

# Yaşlanma ile İlişkili Vitreus Humor Değişikliklerinin Difüzyon MRG ile Değerlendirilmesi

## Evaluation of Vitreous Humor Changes Associated with Aging by Diffusion MRI

Ali Küpeli<sup>1</sup>, Mehmet Koçak<sup>1</sup>, Gürkan Danışan<sup>2</sup>, Mehmet Soytürk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim dalı, Erzincan, Türkiye

<sup>2</sup> Muş Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Muş, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ali Küpeli

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim dalı, 24100, Erzincan, Türkiye

T: +90 446 212 2213 E-mail: : dr.ali\_3383@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 26.02.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 15.05.2019

Orcid:

Ali Küpeli <https://orcid.org/0000-0002-5322-2972>

Mehmet Koçak <https://orcid.org/0000-0003-3590-0327>

Gürkan Danışan <https://orcid.org/0000-0003-2052-0006>

Mehmet Soytürk <https://orcid.org/0000-0002-9011-3660>

### Öz

Amaç	BBu çalışmada, vitreus humorde yaşlanma ile ilişkili oluşan değişiklikleri difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ile belirlemeyi amaçladık. ( <i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(2):266-271 )
Gereç ve Yöntemler	Ekim 2018 ile Ocak 2019 tarihleri arasında, veri tabanımızda anahtar kelime arama özelliği ile beyin DAG tetkiki uygulanan hastalar retrospektif olarak tarandı ve vitreus kanaması, glokom, kontrolsüz hipertansiyon veya diabetes mellitusu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Sonuçta, 211 hasta çalışmaya dahil edildi ve hastalar yaşlarına göre dekadlara ayrıldı. Yaşın, vitreus humor görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerlerine etkisi regresyon analizi ile değerlendirildi.
Bulgular	Çalışmaya dahil edilen 211 hastanın (102 kadın, 109 erkek) yaşlarının ortalaması 53,8 (± 21,4) yıl olup en az 3 yıl ve en fazla 89 yıldır. Vitreus humor ADC değerleri artan yaş ile birlikte lineer artış gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p<0,001). Dekadlar arasındaki vitreus humor ADC değerleri karşılaştırıldığında ilk üç dekad arasında anlamlı fark saptanmazken (p>0,005) diğer dekadlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0,005).
Sonuç	Vitreus humorde yaşlanma ile ilişkili yapısal değişikliklerin anlaşılması daha etkili tedavi geliştirmek için önemlidir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, vitreus humor ADC değerleri ilk üç dekadta anlamlı fark göstermemekle beraber artan yaşla beraber pozitif korelasyon gösterdi.
Anahtar Kelimeler	göz; difüzyon ağırlıklı görüntüleme; vitreus humor

### Abstract

Objective	In this study, we aimed to determine the age-related changes in the vitreous humor by diffusion-weighted imaging (DWI). ( <i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(2):266-271 ).
Materials and Methods	Between October 2018 and January 2019, patients who underwent brain DWI were retrospectively screened with keyword search in our database and patients with vitreous hemorrhage, glaucoma, uncontrolled hypertension and diabetes mellitus were not included to study. In conclusion, 211 patients were included to the study and the patients were divided to decades according to their age. Regression analyses was performed between apparent diffusion coefficient (ADC) values of vitreous humor and age.
Results	The mean age of 211 patients (102 female, 109 male) included in the study was 53.8 (± 21.4) years, at least 3 years and maximum 89 years. Vitreous humor ADC values increased linearly with increasing age and there was a statistically significant positive correlation (p < 0.001). When the ADC values of the vitreous humor were compared between the decades, no significant difference was found between the first and the third decade (p > 0.005) and statistically significant difference was found between the other groups (p < 0.005).
Conclusion	Understanding the structural changes of vitreous humor with aging is important to develop more effective treatment. According to the results of our study, vitreous humor ADC values did not show a significant difference in the first three decades, but showed a positive correlation with age.
Keywords	eye; diffusion-weighted imaging; vitreous humor

## GİRİŞ

Vitreus, sıvı ile çevrili, gevşek ve hassas filamentlerden oluşan, gözün yaklaşık %80 hacmini kaplayan, lens ile retina arasındaki saydam bölümdür. Tip 2 kollajen, hyaluronik asit ve %99 sudan oluşan viskoelastik yapıdadır.<sup>1</sup> Vitreus, lens ve retinayı darbelere karşı korumada mekanik bariyer görevi görmektedir ve gelişim sürecinde gözün büyümesine katkıda bulunmaktadır.<sup>2</sup>

Vitreus humorde, artan yaşa bağlı kollajen fibril ağındaki kırılmalar nedeniyle likefaksiyon artışı ile sonuçlanan değişiklikler izlenmektedir.<sup>3</sup> Likefaksiyon, posterior vitreus dekolmanı ile sonuçlanan bir sürecin bir etkeni olduğundan, klinik olarak önemli bir durumdur.<sup>4,5</sup> Ayrıca bu yapısal değişiklikler makroskopik teknikler ile de gözlenebilmektedir.<sup>6</sup>

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) bir manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniği olup su moleküllerinin rastgele mikroskobik hareketi özelliklerine dayanır. Difüzyonun miktarı, komşu çevreden ve bu çevredeki anatomik, fizyolojik yapılardan etkilenmektedir. Ayrıca, difüzyon miktarı ile dokunun hücresel yoğunluğu arasında ters ilişki mevcuttur. Bunun sonucunda hücre yoğunluğunun arttığı durumlarda difüzyon kısıtlanır ve DAG'da yüksek sinyal elde edilirken, hücresel yoğunluğun azaldığı durumlarda difüzyon artar ve DAG'da düşük sinyal oluşur.<sup>7,8</sup> Görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerleri, difüzyon MRG'de ADC haritalarından region of interest (ROI) kullanılarak kantitatif değer olarak elde edilmektedir. Vitreus humorde yaşlanma ile mikroyapı değiştiğinden bu değişiklikler DAG ile değerlendirilebilmektedir.

Bu çalışmada, vitreus humorde yaşa bağlı ADC değerlerindeki değişiklikleri belirlemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız kesitsel tipte tanımlayıcı araştırma olup, Erzinçan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Etik kurul No:2019/38).

Ekim 2018 ile Ocak 2019 tarihleri arasında, Picture Archiving and Communication Systems (PACS) veri tabanında DAG ve beyin anahtar kelimeleri ile beyin DAG MRG tetkiki uygulanan hastalar retrospektif olarak tarandı. Her hastanın demografik özellikleri, tıbbi öyküsü kaydedildi ve kliniğinde vitreus kanaması, glomkom, kontrolsüz hipertansiyon veya diabetes mellitusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Sonuçta, beyin MRG ve difüzyon MRG bulguları normal olan 211 hasta çalışmaya dahil edildi ve hastalar yaşlarına göre dekadlara ayrıldı.

Tüm hastalar 1.5 T MRG ünitesi (Magnetom Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) ile standart baş-boyun koili ile değerlendirildi. İntravenöz kontrast madde uygulanan hastalarda DAG kontrast madde verilmeden önce elde edildi. DAG aksiyel 2D spin-eko ve eko-planar görüntüleme (EPI) sekansı kullanılarak elde edildi. Üç ortogonal planda b değerleri 50, 400 ve 1.000 s / mm<sup>2</sup> olan difüzyon gradyanları kullanıldı. ADC haritaları, sistem tarafından otomatik olarak 50 ve 1.000 b değerleri olan görüntülerden oluşturulmuştur. DAG, belirtilen parametrelerle elde olunmuştur: TR/TE, 3469/92 ms; flip angle, 90°; FOV, 230x230 mm; matrix boyutu, 128x90 mm ve kesit kalınlığı 5 mm olarak alınmıştır. ADC değerlerinin ölçülmesi için görüntüler Syngo (Siemens Medical Solutions) iş istasyonuna transfer edildi. Hastaların değerlendirilmesi ve ADC değerlerinin ölçülmesi iki radyoloğun ortak kararı ile yapıldı. Sağ ve sol orbitada vitreus humor üzerine ROI yerleştirilerek ADC değerleri elde edildi.

Tüm veriler SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ve MedCalc istatistiksel yazılım programı versiyon 16.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) kullanılarak analiz edildi. Sağlıklı 211 olgunun verileri kullanılarak, dekadlara göre vitreus humor ADC değerlerinin minimum, maksimum, ortanca değerleri ve standart sapmaları hesaplandı. Her dekada bulunan vaka sayısı ve frekansı hesaplandı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sağ ve sol orbita vitreus humor ADC değerleri paired T testi ile karşılaştırıldı. Nor-

mal dağılım göstermeyen veriler Pearson korelasyon testi ile analiz edilerek R katsayıları ve p değerleri hesaplandı. İstatistiksel olarak p değeri 0,05'den küçük anlamlı olarak kabul edildi. Yaş ile vitreus ADC değerleri arasında regresyon analizi yapılarak regresyon katsayısı hesaplandı ve regresyon denklemi çıkarıldı. Dekadlar arasındaki vitreus humor ADC değerler normal dağılım göstermediğinden gruplar Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı ve post hoc analizi Conover-Inman testi yapıldı.

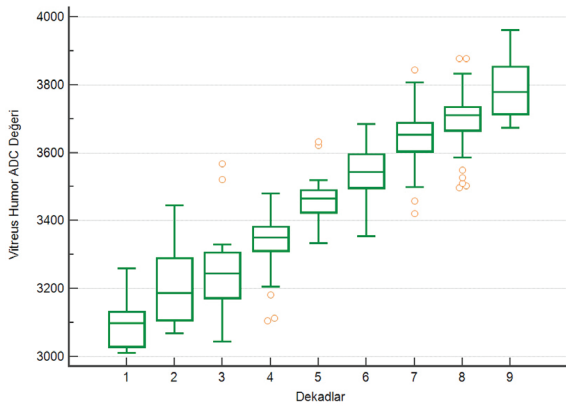
## BULGULAR

Çalışmamızda, 211 hastanın 102 (%48.3) tanesi kadın ve 109 (%51.7) tanesi erkek olup ortalaması 53,8 ( $\pm$  21,4) yıl olup en az 3 yıl ve en fazla 89 yıldır. Toplam 211 olgunun dekadlara göre, vitreus humor ADC değerleri artış göstermektedir (Tablo 1, Şekil 1). Sağ ve sol orbita vitreus humor ortalama ADC değerleri sırasıyla 3521 mm<sup>2</sup>/s ve 3528 mm<sup>2</sup>/s olup sağ ve sol orbita vitreus humor ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,425).

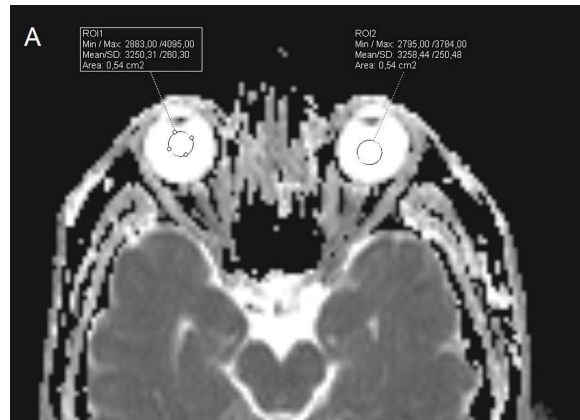
**Tablo 1. Yaş gruplarına göre olguların ADC değerleri**

Yaş (yıl)	Sayı	Frekans(%)	Ortanca (mm <sup>2</sup> /s)	Minimum (mm <sup>2</sup> /s)	Maksimum (mm <sup>2</sup> /s)
0-10	6	2,8	3099	3011	3259
11-20	12	5,7	3187	3068	3445
21-30	18	8,5	3245	3044	3567
31-40	25	11,8	3350	3106	3480
41-50	17	8,1	3466	3334	3633
51-60	35	16,6	3544	3355	3685
61-70	44	20,9	3653	3421	3845
70-79	39	18,5	3710	3498	3878
80-89	15	7,1	3780	3674	3961
Toplam	211	100,0	3567	3011	3961

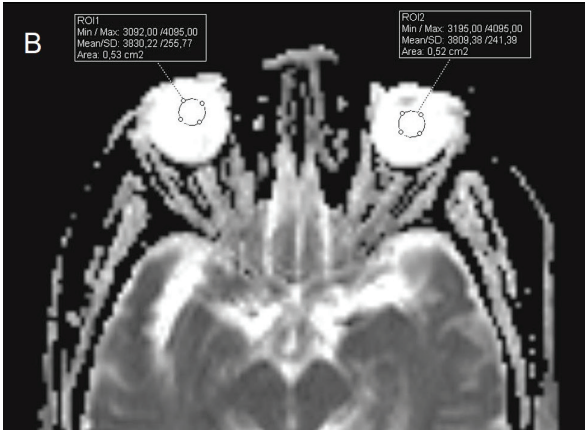
ADC: Görünür difüzyon katsayısı



Şekil 1. Dekadlara göre elde edilen vitreus humor ADC değerlerinin kutu-çizgi grafiği



Şekil 2A. 24 yaşında bir olgunun vitreus humordan elde edilen ADC değerleri



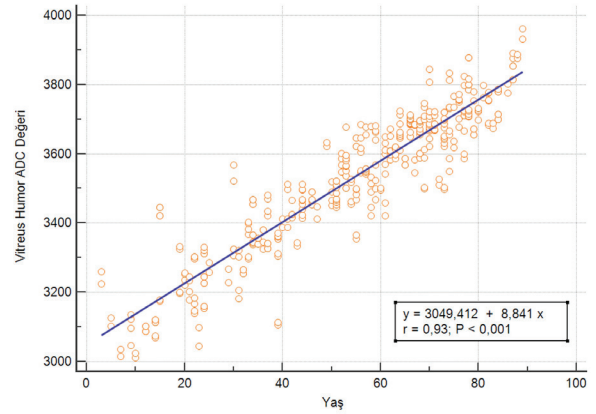
Şekil 2B. 76 yaşındaki bir olgunun vitreus humorden elde edilen ADC değerleri

Olgularda, vitreus humor ADC değerleri, ilerleyen yaş ile birlikte lineer artış göstermektedir (Şekil 2). Vitreus humor ADC değerleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $p < 0,001$ ). Vitreus humor ADC değerleri ile yaş arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında regresyon denklemi vitreus humor ADC değeri =  $3049,412 + 8,841 \times \text{yaş}$ ,  $r = 0,932$ ,  $r^2 = 0,863$  olarak bulundu (Şekil 3). Dekadlar arasındaki vitreus humor ADC değerleri karşılaştırıldığında ilk üç dekad arasında anlamlı fark saptanmazken ( $p > 0,005$ ) diğer dekadlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p < 0,005$ ).

### TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada, vitreus humor ADC değerleri artan yaş ile birlikte lineer artış göstermiştir. Ayrıca, vitreus humor ADC değerleri ile yaş arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı.

Gözdeki vitreus humor, sudan zengin bir komponent olup çeşitli tuzlar, çözünmüş protein, kollajen ve hyalüronik asit gibi ekstraselüler matris bileşenleri içeren şeffaf bir jelden oluşmaktadır.<sup>9</sup> Vitreus humorun jelatinöz durumu, uzun ince kollajen fibril ağı tarafından korunur.<sup>10</sup> Bebeklik döneminde likefaksiyon göstermeyen, oldukça homojen yapıda olan vitreus humor zamanla yaşa bağlı değişiklikler göstermektedir.<sup>11</sup> Yaşlılık süresince özellikle merkezdeki fibriller birleşerek fiberlere dönüşür ve bunun sonucunda fibriller arasındaki hyalüronik asit bağlantılarının çözüne-



Şekil 3. Yaş ile vitreus humor ADC değerleri arasındaki Pearson lineer regresyon grafiği

rek sıvı poşları oluşmasına neden olur. Likefiye olan vitreus humorde kollajen yapıları azalmaktadır. Morfolojik olarak, likefiye alanların hacminde (senkris) ve optik olarak zayıflatılmış alanlarda artış var (sineresis) izlenmektedir.<sup>12-14</sup>

Difüzyon, su moleküllerinin termal enerjiye bağlı olarak rasgele hareketi olup ADC ile kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir.<sup>15</sup> DAG ile hücre membranlarının permeabilitesindeki değişiklikler, hücre lizisi gibi su içeriğindeki değişiklikler, dokuların morfolojik ve fizyolojik değişiklik değerlendirilebilmektedir.<sup>16</sup> Ayrıca, difüzyon değerleri, hücre miktarının değiştiği durumlarda hücre dışındaki su moleküllerinin hareket hızı etkilendiğinden hücreliliğin değerlendirilebilmesine olanak sağlar.<sup>16</sup>

DAG ile ayrıca dokulardaki mikrositruktürel yapı da değerlendirilebilmektedir, bu sayede yaşlanmaya bağlı değişikliklerde DAG ile saptanabilmektedir. Yaşlanma ile beyin gri ve beyaz cevherde olan değişiklikler DAG ile değerlendirildiğinde yaşa bağlı olarak ADC değerlerinde artış bildirilmiştir.<sup>17,18</sup> Biz de çalışmamızda, vitreus humorde oluşan yaşlanma ile ilişkili değişikliklerin DAG ile saptanabileceğini düşündük.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, vitreus humor ADC değerleri artan yaş ile birlikte pozitif lineer artış göstermiştir. Ayrıca, vitreus humor ADC değerleri ile yaş arasında

istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. Dekadlar arasındaki ADC değerleri karşılaştırıldığında ilk üç dekad arasında anlamlı fark saptanmazken diğer dekadlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde ortanca ADC değerlerinde artış saptandı. Meral ve ark. yaptığı çalışmalarında vitreus humor ADC değerlerinin yaşlanma ile birlikte arttığını bildirmişlerdir.<sup>19</sup> Yaşlanma ile vitreus humorde oluşan likefaksiyon ile fibril oranında azalma ile sıvının artmış hareketine bağlı olarak ADC değerlerinde artış olduğu düşünülmektedir.

Doğum sonrası gözün iç kısmının büyük bir kısmı optik olarak şeffaf olan vitröz humor ile doludur.<sup>20</sup> Vitröz humorün yaşlanmayla devam eden likefaksiyon süreci ilk dekadan sonra başlamaktadır. İleri yaşlarda ise vitreal kaviteyi belirgin azalan jel kıvamındaki içerik yerine su benzeri likefiye olmuş sıvı içerik doldurmaktadır.<sup>20</sup> İlerleyen yaşla birlikte likefiye olan vitreus humor sonucunda gözün oksidatif stresden korunma mekanizmalarından biri kaybedilmiş olunmaktadır.<sup>21</sup> Bozulmuş oksidatif stres mekanizması, katarak, açık açılı glokom ve retinal hastalıklara neden olmaktadır.<sup>22,23</sup> DAG, endoftalmi, orbital selliüt, orbital abse, retinal dekolman ve retinal tümörlerin değerlendirilmesinde klinik olarak kullanılmaktadır<sup>24</sup>. Bu nedenle sağlıklı popülasyondaki ADC değerlerinin ölçümü ve normal değerlerin bilinmesi patolojik durumların ayırt edilmesine yardımcı olabilir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları, kullanıcı içi ve kullanıcılar arası değişkenliği değerlendirememiş olmamız, hasta sayısının yeterli olmaması ve DAG ile edilen ADC değerlerinin belirlenen parametrelere göre MR cihazları arasında farklılık göstermesidir.

Vitreus humorde, yaşlanmayla beraber oluşan yapısal değişikliklerin anlaşılması daha etkili tedavi geliştirmek için önemlidir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, vitreus humor ADC değerleri ilk üç dekada anlamlı fark göstermemekle beraber ilerleyen dekadlarda pozitif korelasyon gösterdi. DAG'nin vitreus humordeki değişikliklerini belirlemede

daha geniş olgu gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi veya kuruluş yoktur. Ayrıca yazarların herhangi bir çıkarı dayalı ilişkisi de yoktur.

#### Kaynaklar

1. Le Goff MM, Bishop PN. Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye* 2008;22:1214-1222.
2. COULOMBRE AJ. The role of intraocular pressure in the development of the chick eye. I. Control of eye size. *J. Exper. Zool* 1956;133:211-225.
3. Los LI, van der Worp RJ, van Luyn MJ, Hooymans JM. Age-related liquefaction of the human vitreous body: LM and TEM evaluation of the role of proteoglycans and collagen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2828-2833.
4. Foos RY, Wheeler NC. Vitreoretinal juncture: synchysis senilis and posterior vitreous detachment. *Ophthalmology* 1982;89:1502-1512.
5. Foos RY. Posterior vitreous detachment. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972;76:480-496.
6. Eisner G. [Postmortem slitlamp study of the vitreous body. 3. Relation to histology, bio-microscopy and clinical applications]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1971;182:23-40.
7. Deike-Hofmann K, Kuder T, König F, Paech D, Dreher C, Delorme S, et al. Diffusion-weighted breast imaging. *Radiologe*. 2018;58:14-19.
8. de Figueiredo EH, Borgonovi AF, Doring TM. Basic concepts of MR imaging, diffusion MR imaging and diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2011;19:1-22.
9. Zhu ZR, Goodnight R, Sorgente N, Ogden TE, Ryan SJ. Morphologic observations of retinal pigment epithelial proliferation and neovascularization in the rabbit. *Retina* 1989;9:319-327.
10. Itakura H, Kishi S, Kotajima N, Murakami M. Decreased vitreal hyaluronan levels with aging. *Ophthalmologica* 2009;223:32-35.
11. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res* 2000;19:323-344.
12. Böhm MRR, Thomassen H, Parnitzke F, Steuhl KP. [Clinical, morphological and molecular biological characteristics of the aging eye]. *Ophthalmologie* 2017;114:98-107.
13. Eisner G. Postmortem slitlamp study of the vitreous body. II. Pattern of vitreous structures made visible by the slitbeam. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1971;182:8-22.
14. Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225:89-93.
15. Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. Estimation of the effective self diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 1994;103:247-254.
16. Seiko Kuroki-Suzuki, Yoshifumi Kuroki, Katsuhiro Nasu, Shigeru Nawano, Noriyuki Moriyama, Masatoshi Okazaki. Detecting Breast Cancer with Non-contrast MR Imaging: Combining Diffusion-weighted and STIR Imaging. *Magn Reson Med Sci* 2007;6:21-27.
17. Lövblad KO, Delavelle J, Wetzel S, Kelekis AD, Assal F, Palmesino M, et al. ADC mapping of the aging frontal lobes in mild cognitive impairment. *Neuroradiology* 2004;46:282-286.
18. Engelter ST, Provenzale JM, Petrella JR, DeLong DM, MacFall JR. The effect of aging on the apparent diffusion coefficient of normal-appearing white matter. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:425-430.
19. Meral I, Bilgili Y. Diffusion changes in the vitreous humor of the eye during aging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:1563-6.
20. Sebag J. The vitreous. In: Adler FH, Hart WM, eds. *Adler's physiology of the eye*. 9th ed. St. Louis: Mosby 1992:268-347.
21. Shui YB, Holekamp NM, Kramer BC, Crowley JR, Wilkins MA, Chu F, et al. The gel state of the vitreous and ascorbate-dependent oxygen consumption: relationship to the etiology of nuclear cataract. *Arch Ophthalmol* 2009;127:475-482.
22. Chang S. LXII Edward Jackson lecture: open angle glaucoma after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2006;141:1033-1043.
23. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;42:690-698.
24. Paul K, Graessl A, Rieger J, Lysiak D, Huelnhagen T, Winter L, et al. Diffusion-sensitized ophthalmic magnetic resonance imaging free of geometric distortion at 3.0 and 7.0 T: a feasibility study in healthy subjects and patients with intraocular masses. *Invest Radiol* 2015;50:309-321.