

Glokomun Erken Tanısında ve İzleminde Retina Sinir Lifleri Tabakasının Kalınlığının Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi

Osman ORAM*, Ronald L.GROSS**

ÖZET

Glokom, optik sinir başında ilerleyici akson kaybı ile karakterize önemli bir görme kaybı nedenidir. Hastalığın erken tanısında ve zaman içinde oluşan değişimlerin izleminde bugün için istenilen duyarlılık derecesine ulaşamamıştır. Bu konuda en duyarlı olabilecek yöntemlerden birinin retina sinir lifleri tabakasının kalınlığının kantitatif olarak değerlendirilmesi olduğuna inanılmasına karşın, günümüzde klinikte kullanılan tekniklerle retina sinir lifleri tabakası ancak kalitatif ya da yarı kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir. Yazımızda, halen geliştirilme aşamasında olan ve retina sinir lifleri tabakasının kalınlığını kantitatif olarak belirleyebilen tarayıcı laser polarimetre ve optik koherens tomografi adlı iki yeni görüntüleme yöntemi tanıtılmış, glokomun erken tanı ve izleminde gelecekte önemli rol oynayabilecek bu yeni cihazlar ile ilgili literatür sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Glokom, Retina sinir lifleri tabakası, Görüntüleme yöntemleri

T Klin Oftalmoloji 1997, 6:45-49

SUMMARY

QUANTITATIVE ASSESSMENT OF RETINAL NERVE FIBER LAYER THICKNESS IN EARLY DETECTION AND FOLLOW-UP OF GLAUCOMA

Glaucoma is an important cause of blindness, characterized by progressive axon loss in the optic nerve head. The early detection of the disease and monitoring progression during the follow-up period is currently less than ideal. Despite quantitative assessment of retinal nerve fiber layer thickness has been accepted as one of the most sensitive methods in early detection and follow-up of glaucoma, currently available techniques provide qualitative or semiquantitative evaluation. In this article, two new imaging techniques, scanning laser polarimeter and optical coherence tomography which can measure the retinal nerve fiber layer thickness are introduced. The literature on these promising techniques for further advances in the early diagnosis and follow-up of glaucoma is reviewed.

Key Words: Glaucoma, retinal nerve fiber layer, imaging techniques

T Klin J Ophthalmol 1997, 6:45-49

Giriş

Glokom bugün için tüm dünyada önemli bir körlük nedenidir. Hastalıkta ortaya çıkan görme kaybının geri dönülemez niteliği nedeniyle, oluşan hasarın belirtilerinin mümkün olduğu kadar erken dönemde belirlenmesi ve gelişiminin izlenmesi tanı ve tedavi açısından büyük önem taşır. Bununla birlikte, görme alanı tekniklerinde ve

optik sinir başı görüntüleme yöntemlerinde sağlanan ilerlemelere karşın bugün için halen glokomda oluşan erken yapısal ve fonksiyonel bozuklukların belirlenmesi ve bu değişimlerin zaman içindeki gelişimlerinin saptanması için istenilen duyarlılık derecesine ulaşamamıştır. Erken glokomatöz hasarı ve bu hasarın zaman içerisindeki gelişimini duyarlı ve güvenilir olarak belirleyebilen bir yöntemin, hastalığın tanı ve izleminde büyük aşama kaydedilmesini sağlayacağı kesindir.

Geliş Tarihi: 28.03.1995

* Yrd.Doç.Dr.inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. ABD, MALATYA

** Assoc.Prof.Glaucoma Service, Cullen Eye Institute, Baylor College of Medicine, U.S.A.

Yazışma Adresi: Dr.Osman ORAM
Sivas Caddesi 12/1
44300 MALATYA

Glokom hastalarının yaklaşık yarısının tonometri ile saptanamaması nedeniyle göziçli basıncı ölçümünün glokomun tanı ve izleminde sınırlı bir değere sahip olduğu bilinmektedir (1). Histopatolojik çalışmaların glokomda saptanabilir görme alan defekti oluşumundan önce %60'a varan oranlarda retina ganglion hücre akson kaybı olabileceğini belirlemesi de istenilen duyarlılık derecesinde olmadığını göstermektedir (2). Hastalığın

T Klin J Ophthalmol 1997, 6

45

tanısında yaygın olarak kullanılan bir başka teknik, optik sinir başının değerlendirilmesi yönteminde ise, yararlanılan çukur-disk oranı, disk rim kalınlığı ve nöral rim alanı gibi parametrelerin gelişmiş kantitatif görüntü analiz yöntemleriyle dahi normal ve glokomatöz gözlerin ayırımında yeterli duyarlılığa sahip olmadıkları belirlenmiştir (3-5).

Son çalışmalar erken glokomatöz akson hasarının ve hasarın zaman içindeki gelişiminin en duyarlı ve güvenilir olarak retinal sinir lifleri tabakasının incelenmesiyle belirlenebileceğini öne sürmektedir (3-10). Bununla birlikte retinal sinir lifleri tabakasının incelenmesinde bugüne kadar yaygın olarak kullanılan klinik yöntemler kantitatif (3,5-10) ya da yarıkantitatif (4,11,12) karakterdedir ve sıklıkla güvenilirliği ve tekrarlanılabilirliği tartışmalı sonuçlar verebilmektedir. En sık olarak kullanılan retinal sinir lifleri tabakasının kırmızıdan yoksun monokromatik ışıkla yüksek kontrastlı fotoğraflama yoluyla görüntülenmesi yönteminde defekterin saptanabilmesi için retina sinir lifleri tabakasının kalınlığında %50 azalma oluşması gerektiği histopatolojik olarak gösterilmiştir (13). Ayrıca bu teknik özellikle yaşlı glokom hastalarında elde edilmesi zor olan iyi dilate edilmiş bir pupil ve berrak bir optik media gerektirmektedir (14). Yakın zamanda geliştirilen sinir lifleri tabakası yüzey yüksekliğinin rölatif ölçümü tekniğinde (15,16) ise direkt olarak sinir lifleri tabakasının kalınlığı yerine belirlenen referans noktalarına göre yüksekliği ölçülmekte, dolayısıyla referans noktalarında gelişebilen değişimler duyarlılık derecesini olumsuz etkileyebilmektedir (17).

Son yıllarda geliştirilen ve yakın zamanda yaygın klinik kullanıma geçmesi beklenen iki yeni retinal sinir lifleri tabakası görüntüleme yöntemiyle retinal sinir lifleri tabakasının kalınlığı ve hacminin kantitatif olarak ölçülmesi, dolayısıyla glokomatöz yapısal değişimlerin erken dönemde saptanması ve bu değişimlerin zaman içindeki gelişiminin en duyarlı şekilde incelenebilmesi mümkün görünmektedir. Yazımızda konu edilen bu cihazlar, tarayıcı laser polarimetre ya da sinir lifleri analiz cihazı (Nerve Fiber Analyzer®, Laser Diagnostic Technologies, San Diego, CA) ve optik koherens tomografi sistemleridir (Optical Coherence Tomography system, Humphrey Instruments, Inc., San Leandro, CA). Cihazların klinik kullanımdaki etkinliği ve güvenilirliği halen yürütülmekte olan prospektif klinik çalışmaların sonuçları sonucu ortaya çıkacaktır.

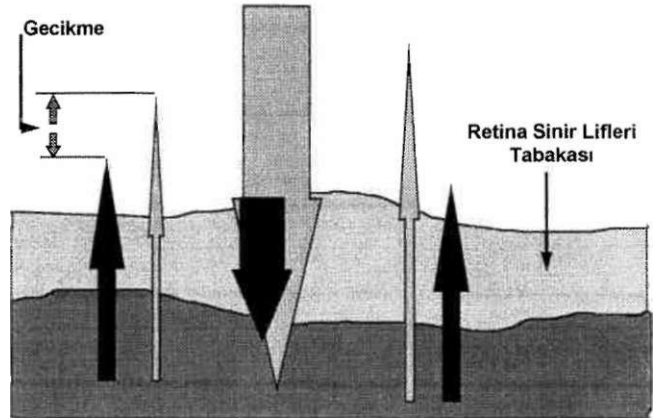
Tarayıcı Laser Polarimetre

Tarayıcı laser polarimetre, konfokal görüntüleme prensiplerine ve son yıllarda optik sinir başının topografik analizi için kullanılan konfokal tarayıcı laser oftalmoskopun modifikasyonu ile geliştirilmiş olan nonkontakt bir tanı cihazıdır. Konfokal tarayıcı laser oftalmoskop, fundusun görüntülenecek alanını taramak için odaklanmış bir laser ışını kullanmaktadır (18,19). Konfokal bir sistemde, bu odaklanmış laser ışını aracılığıyla fundusta sadece küçük bir alan aydınlatılmakta ve konfokal optik yardımıyla sadece aydınlatılmış bu noktadan yansıyan ışının bir

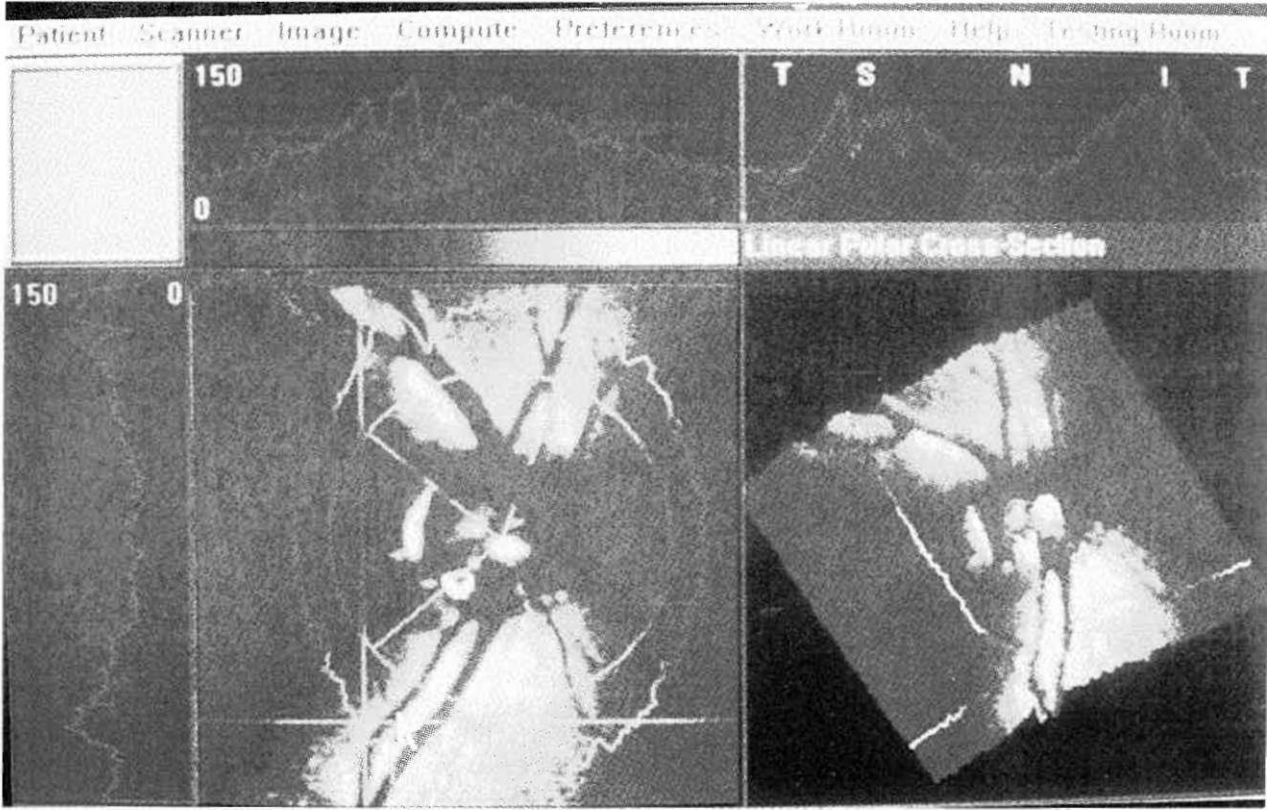
diagramdan geçerek geri dönmesi sağlanmaktadır (20). Bu şekilde bir objenin çeşitli derinlik seviyelerinde yüksek kontrastlı olarak görüntülenmesi mümkün olmaktadır.

Tarayıcı laser polarimetre cihazı konfokal tarayıcı laser oftalmoskopa ek olarak özel dizayn edilmiş bir polarimetre (Fourrier ellipsometre) içermekte ve retinal sinir lifleri tabakasının kalınlığının kantitatif olarak ölçülmesine olanak sağlamaktadır (21-25). Cihaz düşük yoğunlukta, polarize laser ışını yaymakta, bu ışın retina sinir lifleri tabakasını geçerek derin retinal tabakalardan yansıtılmakta, geri dönen polarize ışın algılanarak dijitalize edilmekte ve video görüntüsü haline getirilmektedir. Retina sinir lifleri tabakasının fiziksel özellikleri polarize laser ışınının farklı hızlarda yol alan iki paralel ışın haline gelmesine neden olmaktadır (21) (Şekil 1). Sinir lifleri tabakasından dönerken daha yavaş olan ışın daha hızlı olana göre bir gecikme göstermekte, gecikmenin miktarı direkt olarak retina sinir lifleri tabakasının kalınlığıyla orantılı olmakta ve cihaz tarafından algılanarak sinir lifleri tabakasının kalınlığının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Cihazda 780 nanometre dalga boyunda laser ışını kullanılarak 10x10, 15x15 ya da 20x20 derecelik ölçüm alanında 256x256 (65000) piksel'lik dijitalize bir görüntü oluşturulmaktadır. Retina sinir liflerinin kalınlığı lateral olarak 20 mikron, derinlik olarak ise 15 mikron çözünürlük derecesinde saptanmakta, görüntülenen alanda sinir liflerinin kalınlık dağılımı bilgisayar aracılığıyla renklendirilmiş harita şeklinde elde edilmektedir (Şekil 2). Görüntüleme işlemi ortalama 0.7 saniyede, pupilin dilate edilmesine gerek duyulmaksızın ve media opasitelerinin varlığında gerçekleştirilebilmektedir.

Tarayıcı laser polarimetre ile elde edilen retina sinir lifleri tabakası kalınlık ölçümlerinin histopatolojik ölçümlerle yüksek oranda korelasyon gösterdiği in vitro şartlarda gösterilmiştir (22). Cihazın in vivo şartlardaki duyarlılığını, güvenilirliğini ve ölçümlerin tekrarlanabilirliğini belirleyebilmek için gerçekleştirilen ön klinik çalışmalarda



Şekil 1. Tarayıcı laser polarimetreden retina yüzeyine yollanan düşük şiddetli polarize laser ışını retina sinir lifleri tabakasının fiziksel özellikleri nedeniyle farklı hızlarda yol alan iki paralel ışın olarak geriye yansır. Yavaş ışının diğerine göre gösterdiği gecikme retina sinir lifleri tabakasının kalınlığına bağlıdır ve tarayıcı laser polarimetre tarafından retina sinir lifleri tabakasının kalınlığının ölçümünde kullanılır.



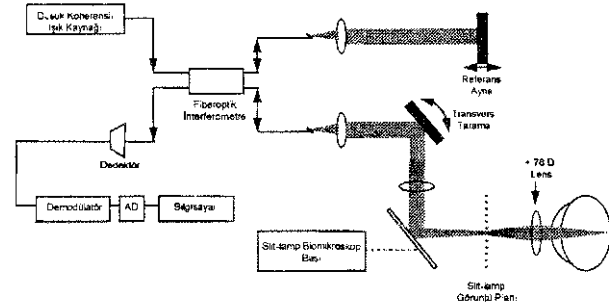
Şekil 2. Tarayıcı laser polarimetre ile normal bir hastanın gözünde elde ettiğimiz görüntüde açık renkler (sarıdan kırmızıya doğru tonlar) retinal sinir lifleri tabakasının kalın, koyu renkler (mavi tonları) ise ince olduğu alanları göstermektedir. Görüntünün üst kısmında oluşturulan iki boyutlu kesitte, retina sinir lifleri tabakasının kalınlığının temporal (T), superior (S), nazal (N) ve inferior (I) kadrantlardaki dağılımı görülebilmekte, görüntü üzerinde istenilen noktadaki retina sinir lifleri tabakası kalınlığı ölçülebilmektedir.

başarılı sonuçlar rapor edilmekte (23-25), gerçek aksyon sayılarıyla retina sinir lifleri tabakası kalınlığı ölçüm sonuçlarının karşılaştırıldığı histopatolojik çalışmalar sürmektedir.

Optik Koherens Tomografi

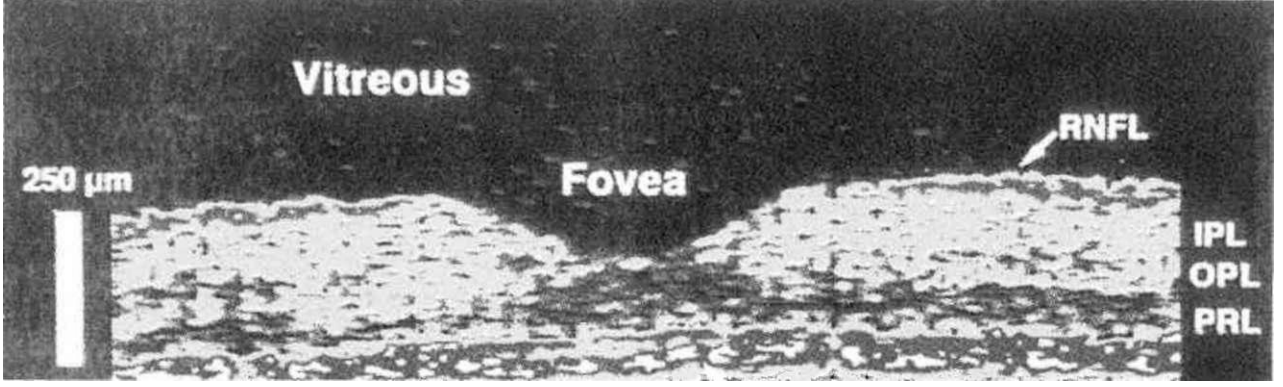
Optik koherens tomografi (OKT), optik esaslara dayalı olarak biyolojik dokuların yüksek çözünürlük seviyesinde görüntülenmesini sağlayan yeni bir nonkontakt noninvaziv görüntüleme yöntemidir (26-28). Yöntemde, düşük koherensli interferometri kullanılarak dokunun değişik tabakalarındaki ışık yansımaları ve saçınımlarının değerlendirilmesiyle in vivo doku kesitlerinin konvansiyonel ultrasonografiden çok daha yüksek çözünürlüğe sahip olarak görüntülenmesi mümkün olabilmektedir.

OKT, ses dalgaları yerine ışık kullanması dışında B-scan ultrasonografik görüntüleme yöntemiyle benzer özellikler taşımaktadır. Optik yöntemlerle dokuların kesitlerinin iki boyutlu görüntüleri elde edilerek mikro yapılar değerlendirilebilmektedir. OKT sisteminin şematik diagramı Şekil 3'de gösterilmiştir. Sistem esas olarak 830 nanometre dalga boyunda düşük koherensli bir ışık kaynağına bağlı Michelson interferometre ve fiberoptik eklerden oluşmaktadır, interferometrenin iki fiberoptik kolun-



Şekil 3. Optik koherens tomografinin şematik diagramında interferometrenin iki fiberoptik kolundan birinin referans aynaya değerinin retinadan yansıyan ışına bağlı olduğu görülmektedir. Oluşan girişim sinyalleri dedektör tarafından algılanmakta, dijitalize edilerek (AD) bilgisayara aktarılmaktadır.

dan biri retinanın aydınlatılması ve yansıyan ışının toplanması için kullanılır; diğer fiberoptik kol referans aynaya yansıtılan ve dönen ışını taşır. Retinadan ve referans aynadan yansıyan ışınların oluşturduğu girişim sinyalinin taşıdığı ışık gecikme bilgileri dedektör tarafından algılanmakta, demodülörden geçtikten sonra dijitalize edilerek bilgisayara aktarılmaktadır.



Şekil 4. Foveal bölgenin optik koherens tomografi sistemi ile elde edilen görüntüsünde retina sinir lifleri tabakası (RNFL), iç pleksiform tabaka (IPL), dış pleksiform tabaka (OPL) ve fotoreseptör tabakası (PRL) ayrı ayrı görülebilmektedir (Şekil Humphrey Instruments, Inc., San Leandro, CA'dan temin edilmiştir).

Retinanın taranması slit-lamp biomikroskopun aksıyla aynı açıda yerleştirilmiş iki galvanometrik tarayıcı ayna ile gerçekleştirilmekte, bu şekilde eş zamanlı olarak fundus incelenmesi ve görüntülenmesine imkan sağlanmaktadır. Retinanın indirekt görüntüsü 78 dioptrilik bir lens aracılığı ile elde edilmektedir. Görüntülenmek istenilen retina alanında çok sayıda tek boyutlu doğrusal optik yansıma değerlendirimi yapılarak iki boyutlu görüntü oluşturulmaktadır. Retinanın tabakaları, derinliğe göre doku yansımalarının amplitüdüleri ve gecikmeleri interferometrenin iki kolu arasında oluşan girişim sinyallerinin amplitüdüleri ölçülerek ayrılabilir. Elde edilen iki boyutlu görüntüler bilgisayar aracılığıyla renklendirilerek (Şekil 4), retina tabakalarının dolayısıyla da retina sinir lifleri tabakasının kalınlığının istenilen lokalizasyonda kantitatif olarak değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir. Şu an için kullanılan cihaz, 100x500 piksellik bir görüntüyü yaklaşık 2.5 saniye içerisinde hazırlayabilmekte, görüntüleme işlemi sırasında oluşabilen göz hareketlerine bağlı artefaktlar bilgisayar aracılığıyla ortadan kaldırılmaktadır. Yaklaşık 13 mikron lateral ve 10 mikron derinlik çözünürlüğüyle elde edilebilen görüntü kalitesini pupil genişliği ve optik media opasiteleri etkilememektedir.

Optik koherens tomografinin maküler deliklerin, maküler ödemin ve retina dekolmanının tanı ve izleminde başarılı sonuçları ön çalışmalarda belirtilmiştir (29). Yöntemin retina ve maküla dışında kornea kalınlığı ve kurvatürünün, ön kamara derinliğinin ölçülmesinde, ön kamara açısının saptanması ve açıdaki yapıların değerlendirilmesinde, iris yapısının ve lensdeki kataraktöz değişimlerin incelenmesinde kullanılabilir. Hassas bir tanı cihazı olduğu da gösterilmiştir (30). Cihazın glokomda retina sinir lifleri tabakasının kantitatif olarak değerlendirilmesinde kullanılabilirliği ve güvenilirlik derecesi konusunda çalışmalar sürmektedir.

Sonuç olarak retina sinir lifleri tabakasının kalınlığı ve hacminin belirlenmesi ve bu parametrelerde zaman içindeki değişimlerin saptanması glokomun erken tanısı ve izlemi için değerli bir alternatif olarak görünmektedir.

Yazımızda belirttiğimiz retina sinir lifleri tabakasının kantitatif olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan iki yeni cihaz, güvenilirliklerinin klinik çalışmalardaki başarılı sonuçlar ile onaylanması halinde glokomda duyarlı tanı ve izlem yönünden ümit verici görünmektedirler.

KAYNAKLAR

1. Eddy DM, Sanders LE, Eddy JF. The value of screening for glaucoma with tonometry. *Surv Ophthalmol* 1983; 28:194-205.
2. Quigley HA, Addicks EM, Green R. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:135-46.
3. Caprioli J. Discrimination between normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:153-9.
4. Lachenmayr BJ, Airaksinen PJ, Drance SM, Wijsman K. Correlation of retinal nerve-fiber-layer loss, changes at the optic nerve head and various psychophysical criteria in glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; 229:133-8.
5. Quigley HA, Katz JK, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 1992; 99:19-28.
6. Hoyt WF, Frisen L, Newman NM. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. *Invest Ophthalmol* 1973; 12:814-29.
7. Quigley HA, Miller NR, George T. Clinical evaluation of nerve fiber layer atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 1980; 98:1564-71.
8. Sommer A, Quigley HA, Robin AL, Miller RN, Katz J, Arkell S. Evaluation of nerve fiber layer assessments. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:1766-71.
9. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin A, Richter RC, Witt KA. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:77-83.
10. Wang F, Quigley HA, Tielsch JM. Screening for glaucoma in a medical clinic with photographs of nerve fiber layer. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:796-800.

11. Takamoto T, Schwartz B. Photogrammetric measurement of nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology* 1989; 96:1315-19.
12. Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M, Wijsman K. Visual field and retinal nerve fiber layer comparisons in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:205-7.
13. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:807-14.
14. Eikelboom RH, Cooper RL, Barry CJ. A study of variance in densitometry of retinal nerve fiber layer photographs in normal and glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31:2373-83.
15. Caprioli J, Ortiz-Colberg R, Miller JM, Tressler C. Measurements of peripapillary nerve fiber layer contour in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 108:404-13.
16. Caprioli J, Miller JM. Measurements of relative nerve fiber layer surface height in glaucoma. *Ophthalmology* 1989; 96:633-41.
17. Miller JM, Caprioli J. An optimal reference plane to detect glaucomatous nerve fiber layer abnormalities with computerized image analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992; 230:124-8.
18. Kruse FE, Burk ROW, Volcker HE, Zinser G, Harbarth U. Reproducibility of topographic measurements of the optic nerve head with laser tomographic scanning. *Ophthalmology* 1989; 96:1320-24.
19. Cioffi GA, Robin AL, Eastman RD, Perell HF, Sarfarazi FA, Kelman SE. Confocal laser scanning ophthalmoscope. Reproducibility of optic nerve head topographic measurements with the confocal laser scanning ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1993; 100:57-62.
20. Woon WH, Fitzke FW, Bird AC, Marshall J. Confocal imaging of the fundus using a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:470-4.
21. Dreher AW, Reltter K, Weinreb RN. Spatially resolved birefringence of the retinal nerve fiber layer assessed with a retinal ellipsometer. *Appl Opt* 1992; 31:3730-35.
22. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, Qulgley H, Shaw B, Reiter K. Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:557-60.
23. Morsman CD, Karwatowski WSS, Weinreb RN. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements by scanning laser polarimetry and correlation with red free photography in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34:1507.
24. Feldman RM, Feldman ST, Gross RL, Orengo-Nanla S. Nerve fiber layer thickness in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34:1510.
25. Zangwill L, Shakiba S, Garden VS, Weinreb RN. Properties of the retinal nerve fiber layer estimates obtained by scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:1343.
26. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254:1178-81.
27. Izatt JA, Hee MR, Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS. Micron resolution biomedical imaging with optical coherence tomography. *Opt Photo News* 1993; 1:14-8.
28. Swanson EA, Huang D, Hee MR, Fujimoto JG, Lin CP, Puliavito CA. High-speed optical coherence domain reflectometry. *Opt Lett* 1992; 17:151-3.
29. Puliavito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman S, Duker JS, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995; 102:217-29.
30. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:1584-89.