

Panretinal Fotokoagülasyonun Retina Sinir Lifi Tabakası Üzerine Etkisinin NFA-GDX İle Değerlendirilmesi

Şengül ÖZDEK¹, Sibel ÖZDOĞAN², Merih ÖNOL³, Gökhan GÜRELİK⁴, Berati HASANREISOĞLU³

ÖZET

Amaç: Panretinal fotokoagülasyonun (PRF), proliferatif diyabetik retinopatisi (PDR) bulunan olgulardaki retina sinir lifi tabakası (RSLT) üzerine muhtemel etkilerini araştırmaktır.

Gereç-Yöntem: RSLT kalınlık ölçümleri, PRF gerektiren PDR'li olgularda lazer öncesi ve sonrasında tarayıcı lazer polarimetre (Sinir lifi analizatörü, NFA-GDx) kullanılarak ölçüldü. Glokomlu olgular, başka retina hastalığı bulunanlar ve görme keskinliği 20/40'ın altında olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Değerlendirmede 13 GDx değişkeni kullanıldı ve sonuçların istatistiksel analizi için Wilcoxon testi uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya 11 olgunun 20 gözü dahil edildi. Tüm olgularda RSLT değerlendirilmesi, PRF'nin tamamlanmasından 2-12 ay sonra tekrar edildi. Lazer uygulamasından

sonra tüm NFA-GDx parametrelerinde azalma olmasına rağmen, sadece 5'inde (süperior ortalama, süperior integral, ortalama kalınlık, elips ortalama ve maksimum modülasyon) lazer öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü. ($p < 0.05$, Wilcoxon testi).

Sonuç: Retina sinir lifi tabakası kalınlığı PRF sonrası incelmış görünmekle birlikte, lazer tedavisi sonrası gelişen skar dokusu NFA-GDx ile alınan sinir lifi tabakası kalınlık ölçümlerini etkileyerek görünürde incelmış gibi sonuç verebilir. Bu sonucun glokomlu diyabetik olgularda akılda tutulması ama histolojik çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Panretinal fotokoagülasyon, retina sinir lifi tabakası kalınlığı

1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Y. Doç. Dr.,

2 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Araştırma Görevlisi Dr.

3 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Doçent Dr.

4 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Profesör Dr.

**THE EFFECT OF PANRETINAL
PHOTOCOAGULATION ON THE RETINAL
NERVE FIBER LAYER AS DETERMINED
WITH NFA-GDx**

SUMMARY

Purpose: To demonstrate the possible effect of panretinal photocoagulation (PRP) to the retinal nerve fiber layer in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR).

Methods: Retinal nerve fiber layer thickness measurements were performed in patients with PDR who were candidates for PRP before and after laser application by using a scanning laser polarimeter (NFA-GDx). Patients with glaucoma, other retinal diseases and with visual acuity less than 20/40 were excluded from the study. Thirteen GDx variables were used for the assessment and Wilcoxon test was used for the statistical analysis of results.

Results: Twenty eyes of 11 patients were included in the study. A repeat NFL assessment was performed in all patients 2-12 months after completion of PRP. Although all of the values were decreased after the laser applications, only 5 of them (the superior average, superior integral, average thickness, ellipse average and maximum modulation were statistically significantly less than the pre-laser values ($p < 0.05$, Wilcoxon test).

Conclusions: RNFL seems to become thinner after PRP; however, scars resulting from laser treatment may effect the measurements, resulting in an apparent loss of nerve fiber tissue measured with NFA-GDx. This issue should be kept in mind in diabetic glaucoma cases; however, it needs verification with histological studies.

Key words: Panretinal photocoagulation, retinal nerve fiber layer thickness

(Ret - Vit 2003; 11 : 250-255)

GİRİŞ

Argon lazer fotokogülasyonunun (ALF) pek çok retina ve koroidal hastalığın tedavisinde genişçe kullanım alanı bulunmaktadır. Argon lazerin RSLT kalınlığı üzerine etkisini gösteren pek çok deneysel hayvan çalışmaları bulunmaktadır bunların çoğunda ALF'nin retinal sinir lifi tabakası üzerine yaptığı hasarın minimal olduğu rapor edilmiştir¹⁻³. Buna rağmen, klinik çalışmalarla ALF'nin insan RSLT kalınlığı üzerine etkisini gösteren bir yayın literatürde bulunmamaktadır. Önceki deneysel çalışmalar, lazer tedavisi sonrasında, pigment epitel hasarı ile birlikte retinaya pigment migrasyonu, fotoreseptörlerin ısı koagülasyonunu, iç ve dış nükleer tabakaların hasarına bağlı nükleer atrofi ve sinir lifi tabakasında geçici ödem oluştuğunu göstermiştir¹⁻³. Başlangıçtaki hasarın çoğunun ekstrasellüler olduğu, sinir lifi tabakası aksonlarının ayrılmasının ve RSLT üzerindeki akut hasarın ödemin çözülmesini takiben geri dönüşümlü olabileceği rapor edilmiştir¹. Buna rağmen, lazer tedavisinden sonra aksonal atrofi ve RSLT'nin incelendiğini bildiren bazı hayvan çalışmaları mevcuttur⁴⁻⁸.

Tarayıcı lazer polarimetre (NFA-GDx; Laser Diagnostic Technologies, Ltd, San Diego, CA) RSLT kalınlığını canlı insan gözünde kalitatif olarak ölçebilen ilk klinik cihazdır. Retina sinir lifleri içindeki mikrotübüllerin spesifik düzenlenmelerinden kaynaklanan gecikmenin miktarını ölçebilmektedir. Polarize bir ışık demeti RSLT içindeki mikrotübüllerin arasından geçtiğinde, ışın faz değişimine uğramaktadır. Faz değişiminin miktarı gecikme (retardation) olarak adlandırılmakta ve RSLT kalınlığı ile lineer korelasyon göstermektedir⁹⁻¹⁰.

Bu klinik çalışma, ALF'nin NFA-GDx ile

ölçülen RSLT kalınlığı üzerine olan etkisini prospektif olarak araştırmak üzere planlanmıştır.

HASTALAR VE METOD

Kliniğimizde proliferatif diyabetik retinopati (PDR) nedeniyle takip edilen ve panretinal fotokoagülasyon (PRF) gereken gönüllü hastalar çalışma kapsamında değerlendirildi. Tüm hastalardan detaylı bilgilendirme formu alındı. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve intraoküler basınç (IOP) ölçümlerini, ön segment ve fundus muayenelerini içeren oftalmolojik muayene yapıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; vitreus hemorajisi, epiretinal membran ya da retinal kalınlığı bulunmayan, görme keskinliği 20/40, IOP<22mmHg, bilinen glokomu olmayan, C/D<0.4 ve daha önce argon lazer tedavisi almamış PDR'li hastalar idi.

İlk RSL inceleme lazer uygulamasından hemen önce, infrared diode lazere (wavelength: 780nm) yakın ışık kaynağı içeren tarayıcı lazer polarimetre (NFA-GDx) kullanılarak yapıldı. Bu cihazda optik disk rimini belirleyen bir elips kullanıcı tarafından yerleştirilmekte ve cihazın software'i tarafından 1.75 disk çapındaki alanda ölçüm elipsi oluşturulmaktadır. Ölçümlerde arka kutupta optik sinir etrafındaki 15°'lik alanda tarama yapıldı. Her göz için çok sayıda görüntü alındı ve en iyi kalitede olan üçünün ortalaması ölçümlerde kullanıldı. Tüm ölçümler tek bir deneyimli kullanıcı tarafından pupil dilatasyonu olmadan değerlendirildi. Simetri, süperior oran, inferior oran, süperior/nazal, maksimum modülasyon, süperior maksimum, inferior maksimum, elips modülasyon, ortalama kalınlık, elips ortalaması, süperior ortalama, inferior ortalama ve süperior integral

olarak adlandırılan 13 GDx-değişkeni (glokom olasılığını saptamak için kullanılan numara hariç hepsi) değerlendirmede kullanıldı.

Argon lazer uygulamaları aynı günde başladı ve bir ay içinde 3 seansta tamamlandı. Her göz için ortalama 1500 atım yapıldı. Argon lazer parametreleri grade 3-4 yanık oluşturacak şekilde (500 mikron; 0.15-0.20sn; 200-600 mW) ayarlandı. PRF, yanıklar arasında bir spot çapı aralık bırakılarak ve major damarlar korunarak ekvatoryal ve periferal retina bölgesine uygulandı. PRF tamamlandıktan en az 2 ay sonra tüm gözlerde RSLT ölçümleri tekrarlandı.

Lazer öncesi ve sonrası RSLT ölçümlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı.

BULGULAR

Dahil edilme kriterlerine uygun olan 11 hastanın 20 gözü çalışma kapsamına alındı. Tüm hastalarda PDR'nin sonucu olarak disk neovaskülarizasyonu mevcuttu. Ortalama yaş 52.8±8.9 yıl (38-64 arası) idi. Retina sinir lifi tabakası değerlendirilmesi, PRF tamamlanmasından 2-12 ay (ortalama:5.4±2.6 ay) sonra tekrar edildi. Lazer uygulanmasından sonra tüm GDx değerlerinin azalmasına rağmen sadece 5'inde (süperior ortalama, süperior integral, ortalama kalınlık, elips ortalama ve maksimum modülasyon) lazer öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü. (p<0.05, Wilcoxon testi) (Tablo).

Süperior ortalama, elips boyunca üst kadranda optik diski çevreleyen RSLT kalınlığı ortalamasıdır. Süperior integral, elipsin süperior bölümü boyunca optik siniri çevreleyen RSLT hacminin mm² cinsinden ölçümüdür. Ortalama kalınlık ise görüntüdeki

65,536 pikselin ölçümlerinin ortalamasıdır. Elips ortalaması optik siniri çevreleyen elips etrafındaki sinir lifi tabakası ortalamasıdır. Son olarak, maksimum modülasyon sinir lifi tabakasının en kalın ve en ince bölümleri arasındaki farkı belirlemeyi sağlayan bir parametredir.

TARTIŞMA

Apple ve arkadaşları tarafından rhesus maymunları üzerinde yapılan bir çalışmada, arterlerin ve venüllerin fotokoagülasyonunun perivasküler aksonlarda geri dönüşümsüz ve kalıcı hasarla sonuçlandığı gösterilmiştir¹. Major damarlar korunsa bile yine de retinaya olan hasarın derecesini önceden tam olarak bildirmek imkansızdır. Radius ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışma, xenon arc fotokoagülasyonundan bir hafta sonra maymun retinalarının histopatolojik incelemesi lazer uygulanan bölgede aksonlarda kistik dilatasyon ve RSLT'da incelleme göstermiştir. Bu incelenin lazer tedavisinden sonraki 2. hafta ve 1. ayda yapılan incelemelerde daha belirgin olduğu rapor edilmiştir ki bu da optik atrofinin lazer tedavisiyle ilişkili olabileceği tartışmasına yol açmıştır^{4,7,8}.

Bu çalışmanın sonuçları diyabetik retinopati için uygulanan argon lazer fotokoagülasyonunun RSLT'nin neden olduğu NFA-GDx ile ölçülen gecikme ölçümlerinde bir miktar azalma olduğunu göstermiştir ve bu azalma süperior ortalama, süperior integral, ortalama kalınlık, elips ortalaması ve maksimum modülasyon olarak bilinen 5 GDx değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. NFA-GDx ile alınan ölçümlerde, kullanıcılar arası ve aynı kullanıcı tarafından alınan ölçümler arası tekrarlanabilirlik oranları yüksek olduğundan¹¹, bu parametrelerdeki

anlamlı azalma lazerin neden olduğu hasara bağlı RSLT'daki kayıp olarak yorumlanabilir. Nitekim bu durum PRF sonrası bazı hastalarda gelişen optik atrofiyi açıklayabilir⁸. Buna rağmen tarayıcı lazer polarimetre ile yapılan ölçümlerde birtakım problemler mevcuttur. İlk olarak, aslında, NFA-GDx RSLT'nin direkt olarak kalınlığını ölçmemekte, RSLT içindeki mikrotübüllerin neden olduğu "gecikmeyi" ölçmekte ve sinir liflerinin bütünlüğü hakkında indirek olarak bilgi vermektedir. İkinci olarak, gözdeki tek çift kırıcı yapı RSL tabakası değil, kornea ve lensdeki lifler de ölçümleri etkileyebilecek benzer bir özelliğe sahiptir. Bununla birlikte her gözü kendisiyle kıyasladığımız için korneal polarizasyon bizim sonuçlarımızı değiştirmektedir. Major damarların bulunmadığı fotokoagülasyon alanlarının, benzer dozlara vereceği farklı cevabın retinanın dış kısmının minimal hasarından sinir lifi tabakasını da içeren tüm kalınlığı boyunca oluşabilecek hasara kadar değişebileceği rapor edilmiştir³ ki bu da retinal kalınlıkta, damarlanmada, pigment epitel pigmentasyonundaki değişikliğe ve lazer ışınının odaklanması gibi her yanığın şiddetini değiştiren faktörlere bağlıdır. Retinal hasarın derecesinin lazer yanıklarının şiddetinden etkilendiği bilinmektedir; hasarın hafif yanıkları takiben dış pleksiform tabakaya, orta dereceli yanıklarda iç nükleer tabakaya ve şiddetli yanıklarda sinir lifi tabakasına yayıldığı rapor edilmiştir. Pigment epitelinin irradyasyondan 1-3 ay sonra proliferere olduğu gözlenmiştir³. Tarayıcı lazer polarimetre ile yapılan ölçümün son kısıtlılığı ise pigmente lazer skarları bir miktar ışığı absorbe edebilir ve böylece tarayıcı başlığındaki detektöre ulaşan sinyali, sinir lifi dokusunda belirgin kayıpla sonuçlanmış gibi azaltır. Lazer skarları

sinir liflerinin işleyiş düzenini de bozarak benzer bir sonuca neden olabilir. OCT ile yapılan başka bir çalışma lazer fotokoagülasyonundan sonra RSLT kalınlığında benzer şekilde azalma olduğunu göstermiştir bununla beraber hiperpigmente lezyonların, güvenilir olmayan sonuçlara yol açarak ölçümleri etkilediğini göstermişlerdir¹².

Çalışmamızda, PRF'yi takiben birtakım GDx değişkeninin azaldığını saptamamıza rağmen tartışma yaratmadan önce bunun histopatolojik çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Biz daha önce diyabetik retinopatinin kendisinin RSLT kalınlığında anlamlı derecede azalmaya neden olduğunu gösterdik¹³ ve RSLT kalınlığı diyabetik hastalarda retinopati olmasa da NFA-GDx ile alınan ölçümlerde azalma göstermektedir^{13,14}. Fotokoagü-

lasyonun periferel görme alanı defektlerine neden olduğu iyi bilinmektedir ve bu da fotoreseptör tabakasındaki direk hasara bağlıdır. Fotoreseptör kaybını takiben sinir lifi tabakasında atrofi gelişmesi beklenen bir sonuçtur. Fotokoagülasyon sonrası fotoreseptör tabakasına olan hasarla birlikte sinir lifi tabakasında oluşan muhtemel direk hasar, bu gözlerde sinir lifi tabakasında incelmeye yol açıyor gibi görünmektedir. Tüm bu faktörlerin diyabetik retinopatinin kendisiyle birlikte olduğu zaman PRF sonrasında optik atrofi gelişmesinde birbirlerini tamamlayıcı etkileri olabilir.

Apple ve arkadaşları dikkatimizi başka bir noktaya çekmişlerdir ki, RSLT üzerine tekrar edilen tedavilerin etkileri tekrarlayan lazer tedavileri planlandığında göz önüne alınmalıdır. RSLT hasarından kaçınmak

TABLO : GDx değişkenlerinin lazer tedavisi öncesi ve sonrasında ortalama (Ort.) değerleri ve Wilcoxon testinin sonuçları

GDx değişkenleri	Lazer öncesi (Ort. ± Std dev)	Lazer sonrası (Ort. ± Std Dev)	Wilcoxon testi	
			Z-değeri	p değeri
Simetri	1.00 ± 0.18	1.00 ± 0.21	-0.21	0.83
Süperior oran	2.20 ± 0.60	2.09 ± 0.49	-0.72	0.46
İnferior oran	2.23 ± 0.57	2.15 ± 0.54	-0.91	0.36
Süperior/nazal	2.00 ± 0.52	1.88 ± 0.44	-1.86	0.06
Maksimum modülasyon	1.52 ± 0.55	1.34 ± 0.47	-2.07	0.03*
Süperior maksimum	81.0 ± 16.3	81.2 ± 15.2	-0.06	0.95
İnferior maksimum	83.0 ± 15.	81.75 ± 15.0	-0.80	0.42
Elips modülasyon	2.43 ± 0.2	2.35 ± 0.72	-0.29	0.76
Ortalama kalınlık	59.4 ± 10.4	57.4 ± 8.97	-1.97	0.04*
Elips ortalaması	62.4 ± 10.8	60.0 ± 8.90	-1.97	0.04*
Süperior ortalama	68.7 ± 14.3	63.1 ± 11.7	-2.91	0.03*
İnferior ortalama	71.6 ± 14.3	70.3 ± 14.4	-1.30	0.19
Süperior İntegral	0.19 ± 0.04	0.17 ± 0.03	-2.44	0.01*

*İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

gerekirse tekrarlayan lazer tedavileri ilk lazer tedavisini takiben ilk birkaç saat içinde uygulanmalıdır⁶. Lazer uygulamasından sonra erken dönemde izlenen ödeme bağlı retina kalınlaşmasının gangliyon hücrelerini lazer tedavisinin etkilerine karşı koruduğu düşünülmektedir. Geç tekrar edilen tedaviler esnasında retina incelendiği için retinal hasar artmaktadır⁶.

Bu çalışmanın sonuçları, lazer tedavisi gören glokomu bulunan PDR'li hastalarda RSLT ölçümlerini yorumlamada faydalı olacaktır. Bu gibi hastalarda RSL tabakasının incelenmesi sadece glokom progresyonu olarak değerlendirilmemeli, diyabetik retinopatinin ve lazer tedavisinin muhtemel etkileri akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak, RSLT retinanın argon lazer fotoablasyonundan sonra NFA-GDx ile alınan ölçümlerde incelmış gibi görünmektedir yine de lazer skarları sinir lifi tabakasında belirgin kayıp varmış gibi sonuçlanacak şekilde ışığın bir miktarını absorbe edebilir ve sinir liflerinin düzenini bozabilir. Bu, histolojik çalışmalarla doğrulanmalıdır. Bu çalışma, özellikle glokomlu diyabetik olgularda önemli olabilir.

KAYNAKLAR

1. Apple DJ, Wyhinny GJ, Goldberg MF et al: Experimental argon laser photocoagulation. I. Effects on retinal nerve fiber layer. Arch Ophthalmol. 1976; 94:137-44.
2. Blankenship GW: Red krypton and blue-green argon panretinal laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: a laboratory and clinical comparison. Trans Am Ophthalmol Soc. 1986; 84:967-1003.
3. Mizukawa A, Okisaka S, Jing LG: Histopathological study on the monkey retina and choroid by diode laser endophotocoagulation. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1991; 95:114-22.
4. Radius RL, Anderson DR: The histology of retinal nerve fiber layer bundles and bundle defects. Arch Ophthalmol. 1979; 97:948-50.
5. Cho HK, Park YW, Kim YJ et al: Histopathologic and ultrastructural findings of photocoagulation lesions produced by transpupillary diode laser in the rabbit retina. J Korean Med Sci. 1993; 8:420-30.
6. Apple DJ, Wyhinny GJ, Goldberg MF et al: Experimental argon laser photocoagulation. III. Relative dangers of immediate vs delayed retreatment. Arch Ophthalmol. 1976; 94:309-12.
7. Radius RL, Anderson DR: The mechanism of disc pallor in experimental optic atrophy. A fluorescein angiographic study. Arch Ophthalmol. 1979; 97:532-5.
8. Radius RL, Anderson DR: Retinal ganglion cell degeneration in experimental optic atrophy. Am J Ophthalmol. 1978; 86:673-9.
9. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A et al: Histopathologic validation of fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fibre layer thickness. Arch Ophthalmol. 1990; 108:557-60.
10. Dreher AW, Reiter K, Weinreb RN: Spatially resolved birefringence of the retinal nerve fiber layer assessed with a retinal laser ellipsometer. Appl Opt. 1992; 31:3730-5.
11. Kook MS, Sung K, Park RH et al: Reproducibility of scanning laser polarimetry (GDx) of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in normal subjects. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2001; 239:118-21.
12. Chauhan DS, Marshall J: The interpretation of optical coherence tomography images of the retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999; 40:2332-2342.
13. Özdek SC, Lonville Y, Öno M, et al: Assessment of nerve fiber layer in diabetic patients with scanning laser polarimetry. Eye. 2002; 16:761-765.
14. Lopes de Faria JM, Russ H, Costa VP: Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. Br J Ophthalmol. 2002; 86:725-8.