

Indocyanine Green: Diagnosing Tool in Retinal Diseases



ปฐมา ฏรยานนทชัย, พ.บ.

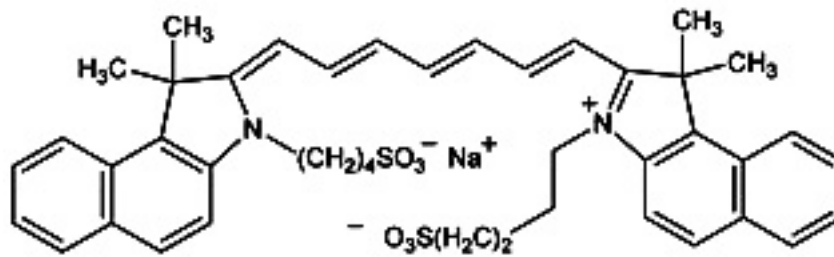
Indocyanine green (ICG) เป็น vital dye ที่นำมาใช้ในทางจักษุวิทยาครั้งแรกเมื่อประมาณต้นปี ค.ศ. 1970 โดย Flower และ Hochheimer^{1,2} เพื่อศึกษา choroidal circulation ในคน และในปัจจุบัน ICG ถูกนำมาใช้ในทางคลินิกมากขึ้น ข้อบ่งใช้มีทั้งช่วยการวินิจฉัย ในการทำ angiography เช่นเดียวกับ sodium fluorescein และช่วยการผ่าตัดในการผ่าตัด macular hole หรือ epiretinal membrane

การนำ ICG มาใช้ใน indocyanine green angiography (ICGA) แม้จะมีมาประมาณ 30 ปีแล้ว แต่ก็ได้รับความนิยมน้อยกว่า fluorescein angiography (FA) เนื่องจากเทคโนโลยีในการบันทึกภาพสมัยก่อนยังได้ภาพที่ไม่ค่อยชัดเจน ต่อมาเมื่อมีการพัฒนาให้เกิด high-resolution infrared digital imaging system การตรวจวินิจฉัยด้วย ICGA จึงกลับมาได้รับความนิยมอีกครั้ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ต้องการดู choroidal vasculature ซึ่ง ICGA จะให้ข้อมูลได้ดีกว่า FA

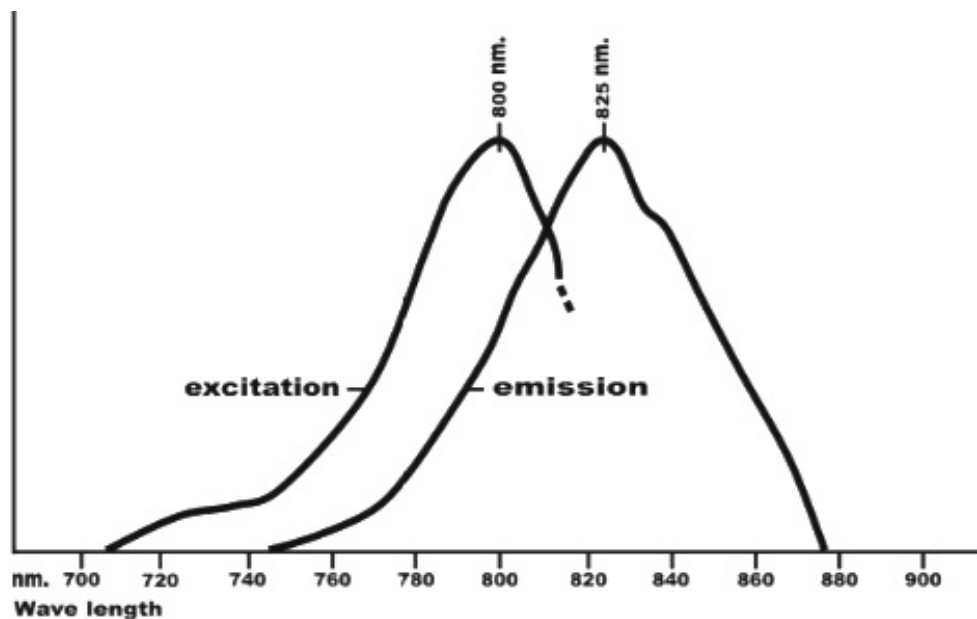
คุณสมบัติทางเคมี

สี ICG เป็นสาร tricarbo-cyanine มีสูตรทางเคมีคือ $C_{43}H_{47}N_2O_6S_2Na$ (รูปที่ 1) น้ำหนักโมเลกุล 775 ดาลตัน ซึ่งมากกว่า sodium fluorescein ที่มีน้ำหนักโมเลกุลเพียง 376.28 ดาลตัน ปกติ ICG อยู่ในรูปผงที่สามารถละลายได้ดีในน้ำ แต่เมื่อผสมผง ICG กับ sterile water แล้วต้องใช้ภายใน 10 ชั่วโมง

ICG จะดูดซับแสงกระตุ้นที่มีความยาวคลื่นในช่วงใกล้ใต้แดง (near-infrared) ระหว่าง 790-805 นาโนเมตร และคายแสงที่มีความยาวคลื่นประมาณ 770-880 นาโนเมตรออกมา (รูปที่ 2) ในการทำ ICGA จึงนิยมใช้แสงกระตุ้นที่ 800 นาโนเมตร โดยการวางแผ่นกรองแสง (excitation filter) 800 นาโนเมตรไว้หน้าแหล่งกำเนิดแสง และวางแผ่นกรองแสงที่สกัดกันแสงที่มีความยาวคลื่นแสงน้อยกว่า 825 นาโนเมตร (barrier filter) ไว้หน้ากล้องถ่ายภาพ เนื่องจากแสงที่กระตุ้นถูกดูดซับโดยเลือดและ melanin เพียงร้อยละ



รูปที่ 1 สูตรทางเคมีของ indocyanine green



รูปที่ 2 คุณสมบัติทางเคมีในการดูดซับแสงกระตุ้นในช่วงความยาวคลื่น 790-805 นาโนเมตร และการคายพลังงานแสงในช่วงความยาวคลื่น 770-880 นาโนเมตร

21-38 แต่ใน FA ซึ่งใช้แสงฟ้าเขียว (ความยาวคลื่น 500 นาโนเมตร) เป็นตัวกระตุ้นจะถูกเลือดและ melanin ดูดซับไปถึงร้อยละ 59-75 ดังนั้นจะเห็นว่าในการทำ ICGA จะมองเห็นสีที่อยู่ใต้เลือดหรือบริเวณที่มี melanin บังอยู่บางส่วนได้ดีกว่า FA³

เภสัชจลนศาสตร์

สารละลาย ICG เมื่อฉีดเข้าสู่ร่างกายแล้ว ประมาณร้อยละ 95-98 จะจับกับโปรตีนในเลือดอีกร้อยละ 2-5 จะละลายอยู่ใน plasma (fluorescein จะจับกับโปรตีนในเลือดเพียงร้อยละ 75-80) คุณสมบัตินี้ต่างจาก fluorescein โดยสิ้นเชิง ทำให้ ICG คงตัวอยู่ในหลอดเลือดได้นานกว่า fluorescein โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีที่สีผ่านเข้าไปใน cho-

roidal circulation และ choriocapillaris ซึ่งมีผนังเป็นรูพรุน (fenestrated) กว่า retinal vessels ดังนั้นเมื่อทำ FA สีจะกระจายตัวออกนอกหลอดเลือดค่อนข้างไว จึงเห็นลักษณะทางกายภาพหรือพยาธิสภาพของ choroid ไม่ชัดเจนเท่า ICGA

สี ICG จะถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางตับลงสู่ท่อน้ำดีภายใน 8 นาทีหลังฉีดเข้าหลอดเลือด โดยไม่ผ่านการดูดจับที่เซลล์ตับ ค่าปกติของ plasma disappearance rate ของ ICG อยู่ที่ประมาณ ร้อยละ 18 ต่อนาที และค่า ICG clearance เป็น 700 มิลลิลิตร/นาที/ตารางเมตรของพื้นที่ผิวกาย⁴ และเนื่องจากคุณสมบัติที่จับกับโปรตีนในเลือดค่อนข้างแน่น จึงจะไม่พบ ICG ในปัสสาวะ หรือน้ำไขสันหลัง และไม่ผ่านรก

ข้อควรระวัง

ผลข้างเคียง เช่น อาการคลื่นไส้อาเจียน หรือผื่นคัน พบได้น้อยกว่าการฉีด FA อยู่มากคือพบเพียง ร้อยละ 0.15 ของผู้ป่วย³ อาการแพ้อย่างรุนแรงมักเกิดในผู้ป่วยที่แพ้ iodine จึงควรซักประวัติการแพ้อาหารทะเลไว้ด้วย เนื่องจากสีจะถูกกำจัดออกทางน้ำดีจึงไม่ควรใช้ในผู้ป่วยโรคตับและควรพิจารณาเป็นกรณีพิเศษในผู้ป่วยที่ฟอกไตทางหลอดเลือด แม้จะไม่พบว่า ICG สามารถผ่านรกได้แต่ก็ยังแนะนำให้หลีกเลี่ยงการทำ ICGA ในหญิงตั้งครรภ์

หากสีที่ฉีดรั่วออกนอกหลอดเลือดให้ประคบเย็นเพื่อลดอาการปวด แต่อาการเจ็บปวดมักไม่รุนแรงเท่า FA เนื่องจากสารละลาย ICG มี pH ใกล้เคียง pH ของร่างกายมากกว่า

การฉีดสีในทางคลินิก

การทำ ICGA อาจทำก่อนหรือหลัง FA ก็ได้ แต่โดยทั่วไปนิยมทำต่อหลังจาก FA เพื่อให้ได้ข้อมูลเจาะจงในส่วน of choroidal circulation เพิ่มเติมช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค เช่น ใน retinal pigment epithelial detachment (RPED) หรือยืนยันการวินิจฉัยโรคบางโรค เช่น idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV) ก่อนฉีดสีควรเตรียมความพร้อมผู้ป่วยโดยการอธิบายขั้นตอน ระยะเวลาที่ใช้และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นเช่นเดียวกับก่อนทำ FA และม่านตาควรได้รับการหยอดยาขยายมาแล้วอย่างเต็มที่ สี ICG ที่ใช้นิยมใช้ 25-50 มิลลิกรัมผสมกับ sterile water 5 มิลลิตร ฉีดเข้าหลอดเลือดที่แขนค่อนข้างเร็ว (ภายใน 5 วินาที) แล้วเริ่มถ่ายภาพที่ 8-10 วินาทีหลังเริ่มฉีดเพื่อจับภาพใน choroidal filling phase จากนั้นจะถ่ายทุกๆ 1 วินาทีจนสีเข้าสู่ retinal transit phase และถ่ายทุกๆ 3-5 นาทีหลังจากนั้นเพื่อดู late phase จนครบ 30 นาทีหลังเริ่มฉีดสี สารละลาย ICG ที่ผสมแล้วควรใช้ภายใน 10 ชั่วโมงเนื่องจากสีจะสลายตัวค่อนข้างเร็ว ทำให้ภาพที่ได้ไม่ชัด

กล้องถ่ายภาพจะให้แสงผ่าน excitation filter ความยาวคลื่นแสง 800 นาโนเมตรเข้าไปในลูกตา โมเลกุลของสี ICG จะดูดซับพลังงานคลื่นแสงไปอยู่ใน exciting state ทำให้ตัวอนุภาคไม่เสถียรและคายพลังงานแสงบางส่วนออกมา กล้องถ่ายภาพซึ่งมี barrier filter อยู่จะรับแสงที่มีความยาวคลื่นยาวกว่าหรือเท่ากับ 825 นาโนเมตรเท่านั้นมาบันทึกการบันทึกภาพ ICGA ต้องอาศัยระบบกล้องดิจิทัลที่ไวพอและสามารถปรับแสง flash ได้ตามต้องการ เนื่องจาก

แสงที่สะท้อนกลับจากตาผู้ป่วยมี contrast ต่ำ จึงต้องถูก enhance เพื่อให้ได้ภาพของ choroid ที่คมชัดมากขึ้น ความละเอียดของภาพนิยมใช้ที่ 1024x1024 พิกเซล ในปัจจุบันมีการพัฒนากล้องและระบบบันทึกภาพถึงขั้นที่เรียกว่า confocal scanning laser ophthalmoscope สามารถถ่ายได้ทั้งการทำ FA และ ICG ไปพร้อมๆ กัน^{5,6} และ three-dimensional confocal angiography ที่ใช้คอมพิวเตอร์ประมวลผล⁷ ให้เกิดเป็นภาพสามมิติทำให้ได้ข้อมูลทั้งในแนวราบและแนวลึก

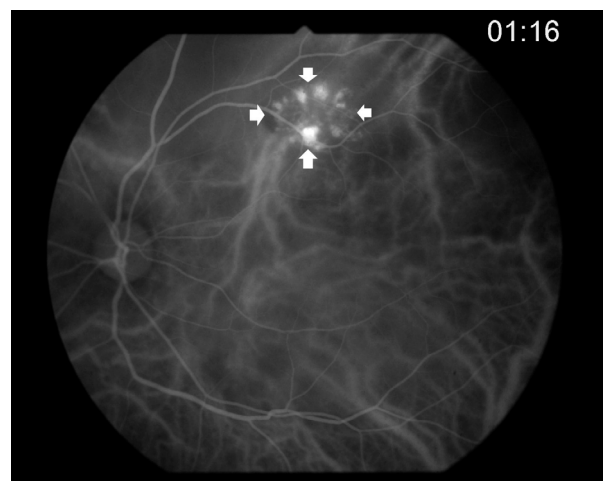
การวินิจฉัยโรคที่พบบ่อยด้วย ICGA

Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV)

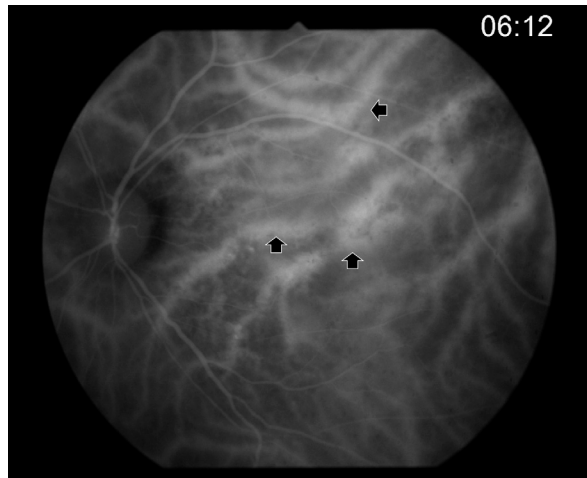
สำหรับ IPCV การวินิจฉัยด้วย ICGA เป็น standard diagnosing tool ณ ขณะนี้ เนื่องจากให้ภาพที่แสดงลักษณะของหลอดเลือดที่ผิดปกติ โป่งพองเป็นกระเปาะของหลอดเลือดในชั้น inner choroid ได้เป็นอย่างดี ลักษณะที่พบทางคลินิกของ IPCV มี 2 แบบ⁸ คือ

1. Polypoid net (รูปที่ 3)
2. Dilated branching vascular network (รูปที่ 4)

ตามปกติ หลอดเลือดส่วนปลายในชั้น choroid จะเรียงตัวเป็นระเบียบตามลักษณะของ lobular pattern แต่ใน IPCV ลักษณะที่พบจะเห็นเป็นหลอดเลือดที่ประสานกันเป็นร่างแห ไม่มีระเบียบ ส่วนที่โป่งพองเป็นกระเปาะมักจะมียาซึมเข้ามาช้ากว่าใน retinal circulation ดังนั้นจึงมักเห็น polyp ได้ชัด



รูปที่ 3 ลักษณะของ polypoidal net ที่พบในโรค IPCV เห็นได้ชัดจาก ICGA

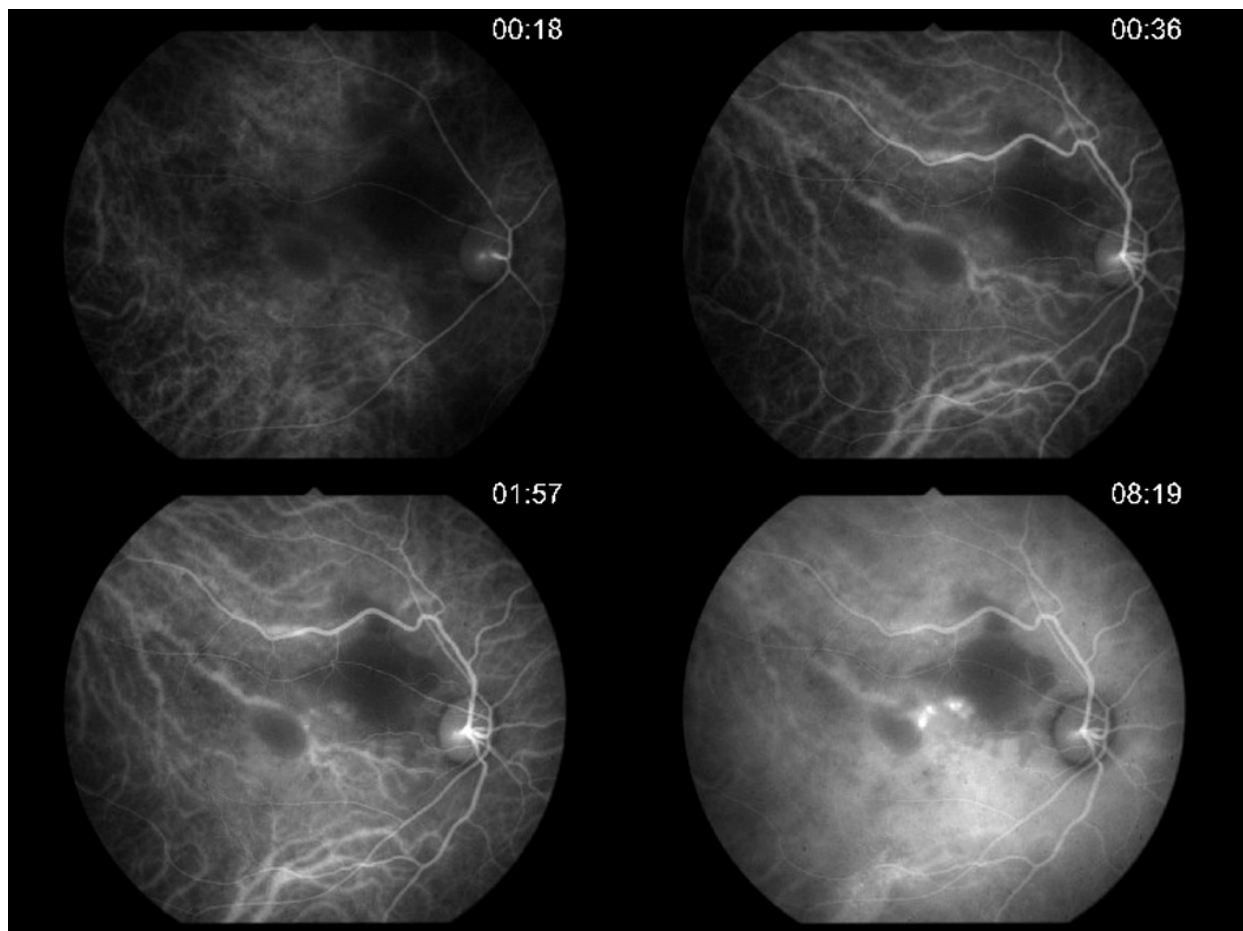


รูปที่ 4 ลักษณะของ dilated branching vascular network (ลูกศรชี้) จะเห็นว่าหลอดเลือดมีขนาดใหญ่กว่าปกติถึง 2 เท่า และแตกแขนงไม่เป็นระเบียบ

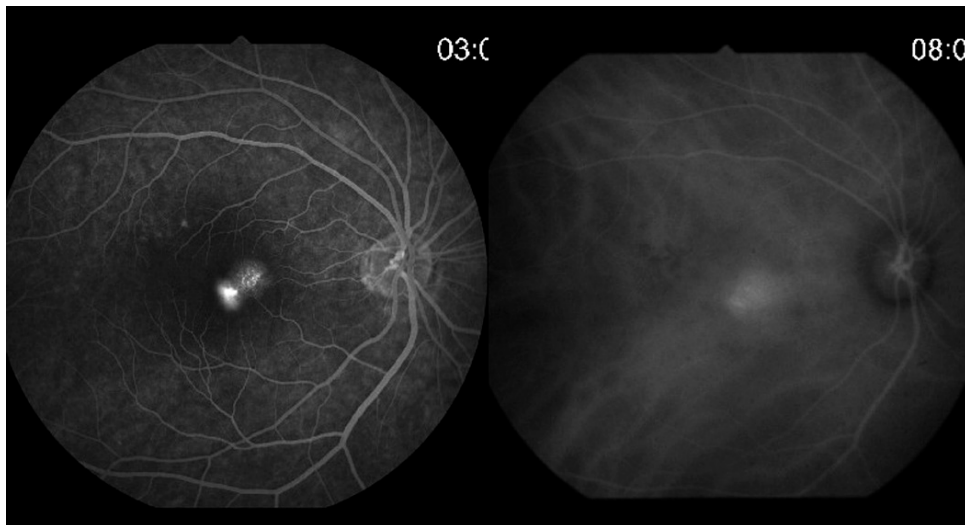
ในช่วง mid ถึง late ICGA phase^{3,8} (รูปที่ 5) นอกจากนี้ยังพบว่า polyp ที่เห็นจาก ICGA ยังอาจมีจำนวนมากกว่าที่เห็นใน FA และมีได้ในหลายๆ ตำแหน่ง เช่น peripapillary, macular, และ extramacular areas

Central serous chorioretinopathy (CSC)

การวินิจฉัย typical CSC อาศัยจากประวัติ การตรวจร่างกาย และผล FA เป็นหลัก แต่ในกรณีของ chronic CSC หรือ CSC ที่พบในคนสูงอายุ อาจแยกยากจาก age-related macular degeneration (AMD) การใช้ ICGA อาจเป็นเครื่องมือช่วยวินิจฉัยได้ โดยจะพบลักษณะของ transient ICG hyperfluorescence ใน venous phase (รูปที่ 6) และส่วนมากจะพบว่าเป็นทั้งสองตา แม้ผู้ป่วยจะมีอาการเพียงข้างเดียว^{9,10} ลักษณะเช่นนี้พบน้อยมากในผู้ป่วยที่มี occult choroidal neovascularization จาก AMD



รูปที่ 5 ICGA ใน phase ต่างๆของผู้ป่วยโรค IPCV จะเห็น polyp ชัดใน mid ถึง late phase



รูปที่ 6 ลักษณะของ transient ICG hyperfluorescence ในผู้ป่วย CSC

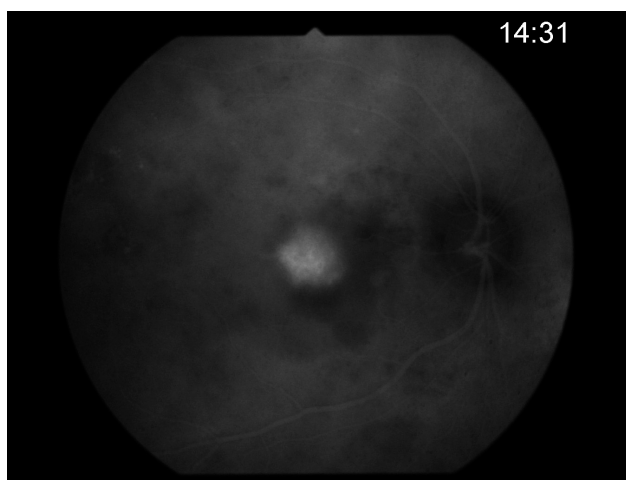
Age-related macular degeneration (AMD)

การทำ FA เป็นเครื่องมือหลักในการวินิจฉัย AMD โดยจะพบลักษณะของ choroidal neovascularization membrane (CNVM) ที่อาจเป็นชนิด classic หรือ occult CNVM เป็นสาเหตุของการรั่วซึมทำให้จอตาบวม มีเลือดหรือไขมันแทรกในชั้นประสาทตา แต่ในกรณีของ occult CNVM ซึ่งอาจเห็นขอบเขตไม่ชัดเจนจาก FA การทำ ICGA อาจเป็นตัวช่วยให้เห็นชัดเจน ลักษณะที่พบมี 2 แบบคือเป็น “plaque”

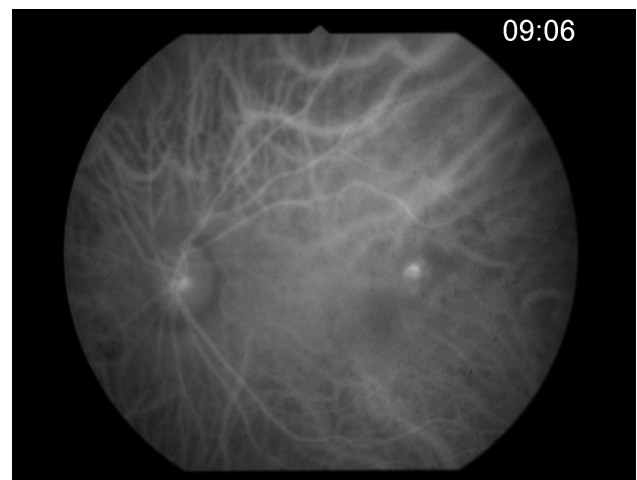
หรือ “hot spot”^{11,12}

Plaque หมายถึง บริเวณที่มี ICG hyperfluorescence ขนาดใหญ่กว่า 1 disc area ในช่วง mid ถึง late phase (รูปที่ 7)

Hot spot หมายถึง บริเวณที่มี ICG hyperfluorescence ขนาดไม่เกิน 1 disc area ในช่วง mid ถึง late phase (รูปที่ 8)



รูปที่ 7 ลักษณะของ plaque ที่พบในผู้ป่วยที่มี occult CNVM จาก AMD



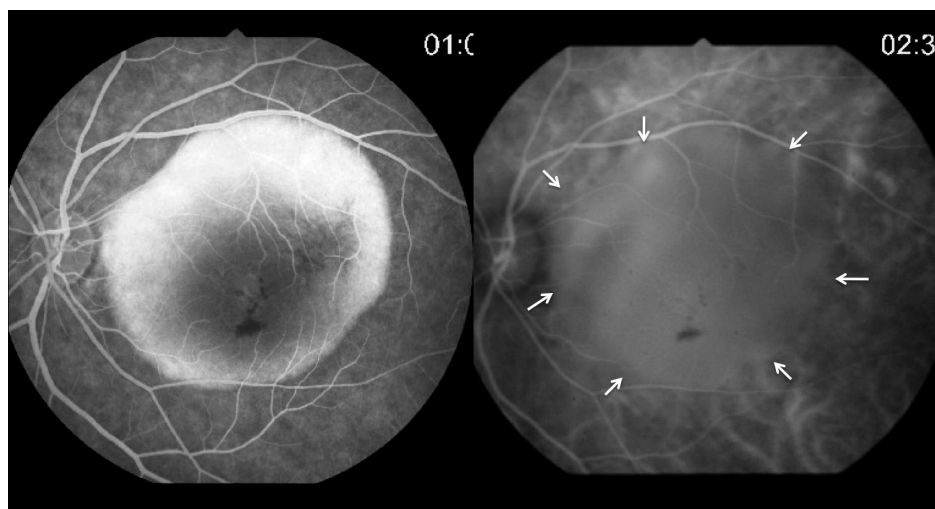
รูปที่ 8 ลักษณะของ hot spot ที่พบในผู้ป่วยที่มี occult CNVM จาก AMD

Retinal pigment epithelial detachment (RPED)

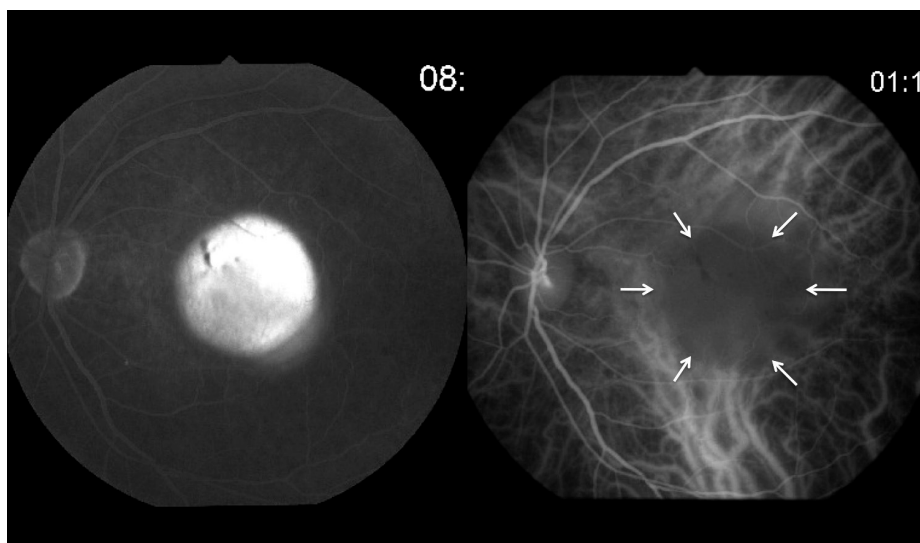
RPED เป็นรอยโรคที่พบร่วมได้กับหลายๆ โรค เช่น CSC, AMD ส่วนใหญ่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางไม่เกิน 1-2 disc จาก FA มักพบว่ามี การรั่วซึมของสีเข้าใต้ชั้น pigment epithelium ค่อนข้างเร็วโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณี serous RPED จึงให้ข้อมูลได้น้อยในการช่วยวินิจฉัยแยกโรคหรือบอกรักษาโรค

การทำ ICGA นอกจากช่วยวินิจฉัยแยกโรคแล้วยังบอกรักษาโรคและแนวทางการติดตามโรคได้ คือ กลุ่ม

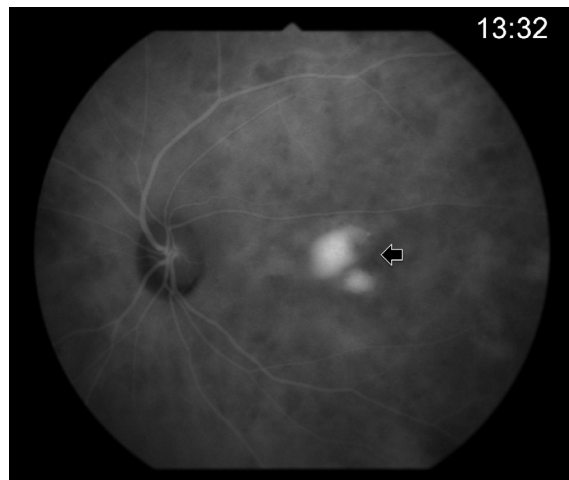
ที่มี regular ICG hyperfluorescence (ทั้ง weak และ intense hyperfluorescence) มักสัมพันธ์กับ CSC หรือ exudative retinal detachment ขนาดเล็กๆ (รูปที่ 9) ส่วนกลุ่มที่พบเป็น ICG hypofluorescence (รูปที่ 10) หรือ irregular hyperfluorescence มักสัมพันธ์กับ AMD ซึ่งควรให้การดูแลรักษาติดตามต่อไปเพราะอาจเกิด CNVM ตามมาได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน RPED ที่มีลักษณะ notching (รูปที่ 11) รวมด้วย¹³



รูปที่ 9 ภาพเปรียบเทียบ FA (รูปซ้าย) กับ ICGA (รูปขวา) แสดงให้เห็นลักษณะของ RPED ที่สัมพันธ์กับ CSC มี hyperfluorescence ใน ICGA



รูปที่ 10 ภาพเปรียบเทียบ FA (รูปซ้าย) กับ ICGA (รูปขวา) แสดงให้เห็นลักษณะของ RPED ที่มี hyperfluorescence ใน FA แต่มี hypofluorescence ใน ICGA



รูปที่ 11 ลักษณะของ RPED ที่มี notching บริเวณลูกศรชี้

White dot syndrome

White dot syndrome ประกอบไปด้วย acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy (APMPPE), multiple evanescent white dot syndrome (MEWDS), birdshot retinochoroidopathy, punctate inner choroidopathy (PIC), serpiginous choroidopathy, และ multifocal choroiditis and panuveitis (MCP) เป็นกลุ่มโรคที่เชื่อว่าการอักเสบของชั้น choriocapillaris ทำให้มี hypoperfusion ในบริเวณนั้น ใน FA มักพบเป็น hypofluorescent spots ใน early phase แต่จะเป็น hyperfluorescent spots ใน late phase ส่วนใน ICGA พบเป็น multiple discrete hypofluorescent dots ทั่วๆ ไปตลอดทั้งใน early และ late phase^{14,15} (รูปที่ 12)

Choroidal nevus

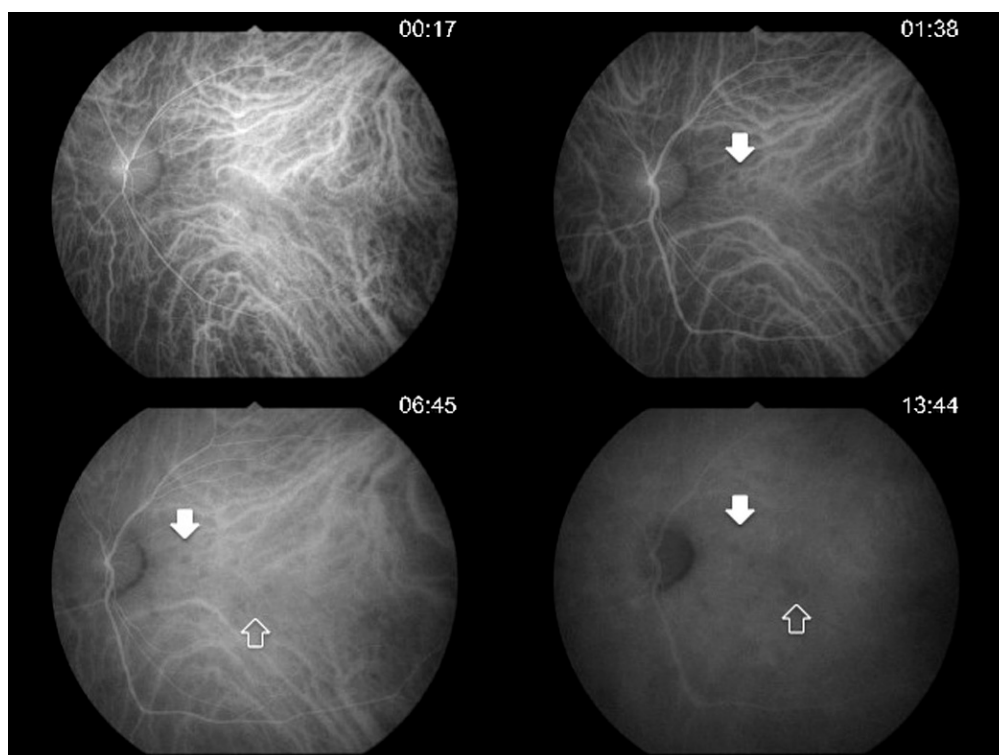
ICGA มีส่วนช่วยในการวินิจฉัยแยก choroidal nevus จาก choroidal melanoma ขนาดเล็ก คือจะพบลักษณะที่เป็น hypofluorescence หรือ isofluorescence ตลอดทั้งใน early และ late phase ของ ICGA¹⁶

Choroidal melanoma

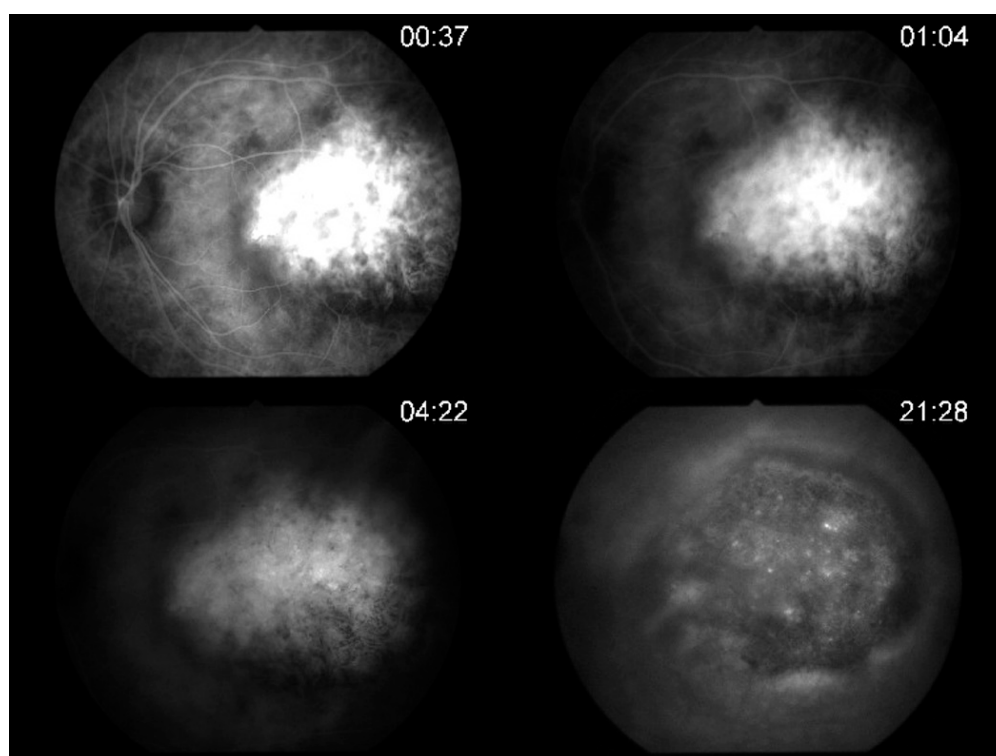
ลักษณะที่พบใน ICGA เป็น hypofluorescence with intrinsic irregular vessels ใน early phase และ diffuse hyperfluorescence หรือ hypofluorescence with pinpoint hyperfluorescent dots ใน late phase¹⁴ โดยมีรูปแบบของการเรียงตัวของหลอดเลือดภายในก้อนต่างๆ กัน เช่น parallel pattern with/without crosslinking, arch with/without branching เป็นต้น¹⁷

Choroidal hemangioma

ใน early phase ของ ICGA จะเห็นว่าสีเข้ามาที่ก้อนค่อนข้างไว และค่อยๆ เติบโตขึ้นใน 2-3 นาที แต่หลังจากนั้นจะพบเป็นลักษณะ hypofluorescence เมื่อเทียบกับบริเวณรอบๆ ก่อนใน late phase เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า 'wash-out phenomenon' ซึ่งพอจะใช้แยกจาก amelanotic choroidal melanoma ได้ และใน late phase ยังอาจพบ hyperfluorescent pinpoint spots บริเวณกลางตัวก้อนที่มีสีจางกว่าและล้อมรอบด้วย hyperfluorescent skirt ได้^{18,19} (รูปที่ 13)



รูปที่ 12 ICGA ใน phase ต่างๆของผู้ป่วยโรค punctate inner choroidopathy (PIC) แสดงให้เห็นถึง hypofluorescent spots ตลอดทุก phase ของการฉีดสี



รูปที่ 13 Choroidal hemangioma พบลักษณะ hyperfluorescent pinpoint spots บริเวณกลางตัวก้อนล้อมรอบด้วย hyperfluorescent skirt ใน late phase

เอกสารอ้างอิง

- Hochheimer BF. Angiography of the retina with indocyanine green. *Arch Ophthalmol* 1971;86:564-5.
- Flower RW, Hochheimer BF. Letter to the editor: clinical infrared absorption angiography of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1972;73:458-9.
- Klais CM, Ober MD, Yannuzzi LA. Indocyanine green angiography: general aspects and interpretation. In: Arevalo JF, editor. *Retinal angiography and optical coherence tomography*. New York: Springer; 2009. p.43-59.
- Sakka SG. Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:207-14.
- Helbig H, Niederberger H, Valmaggia C, Bischoff P. Simultaneous fluorescein and indocyanine green angiography for exudative macular degeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005;222:202-5.
- Jorzik JJ, Bindewald A, Dithmar S, Holz FG. Digital simultaneous fluorescein and indocyanine green angiography, autofluorescence, and red-free imaging with a solid-state laser-based confocal scanning laser ophthalmoscope. *Retina* 2005;25:405-16.
- Teschner S, Noack J, Birngruber R, Schmidt-Erfurth U. Characterization of leakage activity in exudative chorioretinal disease with three-dimensional confocal angiography. *Ophthalmology* 2003;110:687-97.
- Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlach DA. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 1995;15:100-10.
- Lafaut BA, Salati C, Priem H, De Laey JJ. Indocyanine green angiography is of value for diagnosis of chronic central serous chorioretinopathy in elderly patients. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:513-21.
- Piccolino FC, Borgia L, Zinicola E, Zingirian M. Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy. *Eye* 1995;9:324-32.
- Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Hanutsaha P, Spaide RF, et al. Classification of choroidal neovascularization by digital indocyanine green videoangiography. *Ophthalmology* 1996;103:2054-60.
- Fernandes LH, Freund KB, Yannuzzi LA, Spaide RF, Huang SJ, Slakter JS, et al. The nature of focal areas of hyperfluorescence or 'Hot spots' imaged with indocyanine green angiography. *Retina* 2002;22:557-68.
- Yuzawa M, Kawamura A, Yamaguchi C, Shouda M, Shimoji M, Matsui M. Indocyanine green videoangiographic findings in detachment of the retinal pigment epithelium. *Ophthalmology* 1995;102:622-9.
- Cimino L, Auer C, Herbolt CP. Sensitivity of indocyanine green angiography for the follow-up of active inflammatory choriocapillaropathies. *Ocul Immunol Inflamm* 2000;8:275-83.
- Vadala M, Lodato G, Cillino S. Multifocal choroiditis: indocyanine green angiographic features. *Ophthalmologica* 2001;215:16-21.
- Kubicka-Trzaska A, Starzycka M, Romanowska-Dixon B. Indocyanine green angiography in the diagnosis of small choroidal tumors. *Ophthalmologica* 2002;216:316-9.
- Schaller UC, Mueller AJ, Bartsch DU, Freeman WR, Kampik A. Choroidal melanoma microcirculation with confocal indocyanine green angiography before and 1 year after radiation brachytherapy. *Retina* 2000;20:627-32.
- Schalenbourg A, Piguet B, Zografos L. Indocyanine green angiographic findings in choroidal hemangiomas: A study of 75 cases. *Ophthalmologica* 2000;214:246-52.
- Arevalo JF, Shields CL, Shields JA, Hykin PG, De Potter P. Circumscribed choroidal hemangioma: characteristic features with indocyanine green videoangiography. *Ophthalmology* 2000;107:344-50.