

DERLEME REVIEW

Fundus Flöresein Anjiyografi

Fundus Fluorescein Angiography

Defne KALAYCI *

*Doçent Doktor, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Geliş Tarihi/Received: 30.11.2016 Kabul Tarihi/Accepted: 27.12.2016

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Defne KALAYCI / Ankara Numune Hastanesi Talat paşa Blv N0:4 Altında E-posta/E-mail: dakalayci@hotmail.com

ÖZET

Yaklaşık 50 yıl önce tanımlanan ve kullanıma giren bir görüntüleme yöntemi olan fundus flöresein anjiyografi normal ve patolojik durumlarda retina ve koroidin incelenmesini sağlar. Anjiyografide kullanılan boya olan Sodyum flöreseinin flöresans yayma özelliğini temel alan bir yöntemdir. Fundus flöresein anjiyografide retinal ve koroidal patolojiler otoflöresans, hiperflöresans veya hipoflöresans şeklinde ortaya çıkar.

Anahtar Kelimeler: Anjiyografi, fundus flöresein anjiyografi, flöresein anjiyografi.

ABSTRACT

Fundus fluorescein angiography which is an imaging technique that has been known for nearly 50 years is used to examine both the normal anatomy and also pathologies of the retina and choroid. The technique is based on the fluorescent ability of the molecule sodium fluorescein. Pathologies are discerned as otofluorescence, hyperfluorescence and hypofluorescence on the angiogram.

Keywords: Angiography, fundus fluorescein angiography, fluorescein angiography.

GİRİŞ

Yaklaşık 50 yıl önce tanımlanan ve kullanıma giren bir görüntüleme yöntemi olan fundus flöresein anjiyografi (FFA) normal ve patolojik durumlarda retina ve koroidin incelenmesini sağlar. Yeni geliştirilen görüntüleme tekniklerine karşın hala retina patolojilerinin tanısında olmazsa olmaz, iskeminin gösterilmesinde ise altın standart olmayı sürdürmektedir.^[1] İlk kullanımından bu yana anjiyografi yönteminde meydana gelen en önemli değişiklik, önceleri görüntüleme için standart kamera ve fotoğraf filmi kullanılırken günümüzde artık görüntünün dijital kamera ile elde edilip, bilgisayar ortamında incelenmesidir.

Bu yöntemin, hem çekim sırasında hem de çekim biter bitmez fotoğrafların görüntülenebilmesinin yanı sıra, görüntülerin saklanabilmesi, kolayca ulaşılabilmesi, taşınabilmesi, gönderilebilmesi, işlenebilmesi gibi birçok avantajı vardır.

Anjiyografide kullanılan boya olan Sodyum (Na) flöresein bir hidrokarbondur. Petrolün yan ürünlerinden sentezlenen bir kimyasal boyadır.^[2] İki mililitre %25'lik veya 5 mililitre %10'luk solüsyon olarak piyasada bulunmaktadır. FFA, Na flöreseinin flöresans yayma özelliğini temel alan bir yöntemdir. Flöresans, bir molekülün belli bir ışıkla aktive olup yükseltgenmesi ve foton yayarak tekrar indirgenmesi sırasında ışık yaymasıdır. Sodyum flöresein, 465-490 nm aralığındaki mavi ışığı absorbe eder ve 520-530nm dalga boyunda sarı-yeşil ışığı yayar. Flöresein anjiyografi için kamerada uygun dalga boylarını

geçiren filtreler bulunur. Fundus kameradaki beyaz ışık uyarıcı filtre olan sadece mavi dalga boyunu geçiren filtreden geçer ve fundusa yalnız mavi ışık gönderilir, flöresein molekülleri mavi ışığı tutarak yükseltgenir ve daha uzun bir dalga boyu olan yeşil-sarı ışığı yayarken moleküller önceki durumlarına indirgenirler. Flöresein tarafından yayılan sarı-yeşil ışık ve fundusta flöresein içermeyen yapılardan yayılan mavi ışık kameradaki sarı-yeşil filtreye ulaşır, mavi ışık filtre ile engellenir, sadece sarı-yeşil yani flöresan ışık filtreden geçerek kameraya ulaşır ve görüntü elde edilir.

Flöresein ön kol veninden enjekte edildikten sonra periferik kanda %80'i proteine, çoğu da albümine bağlanır. Bağlı olan molekülün flöresans özelliği yoktur. Serbest olan %20, ışıkla aktive olup flöresans yayar. Na flöresein primer olarak karaciğer ve böbreklerden elimine olur. İdrarla 24-36 saat içinde atılır, ancak 1 haftaya kadar vücutta eser miktarda kalabilir. Renal fonksiyon bozukluğunda bu süre daha uzun olabilir. Enjeksiyondan sonra birkaç saat süreyle ciltte sararma, bir gün süreyle idrarda koyulaşma olur.

Retinanın iç katları retinal dolaşımdan, dış katları ise koroidal dolaşımdan beslenir. Retina damarları iç kan-retina bariyerini, retina pigment epiteli (RPE) ise dış kan-retina bariyerini oluşturur. Retina damarları ve pigment epiteli, bağlı ya da bağlı olmayan flöresein molekülüne geçirgen değildir. Koryokapillaris ise serbest flöresein molekülüne geçirgendir. Serbest flöresein koryokapillarisden sızar, ancak pigment epitelinde bir defekt olmadıkça koroiddeki flöresein retina altına geçemez.

RPE flöreseine geçirgen değilse de, koryokapillarisden serbest flöreseinin sızması sonucu retina pigment epiteli altında, fonda diffüz bir flöresans görülür. Retina pigment epitelindeki melanin miktarı arka fondaki koroidal flöresansın ne ölçüde geçirildiğini tayin eder. Normal koşullarda optik diskde koryokapillarisden olan sızıntı nedeniyle geç dönemde boyanma olur ve hiperflöresans görülür ancak disk sınırlarından sızıntı yoktur.

Fovea bölgesi normal anjiyografide diğer alanlara göre daha koyu görülür. Bunun nedenleri:

1. Foveal avasküler zonun damarsız olması,
2. Foveada ksantofil pigmentinin fazla olması nedeniyle arka fondaki koroidal flöresansın bloke olması,
3. Fovea bölgesindeki retina pigment epitel hücrelerinin daha kalın ve daha çok melanin içermesi nedeniyle arka fondaki koroidal flöresansın bloke olmasıdır.

Arka fonun daha koyu olması nedeniyle kontrast daha çok olduğundan, perifoveal kapiller ağ belirgin olarak ortaya çıkar.

Flöresein, normal koşullarda siliyer cisim damarlarından da sızdığı için venöz resirkülasyon fazında aköz ve vitreusda flöresein görülür. Diyabet veya inflamatuvar durumlarda kan-aköz bariyeri bozulduğunda vitreusdaki flöresein artabilir.

Normal anjiyografide resirkülasyon fazında geç dönemde koroid, Bruch membranı ve sklera ilerleyen dakikalarda koryokapillarisden sızan flöresein nedeniyle boyanır ve hiperflöresandır. Damarlar içindeki flöresein giderek azaldığından geç dönemde içi boş koroid damarları, koroidal hiperflöresan fonda koyu olarak izlenir.

Retina damarlarında diyabet gibi bir patoloji olduğunda ya da retina pigment epitelinde patoloji olduğunda normalde sızdırmayan bu bariyerlerin bozulması sonucu flöresein sızıntısı olur.

Flöresein ön kol veninden enjekte edildikten sonra oftalmik arterden oküler dolaşıma geçer. Koroidal dolaşıma kısa arka siliyer arterlerden, retinal dolaşıma ise santral retinal arter yoluyla geçer. Oftalmik arterden önce kısa posterior siliyer arterler ayrılır, daha sonra santral retinal arter dallanır. Flöresein retinal dolaşıma geçerken daha uzun yol kat ettiği için retinal arterde flöresans koroidal flöresansdan yaklaşık 1 saniye sonra görülür.

ANJİYONUN FAZLARI

1. Pre-arteryel faz (koroidal faz):

Koroidal dolaşımın başlangıcından retinal arterde flöreseinin ilk görülmesine kadar olan dönemdir. Ön kol venine enjeksiyondan 8-12 saniye sonra başlar. Bu süreye kol-retina zamanı denir. Bu süre enjeksiyon hızı, hastanın yaşı ve kardiyovasküler durumundan etkilenir. Koryokapillaris damarsal lobüllerden oluşan bir yapı gösterir. Her bir lobül medyal veya lateral kısa posterior siliyer arterlerden köken alan bir prekapiller arteriolden beslenir. Bu lobüler yapı nedeniyle koroidal dolum genellikle başlangıçta yama şeklindedir. Sonra ise koryokapillarisden interstisyel aralığa sızan boya ve pigment epitelinin bariyer etkisi ile fondaki flöresans güve yeniği görünümünü alır.

2. Arteriyel faz:

Santral retinal arterde boyanın ilk görülmesiyle başlar, arterler tümüyle dolana kadar devam eder. Genellikle pre-arteryel fazdan 1 saniye sonra başlar. Yaklaşık 4 saniye sürer (Resim 1).



Resim 1: Arteriyel faz

3. Arteriyovenöz faz (kapiller faz):

Arterlerin ve kapillerlerin tümü dolup, venlerde laminar akımın başlaması ile sona erer. Bu dönemde koryokapillarisden sızıntı artarak devam ettiğinden fondaki flöresans artar. Bu dönem anjiyonun en parlak dönemidir. Anjiyonun 20-25. saniyelerine rastlar. Bu dönem özellikle perifoveal kapillerlerin incelenmesi için önemlidir.

4. Venöz faz:

Bu fazda arterler boşalmaya başlar, venlerin tümü dolar.

5. Resirkülasyon fazı:

Venöz fazı izler, flöresein ilk kez renal dolaşımdan geçerken çoğu temizlenir, kalan flöresein dolaşımda devam eder ve giderek boya konsantrasyonu düşer. Resirkülasyon fazında dolaşımdaki boya azaldığından anjiyo diğer fazlara göre soluk görülür.

Arteriyel, arteriyovenöz ve venöz fazlar birlikte transit fazı olarak adlandırılır. Bu faz 10-15 saniye sürer. Transit fazının asıl gözde yani patoloji olan gözde iyi görüntülenmesi gerekir.

Fotoğraf çekimi standart olarak 30 ve 50 derece açı ile dijital kamera ile yapılır. Otuz derece açı ile çekimde maküla bölgesi, 50 derece açı ile papilla, maküla ve damar arkadları görüntülenir. Periferik çekimlerin birleştirilmesiyle elde edilen birleşik görüntülerle 75 derecelik alan yani ekvatora kadar fundusun görüntülenmesi mümkün olur. Optos cihazı (Optos PLC, Duffermline, Birleşik Krallık) ile tek çekimde 200 derecelik, ekvatorun periferini gösteren görüntü almak mümkündür ancak geniş açılı bu çekimde arka kutup yeterince ayrıntılı gösterilemez.^[3-4] Anjiyografiye başlarken, önce renkli, sonra uyarıcı ve engelleyici filtrelerin varlığında flöresein enjekte edilmeden önce her iki fundus fotoğraflanır. Flöresein ön kol venine enjekte edilmeye başlandığında bir fotoğraf çekilerek anjiyografinin başlangıcı olan sıfırıncı saniye belirlenir ve kronometre çalışmaya başlar. İlaç enjeksiyonuna başladıktan sonra yaklaşık her 1-2 saniye aralıklı fotoğraf çekilerek transit fazı asıl gözde yani patoloji olan gözde fotoğraflanır ve diğer gözden de birkaç fotoğraf alınır ve tekrar asıl göze geçilir. Maküla ve disk çekilir, diğer gözde tekrar maküla ve disk çekilir. Patolojinin

özelliğine göre maküla ve disk dışında gerekirse periferik retinanın çekimleri yapılır. Her 2 gözde 1. ve 3. dakikalar çekilir, gerekirse daha geç dönem fotoğraflar da alınır. Patoloji bilateral ise sağ gözden başlanır ve her 2 göze eşit ağırlık verilir. Fotoğraf çekiminde bazı pozların stereoskopik çekilmesi 3 boyutlu incelemeyi sağlar. Bu, seröz dekolmanlar, tümör gibi kabarık lezyonların incelenmesinde yararlıdır. Daha önceki yıllarda özellikle fotoğraf filmine çekim yapıldığı dönemlerde stereoskopik çekim ve incelemeye daha çok önem verilirdi. Stereoskopik inceleme faydalı olsa da fundus muayenesi ile birlikte anjiyografinin incelenmesi stereoskopik fotoğrafların yerini alabilmektedir.

FFA'da patolojiler otoflöresans, hiperflöresans veya hipoflöresans şeklinde ortaya çıkar.

Otoflöresans:

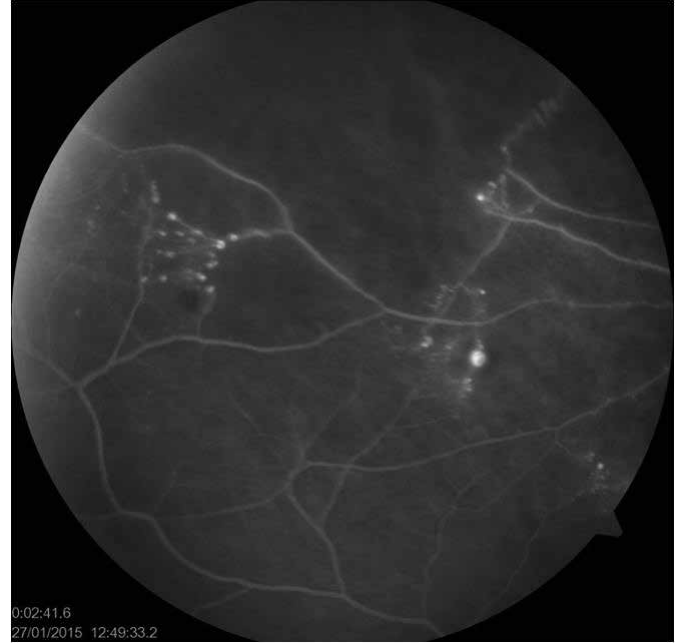
Flöresein boyası enjekte edilmediği halde uyarıcı ve engelle-

yici filtrelerin varlığında endojen flöresans gösteren lipofuksini barındıran dokuların veya optik disk druseninde olduğu gibi endojen flöresans özelliği olan dokuların doğal olarak uyarıcı mavi ışığı absorbe edip, daha uzun bir dalga boyundaki sarı-yeşil ışığı yaymasıdır. Ör. Optik disk drusen, astrositik hamartom.

Hipoflöresans:

1.Flöresein blokajı: Ör. Retina katlarında hemoraji (Resim 2a-b)

2.Damarsal dolma defekti: Ör. Damarlarda oklüzyon (Resim 3)



Resim 3: Damarsal yapılarda oklüzyon nedeniyle hipoflöresans

3.Vasküler yapının kaybı: Ör. Jeografik atrofi

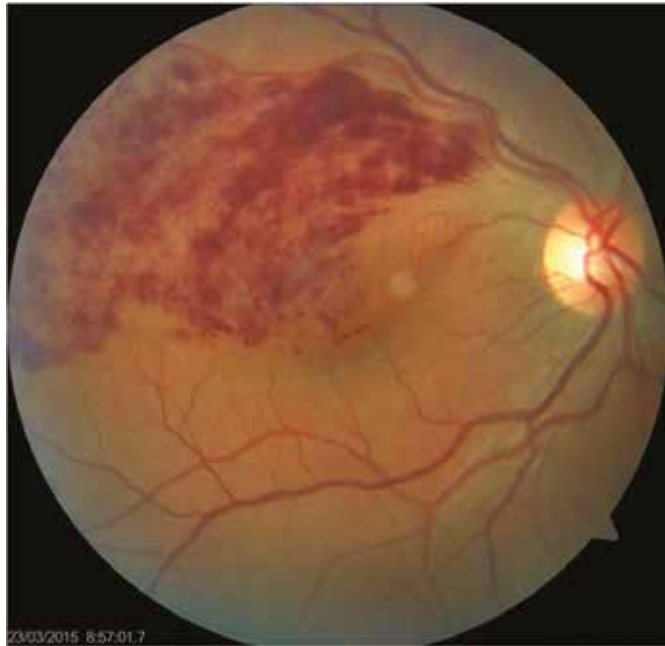
Hiperflöresans

1. Sızıntı

• Neovaskülarizasyondan: Neovasküler damarlarda normal retina damarlarında olduğu gibi damar iç çeperi sıkı bağlantılı



Resim 4: Retinal neovaskülarizasyondan sızıntı nedeniyle hiperflöresans.



Resim 2a(üst)-b(alt): Anjiyografide hemorajiye bağlı blokaj



Resim 5a(üst)-b(alt): Koroidal neovaskülarizasyondan sızıntı, a. Erken dönem b. Geç dönem.

endotel hücrelerinden oluşmaz. Bu nedenle neovasküler damarlar flöreseini sızdırır. Ör retinal neovaskülarizasyon (Resim 4) veya koroidal neovaskülarizasyon (Resim 5a-b.)

- İç kan retina bariyerinin bozulması sonucu retina damarlarından sızıntı olur. Ör: Diyabetik retinopati, vaskülit.
- Santral seröz koryoretinopatide olduğu gibi koroidal damarlardaki genişleme ve geçirgenlik artışı sonucu retina pigment epitelinden flöresein sızıntısı görülür. Flöresein sızıntısı mürekkep lekesi veya sigara dumanı olarak adlandırılan sızıntı paterni gösterir.
- Papilödemde optik disk başından flöresein sızıntısı görülür.

2. Göllenme:

Flöreseinin potansiyel doku boşluklarında birikmesidir. Ör. RPE dekolmanı (Resim 6c.), RPE'den sızıntı sonucu eksudatif retina dekolmanı



Resim 6a: Eksudatif tip yaşa bağlı maküla dejeneransı, küçük ok: atrofi-skar alanı, büyük ok: Retina pigment epitel dekolmanı



Resim 6b: FFA orta dönem, lezyon komponentlerinde homojen olmayan hiperflöresan görünüm.

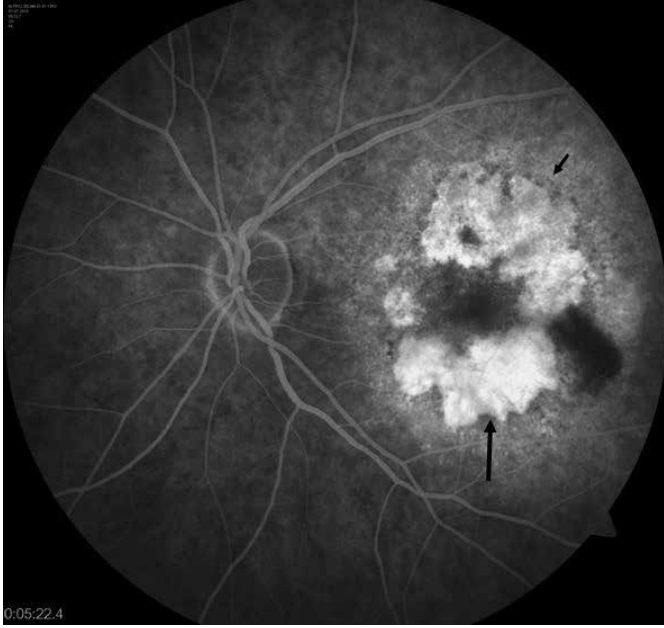
3. Boyanma:

Normalde flöresein sızdıran koryokapillarisden sızan flöreseinin, flöreseini tutan solid doku veya drusen gibi flöreseini tutan dokularda birikmesi sonucu olur. Geç dönemde flöresanın yoğunluğunun artması ancak lezyon sınırlarının genişlemesiyle karakterizedir. Ör. Skara bağlı boyanma (Resim 6c.).

4. Pencere defekti:

RPE bariyerinin bozulması sonucu koryokapillaris flöresanın belirgin olarak görülmesi. Ör. Retina pigment epitelinde atrofi.

Resim 6a-c.de boyanma ve göllenmenin aynı lezyon içinde farklı komponentleri oluşturduğu ve stereoskopik incelemenin önemini gösteren bir olgu görüntülenmektedir. Resim 6a.da



Resim 6c: FFA geç dönem. Küçük ok: Skara bağlı boyanma, büyük ok: Retina pigment epitel dekolmanına bağlı göllenme.

eksudatif tip yaşa bağlı maküla dejeneresansı olan olgunun renkli fundus fotoğrafında küçük okla atrofi ve skar alanı, büyük okla ise stereoskopik fundus muayenesinde kabarık olduğu anlaşılan lezyon komponenti gösterilmektedir. Resim 6b.de anjiyografinin orta dönemi, küçük ve büyük okla gösterilen alanlarda homojen olmayan hiperflöresans görülüyor. Resim 6c.de ise anjiyografinin geç dönemi izleniyor.

Küçük ve büyük okla işaret edilen bölgelerde flöresans orta döneme göre daha parlak ve homojen olarak izleniyor, ancak her iki lezyon komponentinin sınırlarında sızıntı yok. Stereoskopik fundus incelemesinde büyük okla gösterilen lezyon komponenti kabarık olduğundan, bu lezyon komponentinin retina pigment epitel dekolmanına bağlı göllenme gösterdiği, küçük okla gösterilen lezyon komponenti ise stereoskopik fundus muayenesinde kabarık olmadığından anjiyografik olarak lezyonun skara bağlı boyanma gösterdiği anlaşılıyor. İşte bu olguda anjiyografik fotoğraflar stereoskopik olarak çekilmiş olsaydı, lezyon komponentlerinin kabarık ya da düz olmasına göre lezyonda boyanma ya da göllenme olduğu saptanarak lezyon komponentlerinin skar ya da retina pigment epitel dekolmanı olduğu kararı verilebilirdi. FFA stereoskopik olarak çekilmediği halde fundus muayenesi ile de bu ayırımın yapılabildiği görülmektedir.

İSTENMEYEN ETKİLER

Boyanın damar dışına çıkması, bulantı, kusma, ürtiker-kasıntı (%0,5), vazovagal senkop (%0,2), dispne (%0,2), çok nadir anafilaksi, myokard enfarktüsü bildirilen belli başlı istenmeyen etkilerdir.^[5-7]

Boya enjekte edilirken damar yolunun açık olduğundan ve damar dışına çıkmadığından emin olunmalıdır. Damar dışına sızan yüksek pH'ya sahip flöresin oldukça ağırlı bir tabloya neden olur. Lokal doku nekrozu, flebit, subkutan granülom, toksik nörite sebep olabilir.^[6]

İlaç enjeksiyonundan 30-60 saniye sonra %2-6 olguda gelip geçici bulantı, nadiren kusma olur. Kusmayı engellemek için aç

karnına yapılması, yaklaşık 4 saat önce su içilmemesi ve yemek yenmemesi önerilir. Bu önlem bulantıyı önlemez ancak kusmayı engelleyebilir.

Bulantı başladığında transit fazı fotoğraflanmıştır. Hastaya bulantının gelip geçici olduğu söylenerek teskin edilir ve kalan fotoğraflar bulantı geçince çekilir.

Vazovagal senkop vb. komplikasyonlar için önlem olarak işlemin arkalıklı bir koltukta yapılması ve boyanın venden 23G kelebek kanülle verilmesi önerilir. Bunun en önemli nedeni, kelebek kanülün işlem sonuna kadar damarda kalabilmesi ve acil durumlar için damar yolunun açık kalmasıdır.

MERAK EDİLEN KONULAR

• Gebelikte FFA çekilebilir mi?

Gebelikte FFA yapılan olgularda, FFA'ya bağlı olduğu kanıtlanmamış çok nadir konjenital fetal anomali görüldüğü oftalmologlar arasında yapılan anket çalışmasını içeren bir çalışmada bildirilmektedir.^[8] Mutlaka gerekmedikçe özellikle ilk trimesterde FFA yapılmaması önerilir.^[11]

• Renal yetmezlikte kullanılan flöresinin dozu ne olmalı?

Renal yetmezlikte güvenli olduğu düşünülen ve doz ayarlaması yapılmasını öneren basılı bilimsel kaynak olmamasına karşın, bir firmanın prospektüsünde diyaliz hastalarında yarım doz kullanılması önerilmektedir.^[9] Başka bir firma prospektüsünde ise renal yetmezlikte doz ayarlaması yapılması gerekmediği belirtilmektedir.^[10]

• Karaciğer yetmezliğinde kullanılan flöresinin dozu ne olmalı?

Karaciğer yetmezliğinde dozun azaltılması gerektiği bildirilmemiştir.^[10]

• Emziren annede FFA çekilebilir mi?

Flöresinin anne sütünde 7 güne kadar bulunduğu bildirilmiştir. Bebekte potansiyel yan etkileri nedeniyle anne sütünün 7 gün kesilmesi ya da anjiyografinin yapılmaması kararı hasta ve hekim tarafından verilmelidir.^[10]

• Anjiyografi ne kadar süre sonra tekrar edilebilir?

Herhangi bir sorun nedeniyle anjiyografinin tekrarı gerektiğinde aynı gün içinde tekrar çekimin yapılabileceği ve 30-60 dakika sonra tekrar edilen anjiyoda iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir.^[11]

KAYNAKLAR

1. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. Circulation. 1961; 24:82-86.
2. Jacobs J. Fluorescein sodium – what is it? J Ophthalmic Photography. 1992; 14: 62.
3. Friberg TR, Gupta A, Yu J, et al. Ultrawide angle fluorescein angiographic imaging: a comparison to conventional digital acquisition systems. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2008; 39(4): 304-311.
4. Manivannan A, Plskova J, Farrow A, Mckay S, Sharp PF, Forrester JV. Ultra-wide-field fluorescein angiography of the ocular fundus. Am J Ophthalmol. 2005; 140(3): 525-7.
5. Marcus DF, Bovino JA, Williams D. Adverse Reactions during Intravenous Fluorescein Angiography. Arch Ophthalmol. 1984; 102(6): 825.
6. Lipson BK, Yannuzzi LA. Complications of intravenous fluorescein injections. Int Ophthalmol Clin. 1989; 29: 200-205.
7. Kwitterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. Ophthalmology. 1991; 98(7):1139-1142.

8. Halperin LS, Olk RJ, Soubrane G, Coscas G. Safety of fluorescein angiography during pregnancy. Am J Ophthalmol. 1990; 109(5):563-566.
9. AK-FLUOR prospektus. Akorn, Inc Buffalo Grove, IL. http://www.akorn.com/documents/catalog/package_inserts/17478-254-10.pdf.

10. Fluorescein® prospektus. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland.
11. Johnson RN, Fu AF, McDonald HR, J et al. Fluorescein Angiography. Basic Principles and Interpretation. Ryan SJ (ed). Retina 5th edition, Elsevier, Saunders, London. 2013; 1-50.



Doç. Dr. Defne KALAYCI

Doç. Dr. Defne KALAYCI Tıp eğitimini Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1986 yılında tamamladı. Göz hastalıkları uzmanlık eğitimini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1992 yılında tamamladı. 2000-2001 yıllarında Harvard Üniversitesi Schepens Göz Enstitüsünde doktora sonrası 'research fellowship' ve aynı dönemde Schepens Retina Associates Kliniğinde retina-vitreus konusunda üst ihtisas yaptı. 2002 yılında doçent oldu. 1992 yılından beri Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde medikal ve cerrahi retina alt biriminde çalışmaktadır.