

# Hereditier Retina Hastalıklarında Kızılötesi Fundus Otofloresansı

Near-Infrared Fundus Autofluorescence in Hereditary Retina Diseases

Sinan TATLIPINAR<sup>1</sup>, Ali AYATA<sup>2</sup>, Melih H. ÜNAL<sup>3</sup>, Dilaver ERŞANLI<sup>3</sup>

Güncel Konu

Quest Editorials

## ÖZ

Floresans; bazı moleküllerin belli bir dalga boyundaki ışıkla uyarılması sonucunda daha uzun bir dalgaboyunda ışık yayması olarak tanımlanmaktadır. Otofloresans ise herhangi bir boya verilmeksizin gözdeki yapılardan floresan ışık yayılımı olarak tanımlanabilir. Gözdibinde otofloresans özelliği olan moleküllerin bulunması nedeniyle filtreler yardımıyla boya verilmeden fundus görüntüleri elde edilebilir. Bu metoda fundus otofloresans görüntülemesi denmektedir. Fundus otofloresansı denilince genellikle fundusun 488 nm dalga boyundaki mavi ışık ile uyarılmasına dayanan ve lipofusinden kaynaklanan görüntüleme yöntemi anlaşılmaktadır. Kızılötesi fundus otofloresansı (K-AF) ise gözdibinin 787 nm dalgaboyundaki kızılötesi ışıkla uyarılması ve yayılan ışının 810 nm ve üzerini filtreleyecek şekilde görüntülenmesi ile elde edilir. Retina pigment epiteli ve koroiddeki melanin, kızılötesi fundus otofloresansı görüntülemeye otofloresans gösteren başlıca florofordur. Bu çalışmada, farklı hereditier retina hastalıklarında K-AF bulguları sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Otofloresans, fundus otofloresansı, kızılötesi fundus otofloresansı, hereditier retina hastalıkları.

## ABSTRACT

Fluorescence is the property of certain molecules to emit light energy of a longer wavelength when stimulated by a light of a shorter wavelength. Autofluorescence is emission of fluorescent light from ocular structures in the absence of any fluorescent dye. Due to the presence of autofluorescent molecules in the ocular fundus, it is possible to obtain fundus images by using special filters. This method is named as fundus autofluorescence (FAF) imaging. FAF term is generally used as 488 nm blue light-induced imaging modality, and is reported to originate from lipofuscin in retinal pigment epithelium (RPE). Near infrared autofluorescence, on the other hand, is obtained at 787 nm excitation

wavelength using a barrier filter for detection of emitted light above 810 nm. Melanin in RPE and choroid is the main fluorophore for near infrared autofluorescence. In this report, near infrared autofluorescence findings of some hereditary retinal disorders are presented.

**Key Words:** Autofluorescence, fundus autofluorescence, near infrared autofluorescence, hereditary retinal disorders.

Ret-Vit 2008;16:245-249

Geliş Tarihi : 14/10/2008

Kabul Tarihi : 14/11/2008

Received : October 14, 2008

Accepted : November 14, 2008

- 1- Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., İstanbul, Doç. Dr.
- 2- GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Yard. Doç. Dr.
- 3- GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Prof. Dr.

- 1- M.D. Associate Professor, Yeditepe University, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY  
TATLIPINAR S., statlipi@yahoo.com
- 2- M.D. Assistant Professor, GATA Haydarpaşa Training Hospital, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY  
AYATA A., ali\_ayata@yahoo.com
- 3- M.D. Professor, GATA Haydarpaşa Training Hospital, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY  
UNAL M., melihu@hotmail.com  
ERŞANLI D., dersanli@e-kolay.net

**Correspondence:** M.D. Associate Professor, Sinan TATLIPINAR  
Yeditepe University, Department of Ophthalmology Balmumcu Besiktas,  
İstanbul/TURKEY

## GİRİŞ

Floresans; bazı moleküllerin belli bir dalga boyundaki ışıkla uyarılması sonucunda daha uzun bir dalga boyunda ışık yayması olarak tanımlanmaktadır. Otofloresans ise herhangi bir boya verilmeksizin gözdeki yapılardan floresan ışık yayılımı olarak tanımlanabilir. Gözdibinde otofloresans özelliği olan moleküllerin (*florofor*) bulunması nedeniyle filtreler yardımıyla boya verilmeden fundus görüntüleri elde edilebilir. Bu metoda **fundus otofloresans** görüntülemesi denmektedir ve gözdibi görüntülenmesinde yeni sayılabilecek bir metod olarak son yıllarda kullanıma girmiştir.<sup>1,2</sup> Fundus otofloresansı denince genellikle fundusun 488 nm dalga boyundaki mavi ışık ile uyarılmasına dayanan görüntüleme yöntemi anlaşılmaktadır (*fundus autofluorescence/FAF*, kısa dalgaboyu otofloresans/*shortwave autofluorescence/ SW-AF*, mavi ışık otofloresansı, AF488, lipofusin-ilintili otofloresans/*lipofuscin-related fluorescence*). Lipofusin, 488 nm dalga boyundaki ışık ile elde edilen otofloresansın ana kaynağıdır. Retina pigment epitelindeki (RPE) lipofusin asıl olarak fotoreseptör dış segmentlerinin tam olmayan yıkımı sonucu oluşur.<sup>3</sup>

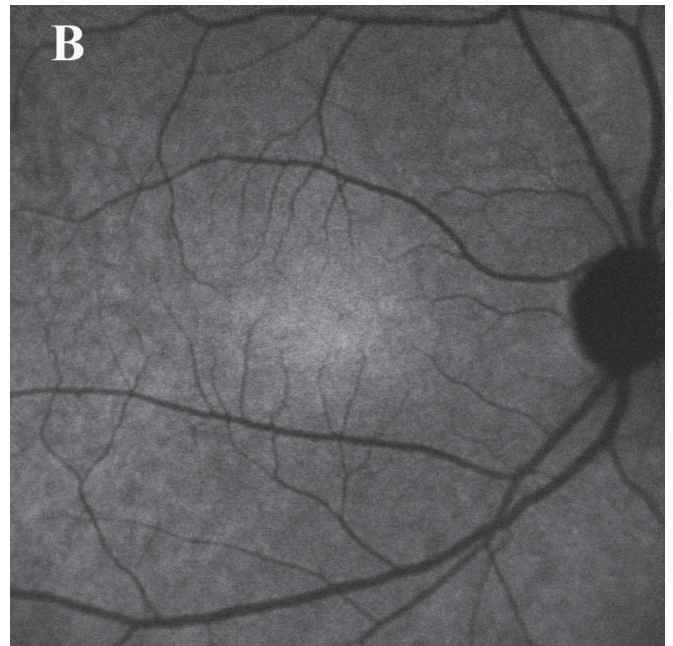
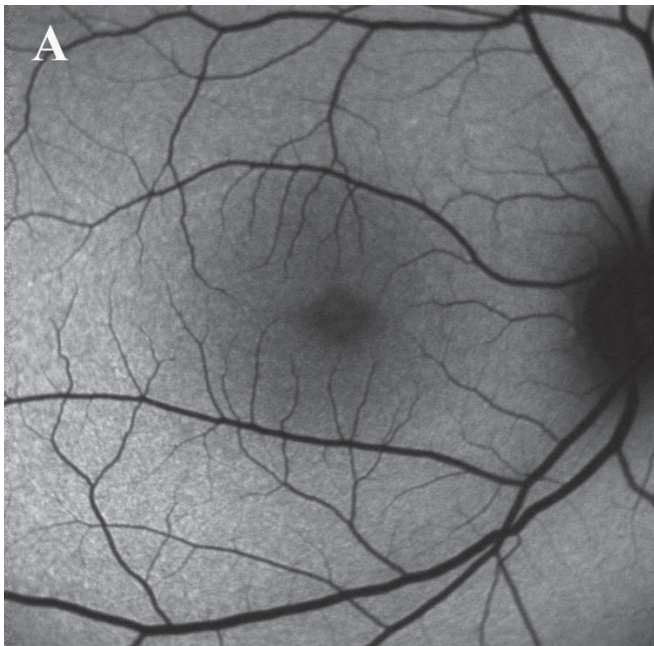
Kızılötesi fundus otofloresansı (*near infrared autofluorescence/NIR-AF*, melanin-ilintili otofloresans/*melanin-related autofluorescence*, AF787 ) ise gözdibinin 787 nm dalgaboyundaki kızılötesi ışıkla uyarılması ve yayılan ışığın 810 nm ve üzerini filtreleyecek (bariyer filtre) şekilde görüntülenmesi ile elde edilir. Literatürde ilk kez Piccolino ve ark tarafından rapor edilmiştir.<sup>4</sup> RPE ve koroiddeki melanin, kızılötesi fundus otofloresansı (K-AF) görüntülemeye otofloresans gösteren başlıca florofordur. Melanin, gözde RPE ve koroidde yoğun bir şekilde bulun-

maktadır. Koroid kaynaklı melaninin K-AF görüntülemeye katkısı RPE'ye göre daha azdır ve K-AF 'ın asıl kaynağının RPE'deki melanin olduğu Keilhauer ve Delori tarafından gösterilmiştir.<sup>5</sup> Bu nedenle K-AF'daki değişiklikler oftalmoskopik olarak net görülemeyen RPE değişikliklerinin görüntülenmesine yardımcı olabilmektedir.

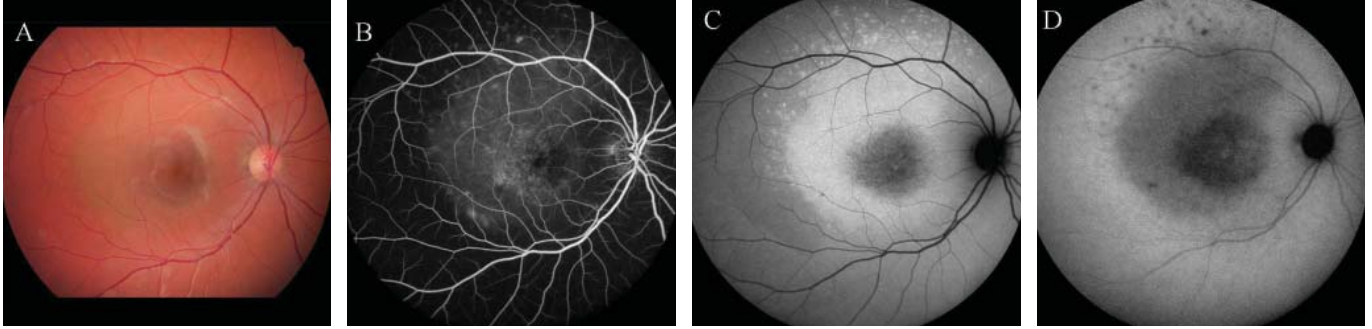
## Otofloresans Görüntülemesi

Kızılötesi fundus otofloresansı görüntüleri için bir konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop (HRA2, Heidelberg Retina Angiograph 2, Heidelberg, Almanya) kullanıldı. Kliniğimizde floresein anjiyografi öncesinde gözdibinin FAF (AF488) ve K-AF (AF787) görüntüleri standart olarak kayıt edilmektedir. Cihaz, K-AF için uyarıcı ışık olarak 787 nm dalga boyundaki diod lazer kullanılmaktadır. İndosiyanın yeşili anjiyografisinde olduğu gibi bariyer filtre 810 nm ve üzerindeki dalgaboyunun geçişine izin vermektedir. Tüm olgularda %1 lik tropikamid damla ile pupilla dilatasyonu takiben cihazın kızılötesi modunda fundus net bir şekilde odaklandıktan sonra indosiyanın yeşili anjiyografi modunda boya verilmeksizin K-AF görüntüleri kaydedildi. Her gözden birkaç saniye süresinde 32 seri fotoğraf kaydedilip cihazın ortalama fonksiyonu kullanılarak görüntü oranı düşük yüksek kontrastlı fotoğraflar elde edildi.

Kısa dalgaboyu otofloresans için uyarıcı ışık olarak 488 nm dalga boyundaki argon mavisi lazeri kullanmakta ve bariyer filtresi 500 nm ve üstündeki dalga boylarınının geçişine izin vermektedir. Cihazın kızılötesi modunda gözdibi net bir şekilde odaklandıktan sonra floresein anjiyografi modunda floresein verilmeksizin FAF görüntüleri kaydedilmiştir. Her gözden 32 seri fotoğraf kay-



**Resim 1:** Normal bir gözün kızılötesi (A) ve kısa dalgaboyu (B) fundus otofloresans görüntüsü. Her iki görüntülemeye de optik disk ve retinal damarlar hipofloresan izlenirken, makula kızılötesi AF görüntülemeye melanin içeriğinden dolayı hiperfloresan, kısa dalgaboyu AF görüntülemeye ise luteal pigmentler nedeniyle hipofloresan izlenmektedir. Ayrıca K-AF'da bazı büyük koroid damarlarının silüeti seçilebilmektedir.



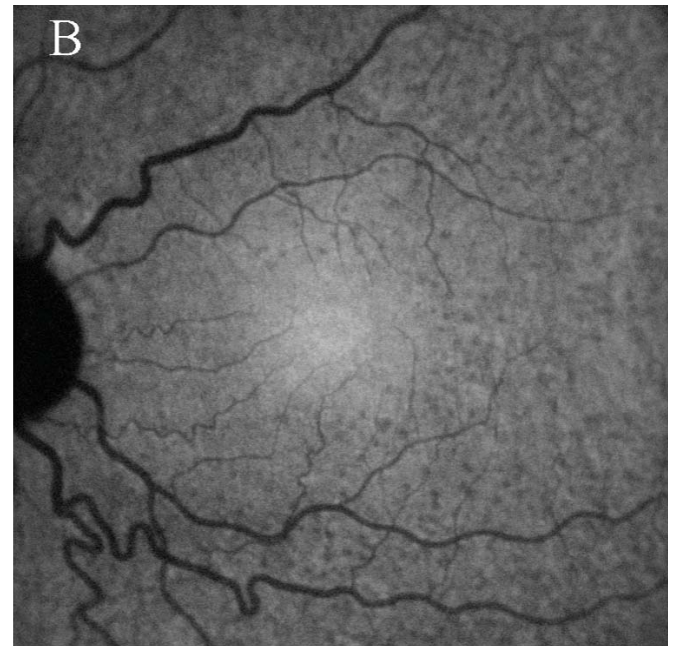
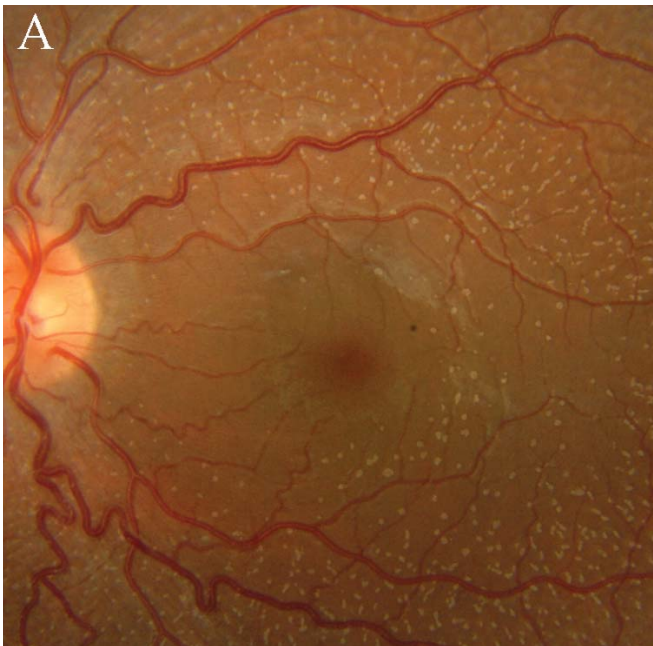
**Resim 2:** (A) Stargardt olgusunun renkli fundus fotoğrafında makuladaki atrofi görülmektedir. (B) Floresein anjiyografide makülda atrofik alanlar ve periferik retinada sessiz koroid görünümü izlenmektedir. (C) FAF görüntülemesinde santral oval atrofik alan görülmektedir. (D) K-AF fotoğrafında, atrofi sahasına uyan hipofloresan alan izlenmektedir.

dedilip cihazın ortalama fonksiyonu kullanılarak gürültü oranı düşük fotoğraflar elde edilmiştir.

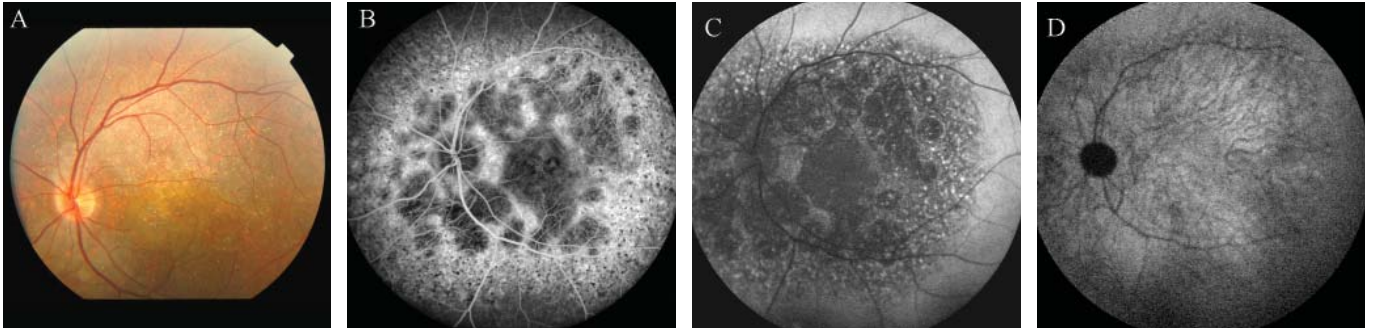
Fundus otofloresansı'ndakine benzer şekilde normal bir gözden elde edilen K-AF görüntülemesinde de optik disk ve retina damarlarında otofloresans olmadığı görülmektedir (Resim 1). Bunun nedeni optik diskte RPE bulunmaması ve retina damarlarının pigment epitelini ve koroidi örtmesidir. Göz dibinin geri kalanında RPE'deki melanin nedeniyle otofloresans izlenmektedir. Makulada luteal pigmentlerin varlığı FAF'da hipofloresansa neden olurken makuladaki RPE hücrelerindeki melanin yoğunluğu K-AF görüntülemesinde hiperotofloresansa neden olmaktadır. Bu nedenle FAF'ın tersine K-AF görüntülemesinde makula oval bir şekilde daha parlak izlenmektedir (Resim 1). Kızılötesi dalgaboyu ile elde edilen otofloresans sinyalleri mavi ışık floresansına göre daha zayıftır. Kamera duyarlılığını artırarak tatminkar görüntüler elde edilebilmesine rağmen gürültü oranı daha yüksek

ve kontrastı daha düşüktür. Floresein anjiyografideki terminolojiye benzer şekilde otofloresans görüntülemelerinde hipofloresans ve hiperotofloresans terimleri kullanılmaktadır. Eğer bir retina alanındaki otofloresans (AF) çevresindekinden daha az ise hipofloresan (hipoAF), fazlaysa hiperotofloresan (hiperAF) olarak nitelenmektedir. Anormal hipoAF; RPE/koroid atrofisine veya blokaja (örn. retina hemorajisi) bağlı oluşurken hiperAF, RPE'nin artmış metabolik aktivitesine veya artmış melanin içeriğine (örn. koroid nevüs) ikincil oluşur. Diğer bir hiperAF nedeni ise retinadaki bir defekt (örn. makula deliği) nedeniyle otofloresansın daha net izlenebilmesidir.

Literatürde farklı göz patolojilerinde FAF kullanımına ait bir çok çalışma varken <sup>6-12</sup> K-AF kullanımı ile yapılmış çalışma sayısı daha sınırlıdır. <sup>4,5,13-15</sup>



**Resim 3:** (A) Fundus albipunktatuslu bir olgunun renkli fundus fotoğrafında arka kutupta yaygın sarımsı-beyaz birikintiler izlenmektedir. (B) K-AF fotoğrafında birikintilerin kızılötesi floresansı bloke ederek lokal hipofloresan noktacıklara neden olduğu izlenmektedir.



**Resim 4:** (A) Bietti kristalin distrofili bir olgunun renkli fundus fotoğrafında retina yaygın gri-beyaz parlak kristalin birikimler izlenmektedir. (B) Floresein anjiyografide arkuat içerisinde yoğunlaşan yaygın koriyoretinal atrofik alanlar izlenmektedir. (C) FAF görüntülemesinde atrofik alanlar hipoAF olarak net bir şekilde görülmektedir. (D) K-AF fotoğrafında atrofik alanlar FAF görüntülemesindeki kadar keskin sınırlı izlenmemekte, ancak koroidden gelen floresans içerisinde koroid damarlarının daha belirgin seçildiği görülmektedir.

## HEDETİDER RETİNA HASTALIKLARINDA

### K-AF BULGULARI

#### Stargardt makula distrofisi

Stargardt makula distrofisi ve fundus flavimakulatus aynı hastalığın varyasyonları olarak değerlendirilmektedir. Geçiş otozomal resesif olup sorumlu gen ABCA4 genidir.<sup>16</sup> Olguların çoğunda ilk iki dekatta santral görme kaybı ortaya çıkmaktadır. İlerleyen dönemde makulada dövülmüş metal görüntüsü ve öküzü gözü makula atrofi gelişmektedir. Fundus flavimakulatus olgularında arka kutupta sarı-beyaz pisiform lezyonlar izlenmektedir. Anjiyografide sıklıkla sessiz koroid görüntüsü mevcuttur (Resim 2). Bunun nedeni RPE'deki lipofusin birikiminin zemin koroid floresansını bloke etmesidir.<sup>16</sup>

Kızılötesi ofloresans görüntülemesinde Stargardt makula distrofisinin tipik bulgusu makulada hipoAF alanıdır. (Resim 2). Bu makuladaki atrofiye bağlıdır ve FAF görüntülemesindeki bulgulara benzerdir.<sup>9,10</sup> FAF fotoğrafında santral oval atrofi alanının çevresinde metabolik aktivitesi değişmiş RPE hücrelerine bağlı olduğu düşünülen parafoveal hiperotofloresan alan, K-AF görüntülemesinde foveadakinden daha az şiddette hipoAF olarak izlenmektedir. Fundus flavimakulatus olgularında bu hipoAF alanın çevresinde hipo veya hiperAF noktalanma-

lar izlendiği bildirilmektedir ve bunlar flavimakulatus olgularındaki pisiform lezyonlarla uyumludur.<sup>10</sup>

#### Fundus albipunktatus

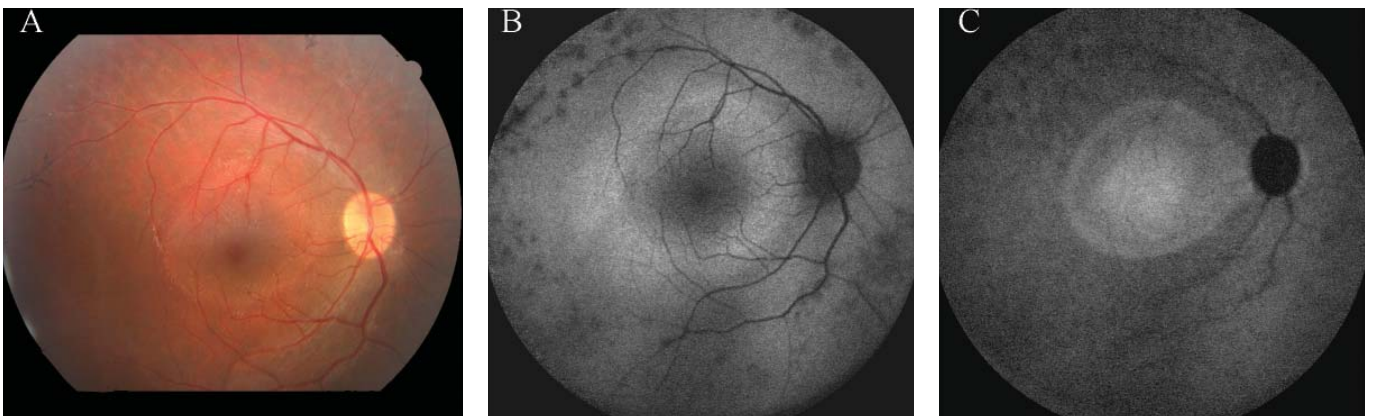
Konjenital durağan gece körlüklerinden biri olan fundus albipunktatus, arka kutupta beyaz noktacıkların varlığıyla karakterizedir ancak fovea tutulmamıştır. Görme keskinliği, optik disk ve retina damarları normal sınırlardadır. Bu olguların K-AF görüntülemesinde, makula normal izlenirken beyaz noktacıklar hipootofloresan olarak izlenmektedir (Resim 3).

#### Bietti kristalin distrofisi

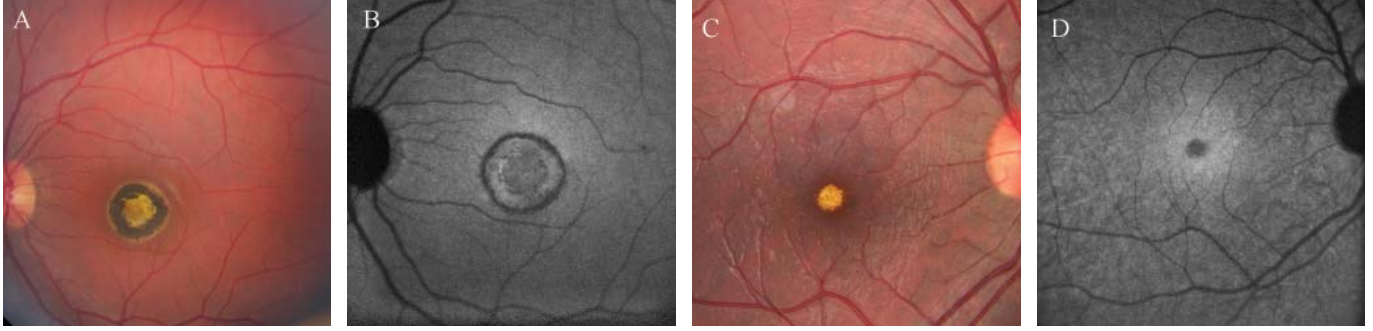
Gece körlüğü ve santral görme azlığı semptomları ve retina kristal birikimi ile karakterize bir hastalıktır.<sup>15</sup> Hastalık ilerledikçe arka kutupta lokalize RPE-koryokapillaris atrofi ortaya çıkmaktadır (Resim 4A-B). FAF görüntülemesinde atrofi alanları hipoAF adacıklar halinde net olarak seçilmektedir (Resim 4C). K-AF görüntülemesinde atrofik alanlar hipoAF olarak görülmekte ve ayrıca RPE atrofi nedeniyle büyük koroid damarlarının görünebilirliği artmış olarak izlenmektedir (Resim 4D).

#### Retinitis Pigmentosa

Retinitis pigmentosa, farklı genetik kaynaklı retina dejenerasyonlarından oluşan heterojen bir hastalık gru-



**Resim 5:** (A) Erken evrede retinitis pigmentozalı genç bir olgunun renkli fundus fotoğrafı. (B) FAF görüntülemesinde santral hiperAF halka izlenmektedir. (C) K-AF görüntülemesinde, santral hiperotofloresans bu alanı çevreleyen atrofik sahalardaki hipootofloresans nedeniyle daha belirgin şekilde izlenmekte ve makuladaki fizyolojik hiperotofloresansın çevresinde bir hiperAF halka seçilmektedir.



**Resim 6:** (A) Vitellirüptif evredeki Best olgusunun renkli fundus fotoğrafı. (B) K-AF fotoğrafında lezyon sınırlarının belirgin hipoAF, foveal alanın ise pigmentasyon nedeniyle hiperAF ve merkezdeki skarın ise göreceli hipoAF olduğu izlenmektedir. (C) Vitelliform evrede Best olgusu. (D) Lipofusin-benzeri materyal birikimi sonucu oluşan vitelliform lezyonlar makuladaki fizyolojik hiperAF içinde yuvarlak hipoAF alan olarak izlenmektedir.

budur ve primer olarak rod sistemi etkilenmiştir.<sup>16</sup> Ancak zamanla koni sistemi de etkilenemediğinden bu hastalık grubu rod-koni distrofisi olarak da adlandırılmaktadır. Tipik semptomlar gece körlüğü ve görme alanı daralmasıdır. Klasik gözdebi bulguları kemik-spikülü tarzında pigmentasyon, damarlarda atenüasyon ve disk solukluğudur (Resim 5A).

Retinitis pigmentosa olgularının bir kısmında izlenen tipik FAF bulgusu oftalmoskopik olarak görülemeyen perifoveal, halka şeklinde bir hiperAF sahadır.<sup>10,17</sup> Bazı olgularda bu hiperAF halka geniş bazılarında oldukça daralmış olarak gözlenmiştir (Resim 5B). Bu halkanın santral görme keskinliği iyi olan olgularda görüldüğü ve korunmuş merkezi fotopik (koni) fonksiyonun sınırlarını gösterdiği iddia edilmiştir.<sup>17</sup> K-AF görüntülemeye, korunmuş santral alandaki hiperotofloresans bu alanı çevreleyen atrofik sahadaki hipootofloresans nedeniyle daha belirgin şekilde izlenmektedir (Resim 5C). Örnekteki olguda makuladaki fizyolojik hiperotofloresansın çevresinde bir hiperAF halka seçilmektedir.

### Best Hastalığı

Best vitelliform makular distrofi, otozomal dominant geçişli bir hastalık olup sorumlu gen *bestrophin* olarak adlandırılmaktadır.<sup>16</sup> Hastalığın ilk evresi previtelliform olarak isimlendirilir ve bu dönemde fundus normaldir. Ancak elektrookülografide bu evrede bile anormallik mevcuttur. Vitelliform evrede tipik, yumurta sarısı şeklindeki lipofusin-benzeri materyal birikimi görülür. Anjiyografide bu lezyon, zemin koroid floresansını bloke ettiği için hipofloresan olarak izlenir. Psödohipopiyon evresinde vitelliform materyal lezyonun alt kısmında birikir. Vitellirüptif evrede vitelliform lezyon tama yakın parçalanır ve görme düşer. Lezyonun eski sınırlarında lipofusin-benzeri materyal izlenebilir.

Best hastalığında K-AF görüntülemesi tipik bulgular ortaya koymaktadır. Lipofusin-benzeri materyal birikimi sonucu oluşan vitelliform lezyonlar makuladaki fizyolojik hiperAF içinde yuvarlak hipoAF alan olarak izlenmektedir (Resim 6). Skar evresindeki olguda ise skar çevresindeki halkasal atrofi alanı hipoAF izlenirken skar dokusunun pigment kısmı artmış melanin içeriği nedeniyle hiperAF olarak izlenmektedir (Resim 6).

Sonuç olarak, kızılötesi fundus otofloresansı gözdebinde primer olarak RPE'deki melaninden kaynaklanmakta olup RPE'nin ve belli oranda koroidin noninvaziv olarak değerlendirilebilmesine imkan veren yardımcı bir tetkiktir. Bu görüntüleme metoduyla elde edilen görüntüler kısa dalgaboyu fundus otofloresansı bulgularını tamamlayıcı olmaktadır.

### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Delori FC, Dorey CK, Staurengli G, et al.: In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:718-729.
2. von Rückman A, Fitzke FW, Bird AC.: Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol.* 1995;79:407-412.
3. Kennedy CJ, Rakocy PE, Constable JJ.: Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a review. *Eye.* 1995;9:763-771.
4. Piccolino FC, Borgia L, Zinicola E, et al.: Pre-injection fluorescence in indocyanine green angiography. *Ophthalmology.* 1996;103:1837-1845.
5. Keilhauer CN, Delori FC.: Near-infrared autofluorescence imaging of the fundus: visualization of ocular melanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:3556-3564.
6. Spaide RF.: Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2003;110:392-399.
7. Framme C, Walter A, Gabler B, et al.: Fundus autofluorescence in acute and chronic-recurrent central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005;83:161-167.
8. Ayata A, Tatlıpınar S, Ünal M, et al.: Excitation-time-dependent increment in the luminescence of fundus autofluorescence. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1241-1243.
9. Lois N, Halfyard AS, Bird AC, et al.: Fundus autofluorescence in Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:55-63.
10. Wabblers B, Demmler A, Paunescu K, et al.: Fundus autofluorescence in children and teenagers with hereditary retinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244:36-45.
11. Sawa M, Ober MD, Freund KB, et al.: Fundus autofluorescence in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology.* 2006;113:814-820.
12. Tatlıpınar S, Ayata A, Ünal M, ve ark.: Farklı gözdebi patolojilerinde fundus otofloresansı. *T Off Gaz.* 2007;37:469-473.
13. Weinberger AW, Lappas A, Kirschkamp T, et al.: Fundus near infrared fluorescence correlates with fundus near infrared reflectance. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:3098-3108.
14. Kellner U, Kellner S, Weinitz S.: Chloroquine retinopathy: lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence, optical coherence tomography and multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol.* 2008;116:119-127.
15. Ayata A, Tatlıpınar S, Ünal M, et al.: Autofluorescence and OCT features of Bietti's crystalline dystrophy. *Br. J. Ophthalmol.* 2008;92:718-720.
16. Souied E. Hereditary macular dystrophies. In Coscas G: Atlas of indocyanine green angiography. Elsevier. Paris. 2005:305-335.
17. Robson AG, El-Amir A, Bailey C, et al.: Pattern ERG correlates of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:3544-3550.