

Orbita Manyetik Rezonans Görüntüleme ile elde olunan vitreus ölçümlerinin glokom tanısındaki rolü

DIAGNOSIS OF GLOCOMA IN ORBITAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING: ROLE OF VITREOUS MEASUREMENTS

Mustafa Mahmut BARIŞ¹, Ahmet PEKER¹, Betül AKBULUT², Ziya AYHAN², Mine BARIŞ³, Nuri KARABAY¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Glokom, optik sinirin progresif dejenerasyonu ve retinal ganglion hücrelerinin kaybı ile karakterize bir grup hastalıktır. Glokomda humör aköz ve vitreus içerisinde protein özelliğinde birçok biyobelirtecin artışı tanımlanmaktadır. Ancak "proteomik" olarak adlandırılan bu proteinlerin biyokimyasal analizi oldukça güçtür. Diğer yandan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde, protein içerik, sinyal değişikliğine neden olmaktadır. Çalışmamızın amacı; vitreus içerisinde bulunan protein özelliğindeki moleküllerin MR sinyal değişikliğine neden olabileceği hipotezinden yola çıkarak glokom tanısının orbita MR ile konulmasının etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizin Göz Hastalıkları AD. Glokom birimine Nisan - Kasım 2018 ve Ağustos - Ekim 2019 tarihleri arasında başvuran hastalardan glokom tanısı olan ve orbita MR incelemesi bulunanlar retrospektif olarak saptanarak çalışmamıza dahil edilmiştir. Çocuk hastalar, göz travması ya da hasarı bulunan hastalar dışlanmıştır. Kontrol grubu olarak glokom hastalığı bulunmayan, diğer sebeplerle orbita MR tetkiki elde olunan ve orbita MR incelemesi normal olan hastalar seçilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunun orbita MR tetkiklerinde T1 ve T2 ağırlıklı aksiyel kesitlerde, bilateral bulbus okuli vitreus düzeyine "region of interest" (ROI) yerleştirilerek intensite değerleri ölçülmüştür. Aynı ROI, incelemeye dahil olan beyin omurilik sıvısı (BOS) alanına da yerleştirilerek ölçüm yapılmıştır. Vitreus ve BOS ölçümleri birbirine oranlanarak normalizasyonu sağlanmıştır. İstatistiksel farklılık Mann Whitney U testi uygulanarak araştırılmıştır.

Bulgular: Hasta grubunda 16 hastanın 31 gözü, kontrol grubunda ise 16 olgunun 32 gözü değerlendirilmiştir. İki grubun, T1 ağırlıklı görüntülerden gerçekleştirilen ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,045$). Bununla birlikte T2 ağırlıklı görüntülerde ölçümler arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,729$).

Sonuç: Bu çalışma sonucunda glokom hastalarında izlenen vitreal proteinoz değişikliklerin radyolojik olarak da saptanabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: glokom, manyetik rezonans görüntüleme, proteomik, vitreus humor

Mustafa Mahmut BARIŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

 <https://orcid.org/0000-0002-6496-2781>

ABSTRACT

Objective: Glaucoma is a disease which causes progressive degeneration of optic nerve and cellular damage in retinal ganglion. In glaucoma, increase of some protein nature biomarkers (proteomics) in vitreous were defined. Chemical analysis of proteomics is very difficult. On the other hand, it is known that protein content causes intensity changes in magnetic resonance imaging (MRI). Aim of this study, is to evaluate the role of orbital MRI measurements on detecting the presence of proteomics in vitreous.

Materials and Methods: Glaucoma patients with orbital MRI investigations in our ophthalmology clinic from April to November 2018 and from August to October 2019 were collected retrospectively. Patients under 18 years of age or with eye trauma clinic or history were excluded. Patients with normal orbital MRI which had been performed due to reasons other than glaucoma were selected for the control group. Vitreous measurements were performed by placing "region of interest" (ROI) on T1 and T2 weighted axial images. Cerebrospinal fluid (CSF) measurements were also performed by using same ROI on the same sequence. Vitreous measurements were divided by CSF measurements for normalization. Mann Whitney U test were performed to evaluate the statistically significant difference.

Results: In glaucoma group 31 eyes of 16 patients and in control group 32 eyes of 16 patients were evaluated. Measurements performed on T1 weighted images showed statistically significant difference between two groups ($p=0.045$). On the other hand, no statistically significant difference was found between the groups with T2 weighted image measurements ($p=0.729$).

Conclusion: Our study showed that it is possible to detect vitreous changes with orbital MRI measurements.

Keywords: glaucoma, magnetic resonance imaging, proteomics, vitreous humor

Glokom, optik sinirin progresif dejenerasyonu ve retinal ganglion hücrelerinin progresif kaybı ile karakterize bir grup hastalıktır. Dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre dünya çapında körlüğün ikinci en sık sebebi iken, geri dönüşümsüz körlüğün en sık sebebidir (1). Bu nedenle glokom hastalığının erken tanısına yönelik biyobelirteç geliştirme üzerine çok sayıda yeni çalışma mevcuttur (2-5). Bu çalışmalar humör aköz içerisinde protein özeliğindeki birçok biyobelirtecin artışı tanımlanmaktadır (2, 6). Protein yapısındaki bu biyobelirteçlere genom tarafından ifade edilmeleri sebebiyle "proteomikler" denmektedir (4). Humör aközde olduğu gibi vitreus içerisinde de proteomikler saptanmıştır (7). Mirzaei ve ark. çalışmalarında; vitreusda bulunan yüzlerce proteomikte glokomlu hastalar ile kontrol grubu arasında fark olduğunu göstermişlerdir (7). Bununla birlikte, proteomik proteinler moleküler boyut, hidrofilité, kantite gibi birçok özellikleri açısından oldukça geniş bir dağılıma sahiptirler (4). Bu durum biyokimyasal analizlerinin güç olmasına

neden olmaktadır (4). Ek olarak vitreustaki protein düzeylerinin ölçülebilmesi çoğunlukla vitrektomi ile mümkün olabilmektedir (8, 9). Vitrektomi ise glokomlu hastalarda rutinde uygulanan bir cerrahi değıldir (10). Ayrıca, vitreus örneğinin cerrahi olarak alınması, kanama, retinal yırtık, retinal dekolman gibi birçok riski beraberinde getirmektedir (8). Öte yandan, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) non-invaziv bir incelemedir (11). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde, protein içerik T1 (spin-lattice etkileşim) ve T2 (spin-spin etkileşim) ağırlıklı görüntülerde sinyal değışikliğine neden olmaktadır (12, 13). Bu sinyal değışikliği özellikle T1 (spin-lattice etkileşim) ağırlıklı görüntülerde artış şeklinde olup, klinikte ayırıcı tanıda kullanılan bir veridir (12, 14). Biyokimyasal olarak değılendirilmesi güç olan proteomiklerin MR sinyal değışikliği üzerinden tanımlanması farklı bir yaklaşım sunabilir. Glokom hastalığı tanısının radyolojik görüntüleme ile konulması şimdye kadar mümkün olmamıştır. Ancak belirtilen

proteinöz yapıdaki belirteçlerin vitreusun MR sinyalinde değişikliğe neden olması teorik olarak mümkün gözükmemektedir. Çalışmamızın amacı; vitreus içerisinde bulunan protein özelliğindeki bu moleküllerin MR sinyal değişikliğine neden olabileceği hipotezinden yola çıkarak glokom tanısının orbita MR ile konulmasının etkinliğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

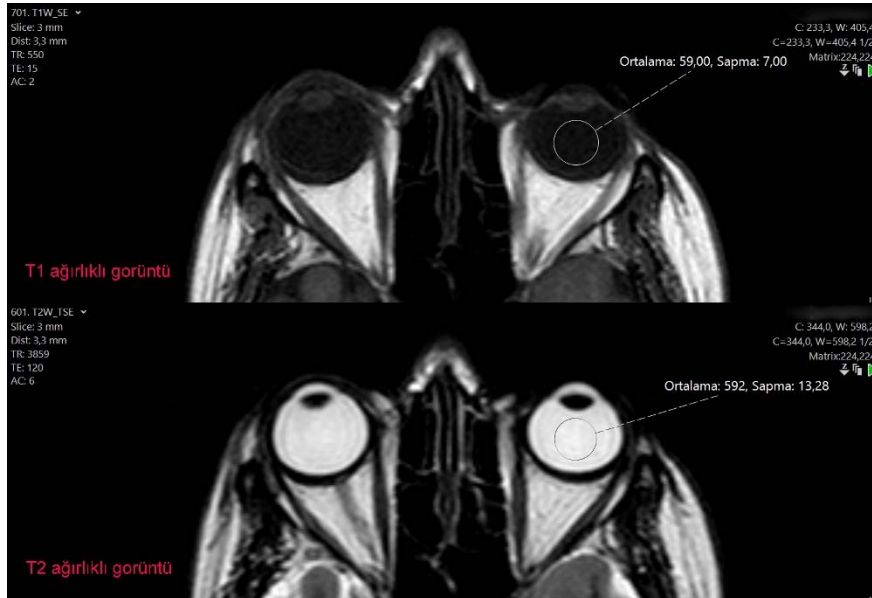
Hasta seçimi

DEÜ Hastanesinin Göz Hastalıkları AD. Glokom birimine Nisan 2018 ile Kasım 2018 ve Ağustos 2019 ile Ekim 2019 tarihleri arasında başvuran hastalardan glokom tanısı olan, orbita MR incelemesi bulunan ve 18 yaş üzeri olanlar retrospektif tarama yöntemi ile tespit edilerek, çalışmamıza dahil edilmiştir. Çocuk hastalar, göz travması ya da hasarı bulunan hastalar çalışmadan çıkartılmıştır. Buna ek olarak vitreusta sinyal değişikliğine yol açabilecek vitreus opasitesi ve inflamasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu olarak Aralık 2018 ile Şubat 2019 arasındaki dönemde glokom veya başka göz hastalığı bulunmayan, diğer sebeplerle orbita MR tetkiki elde olunan ve orbita MR incelemesi normal olarak raporlanan hastalar seçilmiştir. Kontrol grubunun seçimi, hasta

(çalışma) grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet benzer olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Etik Onay, DEÜ Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2019/31-29 no.lu kararı ile alınmıştır.

Radyolojik ölçüm yöntemi

Orbita MR görüntüleri, PACS (Picture Archiving and Communication System) sistemimizde (Sectra UniView sürüm 20.2.10.3376/Sectra AB Linköping-SWEDEN) değerlendirilmiştir. Bu orbita MR tetkiklerinde T1 ağırlıklı aksiyel ve T2 ağırlıklı aksiyel görüntüler üzerinden ölçüm yapılmıştır (Şekil 1). Bu görüntülerde her iki bulbus okulide vitreus düzeyine Sectra görüntüleme sisteminin ölçüm özelliklerinden olan "region of interest" (ROI) yerleştirilerek intensite değerleri ölçülmüştür. Vitreus ölçümleri, görüntülerin artefaktsız ve vitreusun en geniş olduğu düzeyden gerçekleştirilmiştir. ROI çapı 1 cm olarak seçilmiştir. Aynı ROI, vitreal ölçümün yapıldığı sekansta incelemeye dâhil olan lateral ventrikül temporal boynuzu, posterior boynuzu ya da üçüncü ventrikülden en geniş görünen hangisi ise o düzeye yerleştirilerek beyin omurilik sıvısı (BOS) intensite değerleri ölçülmüştür. Vitreus ve BOS ölçümleri birbirine oranlanmıştır. Bu sayede ölçümlerin normalizasyonu sağlanmıştır. Kontrol grubunda da ölçümler aynı yöntem ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1. T1 ve T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerin aynı kesitinden ölçüm gerçekleştirilmiştir. Ölçüm aracı vitreusa yerleştirilmiştir.

İstatistiksel analiz

İki gruba ait ölçümler istatistiksel anlamlı fark açısından SPSS versiyon 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmede $p<0,05$ anlamlı fark olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel farklılık Mann Whitney U testi uygulanarak araştırılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 16 hastanın (8 kadın, 8 erkek) 31 gözü değerlendirilmiştir. Bir hasta tek gözlüdür. Çalışma grubunun yaş ortalaması 57 ± 10 (30-71) yıldır. Kontrol grubunda da 16 hastanın (8 kadın, 8 erkek) 32 gözü değerlendirilmiştir. Kontrol grubunun yaş ortalaması 59 ± 13 (37-78) yıldır. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$). T1 kesitlerinden ölçülen oranlanmış değerler hasta grubu için ortalama $0,92\pm0,12$ (min. 0,77-maks. 1,45), kontrol grubu için $0,87\pm0,09$ (min. 0,72-maks. 1,15) arasında değişim göstermektedir. T2 kesitlerinden ölçülen oranlanmış değerler hasta grubu için $0,93\pm0,15$ (min. 0,68-maks. 1,39), kontrol grubu için $0,93\pm0,09$ (min. 0,70-maks. 1,10) arasında değişim göstermektedir.

İstatistiksel analizde, normalite testi sonucunda verimizin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Bu sebeple iki grup arasındaki fark Mann Whitney U testi uygulanarak araştırılmıştır. Mann Whitney U testi ile iki grubun, T1 sekansı görüntüleri üzerinden yapılan ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,045$). T1 sekansından gerçekleştirilen ölçümler çalışma yani glokom grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$). T2 sekansı görüntülerinden gerçekleştirilen ölçümler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,729$).

TARTIŞMA

Vitreus değerlendirmesi retina ve göz hastalıkları hakkında değerli bilgiler sunabilmektedir (15). Bu sebeple birçok araştırmacı değişik yöntemlerle vitreus proteinleri üzerine çalışmalar gerçekleştirmiştir (7, 15-17). Ancak vitrektomi cerrahisinin ya da vitreal sıvı örnekleme birtakım riskleri mevcuttur (8). Öte yandan orbita MR incelemesi non-invaziv bir işlemdir. Bu çalışmamızın en

önemli bulgusu glokomlu hastaların vitreal ölçümler ile orbita MR tetkiki üzerinden tanınabileceği yönünde sunduğu destekleyici veridir. T1 ağırlıklı görüntülerden yapılan ölçümlerde saptanan, hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark, radyolojik görüntüleme ile de vitreal protein değişikliklerinin saptanabileceğini desteklemektedir. Ayrıca çalışmamız bu farkın günlük rutinde uygulanabilir, kısa surede ölçüme izin veren ve basit bir yöntem ile saptanabileceğini ortaya koymuştur. Ancak tabii ki ölçümlere yönelik bir eşik değer saptamak için daha geniş seriler üzerinde yeni çalışmalar planlanmalıdır.

Çalışmamızda kullandığımız ROI ile ölçüm yöntemi ve bu ölçümlerin normalizasyonu için patolojinin olmadığı bir alan ile oranlanması birçok çalışmada kullanılan bir yöntemdir (18-20). Ölçüm ROI'lerinin BOS ile oranlanması MR incelemelerinin teknik farklılıkları sebebiyle yanlış değerler ölçülmesinin önüne geçerek ölçümlerin normalize edilmesine ve karşılaştırılabilir bir veri olarak kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır.

Protein içerik T1 ve T2 sinyallerini etkilemektedir (21). T1 ağırlıklı görüntülerde sinyali artırırken (hiperintens görünüm), T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal düşmektedir (hipointens görünüm) (21, 22). Ölçüm verimize bakıldığında, literatürü destekler şekilde hastalık grubundaki T1 ağırlıklı görüntülerden elde ettiğimiz ölçümlerimizin (0,77-1,45), kontrol grubuna (0,72-1,15) göre daha yüksek dağılım sınırları gösterdiği saptanmıştır. Ancak T2 ağırlıklı görüntülerden gerçekleştirilen ölçümlerde ise hasta (çalışma) grubu (0,68-1,39) ölçümleri, kontrol grubuna (0,70-1,10) göre daha yüksektir. Yine çalışmamızda T1 sinyal ölçümlerinde anlamlı fark saptanmış iken T2 sinyal ölçümlerinde istatistiksel fark saptanmamıştır. T2 sinyallerinde beklenen düşüşün saptanmaması ve istatistiksel fark bulunamaması örneklem grubumuzun yetersizliğine bağlı olabilir. Bu sebeple daha geniş bir hasta grubu ile ileri çalışmaların planlanmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sınırlılıklarından biri ölçümlerin protein içerik açısından daha duyarlı olan spektroskopik incelemeler ya da T1 haritalama yöntemleri gibi diğer MR uygulamaları ile gerçekleştirilmemiş olmasıdır. Bu

yöntemler ile vitreal değerlendirme doku içerik değişikliklerinin saptanmasında daha etkili olabilir (23-25). Ancak mevcut rutin orbita MR çekim protokollerinde ve günlük rutinde MR spektroskopisi ve T1 haritalamanın kullanımı pratik değildir. Öte yandan bizim ölçüm yöntemimiz her radyoloji iş istasyonunda bulunan, PACS sisteminin bir özelliği olan ve hızlıca uygulanabilen ROI ölçümüne dayanması sebebiyle günlük pratikte kullanılabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile glokom hastalarında saptanan vitreal değişikliklerin radyolojik olarak da saptanabilmesi yolunda önemli adımlar atılmıştır. Hızlı ve pratik olarak günlük rutinde kullanılacak ROI ölçümleri, glokom hastalarının orbita MR değerlendirmesinde rutin uygulamaların bir parçası haline gelebilir.

KAYNAKLAR

- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004;82:844-51
- Bhattacharya SK, Lee RK, Grus FH; Seventh ARVO/Pfizer Ophthalmics Research Institute Conference Working Group. Molecular Biomarkers in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:121-31.
- Wey S, Amanullah S, Spaeth GL, Ustaoglu M, Rahmaynejad K, Katz LJ. Is primary open-angle glaucoma an ocular manifestation of systemic disease? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257:665-73.
- Gülgün T. A proteomics view of the molecular mechanisms and biomarkers of glaucomatous neurodegeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2013;35:18-43.
- Sharma S, Bollinger KE, Kodeboyina SK, Zhi W, Patton J, Bai S, et al. Proteomic alterations in aqueous humor from patients with primary open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;56:2635-43.
- Janciauskiene S, Westin K, Grip O, Krakau T. Detection of Alzheimer peptides and chemokines in the aqueous humor. *Eur J Ophthalmol* 2011; 21 (1): 104-111
- Mirzaei M, Gupta VB, Chick JM, Greco TM, Wu Y, C Ritin, et al. Age-related neurodegenerative disease associated pathways identified in retinal and vitreous proteome from human glaucoma eyes. *Sci Rep.* 2017;7:12685.
- Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Nakamura S, Sakata K, et al. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243:3-8.
- Davuluri G, Espina V, Petricoin EF, Ross M, Deng J, Liotta LA, et al. Activated VEGF receptor shed into the vitreous in eyes with wet AMD: a new class of biomarkers in the vitreous with potential for predicting the treatment timing and monitoring response. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:613-21.
- Yoneda S, Hara H, Hirata A, Fukushima M, Inomata Y, Tanihara H. Vitreous fluid levels of Amyloid (1-42) and Tau in patients with retinal diseases. *Jpn J Ophthalmol.* 2005;49:106-8
- Annavarapu RN, Kathi S, Vadla VK. Non-invasive imaging modalities to study neurodegenerative diseases of aging brain. *J Chem Neuroanat.* 2019;95:54-69
- Ginat DT, Meyers SP. Intracranial lesions with high signal intensity on T1-weighted MR images: differential diagnosis. *Radiographics.* 2012;32(2): 499-516.
- Startradiology.com [Internet]. The Netherlands c2016. MRI technique; [about 16 screens]. [cited 2020 Feb 15]. Available from: <http://www.startradiology.com/the-basics/mri-technique/>
- Jacobs MA, Ibrahim TS, Ouwerkerk R. AAPM/RSNA Physics tutorial for residents. MR imaging: brief overview and emerging applications. *Radiographics.* 2007; 27:1213-29.
- Murthy KR, Goel R, Subbannayya Y, Jacob HKC, Murthy PR, Manda SS, et al. Proteomic analysis of human vitreous humor. *Clin Proteomics.* 2014,11:29.

16. Katsura Y, Okano T, Matsuko K, Osaka M, Kure M, Watanabe T, et al. Erythropoietin is highly elevated in vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2005;28:2252-54.
17. Schwab C, Paar M, Fengler VH, Lindner E, Haas A, Ivastinovic D. et al. Vitreous albumin redox state in open-angle glaucoma patients and controls: a pilot study. *Int Ophthalmol*. 2020; 40: 999-1006.
18. Lee EJ, terBrugge K, Mikulis D, Choi DS, Bae JM, Lee SK, et al. Diagnostic value of peritumoral minimum apparent diffusion coefficient for differentiation of glioblastoma multiforme from solitary metastatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196:71-6.
19. Server A, Kulle B, Maehlen J, Josefsen R, Schellhorn T, Kumar T, et al. Quantitative apparent diffusion coefficients in the characterization of brain tumors and associated peritumoral edema. *Acta Radiol*. 2009;50:682-9.
20. Chen XZ, Yin XM, Ai L, Chen Q, Li SW, Dai JP. Differentiation between brain glioblastoma multiforme and solitary metastasis: qualitative and quantitative analysis based on routine MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:1907-12.
21. Leuze C, Aswendt M, Ferenczi E, Liu CW, Hsueh B, Goubran M, et al. The separate effects of lipids and proteins on brain MRI contrast revealed through tissue clearing. *Neuroimage*. 2017;156:412-22.
22. Zimny A, Zinska L, Bladowska J, Matuzewska MN, Sasiadek M. Intracranial lesions with high signal intensity on T1-weighted MR images – review of pathologies. *Pol J Radiol*. 2013;78:36-46.
23. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Herold MJ. T1 Mapping: Basic techniques and clinical applications. *JACC:Cardiovasc Imaging*. 2016;9:67-81.
24. Kumar A, Wagner G, Ernst RR, Wüthrich K. Buildup rates of the nuclear overhauser effect measured by two-dimensional proton magnetic resonance spectroscopy: implications for studies of protein conformation. *J Am Chem Soc*. 1981;103:3654-8.
25. Faghihi R, Rafsanjani BZ, Shirazi MAM, Moghadam MS, Lotfi M, Jalli R, et al. Magnetic resonance spectroscopy and its clinical applications: a review. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2017;48:233-53.