



Glokom Hastalarında HRT III Cihazında MRA ve GPS Algoritmalarının Tanısal Değerlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Diagnostic Accuracy of MRA and GPS Algorithms Using HR III Device in Glaucoma Patients

Mahmut Oğuz Ulusoy, Esin Fatma Başer, Recep Göktuğ Seymenoğlu, Rasim Özcan Kayıkçıoğlu
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı Moorfields regresyon analizi (MRA) ve glokom probabilité skoru'nun (GPS) tanısal doğruluklarını incelemek ve bu iki algoritmanın gözleri normal veya anormal olarak sınıflamadaki uyumu incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kliniğimiz glokom biriminde takip edilen 150 glokom hastası ve glokomu olmayan 120 kontrol olgusu dahil edildi. Tüm olgulara total oftalmoskopik muayene, standart akromatik perimetri muayenesi ve HRT III yazılımı/ Version 3,0 kullanan HRT II cihazı ile optik sinir başı muayenesi yapıldı. Elde edilen HRT parametreleri iki grup arasında karşılaştırıldı. Her iki analiz sisteminde sınıflamaya göre sınırda olan olgular normal kabul edildiğinde "en yüksek spesifite kriteri", sınırda olan olgular anormal kabul edildiğinde "en yüksek sensitivite kriteri" ile tanısal kesinlik değerleri belirlendi. MRA ve GPS aralarındaki uyum kappa (κ) katsayısı hesaplanarak incelendi.

Bulgular: Çalışmada incelenen HRT parametrelerinden konturdeki yükseklik değişimi dışında tümü hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,000$). Eğri altında kalan alan değerleri en yüksek değerdeki parametrelerin GPS skoru (0,817), lineer çukurluk/disk oranı (0,816), çukurluk/disk alanı (0,808) ve çukurluk alanı (0,783) olduğu görüldü. En yüksek spesifite kriterine göre MRA'nın sensitivitesi %66 spesifitesi %89,1, GPS'in ise sensitivitesi %62,7 spesifitesi %81,6 olarak bulundu. En yüksek sensitivite kriterine göre MRA'nın sensitivitesi %85,3, spesifitesi %68,3, GPS'nin ise sensitivitesi %90, spesifitesi %60,8 olarak bulundu. MRA ve GPS arasında 0,47'lik kappa değeriyle orta düzeyde %65,9 (178 göz) uyum bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda sonuç olarak GPS ve MRA birbirine benzer düzeyde sensitivite göstermekle birlikte, MRA'nın spesifitesi GPS'ye göre daha yüksek bulunmuştur. Her iki analiz programı arasında ise ılımlı bir uyum bulunmuştur. (*Turk J Ophthalmol 2014; 44: 108-114*)

Anahtar Kelimeler: Glokom, heidelberg retina tomografisi 3, glokom olasılık skoru, moorfields regresyon analizi

Summary

Objectives: The aim of this study is to evaluate the diagnostic accuracy of Moorfields regression analysis (MRA) and glaucoma probability score (GPS) and to measure the agreement between these two programs in classifying eyes as normal or abnormal.

Materials and Methods: The study included 150 glaucoma patients followed in our glaucoma unit and 120 control subjects without glaucoma. All subjects underwent total ophthalmological examination, standard achromatic perimetry, and imaging of the optic nerve head with the Heidelberg Retina Tomograph II (HRT), using HRT III software, Version 3.0. The HRT parameters were compared between the two groups. The diagnostic accuracies of the two classifications were measured when the borderline was taken as either normal (highest specificity criteria) or abnormal (highest sensitivity criteria). The agreement between them was calculated using the kappa (κ) coefficient.

Results: All HRT parameters except height variation contour in our study showed statistically differences between the control and glaucoma groups ($p=0.000$). The parameters with the highest area under curves were GPS global score (0.817), vertical cup/disc ratio (0.816), cup/disc area (0.808), and cup area (0.783). According to the highest specificity criteria, MRA had a sensitivity of 66% and specificity of 89.1% and GPS had a sensitivity of 62.7% and specificity of 81.6%. According to the highest sensitivity criteria, MRA had a sensitivity of 85.3% and specificity of 68.3% and GPS had a sensitivity of 90% and specificity of 60.8%. A moderate agreement of 65.9% (178 eyes) with a κ coefficient of 0.47 was found between MRA and GPS.

Conclusion: In conclusion, GPS and MRA had a similar sensitivity, but the specificity of MRA was found to be higher than that of GPS. A moderate agreement was found between these analysis programs. (*Turk J Ophthalmol 2014; 44: 108-114*)

Key Words: Glaucoma, heidelberg retina tomograph 3, glaucoma probability score, moorfields regression analysis

Giriş

Glokom, 2020 yılında 80 milyon insanı etkileyeceği ve bunlardan yaklaşık 11 milyonunu körlükle tehdit edeceği öngörülen en önemli körlük nedenlerinden biridir.¹ Hastalığın yaygınlığı göz önünde alındığında tanı yöntemlerinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Glokom tanısında ve takibinde göz içi basıncı (GİB) ölçümü yanı sıra optik diskte glokoma bağlı yapısal ve fonksiyonel hasarı değerlendirmeye yönelik çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Lazer destekli görüntüleme yöntemlerinden Heidelberg Retinal Tomografi (HRT), konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop özelliği ile optik sinir başı ve peripapiller retina sinir lifi tabakasının (RSLT) üç boyutlu topografik görüntülerini elde ederek glokom ve sağlıklı gözler arasında yüksek derecede ayırım yapabilen bir cihazdır.²⁻⁴

HRT'nin kullandığı algoritmalarından biri olan Moorfields Regresyon Analizi (MRA) nöroretinal halka (rim) alanınında diffüz ve fokal değişiklikleri tespit ederek sağlıklı ve glokomlu optik sinir başı (OSB) arasında ayırım yapar. MRA yöntemi bireyin disk çapını ve yaşını dikkate alarak hastanın gözünü normatif veri tabanı ile karşılaştırır ve bir sınıflama yapar (normal sınırlar içinde, sınırda ve normal sınırlar dışında). Oküler hipertansiyon çalışma grubu yan çalışmasında MRA'nın primer açılı glokom gelişme ihtimalini yüksek oranda tespit ettiğini bildirilmiştir.⁵ MRA algoritmasının temel dezavantajı deneyimli bir operatörün optik disk sınırlarını belirlemesi gerektiğinden yöntemle bir miktar subjektifliğin katılmasıdır.

Yeni HRT III yazılımı normatif veri tabanının genişletilmesi yanı sıra yeni bir algoritma olarak Glokom Olasılık Skorunu (Glaucoma Probability Score: GPS) da içermektedir. GPS yöntemi iki adet parapapiller RSLT şekli ölçümü (yatay ve dikey RSLT eğriliği) ve üç adet OSB şeklini (çukurluk boyutu, çukurluk derinliği ve rim dikliği) kullanarak glokom olasılığını sınıflar (normal sınırlar içinde, sınırda ve normal sınırlar dışında).⁶⁻⁸ GPS algoritması optik disk sınırlarını belirleyen bir operatöre ve bir referans planına gerek duymadığından tanılabilir değeri MRA'dan daha yüksek olması beklenebilir.

Bu çalışmanın amacı glokom hastalarında HRT cihazının kullandığı MRA ve GPS algoritmalarının tanılabilir değerlerini karşılaştırmak ve iki yöntem arasında uyum düzeyini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom biriminde takip edilen 150 glokom hastası ile glokomu olmayan 120 kontrol olgusu olmak üzere toplam 270 olgunun 270 gözü dahil edildi. Normal olgular hastanemize refraksiyon muayenesi için başvuran bireyler ve hastane personelinin oluşturuldu. Bu çalışmanın protokolü Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara görme keskinliği ölçümü, refraksiyon muayenesi, ön ve arka segment biomikroskopik muayenesi, gonyoskopi ile açı muayenesi, goldmann aplanasyon

tonometre (GAT) ile GİB ölçümü, ultrasonik pakimetre ile santral kornea kalınlığı (SKK) ölçümü, Humphrey Görme Alanı cihazı (Humphrey Field Analyzer, II; Carl Zeiss meditec, Inc., Dublin, CA, ABD) ile standart akromatik perimetri (program 30-2, SITA-standard) muayenesi ve HRT III yazılımı / Version 3.0 kullanan HRT II cihazı (Heidelberg Engineering GmbH, Dossenheim, Almanya) ile OSB muayenesi yapıldı.

Çalışmaya başlangıç-orta evre primer açık açılı glokom (PAAG) veya pseudoeksfolyatif (PEX) glokomlu hastaların ve glokomu olmayan normal olguların rastgele seçilen bir gözü alındı. Hastanın her iki gözünde glokom hastalığı varsa HRT çekim kalitesi daha yüksek olan göz çalışmaya alındı. Tüm olgular için çalışmaya dahil edilme kriterleri yaşın ≥ 35 olması, sferik refraksiyon değerinin $\leq \pm 5$ D olması, silindirik refraksiyonun $\leq \pm 3$ D olması, düzeltilmiş görme keskinliği $\geq 20/40$ olması, görme alanı muayenesi ve HRT muayenesi arasında en fazla bir ay olması, görme alanında yanlış negatif, yanlış pozitif ve fiksasyon kaybı değerlerinin $< \%25$ olması olarak kabul edildi. Anlamlı kornea ve lens opasitesi olanlar, RSLT, optik disk veya görme alanını etkileyebilecek intraoküler, nörolojik veya romatolojik hastalığı olanlar, diabetes mellituslu hastalar ve peripapiller atrofi, tilte disk bulunan ve disk sınırları net olmayan bireyler ile cerrahi geçirmiş olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Normal olgular, ailede glokom anamnezi olmayan, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, GİB ≤ 21 mmHg olanlar, gonyoskopiye açısı açık olan (grade 3-4) ve oftalmolojik muayenesi refraksiyon kusurları dışında normal olanlar arasından seçilmiştir.

Glokom hastaları ilk tanıda GİB ≥ 21 mmHg olan, gonyoskopiye açısı açık olan (grade 3-4), glokomatöz optik sinir değişiklikleri olan (optik disk başında, özellikle alt veya üst kutupta lokal olarak rimde çentiklenme, optik diskte çanaklaşma artışı, peripapiller RSLT'de lokal veya yaygın anormallikler), ve glokomla uyumlu görme alanı değişiklikleri olanlar (Hodapp kriterlerine göre; iki ardışık görme alanı testi ile doğrulanmış anormal glokom yarı alan testi, ardışık iki görme alanı testinde PSD $< \%5$ olması, iki ardışık test sonucunda patern deviasyon olasılık haritasında $p < \%5$ olarak belirlenmiş üç adet bitişik anormal nokta; bunlardan birinin olasılığı $p < \%1$ olmalı ve hiçbirisi kör nokta ile birleşik olmamalı) arasından seçilmiştir. Başlangıç ve orta derecede görme alanı kayıpları Hodapp Sınıflamasına göre değerlendirildi.⁹

Optik sinir başının topografik muayenesi HRT III yazılımı (Version 3.0) kullanan HRT II cihazı ile pupillalar dilate edilmeden, karanlık ortam koşullarında yapıldı. Optik disk kontür çizgisi Elsching'in skleral halkasının iç sınırı boyunca çizildi. Optik disk başı topografik görüntüleme için 10 derecelik alan kullanıldı. Magnifikasyon hatalarını gidermek için korneal kurvatür ölçümleri kayıt edildi. Kabul edilebilir HRT çekim özellikleri; iyi çekim kalitesi (görüntü sensitivitesi $< \%80$ veya görüntü kalitesinin 'iyi' veya 'çok iyi' olması), topografi standart sapması < 35 μm olması, optik diskin iyi santralize edilmesi ve çekim sırasında minimal göz hareketleri olması olarak belirlendi.

Çekimlerden ve optik disk kontürü belirlendikten sonra MRA algoritması optik diskleri eğer rim alanı öngörülen değerlerin

%95'i içindeyse "normal sınırlarda", eğer öngörülenin %95'inden küçükse "sınırdaki", eğer öngörülenin %99,9'undan küçükse "normal sınırlar dışında" şeklinde otomatik olarak sınıflandı. Yine çekimlerden sonra GPS algoritması eğer skor %0-%27 arasındaysa "normal sınırlarda", %28-%64 arasındaysa "sınırdaki", %65-%100 arasındaysa "normal sınırlar dışında" olarak sınıflama yaptı. GPS analizi sonuç vermiyor veya sadece global sonuç veriyorsa (GPS modeli OSB şekli ile sadece kısmen veya tamamen uyumsuz olduğunda) o göz çalışmaya alınmadı. HRT III cihazın tarafından MRA ve GPS sınıflamaları dışında her iki algoritma için belirlenen OSB ve RSLT parametreleri de ayrı ayrı kayıt edildi.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 18.0 istatistik programı (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı'nda yapıldı. Glokom hastaları ile kontrol grubu cinsiyet ve yaş açısından Ki-kare ve Student t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Glokom hastaları ile kontrol grubunun OSB topografik parametreleri Student t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi. "Alıcı işlem karakteristik eğrileri" (receiver operating characteristic curves: ROC) oluşturuldu ve her bir parametrenin glokomlu gözleri normal gözlerden ayırabilme kapasitesini incelemek için ROC eğrisi altında kalan alanlar (area under curve: AUC) ayrı ayrı hesaplandı. MRA ve GPS sınıflamalarının tanısal kesinlikleri "sınırdaki" olan grupların normal veya anormal kabul edilmesine göre ayrı ayrı değerlendirildi. Sınıflamaya

göre sınırdaki olan olgular normal kabul edildiğinde "en yüksek spesifite kriteri", sınırdaki olan olgular anormal kabul edildiğinde "en yüksek sensitivite kriteri" ile tanısal kesinlik değerleri belirlendi. MRA skoru ve global GPS birbirleriyle karşılaştırıldı ve aralarındaki uyum kappa (κ) katsayısı hesaplanarak incelendi. Kappa (κ) değerlerine göre uyumun gücü; 0,0: uyum yok, <0,40 zayıf uyum, 0,40-0,59 orta düzeyde uyum, 0,60-0,75 iyi uyum, 0,75-0,99 çok iyi uyum ve 1,0 mükemmel uyum olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmanın hasta grubundaki 150 olgunun 104'ü (%69,3) PAAG, 46'sı (%30,7) ise PEX glokom tanısı almıştı. Hasta grubu yaş ortalaması $64,56 \pm 9,87$ (38-86) olan 70'i (%46,7) kadın 80'i (%53,3) erkek hastadan, kontrol grubu yaş ortalaması $57,79 \pm 8,00$ (41-80) olan 87'si (%72,5) kadın 33'ü (%27,5) erkek hastadan oluşuyordu. Hasta grubuyla kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı ve yaş açısından anlamlı farklılıklar mevcuttu (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,000$, Ki-kare ve Student t testi).

Hasta ve kontrol grupları arasında SKK, GİB, C/D oranı, görme alanı MD ve PSD değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar mevcuttu (tümü için $p=0,000$, Student t testi). Hasta ve kontrol grupları arasında refraksiyon değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmuyordu ($p=0,545$).

HRT III cihazı ile hasta ve kontrol gruplarında belirlenen parametreler Tablo 1'de sunulmuştur. Bu parametrelerden konturdaki yükseklik değişimi dışındaki tüm parametrelerde

Tablo 1. Hasta ve kontrol grupları arasında heidelberg retina tomografisi III parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Hasta Grubu Ortalama ± SD	Kontrol Grubu Ortalama ±SD	p değeri*	Eğri Altında Kalan Alan (AUC)	Sensitivite (%90 Spesifite)	Eşik değeri
Disk Alanı(mm ²)	2,08±0,47	1,89±0,38	0,000	0,606	%25	2,33
Çukurluk Alanı (mm ²)	0,96±0,52	0,52±0,35	0,000	0,783	%41	0,97
Rim Alanı (mm ²)	1,12±0,39	1,39±0,24	0,000	0,253	%0,06	1,7
Çukurluk/Disk Alanı Oranı	0,44±0,18	0,24±0,13	0,000	0,808	%55	0,43
Rim/Disk Alanı Oranı	0,55±0,18	0,75±0,12	0,000	0,178	%0,02	0,91
Çukurluk Hacmi (mm ³)	0,28±0,24	0,11±0,13	0,000	0,762	%38	0,28
Rim Hacmi (mm ³)	0,24±0,13	0,37±0,12	0,000	0,221	%0,04	0,52
Ortalama Çukurluk Derinliği (mm)	0,30±0,12	0,21±0,09	0,000	0,707	%31	0,33
Maksimum Çukurluk Derinliği (mm)	0,69±0,22	0,60±0,20	0,000	0,623	%17	0,89
Lineer Çukurluk/Disk Oranı	0,65±0,14	0,47±0,14	0,000	0,816	%56	0,65
Konturdaki Yükseklik Değişimi (mm)	0,38±0,12	0,41±0,10	0,127	0,430	%12	0,53
Çukurluk Şekli Ölçüsü	-0,09±0,07	-0,17±0,06	0,000	0,778	%46	-0,09
Ortalama RSLT Kalınlığı (mm)	0,17±0,09	0,25±0,07	0,000	0,230	%0,007	0,33
Global GPS Skoru	0,65±0,27	0,29±0,26	0,000	0,817	%46	0,81
Rim Dikliği	-0,55±0,49	-0,25±0,48	0,000	0,341	%0,02	0,33
Çukurluk Boyutu (mm ²)	0,54±0,23	0,37±0,17	0,000	0,736	%31	0,61
Çukurluk Derinliği (mm)	0,66±0,19	0,60±0,17	0,011	0,589	%16	0,84
Yatay RSLT Eğriliği	-0,05±0,07	-0,004±0,04	0,000	0,205	%0,02	0,05
Dikey RSLT Eğriliği	-0,13±0,05	-0,09±0,05	0,000	0,309	%0,02	-0,02

SD: Standart deviasyon, RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası, * Student t testi

hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar mevcuttu ($p=0,000$, Student t testi) (Tablo 1).

ROC eğrisi altında kalan alan (area under curve: AUC) değerleri ve ROC eğrisinde glokomlu ve normal gözleri en iyi ayıran eşik değerleri Tablo 1’de görülmektedir. En yüksek AUC değerlerine sahip parametreler global GPS skoru (0,817), lineer çukurluk/disk oranı (0,816), çukurluk/disk alanı (0,808) ve çukurluk alanı (0,783) olarak bulundu. Global GPS skoru, lineer çukurluk/disk oranı, çukurluk/disk alanı ve çukurluk alanı parametrelerinin ROC eğrisinde glokomlu ve normal gözleri en iyi ayıran eşik değerleri sırasıyla 0,44 (sensitivite %76, spesifite %74), 0,56 (sensitivite %74, spesifite %73), 0,31 (sensitivite %74, spesifite %71) ve 0,62 (sensitivite %73, spesifite %73) olarak bulundu.

MRA ve GPS algoritmalarına göre optik diskin genel sınıflandırılmasına ait veriler Tablo 2’de görülmektedir. En yüksek spesifite kriterine göre (sınırdaki olgular normal kabul edildiğinde) MRA’nın sensitivitesi %66 spesifitesi %89,1, GPS’in ise sensitivitesi %62,7 spesifitesi %81,6 olarak bulundu. En yüksek sensitivite kriterine göre (sınırdaki olgular anormal kabul edildiğinde) MRA’nın sensitivitesi %85,3, spesifitesi %68,3, GPS’in ise sensitivitesi %90, spesifitesi %60,8 olarak bulundu.

Yukarıdaki analizlere ilaveten, HRT III algoritmalarının glokomun erken evrelerinde tanısal değerini incelemek amacıyla Hodapp sınıflamasına göre başlangıç görme alanı defektleri olan “erken evre glokom hastaları” araştırıldı ve toplam 90 gözüün bu tanıma uyduğu belirlendi. Erken evre glokom hastalarının MRA ve GPS algoritmalarına göre sınıflandırılması ayrıca incelendi (Tablo 3). Buna göre erken evre hasta grubunda en yüksek spesifite kriterlerine göre (sınırdaki olgular normal kabul

edildiğinde) MRA’nın sensitivitesi %56,7, GPS’in sensitivitesi ise %55,6 bulundu.

Tablo 4’de çalışma kapsamındaki tüm olgularda MRA ve GPS optik sinir başı sınıflamalarının (“normal sınırlar içinde”, “sınırdaki” ve “normal sınırlar dışında” şeklinde) dağılımı görülmektedir. Buna göre MRA ve GPS arasında 0,47’lik kappa değeriyle MRA ve GPS arasında orta düzeyde %65,9 (178 göz) uyum bulundu.

Tartışma

Konfokal lazer tarayıcı oftalmoskop teknolojisini kullanan HRT cihazı peripapiller RSLT’nin ve OSB’nin üç boyutlu topografik görüntülerini elde ederek glokom tanı ve takibinde ön plana çıkmıştır.³ HRT’nin OSB değerlendirmesinde, sağlıklı ve glokomlu gözleri birbirinden ayırmada klinik olarak önemi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{2,4} Bu çalışmada HRT III cihazının kullandığı MRA ve GPS algoritmalarının glokomu olan ve olmayan gözlerde tanısal değerleri karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmaya alınan olguların tümü Kafkasya kökenli beyaz olup HRT III parametreleri incelenirken normal veri tabanındaki beyaz Avrupalı bireylere ait veriler kullanılmıştır. Çalışmamızda optik disk alanı glokom ve kontrol gruplarında sırasıyla 2,08 mm² ve 1,89 mm² dir. HRT ile yapılmış benzer çalışmalarda glokom hastalarında disk alanı Türk toplumunda 2,20 mm², İspanyollarda 2,16 mm², İtalyanlarda 2,04 mm² olarak bulunmuştur.¹⁰⁻¹² Normal bireylerde ise disk alanı Türklere 1,94 mm², İspanyollarda 2,04 mm², İtalyanlarda 1,81 mm² olarak bildirilmiştir.¹⁰⁻¹² Çalışmamızda glokom ve kontrol gruplarında elde edilen ortalama optik disk alanları daha önceki Türkiye ve Avrupa kökenli çalışmalardakilerle benzerlik göstermektedir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarında optik disklerin Moorfields Regresyon Analizi ve Glokom Probability Score’a göre genel sınıflandırılması

Sınıflama	MRA		GPS	
	Kontrol Grubu (%)	Hasta Grubu (%)	Kontrol Grubu (%)	Hasta Grubu (%)
NSİ	82 %68,3	22 %14,7	73 %60,8	15 %10
SINIRDA	25 %20,8	29 %19,3	25 %20,8	41 %27,3
NSD	13 %10,8	99 %66	22 %18,3	94 %62,7

NSİ: Normal Sınırlar İçinde, NSD: Normal Sınırlar Dışında
MRA: Moorfields Regresyon Analizi, GPS: Glokom Probability Score

Tablo 3 . Erken evre glokom hasta grubu ve kontrol grubunda optik disklerin Moorfields Regresyon Analizi (MRA) ve Glokom Probability Score’a (GPS) göre genel sınıflandırılması

Sınıflama	MRA		GPS	
	Kontrol Grubu (%)	Erken Evre Hasta Grubu (%)	Kontrol Grubu (%)	Erken Evre Hasta Grubu (%)
NSİ	82 %68,3	16 %17,8	73 %60,8	13 %14,4
SINIRDA	25 %20,8	23 %25,6	25 %20,8	27 %30
NSD	13 %10,8	51 %56,7	22 %18,3	50 %55,6

NSİ : Normal Sınırlar İçinde, NSD : Normal Sınırlar Dışında
MRA: Moorfields Regresyon Analizi, GPS: Glokom Probability Score

Tablo 4. Tüm çalışma grubu içinde Moorfields Regresyon Analizi (MRA) ve Glokom Probability Score (GPS) sınıflamalarının uyumu

		GPS		
		NSİ	min. sınırdaki	NSD
MRA	NSİ	67 %24,8	21 %7,8	16 %5,9
	SINIRDA	11 %4,1	27 %10	16 %5,9
	NSD	10 %3,7	18 %6,7	84 %31,1

NSİ : Normal Sınırlar İçinde, NSD : Normal Sınırlar Dışında
MRA: Moorfields Regresyon Analizi, GPS: Glokom Probability Score

Çalışmamızda ortalama optik disk alanı kontrol grubunda hasta grubundan anlamlı olarak küçük bulunmuştur ($p=0,000$). Coops ve ark., Jindal ve ark., Andersson ve ark., Zangwill ve ark. ve Bozkurt ve ark. da disk alanı için glokom hastaları ve normal bireyler arasında çalışmamızdaki benzer farklılıklar bildirmiştir.^{7,10,13-15} Çalışmacılar küçük disklerde muayene ile glokomatöz hasarın belirlenmesinin zor olması nedeniyle bu hastaların çoğunlukla normal olarak değerlendirilip glokom birimlerine yönlendirilmediğine, öte yandan büyük diske sahip hastaların glokom yönünden daha fazla şüphe çektiği gerçeğine işaret etmiştir. Ayrıca yanlış örneklem sonucu böyle bir sonuç ortaya çıkabileceği düşünülmüş, ancak hasta seçiminde görme alanı korelasyonunun bu yanlış örneklem ihtimalini ortadan kaldırdığı bildirilmiştir.^{7,15} Bizim çalışmamızda kontrol grubu seçilirken GİB yüksekliği olmayan, ailede glokom hikayesi olmayan ve görme alanında glokomatöz herhangi bir defekt olmayan olgular değerlendirildiğinden yanlış örneklem ihtimali büyük oranda ortadan kalkmıştır.

Benzer çalışmaların birçoğunda disk alanının MRA ve GPS'nin tanısal güçlerine etkisinin küçük disklerde sensitivitenin, büyük disklerde ise spesifitenin azalması şeklinde olduğu bildirilmiştir.^{7,13,15-17} Burgansky-Eliash ve ark.¹⁸ GPS'de disk boyutunu ilgilendiren bir parametre olmadığından disk ölçülerinin GPS'nin glokom tahminine önemli bir etkisinin olmayacağını, sadece küçük ve sığ disklerde sonucun etkilenebileceğini bildirmiştir. Zangwill ve ark.⁵ ise OHT çalışmasına yardımcı konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop çalışmasında, bilinenin aksine, PAAG gelişen hastaların disklerinin gelişmeyen hastalara göre daha küçük olduğunu rapor etmiştir.

Bu çalışmada hasta grubu ve kontrol gruplarında ROC eğrileri oluşturulmuş ve her bir HRT parametresinin glokomlu gözleri normal gözlerden ayırabilme kapasitesini incelemek için ROC eğrisi altında kalan alanlar (AUC) ayrı ayrı hesaplanmıştır. En yüksek eğri altında kalan alana sahip parametre olarak global GPS skoru (0,817) bulunmuştur; bunu takiben en yüksek değerler lineer çukurluk/disk oranı (0,816), çukurluk/disk alanı (0,808) ve çukurluk alanı (0,783) parametrelerinde bulunmuştur.

Global GPS skoru değerleri hasta grubu için ortalama $0,65 \pm 0,027$, kontrol grubu için ise ortalama $0,29 \pm 0,026$ olarak bulunmuştur. Global GPS skorunun ROC eğrisinde glokomlu ve normal gözleri en iyi ayıran eşik değeri 0,44 (sensitivite %76,

spesifite %74) olarak bulunmuştur. Global GPS skorunu için spesifite %90 olarak belirlendiğinde, eşik değeri %46 sensitivite ile 0,81 olarak bulunmuştur.

Burgansky-Eliash ve ark.¹⁸ yaptıkları çalışmada eğri altında kalan alan değeri en yüksek HRT parametresinin yatay RNFL eğriliği (0,905) ve global GPS skoru (0,899) olduğunu bildirmiştir. Jindal ve ark.¹⁵ ve Ferreras ve ark.¹¹ ise eğri altında kalan alan değerleri en yüksek olan parametrelerin çukurluk/disk alanı (0,842), (0,94) rim/disk alanı (0,842), (0,94). Yine Ferreras ve ark.'nın¹⁹ ve Moreno-Montanes ve ark.²⁰ yapmış oldukları farklı çalışmalarda global GPS skorları ortalaması sırasıyla 0,62 ve 0,77 bulunmuştur. Badala ve ark.²¹ ve De Leon-Ortega ve ark.²² ise çalışmalarında en yüksek eğri altında kalan alana sahip parametreleri sırasıyla çukurluk/disk alanı (0,91) ve lineer çukurluk/disk alanını (0,85) olarak bildirmişlerdir. Son olarak da ülkemizden Bozkurt ve ark.¹⁰ yaptıkları çalışmada eğri altında kalan alanlarda en yüksek değer yine global GPS (0,86) olmuş ve onu çukurluk/disk alanı, rim/disk alanı ve lineer çukurluk/disk izlemiştir. Global GPS skoru 0,52'lik eşik değeri ile %74 sensitivite ve %82 spesifite göstermiştir.

Çalışmamızda optik disklerin sınıflanması incelendiğinde "en yüksek spesifite kriterine göre" MRA'nın sensitivitesi %66, spesifitesi %89,1, GPS'nin sensitivitesi %62,7 spesifitesi ise %81,6 olarak bulunmuştur. Ülkemizden yapılan bir çalışmada aynı kriterlerle MRA'nın sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %67,7 ve %95,1, GPS'nin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %70,9 ve %88,0 olarak bildirilmiştir.¹⁰

HRT ile ilgili literatür incelendiğinde en yüksek spesifite kriterine göre hem MRA'nın hem GPS'nin sensitivitesinin spesifitesinden genel olarak daha düşük olduğu görülmektedir. Optik disklerin HRT ile incelendiği Harizman ve ark.⁸, Coops ve ark.⁷, Zangwill ve ark.¹⁴ ve Moreno-Montanes ve ark.²⁰ yaptıkları çalışmalarda birbirlerine uyumlu olarak her iki algoritmanın sensitiviteyi spesifitelerinden düşük olmakla birlikte kendi aralarında benzer bulunmuştur. Jindal ve ark.¹⁵ en yüksek spesifite kriterine göre GPS'in sensitivitesini %73,47, spesifitesini ise %34,69; MRA'nın sensitivitesini %30,61 spesifitesini ise %98 olarak rapor etmişlerdir. Andersson ve ark.'nın¹³ çalışmasında yine en yüksek spesifite kriterine göre GPS'nin sensitivitesi %79, spesifitesi %94; MRA'nın sensitivitesi %87 spesifitesi ise %86 olarak bulunmuştur. Reddy²³, Fansi²⁴ ve Saito'nun¹⁶ ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda her iki algortimada spesifiteleri sensitivitelelerinden yüksek bulunmakla birlikte bu sonuçlar diğer çalışmalarla uyumludur.

Çalışmamızda "en yüksek spesifite kriterine göre" GPS'nin sensitivite ve spesifitesinin MRA'ya göre hafifçe daha düşük olduğu, her iki algortimada spesifitenin sensitiviteden daha yüksek olduğu görülmektedir. Sonuçlarımız yukarıdaki ilgili çalışmalarla büyük oranda benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda "en yüksek sensitivite kriterine göre" (sınırdaki olgular anormal kabul edildiğinde) MRA'nın sensitivitesi %85,3, spesifitesi %68,3, GPS'in ise sensitivitesi %90, spesifitesi %60,8 olarak bulundu. Bozkurt ve ark.'nın yaptığı çalışmada en yüksek sensitivite kriterine göre MRA'nın sensitivitesi %81, spesifitesi %75, MRA'nın sensitivitesi %89,2, spesifitesi %57,6 olarak bildirilmiştir.¹⁰

HRT ile ilgili literatür incelendiğinde en yüksek sensitivite kriterine göre hem MRA'nın hem GPS'in sensitivitesinin spesifitesinden genel olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. De Leon-Ortega ve ark.²², Ferreras ve ark.¹¹ ve Andersson ve ark.¹³ çalışmalarında ise birbirlerine benzer şekilde her iki algortimanın sensitivite ve spesifitelerinden yüksek bulunmuştur. Fansi²⁴, Jindal¹⁵ ve Moreno-Montanes'in²⁰ ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda ise GPS bulguları diğer çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte, MRA sensitivite ve spesifitelerinden daha düşük bulunmuştur.

Geçmişte rapor edilen birçok çalışmada glom hastalığının ileri evrelerinde cihazın sensitivitesinin arttığı yönündedir.^{13,14,11,17} Her hastalıkta olduğu gibi glomda da erken tanı oldukça önemli olduğu için çalışmacılar HRT'nin erken glom üzerindeki tanılal etkinliğini de araştırmışlardır. Harizman ve ark.⁸ MRA'nın tüm hastalarda sensitivitesinin %71 iken, erken evrede glom hastalarında %59 olduğunu, GPS'nin ise tüm hastalarda %77 iken, erken evredeki de benzer olduğunu (%72), dolayısıyla GPS'nin erken evre glomda tanılal değerinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Moreno-Montanes ve ark.'da²⁰ erken evre glomda GPS'nin sensitivitesinin MRA'ya göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Jindal ve ark.¹⁵ ise MRA sensitivitesinin geçmiş çalışmalardan daha düşük çıkmasının nedeni olarak MRA'nın erken evre glomda tanılal değerinin düşük olmasını ve kendi çalışmalarında da erken evre glomlu olgu sayısının fazla olmasını göstermişlerdir. Reddy ve ark.²³ ise çalışmalarında MRA ve GPS'nin her ikisinin de erken evre glom olgularında sensitivite ve spesifite kriterlerinin tüm olgulardan ve ileri evre glom olgularından daha düşük seyrettiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda erken evre hasta grubundaki 90 gözün en yüksek spesifite kriterlerine göre (sınırdaki olgular normal kabul edildiğinde) MRA'nın sensitivitesi %56,7, GPS'in sensitivitesi ise %55,6 bulunmuştur. Aynı kriterlere göre tüm olgularımızda MRA sensitivitesinin %66, GPS sensitivitesinin %62,7 olduğu göz önüne alınır, bizim çalışmamızda da erken evre glomlu olgularda MRA ve GPS'nin sensitivitesinin daha düşük olduğu görülmektedir. Dolayısıyla çalışmamızda erken evre glom olgularında MRA ve GPS algoritmalarının hasta olanları ayırt etmede birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir.

Çalışmamızda elde edilen MRA skoru ve global GPS skorları aralarındaki uyum kappa (κ) katsayısı hesaplanarak incelendi. Buna göre MRA ve GPS arasında 0,47'lik kappa değeriyle MRA ve GPS arasında orta düzeyde %65,9 (178 göz) uyum bulundu. MRA ve GPS algoritmalarının arasındaki uyumu araştıran benzer çalışmalarda Jindal ve ark.¹⁵ ile Moreno-Montanes ve ark.²⁰ zayıf bir uyum elde ederken, Bozkurt ve ark.¹⁰, Burgansky-Eliash ve ark.¹⁸, Coops ve ark.⁷, Gabriele ve ark.²⁵ ve Kamdeu Fansi ve ark.²⁴ da ise iki algoritma arasında ortalama uyum olduğunu belirtmişlerdir. Diğer yandan Reddy ve ark.²³ ise 0,70 kappa değeriyle iyi derecede uyum bulmuşlardır.

HRT III cihazında aynı amaçla bulunan MRA ve GPS algoritmalarının sonuçlarının büyük oranda uyumlu olması beklenirken genelde orta düzeyde bir uyum elde edildiği görülmektedir. Bu iki algoritma arasında tamamen uyum

olmayışı temel olarak iki nedene bağlanmıştır. Bunlardan birincisi iki analiz programının optik diskin farklı özelliklerini incelemesidir. MRA ve GPS algoritmalarının tam uyum göstermemesinin ikinci bir nedeni erken evre glomlu olguların mevcut çalışmalarda daha fazla yer alması olabilir; halbuki ileri evre glom olgularında iki algoritma arasında büyük oranda uyum görülecektir. Bu değerlendirmelere göre bizim çalışmamızda da erken evre glomlu olgu sayısının daha fazla olmasının sonucu olarak böyle bir uyum sorunu ortaya çıkmış olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak MRA ve GPS algoritmalarının tanılal değerini karşılaştıran çalışmamızda MRA ve GPS sensitivite ve spesifite ve spesifitesinin birbirlerine yakın olduğunu, MRA'nın spesifitesinin GPS'den daha yüksek olduğu görülmüştür. Sadece erken evre glomu olan hastalar incelendiğinde, her iki algoritmanın da hastaları ayırt etme gücünün azaldığı ve bu grup hastalarda birbirlerine bir üstünlük göstermediği belirlenmiştir. Genel olarak MRA ve GPS arasında orta düzeyde bir uyum bulunmuştur. Çalışmamızın kısıtlayıcı alanı kontrol ve hasta gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımının farklı olmasıdır. Kontrol grubu refraksiyon muayenesi için başvuran hastalardan ve hastane çalışanlarından oluşturduğundan ortalama yaş glom grubundan daha düşük bulunmuştur. Ancak HRT III cihazının yaşı da kayıt altına alarak hesaplama yapması nedeniyle bu konunun sonuçları etkilemeyeceği düşünölmüştür. Literatürde cinsiyetin HRT III sonuçları üzerine etkili olduğunu gösteren bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

Yeni geliştirilen GPS algoritması kontur çizimi gerektirmemesi ve bir referans planına gerek duymaması nedenleriyle avantajlı olmasına rağmen tanılal kesinlik açısından MRA'ya bir üstünlük getirmemektedir. Ancak HRT III ile muayenenin optik sinir konturu çizme deneyimi olmayan kişilerce yapılması söz konusu olduğunda GPS algoritmasının glom tanısı ve taramalarında faydalı olabileceği düşünölmüştür. Bu konuda daha kesin sonuçlar için çok sayıda erken evre glom ve glom şüpheli olguları bünyesinde bulunduran çalışmaların gerekli olduğu düşünölmüştür.

Kaynaklar

1. Quigley HA, Broman AT. The number of persons with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006;90:262-7.
2. Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, et al. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg retina tomograph, GDx nerve fibre analyser, and optical coherence tomograph. Arch Ophthalmol 2001;119:985-93.
3. De Leon-Ortega JE, Arthur SN, McGwin Jr G, Xie A, Monheit BE, Girkin CA. Discrimination between glaucomatous and nonglaucomatous eyes using quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47:3374-80.
4. Miglior S, Casula M, Guareschi M, Marchetti I, Iester M, Orzalesi N. Clinical ability of Heidelberg retinal tomograph examination to detect glaucomatous visual field changes. Ophthalmology. 2001;108:1621-7.
5. Zangwill LM, Weinreb RN, Beiser JA, et al. Baseline topographic optic disc measurements are associated with the development of primary open-angle glaucoma: the Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy Ancillary Study to the Ocular Hypertension Treatment Study. Arch Ophthalmol 2005;123:1188-97.

6. Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A, et al. Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1730-42.
7. Coops A, Henson DB, Kwartz AJ, Artes PH. Automated analysis of Heidelberg retina tomograph optic disc images by glaucoma probability score. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:5348-55.
8. Harizman N, Zelefsky JR, Ilitchev E, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. Detection of glaucoma using operator-dependent versus operator-independent classification in the Heidelberg retinal tomograph III. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1390-2.
9. Brusini P, Johnson CA. Staging Functional Damage in Glaucoma: Review of Different Classification Methods *Surv Ophthalmol.* 2007;52:156-79.
10. Bozkurt B, Irkeç M, Arslan U. Diagnostic accuracy of Heidelberg Retina Tomograph III classifications in a Turkish primary open-angle glaucoma population *Acta Ophthalmol.* 2010;88:125-30.
11. Ferreras A, Pablo LE, Pajarin AB, Larrosa JM, Polo V, Pueyo V. Diagnostic ability of the Heidelberg Retina Tomograph 3 for glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:354-59.
12. Miglior S, Guareschi M, Albe' E, Gomasasca S, Vavassori M, Orzalesi N. Detection of glaucomatous visual field changes using the Moorfields regression analysis of the Heidelberg retina tomograph. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:26-33.
13. Andersson S, Heijl A, Bengtsson B. Optic disc classification by the Heidelberg Retina Tomograph and by physicians with varying experience of glaucoma. *Eye (Lond).* 2011;25:1401-7.
14. Zangwill LM, Jain S, Racette L, et al. The effect of disc size and severity of disease on the diagnostic accuracy of the Heidelberg Retinal Tomograph Glaucoma Probability Score. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2653-60.
15. Jindal S, Dada T, Sreenivas V, Gupta V, Sihota R, Panda A. Comparison of the diagnostic ability of Moorfield's regression analysis and glaucoma probability score using Heidelberg retinal tomograph III in eyes with primary open angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2010;58:487-92.
16. Saito H, Tomidokoro A, Yanagisawa M, Iwase A, Araie M. Sensitivity and specificity with the glaucoma probability score in Heidelberg Retina Tomograph II in Japanese eyes. *J Glaucoma.* 2009;18:227-32.
17. Medeiros FA1, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. 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.
18. Burgansky-Eliash Z, Wollstein G, Bilonick RA, Ishikawa H, Kagemann L, Schuman JS. Glaucoma detection with the Heidelberg retina tomograph 3. *Ophthalmology.* 2007;114:466-71.
19. Ferreras A, Pajarin AB, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Honrubia FM. Diagnostic ability of Heidelberg Retina Tomograph 3 classifications: glaucoma probability score versus Moorfields regression analysis. *Ophthalmology.* 2007;114:1981-7.
20. Moreno-Montanes J, Anton A, Garcia N, Mendiluce L, Ayala E, Sebastian A. Glaucoma probability score vs Moorfields classification in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:360-8.
21. Badala' F, Nouri-Mahdavi K, Raoof DA, Leeprechanon N, Law SK, Caprioli J. Optic disc and nerve fibre layer imaging to detect glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:724-32.
22. De Leo' n-Ortega JE, Sakata LM, Monheit BE, McGwin G Jr, Arthur SN, Girkin CA. Comparison of diagnostic accuracy of Heidelberg Retina Tomograph II and Heidelberg Retina Tomograph 3 to discriminate glaucomatous and non-glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:525-32.
23. Reddy S, Xing D, Arthur SN, et al. HRT III Glaucoma Probability Score and Moorfields Regression Across the Glaucoma Spectrum *J Glaucoma.* 2009;18:368-72.
24. Kamdeu Fansi AA, Agoumi Y, Harasymowycz PJ. Screening for glaucoma with Moorfields regression analysis and glaucoma probability score in confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Can J Ophthalmol.* 2011;46:254-60.
25. Gabriele ML, Wollstein G, Bilonick RA, et al. Comparison of Parameters from Heidelberg Retina Tomographs 2 and 3. *Ophthalmology.* 2008;115:673-7.