

DERLEME REVIEW

İndosiyanin Yeşili Anjiyografi

Indocyanine Green Angiography

Filiz AFRASHİ *

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

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

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Filiz AFRASHİ / Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tel./Phone: +90 232 390 4418 Faks/Fax: +90 232 388 1469 E-posta/E-mail: afrashif@yahoo.com

ÖZET

İndosiyanin yeşili anjiyografi özellikle koroidal vasküler yapıların ve koroid kaynaklı patolojilerin özelliklerinin belirlenmesinde kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. Başta yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olmak üzere, santral seröz koryoretinopati, koroidin enflamatuvar hastalıkları ve koroid tümörleri gibi birçok hastalıkta klinik kullanımı bulunmaktadır. Bu derlemede indosiyanin yeşili anjiyografinin genel özellikleri ile birlikte sağlam gözlerde ve daha önce bahsedilen hastalıklarda sağladığı tipik görüntüleme bulguları sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anjiyografi, indosiyanin yeşili, koroidal hastalıklar, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu.

ABSTRACT

Indocyanine green angiography is an imaging technique used to determine the characteristics of choroidal vascular structures and choroidal pathologies. There are various clinical uses in diseases such as central serous chorioretinopathy, choroidal inflammatory diseases and choroidal tumors, especially in age-related macular degeneration. In this review, we present the general features and typical imaging findings provided by the Indocyanine green angiography in healthy eyes and the above mentioned diseases.

Key Words: Angiography, age-related macular degeneration, choroidal diseases, indocyanine green.

GİRİŞ

İntravenöz floresin anjiyografi (FA), yüksek derecedeki floresans ve retina pigment epitelinden minimal penetrasyonu özelliği ile retinal dolaşım hakkında ayrıntılı bilgiler vermektedir. Ancak koroid dolaşımının görüntülenmesi, retina pigment epitelini (RPE) de içeren fundus pigmentasyonu, seröz-anjinöz sıvı ve lipid eksudasyon gibi patolojik durumlar ve oküler ortam opasitelerine bağlı floresansın kötü geçişi ile engellenmektedir. Floresin %80 oranında proteine bağlanır, bağlanmamış protein koryokapillarisin fenestrasyonlarından hızlıca penetre olur ve alttaki koroidin detaylarını gizler. İndosiyanin yeşili (İSY) koroidin görüntülenmesinde floresine karşı çok sayıda avantaja sahiptir. İndosiyaninin fiziksel özellikleri, melanin pigment, ksantofil pigment, seröz-anjinöz sıvı ve lipid eksudaların varlığına rağmen görüntü sağlayabilmektedir. Özellikle indosiyanin yeşili anjiyografi (İSYA) için dizayn edilmiş, yüksek rezolüsyonlu dijital fundus kameraların ve konfokal taramalı lazer oftalmoskopların (SLO) kullanımı koroid vasküler lezyonlarına ilginin ve farkındalığın büyümesine yol açmış ve oftalmoloji alanında İSYA'nın hızlıca yayılmasını kolaylaştırmıştır.^[1]

İlk intravenöz İSYA, 1972 yılında Flower ve Hochheimer tarafından insan koroidini görüntülemek amacıyla yapılmıştır. İSY anyonik bir trikarbosiyanin boyasıdır. İSY, spektrumun infrarede (kızılötesi) yakın kısmında ışığı absorbe eder. Mak-

simum absorpsiyon 790 nm' dedir, maksimum emisyon ise yaklaşık 835 nm' de meydana gelir. Bu optik özellikler maküla pigmenti, melanin, kan ve pigmentten penetrasyonu olası kılar. İndosiyaninin yaklaşık %98'i proteinlere ve özellikle globülinlere bağlanır ve karaciğerden atılır. Hem yüksek molekül ağırlığına sahip olması hem de plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle koroid damarlarındaki fenestrasyonlardan çıkan boya miktarı azdır. Bu bağlanma ve optik özellikler indosiyanin yeşilini, koroid vasküler ağının görüntülenmesi için uygun bir boya haline getirir.^[1]

İSY güvenli ve iyi tolere edilen bir boyadır. Cilt altına sızması önemli lokal etkilere yol açmaz. Yan etki oranları da çok düşüktür. İyot allerjisi olanlara, anafilaksi riski nedeniyle, bu boya verilmemelidir. Karaciğer hastalığı olanlarda dikkat edilmelidir, yine böbrek hastalığı olanlarda ve özellikle diyalize giren hastalarda %9,3 gibi istenmeyen reaksiyonlar nedeniyle dikkatli olunmalıdır. İyot allerjisi olanlarda infrasiyanin yeşili olarak bilinen ve iyot içermeyen formun kullanılabileceği de belirtilmektedir.

İSYA için kullanılan çok sayıda cihaz bulunmaktadır. Bunlar 2 ana kategoriye ayrılabilir: Dijital fundus kameralar ve SLO'lar. Bu cihazlarla çekilen İSYA'lar farklı özellikler gösterir. Ayrıca bir saniyede elde edilen görüntü sayısı da farklıdır. SLO sistemleri ile bir saniyede 12 görüntü (imaj) elde edilirken, dijital fundus kameralarda ise saniyede bir görüntü alınmaktadır. İSY boyasının intravenöz enjeksiyonunda kullanılan cihaza

göre konsantrasyon ve hazırlık değişmektedir. Fundus kameralar için standart konsantrasyon 5 ml ile çözücü ile çözülmüş 25 mg'dır. Küçük pupillaya sahip veya pigmentli fundusu olanlarda bu miktar 50 mg'a kadar çıkabilir. SLO için standart doz 3 ml çözücü ile çözülmüş 25 mg'dır ve 1 ml solüsyon enjekte edilir. Kullanılan çözücü salin veya kombine floresein anjiyografi de çekilecekse %10-20-25 konsantrasyonda sodyum floresein solüsyonu olabilir. İntravenöz İSY enjeksiyonu hızlı olmalı ve arkasından 5 ml salin flaş (bolus) tarzında verilmelidir.^[1]

İNDOSİYANİN YEŞİLİ ANJİYOĞRAFİNİN YORUMLANMASI

- Normal Göz

İSYA'yi sağlıklı yorumlamak için önce normal kişilerdeki normal görüntüleri bilmek gerekir. İSYA dinamik bir muayene olduğundan karakteristik bulgular boya enjeksiyonundan sonra geçen zamana veya anjiyogramın fazına göre değişebilir. Bilindiği gibi FA arteriyel, arteriovenöz ve venöz fazları içerir. Benzer şekilde İSYA için retinal arterin henüz dolmadığı bir erken faz, hem arter hem venin dolduğu orta faz ve enjeksiyondan 10 dakika sonrasına denk gelen bir geç veya resirkülasyon fazı tanımlanabilir.

İSYA'de erken dolum fazı koroidin farklı tabakalarının dolumu ile uyumludur. İlk dolan koroidal damarlar daha derin Haller tabakasına aittir, takiben aradaki Sattler tabakası dolar. Koryokapillaris en son dolan tabakadır. Koroidal vortex venleri İSYA'nın geç fazında görüntülenir.^[2] Koroidal stafiloması olan ince skleralı gözlerde ekstrabulber damarlar da görüntülenebilir.^[3]

İSYA'da anormal alanlar FA'ye benzer şekilde hipofloresans ve hiperfloresans olarak isimlendirilir: Hipofloresans ve hiperfloresans. Hipofloresans, kan seröz sıvı, pigment veya eksuda gibi üzerindeki retinal patolojiler nedeniyle İSY'nin blokajına bağlı olabilir. Koroid kan akımının blokajına bağlı dolaşımdaki gecikmeden kaynaklanabilir. Ayrıca koroidal vasküler dokunun kaybı olan alanlar hipofloresans gösterebilir (akut multifokal plakoid pigment epitelyopati gibi).^[4,5]

Hiperfloresans alttaki dokunun zayıflamasına (RPE defekti veya vernik çatlakları gibi.), retinal veya koroidal damarlardan sızıntıya veya anormal damarlardan sızıntıya (koroid neovaskülarizasyonu, polipoid koroidal vaskülopati gibi) bağlı gelişebilir.^[4,5] Hiperfloresans dendiğinde, İSYA'nın orta ve geç fazlarındaki yoğun hiperfloresansı ifade eden 'sıcak nokta (hot spot)' ve 'plak' ifadeleri kullanılır. Büyüklüğe göre farklılık gösterirler. Sıcak nokta 1 disk çapından daha küçükken, daha yaygın görülen plak, 1 disk çapından daha büyük, daha şekilsiz ve sızıntısı daha az belirgindir. Her iki özelliği de barındıran kombine lezyonlar da olabilir.^[6]

İSYA'nın klinik uygulamalarına bakıldığında başlıca endikasyon yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD) hastalığıdır. Ancak optik koherens tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinin klinik uygulamaya girmesiyle bu kullanım endikasyonunda azalma görülmektedir. Polipoid koroidal vaskülopati (PCV), koroid hemanjiyomu, multipl gelip geçici beyaz nokta sendromu (MEWDS), Birdshot koryoretinitinde güncel yerini korumaktadır. Ayrıca santral seröz koryoretinopatide sızıntı noktalarının belirlenmesinde ve tedavinin buna göre uygulan-

masında önemli bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır.^[7]

- Eksudatif (Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı

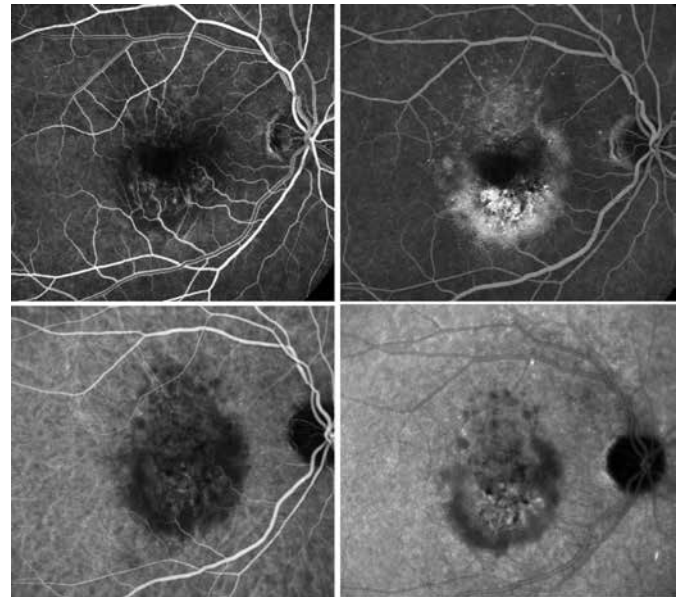
İSYA için en önemli klinik uygulama eksudatif (neovasküler) tip YBMD'de izlenen koroid neovaskülarizasyonlarıdır (KNV). İSYA sıklıkla FA da görülemeyen gizli bir KNV'yi ortaya çıkarabilir. İSY boyasının özelliği ve infrared ışık kan, PED ve eksudaların gerisindeki yapıların görüntülenmesine olanak verir. Bu özellik pigment epitel altındaki aralıktaki bulunan vasküler yapının gösterilmesine bağlı PED'lerin karakterizasyonu için İSYA'yi vazgeçilmez kılar.

İSYA subretinal ve koroidal 'retinal anjiyomatöz proliferasyon' (RAP) lezyonlarının karakterizasyonunda da önemlidir. İSYA, gizli ve minimal klasik KNV lezyonlarının RAP lezyonlarından ayırt edilmesi için gerekli kontrastı sağlar. Bu lezyonlardan şüphelenildiğinde İSYA tetkiki düşünülmelidir.^[7]

Eksudatif YBMD, KNV'nin yerleşimine göre sınıflandırılmaktadır. Tip 1 KNV RPE altında yerleşim gösterirken, tip 2 KNV RPE'den geçerek retina altında yer alır. Tip 3 KNV ise farklı bir intraretinal komponente sahip olan KNV'dir. Tip 1 KNV 'Maküler Fotokoagülasyon Çalışma' verilerinde FA ile yapılan değerlendirmelere göre gizli KNV'ye, tip 2 KNV ise klasik KNV'ye uymaktadır.^[1]

Eksudatif YBMD'nin büyük çoğunluğunu oluşturan gizli KNV'leri ortaya çıkarmak için İSYA çok önemli bir yere sahip olmakla beraber 1995-2000 yılları arasında kullanımı azalmıştır. Bunda olasılıkla uygulanan anti-VEGF tedavileri için KNV tipinin belirlenmesinin önemi vardır.

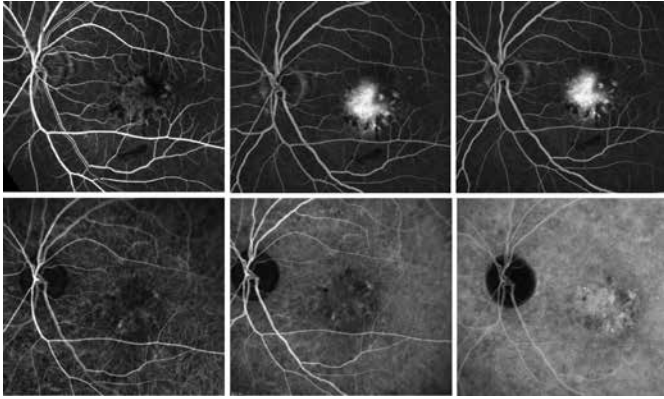
Tip 1 KNV: Maküler Fotokoagülasyon Çalışma' verilerine göre gizli KNV fibrovasküler PED veya geç dönemde kaynağı belirsiz sızıntı olarak karakterizedir. Fibrovasküler PED prevalansı tüm gizli KNV'ler içinde %22-50 arasında değişmektedir. İSYA genellikle PED'in kenarı boyunca yerleşmiş neovasküler ağı gösterir. Ayrıca yüksek hızlı konfokal İSYA ile koroid neovaskülarizasyonu olan gözlerde besleyici damarı da görüntülemek ve sonrasında bu damara lazer uygulamak da müm-



Resim 1. Üstte erken ve geç dönem FA'de fibrovasküler PED'e ait sızıntı, altta erken ve geç dönem İSYA'de CNV'ye ait plak görünümü mevcuttur.

kündür. Geç dönemde kaynağı belirsiz sızıntı gösteren olgular ise gizli KNV'lerin %36-78'inde görülür ve İSYA, RAP'tan gizli KNV'nin ayırt edilmesini sağlar. Geç dönemde kaynağı belirsiz sızıntı gösteren olguların dörtte birinin RAP olduğu göz önüne alınırsa bu olguların erken saptanmasında İSYA'nın önemi daha da anlaşılmaktadır. Özetle İSYA gizli KNV alt tiplerinin daha iyi anlaşılmasını sağlar (Resim 1).^[1]

Tip 2 KNV: Klasik KNV'de İSYA retina ve koroid dolaşımının ayırt edilmesini sağlayarak, neovasküler ağın ince detaylarının görüntülenmesine olanak verir. KNV'yi besleyen besleyici damarlar saptanabilir. Erken fazda İSYA infrared görüntülemeye beyaz halkaya uyan koyu bir aralık gösterir, 15 dakikadan sonra daha belirgin olan hiposiyanesan kenarla çevrili ayrı bir neovasküler ağ gözlenir (Resim 2).^[1]



Resim 2. Üstte erken orta ve geç dönem FA'de tip 2 KNV'ye ait sızıntı, altta erken orta ve geç dönem İSYA'da neovasküler ağ izlenmektedir.

Tip 3 KNV: RAP lezyonlarının öneminin anlaşılmasıyla birlikte bu durumun erken tanısında rol oynayacak İSYA'nın önemi artmıştır. FA genellikle gizli KNV'yi fibrovasküler PED veya geç dönemde kaynağı belirsiz sızıntı olarak tanımlar ve retina içindeki anjiyomatöz uzantıyı gösterecek ve belirleyecek karakteristik özelliğe sahip değildir. İSYA ise lezyonun vasküler yapısını net bir şekilde ortaya belirleyebilir. PED ile birlikte olduğunda RAP genellikle PED'in kenarında değil içindedir.^[1]

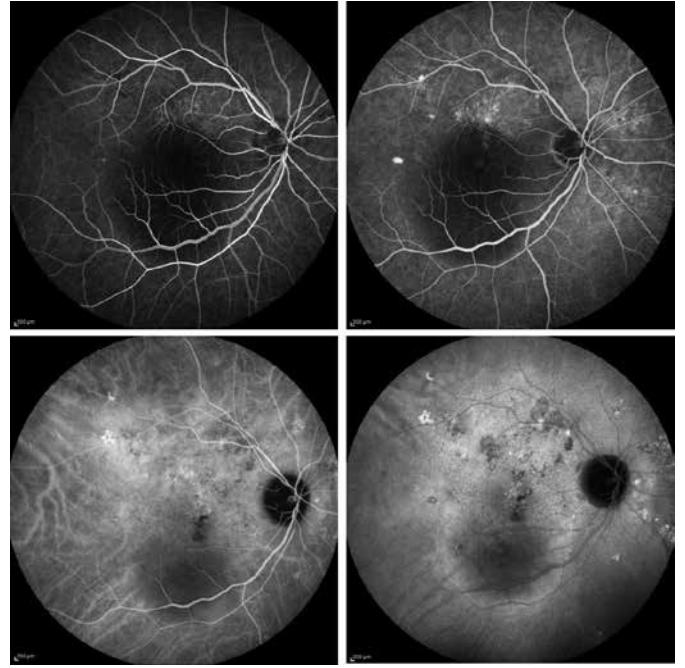
-Polipoidal Koroidal Vaskülopati

PCV klinik olarak kırmızımsı-turuncu, yuvarlak, polip benzeri yapılar olarak görülen, iç koroidal vasküler ağ damarlarının genişlemiş uçlarıyla karakterize primer koroidal dolaşım anomalisidir. İlk olarak peripapiller alanda tanımlanmıştır ancak makülayı veya ektramaküler alanı da etkileyebilir.

Hastalık genellikle koroidal vasküler anomalilerden sızıntı ve kanamaya ikincil çok sayıda, tekrarlayan seröz-anjinöz pigment epitel ve nörosensoryel retina dekolmanlarıyla birlikte. İSYA yüksek sensitivite ve spesifiteyle PCV anomalilerini saptamak ve karakterize etmek için kullanılmıştır.^[1]

Erken fazda koroid damarları içinde ayrı bir damar yapısı (network) görülür. Jukstapapiller lezyonu olan hastalarda vasküler kanallar radyal, ark şeklinde bir patern izleyebilirler. Makülaya sınırlı PCV'lerde vasküler network (vasküler ağ) sıklıkla maküladan çıkar ve oval bir patern izler. PCV networkünün büyük koroid damarları retina damarlarından önce dolmaya başlar ancak bu doluş daha yavaştır.

Networkün saptanmasından kısa süre sonra küçük hiperfloresan polipler görünür hale gelir. Bu yapılar etrafında giderek hiperfloresan olan, hipofloresan halo içeren yavaş sızıntı gösteren

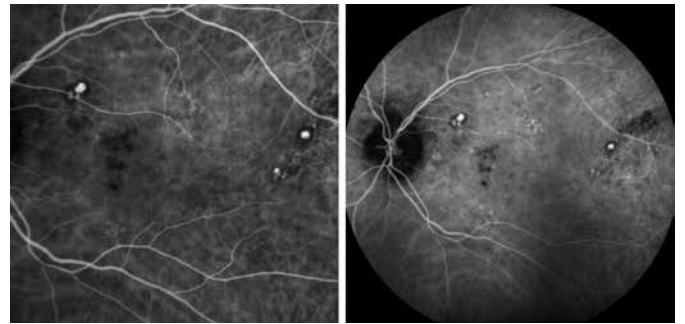


Resim 3. PCV'li bir olguda İSYA erken ve geç döneminde poliplere ait dolum ve temporaldeki poliplerin kenarında vasküler ağ izlenmektedir.

ren lezyonlardır. Anjiyogramın geç fazında bu polip lezyonlarından boya uniform şekilde kaybolur (Resim 3).^[8,9]

- Santral Seröz Koryoretinopati (SSKR)

SSKR; İSYA'de orta ve geç fazlarda izlenen multifokal koroidal hiperpermeabilite ile karakterizedir. Bu alanlar aktif RPE sızıntı alanlarını çevreler ama etkilenmemiş alanlarda da ve diğer gözde de bulunabilir. Koroidal hiperpermeabilite zonları kronik SSKR olgularında kalıcı olma eğilimindedir ve daha ileri yaş grubunda gizli KNV'den şüphelenilen olgularda bu önemlidir.^[10] Koroidal hiperpermeabilite alanlarının lokalizasyonunun belirlenmesi fotodinamik tedavi uygulanacak hastalarda da önem taşır (Resim 4).^[11]



Resim 4. Kronik SSKR'de üstte FA'de geç dönemdeki sızıntı odakları, altta İSYA'da multifokal koroidal hiperpermeabilite izlenmektedir.

SSKR'de İSYA'da izlenen diğer bulgular; multipl seröz gizli PED'ler, punktat hiperfloresan spotlar, koroidal arter ve koryokapillariste gecikmiş dolum ve venöz konjesyondur. İSYA, SSKR'nin PCV'den ayırt edilmesinde de yararlıdır (12). Ayrıca SSKR olgularında İSYA ile belirlenen koroid damar dansitesinin anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmekte ve hastalığın tanı ve tedavisinde yeni bilgiler sağladığı da ifade edilmektedir.^[13]

- Koroidopatiler

Dejeneratif miyopide izlenen cila-vernik çatlakları, angiod

streaks ve diğer patolojik Bruch membranının bozulduğu durumlar İSYA ile rahatlıkla görüntülenebilir. Multipl gelip geçici beyaz nokta sendromu (MEWDS) İSYA'de fundusta izlenenden daha fazla sayıda hipofloresan lezyonla karakterizedir. İSYA belirgin fundus lezyonu izlenmeyen şüpheli olgularda tanıya yardımcıdır. Benzer şekilde İSYA, akut multifokal plakoid pigment epitelyopati, Vogt Kayanagi Harada sendromu, Birdshot koryoretinopati, multifokal koroidit gibi çeşitli inflamasyon durumlarının izlenmesi ve etiolojinin belirlenmesinde FA'ya üstündür.^[6]

- Koroid Tümörleri:

İSYA koroid hemanjiyomu ve koroid malign melanomların da yardımcı bir görüntüleme yöntemidir. Diffüz olmayan sınırlı koroid hemanjiyomlarının tanısı bazen zorluk gösterebilmektedir.

Bu durumda hem FA hem de İSYA tanı ve ayırıcı tanıya yardımcıdır. FA, erken koroidal dolum fazında intrinsek ince bir dantelsi damar ağının izlendiği hiperfloresan bir kitle olarak görülür. İSYA ise intrinsek vasküler paternin ortaya konmasında daha yararlıdır. Boya enjeksiyonundan 30 saniye sonra intrinsek vasküler patern belirgin olur ve 1 dakika da tümüyle boyayla dolar ve parlak hiperfloresans gösterir. Bu yoğun hiperfloresans diğer tümörlerden daha parlaktır. 6-10 dakika hiperfloresans kalır ve sonra zayıflar. Geç fazda (30 dakika) hemanjiyomdan boyanın çıkmasına sekonder ilk floresansın azalmasıyla bir 'Washout etkisi' görülür ve bu bulgu ayırıcı tanıda önemlidir.^[1]

Özetle, son yıllarda retina hastalıklarının tedavisinde farmakolojik tedavilerin daha fazla yer almasına ve Optik koherens tomografi, optik koherens tomografi anjiyografi gibi non invaziv tekniklerin hem gelişmesi hem de yaygınlaşmasına rağmen İSYA çeşitli retina hastalıklarının tanı ve tedavisinde hala önemi korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Staurengi G, Bottoni F, Giani A. Clinical applications of diagnostic indocyanine green angiography. In: Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, editors. Retina. London: Elsevier Saunders; 2013. p. 51–81.
2. Yanuzzi LA, Flower RW, Slakter JS. Indocyanine green angiography. St Louis: Mosby Year Book; 1997. p. 46.
3. Ohno-Matsui K, Morishima N, Ito M, Yamashita S, Futagami S, Tokoro T, Nakagawa T. Indocyanine green angiography of retrolubar vascular structures in severe myopia. Am J Ophthalmol 1997; 123(4): 494–505.
4. Kogure K, David NJ, Yamanouchi U, Chromokos E. Infrared absorption angiography of the fundus circulation. Arch Ophthalmol 1970; 83(2): 209–14.
5. Hochheimer BF, D'Anna SA. Angiography with new dyes. Exp Eye Res 1978; 27(1): 1–16.
6. Dzurinko VL, Gurwood AS, Price JR. Intravenous and indocyanine green angiography. Optometry 2004; 75(12): 743–55.
7. Desmettre T, Cohen SY, Devoisselle JM, Gaudric A. Current uses and indications for indocyanine green angiography. J Fr Ophtalmol 2011; 34(8): 568–82.
8. Costa RA, Navajas EV, Farah ME, Calucci D, Cardillo JA, Scott IU. Polypoidal choroidal vasculopathy: angiographic characterization of the network vascular elements and a new treatment paradigm. Prog Retin Eye Res 2005; 24(5): 560–86.
9. Koh AH; Expert PCV Panel., Chen LJ, Chen SJ, Chen Y, Giridhar A, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. Retina 2013; 33(4): 686–716.
10. Liegl R, Ulbig MW. Central serous chorioretinopathy. Ophthalmologica. 2014; 232(2): 65–76.
11. Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, Spaide RF, Costa D, Huang SJ, et al. Indocyanine green angiography guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. Retina 2003; 23(3): 288–298.
12. Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. Surv Ophthalmol 2013; 58(2): 103–26.
13. Hirahara S, Yasukawa T, Kominami A, Nozaki M, Ogura Y. Densitometry of Choroidal Vessels in Eyes With and Without Central Serous Chorioretinopathy by Wide-Field Indocyanine Green Angiography. Am J Ophthalmol. 2016; 166: 103–11.



Prof. Dr. Filiz AFRASHI

Prof. Dr. Filiz AFRASHI 1990 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. 1995 yılında aynı fakültenin Göz Hastalıkları Anabilim Dalından uzmanlığını aldı. 1998 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzman olarak çalışmaya başladı. 2005 yılında doçent, 2011 yılında profesör unvanını elde etti. Halen Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Anabilim Dalı Başkanı olarak görev yapmaktadır. Türk Oftalmoloji Derneği Tıbbi Retina Birimi birim yürütme kurulu üyesi, Vitreoretinal Cerrahi ve Elektrodiagnostik Birimlerinde aktif üyesi bulunmaktadır. Evli ve bir çocuk annesidir.