

DERLEME REVIEW

Fundus Otoflöresans

Fundus Autofluorescence

Figen ŞERMET *

* Profesör Doktor, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş Tarihi/Received: 25.12.2016 Kabul Tarihi/Accepted: 30.12.2016

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Figen ŞERMET / Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tel./Phone: +90 312 595 6266 Faks/Fax: +90 312 363 8082 E-posta/E-mail: fbatioglu@gmail.com

ÖZET

Fundus otoflöresans görüntüleme, retina hastalıklarında patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması, tanı, fenotip-genotip korelasyonu, hastalık progresyonunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve tedavi monitörizasyonunda yararlı bir görüntüleme yöntemidir. Fundus otoflöresans görüntüleme birçok hastalığın tanı ve takibinde kullanılabilir. Bu derlemede fundus otoflöresans görüntülemenin retina hastalıkları ve ayırıcı tanısında önemli rol oynadığı hastalıklar klinik olgu fotoğraflarıyla da desteklenerek özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fundus otoflöresans görüntüleme, otofloresans, retinal hastalıklar.

ABSTRACT

Fundus autofluorescence imaging has been shown to be useful with regard to understanding of pathophysiologic mechanisms, diagnostics, phenotype-genotype correlation, identification of predictive markers for disease progression, and monitoring of novel therapies in retinal diseases. Fundus autofluorescence imaging can be used in diagnosis and follow-up of many diseases. This review summarizes fundus autofluorescence imaging of retinal diseases with supported by photographs of clinical cases in which differential diagnosis plays an important role.

Key Words: Autofluorescence, fundus autofluorescence imaging, retinal diseases.

GİRİŞ

Otoflöresans; Sodyum flöresein veya indosiyanin yeşili gibi flöresan boya maddesi verilmeksizin, florofor moleküllere bağlı olarak gözdeki yapıların belirli bir dalga boyundaki ışıkla uyarılması sonucu daha uzun dalga boyunda ışık yaymasıdır. Fundus otoflöresans (FOF) ise tek katlı retina pigment epitelindeki (RPE) lipofusin ve duyu retina altı alanda oluşan diğer floroforların oluşturduğu otoflöresansın konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop (SLO) veya modifiye fundus kameraları ile nonin-vaziv olarak görüntülenmesidir.

Retina pigment epitelinin önemli görevlerinden biri fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu ve lizozomal enzimler yolu ile sindirilmesidir. Poliansatüre yağ asitleri ve görme siklusunun ürünlerini taşıyan bu segmentlerin fagositozu etkili bir biçimde yapılır. Fakat kimyasal parçalanmaya uygun olmayan bir grup vardır ki buda RPE lizozomlarında birikir. Bu biriken materyal lipofusin olarak adlandırılır ve otoflöresansın esas kaynağıdır. RPE'de lipofusinin varlığı dış segment yenilenmesini kapsayan metabolik aktivitenin bir göstergesidir.^[1] Dolayısı ile lipofusin oluşumu neredeyse tamamen sağlıklı bir görme siklusu ve diyetle alınan vitamin-A'ya bağımlıdır.^[2] Artmış otoflöresans, fotoreseptör dış segment disklerinin artmış fagositozundan ya da retina pigment epitelinde kazanılmış veya hereditör bir defektden dolayı tam olmayan sindirme nedeni ile oluşabilirken; otoflöresans sinyalinin azalması ise blokaj, vita-

min A siklusunun bozulması^[3], fotoreseptör yada retina pigment epitelinin azalması ya da yokluğunun bir sonucudur.^[1,4]

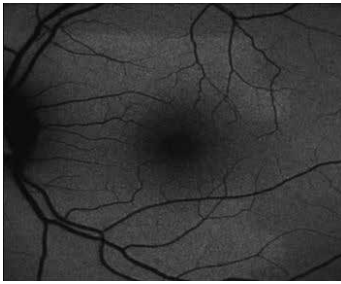
Lipofusinin ana floroforu A2E componentidir ve RPE'e olan toksik etkilerden sorumludur.^[5,6] Başlıca toksik etkiler, hücre membranlarına hasar, lizozomal enzimlerin inaktivasyonu, fototoksik etki, reaktif oksijen radikallerinin oluşması, fagosite edilmiş materyalin yıkımının engellenmesi, RPE apoptozu ve DNA hasarıdır. Yaşlanmaya bağlı az miktarda ve diffüz lipofusin birikimi fizyolojik kabul edilir. 70 yaş üzerinde RPE sitoplazmasının %20-33'ü lipofusin ve melanolipofusinden oluşmaktadır. Deneysel çalışmalar otoflöresans sinyalinin bir kısmının lipofusinden zengin mikrogliya ve makrofajlardan da oluştuğunu göstermiştir. Bu hücreler de yaşla birlikte artmaktadır.

Fundus Otoflöresans Görüntüleme Prensipleri

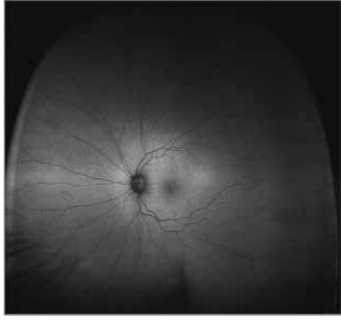
Lipofusini ex vivo veya in vitro olarak flöresans mikroskopi ile görüntülemek için ultraviyole ışık kullanılır. Oküler ortamların absorpsiyon özellikleri nedeniyle insan gözünde ultraviyole ışığın retinaya geçişi sınırlıdır.^[7] Ancak lipofusinin 300 nm – 600 nm lik geniş eksitasyon aralığı nedeniyle, in vivo flöresansını ortaya çıkarmak için görülebilir ışık kullanılabilir. Emisyon spektrumu 480-800 nm arasında olup 600 nm-640 nm arasında maksimumdur.

Otoflöresansın ilk kez kantitatif olarak değerlendirilmesi Kitagawa ve ark. tarafından 1989'da florofotometri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.^[8] Ancak retina önündeki ortamların özellikle de lensin flöresans özellikleri nedeniyle FOF'un gö-

rüntülenmesinde zorluklar olmuştur. Bu nedenle Delori ve ark. tarafından fundus spektrofotometre geliştirilmiştir.^[9] Konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopi ise, düşük yoğunluklu otoflöresans sinyalinin kısıtlılıklarını ve kristalin lensin etkisini ortadan kaldırmak için ilk kez Von Rückmann ve ark. tarafından kullanılmıştır.^[1] Optiklerin konfokal özelliği nedeniyle fokal plan dışından yansıyan ışınlar büyük ölçüde engellenmektedir. Bu şekilde retina önündeki yapılardan kaynaklanan otoflöresans ta azalmaktadır. Zemin gürültüsünü azaltmak ve görüntü kontrastını arttırmak için bir dizi görüntünün ortalaması alınır. Günümüzde otoflöresans görüntüleme Heidelberg Retinal Anjiyografi 2 cihazı sıklıkla kullanılmaktadır. Cihazda uyarıcı ışık olarak 488 nm dalga boyunda argon lazer kullanılır, bariyer filtre ile 500 nm ve üzeri dalga boyları filtre edilir. Fundus görüntüsü kızıl ötesi modunda odaklanır ve birden fazla görüntünün ortalaması alınarak son görüntü elde edilir (Resim 1).



Resim 1 : Optik disk ve retina damarlarında hipootoflörans, foveada zemin flöransına göre azalmış otoflörans sinyali



Resim 2 : Geniş açılı fundus otoflörans

Son yıllarda geniş açılı görüntüleme sistemlerinin kullanımı ile bazı hastalıklarda periferik retina otoflörans görüntüleri de elde edilebilmiştir. Bunlardan biri olan Optos Optomap ultra geniş açılı sistemindeki konfokal tarayıcı lazer teknolojisi ile 200o görüntü oluşturan elipsoid ayna yardımıyla periferik retina görüntülenebilmektedir (Resim 2). Bu sistemde uyarıcı ışık olarak 633 nm (kırmızı) ve 532nm (yeşil) dalga boyunda lazer ışığı kullanılmakta ve bariyer filtre ile 540 nm ve üzeri dalga boyları filtre edilmektedir. Bir dezavantajı görüntüde bir miktar distorsiyon olmasıdır. Temporal ve nazalde daha geniş alan görüntülenebilirken, kirpik etkisi nedeniyle üst ve özellikle de alt yarı perifer görüntüler kısıtlı olmaktadır. Sistemde 532 nm dalga boyunun kullanılmasının bazı avantajları vardır. Bu dalga boyu lens tarafından daha az absorbe edilir, maküla pigmentleri tarafından daha az emilir ve kollajen otoflöransından daha az etkilenir. Bu şekilde santral patolojilerin ayırımı daha kolay yapılabilir. Korunmuş santral foveal alanlar daha iyi ayırt edilebilir. Geografik atrofide santral progresyonun değerlendirilmesinde daha yararlı olduğu bildirilmektedir.

Heidelberg nonkontakt ultra geniş açılı sistemi ile de 105o 'ye kadar retina periferi değerlendirilebilmektedir. Ancak Optos'a göre nazal ve temporal alanlar daha sınırlıdır.

Fundus Otoflörans Görüntülerinin Yorumlanması

Fundus otoflörans görüntüsü, 0-255 arasında değişen piksel değerlerine karşılık gelen sinyal yoğunluğuna sahiptir. Düşük piksel değerleri (koyu) düşük yoğunlukları, yüksek piksel değerleri (parlak) ise yüksek yoğunlukları ifade eder. Fundus otoflöransın normal gözde topografik dağılımı en küçük 4

yaşında çocukta tanımlanmıştır.^[1,10] Optik sinir başı RPE içermediğinden hipootoflöransdır (Resim 1). Retina damarları da kan elemanları tarafından emilim nedeniyle hipootoflörans izlenir (Resim 1). Foveada da otoflörans sinyali luteal pigmentlerden emilim nedeniyle zayıflar (Resim 1). Parafoveal alanda sinyal gücü artmakla birlikte periferik retinaya göre daha düşüktür, çünkü santral RPE hücrelerinde melanin birikimi lipofusinin granüllerinin yoğunluğuna göre daha fazladır.

Fundus otoflörans görüntüsünde herhangi bir anormallğin saptanması görüntünün kalitesi ile ilişkilidir. Vitreus, lens, ön kamara veya korneadaki herhangi bir opasite RPE ve nörosensöri retina otoflöransını etkilemektedir. Bu nedenle FOF görüntülerinin yorumlanmasında fundus fotoğrafı, flöresein anjiyografi ve optik koherens tomografi birlikte değerlendirilmelidir.

RETİNA/MAKÜLA HASTALIKLARINDA FUNDUS OTOFLÖRESANS GÖRÜNTÜLEME YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERESANSI

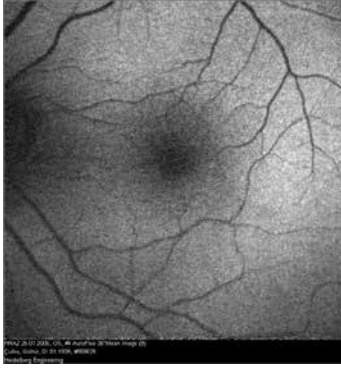
Yaşa bağlı maküla dejeneresansı gelişmiş ülkelerde görme kaybının en önemli nedenidir.^[11] Santral fotoreseptörler, retina pigment epiteli (RPE), Bruch membranı ve koriokapillaris etkileyen multifaktöryel, dejeneratif bir hastalıktır. Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılacakla birlikte hastalığın erken ve geç evrelerinde RPE'nin rolü ortaya konmuştur.

Erken YBMD

Erken YBMD drusen, fokal hipo veya hiperpigmentasyonla karakterizedir ve yaşa bağlı makulopati olarak tanımlanmıştır.^[12] Drusen, RPE ve Bruch membranının iç kollajen tabakası arasında bulunan hücre dışı birikimlerdir. Moleküler yapısı komplikedir, lipid, matriks proteinleri ve inflamatuvar yolakların bileşenlerini içerir. Postmortem analizler drusen materyalindeki bazı moleküllerin otoflörans olduğunu göstermiştir.

Fundus otoflörans görüntüleme yaşa bağlı makulopatide patofizyolojinin anlaşılması, fenotipik değişikliklerin tanısı ve takibinde yararlıdır. Bu hastalarda farklı otoflörans sinyalleri gözlenmektedir.^[13-15] Anormal otoflörans alanları, normal homojen zemin otoflöransına göre flöransın artması veya azalması olarak tanımlanır. YBMD'de RPE lipofusini fundusta dominant floroför olmakla birlikte aynı spektrumda eksitasyon gösteren diğer floroförler de ortaya çıkabilir. Bunlar; porfirin deriveleri, kollajen, elastin, flavin adenin dinükleotid (FAD), nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve A vitamindir.

Otoflörans sinyalindeki değişiklikler her zaman fundoskopik ve anjiyografik olarak görülebilen değişiklikler ile ilişkili değildir.^[16] Hiperpigmentasyon melanolipofüsine bağlı artmış FOF sinyali oluştururken, hipo-ve depigmentasyon dejenere RPE veya RPE yokluğuna bağlı olarak FOF sinyalinin kaybına neden olur. Drusene bağlı oluşan FOF sinyali zemin otoflöransına göre artmış, azalmış veya normal olabilir. Bu nedenle drusenli otoflörans görüntülerinde belirlemek mümkün değildir.^[17] Olguların fundoskopik görüntülerini de değerlendirmek gerekir. Drusenin yapısı, büyüklüğü ve üzerindeki RPE'nin durumu otoflörans paternindeki değişikliklerden sorumludur. Büyüklük ve morfolojisine göre sert drusen yumuşak drusenden ayırmak mümkündür.



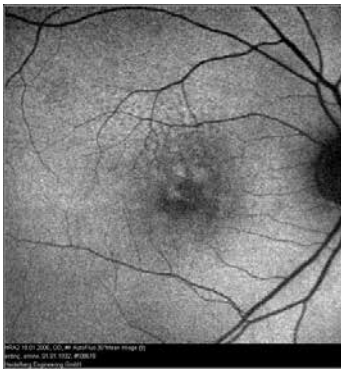
Resim 3 : Erken YBMD'li olguda normal patern



Resim 4 : Minimal değişiklik paterni



Resim 5 : Fokal artış paterni



Resim 6 : Yama paterni

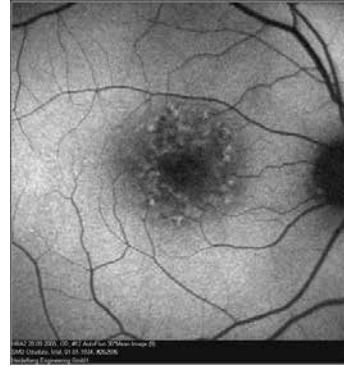
sına bağlanmıştır. Retiküler drusen de tipik görünüm özellikleri nedeniyle FOF görüntülemeye kolaylıkla tanınır. Özellikle foveanın üstünde veya temporalinde çok sayıda hipootoflöresan noktalarla karakterizedir. Ayrıca fundus fotoğrafındaki hiperpigmente alanlar yüksek melanolipofüsin içerikleri nede-

Erken YBMD'de in vivo FOF değişiklikleri çeşitli araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur.^[18-21] Bu çalışmacılara göre FOF bulguları hastalığın evre ve aktivitesinden bağımsız olarak ele alınmalıdır. Von Rückmann ve ark. erken YBMD'li gözlerde drusene komşu alanlarda artmış FOF alanları gözlemlerken sert ve yumuşak drusene ait otoflöresan sinyaller kontrollere göre zemin otoflöresansından daha düşük veya benzer bulunmuştur.^[14] Buna karşın dominant druseni olan olgularda, fundus fotoğrafında YBMD ile benzer görünüm olmasına karşın FOF görüntülemeye artmış otoflöresan sinyaller izlenmektedir.^[22] Bu bulgularla FOF görüntüleme ile monogenik maküla distrofilerini YBMD'den ayırmak mümkün olmaktadır.

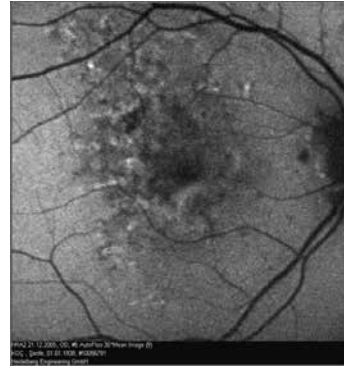
YBMD'li olgularda kristalin drusen azalmış FOF sinyaline neden olmaktadır ki bu da atrofinin başladığını düşündürmektedir. Buna karşın konfluent drusen alanları fokal, hafif artmış otoflöresan sinyaline neden olmaktadır. Lois ve ark. tüm drusen tipleri içerisinde sadece büyük foveal yumuşak drusenin (drusenoid RPE dekolmanı) fokal FOF değişikliklerine sebep olduğunu bildirmiştir.^[18] Delori ve ark. drusenin FOF özelliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında drusenin merkezinde azalmış, çevresinde ise artmış FOF sinyali saptamışlardır.^[23] Bu görünüm, santralde RPE'nin gerilmesi sonucu lipofüsin granüllerinin azalması ve drusenin kenarındaki RPE'den fagosite edilmiş lipofüsinin salınma-



Resim 7 : Lineer ve retiküler patern



Resim 8 : Dantela benzeri patern



Resim 9 : Benekli patern

san alan ile karakterizedir. Genellikle hiperpigmente çizgilere karşılık gelir (Resim 7).

Dantela benzeri patern: Çok sayıda dallanan, hiperotoflöresan çizgiler içerir. Hiperpigmentasyon olan veya normal gözlerde izlenir (Resim 8).

Retiküler patern: 200 µm'den küçük, çok sayıda hipootoflöresan, çevresi hafif hiperotoflöresan noktalardan oluşur. Fundoskopik olarak da izlenebilen retiküler drusenle ilişkilidir (Resim 7).

Benekli patern: Çok sayıda FOF anormallikleri içerir (Resim 9). Damar arkadlarına kadar uzanır. Bu gözlerde genellikle pigment anormallikleri ve konfluent drusen bulunur.

Genellikle her göz tek bir paternle uyumlu olmakla birlikte, birden fazla patern bir arada da bulunabilmektedir (Resim 7). Bu otoflöresans paternlerinin tanımlanması, uzun süreli çalışmalarda prognoza etkili kriterlerin ve yüksek risk özelliklerinin belirlenmesi, hastalığın seyrinin takibi ve fenotip/genotip korelasyonunun araştırılmasında yararlıdır.

Erken YBMD'li gözlerde zaman içinde FOF değişikliklerinin

niyle otoflöresan sinyallerde artışa neden olmaktadır.

2005 yılında Fundus Otoflöresans Çalışma Grubu erken YBMD'li gözlerde 8 farklı otoflöresans paterni tanımlamıştır.^[16]

Normal patern: Homojen zemin otoflöresansı ile birlikte foveada hafif azalmış FOF ile karakterizedir. Sıklıkla sert drusen olan gözlerde izlenir (Resim 3).

Minimal değişiklik paterni: Az sayıda sert drusen ve pigment anormallikleri ile birlikte artmış veya azalmış düzensiz FOF sinyalleri mevcuttur (Resim 4).

Fokal artış paterni: 200 µm'den küçük, sınırları belirgin en az bir adet artmış otoflöresan sinyal alanı ile karakterizedir. Bazı alanlar, daha karanlık halo ile çevrelenmiş olabilir (Resim 5). Bu gözlerde fokal hiperpigmentasyon veya drusen izlenebilir.

Yamalı patern: En az bir adet, 200 µm'den büyük, zemin flöresansına göre artmış otoflöresans ile karakterizedir (Resim 6). Sınırları genellikle siliktir. Büyük yumuşak drusen ve eşlik eden hiperpigmentasyona bağlı olabilir.

Lineer patern: Çizgi şeklinde en az bir hiperotoflöresan alan ile karakterizedir. Genellikle hiperpigmente çizgilere karşılık gelir (Resim 7).

Dantela benzeri patern: Çok sayıda dallanan, hiperotoflöresan çizgiler içerir. Hiperpigmentasyon olan veya normal gözlerde izlenir (Resim 8).

Retiküler patern: 200 µm'den küçük, çok sayıda hipootoflöresan, çevresi hafif hiperotoflöresan noktalardan oluşur. Fundoskopik olarak da izlenebilen retiküler drusenle ilişkilidir (Resim 7).

Benekli patern: Çok sayıda FOF anormallikleri içerir (Resim 9). Damar arkadlarına kadar uzanır. Bu gözlerde genellikle pigment anormallikleri ve konfluent drusen bulunur.

Genellikle her göz tek bir paternle uyumlu olmakla birlikte, birden fazla patern bir arada da bulunabilmektedir (Resim 7). Bu otoflöresans paternlerinin tanımlanması, uzun süreli çalışmalarda prognoza etkili kriterlerin ve yüksek risk özelliklerinin belirlenmesi, hastalığın seyrinin takibi ve fenotip/genotip korelasyonunun araştırılmasında yararlıdır.

Erken YBMD'li gözlerde zaman içinde FOF değişikliklerinin

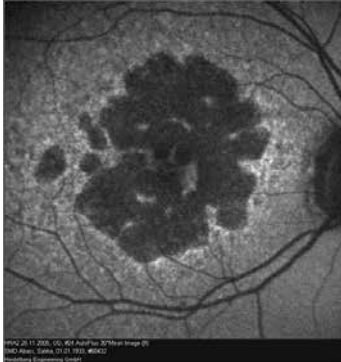
değerlendirildiği çalışmalarda, funduskopide bulgulara değişiklikler gözlenmesine karşın FOF görünümünde değişiklik saptanmamıştır.^[13] Bu nedenle fundus fotoğrafında izlenen bulgular ile FOF görüntüleme deki değişikliklerin birbirinden bağımsız olduğu ve ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir.

FAM çalışması içerisinde yapılan bir analizde, yumuşak drusen olan 125 gözün 1,5 yıllık izlemi sonucunda, 11 gözde görmenin azaldığı, bunlardan 2'sinin geografik atrofiye, 9'unun ise KNV'ye bağlı olduğu saptanmıştır.^[13] Geografik atrofi gelişen gözlerde başlangıçta fokal artış ve fokal plak benzeri patern, KNV gelişen gözlerde ise yama paterni mevcuttur. Bu sonuçlarla yama paterninin eksudatif YBMD'ye geçişte riskli patern olduğu söylenebilir. Bizim 105 erken YBMD olgusunun 142 gözünde yaptığımız çalışmada, yama ve lineer paternler yaşa tipi geçişte en riskli paternler olarak bulunmuştur.^[24]

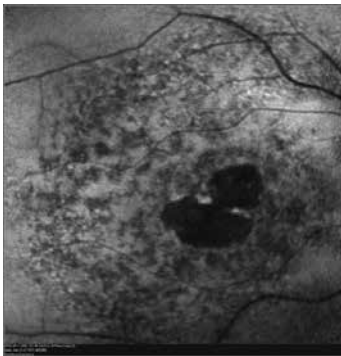
Geografik Atrofi



Resim 10 : Geografik atrofiye keskin kenarlı hipootofloresans ve çevresinde hipootofloresan noktalar



Resim 11 : Geografik atrofi etrafında bant şeklinde hiperotofloresans



Resim 12 : Geografik atrofi etrafında difüz paternde otofloresans

Atrofik YBMD, hastalığın geç evresini oluşturmaktadır. Başlangıçta parafoveal alanda oluşan, yama şeklinde atrofiye karakterizedir.^[25] Funduskopik muayenede, koroid damarlarının izlendiği, keskin kenarlı atrofi alanı görülür. Bu bölgede RPE, dış nörosensori retina ve koryokapillaris kaybı mevcuttur. RPE'nin kaybı ile birlikte lipofüsün de olmadığından FOF sinyalinde belirgin azalma izlenir (Resim 10).^[1] Atrofi alanı ve dışındaki alan arasındaki kontrast farklı çok belirgin olduğundan atrofinin sınırları fundus fotoğrafına göre FOF görüntüleme de daha belirgindir. Son yıllarda atrofi alanının kenar zonunda farklı otofloresans paternleri tanımlanmıştır.^[26] Atrofi etrafında herhangi bir FOF paterni olmayabilir veya artmış otofloresans paterni izlenir. Artmış otofloresans;

1. Fokal
2. Bant (Resim 11)
3. Yama
4. Diffüz
 - a) granüler
 - b) dallanma
 - c) damlama (trickling)
 - d) retiküler
 - e) granüler ve punktat noktalar şeklinde sınıflandırılmaktadır (Resim 12).

Yapılan çalışmalarda atrofinin ilerleme hızının atrofi

etrafındaki otofloresans paterni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[27] Atrofi etrafında bant ve diffüz patern olan gözlerde yıllık büyüme hızı diğer paternlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diffüz grup içerisinde de damlama paterni en hızlı ilerleyen paternidir.

Eksudatif YBMD

Yaşa bağlı maküla dejeneransı olan olgularda eksudatif tip %80 oranında görme kaybindan sorumludur. RPE dekolmanı, koroid neovaskülarizasyonu (KNV), dissiform skar, RPE yırtığı görmeyi azaltan başlıca lezyonlardır. Flöresein anjiyografi, bu lezyonların tanısı, yerleşimi ve yaygınlığının belirlenmesinde yararlı bir görüntüleme yöntemidir. Optik koherens tomografi (OKT) ise retinadaki yapısal değişikliklerin değerlendirilmesinde yararlıdır. Fundus otofloresans görüntüleme de bu olguların tanı ve takibinde flöresein anjiyografi ve OKT yanında yerini almıştır.^[28,29]

Koroid Neovaskülarizasyonu

Hashimoto ve Harada cerrahi olarak eksize edilmiş 3 adet KNV'yi ışık mikroskopi ve konfokal tarayıcı lazer flöresans mikroskopi ile incelemişler ve vasküler yapıların lümeni etrafında yüksek flöresans veren birikimler tanımlamışlardır.^[30] Bu birikimlerin lipofüsün granüllerin olduğunu belirtmişler, RPE'nin KNV'lerin oluşumunda ve gerilemesinde önemli rolü olduğunu vurgulamışlardır. Birçok çalışmada KNV'ye ait farklı otofloresans sinyal yoğunlukları bildirilmiştir.^[14,15] Erken başlangıçlı KNV varlığında foveada normal veya minimal otofloresans değişikliği, çevresinde ise normal homojen otofloresans izlenmiştir.^[29] Otofloresans değişikliklerinin gözlenmediği veya minimal olduğu olgularda prognoz daha iyidir. Diğer önemli bir bulgu KNV gelişmeden önce o bölgede otofloresans değişikliği gözlenmemesidir. Bu da lipofüsünin geografik atrofinin ilerlemesinde önemli olmasına karşın KNV gelişiminde rol oynamadığını düşündürmektedir.

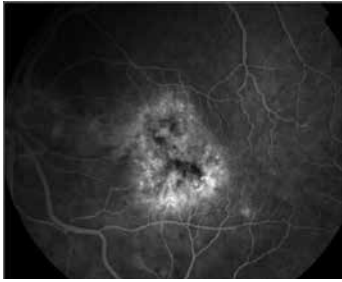
Klasik ve gizli KNV'lerin FOF özelliklerine ait sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Klasik KNV'lerde otofloresans değişiklikleri daha belirgindir. McBain ve ark. klasik KNV alanında izlenen hipootofloresansın RPE hasarından çok subretinal alanda büyüyen KNV'nin otofloresansı bloke etmesine bağlı olduğunu bildirmiştir.^[29] Bazı olgularda hipootofloresan KNV'nin etrafında RPE proliferasyonuna bağlı hiperotofloresan halka izlenmiştir (Resim 13a,b). Gizli KNV'lerde otofloresans paterni değişkendir. Bu da lezyonun heterojen yapısı, RPE altında gelişmesi ve daha kronik seyir göstermesine bağlıdır. Yer yer izlenen hipootofloresan sinyaller küçük RPE atrofi alanlarını ifade



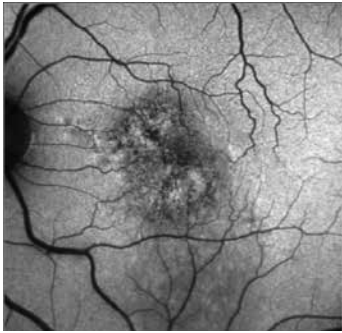
Resim 13a : Flöresein ve indosiyenin yeşili anjiyografide klasik KNV'ye bağlı hipootofloresans



Resim 13b : FOF görüntüleme KNV'de hipootoflörans ve etrafında hiperotoflörans



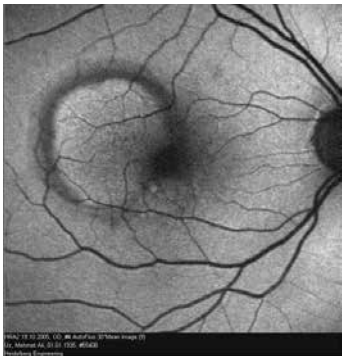
Resim 14a : Flöresein anjiyografide gizli KNV'ye bağlı düzensiz hiperflörans



Resim 14b : FOF görüntüleme KNV'de düzensiz otoflörans

bağlı sınırlarında belirginleşme izlemiştir. Buna karşın gizli KNV'lerde FDT sonrası belirgin değişiklik izlenmemiştir.^[32] Bir başka çalışmada ise anti-VEGF öncesinde santral maküla alanında artmış otoflörans sinyali olan eksudatif YBMD'li olgularında tedavi sonrası görme artışı daha az olmuştur.^[33]

RPE Dekolmanı



Resim 15 : RPE dekolmanında izootoflörans, etrafında hipootoflörans

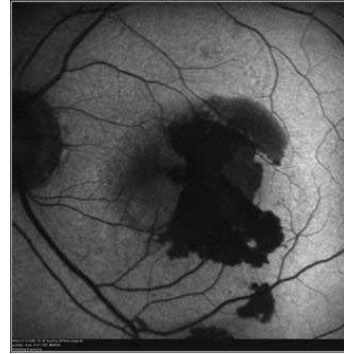
etmektedir (Resim 14a,b) Eksudatif YBMD'de izlenen diğer bir FOF bulgusu hem gizli hem de klasik KNV'lerde lezyon komşuluğunda izlenen hiperotoflöransdır. Bu görüntü, damar kompleksinden yana doğru birikmiş atıkların fagositozunu ya da kronik subretinal sıvı mevcudiyetini ifade etmektedir.

Koroid neovaskülarizasyonlarının tedavisi ile ilişkili FOF değişikliklerini içeren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. KNV gelişiminin erken döneminde FOF değişikliklerinin gözlenmemesi RPE'nin intakt olduğu anlamına gelmekte ve iyi görsel prognozu ifade etmektedir. Bu dönemde RPE ve retina kompleksine hasar vermeden uygulanacak tedavi ile görme keskinliği korunabilecektir. Bu nedenle tedavi protokollerinde FOF görüntülemenin kullanılmasının yararlı olacağı ifade edilmektedir.^[31] Koroid neovaskülarizasyonlarının tedavisi sonrasında belirgin FOF değişikliği izlenmemektedir. Framme ve ark. fotodinamik tedavi sonrasında klasik KNV'lerde küçülmeye bağlı hipootoflöransa azalma, reaktif RPE değişikliklerine

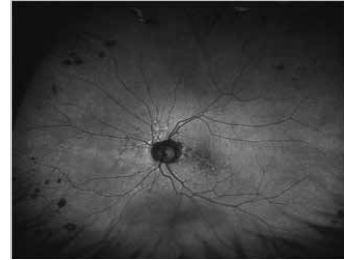
Retina pigment epitel dekolmanlarının klinik bulguları değişken FOF görüntüleri oluşturmaktadır. Dekolman alanında genellikle normal veya artmış otoflörans sinyali izlenir. Dekolman sınırında, eşlik eden subretinal sıvıya bağlı hipootoflörans mevcuttur.^[34] (Resim 15). Zaman içinde RPE dekolmanının FOF özelliklerinde değişiklikler oluşur ve dekolman alanının

da fibrovasküler skar veya RPE atrofisine bağlı hipootoflörans izlenir.

RPE Yırtığı



Resim 16 : RPE yırtığı ve kanamaya bağlı hipootoflörans



Resim 17 : YBMD'li gözde periferik retina FOF görünümü

dan oluşturulmaktadır.

Son yıllarda yaşa bağlı maküla dejeneransında periferik otoflörans bulguları

tanımlanmıştır. Tan ve arkadaşları 238 gözün %68,9'unda periferik FOF anormallikleri olduğunu bildirmişlerdir.^[36] En sık neovasküler tipte (%86) periferik anormallikler tespit edilmiştir. Kuru tipte %72,8 olguda bu bulgular mevcutken sağlıklı bireylerin sadece %18,4'ünde saptanmıştır. Bazı FOF bulgularının klinik bulgular ile korelasyon gösterdiği görülmüştür.

Bizim de yaptığımız bir çalışmada 221 kuru tip YBMD'li gözün %33,1'inde periferik FOF bulguları saptanmıştır (Resim 17)

RETİNA DİSTROFİLERİ

Hızlı ve non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olan fundus otoflörans, retina pigment epitelindeki lipofusinin patolojik düzeylerde birikim gösterdiği retina distrofilerinde yararlı bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle çocuklarda bu hastalıkların tanı ve takibinde kolaylıkla kullanılmaktadır. Elektrofizyolojik testlerle fundus otoflöransın güçlü korelasyonu otoflörans anormalliklerinin fonksiyonel bir önemi olduğunu gösterir ve bu olguları izlemede önemli bir parametredir.

Histopatolojik çalışmalarda ABCA4 geni, VDM2 (BEST1) geni, peripherin/RDS geni mutasyonu olanlarda aşırı lipusin birikimi gösterilmiştir.^[37-39] Lipofusin birikimi ile retina dejenerasyonları arasındaki ilişki en belirgin Stargardt hastalığında ortaya çıkmaktadır. ABCA4 gen mutasyonu sonucu gelişen bu hastalıkta RPE'de, yaşlanma sonucu biriken lipofusine benzer biçimde aşırı birikim olmakta, bu da RPE atrofisine neden olmaktadır.^[40,41] Yine benzer biçimde santral areolar maküler

distrofi, erişkin başlangıçlı fovea maküler vitelliform distrofi ya da Best vitelliform distrofide, RPE'de lipofusin benzeri materyalin aşırı birikimi izlenmektedir.^[37,42,43]

RPE otoflöresansının in-vivo görüntülenmesi sayesinde bugüne kadar histolojik çalışmalarla bilgi sahibi olunan retinal hastalıklarda patogeneze ve prognoz tayini yapmak mümkün olmuştur. FOF görüntüleme; maküla ya da retina distrofisine neden olan mutasyonu olan olgularda, manifest oftalmolojik ya da fonksiyonel bozukluk izlenmezken anormal otoflöresans dağılımını göstererek tanıya yardımcı olabilir. Yine bu teknik sayesinde distrofi olgularının bir kısmında farklı fenotiplerin tayini yapılabilmektedir.

Best'in Vitelliform Maküler Distrofisi

Best'in vitelliform maküla distrofisi, RPE ve altında lipofusin granüllerinin birikimi ile karakterize, otozomal dominant geçişli bir retina distrofisidir. 11. kromozomun uzun kolundaki bestrophin (VDM2) geninde mutasyon saptanmıştır. Bu genin ürünü, RPE'nin bazolateral kısmında yerleşmiş Ca sensitif Cl kanallarının transmembran proteinidir.^[44] Lezyonlar çocukluk çağında bilateral ve simetrik olarak izlenir. Hastalık sırayla previtelliform, vitelliform, psödohipopiyon, vitellirüptif ve atrofik olmak üzere 5 evreye ayrılmıştır. Previtelliform evrede herhangi bir FOF anormallliği izlenmez. Vitelliform evrede maküla da sınırları belirgin yumurta sarısına benzer lezyon izlenir. Bu aşamada oftalmoskopik olarak tanı koymak zor değildir. FOF görüntüleme, karakteristik bulguları ile hastalığın her evresinde teşhis koymada yardımcıdır.^[45] Vitelliform evrede artmış lipofusin içeriğine bağlı artmış fundus otoflöresansı izlenirken (Resim 18), psödohipopiyon evresinde FOF görüntülemeye alt tarafta seviye veren oldukça parlak sinyal dikkati çeker. (Resim 18). Vitellirüptif evrede lezyon sınırları içerisinde önceki

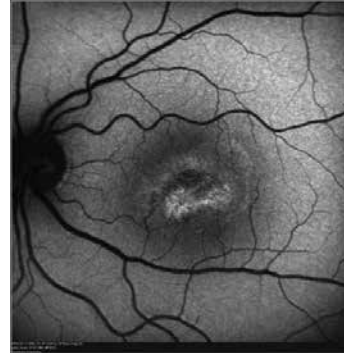


Resim 18 : Pseudohipopiyon evresindeki Best hastalığında seviye veren hiperotoflörans



Resim 19 : Vitellirüptif evrede düzensiz ve alt yarıda daha belirgin otoflörans sinyaller

evrelere göre homojenliğini yitirmiş dağınık karakterde artmış otoflöresans sinyalleri mevcuttur. Birikim genellikle lezyon kenarlarında ve alt yarıdadır (Resim 19). Best olgularında biriken materyale ek olarak, yapılan OCT muayenelerinde lezyon bölgesinde subretinal sıvı da lezyona eşlik edebilmektedir. Subretinal sıvının varlığı RPE'deki mutasyona uğramış transmembran proteini nedeni ile bozulmuş pompa fonksiyonu ile açıklanmaktadır. Fakat özellikle vitellirüptif evrede subretinal sıvının içinde izlenen dağınık hiperotoflörans noktaların; santral seröz koryoretinopatiye benzer şekilde ayrışmaya bağlı azalmış fotoreseptör dış segment fagositozundan kaynaklandığı da düşünülmektedir.^[46] Yine bu evrede santralde RPE atrofisine bağlı hipo-



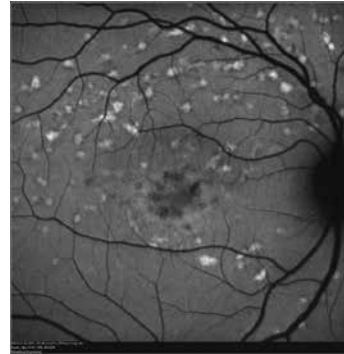
Resim 20 : Atrofik evrede yer yer hipootoflörans sinyaller

20). Skar evresinde FOF'da hipootoflörans olan atrofi alanı, FFA'da RPE'de pencere defektine bağlı hiperflörans izlenir.

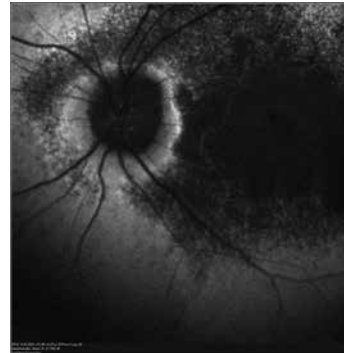
Stargardt Maküler Distrofi-Fundus Flavimakülat

Stargardt -fundus flavimakülat, ABCA4 gen mutasyonu sonucu gelişen, otozomal resesif geçiş gösteren ve sık görülen bir maküla distrofisidir. Histopatolojik çalışmalarda RPE içinde yüksek oranda lipofusin birikimi gösterilmiştir.^[47] Hastalık farklı klinik görünümde ortaya çıkabilmekte ve erken evrelerde bile klinik bulgularla uyumlu olmayan görme kaybı gelişmektedir. Makülanın tutulmadığı diffüz benekler, perifoveal beneklerin eşlik ettiği maküla atrofisi, ya da maküla tutulumu ile birlikte daha yaygın beneklerin görüldüğü olgular izlenmektedir.^[48,49]

FFA'da tipik olarak tarif edilen "karanlık koroid bulgusu" olguların %60'ında görülür. Best olgularında olduğu gibi tipik olgularda tanı koymak sorun oluşturmazken aktif lekelerin kaybolduğu olgularda oftalmoskopik olarak atrofiye uğramış benekler fark edilmeyebilir.



Resim 21 : Stargardt/fundus flavimakülatusta aktif beneklerde hiperotoflörans, santralde atrofiye bağlı hipootoflörans



Resim 22 : Maküla da yaygın atrofi olan Stargardt'lı olguda peripapiller alanın korunması

otoflörans noktalar olabilmektedir. Best olgularında lezyon büyüklüğü ile görme keskinliği arasında korelasyon saptanmazken, düşük görme keskinliği skar yada kanama nedeni ile oluşan düzensiz pattern ile ilişkili bulunmuştur.^[45] Hastalığın ilerleyen evreleri ile birlikte artmış otoflöresans yaratan materyal kaybolurken yerini RPE atrofisine ve skar dokusuna bırakmaktadır (Resim

20). Skar evresinde FOF'da hipootoflörans olan atrofi alanı, FFA'da RPE'de pencere defektine bağlı hiperflörans izlenir.

Stargardt Maküler Distrofi-Fundus Flavimakülat

Stargardt -fundus flavimakülat, ABCA4 gen mutasyonu sonucu gelişen, otozomal resesif geçiş gösteren ve sık görülen bir maküla distrofisidir. Histopatolojik çalışmalarda RPE içinde yüksek oranda lipofusin birikimi gösterilmiştir.^[47] Hastalık farklı klinik görünümde ortaya çıkabilmekte ve erken evrelerde bile klinik bulgularla uyumlu olmayan görme kaybı gelişmektedir. Makülanın tutulmadığı diffüz benekler, perifoveal beneklerin eşlik ettiği maküla atrofisi, ya da maküla tutulumu ile birlikte daha yaygın beneklerin görüldüğü olgular izlenmektedir.^[48,49]

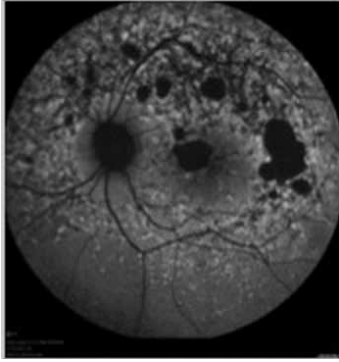
FFA'da tipik olarak tarif edilen "karanlık koroid bulgusu" olguların %60'ında görülür. Best olgularında olduğu gibi tipik olgularda tanı koymak sorun oluşturmazken aktif lekelerin kaybolduğu olgularda oftalmoskopik olarak atrofiye uğramış benekler fark edilmeyebilir.

Hastalığın patofizyolojisinde lipofusin ve A2E komponentinde artış olmaktadır. Bu nedenle FOF görüntüleme hastalığın tanı ve tedavisinde önem kazanmaktadır. RPE'nin ve fotoreseptörlerin durumu hakkında değerlendirme yapmaya olanak sağlar. Sadece makülanın tutulduğu olgularda, maküladaki atrofi alanı RPE yokluğu nedeni ile FOF'da hipootoflörans olarak izlenir. Aktif benekler FFA'nın erken ve geç fazında boyanmaya bağlı hiperflörans, FOF görüntülemeye lipofusin içeriğine bağlı hiperotoflörans olarak izlenirler (Resim 21). Rezorbe olduklarında ise FFA'da hipo veya hiperflörans olabilirken FOF'da hipootoflörans

odaklar izlenir. Aktif olmayan benekler düşük otoflöresans sinyali ile kolayca saptanabildiği için oftalmoskopik olarak görüntüsü tipik olmayan olgularda, FOF görüntüleme tanı koymada oldukça yardımcıdır. Stargardt'lı hastalarda makülada veya midperiferik retinada klinik olarak saptanan retinal atrofi alanları, FOF görüntülemede, düşük sinyal veren alanlar olarak izlenir. Diffüz RPE anomalilerinin ve atrofinin görüldüğü olgularda bile, peripapiller alanda tipik olarak leke ve atrofinin bulunmaması dikkat çekicidir (Resim 22). Bu bulgu, fundus lekelerinin görünmez hale geldiği ileri evre olgularda bile hastalığın tanısını koymada yardımcıdır.

Mevcut çalışmalarda tüm Stargardt olgularının makülalarında artmış otoflöresans olduğu bildirilmiş olmasına karşın, Lois ve arkadaşlarının bildirdiği geniş Stargardt serisinde makülada normal otoflöresans sinyali olan olgular bildirilmiştir.^[50] Bu durum RPE'nin normal değerlere olan artmış duyarlılığı ya da RPE ve fotoreseptörlerin henüz görsel olarak belirginleşmemiş atrofi şeklinde açıklanabilir. Normal otoflöresans sinyali belki de FFA'da karanlık koroid bulgusu olmayan olguları açıklamaktadır. Bu bilgiler FOF'un kantitatif analizinin önemini vurgulamıştır.

Takiplerde aynı alandan yapılan ölçümler ile hastalık progresyonu izlenebilmektedir. Anormal rod ve kon cevabının olduğu Stargardt olgularında damar arkadları dışındaki koryoretinal atrofi alanlarına işaret eden yama şeklinde azalmış otoflöresans ile birlikte maküler alanda azalmış FOF sinyali görülebilir. Bu olgularda görme prognozu daha kötü olabilmektedir.^[50] Yine aynı çalışmada otoflöresans sinyali ve PERG ile saptanan maküla fonksiyonu arasında korelasyon bulunmamıştır.



Resim 23 : Stargardt'lı olguda fleckler ve atrofinin periferik uzanımı

Geniş açılı FOF görüntüleme ile Stargardt'lı olguların lezyonlarının periferik uzanımı tespit edilebilmektedir (Resim 23)

Patern Distrofiler

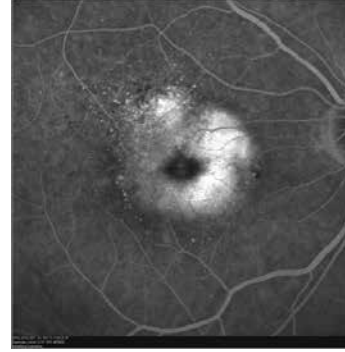
Patern distrofiler (PD), sıklıkla makülada yerleşen sarı renkli depozitler ve pigment birikimleri ile karakterize fenotipik ve genotipik olarak oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Çoğunda periferin /RDS geninde mutasyon saptanmaktadır.^[53,54] Hastalık paternine göre Gass tarafından 5 gruba ayrılmıştır; Adult vitelliform maküler distrofi (AVD), stargardt-fundus flavimakülatus benzeri multifokal PD, kelebek şekilli PD, retiküler distrofi, fundus pulverulentus. Zaman içinde farklı paternlere geçişler görülebilir.

Genellikle orta yaşlarda ortaya çıkar. Görme uzun yıllar stabil kalabilir fakat ilerleyen yaş grubunda santralde gelişen atrofi nedeni ile ciddi görme kaybı oluşabilir. EOG subnormal sap-

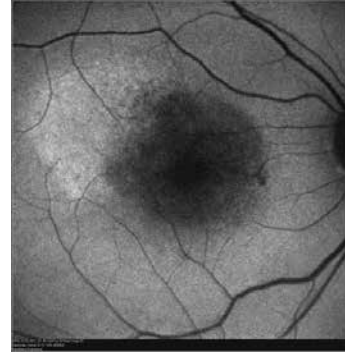
tanırken; ERG, renkli görme ve karanlık adaptasyon değerleri normal sınırlardadır.

Adult Vitelliform Distrofi

Patern distrofilerin en sık görülen formudur. Genetik heterojenite gösteren polimorfik bir hastalıktır. Yapılan genetik



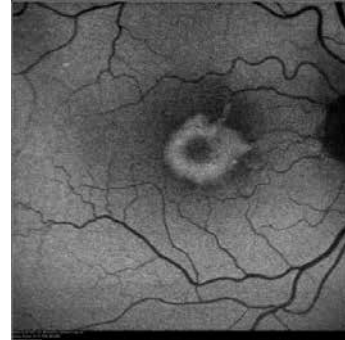
Resim 24a : Flöresein anjiyografide klasik KNV'ye bağlı hiperflöresans



Resim 24b : Aynı olguda FOF görüntüleme hipootoflöresans



Resim 25a : Flöresein anjiyografide vitelliform lezyonda hiperflöresans



Resim 25b : Aynı olguda FOF görüntüleme hipootoflöresans

analizlerde sıklıkla RDS geninde yada bestrophin geninde mutasyon saptanmıştır.^[55] Adult vitelliform distrofide histopatolojik olarak RPE'de düzensizlik ve hiperplazi, subretinal eks-traselüler birikimler yada lipofusin birikimi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^[56] Lezyonlar genellikle bilateral, sarı renkli, bir disk çapından küçük, merkezinde pigmentasyon olan veya olmayan subfoveal birikimler şeklinde kendini gösterir. Flöresein anjiyografideki benzer görünümünü nedeniyle klasik koroid neovaskularizasyonundan ayırımı FOF ile mümkündür. Klasik KNV'de FOF görüntülemede hipootoflöresans izlenirken AVD'de santraldeki birikimlere karşılık gelen alan hiperotoflöresandır. (Resim 24a,b, 25a,b). Bazı olgularda lezyonlar Best vitelliform distrofisi'ndeki evrelere benzer şekilde değişim gösterebilir. Takiplerde skar gelişimi ve görmede düşme olabilir. Parodi ve ark.nın yaptığı bir çalışmada fokal birikime göre yamalı otoflöresans gösteren olgular daha düşük görme keskinliği ve retinal sensitivite ile ilişkili bulunmuştur.^[57]

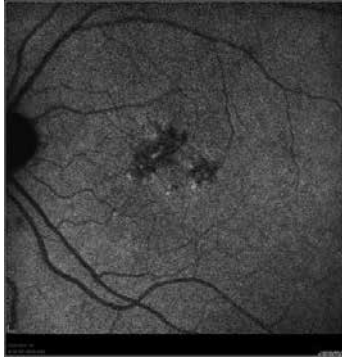
Near-infrared otoflöresans görüntüleme de bu olguların tanısında oldukça duyarlıdır. Kısa dalga boyu otoflöresansda izlenemeyen lezyonların bir kısmı near-infrared FOF'da görülebilir (Resim 26a,b). Parodi ve ark.nın adult vitelliform distrofili olgularda yaptığı bir çalışmada near-infrared FOF'un lezyonu tanımlamada sensitivitesi %100 iken, kısa dalga boyu FOF'un %86 olarak bulunmuştur.^[57]

Kelebek Şekilli PD

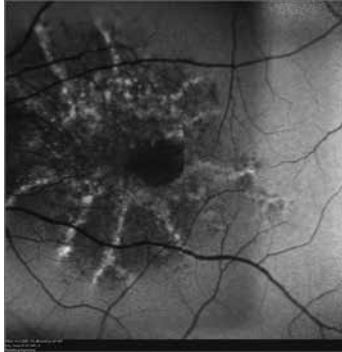
Kelebek şekilli patern distrofide depigmentasyon zonu ile çevrilmiş benekli pigment paterni mevcuttur. Genotipik olarak heterojen bir hastalık grubudur fakat literatürde periferin/RDS mutasyonu olan bir olguda histopatolojik muayenede RPE'de



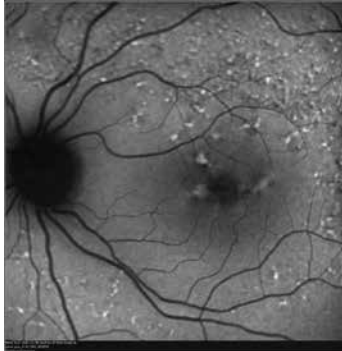
Resim 26a : AVD'li olguda normal FOF görünümü



Resim 26b : Near IR otoflöresansta hipotofoflöresans



Resim 27 : Kelebek şekilli PD'de hiperotoflörans çizgilenmeler



Resim 28 : Multifokal PD'de hiperotoflörans benekler ve santralde hiperotoflörans çizgiler

artmış lipofusin saptanmıştır.^[58] Görme keskinliği normal yada hafif azalmıştır. Fakat ilerleyen dönemlerde atrofilerin belirginleşmesi ile görme keskinliği azalabilir. Görsel olarak kelebek şeklini andıran lezyonun FFA görüntülerinde pigmentli çizgiler hipoflörans izlenirken, buna karşılık gelen FOF görüntülemeye hiperotoflörans izlenmektedir (Resim 27). Yine çizgilerin etrafındaki depigmentasyon alanı FFA'da parlak flöresans verirken, FOF görüntüsünde azalmış otoflöresans görülmektedir.

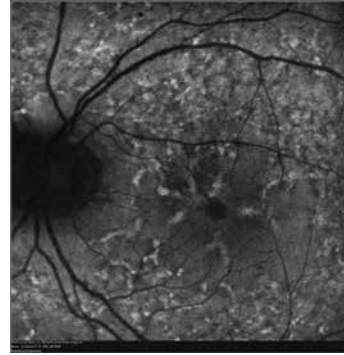
Stargardt / Fundus Flavimakülatosa

Benzeyen Multifokal PD

Multifokal PD, sıklıkla peripherin/RDS mutasyonu sonucu gelişir ve fenotipik olarak Stargardt/Fundus flavimakülatosa oldukça benzerlik göstermektedir. FOF görüntülemeye, arkad çevresinde ve makülada, etrafında azalmış otoflöresans olan hiperotoflörans benekler izlenmektedir (Resim 28). Hastalığın başlarında halka merkezinde artmış otoflöresans izlenirken ilerleyen dönemlerde atrofiye bağlı hipotofoflöresans izlenmektedir. Bu olgularda Stargardt'dan farklı olarak peripapiller alanda da tutulum izlenir. Multifokal PD'de genellikle peripherin/RDS mutasyonu mevcuttur fakat genetik analizin yapılamadığı olgularda ayırıcı tanıda; hastalığın otozomal dominant geçiş göstermesi, göreceli olarak geç yaşta başlaması, görme düzeyinin iyi olması, FOF'ta peripapiller korunmuş alanın ve FFA'da karanlık koroid bulgusunun olmayışı yol gösterici olabilir.^[59]

Retiküler Distrofi

Retiküler distrofi, patern distrofi grubunun balık ağı şeklinde pigmentasyonla karakterize tipidir. Olgularda görme keskinliği, ERG, EOG, renk görme ve periferik görme alanı normal olabilir.



Resim 29 : Fundus pulverentulus'ta granüler otoflöresans, hiperotoflörans çizgilenmeler



Resim 30 : Retinitis pigmentozada hiperotoflörans halka, santralde KMÖ'ye bağlı hiperotoflörans

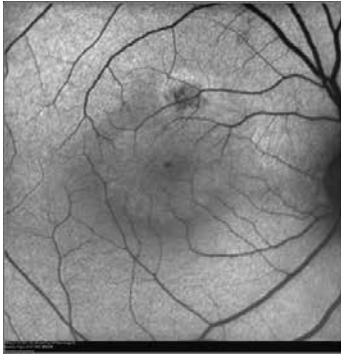
Hiperotoflörans halka dışında kalan alan oftalmoskopik olarak normal gözükse dahi non-fonksiyoneldir. Retinitis pigmentozalı hastaların takiplerinde FOF görüntüleme kullanarak bu halkanın boyutunun ölçümü ile korunan retinal alan ve görme prognozu hakkında bilgi sahibi olunabilir. Robson ve ark. nın yaptığı bir çalışmada halkanın yarıçapı ile PERG'nin P50 komponentinde pozitif korelasyon saptanmıştır.^[63] Yine hiperotoflörans halkanın dışında otoflöresans sinyali alınamayan olgularda halka boyutundan bağımsız olarak prognozu daha kötü olduğu izlenmiştir. İzlem süresinde halka içindeki normal FOF alanının kaybı ve halkanın dalması da olumsuz görsel prognoz ile birlikte. Optik koherens tomografide, halka içindeki alanda IS/OS bandı ve ELM normal izlenirken, halka dışında retinal duyarlılıkta azalma ve IS/OS bandında kayıp saptanmıştır.^[61] Son zamanlarda yapılan FOF çalışmalarında, farklı alt tiplerde (santralden otoflöresans alınamayan ve halkanın olmadığı olgularda) öncelikli olarak RPE'nin tutulduğuna dair yorumlar da yapılmaktadır.^[60] Gözler arasında hiperflörans halkaların simetrisi dikkat çekicidir.

Retinitis pigmentozalı olgularda geniş aç FOF, kalan retinal fonksiyonların

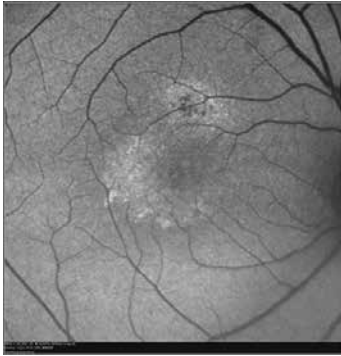
değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.^[64] Periferde anormal FOF oluşumunu takiben retinal fonksiyon kaybı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle periferik FOF görüntüleme hastalık



Resim 31 : Kon distrofi olguda santralde hipootofloresans, etrafında hiperotofloresan halka



Resim 32 : Akut SSKR'de subretinal sıvı alanında hafif ve sızıntı odağında belirgin hipootofloresans



Resim 33 : Uzun süreli subretinal sıvı mevcudiyetinde hiperotofloresan sinyallerin oluşumu



Resim 34 : Kronik SSKR'de sıvı izlerinin olduğu bölgede gelişen RPE atrofi alanının da hipootofloresans

seyrinin takibinde yararlı bir yöntemdir.

Kon Distrofisi

Kon ve kon-rod distrofisi; görmede ilerleyici kayıp, diskromatopsi ve fotofobi semptomlarına santral skotom ve periferik alan patolojilerinin de eşlik ettiği oldukça heterojen karakterli bir retina distrofisidir. Oftalmoskopik bulgular genellikle makülaya sınırlıdır. Elektrofizyolojik testlerde skotopik ERG yanıtında hafif etkilenme ile birlikte fotopik tam alan ERG cevabında tipik olarak uzama ve amplitüd düşüklüğü saptanır. Kon distrofi olgularının FOF görüntüleri her zaman tipik bulgu vermeyebilir. Maküla'da hedef tahtası makulopati, yada diffüz hipootofloresans izlenebilirken, bazı olgularda non-spesifik foveal hiperotofloresans görülür^[65]. Hedef tahtası makulopatisinde RPE atrofi alanı ile uyumlu olacak şekilde santralde benekli azalmış otofloresans, etrafında ise artmış hiperotofloresan band izlenmektedir. Daha ileri evrede santral alanda atrofi nedeni ile diffüz bir hipootofloresan alan izlenmektedir. Hiperotofloresan halka bu evrede de atrofi alanının etrafında görülebilmektedir (Resim 31). Özellikle retinitis pigmentozalı olgularda bu halkanın daralması geride kalan sağlıklı alanın azalması anlamı taşıırken, RPGR ve RIMS1 mutasyonu olan kon-rod distrofi olgularda halkanın genişlemesi ile maküler fotoreseptör disfonksiyonunun sınırının da genişlediği gösterilmiştir.^[66] Yine rod-kon distrofisinin tersine özellikle ileri yaş kon distrofilerinde parafoveal artmış otofloresan halka, korunmuş alanı değil atrofi alanını da çevreleyebilmektedir. Elektrofizyoloji ile FOF bulgularının karşılaştı-

tırıldığı bir çalışmada süpernormal rod cevabının olduğu kon distrofi olgularının öküzgözü makulopati, santral atrofi yada artmış foveal otofloresans gibi geniş otofloresan anormallikleri gösterdiği saptanmıştır.^[67] Bu nedenle olguların ayırımında elektrofizyolojik testler halen önemli yer tutmaktadır.

Kon ve kon-rod distrofilerinde periferik FOF değişiklikleri de görülebilmektedir. Bu bulguların görme alanı ve ERG bulguları ile korelasyon gösterdiği ve görme fonksiyonlarının ön görülmesinde yararlı olduğu bildirilmektedir.^[64]

SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ

Santral seröz koryoretinopati (SSKR), RPE düzeyindeki sıvı noktalarından gelişen seröz retina dekolmanı ile karakterizedir. Küçük RPE dekolmanları da eşlik edebilir. Hastalığın erken döneminde maküla dekolmanına karşın görme keskinliği iyi olabilir, Seröz dekolman foveayı etkilediğinde olgularda görme bulanıklığı, mikropsi, metamorfopsi belirginleşir. Uzun süreli görme prognozu iyidir, herhangi bir tedavi uygulanmadan düzelir. Olguların %20-30'unda bir veya daha fazla sayıda nöks gelişir. Kronik dönemde retina ve RPE'de atrofik ve dejeneratif değişiklikler oluşur ve görme düşer.^[68]

Santral seröz koryoretinopatide FOF bulguları, RPE tutulumu ile ilişkili olup hastalığın evresine göre değişiklik gösterir. Akut SSKR'li olgularda, FA'da fokal sızıntıya karşılık gelen noktada hipootofloresans izlenir.^[69,70] Ayrıca subretinal sıvının olduğu alanda da otofloresans sinyalinin blokajına bağlı hipootofloresans mevcuttur (Resim 32). İlerleyen dönemde dekolman alanında diffüz veya birbirinden ayrı granüller şeklinde otofloresan sinyaller oluşur (Resim 33). RPE'nin yüksek metabolik aktivitesi sonucu subretinal alandaki birikimlerin ve dökülmüş fotoreseptör dış segmentlerinin yüksek oranda fagositozuna bağlıdır. Seröz sıvıda floroforların birikmesi de artmış otofloresansa sebep olmaktadır.^[69,70] Biriken materyal bazı olgularda maküla'da sarı beneklerin görülmesine neden olur. OKT'de artmış otofloresans alanlarında dış retinal yüzeyde biriken materyale bağlı yüksek yansıtıcılık izlenir.

Kronik SSKR'li olgularda atrofi alanlarında hipootofloresans gelişir. Tipik bulgu retinanın alt yarısında sıvı izleridir (Resim 34). Fokal sızıntı odağındaki hipootofloresans genişler. Kronik SSKR'de hipootofloresans, azalmış metabolik aktivite, özellikle de kronik nörosensör dekolman alanında fotoreseptörlerin kaybına bağlıdır.

Akut SSKR'de tanı slit-lamp biomikroskopi ve flöresean anjiyografi ile konulurken kronik-tekrarlayan SSKR'de tartışmalıdır. Bu olgularda FA'da belli belirsiz, multifokal sızıntılar nedeniyle diğer patolojik durumlarla ayırıcı tanı zorken FOF'ta artmış otofloresans ve RPE atrofi bulguları ile tanı mümkündür. Tedavi sonrası takipte de FOF görüntüleme yararlıdır ve OKT ile uyumlu bulgular elde edilir.

KAYNAKLAR

1. von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. Br J Ophthalmol 1995;79:407-412.
2. Radu RA, Han Y, Bui TV, et al. Reductions in serum vitamin A arrest accumulation of toxic retinal fluorophores: a potential therapy for treatment of lipofuscin-based retinal diseases. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:4393-4401.
3. Lorenz B, Wabbel B, Wegscheider E, Hamel CP, Drexler W, Preising MN.

Lack of fundus autofluorescence to 488 nanometers from childhood on in patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with mutations in RPE65. *Ophthalmology* 2004;111:1585-1594.

4. Katz ML, Drea CM, Eldred GE, Hess HH, Robison WG. Influence of early photoreceptor degeneration on lipofuscin in the retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res* 1986; 43:561-573.

5. 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.

6. Sparrow JR, Cai B, Jang YP, Zhou J, Nakanishi K. A2E, a fluorophore of RPE lipofuscin, can destabilize membrane. *Adv Exp Med Biol* 2006;572:63-8.

7. Eldred GE, Katz ML. Fluorophores of the human retinal pigment epithelium: separation and spectral characterization. *Exp Eye Res* 1988;47:71-86.

8. Kitagawa K, Nishida S, Ogura Y. In vivo quantitation of autofluorescence in human retinal pigment epithelium. *Ophthalmologica* 1989;199:116-121.

9. 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;36:718-729.

10. Wabbel 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. Bressler NM, Bressler SB. Preventative Ophthalmology. Age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1995;102:1206-1211.

12. International ARM Epidemiology Study Group. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39:365-374.

13. 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):341-349.

14. von Ruckmann A, Fitzke FW, Bird AC. Fundus autofluorescence in age-related

macular disease imaged with a laser scanning ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(2):478-486.

15. von Ruckmann A, Fitzke FW, Bird AC. Distribution of pigment epithelium autofluorescence in retinal disease state recorded in vivo and its change over time. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237(1):1-9.

16. Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, et al. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3309-3314.

17. von Rückman A, Fitzke FW, Bird AC. Autofluorescence imaging of the normal fundus. In: Marmor MF, Wolfensberger TJ, eds. *The Retinal Pigment Epithelium*. Oxford: Oxford University Press. 1998;224-234.

18. 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):341-349.

19. Smith RT, Chan JK, Busuioic M, et al. Autofluorescence characteristics of early, atrophic, and high-risk fellow eyes in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(12):5495-504-579

20. Solbach U, Keilhauer C, Knabben H, Wolf S. Imaging of retinal autofluorescence in patients with age-related macular degeneration. *Retina*. 1997;17(5):385-389.

21. Spaide RF. Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2003;110(2):392-399.

22. von Ruckmann A, Schmidt KG, Fitzke FW, et al. [Fundus autofluorescence in patients with hereditary macular dystrophies, malattia leventinese, familial dominant and aged-related drusen]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1998;213(2):81-86.

23. 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.

24. Batioğlu F, Özmert E, Gesoğlu P, Demirel S. Changes in fundus autofluorescence patterns patients with non-exudative age-related macular degeneration: two-years follow-up (değerlendirilmedi).

25. Schatz H, Mc Donald HR. Atrophic macular degeneration. Rate of spread of geographic atrophy and visual loss. *Ophthalmology* 1989;96:1541-1551.

26. Bindewald A, Schmitz-Valckenberg S, Jorzik JJ, et al. Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(7):874-878.

27. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, et al. Progression of ge-

ographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:463-472.

28. Vujosevic S, Vlacic V, Bird AC, et al. Combined grading for choroidal neovascularisation: color, fluorescein angiography and autofluorescence images. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1453-1460.

29. Mc Bain VA, Townend J, Lois N. Fundus autofluorescence in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007;91:491-496.

30. Hashimoto T, Harada T. Confocal scanning laser microscopic findings of excised choroidal neovascular membranes of age-related macular degeneration and their comparison with the clinical features. *Jpn J Ophthalmol*. 1999;43(5):375-385.

31. Vlacic V, Vujosevic S, Dandekar SS, Bunce C, Peto T, Bird AC. Autofluorescence imaging in age-related macular degeneration complicated by choroidal neovascularization: a prospective study. *Ophthalmology* 2008;115(2):342-346.

32. Framme C, Bunse A, Sofroni R, et al. Fundus autofluorescence before and after photodynamic therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006 Sep-Oct;37(5):406-14.

33. Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M, et al. Foveal autofluorescence as a prognostic factor for anti-VEGF therapy in exudative AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Sep;246(9):1229-34.

34. Karadimas P, Bouzas EA. Fundus autofluorescence imaging in serous and drusenoid pigment epithelial detachments associated with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2005;140(6):1163-1165.

35. von Ruckmann A, Schmidt KG, Fitzke FW, et al. [Dynamics of accumulation and degradation of lipofuscin in retinal pigment epithelium in senile macular degeneration]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1998;213(1):32-37.

36. Tan CS, Heussen F, Sadda SR. Peripheral Autofluorescence and Clinical Findings in Neovascular and Non-neovascular Age Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:1271-1277.

37. Bakall B, Radu RA, Stanton JB, et al. Enhanced accumulation of A2E in individuals homozygous or heterozygous for mutations in BEST1 (VMD2). *Exp Eye Res* 2007;85:34-43.

38. Zhuk SA, Edwards AO. Peripherin/RDS and VMD2 mutations in macular dystrophies with adult-onset vitelliform lesion. *Mol Vis* 2006;12:811-5.

39. Sodi A, Bini A, Passerini I, Forconi S, Menchini U, Torricelli F. Different patterns of fundus autofluorescence related to ABCA4 gene mutations in Stargardt disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010;41(1):48-53.

40. Eagle RC Jr, Lucier AC, Bernardino VB Jr, Yanoff M. Retinal pigment epithelial abnormalities in fundus flavimaculatus: a light and electron microscopic study. *Ophthalmology*. 1980;87(12):1189-200.

41. Lopez PF, Maumenee IH, de la Cruz Z, Green WR. Autosomal-dominant fundus flavimaculatus. Clinicopathologic correlation. *Ophthalmology* 1990;97:798-809.

42. Frangieh GT, Green WR, Fine SL. A histopathologic study of Best's macular dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:1115-1121.

43. Vine AK, Schatz H. Adult-onset foveomacular pigment epithelial dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1980;89:680-691.

44. Marmorstein AD, Marmorstein LY, Rayborn M, Wang X, Hollyfield JG, Petrukhin K. Bestrophin, the product of the Best vitelliform macular dystrophy gene (VMD2), localizes to the basolateral plasma membrane of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:12758-63.

45. Wabbel B, Preising MN, Kretschmann U, Demmler A, Lorenz B. Genotype-phenotype correlation and longitudinal course in ten families with Best vitelliform macular dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(11):1453-66.

46. Spaide RF, Noble K, Morgan A, Freund KB. Vitelliform macular dystrophy. *Ophthalmology* 2006;113:1392-400.

47. Steinmetz RL, Garner A, Maguire JJ, Bird AC. Histopathology of incipient fundus flavimaculatus. *Ophthalmology* 1991; 98: 953-956.

48. Wabbel B, Demmler A, Paunescu K, Wegscheider E, Preising MN, Lorenz B. Fundus autofluorescence in children and teenagers with hereditary retinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(1):36-45.

49. Lois N, Holder GE, Bunce C, Fitzke FW, Bird AC. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol* 2001;119:359-369.

50. Lois N, Halfyard AS, Bird AC, Holder GE, Fitzke FW. Fundus autofluorescence in Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Am J Ophthalmol* 2004;138(1):55-63.

51. Sodi A, Bini A, Passerini I, Forconi S, Menchini U, Torricelli F. Different patterns of fundus autofluorescence related to ABCA4 gene mutations in Stargardt disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41(1):48-53.
52. Gerth C, Andrassi-Darida M, Bock M, Preising MN, Weber BH, Lorenz B. Phenotypes of 16 Stargardt macular dystrophy/fundus flavimaculatus patients with known ABCA4 mutations and evaluation of genotype-phenotype correlation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:628-638.
53. Francis PJ, Schultz DW, Gregory AM, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity in pattern dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(9):1115-9.
54. Boon CJ, van Schooneveld MJ, den Hollander AI, et al. Mutations in the peripherin/RDS gene are an important cause of multifocal pattern dystrophy simulating STGD1/fundus flavimaculatus. *Br J Ophthalmol* 2007;91(11):1504-11.
55. Allikmets R, Seddon J, Bernstein PS, et al. Evaluation of the Best disease gene in patients with age-related macular degeneration and other maculopathies. *Hum Genet* 1999;104:449-453.
56. Dubovy SR, Hairston RJ, Schatz H, Schachat AP, Bressler NM, Finkelshtein D. Adult-onset foveomacular pigment epithelial dystrophy: Clinicopathologic correlation of three cases. *Retina* 2000;20:638-649.
57. Parodi MB, Iacono P, Pedio M, et al. Autofluorescence in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Retina*. 2008; 28(6): 801-7.
58. Zhang K, Garibaldi DC, Li Y, Gren WR, Zack DJ. Butterfly-shaped pattern dystrophy: A genetic, clinical, and histopathological report. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 485-490.
59. Boon CJ, van Schooneveld MJ, den Hollander AI, et al. Mutations in the peripherin /RDS gene are an important cause multifocal pattern dystrophy simulating STGD1/fundus flavimaculatus. *Br J Ophthalmol*. 2007 Nov;91(11):1504-11.
60. 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- 694.

61. Wakabayashi T, Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M. Correlation of fundus autofluorescence with photoreceptor morphology and functional changes in eyes with retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol* 2010;88(5):177- 183.
62. Lima LH, Cella W, Greenstein VC, et al. Structural assessment of hyperautofluorescent ring in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 2009;29(7):1025-1031.
63. Robson AG, Michaelides M, Saihan Z, et al. Functional characteristics of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence; a review and update. *Doc Ophthalmol*. 2008;116(2):79-89.
64. Oishi M, Oishi A, Ogino K, Makiyama Y, Gotoh N, Kurimoto M, et al. Wide-field fundus autofluorescence abnormalities and visual function in patients with cone and cone-rod dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(6): 3572-7.
65. Wang NK, Chou CL, Lima LH, et al. Fundus autofluorescence in cone dystrophy. *Doc Ophthalmol*. 2009;119(2):141-4.
66. Robson AG, Michaelides M, Luong VA, et al. Functional correlates of fundus autofluorescence abnormalities in patients with RPGR or RIMS1 mutations causing cone or cone rod dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2008;92:95-102.
67. Michaelides M, Holder GE, Webster AR, et al. A detailed phenotypic study of cone dystrophy with supernormal rod ERG. *Br J Ophthalmol* 2004;89:332-339.
68. Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996 103:2070-2079.
69. Spaide RF, Klancnik JM Jr. Fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2005;112:825-833.
70. 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.



Prof. Dr. Figen ŞERMET

Prof. Dr. Figen ŞERMET Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1992 yılında göz ihtisasını tamamlamış, 1994 yılında Retina Biriminde çalışmaya başlamıştır. 1996'da yardımcı doçent, 1999'da doçent, 2006'da profesör unvanlarını almıştır. 2009'da Columbia Üniversitesi Edward Harkness Göz Kliniği'nde Dr. Stanley Chang'ın yanında misafir öğretim üyesi olarak bulunmuştur. Medikal Network Oftalmoloji Dergisi editörler kurulu üyesi, AÜTF Behçet Hastalığı Multidisipliner Çalışma Grubu yönetim kurulu üyesidir. Başlıca ilgi alanları: Tıbbi/Cerrahi Retina-vitreus hastalıkları, prematür retinopatisi, görüntüleme yöntemleri ve uvea hastalıklarıdır. Anti-VEGF ilaçların göz içi uygulamalarına yönelik uluslararası çok merkezli çalışmalarda sorumlu veya yardımcı araştırmacı olarak yer almaktadır. European School for Advanced Studies in Ophthalmology (ESASO)'da fakülte üyesi olup bu organizasyonda yapılan tıbbi-cerrahi retina modüllerinde eğitici olarak görev almaktadır. Ulusal ve uluslararası hakemli dergilerde basılmış 170 civarı yayını bulunmaktadır. Halen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde çalışmakta olup Aralık 2011 tarihinden bu yana Anabilim Dalı başkanlığını yürütmektedir.