

# İndosiyanın Yeşili Anjiografi ve Koroid Neovaskularizasyonlarında Kullanımı

Aysu KARATAY ARSAN\*, Seyhan B.ÖZKAN\*, Sunay DUMAN\*\*

Fundus floresin anjiografisinin (FFA) kullanımı ile kororetinal hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli ilerlemeler olmuştur (1). Melanin pigmenti çoğu gözde retina kapillerlerini görüntülemeye yeterli kontrastı oluşturur. Ancak bu teknik ile koroid dolaşımı ve birlikte oluşan patolojik durumların görüntülenmesi sınırlıdır (2). Koroid damarlarının izlenmesindeki zorluklar, bu damarların gözün fizyolojik ve patolojik durumlarındaki önemini araştırılmasını sınırlamaktadır. Oysa göze giren kanın %90'ı uveal damarlarda dolaşmaktadır. Vücuttaki diğer organlara göre en fazla kan taşıyan koroid, fotoreseptörleri içeren retinanın dış katlarını beslemektedir. Araştırmacılar, koroidal anjiyografiyi geliştirmek için 20 yılı aşkın bir süredir teknik ve alternatif boya araştırmaları içindedir. Bunlardan en iyi netice veren indosiyanın yeşilidir (İSY).

## İndosiyanın Yeşilinin Özellikleri

İSY, kardiak, hepatik ve oftalmik çalışmalarda kullanılmak üzere FDA'nın onayını almış suda çözünür bir trikarbosiyandır. Koroidal anjiyografide, İSY'in sodyum-floresine göre çeşitli avantajları vardır (3-8). İSY infra-redde yakın spektrumlu ışığı absorbe eder ve'yayar. Maksimum absorpsiyon ve emisyonu yaklaşık 805 ve 835 nm. değerlerindedir. Floresesindeki görünür ışığın kısa dalga boyuna oranla, infrared ışığa yakın olan bu dalga boyu ışık, fundustaki pigmentli tabakalara penetrasyonda çok daha etkindir. FFA tarafından saptanamayan, hemoraji, lipid ve pigment tarafından bloke edilen patolojilerin izlenmesini sağlar. Retina pigment epiteli ve koroid yaklaşık 500 nm. deki mavi-yeşil ışığın %59-75'ini absorbe ederken, 800 nm.deki infrared ışığa yakın ışığın ancak %21-38'ini absorbe eder (9). Aynı avantaj oküler ortamda nükleer skleroz, vitreus hemorajisi ve eksudasyon, kanama gibi sorunları olan gözle-

rin infrared fotografileri için de geçerlidir. Orta derece bir lens kesafeti nedeni ile net olmayan bir floresin anjiyografiye oranla infrared ışınla İSY anjiyografi oldukça net izlenebilmektedir (10). Ayrıca daha kısa dalga boyu ışınlar göre infrared ışığın retinaya daha az fototoksik etkisi olduğu bilinmektedir (11).

İSY'in koroid görüntülemesindeki başlıca avantajlarından biri de biyofizyolojik yapısıdır. Koroid kapilleri, özellikle 300 daltondan daha büyük moleküllere bariyer teşkil eden retina kapillerleri, koroid arter ve venlerine oranla, fenestrasyonlar içerir. Bu fenestrasyonlardan floresin gibi küçük moleküller ve bir dereceye kadar da küçük proteinler geçebilir (12,13). Koroid anjiyografisi için boyanın ya çok büyük moleküllü olması veya plazma proteinleri gibi büyük moleküllere bağlı olması gerekmektedir. Aksi takdirde floreselinde olduğu gibi koriokapillerlerden hızla sızacak ve alttaki koroid damarlarının izlenmesini engelleyecek, normal koroidal damarlar ve patolojik antiteler karışarak homojen bir koroid görüntüsü oluşturacaktır. İSY, intravenöz enjeksiyondan sonra, hızla ve tamamen kandaki plazma proteinlerine bağlanma eğilimindedir. Bu konjugasyon ile İSY'in yaklaşık %98'i proteinlere bağlı kalmaktadır. Sodyum floresin ise %10-30 oranında serbest bulunmaktadır (1). Bu özellik İSY'nin koriokapillerlerin pencerelerinden geçişini son derece azaltmış ve koroidal damarların izlenmesini sağlamıştır. Bu şekilde, özellikle Makula Fotokoagülasyon Çalışma Grubunun (MPS) tedavi olabilir kapsamına giren subretinal neovasküler membranı olan hastalar gibi koroid patolojilerinin erken tespitine yol açmaktadır.

İSY'nin en az floresin molekülü kadar iyi tolere edildiği bildirilmektedir (7,14). Toksik yan etki, 6-11 mg/kg dozlarında kullanıldıktan sonra bildirilmemiş, ancak allerjik reaksiyon belirlenmiştir (14). İyoda duyarlı kişilerde kullanılmaması, karaciğer hastalığı olanlarda ve hamilelerde de son derece dikkatli kullanılması tavsiye edilmektedir.

## İndosiyanın Yeşilinin Gelişimi

İSY'nin anjiyografide ilk kullanımı, 1969 yılında Kogura (15) ve arkadaşlarının köpeklerdeki pial dolaşımı incelemeleri ile olmuştur.

Geliş Tarihi: 27.02.1995

\* S.B.Ankara Hastanesi Göz Kliniği Başasistanı

\*\* S.B.Ankara Hastanesi Göz Kliniği Şefi, ANKARA

Yazışma Adresi Aysu KARATAY ARSAN  
2.Basın Sitesi D-2/1  
06550 Çankaya ANKARA

Fundus incelemesi için, İSY ilk defa David (16) tarafından karotis anjiyografi girişimi sırasında kullanılmıştır.

Hochheimer, (3) 1971 de siyah ve beyaz infrared film kullanarak sistemi modifiye etmiş, daha sonra Flower, Hochheimer, Orth (4,5,17) bir seri çalışmalarında İSY absorpsiyon anjiyografi tekniği yerine İSY floresan anjiyografi kullanmışlar ve orta büyüklükteki koroidal ven ve arterlerin incelenmesi olanağını bulmuşlardır.

Bischoff (18), YBMD'unda koroid vasküler proliferasyona neden olabilecek faktörleri incelemiş, koroidde geç ve irregüler dolma ile dilate damar kıvrımları şeklinde lokalize arteriyal değişiklikler izlemiştir.

Hayashi'de (19,20) İSY videoanjiyografi (İSYV) tekniğini geliştirmiş, bu şekilde anjiyografinin hem duyarlılığını hem de rezolüsyonunu arttırmıştır. Hayashi aynı zamanda, illüminasyon sistemini de modifiye etmiş ve daha uygun bir filtre sistemi uygulamıştır. Floreseine göre, İSY sızıntısının çok daha yavaş olduğu ortaya çıkaran ilk araştırmacıdır. Bu yazarın diğer ilginç bir gözlemi de, silier damarların bileşim noktaları olan koroid dolaşımdaki segmental yapılar arasındaki set bölgelerinin (watershed zon) kronik vasküler yetmezliğe neden olabileceğidir. İSYV kullanarak KNV olan hastalarda bu zonlarda irregülerite tespit edilmiştir.

Scheider, (21) 1989'da İSY ile "scanning laser" oftalmoskopu (SLO) kullanmıştır. Bu yeni sistem ile pratik kullanımda, alan görüntü rezolüsyonu ve görüntünün stabillizasyonu, sınırlayıcı faktörler olmuştur. Ancak, bu sistem ile harekete bağlı bulanıklığın ve düşük kontrastın azalacağı vurgulanmıştır (10).

Guyer, (22) 1992'de infrared video kamera sistemi He xenon yerine halojen kaynak ile sürekli illüminasyon sağlayarak görüntüleri dijitalize etmiştir.

Bir diğer çalışmada, Yannuzzi ve arkadaşları (11), dijital İSYV sistemi ile kameranın bütün optiklerinde saydamlığın artırıldığını, artan parlaklık ve duyarlılığa apertürlerin modifikasyonunu, infrared kaplama ile vidoadaptör optiğin geliştirildiğini, hastanın göz hareketlerini dondurmak için senkronize flaş uygulaması ile hareketin bulanıklığının azaltıldığını bildirmiştir.

İSYV sistemi ile daha yüksek derecede görüntü rezolüsyonu, kontrast ve duyarlılık elde edilmiş, aynı zamanda geç faz fotoğrafları ile birlikte anjiyografinin daha detaylı değerlendirilmesi fırsatı doğmuştur. Bu görüntüleme ile boya verildikten sonra en az 30 dakika kadar bir süre fokus yapılabilmekte, bu sayede yavaş sızıntı oluşturan anormal koroidal damarlarda incelenebilmektedir. İSYV boya normal koroidal damarlarda kaybolduğu zaman sonlandırılır. Ekstrakoroidal alanda minimal hiperfloresans ve boyanma koyu geniş koroidal damarlarla kontrast oluşturur. Bu şekilde boya enjeksiyonundan 30 dakika sonra elde edilen geç dönem fotoğraflarında, koroid neovaskülarizasyonu koyu koroidal zemine kontrast teşkil edecek şekilde izlenir. An-

cak SLO ile KNV'larının erken fazda da değerlendirilebileceği belirtilmiştir (23). Erken dönemde membran, kenarından hiperfloresans alan şeklinde gözlenmektedir. Bu şekildeki, immatür kapillerler İSY'e daha geçirgendir.

### **İndosiyenin Yeşilinin Koroid Neovaskülarizasyonunda Kullanımı**

İndosiyenin yeşili videonjiyografi konjenital, iskemik, inflamatuvar, onkolojik ve dejeneratif çeşitli koroidal anomalileri incelemek için oldukça ümit verici bir teknik olmasına rağmen en önemli kullanımı bütün bu hastalıklara sekonder oluşabilecek koroid neovaskülarizasyonlardır (KNV). Dissiform skar ile neticelenen koroid neovaskülarizasyonu, özellikle yaşa bağlı makula dejenerasyonunun (YBMD) en önemli körlük sebebidir.

Koroid neovaskülarizasyonlarının tanı ve tedavileri için doğru ve kesin olarak görüntülenmeleri gerekmektedir. Bu yapıların laser fotokoagülasyon ile tedavisi etkili bulunmuş ve yeni tanı konan hastaların yarısının klinik ve floresein anjiyografik olarak fotokoagülasyon tedavisi sınırları içinde olduğu tahmin edilmektedir (24-26). Tedavi kriterleri içinde olmayan gruptakiler ise sınırları belirlenemeyen, gizil neovasküler yapılarıdır. İlk muayenede, KNV'larının %48'inin hatta son çalışmalarından birinde %87'sinin gizli olduğu belirtilmiştir (27,28). Seröz pigment epitel dekolmanı (PED) altındaki gizli KNV gibi tedavi kriterlerine girmeyen yapıların da görüntülenmesi mümkün olsa, daha geniş bir tedavi edilebilir hasta grubu oluşacaktır. Gizli KNV'lar klinik belirtilerine göre 2 grupta sınıflandırılabilirler. Birinci grupta, vaskularize pigment epitel dekolmanı ile birlikte bulunan membranlar vardır. Bu hastalarda, erken FFA'da membran bölgesinde minimal, irregüler hiperfloresans izlenip, daha sonra bu alanın yoğunluğunu artırıp subpigment epitel dokusunun boyanması söz konusudur. Seröz içeriğin fazla olduğu durumda ise, hızlı, homojen ve yoğun bir hiperfloresans izlenir. Bu şekildeki seröz ve vaskularize PED'lerin İSY ile incelenmesinde, yeni damar bölgeleri ve seröz kısımlarının ayrılması mümkün olur. Boya seröz subpigment epitelyal alana yayılmadığı için hiperfloresans alan KNV ile uyumludur. Floreselin subpigment epitelyal alana difüz, homojen ve yoğun sızıntısı ise KNV'nu gizlemektedir. İkinci gruptaki gizli KNV'lar ise, en az bir disk çapında seröz PED'i olmayan, belirsiz bir kaynaktan irregüler, geç bir sızıntının olduğu olgulardır. Bu şekilde İSY ile her iki tip gizli KNV'unun klasik formu ile gözlenmesi mümkün olmaktadır. Yannuzzi ve arkadaşlarının (11) YBMD olan 129 hastalık ilk geniş serisinde, gizil KNV olan hastaların %39 gibi büyük bir bölümü İSYV ile klasik KNV şeklinde izlenmektedir. Başka serilerde de %40 gibi benzer oranlar verilmektedir (29). Gizli KNV'nun İSY ile ektrafoveal olarak belirlenme oranı ise %21-23 olarak bildirilmiştir (29,30). İSY ile değerlendirildikten sonra yapılan fotokoagülasyondan sonra eksudatif belirtile-

rin rezolusyonu, vaskülarize PED ile birlikte olan gizli KNV'da %43, PED olmaksızın olan KNV'da %66 oranında olmuştur (30). Aradaki bu fark, pigment epitel sıvısının laser enerjisinin penetrasyonuna engel olabileceği veya PED sıvısındaki bulanıklığın İSY anjiografisinde de membran kenarlarını gizleyebileceği veya ikinci gruptaki KNV'ların rezolusyon evresindeki membranlar olabileceği şeklinde açıklanmıştır. Ayrıca retina pigment epitel (RPE) kıvrımları ve RPE dekolmanının vaskülarizasyonu İSYV ile iyi görüntülenebildiğinden, RPE yırtığı ve belirtileri de İSY ile saptanabilmektedir (11.31).

İSYV'nin bir diğer avantajı, laser tedavisinden sonra nüks eden KNV'ların tespitidir (32). Bilindiği gibi YBMD'daki KNV'nun başarılı laser tedavisinden sonra bile nüksü oldukça yüksek sıklıktadır. Klasik olarak tanımlanmış KNV'nun tedavisinden sonra dahi çoğu başlangıç tedavisinden sonra 3 ay içinde olmak üzere, olguların yaklaşık üçte ikisinde nüks KNV izlenmektedir (33). Bu yüksek nüksün nedeni kesin olarak anlaşılmış olmamakla birlikte, KNV'larının başlangıçtaki eksik tanıları ve tedavileri de önemli bir faktördür. Green'in (34) fotokoagülasyon ile tedavi edilen gözlerde yaptığı histopatolojik çalışmada, klinik ve FFA da KNV olmadığı düşünülen alanlarda da KNV tespit edilmiş, ayrıca klinik olarak tespit edilemeyen tamamlanmamış tedavi ve yeni damar oluşumlarının sebat ettiği belirlenmiştir. Bu çalışmadaki bulgular ile gizli KNV'lu hastalardaki İSYV bulguları arasında benzerlik bulunmaktadır. Nüks KNV sıklıkla klinik incelemede ve FFA'da tespit edilemezken İSYV ile tanı koymak mümkün olmaktadır (11,32,35). Bu damarların daha erken ve iyi tanınması ile bunların subfoveal bölgeye ilerlemeleri engellenir ve tamamen kapatılarak tedavi olabilmelerine imkan sağlayabilir. Bu şekilde nüks oranında azaltılabileceği belirtilse de, İSY anjiografisi önderliğinde yapılan fotokoagülasyon sonrası nüks oranı %43 oranında olmuştur (30).

Bütün bu avantajlarına karşı İSYV'nin bu lezyonlarda kullanımının bazı sınırlayıcı özellikleri de vardır. Bunlardan bazıları mevcut floresein sistemlerine göre stereo görüntüleme teknolojisinin henüz yeni olması, kopyalamanın zor olması gibi teknik güçlüklerin yanı sıra küçük kapillerlerin ayırımının İSYV ile daha güç olabileceğidir. Prolifere olan klasik KNV'nun ilerleyen ucundaki damarlar gibi bu ince kapillar yapıların FFA ile daha iyi izlenebildiği düşünülmüştür. Ayrıca FFA'da klasik olgularda vasküler yapıyı çeviren hipofloresan bölge İSYV'de görülmemektedir. Yine, FFA görüntülerinde foveanın lokalizasyonu ve retina damarları daha iyi izlenip, lezyonların lokalizasyonu kolaylaşmaktadır. Bir grup araştırmacı, İSY'nin bu dezavantajını ortadan kaldırmak için az miktarda İSY'ni tekrar enjekte edip, retina damarlarını doldurarak lokalizasyonun belirlenebileceğini izlemişlerdir (36).

İSY boyasının terapötik amaçlı kullanılması da söz konusudur. MPS kriterlerine göre tedavi edilemez

şeklinde belirtilen subfoveal KNV'lar İSY'nin absorpsiyon spektrumu ile diode laser dalga boyunun benzer olması sebebi ile, İSY verildikten sonra diode laser ile tedavi edilmiş ve nörosensorial retinanın rölatif olarak korunabileceği bildirilmiştir. Ancak bu tedavi nüks oranını etkilememiştir (37). İSY anjiografisi yapılan olguların %11'inde boyanın iniraretnal kistoid-birikimi izlenmiş, boya kullanılarak yapılan laser fotokoagülasyonunda bu sızıntıyı incelemek gerektiği vurgulanmıştır (38). Yine benzer şekilde İSY'li diode laser ile kombine ederek tümör dokusuna penetrasyonu güçlendirmek ve nüksü engellemek amacı ile yapılan çalışmalarda vardır (39).

## Kaynaklar

1. Wessing A. Fluorescein Angiography of the Retina. Textbook and Atlas. CV Mosby, St.Louis, 1969.
2. Archer D, Krill AF, Newell FW. Fluorescein studies of normal choroidal circulation. Am J Ophthalmol 1970; 69:543-54.
3. Hochheimer BF. Angiography of the retina with indocyanine green. Arch Ophthalmol 1971; 86:564-65.
4. Flower RW, Hochheimer BF. A clinical technique and apparatus for simultaneous angiography of the separate retinal and choroidal circulations. Invest Ophthalmol Vis Sci 1973; 12:248-61.
5. Orth DH, Patz A, Flower RW. Potential clinical applications of indocyanine green choroidal angiography. Eye Ear Nose Throat Mon. 1976; 55:15-28.
6. Benson RC, Kues HA. Fluorescence properties of indocyanine green as related to angiography. Phys Med Biol 1978; 23:159-63.
7. Fox IS, Wood EH. Indocyanine green: physical and pathological properties. Proc Mayo Clinic 1960; 35:732.
8. Mones J, Guyer DR, Krupsky S, Friedman E, Gragoudas ES. Indocyanine Green Videoangiography. In: Albert DM, Jakobiec FA, editors. Principles and Practice of Ophthalmology. Clinical Practice. WB Saunders 1994;2:718-26.
9. Geeraets WJ, Berry ER. Ocular spectral characteristics as related to hazards from lasers and other light sources. Am J Ophthalmol 1968; 66:15-20.
10. Scheider A, Kaboth A, Neuhauser L. Detection of subretinal neovascularization membranes with indocyanine green and infrared scanning laser ophthalmoscope. Am J Ophthalmol 1992; 113:45-51.
11. Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. Retina 1992; 12:191-223.
12. Garner A. Vascular disorders. In: Garner A, Klintworth GK, editors. Pathobiology of Ocular Disease, part B, New York. Marcel Dekker 1982:1479-575.
13. Spitznas M. The fine structure of the chorioretinal border tissues of the adult human eye. Adv Ophthalmol 1974; 28:78-174.

14. Iseki K, Onoyana K, Fujloni S. Shock caused by indocyanine green dye in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1986; 14:210.
15. Kogure K, Choromokos E. Infrared absorption angiography of the fundus circulation. *J Appl Physiol* 1969; 26:154-7.
16. David NJ. Infrared absorption fundus angiography. In: *Proceedings of the International Symposium on Fluorescein Angiography*, Albi Basel Karger 1971:189-92.
17. Patz A, Flower RW, Klein ML et al. Clinical applications of indocyanine green angiography. *Docum Ophthalmol Proc Ser* 1976; 9:245-51.
18. Bischoff PM, Flower RW. Ten years experience with choroidal angiography using indocyanine green dye: A new routine examination or an epilogue? *Doc Ophthalmol* 1985; 60:235-91.
19. Hayashi K, DeLaey JJ. Indocyanine green angiography of neovascular membranes. *Ophthalmologica* 1985; 190:30-9.
20. Hayashi K, Hasegawa Y, Tazawa Y, Delaey JJ. Clinical application of indocyanine angiography to choroidal neovascularization. *Jpn J Ophthalmol* 1989; 33:57-68.
21. Scheider A, Schroedel C. High resolution indocyanine green angiography with scanning laser ophthalmoscope. *Am J Ophthalmol* 1989; 108:458-9.
22. Guyer DR, Puliafito CP, Mones JM et al. Digital indocyanine green angiography in chorioretinal disorders. *Ophthalmology* 1992; 99:287-90.
23. Wolf S, Kenneth JW, Eisner AE, Staurengi G. Indocyanine green choroidal videoangiography: A comparison of imaging analysis with the scanning laser ophthalmoscope and the fundus camera. *Retina* 1993; 13:266-8.
24. Macular Photocoagulation Study Group. Krypton laser photocoagulation for neovascularized lesions of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:816-24.
25. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation of neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1109-14.
26. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in AMD: guidelines for evaluation and treatment. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1242-58.
27. Bressler NM, Bressler SB, Gragoudas ES. Clinical characteristics of choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:209-13.
28. Freund KB, Yannuzzi LA, Sorenson JA. Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1993; 115:786-91.
29. Regillo CD, Benson WE, Maguire JI, Annesley WH. Indocyanine green angiography and occult choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1994; 101:280-88.
30. Slakter JS, Yannuzzi LA, Sorenson JA, Guyer DR, Ho AC, Orlock DA. A pilot study of indocyanine green videoangiography-guided laser photocoagulation of occult choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:465-72.
31. Coscas G. Digital indocyanine green video angiography. *Highlights of Ophthalmology* 1993; 21:9.
32. Sorenson JA, Yannuzzi LA, Slakter JS, Guyer DR, Ho AC, Orlock DA. A pilot study of digital indocyanine green videoangiography for recurrent occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:473-9.
33. Macular Photocoagulation Study Group. Recurrent choroidal neovascularization after argon laser for neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:503-12.
34. Green WR. Clinicopathologic studies of treated choroidal neovascular membrane. *Retina* 1991; 11:328-56.
35. Wolf S, Wald K, Kuckelkorn R, Remky A, Arend O, Reim M. Detection of persistent choroidal neovascularization using indocyanine green choroidal angiography. *Retina* 1993; 13:81-2.
36. Brucker AJ, Brant A, Nyberg W. "Landmark Injection" for localization of choroidal lesions using indocyanine green angiography. *Retina* 1993; 13:169-71.
37. Reichel E, Puliafito CA, Duker JS, Guyer DR. Indocyanine green dye enhanced diode laser photocoagulation of poorly defined subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmic Surg* 1994; 25:195-201.
38. Ho AC, Yannuzzi LA, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Orlock DA. Intraretinal leakage of indocyanine dye. *Ophthalmology* 1994; 101:534-41.
39. Chong LP, Ozler SA, De Queiroz JM, Liggett PE. Indocyanine green-enhanced diode laser treatment of melanoma in a rabbit model. *Retina* 1993; 13:251-9.