

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**AÇIK AÇILI GLOKOMU OLAN HASTALARDA OPTİK YOLLARDAKİ
HASARIN DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bahattin ÖZKUL

Radyodiagnostik Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

2014

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AÇIK AÇILI GLOKOMU OLAN HASTALARDA OPTİK YOLLARDAKİ
HASARIN DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bahattin ÖZKUL

Radyodiagnostik Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Arzu ARSLAN

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ali DEMİRCİ

2014

İçindekiler

İçindekiler.....	I
1. KISALTMALAR DİZİNİ	III
2. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
3. TABLOLAR DİZİNİ.....	VI
4. GİRİŞ VE AMAÇ	1
5. GENEL BİLGİLER.....	3
5.1. Görme Yolları Anatomisi	3
5.1.1. Retina	3
5.1.2. Vitreus.....	4
5.1.3. Optik Disk (Papilla)	5
5.1.4. Optik Sinir	5
5.1.5. Optik Kiyazma	6
5.1.6. Optik Traktus.....	7
5.1.7. Lateral Genikülat Cisim.....	8
5.1.8. Optik Radyasyon.....	8
5.1.9. Vizüel Korteks.....	9
5.2. Glokom.....	10
5.2.1. Primer Açık Açılı Glokom.....	11
5.2.2. Epidemiyolojisi.....	11
5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	12
5.3.1. Diffüzyon MRG.....	12
5.3.2. Diffüzyon Tensör Görüntüleme.....	15
5.3.2.1. Temel prensipler	15
5.3.2.2. Görüntünün oluşumu	19
5.3.2.3. Elde edilen sinyalin değerlendirilmesi.....	21
5.3.2.4. Traktografi	22
5.3.2.5. ROI (Region of Interest).....	24
6. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
6.1. Hastalar.....	26
6.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	27
6.3. Değerlendirme	29
6.3.1. Oftalmolojik Değerlendirme	29

6.3.2.	Radyolojik Değerlendirme	30
6.3.2.1.	Kalitatif Değerlendirme.....	30
6.3.2.2.	Kantitatif Değerlendirme	31
6.3.3.	İstatistiksel Değerlendirme.....	35
7.	BULGULAR.....	36
7.1.	Kalitatif Değerlendirme.....	36
7.2.	Kantitatif Değerlendirme	36
7.2.1.	Fraksiyonel Anizotropi.....	36
7.2.2.	Ortalama Difüzivite	38
7.2.3.	Aksiyal Difüzivite	40
7.2.4.	Radyal Difüzivite.....	42
7.2.5.	DTG parametrelerinin klinik değerlerle korelasyonu	44
7.2.6.	DTG parametrelerinin ayırıcı tanıdaki etkinliği.....	44
8.	TARTIŞMA.....	47
9.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
10.	ÖZET	59
11.	ABSTRACT.....	61
12.	KAYNAKLAR	63

1. KISALTMALAR DİZİNİ

AD	Aksiyal difüzyon
ADC	Görünür difüzyon katsayısı (Apparent diffusion coefficient)
ASSET	Array spatial sensitivity encoding technique
AUC	Eğri altında kalan alan (Area under the curve)
C/D	Cup/Disk oranı
CI	Güven aralığı (Confidence interval)
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DTG	Difüzyon tensör görüntüleme
EPI	Ekoplanar görüntüleme (Echo planar imaging)
FA	Fraksiyonel anizotropi
FACT	Devamlı izlemeyle lif tayini (Fiber assignment by continuous tracking)
FFE	Fast field echo
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FOV	İnceleme alanı (Field of view)
GA	Görme alanı
HAP	Hodapp-Anderson-Parrish evrelemesi
IR	Inversion recovery
İPAT	Integrated parallel acquisition techniques
LGC	Lateral genikülat cisim
MD	DTG'de elde edilen ortalama difüzyon katsayısı (Mean diffusivity)
MDS	Ortalama deviasyon skoru
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NPV	Negatif öngörü değeri
ON	Optik sinir (Optic nerve)
OR	Optik radyasyon
OT	Optik trakt
PAAG	Primer açık açılı glokom

PPV	Pozitif öngörü değeri
PROPELLER	Periodically rotated overlapping 20 parallel lines with enhanced reconstruction
RA	Rölatif anizotropi
RD	Radyal difüzivite
RNFL	Retina sinir lifi tabakası (Retinal nerve fiber layer)
ROI	İlgi alanı (Region of interest)
SA	Saptırma açısı (Flip angle)
SD	Standart sapma (Standart deviation)
SD-OCT	Spektral optik koherens tomografi
SE	Spin eko
SENSE	Sensitivity encoding for fast MRI
SMASH	Simultaneous acquisition of spatial harmonics
SNR	Sinyal gürültü oranı (Signal-noise ratio)
SPSS	Sosyal bilimler için istatistik paketi (Statistical package for social sciences)
SSh EPI	Single shot eko planar görüntüleme
STIR	Short tau inversion recovery
T	Tesla
T1A	T1 ağırlıklı
T2A	T2 ağırlıklı
TE	Eko zamanı (Echo time)
TI	Ters çevirme zamanı (Inversion time)
TR	Tekrarlama zamanı (Repetition time)
TSE	Turbo spin echo
VR	Oylum oranı (Volume ratio)

2. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Görme yolları anatomisi	7
Şekil 2. Brodmann alanları	9
Şekil 3. Stejskal-Tnanner sekansına ait şematik görünüm	14
Şekil 4. Difüzyon tensör modeli	17
Şekil 5. Difüzyon tensör elipsoidinin şematik görünümü.....	18
Şekil 6. FA ve RA değerlerini hesaplamada kullanılan denklemler.....	19
Şekil 7. Difüzyon tensörün renk kodlu görünümü.....	22
Şekil 8. 3 boyutlu fiber traktografi ile beyaz yolakların gösterimi.....	23
Şekil 9. Algoritmayla oluşturulan traktların şematik görünümü.....	24
Şekil 10. Çalışmamızda kullanılan sekanslara ait görüntüler.	28
Şekil 11. Hasta grubuna ait optik sinirde örnek FA ve MD ölçümü	31
Şekil 12. Kontrol grubuna ait optik sinirde örnek FA ve MD ölçümü	32
Şekil 13. Hasta grubuna ait optik sinirde örnek Eigen değer ölçümü	32
Şekil 14. Kontrol grubuna ait optik sinirde örnek Eigen değer ölçümü.....	33
Şekil 15. Hasta grubuna ait optik traktta örnek FA ve MD ölçümü.....	33
Şekil 16. Kontrol grubuna ait optik traktta örnek FA ve MD ölçümü	34
Şekil 17. Hasta grubuna ait optik traktta örnek Eigen değer ölçümü	34
Şekil 18. Kontrol grubuna ait optik traktta örnek Eigen değer ölçümü.....	35
Şekil 19. ON, OT ve OR ortalama FA değerleri.....	37
Şekil 20. ON, OT ve OR ortalama MD değerleri	40
Şekil 21. ON ve OT ortalama Ad değerleri.....	41
Şekil 22. ON ve OT ortalama RD değerleri.....	43
Şekil 23. ON 'ye ait FA, MD ve RD ile OT 'ye ait FA ve MD ROC eğrileri.....	45

3. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri.....	27
Tablo 2. Çalışmada kullanılan DTG'ye ait parametreler	27
Tablo 3. Çalışmada kullanılan sekanslar ve parametreler	28
Tablo 4. Evrelere göre göz sayıları ve ameliyat öyküsü	30
Tablo 5. ON, OT ve OR'de evrelere göre ortalama FA değerleri	38
Tablo 6. ON, OT ve OR'de evrelere göre ortalama MD değerleri.....	39
Tablo 7. ON ve OT'de evrelere göre ortalama AD değerleri.....	41
Tablo 8. ON ve OT'de evrelere göre ortalama RD değerleri.....	42
Tablo 9. Anlamlı farklılık gösteren difüzyon parametrelerinin değerlendirilmesinde evrelerin kendi aralarında ve kontrol grubuyla karşılaştırılması.....	43
Tablo 10. Anlamlı fark gösteren DTG parametrelerinin tanı değeri.....	46
Tablo 11. Çalışmalara ait özet parametreler	54

4. GİRİŞ VE AMAÇ

Glokom optik sinir başında çukurlaşmaya yol açan, retina gangliyon hücrelerinin dejenerasyonu ile karakterize, spesifik görme alanı kayıpları oluşturan, optik atrofiye neden olarak görme kaybına yol açabilen, multifaktöryel, ilerleyici özel bir optik nöropatidir (1). Glokom için esas risk faktörü artmış göz içi basıncı olarak bilinmektedir ancak bu basıncı düşüren etkili medikal ve cerrahi tedavilere rağmen ilerleyici görme kaybı glokomlu hastalarda olağandır (2). Bu gözlemler de bize artmış göz içi basıncı dışında da bağımsız mekanizmaların görme kaybında rol oynadığını düşündürmektedir (3). Glokomun patogenezi ve ilerlemesinde nörodejenerasyonun önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (3,4).

Hayvan modellerindeki deneysel çalışmalar ve insan otopsileri, retinal gangliyon hücrelerindeki ölümleri ve optik sinir, LGN ve görme korteksindeki dejenerasyonu göstererek glokomun patogenezinde nörodejenerasyonun yeri konusunda önemli bilgiler sağlamıştır (4,5,6). Bu çalışmalarda çıkan en önemli bulgu dejenerasyonun transsinaptik yayılımıdır; yani dejenerasyon hastalıklı nöronlardan sağlıklı nöronlara sinaptik bağlantılar vasıtasıyla taşınmaktadır (7).

DTG, moleküler difüzyonu ölçerek beyaz maddenin mikroyapı bütünlüğünün değerlendirilmesini ve aksonal hasarın yüksek duyarlılıkta saptanmasını temin etmektedir (8,9). DTG beyaz maddenin dejenerasyonunun tespitinde kullanılmaktadır ve difüzyon değerlerindeki değişiklikler primer ve sekonder dejenerasyonunun ayırıcı tanısında oldukça faydalı bulunmaktadır (10). Yüksek manyetik alana sahip DTG 'den yapılan ilgi alanı (ROI) analizlerinde glokom evresi ve DTG parametreleri arasında korelasyon bulunmaktadır (11).

DTG, beyaz madde yapısının in vivo ortamda yeniden yapımına izin vererek nöro-görüntüleme alanında yeni bir boyut açmıştır (12, 13) ve böylece beyaz madde yollarının haritasını oluşturmaya izin vermiştir (14). DTG su moleküllerinin akson

boyunca difüzyonunu temel alan yöntem olup aksonal mimarinin non-invazif görüntülenmesini sağlamaktadır. Renkli anatomik haritalarda difüzyonun yönü farklı renklerle gösterilmektedir ve bu bize özel yolların 2 veya 3 boyutlu olarak yeniden yapılandırılmasına izin vermektedir (15). Üstelik DTG klinik uygulamaları nedeniyle çok fazla dikkati çekmektedir. DTG inme gibi beyin hastalıklarının erken tanısında uygulamalarıyla yer almaktadır (16,17). Ayrıca Alzheimer hastalığı ve multipl sklerozun dâhil olduğu değişik nöropatolojilerin DTG parametreleri ile duyarlılık gösterdiği tespit edilmiştir (18, 19).

Değişik amaçlarla yapılan çalışmaların bazılarında optik sinir FA değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğu bildirilmektedir (20,21,22,23). Bazı çalışmalarda ise MD (11,21,23,), RD veya AD (21,23) parametrelerinde anlamlı farklılık olduğu bildirilmektedir. Optik radyasyonda ise anlamlı farklılık bildiren çalışma (22,24,25) olduğu gibi anlamsız olarak değerlendiren çalışmalarda bulunmaktadır (26).

Bu çalışmamızdaki amacımız son yıllarda büyük ilerleme kaydeden DTG parametreleri ve glokom hastalığının klinik değerleri arasındaki korelasyon varlığının ve glokom hastalığının nörodejenerasyonuna bağlı görme yollarında meydana getirdiği zararın in-vivo olarak değerlendirilmesine sağlayacağı katkının araştırılmasıdır.

5. GENEL BİLGİLER

5.1. Görme Yolları Anatomisi

5.1.1. Retina

Retina; pigmentli retina epitelini (RPE) ve saydam bir zar olan sensoriyel retinadan oluşur. İçte vitreus, dışta koroid ile komşudur ve pigment epitelini ile koroide sıkıca yapışmıştır (27).

Retina iki çeşit fotoreseptör (çubuk ve koni hücreleri) ve dört çeşit nöron (bipolar hücreler, gangliyon hücreleri, horizontal hücreler, amokrin hücreler) içermektedir (28).

Histolojik olarak retina katmanlarını incelediğimizde dıştan içe şu şekilde izlenmektedir:

1. Bruch membranı
2. RPE ve bazal membranı
3. Koni ve basillerin iç ve dış segmentleri
4. Dış limitan membran
5. Dış nükleer tabaka (fotoreseptör hücrelerin nükleusları)
6. Dış pleksiform tabaka
7. İç nükleer tabaka
8. Orta limitan membran
9. İç pleksiform tabaka

10. Gangliyon hücre katı

11. Sinir lifi tabakası (gangliyon hücre katının aksonları)

12. İnternal limitan membran

Embriyolojik olarak ise santral retina (makula), periferik retina ve ora serrata olarak üç farklı bölgeden oluşmaktadır (27).

Maküla arka kutupta ksantofil (sarı pigment) içeren iki veya daha fazla gangliyon hücre katmanından oluşan yapıdır. Makülanın santralinde foveal avasküler zon olarak isimlendirilen küçük, hafif konkav, retinal kapillerden yoksun ve konileri ihtiva eden bölge bulunur (29).

Periferik retinada esas fotoreseptör hücreler basillerdir. Koniler santral retinadakilerden daha kalın ve gangliyon hücrelerinden daha geniş ve tek kat olarak düzenlenmiştir.

Ora serrata ise retinanın ön ucudur. Limbusa yaklaşık olarak 6-8 mm mesafede yerleşmektedir. Bu düzeyde retinanın duyuşal çok katlı yapısı aniden pigmentsiz silyer epitele dönüşmektedir (30).

Ganglion hücrelerinin aksonları üç temel patern şeklinde dizilmiştir (maküladan gelen papülomaküler demet, retinanın temporal kısmında üst ve alt arkuat sinir lifi demetleri ve retinanın nazal tarafındaki radyal lifler).

Papülomaküler demetin aksonları optik sinirin lateral kenarında döşenirler ve optik sinir aksonlarının %90'dan fazlasını oluştururlar. Retinanın temporal üst ve alt bölgelerinden gelen sinir lifleri bir araya gelerek papülomaküler demetin üst ve altından geçerek optik sinirin üst ve alt kutuplarında kalan kısımlardan girerler. Nazal retinadan gelen lifler direkt olarak optik sinirin nazal kenarına doğru radyal bir patern şeklinde seyir gösterirler (31).

5.1.2. Vitreus

Vitreus; lens, arka kamara, silier cisim ve retina arasında yer alan gözün hacim olarak en büyük içyapısal elemanıdır. Yetişkinlerde yaklaşık 4 gr. ağırlığında

ve 4 mm³ hacindedir. Hacim ve ağırlık olarak gözün 2/3'ünü meydana getirmektedir. Yapısal olarak, sıvı içeriği fazla olan hyalüronik asit matriksine asılı kollajen fibril ağından oluşmaktadır ve % 99'u sudur. Vitreus santral ve kortikal olarak iki kısımdan oluşur (27).

Kortikal vitreus lens ve retinaya komşudur. Önde lensin içine oturduğu lentiküler fossa bulunur. Kortikal vitreus bu bölgede hyaloid membran adını alır. Kollajen liflerin daha sıkı bir şekilde düzenlenerek vitreus tabanına, retina damarlarına, optik sinire ve makulaya bağlanır.

Vitreusun merkezi bölgesi kollajen fibriller içeren az yoğun bölgedir. Fetal hayatta hyaloid kanal (Claquet kanalı) burada bulunur. İçerisindeki hyaloid arter doğumdan sonra kaybolur ancak kanal yaşam boyu devam eder (30).

5.1.3. Optik Disk (Papilla)

Optik disk (optik sinir başı, optik papilla), retinal gangliyon hücrelerinin aksonlarının gözü terk etmek üzere içinden geçtikleri skleral kanalın göz içine bakan adıdır. Foveadan 3-4 mm. uzakta nazal retinada yerleşmiştir. Ortalama çapı dikeyde 1.92 mm, yatayda ise 1.76 mm.' dir. Optik diskin üzerinde hiç fotoreseptör bulunmadığı için görme alanında "kör nokta" diye ifade edilen skotoma neden olur. Optik sinir başının kanlanması, küçük arteriyollerin oluşturduğu Zinn-Haller anastomoz halkası tarafından sağlanmaktadır. Bazı kollateraller aracılığıyla koroidden de kan akımı sağlanmaktadır (32).

Optik sinir başı dört farklı anatomik bölgede incelenmektedir:

- Yüzeysel sinir lifleri tabakası (Lamina retinalis)
- Prelaminer kısım (Lamina choroidalis)
- Lamina kribrosa (Lamina scleralis)
- Retrolaminer bölge (33)

5.1.4. Optik Sinir

Optik sinir, santral sinir sisteminin bir uzantısı olarak tanımlansa da aslında retinadaki gangliyon hücrelerinin uzantılarıdır. Gangliyon hücrelerinin aksonları

korpus genikulatum lateraleye kadar uzanır, ancak anatomik olarak sadece optik kiyazmaya kadar olan myelinli kısım optik sinir olarak adlandırılır. Ortalama bir milyon sinir lifinden oluşan optik sinir, anatomik olarak 4 bölümde incelenir (32).

1. İntraoküler bölüm (1 mm.)
2. İntraorbital kısım (25-30 mm.)
3. İntrakanaliküler kısım (9-10 mm.)
4. İntrakranyal kısım (16 mm.) (34)

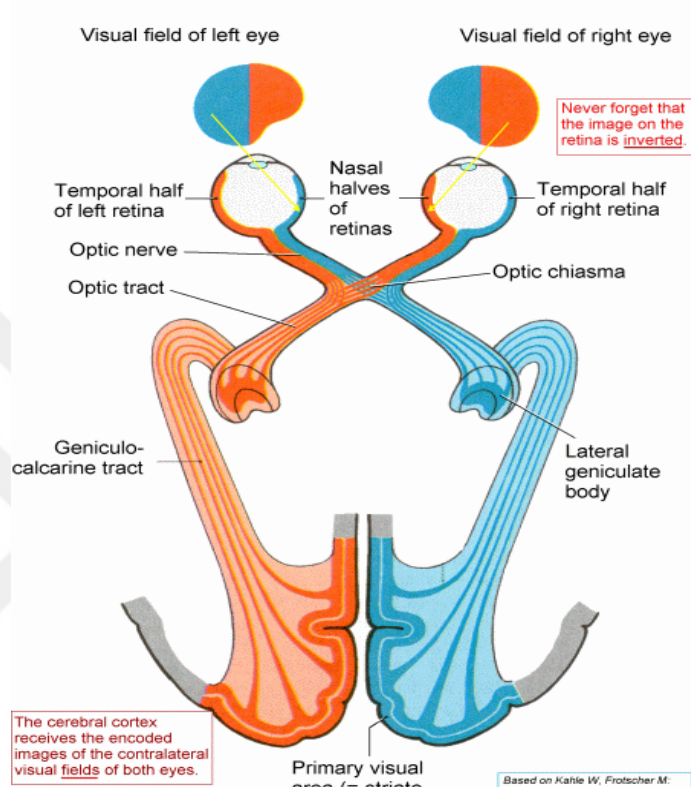
Optik sinirin göz küresinden optik kiyazmaya kadar olan tüm uzunluğu 5-6 cm.'dir. Aksonların lamina kribrosa gerisinde oligodendrositlerce myelinli hale gelmeleri nedeniyle optik sinir, intraoküler kısmın yaklaşık iki katı kalınlığa ulaşır ve çapı 3-4 mm. olur. Histolojik olarak optik sinir, kan damarlarını içeren konnektif doku septaları ile ayrılmış myelinli akson demetleri tarafından oluşturulur. Optik sinir her biri ortalama 2000 akson içeren 400-600 demetten oluşur. Demetler konnektif doku ile birbirlerinden ayrılmışlardır. Sinir; dura mater, araknoid ve pia mater ile sarılır (32). Optik sinirin intraorbital segmenti, globun arkasından orbital apekse uzanır. Orbita içinde optik sinir sinüzoidal rota izler, bu sinire glob arkasında serbest olarak hareket etme olanağı verir. Orbital apekte optik sinir, optik kanala girer ve superior, medial ve inferior rektus kaslarından köken alan bağ dokusu tarafından çevrelenir. Oluşan bu yapıya Zinn halkası adı verilir. Optik kanalda orta sagittal planda 35 derecelik bir açılanma gösterir ve sfenoid kemik içinde posteromediale yönelir. Her iki optik sinir, nazotüberküler hat ile 45 derecelik açı yaparak kiyazmaya doğru uzanır (34).

Sinir liflerinin diskteki düzeni optik sinirin bulbusa bitişik ilk kısmında da korunur. Papillomaküler demet temporal üçgeni, arkuat demetler üst ve alt kutupları, nazal retina lifleri ise papillanın geri kalan nazal kenarını tutarlar.

5.1.5. Optik Kiyazma

Her iki taraftan gelen optik sinir lifleri birleşerek sol gözden sağ beyin yarımküresine ya da sağ gözden sol beyin yarımküresine bağlanır. Bunların kesiştikleri bölgeye optik kiyazma adı verilir (35). Sella tursika ve diafragma sellanın hemen üzerinde yerleşmiştir ve burada "X" şeklindeki çaprazı oluşturur

(36). Önde anterior serebral arterler ve anterior komminikan arterle, arkada tuber sinerumla, yanlarda ise internal karotis arterlerle komşuluktur (32). Her bir gözün retina ve makulasının nazal yarısından gelen lifler, kiyazmanın medial



Şekil 1. Görme yolları anatomisi (ref.Color atlas of human anatomy ,Thieme, Stuttgart)

kısımında çaprazlaşarak karşı tarafın, temporal yarısından gelen lifler ise çaprazlaşmadan aynı tarafın optik traktusunda seyrederek (35).

5.1.6. Optik Traktus

Optik traktuslar, kiyazmanın gerisinden başlar ve hafif laterale ve geriye doğru serebral pedinküllerin lateralinden geçerek, lateral genikulat cisiminde (LGC) sonlanırlar. LGC'lere ulaşmadan önce bazı lifler subkortikal görme alanlarını (pretektal alan ve süperior kollikulus) innerve etmek amacıyla ayrılırlar. Optik traktusta iki retinanın aynı noktaları gören ilişkili alanlarından gelen lifleri daha

yakın temasta bulunur. Traktusun sonunda ve LGC’de, optik sinirin üst kısmında başlayan sinir lifleri mediyale yerleşir. Optik sinirde alt kısımdaki lifler, traktusta ve LGC’de laterale geçerler. Yaklaşık doksan derecelik içe dönme, her retinanın ilişkili üst kadrından gelen liflere lateral bir konum verir. Maküla liflerinden oluşan bir santral üçgen, hem traktusta hem LGC’de lateral alt ve mediyal üst ekstramedüller lifler arasından geçer (31).

5.1.7. Lateral Genikülat Cisim

LGC retinal gangliyon hücre aksonları için bir durak yeri olup vizuel kortekse iletilen bilginin dinamik kontrolünü sağlar. LGC nöronları optik radyasyon üzerinden oksipital lobdaki kalkarin kortekse uzanırlar (37). LGC’de de, optik traktta olduğu gibi görme alanının karşı yarımı temsil edilir. Karşı gözün nazal yarımından gelen aksonlar 1, 4 ve 6 numaralı laminalarında, aynı taraftaki gözün temporal yarımından gelen aksonlar ise 2, 3 ve 5 numaralı laminalarında bulunan hücrelerle sinaps yapar. Optik trakt içerisinde çapraz yapan ve yapmayan lifler farklı laminalarda sonlanmalarına rağmen, görme alanının karşı yarımı LGC’nin bütün laminalarında temsil edilir. Her iki retinanın ipsilateral yarısının üst kısımları LGC’nin lateral yarısında, alt kısımları mediyal kısmında temsil edilir. Makuladan gelen lifler ise kaudal kısımda sonlanır (38).

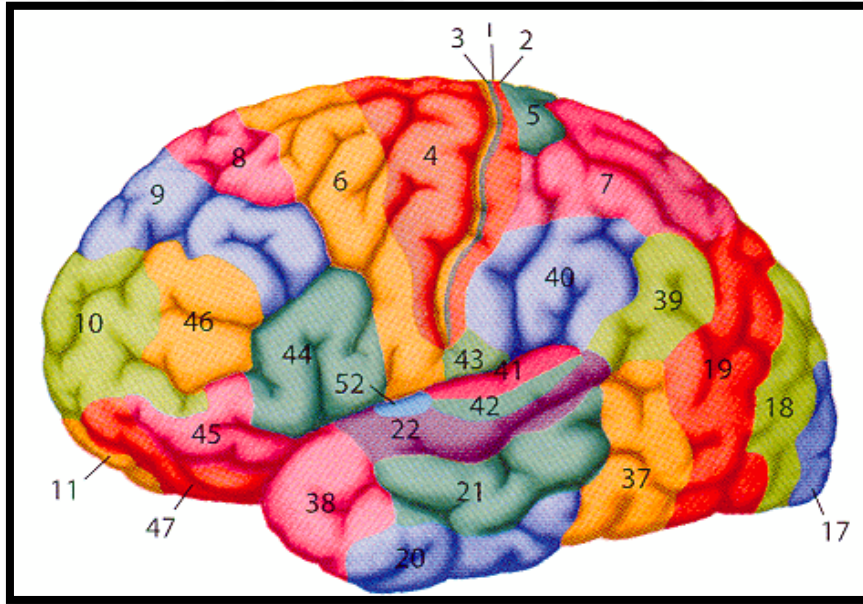
Optik trakt içerisindeki liflerin bir kısmı LGC’de sinaps yapmadan süperior kollikulusa ve pretektal alana gider. Bu bölgeler sırasıyla obje takibi ve pupilla ışık refleksi ile ilgilidir (38).

5.1.8. Optik Radyasyon

LGC’de bulunan nöronların uzantıları tarafından oluşturulur. Bu yol internal kapsülden geçerek oksipital korteksteki kalkarin sulkusun üstünde ve altında kalan primer görme merkezine (Brodmann’ın 17 numaralı saha) gider. Optik radyasyon görme merkezine iki ayrı demet halinde gider. Üst demet doğrudan kalkarin fissürün üst kısmına gider. Alt demet ise önce aşağı ve öne doğru giderek temporal loba doğru giderek unkusa lifler verir (38). Daha sonra aşağıya doğru dönüp ventriküllerin etrafından dolaşarak, temporal lob anterior ucundan yaklaşık 2,5 cm. uzaklıkta Meyer halkasını oluşturarak kalkarin fissürün alt kısmında sonlanır (32).

5.1.9. Vizüel Korteks

Oksipital lobda yer alan ve Brodmann'ın 17 numaralı sahası olarak bilinen bu korteks bölgesine striat korteks veya primer görme merkezi adı da verilir (V1) (38). Bu merkez oksipital lobun medial yüzü ve oksipital kutupta yerleşmektedir (38,39,40). Medial yüzde yer alan kalkarin sulkus, primer görme merkezini üstte kuneus ve altta lingual girus olarak iki bölüme ayırır (38). Bu alan görme sinyallerinin son durağıdır. Retinanın maküler alanından gelen sinyaller oksipital kutbun yakınında, periferik retinadan gelen sinyaller ise kutbun önünde kalkarin sulkus boyunca konsantrik çemberler şeklinde sonlanır. Retinanın üst bölümü yukarıda, alt bölümü aşağıda temsil edilir (41). Primer görme merkezinde santral (makular) görmenin temsil edildiği bölge, periferik görmeyi temsil eden alanın yüzlerce katı bir alanla temsil edilir (38,41). Brodmann'ın 18, 19 ve 39 numaralı alanları sekonder görme alanları olarak bilinmektedir (38). Bu alanlara görsel assosiasyon alanları denilmekte ve primer görme merkezinin laterali, anterioru, süperioru ve inferiorunda yer almaktadırlar. Bu alanların çoğu oksipital korteksin lateral yüzeyleri üzerinden dışa doğru katlanırlar (41).



Şekil 2. Brodmann alanları

Primer görme merkezinde retinotopik bir organizasyon vardır (38). Görme korteksi yapısal olarak milyonlarca düşey sinir hücresi kolonu şeklinde organize

olmuştur. Her kolon bir fonksiyonel birimi temsil eder. Görme merkezi diğer serebral korteks bölgeleri gibi altı tabakalı yapıya sahiptir. Optik radyasyondan gelen lifler diğer duyu organlarında da benzer görüldüğü üzere esas olarak IV. tabakada sonlanmaktadır. Sinyaller bu tabakada sonlandıktan sonra her bir düşey kolon biriminde dışa ve içe doğru yayılarak işlenmeye devam ederler. Bu işlemin, yol boyunca birbirini izleyen duraklarda görme bilgisinin farklı parçacıklarının yorumlanmasını sağladığına inanılır (41).

Primer görme merkezi tabakalı yapısına bağlı olarak görme ile ilgili belirli uyarılara hassas olan nöronların oluşturduğu oryantasyon kolonları ile renk kolonları, görme alanındaki objelerin yerlerinin ve renklerinin algılanmasında; göz tercihli kolonlar ise, her iki görme alanından gelen uyarıları değerlendirerek, derinliğin algılanmasında rol alırlar (38). 18. alan primer görme korteksinden gelen neredeyse bütün sinyallerin bir sonraki bölüme iletildiği alandır (41). Bu alanlar primer görme merkezinden gelen sinyalleri değerlendirerek objelerin şekillerinin analiz edilmesi, hareket eden objelerin gözlenmesi, aynı renklerin değişik tonlarının ayırt edilmesi gibi daha üst düzey fonksiyonların yerine getirilmesinde rol aldıkları bilinmektedir (38,42). 18. alana sekonder, 19. alana tersiyer görme alanı adı da verilmektedir. 19. alan 18. alana benzer fonksiyonlarının yanı sıra son yıllardaki araştırmalar sonucunda ağırlıklı olarak yer belleği, hesap ve sayıları tanıma, okuma, belli bir şekil üzerinde düşünce kurma ve obje tanıma gibi fonksiyonlarının olduğu bulunmuştur (39,42). Brodmann alanları şekil 2’de gösterilmektedir.

5.2. Glokom

Glokom optik sinir başında çukurlaşmaya yol açan, retina gangliyon hücrelerinin dejenerasyonu ile karakterize, spesifik görme alanı kayıpları oluşturan, optik atrofiye neden olarak görme kaybına yol açabilen, multifaktöryel, ilerleyici özel bir optik nöropatidir. Glokomun herhangi bir belirti vermeden yavaş bir seyir göstererek görme kaybına yol açması hastalığın erken tanınmasının önemini göstermektedir (43).

Başlıca sınıflandırması ön kamara açısının incelemesine göre yapılmaktadır. Açı elemanlarında dışa akıma engel teşkil eden bir patolojiye rastlanamayan glokom olguları açık açılı (PAAG) olarak tanımlanmaktadır. Diğer türleri ise kapalı açılı glokom ve onlarca sebebi olan sekonder glokomdur. Glokom, halen dünyada körlük nedenleri arasında katarakt ve yaşa bağlı makula dejenerasyonundan sonra 3. sırada yer almaktadır (43). 2000’li yılların başlarında tüm dünyada 70 milyonu aşkın glokom olgusu bulunduğu ve yaklaşık 7 milyon hastanın da glokom nedeniyle kör olduğu bildirilmektedir. Bunları % 53’ü PAAG, % 36’sı primer kapalı açılı glokom ve % 11’i sekonder glokomdur (44).

Glokomun etyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Genetik heterojenite ve multifaktöryel bir kalıtım paterni gösterdiği bildirilmektedir (44). Glokomda, görme alanı kaybı ve optik diskte çukurlaşma olmadan önce akson hasarının önemli ölçüde gelişmiş olabileceği gösterilmiştir. Fonksiyonel kayıp ortaya çıkıncaya kadar sinir liflerinin yaklaşık yarısının geriye dönüşümsüz hasara uğramış olabileceği bildirilmiştir (45,46).

5.2.1. Primer Açık Açılı Glokom

Kronik basit glokom olarak da bilinen PAAG genellikle bilateral, erişkinlerde başlayan, glokomatöz optik sinir hasarı, herhangi bir dönemde göz içi basıncının 21 mmHg’den yüksek olması, ön kamara açısının açık olması, hasar ilerlerken karakteristik görme alanı kaybı olması ve glokom dışı optik nöropati ve sekonder glokom bulgularının olmaması ile karakterize bir hastalıktır (47).

5.2.2. Epidemiyolojisi

Her yıl 2 milyon hasta PAAG tanısı almaktadır. PAAG nedeniyle görmeyen hastaların büyük çoğunluğu çift taraflıdır (turaçlı). Glokom geri dönüşümsüz körlüğün önde gelen sebeplerinden birisidir ve tüm körlüğe yol açan durumların % 14’ünden sorumludur (48). Gelişmiş ülkelerde glokomlu kişilerin sadece % 50’sinin tespit edildiği gösterilmiştir ve bu oranın gelişmekte olan ülkelerde daha düşük olduğu düşünülmektedir (49).

PAAG için yaş, ırk ve cinsiyete göre yapılmış birçok prevelans çalışması mevcuttur. Baltimore göz araştırmasında beyazlarla karşılaştırıldığında siyahlarda 4 ile 5 kat yüksek bulunmuştur. Siyahlar arasında oranlar 40-49 yaşında olanlarda %1,23, 80 yaş ve üzeri %11,26 olarak saptanırken beyazlar için oranlar sırasıyla %0,92 ve %2,16 bulunmuştur (50). Beaver Dam göz çalışmasında toplam prevelans %2,1 olarak saptanmış olup 43-54 yaşlarında %0,9, 75 ve üst yaşlarda %4,7'ye yükselmiştir (51). Roscommon çalışması prevelansı 50-59 yaşlarında %0,72, 80 yaş üzerindekielerde %3,05 olarak bulunmuştur (49). Barbados göz çalışması PAAG prevelansını siyah ırkta %7, melez ırkta %3,3, beyaz ırk ve diğer katılımcılarda %0,8 bulmuştur (52).

Cinsiyet farklılığı açısından incelendiğinde; Barbados göz çalışmasında prevelans erkeklerde (%8,3), kadınlardan (%5,7) daha yüksek bulunmuş, yaşa göre uyarlanmış erkek/kadın oranı 1,4 olarak belirtilmiştir (52). Buna karşın Baltimore, Beaver Dam, Roscommon gibi çalışmalarda erkek ile kadınlar arasında prevelans yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır (49,50,51).

5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

5.3.1. Diffüzyon MRG

MRG belli bir frekansta, partiküllerin farklı enerji seviyeleri arasında hareketi sırasında oluşan enerji değiş tokuşudur. MRG'nin temeli her nukleusun kendine has bir spin özelliğinin olmasıdır. Bu özellik nukleuslara küçük birer mıknatıs gibi davranma yeteneği kazandırır (53,54). Kuvvetli bir manyetik alan içerisinde bu nukleer protonlar manyetik alan ile paralel ve ters yönde olmak üzere iki farklı şekilde dizilirler. Bu iki tür dizilim, farklı enerji seviyelerine sahiptir. Enerji seviyeleri arasındaki fark dış manyetik alanın gücü ile orantılıdır.

Dışarıdan gönderilen bir radyofrekans dalgasının eksitasyonu sonucu, su ve yağ moleküllerinin hidrojen nukleuslarından salınan sinyaller ile MR görüntüleri oluşur.

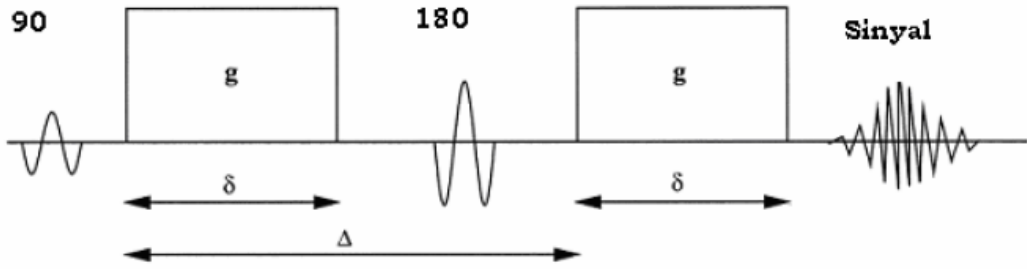
Bu görüntüler beyin dokusunun yapısı hakkında bilgi verir ancak biyokimyası ve metabolizması hakkında aydınlatıcı değildir (55).

Difüzyon MRG hücresel düzeydeki difüzyon ve perfüzyona duyarlı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Kısa çekim süresine sahip olması ve kontrast madde kullanılmaması önemli avantajlarıdır. Hücre düzeyindeki sıvı hareketi izotropik ya da anizotropik olabilir. İzotropik hareket, su moleküllerinin hareketlerini engellemeyen ortamlarda oluşan her yöne eşit rastgele harekettir. Anizotropik difüzyonda ise hareketleri farklı yönlerde ve farklı oranlarda ortaya çıkmaya zorlayan kısıtlamalar bulunmaktadır. Difüzyon hücrelerin termal enerjilerine bağlı olarak oluşmaktadır. Hücre iç ve dış ortamındaki su miktarı farklılıklar göstermekte olup bu farklılıklar dokulardaki difüzyon özelliklerinin çeşitliliğini ortaya çıkarır. Bu çeşitliliklerde, dokudaki patolojik durumları açıklamaya yardımcı olur (56).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) elde edilen veriler, difüzyon tensör hesabı için gerekli ham bilgi kaynaklarıdır. Difüzyon ağırlıklı görüntüler Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı kullanılarak oluşturulur (Şekil 3). Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı standart anatomik MRG puls sekansına difüzyon gradyan pulsuları gömülerek elde edilir. En basit örnekle, spin eko MRG sekansına 180 derecelik puls öncesi ve sonrasına yerleştirilmiş 2 difüzyon gradyanının eklenmesiyle bir Stejskal-Tanner puls sekansı yaratılmış olur (57).

Daha da açmak gerekirse günümüzde en yaygın Single-shot ekoplanar görüntüleme (Ssh-EPI) sekansı kullanılmaktadır. SE sekansa, 180° RF pulsı öncesi ve sonrası güçlü bir gradyent puls çifti eklenmesi ile difüzyon duyarlılığı oluşturulur. EPI SE T2 sekansta ise eşit büyüklükte ancak ters yönde bir gradyent puls çifti eklenir. Birinci gradyent puls, doku su molekülündeki protonlarda faz dağılımı (dephase) oluşturmak, ikinci gradyent ise faz toplaması (rephase) oluşturmak içindir. Bu puls çifti arasındaki dönemde, hareketi kısıtlanmış protonlar (kısıtlanmış difüzyon) birinci pulsta defaze, ikinci pulsta ise refaze spinlerini oluşturarak yüksek sinyal verirler. Hareketli protonlar ise ikinci pulsta tam olarak refaze olamazlar ve bu durum sinyal kaybı ile sonuçlanır. Bu durumda DAG'de serbest, hızlı difüzyon gösteren dokular düşük sinyalli (hipointens), kısıtlı difüzyon gösteren dokular ise yüksek sinyalli (hiperintens) izlenecektir. İn vivo olarak

difüzyon katsayısının ölçümü biyolojik dokularda birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Kapiller perfüzyon, ısı, dokudaki manyetik duyarlılık ve hareket, gerçek difüzyonu etkilemekte, o nedenle difüzyon katsayısı yerine, görünen difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient=ADC) terimi kullanılmaktadır. Bu sekansda dezavantajlar sinyal/gürültü oranının düşüklüğü ve hareket artefaktlarına olan duyarlılıktır. EPI sekansında ise eşit büyüklükte, ancak ters yönde gradiyent puls çifti eklenir. Bu gradiyentler her üç yönde de çalıştırılarak görüntüler elde edilir. Gradyentlerden ilki protonlarda dephasing oluşturur, ikinci gradiyent ise rephasing oluşturur. Ancak hareketli protonlar yeterince rephase olamazlar ve sinyal kaybına neden olurlar. Kısıtlanmış difüzyonu olan protonlar ise tam olarak rephase olurlar ve yüksek sinyale neden olurlar (56).



Şekil 3. Stejskal-Tanner sekansına ait şematik görünüm

Difüzyon ölçümlerinde tipik olarak kullanılan Stejskal-Tanner gradyan spin eko sekansından elde edilen sinyal aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$S = S^{\circ} \exp(-bD)$$

$$b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3)$$

S: sinyal intensitesi, exp: eksponensiyel, γ : giromanyetik sabit, G: uygulanan gradyentin amplitüdü, δ : uygulanan gradyentin süresi, Δ : gradiyentler arasındaki süre, b: gradyentin gücü ve uygulama süresi ile ilgili parametre, D: difüzyon katsayısı

Denklemden bulunan b değeri difüzyon ağırlığını belirler. S° ise $b=0$ durumunda, yani difüzyonun etkisi olmadan ölçülen sinyal değerini belirtir.

Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için gradyentin yüksek amplitüdü olması ve uygulama süresinin kısa olması gerekmektedir (58).

Difüzyon MRG’de kullanılan teknikler şu şekilde açıklanabilir:

- **DAG:** Görüntü oluşumunda difüzyonun yönü ve büyüklüğünün yanı sıra, T2 sinyalinin de rol oynadığı yöntemdir. Bazı dokularda mikroyapı dizilimleri nedeniyle difüzyon belli yönlerde kısıtlanır (anizotropik difüzyon). Uygulanan gradiente paralel liflerde difüzyon hızlı iken, buna dik olanlarda difüzyon kısıtlıdır. Genel değerlendirmelerde bu etkinin bilinmesi önemlidir.

- **Trace DAG:** Her yöndeki (x,y,z) difüzyon vektörlerinden elde edilen sinyallerin postprocessing işlemleri ile ortak bir sinyale dönüştürülmesi esasına dayanır. Bu yöntemde yön bağımlılığı ortadan kalkmış olur. Sinyali oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyalidir.

- **ADC haritası:** Ölçülen difüzyonun mutlak değerini ifade eder. Görüntüler piksel tabanında elde edilen verilerin işlenmesi ile oluşturulan sentetik imajlardır. Difüzyonun yönü ve T2 etkisinden bağımsız olarak yalnızca difüzyon büyüklüğü ile sinyal oluşturulur. Kısıtlanmış difüzyonda düşük ADC değerleri ve düşük sinyal izlenirken, artmış difüzyonda yüksek ADC değerleri ve yüksek sinyal izlenir. DAG görüntülerde ise bunun tam tersidir. Yani kısıtlanmış difüzyon yüksek sinyalli, artmış difüzyon düşük sinyalli olarak izlenir (59).

5.3.2. Diffüzyon Tensör Görüntüleme

5.3.2.1. Temel prensipler

Diffüzyon tensör görüntüleme tekniğinin temeli su moleküllerinin in-vivo diffüzyon hızının ve yönünün ölçülerek dokunun yapısının saptanmasına dayanır. DTG insan beynindeki beyaz cevher yolaklarının haritalanmasının tek invivo yoludur. Beyaz cevherin yapılanmasının DTG bilgisi ile hesaplanışının genel adı ise traktografidir (60).

Beyaz cevherde serbest su moleküllerinin üç boyutlu bir alanın tüm yönlerine doğru olan difüzyonu aynı değildir. DTG temelindeki varsayım değişik dokularda yer alan farklı hızlara sahip serbest su protonlarının brownian hareketlerinin beyin dokusunda myelinden zengin aksonlara dik yönde, paralel olandan daha fazla kısıtlanmasıdır (60).

Difüzyon tensor görüntüleme tekniğinde beyin içerisinde serbest su protonlarının difüzyonunun hangi yönlerde ne miktarda kısıtlandığı difüzyon ağırlıklı görüntülerden (DAG) hesaplanır ve bir katsayı ile ölçülebilir (apparent diffusion coefficient-ADC) (61). Difüzyon anizotropisine ağırlıklı olarak beyaz cevher yolaklarının yönelimi sebep olur ve mikro-makro yapısal özelliklerinden etkilenir. Mikro-yapısal özelliklerden difüzyon anizotropisi üzerinde en etkili görünen intraaksonal organizasyondur; lif ve nöroglial hücrelerin yoğunluğu, miyelinizasyon derecesi, her bir lifin çapı diğer özellikleridir (62).

Gri cevher gibi izotropik difüzyonun olduğu dokularda tek bir ADC ölçümü ile dokunun difüzyon özellikleri gösterilebilir. Beyaz cevher gibi protonlarının difüzyonu anizotropik özellikte olan dokularda ADC tüm özellikleri tanımlamayacağından ADC'nin tensör şekline dönüştürülmesi gerekmektedir (63,64).

Tensör bir elipsin özelliklerini 3 boyutlu ortamda tanımlayan matematiksel bir işlemdir. Temelde istenilen yöndeki bir difüzyonu veya ortamdaki maksimum difüzyonun yönünü tanımlayan ve birden fazla yöndeki difüzyon ölçümlerinden elde edilen sayısal bir matrikstir. Difüzyon anizotropisi bir 3x3 ikinci-derece tensör ile tanımlanır.

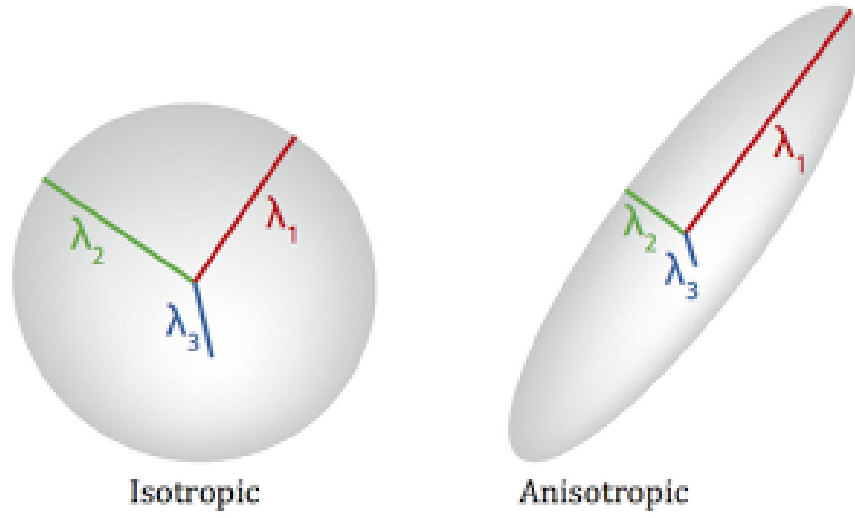
Difüzyon tensörünün hesaplanabilmesi için en az 6 farklı yönde difüzyon ağırlıklı görüntünün ve buna ek olarak bir tane de difüzyon manyetik alan değişimi uygulanmamış ($b=0$) referans görüntüsünün alınması gerekir. Pratikte 6'dan daha fazla yönde difüzyon ağırlıklı görüntü elde edilir ve sinyaller üzerinden matematiksel işlemlerle tensör hesaplanır. Difüzyon tensörü difüzyonun hızı ve yönü hakkında bilgi verirken oranı hakkında herhangi bir bilgi vermez (65,66).

$$D_{ij} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad E = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix}$$

Şekil 4. Difüzyon tensör modeli

Bu matris ortogonal planlarda uygulanan görüntüleme ve difüzyon gradyentleri arasındaki olası ilişkileri tanımlar. Tensör formunda D üç temel değere (DXX, DYY ve DZZ) sahip olup, tensörün simetri özelliklerine göre (DXY=DYX, DXZ=DZX, DYZ=DZY) en az altı birbirinden bağımsız ölçümün yapılması gerekir (basser 2). Bu matris, her hangi bir yöndeki difüzyonu tanımlayan, uzun aksı ortamdaki maksimum difüzyonun yönüne paralel olan elipsoid şeklinde gösterilir (Şekil 5). Tensör matrisi “*diyagonalizasyon*” denen matematiksel bir işlemin ürünüdür (Şekil 4). Matris işlemi ile değişik yönlerdeki “*eigen değer* (ϵ)” ve “*eigen vektör* (λ)”ler hesaplanır.

Diyagonalizasyon elipsoidin üç temel aksına paralel olan ve bu yönlerdeki görünür difüzyonu tanımlayan eigen değerlere ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) sahip üç eigen vektör setinin yaratılması işlemidir (67,68). Ortamdaki maksimum difüzyonu göstermek için, hangi yönde olursa olsun en büyük üç eigen değer ile bunlara karşılık gelen üç eigen vektör seçilir ve daha sonra bir voksel içindeki en büyük difüzyonel vektörün beyaz cevher yolaklarına paralel dizildiği varsayımından hareketle, 2D ve 3D vektörsel alanlar hesaplanabilir. Voksel boyutları genelde 1-5 mm olup difüzyon tensör görüntüleme ile bu voksel içindeki su moleküllerinin ortalama difüzyon özellikleri ölçülür ki bu yöntemin en temel dezavantajıdır.



$$\begin{aligned} \lambda_1 &= \text{longitudinal (axial) diffusivity (AD)} \\ (\lambda_2 + \lambda_3)/2 &= \text{radial diffusivity (RD)} \\ (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3 &= \text{mean diffusivity (MD)} \end{aligned}$$

Şekil 5. Difüzyon tensör elipsoidinin şematik görünümü (ref. <http://www.diffusion-imaging.com>)

Difüzyon tensör ölçümleri ile geniş veri kaynakları oluşturulur. Bu verilerin değişik matematiksel işlemler ile işlenmesi ile ortalama difüzyon, difüzyonun ana yönü ve anizotropi derecesi gibi önemli bilgiler sağlar. Difüzyonun ana yönü, difüzyon vektörlerinin en büyüğü tarafından belirlenir. İzotropik difüzyonu en iyi tanımlayan ortalama difüzyon (MD) ya da diğer adıyla görünür difüzyon katsayısıdır.

Ancak anizotropik ortamdaki MD katsayısı difüzyonun tüm özelliklerini saptamakta yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle anizotropi değerlerini saptayabilmek için fraksiyonel anizotropi (FA), rölatif anizotropi (RA) ve oylum oranı (VR) gibi anizotropi değerleri kullanılır. Beyaz cevher yolaklarının görüntülenmesinde bu değerler temel alınmaktadır. Bu değerlerin herhangi bir birimi yoktur. Fraksiyonel anizotropi difüzyon vektörünün difüzyona bağlı kısmını gösterir. Rölatif anizotropi ise anizotropik difüzyonun izotropik difüzyona oranını temsil etmektedir. İzotropik ortamda FA ve RA değerleri 0 iken VR değeri 1'e yaklaşır. Anizotropik ortamda ise FA değeri 1'e, RA değeri 2'ye, VR değeri ise 0'a yaklaşır (69).

$$\begin{aligned}
RA(\mathbf{D}) &= \sqrt{\frac{1}{3} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle D \rangle)^2}}{\langle D \rangle}} \\
&= \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3} \\
FA(\mathbf{D}) &= \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle D \rangle)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \\
&= \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \\
\langle D \rangle &= \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}
\end{aligned}$$

Şekil 6. FA ve RA değerlerini hesaplamada kullanılan denklemler

Bu değerlerden FA düşük anizotropi değerlerinde, VR ise yüksek anizotropi değerlerinde daha duyarlıyken RA bütün anizotropi değerlerinde duyarlılık göstermektedir (70). Beyaz cevherdeki anizotropi düzeyi için FA değeri RA dan daha güvenilirdir. Anizotropi tiplerini belirlemek için lineer, planar ve küresel anizotropi tanımlamaları da kullanılmaktadır.

DTG'nin üstünlükleri; ortalama geçişmenin daha iyi ölçülmesi, ak maddenin yapısal bütünlüğünün değerlendirilmesi, lif yönü hakkında bilgi vermesi ve MRG'da görülemeyen lifleri görüntülemesi olarak belirlenebilir (71). DTG'nin sınırlılıkları ise, eko planar görüntüleme yöntemi ile manyetik alan farklılığı gösteren bölgelerde artefakt oluşumu, hasta hareketine hassasiyet, kaba görüntüleme matrisi (96x96 ya da 128x128 ile), beyin pulsasyonuna bağlı görüntü bozukluklarının engellenmesi için görüntülemenin kalp atımı ile eşzamanlı olmasının zorunluluğu, ak madde derinliklerinde akımın sınırlılığı ve liflerin çaprazlaştığı ya da bölündüğü alanlarda hatalı sonuçlar verme eğilimidir (72).

5.3.2.2. Görüntünün oluşumu

Difüzyon tensör verilerini elde etmede en sık olarak kullanılan yöntemler, rutin klinik difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) teknikleri ile aynıdır: Tek-atım

spin-eko (SE) eko planar görüntüleme (EPI), büyük makroskobik hareketleri dondurarak hızlı görüntüleme sağlayan ve böylece su difüzyonunun mikroskobik spatial bir skalada görüntülenmesine imkân veren bir yöntemdir. DTG' de daha yüksek bir sinyal-gürültü oranına (SNR) ihtiyaç vardır. Bununla beraber, difüzyon anizotropinin doğru bir değerlendirmesi için tercihen 20' nin çok üstünde bir SNR değeri gerekir (73). DTG fiber-traktografi aynı zamanda, beyaz cevherin küçük yolaklarının detaylı görüntülenmesi için DAG 'ye nazaran daha fazla bir spatial çözünürlüğe ihtiyaç duyar (tercihen 2,5 mm' lik kubik voxeller ya da daha küçükleri). Her üç dikey boyutta da aynı uzunluğa sahip kübik voxellerin kullanımı, traktografi uygulamasında, 3 boyutlu takip algoritmasının daha zayıf spatial çözünürlük yönüne yönelimini önlemek için önerilmektedir. EPI 1,5 T 'da, klinik olarak uygulanabilir bir elde etme süresinde, DTG traktografi için, uygun SNR ve yeterli spatial çözünürlük sağlayabilir (74).

SMASH (Spatial harmoniklerin simültane yakalanması) ve SENSE (duyarlılık kodlaması) , ASSET (Array spatial duyarlılık yakalama teknikleri) ve İPAT (entegre paralel yakalama teknikleri) gibi paralel görüntüleme tekniklerinin hepsi, EPI' nin eko train length' ini kısaltmada kullanılabilen yöntemlerdir. Böylece geometrik sapmalardan kaynaklanan artefaktları azaltmada ve uzamış EPI eko train lerine bağlı olarak gelişen görüntü çözünürlüğünün bulanıklığını azaltmada kullanılırlar. Bu kazanımlar, paralel görüntüleme tekniğinde kullanılan akselerasyon faktörünün kullanımı ile artmaktadır. Ancak daha fazla SNR kaybına karşı da dengelenmelidir.

DTG uygulaması için önemli diğer bir donanımsal faktör, MRG skanerinin, difüzyon gradiyentleri ve EPI okuma gradiyentleri için sahip olduğu gradyent performansıdır. Daha güçlü ve daha hızlı gradiyentler, daha kısa sürede daha güçlü difüzyon görüntülerine imkân vermekte ve EPI görüntüsü elde etmek için gerekli süreyi kısaltmaktadır. Bu DTG' nin daha kısa bir eko süresinde elde edilmesini sağlar, bu ise SNR'yi olumlu yönde etkiler ve geometrik sapmaya bağlı artefaktları azaltır.

DTG nin ve traktografinin kalitesini etkileyebilecek diğer değişkenler, "b" değeri (difüzyon faktörü) ve difüzyon gradiyentlerinin uygulandığı 3 boyutlu

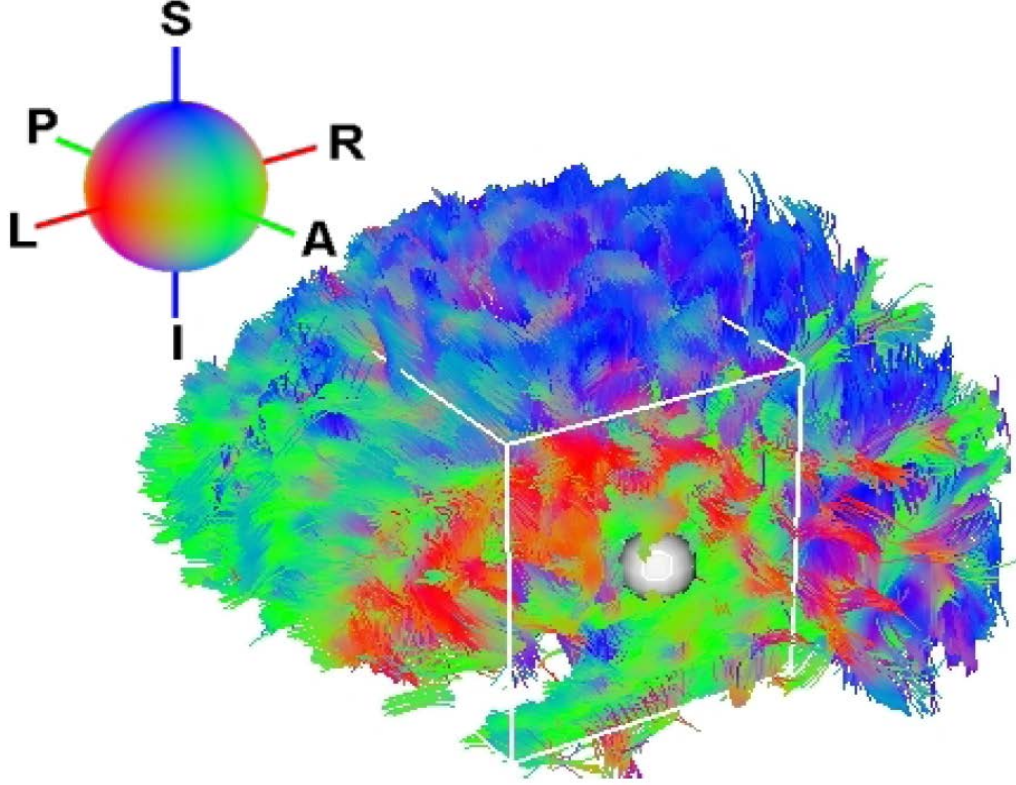
uzamdaki yön sayısıdır. 1000 s/mm karelik bir b değeri, klinik DAG için standart hal almıştır ve birçok çalışmada da DTG için kullanılmaktadır. Yenidoğanların ve infantların beyinleri erişkinlere nazaran çok daha uzun T2 relaksasyon zamanı içerirler ve çok daha yüksek görünür difüzyon katsayıları (ADC) içerirler (75). Bu nedenle, DAG ve DTG için daha düşük b değerleri kullanmak standart hale gelmiştir (örnek: 600 s/mm²)

DTG, EPI' nin yanında, diğer hızlı görüntüleme sekansları ile de, tek-atım EPI ye bağlı gözlenen artefaktları önlemek için gerçekleştirilebilir. Buna örnek olarak, line scan, tek-atım, hızlı spin-eko ve PROPELLER gösterilebilir (76). Bu sekansların tümü, EPI ile karşılaştırıldığında, belirli bir zaman diliminde, daha az SNR ya maruz kalırlar, dolayısıyla da daha uzun yakalama süreleri içerirler. Bu nedenle posterior fossa ve spinal kord gibi kafa tabanına yakın alanlarda iskemiyi değerlendirmede faydalı olabilirler.

5.3.2.3. Elde edilen sinyalin değerlendirilmesi

Difüzyon tensör verilerini görüntüleyebilmek için temel olarak 2 yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi renk kodlu görüntüler ile göstermektir. Renk kodlu görüntülemeye primer eigen vektörün her üç dikey aks üzerine yansımaları (sol-sağ, antero-posterior ve kraniokaudal) farklı renklerle kodlanabilir. En yaygın olarak kabul gören doğrultusal kodlama şemasında, sol-sağ doğrultusu kırmızı ile, antero-posterior boyut yeşil ile ve kraniokaudal doğrultu mavi ile gösterilmektedir (şekil 7). Bu, tek bir serebral hemisfer içinde kortikal bölgelerin anterior ve posteriorlarını birleştirdiği için genelde yeşil olan, geniş asosiasyon yolaklarını, süperior kortikal bölgeleri inferior subkortikal alanlarla birleştiren ve bu nedenle genelde mavi olan projeksiyon yolaklarından ve her iki hemisfer arasındaki sol-sağ oryantasyonları nedeniyle genelde kırmızı olan komissural liflerden ayırt etmede faydalı olmaktadır. DTG tek bir oryantasyon boyunca, anterograd ve retrograd aksonal yönleri ayırt edemez. Örnek olarak, kortikospinal trakt somatosensör radyasyondan ayırt edilemez. Çünkü birincisinde, aksonlar korteksten aşağı subkortikal bir yapıya doğru yol alırlar, ikincisinde ise aksonlar subkortikal bir yapıdan kortekse kadar yükselirler. Her iki projeksiyon yolakları da doğrultusal kodlanmış renkli FA haritalarda, her

ikisi de genelde kraniokaudal oryantasyon gösterdiği için mavi görülürler. Renkli beyin haritalarında parlaklık anizotropiyi, renk de ellipsoidin uzandığı yönü gösterir (77).



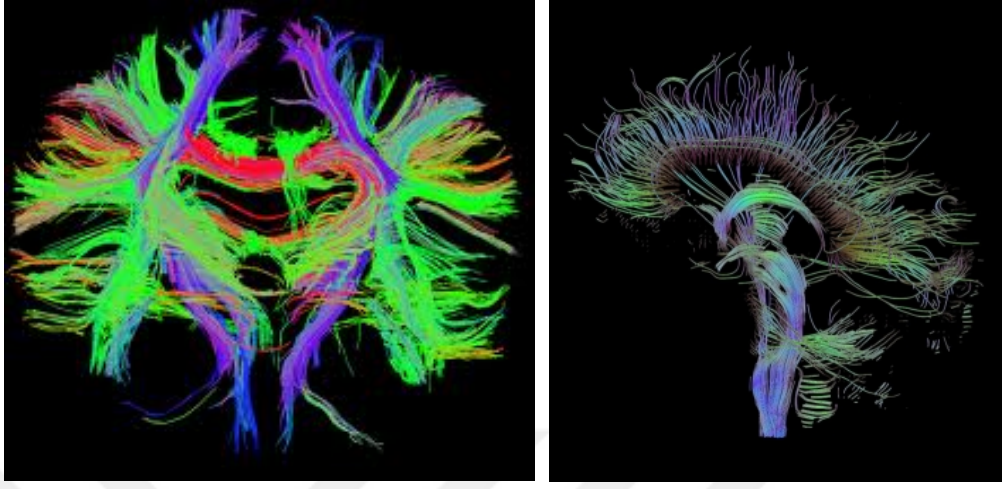
Şekil 7. Difüzyon tensörünün renk kodlu görünümü (ref. Asclepios Research Project - Inria Sophia Antipolis - <http://www-sop.inria.fr/asclepios/>)

Diğer yöntemde, her vokseldeki anizotropi yönü ve düzeyi geometrik biçimlerle belirtilmektedir. Bu biçim ok, ellipsoid ya da kombine biçimler olabilir. Bu biçimler renklerle kombine edilebilir. Bu yöntem renk kodlu görüntülere göre daha az kullanılmakla birlikte voksel içindeki difüzyon tensörünün gerçek yön ve değerini göstermesi sebebiyle daha kolay ve anlaşılır bir yöntemdir (78).

5.3.2.4. Traktografi

DTG ile elde edilen verilerin önemli bir özelliği dokulardaki difüzyonun hangi yönde daha fazla olduğunun anlaşılabilmesidir. Böylece ölçüm yapılan alandaki beyaz cevher yolaklarının yönü hakkında bilgi alınabilir. Vokseller arasındaki bağlantılar özel grafi teknikleri kullanılarak beyaz cevher yolaklarını

beyin görüntüleri üzerinde 3 boyutlu olarak traktografi görüntüleri olarak gösterilebilir (şekil 8).

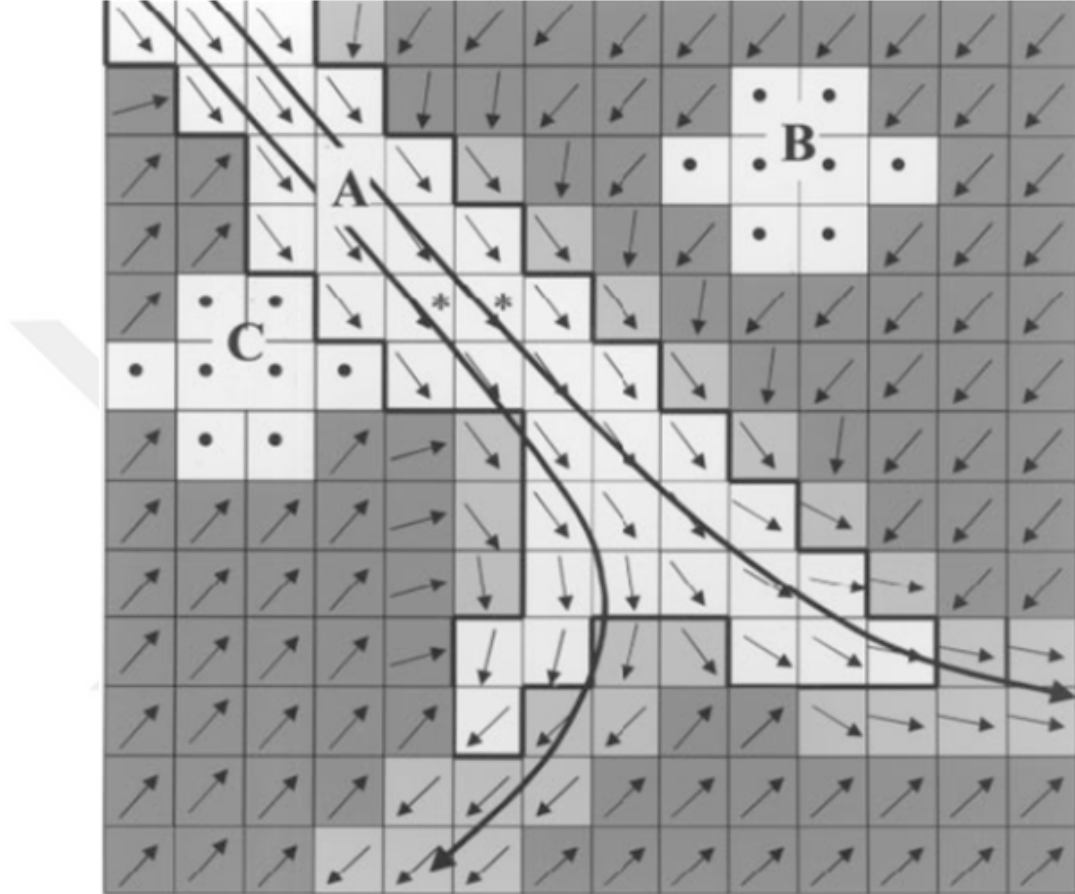


Şekil 8. 3 boyutlu fiber traktografi ile beyaz yolakların gösterimi

Fiber traktografi temel olarak iki yöntemle oluşturulabilir. Bunlardan en çok kullanılan yöntem çizgi izlem algoritmasıdır. Burada komşu voksellerdeki lokal tensör değişiklikleri izlenir. Komşu piksellerde kıvrımlar yaratır ve gürültüyü minimuma indirir. Bu yöntemde seçilen bir başlangıç noktasından başlayan ve difüzyon elipsoidinin uzandığı yönde ilerleyen çizgisel bir model oluşturulur. Farklı bir voksele geçildiğinde çizginin takip ettiği yeni vokselle için hesaplanmış difüzyon elipsoidinin uzanım yönünü takip eder. Sonuçta beyin beyaz cevherinin seçilen başlangıç noktasından itibaren hangi yönde ilerlediği 3 boyutlu grafik objeleri ile gösterilebilir. Bu algoritma FACT (*Fiber Assignment by Continuous Tracking*) olarak bilinir ve klinik bulgular ile doğruluğu onaylanan ilk traktografi algoritmasıdır (79).

Dokulardaki difüzyon 180° simetrik olduğundan dolayı belirlenen başlangıç noktasından maksimum difüzyon doğrultusunda ve birbirine zıt yönde iki farklı çizgi takip edilir. Her yeni voksele geçildiğinde trakt sonlandırma kriterleri kontrol edilir ve eğer bu kriterlerden herhangi biri doğrulanırsa trakt sonlandırılır. Bu kriterlerden en önemlisi FA değeridir. Düşük FA değerleri gri cevherin olduğu kısımlarda görüldüğü için bu durumda trakt sonlandırılır. Gri cevherin FA değerleri ortalama 0,1-0,2 arasında değişmektedir. Bu sebeple tipik FA sınır değeri 0,2' dir. Bir diğer sonlandırma kriteri de birbirini takip eden voksellerin öz vektörleri arasındaki açıdır.

Beyaz cevher yolaklarında keskin dönüşler olmadığı için bu durumda da trakt sonlandırılmalıdır. Tipik açı sınır değeri 30° dir. Bunların yanında bazı durumlarda kısa uzunluktaki traktların gösterilmemesi için sınır değeri belirtilip kısa traktların silinmesi sağlanabilir (80)(Şekil 9).



Şekil 9. Algoritmayla oluşturulan traktların şematik görünümü. Difüzyon anizotropinin derecesi gri skala ile gösterilmiştir (beyaz en yüksek). Her imaj vokselindeki ana vektörün yönü okla gösterilmiştir. Tanımlanmış eşik değerlere dayanarak traktlar (uzun eğri oklar) anizotropi değerleri ile ve ana vektörün yönü ile benzer şekilde vokseller boyunca uzanmaktadır. Algoritma trakt A ve B arasında ayırım yapabilir çünkü bunlar düşük anizotropi ile birlikte voksellerle ayrılmıştır. Trakt A ve C arasında da ana vektör yönünün farklılığı ile ayırım yapabilir. Yıldızlar traktların başlama noktasını göstermektedir (melhelm).

5.3.2.5. ROI (Region of Interest)

Difüzyon tensör görüntüleme verilerinin istatistiksel karşılaştırılmasında, elle çizilen ilgi alanı yöntemi kullanılabilir. Bu alana ROI (region of interest) adı verilmektedir. ROI yöntemi, kesitsel görüntü üzerinde incelenecek alanın araştırmacı tarafından çizilmesine dayanır.

Bu yöntemde bir beyaz cevher traktının başlangıç ve sonlanmasını gösteren bilgiler önceden bilinmektedir. Böylece traktın bütün 3 boyutlu yolağı açığa çıkarılabilmektedir. Fiber tracking yolağın bir ucunda tanımlanan bir ROI den başlatılır ve yalnızca yolağın diğer ucunda tanımlanan ROI den geçen fiber traktuslar tutulur. ROI' nin her iki ucuna da bağlanmayan diğer tüm traktuslar filtre edilir. Beyaz cevher traktının beklenen seyri boyunca yerleştirilen ek ROI lar, 3 boyutlu fiber traktlamaya daha ileri düzeyde kılavuzluk etmek ve rafine etmek için kullanılabilir. Bu şekilde, bir beyaz cevher yapısı içerisinde, piramidal trakt ve internal kapsül içerisinde bulunan somatosensör radyasyon gibi, birbirine yakın yerleşmiş bulunan, fonksiyonel olarak belirgin aksonal yolaklar, birbirlerinden ayırt edilebilmektedirler. DTG, aynı zamanda, liflerin topografik ilişkilerini de somatosensör korteks içerisindeki somatotopy gibi tek bir beyaz cevher yolağı içerisinde açığa çıkarabilir. Traktografiden elde edilen, 3 boyutlu yolak bilgileri trakt tabanlı ADC' lerin, anizotropinin ve diğer DTG parametrelerinin de ölçülmesinde kullanılabilir. Bu trakt tabanlı ölçmenin beyaz cevher yapıları içerisindeki geleneksel ROI ölçümleri ile karşılaştırıldığında avantajları, fonksiyonel olarak belirgin akson yolağına daha spesifik olması ve bütün yolağın 3 boyutlu seyrini, yolak içerisindeki tek bir bölgeden ziyade yansımasıdır.

Günümüzde, DTG fiber traktlama teknolojisi kullanılacaksa göz önünde bulundurulması gereken çeşitli sınırlamalar vardır. Komşu aksonal yolakların çözünmesi için yetersiz bir spatial çözünürlüğün bulunması, fiber traktların, artefaktlanarak bir trakttan diğer birine, ölçülen fiber trajektorisinin geçerliliğini yitirmesine yol açarak, zıplamalarına neden olabilir. Meyer loopunun optik radyasyonları gibi saç tokası dönüşü yapan beyaz cevher liflerinin izlerinin sürülmesi zor olabilir. Günümüzde, DTG belirgin aksonal yolak liflerinin birbirlerini mikroskobik bir skalada, piramidal traktın korona radiata bölgesinde lateral olarak yansıyan lifleri gibi, çaprazladığı, beyaz cevher bölgelerinde, güvenilir bir şekilde iz süremez. Buna ek olarak, DTG, kesişen fiber traktları birbirlerine bitişik olan ancak birbirlerinin üzerinden geçmeyen –kissing- fiber traktlarından ayırt edemeyebilir. Kesişen lifler ile ilgili DTG üzerinde yeni çalışmalar yürütülmektedir (81,82).

6. GEREÇ VE YÖNTEM

6.1. Hastalar

Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 29.01.2013 tarihinde alınan onayla başlanmıştır. Çalışmaya kendi istekleri ile katılan tüm hastalara ve kontrol grubunda yer alan gönüllülere çalışmayla ilgili yazılı ve sözlü olarak ayrıntılı bilgilendirme yapılmış ve yazılı onamları alınmıştır.

Çalışma Mart 2013-Şubat 2014 tarihleri arasında üniversitemiz Göz Hastalıkları Anabilim Dalında glokom nedeniyle takip ve tedavi edilen 42 hastayı kapsamaktadır. Klostrofobisi olan, kalp pili gibi MRG kontrendikasyonu bulunanlar ile gebe ve 18 yaşından küçükler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Glokom haricinde göz hastalığı olan (n=2), göz içi basıncı yüksek olan ancak GA kaybı görülmeyen (n=1), yapılan tetkiklere uyum göstermeyen (n=6) hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya 42 glokom hastası ile oftalmolojik muayenesi normal olan 37 gönüllü olmak üzere toplam 79 kişi dâhil edilmiştir. Hasta grubundaki bir hastada tek gözde glokom saptanmıştır. Çalışmadan çıkarılan hastalar sonrası çalışma grubundaki 33 hastanın 65 gözü ve kontrol grubundaki 37 gönüllünün 74 gözü çalışmaya dahil edilmiş, her göz ayrı olgu olarak değerlendirilmiştir. 33 hastanın 26 gözü (%40) çalışma öncesi glokom ameliyatı geçirmiştir. Bu hastaların ameliyatı ile radyolojik değerlendirme arasında geçen süre 6 ay ile 12 yıl arasında değişmektedir. Hasta grubu 17 erkek ve 16 kadından oluşmakta olup yaşları 29-81 (Medyan: 64,00; 49,00-69,00) arasında değişmektedir. 17 erkek ve 20 kadın bulunan kontrol grubunun yaş aralığı da 25-87 (Medyan: 49,00; 31,00-63,00) 'dir. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

	Hasta grubu	Kontrol Grubu
Hasta Sayısı (n)	33	37
Cinsiyet (K/E)	17/16	17/20
Yaş medyan (%25-%75)	64,00 (49,00-69,00)	49,00 (31,00-63,00)

6.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Tüm hastaların MRG incelemesi hastanemizdeki 3 Tesla MRG cihazı (Philips Achieva İntera, Release 2,6,3,8 2013-09-23, Eindhoven, Netherlands) ile 16 kanallı kafa sargısı kullanılarak yapıldı. Tüm hastalarda harekete bağlı artefaktları önlemek amacı ile koil ile hastanın başının sağ ve sol taraflarına süngerler yerleştirildi. Bütün çekimlerde pilot görüntüleme alındıktan sonra görme yollarını da içerecek şekilde sagittal T1A 3 boyutlu Fast Field Echo (FFE), aksiyal T1A Inversion Recovery (IR), koronal ve aksiyal T2A'lı Short Tau Inversion Recovery (STIR), aksiyal T2A'lı Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) ve aksiyal T2A Turbo Spin Echo (TSE) sekansları uygulandı. DTG ise yine aksiyal planda SSh-TSE-EPI sekansı ile 16 yönde, iki farklı b değerinde ($b=0$ ve $b=1000$ sn/mm²) difüzyon duyarlı gradyentler uygulanarak elde edildi. Görüntülemelere ait parametreler tablo 2 ve 3' de özetlenmiş olup sekanslara ait örnekler şekil 10' da gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmada kullanılan DTG'ye ait parametreler

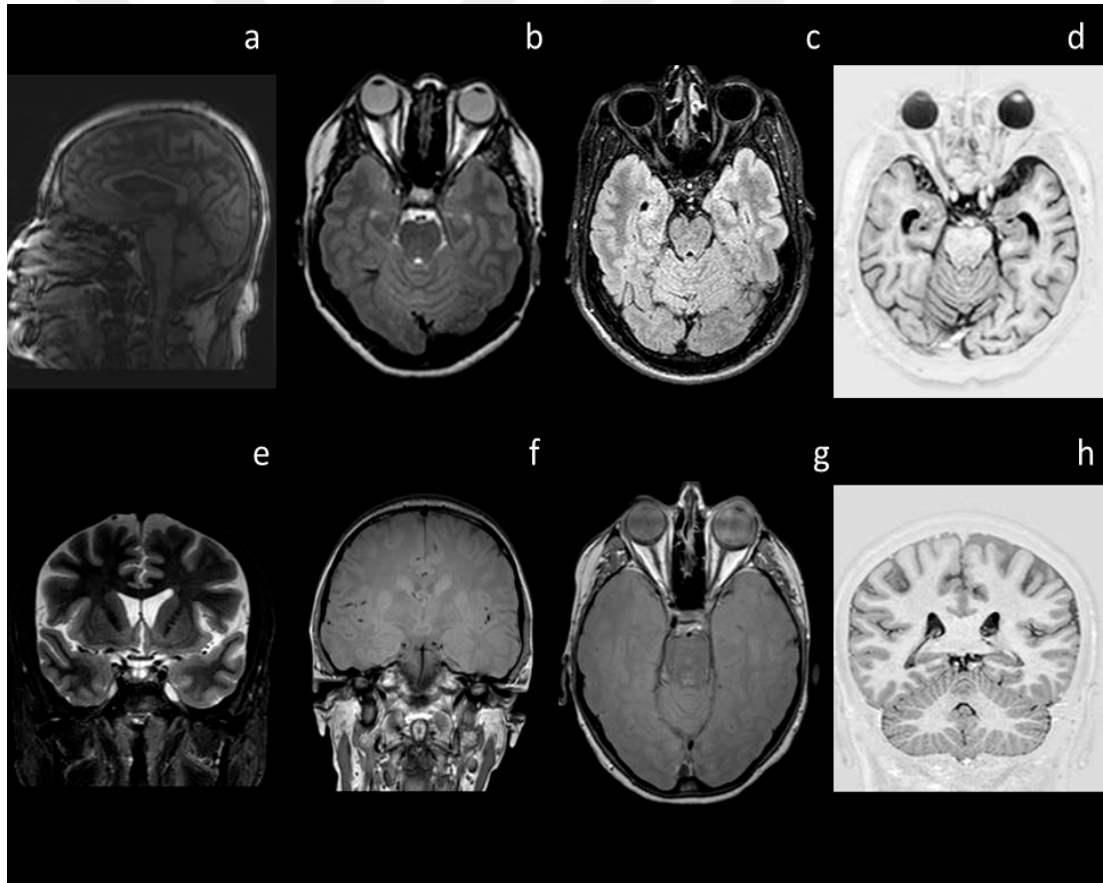
Sekans	TR	TE	Sense Faktörü	Matrix	NEX	Kesit Kalınlığı	Difüzyon gradyenti	FOV	SA°	Süre	EPI
DTI aks	178	55	2	112x112	2	2mm	0	224x224x120	90	6' 5"	51

MRG çekim süremiz ortalama 30-35 dakikaydı. Elde edilen görüntüler bölümümüzde bulunan iş istasyonuna (Release 2,5,3,0 2007-12-03, Philips Medical

Systems) dijital ortamda aktarılarak ham görüntüler üzerinden FACT metodu kullanılarak fiber-traktografi haritaları oluşturuldu.

Tablo 3. Çalışmada kullanılan sekanslar ve parametreler

Sekans	TR	TE	Sense Faktörü	Matrix	NEX	Kesit Kalınlığı	Kesitler arası boşluk	FOV	SA°	Süre	TI
T1 3D FFE Sagital	20	30	2	112x126	1	1mm	0	220x250x260	30	51"	
T1 IR Aksiyal	5627	15	2	208x165	1	2mm	0	220x220x120	120	3'33"	400
T1 IR Oblik Koronal	4220	15	2	168x135	2	1mm	0	180x180x44	120	4'13"	400
T2 TSE Dual Obl Kor	2000	9...80	4	232x216	4	2mm	0,2	230x200x44	90	2'28"	
T2 STIR Koronal	5312	60	2	180x140	2	3mm	0,3	180x180x145	120	2'55"	180
T2 FLAIR Aksiyal	11000	122	2	240x162	1	2mm	0	220x220x120	120	2'45"	2800
T2 TSE Aksiyal	3000	80	2	288x217	1	2mm	0	220x220x120	90	2'15"	
T2 TSE Dual Aksiyal	2058	9...80	3	220x195	2	2mm	0	220x220x120	90	4'17"	



Şekil 10. Çalışmamızda kullanılan sekanslara ait görüntüler. 63 yaşında, sağ gözde evre 5, sol gözde evre 2 glom bulunan kadın hastanın a) 3D FFE sagittal, b) T2 TSE aksiyal, c) T2 FLAIR aksiyal, d) T1 IR aksiyal, e) T2 STIR koronal, f) ve g) T2 TSE dual koronal ve aksiyal ve h) T1 IR oblik koronal sekanslarına ait örnek görüntüler.

6.3. Değerlendirme

6.3.1. Oftalmolojik Değerlendirme

Hasta ve sağlıklı kontrollerin göz incelemeleri Kocaeli Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında iki deneyimli göz hekimi tarafından yapıldı (F.Y,N.Y). Snellen görme keskinliği, Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölümü, biyomikroskop ile ön segment ve fundus muayanesini içeren ayrıntılı göz muayenesinin ardından her olgunun, Spektral Optik Koherens Tomografi (SD-OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) incelemesi kullanılarak retina sinir lifi tabakası kalınlığı ölümleri yapılmıştır. Tüm olgularda, her bir göz ayrı ayrı dilate edilmeden, deneyimli bir OKT kullanıcısı tarafından cihazın RNFL (retina sinir lifi tabakası) modunda 3.4 mm çaplı peripapiller retina sinir lifi kalınlık ölümü yapılmıştır. Retina sinir lifi ölümlerinde 4 kadranın ortalaması alınmıştır. Hastalara Humphrey Alan Analizörü II, Model 750 (Zeiss, San Leandro, California, ABD) cihazı ile santral 30-2 programı kullanılarak görme alanı testleri yapıldı. Testlerin analizi SITA standart değerlendirme yazılımı kullanılarak değerlendirildi. lmlerin hatalı çıkmasına neden olabilecek korneaya, lense ya da retinaya bağlı patolojileri olan hastalar değerlendirilmeye alınmadı.

Hastaların evrenmesinde Hodapp-Anderson-Parrish sınıflaması kullanıldı. Evre 0 glokom artmış göz içi basıncı ve görme alanındaki ortalama deviasyon skoru (MDS) 0 dB üzerindeki değerler dikkate alındı. Evre1(erken evre) glokom MDS değeri -0.01 ile -6.0 dB, Evre 2 (orta düzey) glokom MDS değeri -6.01 ile -12.0 dB, Evre 3 (ileri) glokom MDS değeri -12.01 ile -20.0 dB arası değerler ile Evre 4 (şiddetli) glokom MDS değeri -20.01 üzerindeki değerler dikkate alındı. Evre 5 (son düzey) glokom ise görme alanında statik eşik değer elde edilemeyen grup olarak belirlendi. Tüm taramalar eğitimli bir tekniker tarafından yapılmıştır. Evrelerin zeti tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Evrelere göre göz sayıları ve ameliyat öyküsü

	Göz Sayısı	Ameliyat Öyküsü
Evre I	35	6
Evre II	14	7
Evre III	3	1
Evre IV	9	8
Evre V	4	4

6.3.2. Radyolojik Değerlendirme

DTG ile elde edilen görüntüler iş istasyonuna (Release 2,5,3,0 2007-12-03, Philips Medical Systems) aktarıldı. Görüntüler üzerinden traktografi haritaları oluşturuldu ve iki uzman radyolog (B.Ö., A.A.) tarafından ortak görüşe varılarak değerlendirildi.

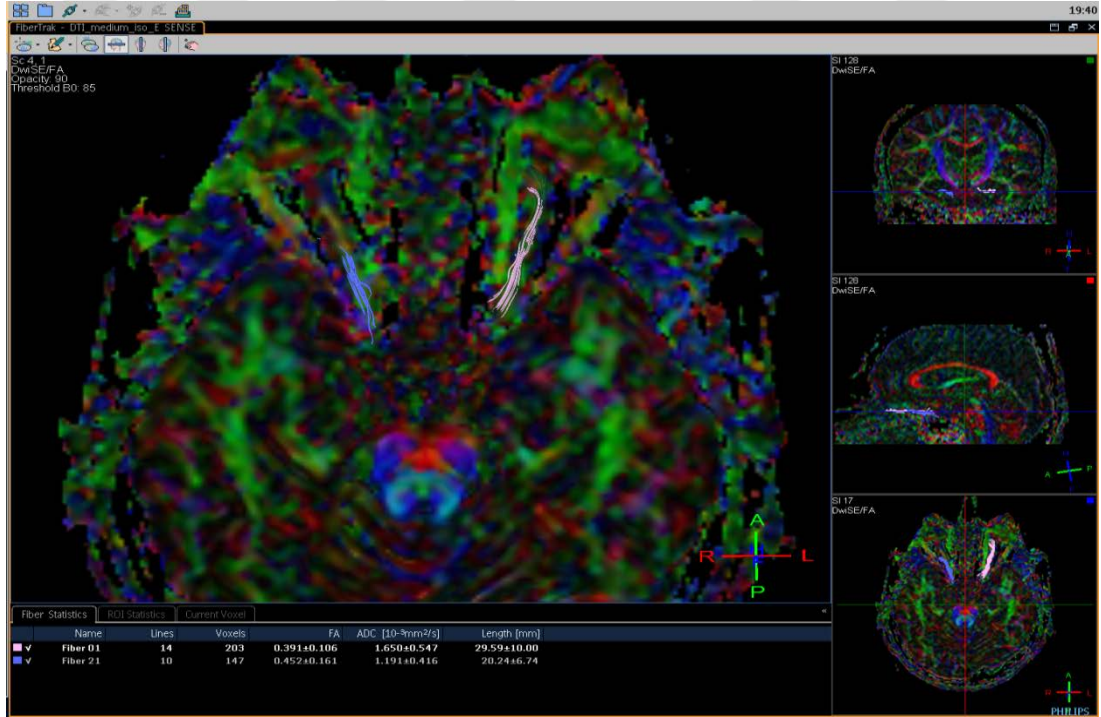
6.3.2.1. Kalitatif Değerlendirme

Elde edilen traktografi haritalarında renk kodlu görüntüler değerlendirildi. Primer eigen vektörün her üç dikey aks üzerine yansımalarının (sol-sağ, antero-posterior ve kraniokaudal) farklı renklerle kodlanması esasına dayanarak optik sinirler, kiazma ve optik traktlar değerlendirildi.

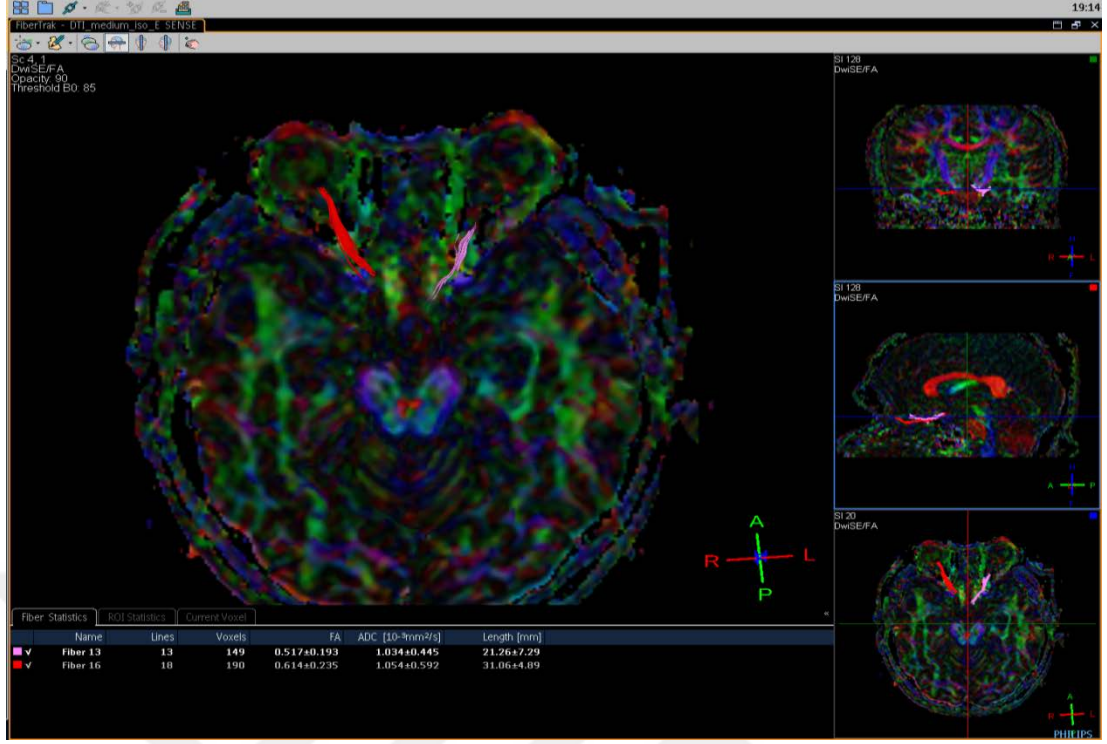
6.3.2.2. Kantitatif Değerlendirme

DTG ile elde edilen $b = 0$ ve $b = 1000 \text{ sn/mm}^2$ değerine sahip görüntüler kullanılarak MD ve FA haritaları elde edilerek optik sinir, optik trakt ve optik radyasyonlardan ölçümler yapıldı. Bu haritalar oluşturulurken FA değerinin 0,2'nin altında olması (genellikle gri cevher FA değerleri 0,2'den küçük olduğu için) ve takip edilen fiberin uzunluğunun 0,3 mm. den kısa olması durumlarında o bölgelerde trakt oluşturulmaması sağlandı.

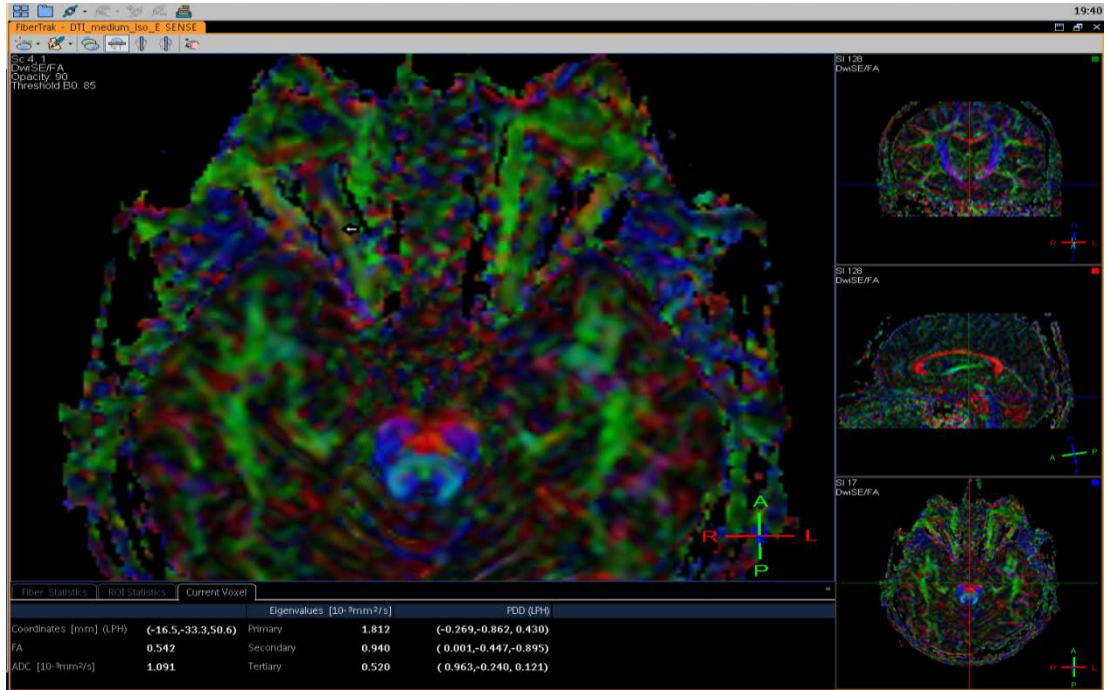
Oluşturulan bu haritalar üzerinde yine ROI alanı ile bahsedilen görme yollarından 3 ayrı lokalizasyondan MD ve FA değerlerinin ölçümü yapılarak bu değerlerin ortalaması alındı. Her ROI alanının en az yüz vokselleşmesi ve lif uzunluğunun en az 2 cm. olmasına dikkat edildi. Aynı lokalizasyonlardan ayrıca λ_1 , λ_2 ve λ_3 değerleri de ölçülerek radyal ve longitudinal (aksiyal) difüzyon (sırasıyla RD ve AD) değerleri formül kullanılarak oluşturuldu. Şekil 11-18'de MD, FA, λ_1 , λ_2 ve λ_3 ölçümlerine ait örnekler mevcuttur.



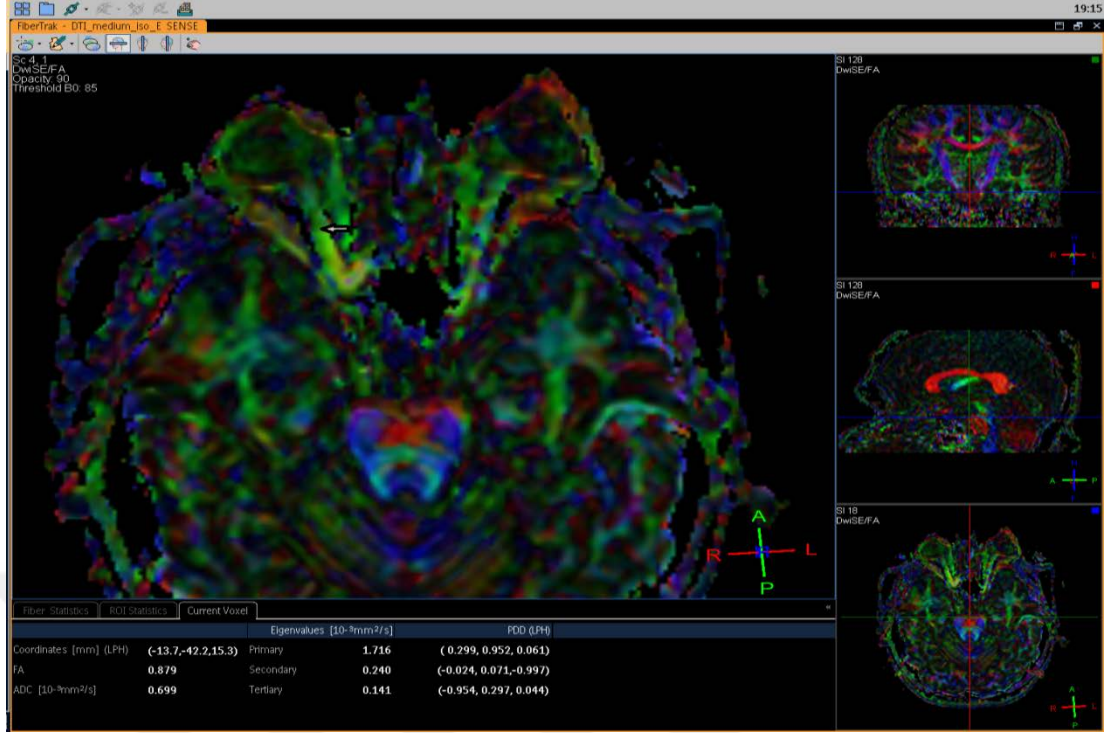
Şekil 11. Hasta grubuna ait optik sinirde örnek FA ve MD ölçümü. 74 yaşında sağ gözde evre 1 sol gözde ise evre 2 glokom hastalığı olan kadın hastada FA_{ON} sağ: 0,452, FA_{ON} sol: 0,391, MD_{ON} sağ: $1,191 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, MD_{ON} sol: $1,650 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçüldü.



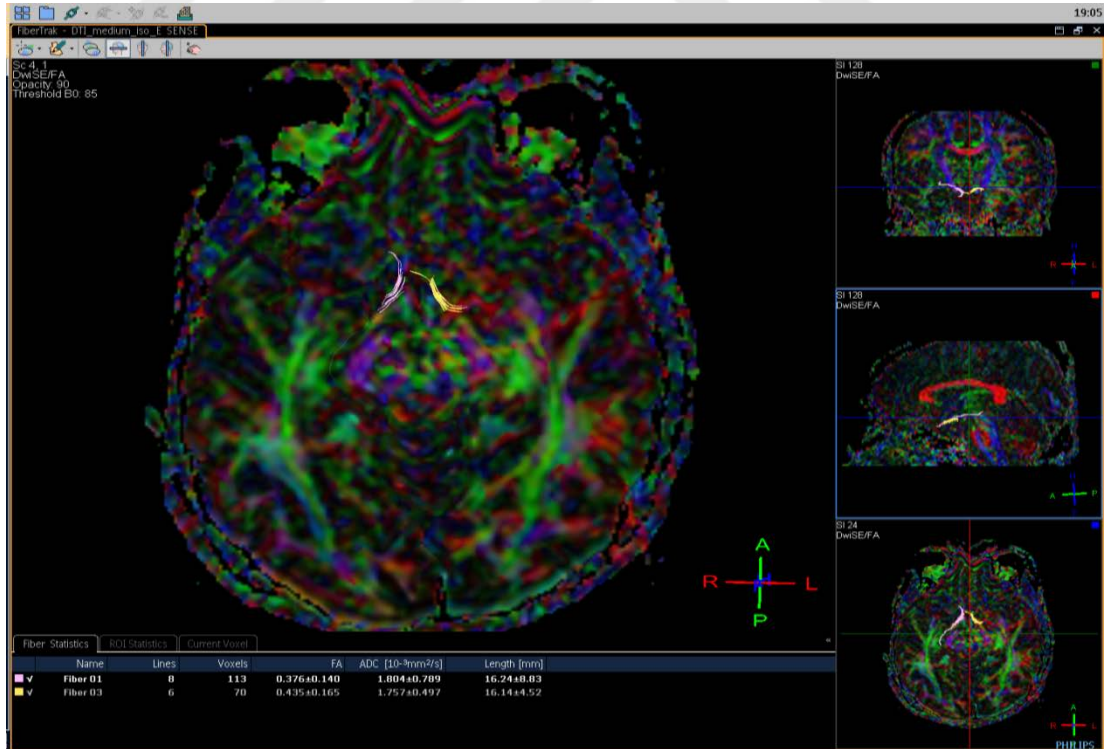
Şekil 12. Kontrol grubuna ait optik sinirde örnek FA ve MD ölçümü. 69 yaşında kadın hastada FA_{ON} sağ: 0,614, FA_{ON} sol: 0,517, MD_{ON} sağ: 1,054x10⁻³ mm²/sn, MD_{ON} sol: 1,034x10⁻³ mm²/sn ölçüldü.



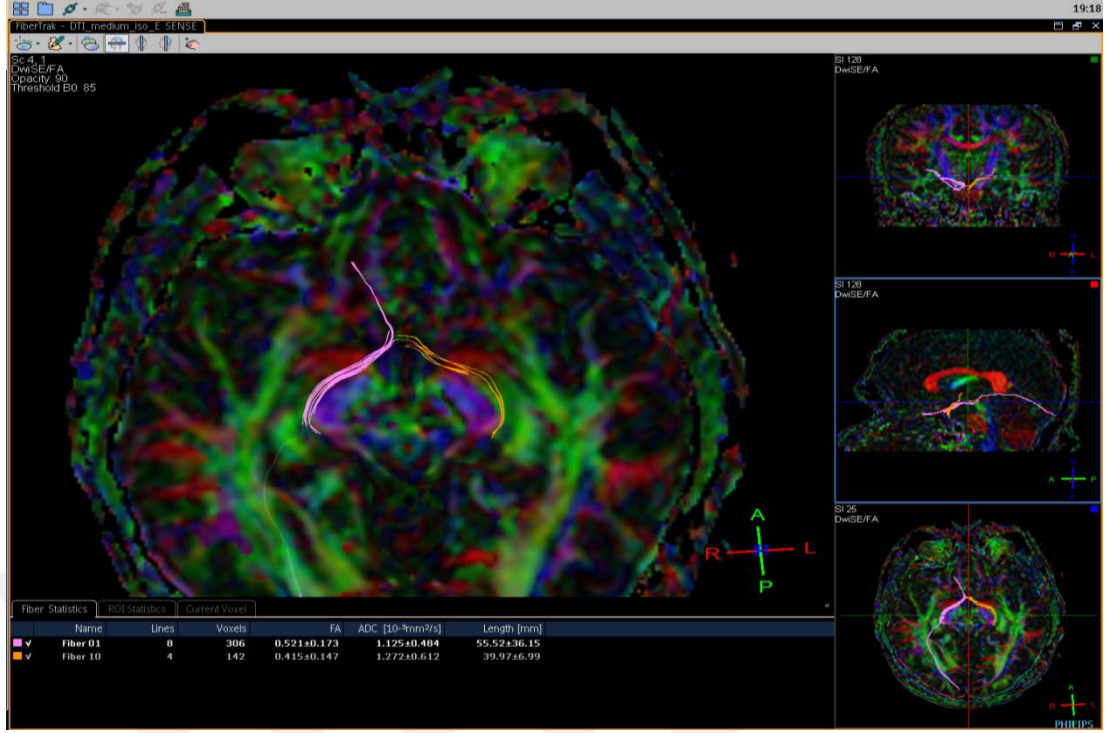
Şekil 13. Hasta grubuna ait optik sinirde örnek Eigen değer ölçümü. 74 yaşında sağ gözde evre 1 sol gözde ise evre 2 glokom hastalığı olan kadın hastada sağ optik sinirde λ_1 1,812x10⁻³ mm²/sn, λ_2 0,940x10⁻³ mm²/sn ve λ_3 0,520x10⁻³ mm²/sn ölçüldü.



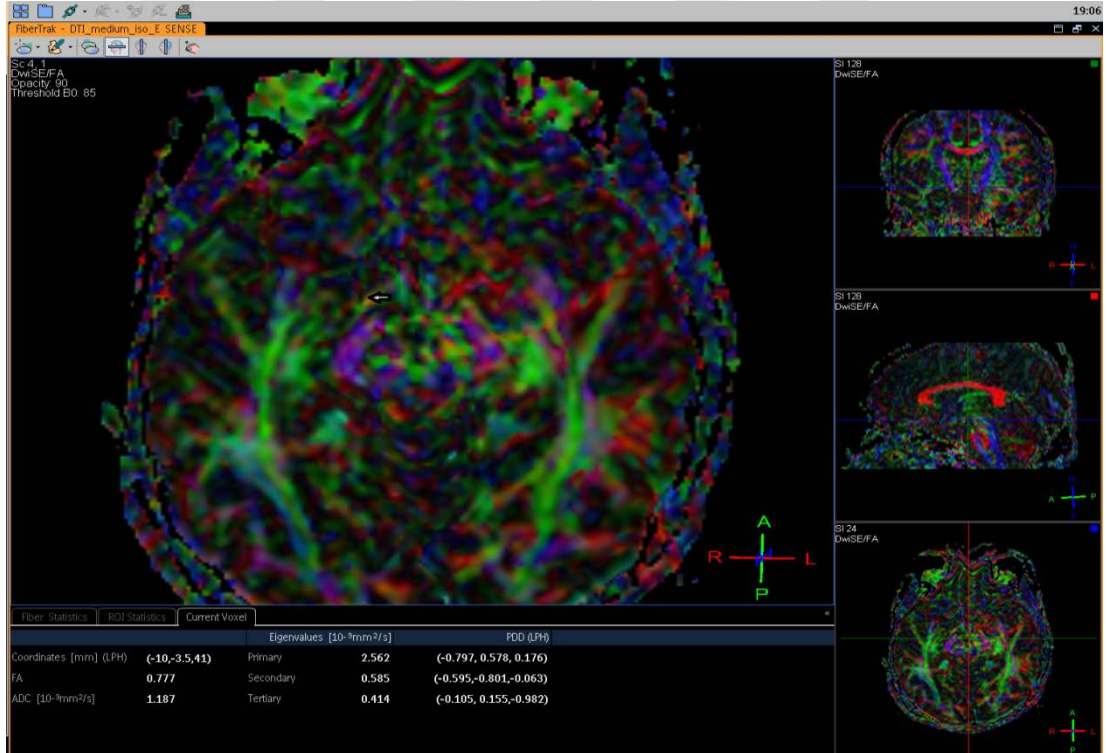
Şekil 14. Kontrol grubuna ait optik sinirde örnek Eigen değer ölçümü. 69 yaşında kadın hastada sağ optik sinirde $\lambda_1 1,716 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, $\lambda_2 0,240 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve $\lambda_3 0,141 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçüldü.



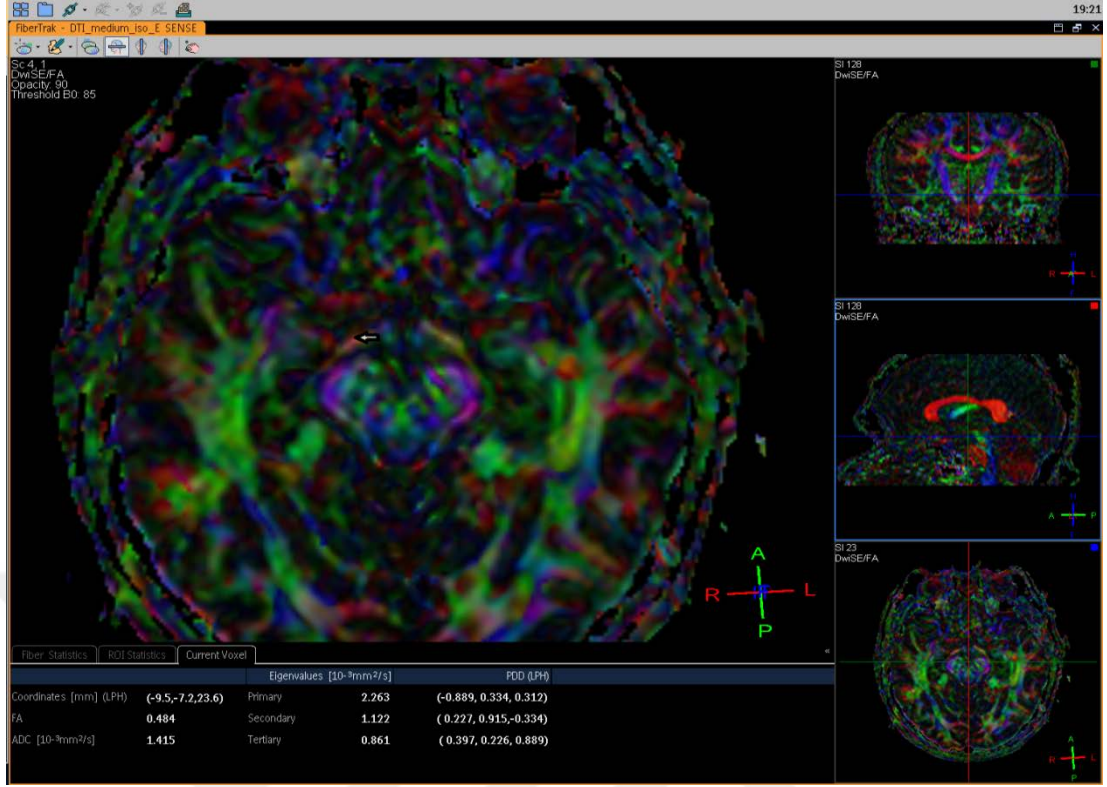
Şekil 15. Hasta grubuna ait optik traktta örnek FA ve MD ölçümü. 67 yaşında sağ gözde evre 5 sol gözde ise evre 3 glokom hastalığı olan erkek hastada FA_{OT} sağ: 0,376, FA_{OT} sol: 0,435, MD_{OT} sağ: $1,804 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, MD_{OT} sol: $1,757 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçüldü.



Şekil 16. Kontrol grubuna ait optik traktta örnek FA ve MD ölçümü. 38 yaşında erkek hastada FA_{OT} sağ: 0,521, FA_{OT} sol: 0,415, MD_{OT} sağ: 1,1,125x10⁻³ mm²/sn, MD_{OT} sol: 1,272x10⁻³ mm²/sn ölçüldü.



Şekil 17. Hasta grubuna ait optik traktta örnek Eigen değer ölçümü. 67 yaşında sağ gözde evre 5 sol gözde ise evre 3 glokom hastalığı olan erkek hastada sağ optik traktta λ_1 2,562x10⁻³ mm²/sn, λ_2 0,585x10⁻³ mm²/sn ve λ_3 0,414x10⁻³ mm²/sn ölçüldü.



Şekil 18. Kontrol grubuna ait optik traktta örnek Eigen değer ölçümü. 38 yaşında erkek hastada sağ optik traktta λ_1 $2,263 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, λ_2 $1,122 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve λ_3 $0,861 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçüldü.

6.3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Tüm parametrelerin (FA_{ON} , FA_{OT} , FA_{OR} , MD_{ON} , MD_{OT} , MD_{OR} , AD_{ON} , AD_{OT} , RD_{ON} , RD_{OT}) normal dağılım göstermesi üzerine hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılık student-t testi ile analiz edildi.

Tüm parametrelerin hastalık evresi ve kontrol grubuna bağlı olarak çoklu karşılaştırmaları one way anova testi ile yapıldı. Hastaların klinik bulguları ile DTG parametreleri arasındaki korelasyonu değerlendirmek için ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. $p < .05$ anlamlı kabul edildi. Kontrol ve hasta grubu arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı çıkan optik sinir FA, MD ve RD ile optik trakt FA ve MD değerlerinin ayırıcı tanıdaki etkinliği ROC (receiver operating characteristics) eğrisi ile analiz edildi. Her biri için ROC eğrisi altında kalan alan hesaplandı ve glokom hastalığını ayırmaya yönelik en yüksek duyarlılık ve özgüllük değerini veren eşik değerler hesaplandı.

7. BULGULAR

7.1. Kalitatif Değerlendirme

33 glokom hastasının çalışmaya katılan toplam 65 gözü Hodapp-Anderson-Parrish sınıflamasıyla evrelendirildi. Evre 1 (n=35), evre 2 (n=14), evre 3 (n=3), evre 4 (n=9), ve evre 5 (n=4)'de yer alan hastaların ve kontrol grubunun (n=74) T1 IR aksiyal görüntülerinde anatomik olarak ayırt edilebilen optik sinirleri, kiazmaları ve optik traktları renkli kodlu haritalar ile birleştirilerek incelendi. Optik sinir, kiazma ve optik traktların beklediğimiz gibi anteroposterior seyir gösterdiklerinde yeşil renkle, anteroposterior ve sağ sol (kırmızı) seyri beraber gösterdiklerinde ise sağ ve sola yönelim açılarına bağlı olarak sarı ve turuncu renkle kodlandıkları izlendi. Değerlendirilebilen optik radyasyonların ise mavi (kraniokaudal) ve yeşil ile Meyer halkasını oluşturan kısımda ise renk haritasındaki ana renklerin birleşimi olan safir (cyan) ve eflatundan (magenta) oluştuğu görüldü. Kontrol grubu ile hastalar arasında fark izlenmedi.

7.2. Kantitatif Değerlendirme

7.2.1. Fraksiyonel Anizotropi

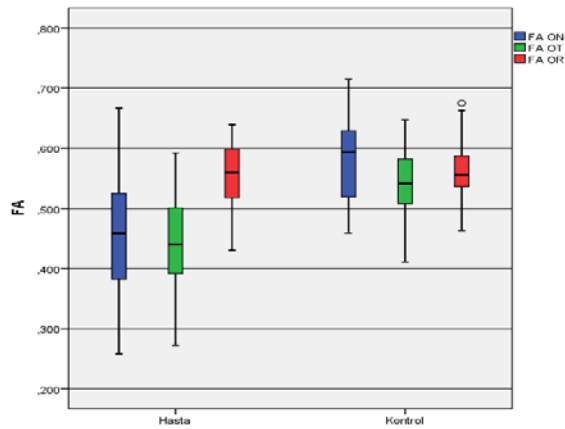
FA değerleri optik sinir, optik trakt ve optik radyasyondan olmak üzere ayrı ayrı hesaplanmış olup ortalama değerleri ve standart sapmaları ile hasta ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel karşılaştırmaları tablo 5 ve Şekil 19'da gösterilmektedir.

Optik sinir FA değerleri tüm evrelerin dâhil edildiği hasta grubunda (0,46±0,10) kontrol grubuna (0,58±0,07) göre düşük olup istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,0001). Optik traktta ise benzer Şekilde

hasta grubunun FA değerlerinde ($0,44\pm 0,08$) kontrol grubuna ($0,55\pm 0,05$) göre azalma saptanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,0001$). Optik radyasyonlardan alınan FA değerlerinde hasta ($0,56\pm 0,06$) ve kontrol ($0,56\pm 0,05$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,611$).

Çoklu karşılaştırmalar sonrasında elde edilen değerlere göre evre I ($0,52\pm 0,07$), evre II ($0,42\pm 0,07$), evre III ($0,39\pm 0,01$), evre IV ($0,37\pm 0,08$) ve evre V ($0,29\pm 0,01$)' in FA değerleri optik sinirde kontrol grubuna göre azalmış izlenmekte olup istatistiksel olarak tüm evreler ile kontrol grubu arasında ileri derecede anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,0001$). Evre I ile evre III ($p=0,021$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmekte olup yine evre I ile diğer evreler arasında ileri derecede anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,0001$). Evre II ve evre V arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmektedir ($p=0,009$). Diğer evrelerin birbirleriyle karşılaştırılmalarında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Optik trakttan alınan değerlere göre evre I ($0,45\pm 0,07$), evre II ($0,47\pm 0,06$), evre III ($0,35\pm 0,07$), evre IV ($0,41\pm 0,07$) ve evre V ($0,37\pm 0,05$)' in FA değerleri kontrol grubuna göre artmış izlenmekte olup istatistiksel olarak tüm evreler ile kontrol grubu arasında ileri derecede anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,0001$). Evre III ile evre I ($p=0,038$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmekte olup yine evre III ile evre II arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,021$).



Şekil 19. ON, OT ve OR ortalama FA değerleri

Tablo 5. ON, OT ve OR'de evrelere göre ortalama FA değerleri

		Ölçüm yapılabilen göz sayısı (n)	Ortalama \pm SD	p
FA_{ON}	Evre 1	35	0,52 \pm 0,07	<0,0001
	Evre 2	14	0,42 \pm 0,07	
	Evre 3	3	0,39 \pm 0,01	
	Evre 4	9	0,37 \pm 0,08	
	Evre 5	4	0,29 \pm 0,01	
	Hasta toplam	65	0,46 \pm 0,1	
	Kontrol	74	0,58 \pm 0,07	
FA_{OT}	Evre 1	35	0,45 \pm 0,07	<0,0001
	Evre 2	14	0,47 \pm 0,06	
	Evre 3	3	0,35 \pm 0,07	
	Evre 4	9	0,41 \pm 0,07	
	Evre 5	4	0,37 \pm 0,05	
	Hasta toplam	65	0,44 \pm 0,08	
	Kontrol	74	0,55 \pm 0,05	
FA_{OR}	Evre 1	24	0,57 \pm 0,06	0,611
	Evre 2	7	0,54 \pm 0,07	
	Evre 3	0		
	Evre 4	8	0,53 \pm 0,05	
	Evre 5	1	0,622	
	Hasta toplam	40	0,56 \pm 0,06	
	Kontrol	58	0,56 \pm 0,05	

7.2.2. Ortalama Difüzyivite

MD değerleri FA da olduğu gibi optik sinir, optik trakt ve optik radyasyondan olmak üzere ayrı ayrı hesaplanmış olup ortalama değerleri ve hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel karşılaştırmaları tablo 6 ve şekil 20'de gösterilmektedir.

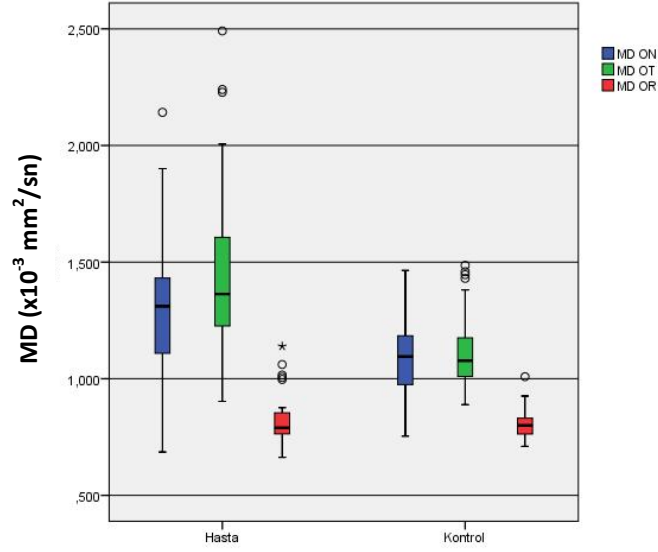
Optik sinir MD değerleri tüm evrelerin dâhil edildiği hasta grubunda ($1,31 \pm 0,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) kontrol grubu ($1,08 \pm 0,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ile karşılaştırıldığında artmış olup istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0,0001$). Optik traktta hasta grubunun MD değerleri ($1,45 \pm 0,34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) kontrol grubuna ($1,11 \pm 0,14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) göre yüksek olup her iki

grup arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,0001$). Optik radyasyonlardan alınan MD değerlerinde ise hasta ($0,82\pm 0,10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ve kontrol ($0,81\pm 0,06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,308$).

Çoklu karşılaştırmalara bakıldığında ise optik sinirde MD değerlerinde kontrol grubu ile evre II ($1,52\pm 0,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$), evre IV ($1,42\pm 0,22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ve evre V ($1,43\pm 0,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (sırasıyla $p<0,0001$, $p<0,0001$ ve $p=0,005$). Evre I ile Evre II ($p<0,0001$) ve Evre I ile evre IV ($p=0,011$) arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Diğer kombinasyonlarda ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6. ON, OT ve OR'de evrelere göre ortalama MD değerleri

		Ölçüm yapılabilen göz sayısı (n)	Ortalama \pm SD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)	p
MD_{ON}	Evre 1	35	1,19 \pm 0,22	<0,0001
	Evre 2	14	1,52 \pm 0,27	
	Evre 3	3	1,29 \pm 0,19	
	Evre 4	9	1,42 \pm 0,22	
	Evre 5	4	1,43 \pm 0,15	
	Hasta Toplam	65	1,31 \pm 0,27	
	Kontrol	74	1,08 \pm 0,15	
MD_{OT}	Evre 1	35	1,38 \pm 0,36	<0,0001
	Evre 2	14	1,37 \pm 0,17	
	Evre 3	3	1,69 \pm 0,52	
	Evre 4	9	1,63 \pm 0,27	
	Evre 5	4	1,70 \pm 0,38	
	Hasta Toplam	65	1,45 \pm 0,34	
	Kontrol	74	1,11 \pm 0,14	
MD_{OR}	Evre 1	24	0,82 \pm 0,12	0,308
	Evre 2	7	0,86 \pm 0,09	
	Evre 3	0		
	Evre 4	8	0,82 \pm 0,05	
	Evre 5	1	0,663	
	Hasta Toplam	40	0,82 \pm 0,10	
	Kontrol	58	0,81 \pm 0,06	



Şekil 20. ON, OT ve OR ortalama MD değerleri

7.2.3. Aksiyal Difüzyivite

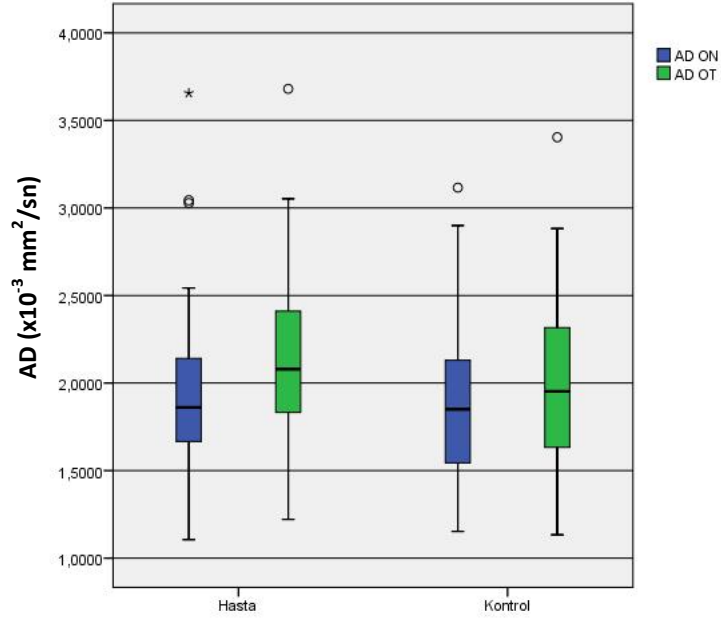
AD değerleri optik sinir ve trakttan ölçülmüştür. Optik radyasyona ait ölçüm kullandığımız programın limitleri nedeniyle yapılamamıştır. Optik sinir ve optik trakttan yapılan ölçümlerin ortalama değerleri ve hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel karşılaştırmaları tablo 7 ve şekil 21’de gösterilmektedir.

Tüm evrelerin dâhil edildiği hasta grubu ($1,94 \pm 0,46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ile kontrol grubu ($1,87 \pm 0,41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) arasında optik sinirde ölçülen AD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,356$). Benzer şekilde evrelerin birbirleriyle ve kontrol grubuyla yapılan çoklu karşılaştırmalarında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Optik trakttan yapılan ölçüm sonuçlarında da optik sinir ile benzer şekilde hasta ($2,15 \pm 0,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ve kontrol ($2,00 \pm 0,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,076$). Çoklu karşılaştırmalarda da kombinasyonların hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 7. ON ve OT'de evrelere göre ortalama AD değerleri

		Ölçüm yapılabilen göz sayısı (n)	Ortalama \pm SD ($\times 10^{-3}$ mm ² /sn)	p
AD _{ON}	Evre 1	35	1,91 \pm 0,36	0,356
	Evre 2	14	2,16 \pm 0,61	
	Evre 3	3	1,78 \pm 0,34	
	Evre 4	9	1,89 \pm 0,55	
	Evre 5	4	1,64 \pm 0,36	
	Hasta Toplam	65	1,94 \pm 0,46	
	Kontrol	74	1,87 \pm 0,41	
AD _{OT}	Evre 1	35	2,18 \pm 0,53	0,076
	Evre 2	14	2,12 \pm 0,37	
	Evre 3	3	2,21 \pm 0,33	
	Evre 4	9	2,06 \pm 0,54	
	Evre 5	4	2,07 \pm 0,22	
	Hasta Toplam	65	2,15 \pm 0,47	
	Kontrol	72	2,00 \pm 0,47	



Şekil 21. ON ve OT ortalama Ad değerleri

7.2.4. Radyal Difüzyon

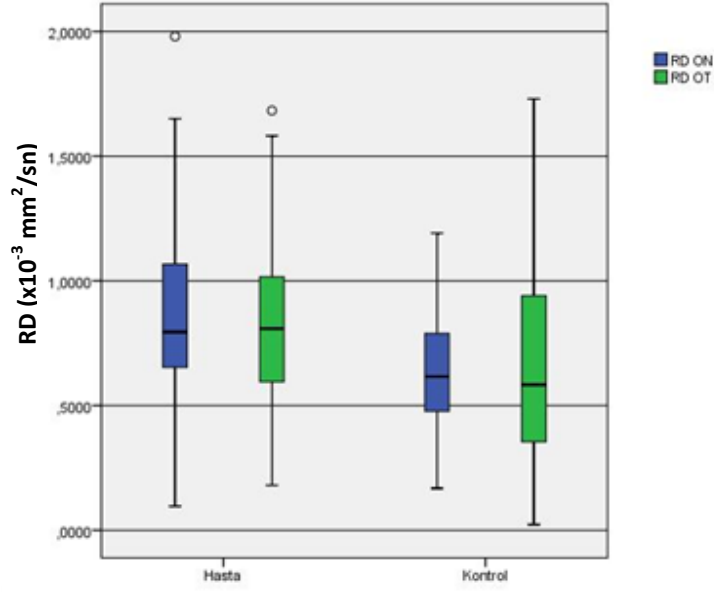
AD de olduğu gibi RD değerleri de yalnızca optik sinir ve trakttan ölçülebilmektedir. Optik sinir ve optik trakttan yapılan ölçümlerin ortalama değerleri ve hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel karşılaştırmaları tablo 8 ve şekil 22’de gösterilmektedir. Optik sinirden alınan değerlerde tüm evrelerin dâhil olduğu hasta grubunda ($0,87 \pm 0,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) kontrol grubuna göre artma mevcut olup kontrol grubu ($0,66 \pm 0,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ile arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık izlenmiştir ($p < 0,0001$). Optik trakttan yapılan ölçümlerde hasta ($0,83 \pm 0,34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ve kontrol grubu ($0,66 \pm 0,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p = 0,005$).

Çoklu karşılaştırmalarda ise optik sinirde kontrol grubu ile evre II ($p = 0,008$), evre III ($p = 0,036$), evre IV ($p = 0,001$) ve evre V ($p = 0,019$) ile evre I ve evre IV ($p = 0,015$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Diğer kombinasyonlarda ise farklılık bulunamamıştır. Optik traktta ise evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Anlamlı farklılık bulunan tüm çoklu karşılaştırmaların özeti tablo 13’de dir.

Tablo 8. ON ve OT’de evrelere göre ortalama RD değerleri

		Ölçüm yapılabilen göz sayısı (n)	Ortalama \pm Sd ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)	p
RD _{ON}	Evre 1	35	$0,73 \pm 0,23$	<0,0001
	Evre 2	14	$0,95 \pm 0,39$	
	Evre 3	3	$1,16 \pm 0,09$	
	Evre 4	9	$1,08 \pm 0,51$	
	Evre 5	4	$1,13 \pm 0,36$	
	Hasta Toplam	65	$0,87 \pm 0,35$	
	Kontrol	74	$0,66 \pm 0,25$	
RD _{OT}	Evre 1	35	$0,8 \pm 0,37$	0,005
	Evre 2	14	$0,84 \pm 0,28$	
	Evre 3	3	$0,96 \pm 0,24$	
	Evre 4	9	$0,87 \pm 0,38$	
	Evre 5	4	$0,91 \pm 0,27$	
	Hasta Toplam	65	$0,83 \pm 0,34$	
	Kontrol	72	$0,66 \pm 0,36$	



Şekil 22. ON ve OT ortalama RD değerleri

Tablo 9. Anlamlı farklılık gösteren difüzyon parametrelerinin değerlendirilmesinde evrelerin kendi aralarında ve kontrol grubuyla karşılaştırılması

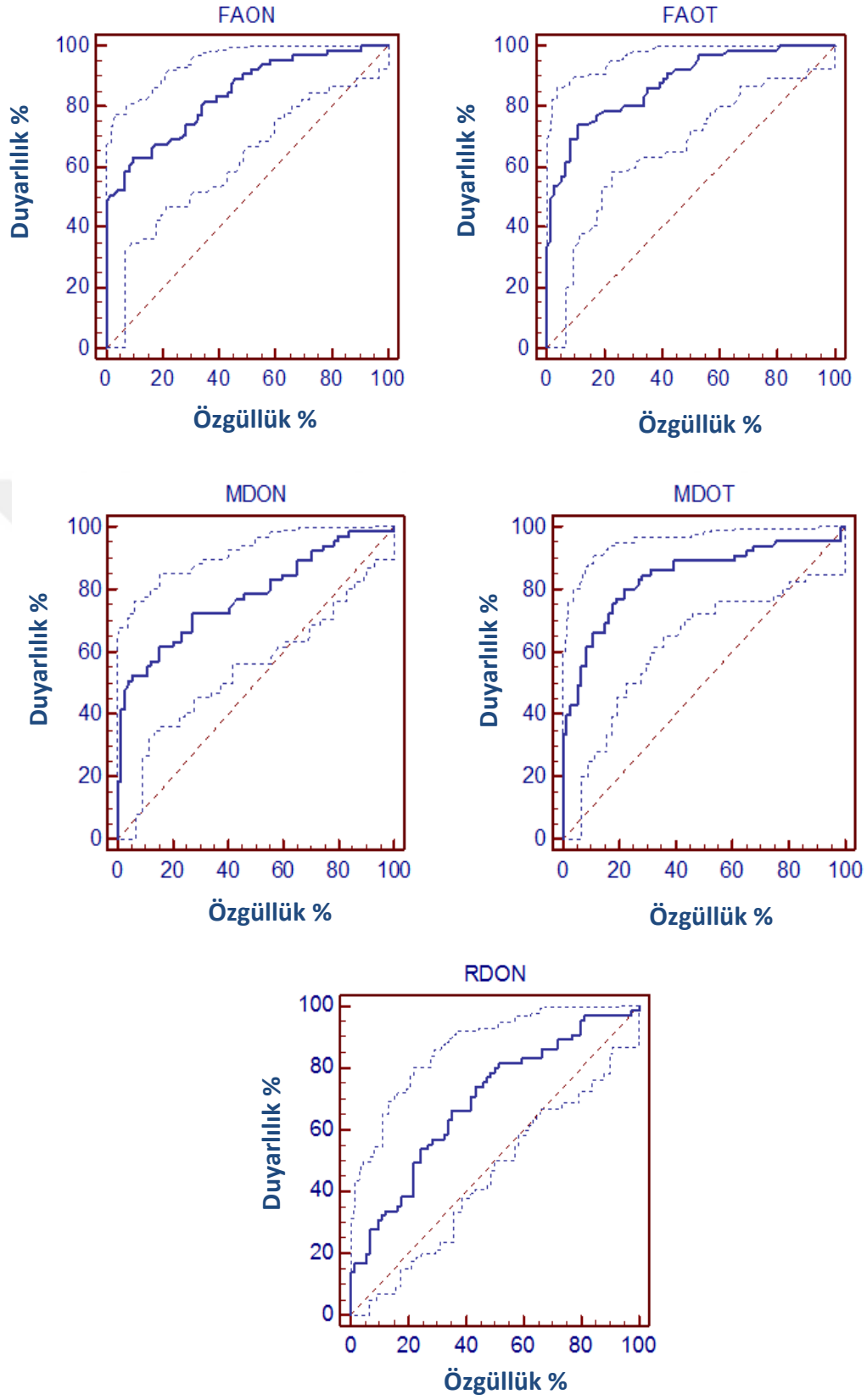
Parametre	Karşılaştırılan gruplar		p
FA_{ON}	Kontrol	Tüm evreler	< 0,0001
	Evre 1	Evre 2, Evre 4, Evre 5	< 0,0001
		Evre 3	0,021
		Evre 5	0,009
FA_{OT}	Kontrol	Tüm evreler	<0,0001
	Evre 3	Evre 1	0,038
		Evre 2	0,021
MD_{ON}	Kontrol	Evre 2, Evre 4	< 0,0001
		Evre 5	0,005
	Evre 1	Evre 2	< 0,0001
		Evre 4	0,011
MD_{OT}	Kontrol	Evre 1, Evre 4, Evre 5	< 0,0001
		Evre 2	0,005
		Evre 3	0,001
RD_{ON}	Kontrol	Evre 2	0,008
		Evre 3	0,036
		Evre 4	0,001
		Evre 5	0,019
	Evre 1	Evre 4	0,015

7.2.5. DTG parametrelerinin klinik değerlerle korelasyonu

Hodapp-Anderson-Parrish sınıflamasında önemli yere sahip olan RNFL kalınlığı ve Cup/Disc (C/D) ölçümleri her glokomlu göz için ayrı ayrı yapılmış olup ölçümünü yaptığımız DTG parametreleriyle korelasyonuna bakılmıştır. RNFL kalınlığı ile ON ($p<0,0001$, $r=0,555$) ve OT ($p=0,001$, $r=0,416$) FA değerleri arasında kuvvetli pozitif, OT MD ($p=0,001$, $r=0,405$) değeri arasında ise kuvvetli negatif korelasyon bulunmuştur. ON MD değeri ise anlamlı olarak değerlendirmeye aldığımız p değerinin hemen üzerinde çıkmıştır ($p=0,05$). C/D de ise hiçbir parametreyle anlamlı korelasyon izlenmedi.

7.2.6. DTG parametrelerinin ayırıcı tanındaki etkinliği

Optik sinir FA, MD ve RD ile optik trakt FA ve MD parametrelerinin hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermesi nedeniyle bu parametreler için ROC analizi ile eşik değerler saptanmıştır. Analiz sonucu optik sinir FA değerine ait eşik değer $\leq 0,493$ bulunmuş olup duyarlılığı %63,08, özgüllüğü %90,54, PPV %85,4 ve NPV %73,6 olarak hesaplanmıştır (AUC: 0,839, %95 güven aralığı (%95 CI): 0,767-0,896, $p=0,0001$). Optik trakt FA değerine ait eşik değer ise $\leq 0,496$ bulunmuş olup duyarlılığı %73,85, özgüllüğü %89,19, PPV %85,7 ve NPV %79,5 olarak hesaplanmıştır (AUC: 0,877, %95 CI: 0,810-0,926, $p=0,0001$). Optik sinir MD değerine ait eşik değer $>1,288 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bulunmuş olup duyarlılığı %52,31, özgüllüğü %94,59, PPV %89,5 ve NPV %59,3 olarak hesaplanmıştır (AUC: 0,778, %95 CI: 0,700-0,844, $p=0,0001$).). Optik trakt MD değerine ait eşik değer $>1,203 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bulunmuş olup duyarlılığı %80, özgüllüğü %78,38, PPV %76,5 ve NPV %81,7 olarak hesaplanmıştır (AUC: 0,84, %95 CI: 0,768-0,897, $p=0,0001$). Optik sinir RD değerine ait eşik değer $>0,714 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bulunmuş olup duyarlılığı %66,15, özgüllüğü %64,86, PPV %62,3 ve NPV %68,6 olarak hesaplanmıştır (AUC: 0,691, %95 CI: 0,607-0,766, $p=0,0001$). Parametrelerin ROC analizleri şekil 23'de görülmekte olup eşik değerlere ait duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV, AUC, %95 CI ve p değerleri tablo 10'da özetlenmiştir. Parametrelerin duyarlılığı değerlendirildiğinde en yüksek duyarlılığın OT FA (%73,85) ve MD (%80,00) değerlerinde olduğu görülmüştür. ON RD'de ise düşük duyarlılık, özgüllük ve ön görme değeri elde edilmiştir. (AUC:0,691)



Şekil 23. ON 'ye ait FA, MD ve RD ile OT 'ye ait FA ve MD ROC eğrileri

Tablo 10. Anlamlı fark gösteren DTG parametrelerinin tanı değeri

	Eşik değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	%95 CI	p
FA_{ON}	≤0,493	63,08	90,54	85,4	73,6	0,839	0,767-0,896	0,0001
FA_{OT}	≤0,496	73,85	89,19	85,7	79,5	0,877	0,810-0,926	0,0001
MD_{ON} (x10 ⁻³ mm ² /sn)	>1,288	52,31	94,59	89,5	69,3	0,778	0,700-0,844	0,0001
MD_{OT} (x10 ⁻³ mm ² /sn)	>1,203	80	78,38	76,5	81,7	0,84	0,768-0,897	0,0001
RD_{ON} (x10 ⁻³ mm ² /sn)	>0,714	66,15	64,86	62,3	68,6	0,691	0,607-0,766	0,0001

8. TARTIŞMA

DTG, moleküler difüzyonu ölçerek beyaz maddenin mikroyapı bütünlüğünün gösterilmesini ve aksonal hasarın yüksek duyarlılıkta saptanmasını temin etmektedir (8,9). DTG beyaz maddenin dejenerasyonunun tespitinde kullanılmaktadır ve difüzyon değerlerindeki değişiklikler primer ve sekonder dejenerasyonun ayırıcı tanısında oldukça faydalı bulunmaktadır (pierpaoli). Yüksek manyetik alana sahip DTG den yapılan ilgi alanı (ROI) analizlerinde glokom evresi ve DTG parametreleri arasında korelasyon bulunmaktadır (11).

DTG, beyaz madde yapısının in vivo ortamda gösterilmesine izin vererek nöro-görüntüleme alanında yeni bir boyut açmıştır (12,13) ve böylece beyaz madde yolaklarının haritasını oluşturmaya izin vermiştir (14). DTG su moleküllerinin akson boyunca difüzyonunu temel alan yöntem olup aksonal mimarinin non-invazif görüntülenmesini sağlamaktadır. Renkli anatomik haritalarda difüzyonun yönü farklı renklerle gösterilmektedir ve bu bize özel yolakların 2 veya 3 boyutlu olarak yeniden yapılandırılmasına izin vermektedir (15).

Glokom görme alanı defektlerine yol açan retinal gangliyon hücrelerinin ilerleyici ölümü ile karakterize bir hastalıktır (83). Glokomun, son zamanlarda kısmen oküler faktörlerin etkilediği sinir sistemi tabanlı bir dejeneratif hastalık olduğu kabul edilmektedir (3). Yücel ve ark. (84) deneysel olarak oluşturdukları glokom sonucunda maymunların LGC'lerinde atrofi olduğunu bulmuşlardır. Qing ve ark.'nın (85) yaptığı fonksiyonel MRG çalışması sonucunda glokoma bağlı nöropatinin primer vizüel kortekste kortikal aktivite azalmasına yol açtığını öne sürmektedirler.

Glokomun retina dışı komponentinin keşfi, merkezi sinir sisteminde glokomatöz hasarın yayılımının görüntülenmesinde ve nöroprotektif ajanların tedaviye cevabında kullanmak amacıyla nöro-görüntüleme yöntemlerine artmış

ihtiyacı körüklemiştir. DTG bu amaçla kullanılmaktadır. Beyaz maddede suyun difüzyonu hakkında, voksel bazında yönün de tayin edildiği kantitatif bilgi (FA) ve yöneliminden bağımsız olarak büyüklüğü (MD) DTG' den elde edilebilir (86).

Diffüzyon tensör görüntüleme tekniğinin temeli su moleküllerinin in-vivo difüzyon hızının ve yönünün ölçülerek dokunun yapısının saptanmasına dayanır. DTG insan beynindeki beyaz cevher yolaklarının haritalanmasının tek invivo yoludur. Beyaz cevherin yapılanmasının DTG bilgisi ile hesaplanışının genel adı ise traktografidir (60).

Beyaz cevherde serbest su moleküllerinin üç boyutlu bir alanın tüm yönlerine doğru olan difüzyonu aynı değildir. DTG temelindeki varsayım değişik dokularda yer alan farklı hızlara sahip serbest su protonlarının brownian hareketlerinin beyin dokusunda myelinden zengin aksonlara dik yönde, paralel olandan daha fazla kısıtlanmasındır (60).

Tensör bir elipsin özelliklerini 3 boyutlu ortamda tanımlayan matematiksel bir işlemdir. Temelde istenilen yöndeki bir difüzyonu veya ortamdaki maksimum difüzyonun yönünü tanımlayan ve birden fazla yöndeki difüzyon ölçümlerinden elde edilen sayısal bir matrikstir. Difüzyon anizotropisi bir 3x3 ikinci-derece tensör ile tanımlanır.

Difüzyon tensörünün hesaplanabilmesi için en az 6 farklı yönde difüzyon ağırlıklı görüntünün ve buna ek olarak bir tane de difüzyon manyetik alan değişimi uygulanmamış ($b=0$) referans görüntüsünün alınması gerekir. Pratikte 6'dan daha fazla yönde difüzyon ağırlıklı görüntü elde edilir ve sinyaller üzerinden matematiksel işlemlerle tensör hesaplanır (65,66).

Bizim çalışmamızda görüntüler 3 Tesla MRG cihazı (Philips Achievea İntera, Release 2,6,3,8 2013-09-23, Eindhoven, Netherlands) ile 16 kanallı kafa sargısı kullanılarak elde edildi. DTG aksiyal planda SSh-TSE-EPI sekansı ile 16 yönde, iki farklı b değerinde ($b=0$ ve $b=1000 \text{ sn/mm}^2$) difüzyon duyarlı gradyentler uygulanarak elde edildi. Literatürdeki çalışmalara baktığımızda Murai (23) ile Zhang (24) ve ark.'nın 1,5T, diğer araştırmacıların (19,20,21,22,25,26,87,88,89,90) ise 3T MR cihazı kullandıkları görülmektedir. Bizim çalışmamızla benzer şekilde Murai

(24), Zhang (23) ve Wang (87)'in b değeri olarak 0-1000, Chang (21)'in 0-600, diğer araştırmacıların (19,20,22,25,26,88,89,90) ise 0-800 kullandıkları tespit edilmiştir.

Omodaka ve ark. (20) 19 PAAG'li hastanın 33 gözünü değerlendirmeye almış olup RNFL kalınlığı ile optik sinir FA ve MD parametrelerini glokom hastaları ve kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. RNFL 'nin FA ile korelasyon gösterdiğini ancak MD ile göstermediğini tespit etmişlerdir. Nucci ve ark. (88) 24 hastanın dâhil edildiği çalışmada RNFL kalınlığı ve C/D ile optik sinirde FA ve MD parametrelerini karşılaştırmışlardır. MD'nin hem RNFL kalınlığı hem de C/D'yle, FA'nın ise yalnızca RNFL kalınlığı ile korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Wang ve ark. (87) optik sinirde FA ve MD'nin yanında AD ve RD değerlerini de karşılaştırmaya dâhil etmiş olup hem RNFL kalınlığı hem de HAP evrelemesiyle karşılaştırmışlardır. RNFL kalınlığı ile tüm parametrelerin, evre ile de FA ve RD parametrelerinin korelasyon gösterdiğini, evre ile MD ve AD arasında ise korelasyon olmadığını tespit etmişlerdir. Chen ve ark. (19) ise optik trakt ve radyasyondan elde ettikleri FA ve MD parametrelerini RNFL kalınlığı, C/D ve evre ile korelasyonunu değerlendirmişlerdir. Optik trakt FA ve MD ve optik radyasyon FA değerleri ile RNFL kalınlığı, C/D ve evre arasında korelasyon olduğunu, optik radyasyon MD ile RNFL kalınlığı, C/D ve evre arasında ise korelasyon olmadığını tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda DTG parametreleri ile yaş arasında hem kontrol hem de hasta grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bu sonuçlar diğer çalışmalarla tutarlılık göstermekteydi (21,24,26,87). RNFL kalınlığı ile optik sinir (0,0001) ve optik trakt (0,001) FA değerleri arasında kuvvetli pozitif, optik trakt MD (0,001) değeri arasında ise kuvvetli negatif korelasyon bulunmuştur. Optik sinir MD değeri ise anlamlı olarak değerlendirmeye aldığımız p değerinin hemen üzerinde çıkmıştır (p=0,05). C/D de ise hiçbir parametreyle korelasyon izlenmemiştir (p>0,05). C/D ile DTG parametreleri arasında korelasyon olması beklenmekteydi. Bu sonucun ortaya çıkmasında en önemli faktörün çeşitli evrelerdeki hastaların glokoma bağlı tam optik atrofide olması nedeniyle C/D 'da herhangi bir sayısal verinin yazılamaması olarak değerlendirdik. Böylece özellikle ileri evre hastaların C/D'ları istatistiksel analizimize katılamamıştır.

Chang ve ark. (21) 27 kişiden oluşan hasta ve 12 kişiden oluşan kontrol grubunun bulunduğu çalışmalarında optik sinirde FA, MD, AD ve RD parametrelerini iki grup arasında karşılaştırmışlardır. Glokoma sahip grupta FA'nın kontrol grubuna göre düştüğünü, MD, AD ve RD'nin ise arttığını tespit etmişlerdir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu rapor etmişlerdir.

Engelhorn ve ark.'nın (22,90) bu konudaki iki çalışmasında; optik sinir, kiyazma, LGC ve optik radyasyonda FA değerlerini kontrol ve hasta grubu arasında, daha sonraki çalışmada ise optik sinir ve optik radyasyondan elde ettikleri FA ve RD değerlerini yine iki grup arasında karşılaştırmışlardır. İlk çalışma sonucunda optik sinir ve radyasyondan elde edilen FA değerlerinin kontrol grubuna göre azaldığını ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğunu tespit etmişlerdir. Kiyazma ve LGC'den yapılan ölçümlerde ise farklılık saptamamışlardır. İkinci çalışmalarında ise hem optik sinir hem de radyasyonlarda FA değerlerinin düştüğünü, RD değerlerinin arttığını ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğunu tespit etmişlerdir.

Bolacchi ve ark. (91) hasta grubunda optik sinirin optik sinir başına ve orbital apekse yakın segmentlerinden FA ve MD ölçümleri yapmışlardır. Kontrol grubuna göre her iki düzeyde FA'da azalma, MD'de ise artma tespit etmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu bildirmişlerdir. Her iki segment arasında ise hem FA'da hem de MD'de farklılık izlememişlerdir.

Zhang ve ark. (23) ise Chang (21) ile benzer şekilde optik sinirde FA, MD, RD ve AD parametrelerini kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Zhang ve ark. (23) 24 hasta ve 15 hastalığı olmayan gönüllü ve Chang ve ark. (21) ise 27 hasta ve 12 hastalığı olmayan gönüllü üzerinden çalışmalarını tamamlamışlardır. Chang ve ark.'nın (21) çalışması ile tutarlılık gösteren sonuçlara ulaşmışlardır. Hasta grubunda FA değerlerinde kontrol grubuna göre azalma, diğer parametrelerde ise artma tespit etmişlerdir.

Chang (21), Engelhorn (22,90), Zhang (23) ve Bolacchi (91) ile ark.'nın çalışmalarında olduğu gibi bizim çalışmamızda da optik sinirde FA ($0,46\pm 0,10$; $0,58\pm 0,07$) değerlerinde kontrol grubuna göre azalma, MD ($1,31\pm 0,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$;

1,08±0,15 x10⁻³ mm²/sn) ve RD (0,87±0,35 x10⁻³ mm²/sn; 0,66±0,25 x10⁻³ mm²/sn) değerlerinde ise artma tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (hepsinde p<0,0001). AD'de ise artma (1,94±0,46 x10⁻³ mm²/sn; 1,87±0,41 x10⁻³ mm²/sn) izlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış (p=0,356) olup Chang ve ark. (21) ile Zang ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmalarla uyum göstermemiştir. Bu bulgumuzda diğer çalışmalarla uyum olmamasının en önemli nedenlerinin bizim ve diğer çalışmalardaki hastaların glokom evreleri ve hasta sayılarındaki farklılık olduğu düşünüldü. Ayrıca Hui ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada AD'de fare modellerinde glokomlu göz ile kontrol göz arasında fark olmadığını tespit etmişler, bunun sebebi olarak da dejenerasyon olmayan aksonların çoğunlukla difüzyonu engelleyecek düzeyde hasara uğramaması ve optik sinir boyunca su difüzyonuna izin vermesi olarak yorumlamıştır.

Michelson ve ark.'nın (92) yaptığı çalışmada optik radyasyonlarda FA değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Engelhorn ve ark. bir çalışmada optik radyasyonda FA değerlerinde kontrol grubuna göre azalma saptamışlardır. İkinci bir çalışmada ise optik radyasyonda FA'da azalma, RD'de ise artma tespit etmişler ve bu bulgularda anlamlı farklılık saptamışlardır.

Chen ve ark. (19) 25 hasta ve 24 glokomu olmayan kişinin dâhil olduğu çalışmada optik radyasyonda FA ve MD değerlerini hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamışlardır. Murai (24) ve ark. ise 29 hasta ve 19 kontrolün bulunduğu çalışmalarında ise optik radyasyonda sadece FA değerine bakmışlar ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamışlardır.

Dai ve ark. (25) ise optik radyasyonda ve kiyazmada FA, RD, MD ve AD parametrelerini 25'er kişinin dâhil olduğu hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırmışlar ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren FA'da kontrol grubuna göre azalma ve RD'de artma tespit etmişlerdir. AD ve MD'de ise anlamlı farklılık bulmamışlardır.

Bizim çalışmamızda optik radyasyondan sadece FA ve MD değerlendirilebilmiş olup yazılımın sınırlaması nedeniyle eigen değerleri ve eigen

değerlerine bağlı olarak hesaplanan AD ve RD ölçülemedi. Yine optik radyasyon ve diğer yollara ait liflerin anatomik olarak ayırt edilmesindeki zorluk ve Meyer halkası nedeniyle hasta (n=40) ve kontrol (n=58) grubuna dâhil edilen tüm gözlerde ölçüm yapılamamıştır. Optik radyasyondan yapılan ölçümlerde FA'da neredeyse hiçbir fark bulunamamış olup MD'de kontrole göre artma mevcuttur. Fakat her iki parametrede de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. Literatürde de görüldüğü gibi çalışmalar arasında uyumluluk bulunmamaktadır. Bu durumu öncelikle görme yollarının karmaşık yapısına bağladık. Kiyazmada çaprazlaşan lifler LGC'de ulaştıktan sonra karşı gözün nazal yarımından gelen aksonlar 1, 4 ve 6 numaralı laminalarında, aynı taraftaki gözün temporal yarımından gelen aksonlar ise 2, 3 ve 5 numaralı laminalarında bulunan hücrelerle sinaps yapar. Radyasyonda lifler farklı projeksiyon gösterir ve bu durumda optik radyasyonun liflerini diğer yollardan ayırmayı zorlaştırır. Hastaların glokomlu gözlerinin farklı evrelerde olması ve bu farklı evrelerdeki liflerin karışarak seyretmesi sonucu farklı çalışmalarda optik radyasyonda farklı sonuçlara ulaşılmasına yol açtığını düşündük. Çalışmalarda DTG parametrelerini değerlendirmek için kullanılan yazılımların farklı olması da bu durumu etkileyen başka bir faktör olarak yorumlandı.

Optik traktta literatürde sadece Chen ve ark.'nın (19) yaptığı çalışma mevcut olup FA değerinde azalma, MD değerinde ise artma tespit etmişler olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise optik traktta FA ($0,44 \pm 0,08$; $0,55 \pm 0,05$) parametresi kontrol grubuna göre azalmış, MD ($1,45 \pm 0,34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$; $1,11 \pm 0,14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ve RD'de ($0,83 \pm 0,34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$; $0,66 \pm 0,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ise artış bulunmuştur. İstatistiksel olarak bu değerlerde anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ ve $p = 0,005$). AD'de ($2,15 \pm 0,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$; $2,00 \pm 0,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) optik sinirde olduğu gibi kontrol grubuna göre artma izlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p = 0,076$). Hem optik sinirde, hem optik traktta hem de optik radyasyonda daha fazla hastanın katıldığı çalışmalara ihtiyaç bulunduğu ortak görüşüne varıldı.

Garaci ve ark. (89) 16 hasta ve 10 kontrolün katıldığı çalışmada bilateral optik sinir ve optik radyasyonda FA ve MD parametrelerini hastaların evreleri ve

kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Evrelemede bizim de kullandığımız HAP evreleme sistemini kullanmışlardır. Optik sinir MD değerlerinde hasta ve kontrol grubu, evre 1 ve evre 2 ile evre 3 ve evre 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamışlardır. Optik sinirde FA değerlerinde ise hasta ve kontrol grubu, evre 0 ve evre 1, evre 1 ve evre 2 ile evre 4 ve evre 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamız da ise evre I ($0,52\pm 0,07$), evre II ($0,42\pm 0,07$), evre III ($0,39\pm 0,01$), evre IV ($0,37\pm 0,08$) ve evre V ($0,29\pm 0,01$)' in FA değerleri optik sinirde kontrol grubuna göre azalmış izlenmekte olup istatistiksel olarak tüm evreler ile kontrol grubu arasında ileri derecede anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,0001$). Evre I ile evre III ($p=0,021$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmekte olup yine evre I ile diğer evreler arasında ileri derecede anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,0001$). Evre II ve evre V arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmektedir ($p=0,009$). Diğer evrelerin birbirleriyle karşılaştırılmalarında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Optik trakttan alınan değerlere göre evre I ($0,45\pm 0,07$), evre II ($0,47\pm 0,06$), evre III ($0,35\pm 0,07$), evre IV ($0,41\pm 0,07$) ve evre V ($0,37\pm 0,05$)' in FA değerleri kontrol grubuna göre artmış izlenmekte olup istatistiksel olarak tüm evreler ile kontrol grubu arasında ileri derecede anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,0001$). Evre III ile evre I ($p=0,038$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmekte olup yine evre III ile evre II arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,021$).

Optik sinirde MD değerlerinde kontrol grubu ile evre II ($1,52\pm 0,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$), evre IV ($1,42\pm 0,22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ve evre V ($1,43\pm 0,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (sırasıyla $p<0,0001$, $p<0,0001$ ve $p=0,005$). Evre I ile Evre II ($p<0,0001$) ve Evre I ile evre IV ($p=0,011$) arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Diğer kombinasyonlarda ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Optik trakta ise kontrol grubu ile tüm evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 13). Evrelerin birbirleriyle karşılaştırılmasında ise MD'de anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Garaci ve ark.'dan (89) farklı olarak kendi çalışmamızda optik sinir ve trakta RD ve AD parametrelerini de değerlendirdik. Optik sinirde ve optik trakta ölçülen AD değerlerinde evrelerin birbirleriyle ve kontrol grubuyla yapılan çoklu karşılaştırmalarında tüm kombinasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. RD parametresinde ise optik sinirde kontrol grubu ile evre II (p=0,008), evre III (p=0,036), evre IV (p=0,001) ve evre V (p=0,019) ile evre I ve evre IV (p=0,015) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Diğer kombinasyonlarda ise farklılık bulunmamıştır. Optik trakta ise evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hem bizim hem de Garaci ve ark. 'nın (89) çalışmalarında bazı evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu, bazı evreler arasında ise anlamlı farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir. Evrelerde farklı sayıda hasta bulunması ve bazı evrelerde çok az hasta sayısının olması bu sonuçlara ulaşmamızda önemli bir yer teşkil ettiği düşünüldü. Hem bizim hem de literatürde yer alan çalışmaların özeti tablo 11 de özetlenmiştir.

Tablo 11. Çalışmalara ait özet parametreler

	Ölçüm yapılan bölge	DTG parametreleri	Karşılaştırılan parametreler	MR cihazı	b değerleri	Anlamlı fark bulunan parametreler
Özkul	ON, OT ve OR	FA, MD, AD ve RD	Kontrol, evre, RNFL ve C/D	3T	0-1000	Tablo 9 ve 10'a bakınız
Chang	ON	FA, MD, AD ve RD	Kontrol	3T	0-600	Tüm parametreler
Murai	OR	FA	Kontrol	1,5T	0-1000	Tüm parametreler
Wang	ON	FA, MD, AD ve RD	RNFL ve evre	3T	0-1000	RNFL ile tüm değerler, evre ile FA _{ON} ve RD _{ON}
Dai	Kiyazma ve OR	FA, MD, AD ve RD	Kontrol	3T	0-800	FA _{Kiyazma} , FA _{OR} , RD _{OR}
Chen	OT ve OR	FA ve MD	RNFL, C/D ve evre	3T	0-800	FA _{OT} , FA _{MD} , FA _{OR} ile RNFL, C/D ve evre
Engelhorn	ON ve OR	FA ve RD	Kontrol	3T		Tüm parametreler
Engelhorn	ON, OR, Kiyazma ve LGN	FA	Kontrol	3T		FA _{ON} , FA _{OR}
Zhang	ON	FA, MD, AD ve RD	Kontrol	1,5T	0-600 0-1000	Tüm parametreler
Omadaka	ON	FA ve MD	RNFL	3T		FA _{ON} ile RNFL
Garaci	ON ve OR	FA ve MD	Kontrol ve evre	3T	0-800	FA _{ON} , FA _{OR} , MD _{ON} , MD _{OR} ile evre ve kontrol
Nucci	ON	FA ve MD	RNFL ve C/D	3T	0-800	FA _{ON} ile RNFL hariç diğerleri

Bizim çalışmamızda ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren parametreler için ROC analizlerini yaparak eşik değerlerini belirledik. Analiz sonucu optik sinir FA değerine ait eşik değer $\leq 0,493$ bulunmuş olup duyarlılığı %63,08, özgüllüğü %90,54, PPV %85,4 ve NPV %73,6 olarak hesaplandı (AUC: 0,839, %95 güven aralığı (%95 CI): 0,767-0,896, $p=0,0001$). Glokom hastalığı bulunan 54 göz içerisinde belirlediğimiz eşik değer üzerinde yer alan 23 göz bulundu. Eşik değer üzerinde yer alan tüm gözlerin evre I glokoma sahip olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise 74 göz içerisinde eşik değer altında yer alan sadece 7 vaka olduğu tespit edildi.

Optik sinir MD değerine ait eşik değer $>1,288 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bulunmuş olup duyarlılığı %52,31, özgüllüğü %94,59, PPV %89,5 ve NPV %59,3 olarak hesaplanmıştır (AUC: 0,778, %95 CI: 0,700-0,844, $p=0,0001$). Glokom hastalığı bulunan 54 göz içerisinde belirlediğimiz eşik değer altında yer alan 20 göz bulundu. Eşik değer altında yer alan hastaların 2 tanesi evre IV, 3 tanesi evre II, 1 tanesi evre III geri kalanı ise evre I glokoma sahiptir. Kontrol grubunda ise 74 göz içerisinde eşik değer üzerinde yer alan 4 vaka olduğu tespit edildi.

Optik sinir RD değerine ait eşik değer $>0,714 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bulunmuş olup duyarlılığı %66,15, özgüllüğü %64,86, PPV %62,3 ve NPV %68,6 olarak hesaplanmıştır (AUC: 0,691, %95 CI: 0,607-0,766, $p=0,0001$). Glokom hastalığı bulunan 54 göz içerisinde belirlediğimiz eşik değer altında yer alan 21 göz bulundu. Eşik değer altında yer alan hastaların 2 tanesi evre IV, 4 tanesi evre II geri kalanı ise evre I glokoma sahiptir. Kontrol grubunda ise 74 göz içerisinde eşik değer üzerinde yer alan 26 vaka olduğu tespit edildi.

Optik trakt FA değerine ait eşik değer ise $\leq 0,496$ bulunmuş olup duyarlılığı %73,85, özgüllüğü %89,19, PPV %85,7 ve NPV %79,5 olarak hesaplanmıştır (AUC: 0,877, %95 CI: 0,810-0,926, $p=0,0001$). Glokom hastalığı bulunan 54 göz içerisinde belirlediğimiz eşik değer üzerinde yer alan 17 göz bulundu. Eşik değer üzerinde yer alan hastaların 4 tanesi evre II, 1 tanesi evre IV geri kalanı ise evre I glokoma sahiptir. Kontrol grubunda ise 74 göz içerisinde eşik değer altında yer alan 8 vaka olduğu tespit edildi.

Optik trakt MD değerine ait eşik değer $>1,203 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bulunmuş olup duyarlılığı %80, özgüllüğü %78,38, PPV %76,5 ve NPV %81,7 olarak hesaplanmıştır (AUC: 0,84, %95 CI: 0,768-0,897, $p=0,0001$). Glokom hastalığı bulunan 54 göz içerisinde belirlediğimiz eşik değer altında yer alan 13 göz bulundu. Eşik değer altında yer alan hastaların 3 tanesi evre II geri kalanı ise evre I glokoma sahiptir. Kontrol grubunda ise 74 göz içerisinde eşik değer üzerinde yer alan 16 vaka olduğu tespit edildi.

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 traktta tespit ettiğimiz eşik değerlerin ise optik sinirde tespit ettiklerimizden daha değerli oldukları görüldü. Yine MD 'nin FA 'ya göre daha ayırt edici olduğu izlendi. Glokoma bağlı dejenerasyon nedeniyle aksonlarda difüzyonun bozulduğu ve bunun da ileri evre hastalarda daha fazla belirginleştiği görüldü. Tüm yollarda glokomu ve hastanın sahip olduğu evreyi ayırt edebilen daha güvenli eşik değerler bulabilmek için daha geniş hasta ve kontrol grubunun bulunduğu çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

9. SONUÇ VE ÖNERİLER

Glokom hastalığının gözle beraber beyin içi görme yollarını etkilediği son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Hastalığın beyin içi görme yollarına etkisi in-vivo beyaz madde yolaklarını göstermede oldukça başarılı olan DTG ile araştırılmaktadır. Glokom hastalığının beyaz cevher yolaklarında atrofiye yol açtığı ve bunun da lif içerisindeki difüzyonu bozduğu izlenmektedir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda her çalışma görme yollarının farklı bölgelerine odaklanmış olup farklı DTG parametreleri çalışılmıştır. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak Hodapp-Anderson-Parrish evrelemesine göre ortaya çıkan grupların ayrı ayrı optik sinir, optik trakt ve optik radyasyonun FA, MD, RD ve AD değerlerinin hepsi karşılaştırılmıştır. Yine diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler için eşik değerler belirlenmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre glokom hastalarında;

1. Optik sinir FA değeri kontrol grubuna göre azalmıştır ($p<0,0001$).
2. Optik trakt FA değeri kontrol grubuna göre azalmıştır ($p<0,0001$).
3. Optik sinir MD değeri kontrol grubuna göre artmıştır ($p<0,0001$).
4. Optik trakt MD değeri kontrol grubuna göre artmıştır ($p<0,0001$).
5. Optik sinir RD değeri kontrol grubuna göre artmıştır ($p<0,0001$).
6. Optik trakt RD değeri kontrol grubuna göre artmıştır ($p=0,005$).
7. Optik radyasyon FA, MD, optik sinir AD ve optik trakt AD değerlerinde kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (sırasıyla $p=0,611, 0,308, 0,356, 0,076$).
8. DTG parametreleri evrelerin kendi aralarında ve kontrol grubuyla karşılaştırılması yapılmış olup anlamlı çıkan bulgular tablo 9'da özetlenmektedir.
9. Pearson korelasyonu uyguladığımızda RNFL kalınlığı ile ON ($p<0,0001, r=0,555$) ve OT ($p=0,001, r=0,416$) FA değerleri arasında kuvvetli pozitif,

OT MD ($p=0,001$, $r=0,405$) değeri arasında ise kuvvetli negatif korelasyon bulunmuştur. ON MD değeri ise anlamlı olarak değerlendirmeye aldığımız p değerinin hemen üzerinde çıkmıştır ($p=0,05$). C/D de ise hiçbir parametreyle anlamlı korelasyon izlenmedi.

10. Optik sinir FA değerine ait eşik değer $\leq 0,493$ bulunmuş olup duyarlılığı %63,08, özgüllüğü %90,54' dür (AUC: 0,839, $p=0,0001$).
11. Optik trakt FA değerine ait eşik değer ise $\leq 0,496$ bulunmuş olup duyarlılığı %73,85, özgüllüğü %89,19' dur (AUC: 0,877, $p=0,0001$).
12. Optik sinir MD değerine ait eşik değer $> 1,288 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bulunmuş olup duyarlılığı %52,31, özgüllüğü %94,59' dur (AUC: 0,778, $p=0,0001$).
13. Optik trakt MD değerine ait eşik değer $> 1,203 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bulunmuş olup duyarlılığı %80, özgüllüğü %78,38' dir (AUC: 0,84, $p=0,0001$).
14. Optik sinir RD değerine ait eşik değer $> 0,714 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bulunmuş olup duyarlılığı %66,15, özgüllüğü %64,86' dır (AUC: 0,691, $p=0,0001$).

Her ne kadar parametrelere ait eşik değerler göreceli olarak yüksek öngörme değerlerine sahip olsa da tek başına bu değerler üzerinden glokom tanısı veya glokoma bağlı dejenerasyon kararı verilemez, daha geniş seriler üzerinde yapılmış çalışmalara gereksinim vardır. Ancak glokom tanılı hastalarda DTG beyindeki görme yollarının nörodejenerasyonu hakkında güvenilir bilgi vermektedir.

10. ÖZET

AMAÇ: Glokomlu hastalarda optik sinir, optik trakt ve optik radyasyonda nörodejenerasyonun tespitinde DTG'nin tanı performansını değerlendirmek ve DTG parametreleri ile glokom evresi arasında uyumu belirlemek.

GEREÇ ve YÖNTEM: Primer açık açılı glokomlu 33 hastanın (17 erkek, 16 kadın, 29-81 yaşında) 65 gözü ve 37 hastalığı bulunmayan gönüllünün 74 gözü çalışmaya dâhil edilmiştir. Tüm çalışmaya katılanlar optik koherens tomografinin de dâhil olduğu tam göz muayenesinden geçirilmiş olup Hodapp-Anderson-Parrish sınıflamasına göre evrelere ayrılmışlardır. 3T cihazla elde edilen görüntülerden otomatik olarak MD ve FA haritaları oluşturularak ortalama difüzivite (MD), fraksiyonel anizotropi (FA), radyal ve aksiyel difüzivite (RD ve AD) ölçümleri yapılmıştır. İstatistik analizi student t testi ile yapıldı.

BULGULAR: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında glokomlu hastalarda FA (sırasıyla 0,45 ve 0,43) optik sinir ve traktta düşük bulunmuştur. MD (sırasıyla 1,30 ve $1,44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$.) ve RD (sırasıyla 0,86 ve $0,83 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ise optik sinir ve traktta yüksek bulunmuştur ($p < 0,0001$). DTG parametrelerinde optik radyasyonda anlamlı farklılık izlenmedi. DTG parametrelerinin glokom evrelerine göre karşılaştırılmasında optik sinir FA ile optik trakt FA ve MD değerlerinde tüm evreler ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı ($p \leq 0,005$). Ayrıca retina sinir lifi tabakası kalınlığı ile optik sinir ($p < 0,0001$, $r = 0,555$) ve optik trakt FA ($p = 0,001$, $r = 0,416$) ile optik trakt MD ($p = 0,001$, $r = 0,405$) arasında anlamlı korelasyon bulundu. Eşik değer olarak $> 1,203 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve $> 1,288 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ alındığında optik trakt ve optik sinirde MD sırasıyla %80 ve %52,31 duyarlılık, %78,38 ve %94,59 özgüllük, %76,5 ve %89,5 PPV ve %81,7 ve %59,3 NPV göstermektedir. Eşik değer olarak $\leq 0,496$ ve $\leq 0,493$ alındığında optik trakt ve optik sinirde FA sırasıyla, %73,8 ve %63,08 duyarlılık, %89,19 ve %90,54 özgüllük, %85,7 ve %85,4 PPV ve %79,5 ve %73,6 NPV göstermektedir. Eşik değer olarak $> 0,714 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ alındığında optik sinirde RD, %66,15 duyarlılık, %64,86 özgüllük, %62,3 PPV ve %68,6 NPV göstermektedir.

SONUÇ: DTG parametreleri olan MD, FA ve RD optik sinir ve optik traktta ki nörodejenerasyonu saptamada ve hastalığın şiddetini belirlemede klinik muayeneyi tamamlayıcı biyomarker olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Aksiyel difüvizite; AD, difüzyon tensör görüntüleme; DTG, fraksiyonel anizotropi; FA, glokom, ortalama difüvizite; MD, radyal difüvizite; RD.



11. ABSTRACT

PURPOSE: To evaluate the diagnostic performance of quantitative DTI in detecting neurodegeneration in the optic nerve, optic tract and optic radiation in patients with glaucoma and to determine if DTI parameters correlate with glaucoma stage.

MATERIAL and METHODS: Sixty-five eyes of 33 patients (17 men, 16 women, 29-81 years of age) with primary open angle glaucoma, and 74 eyes of 37 disease free control subjects were examined. All subjects underwent complete ophthalmologic examination including optic coherence tomography and were staged according to Hodapp-Anderson-Parrish classification. 3T DT imaging included calculation of mean diffusivity (MD), fractional anisotropy (FA), and radial and axial diffusivities (RD and AD) on the automatically created MD and FA maps. Student t test was used for statistical analysis.

RESULTS: Compared with the controls FA (0,45 and 0,43) were lower in the optic nerves and the optic tracts of the glaucoma patients, respectively. MD ($1,30$ and $1,44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$.) and RD ($0,86$ and $0,83 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) were higher in the optic nerves and the optic tracts, respectively ($p < 0,0001$). DTI parameters showed no significant difference in the optic radiation. Comparisons of the DTI parameters of individual glaucoma stages revealed a significant difference of FA in the optic nerve, and FA and MD in the optic tract 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 the optic nerve ($p < 0,0001$, $r = 0,555$) and the tract ($p = 0,001$, $r = 0,416$) and MD in the optic tract ($p = 0,001$, $r = 0,405$). With a cut-off value of $> 1,203 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ and $> 1,288 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, MD showed 80 % and 52,31 % sensitivity, 78,38 % and 94,59 % specificity, 76,5 % and 89,5 % PPV and 81,7 % and 59,3 % NPV in the optic tract and optic nerve, respectively. With a cut-off value of $\leq 0,496$ and $\leq 0,493$, FA showed 73,85 % and 63,08 % sensitivity, 89,19 % and 90,54 % specificity, 85,7 % and 85,4 % PPV and 79,5 % and 73,6 % NPV in the optic tract and optic nerve, respectively. With a cut-off value of $> 0,714 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, RD

showed 66,15 % sensitivity, 64,86 % specificity, 62,3 % PPV and 68,6 % NPV in the optic nerve.

CONCLUSION: DT imaging parameters MD, FA and RD may be used to detect neurodegeneration in the optic nerve and the optic tract and may serve as a biomarker of disease severity, complementary to clinical examination

Key Words: Axial diffusivity; AD, diffusion tensor imaging; DTI, fractional anisotropy; FA, glaucoma, mean diffusivity; MD, radial diffusivity; RD.



12. KAYNAKLAR

1. Quigley HA, Number of People with Glaucoma Worldwide, *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 389-393
2. Boland MV, Quigley HA. Risk factors and open-angle glaucoma: Classification and application. *J Glaucoma* 2007; 16: 406–18
3. Gupta N, Yücel YH. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18: 110–14
4. Gupta N, Ang LC, Noel de Tilly L, et al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 674–78
5. Yucel YH, Zhang Q, Weinreb RN, et al. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo- koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and the visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22: 465–81
6. Hui ES, Fu QL, So KF, Wu EX. Diffusion tensor MR study of optic nerve degeneration in glaucoma. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007; 2007: 4312-5.
7. Gupta N, Yücel YH. What changes can we expect in the brain of glaucoma patients? *Surv Ophthalmol* 2007; 52: 122–6
8. Sundgren PC, Dong Q, Gomez-Hassan D, et al. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology* 2004; 46: 339–50
9. Neil J, Miller J, Mukherjee P, et al. Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain: a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15: 543–52
10. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, et al. Water diffusion changes in wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage* 2001; 13: 1174–85
11. Garaci FG, Bolacchi F, Cerulli A, et al. Optic nerve and optic radiation neurodegeneration in patients with glaucoma: in vivo analysis with 3-T diffusion tensor MR imaging. *Radiology* 2009; 252:496–501

12. Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis: a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15(7–8):456–67.
13. Nucifora PG, Verma R, Lee SK, Melhem ER. Diffusion tensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity. *Radiology* 2007; 245(2):367–84.
14. Mori S, Oishi K, Jiang H, Jiang L, Li X, Akhter K, et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *Neuroimage* 2008; 40(2):570–82.
15. 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
16. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 1990; 14(2):330–46.
17. Lansberg MG, Norbash AM, Marks MP, Tong DC, Moseley ME, Albers GW. Advantages of adding diffusion-weighted magnetic resonance imaging to conventional magnetic resonance imaging for evaluating acute stroke. *Arch Neurol* 2000; 57(9):1311–6.
18. Huang J, Friedland RP, Auchus 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.

22. Engelhorn T, Michelson G, Waerntges S, Otto M, El-Rafei A, Struffert T, Doerfler A. Changes of radial diffusivity and fractional anisotropy in the optic nerve and optic radiation of glaucoma patients. *Scientific World Journal*. 2012;2012:849632.
23. 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
24. 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
25. 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.
26. 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
27. Bengisu Ü. Görme yolları. *Göz Hastalıkları*. 4. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 1998. S.161-165.
28. Waxman SG. *Correlative Neuroanatomy (24nd edition)*. Lange Medical Books/McGraw-Hill (New York), 1999: 208-221
29. Leo. *The Eye: Fundamentals and Principles of Ophthalmology*, section II, USA, AAO, 2000: 68-88.
30. Apaydın C. Anatomi. Aydın P, Akova YA, ed. *Temel Göz Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001: 18
31. Shirley HW. Neuro-ophthalmology: Visual Fields, Optic Nerve and Pupil. In: Deborah- Pavan Langston, ed. *Manual of Ocular Diagnosis and Therapy [6th edition]*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluver Buisness, 2008: 368-398

32. Fırat E. Nörooftalmoloji. Atilla H, Akova Y. ve ark, ed. *Nörooftalmoloji*. Ankara: Türk Oftalmoloji Derneği Ankara Şubesi Akademik Eğitim Programı 25. Ulusal Oftalmoloji Kursu, 2005: 1-8
33. Yıldırım E. Glokom Turaçlı E, Önel M, Yalvaç IS, ed. *Glokom*. Ankara: SFN Televizyon Tanıtım Tasarım Yayıncılık, 2003: 19-20
34. Çakmakçı Ş. Görme yolları. Aydın P, editör. *Görme Alanı El Kitabı*. İstanbul: Aksu Basım Yayın Dağıtım Ltd. Şti, 2005: 21-25
35. Snell RS. Head and neck. Taylor C, *Clinical Anatomy for Medical Students. [7th Edition]*. Williams and Wilkins Philadelphia, 2004: 809, 823-830
36. Keith LM. Clinically Oriented Anatomy. 3rd Edition. Williams&Wilkins. USA, 1992: S.702-719
37. Prasard S, Anatomy and Physiology of the Afferent Visual System. Galetta SL, ed. *Neuro-Ophthalmology (3rd series) Hand Book of Clinical Neurology*. 102: S.1-19.
38. Taner D, Görme yolları. Atasever A, Durgun B, ed. *Fonksiyonel Nöroanatomi[3. Baskı.]*. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayınları, 2002: 206-212
39. Toprak M, Görme anatomisi. Akın SM, ed. *Anatomi Ders Kitabı*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi, 1998: 608-640
40. Wandell BA. Computational Neuroimaging of Human Visual Cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 1999; 22:145-173
41. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10. Edition. W.B. Saunders Company Philadelphia. 2000: 566-600.(Çavuşoğlu H. Tıbbi Fiyoloji. Çev. Yüce yayımları & Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti.2001)
42. Lindsay DT. *Functional Human Anatomy*, Missouri, USA: Mosby-Year Book. 1996: 603-619
43. Quigley HA, Number of People with Glaucoma Worldwide, *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 389-393
44. Turaçlı ME. Açık Açılı Glokomların Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. *T. Klin. Oftalmoloji*. 2004; 13: 1-5
45. Stamper RL, Introduction and Classification of the Glaucomas. Liberman MF, Drake MV, ed. *Becker & Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. [7th Ed.]* Missouri: Mosby. 1999; 2-9

46. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR et al. Clinically Detectable Nerve Fiber Atrophy Precedes the Onset of Glaucomatos Field Loss. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109: 77-83
47. Kansky JJ, Bowling B. *Klinik Oftalmoloji 7. Baskı*, Ankara: Ayrıntı Basımevi, 2012: 340.
48. Simmons ST, Glaucoma. Cioffi GA, Gross RL, et al eds. *Basic and Clinical Science Course*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2008: 3-16
49. Coffey M, Reidy A, Wormald R, et al. Prevelance of Glaucoma in the West of Ireland. *Br J Ophthalmol.* 1993; 77: 17-21
50. Tielsch JM, Sommer A, Katz J. Racial Variations in the Prevelance of Primary Open Angle Glaucoma. *The Baltimore Eye Survey. JAMA* 1991; 266: 369-374
51. Klein B, Klein R, Sponsel W, etc. Prevelance of Glaucoma the Beaver Dam Study. *Ophthalmology.* 1992; 99: 1499-1505
52. Leske MC, Connel AMS, Andres P. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112: 821-829
53. Salibi N, Clinical MR Spectroscopy. Brown MA, ed. *First Principles*. NewYork: Wiley-Liss, , 1998.
54. Shaw D. The fundamental principles of nuclear magnetic resonance. In wehrli FW, Shaw D, Kneeland JB. *Biomedical Magnetic Resonance Imaging*. New York: VCH Publishers, 1988, 1-46
55. Warren KE. NMR spectroscopy and pediatric brain tumors. *Oncologist.* 2004; 9(3): 312-8
56. Grossman CB. Physical Principles of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging In: Grossman CB. *Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Head and Spine. [2th ed.]* Baltimore: Williams&Wilkins, 1996: 10-58
57. Westin CF, Maier SE, Mamata H, Nabavi A, Jolesz FA, Kikinis R. “Processing and visualization for diffusion tensor MRI,” *Medical Image Analysis*, 2002; 6: 93–108
58. Le Bihan D. Molecular Diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn res Q* 1991; 6: 125-138

59. Bogner W, Gruber S, Pinker K, et al. Diffusion-weighted MR for differentiation of Breast Lesions at 3.0 T: How Does Selection of Diffusion Protocols Affect Diagnosis? *Radiology* 2009 Nov; **253**(2): 341-51
60. Le Bihan D, Van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed* 2002; 15: 431-434
61. Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG. Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology* 1990; 177: 401-405
62. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, DiChiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201: 637-648
63. Crank J. *The mathematics of diffusion*. Oxford: Oxford University Press, 1975:1-10.
64. Basser P, Mattiello J, Le Bihan D. Estimation of the effective self diffusion tensor from NMR spin echo. *J Magn Reson B* 1994; 103: 247-254
65. 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
66. Kingsley PB. Introduction to diffusion tensor imaging mathematics. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, Vol. 2006; 28A (2): 123-154
67. Basser P, Pierpaoli CA. Simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med* 1998; 39: 928-934
68. Mattiello J, Basser P, Le Bihan D. Analytical expressions for the b matrix in NMR diffusion imaging and spectroscopy. *J Magn Reson A* 1994; 108: 131-141
69. Wang J, Chao T, Wai Y, Hsu Y. Novel Diffusion Anisotropy Indices: An Evaluation, *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 211–217
70. Sundgren PC, Dong Q, Gomez-Hassan D, et al. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical application. *Neuroradiology* 2004; 46: 339-350
71. Taber KH, Pierpaoli C, Rose SE, Rugg-Gunn FJ, Chalk JB, Jones DK and et al. The future for diffusion tensor imaging in neuropsychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 1-5

72. Taylor WD, Hsu E, Ranga Rama Krishnan K, MacFall JR. Diffusion tensor imaging: Background, potential, and utility in psychiatric research. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 201-207
73. Bastin ME, Armitage PA, Marshall I. A theoretical study of the effect of experimental noise on the measurement of anisotropy in diffusion imaging. *Magn Reson Imaging* 1998; 16: 773-85
74. Jones DK, Williams SC, Gasston D, et al. Isotropic resolution diffusion tensor imaging with whole brain acquisition in a clinically acceptable time. *Hum Brain Mapp* 2002; 15: 216-30
75. Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, et al. Diffusion tensor MR imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation. *AJNR J Neuroradiol* 2002; 23: 1445-56
76. Pipe JG, Farthing VG, Forbes KP. Multishot diffusion-weighted FSE using PROPELLER MRI. *Magn Reson Med* 2002; 47: 42-52
77. Jellison, BJ, et al. Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns, *AJNR* March 2004; 25: 356–369
78. Massutani Y, Aoki S, Abe O, et al. MR diffusion tensor imaging: recent advance and new techniques for diffusion tensor visualization *Eur J Radiol* 2003; 46: 53-66
79. Mori S, van Zijl PCM, Fiber tracking: principles and strategies: a technical review, *NMR in Biomedicine* 2002; 15: 468–480
80. Watts R, et al. Fiber Tracking Using Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Human Brain Development. *MRDD Research Reviews* 2003; 9: 168-177
81. Yoshikawa T, Aoki S, Masutani Y, et al. Diffusion tensor imaging of cerebral infarction: analysis of ADC and DTI scalar metrics (fractional anisotropy and eigenvalues). *Radiology* 2002; 225(Suppl): 278-9
82. Melhem R, Susumu M, Govind M and et al. *Diffusion tensor MRI of the brain and white matter tractography*. Department of Radiology and Radiological Sciences, The Johns Hopkins Medical Institutions, 600 N. Wolfe St., Baltimore, MD 2127-2182

83. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 1999; 18: 39–57
84. 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
85. 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
86. Trip SA, Wheeler-Kingshott C, Jones SJ, et al. Optic nerve diffusion tensor imaging in optic neuritis. *Neuroimage* 2006; 30(2): 498– 505
87. 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
88. 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
89. 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
90. Engelhorn T, Michelson G, Waerntges S, Hempel S, El-Rafei 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
91. Bolacchi F, Garaci FG, Martucci A, Meschini A, Fornari M, Marziali S, Mancino R, Squillaci E, Floris R, Cerulli L, Simonetti G, Nucci C. Differences between proximal versus distal intraorbital optic nerve diffusion tensor magnetic resonance imaging properties in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 28; 53(7): 4191-6

92. Michelson G, Engelhorn T, Waerntges S, Doerfler A. Diffusion tensor imaging for in vivo detection of degenerated optic radiation. *Ophthalmol.* 2011 27;2011: 648450.

