal patolojiler basitçe gösterdikleri floresansa göre sınıflandırılabilir. Normalden daha fazla floresans gösteren hiperfloresans ve daha az floresansın görüldüğü hipofloresans görünüm.

Hipofloresans; floresansın normalden az olması veya hiç olmasıdır. Başlıca iki nedeni floresansın blokajı veya vasküler dolum defektidir. Floresansın blokajı retinal ya da koroidal floresansın önünde bulunan doku veya sıvının bariyer etkisine bağlı olarak gölgelenmesi olarak ifade edilir. Blokaja bağlı hipofloresans ile vasküler dolum defektini ayırt etmenin en kolay yolu anjiyografideki hipofloresans alan ile fundus görünümünü karşılaştırmaktır. Eğer oftalmoskopide ya da renkli fundus

Tablo 1: Maküler patolojilerin değerlendirilmesinde FA, OKT ve İSYA'nın tanısal değerleri.

	FFA	ISYA	OKT
Irvine-Gass Send.	++	-	++
Diabetik makülopati	++	-	++
Retina ven tıkanıklığı	++	-	++
Üveitik makülopati	++	++	+
Vitreoretinal traksiyon	-	-	+++
İ. Maküler telenjiektazi	+	-	++
YBMD	++	++	++

fotoğrafında hipofloresans alanla uyumlu bloke edici materyal izlenmiyorsa hipofloresansın sebebi vasküler dolum defekti ile ilişkili olmalıdır. Vasküler dolum defektlerinde belirli bir damarın kısmi ya da tam tıkanıklığı veya belirli bir bölgede vasküler yapının tamamen kaybı (kolobom) söz konusu olabilir. Bu durumda hipofloresans damarın jeografik dağılımını takip eder.

Hiperfloresans 4 ana nedene bağlı olarak gelişebilir. Enjeksiyon öncesi floresans (otofloresans, yalancı floresans), pencere defekti, anormal vasküler yapılar veya vasküler sızıntı.

Enjeksiyon yapılmadan önce fundustan alınan floresans fundusta doğal olarak floresans özelliğe sahip yapılardan (optik disk drusen, astrositik hamartom) kaynaklı oftofloresans veya filtrelerin iyi eşlenmemesinden kaynaklı yalancı floresans olarak tariflenebilir.

Pencere defekti anjiyogramın erken fazlarından itibaren retina pigment epitelinin göreceli ince olduğu veya kayıp olduğu belirli bir alandan koroidal floresansın iletilmesi ve bu alanın diğer alanlara göre daha parlak görülmesi şeklinde kendisini gösterir. Koroidal dolum ile eş zamanlı olarak erken fazda görülür. Koroidde boya konsantrasyonu arttıkça yoğunluğu artar. Geç fazlara ilerledikçe sınırları ve şekli değişmez. Anjiyogramın son evrelerinde koroidden boyanın çekilmesi ile soluklaşır ve kaybolur.

Disk veya retina kaynaklı anormal vasküler yapılar (telenjiektazi, neovaskularizasyon, anastomoz, anevrizma veya tortöz ve dilate vasküler yapılar) anjiyografinin erken fazından itibaren görülür. Anjiyogramın ilerleyen fazlarında bir kısmı sızıntı gösterebilir.

Tablo 2: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olgularında FFA, OKT ve İSYA' nin yeri.

	FFA	OKT	İSYA
Tanı	+++	+	+
Ayrııcı tanı	++	+	++
Lezyon sınıflaması	+++	+	-
Prognoz değerlendirme	+	+++	-
PDT vs termal lazer	++	-	+
Takip/Tekrar tedavi	+	+++	-

Koroid kaynaklı anormal yapılar subretinal alana ilerlemiş ise anjiyografinin erken fazından itibaren dantelimsi, irregüler hiperfloresansla kendisini gösterir. Anjiyogramın ilerleyen fazlarında sızıntıya bağlı olarak sınırları silinip genişleme gösterebilir.

Floresin sızıntısını engellemeye yönelik iki önemli bariyer vardır. Retinal damarlardan olabilecek sızıntıyı engelleyen vasküler endotel ve koroidal dolaşım kaynaklı sızıntıyı engelleyen pigment epiteli. Vasküler endotelin fonksiyonunu yitirmesi vasküler yapılardan retina içine floresin sızıntısına sebep olur.

Günümüzde Endikasyonlar

Fundus floresin anjiyografi yıllar boyunca retina kliniklerinde fundus patolojilerini değerlendirmenin değişmez tetkiki haline geldi. Tanısı konulabilen retina hastalıkları arttıkça floresin anjiyografi endikasyonları da haliyle genişledi.

Teknolojinin son 20 yıldaki hızlı gelişimi retina kliniklerine yeni cihazların girmesini ve anjiyografinin yanı sıra başka tetkiklerin bu arenada yerini almasını sağlamıştır. Bugün için maküler patolojilerin değerlendirilmesinde floresin anjiyografinin yanı sıra optik koherens tomografi (OKT), indosyanin yeşili anjiyografi (İSYA) ve fundus otofloresans (FOF) değerlendirmesi klinik uygulamada sıkça başvurulan tetkikler arasındadır. Submaküler koroidal patolojilerin değerlendirilmesinde EDİ-OKT, koroidal vasküler sistemin ve koroidal inflamatuvar hastalıkların değerlendirilmesinde İSYA ve RPE hastalıklarının değerlendirilmesinde FOF floresin anjiyografinin yanı sıra ek ve faydalı bilgiler verebilecek diğer tanısal tetkiklerdir.

Maküler patolojilerin değerlendirmesinde floresin anjiyografi, İSYA ve OKT'nin tanısal değerini inceleyen çalışmanın sonuçları tablo 1'de sunulmuştur (Coscas G (ed): Macular Edema.Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2010, vol 47, pp 27-48).

Bugün için retina kliniklerinde en sık karşımıza çıkmakta olan maküler patolojinin yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olduğunu görmekteyiz. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu özelinde floresin anjiyografi ve diğer tetkiklerin kullanım endikasyonları tablo 2'de özetlenmiştir.

Özellikle maküler patolojilerin değerlendirilmesinde floresin anjiyografinin yanı sıra OKT invazif olmaması, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması gibi özellikleri ile klinik kullanımında ön plana çıkmaktadır. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında KNV alt tiplerinin ayırt edilmesinde floresin anjiyografi ile OKT'nin korelasyonunu inceleyen bir çalışmada OKT anjiyografiye kıyasla yüksek sensitivite (%85.7-98.3) ve spesifite (%84.3-100) göstermiştir. Ayrıca yazarlar anjiyografide sızıntı olarak karşımıza çıkan hastalık aktivitesinin OKT'de intraretinal veya subretinal sıvı ile anlaşılabilmesini ifade etmişler ve OKT'nin KNV tanısında öncelikli tetkik olabileceğini, karasız kalınan olgularda anjiyografinin çekilmesi gerektiğini savunmuşlardır.³

FFA halen retinal vasküler sistem hastalıklarının değerlendirilmesinde altın standart tekniktir. Vasküler duvar bütünlüğünün, duvar anomalilerinin, vasküler tıkanıklıkların, perfüzyon durumunun, vasküler sızıntının değerlendirilmesinde, tedavinin planlanmasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde halen eşsiz bilgiler sunmaktadır.

Günümüzde Floresin Anjiyografi Cihazları

Dijital çağın gelişi fundus kamera ve anjiyografi cihazlarına da yansımıştır. Dijital görüntülemenin hızlı ve maliyetinin düşük olması, yüksek kontrast ve keskinlik sunması, görüntü üzerinde ölçüm yapılabilmesi, kompozit geniş açılı görüntülerin program yardımıyla kolayca yapılabilmesi gibi üstünlükleri nedeniyle bugün floresin anjiyografi tetkikinde fotoğraf filmi kullanımı ortadan kalkmış ve dijital kayıt sistemleri cihazlar üzerindeki yerini almıştır. Ayrıca dijital görüntülerin arşivleme kolaylığı ve internet üzerinden uzaktan erişim gibi avantajlar sunması bilginin paylaşımını ve verilere erişimi kolaylaştırmıştır.

Lazer teknolojilerinin anjiyografi alanına yansması ise konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop sistemleri ile olmuştur. Retinal dolaşımdaki floresein boyasının ekzitasyonu için mavi flaş ampulu yerine sodyum floreseinin etkin ekzitasyon değerinde laser ışığı kullanılması belirli aralıkta dalgaboylarını içeren ekzitasyon bandının daralmasını ve 488 nm dalgaboyunda laser ışığının kullanımını mümkün kılmıştır. Bu sayede konvansiyonel flaşın kullanıldığı cihazlara göre retinal ışık maruziyeti %1'e inmiş ve kuvvetli flaş ışığı kullanılmadığı için hasta uyumu artmıştır. Konfokal optik sistemin kullanılması imaj dışı ışığın saçılımını engelleyerek hem sinyal/gürültü oranını azaltıp daha net ve iyi görüntülerin elde edilmesini sağlamış hem de küçük pupilladan ölçüm yapabilmeye üstünlüğünü getirmiştir. Farklı dalgaboyunda laser ışınlarının eş zamanlı kullanımı eş zamanlı olarak hem FFA hem de İSYA kaydını alınmasını sağlayarak aynı anda eşlenik olarak retinal ve koroidal dolaşımların değerlendirilmesini mümkün kılmıştır. Sistemin 16 kare/sn gibi yüksek hızlarda kayıt yapabilmeye sayesinde hareketli görüntüler alınabilir ve dinamik görüntü kaydı ve değerlendirmesi yapılabilir. 1926 yılında kullanıma giren ilk fundus kamerasının görüntü alanı 20° iken konvansiyonel cihazlarda bu değer yıllarca 30 -50° aralığında kullanılmıştır.⁴ Bugün için modern cihazlarda elipsoid ayna gibi yenilikçi teknolojilerin kullanımı sayesinde görüntü açısı 200°'ye ulaşan cihazlar retina kliniklerindeki yerlerini almışlardır.⁵

Bugün için pediatrik hastalarda kullanılan, bebeğin yatağında muayene ve kayıt imkanı sunan sistem kontakt özelliğe sahiptir ve 130° görüntü alanı sunabilmektedir.⁶ Erişkinlerde kullanılan sistemler non kontakt özellikte olup geniş açıları sayesinde retinanın periferini görülebilir kılmaktadırlar. Özellikle diabetik retinopati gibi periferel vasküler patolojilerin sık görüldüğü hastalıklarda ultrageniş açılı görüntüleme 7 standart alan (75° görüntü alanı sunar) görüntüye göre 3.2 kat fazla retinal alanın değerlendirilmesini sağlamakta, periferel non perfüzyonu 3.9 kat ve neovaskülarizasyonu 1.9 kat daha iyi gösterebilmektedir.⁷

Geniş açılı görüntüleme sistemi ile anjiyografik olarak değerlendirilmiş ve takibi yapılmış hastaların incelendiği çalışmada retinal ven dal oklüzyonu ve hemisantral retinal ven oklüzyonlarında periferel non-perfüzyon ile maküla ödemi arasında korelasyon izlenmiştir.⁸ Başka bir çalışmada ise anti-VEGF ile

tedavi edilen santral retinal ven oklüzyonlarında periferel non perfüzyon alanı ile görme keskinliği arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.⁹

Malign melanom, retinoblastom ve koroidal metastazlar gibi bir takım neovasküler patolojiler periferel retinada yerleşme eğilimindedir. Konvansiyonel fundus kameralar dar görüntü açıları nedeniyle periferel kitlelerin tanısında ve takibinde yetersiz kalabilmektedirler.¹⁰ Ultra geniş alan görüntüleme gerek fundus fotoğrafı, gerek tümörün vasküler yapısını göstermek için anjiyografi gerekse de tümör üzerindeki lipofusini değerlendiren otofloresan görüntüleme özellikleri ile neoplastik lezyonların ve periferel pigmente lezyonların takibinde önemli yer tutabilir.^{11,12} Ultra geniş alan floresein anjiyografi intermediyer ve posterior üveitlerde hastalık şiddetini, ilerlemesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanım alanına sahiptir.^{13,14} Periferel iskeminin sık görüldüğü orak hücre retinopatisi gibi vaskülitler geniş alan anjiyografinin önemini ön plana çıkarttığı hastalık gruplarındandır.^{15,16}

Geniş alan anjiyografinin en yaygın kullanım sahası bulunduğu hasta gruplarından birisi de prematür retinopatisi (ROP) gibi periferel retinanın etkilendiği pediatrik retina hastalıklarıdır. Geniş alan görüntüleme ile ROP taramasında %100 sensitivite ve %97.9 spesivite ile tedavi gerektiren hasta grubunu saptanabilmiştir.¹⁷ Ayrıca ailesel eksudatif vitreoretinopati, incontinentia pigmenti ve Coats hastalığı gibi periferel retinal hastalıkların değerlendirilmesinde önemli rolü olabileceği akıldan tutulmalıdır. Ultra geniş alan anjiyografinin kliniğe önemli katkıları olacağı aşıkardır ancak kaliteli çekim alabilmek için teknisyen eğitim süresinin uzun olması ve üç boyutlu (konkav) bir görüntünün iki boyutlu olarak ekrana yansıtılmasının getirisi olan görüntülerdeki lezyon ebatlarının ve ölçümlerinin gerçeğinden farklı olması en önemli limitasyonlarıdır.¹⁸

Fundus floresein anjiyografi cihazlarında yaşanan en önemli yeniliklerden birisi de mobil cihazlardır. Akıllı telefon teknolojilerinin hızlı ilerlemesi floresein anjiyografinin tabiri caizse "cebe girmesini" sağlamıştır. Akıllı telefon üzerine eklenen aparat yardımıyla fundus floresein anjiyografi çekilmesi mümkün olmuş ve hatta aplikasyon sayesinde kompozit görüntü oluşturulabilmiştir.¹⁹

Yarım asrı aşkın bir süredir retina kliniklerinin vazgeçilme-

zi olan fundus floresein anjiyografi zaman içerisinde teknolojik gelişmelere paralel olarak temel fiziksel özellikleri ve yorumlaması değişmeksizin cihazların donanımı anlamında önemli bir değişim geçirmiştir. Yine retina kliniklerine farklı invazif olmayan cihazların girmesi endikasyon anlamında floresein anjiyografinin kullanım alanını sınırlamıştır. Ancak vasküler patolojilerin tanısında, tedavinin planlanmasında ve takibinde floresein anjiyografi halen değerini korumaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation* 1961;24:82-6.
2. Wolfe DR. Fluorescein angiography basic science and engineering. *Ophthalmology* 1986;93:1617-20.
3. Mathew R, Pefkianaki M, Kopsachilis N, et al. Correlation of fundus fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography in identification of membrane subtypes in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2014;231:153-9.
4. Ciardella A, Brown D. Wide field imaging, in Agarwal A (ed) *Fundus Fluorescein and Indocyanine Green Angiography: A Textbook and Atlas*. New York, Slack Incorporated 2007: 79-83
5. Friberg TR, Pandya A, Eller AW. Non-mydratic panoramic fundus imaging using a non-contact scanning laser-based system. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:488-97.
6. Nakagawa TA, Skrinska R. Improved documentation of retinal hemorrhages using a wide-field digital ophthalmic camera in patients who experienced abusive head trauma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1149-52.
7. Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, et al. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. *Retina* 2012;32:785-91.
8. Prasad PS, Oliver SC, Coffee RE, et al. Ultra wide-field angiographic characteristics of branch retinal and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:780-4.
9. Spaide RF. Peripheral areas of nonperfusion in treated central retinal vein occlusion as imaged by wide-field fluorescein angiography. *Retina* 2011;31:829-37.
10. Coffee RE, Jain A, Mc Cannel TA. Ultra wide--field imaging of choroidal metastasis secondary to primary breast cancer. *Semin Ophthalmol* 2009;24:34-6.
11. Shields CL, Materin M, Shields JA. Panoramic imaging of the ocular fundus. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1603-7.
12. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, et al. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995;102:1351-6.
13. Kaines A, Tsui I, Sarraf D, et al. The use of ultra wide field fluorescein angiography in evaluation and management of uveitis. *Semin Ophthalmol* 2009;24:19-24
14. Tsui I, Kaines A, Schwartz S. Patterns of periphlebitis in intermediate uveitis using ultra wide field fluorescein angiography. *Semin Ophthalmol* 2009;24:29-33.
15. Cho M, Kiss S. Detection and monitoring of sickle cell retinopathy using ultra wide-field color photography and fluorescein angiography. *Retina* 2011;31:738-47.
16. Reeves GM, Kumar N, Beare NA. Use of Staurenghi lens angiography in the management of posterior uveitis. *Acta Ophthalmol* 2013;91:48-51.
17. Dai S, Chow K, Vincent A. Efficacy of wide-field digital retinal imaging for retinopathy of prematurity screening. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011;39:23-9.
18. Witmer MT, Kiss S. Wide-field imaging of the retina. *Surv Ophthalmol* 2013;58:143-54.
19. Suto S, Hiraoka T, Oshika T. Fluorescein fundus angiography with smartphone. *Retina* 2014;34:203-5.