

Fundus Otofloresansının Hereditör Retina Hastalıklarında Kullanımı

Use of Fundus Autofluorescence in Hereditary Retinal Diseases

Sinan TATLIPINAR¹, Ali AYATA², Melih ÜNAL¹, Ali AYDIN²,
Dilaver ERŞANLI¹, Ahmet Hamdi BİLGE³

Güncel Konu

Quest Editorials

ÖZ

Floresans; bazı moleküllerin belli bir dalga boyundaki ışıkla uyarılması sonucu daha uzun bir dalga boyunda ışık yaymasıdır. Otofloresans ise sodyum floresein verilmeksizin gözdeki yapılardan floresan ışık yayılımı olarak tanımlanabilir. Fundus otofloresansı (FAF), gözdibi görüntülenmesinde yeni bir teknik olarak yakın zamanda kullanıma girmiştir ve retina pigment epitelindeki (RPE) lipofusinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle FAF, RPE'ni noninvaziv olarak değerlendirilebilen bir tekniktir. FAF görüntülemesi, özel olarak modifiye edilmiş fundus kameraları veya taramalı lazer oftalmoskoplarla kaydedilebilmektedir ve farklı fundus hastalıklarında başarıyla kullanılmıştır. Bu metodla, hereditör retina hastalıklarında tipik bulgular izlenmektedir. FAF, hereditör retina hastalıklarında etkin şekilde kullanılabilen bir görüntüleme yöntemidir. Oftalmoskopik olarak henüz görülemeyen RPE-lipofusinin değişiklikleri bu metodla görülebilmekte, oftalmoskopik bakı ve floreseinin anjiyografide izlenmeyen tipik görüntüler elde etmek mümkün olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Otofloresans, fundus otofloresansı, hereditör retina hastalıkları.

ABSTRACT

Fluorescence is the property of some molecules to emit light energy of a longer wavelength when stimulated by a light of a certain wavelength. Autofluorescence, on the other hand, is emission of fluorescent light from ocular structures in the absence of fluorescein sodium. Fundus autofluorescence (FAF) has been recently introduced as a technique of fundus imaging and is considered to originate from lipofuscin in retinal pigment epithelium (RPE). Hence, this technique can noninvasively evaluate the RPE. FAF can be recorded by specially modified fundus cameras or scanning laser ophthalmoscopes, and it has been used successfully in different retinal disorders. This technique reveals typical findings in patients with hereditary retinal diseases. FAF is an imaging technique that can effectively be used in hereditary retinal disorders. It may reveal RPE lipofuscin changes not ophthalmoscopically visible, and it may provide typical images not seen by fluorescein angiography or ophthalmoscopy.

Key Words: Autofluorescence, fundus autofluorescence, hereditary retinal disorders.

Ret-Vit 2007;15:77-80

Geliş Tarihi : 26/04/2007

Kabul Tarihi : 01/05/2007

Received : April 26, 2007

Accepted: May 01, 2007

- 1- GATA Haydarpaşa Eğitim Hast., Göz Hast. Klin., İstanbul, Doç. Dr.
- 2- GATA Haydarpaşa Eğitim Hast., Göz Hast. Klin., İstanbul, Yard. Doç. Dr.
- 3- GATA Haydarpaşa Eğitim Hast., Göz Hast. Klin., İstanbul, Prof. Dr.

- 1- M.D. Associate Professor, GATA Haydarpaşa Training Hospital, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY
TATLIPINAR S., statlipi@yahoo.com
UNAL M., melihu@hotmail.com
ERŞANLI D., dersanli@e-kolay.net
- 2- M.D. Assistant Professor, GATA Haydarpaşa Training Hospital, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY
AYATA A., ali_ayata@yahoo.com
AYDIN A.,
- 3- M.D. Professor, GATA Haydarpaşa Training Hospital, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY
BİLGE A. H., akademigoz@superonline.com

Correspondence: M.D. Associate Professor, Sinan TATLIPINAR
Mehmetçik Mahallesi 2576/4 Sokak No:5/2 Denizli/TURKEY

GİRİŞ

Sodyum floresein ve indosiyenin yeşili boyları floresans özellikleri nedeniyle oftalmolojide yaygın olarak kullanılmaktadır. Floresans; bazı moleküllerin belli bir dalga boyundaki ışıkla uyarılması sonucu daha uzun bir dalga boyunda ışık yaymasıdır. Otofloresans ise sodyum floresein verilmeksizin gözdeki yapılardan floresan ışık yayılımı olarak tanımlanabilir. Gözde bulunan otofloresans özelliği olan moleküllerin bulunması sayesinde boya verilmeden fundus görüntüleri filtreler yardımıyla elde edilebilir. Fundus otofloresansı (fundus autofluorescence; FAF), gözde görüntülenmesinde yeni sayılabilecek bir metod olarak son yıllarda kullanıma girmiştir.^{1,2} FAF'ın retina pigment epitelindeki (RPE) lipofusinden kaynaklandığı rapor edilmiştir. Bu nedenle FAF, RPE'ni noninvaziv olarak değerlendirilebilmektedir.^{1,2}

Lipofusin, otofloresans özelliğine sahip, rengi sarı ile kahverengi arasında değişen pek çok farklı molekülün karışımından oluşan bir birikim materyalidir ve tüm postmitotik hücrelerin lizozomlarında birikir. RPE'deki lipofusin asıl olarak fotoreseptör dış segmentlerinin yıkımı sonucu oluşmaktadır.³ Yani lipofusin; yağ asidi, retinoid ve proteinlerin oksidatif yıkım ürünlerinin bir karışımıdır. Lipofusindeki ana florofor A2E isimli fotoreseptör dış segment yıkım ürünüdür. Lipofusinin RPE'nin hücre fonksiyonlarını inhibe edebildiği rapor edilmiştir.⁴ Lipofusin miktarıyla elde edilen FAF görüntüsü arasında paralellik olduğu ifade edilmektedir.⁵ Yani FAF, oftalmoskopik olarak görülemeyen RPE lipofusin miktarındaki değişikliklerini ortaya koyabilmektedir.

FAF görüntülemesi, özel olarak modifiye edilmiş fundus kameraları veya tarayıcı lazer oftalmoskoplarla elde edilebilmektedir.^{1,2,6} Tarayıcı lazer oftalmoskopların bazı avantajları sözkonusudur.^{5,6} Öncelikle, konfokal özellikleri sayesinde kristalin lensten kaynaklanan otofloresansı reddederek sadece fundus otofloresansını görüntülerler. Ayrıca, çok kısa sürede ardarda fotoğraf çekip dijital ortamda ortalamalarını alarak görüntü oranı düşük, kaliteli görüntüler sağlarlar. Bu amaçla kullanılacak farklı firmaların ürettiği tarayıcı lazer oftalmoskoplar bulunmaktadır.⁶

FAF görüntülemesinin uzun sayılamayacak bir geçmişi vardır ve bu sürede farklı fundus hastalıklarında



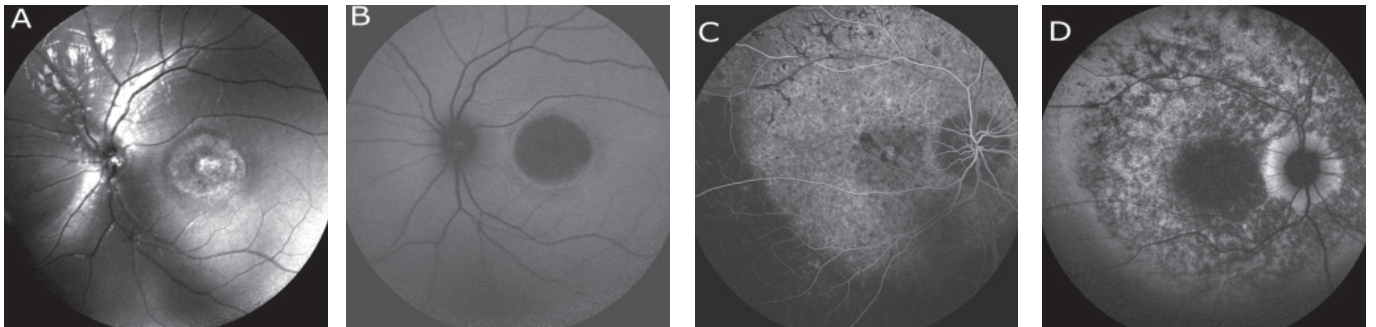
Resim 1: Normal bir olgunun FAF görüntüsü.

kullanılmıştır.^{5,7-13} Bu teknik, farklı retina hastalıklarının patogeneğinde RPE'de meydana gelen metabolik değişiklikleri in vivo olarak değerlendirebilmektedir.

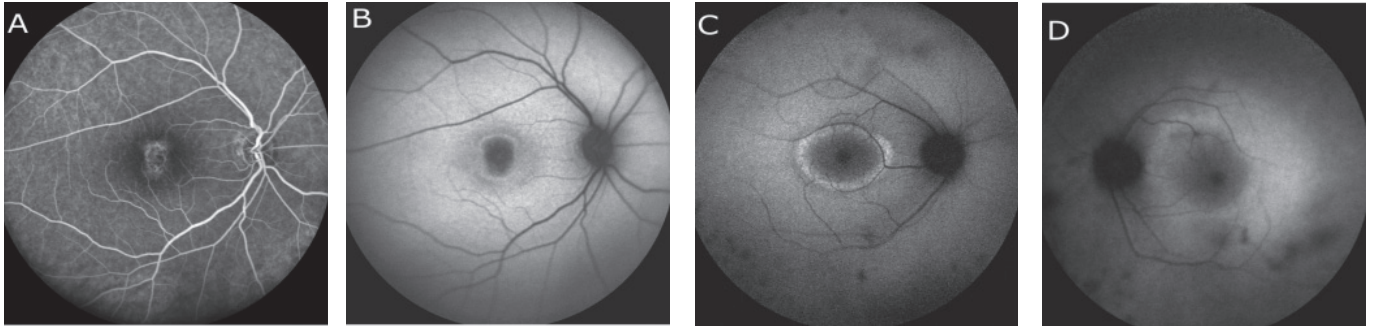
FAF GÖRÜNTÜLEMESİ

Bu yazıdaki tüm görüntüler kliniğimizdeki olgulara ait olup bir konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop olan HRA2 (Heidelberg Retina Angiograph 2, Heidelberg, Almanya) cihazı kullanılarak elde edilmiştir. Bu cihaz 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 gözde net bir şekilde odaklandıktan sonra floresein anjiyografi modunda floresein verilmeksizin FAF görüntüleri kaydedilmiştir. Her gözden 25 seri fotoğraf kaydedilip cihazın ortalama fonksiyonu kullanılarak görüntü oranı düşük fotoğraflar elde edilmiştir. Tüm görüntüler pupiller dilatasyonu takiben çekilmiştir.

Normal gözden elde edilen FAF görüntüsünde optik disk ve retina damarlarında otofloresans olmadığı



Resim 2: a) Stargardt olgusunun kırmızıdan yoksun fotoğrafında atrofik makulopati izlenmektedir. b) FAF fotoğrafında, atrofi sahasına uyan hipo AF alan görülmektedir. c) Yaygın makula atrofisi olan olgunun anjiyografisinde atrofi sahaslarında pencere defekti hiperfloresansı izlenirken inferior fundusta sessiz koroid görüntüsü görülmektedir. d) Atrofi sahaslarında hipo AF izlenirken peripapiller alan tutulmamıştır.



Resim 3: a: Koni distrofilinin anjiyografisinde b: makula atrofisine bağlı pencere defektini hiperfloresansı görülmekteyken, FAF görüntülemesinde makulada hipo AF izlenmektedir. c-d: Retinitis pigmentosa'ya bağlı periferik hiper AF halkalarını göstermektedir.

görülmektedir (Resim 1). Bunun nedeni optik diskte RPE bulunmaması ve büyük retina damarlarının altındaki retina pigment epitelini bloke etmesidir. Fundusun geri kalanında RPE'de varolan lipofusin sebebiyle otofloresans izlenmektedir. Makuladaki otofloresansın şiddeti, luteal pigmentler nedeniyle diğer retina sahalarına göre daha düşüktür.⁸ Floresein anjiyografideki benzer şekilde FAF görüntülemesinde de hipo ve hiperotofloresans terimleri kullanılmaktadır; bir retina bölgesindeki otofloresans (AF) çevresindekinden daha düşük ise hipootofloresans (hipo AF), fazlaysa hiperotofloresans (hiper AF) olarak nitelenmektedir. Makuladaki düşük otofloresans fizyolojik bir durum iken (fizyolojik hipo AF) patolojik durumlarda otofloresans karşımıza artmış veya azalmış şekilde çıkabilmektedir.⁸ Anormal hipo AF, RPE atrofisine veya blokaja (örn. retinal hemoraji) bağlı oluşurken hiper AF RPE'nin artmış metabolik aktivitesine ikincil oluşur. Diğer bir hiper AF nedeni ise retinadaki bir defekt (örn. makula deliği) nedeniyle otofloresansın daha net izlenebilmesidir.

Hereditör Retina Hastalıklarında FAF Bulguları **Stargardt makula distrofisi**

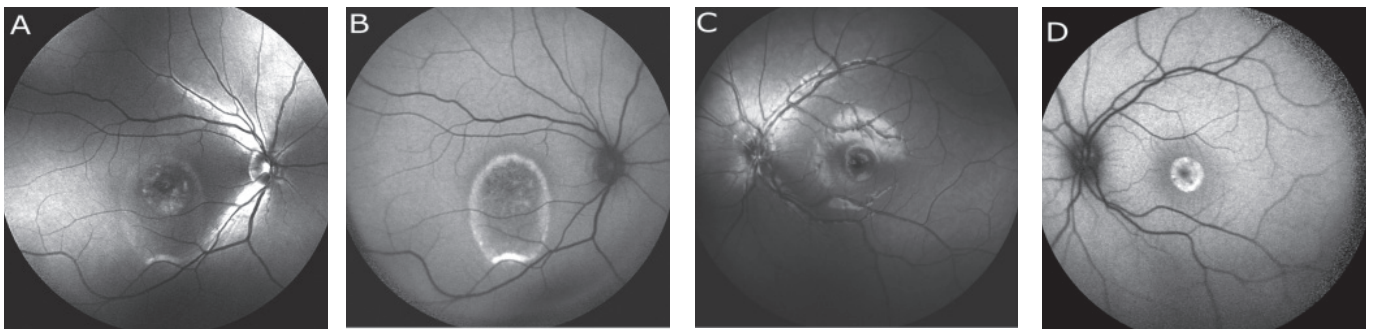
Stargardt makula distrofisi ve fundus flavimakulatus aynı hastalığın farklı tipleri olarak değerlendirilmektedir. Geçişli otozomal resesif olup sorumlu gen ABCA4 genidir.¹⁴ Olguların çoğu ilk iki dekatta santral görme kaybı yakınması ile başvurmaktadır. Erken dönemde fundus bulguları silik olabilir. İlerleyen dönemde makulada dövülmüş bakır görüntüsü ve öküç gözü tipinde

makula atrofisi gelişmektedir. Fundus flavimakulatus olgularında arka kutupta sarı-beyaz pisiform lezyonlar (flecks) izlenmektedir. Anjiyografide sıklıkla sessiz koroid görüntüsü mevcuttur. Bunun nedeni RPE'deki lipofusin birikimine bağlı olarak zemin koroid floresansının bloke olmasıdır.¹⁴

FAF görüntülemesinde Stargardt makula distrofisinin tipik bulgusu makulada oval şekilli hipo AF alanıdır.^{7,10} Bu alan makuladaki atrofi bölgesini net bir şekilde göstermektedir (Şekil 2A-B). Fundus flavimakulatus olgularında bu hipo AF alanının çevresinde hipo veya hiper AF noktalanmalar izlendiği bildirilmektedir ve bunlar flavimakulatus olgularındaki pisiform lezyonlarla uyumludur.¹⁰ Aktif pisiform lezyonların hiper AF, inaktif olanların ise hipo AF olarak izlendiği rapor edilmiştir.¹⁵ Diğer bir tipik özellik ise yaygın atrofisi olan ileri evredeki Stargardt olgularında bile peripapiller alanın tutulmamış olmasıdır (Şekil 2C-D) Literatürde de benzer bulgular mevcuttur.⁷

Koni Distrofisi

Heterojen bir grup hastalık olan koni distrofilerinde asıl patoloji koni sistemindedir.¹⁴ Ancak olguların önemli bir kısmında ilerleyen zamanla rod sisteminde de etkilenme olduğu için doğru terminoloji koni-rod distrofisi olmalıdır. Olgular sporadik olabileceği gibi her tip genetik geçiş bildirilmiştir. Hastaların çoğu ikinci ve üçüncü dekatta santral görme kaybı ve renk körlüğü şikayetleri ile başvurmaktadır. Diğer bir önemli semptom ise fotofobi ve fotoaversiyondur. Gözdibinde öküç gözü makulopatisi ve ilerleyen dönemlerde makulada atrofi izlenmektedir.



Resim 4: a: Vitellirüptif evredeki Best olgusunun kırmızıdan yoksun fotoğrafı. b: FAF fotoğrafında lezyon sınırlarının hiper AF olduğu izlenmektedir. c: Genç yaşta Best olgusunun kırmızıdan yoksun fotoğrafında vitelliform lezyon izlenmektedir. d: Bu lezyon FAF görüntülemesinde hiper AF olarak görülmektedir.

Bu olguların FAF görüntülemesinde makula atrofi- siyle uyumlu şekilde hipootofloresans bildirilmiştir.¹⁰ Koni distrofisi olan 2 olgumuzda (iki erkek kardeş) benzer şe- killi hipofAF makula atrofi sahası tespit edilmiştir (Resim 3a-b).

Retinitis Pigmentosa

Retinitis pigmentosa, farklı genetik orijinli retina deje- nerasyonlarından oluşan heterojen bir hastalık grubudur ve asıl olarak rod sistemi etkilenmiştir.¹⁶ Ancak zamanla koni sistemi de tutulabildiğinden bu hastalık grubu rod- koni distrofisi olarak isimlendirilmektedir. Tipik semp- tomlar gece körlüğü ve görme alanı daralmasıdır. Klasik fundus bulguları kemik-spikülü tarzında pigmentasyon, damarlarda atenüasyon ve disk solukludur.

Retinitis pigmentosalı olguların bir kısmında izlenen tipik bulgu oftalmoskopik olarak görülemeyen perifove- al, halka şeklinde bir hiper AF sahadır.^{10,11,16} Bu hiper AF halka iki gözde de simetrik olarak izlenmektedir. Bazı olgularda bu hiperAF halka genişken bazılarında olduk- ça dar olarak gözlenmiştir (Resim 3c-d). Bu halkanın merkezi görme keskinliği iyi olan olgularda görüldüğü ve korunmuş santral fotopik (koni) fonksiyonun sınırları- nı belirlediği iddia edilmiştir.^{11,16} Uzun süreli takibi olan olgularda bu hiper AF halkanın zamanla daraldığı, bu- nunla beraber maküler disfonksiyon arttığı ve merkezi görmenin azaldığı bildirilmiştir.¹¹

Bu çalışmada görsel fonksiyondaki bozulma patern elektroretinogram (PERG), multifokal ERG ve görme ala- nı testleri ile gösterilmiştir.¹¹

Best Hastalığı

Best vitelliform makular distrofi, otozomal dominant geçişli nadir bir hastalık olup sorumlu gen bestrophin olarak adlandırılmaktadır.¹⁴ Hastalığın ilk evresi pre- vitelliform olarak isimlendirilir ve bu dönemde fundus normaldir. Ancak elektrookülografide bu evrede bile anormallik mevcuttur. Vitelliform evrede tipik, yumurta sarısı şeklindeki lipofusin-benzeri materyal birikimi gö- rülür. Sıklıkla simetrik tutulum izlenir ancak asimetric ol- gular da vardır. Anjiyografide bu lezyon, zemin koroid floresansını bloke ettiği için hipofloresan olarak izlenir. Bu dönemde görme oldukça korunmuş durumdadır. Psödohipopiyon evresinde vitelliform materyal lezyonun alt kısmında birikir. Vitellürüptif evrede vitelliform lezyon tama yakın parçalanır ve görme düşer. Lezyonun eski sınırlarında lipofusin-benzeri materyal izlenebilir.

Best hastalığında FAF görüntülemesi oldukça tipik bulgular ortaya koymaktadır. Lipofusin-benzeri mater- yal birikimi sonucu oluşan vitelliform lezyonlar yuvarlak, kuvvetle hiper AF olarak izlenmektedir.^{10,14} Best hastalığı olan iki olgunun (baba ve kız) elde edilen FAF görüntüleri hastalığın farklı evrelerindeki bulguları ortaya koymakta- dır. Bilateral vitellürüptif evredeki hastada (baba) lezyo- nun eski sınırlarına uyan tarzda hiper AF görünüm izlen- mektedir (Resim4a-b).Asimetric tutulum gösteren genç olguda (kız) ise bir gözde belirgin oftalmoskopik bulgu izlenmezken (previtelliform), diğer gözde vitelliform lez-

yon görülmektedir (Resim 4c-d). Vitelliform lezyonun hi- per AF olduğu izlenmektedir.

Sonuç olarak, fundus otofloresansı RPE'deki lipo- fusinden kaynaklanmakta olup RPE'nin noninvaziv ola- rak değerlendirilebilmesine yardımcı bir tetkiktir. FAF, hereditör retina hastalıklarında etkin şekilde kullanıla- bilecek bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle girişimsel tetkiklerin uygulanmasının zor olduğu çocuklarda tanı ve takibe yardımcı olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Oftalmoskopik olarak henüz görülemeyen RPE-lipofusin değişiklikleri bu metodla görülebilmekte, oftalmoskopik bakı ve florese- in anjiyografide izlenmeyen tipik görüntüleri elde etmek mümkün olabilmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Delori FC, Dorey CK, Staurengi 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. Holz FG, Schütt F, Kopitz J, et al.: Inhibition of lysosomal degre- dative functions in RPE cells by a retinoid component of lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:737-743.
5. Spaide RF. Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2003;110:392-399.
6. Bellmann C, Rubin GS, Kabanarou SA, et al.: Fundus autoflu- orescence imaging compared with different confocal scanning ophthalmoscopes. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1381-1386.
7. Lois N, Halfyard AS, Bird AC, et al.: Fundus autofluorescence in Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Am J Opt- halmol.* 2004;138:55-63.
8. 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.
9. Spaide RF, Klancnik JM. Fundus autofluorescence and central se- rous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2005;112:825-833.
10. Wabbels B, Demmler A, Paunescu K, et al.: Fundus autofluores- cence in children and teenagers with hereditary retinal diseases. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244:36-45.
11. Robson AG, Saihan Z, Jenkins SA, et al.: Functional characterisa- tion and serial imaging of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:472-479.
12. Sawa M, Ober MD, Freund KB, et al.: Fundus autofluorescenc- e in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology.* 2006;113:814-820.
13. McBain VA, Townsend J, Lois N.: Fundus autofluorescence in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:491-496.
14. Souied E. Hereditary macular dystrophies. In Coscas G: Atlas of indocyanine green angiography. Elsevier. Paris. 2005:305-335.
15. Lois N, Holder GE, Bunce C, et al.: Phenotypic subtypes of Star- gardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthal- mol.* 2001;119:359-369.
16. 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.