

Glokom Tanı ve Takibinde Optik Koherens Tomografi Progresyon Analizi

Optical Coherence Tomography Progression Analysis as a Tool for Diagnosis and Follow-up of Glaucoma

Ahmet AKMAN¹, Atilla BAYER²

ÖZ

Optik Koherens Tomografi (OCT) glokom tanısında olduğu kadar takibinde de görme alanı ile birlikte en önemli testtir. Özellikle erken dönem ve pre-perimetrik glokomun takibinde OCT progresyon analizini altın standart olmuştur. Yeşilde progresyon kavramı OCT progresyon analizindeki en yeni kavramlardan birisidir, bu sayede OCT progresyon analizi glokomun şimdiye kadar olmadığı kadar erken dönemde tanımlanmasını ve tedavisini mümkün kılmaktadır.

Bu derleme de OCT progresyon analizinin temelleri ile retina sinir lifi tabakası, maküla gangliyon hücre ve optik sinir başı topografisi OCT progresyon analizleri anlatılmıştır. Ayrıca Zeiss Cirrus HD-OCT ve Heidelberg Engineering Spectralis OCT cihazlarında progresyon analizi programlarının değerlendirme yöntemleri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Optik koherens tomografi, progresyon analizi.

ABSTRACT

Coherence Tomography (OCT), in addition to the visual field testing became the most important test for both diagnosis and follow up of the glaucoma. OCT progression analysis became the gold standard for the follow-up of very early and pre-perimetric glaucoma. Progression in green is the newest concept in OCT progression analysis and it became possible to detect and treat glaucomatous damage and progression in very early stages using the progression in green concept.

This review concentrates on the basics of OCT progression analysis and role of OCT progression analysis on the retinal nerve fiber layer, macular ganglion cell and optic nerve head follow up in glaucoma. In addition, evaluation of the results of the Zeiss Cirrus HD-OCT and Heidelberg Engineering Spectralis OCT progression analysis software were summarized.

Key Words: Optical Coherence Tomography, progression analysis.

Glokom optik sinirin ilerleyici bir nöropatisidir. Bu cümleden de anlaşılacağı gibi glokomun tanı, tedavi ve takibi temelde progresyon olup olmamasına dayanmaktadır. Göz doktorlarının glokom tanı ve takibinde amacı progresyon açısından hastayı değerlendirmektir.

Progresyonu, yani optik sinirde yeni kayıp oluşumunu yapısal olarak gösterebilmek için birçok yöntem ortaya atılmıştır. Optik sinir fotoğraf ve çizimleri ile başlayan subjektif yöntemleri, yıllar içinde optik siniri ve retina sinir lifi tabakasını (RNFL) objektif olarak değerlendirmeye

yönelik scanning lazer polarimetri ve confocal scanning lazer sistemleri takip etmişlerdir¹⁻³. Optik Koherens Tomografi (OCT) nin kullanıma girmesi ile OCT glokom da optik sinir başı, RNFL ve maküler gangliyon sinir tabakasının (GCL) yapısal değerlendirilmesinde altın standart olmuştur⁴. OCT'nin bu kadar önem kazanmasının temel sebebi, ölçümlerinin duyarlılık, seçicilik ve tekrarlanabilirlik açısından önceki yöntemlere göre çok daha yüksek olmasıdır⁵.

OCT bir yandan glokomun şimdiye kadar mümkün olmayan

1- Prof. Dr., Akman Göz Kliniği, Ankara, Türkiye

2- Prof. Dr., Dünya Göz Hastanesi, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 04.06.2018

Kabul Tarihi - Accepted: 16.08.2018

Glo-Kat 2019; 14: 1-16

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ahmet AKMAN

Neorama İş Merkezi Yaşam Cd. No: 13/43 Söğütözü, Yenimahalle, Ankara, Türkiye

Phone: +90 530 241 3660

E-mail: ahmetakman@hotmail.com

şekilde çok erken evrelerde tanınmasını sağlarken, bir yandan da progresyonu yüksek güvenilirlikle göstermesi sayesinde hastalığın takibinde büyük önem kazanmıştır. Yapılan çalışmalarda çoğu kez yapısal progresyonun fonksiyonel progresyondan çok önce ortaya çıktığı bilinmektedir⁶⁻⁹. Görme alanı tamamen normal iken OCT ile progresyon yüksek güvenilirlikle gösterilmektedir. Zaman içinde OCT hasarı iyice artınca görme alanı bozulmakta ve görme alanı progresyonu gösterir hale gelmektedir. Bu derleme temelde yapısal değişimi değerlendiren OCT'yi anlatmaktadır. Fonksiyonel progresyonu gösteren görme alanı progresyon analizleri bu derlemenin kapsamı dışındadır.

OCT'de progresyon kavramını anlayabilmek temel OCT değerlendirme bilgisine sahip olmayı gerektirir, bu konudaki geniş bilgi yazarlar tarafından yayınlanmış olan "Optical Coherence Tomography in Glaucoma" isimli kaynak kitapta bulunmaktadır⁴.

A. OCT Progresyon Analizinde Temel Kavramlar:

OCT progresyon analizi temelde zaman içinde elde edilmiş RNFL, GCL ve optik sinir başı topografisi değerlerinin birbirleri ile karşılaştırılmasıdır. Bu karşılaştırmanın gerçek değişimi gösterebilmesinin temel bazı şartları vardır. Bu temel şartların başında hep aynı anatomik noktanın kendisi ile karşılaştırılması vardır. Görüntü işleme tekniklerinin temellerinden olan bu işleme, görüntü çakıştırma (image registration) adı verilir¹⁰. Modern spektral domain ve swept source OCT cihazları değişik zamanlarda çekilen görüntüleri birbiri üstüne oturtup aynı noktadaki değişimi değerlendirmek konusunda çok başarılıdırlar. Bunu hem OCT çekimi sırasında önceki görüntülerle, çekim bölgesini gerçek zamanlı olarak çakıştırarak, hem de elde edilen görüntülerin istatistiksel analizlerini yaparken, anatomik nokta çakıştırması ile yaparlar.

İkinci önemli faktör de karşılaştırılan noktadaki kalınlık değerlerindeki değişiminin, cihazın test -retest denen tekrarlayan ölçümlerdeki dalgalanma değerleri ile olan istatistiksel ilişkisidir. Bu ilişkinin güvenilirliği cihazın ölçüm tekrarlanabilirlik değerlerine bağlıdır. Kısaca özetlemek gerekirse, eğer A noktasında alınan tekrarlayan ölçümlerin standart sapması hep belli bir oranın altında ise, zaman içinde bu noktadan alınan ölçümlerin değişim standart sapmanın üstüne çıktığında gerçek değişimden, altında kalan ölçümlerde ölçüm dalgalanmasından bahsedilir. Bir OCT cihazının test-retest tekrarlanabilirliği ne kadar düşükse, gerçek progresyonu o kadar erken gösterebilir^{5,11-13}. Zeiss Cirrus-HD OCT için ortalama RNFL kalınlığı için bu değerin 4.86 mm olduğu gösterilmiştir⁵. Buna göre eğer tekrarlayan OCT çekimlerinde ortalama peripapiller halka taramasında RNFL kalınlığı 4.86mm den fazla azalmışsa, bu değişim %97,5 olasılıkla gerçek progresyondur. Bu değer Heidelberg Engineering Spectralis OCT içinde 4,95 mm olarak yayınlanmıştır¹⁴. Diğer modern

OCT cihazlarında da bu değerler benzer kabul edilebilir. Kısaca özetlendiğinde modern OCT cihazları ile ortalama peripapiller RNFL değeri 5mm den fazla azaldığında bunu gerçek progresyonu olma ihtimali %97,5 dir ve bu değişim ikinci bir testle doğrulanırsa, progresyonun gerçek olma ihtimali %99 kadar çıkmaktadır¹⁵.

Progresyonunun değerlendirilmesi temelde istatistiksel yöntemlerle yapılır. Bu yöntemler aynı görme alanı progresyonu analizlerinde olduğu gibi olay (event) ve eğilim (trend) analizi yöntemleridir. Bu yöntemler RNFL, maküler GCL ve optik sinir topografisi için kullanılabilir.

Olay (Event) Analizi: Aynı noktadan alınan kalınlık ölçümlerinin zaman içindeki değişimin istatistiksel olarak karşılaştırılmasıdır. Eğer zaman içindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı ise o noktada önceki ölçümlere göre progresyonu olmuş kabul edilir. Olay analizi hastanın geçmişten bugüne olan değişimini gösterir¹⁶.

Eğilim (Trend) Analizi: Eğilim analizi, hastanın geçmişten bugüne kalınlık değerlerinden oluşturulan regresyon eğrisini kullanarak, progresyonu hızını saptar eğer regresyon çizgisinin eğimi istatistiksel olarak anlamlı değişim gösteriyorsa progresyon olduğunu varsayar ve progresyonun bu hızla devam etmesi durumunda, zaman içinde hastanın ne durumda olacağını tahmin eder. Eğilim analizi hem geçmişte progresyonu var mı yok mu değerlendirirken hem de gelecekte gidişatın nasıl olacağı konusunda fikir verir.

OCT de en önemli hata kaynakları olan artefaktlar ve anatomik varyasyonlara bağlı ortaya çıkan sapmalardır. Çekilen her OCT cihazın içindeki normatif database ile karşılaştırılarak, normal ya da anormal olarak değerlendirilmektedir. Bu da anatomik varyasyonu olan bireylerin anormal olarak sınıflanmasına sebep olmaktadır. Oysa progresyon analizi programları hastanın ilk görüntüsü ile sonraki görüntülerini karşılaştırdığında, anatomik varyasyonların yarattığı sapmalardan etkilenmemekte, artefaktların etkisi en aza inmektedir. OCT progresyon analizlerinde hasta kendisinin kontrol grubu hale gelmekte normatif database ile karşılaştırma yapılmadığından, buradan kaynaklanan hata faktörleri bertaraf olmaktadır⁴.

B. OCT Hangi Yöntemlerle Progresyonu Değerlendirir?

Glokomda hasar gören doku gangliyon hücreleri ve bu hücrelerin aksonlarıdır. Gangliyon hücrelerinin yaklaşık %50 si maküla da yer alırlar, gangliyon hücrelerinin aksonları birleşerek peri-papiller RNFL demetlerini oluştururlar ve optik siniri meydana getirirler. Glokom hastalarında OCT, hem maküladaki gangliyon hücreleri değişimi ile, hem RNFL değişimi ile, hem de optik sinir topografisindeki değişimlerle progresyonu değerlendirilebilir. Ancak bu üç noktadaki progresyonu analizinin tümü, her OCT cihazında mümkün değildir.

B.1 RNFL Progresyonu:

OCT progresyonu analizleri içinde en çok üstünde çalışılmış olan ve en uzun süreli kullanımda olanıdır. Temelde iki yöntem kullanılmaktadır.

B.1.a. Peripapiller RNFL halka taraması progresyonu analizi:

Tüm OCT cihazları RNFL tabakasını optik sinir merkezine yerleştirilmiş 3.46 mm dairesel tek bir taramadaki kalınlıkları TSNIT (temporal, superior, nasal, inferior, temporal) konfigürasyonda grafikleştirerek ölçer (Resim 1). Bu ölçümler sonucunda cihazın özelliklerine göre 250 ile 360 noktadan alınmış sayısal değerler elde edilir ve bu değerlerin genel ortalaması, kadransal ortalaması, saat kadranı ortalamaları hesaplanarak RNFL analizleri yapılır. TSNIT grafiği kullanılarak yapılan progresyonu analizin de bu noktalarındaki değişim karşılaştırılır. Tüm OCT cihazlarında mevcut olan bir yöntemdir. En yaygın kullanılan yöntem olmasına rağmen, RNFL değişimleri bu halkanın içinde ya da dışında olduğunda gözden kaçmaktadır¹⁷.

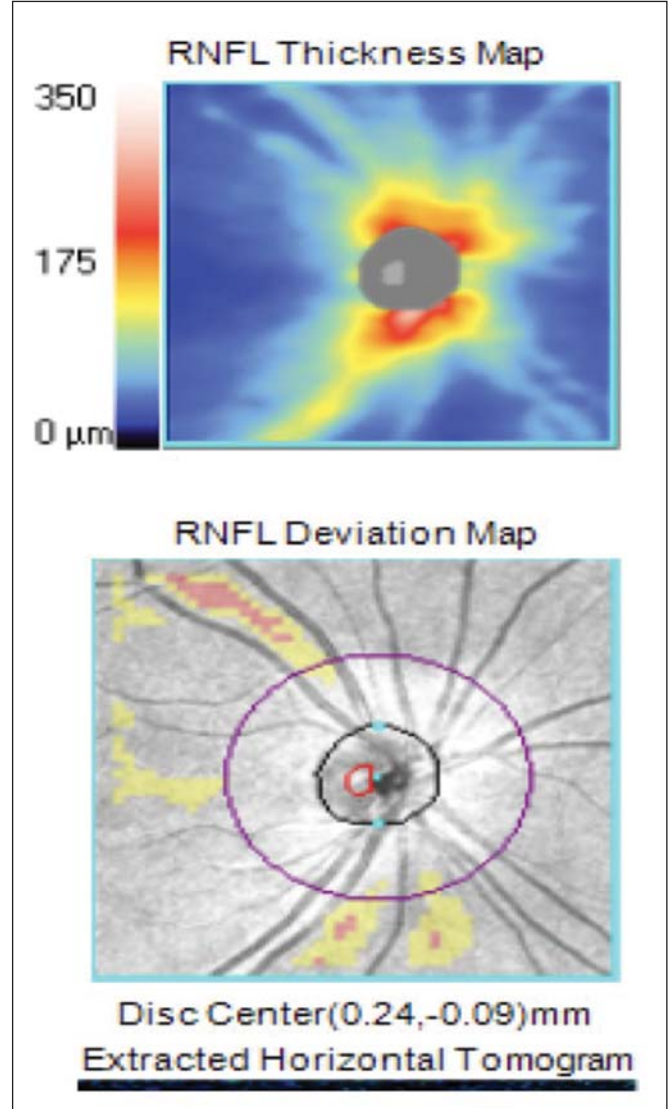
Eski jenerasyon, time domain OCT sistemlerinde yapılan çalışmalarda, cihazların tarama hızlarının düşüklüğüne bağlı artefaktlar ve görüntü çakıştırma yetersizlikleri nedeni ile progresyon takibinde yetersiz kaldıkları görülmüştür¹⁸.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan spektral domain OCT cihazlarının kullanıma girdiği son 15 yılda ise, yüksek tarama hızları, çok başarılı görüntü çakıştırma yöntemleri ve düşük test-retest değişkenlikleri nedeni ile peripapiller RNFL halka analizleri en sık kullanılan progresyon analiz yöntemleri olmuşlardır¹⁹⁻²².

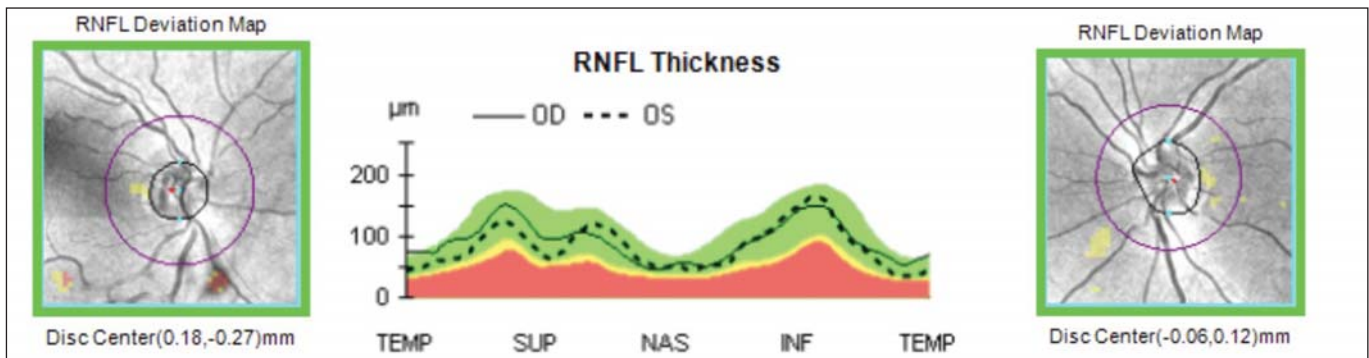
B.1.b. RNFL kalınlık haritası progresyonu:

SD-OCT sistemlerinin gelişimi ve göz takibi (eye tracking) programlarının OCT cihazlarında standart hale gelmesi ile Zeiss, Optovue ve Topcon gibi OCT üreticileri, sadece disk çevresindeki 3.46 mm halkadaki tek bir taramaya bağlı kalmadan tüm disk etrafındaki kalınlıkları ölçebilen protokoller geliştirmişlerdir. Bu sayede disk çevresindeki bir alandaki tüm RNFL kalınlığının 3 boyutlu görüntüsü elde edilmektedir. Zeiss Cirrus HD-OCT sistemi disk

çevresindeki 6X6 mmlik bir alanda 200X200 piksellik yani 40000 noktayı ayrı ayrı tarayarak optik disk çevresi 3 boyutlu RNFL kalınlık haritasını çıkarmaktadır (Resim 2). Zeiss Cirrus HD-OCTnin progresyon analiz programı



Resim 2. Zeiss Cirrus HD-OCT 6X6 mm disk çevresi 3 boyutlu tarama haritası. Üst kutu renk kodlanmış gerçek değerler (raw data), alt kutu, infrared fotoğraf üstünde normatif database karşılaştırmasında, normale göre ince RNFL alanlarının işaretlenmiş hali mevcuttur.



Resim 1. Zeiss Cirrus HD-OCT deki peripapiller hesaplama halkası ve bu halkadaki değerlerden hazırlanmış TSNIT grafiği.

olan Guided Progression Analysis (GPA) modülü bu 6x6mm'lik alandaki tüm noktaların zaman içindeki değişimi karşılaştırarak progresyon varlığını değerlendirmektedir. Leung ve ark. Yaptığı bir çalışmada 44 ay takip edilen 186 glokomlu gözde en erken progresyonun disk merkezinden 2mm uzakta inferotemporal alanda olduğu gösterilmiştir²³. Bu bölge yukarıda anlatılan 3.46mm'lik peripapiller halka taraması dışında kaldığından sadece bu tür tarama ile takipte erken dönem progresyon gözden kaçabilmektedir. Heidelberg Engineering Spectralis OCT sisteminde henüz bu tür 3 boyutlu peripapiller tarama yapılmamaktadır, ancak firma gelecekte bu protokolü cihazına ekleyeceğini belirtmektedir.

B.2 Maküler Kalınlık Progresyonu Analizi:

Maküla retinadaki gangliyon hücrelerinin %50 sine ev sahipliği yapmaktadır. Glokomda hedef doku bu hücreler ve aksonları olduğunda, progresyon analizinde maküladaki gangliyon hücre tabakası kalınlığında yararlanmak aslında RNFL analizlerine göre çok daha doğrudan bir yöntemdir. Ancak gangliyon hücre tabakasını OCT taramalarında diğer tabakalardan zor ayrılması nedeni ile çeşitli üreticiler farklı stratejiler geliştirmişlerdir. Zeiss, gangliyon hücre tabakası ile iç pleksiform tabakayı birlikte ölçerken (GC+IPL), Optovue gangliyon hücre tabakası, iç pleksiform tabaka ve RNFL'yi beraber ölçmektedir (GCC complex), Topcon iki yöntemi de kullanabilmekteyken, Heidelberg tüm maküla kalınlığını ölçüp, görme alanındaki gibi alt ve üst kadrantları birbiri ile karşılaştırmaktadır ancak progresyon analizi yapamamaktadır.

Progresyon açısından bakıldığında en etkili maküler gangliyon hücre progresyon analiz Zeiss GPA sistemindedir. Maküla GC+IPL progresyon analizinin bir avantajı da birazdan anlatılacak olan taban etkisinden RNFL den daha geç etkilenmesidir. Buna karşın glokom hastalığı yaş grubunda sıklıkla görülen maküla hastalıkları maküler gangliyon hücre progresyon analizleri için bir dezavantaj oluşturabilmektedirler.

B.3 Optik Sinir Başı Topografisi Progresyon Analizi:

OCT cihazları kullandıkları programlara göre farklı yöntemler kullansalar da, optik sinir başında topografik analiz yaparak, cup/disk oranı, rim alanı, rim volümü gibi birçok topografik parametreyi hesaplamaktadırlar. Bu parametrelerin değişimin izleyerek glokom progresyonu takip etmek mümkündür. Ancak, genellikle RNFL progresyon analizlerinin optik sinir başı progresyon analizlerine göre progresyonu biraz daha geç gösterdiği yayınlanmıştır²⁴.

C. OCT cihazlarının güncel progresyon programları:

Güncel tüm OCT cihazlarının kullandığı progresyon programları birbirinden farklı da olsa temelde aynı amaca

hizmet etmektedirler. Yazarların kullandığı ve tecrübe sahibi olduğu cihazlar olduğundan bu bölümde sadece Zeiss Cirrus HD-OCT ve Heidelberg Spectralis OCT cihazlarının progresyon programlarına ait görüntüler verilmiştir. Diğer cihazların kullanım kılavuzları okunarak buradaki kavramlarla paralellik sağlanabilir.

C.1. Zeiss Cirrus HD-OCT Guided Progresyon Analizi (GPA)

OCT cihazları içinde glokom konusunda en ayrıntılı progresyon programına sahip olan Zeiss Cirrus HD-OCT dir. Bunu yaparken Zeiss Humphrey Görme Alanında da aynı isme sahip olan GPA programının OCT versiyonu nu kullanarak yapar. GPA temelde hem olay (event) hem de eğilim (trend) analizi kullanmaktadır.

Zeiss Cirrus HD-OCT son versiyonunda hem peripapiller RNFL için GPA hem de maküler Gangliyon hücre için GPA olmak üzere iki GPA modülü bulunmaktadır.

Her iki GPA modülü de kullanıcı tarafından seçilen iki başlangıç (baseline) OCT taramasını, daha sonraki 6 OCT taraması ile ardışık olarak karşılaştırmaktadır. Hangi taramaların başlangıç taraması olarak tespit edileceği kullanıcıya bağlıdır. Temelde hastaların ilk OCT'leri başlangıç OCT olarak alınsa da ameliyat, ilaç değişikliği gibi tedavi değişimlerinden sonra başlangıç taramaları değiştirilerek artık bu yeni tedavi döneminde progresyon olup olmadığına bakılmalıdır.

Ayrıca OCT doğru ölçüm yapıldığını gösteren ve Cirrus OCT de minimum 6 olması gerek sinyal gücü parametresi, progresyon takibinde önemlidir. Düşük sinyal gücünde yapılmış taramalar progresyon takibinde kullanılmamalıdır.

C.1.a Zeiss Cirrus HD-OCT Peripapiller RNFL GPA

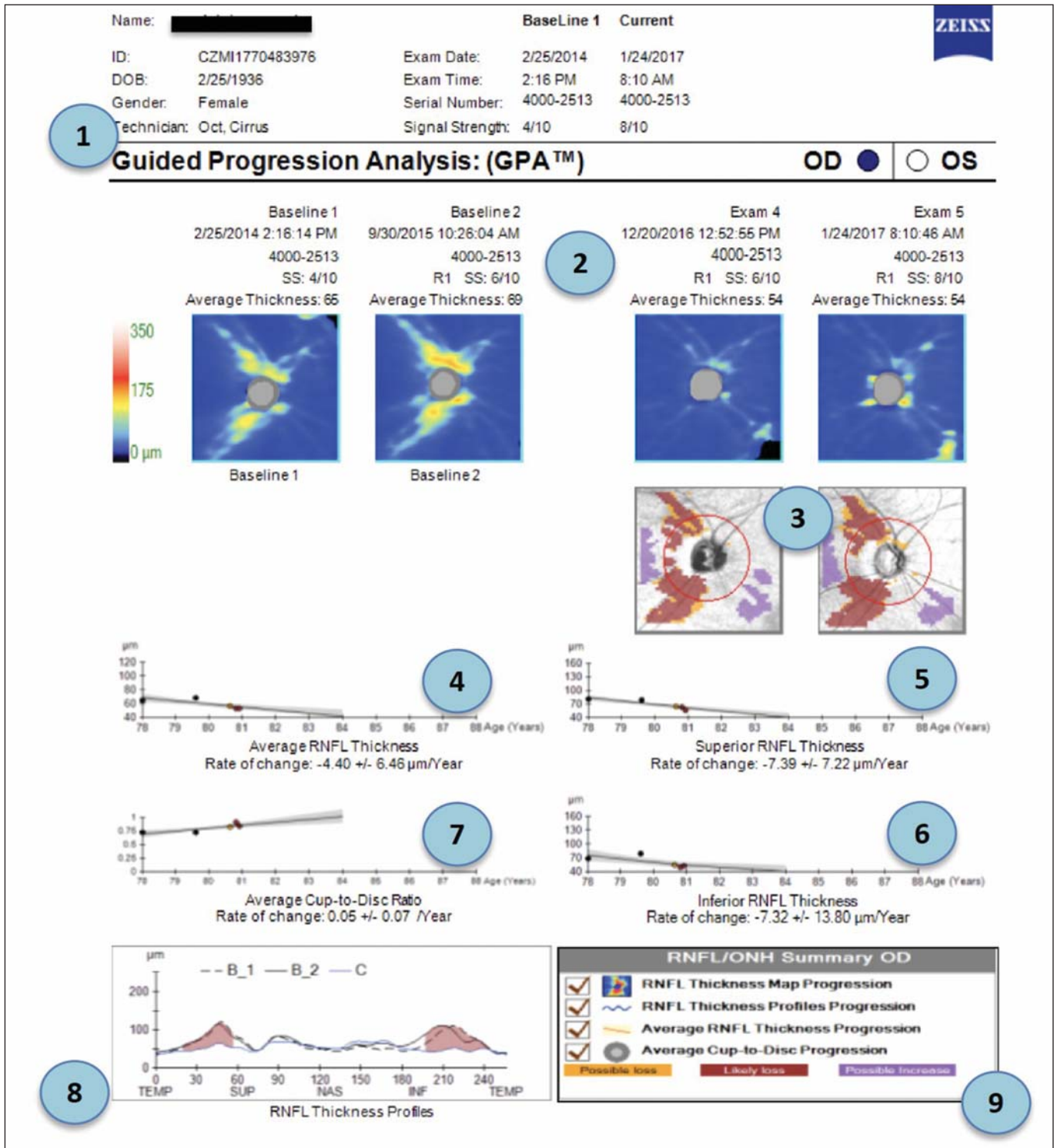
Resim 3a

Resim 3b

1. *Hasta Bilgileri:* Bir OCT raporu ele alındığında ilk yapılması gereken, hastanın bilgilerinin ve doğum tarihi kontrol edilmesi gerektiğidir. Bu hem isim benzerliklerine bağlı hataları önler, hem de istatistiksel karşılaştırmaların yaş grubuna göre doğru yapılmasını sağlar.

2. *Başlangıç ve Takip RNFL kalınlık haritaları:* İlk dört sıra test tarihini, hasta protokol numarasını, karşılaştırma yöntemini ve sinyal gücünü gösterir. Alt sırada 6x6mm lik tarama haritasındaki gerçek kalınlıkların renk kodlarına göre ilk iki başlangıç testi ve sonraki testlerdeki dağılımı mevcuttur. Buradan değişimler görsel olarak takip edilebilir.

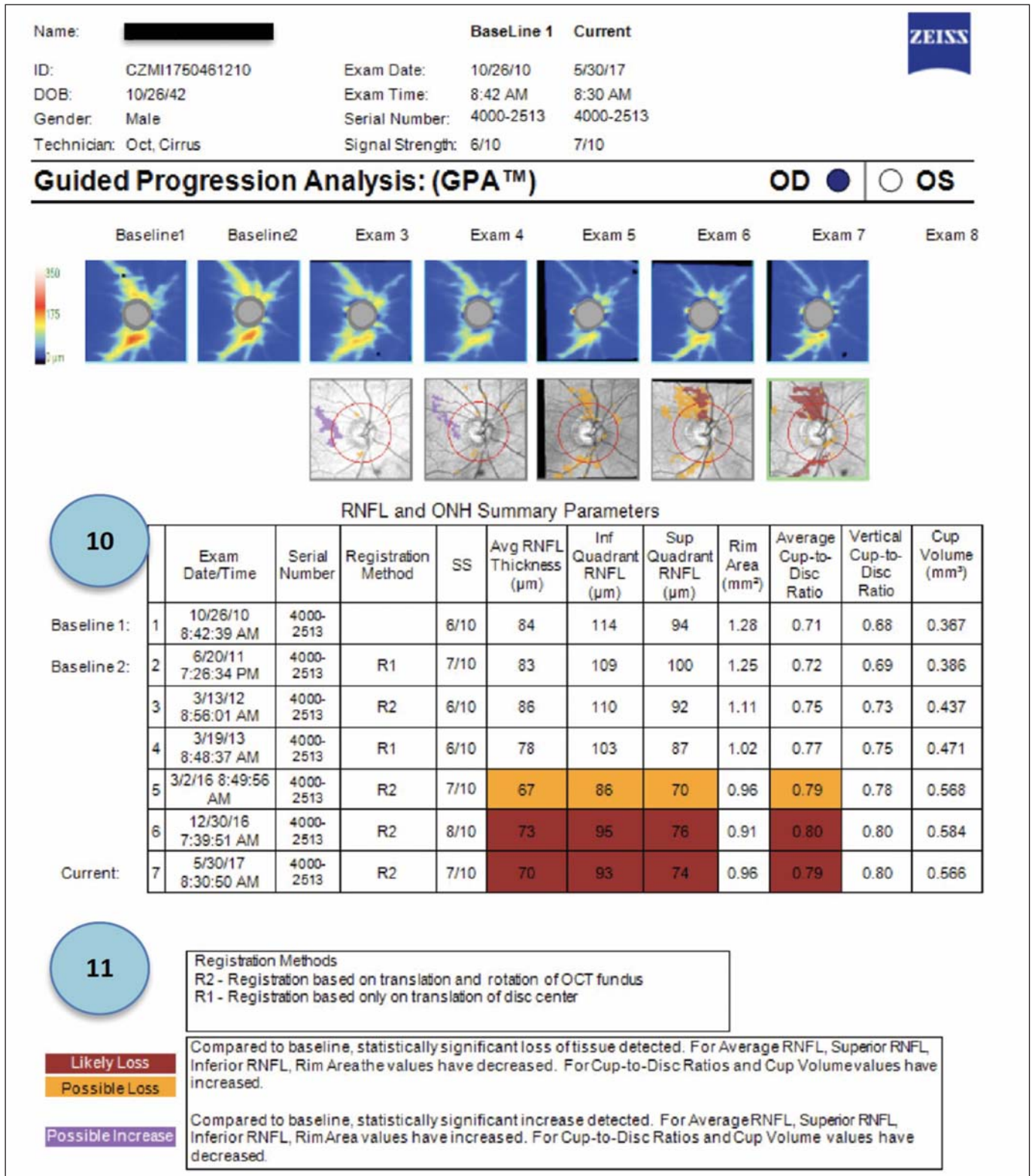
3. *RNFL kalınlık değişim haritaları (olay analizi):* Bu haritalarda ilk iki başlangıç haritasına göre her bir süper-piksel için yapılan istatistiksel karşılaştırma gösterilir. Buradaki her süper-piksel, 4x4 adet pikselin yani ölçüm



Resim 3a. Zeiss Cirrus HD-OCT Peripapiller RNFL GPA sayfa 1. Hızlı progresyon gösteren bir glaukom hastası, sağ göz. Sayıların anlamları için metine bakınız.

noktasının birleştirilmesi ile oluşturulur. Yukarıda anlatıldığı gibi bu haritalar 200x200 yani 40000 pikselden yani ölçüm noktasından oluşmaktadırlar. Progresyon analizlerinde bu alandaki her 4x4 piksel bir süper-piksele birleştirilerek 2500 süper-piksele indirgenir ve istatistiksel karşılaştırmalarda bu 2500 noktanın zaman içindeki değişimi kullanılır. Bu süper-piksellerde zaman için kalınlık değişimi görülmediyse

haritaya nokta konulmaz, bir OCT taramasında başlangıca göre olan inceltme cihazın test-rest değerinden fazlaysa, diğer bir deyişle istatistiksel olarak anlamlı ise portakal rengi olarak noktalanır ve kayıp olasılığı “possible loss” olarak sınıflandırılır. Eğer sonraki OCT taramasında da aynı noktada aynı inceltme görülürse kayıp varlığı “likely loss” olarak sınıflandırılır ve kırmızı ile noktalanır. Herhangi bir



Resim 3b. Zeiss Cirrus HD-OCT Peripapiller RNFL GPA sayfa 2. Hızlı progresyon gösteren bir glokom hastası, sağ göz. Sayıların anlamları için metine bakınız.

sebeple örneğin retinal ödem gibi, RNFL kalınlık artışı olan süper-pikseller mor olarak gösterilir.

4. Ortalama RNFL kalınlık değişim grafiği (eğilim analizi):
 Başlangıç ve takip OCT lerinden elde edilen ortalama peripapiller tarama halkası RNFL kalınlıkları, bu kalınlık

– zaman grafiğinde gösterilir ve regresyon analiz yöntemi ile oluşturulan regresyon çizgisi de hesaplanır. Eğer çizginin eğim $p < 0,05$ olarak hesaplanıyorsa geçmişten bu güne progresyon olduğu var sayılırken, çizginin zaman içinde uzatılması ile de progresyon hızının değişimden

lineer devam etmesi şartı ile bu gözdeki ortalama RNFL kalınlığının yıllar içinde nerede olacağı tahmin edilir. Ayrıca değişim hızı hesaplanır.

5. *Üst RNFL kalınlık değişim grafiği (eğilim analizi):* Ortalama RNFL kalınlık değişim grafiği için yapılan aynı analizler sadece üst kadran RNFL değerleri ile tekrarlanır.

6. *Alt RNFL kalınlık değişim grafiği (eğilim analizi):* Ortalama RNFL kalınlık değişim grafiği için yapılan aynı analizler sadece alt kadran RNFL değerleri ile tekrarlanır.

7. *Ortalama cup/disk oranı değişim grafiği (eğilim analizi):* Ortalama RNFL kalınlık değişim grafiği için yapılan aynı analizler c/d oranları ile tekrarlanır.

8. *RNFL kalınlık profili değişim grafiği (olay analizi):* Bu grafikte iki başlangıç RNFL TSNIT haritası (B1 ve B2) ile son TSNIT haritası (C) ile hassasiyetle karşılaştırılarak karşılaştırılır ve incelen olup olmadığına bakılır. İncelen bölgeler eğer 14 A -scan e yani 20 dereceye denk geliyorsa arada ki boşluklar yukarıda anlatılan renk kodları ile ve olay analizi mantığı ile, portakal rengi ya da kırmızı olarak boyanır.

9. *RNFL/Optik sinir başı özeti:* Yukarıda anlatına dört temel progresyon analizinin özetini bu kutu da görürüz. Yine portakal check işareti kayıp olasılığı "possible loss" olarak kırmızı check kayıp varlığı "likely loss" olarak sınıflandırılır. Mor check işareti kalınlık artışı için kullanılır.

10. *RNFL ve Optik sinir başı özet parametre tablosu (olay analizi):* İkinci sayfada aslında ilk sayfadaki birçok grafikte kullanıla peripapiller RNFL halka taramasının dağılımları ve optik sinir başı değerlerinin dağılımı zaman içinde tablo olarak verilir, ve başlangıç değerlere göre anlamlı ve tekrarlayan değişim varlığı yine portakal ve kırmızı olarak belirtilir.

11. *Görüntü çakıştırma yöntemi ve renk kodları özeti:* Bu alanda da görüntü çakıştırma yöntemi detayı ve kullanılan renk kodlarının anlamı gösterilir.

C.1.b Zeiss Cirrus HD-OCT Maküler Gangliyon GPA

Resim 4a

Resim 4b

Yukarıda anlatıldığı gibi Zeiss Cirrus HD-OCT maküla gangliyon hücre analizlerinde GCIPL ya da GCL+IPL denen gangliyon hücre ve iç pleksiform tabaka kalınlıklarını temel almaktadır.

1. *Hasta Bilgileri:* Bir OCT raporu ele alındığında ilk yapılması gereken, hastanın bilgilerinin ve doğum tarihi kontrol edilmesi gerektirir. Bu hem isim benzerliklerine bağlı hataları önler, hem de istatistiksel karşılaştırmaların yaş grubuna göre doğru yapılmasını sağlar.

2. *Başlangıç ve Takip GCL+IPL kalınlık haritaları:* İlk

dört sıra test tarihini, hasta protokol numarasını, çakıştırma yöntemini ve sinyal gücünü gösterir. Alt sırada maküler eliptik tarama haritasındaki gerçek kalınlıkların renk kodlarına göre ilk iki başlangıç testi ve sonraki testlerdeki dağılımı mevcuttur. Buradan değişimler görsel olarak takip edilebilir.

3. *GCL+IPL kalınlık değişim haritaları (olay analizi):* Bu haritalarda ilk iki başlangıç haritalarına göre her bir süper-piksel için yapılan istatistiksel karşılaştırma gösterilir. Uygulama mantığı ve renk kodlaması bir önceki bölümdeki RNFL haritalarının aynısıdır.

4. *Ortalama GCL+IPL kalınlık değişim grafiği (eğilim analizi):* Başlangıç ve takip OCT'lerinden elde edilen ortalama GCL+IPL kalınlıkları bu kalınlık – zaman grafiğinde gösterilir ve regresyon analiz yöntemi ile oluşturulan regresyon çizgisi de hesaplanır. Regresyon analizi yöntemi ile değişim hızı da hesaplanır.

5. *Üst GCL+IPL kalınlık değişim grafiği (eğilim analizi):* Ortalama GCL+IPL kalınlık değişim grafiği için yapılan aynı analizler sadece üst kadran GCL+IPL değerleri ile tekrarlanır.

6. *Alt RNFL kalınlık değişim grafiği (eğilim analizi):* Ortalama GCL+IPL kalınlık değişim grafiği için yapılan aynı analizler sadece alt kadran GCL+IPL değerleri ile tekrarlanır.

7. *GCL+IPL özeti:* Yukarıda anlatına iki temel progresyon analizinin özetini bu kutuda görürüz. Yine portakal check işareti kayıp olasılığı "possible loss" olarak kırmızı check kayıp varlığı "likely loss" olarak sınıflandırılır. Mor check işareti kalınlık artışı için kullanılır.

8. *GCL+IPL özet parametre tablosu (olay analizi):* İkinci sayfada aslında ilk sayfadaki grafiklerde kullanıla GCL+IPL kalınlık değerlerinin dağılımları zaman içinde tablo olarak verilir ve başlangıç değerlere göre anlamlı ve tekrarlayan değişimin varlığı yine portakal ve kırmızı olarak belirtilir.

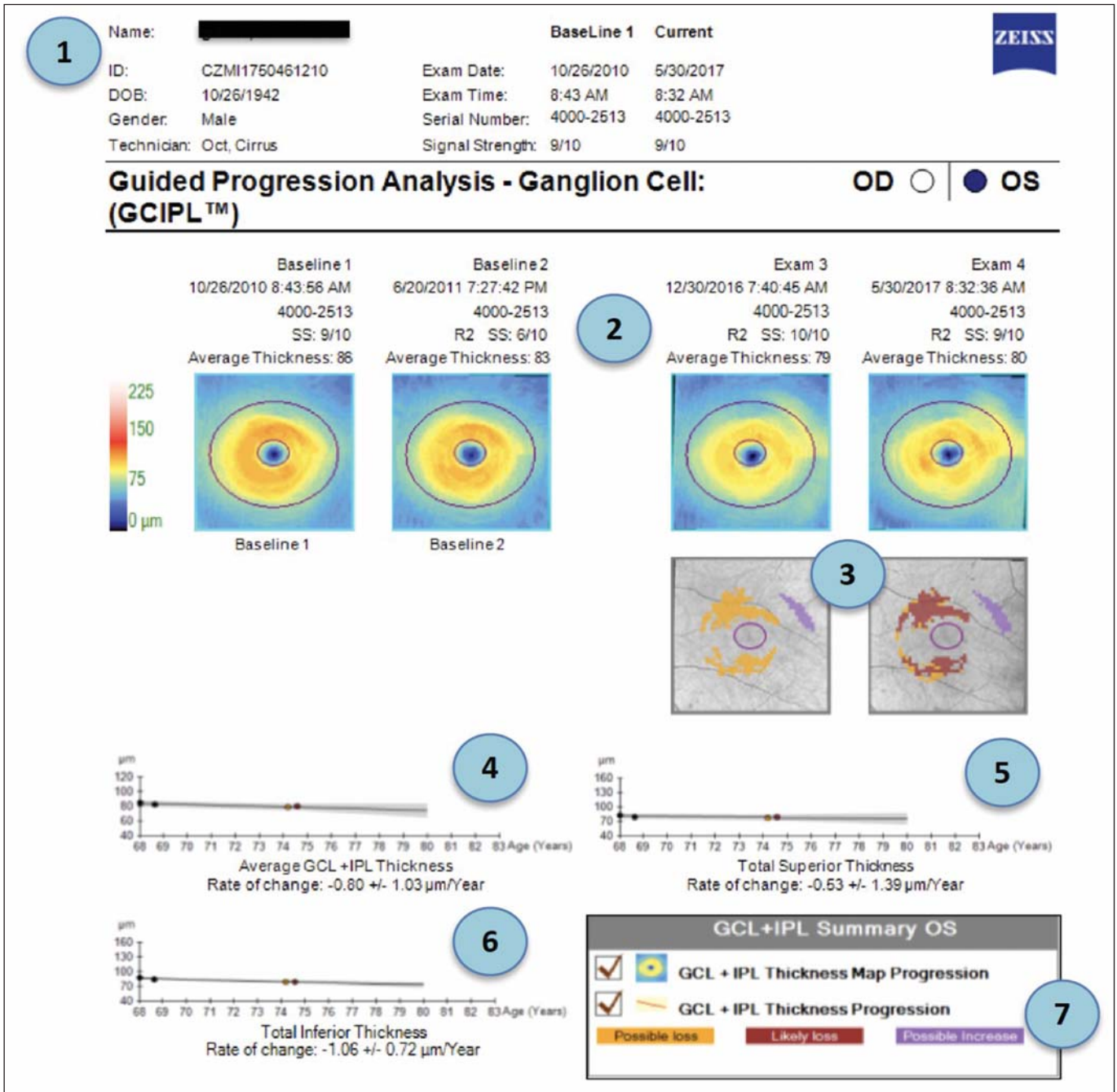
9. *Görüntü çakıştırma yöntemi ve renk kodları özeti:* Bu alanda da görüntü çakıştırma yöntemi detayı ve kullanılan renk kodlarının anlamı gösterilir.

C.2 Heidelberg Engineering Spectralis OCT Progresyon Analizi Süiti:

Spectralis OCT progresyon analizlerinde 3.46mm lik peripapiller tarama halkasından elde edilen RNFL kalınlık değerlerini kullanır. Spectralis bu tarama halkasındaki güvenilirliği artırmak için 16 kez tarama yaparak bu taramaların ortalaması ile sonuç değerlere ulaşır. Spectralis beş farklı progresyon haritası vermektedir.

C.2.a RNFL Değişim Raporu:

Spectralis başlangıç ve takip değerlerini hem normallerle



Resim 4a. Zeiss Cirrus HD-OCT Maküler GCL+IPL GPA sayfa 1. Progresyon gösteren bir glokom hastası, sol göz. Sayıların anlamları için metine bakınız.

karşılaştırarak hem de başlangıçla karşılaştırarak değişimi verir ancak bu analizde herhangi bir p değeri verilmez.

Resim 5

1. Hasta ve test bilgileri: Hasta adı, doğum tarihi test tarihi ve test gözü gibi bilgileri yer alır. Kontrol edilmesi çok önemlidir.

2. Başlangıç görüntüsü: Başlangıç taramasına ait infrared görüntü, ham OCT taraması, RNFL profil görüntüsü, RNFL Kalınlık profili ve sınıflama haritasını gösterir.

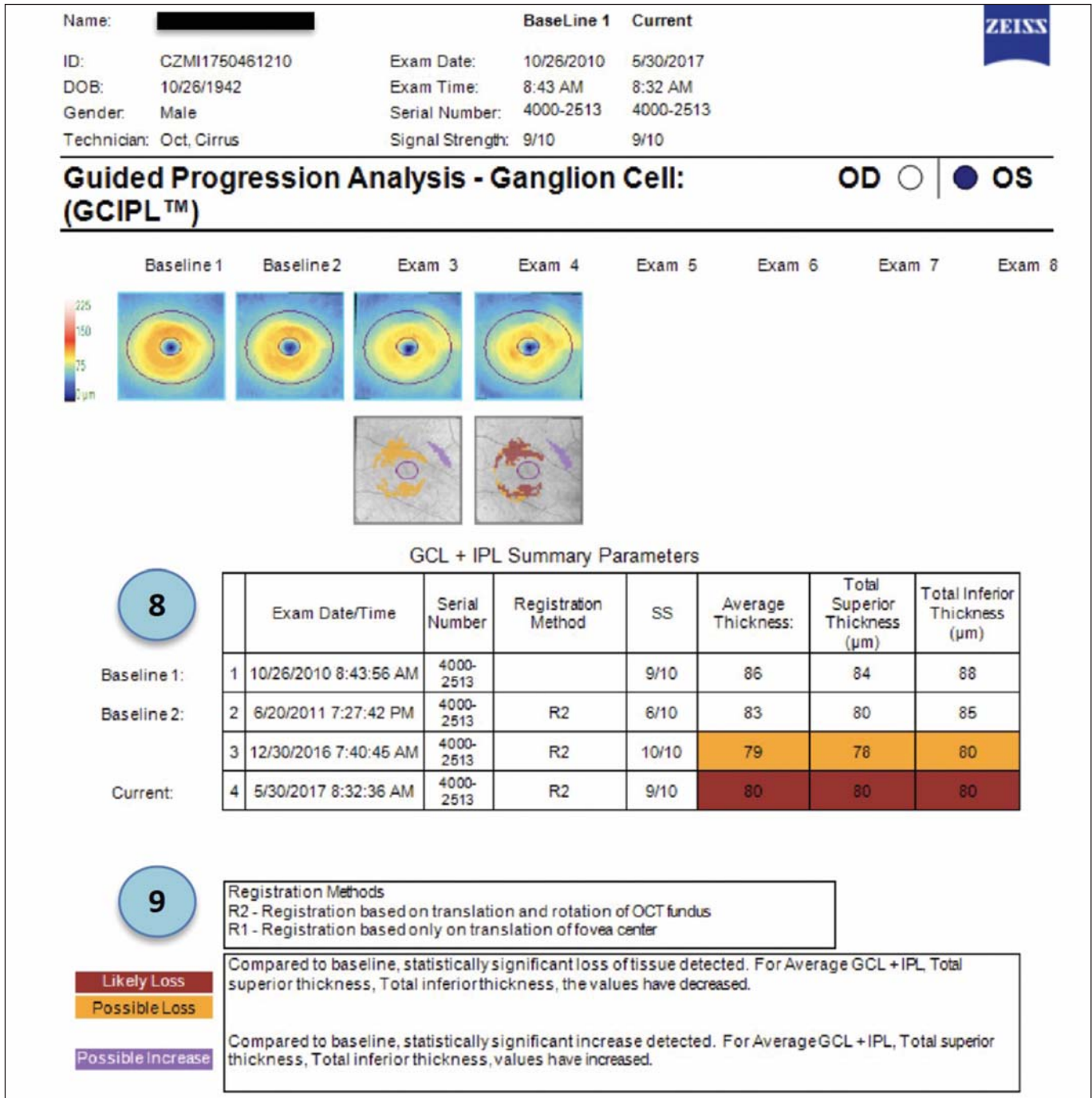
3. Başlangıç test tarihi: Başlangıç testinin yapıldığı tarih (Gün/Ay/Yıl formatında).

4. Başlangıç test ayarları: Başlangıç testin ayarları ve kalite skoru.

5. Başlangıç testi RNFL kalınlık haritası: Başlangıç testinde hastanın optik diskinden yapılan taramaya göre temporal, superior, nazal, inferior kadrantlardan temporal kadrana kadar (TSNIT) kalınlık değerlerini sırasıyla grafik olarak gösterir.

6. Takip test görüntüleri: Takip testlerine ait infrared görüntü, ham OCT taraması, RNFL profil görüntüsü, RNFL Kalınlık profili ve sınıflama haritasını gösterir.

7. Takip test sayı ve tarihi: Takip testinin kaçınıcı olduğu ve tarihi.



Resim 4b. Zeiss Cirrus HD-OCT Maküler GCL+IPL GPA sayfa 2. Progresyon gösteren bir glaukom hastası, sol göz. Sayıların anlamları için metine bakınız.

8. *Takip test ayarları:* Takip testlerinde kullanılan ayarlar ve kalite skoru.

9. *Takip testi RNFL kalınlık haritası:* Takip testinde hastanın optik diskinden yapılan taramaya göre RNFL kalınlık değerlerini TSNIT grafiği olarak gösterir. Kalınlıkta başlangıç testine göre azalma varsa bu bölgelerdeki iki çizgi arasındaki alan kırmızı olarak, artma olan bölgeler yeşil olarak gösterilir.

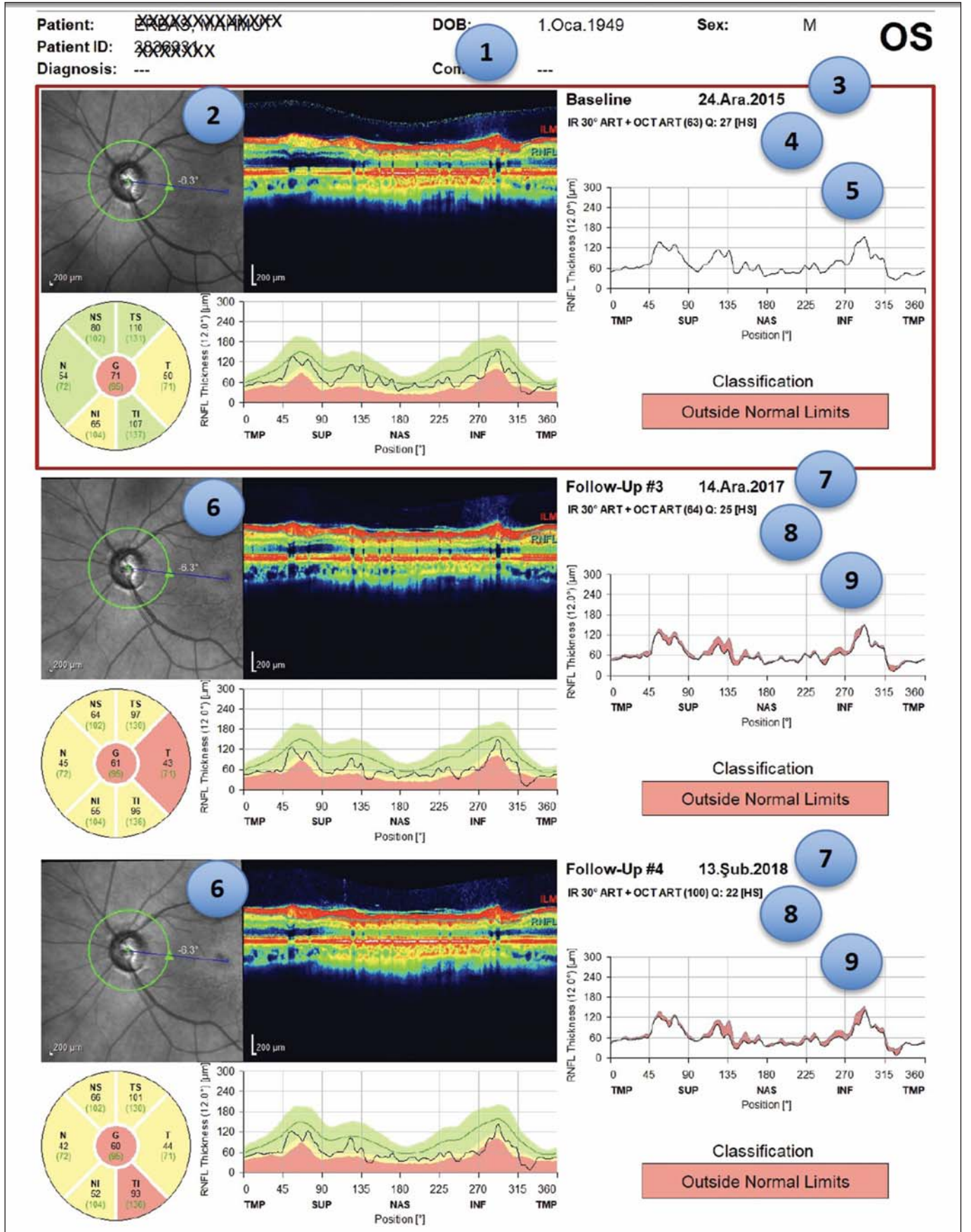
C.2.b. RNFL Eğilim Raporu

Resim 6

Burada başlangıç ve takip testlerindeki normalize edilmiş RNFL kalınlık grafiği, global ve sektörel RNFL değerleri arasındaki farklar gösterilir.

1. *Hasta ve test bilgisi:* Hasta adı, doğum tarihi test tarihi ve test gözü gibi bilgileri yer alır. Kontrol edilmesi çok önemlidir.

2. *Normalize RNFL kalınlık grafiği:* Başlangıç ve takip



Resim 5. Spectralis OCT'ye ait RNFL değişim raporu çıktısı. İleri glokom hasarı olan bir gözde 3 yıllık takipte ardışık taramalarda birçok sektördeki incelleme görülmektedir.



Resim 6. Belirgin disk hasarı olan bir göze ait RNFL eğilim raporu çıktısı. Başlangıç testi ile karşılaştırıldığında takip testlerinde global ve sektörel RNFL kalınlık değerlerindeki değişim görülmektedir. Çizgi grafikte global ve sektörel RNFL kalınlık değerleri normatif veri tabanındaki değerlere göre normalize edilmiştir.

testlerine ait (x-aksı) global ve sektörel RNFL kalınlık değerleri (y-aksı) grafiksel olarak gösterilir.

3. Test tarihi: Başlangıç ve takip test tarihleri.

4. Sınıflama Grafikleri: Her test için global ve sektörel RNFL kalınlık değerleri pie-grafigi şeklinde gösterilir. Başlangıç ya da referans testi kırmızı çerçeveye alınmıştır.

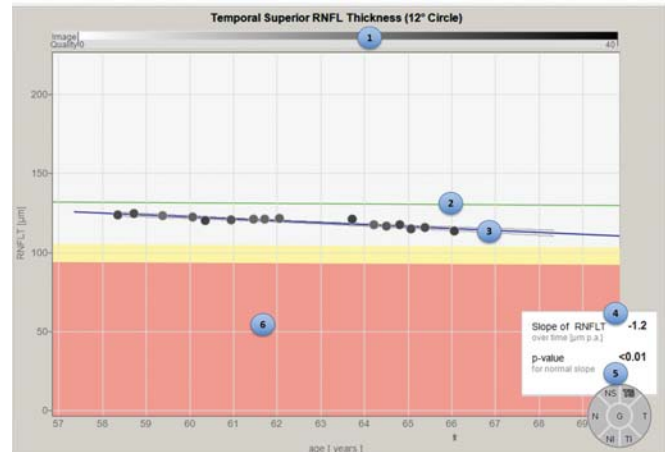
5. Seçilmiş referansa göre fark grafiği: Takip testleri ile referans testi arasında global ve sektörel RNFL kalınlık değeri farkları gösterilir. Negatif değerler incelleme, pozitif değerler kalınlaşmayı gösterir.

C.2.c. RNFL Progresyon Eğilim Analizi Raporu

Spectralis OCT RNFL kalınlığında zaman içerisindeki değişimi eğilim analizi şeklinde de gösterir. Ardışık testlerden elde edilen RNFL kalınlık değerlerindeki zamanla oluşan değişimin eğimi zamana karşı regresyon analizi yapılarak gösterilir. Bu eğim yaşa göre beklenen değişim ile karşılaştırılır. Eğilim analiz grafiğinde RNFL kalınlık eğrisi normatif verilere göre renklendirilmiş bir zemin üzerine yerleştirilir.

Resim 7

1. Test kalite göstergesi: Açık griden siyaha kadar değişir. Koyuluk arttıkça testin kalitesi de artar.



Resim 7. Üst temporal sektörde RNFL kalınlık kaybı $-1.2 \mu\text{m}/\text{yıl}$ olan bir olguya ait progresyon eğilim analizi çıktısı. Müdahale edilmediği takdirde bu sektördeki RNFL kalınlığının yaklaşık 10 yıl sonra sınır değere inmesi beklenir.

2. Yaşa bağlı RNFL kalınlığındaki normal değişim eğrisi: Yaşa bağlı beklenen RNFL eğimi yeşil çizgi ile gösterilir.

3. Zaman içindeki değişimin eğrisi: Ardışık testlerdeki değişimden progresyonun eğimi hesaplanır. Mavi çizgi regresyon analizinden elde edilen eğilim çizgisidir ve 5 yıl sonraki beklentiye de gösterir.

4. *RNFL kalınlığındaki yıllık değişim miktarı ($\mu\text{m}/\text{yıl}$):* Sağ alttaki çerçeve içerisinde hastada RNFL kalınlığındaki değişim $\mu\text{m}/\text{yıl}$ olarak gösterilir.

5. *RNFL kalınlık değişiminin istatistiksel anlamlılığı:* Yaşa göre beklenen değişim ile hastada mevcut değişimin eğimleri istatistiksel olarak karşılaştırılır ve p değeri olarak gösterilir. $P < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilir.

6. *Renk kodlu zemin:* Her test için elde edilen RNFL kalınlık değerinin normal, sınır ya da normal dışı değerlerden hangisinde olduğunu gösterilmesini sağlar.

C.2.d. Minimum Rim Kalınlığı (MRW) Progresyon Eğilim Analizi Raporu

Glaucoma Module Premium Edition (GMPE) yazılımı ile MRW değeri için de progresyon eğilim analizi yapmak mümkün olmaktadır. Burada çıktının değerlendirilmesi RNFL progresyon eğilim analizindeki ile aynıdır. Tek fark RNFL kalınlığının yerini MRW değerinin almasıdır.

C.2.e. Posterior Pole Retina Kalınlığı Değişim Raporu

Bu rapor, posterior pole asimetri analizinden elde edilen total retina kalınlığındaki değişimi gösterir.

Resim 8

1. *Posterior pole kalınlık haritası:* Buradaki her karede o bölgedeki ortalama total retina kalınlığı gösterilir. Retina kalınlığı arttıkça renk de kırmızıya doğru değişir.

2. *Horizontal maküla tomogramı:* Bu tomogram analiz esnasında maküler bölgenin tam ortalandığından emin olunması için ve maküler bölgedeki patolojilerin dışlanması açısından değerlidir.

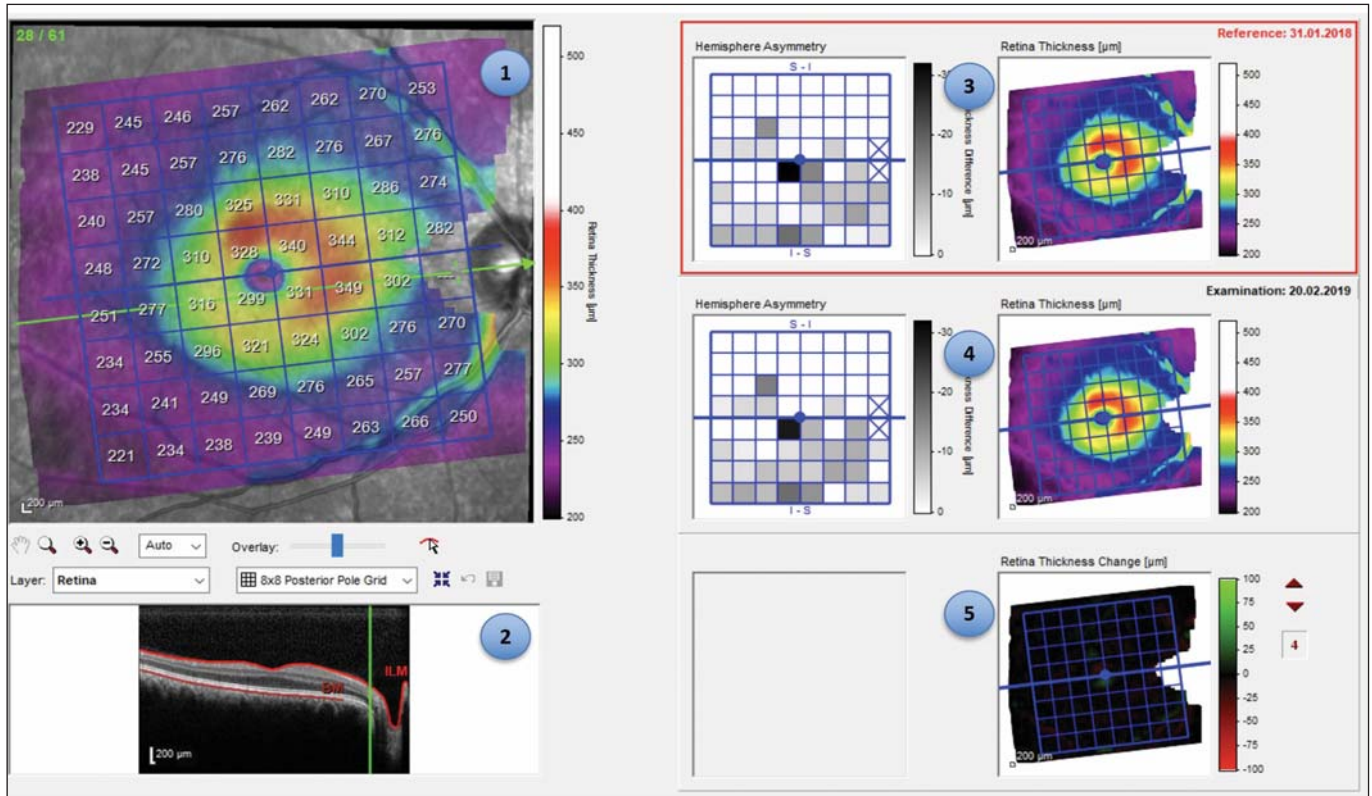
3. *Referans testin hemisfer asimetri ve posterior pole kalınlık haritaları:* Bir hemisferdeki her karedeki ortalama retinal kalınlık diğer hemisferdeki simetrik yerleşimli karedeki değer ile karşılaştırılarak incelenen kareler incelenen miktarına göre griden siyaha doğru artan renkler ile gösterilir.

4. *Takip testine ait hemisfer asimetri ve posterior pole kalınlık haritaları:* Referans testtekinen benzer şekilde değerlendirilir.

5. *Retinal kalınlık değişim haritası:* Takip test ile referans test arasındaki fark, sağda gösterilen renk skalasına göre ifade edilir. Kırmızı renk incelmeyi, siyah renk değişim olmadığını, yeşil renk de kalınlaşmayı gösterir. Bu renk skalası horizontal tomogramdaki ve posterior pole kalınlık haritasındaki renk skalasından tamamen farklıdır.

Resim 8

Spectralis OCT'nin progresyon analizinin en önemli özelliği trend analizinde renk kodlu zemin kullanmasıdır. Bu analizi global RNFL değeri için yapmak mümkün olduğu gibi sektörler için de yapmak mümkündür.



Resim 8. Alt hemisferde erken retinal incelmesi olan bir olguya ait posterior pole retina kalınlık değişimi çıktısında yaklaşık 1 yıl içerisinde santral bölgedeki sınırlı incelme alanı kırmızı renkte gösterilmiştir.

D. OCT progresyonu glokomun hangi aşamalarında kullanılır?

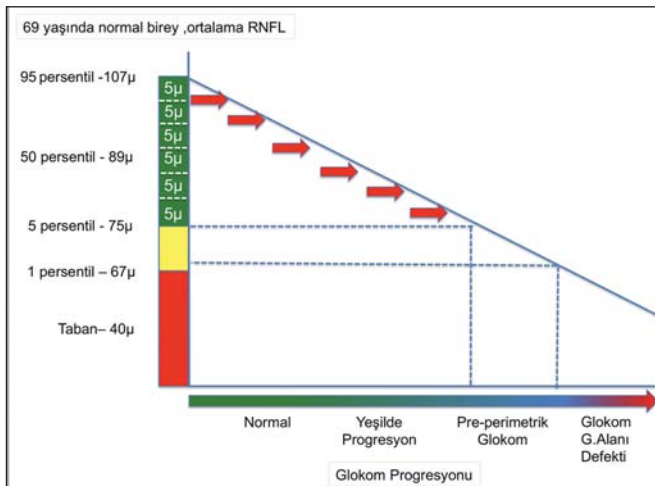
D.1 Çok erken dönem:

OCT cihazlarının yüksek tekrarlanabilirlik değerleri ve düşük test-retest değişkenlikleri yukarıda anlatılmıştır. Bu sayede farklı OCT progresyon değerlendirme yöntemleri için farklı değerler olsa da en çok çalışılan yöntem olan peripapiller RNFL halka ortalama kalınlık değerleri baz alındığında tüm modern OCT cihazları için 5mm'lik bir kayıp %97.5 ihtimalle gerçek bir progresyonu göstermektedir. Bu sayede OCT henüz tamamen normalken bile progresyon saptanabilmektedir (Resim 9). Bu kavrama yeşil de progresyon denilmektedir²⁵.

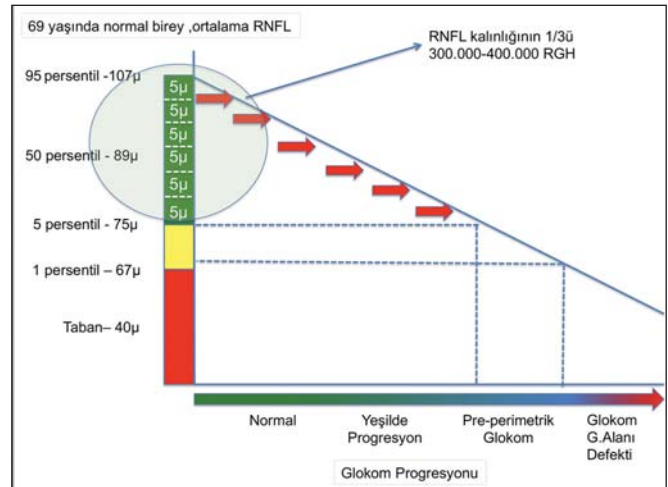
Glokom şüphesi olarak sınıflandırılan bir hastanın glokom tanısı almasında, ya da çok erken dönem bir glokomun tedavisini izlenmesinde, OCT progresyon analizinin ne kadar önemli olduğunu yeşilde progresyon kavramı büyük önem taşımaktadır (Resim10).

Ayrıca tam tersi olarak oküler hipertansiyon tanısı konulup tedavi başlanmadan izlenecek hastalarda da doğru kararın verilip verilmediği, ancak OCT yeşilde progresyon olmadığının gösterilmesi ile verilmelidir.

Resim 11 ve 12 de yeşilde progresyon kavramına örnek bir hastanın OCT ve OCT progresyon analizi gösterilmiştir.



Resim 9. Yeşilde progresyon kavramı. 69 yaşında normal bir bireyin ortalama RNFL kalınlığı baz alınarak takip edildiğinde, OCT cihazının sınır değeri (borderline), yani sarı renge dönmesi için yaklaşık 30mm bir kayba ihtiyaç vardır. Oysaki modern OCT cihazlarında 5mm ortalama RNFL kaybı %97.5 ihtimalle gerçek progresyona işaret etmektedir. Bir birey eğer kalın bir RNFL tabakasına sahipse OCT'nin anormalleşmesine kadar yaklaşık 6 kere 5mm kayba uğrayabilir. Progresyon analizi sayesinde bu kayıp çok erken dönemde fark edilebilir.



Resim 10. Yeşilde progresyon kavramı. Resim 9 daki grafikteki 30mm kayıp yaklaşık RNFL 1/3 üne yada 300.000 - 400.000 retina gangliyon hücrelerine tekabül etmektedir.

D.2 Erken Dönem Glokom

Erken dönem glokom kavramı yapısal testlerde yani OCT'de defektlerin gösterilebildiği ancak görme alanı henüz bozulmamış pre-perimetrik glokom dönemi için kullanılır. Bu dönemde, görme alanı henüz normal olduğu için hastanın takibi ancak OCT progresyonu ile yapılabilir.

D.3. Orta Dönem Glokom

Görme alanında bozulma başladığında, glokom artık orta dönem olarak sınıflandırılabilir. Bu dönemdeki takipte OCT progresyon analizine ek olarak görme alanı progresyon analizi de hasta takibinde önem kazanır.

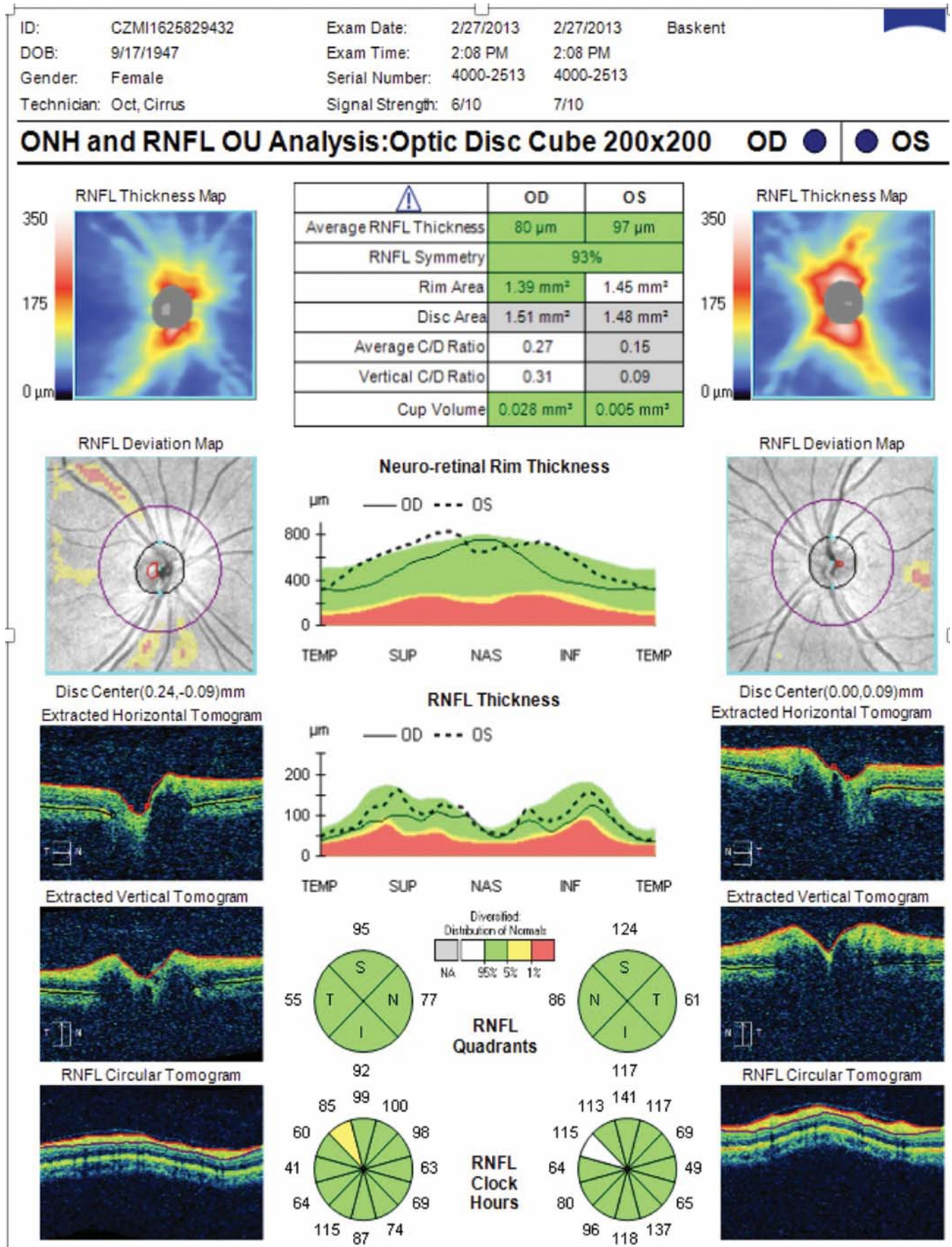
D.4. Çok İleri Glokom:

Çok ileri glokomda artık taban etkisi (RNFL kalınlığı 40mm altına destek dokular ve damarlar nedeni ile inmez) nedeni ile peripapiller RNFL progresyon analizi önemini kaybeder. Bu aşamada maküler GCL+IPL progresyon analizi, optik sinir başı topografik progresyon analizleri hala değerlidir. Ancak çok ileri glokom da görme alanı progresyon analizi ön plandadır. Glokom son aşamalara ulaştığında ise artık 24.2 gibi görme alanı stratejileri de önemini kaybeder. 10.2 görme alanı bu dönemdeki takip açısından en önemli testlerden birisidir.

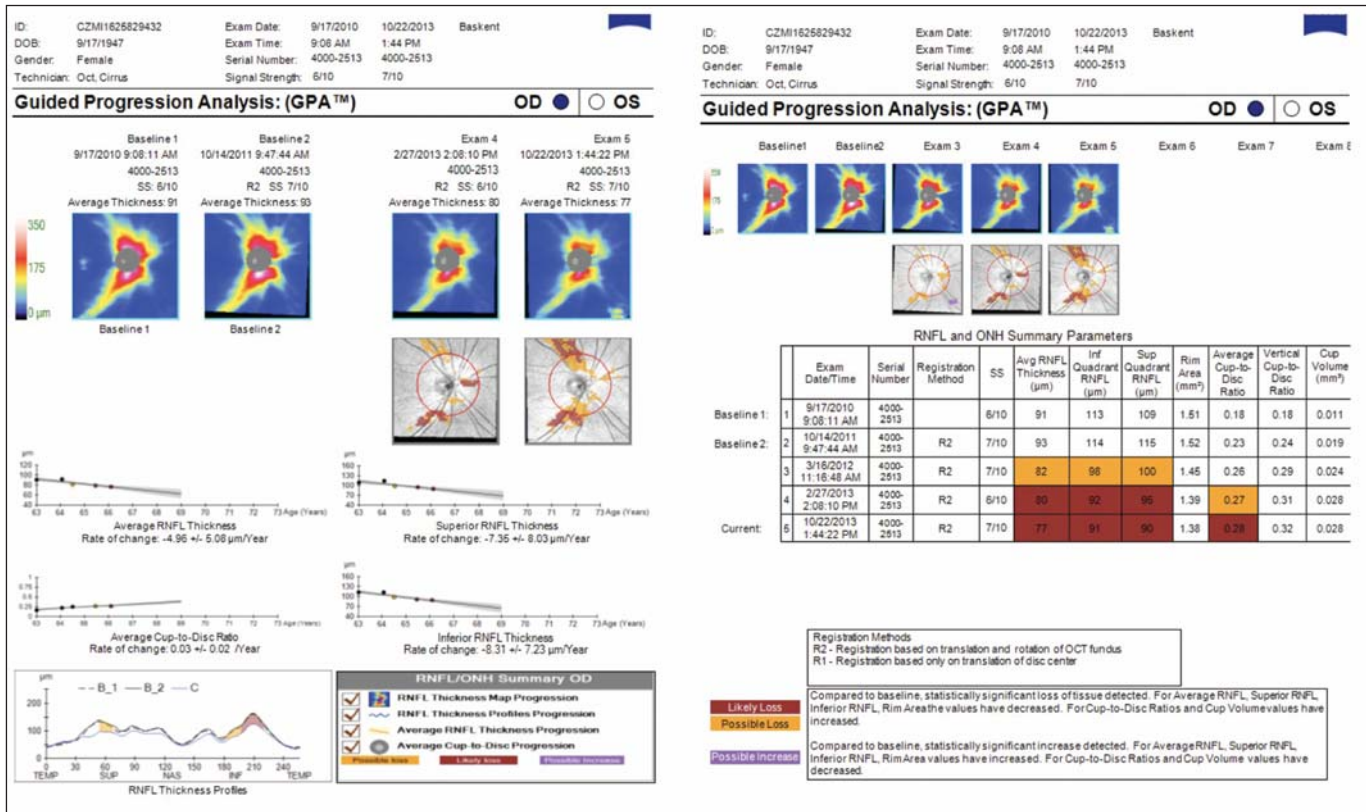
E. OCT Progresyon Analizi Yetersizlikleri:

Her teknoloji de olduğu gibi OCT progresyon analizi de glokomun genel takibi içinde asıl karar verici olan doktorun bir yardımcısıdır. Unutulmaması gerek bu cihazların bir beyni olmadığı, sonuçlarını değerlendirip karar vermesi gerekenin doktor olduğudur.

OCT progresyon analizi programlarını henüz üzerinde yeterince gelişmediği bir konu yaşa bağlı değişimdir. Unutulmamalıdır ki, glokom progresyonu dışında,



Resim 11. Yeşilde progresyon kavramına örnek hasta. 2013 de çekilen bu OCT de, sağ gözdeki üst kadrant sınır değerdeki bir kama defekt dışında OCT normal görünmektedir. Hasta tek bu OCT ile değerlendirilse stabil olduğu düşünülebilir. Bakınız resim 12.



Resim 12: Yeşilde progresyon kavramına örnek hasta. Zeiss Cirrus HD-OCT GPA ile aynı hastanın 2010 – 2013 arası yapılmış progresyon analizi, hasta alt ve üst kadrantlarda son üç yılda çok büyük hızla progresyon göstermiştir. Kayıp hızı, alt ve üst kadrantlarda yıllık 7mm den fazladır ve bu hızla müdahale edilmeden bırakılırsa hasta görme kaybına doğru ilerlemektedir. Sadece resim 11 deki OCT ile değerlendirildiğinde normale yakın görünen hastanın OCT progresyon analizinde ne kadar dramatik kayıp yaşadığı görülmektedir.

yaşlanmayla birlikte de bir miktar RNFL ve ganglion hücresi kaybı olmaktadır. Henüz hiçbir cihazın progresyon programı bu değişimi dikkate almamaktadır.

Peripapiller vitreus bantları ve üveit gibi RNFL ödemi yapan hastalıklarda progresyon tersine dönmüş, RNFL kalınlaşmış gibi görülebilirse de bu tür artefaktların iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Altta yatan traksiyon ya da ödem ortadan kalktığında hastada çok hızlı progresyon olmuş gibi bir görünüm ortaya çıkabilmektedir.

Ayrıca maküler ganglion hücre progresyon analizleri epiretinal membranlar, senil maküle dejeneresansları gibi ileri yaş grubunda sık görülen maküler hastalıklardan etkilenmektedirler.

Tüm bu dezavantajlarına rağmen, düzenli çekilen OCT'lerin, progresyon analiz programları ile değerlendirilmesi, günümüzde çok geç dönem glokomlar hariç, tüm erken ve orta dönem glokomun takibinde kanımızca altın standarttır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Kamal DS, Viswanathan AC, Garway-Heath DF ve ark. Detection of optic disc change with the Heidelberg retina tomograph before confirmed visual field change in ocular hypertensives converting to early glaucoma. Br J Ophthalmol. 1999;83:290–4.
2. Philippin H, Unsoeld A, Maier P ve ark. Ten-year results: detection of long-term progressive optic disc changes with confocal laser tomography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006;244:460–4.
3. Sehi M, Greenfield DS. Assessment of retinal nerve fiber layer using optical coherence tomography and scanning laser polarimetry in progressive glaucomatous optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 2006;142:1056–9.
4. Akman A. Role of Optical coherence tomography in Glaucoma. In: Akman A, Bayer A, Nouri-Mahdavi K. Optical Coherence Tomography in Glaucoma. Springer, İsviçre, 2018, 13-27.
5. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN ve ark. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. Ophthalmology. 2009;116:1257–63.
6. Kuang TM, Zhang C, Zangwill LM, ve ark. Estimating lead time gained by optical coherence tomography in detecting glaucoma before development of visual field defects. Ophthalmology. 2015;122:2002–9.

7. Quigley HA, Addicks EM, Richard Green W. Optic nerve damage in human glaucoma III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:135–46.
8. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retina Eye Res*. 2007;26:688–710.
9. Sommer A, Katz J, Quigley HA, ve ark. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:77–83.
10. Brown LG. A survey of image registration techniques. *ACM Comput Surv*. 1992;24: 325–76.
11. Mwanza J, Chang R, Budenz D, et al. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and optic nerve head parameters measured with Cirrus HD-OCT in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:5724–30.
12. Horne MR, Callan T, Durbin M. Inter-instrument variability for CIRRUS HD-OCT peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurements. *ARVO 2008 Abstracts*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:4624.
13. Tan BB, Natividad M, Chua KC, Yip LW. Comparison of retinal nerve fiber layer measurement between 2 spectral domain OCT instruments. *J Glaucoma*. 2012;21:266–73.
14. Wu H, de Boer JF, Chen TC. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2011;20:470–6.
15. Feuer WJ, Durbin MK. Performance of confirmation as a strategy to retain acceptable specificity and sensitivity when monitoring glaucoma over multiple visits. *ARVO 2009 abstracts*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:2250.
16. Leung CK. Diagnosing glaucoma progression with optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25:104–11.
17. Wessel JM, Horn FK, Tornow RP, ve ark. Longitudinal analysis of progression in glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:3613–20.
18. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, ve ark. Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:464–70.
19. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, ve ark. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a study on optical coherence tomography guided progression analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:217–22.
20. Medeiros FA, Zangwill LM, Alencar LM, ve ark. Detection of glaucoma progression with stratus OCT retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:5741–8.
21. Tatham AJ, Medeiros FA. Detecting structural progression in glaucoma with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2017;124(Suppl):S57–65.
22. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, ve ark. Trend-based analysis of retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in eyes with localized nerve fiber layer defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:1138–44.
23. Leung CK, Yu M, Weinreb RN, ve ark. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: patterns of retinal nerve layer progression. *Ophthalmology*. 2012;119:1889–98.
24. Gardiner SK, Boey PY, Yang H, ve ark. Structural measurements for monitoring change in glaucoma: comparing retinal nerve fiber layer thickness with minimum rim width and area. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:6886–91.
25. Akman A. Optical coherence tomography and progression. In: Akman A, Bayer A, Nouri-Mahdavi K. *Optical Coherence Tomography in Glaucoma*. Springer, İsviçre, 2018, 237-250.