

Difüzyon Tensör Görüntülemenin Primer Açık Açılı Glokom Hastalarının Görme Yollarındaki Tanısal Performansı

Diagnostic Performance of Diffusion Tensor Imaging In Visual Pathways of Primary Open Angle Glaucoma Patients

Bahattin Özkul¹, Fatih Yenihiyat², Furkan Ertürk Urfalı³,
Nurşen Yüksel⁴, Arzu Serpil Arslan⁵

¹ Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul

² Dünya Göz Hastanesi, Göz Hastalıkları, Kocaeli

³ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Kütahya

⁴ Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Kocaeli

⁵ Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Kocaeli

Yazışma Adresi / Correspondence:

Bahattin Özkul

Göktürk Merkez Mah. 10. Gül Sokak No:7-1/A Pruva sitesi A Blok D:5 Eyüp, İstanbul

T: +90 532 2239463 E-mail: bahozkul@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 01.02.2021 Kabul Tarihi / Accepted : 16.06.2021

Orcid:

Bahattin Özkul <https://orcid.org/0000-0003-3339-8329>

Fatih Yenihiyat <https://orcid.org/0000-0003-0872-6714>

Furkan Ertürk Urfalı <https://orcid.org/0000-0002-4875-7761>

Nurşen Yüksel <https://orcid.org/0000-0002-9555-6508>

Arzu Serpil Arslan <https://orcid.org/0000-0002-4993-4010>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):409-419) DOI: 10.31832/smj.869045

Öz

Amaç	Primer açık açılı glokomlu (PAAG) hastalarda optik sinir (OS), optik trakt (OT) ve optik radyasyonda (OR) nörodejenerasyon tespitinde difüzyon tensör görüntülemenin (DTG) tanı performansını değerlendirmek ve DTG parametreleri ile glokom evresi arasındaki uyumu belirlemek.
Gereç ve Yöntem	PAAG'ü olan 33 hastanın (17 erkek, 16 kadın, 29-81 yaşında) 65 gözü ve 37 hastalığı bulunmayan gönüllünün 74 gözü çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya katılanlar optik koherens tomografinin de dâhil olduğu tam göz muayenesinden geçirilmiş ve glokom grubu Hodapp-Anderson-Parrish sınıflamasına göre evrelere ayrılmışlardır. Manyetik rezonans görüntüleme tetkiklerinden (MR) elde edilen imajlardan otomatik olarak tensör haritaları oluşturularak ortalama difüzyivite (MD), fraksiyonel anizotropi (FA), radyal ve aksiyel difüzyivite (RD ve AD) ölçümleri yapılmıştır. İstatistik analizi için SPSS kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
Bulgular	Kontrol grubu ile glokomlu hastalar arasında FA, MD ve RD'de OS'de (hepsinde $p < 0.001$) ve OT'da (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$ ve $p = 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş, OR'da ise FA ($p = 0.611$) ve MD'de ($p = 0.308$) anlamlı farklılık izlenmemiştir. Tensör parametrelerinin glokom evrelerine göre karşılaştırılmasında OS FA ile OT FA ve MD değerlerinde tüm evreler ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı ($p \leq 0.005$). Ayrıca retina sinir lifi tabakası kalınlığı ile OS ($p < 0.001$, $r = 0.555$) ve OT FA ($p = 0.001$, $r = 0.416$) ile OT MD ($p = 0.001$, $r = 0.405$) arasında anlamlı korelasyon bulundu. OS 'de FA, MD ve RD ile OT 'da FA ve MD değerlerine ROC analizi yapılmış olup eşik değerler belirlenmiştir.
Sonuç	DTG parametreleri olan MD, FA ve RD OS ve OT'daki nörodejenerasyonu saptamada ve hastalığın şiddetini belirlemede klinik muayeneyi tamamlayıcı biyomarker olarak kullanılabilirlerdir.
Anahtar Kelimeler	aksiyel difüzyivite; difüzyon tensör görüntüleme; fraksiyonel anizotropi; glokom, ortalama difüzyivite; radyal difüzyivite

Abstract

Objective	To evaluate the diagnostic performance of quantitative diffusion tensor imaging (DTI) in detecting neurodegeneration in the optic nerve (ON), optic tract (OT) and optic radiation (OR) in patients with primary open angle glaucoma (POAG) and to determine if DTI parameters correlate with glaucoma stage.
Materials and methods	Sixty-five eyes of 33 patients (17 men, 16 women) with POAG and 74 eyes of 37 disease free control subjects were examined. All subjects underwent complete ophthalmologic examination including optic coherence tomography and patients were staged according to Hodapp-Anderson-Parrish classification. Tensor maps were created automatically by images obtained from MRI and mean diffusivity (MD), fractional anisotropy (FA), and radial and axial diffusivities (RD and AD) were calculated. SPSS was used for statistical analysis. $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.
Results	Statistically significant differences were found between control group and glaucoma patients in FA, MD and RD on ON (all, $p < 0.001$) and OT ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.05$, respectively), and there was no statistically significant difference in FA ($p = 0.611$) and MD ($p = 0.308$) on OR. Comparisons of the DTI parameters of individual glaucoma stages revealed a significant difference of FA in the ON, and FA and MD in the OT between all glaucoma stages and the control group ($p \leq 0.005$). There was a significant correlation between the retinal nerve fiber layer thickness and FA in ON ($p < 0.001$, $r = 0.555$) and OT ($p = 0.001$, $r = 0.416$) and MD in OT ($p = 0.001$, $r = 0.405$). Threshold values were identified by ROC analysis in FA, MD and RD on ON and in FA and MD on OT.
Conclusion	DTI parameters MD, FA and RD may be used to detect neurodegeneration in ON and the OT and may serve as a biomarker of disease severity, complementary to clinical examination.
Keywords	axial diffusivity; diffusion tensor imaging; fractional anisotropy; glaucoma, mean diffusivity; radial diffusivity

GİRİŞ

Primer Açık Açılı Glokom (PAAG), spesifik görme alanı defektlerine ve optik diskte çukurlaşmaya yol açan retinal gangliyon hücrelerinin dejenerasyonu ile karakterize, multifaktöryel, ilerleyici bir optik nöropatidir.¹ PAAG için esas risk faktörü yüksek göz içi basıncı olmakla birlikte, göz içi basıncı için etkili tıbbi ve cerrahi tedaviye rağmen ilerleyici göz kaybının devam etmesi, göz içi basıncından bağımsız bir mekanizmanın da hastalıkta rol oynadığını düşündürmektedir.² Hayvan modellerinde ve insan otopsislerinde yapılan deneysel çalışmalar, optik sinir (OS), lateral genikülüt çekirdek (LGÇ) ve görsel kortekste dejenerasyon ile retina gangliyon hücrelerinde ölüm olduğunu göstermiş olup PAAG patogenezinde nörodejenerasyonun rolü hakkında önemli bilgiler sağlamıştır.^{3,4} Bu çalışmaların en önemli bulgusu, Alzheimer hastalığı ve amiotrofik lateral skleroz olduğu gibi PAAG hastalığında da dejenerasyonun trans-sinaptik yayılmasını göstermesidir.²

Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) tekniği, ortalama difüzyon hızı (MD) ve fraksiyonel anizotropi (FA) parametreleri ile ölçülen, su moleküllerinin difüzyon derecesini ve yönünü in-vivo ölçerek doku yapısının belirlenmesi ilkesine dayanır.⁵ Difüzyon tensörünü hesaplayabilmek için en az 6 farklı yönde difüzyon ağırlıklı görüntü ile $b = 0$ olan bir referans görüntü elde etmek gerekir.⁶ Renkli anatomik haritalarda difüzyonun yönü farklı renklerle gösterilerek özel yolları 2 veya 3 boyutlu olarak yeniden oluşturmamızı sağlar.⁷ Günümüzde DTG tekniği klinik uygulamaları nedeniyle dikkate değerdir. Alzheimer hastalığı ve multipl skleroz dahil olmak üzere farklı nöro-patolojilerin DTG parametreleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.^{8,9}

PAAG hastalarında ölçülen DTG parametreleri ile hastalığın klinik ilerlemesi [Retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLTK) ve dikey çukur-disk oranı (C/D)] arasındaki ilişkiyi araştırmak için sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır.¹⁰⁻¹⁶ Bazı çalışmalarda PAAG hastalarında OS'deki FA değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.^{10,14,17-20} Yalnızca iki çalışmada DTG parametreleri op-

tik trakta (OT) değerlendirilmiş ve FA değerinde azalma ve MD değerinde yükselme bulunmuştur.^{11,15} Literatürde optik radyasyondan (OR) ölçülen DTG parametrelerinde önemli farklılıklar bildiren 15,16,19,21,22 ve bildirmeyen 11 çalışmalar bulunmaktadır.

Çalışmamızın amacı, PAAG hastalarında DTG parametreleri ile hastalığın klinik değerleri arasındaki korelasyonu ve DTG'nin, nörodejenerasyonun neden olduğu görsel yol hasarını in vivo ortaya konulmasına katkısını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü ve Kocaeli Üniversite Hastanesi etik inceleme kurulu tarafından onaylandı. (29/01/2013 – KOU KAEK 2013/21) Çalışma öncesinde tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

Gönüllüler

Çalışmamız prospektif olup Mart 2013-Şubat 2014 tarihleri arasında hastanemize başvuran ardışık PAAG hastası 33 (17 kadın ve 16 erkek) hasta ve 37 sağlıklı birey (17 kadın ve 20 erkek) dahil edildi. Ortalama yaş hasta grubunda 64 yıl (yaş aralığı, 29-81), kontrol grubunda ise 49 yıl (yaş aralığı, 31-63) idi. Her iki göz ayrı ayrı değerlendirilmiş olup glokom grubunda 65 göz ve kontrol grubunda 74 göz çalışmaya katılmıştır. Glokom dışında göz hastalıkları olan (Optik nöropati, üveit, yaşa bağlı maküler dejenerasyon, vb.) ile retina ve optik siniri etkileyebilecek sistemik hastalıkları (Diabetes mellitus, hipertansiyon, vaskülit, vb.) bulunanlar çalışma gönüllüleri arasına dahil edilmedi. Ayrıca, kapalı yerde kalma korkusu bulunan veya kalp pili veya vücudunda başka metaller bulunması nedeniyle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılamayanlar, hamileler ve 18 yaşın altındaki bireyler de çalışma dışında bırakılmıştır.

Göz muayenesi

PAAG hastaları, Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AAO)

tarafından belirlenen tüm tanı kriterlerine sahipti. Göz içi basıncının 21 mmHg olması, glokoma bağlı optik disk ve görme alanı anormalliklerinin bulunması ve konjenital veya sekonder glokom özellikleri içermeyen tıkanabilir olmayan bir ön kamara açısının bulunması AAO'nun tanımladığı tanı kriterleridir. PAAG ve kontrol grubunun, görme keskinliğini (optotype Snellen), Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümünü ve biyomikroskop ile ön segment ve fundus muayanesini içeren ayrıntılı göz muayeneleri deneyimli iki göz hekimi (F.Y., N.Y.) tarafından yapıldı. Her iki grup için de Humphrey Görsel Alan Analizörü II (Model 750, Carl Zeiss, San Leandro, California, ABD) cihazı ile santral 30-2 programı kullanılarak görme alanı kusurları analiz edildi.

RSLT kalınlığı Spektral Optik Koherens Tomografi (SD-OKT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) kullanılarak ölçüldü. RSLT kalınlığı, 4 peripapiller kadran için optik diskin merkezinden 3,4 mm mesafede RSLT modu kullanılarak her bir göz için ayrı ayrı kaydedildi. Son olarak, istatistiksel analiz için 4 kadranın ortalaması kullanıldı.

Glokomlu gözler, görme alanı ortalama sapma skoruna (OSS) göre Hodapp-Anderson-Parrish sistemi²³ kullanılarak altı gruba ayrıldı. Evre 0 glokom, OSS'u 0 dB'den yüksek olan değerler ve artmış göz içi basıncı ile uyumlu değerlendirildi. Evre 1 glokom (35 göz), OSS değeri -0,01 ila -6,00 dB, evre 2 glokom (14 göz), OSS değeri -6,01 ila -12,00 dB, evre 3 glokom (3 göz), OSS değeri -12,01 ila -20,00 dB arasında olması ve Evre 4 glokom (9 göz), OSS değeri -20,01 dB'den daha düşük olması olarak belirlendi. Evre 5 glokom ise görme alanında statik eşik değer elde edilemeyen grup olarak belirlendi.

MR görüntüleme

Tüm MR incelemeleri 16 kanallı kafa sargısı kullanılarak 3T MR cihazı (Philips Achieva İntera, Sürüm 2,6,3,8 2013-09-23, Eindhoven, Hollanda) ile gerçekleştirildi. Tüm beyni kapsayan anatomik veriler, T1 ağırlıklı 3D Turbo

Field Echo (3D-TFE) sekansı (TR: 20 ms, TE: 30 ms, sense faktörü: 2, matris: 112x116, kesit kalınlığı: 1 mm, FOV: 250x260) kullanılarak elde edildi. Ayrıca görsel yolları ayırt etmek için, aksiyel T1 ağırlıklı Inversion Recovery (IR) sekansı (TR: 5267 ms, TE: 15 ms, sense faktörü: 2, matris: 208x165, kesit kalınlığı: 1 mm, FOV: 220x220) alındı. Beyin içi patolojileri dışlamak için, aksiyel T1 ağırlıklı (T1A), aksiyel T2 ağırlıklı (T2A) ve koronal T2 ağırlıklı Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) sekanslarını içeren bölümümüzün rutin beyin MR görüntülemesi de hastalara uygulandı.

Difüzyon tensör görüntüleri single-shot Turbo Spin-Echo Echo-Planar Imaging (SSH-TSE-EPI) sekansı (TR: 178 ms, TE: 55 ms, EPI faktörü: 51, NEX: 2, sense faktörü: 2, matris: 112x112, kesit kalınlığı: 2 mm, FOV: 224x224) ile 16 yönde, iki farklı b değerinde (b=0 ve b= 1000 s/mm²) difüzyon duyarlı gradyentler uygulanarak elde edildi. Hasta hazırlığı ve rutin MRG dahil toplam çekim süresi yaklaşık 35 dakika idi. Elde edilen görüntüler özel iş istasyonuna dijital ortamda aktarıldı.

Görüntü analizi

Tüm görüntüler, hastaların göz muayene bilgilerine sahip olmayan üç radyolog (B.Ö., F.E.U., A.S.A.) tarafından, özel iş istasyonu (Philips Medical Systems, Hollanda, Sürüm 2.5.3.0) kullanılarak fikir birliği içinde değerlendirildi. Tüm 16 difüzyon ağırlıklı görüntünün ortalamaları alınarak görüntüleme konsolu ile FACT metodu kullanılarak fiber-traktografi haritaları oluşturulmuş, Fraksiyonel Anizotropi (FA), Ortalama difüzivite (MD) ve eigen değerleri (λ_1 , λ_2 ve λ_3) haritaları yazılım tarafından otomatik olarak oluşturulmuştur. T1 ağırlıklı aksiyel IR görüntüleri referans alınarak ilgi alanları (ROI) her iki OS, OT ve OR üzerine dikkatlice çizildi. ROI'ler daha sonra yazılımla birlikte FA, MD ve eigen değerler haritalarının üzerine elektronik olarak yerleştirildi. FA, MD, Aksiyonel Difüzivite (AD, λ_1) ve Radyal Difüzivite (RD, $\lambda_2 + \lambda_3 / 2$) birleştirilen görüntülerde çalışmaya dahil edilen her göz için OS, OT ve OR'dan ayrı ayrı ölçüldü (Şekil 1,2). Ortalama ROI boyutu her öl-

çümde en az 100 vokselde büyük olmasına dikkat edildi. Her ölçüm üç kez tekrarlandı ve ortalamaları istatistiksel analiz için kullanıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (IBM SPSS, Windows için sürüm 20.0.0) programı kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Tüm DTG parametrelerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılıkları Student t testi ile ve alt gruplar arasındaki farklılıklar One Way Anova ile analiz edildi. DTG parametreleri ile hastalığın şiddetini gösteren parametreler (RSLTK ve C/D) arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak incelendi. PAAG hastaları için DTG parametrelerinin tanısal performansını değerlendirmek ve testlerin duyarlılığını ve özgüllüğünü tanımlamak için ROC (receiver operating characteristic) analizi uygulandı. ROC eğrisinin altındaki alan (EAA) hesaplandı ve optimum eşik değer Youden indeksi ile belirlendi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

DTG parametreleri ve göz muayene bulguları arasındaki korelasyon

OS 'de RSLTK ile FA ($p < 0.001$, $r = 0.555$) arasında anlamlı ve ılımlı pozitif korelasyon bulundu. OS 'deki MD değeri ise istatistiksel olarak anlamlı kabul ettiğimiz p değerinin hemen üzerindedir ($p = 0.05$). OT 'tan yapılan ölçümlerde RSLTK ile FA arasında anlamlı ve ılımlı pozitif korelasyon ($p = 0.001$, $r = 0.416$), RSLT ile MD arasında ise anlamlı ve ılımlı negatif korelasyon vardı ($p = 0.001$, $r = -0.405$). Hem OS hem de OT 'ta AD ve RD ile RSLTK arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Ayrıca OR'da tüm DTG parametreleri ile göz muayene bulguları arasında korelasyon saptanmadı. C/D de ise hiçbir parametreyle anlamlı korelasyon izlenmedi.

Hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılık

Hasta ve kontrol grubunun OS, OT ve OR 'de ortalama

FA, MD ve RD değerleri tabloda özetlenmiştir (Tablo 1). OS 'den yapılan ölçümlerde kontrol grubuna göre glokom grubunda ortalama FA değerleri daha düşük, MD ve RD değerleri ise daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. PAAG grubunda AD değerleri ($1.94 \pm 0.46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) kontrol grubuna ($1.87 \pm 0.41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0,356$).

OT değerlendirildiğinde, PAAG grubunda kontrol grubuna göre ortalama FA değerleri daha düşük, MD ve RD değerleri daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Ortalama AD değerleri PAAG ve kontrol grubunda sırasıyla $2.15 \pm 0.47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve $2.00 \pm 0.47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,076$).

Son olarak OR 'yi incelediğimizde, PAAG hastalarının sadece 40 gözünde ve kontrol hastalarının 58 gözünde FA ve MD ölçülebildi. Ortalama FA ve MD değerleri, PAAG ve kontrol grubunda benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (FA 'da $p = 0.611$, MD 'de $p = 0.308$). Kullandığımız yazılımın kısıtlılıkları nedeniyle AD ve RD değerleri elde edilmedi.

Gruplar arasındaki farklılıklar

OS, OT ve OR 'den evrelere göre elde edilen FA, MD ve RD değerleri tabloda özetlenmiştir (tablo 2). OS 'de FA değerlerinde evreler arasında baktığımızda evre 1 ve evre 2 ($p < 0.001$), evre 3 ($p = 0.021$), evre 4 ($p < 0.001$) ve evre 5 ($p < 0.001$) ile evre 2 ve evre 5 ($p = 0.009$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. MD değerlerini değerlendirdiğimizde ise evre 1 ile evre 2 ($p < 0.001$) ve evre 4 ($p = .011$) arasında anlamlı farklılık bulundu. RD 'de de ise sadece evre 1 ve evre 4 ($p = .015$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu.

OT 'da FA değerlerinde evre 3 ile evre 1 ve evre 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. MD ve RD değerlerinde evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hem OS hem de OT 'de ölçülen FA ve MD değerlerinde kontrol grubu ile tüm evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (tablo 3).

DTG parametrelerinin ayırıcı tanıdaki etkinliği

OS 'de FA, MD ve RD ile OT 'de FA ve MD değerlerin-

de kontrol ve PAAG grubu arasında istatistiksel farklılık bulunması nedeniyle ROC analizi uygulandı ve Youden indeksi ile en yüksek duyarlılık ve özgüllüğü temsil eden eşik değerleri %95 güven aralığıyla belirlendi (Tablo 4). En düşük özgüllük ve negatif kestirim değeri OS 'de ölçülen RD 'de bulundu.

Tablo 1. Difüzyon tensör görüntüleme parametrelerinin hasta ve kontrol grubunda optik sinir, optik trakt ve optik radyasyondaki ortalama değerleri ve iki grubun birbirleriyle karşılaştırılması

DTG parametreleri		Optik sinir		Optik trakt		Optik radyasyon	
		ortalama±SS	p ^b	ortalama±SS	p ^b	ortalama±SS	p ^b
FA	hasta	0.46 ± 0.1	<0.001	0.44 ± 0.08	<0.001	0.56 ± 0.06	=0.611
	kontrol	0.58 ± 0.07		0.55 ± 0.05		0.56 ± 0.05	
MD ^a	hasta	1.31 ± 0.27	<0.001	1.45 ± 0.34	<0.001	0.82 ± 0.10	=0.308
	kontrol	1.08 ± 0.15		1.11 ± 0.14		0.81 ± 0.06	
RD ^a	hasta	0.87 ± 0.35	<0.001	0.83 ± 0.34	=0.005		
	kontrol	0.66 ± 0.25		0.66 ± 0.36			

DTG: Difüzyon tensör görüntüleme, FA: Fraksiyonel anizotropi, MD: Ortalama difüzyivite, RD: Radyal difüzyivite, SS: Standart sapma
^a x10⁻³ mm²/sn
^b Mann-Whitney U testi ile

Tablo 2. Difüzyon tensör görüntüleme parametrelerinin evrelere göre ortalama değerleri ve ölçüm yapılan göz sayısı

DTG parametreleri	Evre	Optik sinir		Optik trakt		Optik radyasyon	
		sayı	ortalama±SS	sayı	ortalama±SS	sayı	ortalama±SS
FA	1	35	0.52 ± 0.07	35	0.45 ± 0.07	24	0.57 ± 0.06
	2	14	0.42 ± 0.07	14	0.47 ± 0.06	7	0.54 ± 0.07
	3	3	0.39 ± 0.01	3	0.35 ± 0.07	0	
	4	9	0.37 ± 0.08	9	0.41 ± 0.07	8	0.53 ± 0.05
	5	4	0.29 ± 0.01	4	0.37 ± 0.05	1	0.622
MD ^a	1	35	1.19 ± 0.22	35	1.38 ± 0.36	24	0.82 ± 0.12
	2	14	1.52 ± 0.27	14	1.37 ± 0.17	7	0.86 ± 0.09
	3	3	1.29 ± 0.19	3	1.69 ± 0.52	0	
	4	9	1.42 ± 0.22	9	1.63 ± 0.27	8	0.82 ± 0.05
	5	4	1.43 ± 0.15	4	1.70 ± 0.38	1	0.663
RD ^a	1	35	0.73 ± 0.23	35	0.80 ± 0.37	0	
	2	14	0.95 ± 0.39	14	0.84 ± 0.28	0	
	3	3	1.16 ± 0.09	3	0.96 ± 0.24	0	
	4	9	1.08 ± 0.51	9	0.87 ± 0.38	0	
	5	4	1.13 ± 0.36	4	0.91 ± 0.27	0	

DTG: Difüzyon tensör görüntüleme, FA: Fraksiyonel anizotropi, MD: Ortalama difüzyivite, RD: Radyal difüzyivite, SS: Standart sapma
^a x10⁻³ mm²/sn

Bölge	DTG Parametreleri	Karşılaştırılan gruplar		p
Optik sinir	FA	Kontrol	Tüm evreler	<0.001
		Evre 1	Evre 2, Evre 4, Evre 5	<0.001
			Evre 3	0.021
	Evre 2	Evre 5	0.009	
	MD	Kontrol	Evre 2, Evre 4	<0.001
			Evre 5	0.005
		Evre 1	Evre 2	<0.001
			Evre 4	0.011
	RD	Kontrol	Evre 2	0.008
			Evre 3	0.036
			Evre 4	0.001
		Evre 5	0.019	
Evre 1	Evre 4	0.015		
Optik trakt	FA	Kontrol	Tüm evreler	< 0.001
		Evre 3	Evre 1	0.038
				0.021
	MD	Kontrol	Evre 1, Evre 4, Evre 5	< 0.001
			Evre 2	0.005
			Evre 3	0.001

DTG: Difüzyon tensör görüntüleme, FA: Fraksiyonel anizotropi, MD: Ortalama difüzyivite, RD: Radyal difüzyivite

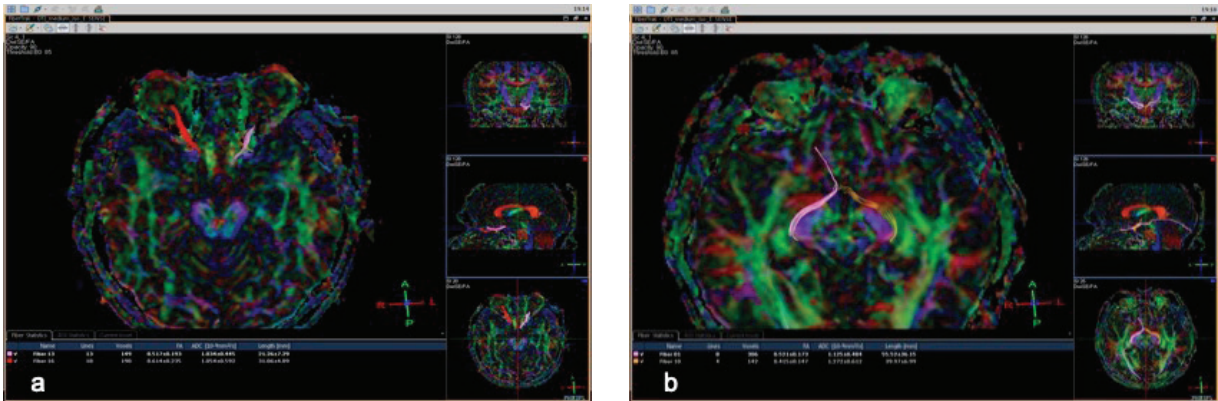
DTG Parametreleri		Eşik değer	EAA (%95 CI)	Özgüllük	Duyarlılık	PKD	NKD
OS	FA	≤0,493	0,839 (0,767-0,896)	90.5	63.1	85.4	73.6
OS	MDa	1,288	0,778 (0,700-0,844)	94.6	52.3	89.5	59.3
OS	RDa	0,714	0,691 (0,607-0,766)	64.8	66.1	62.3	68.6
OT	FA	≤0,496	0,877 (0,810-0,926)	89.2	73.9	85.7	79.5
OT	MDa	1,203	0,840 (0,768-0,897)	78.4	80.0	76.5	81.7

DTG: Difüzyon tensör görüntüleme, FA: Fraksiyonel anizotropi, MD: Ortalama difüzyivite, RD: Radyal difüzyivite, OS: Optik sinir, OT: Optik trakt, EAA: Eğri altındaki alan, %95 CI: %95 Güven aralığı, PKD: Pozitif kestirim değeri, NKD: Negatif kestirim değeri
 $a \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$

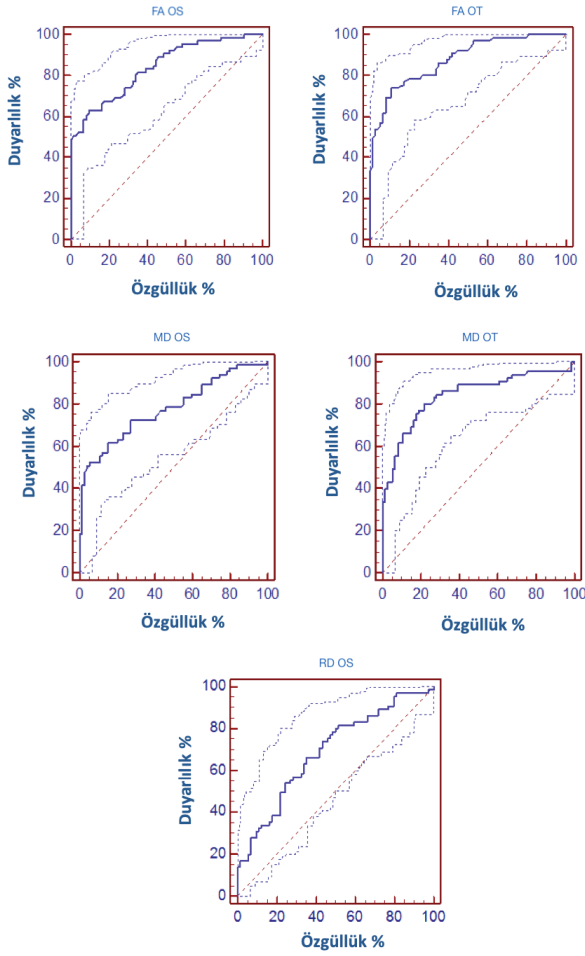
Tablo 5. Çalışma kurgularının karşılaştırılması.

	Ölçüm yapılan bölge	İncelenen DTG parametreleri	Karşılaştırılan parametreler	MR cihazı	Kullanılan b değeri	Anlamli fark bulunan parametreler
Özkul	OS, OT, OR	FA, MD, AD, RD	Kontrol, evre, RSLT, C/D	3T	0-1000	Tablo 1 ve 3'e bakınız
Chang ¹⁸	OS	FA, MD, AD, RD	Kontrol	3T	0-600	Tüm parametreler
Murai ²¹	OR	FA	Kontrol	1.5T	0-1000	Tüm parametreler
Wang ¹²	OS	FA, MD, AD, RD	RSLT, evre	3T	0-1000	RSLT ile tüm değerler, evre ile FAOS ve RDOS
Dai ²²	Kiazma, OR	FA, MD, AD, RD	Kontrol	3T	0-800	FAkiazma, FAOR, RDOR
Chen ¹¹	OT, OR	FA, MD	RSLT, C/D, evre	3T	0-800	FAOT, MDOT, FAOR ile RSLT, C/D ve evre
Engelhorn ¹⁹	OS, OR, Kiazma, LGÇ	FA	Kontrol	3T	0-1000	FAOS, FAOR
Zhang ²⁰	OS	FA, MD, AD, RD	Kontrol	1.5T	0-1000	Tüm parametreler
Omadaka ¹⁰	OS	FA, MD	RSLT	3T		FAOS ile RSLT
Garaci ¹⁷	OS, OR	FA, MD	Kontrol, evre	3T	0-800	Tüm parametreler
Nucci ¹³	OS	FA, MD	RSLT, C/D	3T	0-800	FAON ile RSLT hariç diğerleri
Boucard ¹⁴	OS, OT, OR	FA, MD	RSLT, kontrol	3T	0-1000	İncelenen yere göre farklı bulgular

DTG: Difüzyon tensör görüntüleme, FA: Fraksiyonel anizotropi, MD: Ortalama difüzyivite, RD: Radyal difüzyivite, OS: Optik sinir, OT: Optik trakt, OR: Optik radyasyon, LGÇ: Lateral genikulat çekirdek, RSLT: Retinal sinir lifi tabakası, C/D: Çukur-disk oranı, AD: Aksiyel difüzyivite



Şekil 1. Traktografi haritasında ilgi alanı ölçümleri. a) İlgi alanı yerleştirildikten sonra sağ optik sinirde fiberin oluşturulması ve difüzyon tensör görüntüleme parametrelerinin otomatik ölçülmesi izlenmektedir. b) Aynı hastanın sağ optik traktan oluşturulan ölçümleri görülmektedir.



Şekil 2. ROC analizi eğrileri. Sırasıyla optik sinirden ölçülen FA, MD, optik traktan ölçülen FA, MD ve optik sinirden ölçülen RD değerlerine ait ROC analizi grafikleri görülmektedir.

* OS: Optik sinir, OT: Optik trakt, FA: Fraksiyonel anizotropi, MD: Ortalama difüzyivite, RD: Radyal difüzyivite

TARTIŞMA

POAG dünya genelinde yaklaşık 60 milyon insanı etkilemektedir ve körlüğün en önemli ikinci nedenidir.¹ Glokom görme alanı defektlerine yol açan retinal gangliyon hücrelerinin ilerleyici ölümü ile karakterize bir hastalıktır.²⁴ Glokomun, son zamanlarda kısmen oküler faktörlerin etkilediği sinir sistemi tabanlı bir dejeneratif hastalık olduğu kabul edilmektedir.² Deneysel olarak oluşturulan glokom sonucunda maymunların LGÇ 'lerinde atrofi olduğu

ortaya konulmuştur.²⁵ Yapılan fonksiyonel MRG çalışmasında glokoma bağlı nöropatinin primer vizüel kortekste kortikal aktivite azalmasına yol açtığı öne sürülmektedir.²⁶ Glokomun retina dışı komponentinin keşfi, merkezi sinir sisteminde glokoma bağlı hasarın yayılımının görüntülenmesinde ve nöro-protektif ajanların tedaviye cevabında kullanmak amacıyla görüntüleme yöntemlerine artmış ihtiyacı körüklemiştir.²⁷

DTG başta olmak üzere, teknolojinin gelişmesiyle hayatımıza giren görüntüleme modaliteleri glokomun tanısında yer almaya başlamıştır. Bilgimize göre çalışmamız, PAAG hastalarında DTG ile ilgili sınırlı sayıda çalışma içerisinde yüksek duyarlılık ve özgüllük ile eşik değer belirleyen ilk çalışmadır.

Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da kontrol ve hasta grubu karşılaştırıldığında yaş ile DTG parametreleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.¹⁸⁻²² Çalışmamızın yaştan bağımsız olması, hastalığın şiddeti ve DTG parametreleri arasındaki korelasyonu ve evreler arasındaki farklılığı ortaya çıkarması bakımından önemlidir. Öncelikle, diğer çalışmalarla benzer şekilde¹⁰⁻¹⁴, Hodapp-Anderson-Parrish sınıflamasında önemli parametre olan RSLT kalınlığı ile optik sinir ve optik traktan çıkartılan DTG parametreleri arasında korelasyon mevcuttu fakat istatistiksel olarak anlamlı korelasyon beklenmesine rağmen C/D ile DTG parametreleri arasında korelasyon bulunmadı. Glokoma bağlı tam optik atrofi nedeniyle C/D'da herhangi bir sayısal verinin istatistik için kullanılmamasının bu durumun başlıca sebebi olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamız glokomlu hastalarda optik sinir ve traktta oluşan mikro-yapısal değişiklikleri FA, RD ve MD ile değerlendirmekte ve yapısal modifikasyon seviyesi ve hastalığın şiddeti arasındaki ilişkiyi göstermektedir. 1,5T ve 3T kullanılarak yapılan ve optik sinir, optik trakt, kiazma ve LGÇ 'den ölçülen FA ve MD 'ye odaklanan bazı çalışmalarda, bizim çalışmamızla benzer şekilde, görme yollarında düşük FA ve yüksek MD değerleri bulunmuştur.¹⁰⁻²² RD 'ye

odaklanan bazı çalışmalarda ise OS ve OT 'de yüksek değerler bulunmuştur.^{12,18,20,22} Yine bazı çalışmalarda radyasyondan yapılan incelemelerde FA başta olmak üzere DTG parametrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulunmuştur.^{11,14,17,21} Bizim çalışmamızda radyasyondan yapılan ölçümlerde anlamlı farklılık bulunmamasının, diğer çalışmalarda optik radyasyonun da etkilendiği ileri evre hasta grubunun daha geniş olmasından, anatomik olarak optik radyasyonun ROI ile işaretlenmesinin zor olmasından ve kullandığımız yazılımın sınırlılığından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Bizim çalışmamızda optik kiazma değerlendirmeye alınmamıştır. Her ne kadar Dai ve ark.²² kiazmadan yaptıkları ölçümlerde FA değerlerinde anlamlı farklılık bulmuş olsalar da Engelhorn ve ark.'nın¹⁹ yaptıkları çalışmada ise farklılık saptanmamıştır. Kiazmadan itibaren her iki OS'den gelen liflerin çaprazlaşarak OT ve OR olarak devam etmesi ve buna bağlı olarak hasta farklı evrelerde PAAG 'ye sahipse, DTG parametrelerinin optik sinir sonrasındaki lokalizasyonlarda ölçülmesinde yeterli doğruluğu veremeyeceğini düşünüyoruz. Hem evreler arasında hem de hasta ve kontrol grubu arasında en anlamlı değerlerin optik sinirde ölçülen parametrelerde çıkması bu görüşümüzü desteklemektedir.

Garaci ve ark.¹⁷ çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da bazı evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu, bazı evreler arasında ise anlamlı farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda bu durumun oluşma sebebinin evre 2 ve evre 3'te bulunan hasta sayılarının çok düşük olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Özellikle evre 5 ve evre 1 arasında AD hariç tüm DTG parametreleri arasında anlamlı farklılık bulunması PAAG 'nin nörodejenerasyon ile ilişkili olduğu görüşünü desteklediğini düşünüyoruz.

Özet olarak, farklı çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesinin sebebinin, çalışmaya dahil edilen gönüllülerin sayısının, kullanılan sekansların ve MRG cihazlarının, öl-

çümlerin yapıldığı yazılımların ve tanımlanan ilgi alanlarının farklı olmasına bağlı olarak, çalışmaların kurgularının farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz (tablo 5).

ROC analizinde tespit edildiği üzere FA ve MD değerlerinin görme yollarında belirlenen eşik değer ile uygulandığında PAAG olan ve olmayan hastaları yüksek özgüllük ve duyarlılıkla tespit edebildiğini görmekteyiz. Optik sinirde en değerli parametrenin duyarlılığına göre değerlendirildiğinde MD olduğu tespit edilmiştir. Özellikle yüksek evreye sahip olduğu bilinen hastalarda eşik değerimizin ayırt etme gücünün yüksek olduğu izlendi. RD de ise düşük özgüllük ve düşük duyarlılık bulundu. Optik trakta tespit ettiğimiz eşik değerlerin ise optik sinirde tespit ettiklerimizden daha değerli oldukları görüldü. Yine MD 'nin FA 'ya göre daha ayırt edici olduğu izlendi.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardı. Birincisi, orta ve ileri evre hasta gruplarının sayılarının yeterli olmamasıydı. İkinci olarak, değerlendiriciler arasındaki güvenilirliğin test edilmiş olmamasıydı. Özellikle yazılımın tam otomatik segmentasyon yapamaması ve elle ilgi alanı çizimlerine ihtiyaç duyması bu durumu daha da önemli hale getirmektedir. Her iki gözden gelen lifleri daha detaylı inceleyebilecek programın olmamasına bağlı olarak özellikle farklı evrelerde glokomu olan hastalarda ölçümlerin zor hale gelmesi bir diğer kısıtlılığımızdı.

Çalışmamızın benzerinin daha büyük hasta gruplarının çalışmaya dahil edilmesiyle yapılması durumunda PAAG evrelerini de birbirinden ayırt edebilecek eşik değerlerin belirlenebileceği ve günümüzde çığır açacağı düşünülen yapay zekâ uygulamalarında öncü olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın en önemli katkısı olarak, DTG parametrelerinin hastalığın tespiti ve hangi evrede olduğu kararını verdirebileceği ve klinisyenlere bu hususta yol gösterici olabileceğini düşünüyoruz.

Etik onay

Kocaeli Üniversite Hastanesi etik inceleme kurulu tarafından 29/01/2013 tarih ve KOU KAEK 2013/21 numarası ile onaylandı.

Kaynaklar

1. Quigley HA, Number of People with Glaucoma Worldwide, *Br J Ophthalmol*, 1996; 80: 389-393.
2. Gupta N, Yücel YH. What changes can we expect in the brain of glaucoma patients? *Surv Ophthalmol* 2007; 52: 122-6.
3. Yücel YH, Zhang Q, Gupta N, Kaufman PL, Weinreb RN, Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the LGN in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2000;118(3):378-384.
4. Gupta N, Ang LC, Noel de Tilly L, Bidaisee L, Yücel YH. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(6):674-678.
5. Roberts TPL, Schwartz ES. Principles and implementation of diffusion-weighted and diffusion tensor imaging. *Pediatr Radiol* 2007;37(8):739-48.
6. Uluğ AM, van Zijl P. Orientation independent diffusion imaging without tensor diagonalization: Anisotropy definitions based on physical attributes of the diffusion ellipsoid. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1999; 9: 804-813.
7. Garaci FG, V. Cozzolino, C. Nucci, F. Gaudiello, A. Ludovici, T. Lupattelli, R. Floris, G. Simonetti. Advances in neuroimaging of the visual pathways and their use in glaucoma *Prog Brain Res* 2008; 173:165-177.
8. Huang J, Friedland RP, Auchs AP. Diffusion tensor imaging of normal appearing white matter in mild cognitive impairment and early Alzheimer disease: preliminary evidence of axonal degeneration in the temporal lobe. *Am J Neuroradiol* 2007; 28(10):1943-8.
9. Chen T, Lin C, Chen Y, Liu H, Hua M, Huang Y, et al. Diffusion tensor changes in patients with amnesic mild cognitive impairment and various dementias. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 2009; 173(1):15-21.
10. Omodaka K, Murata T, Sato S, Takahashi M, et al. Correlation of magnetic resonance imaging optic nerve parameters to optical coherence tomography and the visual field in glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013 Sep 30.
11. Chen Z, Lin F, Wang J, Li Z, Dai H, Mu K, Ge J, Zhang H. Diffusion tensor magnetic resonance imaging reveals visual pathway damage that correlates with clinical severity in glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013 Jan-Feb;41(1):43-9
12. Wang MY, Wu K, Xu JM, Dai J, Qin W, Liu J, Tian J, Shi D. Quantitative 3-T diffusion tensor imaging in detecting optic nerve degeneration in patients with glaucoma: association with retinal nerve fiber layer thickness and clinical severity. *Neuroradiology*. 2013 Mar; 55(4): 493-8.
13. Nucci C, Mancino R, Martucci A, Bolacchi F, Manenti G, Cedrone C, Culasso F, Floris R, Cerulli L, Garaci FG. 3-T Diffusion tensor imaging of the optic nerve in subjects with glaucoma: correlation with GDx-VCC, HRT-III and Stratus optical coherence tomography findings. *Br J Ophthalmol*. 2012 Jul; 96(7): 976-80.
14. Boucard CC, Hanekamp S, Curcic-Blake B, Ida M, Yoshida M, Cornelissen FW. Neurodegeneration beyond the primary visual pathways in a population with a high incidence of normal-pressure glaucoma. *Ophthalmic Physiol Opt* 2016; 36: 344-353. doi: 10.1111/opo.12297
15. Frezzotti P, Giorgio A, Toto F, De Leucio A, De Stefano N. Early Changes of Brain Connectivity in Primary Open Angle Glaucoma. *Human Brain Mapping* 2016; DOI: 10.1002/hbm.23330
16. Tellouk L, Durieux M, Coupe P, et al. Optic radiations microstructural changes in glaucoma and association with severity: a study using 3Tesla-magnetic resonance diffusion tensor imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57:6539-6547. DOI:10.1167/iovs.16-19838
17. Garaci FG, Bolacchi F, Cerulli A, Melis M, Spanò A, Cedrone C, Floris R, Simonetti G, Nucci C. Optic nerve and optic radiation neurodegeneration in patients with glaucoma: in vivo analysis with 3-T diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2009; 252(2): 496-501
18. Chang ST, Xu J, Trinkaus K, Pekmezci M, Arthur SN, Song SK, Barnett EM. Optic nerve diffusion tensor imaging parameters and their correlation with optic disc topography and disease severity in adult glaucoma patients and controls. *J Glaucoma*. 2013 Apr 29.
19. Engelhorn T, Michelson G, Waerniges S, Hempel S, El-Rajefi A, Struffert T, Doerfler A. A new approach to assess intracranial white matter abnormalities in glaucoma patients: changes of fractional anisotropy detected by 3T diffusion tensor imaging. *Acad Radiol*. 2012; 19(4): 485-8.
20. Zhang YQ, Li J, Xu L, Zhang L, Wang ZC, Yang H, Chen CX, Wu XS, Jonas JB. Anterior visual pathway assessment by magnetic resonance imaging in normal-pressure glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2012 Jun;90(4): 295-302.
21. Murai H, Suzuki Y, Kiyosawa M, Tokumaru AM, Ishii K, Mochizuki M. Positive correlation between the degree of visual field defect and optic radiation damage in glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol*. 2013 May;57(3):257-62.
22. Dai H, Yin D, Hu C, Morelli JN, Hu S, Yan X, Xu D. Whole-brain voxel-based analysis of diffusion tensor MRI parameters in patients with primary open angle glaucoma and correlation with clinical glaucoma stage. *Neuroradiology*. 2013 Feb;55(2):233-43.
23. Hodapp E, Parrish RK II, Anderson DR. *Clinical decisions in glaucoma*. St Louis: The CV Mosby Co; 1993. pp. 52-61.
24. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 1999; 18: 39-57
25. Yücel YH, Zhang Q, Gupta N, Kaufman PL, Weinreb RN. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the LGN in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118: 378-84.
26. Qing G, Zhang S, Wang B, Wang N. Functional MRI signal changes in primary visual cortex corresponding to the central normal visual field of patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 4627-4634.
27. Trip SA, Wheeler-Kingshott C, Jones SJ, et al. Optic nerve diffusion tensor imaging in optic neuritis. *Neuroimage* 2006; 30(2): 498- 505.