

FUNDUS OTOFLORESANS GÖRÜNTÜLEME

Ayşegül MAVİ YILDIZ¹

1. Giriş

Fundus otofloresans (FOF) görüntüleme, birçok retinal hastalığın tanı ve takibinde önemli bilgiler veren, hızlı ve girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemidir (1,2). Çalışma prensibi, oküler dokularda doğal olarak bulunan ve belirli dalga boyundaki ışığı absorbe etme ve yayma özelliği bulunan 'florofor' isimli maddeleri tespit etmeye dayanır (3).

Retina pigment epitelinde lokalize lipofuksin, maküla bölgesindeki dominant florofordur. Lipofuksin belirli bir dalga boyundaki ışık ile uyarıldığında floresans oluşturan sarı renkli bir maddedir. Kimyasal yapısındaki konjuge çift bağlar ışığın emilimi floresans yayılımından sorumlu tutulmaktadır (4). Diğer önemli endojen floroforlar melanin, rhodopsin, vitelliform lezyonlar ve optik disk drusenidir. Otofloresans üretmek için florofor, uyarıcı ışıktaki bir fotonu absorbe eder ve böylece yüksek enerji düzeyinde uyarılmış bir elektrona sahip olur. Ardından uyarılmış elektron, temel durumuna geri dönerken daha düşük bir enerjide ve daha uzun dalga boyunda bir kuantum ışık yayar ve böylece otofloresans oluşur. Otofloresans görüntüleme, retinal metabolizma ve retina pigment epitel fonksiyonunu *in vivo* olarak değerlendirme imkanı sağlamaktadır.

Retina pigment epiteli (RPE), fagositoz yolu ile fotoreseptör dış segmentlerinin yenilenmesinde görev almaktadır. Her bir RPE hücresi ortalama 45 fotoreseptör hücresini desteklemekte ve 1 RPE hücresi ömür boyunca ortalama 3 milyar fotoreseptör dış segment yıkımında görev almaktadır. Genç ve sağlıklı bir retinada bu yıkım işlemi mükemmel şekilde işlerken; yaşlanan hücrelerde

¹ Op. Dr. Ayşegül Mavi YILDIZ, Bursa Retina Göz Hastanesi dramavi85@hotmail.com

6.9. Hidroksiklorokin Toksisitesi

Hidroksiklorokin, antiinflamatuvar özelliği sebebiyle birçok romatizmal hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Retina toksisitesi kümülatif doz ile ilişkili olup total 1000 g ve üzeri kullanımda risk belirgin olarak artmaktadır. Hidroksiklorokin toksisitesi tipik olarak parafoveal fotoreseptör hasarına sebep olmakta ve FOF görüntüleme hiper-otofloresan parafoveal halka şeklinde kendini göstermektedir (43). Hastalığın ilerleyen döneminde RPE'nin atrofiye uğraması ile beraber floresans giderek azalmakta ve 'öküz gözü makülopatisi' olarak adlandırılan görüntü ortaya çıkmaktadır. Hidroksiklorokin zamanında kesilmemesi durumunda atrofi alanı makülayı da tutabilmektedir. Hidroksiklorokin toksisitesinin takibinde FOF görüntülemenin yanı sıra OKT, multifokal elektoretinogram (mfERG) ve perimetri de kullanılabilir (44).

7. Özet

Fundus otofloresans görüntüleme coğrafik atrofi, koroid neovasküler membran, retinitis pigmentosa, Best hastalığı, Stargardt hastalığı, kistoid maküla ödemi, santral seröz koryoretinopati gibi birçok retinal hastalığın tanı ve takibinde klinisyenler için yol göstericidir. Maküla patolojilerinde sıklıkla kullanılan OKT'nin sağladığı yapısal verilere ek olarak FOF, RPE'nin ve dolayısıyla fotoreseptör tabakasının metabolik durumu ve fonksiyonu hakkında bilgi sağlamaktadır. Günümüzde FOF görüntüleme için kullanılan teknikler arasında en az artefakt ile en net görüntü sağlayan sistem TLO'dur. Girişimsel olmaması ve tekrarlanabilir olması en önemli avantajları iken; etkilenen alanın arka plan ile karşılaştırılmasına dayanan subjektif bir yöntem olması en önemli dezavantajdır.

Kaynaklar

1. Delori F, Keilhauer C, Sparrow JR, Staurengi G. Origin of fundus autofluorescence. In: Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Spaide RF, Bird AC, editors. Atlas of Fundus Autofluorescence Imaging. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg; 2007:17–29.
2. Eldred GE, Katz ML. Fluorophores of the human retinal pigment epithelium: Separation and spectral characterization. *Exp Eye Res* 1988;47:71–86.
3. Krebs I, Lois N, Forrester JV. Fundus autofluorescence. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(2):309.
4. Schütt F, Bergmann M, Kopitz J, Holz FG. Detergent-like effects of the lipofuscin retinoid component A2-E in retinal pigment epithelial cells. *Ophthalmologie* 2002;99:861–5.
5. Bosch E, Horwitz J, Bok D. Phagocytosis of outer segments by retinal pigment epit-

- helium: Phagosome-lysosome interaction. *J Histochem Cytochem* 1993;41:253–63.
6. Herman KG, Steinberg RH. Phagosome movement and the diurnal pattern of phagocytosis in the tapetal retinal pigment epithelium of the opossum. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;23:277–90.
 7. Ben-Shabat S, Itagaki Y, Jockusch S, et al. Formation of a nonaioxirane from A2E, a lipofuscin fluorophore related to macular degeneration, and evidence of singlet oxygen involvement. *Angew Chem* 2002;41(5):814–7.
 8. Feng J, Chen X, Sun X, et al. Expression of endoplasmic reticulum stress markers GRP78 and CHOP induced by oxidative stress in blue light-mediated damage of A2E-containing retinal pigment epithelium cells. *Ophthalmic Res* 2014;52(4):224–33.
 9. Sparrow JR, Nakanishi K, Parish CA. The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(7):1981–9.
 10. Lakkaraju A, Finnemann SC, Rodriguez-Boulan E. The lipofuscin fluorophore A2E perturbs cholesterol metabolism in retinal pigment epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(26):11026–31.
 11. Sparrow JR, Cai B, Jang YP, et al. A2E, a fluorophore of RPE lipofuscin, can destabilize membrane. *Adv Exp Med Biol* 2006;572:63–8.
 12. Boulton M, Marshall J. Effects of increasing numbers of phagocytic inclusions on human retinal pigment epithelial cells in culture: a model for aging. *Br J Ophthalmol* 1986;70(11):808–15.
 13. Feeney-Burns L, Berman ER, Rothman H. Lipofuscin of human retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1980;90:783–91.
 14. Wing GL, Blanchard GC, Weiter JJ. The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17(7):601–7.
 15. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, et al. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:718–29.
 16. von Rückmann A, Schmidt KG, Fitzke FW, et al. Dynamics of accumulation and degradation of lipofuscin in retinal pigment epithelium in senile macular degeneration. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998;213:32–7.
 17. Keilhauer CN, Delori FC. Near-infrared autofluorescence imaging of the fundus: Visualization of ocular melanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3556–64.
 18. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: Review and perspectives. *Retina* 2008;28:385–409.
 19. Schmitz-Valckenberg S. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina* 2008;28(3):385–409.
 20. Klein R, Chou C, Klein BK, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the us population. *Arch Ophthalmol* 2011;129(1):75–80.
 21. Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, et al. Classification of fundus autofluores-

- cence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(9):3309–14.
22. Warburton S, Davis WE, Southwick K, et al. Proteomic and phototoxic characterization of melanolipofuscin: correlation to disease and model for its origin. *Mol Vis* 2007;13:318–29.
 23. Holz FG, Steinberg JS, Gobel A, et al. Fundus autofluorescence imaging in dry AMD: 2014 Jules Gonin lecture of the Retina Research Foundation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(1):7–16.
 24. Landa G, Rosen RB, Pilavas J, Garcia PM. Drusen characteristics revealed by spectral-domain optical coherence tomography and their corresponding fundus autofluorescence appearance in dry age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 2012;47(2):81–6.
 25. Lois N, Owens SL, Coco R, et al. Fundus autofluorescence in patients with age-related macular degeneration and high risk of visual loss. *Am J Ophthalmol* 2002;133(3):341–9.
 26. Delori FC, Fleckner MR, Goger DG, et al. Autofluorescence distribution associated with drusen in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(2):496–504.
 27. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, et al. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(3):463–72.
 28. Vaclavik V, Vujosevic S, Dandekar SS, et al. Autofluorescence imaging in age-related macular degeneration complicated by choroidal neovascularization: a prospective study. *Ophthalmology* 2008;115(2):342–6.
 29. McBain VA, Townend J, Lois N. Fundus autofluorescence in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007;91(4):491–6.
 30. Gass JD. Pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1984;68(8):513–9.
 31. Sarraf D, Joseph A, Rahimy E. Retinal pigment epithelial tears in the era of intravitreal pharmacotherapy: risk factors, pathogenesis, prognosis and treatment (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2014;112:142–59.
 32. Iacono P, Battaglia PM, Papayannis A, et al. Acute central serous chorioretinopathy: a correlation study between fundus autofluorescence and spectral-domain OCT. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(11):1889–97.
 33. Pang CE, Shah VP, Sarraf D, Freund KB. Ultra-widefield imaging with autofluorescence and indocyanine green angiography in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2014;158(2):362–71.e362.
 34. Cideciyan AV, Aleman TS, Swider M, et al. Mutations in ABCA4 result in accumulation of lipofuscin before slowing of the retinoid cycle: a reappraisal of the human disease sequence. *Hum Mol Genet* 2004;13(5):525–34.
 35. Querques G, Zerbib J, Georges A, et al. Multimodal analysis of the progression of Best vitelliform macular dystrophy. *Mol Vis* 2014;20:575–92.

36. Zhang K, Garibaldi DC, Li Y, et al. Butterfly-shaped pattern dystrophy: a genetic, clinical, and histopathological report. *Arch Ophthalmol* 2002;120(4):485–90.
37. Murakami T, Akimoto M, Ooto S, et al. Association between abnormal autofluorescence and photoreceptor disorganization in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2008;145(4):687–94.
38. Robson AG, Tufail A, Fitzke F, et al. Serial imaging and structure–function correlates of high-density rings of fundus autofluorescence in retinitis pigmentosa. *Retina* 2011;31(8):1670–9.
39. Morgan JI, Han G, Klinman E, et al. High-resolution adaptive optics retinal imaging of cellular structure in choroideremia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(10):6381–97.
40. Preising MN, Wegscheider E, Friedburg C, et al. Fundus autofluorescence in carriers of choroideremia and correlation with electrophysiologic and psychophysical data. *Ophthalmology* 2009;116(6):1201–9.e1201–1202.
41. Marsiglia M, Gallego-Pinazo R, Cunha de Souza E, et al. Expanded clinical spectrum of multiple evanescent white dot syndrome with multimodal imaging. *Retina* 2016;36(1):64–74.
42. Spaide RF, Goldberg N, Freund KB. Redefining multifocal choroiditis and panuveitis and punctate inner choroidopathy through multimodal imaging. *Retina* 2013;33(7):1315–24.
43. Kellner U, Renner AB, Tillack H. Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/ hydroxychloroquine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(8):3531–8.
44. Elder M, Rahman AM, McLay J. Early paracentral visual field loss in patients taking hydroxychloroquine. *Arch Ophthalmol* 2006;124(12):1729–33.