

Originalni naučni rad

Senzitivnost parametara konfokalne skening laser oftalmoskopije kod pacijenata sa glaukomom u odnosu na zdravu populaciju

Bojana Markić¹, Milka Mavija¹, Emira Ignjatić¹, Vesna Ljubojević²

¹Klinika za očne bolesti, UBKC Banjaluka, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci, Banjaluka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci, Banjaluka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Lokalizovani defekti retinalnog sloja nervnih vlakana (retinal nerve fibre layer, RNFL) najčešće se javljaju u ranom glaukomu sa učestalošću oko 20%. Heidelberg Retina Tomograf (HRT 3) je konfokalna skening laser oftalmoskopija dizajnirana kako bi olakšala objektivnu i kvantitativnu procjenu papile i RNFL. Cilj rada je bio da ispitamo dijagnostičku mogućnost HRT 3 da razdvoji zdrave od očiju sa glaukomom i sa prisutnim lokalizovanim defektima RNFL i, da ustanovimo kako je stadijum oboljenja uticao na njegovu dijagnostičku sposobnost.

Metode. Statistički su analizirani podaci dobijeni pregledom HRT 3 i red-free fotografijom fundusa 12 očiju sa glaukomom sa prisutnim lokalizovanim defektima RNFL i 14 očiju zdravih ispitanika kontrolne grupe.

Rezultati. Mjera oblika ekskavacije (Cup Shape Measure, CSM) je parametar koji je pokazao najveću dijagnostičku preciznost kako globalno (AUC: 0,88) tako i u sektorima javljanja lokalizovanih defekata RNFL (AUC: 0,85), odnosno temporo-superiorno i temporo-inferiorno. U ranom i umjerenom stadiju bolesti, skor vjerovatnoće glaukoma (Glaucoma Probability Score, GPS) se pokazao kao sposobniji od Moorfields-ove analize regresije (Moorfields Regression Analysis, MRA) da razdvoji oči sa glaukomom i lokalizovanim defektima RNFL od zdravih i to sa relativno visokom senzitivnošću (83% i 78%) u sektorima u kojima su bili prisutni lokalizovani defekti RNFL verifikovani red-free fotografijom fundusa. Analiza RNFL prikazana na izvještaju HRT 3 kao grafikon RNFL profila se pokazala kao statistički značajna da ukaže na prisustvo lokalizovanih defekata u odnosu na red-free fotografiju papile i RNFL.

Zaključak. Konfokalna skening laser oftalmoskopija primijenjena kod pacijenata sa ranim i umjerenim stadijumom glaukoma i prisutnim lokalizovanim defektima RNFL, pokazala se kao pouzdana za otkrivanje morfoloških promjena, a kao najbolji indikatori su se pokazali CSM i GPS.

Ključne riječi: glaukom, lokalizovani defekti RNFL, HRT 3, red-free fotografija fundusa

Adresa autora:

Dr Bojana Markić

Klinika za očne bolesti, UBKC Banja Luka

12 beba bb, 78000 Banja Luka

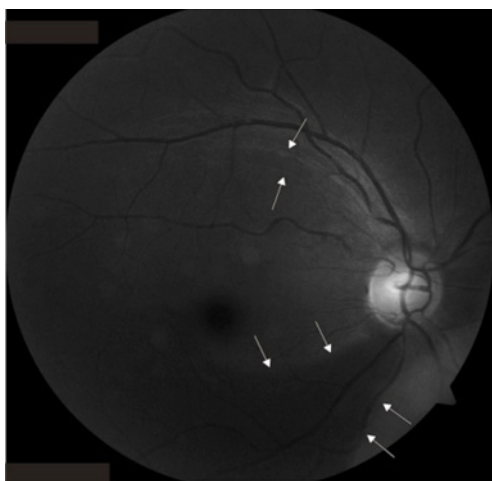
zbmarkic@gmail.com

Uvod

Primarni glaukom otvorenog ugla je hronično oboljenje karakterisano progresivnim gubitkom retinalnih ganglijskih ćelija koje vodi ka strukturnom oštećenju retinalnog sloja nervnih vlakana (retinal nerve fibre layer, RNFL) i neuroretinalnog oboda papile optičkog živca (PNO) te posljedičnim specifičnim i progresivnim oštećenjem vidnog polja.

Glaukomske defekti RNFL mogu biti klinički prepoznati i prije promjena na PNO ili u vidnom polju tako da je njihova evaluacija od posebnog značaja u dijagnostici ranog glaukoma [1,2]. Mogu biti u vidu lokalizovanih defekata i/ili u vidu difuznog gubitka aksona retinalnih ganglijskih ćelija [3,4]. Lokalizovani defekti RNFL se prikazuju kao oštro ograničena tamna područja, upravljena ka papili koju ne moraju nužno i da dodiruju [5]. Dva osnovna tipa lokalizovanih defekata su defekt u vidu procjepa (tamna polja, šira od debljine kalibra većih peripapilarnih krvnih sudova, prate snop nervnih vlakana i upravljena ka papili) i klinasti defekt (uži dio uz papilu koji se širi kako se udaljava od papile) [6] (Slika 1).

Lokalizovana oštećenja RNFL se ne nalaze kod zdravih očiju [7], najčešće se javljaju kod glaukoma, ali nisu njegov patognomoničan znak, jer se javljaju i kod drugih okularnih oboljenja kao što su neareritična ishemička optikoneuropatija, toksoplazmotski retinohoroiditis, optički neuritis, dugotrajni papiloedem, druze papile, dijabetička retinopatija [8,9]. Prevalenca u glaukoma je oko 20% i to najčešće kod normotenzivnog, potom kod pri-



Slika 1. Istovremena prisutnost lokalizovanog defekta RNFL u vidu procjepa i u vidu klinastog defekta

marnog glaukoma otvorenog ugla i najzad kod sekundarnog glaukoma otvorenog ugla [10]. Češće su prisutni u početnom stadiju glaukoma i, u odnosu na PNO, najčešće su lokalizovani temporo-inferiorno i temporo-superiorno [10].

Glaukomsko oštećenje PNO podrazumijeva difuzno ili fokalno sužavanje neuroretinalnog oboda praćeno uvećanjem ekskavacije, pojavu lokalizovanih „usjeka“, ili oboje [11].

U evaluaciji glaukomske promjene, korak dalje od fotografije papile je zadnjih godina učinjen sa tehnologijama vizualizacije, kao što su optička koherentna tomografija (optical coherence tomography, OCT) i skening laser polarimetrija (scanning laser polarimetry, SLP), razvijenim prvenstveno za evaluaciju RNFL. Osim njih, konfokalna skening laser oftalmoskopija (confocal scanning laser ophthalmoscopy, CSLO), koja je razvijena za trodimenzijalnu kvantitativnu analizu i klasifikaciju oblika papile optičkog nerva, takođe može da omogući informacije o RNFL, posebno evaluacijom visine i oblika konturne linije ili kvalitativnom analizom slike refleksije peripapilarnog područja [12].

Heidelberg retina tomograf 3 (HRT 3; Heidelberg Engineering GmbH, Dossenheim, Germany) je konfokalna skening laser oftalmoskopija koja omogućava mjerenje niza stereometrijskih parametara PNO i pomoću dva klasifikacijska algoritma, o operatoru zavisna Moorfields-ova analiza regresije (Moorfields Regression Analysis, MRA) i noviji, o operatoru nezavisan skor vjerovatnoće glaukoma (Glaucoma Probability Score, GPS), daje procjenu vjerovatnoće da li se radi o zdravoj ili strukturno izmijenjenoj papili [13]. MRA detektuje difuzne i fokalne promjene neuroretinalnog oboda, dok GPS analizira podatke 3-D oblika papile i RNFL pomoću najsavremenije metode vještačke inteligencije (Relevance Vector Machine). Osim globalne analize papile, HRT 3 daje mjerenja po sektorima, pružajući stereometrijske parametre i klasifikacijske algoritme za svaki od šest prethodno redefinisanih sektora [14]. Parametar, varijacija visine konture (Height Variation Contour) označava visinu retinalne površine duž konturne linije i mjeri je integriteta nervnog sloja retine. Na izvještaju HRT 3, prikazan je kao „profil retinalnog nervnog sloja“ (RNFL Profile Graph) [13].

Uprkos dobroj ukupnoj dijagnostičkoj sposobnosti [15] i dobroj reproducibilnosti

[16] CSLO, ustanovilo se da značajan uticaj na preciznost u diskriminaciji normalnih od glaukopskih papila ima stadijum bolesti i veličina papile, pri čemu je niža senzitivnost u ranim stadijumima bolesti i kod papila manje površine, a niža specifičnost kod većih papila [17-19].

Cilj rada je bio da ispitamo dijagnostičku sposobnost HRT 3 da razdvoji zdrave od očiju sa glaukomom i ispitamo stepen senzitivnosti i specifičnosti Moorfields-ove analize regresije i skora vjerovatnoće glaukoma zavisno od stadijuma oboljenja. Takođe, željeli smo da ispitamo postojanje topografske korelacije lokalizovanih defekata RNFL vidljivih na fotografiji fundusa i rezultata prikazanih na RNFL Profile Graph HRT 3.

Metode rada

Prospektivnom studijom koja je sprovedena u Kabinetu za glaukom Klinike za očne bolesti, UKC Banja Luka, prikupljani su i analizirani podaci od 26 ispitanika (26 očiju), ukrštenih po polu i starosti. Svi ispitanici su morali da budu stariji od 30 godina, bez obzira na pol, da imaju najbolje korigovanu vidnu oštrinu 0,5 (optotip po Snellen-u) ili više, korigovanu sfernu refrakciju od -3 do +3 dioptrija, a cilindričnu od -1 do +1 dioptrije. Gonioskopski nalaz je morao da pokazuje otvoren komorni ugao.

Kontrolnu grupu je predstavljalo 14 zdravih ispitanika volontera (14 očiju) kod kojih su analizirani podaci desnog oka i koji su morali da imaju intraokularni pritisak (IOP) oba oka ≤ 21 mmHg, obostrano uredan nalaz vidnog polja, uredan nalaz papile ocnog nerva i RNFL.

Ciljnu grupu je činilo 12 ispitanika (12 očiju) sa dijagnozom primarnog glaukoma otvorenog ugla, okularne hipertenzije ili normotenzivnog glaukoma i sa prisutnim lokalizovanim defektima RNFL zabilježenim fotografijom fundusa u red-free osvjetljenju. Kriterijumi za isključenje za obje grupe su: ranija trauma oka, upalni proces, intraokularna laserska ili operativna intervencija, značajnije zamućenje optičkih medija, retinalno oboljenje ili neglaukomska optička neuropatija kao i nemogućnost dobijanja reproducibilnog nalaza HRT.

Sve osobe su imale urađen kompletan oftalmološki pregled koji je obuhvatao anamnezu, određivanje vidne oštine, autorefraktometr-

iju, biomikroskopski pregled, mjerenje IOP Goldmanovim aplanacionim tonometrom, gonioskopiju, pregled ocnog dna u medikamentoznoj midrijazi pri standardnom i red-free osvjetljenju, fotografiju fundusa fundus-kamerom (Zeiss Visucam) u koloru i red-free osvjetljenju (zeleni filter), HRT 3.0 i automatizovanu perimetriju (Octopus 900 pro (Haag-Streit), program G Standard/ W-W / Normal). Dijagnoza ispitanika ciljne grupe je postavljena na osnovu kliničkog pregleda, strukturnih i funkcionalnih promjena.

Analizom vidnog polja ocijenjavani su indeks prosječnog gubitka (MD) i kvadratni korjen indeksa varijanse gubitka (sLV). Ispitanici ciljne grupe su podijeljeni u tri grupe na osnovu stadijuma defekta vidnog polja i svrstani u grupu ranog (MD < 6 dB), umjerenog (MD 6-12 dB) ili uznapredovalog (MD > 12 dB) stadijuma na osnovu klasifikacije po Hodapp-u i po preporuci Smjernica Evropskog udruženja glaukologa [20]. Rezultati nalaza vidnog polja očiju sa preperimetrijskim glaukomom su analizirani kao rani stadijum oboljenja. Na osnovu površine diska određene pomoću HRT 3.0, papile su klasifikovane kao: mala (< 1,63 mm²), prosječna (1,63-2,43 mm²) i velika (> 2,43mm²).

Na fundus-fotografiji papila je podijeljena na 6 segmenata koji topografski odgovaraju segmentima kod MRA i GPS. Segment u kojem je bio vidljiv lokalizovani defekt je markiran i topografski definisan kao temporo-superiorni, temporalni, temporo-inferiorni, nazalno-inferiorni, nazalni ili nazalno-superiorni i kao takav je bio analiziran.

Primjenom HRT 3.0 analizirani su stereometrijski parametri: površina papile (Disc Area), površina ekskavacije (Cup Area), površina neuroretinalnog oboda (Rim Area), odnos ekskavacija/ površina papile (Cup/Disc Area Ratio), odnos neuroretinalni obod/ površina papile (Rim/Disc Area Ratio), zapremina ekskavacije (Cup Volume), zapremina neuroretinalnog oboda (Rim Volume), mjera oblika ekskavacije (Cup Shape Measure-CSM), srednja debljina sloja nervnih vlakana retine (Mean RNFL Thickness), površina presjeka retinalnog sloja nervnih vlakana (RNFL Cross Sectional Area) i kontura varijacije visine (Height Variation Contour). Analizirani su i parametri GPS analize: strmost neuroretinalnog oboda (Rim steepnes), veličina ekskavacije (Cup size) i nu-

merički GPS (Glaucoma Probability). Rezultati dobijeni na RNFL Profile Graph su analizirani po redefiniranim segmentima PNO koji su u topografskoj korelaciji sa lokalizovanim defektom. Svi rezultati HRT su klasifikovani kao izvan normalnih granica (<99,9% intervala predviđanja kod zdravih ispitanika), granični (između 95% i 99% intervala predviđanja) i u granicama normale (> 95% intervala predviđanja). Stereometrijski parametri, MRA i GPS analizirani su za papilu globalno kao i za svaki pojedinačni sektor papile.

Statistička obrada svih parametara vršena je korištenjem statističkog paketa SPSS ver. 19.0: deskriptivna statistika za opisivanje uzorka, Receiver operating characteristic (ROC) kriva za procjenu senzitivnosti i specifičnosti i hi-kvadrat goodness-of-fit test. Kao statistički značajna razlika smatran je rezultat za $p < 0,05$.

Rezultati

Analizirano je 26 ispitanika, 12 ispitanika (12 očiju) ciljane i 14 ispitanika (14 očiju) kontrolne grupe. Demografski podaci, standardna devija-

cija topografije HRT 3 i veličina papile prikazani su u tabeli 1. Statističkom analizom nije bilo značajne razlike u polnoj i starosnoj distribuciji među grupama. Utvrđena je statistički značajna razlika u veličini papile među grupama, pri čemu je srednja vrijednost površine papile bila manja kod kontrolne grupe.

U ciljnoj grupi, primarni glaukom otvorenog ugla imalo je 10 (83,3 %) pacijenata, a normotenzivni glaukom i okularnu hipertenziju po 1 (8,3 %) pacijent. Kod pacijenata sa okularnom hipertenzijom, uočen je lokalizovani defekt RNFL što je zadovoljilo kriterijum za uključanje u studiju i pacijent je dalje opserviran kao rani stadijum preperimetrijskog glaukoma. Podjela na osnovu stadijuma oboljenja i veličine papile prikazana je u tabeli 2. Nije bilo pacijenata sa uznapredovalim stadijumom oboljenja.

Stereometrijski parametri HRT koji su pokazali statističku značajnost ($p < 0,05$) globalno i kod svih sektora su: cup area, cup/disc area ratio, rim/disc area ratio, cup volume i cup shape measure. Njihove vrijednosti AUC (eng. Area Under the Curve - površina ispod ROC krive) su bile iznad 0,70 odnosno, od solidne do

Tabela 1. Demografski podaci, standardna devijacija Heidelberg Retina Tomograf 3 (HRT 3) skena i veličina papile

	ciljna	kontrolna	p vrijednost
Broj ispitanika	12	14	
Starost, godine	57(±7)	60 (± 8)	0,52
Pol (ženski/muški)	10/2 (83,3%/6,7%)	9/5 (64,3%/35,7%)	0,27
SD HRT 3 skena(μm)	13,50 ± 2,84	16,29 ± 5,37	0,23
HRT 3 disc area (mm ²)	2,31 ± 0,23	1,96 ± 0,28	<0,001

HRT3 = Heidelberg Retinal Tomograph 3; SD = standardna devijacija; HRT 3 disc area = veličina papile

Tabela 2. Opis grupa zavisno od stadija oboljenja i veličine papile

	Broj	Vidno polje MD (dB)	Vidno polje sLV (dB)	Površina papile (mm ²)
Stadij oboljenja				
rani	9	3,49 ± 1,76	4,48 ± 1,70	
umjereni	3	8,67 ± 1,18	6,07 ± 0,60	
kontrolni	14	0,92 ± 0,98	1,88 ± 0,24	
Veličina papile				
mala	1			1,41±0
umjerena	19			2,03±0,21
velika	6			2,51±0,07

MD- indeks prosječnog gubitka ; sLV- kvadratni korjen indeksa varijanse gubitka ; dB- decibel

odlične, čime je dokazana njihova sposobnost da razdvoji dvije grupe pacijenata. Najviše vrijednosti AUC su bile za stereometrijske parametre cup volume (0,79-0,86) i cup shape measure (0,74 - 0,89). Statistička analiza je pokazala statističke značajnosti ($p < 0,05$) GPS dijagnostičkih parametara numerički glaucoma probability i cup size kod svih sektora, s napomenom da su vrijednosti AUC za sve sektore parametra numerički glaucoma probability bile izvrsne, odnosno od 0,92-0,95. Rezultati su prikazani u tabeli 3.

Kod ranog stadijuma bolesti, senzitivnost parametra MRA je bila ujednačena za sve sektore, 67%, kao i specifičnost, 33%. Kod umjerenog stadijuma, senzitivnost MRA je bila niska i uglavnom ujednačena od 30-39%, dok je specifičnost bila, od 61% do 70% u tempo-

ro-inferiornom sektoru. Senzitivnost GPS-a kod ranog stadijuma oboljenja je bila najviša u temporo-superiornom i temporo-inferiornom sektoru (83% i 78%), dok je specifičnost bila u svim sektorima jednaka, 33%. Kod umjerenog stadijuma oboljenja, senzitivnost GPS iznosi 67%, a specifičnost raste i ujednačena je za sve sektore (83%) sem za temporo-superiorni sektor (70%). Tabela 4 prikazuje rezultate.

Kod ciljne grupe, lokalizovani defekti RNFL, kod 3 oka su bili istovremeno prisutni u dva sektora (temporo-superiornom i temporo-inferiornom) dok kod ostalih 9 očiju su bili prisutni u samo jednom sektoru. Svi lokalizovani defekti, ukupno 15, su pojedinačno analizirani. Od mogućih 6 prethodno definisanih sektora, defekti su uočeni u 2 sektora i to, 8 (53,3 %) u temporo-superiornom sektoru, a ostalih

Tabela 3. Površina ispod Receiver Operating Characteristic krive (AUC) i 95% interval poverenja (95% CI) za razdvajanje zdravih od očiju sa glaukomom koristeći Heidelberg Retina Tomograf 3 (HRT 3) globalne i sektoraste stereometrijske parametre

Stereometrijski parametri	Segment					
	global	temporal	tmp-sup	tmp-inf	nasal	ns1-sup
cup area	0,81 (0,61-1)	0,83 (0,67-1)	0,77 (0,56-0,99)	0,8 (0,61-0,99)	0,77 (0,5-0,99)	0,74 (0,5-0,97)
rim area	0,63 (0,4-0,85)	0,7 (0,48-0,92)	0,6 (0,38-0,83)	0,57 (0,34-0,8)	0,44 (0,21-0,67)	0,53 (0,3-0,76)
cup/disc area ratio	0,79 (0,59-1)	0,79 (0,6-0,97)	0,74 (0,51-0,96)	0,77 (0,57-0,97)	0,75 (0,52-0,98)	0,73 (0,5-0,96)
rim/disc area ratio	0,8 (0,59-1)	0,79 (0,6-0,97)	0,74 (0,52-0,96)	0,77 (0,57-0,97)	0,75 (0,52-0,98)	0,73 (0,55-0,97)
cup volume	0,79 (0,57-1)	0,82 (0,62-1)	0,81 (0,61-1)	0,82 (0,63-1)	0,83 (0,66-1)	0,83 (0,65-1)
rim volume	0,72 (0,5-0,93)	0,72 (0,52-0,93)	0,66 (0,44-0,88)	0,61 (0,39-0,83)	0,68 (0,47-0,89)	0,68 (0,46-0,9)
height variation contour	0,7 (0,49-0,9)	0,7 (0,51-0,91)	0,61 (0,39-0,83)	0,7 (0,49-0,91)	0,48 (0,24-0,72)	0,35 (0,13-0,58)
CSM	0,88 (0,74-1)	0,89 (0,77-1)	0,85 (0,7-1)	0,85 (0,69-1)	0,74 (0,55-0,93)	0,7 (0,5-0,91)
mean RNFL thickness	0,74 (0,53-0,94)	0,57 (0,34-0,8)	0,76 (0,57-0,95)	0,63 (0,42-0,85)	0,75 (0,55-0,94)	0,8 (0,61-0,99)
RNFL cross sectional area	0,68 (0,47-0,9)	0,51 (0,29-0,74)	0,68 (0,47-0,88)	0,56 (0,34-0,79)	0,69 (0,49-0,9)	0,75 (0,55-0,96)
GPS parametri						
Rim steepnees	0,3 (0,08-0,52)	0,32 (0,11-0,54)	0,23 (0,02-0,44)	0,36 (0,14-0,59)	0,38 (0,15-0,6)	0,33 (0,1-0,56)
Cup size	0,92 (0,79-1)	0,82 (0,65-1)	0,9 (0,75-1)	0,83 (0,66-1)	0,78 (0,59-0,97)	0,93 (0,82-1)
Glaucoma probability	0,94 (0,84-1)	0,95 (0,86-1)	0,93 (0,79-1)	0,92 (0,79-1)	0,95 (0,87-1)	0,93 (0,81-1)

GPS = Glaucoma probability score; CSM = cup shape measure; RNFL = retinalni sloj nervnih vlakana; tmp-sup = temporo-superiorno; tmp-inf = temporo-inferiorno; ns1-sup = nazalno-superiorno; ns1-inf = nazalno-inferiorno

Tabela 4. Senzitivnost i specifičnost Moorfields-ove analize regresije i skora vjerovatnoće glaukoma zavisno od stadija oboljenja

Sektor	rani stadij oboljenja				umjereni stadij oboljenja			
	MRA		GPS		MRA		GPS	
	Senz.	Spec.	Senz.	Spec.	Senz.	Spec.	Senz.	Spec.
global	67%	33%	70%	33%	39%	61%	67%	83%
temporal	67%	33%	61%	33%	39%	61%	67%	83%
tmp/sup	67%	33%	83%	33%	35%	65%	67%	70%
tmp/inf	67%	33%	78%	33%	30%	70%	67%	83%
nasal	67%	33%	57%	33%	39%	61%	67%	83%
nsl/sup	67%	33%	70%	33%	39%	61%	67%	83%
nsl/inf	67%	33%	70%	33%	35%	65%	67%	83%

Senz. = sensitivnost; Spec. = specifičnost; MRA = Moorfieldsova regresiona analiza; GPS = Glaucoma probability score

7 (46,6 %) u temporo-inferiornom sektoru.

Urađeno je poređenje sa rezultatima dobijenim analizom RNFL Profile Graph-a po sektorima javljanja 15 lokalizovanih defekata vidljivih fotografijom i dobijeni su sljedeći rezultati. RNFL Profile Graph-om identifikovano je 9 (60 %) defekata sa rezultatom granično i 3 (20 %) sa rezultatom van granica normale. Za ostala 3 (20 %) ocijenjeno je da su u granicama normale. Rezultati su prikazani u tabeli 5.

Upotrebom hi-kvadrat goodness-of-fit testa ispitali smo da li postoji jednaka distribucija u ispitivanim kategorijama, Sektor javljanja lokalizovanog defekta RNFL na fotografiji fundusa i Korelacija sa RNFL Profile Graph-a HRT 3, i utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike za varijablu Korelacija sa RNFL Profile

Graph HRT 3, $\chi^2(1) = 5,40$, $p < 0.05$.

Diskusija

U odsustvu druge okularne patologije, i kod još nedovoljno razvijenih sigurnih znakova oštećenja u vidnom polju ili na papili optičkog nerva, prisustvo lokalizovanih defekata RNFL visoko je prediktivno za dijagnozu ranog glaukoma. Konfokalna skening laser oftalmoskopija je tehnika vizualizacije dizajnirana kako bi olakšala objektivnu i kvantitativnu procjenu papile i retinalnog sloja nervnih vlakana.

Ovom studijom smo ispitali dijagnostičku mogućnost HRT 3 da razdvoji zdrave od očiju sa glaukomom i sa prisutnim lokalizovanim

Tabela 5. Topografska analiza lokalizovanih defekata retinalnog sloja nervnih vlakana (RNFL) na fotografiji fundusa i korelacija sa rezultatima prikazanim na RNFL Profile Graph-u HRT 3

Ciljna grupa	Sektor javljanja lokalizovanih defekata RNFL na fotografiji fundusa	Korelacija sa RNFL Profile Graph-a HRT 3
1	tmp-sup, tmp-inf	normalno i tmp-sup i tmp-inf
2	tmp-sup	granično
3	tmp-sup, tmp-inf	van gr. norm. i tmp-sup i tmp-inf
4	tmp-sup	granično
5	tmp-sup	granično
6	tmp-inf	granično
7	tmp-sup	granično
8	tmp-inf, tmp-sup	van gr. norm. tmp-inf, granično za tmp-sup
9	tmp-inf	granično
10	tmp-inf	granično
11	tmp-sup	normalno
12	tmp-inf	granično

tmp-sup = temporo-superiorno; tmp-inf = temporo-inferiorno; van gr. norm. = van granica normalnog

defektima RNFL i analizirali kako je stadijum oboljenja uticao na njegovu dijagnostičku sposobnost.

U našem uzorku nađena je statistički značajna razlika ($p < 0,05$) među grupama za srednju vrijednost veličine papile, pri čemu su vrijednosti bile manje kod kontrolne grupe. Brojne studije su procjenjivale uticaj veličine papile na dijagnostičku preciznost imidžing tehnologije kod glaukoma [17–19]. Većina ovih studija je izvršila podjelu glaukopskih pacijenata na podgrupe ovisno o veličini papile i poredili su vrijednosti dijagnostičke preciznosti između različitih subgrupa. Međutim, ovakav pristup može dovesti do značajnog gubitka sposobnosti u otkrivanju signifikantnih razlika [21]. Kako se u našoj studiji radi o malom uzorku ispitanika, pri čemu je od ukupnog broja bila svega jedna papila po veličini klasifikovana kao mala i šest klasifikovanih kao velike, statistička obrada ovakvog uzorka zavisnog od veličine papile dala bi rezultate koji bi se morali uzeti s velikom rezervom. Zbog toga je u našoj studiji vršena procjena dijagnostičke sposobnosti HRT 3 u razdvajanju zdravih od očiju sa glaukomom zavisno od stadijuma oboljenja.

Stereometrijski parametri koji su se pokazali kao statistički najznačajniji u razdvajanju očiju sa glaukomom od zdravih (AUC iznad 0,70), kako globalno tako i sektorasto su: cup area, cup/disc area ratio, rim/disc area ratio i cup volume. Slični rezultati su objavljeni i od strane Ferrerasa i sar. [22] i Jindala i sar. [23]. CSM je parametar koji je pokazao najveću dijagnostičku preciznost kako globalno (AUC: 0,88) tako i u sektorima u kojima su bili vidljivi lokalizovani defekti RNFL-a (AUC: 0,85), odnosno temporo-superiorno i temporo-inferiorno. Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa nekoliko studija [24,25] u kojima je sugerisano da se CSM može sa velikom dijagnostičkom preciznošću upotrijebiti za razdvajanje normalnih od očiju sa ranim glaukopskim oštećenjem, kao i da su promjene CSM u statistički značajnoj korelaciji sa progresijom lokalizovanih defekata RNFL [26]. Na osnovu rada Durakana i sar. [27], CSM je jedini parametar nezavisan od promjenjivih varijabli kao što su životna dob, pol i veličina papile. To mu dodatno daje na značaju kada je u pitanju naš uzorak kod koga smo imali statistički značajnu razliku u

prosječnoj veličini papila dvije grupe.

Kada je u pitanju statistička analiza GPS, vrijednosti AUC su za numerički glaucoma probability bile izvrsne, odnosno od 0,92–0,95, što ga svrstava u visoko značajan parametar za diskriminaciju očiju sa glaukomom od zdravih očiju. Slično je i kod drugih studija [14–16, 23].

Pri utvrđivanju senzitivnosti i specifičnosti MRA i GPS u zavisnosti od stadijuma oboljenja, dobijeni rezultati upućuju na prednost GPS u odnosu na MRA u prepoznavanju prisustva glaukoma, kako u ranom tako i u umjerenom stadijumu oboljenja, kao i potrebu da se više da na značaju sektorastoj analizi GPS, prije nego globalnoj. I drugi autori su dobili slične rezultate [22,28,29].

Lokalizovani defekti RNFL verifikovani fotografijom fundusa bili su prisutni u dva sektora i to, 8 (53,3 %) u temporo-superiornom sektoru, a ostalih 7 (46,6 %) u temporo-inferiornom sektoru, što je u korelaciji i sa drugim studijama [8–10].

U izvještaju HRT 3, analiza parametra varijacija visine konture je prikazana kao RNFL Profile Graph. Ako je oštećenje RNFL veoma lokalizovano, grafik RNFL profila se može veoma kratko i duboko „spustiti“ u zonu abnormalnosti. Ovo može ukazati na rana, fokalna oštećenja koja mogu proći neopaženo pri globalnoj analizi, čak i od strane MRA [30]. Statistička analiza našeg uzorka upućuje na dobru dijagnostičku sposobnost RNFL Profil Graph-a u prepoznavanju lokalizovanih defekata RNFL vidljivih na fotografiji fundusa.

Uočavamo dva moguća ograničenja ove studije. Prvo je predstavljeno malim uzorkom ispitanika što može dovesti do relativno širokih granica pouzdanosti u procjeni odnosa površine pod ROC krivom, senzitivnosti i specifičnosti. Zbog toga su potrebne studije sa većim uzorkom kako bi se omogućila preciznija procjena dijagnostičke tačnosti. Drugo, u našem uzorku, površina papile glaukopskih očiju je bila veća nego u zdravih, što može da utiče na dijagnostičku sposobnost MRA i GPS. U studijama drugih autora je nađeno da su glaukopske papile bile veće površine u poređenju sa zdravim kontrolnim očima [19]. Najvjerovatnije objašnjenje za ovu razliku u veličini papila je u odabiru uzorka jer se glaukom mnogo teže prepoznaje kod malih papila.

Zaključak

CSM je parametar koji je pokazao najveću dijagnostičku preciznost kako globalno (AUC: 0,88) tako i u sektorima u kojima su bili vidljivi lokalizovani defekti RNFL (AUC: 0,85), odnosno temporo-superiorno i temporo-inferiorno. U ranom i umjerenom stadijumu bolesti, GPS se pokazao kao sposobniji u poređenju sa MRA da razdvoji oči sa glaukomom i sa lokalizovanim defektima RNFL od zdravih i to sa relativno visokom senzitivnošću (83% i 78%) u sektorima

u kojima su bili prisutni lokalizovani defekti RNFL-a verifikovani red-free fotografijom fundusa. Takođe, analiza RNFL prikazana na izvještaju HRT 3 kao grafikon RNFL profila se pokazala kao statistički značajna da ukaže na prisustvo lokalizovanih defekata RNFL. Informacije dobijene tehnikama vezuelizacije su korisne u kliničkoj praksi kada se analiziraju zajedno sa ostalim relevantnim parametrima koji definišu dijagnozu i progresiju glaukoma.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.
The authors declare no conflicts of interest.

Literatura

- Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
- Tuulonen A, Lehtola J, Airaksinen PJ. Nerve fiber layer defects with normal visual fields: do normal optic disc and normal visual field indicate absence of glaucomatous abnormality? *Ophthalmology* 1993;100:587-97.
- Quigley HA, Miller NR, George T. Clinical evaluation of nerve fiber atrophy as indicator of glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 1980; 98:1564-71.
- Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, Mawson DK, Nieminen H. Diffuse and localised nerve fiber loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1984; 98:566-71.
- Zhang Y, et al. Ophthalmoscopic Assessment of the Retinal Nerve Fiber Layer: The Beijing Eye Study. *PloS one* 2013;8.4: e62022.
- Bhartiya S, Gadia R, Sethi HS, Panda A. Clinical Evaluation of Optic Nerve Head in Glaucoma. *Current Glau Prac* 2010;4(3):115-32.
- Jonas JB, Dichtl A. Evaluation of the retinal nerve fiber layer. *Surv Ophthalmol* 1996;40:369-78.
- Jonas JB, Schiro D. Localized retinal nerve fiber layer defects in nonglaucomatous optic nerve atrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;32:759-60.
- Zhao L, Wang YX, Zhang W, et al. Localized Retinal Nerve Fiber Layer Defects Detected by Optical Coherence Tomography: The Beijing Eye Study. *PloS one* 2013;8.7: e68998.
- Jonas JB, Schiro D. Localised wedge shaped defects of the retinal nerve fibre layer in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 285-90.
- Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and their progression. *Am J Ophthalmol* 1991;111:485-90.
- Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Evaluating the optic disc and retinal nerve fiber layer in glaucoma. II: Optical image analysis. *Semin Ophthalmol* 2000;15:206-20.
- Heidelberg Retina Tomograph Glaucoma Module (Operating instructions. Software version 3.0). Heidelberg, Germany: Heidelberg Engineering; 2005.
- Iester M, Zanini M, Vittone P, Calabria G. Detection of glaucomatous optic nerve head by using Heidelberg topographic maps. *Eye* 2007;21:609-13.
- Burgansky-Eliash Z, Wollstein G, Bilonick RA, et al. Glaucoma detection with the Heidelberg retina tomograph 3. *Ophthalmology* 2007;114:466-71.
- Chauhan BC, LeBlanc RP, McCormick TA, Rogers JB. Test-retest variability of topographic measurements with confocal scanning laser tomography in patients with glaucoma and control subjects. *Am J Ophthalmol* 1994;118:9-15.
- Oddone F, Centofanti M, Rossetti L, et al. Exploring the Heidelberg Retinal Tomograph 3 diagnostic accuracy across disc sizes and glaucoma stages: a multicenter study. *Ophthalmology* 2008;115:1358-65.
- Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1008-15.
- Zangwill LM, Jain S, Racette L, et al. The effect of disc size and severity of disease on the diagnostic accuracy of the Heidelberg retina tomograph glaucoma probability score. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2653-60.
- European Glaucoma Society, EGS Terminology and guidelines for glaucoma, 3rd edition, Savona, Italy: Dogma; 2008: p. 87-8.
- Streiner DL. Breaking up is hard to do: the heartbreak of dichotomizing continuous data. *Can J Psychiatry* 2002;47:262-6.
- Ferreras A, Pablo LE, Pajarín AB, Larrosa JM, Polo V, Pueyo V. Diagnostic ability of the Heidelberg Retina Tomograph 3 for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2008;145:354-9.
- Jindal S, Dada T, Sreenivas V, Gupta V, Sihota R, Panda A. Comparison of the diagnostic ability of Moorfield's regression analysis and glaucoma prob-

- ability score using Heidelberg retinal tomograph III in eyes with primary open angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2010;58:487–92.
24. Uchida H, Brigatti L, Caprioli J. Detection of structural damage from glaucoma with confocal laser image analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:2393–401.
 25. Teesalu P, Vihanninjoki K, Airaksinen PJ, Tuulonen A, Laara E. Correlation of blue-on-yellow visual fields with scanning confocal laser optic disc measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2452–9.
 26. Saarela V, Airaksinen PJ. Heidelberg Retina Tomograph parameters of the optic disc in eyes with progressive retinal nerve fibre layer defects. *Acta Ophthalmol* 2008;86:603–8.
 27. Durukan AH, Yucel I, Akar Y, Bayraktar MZ. Assessment of optic nerve head topographic parameters with a confocal scanning laser ophthalmoscope. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:259–64.
 28. Moreno-Montanes J, Anton A, Garcia N, et al. Glaucoma probability score vs Moorfields classification in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 2008;145:360–8.
 29. Oddone F, Centofanti M, Iester M, et al. Sector-based analysis with the Heidelberg Retinal Tomograph 3 across disc sizes and glaucoma stages: a multicenter study. *Ophthalmology* 2009;116:1106–11.
 30. Interpreting the HRT Glaucoma Module v.3 Report (Baseline), Heidelberg, Germany: Heidelberg Engineering; 2008.

Sensitivity of confocal scanning laser ophthalmoscopy parameters in glaucoma patients compared to healthy population

Bojana Markić¹, Milka Mavija¹, Emira Ignjatić¹, Vesna Ljubojević²

¹Clinic of Ophthalmology, University hospital Clinical Centre Banja Luka, Faculty of Medicine, University of Banja Luka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²Faculty of Medicine, University of Banja Luka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Localized retinal nerve fiber layer defects (RNFL) usually occur in early glaucoma with frequency of about 20%. Heidelberg Retina Tomograph (HRT 3) is a confocal scanning laser ophthalmoscopy designed to facilitate objective and quantitative assessment of the optic nerve head and RNFL. The aim of this study was to investigate the diagnostic ability of HRT 3 to discriminate between healthy and glaucoma patients with localized RNFL defects and to determine how the stage of disease affected its diagnostic ability.

Methods. 14 eyes from healthy subjects and 12 glaucoma patients with localized RNFL defects underwent imaging with the HRT 3 and red-free photography of fundus. The results were statistically analyzed.

Results. Cup Shape Measure (CSM) is a parameter that showed the highest diagnostic accuracy globally (AUC 0.88) and in sectors where we found localized RNFL defects (AUC 0.85), superotemporally and inferotemporally. In the early and moderate stages of the disease, GPS algorithms showed better diagnostic accuracy to separate glaucoma patients with localized RNFL defects comparing with the MRA, with a relatively high sensitivity (83 % and 78 %) in the sectors with present localized RNFL defects on red - free fundus photography. RNFL Profile Graph report proved to be statistically significant to indicate the presence of localized RNFL defects.

Conclusion. Confocal scanning laser ophthalmoscopy (HRT 3), applied in patients with early and moderate stages of glaucoma and present localized defects of the retinal nerve fiber layer, showed good diagnostic ability to detect the presence of disease, with CSM and GPS as the most important indicators.

Keywords: glaucoma, localized RNFL defects, HRT 3, red- free fundus photography