

# Normal, Oküler Hipertansiyonlu ve Glokomlu Gözlerde Optik Koherens Tomografi ile Saptanan Retina Sinir Lifi Kalınlıkları\*

Can Üstündağ (\*), Melda Kızılkaya (\*\*), Hüseyin Yetik (\*\*), Hakan Özdemir (\*\*), Özcan Ocakoğlu (\*), Kazım Devranoğlu (\*), Nevbahar Tamçelik (\*\*\*), Şehirbay Özkan (\*\*\*)

## ÖZET

**Amaç:** Normal, oküler hipertansiyonlu ve primer açık açılı glokomlu olgularda Optik Koherens Tomografi (OCT) kullanarak retina sinir lifi kalınlıklarının karşılaştırılması.

**Yöntem:** Normal gözler (n=96) için çalışmaya alınma kriterleri: 1) Göziçi basıncı (GİB)≤22mmHg 2) normal optik disk görünümü 3) normal görme alanı. Oküler hipertansiyonlu gözler (n=81) için kriterler: 1) en az iki ölçümde GİB≥24mmHg 2) normal optik disk görünümü 3) normal görme alanı. Glokomlu gözler (n=86) için kriterler: 1) en az iki ölçümde GİB≥24mmHg 2) Optik disk ve/veya sinir lifi defekti 3) tekrarlanabilir görme alanı defektleri. Her olgunun bir gözü çalışmaya alınırken OCT (software version A4) incelemelerinde iç fiksasyon ışığı ve 3.4mm.lik dairesel taramalar kullanılmıştır. Her göz için ortalama sinir lifi kalınlıkları (360°) ve dört kadrana ait sinir lifi kalınlıkları saptanmıştır. Gruplar arası farkların değerlendirilmesinde ANOVA kullanılmıştır.

**Bulgular:** Olgu grupları arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Retina sinir lifi katı en ince olarak glokomlu gözlerde (72.24±25.45µm) bulunurken, oküler hipertansiyonlu gözlerde 90.54±14.86µm, normal gözlerde ise 94.47±15.49µm bulunmuştur. Glokomlu gözler, gerek normal gözler ile gerek oküler hipertansiyonlu gözler ile karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.005).

**Sonuç:** Bu sonuçlar bizim çalışma grubumuzda normal ve oküler hipertansiyonlu gözler ile glokomlu gözler arasında sinir lifi kalınlıklarında anlamlı farklar olduğunu ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Glokom, oküler hipertansiyon, sinir lifi, optik koherens tomografi

## SUMMARY

### Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Normal, Ocular Hypertensive and Glaucomatous Eyes Via Optical Coherence Tomography

**Purpose:** Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measurements in normal, ocular hypertensive and glaucomatous eyes via optical coherence tomography (OCT)

**Methods:** The study involved 96 normal eyes, 81 ocular hypertensive and 86 glaucomatous eyes. Complete ophthalmic examinations, achromatic automated perimetry and OCT imaging were performed in all patients. Criteria for normal eyes were: 1) Intraocular pressure

(\*) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D. Cerrahpaşa, İstanbul, Doçent Doktor

(\*\*) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D. Cerrahpaşa, İstanbul, Araştırma Görevlisi

(\*\*\*) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D. Cerrahpaşa, İstanbul, Profesör Doktor

• XXXIII. Türk Oftalmoloji Derneği İzmir kongresinde tebliğ olarak sunulmuştur.

(IOP)≤22 mmHg 2) normal optic nerve head appearance 3) visual field within normal limits. Criteria for ocular hypertensive eyes: 1) at least two measurements of IOP(24 mmHg 2) normal optic nerve head appearance 3) visual field within normal limits. Criteria for glaucomatous eyes: 1) at least two measurements of IOP≥24 mmHg 2) Optic disc and/or nerve fiber layer defect 3) reproducible visual field defects. Only one eye of each case underwent the study. Imaging with OCT was performed circumferentially around the optic nerve head with a circle diameter of 3.4 mm using an internal fixation technique. For each eye we evaluated mean nerve fiber layer (NFL) thickness and NFL for four quadrants (software version A4). For the analysis of the difference between the groups ANOVA test was used.

**Results:** Mean age of the three groups was not significantly different. Mean NFL thickness was significantly thinner in glaucomatous eyes (72,24±25,45µm) than in normal eyes (94,47±15,49µm) and ocular hypertensive (90,54±14,86µm) eyes (p<0.001). When glaucomatous eyes were compared with normal and ocular hypertensive eyes NFL thickness was significantly different in all quadrants (p<0.005).

**Conclusion:** This study shows that there exists a significant difference between nerve fiber layer thickness measurements between glaucomatous and normal/ocular hypertensive eyes.

## GİRİŞ

Glokomun erken tanısı ve glokom hasarının ilerlemesinin erken dönemde belirlenmesi oftalmologların yüzyüze olduğu iki önemli konudur. Glokom hasarı geri dönüşümsüz olduğu için, bu hasar gelişmeden önce önlem alınması, hasar geliştikten sonra tedavi edilmesinden daha önemlidir. Quigley ve arkadaşları (1) görme alanı hasarı ve çukurlaşma belirlenmeden önce önemli ölçüde akson hasarının gelişmiş olabileceğini göstermişlerdir. Optik sinir başı çukurluğunun subjektif değerlendirilmesi, küçük değişikliklerin, özellikle çentiklenme ve diğer yerel patolojilerin saptanmasında yeterince duyarlı değildir. Bunun yanında birçok olguda bu şekilde bir değerlendirme, glokomlu ve normal optik sinir başını birbirinden ayırmada yeterli olmamaktadır (2).

Son yıllarda optik sinir başının değerlendirilmesinde kullanılmaya başlanan tarayıcı laser oftalmoskopi ile retina ve optik sinir başının koronal kesitlerinin alınması mümkün hale gelmiş, aksiyel çözünürlük artmış, değişkenlik azalmıştır. Retina tomografisi ile elde edilen görüntülerde topografik ölçümlerin değişkenliği in vivo olarak yaklaşık 25-40 mikron dolayındadır (3, 4); tarayıcı laser oftalmoskopiyle ise değişkenlik 100 mikron civarındadır (5).

Optik koherens tomografi (OCT), ışık yardımı ile gözden kesit görüntüleri alınmasını sağlayan yeni bir teknolojidir. Bu teknoloji göz ile teması gerektirmez ve retina hastalıkları ile glokomun tanı ve takibinde kullanılabilir (6-9). OCT ile yapılan çalışmalar, ölçülen sinir lifi kalınlıklarının tekrarlanabilirliklerinin 11 mikron düzeyinde olduğunu göstermektedir (10). Schuman ve arkadaşları (11) yaptıkları bir çalışmada OCT ile retinanın histolojik kesitleri arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir.

Bu çalışmanın amacı; normal, oküler hipertansiyonlu ve glokomlu olgularda OCT ile elde edilen gerek ortalama gerekse kadransal olarak sinir lifi kalınlıklarını saptamaktır. Özellikle normal olguların ortalama sinir lifi kalınlıklarının saptanması normal bir veri tabanı oluşturmamıza yardımcı olacaktır. Çalışmanın ışık tutacağı bir diğer amaç ise OCT'nin normal olgular ile oküler hipertansif olguları ayırıp ayıramadığını saptamaktır. Son amaç ise OCT ile ölçülen sinir lifi kalınlıklarının glokomlu olgularda normal ve oküler hipertansiyonlu olgulardan anlamlı olarak farklı olup olmadığını belirlemektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Tüm olgular Şubat 1999-Aralık 1999 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda muayene edilmiştir. Tüm olgulara rutin oftalmolojik muayeneyi takiben Humphrey 30-2 görme alanı testi (Humphrey Instruments, Model 750, San Leandro, CA), pupilla genişletildikten sonra optik sinir başı ve sinir lifi katının stereoskopik biyomikroskopisi, tarayıcı laser oftalmoskopi (Heidelberg Retina Tomografisi, software version 2.01, Heidelberg Ing., Heidelberg, Almanya) ve Optik koherens tomografi (Zeiss/Humphrey, software version A4, San Leandro, CA) muayeneleri yapılmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri normal olgular (n=96) için 1) Göziçi basıncı (GİB)≤22mmHg 2) normal disk görünümü 3) normal görme alanı (Humphrey Field Analyzer, program 30-2). Oküler hipertansiyonlu gözler (n=81) için 1) en az iki ölçümde GİB≥24 mmHg 2) normal optik disk görünümü 3) normal görme alanı (Humphrey Field Analyzer). Glokomlu gözler (n=86) için 1) en

az iki ölçümde  $GIB \geq 24$  mmHg 2) glokomatöz optik disk ve/veya sinir lifi defekti 3) tekrarlanabilir görme alanı defektleri.

Tüm olguların düzeltilmiş görme keskinlikleri 0.5 ve üzerinde idi. Refraksiyon kusurları -6.00 D ile +5.00 D arasında değişmekteydi.

OCT uygulamasından önce tüm gözlerle %1'lik tropikamid damlatılarak pupillanın genişlemesi sağlanmıştır. Yetersiz kalan gözlerle ilave olarak %2.5'lük fenilefrin damlatılmıştır. Tüm olgular için optik sinir başı çevresine konantrik olarak yerleştirilen dairesel tarama kullanılmıştır. Rutin uygulamada daire çapı 3.37 mm

olarak kullanılmış olmakla birlikte, optik disk yüzey alanı  $3 \text{ mm}^2$ 'den büyük olan 12 göz daha büyük çap (4mm) ile taranmıştır. Tüm olgularda muayene sırasında, daha önce yapılan çalışmalarda tekrarlanabilirliğinin daha yüksek olduğu bildirilmiş olan iç fiksasyon ışığı kullanılmıştır (12).

Bütün gözler için hem ortalama sinir lifi kalınlıkları, hem de dört kadrana (alt, üst, nazal, temporal) ait sinir lifi kalınlıkları mikron olarak saptanmıştır.

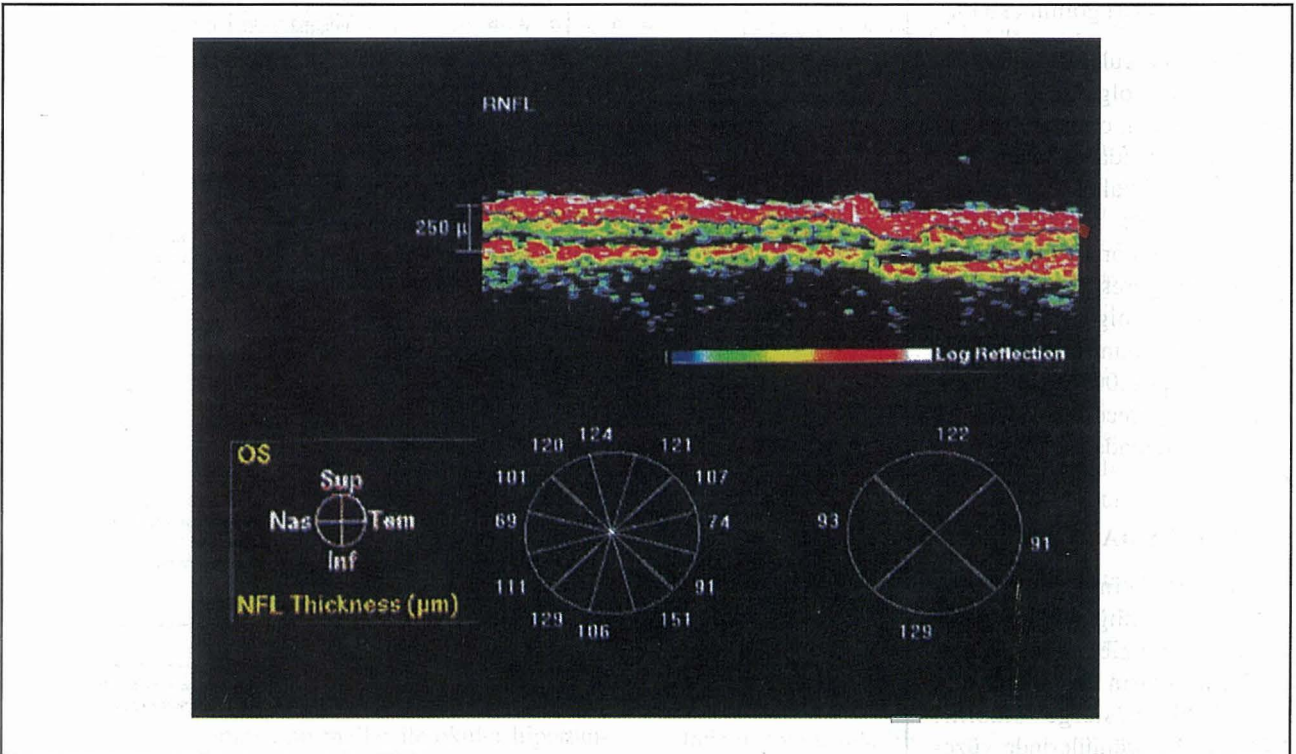
Çalışmanın istatistiksel analizinde ANOVA testi kullanılmıştır. Anlamlılık sınırı olarak p için 0.05 değeri kabul edilmiştir.

**Tablo 1.** Her 3 ölçü grubundan elde edilen ortalama ve kadrana ait sinir lifi kalınlıkları ile ölçü gruplarından elde edilen değerlerin karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan istatistiksel değerler

	Normal	OHT	Glokom	P*	$p \geq$
Tüm kadranslar	94.47±15.49	90.54±14.86	72.24±25.45	>0.05	<0.001
Alt kadrans	116.71±21.74	114.50±22.45	88.35±34.28	>0.05	<0.001
Üst kadrans	112.93±20.55	106.68±21.74	84.90±34.31	>0.05	<0.001
Nasal kadrans	80.14±25.29	73.99±22.74	58.53±27.78	>0.05	<0.001
Temporal kadrans	67.34±16.88	65.59±14.92	62.97±19.41	>0.05	<0.005

OHT=Oküler hipertansiyon, P\*...N/OHT karşılaştırması,  $p \geq$ ...N/OHT ile glokom karşılaştırması

**Şekil 1.** Normal bir olguya ait sinir lifi kalınlıkları



## SONUÇLAR

Çalışmaya 96 normal, 81 oküler hipertansiyonlu ve 86 glokomlu olgu alınmıştır. Olgu gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla  $56,57 \pm 14,22$ ,  $54,51 \pm 12,83$  ve  $53,38 \pm 15,11$  yıl olarak bulunmuş, arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Olgu gruplarının cinsiyet dağılımı incelendiğinde normal olguların %67, oküler hipertansiyonlu olguların %83, glokomlu olguların %59'unun kadın olduğu tespit edilmiştir. Refraksiyon kusuru ortalama değerleri normal olgular için  $-0,16 \pm 2,00D$ , oküler hipertansiyonlu olgular için  $0,01 \pm 1,97D$ , glokomlu olgular için ise  $-0,72 \pm 1,87D$  olarak saptanmış, arada istatistiksel yönden anlamlı fark belirlenmemiştir ( $p > 0.05$ ).

Her 3 tanı grubundan elde edilen ortalama sinir lifi kalınlıkları ve 4 kadrana ait kalınlıklar tablo 1'de gösterilmiştir. Normal olgularda sinir lifi kalınlıklarını kadransal olarak analiz edecek olursak sinir lifleri en kalın olarak alt kadranda saptanmıştır. Onu sırasıyla üst, nazal ve temporal kadrana takip etmektedir. Şekil 1 ve 2'de normal bir olguya, şekil 3 ve 4'de ise glokomlu bir olguya ait sinir lifi kalınlıkları ve görme alanları görülmektedir.

Normal olgular ile oküler hipertansiyonlu olgular karşılaştırıldığında gerek ortalama, gerekse kadrana bazında saptanan ortalama sinir lifi kalınlıkları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Glokomlu olgular gerek normal gerek ise oküler hipertansiyonlu olgular ile kıyaslandığında anlamlı fark ortaya çıkmıştır ( $p < 0.005$ ). Bu farkın anlamlılığı göreceli olarak en az temporal kadranda.

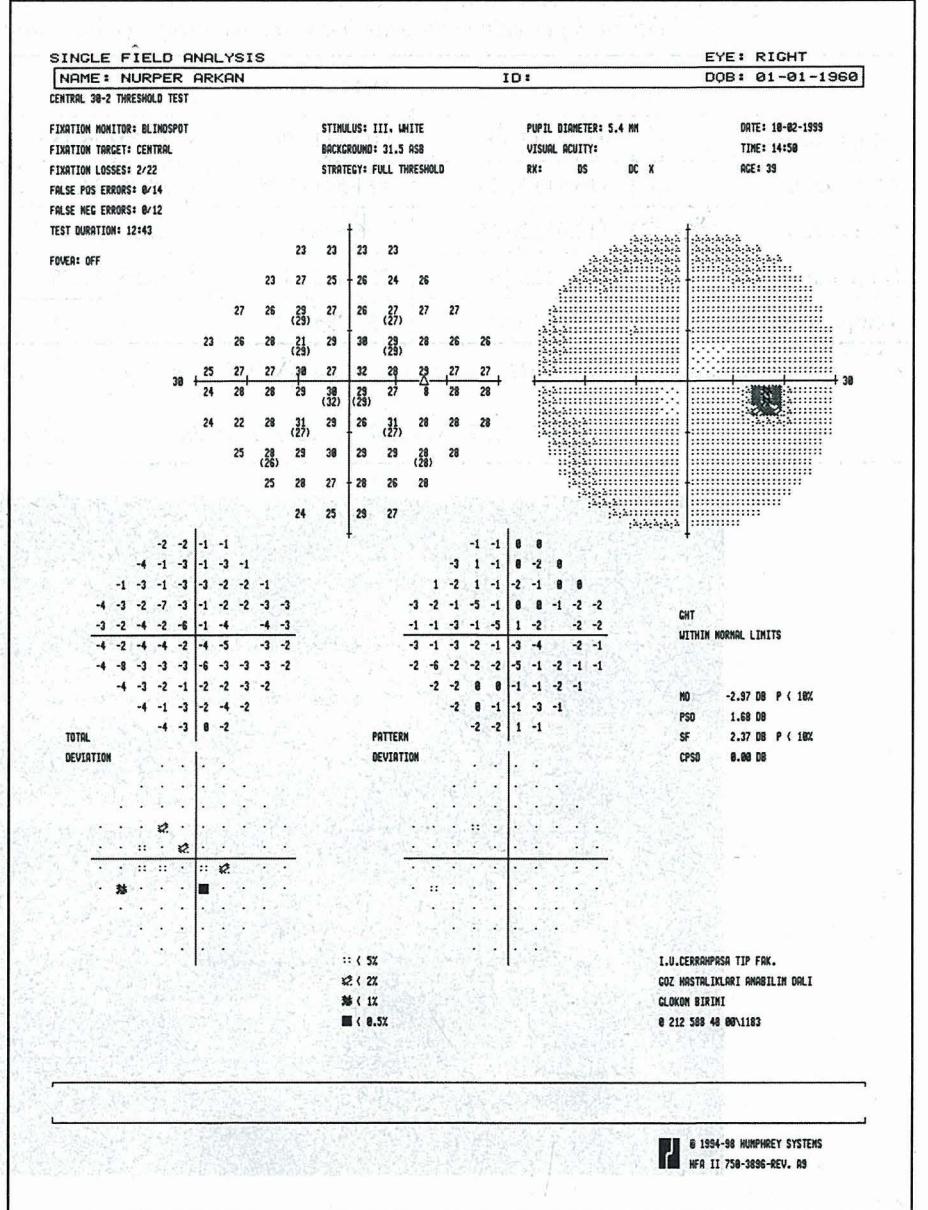
## TARTIŞMA

Retina sinir lifi katı (NFL)'nin kalınlığındaki değişiklikler, glokom gibi nörodejeneratif hastalıkların başlangıcında önemli bir gösterge olabilir. NFL, OCT görüntülerinde yüze-

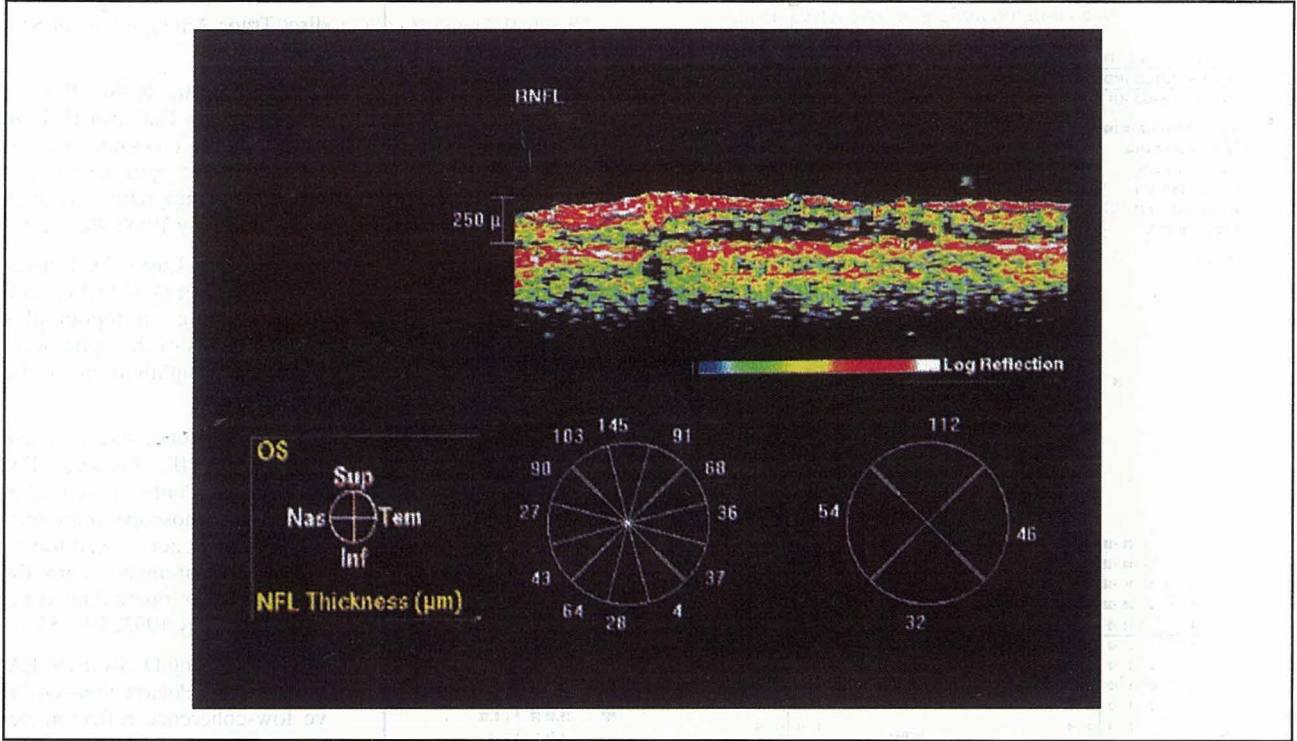
ye retina yüksek geri yansımaya neden olan bir tabaka olarak görünür ve derin retina tabakalarına göre yüksek yansıtma özelliği gösterir.

Glokomatöz optik nöropatinin tanı ve takibinde görüntüleme yöntemlerinin klinik kullanıma girebilmesi için yöntem doğru ve kesin bilgi vermeli, tekrarlanabilir olmalı, klinik ile anlamlı korelasyon göstermeli, duyarlılık ve özgünlüğü yüksek olmalıdır. Literatür bilgileri değerlendirildiğinde bugün için hiçbir görüntüleme yöntemi glokomun rutin tanısı için bu standartlara henüz tam olarak ulaşamamıştır. Görüntüleme yöntemlerinden bazıları glokomun takibinde yararlı olabilir. Analizörlerin

Şekil 2. Şekil 1'deki olguya ait görme alanı



Şekil 3. Glokomlu bir olguya ait sinir lifi kalınlıkları. OCT'de özellikle saat 2-9 arası sinir lifi kalınlıklarında inceleme



insan ve hayvan modellerinde kullanımına devam edilmesi ile zaman içinde klinik kullanımdaki rolleri daha iyi anlaşılacaktır.

Sinir lifi katının değerlendirilmesinde kullanılan optik koherens tomografinin tekrarlanabilirliğinin ve çözünürlüğünün yüksek olduğu, sinir lifi kalınlığının histolojik ölçümleri ile iyi korelasyon gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (12,13). En önemli avantajları, ölçümler için referans planına gereksinim duymamaları ve gözün optik çözünürlüğünden ve büyütmesinden etkilenmemeleridir. Ancak OCT için pupillanın genişletilmesine gereksinim vardır ve özel tiplerdeki kataraktlardan (arka subkapsüler veya kortikal) etkilenebilir.

Schuman ve ark. (14) yaptıkları bir çalışmada sinir lifi tabakası kalınlığının üst ve alt kadranda en yüksek olduğunu bildirmişlerdir ki bu sonuç bizim elde ettiğimiz sonuçla da uyumludur.

Gramer ve Dirmeyer (15) 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada normal olgularda OCT ile ortalama sinir lifi kalınlığını bizden biraz daha düşük olarak 84 mikron olarak bulmuşlardır.

Mistlberger ve ark (16) tarafından yapılan prospektif bir çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde ortalama sinir lifi kalınlıkları normal olgularda 91, oküler hipertansiyonlu olgularda 84 ve glokomlu olgularda 57 mikron olarak saptanmış, normaller ile oküler hipertan-

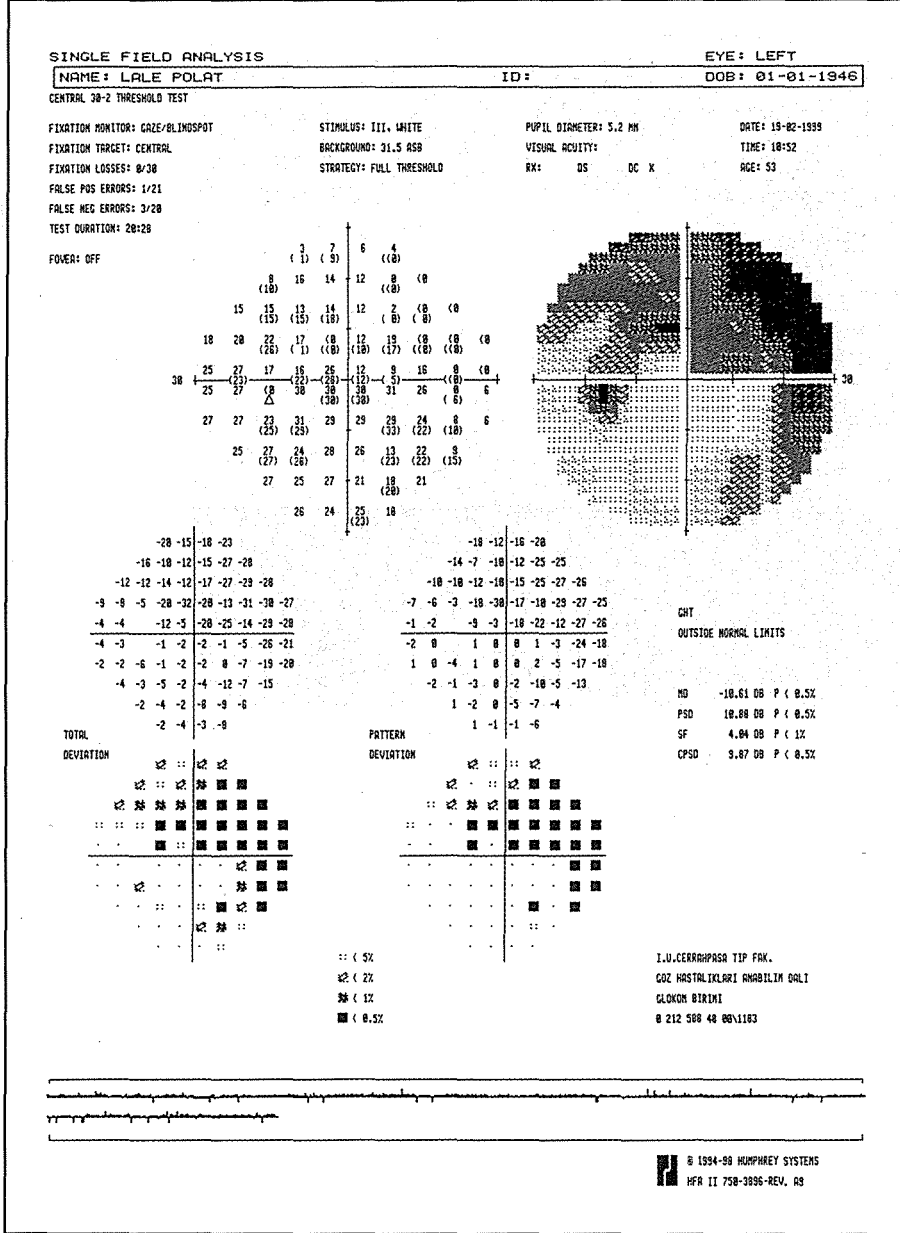
siyonlu olgular arasında anlamlı fark saptanmamış, glokomlu olgular ile gerek normaller gerekse oküler hipertansiyonlu olgular arasında anlamlı fark saptanmıştır.

Çalışmada dikkati çeken diğer bir nokta glokom olgularında OCT'de sinir lifi tabakasının ince olarak saptandığı bölgeler ile görme alanı defektleri arasında korelasyon bulunduğu idi.

Klinik çalışmalarda glokom tanısında kullanılan cihazların duyarlılık ve özgünlükleri değişkendir. Bunun nedeni 'normal'in farklı olarak tanımlanması, bilgisayarlı görme alanı ile saptanan görme alanlarının farklı kriterlere göre patolojik olarak tanımlanması ve analizlerde kullanılan farklı istatistiksel yöntemlerdir. Histopatolojik ve klinik çalışmalar, normal gözlerde sinir lifi kalınlığında değişkenliğin çok yüksek olduğunu göstermiştir (17,18). Bu nedenle bu yöntemler kullanılarak erken glokom tanısının konması saptanan yüksek duyarlılık ve özgünlüğe rağmen sınırlı gözükmektedir. Bu görüntüleme yöntemlerinin takipteki yerinin saptanması için uzun vadeli çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak OCT yardımı ile saptanan sinir lifi tabakası kalınlığı glokomlu olgularda, normal ve oküler hipertansiyonlu olgulara nazaran anlamlı derecede düşüktür. Bunun yanında bu çalışma ile OCT için henüz üretici firma tarafından saptanmamış olan normal veri tabanı konusunda bir ön çalışma yapılmış olmaktadır.

Şekil 4. Şekil 3'deki olguya ait görme alanı



Bundan sonraki aşamada yapılması gereken; normal, oküler hipertansiyonlu ve glokomlu olgularda saptanan ortalama sinir lifi kalınlıklarının görme alanları indeksleri ile korelasyonunun saptanması ve başlangıç glokom olgularında OCT'nin tanı değerinin ortaya konmasıdır.

## KAYNAKLAR

1. Quigley HA, Addicks EM, Green WR: 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.

2. Lichter PR: Variability of expert observers in evaluating the optic disc. Trans Am Ophthalmol Soc. 1976; 74: 532.
3. 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.
4. Weinreb RN, Lusky M, Bartsch D-U, Morsman D: Effect of repetitive imaging on topographic measurements of the optic nerve head. Arch ophthalmol. 1993; 111: 636-38.
5. 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 ophthalmoscope. Ophthalmology 1993; 100: 57.
6. Hee MR, Huang D, Swanson EA, Fujimoto JG: Polarization-sensitive low-coherence reflectometer for birefringence characterization and ranging. J Opt Soc Am B 1992; 9: 903-8.
7. Schuman JS, Hee MR, Arya AV, Pedut-Kloitzman T, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA: Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. Curr Opin Ophthalmol 1995; 6: 89-95.
8. Gramer E, Tausch M: Measurement of the retinal nerve fiber layer thickness in clinical routine. Curr Opin Ophthalmol 1998; 9: 77-87.
9. Funk J: Imaging of the optic disc in glaucoma: which way to go? Curr Opin Ophthalmol 1998; 9: 71-6.
10. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG: Optical coherence tomography of the human retina. Arch Ophthalmol 1995; 113: 325-332.
11. Huang D, Swanson EA, Lin CP et al: Optical coherence tomography. Science. 1991; 254: 1178.
12. Schuman JS, Pedut-Kloitzman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA: Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. Ophthalmology 1996; 103: 1889-98.
13. Parisi V, Manni G, Gandolfi SA, Centofanti M, Colacino G, Bucci MG: Visual function correlates with nerve fiber

- layer thickness in eyes affected by ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1828-33.
14. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, Hertzmark E, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG: Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography: a pilot study. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 586-596.
  15. Gramer E, Dirmeyer M: Optical coherence tomography to measure nerve fiber layer thickness in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 39;4:933.
  16. Mistlberger A, Liebmann JM, Greenfield DS, Pons ME, Hoh S, Ishikawa H, Ritch R: Heidelberg retina tomography and optical coherence tomography in normal, ocular hypertensive and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 1999; 106:2027-32.
  17. American Academy of Ophthalmology. Optic nerve head and retinal nerve fiber layer analysis. *Ophthalmology* 1999; 106: 1414-24.
  18. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker J, Mattox C, Pedut-Kloitzman R, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson E: Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography.