



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



**MORFOMETRIJSKA ANALIZA GLAVE
VIDNOG ŽIVCA KOD PACIJENATA SA
GLAUKOMOM OTVORENOG UGLA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:

prof. dr Dušica L. Marić
prof. dr Nikola M. Babić

Kandidat:

asist. dr Nikola I. Knezi

Novi Sad, 2022. god.

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Никола И. Кнези
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	проф. др Душица Л. Марић, редовни професор, Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет Нови Сад, Катедра за анатомију. проф. др Никола М. Бабић, редовни професор, Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет Нови Сад, Катедра за офталмологију.
Наслов рада:	Морфометријска анализа главе видног живца код пацијената са глаукомом отвореног угла
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница: 186 Поглавља: 9 Референци: 362 Табела: 16 Слика: 32 Графикона: - Прилога: 3
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Анатомија, офталмологија
Кључне речи / предметна одредница:	глауком отвореног угла; прогресија болести; глава видног живца; крвни судови мрежњаче; централна артерија мрежњаче; централна вена мрежњаче; очно дно; фотографија; обрада слике помоћу рачунара; офталмолошке дијагностичке методе.
Резиме на језику рада:	Увод: Стереоскопским прегледом очног дна могуће је уочити подручје изласка аксона ганглијских ћелија мрежњаче које називамо главом видног живца. Глауком представља хетерогену групу болести која доводи до прогресивног губитка ганглијских ћелија мрежњаче и оштећења њихових аксона, што за последицу има глаукомску оптичку неуропатију са одговарајућим губитком видног поља и морфометријским променама главе видног живца као што је истањење неуроретиналног обода. Циљеви истраживања: Циљеви истраживања су били да се утврди да ли се параметри анализе морфологије главе видног живца разликују између испитиваних група са различитим степеном глаукомског оштећења, да се утврди да ли постоји разлика у морфометрији параметара просторне расподеле и разгранатости крвних судова мрежњаче између испитиваних група и да се утврди да ли квантитативна анализа омогућава класификацију у одговарајуће групе напредовања болести.

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

	<p>Материјал и методологија: Истраживање је обухватило 67 пацијената са дијагнозом примарног глаукома отвореног угла. Пацијенти су у зависности од степена глаукомског оштећења били подељени у три групе. Групу 1 су чинили пацијенти са малим степеном глаукомског оштећења, Групу 2 су чинили пацијенти са средњим степеном глаукомског оштећења и Групу 3 су чинили пацијенти са великим степеном глаукомског оштећења. Након визуелизације и дигитализације главе видног живца и крвних судова мрежњаче уследила је обрада снимака у софтверском програму <i>ImageJ 1.48v</i> након чега је извршена фрактална анализа и статистичка обрада добијених резултата. Морфометрија је подразумевала анализу неуроретиналног обода израчунавањем бинарне фракталне димензије површине, скелетонизоване слике контуре, површине и дужине. Морфометријска анализа крвних судова мрежњаче подразумевала је одређивање фракталне димензије, дијаметра грана централне артерије мрежњаче и коренова централне вене мрежњаче, угла гранања централне артерије мрежњаче и угла спајања коренова централне вене мрежњаче, циркуларност артеријских и венских крвних судова мрежњаче.</p> <p>Резултати: Највећу вредност бинарне фракталне димензије неуроретиналног обода без артеријских и венских крвних судова мрежњаче имају пацијенти Групе 1, мању вредност имају пацијенти Групе 2, док најмању вредност имају пацијенти Групе 3. Најмању димензију скелетонизоване слике контуре неуроретиналног обода без артеријских и венских крвних судова мрежњаче имају пацијенти Групе 1, нешто већу вредност имају пацијенти Групе 2, док највећу вредност имају пацијенти Групе 3. Највећу површину неуроретиналног обода имају пацијенти Групе 1, мања вредност је уочена код пацијената Групе 2, док је најмања вредност уочена код пацијената Групе 3. Најмању вредност бинарне фракталне димензије централне вене мрежњаче имају пацијенти Групе 1, већу вредност имају пацијенти Групе 2, док највећу вредност имају пацијенти Групе 3. Највећа вредност угла гранања централне артерије мрежњаче је уочена код пацијената Групе 1, мању вредност угла гранања имају пацијенти Групе 2, док најмањи угао гранања имају пацијенти Групе 3.</p> <p>Закључци: Прогресијом примарног глаукома отвореног угла долази до пада вредности бинарне фракталне димензије неуроретиналног обода, раста вредности скелетонизоване слике контуре неуроретиналног обода и пада вредности површине неуроретиналног обода. Бинарна фрактална димензија централне вене мрежњаче и њених грана расте са прогресијом примарног глаукома отвореног угла, док се угао гранања централне артерије мрежњаче смањује са прогресијом болести. Квантитативна анализа омогућује класификацију у одговарајуће групе напредовања глаукома.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	23.3.2021.
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Knezi I. Nikola
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof. Dr. Marić L. Dusica, Full Professor, University of Novi Sad, Faculty of Medicine in Novi Sad, Department of Anatomy, Novi Sad Prod. Dr. Babić M. Nikola, Full Professor, University of Novi Sad, Faculty of Medicine in Novi Sad, Department of Ophthalmology, Novi Sad
Thesis title:	Morphometric analysis of the optic nerve head among the patients with open-angle glaucoma
Language of text (script):	Serbian language (latin script)
Physical description:	Number of: Pages: 186 Chapters: 9 References: 362 Tables: 16 Illustrations: 32 Graphs: - Appendices: 3
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Anatomy, Ophthalmology
Subject, Key words:	Glaucoma, Open-Angle; Disease Progression; Optic Disk; Retinal Vessels; Retinal Artery; Retinal Vein; Fundus Oculi; Photography; Image Processing, Computed-Assisted; Diagnostic Techniques, Ophthalmological.
Abstract in English language:	Introduction: Stereoscopic examination of the fundus of the eye reveals the exit of retinal ganglion cell axons, which we call the optic nerve head. Glaucoma belongs to a heterogeneous group of diseases which leads to progressive loss of retinal ganglion cells and damage to their axons, resulting in glaucoma optic neuropathy with corresponding loss of visual field and morphometric changes of the optic nerve head, such as a thinning of the neuroretinal rim. Aims: The aims of the research were to determine whether the optic nerve head morphology analysis parameters differ among the groups of respondents with different degrees of glaucoma, to determine whether there is a difference in the morphometry of spatial distribution parameters and retinal vascular branching among the groups of respondents and to determine whether quantitative analysis allows classification into appropriate glaucoma progression groups. Material and methods: The research included 67 patients diagnosed with primary open-angle glaucoma. The patients were divided into three groups, based on the degree of glaucoma. Group 1 consisted of the patients with mild glaucoma, Group 2 consisted of the patients with moderate glaucoma, and Group 3 consisted of the patients with severe glaucoma. After the

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

	<p>visualization and digitization of the optic nerve head and retinal blood vessels, the images were processed using the software program ImageJ 1.48v, and then the fractal analysis and statistical processing of the obtained results were performed. Morphometry included the analysis of neuroretinal rim by calculating the binary fractal dimensions of the surface, skeletonized images of contours, surface and length. Morphometric analysis of retinal blood vessels included the determination of the fractal dimension, circularity, the diameter of the central retinal artery and vein branches, the branching angle of the central retinal artery and the angle of connection of the central retinal vein branches, the circularity of arterial and venous retinal blood vessels.</p> <p>Results: The patients from the Group 1 have the highest value of the binary fractal dimension of the neuroretinal rim without arterial and venous retinal blood vessels, the patients from the Group 2 have a lower value, while the patients from the Group 3 have the lowest value. The patients from the Group 1 have the lowest dimension of the skeletonized image of the neuroretinal rim contours without arterial and venous retinal blood vessels, the patients from the Group 2 have a higher value, while the patients from the Group 3 have the highest value. The patients from the Group 1 have the largest neuroretinal rim area; the patients from the Group 2 have a lower value, while the patients from the Group 3 have the lowest value. The patients from the Group 1 have the lowest value of the binary fractal dimension of the central retinal vein; the patients from the Group 2 have somewhat higher value, while the patients from the Group 3 have the highest value. The highest value of the branching angle of the central retinal artery was found among the patients from the Group 1, the patients from the Group 2 have a lower branching angle value, while the patients from the Group 3 have the lowest branching angle value.</p> <p>Conclusions: Progression of the primary open-angle glaucoma leads to a decrease in the value of the binary fractal dimension of the neuroretinal rim, an increase in the value of the skeletonized image of the neuroretinal rim contour and a decrease in the value of the neuroretinal rim area. Binary fractal dimension of the central retinal vein and its branches increases with the progression of the primary open-angle glaucoma, while the branching angle of the central retinal artery decreases with the progression of the glaucoma. Quantitative analysis allows classification into appropriate progression groups of glaucoma.</p>
Accepted on Scientific Board on:	23.3.2021.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member:
Note:	

Zahvalnica

Zahvalnost dugujem mentorima, prof. dr Dušici Marić i prof. dr Nikoli Babiću, koji su me tokom izrade ove disertacije vodili svojim stručnim iskustvom i prijateljskom blagošću.

Zahvalnost dugujem mom akademskom roditelju, prof. dr Ljubici Stojšić Džunji, čije su me ruke vodile tokom odrastanja u domenu anatomije i čijim zalaganjem imam mogućnost baviti se ovom prelepom fundamentalnom medicinskom disciplinom.

Zahvalnost dugujem prof. dr Nebojši Miloševiću i doc. dr Nemanji Rajkoviću sa Katedre za biofiziku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu na njihovoj pomoći tokom modeliranja doktorske disertacije i vršenja fraktalne analize.

Zahvalnost dugujem medicinskoj sestri Renati Klanac čija je praktičnost, tačnost i preciznost doprinela idealnoj pripremi pacijenata za oftalmološki pregled i vizuelizaciju struktura očnog dna potrebnih za izradu ove disertacije.

Zahvalnost dugujem zaposlenima na Zavodu za anatomiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, Klinici za očne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine i Kabinetu za glaukom Poliklinike Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine na kolegijalnosti i svakoj vrsti podrške.

Posebnu zahvalnost dugujem apovu (deki) i mami koji su moj najveći oslonac u životu. Hvala im na požrtvovanosti, razumevanju i ljubavi koju su mi pružili tokom izrade ove disertacije.

Doktorsku disertaciju posvećujem osobi koja je dala pravac mom celokupnom životu,
majki (baki) Esteri Kanyó rođ. Kaić (1933-2021).

Nikola Knezi

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Embrionalni razvoj čula vida	1
1.1.1. Embrionalni razvoj mrežnjače i vidnog živca	1
1.1.2. Embrionalni razvoj krvnih sudova oka.....	5
1.1.3. Embrionalni razvoj dužično-rožnjačnog ugla.....	8
1.2. Anatomija mrežnjače i glave vidnog živca	9
1.2.1. Anatomija mrežnjače.....	9
1.2.1.1. Pigmentni sloj mrežnjače.....	10
1.2.1.2. Nervni sloj vidnog dela mrežnjače	11
1.2.1.3. Glava vidnog živca	14
1.3. Anatomija krvnih sudova mrežnjače i glave vidnog živca	24
1.3.1. Arterijski krvni sudovi.....	24
1.3.2. Venski krvni sudovi.....	29
1.4 Limfni sistem vidnog živca i fiziologija očne vodice	30
1.4.1. Glimfatički sistem vidnog živca	30
1.4.2. Fiziologija očne vodice.....	32
1.5. Primarni glaukom otvorenog ugla.....	35
1.5.1. Definicija i patofiziologija glaukoma	35
1.5.2. Faktori rizika za razvoj primarnog glaukoma otvornog ugla	36
1.5.3. Patofiziologija glaukomske optičke neuropatije dejstvom povišenih vrednosti očnog pritiska	39
1.5.3.1. Hipoksija	40
1.5.3.2. Ishemija.....	41
1.5.3.3. Ekscitotoksičnost	43
1.5.3.4. Aksotomija.....	44
1.5.4. Dijagnostika primarnog glaukoma otvorenog ugla	45
1.5.5. Lečenje primarnog glaukoma otvorenog ugla	49
1.6. Pregled vladajućih stavova o primarnom glaukomu otvorenog ugla	55
1.7. Obrazloženje o potrebama israživanja	56
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	58
3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	59
4. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA.....	60
4.1. Mesto istraživanja	60

4.2. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka	60
4.3. Metod rada.....	60
4.4. Obrada rezultata	67
5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	68
5.1. Prikaz demografskih karakteristika, stepena glaukenskog oštećenja, C/D odnosa, vidne oštine i intraokularnog pritiska ispitivanih grupa	68
5.2. Prikaz rezultata morfometrijske analize neuroretinalnog oboda.....	70
5.3. Prikaz rezultata morfometrijske analize grana centralne arterije mrežnjače i korenova centralne vene mrežnjače	75
5.4. Prikaz rezultata standardnog testiranja statističke značajnosti koeficijenta korelacije .95	
6. DISKUSIJA	109
7. ZAKLJUČCI ISTRAŽIVANJA	144
8. LITERATURA	146
9. PRILOZI	176
9.1. Lista skraćenica	176
9.2. Informacija za ispitanika – pacijenta.....	179
9.3. Tekst saglasnosti ispitanika – pacijenta	180
9.4. Plan tretmana podataka	181

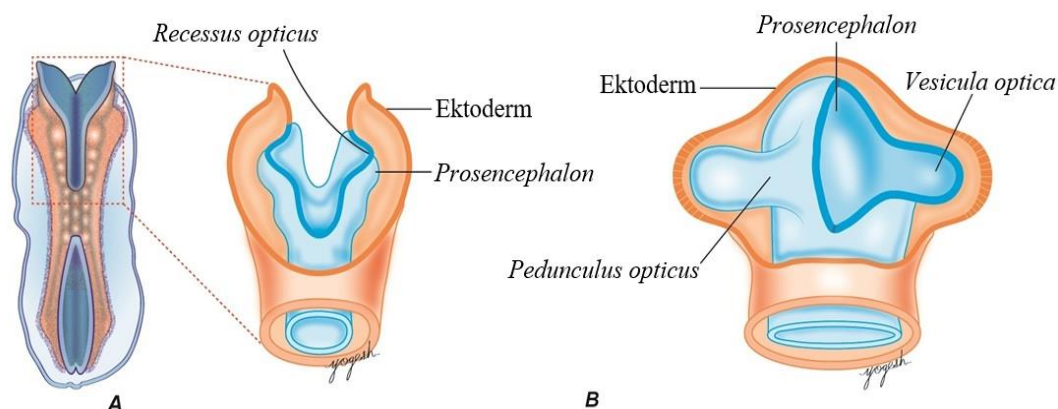
1. UVOD

1.1. Embrionalni razvoj čula vida

Neuroektoderm međumozga (*diencephalon*), površinski ektoderm i ektomezenhim predstavljaju strukture koje učestvuju u složenom procesu embriogeneze ljudskog oka. Mrežnjača (*retina*), epitel trepavičastog tela (*corpus ciliare*), epitel dužice (*iris*) kao i vidni živac (*n. opticus*) se razvijaju od neuroektoderma međumozga. Za razliku od njih, sočivo (*lens*) i prednja strana rožnjače (*cornea*), kapci (*palpebrae*) i koža (*cutis*) nastaju iz površinskog ektoderma. Nervni greben će dati ektomezenhim koji će se kasnije diferencirati u deo beonjače (*sclera*) i sudovnjače (*choroidea*). Takođe, ektomezenhim zajedno sa neuroektodermom učestvuje u formiranju dela rožnjače, trepavičastog tela, dužice, krvnih sudova i mišića oka [1-4].

1.1.1. Embrionalni razvoj mrežnjače i vidnog živca

Proces embriogeneze čula vida počinje u 4. nedelji nakon začeća (Slika 1). U ovom periodu nervni nabori još uvek nisu u potpunosti zatvoreni, te se formiraju dva vidna špaga (*recessus opticus*) sa unutrašnje strane prednjeg mozga (*prosencephalon*) koji će evaginacijom formirati vidne kesice (*vesicula optica*). Vidna kesica se pomera ka površini embriona i u trenutku doticanja površinskog ektoderma počinje proces invaginacije koji pretvara vidnu kesicu u vidni pehar (*calyx opticus*). Vidna kesica, a kasnije i vidni pehar je sa prednjim mozgom povezan vidnom nožicom ili peteljkom (*pedunculus opticus*) [1,5,6]. Vidna peteljka i sagitalna ravan embriona grade ugao od 65° , dok kod odraslih osoba ovaj ugao iznosi 40° .



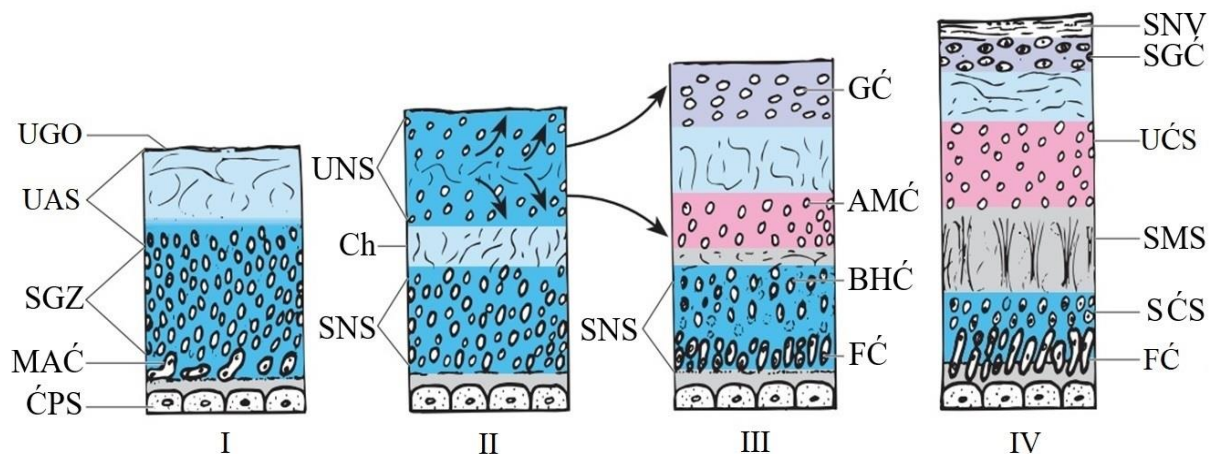
Slika 1. Shematski prikaz razvoja oka 21. dana (A) i 27. dana (B) embriogeneze (uz obradu autora) [7].

Vidni pehar se sastoji iz slobodne ivice, spoljašnjeg i unutrašnjeg zida. Na slobodnoj ivici vidnog pehara se jasno uočava razlika u morfologiji spoljašnjeg i unutrašnjeg zida. U toku daljeg razvoja ivica pehara formira zeničnu ivicu dužice (*margo pupillaris iridis*). Tanji, spoljašnji zid se razvija u pigmentovani sloj vidnog dela mrežnjače (*stratum pigmentosum retinae opticae*) koji sadrži melanin, dok se deblji unutrašnji zid razvija u nervni sloj vidnog dela mrežnjače (*stratum nervosum retinae opticae*) [2]. Diferencijacija ova dva zida se događa između 6. nedelje i 8. meseca intrauterinog razvoja [8].

U prvim nedeljama embriogeneze pigmentovani sloj vidnog dela mrežnjače (*stratum pigmentosum retinae opticae*) se sastoji od pseudoslojevitog cilindričnog epitela sa trepljama koji se najduže zadržava na periferiji mrežnjače. Nakon 28. dana razvicia, u epitelnim ćelijama se pojavljuje pigment melanin, a ćelije postaju heksagonalnog oblika i jednakih su dimenzija. U četvrtom mesecu intrauterinog života epitelne ćelije pigmentovanog sloja vidnog dela mrežnjače imaju smanjen broj i dužinu treplji, retke bazalne nabore i premelanosome u citoplazmi. Mitotska aktivnost ćelija je najintenzivnija tokom intrauterinog života dok se rođenjem ona smanjuje. Tokom postnatalnog perioda rast pigmentnog sloja vidnog dela mrežnjače se odvija hipertrofijom pigmentnih epitelih ćelija. Petoslojna Bruch-ova bazalna membrana je prisutna u očnom peharu. Kolagena vlakna bazalne membrane se formiraju oko 10. nedelje embriogeneze, dok se elastična vlakna formiraju tokom 3. meseca. Tokom 5. meseca intrauterinog života elastična vlakna se grupišu i formiraju pore tj. fenestre na bazalnoj membrani [8].

Diferencijacija nervnog sloja vidnog dela mrežnjače kreće od zadnjeg pola očne jabučice centripetalno ka prednjem polu. Unutrašnji zid vidnog pehara se sastoji iz spoljašnjeg ćelijskog sloja, unutrašnjeg acelularnog sloja (*Chievitz*) i unutrašnje granične membrane (Slika 2). Spoljašnji ćelijski sloj je homologan proliferativnom neuroepitelu nervne cevi i u njemu je mitotska aktivnost najintenzivnija. Oko 7. nedelje embriogeneze novoformirane ćelije spoljašnjeg ćelijskog sloja (koji se u daljem procesu embriogeneze naziva spoljašnjim neuroblastnim slojem) migriraju ka staklastom telu (*corpus vitreum*) i formiraju unutrašnji neuroblastni sloj. Dva neuroblastna sloja su odvojena *Chievitz*-ovim acelularnim slojem. Od unutrašnjeg neuroblastnog sloja će se formirati ganglijske, *Müller*-ove i amakrine ćelije mrežnjače. Mikroglia u mrežnjaču dospeva preko krvnih sudova i subretinalnog prostora od 10. do 12. nedelje embriogeneze. *Müller*-ove ćelije dospevaju u područje unutrašnje granične membrane i prostore između fotoreceptornih ćelija nakon četvrtog meseca intrauterinog života. Na unutrašnjoj strani ganglijskih ćelija unutrašnjeg

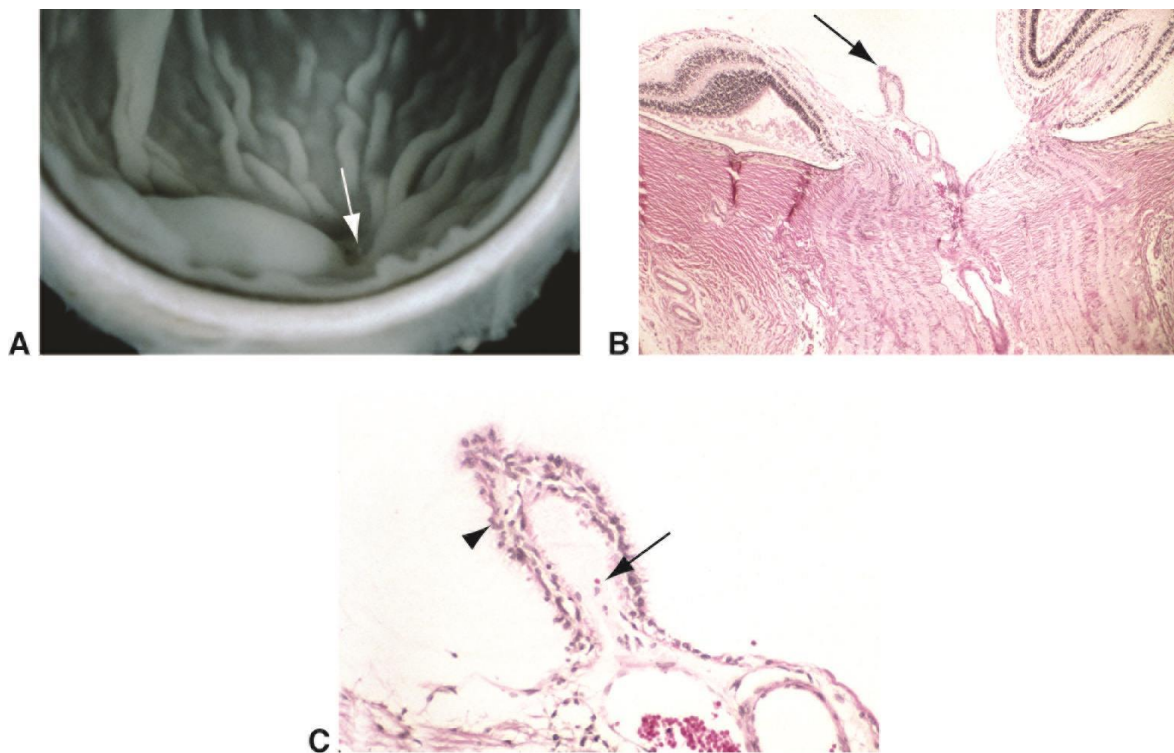
neuroblastnog sloja se formiraju aksoni koji konverguju horizontalno prema vidnoj peteljci. Pri ulasku u lumen vidne peteljke, aksoni ganglijskih ćelija menjaju smer za 90°, dok su unutar lumena vidne peteljke okruženi ćelijama neuroektodermalnog porekla. Unutrašnji mrežasti sloj mrežnjače (*stratum reticulare internum retinae*) se formira nakon 10. nedelje embriogeneze uz iščezavanje *Chievitz*-ovog acelularnog sloja. Od spoljašnjeg neuroblastnog sloja se formiraju bipolarne i horizontalne ćelije, fotoreptorne ćelije kao i spoljašnji mrežasti sloj mrežnjače (*stratum reticulare externum retinae*). Horizontalne ćelije i spoljašnji deo fotoreptornih ćelija se formira oko petog meseca intrauterinog života. Formiranje sinapsi počinje oko 4. meseca intrauterinog života, dok se oko 5. meseca formiraju prvi sinaptički mehurići. Spoljašnja glijalna granična membrana (*membrana limitans gliae externa*) ne predstavlja membranu *per se* nego je čini niz blisko postavljenih neuroblasta [8].



Slika 2. Shematski prikaz embriogeneze mrežnjače. I – histološki prikaz mrežnjače u 5. i 6. nedelji embriogeneze (UGO – unutrašnja granična opna, UAS – unutrašnji acelularni sloj, SGZ – spoljašnji ćelijski sloj, MAC – mitotski aktivne ćelije, CPS – ćelije pigmentnog sloja); II – histološki prikaz mrežnjače u 7. i 8. nedelji embriogeneze (UNS – unutrašnji neuroblastni sloj, Ch – *Chievitz*-ov acelularni sloj, SNS – spoljašnji neuroblastni sloj); III – histološki prikaz mrežnjače u 10. i 12. nedelji embriogeneze (GČ – sloj ganglijskih ćelija, AMČ – sloj amakrinih i *Müller*-ovih ćelija, BHČ – sloj bipolarnih i horizontalnih ćelija, FČ – fotoreptorne ćelije); IV – histološki prikaz mrežnjače u 4. mesecu embriogeneze (SNV – sloj nervnih vlakana, SGČ – spoljašnje ganglijske ćelije, UČS – unutrašnji ćelijski sloj, SMS – spoljašnji mrežasti sloj, SČS – spoljašnji ćelijski sloj) (*uz obradu autora*) [8].

Neuroektoderm će u procesu embriogeneze oka formirati potporne ćelije rešetkaste ploče beonjače (*lamina cribrosa sclerae*) i vidnog živca (*n. opticus*). Ponekad se na glavi vidnog živca (*discus s. papilla n. optici*) odrasle osobe nalazi *Bergmeister*-ov nabor (Slika 3) koji predstavlja ostatke potpornih ćelija i hijaloidnih krvnih sudova. Spoljašnji sloj

neuroektoderma vidne peteljke obrazuje tvrdu moždanicu (*dura mater*) vidnog živca koja se spaja sa beonjačom. Astroglija formira vezivne pregrade između snopova vidnog živca, dok oligodendrociti formiraju mijelinski omotač aksona koji ih obavija od rešetkaste ploče beonjače do vidne raskrsnice (*chiasma opticum*). Na početku prisutan lumen vidne peteljke oblteriše do 8. nedelje i formira stablo vidnog živca, koje se tokom trećeg meseca intrauterinog života postavlja nazalno. Desni i levi vidni živac pre ulaska u moždano tkivo formiraju strukturu u obliku latiničnog slova *H* ili *X* koja predstavlja vidnu raskrsnicu. Vidna raskrsnica omogućava prelazak jednog dela aksona na kontralateralnu stranu, dok se drugi deo nervnih vlakana pruža ipsilateralno. Ova nervna vlakna završavaju u spoljašnjem kolenastom telu metatalamusa (*corpus geniculatum laterale metathalami*) međumozga [4,9,10].



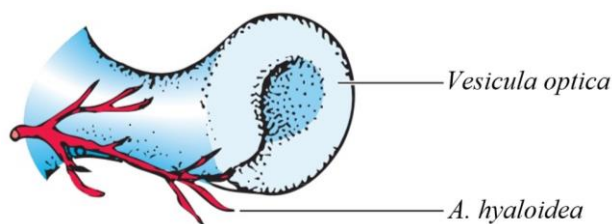
Slika 3. *Bergmeister*-ov nabor. A – digitalni snimak zadnjeg segmenta oka neonatusa koji prikazuje prstoliku formaciju beličaste boje u području glave vidnog živca; B – digitalni snimak (malo uvećanje) histološkog preseka sa uočljivim prstolikim naborom na površini glave vidnog živca; C – digitalni snimak (veliko uvećanje) histološkog preseka sa uočljivim prstolikim naborom na površini glave vidnog živca (*uz obradu autora*) [11].

1.1.2. Embrionalni razvoj krvnih sudova oka

Kako bi strukture oka embriona dobile dovoljnu količinu hranljivih materija i kiseonika, već oko 4. nedelje posle začeća počinje sa razvojem hijaloidni sistem, a oko 6. nedelje i horoidalni sistem krvnih sudova [4]. Oba vaskularna sistema oka su mezenhimalnog porekla. U dinamičnom procesu embrionalnog razvoja krvnih sudova mrežnjače prepliću se vaskulogeneza i angiogeneza, pojedini krvni sudovi obliterišu, a drugi sazrevaju [12].

Hijaloidna arterija (*a. hyaloidea*) je bočna grana oftalmičke arterije (*a. ophthalmica*) i ima najznačajniju ulogu ishrane primordijuma oka u prvim nedeljama embrionalnog razvoja. U kasnijem stadijumu embriogeneze i kod odraslih osoba hijaloidnu arteriju zamenjuje centralna arterija mrežnjače (*a. centralis retinae*) [4].

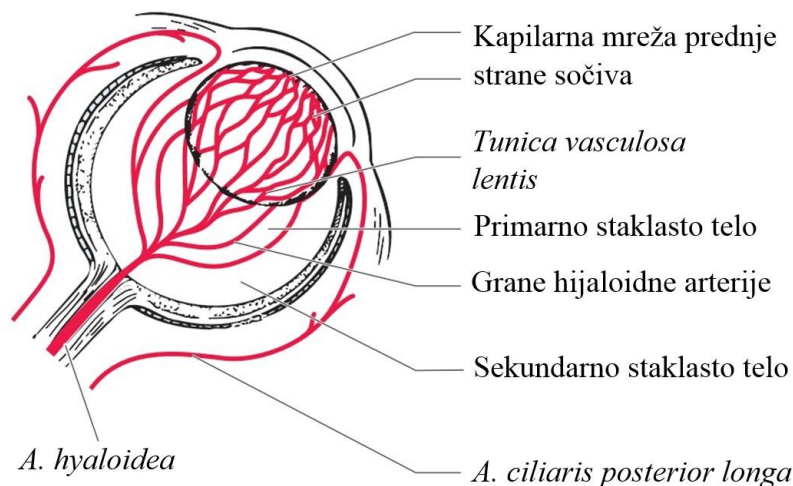
Hijaloidna arterija prolazi kroz hijaloidnu pukotinu na ventralnoj strani vidne peteljke u kojoj zauzima centralni položaj i pomera se kroz vidni pehar do primordijuma sočiva (Slika 4).



Slika 4. Shematski prikaz hijaloidne arterije (*a. hyaloidea*) 30. dana embriogeneze (uz obradu autora) [8].

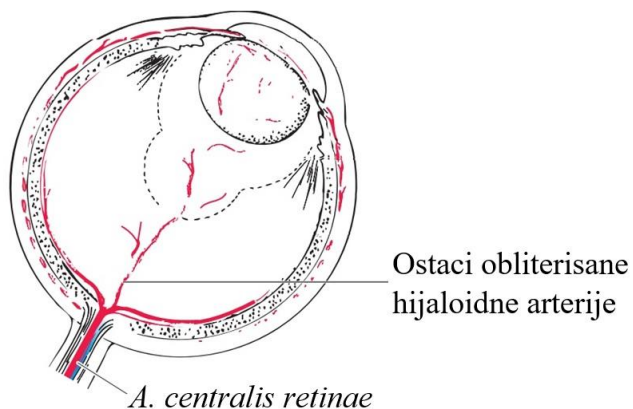
Kada hijaloidna arterija priđe zadnjoj strani sočiva grana se na završne grane koje obilaze ekvator sočiva, dolaze na prednju stranu sočiva i stvaraju kapilarnu mrežu sočiva (*tunica vasculosa lentis*). Kapilarna mreža sočiva je u bliskom kontaktu sa prednjim delom horoidalne kapilarne mreže sa kojom gradi anastomoze (Slika 5).

Uloga hijaloidne arterije je vaskularizacija vezikule sočiva i mrežnjače u razvoju, a maksimalan protok krvi se postiže u 10. nedelji intrauterinog života. Sa rastom vidnog pehara i stvaranjem vitrealne šupljine, hijaloidna arterija se izdužuje kako bi i dalje dopremala krv do zadnje strane sočiva i tako očuvala svoje područje vaskularizacije. Početkom 6. nedelje zatvara se pukotina na ventralnoj strani vidne peteljke i na taj način se arterija sa pratećom venom nalazi u cevastoj strukturi tj. vidnom živcu (*n. opticus*) [8,13].



Slika 5. Shematski prikaz hijaloidne arterije (*a. hyaloidea*) i njenih grana u 2. mesecu embriogeneze (*uz obradu autora*) [8].

Kako sočivo nastavlja sa rastom i sazrevanjem, smanjuje se njegova potreba za krvlju i hijaloidna arterija obliteriše (Slika 6). Ostatke hijaloidne arterije eliminišu makrofazi koji vrše okluziju kapilara arterije, dok zaostali prostor koji je hijaloidna arterija ispunjavala u staklastom telu zauzima hijaloidni kanal (*canalis hyaloides*) [13].



Slika 6. Ostaci obliterisane hijaloidne arterije (*uz obradu autora*) [8].

Istovremeno sa smanjenjem nutritivnih potreba sočiva rastu nutritivne potrebe mrežnjače, pa oko 14. nedelje gestacije počinje intenzivan razvoj krvnih sudova mrežnjače. Astrociti preuzimaju ulogu predvodnika endotelnih ćelija krvnih sudova centralne arterije mrežnjače (*a. centralis retinae*). Ove potporne ćelije imaju ulogu u urastanju endotela krvnih

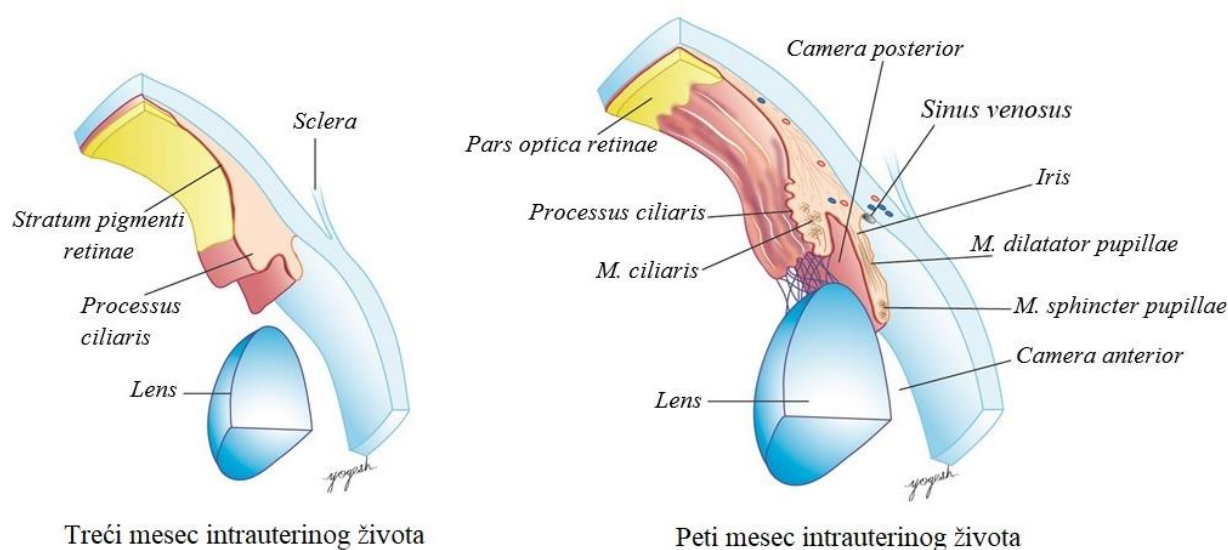
sudova u tkivo mrežnjače i razvoju kapilarnih spletova. Između 14. i 15. gestacijske nedelje dolazi do razvoja radijalnog, površnog i dubokog peripapilarnog krvnog spleta. Kapilari mrežnjače se sastoje od sloja endotelnih ćelija koje su međusobno povezane proteinskim, čvrstim, adherentnim vezama (*zonule adherens*) čineći selektivnu unutrašnju krvno-mrežnjačnu barijeru. Epitelne ćelije kapilara mrežnjače leže na bazalnoj membrani okruženoj pericitima. Pigmentne ćelije mrežnjače su međusobno povezane čvrstim multiproteinskim kompleksom okludentnih veza (*zonule occludens*) koje grade spoljašnju krvno-mrežnjačnu barijeru [13].

Oko 16. gestacijske nedelje astrociti se grupišu u blizini glave vidnog živca u obliku ostrvca sa četiri režnja (dva režnja su usmerena temporalno, a dva nazalno) od kojih će se formirati grane centralne arterije mrežnjače i korenovi centralne vene mrežnjače. Razvoj arterijske mreže mrežnjače se odvija procesom vaskulogeneze i angiogeneze. Tokom procesa embriogeneze se stvaraju grupacije angioblasta mezenhimalnog porekla čije se ćelije diferenciraju u dva pravca. Ćelije na površini angioblastnih grupacija sazrevaju u primitivne angioblaste koji će dati matične ćelije endotela, dok će ćelije u centru angioblastnih grupacija sazrevati u hematopoezne matične ćelija. Vaskulogeneza podrazumeva stvaranje *de novo* krvnih sudova i obezbeđuje vaskularnu mrežu zadnje 2/3 mrežnjače, dok angiogeneza predstavlja rast već stvorenih krvnih sudova. U procesu angiogeneze dolazi do pupljenja endotelnih ćelija krvnih sudova nastalih vaskulogenezom ili se dešava uvrtnanje zida krvnog suda u vlastiti lumen. Razvojem i sazrevanjem oka ubrzava se metabolizam mrežnjače sa posledičnom hipoksijom. Hipoksija podstiče potporne ćelije mrežnjače na produkciju faktora rasta (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF*) koji obezbeđuje nastavak angiogeneze. Nazalni krvni sudovi dosežu zupčastu liniju (*ora serrata*) oko 36. gestacijske nedelje, a temporalni oko 40. gestacijske nedelje [13,14].

Horoidalna kapilarna mreža nastaje od mezoderma i rostralnog dela nervnog grebena. Vremenski period njenog nastanka odgovara periodu formiranja vidne kesice. Kapilari sudovnjače nastaju od krvnih sudova koji okružuju nervnu cev (*tubus neuralis*) i okružuju zadnji pol vidne kesice. Tokom 2. i 3. meseca intrauterinog života se formiraju zadnje trepavičaste arterije (*aa. ciliares posteriores*) i kovitlaste vene (*vv. vorticosaes*) koje zajedno sa horoidalnom krvnom mrežom formiraju horiokapilarni sloj [1,4,12].

1.1.3. Embrionalni razvoj dužično-rožnjačnog ugla

Anatomske strukture koje učestvuju u izgradnji dužično-rožnjačnog ugla (*angulus iridocornealis*) čine rožnjača (*cornea*), beonjača (*sclera*) i dužica (*iris*), a vode poreklo od mezenhima. U 7. nedelji intrauterinog života, dolazi do raslojavanja endotela i strome dužice, usled čega se stvara pukotina koja se produbljuje kolikvacijom mezenhima te se na taj način formira prednja očna komora (*camera anterior bulbi oculi*). Oko 2. meseca intrauterinog života razvija se *Decemment*-ova membrana kao histološki deo rožnjače čineći bazalnu membranu. Dva meseca kasnije tj. u 4. mesecu razvija se venski sinus beonjače (*sinus venosus sclerae*) poznat kao *Schlemm*-ov kanal (*canalis Schlemmi*). Tokom 5. meseca intrauterinog života kanali trabekularne mreže dužično-rožnjačnog ugla postaju prohodni čime se uspostavlja komunikacija između prednje očne komore i *Schlemm*-ovog kanala te započinje konvencionalni put oticanja očne vodice (Slika 7) [15].



Slika 7. Shematski prikaz dužično-rožnjačnog ugla tokom intrauterinog života (uz obradu autora) [7].

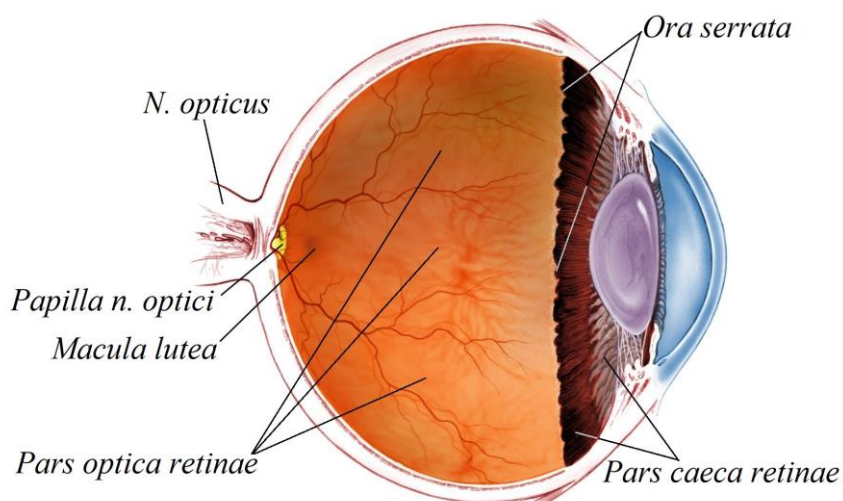
1.2. Anatomija mrežnjače i glave vidnog živca

1.2.1. Anatomija mrežnjače

Mrežnjača (*retina*) predstavlja unutrašnju opnu očne jabučice (*tunica interna bulbi*) koju grade nervni sloj vidnog dela mrežnjače (*stratum nervosum retinae opticae*) i pigmentni sloj mrežnjače (*stratum pigmentosum retinae opticae*). Spoljašnja strana nervnog sloja je pigmentnim slojem odvojena od sudovne opne (*tunica vasculosa bulbi*), dok je unutrašnja strana okrenuta ka središtu očne jabučice i u odnosu je sa njenim prozračnim sadržajem odnosno staklastim telom (*corpus vitreum*) [16-18].

Zadnji pol mrežnjače je kružnog oblika i promera od 5 do 6 mm. Ovo područje je smešteno između gornje (*arteriola temporalis retinae superior*) i donje (*arteriola temporalis retinae inferior*) slepoočne arterijice mrežnjače. Histološka karakteristika ovog sloja je prisustvo većeg broja ganglijskih ćelija. Žuta mrlja (*macula lutea*) je kružno područje zadnjeg pola mrežnjače promera oko 1,5 mm, koja leži na udaljenosti od oko 3 mm od glave vidnog živca (*discus s. papilla n. optici*). Unutar žute mrlje se nalazi centralna jamica (*fovea centralis*) prečnika oko 0,35 mm i ograničena je blago uzdignutim obodom. Centralna jamica je bogata čepićima i u fiziološkom smislu predstavlja „tačku jasnog vida“. Ovo je avaskularno područje čiju ishranu obezbeđuje horiokapilarni splet. Prstenasta zona oko centralne jamice se naziva parafoveolarna zona i bogata je ganglijskim ćelijama, unutrašnjim nuklearnim slojem i spoljašnjim pleksiformnim slojem u odnosu na ostale delove centralne jamice. Prstenasta zona oko parafoveolarne zone se naziva perifoveolarna zona i širine je oko 1,5 mm [8].

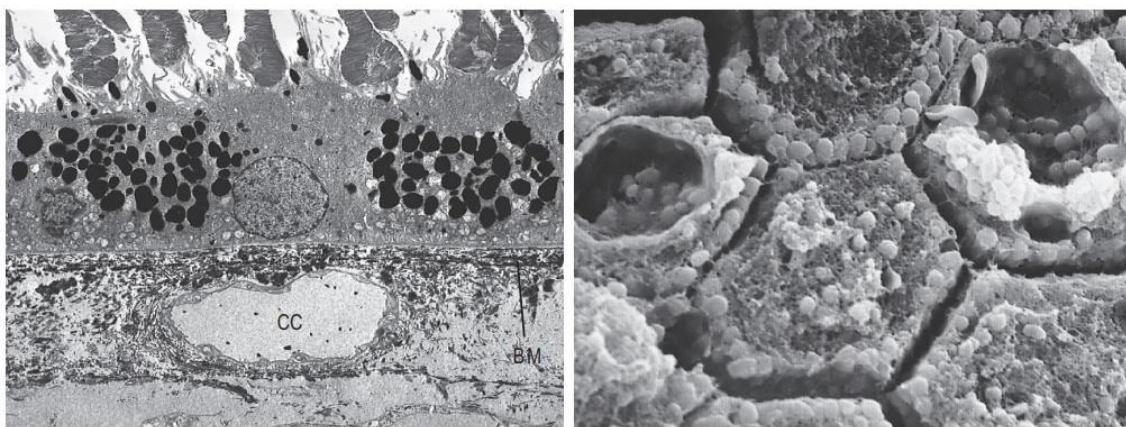
Mrežnjača je podeljena na slepi (*pars caeca retinae*) i vidni (*pars optica retinae*) deo (Slika 8). Slepni deo mrežnjače grade dužični deo (*pars iridica retinae*) i trepavičasti deo (*pars ciliaris retinae*). Slepni i vidni deo mrežnjače su međusobno odvojeni nizom kratkih lukova konkavnih prema napred, a spojenih svojim prednjim krajevima čineći zupčastu prugu ili liniju (*ora serrata*). Zupčasta linija nastaje naglim redukovanjem histološkog slojeva vidnog dela mrežnjače. Ona je sa nazalne strane mrežnjače postavljena više napred u odnosu na temporalnu stranu mrežnjače pa je stoga šire temporalno vidno polje u odnosu na nazalno vidno polje. Takođe, zupčasta linija predstavlja granicu između trepavičastog tela (*corpus ciliare*) i sudovnjače (*choroidea*) koji čine srednji vaskularni omotač očne jabučice (*tunica vasculosa bulbi*) [16,18].



Slika 8. Anatomski delovi mrežnjače (uz obradu autora) [19].

1.2.1.1. Pigmentni sloj mrežnjače

Pigmentni sloj vidnog dela mrežnjače (*stratum pigmentosum retinae opticae*) je jednoslojan epitel koga grade kuboidne epitelne ćelije (Slika 9), a proteže se od ivice skleralnog prstena do zupčaste linije gde se nastavlja kao pigmentni sloj slepog dela mrežnjače. Uloga ćelija pigmentnog sloja je održavanje adhezivnosti nervnog dela mrežnjače i sudovnjače, selektivan transport materija između krvnih sudova sudovnjače i neurosenzitivnog sloja mrežnjače, fagocitoza fotoreptornih ćelija, apsorpcija svetlosti, smanjenje raspršivanja svetlosti unutar očne jabučice, skladištenje metabolita i vitamina (naročito rodopsina). Oblik i veličina epitelnih ćelija pigmentnog sloja mrežnjače zavisi od njihove lokalizacije. Ćelije postavljene u centralnom delu mrežnjače su više (visina oko 14 μm , širina oko 10 μm), dok su niže u perifernom delu mrežnjače (visina oko 10-14 μm , širina oko 60 μm). Bazalni deo epitelnih ćelija leži na *Bruch*-ovoj membrani, dok je apikalni deo u bliskom kontaktu sa fotoreceptorima [8].



I

II

Slika 9. Digitalni snimak histološkog preparata pigmentnog sloja mrežnjače. I – presek pigmentnog sloja mrežnjače (CC – horiokapilar, BM – Bruch-ova membrana); II – apikalna površina epitelnih ćelija pigmentnog sloja mrežnjače (uz obradu autora) [8].

1.2.1.2. Nervni sloj vidnog dela mrežnjače

Nervni sloj vidnog dela mrežnjače (*stratum nervosum retinae opticae*) je tanka prozirna opna čija crvenkasta boja u živom organizmu potiče od krvnih sudova sudovnjače i prisustva fotosenzitivne materije u štapićima koja se naziva rodopsin. Nakon smrti mrežnjača poprima beličastu boju i veoma je često odignuta od pigmentnog sloja u temporalnom delu. Spoljašnja površina mrežnjače je u potpunosti konveksna i okrenuta ka sudovnjači. Nervni sloj je za pigmentni sloj vidnog dela mrežnjače čvršće spojen u predelu zupčaste linije i glave vidnog živca. Unutrašnja površina mrežnjače je glatka, konkavna i okrenuta ka staklastom telu. U zavisnosti od topografskog dela, mrežnjača je različite debljine. Ona je najdeblja u predelu vidnog živca (od 0,3 mm do 0,5 mm), dok je najtanja u predelu zupčaste linije (od 0,05 mm do 0,1) [20].

Mrežnjača se sastoji iz nervnih ćelija (fotoreptorne, bipolarne, horizontalne i ganglijske ćelije), potpornih ćelija, vaskularnog endotela, pericita i mikroglije. Histološki je nervni sloj vidnog dela mrežnjače podeljen u osam slojeva koji uključuju tri sloja nervnih ćelija i dva sloja sinapsi (Slika 10) [8]:

1. Prvi sloj čine periferni produžeci vidnih tj. fotoreptornih ćelija (*stratum bacillarum et conorum*) čija se tela nalaze u četvrtom neuroepitelijalnom sloju (*stratum neuroepitheliale*). Produžeci fotoreptornih ćelija su valjkastog oblika slični štapu ili su oblika kupe sa oštrim vrhom. Ljudsko oko sadrži blizu 115 miliona štapića i 6,5 miliona čepića. Štapići sadrže pigment rodopsin (*rhodopsinum*) koji je osetljiv na svetlosne nadražaje i odgovoran za percepciju svetlosti, kontrasta i pokreta, dok čepići sadrže jodopsin (*iodopsin*)

koji je odgovoran za percepciju fine rezolucije i kolornog vida. U zavisnosti od dela mrežnjače njihov prostorni raspored varira. Na periferiji dominiraju štapići ($30.000/\text{mm}^2$), dok u predelu žute mrlje dominiraju čepići ($150.000/\text{mm}^2$). U centralnoj jamici su smešteni isključivo čepići. Između fotoreceptornih i ganglijskih ćelija su umetnute bipolarne ćelije. Prosti ili složeni dendriti bipolarnih ćelija grade sinapse sa fotoreceptornim ćelijama, dok aksoni grade sinapse sa ganglijskim ćelijama. Odnos nervnih ćelija zavisi od topografskog dela mrežnjače. U centralnom delu mrežnjača fotoreceptorna, bipolarna i ganglijska ćelija grade odnos 1:1:1, a na periferiji mrežnjače na jednu bipolarnu ćeliju ide oko 50-100 fotoreceptornih ćelija, čime se objašnjava pad vidne oštine od centra ka periferiji. Nervne ćelije su velike ganglijske ćelije sa velikim telom i krupnim jedrom čiji horizontalno postavljeni produžeci ulaze u sastav nervnih vlakana koja formiraju vidni živac [8].

2. Spoljašnja glijalna granična opna (*membrana limitans gliae externa*) predstavlja drugi sloj mrežnjače. Ova membrana ima sitne otvore kroz koje se provlače produžeci fotoreceptornih ćelija.

3. Neuroepitelni sloj (*stratum neuroepitheliale*) čine tela fotoreceptornih ćelija sa krupnim jedrom. Tela štapića i čepića imaju različitu histološku distribuciju u ovom sloju. Tela fotoreceptornih ćelija sa štapićima leže po čitavom sloju dok su tela ćelija sa čepićima raspoređena na površini sloja tj. uz samu spoljašnju glijalnu graničnu opnu.

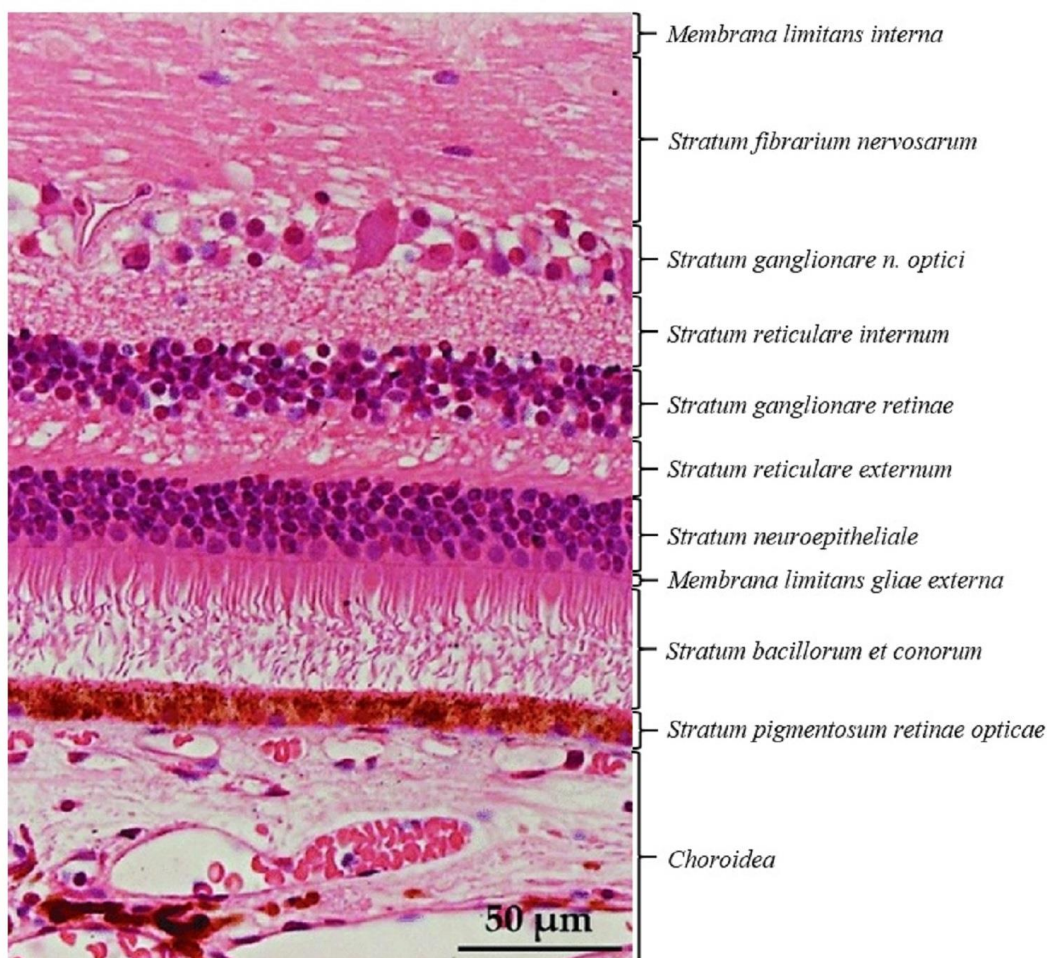
4. Spoljašnji mrežasti sloj (*stratum reticulare externum*) predstavlja isprepletenu mrežu aksona fotoreceptornih ćelija koje stvaraju sinapse sa dendritima bipolarnih ćelija.

5. Ganglionarni sloj mrežnjače (*stratum ganglionare retinae*) čine tela bipolarnih i horizontalnih ćelija uz prisustvo inhibitornih amakrinih ćelija. Dendriti ćelija ganglionarnog sloja mrežnjače grade sinapse sa aksonima fotoreceptornih ćelija. Aksoni fotoreceptornih ćelija grade sinapse sa dendritima ćelija iz ganglijskog sloja. Mrežnjača sadrži oko 35,7 miliona bipolarnih ćelija koje su podeljene u devet funkcionalnih i morfoloških tipova.

6. Unutrašnji mrežasti sloj (*stratum reticulare internum*) grade sinapse ćelija ganglionarnog sloja i ganglijske ćelije smeštene u ganglionarnom sloju vidnog živca. Unutrašnji mrežasti sloj je deblji u odnosu na spoljašnji mrežasti sloj.

7. Ganglionarni sloj vidnog živca (*stratum ganglionare n. optici*) čine tela velikih ganglijskih ćelija sa krupnim jedrom. Dendriti ganglijskih ćelija grade sinapse sa aksonima bipolarnih ćelija.

8. Sloj nervnih vlakana (*stratum fibrarium nervosarum*) čine aksonska vlakna ćelija prethodnog sloja koja ulaze u sastav vidnog živca (*n. opticus*).



Slika 10. Digitalni snimak preseka histološkog preparata humane mrežnjače (uz obradu autora) [21].

Vidni živac (*n. opticus*) je II kranijalni živac i jedini deo centralnog nervnog sistema koji napušta lobanjsku duplju (Slika 11).

Živac ima četiri topografska dela: 1. intraokularni, 2. intraorbitalni, 3. intrakanalikularni i 4. intrakranijalni deo.

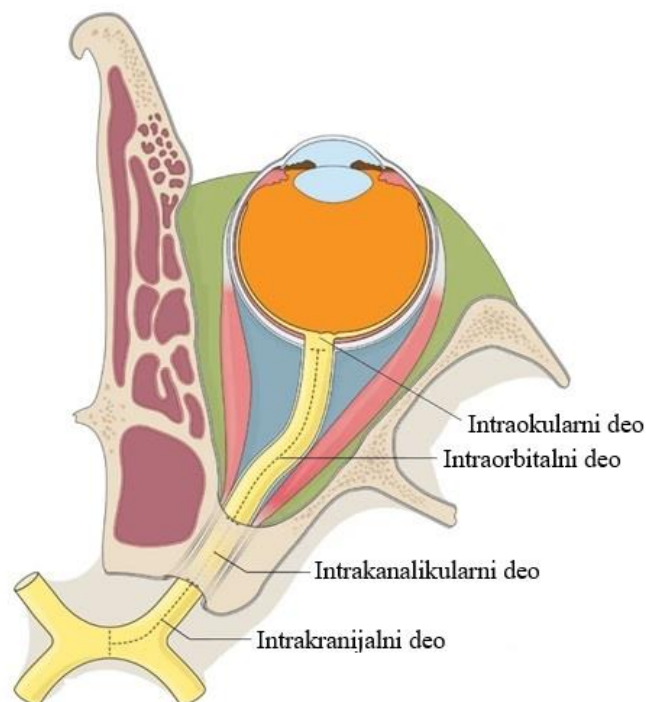
1. Intraokularni deo vidnog živca (dužine oko 1 mm) se pruža od površine glave vidnog živca do ivice skleralnog otvora. Nervna vlakna ovog dela nisu obmotana potpornim ćelijama, a mijelinizacija počinje iza rešetkaste ploče beonjače.

2. Intraorbitalni deo vidnog živca (dužine od 25 do 30 mm) je krivudavog toka i oblika slova S. On se pruža od ivice skleralnog prstena na zadnjem polu očne jabučice do vrha orbite gde ulazi u vidni kanal (*canalis opticus*). Pored intraorbitalnog dela vidnog živca pruža se oftalmička arterija čija bočna grana, centralna arterija mrežnjače, probija ovaj deo živca. Meka (*pia mater*), paučinasta (*arachnoidea mater*) i tvrda moždanica (*dura mater*) obavijaju

ovaj deo vidnog živca, dok je na vrhu očne duplje okružen zajedničkim tetivnim prstenom (*anulus tendineus communis - Zinn*) koji služi za pripoj mišića pokretača očne jabučice.

3. Intrakanalikularni deo vidnog živca (dužine od 4 do 10 mm) je smešten u optičkom kanalu zajedno sa oftalmičkom arterijom i granama simpatičkog živčanog spleta.

4. Intrakranijalni deo vidnog živca (dužine oko 10 mm) napušta optički kanal i ulazi u lobanjsku jamu i kreće se subarahnoidalnim prostorom srednje lobanjske jame do vidne raskrnice (*chiasma opticum*).



Slika 11. Topografski delovi vidnog živca (*n. opticus*) (uz obradu autora) [22].

1.2.1.3. Glava vidnog živca

Glava vidnog živca (*discus s. papilla nervi optici - PNO*) predstavlja intraokularni deo vidnog živca koji se nalazi na zadnjem polu očne jabučice kroz koji aksoni ganglijskih ćelija mrežnjače i venski krvni sudovi mrežnjače napuštaju očnu jabučicu, dok arterijski krvni sudovi mrežnjače ulaze u nju. Njena beličasta boja potiče od rešetkaste ploče beonjače, dok primesu ružičaste boje pridodaju krvni sudovi koji se nalaze neposredno ispred rešetkaste ploče [23,24]. Ova ploča je lišena čepića i štapića i zbog toga se sa fiziološkog aspekta naziva „slepa mrlja“. Kod emetropnog oka, PNO se nalazi na 4-5 mm nazalno i za 7-8° gore u odnosu na žutu mrlju [25]. Površina glave vidnog živca podleže varijacijama i fiksna je

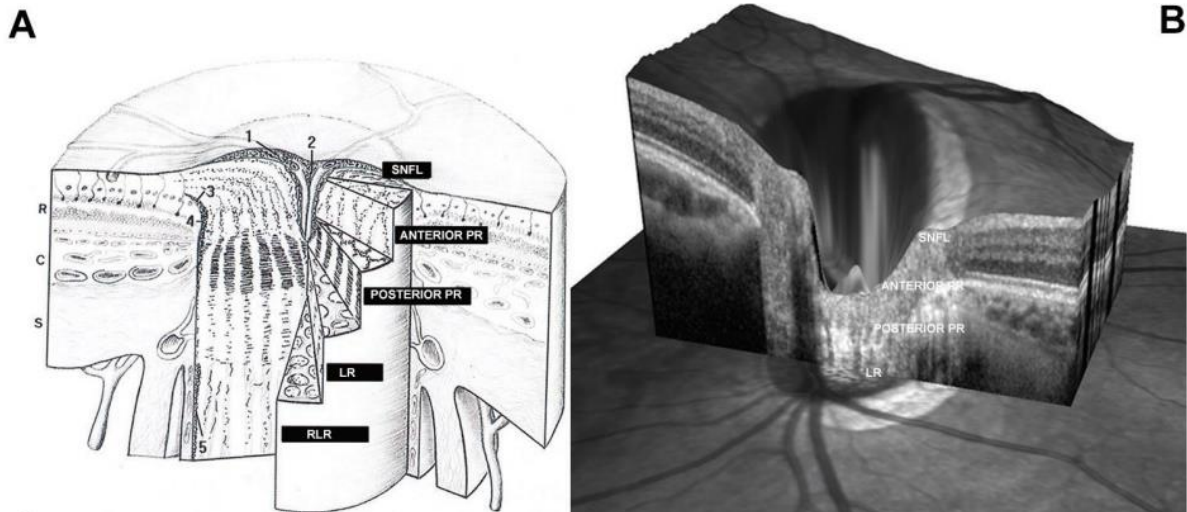
nakon prve godine života te se kreće u intervalu od 0,80 mm² do 6,00 mm². Površina PNO je najmanja kod osoba bele rase, nešto veća kod osoba žute rase, dok je najveća kod osoba crne rase [26-31]. Glava vidnog živca je ovalnog oblika, i vertikalna osovina je veća od horizontalne za oko 7-10%. Srednja vrednost vertikalnog dijametra iznosi 1,85-1,95 mm, a horizontalnog 1,70-1,80 mm. Stepennakrivljenosti vertikalne osovine glave vidnog živca korelira sa prisutnim astigmatizmom [26,32].

Najveći deo glave vidnog živca je u ravni sa ostatkom mrežnjače, a u njenom središnjem delu je prisutno fiziološko plitko udubljenje glave vidnog živca (*excavatio papillae s. disci n. optici*) [17]. Fiziološki velika glava vidnog živca ima i fiziološki veliku ekskavaciju. Ona može biti primarno velika i fiksirana nakon prve godine života, dok njeno sekundarno uvećanje sledi nakon uvećanja glave vidnog živca kod miopnog oka ili progresijom glaukomske atrofije [33].

Neuroretinalni obod (NRO) predstavlja produžetak nervnih vlakana mrežnjače na površini glave vidnog živca. Ovaj obod je u direktnoj korelaciji sa veličinom glave vidnog živca: veća glava vidnog živca podrazumeva veći NRO i obrnuto. Njegova površina podleže individualnim varijacijama i može se kretati od 0,30 mm² do 5,0 mm². Ova varijabilnost površine NRO zavisi od broja ganglijskih ćelija, broja aksona, kao i strukturnih varijacija rešetkaste ploče beonjače [34-36]. NRO ima karakterističnu i gotovo stalnu fiziološku konfiguraciju koja predstavlja utvrđen obrazac tzv. ISNT pravilo. NRO je najdeblji u inferiornom sektoru, zatim se istanjuje u superiornom sektoru uz dodatno istanjenje u nazalnom sektoru, dok je najtanji u temporalnom sektoru [33].

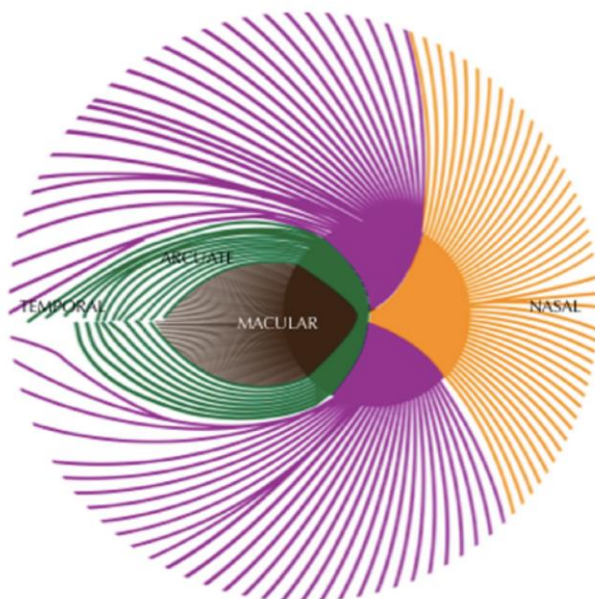
Spolja u odnosu na neuroretinalni obod se nalazi beličasti peripapilarni skleralni prsten koji odvaja intrapapilarni region i parapapilarnu zonu i samim tim ne pripada glavi vidnog živca. Ovaj prsten je zbog količine nervnih vlakana obično najuočljiviji u temporalnom sektoru [33].

Glava vidnog živca je podeljena u četiri anatomska sloja (Slika 12): 1. površinski sloj nervnih vlakana, 2. prelaminarni sloj, 3. sloj rešetkaste ploče beonjače i 4. retrolaminarni sloj.



Slika 12. Glava vidnog živca. A – trodimenzionalna shema područja glave vidnog živca. 1 – *Elschnig*-ova unutrašnja granična opna, 2 – *Kuhnt*-ov centralni meniskus, 3 – *Kuhnt*-ovo središnje tkivo, 4 – *Jacoby*-evo tkivo, 5 – *Graefe*-ov periferni glijalni omotač; B – 3D mapa područja glave vidnog živca. SNFL – površinski sloj nervnih vlakana, ANTERIOR PR – prednja zona prelaminarnog sloja, POSTERIOR PR – zadnja zona prelaminarnog regije, LR – sloj rešetkaste ploče, RLR – prelaminarni sloj (*uz obradu autora*) [37,38].

1. Površinski sloj nervnih vlakana čine snopovi aksona ganglijskih ćelija mrežnjače koji se kreću pravolinijski i konvergiraju ka glavi vidnog živca. Aksoni ganglijskih ćelija mrežnjače su međusobno paralelni. Nervna vlakna iz nazalog, gornjeg i donjeg dela mrežnjače dolaze direktno do glave vidnog živca. Nervna vlakna iz temporalnog dela mrežnjače zaobilaze žutu mrlju i formiraju lučne nervne snopove koji prolaze iznad i ispod nje. Aksoni žute mrlje formiraju papilomakularni snop koji pristupa glavi vidnog živca (Slika 13) [39-42].

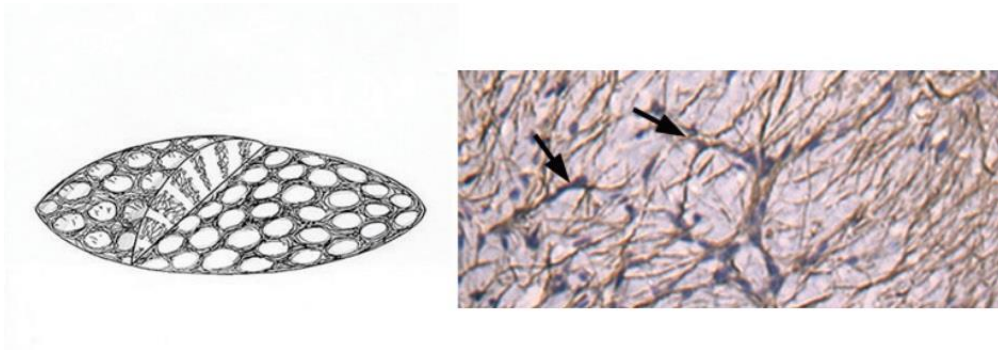


Slika 13. Shematski prikaz aksona ganglijskih ćelija mrežnjače koji konverguju ka glavi vidnog živca. TEMPORAL – aksoni ganglijskih ćelija temporalnog dela mrežnjače, ARCULATE – aksoni temporalnog dela mrežnjače koji zaobilaze žutu mrlju iznad tj. ispod i formiraju lučne nervne snopove, MACULAR – aksoni iz predela žute mrlje koji formiraju makulopapilarni snop, NASAL – aksoni ganglijskih ćelija nazalnog dela mrežnjače [43].

Aksoni ganglijskih ćelija perifernih delova mrežnjače su postavljeni bliže ganglijskom sloju mrežnjače i konverguju ka glavi vidnog živca. Na ivici skleralnog prstena aksoni menjaju pravac za 90° obrazujući periferne snopove vidnog živca. Aksoni ganglijskih ćelija iz centralnih delova mrežnjače su postavljeni bliže staklastom telu i konverguju ka skleralnom prstenu prolazeći pored aksona ganglijskih ćelija perifernih delova mrežnjače. Aksoni ganglijskih ćelija iz centralnih delova mrežnjače menjaju pravac kretanja za 90° u predelu centra glave vidnog živca gradeći centralne nervne snopove vidnog živca. Do sada se uočilo da je donji sektor vidnog živca najdeblji u poređenju sa ostalim sektorima [44,45].

U površinskom sloju nervnih vlakana astrociti predstavljaju glavne potporne ćelije vidnog živca. U ovom sloju se nalaze dva morfološka tipa astrocita. Prvi tip astrocita imaju tanka tela i dugačke nastavke koji su paralelni sa aksonima ganglijskih ćelija. Uloga ovih astrocita je skladištenje glikogena i obezbeđivanje glukoze neuronima, regulacija ekstracelularnog nivoa kalijuma, održavanje stabilnog metabolizma površinskog sloja nervnih vlakana, učestvuju u metabolizmu gama-aminobuterne kiseline (GABA) nervnih ćelija, eliminaciji ugljen-dioksida iz nervnih ćelija kao i njihovoj hidraciji [46,47]. Drugi tip astrocita ima voluminoznije ćelijsko telo i kratke produžetke. Uloga ovih potpornih ćelija je zaštita snopova aksona ganglijskih ćelija mrežnjače od okolnih mehaničkih oštećenja izgradnjom nekoliko zaštitnih opni: *Elschnig*-ova unutrašnja granična opna, *Kuhnt*-ov centralni meniskus, *Kuhnt*-ovo središnje tkivo, *Jacoby*-ovo tkivo i *Graefe*-ov periferni glijalni omotač. *Elschnig*-ova granična opna odvaja snopove aksona ganglijskih ćelija od staklastog tela, dok bazu granične opne čini *Kuhnt*-ov centralni meniskus. Astrociti koji su postavljeni najdublje u graničnoj opni formiraju grupe od 4 do 5 ćelija i svojim produžecima obavijaju krvne sudove u vidu vretena. Krvni sudovi manjeg kalibra su obavijeni isključivo produžecima astrocita. *Kuhnt*-ov centralni meniskus predstavlja nakupina astrocita u centralnom delu glave vidnog živca. Centralni meniskus ima oblik klina i prekriva krvne sudove glave vidnog živca prateći njihov tok od mesta gde izvire na glavi vidnog živca do mesta napuštanja površine glave vidnog živca. Nastavci astrocita *Elschnig*-ove granične opne i *Kuhnt*-ovog centralnog meniskusa ovim potpornim ćelijama daju zvezdast oblik. Ove opne se nastavljaju u kontinuitetu sa glijalnim tkivom koje okružuje adventiciju centralnih krvnih sudova mrežnjače. Glavna uloga koja se pripisuje ovim zaštitnim astrocitnim membranama je da indukuju krvno-optičku nervnu barijeru, koja sprečava prolaz molekula između vidnog živca i susednog tkiva, što je u ovom slučaju stakleno telo i sudovi vidnog živca [37].

2. U prelaminarnom sloju aksoni ganglijskih ćelija mrežnjače menjaju svoj pravac za 90° kako bi se uputili ka vidnoj raskrsnici. U zavisnosti od organizacije, rasporeda i morfologije astrocита, kao i načina fascikulacije aksona, u ovom sloju se razlikuju prednja i zadnja prelaminarna zona (Slika 14).

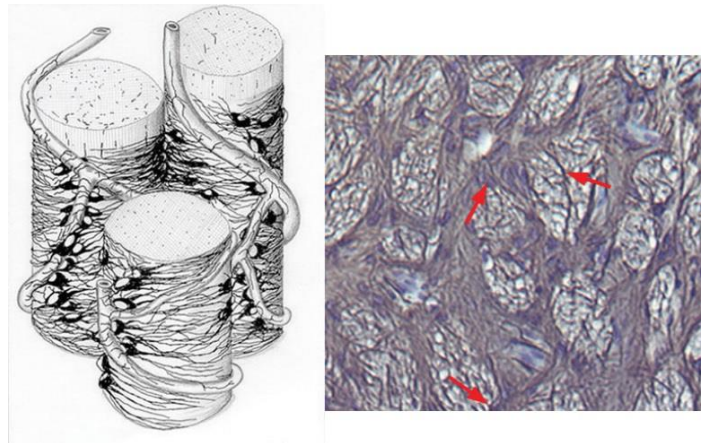


Slika 14. Shema i digitalni snimak histološkog preparata prednje zone prelaminarnog sloja glave vidnog živca (*uz obradu autora*) [37].

U prednjoj prelaminarnoj zoni astrociti oko glave vidnog živca grade prstenast omotač nazvan *Kuhnt*-ovo središnje tkivo. Ovaj prstenast vezivni omotač odvaja snopove aksona ganglijskih ćelija mrežnjače od okolnih struktura. Periferni deo *Kuhnt*-ovog središnjeg tkiva je nastavak *Elschnig*-ove granične opne iz predhodnog sloja. Astrociti ovog područja su paralelno zbijeni što im daje stubast oblik, dok su u delu bliže centru zvezdastog oblika. Raspored astrocита je usko povezan sa distribucijom krvnih sudova. Tela astrocита prate celim putem cilijarne arterije. Oni svojim produžecima formiraju vezivnu mrežu u obliku korpe. Vezivno vlakno u korpastim formacijama obrazuje pregrade koje razdvajaju odeljke za prolaz aksona vidnog živca [37]. Zahvaljujući ovakvoj organizaciji, astrociti imaju protektivnu ulogu jer razdvajaju nervna vlakna vidnog živca i sprečavaju pritisak na njih i dodatno trenje. Ova korpasta mreža astrocита je elastična u odnosu na rigidnu laminu kribrozu sklere i sprečava oštećenje nervnih vlakana kod edema papile ili neuritisa [37]. Korpasta mreža vezivnih vlakana prednje prelaminarne zone je zamenjena u zadnjoj prelaminarnoj zoni glijalnom mrežom oblika cevi. Lumen astrocитnih cevastih prostora se postepeno smanjuje od prednje ka zadnjoj prelaminarnoj zoni.

Zadnja prelaminarna zona (Slika 15) sadrži astrocite i mikrogliju. Astrociti ove zone svojim produžecima formiraju bogatu, nepravilnu, vezivnu mrežu cevastog oblika. Vezivno vlakno u cevastim prostorima gradi pregrade (gredice) preko kojih prolaze aksoni vidnog živca i čine im zaštitni omotač. Kao i kod prednjeg prelaminarnog sloja, kroz astrocитnu mrežu prolaze i krvni sudovi koji prodiru u vidni živac iz susedne horoideje i formiraju

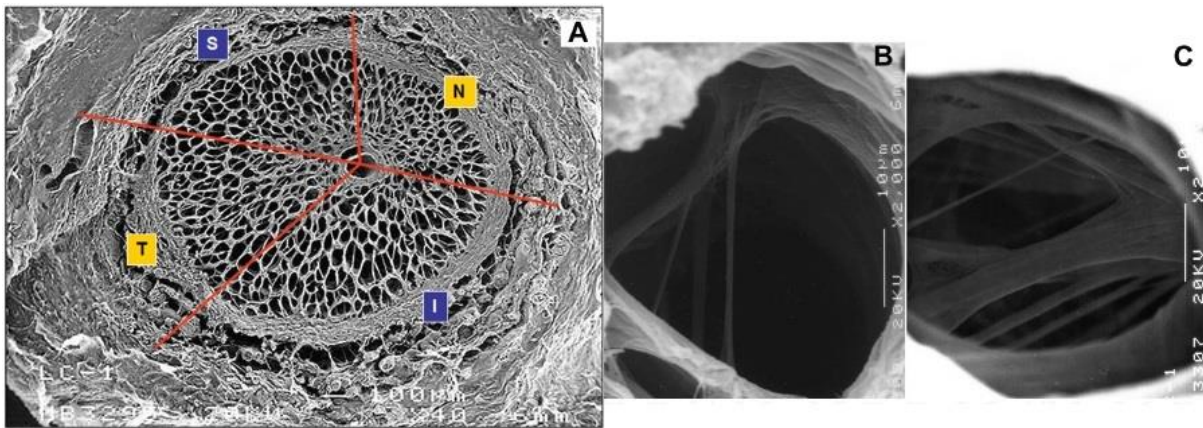
perikapilarnu mrežu nepravilne morfologije. *Kuhnt*-ovo središnje tkivo iz prednjeg prelaminarnog sloja se nastavlja na *Jacob*-ovu opnu koja gradi prstenast omotač sličnih karakteristika. Većina astrocita *Jacob*-ove opne gradi tunele za prolazak aksona ganglijskih ćelija mrežnjače. Nastavci astrocita ove zone su voluminozni i svaki astrocit poseduje 3 do 4 primarna zakrivljena nastavka. Primarni nastavci se dele na sekundarne nastavke koji se prepliću sa nastavcima susednih astrocita. Potporne ćelije imaju i tanke nastavke koji odlaze ka lumenu tunela čija je funkcija postepeno grupisanje aksona u snopove. Krvni sudovi su raspoređeni po površini cevastih struktura za prolazak aksona i prekriveni su nastavcima astroglije. Astroglija je međusobno povezana dezmozomima i pukotinastim vezama što celoj zoni daje elasticitet. Pored astrocita u ovoj regiji se nalazi još jedna vrsta potpornih ćelija, mikroglija. U slučaju oštećenja glave vidnog živca, koje može biti glaukomskeg porekla, mikroglija se aktivira formirajući ameboidne glomerulate u blizini krvnih sudova i pora rešetkaste ploče beonjače [37].



Slika 15. Shema i digitalni snimak histološkog preparata zadnje zone prelaminarnog sloja glave vidnog živca (*uz obradu autora*) [37].

3. Sloj rešetkaste ploče beonjače (*lamina cribosa scerae*) izgrađuje gusto i kompaktno vezivno tkivo koje se pruža preko otvora beonjače smeštenog u blizini zadnjeg pola očne jabučice, a koji je namenjen prolasku aksona ganglijskih ćelija mrežnjače. Vezivne gređice obrazuju ovalne otvore (pore) kroz koje prolaze snopovi aksona vidnog živca, centralna arterija i vena mrežnjače. U fiziološkim uslovima, rešetkasta ploča se sastoji od 550-650 pora dijametra između 10 i 100 μm (Slika 16). Pore koje su smeštene bliže prelaminarnoj regiji su većeg prečnika u odnosu na pore koje su smeštene bliže retrolaminarnoj regiji [48].

Laminarne gredice, koje ograničavaju pore, pokazuju sektorske varijacije. U gornjem i donjem sektoru gredice su tanje i ređe u odnosu na temporalni i nazalni sektor, što doprinosi formiranju pora većeg prečnika. Ovakav raspored i građa vezivnih gredica objašnjava vertikalizaciju ekskavacije kod pacijenata sa glaukomom. Razlog slabe tačke donjeg sektora ogleda se u tome što rešetkasta ploča beonjače u donjem delu ima velike pore i tanje vezivno tkivo, a time manju glijalnu podršku aksonima ganglijskih ćelija mrežnjače. Peripapilarni obod je najtanji u donjem kvadrantu, te uz slabiju perfuziju, ova oblast može predisponirati pojavu glaukoma [37].

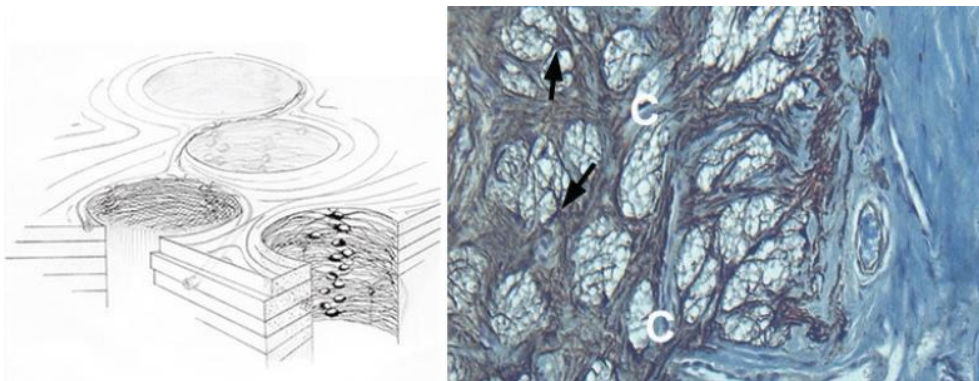


Slika 16. Sloj rešetkaste ploče beonjače. A – rešetkasta ploča (S – gornji sektor, I – donji sektor, N – nazalni sektor, T – temporalni sektor); B – detalji pore inferotemporalnog sektora; C – detalji pore nazalnog sektora (*uz obradu autora*) [37].

Sloj rešetkaste ploče beonjače čine ćelije rešetkaste ploče i astrociti koji obrazuju pore [49]. Ćelije rešetkaste ploče su velike, ravne, široke, poligonalne i poseduju višestruke ćelijske nastavke i mnoštvo proteina, naročito alfa glatki mišićni aktin (alfa-SMA) koji formira mikrofilamente. Međutim, one dobijaju ovalniji oblik *in situ*. Kao i sklera, rešetkasta ploča se sastoji od elastina, kolagena (tip I, III, IV i VI), laminina i proteoglikana heparan sulfata čija se funkcija ogleda u ublažavanju dejstva hidrostatskog pritiska. Kolagen i elastin imaju sposobnost amortizacije na dejstvo mehaničke sile. Proteoglikan je molekul male molekulske težine, a velikog volumena. On se na dejstvo mehaničke sile sabija, dok nakon prestanka delovanja mehaničke sile poprima prvobitni volumen [50,51]. Utvrđeno je da ćelije rešetkaste ploče povećano proizvode proteine ekstracelularnog matriksa (ECM) ako su izložene mehaničkoj stimulaciji [52]. Smatra se da ove ćelije predstavljaju glavno mesto oštećenja kod primarnog glaukoma otvorenog ugla. One imaju efekte na ECM-a i opstanak retinalnih ganglijskih ćelija. Autokrini ili parakrini signalizacija faktora rasta između ćelija

rešetkaste ploče može igrati ulogu u održavanju homeostatskog mehanizma [53]. Aksoni ganglijskih ćelija mrežnjače koji su grupisani u snopove prolaze kroz pore rešetkaste ploče beonjače. Većina nervnih vlakana koja prolazi kroz rešetkastu ploču beonjače ima direktan tok. Međutim, od 8 do 12% nervnih vlakana preusmerava se tako da aksoni glanglijskih ćelija perifernog dela mrežnjače prolaze centralno, a aksoni ganglijskih ćelija centralnog dela mrežnjače prolaze periferno. Ovi aksoni su ranjiviji na promene rešetkaste ploče pod dejstvom mehaničke sile [37]. Postoji izvesna korelacija između dimenzija površine, konveksnosti i odnosa širine i dužine pore i nivoa biomehaničke povrede nervnog tkiva unutar pore. Uticajem visokih vrednosti očnog pritiska (intraokularnog pritiska - IOP) pore postaju veće i konveksnije kako bi se sopstvenim odbrambenim sposobnostima smanjilo oštećenje nervnih vlakana [54]. Pored toga u odbrambenom mehanizmu od povišenih vrednosti IOP-a učestvuju i potporne ćelije rešetkaste ploče. Uočeno je da se oštećenje neuroretinalnog oboda kod umerenog glaukoma javlja uglavnom u inferotemporalnom [27] i superotemporalnom sektoru, dok su preostali delovi neuroretinalnog oboda očuvani, progresijom tj. kod uznapredovalog glaukoma se oštećenje javlja i u nazalnom sektoru [55].

Astroцити слоја реšetкaste ploče beonjače покривају унутрашње површине пора (Slika 17). Njihova funkcija je potpora aksona na osnovu sinteze makromolekula ekstracelularnog matriksa koji ih štite od sile smicanja i istezanja pod uticajem povišenog IOP-a. Ђелије реšetкaste ploče i astroцити су међусобно одвојени влакнима коллагена тип IV и протеогликанима и чине базалну мембрану astroцита [37].



Slika 17. Shema i digitalni snimak histološkog preparata sloja rešetkaste ploče beonjače (uz obradu autora) [37].

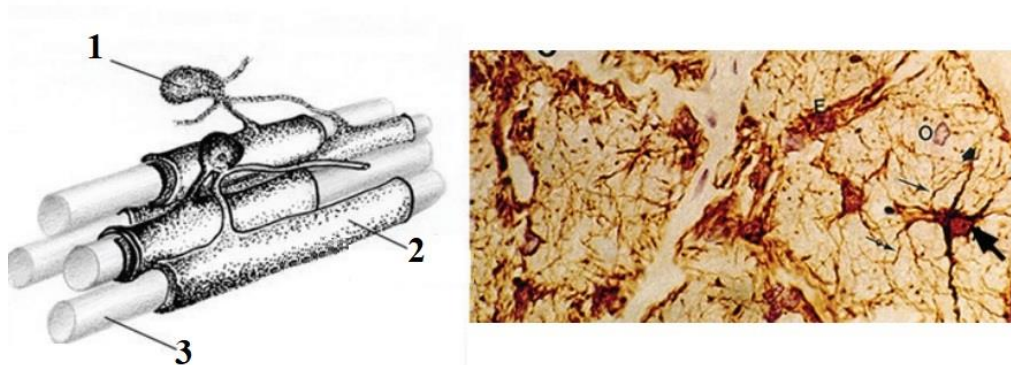
Rešetkasta ploča beonjače u biomehaničkom smislu predstavlja slabu tačku beonjače zbog diskontinuiteta vezivnog tkiva u omotaču rožnjača-sklera. Smatra se da je ono mesto gde može doći do glavnog oštećenja aksona vidnog živca kod glaukoma. Povišene vrednosti

IOP-a mehanički deluju na rešetkastu ploču izazivajući njeno istezanje i napetost. Na koji način će rešetkasta ploča „odgovoriti“ na mehanički stres zavisi od individualnih karakteristika rešetkaste ploče. Kada mehanički stres prevaziđe kompenzatorne sposobnosti rešetkaste ploče, počinje proces remodeliranja vezivnog tkiva. Kolagen tip IV i VI se stvaraju u većoj količini, dok se proteoglikani i glukozaminoglikani modifikuju, a vlakna elastina degenerišu [56,57]. Reaktivne glijalne ćelije povećavaju aktivnost metaloproteinaze koja je uključena u proces remodeliranja ekstracelularnog matriksa (povećanje aktivnosti metaloproteinaze matriksa IX i gubitak laminina). Oni mogu razgraditi adhezivne molekule ćelija kako bi omogućili njihovu mobilnost radi prilagođavanja povišenim vrednostima IOP-a. Ove promene u rešetkastoj ploči kompresijom mogu da promene kapilarni tok krvi *Zinn-Haller*-ovog prstena što za posledicu ima poremećaj ishrane aksona u porama rešetkaste ploče. Promene vezivnog tkiva uzrokovane povišenim IOP-om prvo dovode do popuštanja prednjih gredica rešetkaste ploče bonjače, i prenose opterećenje, odnosno težinu na susedne gredice. Ova kaskada oštećenja gredica prenosi se na deo rešetkaste ploče bliže prelaminarnom sloju. Progresijom glaukoma oštećenja se javljaju i u delu rešetkaste ploče koji leži uz retrolaminarnom sloju. Kao posledica promene arhitekture rešetkaste ploče i poremećaja lokalne cirkulacije odumiru aksoni i makroskopski se uočava glaukomska ekskavacija glave vidnog živca [37,58,59].

Rešetkasta ploča beonjače formira barijeru između dva odeljka pod pritiskom: intraokularnog prostora sa višim pritiskom (u kome vlada intraokularni pritisak uslovljen očnom vodicom) i retrobulbarnog prostora sa nižim pritiskom (gde je pritisak uslovljen cerebrospinalnom tečnošću). Gradijent pritiska se formira preko rešetkaste ploče beonjače i razlika u pritiscima između dva odeljka je translaminarna razlika pritiska. Mogućnost tolerancije translaminarne razlike pritiska zavisi od karakteristika vezivnog tkiva rešetkaste ploče beonjače (usklađenost vlakana, kompaktnost), geometrije rešetkaste ploče (debljina, oblik i zakrivljenost) i karakteristika peripapilarnog vezivnog tkiva. Oči sa većom translaminarnom razlikom pritiska ili translaminarnim gradijentom pritiska imaju veću sklonost ka razvoju glaukomske oštećenja. Visoke vrednosti translaminarnog gradijenta mogu izazvati blokadu toka nervnog impulsa duž aksona vidnog živca. Niske vrednosti pritiska cerebrospinalne tečnosti i tanja rešetkasta ploča povećavaju vrednosti translaminarnog gradijenta. Deformacija zadnjeg dela prednje površine rešetkaste ploče beonjače smatra se jednom od ključnih posledica glaukomske vidne neuropatije. Deformacija gredica koju uzrokuje mehanički stres i povećanje kolagena u rešetkastoj ploči beonjače

dovode do toga da aksoni trpe pritisak dok prolaze kroz pore rešetkaste ploče beonjače, usled čega se javlja blokada aksonskog transporta. Ova blokada aksonskog transporta uzrokuje mitohondrijalnu disfunkciju koja za posledicu ima smanjenje energije. Usled toga se iz centralnog nervnog sistema u telo ganglijskih ćelija mrežnjače doprema neurotrofični faktor koji uzrokuje apoptozu ganglijskih ćelija mrežnjače. Tenascin je sastavni deo ekstracelularnog matriksa koji je značajan za razvoj centralnog nervnog sistema. Tokom razvojnog perioda njegova uloga je važna u razvoju aksona i sinaptogenezi. Podvrsta, Tenascin C je faktor imunološkog odgovora tokom zapljenskih procesa, a ima ključnu ulogu u formiranju glijalnih ožiljaka nakon povrede aksona i u reaktivaciji astrocita u glaukomatoznoj fibrozi vidnog živca [37,60].

4. Retrolaminarni sloj se proteže od rešetkaste ploče beonjače do mesta probijanja centralne arterije mrežnjače u stablo vidnog živca. Retrolaminarni sloj je intraorbitalni deo vidnog živca koga obavija tvrda moždanica (*dura mater*), paučinasta moždanica (*arachnoidea mater*) i meka moždanica (*pia mater*). Moždanice su odvojene subduralnim prostorom (*spatium subdurale*) i subarahnoidalnim prostorom (*spatium subarachnoideale*). Aksoni koji prolaze retrolaminarnim slojem su međusobno podeljeni vezivnim pregradama koje su periferno pričvršćene za meku moždanicu i prednji deo rešetkaste ploče. U središnjem delu vidnog živca vezivne pregrade su pričvršćene za adventiciju centralne arterije mrežnjače, usmeravajući krvne sudove u stablu vidnog živca. Kao potporne ćelije retrolaminarnog sloja prisutni su oligodendrociti koji formiraju mijelinski omotač aksona, astrociti čija je uloga da obezbede hranljive materije za aksone ganglijskih ćelija mrežnjače i mikroglia koja učestvuje u imunološkim procesima retrolaminarnog sloja (Slika 18) [37].



Slika 18. Shema i digitalni snimak histološkog preparata retrolaminarnog sloja glave vidnog živca. 1 – astrocit, 2 – mijelinski omotač, 3 – akson; (*uz obradu autora*) [37].

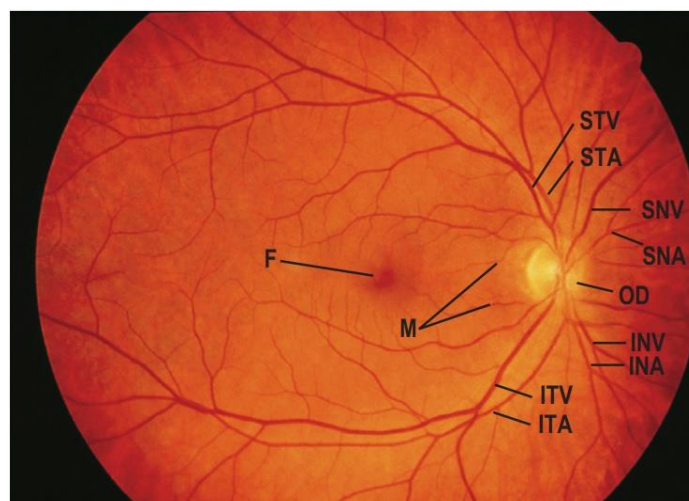
1.3. Anatomija krvnih sudova mrežnjače i glave vidnog živca

1.3.1. Arterijski krvni sudovi

Površinski sloj mrežnjače, kako vidni tako i slepi deo, se ishranjuje difuzijom iz horiokapilarne mreže sudovnjače smeštene između *Sattler*-ovog sloja i *Bruch*-ove membrane. Ovaj kapilarni sloj grade endotelne ćelije koje podupiru periciti smešteni samo na skleralnoj strani (odnos pericita i endotelnih ćelija je 1:6). Za razliku od toga, na mrežnjačnoj strani se nalaze isključivo endotelne ćelije sa fenestrama koje propuštaju hranjive materije ka mrežnjači (glukoza, aminokiseline, γ -imunoglobulini i vitamin A). Disproporcija u broju pericita i endotelnih ćelija, za razliku od kapilarnih mreža drugih organa, ukazuje da je ova kapilarna mreža pod uticajem autonomnog nervnog sistema. Položaj pericita i njihov mali broj su nedovoljni za odvijanje kontrakcije zida kapilara [48].

Dublje slojeve oba dela mrežnjače hranjivim materijama i kiseonikom snabdeva centralna arterija mrežnjače (*a. centralis retinae*) [17]. Ova arterija se grana na arterijice, koje se zatim granaju do nivoa arteriola. Arteriole i njihove grane izgrađuju površinski i duboku kapilarni splet, odakle će krv biti drenirama venulama u venice, a iz njih u vene [61].

Centralna arterija mrežnjače najčešće predstavlja prvu bočnu granu oftalmičke arterije (*a. ophthalmica*), a ređe je bočna grana neke od cilijarnih arterija (*aa. ciliares*) [62]. Nakon odvajanja od oftalmičke arterije, centralna arterija mrežnjače prijanja uz vidni živac i oko 10 mm iza zadnjeg pola očne jabučice probija moždanice i ulazi u vidni živac i smešta se duž njegove centralne osovine. Na početku toka dijametar centralne arterije mrežnjače iznosi oko 0,3 mm i njen kalibar se postepeno smanjuje da bi u završnom delu širina lumena iznosila 100 μ m. Centralna arterija mrežnjače probija glavu vidnog živca nakon čega se deli na ushodnu i nishodnu granu, koje će nakon kratkog toka dati slepoočne, nosne i makularne arterijice (Slika 19) [20]. Grane centralne arterije mrežnjače su 1. gornja i donja slepoočna arterijica mrežnjače, 2. gornja i donja nosna arterijica mrežnjače, 3. gornja i donja makularna arterijica.



Slika 19. Digitalni snimak humanog ocnog dna. F – žuta mrlja, OD – glava vidnog živca, STA – gornja slepoočna arterijica, STV – gornja slepoočna venica, SNA – gornja nosna arterijica, SNV – gornja nosna venica, ITA – donja slepoočna arterijica, ITV – donja slepoočna venica, INA – donja nosna arterijica, INV – donja nosna venica, M – makularni krvni sudovi (uz obradu autora) [8].

1. Gornja i donja slepoočna arterijica mrežnjače (*arteriola temporalis retinae superior et inferior*) su lučnog oblika i odlaze slepoočno u odnosu na glavu vidnog živca. One daju mnogobrojne bočne grančice i završavaju se u predelu zupčaste linije (*ora serrata*). Najveći deo mrežnjače (od glave vidnog živca do slepoočne strane zupčaste linije) vaskularizovan je ovim arterijicama.

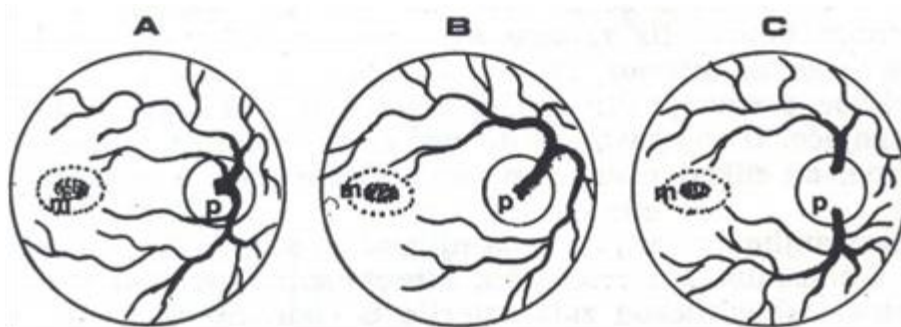
2. Gornja i donja nosna arterijica mrežnjače (*arteriola nasalis retinae superior et inferior*) su lučnog oblika, ali odlaze nazalno u odnosu na glavu vidnog živca. S obzirom da je glava vidnog živca postavljena nazalno u odnosu na zadnji pol očne jabučice, ove arterijice su kraće od slepoočnih arterijica.

3. Gornja i donja makularna arterijica (*arteriola macularis superior et inferior*) najčešće potiču od gornje i donje slepoočne arterijice. Tok makularnih arterijica je paralelan sa tokom slepoočnih arterijica. Svojim završnim granama vaskularizuju predeo žute mrlje ostavljajući centralnu jamicu bez krvnih sudova.

Grane centralne arterije mrežnjače anatomski predstavljaju terminalne krvne sudove, dok anastomoze grade isključivo na nivou kapilarne mreže gde njihov lumen iznosi samo oko 3,5-6 μm .

Kapilari mrežnjače su okruženi gustom bazalnom membranom, astrocitima i nožicama pericita što nadoknađuje unutrašnji endotelni sloj kapilara. Elementi perivaskularnog prostora kapilarne mreže su izuzetno oskudni.

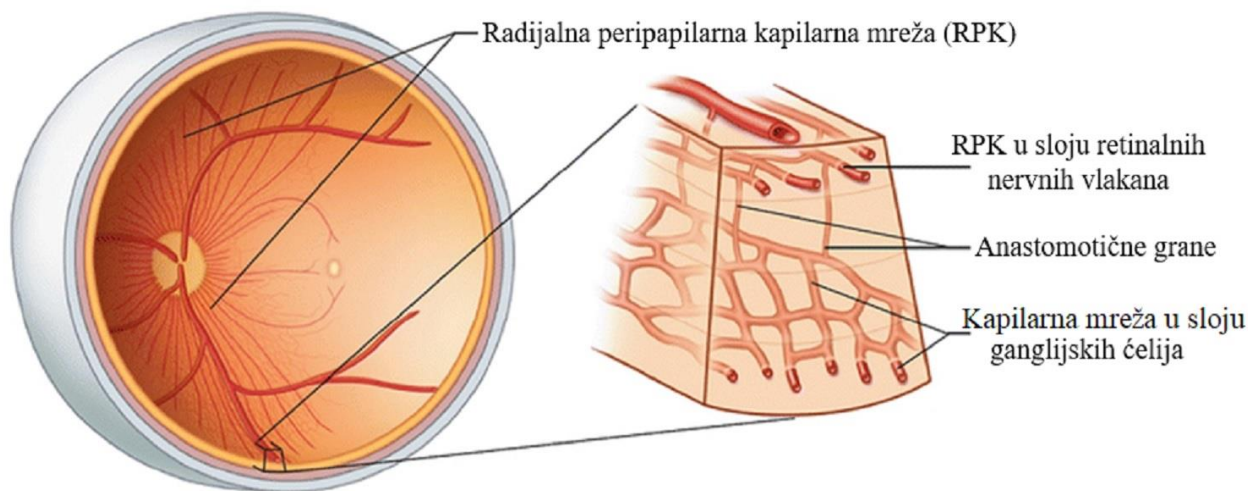
Centralna arterija mrežnjače se najčešće grana na površini glave vidnog živca, međutim mesto njenog grananja podleže varijacijama (Slika 20). Stablo centralne arterije mrežnjače može probiti glavu vidnog živca i nakon kraćeg toka dati svoje završne grane. Suprotno tome, centralna arterija mrežnjače može biti podeljena unutar vidnog živca kada na površinu glave vidnog živca izlaze ushodna i nishodna grana [20].



Slika 20. Shema varijacija podele centralne arterije mrežnjače. A – podela centralne arterije mrežnjače na površini glave vidnog živca; B – podela centralne arterije mrežnjače po izlasku iz glave vidnog živca; C – podela centralne arterije mrežnjače u stablu vidnog živca; p – glava vidnog živca; m –žuta mrlja (uz obradu autora) [20].

Površinski sloj glave vidnog živca, koga grade aksoni ganglijskih ćelija mrežnjače, kiseonikom i hranljivim materijama snabdeva peripapilarna kapilarna mreža, radijalna peripapilarna kapilarna mreža (RPK), a ponekad se njegovoj ishrani može pridružiti i cilijarni arterijski sistem [37].

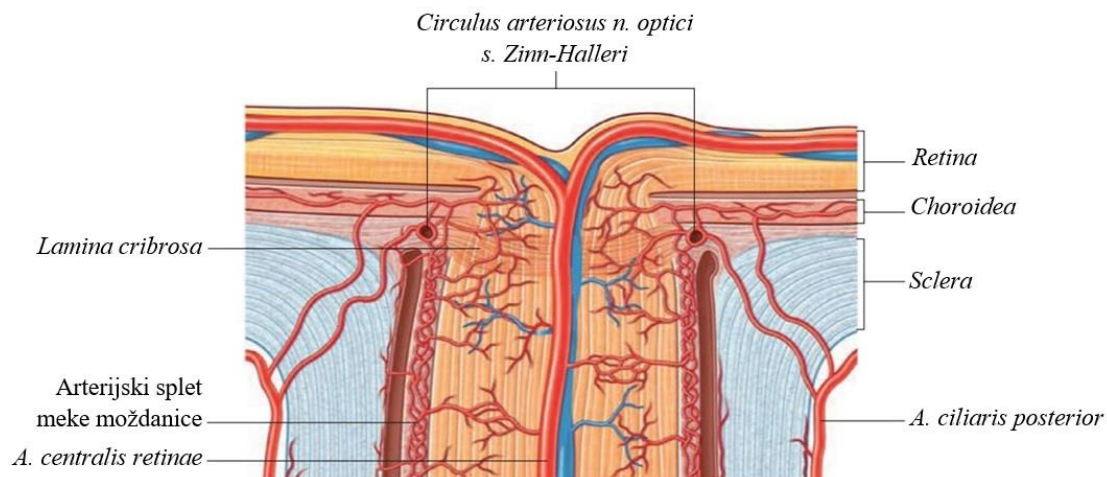
Radijalna peripapilarna kapilarna mreža (RPK) predstavlja najpovršniji kapilarni splet mrežnjače koji je smešten na zadnjem polu očne jabučice i pruža se od glave vidnog živca ka periferiji mrežnjače (Slika 21). Tok RPK je paralelan sa pravcem prostiranja aksona ganglijskih ćelija mrežnjače i arterijica [37]. Sličan tok RPK i arterijica olakšava formiranje anastomoza između njihovih kapilarnih mreža. Najveća gustina ove kapilarne mreže je uočena u delovima mrežnjače sa najdebljim retinalnim slojem nervnih vlakana (najdeblji u Bjerrum-ovom području, dok je odsutan u predelu žute mrlje). Patološke promene kao što su Bjerrum-ov skotom, intraretinalno krvarenje ili ishemijska optička neuropatija imaju defekt nervnih vlakana koji odgovara distribuciji RPK [63].



Slika 21. Shema arterijske anastomoze između radijalne peripapilarne kapilarne mreže i kapilarne mreže u sloju ganglijskih ćelija (*uz obradu autora*) [64,65].

Rešetkasta ploča beonjače je vaskularizovana centripetalnim granama zadnjih cilijarnih arterija (*aa. ciliares posteriores*) ili granama intrasklernalnog *Zinn-Haller*-ovog prstena. Cilijarne arterije predstavljaju grane oftalmičke arterije i njihov broj podleže individualnim varijacijama [66]. Ove arterije probijaju skleru spolja, gore ili unutra u odnosu na vidni živac i u skladu sa tim zovu se spoljašnja, gornja ili unutrašnja kratka zadnja cilijarna arterija. Neposredno pre probijanja sklere, zadnje cilijarne arterije se granaju na dve duge zadnje cilijarne arterije (*aa. ciliares posteriores longae*) i 15-20 kratkih zadnjih cilijarnih arterija (*aa. ciliares posteriores breves*). Svaka zadnja cilijarna arterija je odgovorna za vaskularizaciju određenog sektora ili kvadranta mrežnjače. Zadnje cilijarne arterije mogu probiti skleru na različitoj udaljenosti od vidnog živca. Paraoptičke zadnje cilijarne arterije probijaju skleru neposredno pored vidnog živca, dok distalne zadnje cilijarne arterije probijaju skleru dalje od vidnog živca prema ekvatoru očne jabučice [37]. U slučaju varijacije, kada postoje samo spoljašnja i unutrašnja kratka zadnja cilijarna arterija, glava vidnog živca i deo sudovnjače se nalaze u uskom prostoru anastomoziranja grana ovih arterija. Ova uska zona predstavlja slabu tačku za razvoj ishemijskih promena u slučaju opstrukcije centralne arterije mrežnjače ili pada perfuzionog pritiska.

Iako u anatomskom smislu zadnje cilijarne arterije predstavljaju terminalne krvne sudove, one grade bogate anastomoze. Poznate su anastomoze između kratkih i dugih zadnjih cilijarnih arterija, anastomoze između zadnjih i prednjih cilijarnih arterija (*aa. ciliares anteriores*), horiokapilarne mreže i kovitlastih vena (*vv. vorticose*). Prisustvo brojnih anastomoza omogućuje oporavak ishemijske regije nastale akutnom okluzijom krvnih sudova sudovnjače ili padom perfuzionog pritiska [37].



Slika 22. Shematski prikaz Zinn-Haller-ovog arterijskog prstena (*uz obradu autora*) [67].

Dve paraoptičke zadnje cilijarne arterije nakon probijanja sklere zajedno sa granama centralne arterije mrežnjače formiraju Zinn-Haller-ov arterijski prsten (*circulus arteriosus n. optici s. Zinn-Halleri*) koji osigurava vaskularizaciju prelaminarnom i laminarnom sloju intraokularnog dela glave vidnog živca (Slika 22). Pritisak unutar Zinn-Haller-ov arterijskog prstena je manji u odnosu na pritisak unutar okolnih arterija što ima patofiziološki značaj u razvoju glaukomatoznih promena. Peripapilarna regija je vaskularizovana paraoptičkim granama ili granama Zinn-Haller-ovog arterijskog prstena. Preostale kratke i duge zadnje cilijarne arterije se završavaju u kapilarnim spletovima sudovnjače.

Histološki, zadnje cilijarne arterije imaju tipičnu troslojnu strukturu malih arterija. Unutrašnji sloj ovih arterija čine endotelne ćelije i elastična vlakna, središnji sloj čine dva sloja glatkih mišićnih vlakana, dok spoljašnji sloj čine kružno orijentisana kolagena vlakna. Arterirole koje nastaju grananjem arterija imaju drugačiju strukturu: endotelne ćelije prekrivaju bazalnu membranu, u središnjem sloju glatke mišićne ćelije su raspoređene diskontinuirano, dok su kolagena vlakna kontinuirana i kružno raspoređena [68].

1.3.2. Venski krvni sudovi

Krv se iz kapilarne mreže mrežnjače uliva direktno u venicu ili to čini indirektno preko postkapilarne venule koja je umetnuta između kapilarne mreže i venice. Istoimene venice prate arterijice mrežnjače (*venula temporalis retinae superior et inferior*, *venula nasalis retinae superior et inferior*, *venula macularis superior et inferior*) i formiraju dva venska korena čijim će spajanjem u predelu glave vidnog živca nastati centralna vena mrežnjače (*v. cantralis retinae*). Spajanje dva venska korena se može dogoditi i nakon probijanja površine glave vidnog živca.

Centralna vena mrežnjače nakon svog nastanka u predelu glave vidnog živca ulazi u stablo vidnog živca prateći istoimenu arteriju. Na mestu gde centralna arterija mrežnjače ulazi u stablo vidnog živca, vena pratilja izlazi iz stabla. Ona se kreće ka vrhu orbite gde prolazi kroz gornju orbitalnu pukotinu (*fissura orbitalis superior*) i nakon kraćeg puta se uliva u prednji deo kavernoznog sinusa (*sinus cavernosus*). U manjem procentu centralna vena mrežnjače predstavlja pritoku gornje ili donje oftalmičke vene [17,18,20,69].

Dok centralna arterija mrežnjače ima venu pratilju, sudovnjača ima venski sistem koji se ne podudara sa prostornom raspodelom arterijskog sistema sudovnjače. Venski krvni sudovi sudovnjače se međusobno spajaju pod oštrim uglom prilazeći ekvatoru očne jabučice i obrazuju kovitlaste vene. Postoje četiri kovitlaste vena: gornja (*v. vorticosa temporalis superior*) i donja slepoočna kovitlasta vena (*v. vorticosa temporalis inferior*), gornja (*v. vorticosa nasalis superior*) i donja nosna kovitlasta vena (*v. vorticosa nasalis inferior*).

Žuta mrlja i peripapilarni prostor predstavljaju najdistalnije partije venske mreže sudovnjače. Venski pritisak ovog područja pokazuje visoke vrednosti i zbog hidrodinamike ovo područje je osetljivo na opstrukciju venske drenaže [70,71].

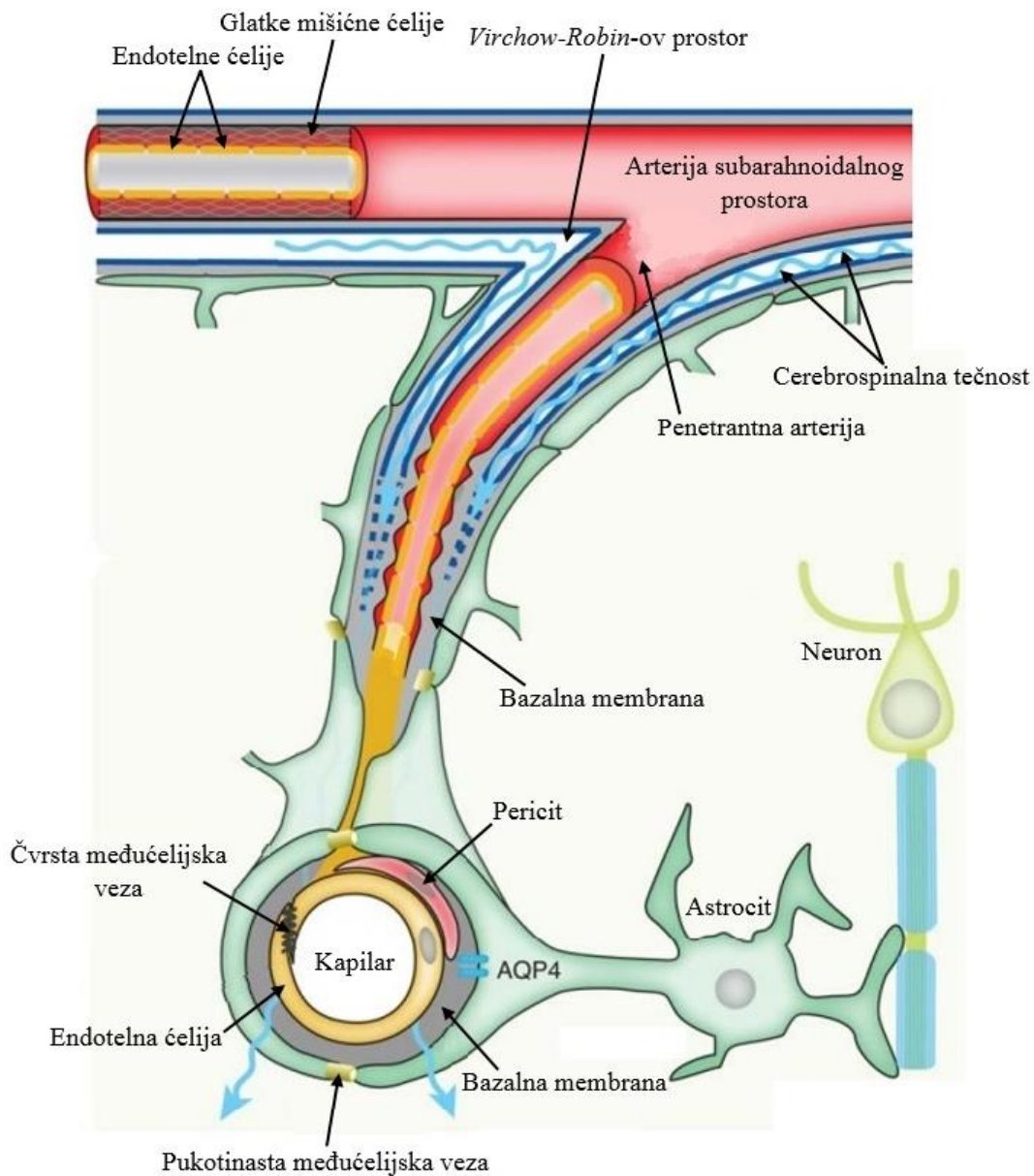
Karakteristika venica mrežnjače jeste da su šireg kalibra u odnosu na arterijice i širina njihovog lumena iznosi oko 200 μm [72]. Arterijice i venice mrežnjače su često ukrštene i obmotane zajedničkim fibroznim omotačem, a razdvaja ih tanak endotel i bazalna membrana. Dok su vene građene od endotela na bazalnoj membrani, srednjeg mišićnog sloja i spoljašnjeg sloja koga grade kolagena vlakna, venule imaju slabije razvijen srednji mišićni sloj [73].

1.4. Limfni sistem vidnog živca i fiziologija očne vodice

1.4.1. Glimfatički sistem vidnog živca

Pored glavnog toka likvora u venske sinuse tvrde moždanice, postoje i sporedni putevi odvođenja likvora. Ovi sporedni putevi se odvijaju preko paravaskularnih prostora (*Virchow-Robin-ov* prostor) koji se nalaze između sudovne moždanice (*pia mater*) i zida arterijskog i venskog krvnog suda. Iz paraarterijskog prostora likvor prelazi u moždani parenhim zahvaljujući gradijentu pritiska i produžecima astrocita koji su smešteni uz zid krvnog suda. Kretanje likvora ka moždanom parenhimu pokreće tok intersticijske tečnosti unutar moždanog tkiva. Moždana intersticijska tečnost se kreće prema paravenskim prostorima koji se nalaze uz moždane vene. Deo intersticijske tečnosti prolazi kroz gustu mrežu nastavaka astrocita i predstavlja limfni drenažni prostor koji je nazvan glimfatični sistem. Glimfatični sistem funkcioniše usled razlike u pritiscima između komornog sistema i paravaskularnog prostora. Deo intersticijske tečnosti završava u moždanim venskim sudovima, deo se drenira u limfne čvorove vrata, a deo odlazi submukoznim nazalnim limfotokom. Do skora se smatralo da u CNS-u nije razvijen limfni sistem. Istraživanja su pokazala da se meningealni limfni sudovi nalaze u duplikaturi tvrde moždanice i da limfa iz njih odlazi u venske sinuse tvrde moždanice (*dura mater*) [74,75].

Struktura i funkcija neurovaskularne jedinice (Slika 23) pridonosi dvosmernoj komunikaciji mikrovaskularnih krvnih sudova i nervne ćelije, pri čemu važnu ulogu imaju astrociti. Od arterija subarahnoidalnog prostora koje su okružene cerebrospinalnom tečnošću odvajaju se grane koje penetriraju u moždani parenhim. Perivaskularni prostor oko penetrirajućih arterija se naziva *Virchow-Robin-ov* prostor. Kako se penetrirajuće arterije granaju na arteriole i kapilare, *Virchow-Robin-ov* prostor se sužava. Perivaskularni prostor se proteže od arteriola i kapilara do venula gde se nastavlja kao ekstracelularni matriks bazalne membrane. Na taj način se obezbeđuje kontinuitet tečnog prostora između arteriola i venula. Astrociti svojim produžecima okružuju krvni sud ekspimirajući akvaporin AQP4 i čine granicu perivaskularnog prostora [76].



Slika 23. Neurovaskularna jedinica (uz obradu autora) [76].

Mrežnjača i vidni živac predstavljaju produžetak centralnog nervnog sistema (CNS) i kao takvi nemaju klasične limfne sudove. Slično CNS-u, oko proizvodi vlastitu tečnost tj. očnu vodicu, koja otiče iz očne jabučice konvencionalnim putem (*Schlemm*-ovim kanalom) i nekonvencionalnim (uveoskleralnim) putem. U anatomskom smislu mozak i vidni živac su obmotani istim moždanicama i zbog toga dele isti likvorski sliv. Razlika između moždanog i očnog glimfatičkog sistema se krije u izvoru stvaranja tečnosti: u mozgu je to horoidni splet (*plexus choroideus*), a u oku arterijski splet cilijarnog tela (*corpus ciliare*). Nervni deo

mrežnjače predstavlja metabolički najaktivniji deo oka i zbog toga joj je potreban dodatni mehanizam za eliminaciju toksičnih produkata koji su rastvorljivi u očnoj vodici. Slično glimfatičkom sistemu CNS-a, očni glimfatički sistem počinje u trepavičastom telu gde se stvara očna vodica koja zatim preko zadnje očne komore i staklastog tela dospeva do unutrašnjeg omotača očne jabučice tj. nervnog sloja mrežnjače. U nervnom sloju mrežnjače, očna vodica se meša sa intersticijumskom tečnošću, a višak vodice se prenosi duž aksona ganglijskih ćelija mrežnjače kroz rešetkastu ploču beonjače preko astrocitnih akvaporin-4 (AQP4) kanala u perivenske prostore. Oticanje očne vodice ovim putem pospešuju i više vrednosti intraokularnog pritiska u odnosu na intrakranijalni pritisak. *Mathieu* i saradnici [77] su dokazali da cerebrospinalni likvor teče u vidni živac kroz paravaskularne prostore koji okružuju male perforirajuće pijalne krvne sudove dok ulaze u vidni živac. Ovaj glimfatički put se sastoji od centripetalnih prostora između zidova krvnih sudova sa jedne strane i akvaporin-4 astrocitnih produžetaka sa druge strane. Disfunkcija u glimfatičnom sistemu kod pacijenata sa glaukomom podržava hipotezu da promena cirkulacije cerebrospinalnog likvora može doprineti oštećenju vidnog živca kod glaukoma. Transport tečnosti u zadnjem segmentu vidnog živca blizu mozga je potpomognut tokom likvora u pravcu centralne arterije mrežnjače. Intersticijumska tečnost iz glimfatičnog sistema se drenira u duralne limfne sudove, a očna vodica završava u limfnim sudovima vrata.

1.4.2. Fiziologija očne vodice

Da bi očna jabučica zadržala svoj oblik i tonus ona je ispunjena staklastim telom (*corpus vitreum*) i očnom vodicom (*humor aquosus*). Staklasto telo predstavlja želatinoznu prozirnu masu koja ispunjava zadnje delove očne jabučice. Svojim prednjim delom staklasto telo je u odnosu sa sočivom (*lens*) i zonularnim vlaknima (*fibrae zonulares*) koja čine cilijarne zonule (*zonula ciliaris*). Zadnjim delom staklasto telo je priljubljeno uz mrežnjaču (*retina*) i pomaže njenoj fiksaciji za sudovnjaču (*choroidea*). Staklasto telo se sastoji iz:

- prozračne opne staklastog tela (*membrana vitrea*) koja obmotava staklasto telo,
- strome staklastog tela (*stroma vitreum*) koju čini mreža prozračnih vezivnih ćelija i tankih vlakana koja su međusobno izukršтана u vidu mreže,
- vodice staklastog tela (*humor vitreus*) koja čini najveći deo mase staklastog tela.

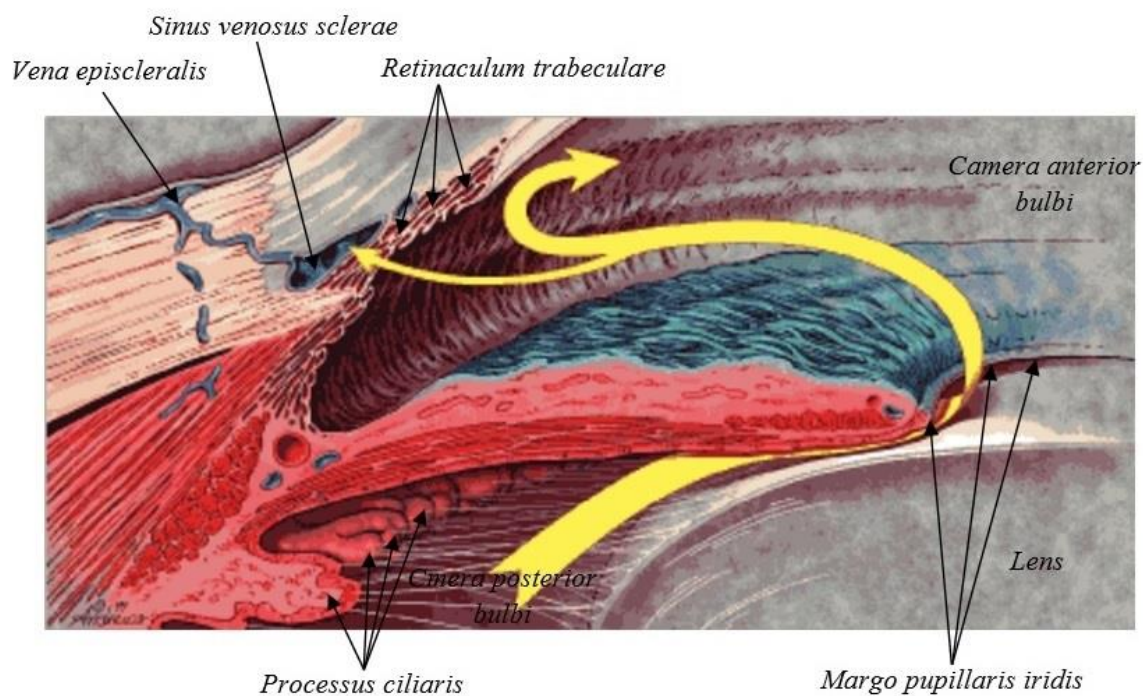
Očna vodica ispunjava prostor ispred sočiva tj. prednju i zadnju očnu komoru (*camera anterior et posterior bulbi*). Ova viskozna tečnost se kontinuirano stvara i otiče, dok ravnoteža ova dva procesa reguliše volumen očne jabučice i intraokularni pritisak [78].

Proces stvaranja očne vodice možemo podeliti u tri koraka: proces protoka krvi kroz cilijarne nastavke, ultrafiltracija plazme iz krvi u intersticijum cilijarnih nastavaka, aktivan transport očne vodice iz intersticijuma u zadnju očnu komoru. Iako prvi korak u stvaranju očne vodice zavisi od protoka krvi, nije dokazano da visina sistemskog pritiska ima uticaj na brzinu ili količinu stvaranje očne vodice. Postotak filtracije plazme je oko 4% i zbog toga sistemski krvni pritisak nema značajan uticaj na proces stvaranja očne vodice [78].

Očna vodica se stvara aktivnim transportom na nivou nepigmentovanih epitelnih ćelija cilijarnog tela. Potrebnu energiju obezbeđuje Na^+/K^+ -adenozintrifosfataza (Na^+/K^+ -ATPaza) hidrolizom adenzintrifosfata (ATP) u adenzindifosfat (ADP) na nivou pigmentovanih i nepigmentovanih eiptelnih ćelija trepavičastog tela. Na^+/K^+ -ATPaza je od farmakološkog interesa pošto je mogu inhibisati različite molekule, uključujući kardiotonične glikozide, dinitrofenol ili acetazolamid. Karboanhidraza je enzim koji se takođe nalazi u pigmentovanom i nepigmentovanom trepavičastom epitelu i služi kao posrednik bikarbonata kroz trepavičaste epitelne ćelije transformišući ugljen-monoksid u bikarbonat i protone. Za normalno odvijanje procesa stvaranja očne vodice potrebna je optimalna pH, uz prisustvo jona (natrijuma i hlora) i aminokiseline (npr. askorbinska). Aktivni transport stvara osmotski gradijent koji pospešuje kretanje molekula plazme ultrafiltracijom i difuzijom. Epitelne ćelije trepavičastog tela stvaraju oko 2-3 mililitra alkalne očne vodice u minuti. Sastav očne vodice čine: organski i neorganski joni, aminokiseline, ugljen-dioksid, glutation, kiseonik i voda. Zahvaljujući hranljivim materijama i kiseoniku koje u sebi sadrži, očna vodica opskrbljuje avaskularnu rožnjaču i sočivo, dok eliminiše produkte makrofaga i produkte metabolizma [78].

Očna vodica otiče konvencionalnim i nekonvencionalnim putem oticanja. Nakon sinteze, očna vodica iz zadnje očne komore prelazi u prednju očnu komoru kroz zenicu što predstavlja mesto razilaženja teorije konvencionalnog i nekonvencionalnog oticanja [79,80].

Konvencionalni put oticanja (Slika 24) podrazumeva oticanje očne vodice kroz strukture dužično-rožnjačnog ugla, odnosno: trabekularnu mrežu dužično-rožnjačnog ugla, venski sinus beonjače (*sinus venosus sclerae*) tj. *Schlemm*-ov kanal, i episkleralni venski sistem odakle odlazi ka sistemskim venama. Protok kroz trabekularnu mrežu je u potpunosti pasivan proces [81].



Slika 24. Shema konvencionalnog puta oticanja očne vodice (uz obradu autora) [82].

Najveći deo trabekularne mreže se nalazi unutar skleralnog žleba. Ona je izgrađena od tri mrežasta sistema. Najpovršnija je uvealna mreža koja je izgrađena od kolagenih snopova koje oblažu endotelne ćelije. Razmak između endotelnih ćelija iznosi od 25 do 75 μm . Uvealna mreža pokriva deo prednje strane trepavičastog tela, dok sa dužice na prednju stranu uvelane mrežice prelaze njeni nastavci. Njena boja može da varira, od bezbojne do pigmentovane. Uvealna mreža ne pruža otpor oticanju očne vodice [83].

Sledeći sloj čini korneoskleralna mreža. Ona se sastoji od 5 do 9 listova kolagenih vlakana obloženih endotelom. Razmak između endotelnih ćelija je od 5 do 50 μm . Kao i uvealna mreža, ni korneoskleralna mreža ne pruža otpor u oticanju očne vodice [83].

Najdublji sloj čini jukstakanalikularno tkivo. Ono je sačinjeno od trabekularnih endotelnih ćelija sa jedne strane i endotelnih ćelija *Schlemm*-ovog kanala sa druge strane, dok se između dva sloja endotelnih ćelija nalazi labavo vezivno tkivo. Ovaj sloj pruža najveći otpor za oticanje očne vodice konvencionalnim putem. Funkcija endotelnih ćelija je digestija fagocitovanih stranih materija očne vodice nakon čega podležu autolizi ili migriraju iz trabekularne mreže u *Schlemm*-ov kanal. U starijoj životnoj dobi, smanjuje se broj endotelnih ćelija [83].

Nakon što očna vodica prođe kroz trabekularnu mrežu, dospeva u venski sinus beonjače (*sinus venosus sclerae*) tj. *Schlem*-ov kanal (*canalis Schlemmi*) koji je odvodi u episkleralne venske krvne sudove. Dijametar *Schlemm*-ovog kanala se kreće od 190 µm do 350 µm. Iako se venski sinus beonjače često predstavlja kao jedinstven krvni sud tj. kanal, njega često čini mreža krvnih sudova. Deo *Schlemm*-ovog kanala orijentisan ka trabekularnoj mreži ima hrapavičast izgled zbog vakuola vode u endotelnim ćelijama izduženih jedara, deo kanala orijentisan ka skleri je glatke površine sa 25 do 35 kolektorskih perforantnih kanala [83].

Nekonvencionalni put oticanja predstavlja dreniranje očne vodice u intersticijum cilijarnog mišića (*m. ciliaris*) smeštenog u cilijarnom telu. Unutar ovog puta postoje tri sliva: uveoskleralni koji očnu vodicu drenira u vene očne duplje, uveovortikozni koji očnu vodicu drenira u kovitlaste vene i uveolimfatični koji očnu vodicu drenira u cilijarne limfne sudove. Oticanje ovim putem zavisi od tonusa cilijarnog mišića. Pilocarpin povećava tonus mišića i tako smanjuje nekonvencionalni put oticanja očne vodice [84].

1.5. Primarni glaukom otvorenog ugla

1.5.1. Definicija i patofiziologija glaukoma

Glaukom predstavlja heterogenu grupu bolesti i vodeći je uzrok trajnog slepila u savremenom svetu [85]. Epidemiološke studije navode da je 2013. godine u svetu od glaukoma bolovalo oko 64,3 miliona ljudi starosti između 40 i 80 godina. Broj pacijenata je 2020. godine porastao na 76 miliona iste starosne dobi, a predviđa se da će broj obolelih 2040. godine iznositi oko 111,8 miliona ljudi [86]. Glaukom ima podmukli tok pošto prva fazama prolazi asimptomatski, a pacijent se lekaru javlja u poodmakloj fazi kada je narušen kvalitet njegovog svakodnevnog života. Karakteristika svih oblika glaukoma je glaukomska optička neuropatija nastala oštećenjem aksonskih vlakana ganglijskih ćelija mrežnjače što za posledicu ima pojavu defekta u vidnom polju. Poznavajući tok bolesti i činjenicu da je nastalo glaukomsko oštećenje nepovratno, pojedine zemlje preporučuju *screening* metode za rano otkrivanje glaukoma i sprečavanje njegove rapidne progresije [87,88]. Klasifikacija glaukoma zavisi od anatomskih karakteristika dužično-rožnjačnog ugla, etiologije i životne dobi pacijenta. Sagledavanjem anatomije dužično-rožnjačnog ugla glaukomi se klasifikuju na glaukome otvorenog i zatvorenog ugla. Dalja klasifikacija na primarni i sekundarni glaukom, podrazumeva odsustvo ili prisustvo faktora rizika koji kao posledicu imaju povišene vrednosti IOP-a. Poznavanjem životne dobi pacijenta i vremena početka glaukom se

klasifikuje na kongenitalni (razvija se do 2. godine života), juvenilni (razvija se nakon 2. godine a pre 40. godine života) ili glaukom odraslih (razvija se nakon 40. godine života). Stepenovanje glaukoma se zasniva na rezultatima analize kompjuterizovanog vidnog polja, a na isti način se na godišnjem nivou prati progresija bolesti i efekat primenjene terapije [89,90].

Podvrsta ove heterogene grupe bolesti je primarni glaukom otvorenog ugla (engl. *Primary Open-Angle Glaucoma - POAG*). Po definiciji POAG je hronična, progresivna, optička neuropatija praćena morfološkim promenama na glavi vidnog živca, slojevima nervnih vlakana mrežnjače i defektima u vidnom polju uz otvoren ugao prednje očne komore bez pridruženih očnih ili sistemskih bolesti i stanja. Kod većine pacijenata sa POAG uočene su povišene vrednosti intraokularnog pritiska usled narušenog balansa u stvaranju i oticanju očne vodice, a visoke vrednosti IOP-a trenutno predstavljaju jedini faktor rizika na koji se može uticati. Isključivo povišene vrednosti IOP-a ne znače prisustvo glaukoma. Naime, očnu hipertenziju karakteriše povišena vrednost IOP-a iznad 21 mmHg, dok su kod glaukoma uz povišene vrednosti IOP-a prisutna i/ili oštećenja na glavi vidnog živca i/ili defekti u vidnom polju [90,91].

Povećani otpor oticanja očne vodice nastaje zbog izmenjene citoarhitekture trabekularne mreže dužično-rožnjačnog ugla. Ove promene na nivou vezivnog tkiva i endotelnih ćelija nastaju starenjem. Fragmentacija i promene orijentacije kolagenih vlakana utiče na izgled i broj pora trabekularne mreže. Pore mogu biti opstruisane nagomilavanjem pigmenta, eritrocita, glikozaminoglikana, ekstracelularnih lizozoma ili proteina. Formirana opstrukcija nastaje smanjenom aktivnošću makrofaga koji nisu u mogućnosti da filtriraju očnu vodicu tokom njenog puta ka *Schlemm*-ovom kanalu. Starenjem dolazi do gubitka endotelnih ćelija trabekularne mreže što za posledicu smanjuje fagocitnu aktivnost, smanjuje sintezu i degradaciju makromolekula. Takođe, smanjuje se broj i veličina vakuola koje predstavljaju transportere očne vodice iz trabekularnog sistema u *Schlemm*-ov kanal [91].

1.5.2. Faktori rizika za razvoj primarnog glaukoma otvornog ugla

Činioci koji doprinose nastanku neke bolesti nazivamo faktorima rizika. Kako je glaukom bolest koja progresijom dovodi do trajnog slepila, otkrivanje faktora rizika i pravovremeno postavljanje dijagnoze od esencijalne su važnosti za očuvanje kvaliteta života pacijenta.

Na razvoj glaukoma mogu uticati očni faktori rizika kao što je povišena vrednost očnog pritiska iznad 21 mmHg. Izloženost visokim vrednostima IOP-a duži vremenski period dovodi do morfoloških promena na glavi vidnog živca sa posledičnim funkcionalnim ispadima u vidnom polju [90-93]. Fluktuacije IOP-a uz fluktuacije sistemskog krvnog pritiska su mnogo štetnije nego stabilno povišene vrednosti IOP-a. Takođe, svi oblici kratkovidosti (mala, srednja ili velika) predstavljaju faktor rizika za razvoj glaukoma. Incidenca može biti i do dva puta veća kod pacijenata sa dioptrijom od -5 D [94].

Među demografskim faktorima rizika najznačajnija je starosna dob pacijenta. Incidencija glaukoma raste proporcionalno sa godinama života. Starenjem dolazi do promena u konvencionalnom putu oticanja očne vodice na nivou trabekularne mreže dužično-rožnjačnog ugla, ali i uveoskleralnom putu oticanja očne vodice. Nastale strukturalne promene kao rezultat imaju rast vrednosti IOP-a [95]. Takođe, uočeno je da rasa i etnička pripadnost predstavljaju faktor rizika. Stanovnici Afrike imaju najvišu incidenciju glaukoma, dok stanovnici Okeanije imaju najmanju. Glaukom se 3-4 puta češće javlja kod osoba crne u odnosu na belu rasu. Smatra se da uzrok leži u strukturi trabekularne mreže dužično-rožnjačnog ugla, odnosno da su trabekularne ploče zbijene kod osoba crne rase što otežava oticanje očne vodice konvencionalnim putem. Pored toga, uočeno je da je rožnjača najtanja u centralnom delu kod osoba crne rase sa dijagnostikovanim POAG [93]. Tokom populacionih istraživanja je uočeno da stanovnici Azije češće obolevaju od glaukoma zatvorenog ugla [96]. Postoje istraživanja čiji rezultat ukazuje da su osobe nižeg socioekonomskog statusa, nižeg stepena obrazovanja iz ruralnih područja sklonija razvoju glaukoma [97]. Niži nivo obrazovanja, naročito starije populacije, kao i izostanak urednih sistematskih pregleda rezultiraju kasnim otkrivanjem glaukoma sa posledičnom težom kliničkom slikom, bržom progresijom bolesti i izostankom terapijskog efekta [98].

McMonnies u svom radu o faktorima rizika [99] za razvoja glaukoma navodi uticaj sistemske hipotenzije, vazospastička stanja i lečenu arterijsku hipertenziju. Ova stanja dovode do smanjenog protoka krvi na nivou glave vidnog živca usled niskog dijastolnog krvnog pritiska što za posledicu ima pad perfuzionog pritiska. Vazospastičkim stanjima se često pridružuje i smanjen autonomni regulatorni mehanizam na nivou kapilarnih mreža. Posledična ishemija i reperfuziona oštećenja dovode do oksidativnog stresa aksona i atrofije ganglijskih ćelija mrežnjače. Osobe sa poremećajem disanja u snu, kao što je *sleep apnea*, imaju 1,67 puta veću šansu da obole od glaukoma [100,101].

Kako je glaukom bolest koja se učestalo javlja kod srodnika, savremena medicinska istraživanja na polju genetike su usmerena u pravcu detekcije gena povezanih sa razvojem ovog oboljenja. Željeni cilj molekularnog pristupa glaukomu je unapređenje skrininga, rano otkrivanje i razvoj ciljnog (engl. *target*) terapijskog modaliteta genetskim inženjeringom. Za sada su detektovani sledeći geni koji se mogu povezati sa razvojem glaukoma:

- Hromozom 1q24,3 (*MYOC* gen) je deo genetskog materijala čija se funkcija ogleda u kodiranju nastanka citoskeletnog proteina miocilina koji je uključen u stvaranje trabekularne mreže dužično-rožnjačnog ugla. Ovaj gen je uočen kod osoba sa juvenilnim i primarnim glaukomom otvorenog ugla [100].

- Hromozom 5q22,1 (*WDR36* gen) predstavlja hromozom koji je uključen u stvaranje WDR36 proteina, koji pripada istoimenoj WD porodici proteina, a detektuje se kod odraslih osoba sa primarnim glaukomom otvorenog ugla. Ovaj protein učestvuje u obradi ribozomalne RNK, regulaciji ćelijskog ciklusa, transdukciji signala, apoptozi i regulaciji gena. Protein WDR36 je eksprimiran u sočivu, dužici, beonjači, trepavičastom telu i mišiću, trabekularnoj mreži dužično-rožnjačnog ugla, mrežnjači i vidnom živcu, ali i parenhimatoznim organima [101].

- Hromozom 7k31 (*CAVI/CAV2* gen) kodira nastanak CAV1 i CAV2 kaveolinskih proteina. Ovaj gen je povezan sa pojavom primarnog glaukoma otvorenog ugla u populaciji koja potiče iz Evrope i Istočne Azije. Proteini su eksprimirani u većini tipova ljudskih ćelija, uključujući delove beonjače, trabekularnu mrežu dužično-rožnjačnog ugla, kao i retinalne ganglijske ćelije mrežnjače. Laboratorijske studije su pokazale povećanu aktivnost CAV1 proteina nakon porasta očnog pritiska [102].

- Hromozom 9p21 (*CDKN2B-AS1* gen) je deo genetskog materijala koji modifikuje ranjivost vidnog živca na glaukomatozne promene. Smatra se da je ovaj gen odgovoran za apoptozu ganglijskih ćelija mrežnjače tokom njihovog mirnog postmitotskog stanja [103].

- Hromozom 10p13 (*OPTN* gen) odgovoran je za stvaranje optoneurina tj. proteinskog proizvoda uključenog u različite ćelijske funkcije (apoptoza, morfogeneza, inflamacija, vazokonstrikcija, transport membranskih proteina, aktivaciju transkripcije). Njegovo prisustvo je takođe detektovano u patofiziologiji primarnog glaukoma otvorenog ugla i normotenzivnog glaukoma [104].

- Hromozom 15k24,1 (*LOKSL1* gen) je odgovoran za kodiranje ekstracelularnog enzima amin oksidaze koja je zavisna od bakra. Amin oksidaza učestvuje u katalizaciji prvog koraka unakrsnog povezivanja kolagena i elastina u ekstracelularnom matriksu i detektovana

je u sindromu pseudoeksfolijacije. Polimorfizam jednog nukleotida u LOKSL1 genu je povezan sa prekomernim umrežavanjem amiloidnih fibrilarnih glikoproteina koji se talože u prednjem segmentu oka. Ovaj polimorfizam se češće javlja kod lokalnih stanovnika skandinavskih zemalja [105].

1.5.3. Patofiziologija glaukomske optičke neuropatije dejstvom povišenih vrednosti očnog pritiska

Povišena vrednost očnog pritiska predstavlja jedan od vodećih faktora rizika za razvoj primarnog glaukoma otvorenog ugla. Ovaj faktor rizika je jedini na koji se može uticati medikamentima ili hirurškim procedurama. Teorije patofiziologije su podeljene na mehaničku ili direktnu teoriju i vaskularnu ili indirektnu teoriju. Uticaj očnog pritiska kao faktor rizika je potvrđen u obe teorije razvoja glaukomske optičke neuropatije [106,107].

Uticaj očnog pritiska u mehaničkoj teoriji se ogleda u direktnoj kompresiji kapilara koji obskrbljuju krvlju glavu vidnog živca. Rezultat ove hemodinamske insuficijencije je ishemija glave vidnog živca. Pored toga, povišen očni pritisak direktno pritiska nervna vlakna ganglijskih ćelija mrežnjače na nivu rešetkaste ploče beonjače. Iako je mehanička teorija zauzela značajno mesto u razumevanju patofiziologije glaukoma, njom nije moguće objasniti glaukomsku optičku neuropatiju kod normotenzivnog glaukoma [106].

Histološke studije navode da povišeni IOP dovodi do zbijanja i fuzije slojeva rešetkaste ploče beonjače. Ove histološke promene doprinose pojačanoj osetljivosti aksona ganglijskih ćelija mrežnjače koji prolaze kroz pore rešetkaste ploče beonjače. Promene se ogledaju u gubitaku aksona, potpornih ćelija i kapilarnih krvnih sudova u ranoj fazi glaukomske optičke neuropatije [106].

Fibroza trabekularne mreže se događa pod uticajem prekomerne ekspresije transformišućeg faktora rasta b2 (engl. *Transforming growth factor b2 - TGF-b2*). Nakupljanjem fibroznog tkiva smanjuje se proces oticanja očne vodice konvencionalnim putem što za rezultat ima rast vrednosti očnog pritiska [106].

Smanjena prokrvljenost neurona i aksona dovodi do značajnih biohemijskih promena u nervnim ćelijama. Promena se zasniva na oštećenju aksoplazmatskog transporta koji polazi od spoljašnjeg genikulatnog tela metatalamusa i kreće ka mrežnjači. U biohemijskom smislu dolazi do promene u raspodeli nerotrofina npr. neurotrofnog moždanog faktora (engl. *Brain-derived neurotrophic factor - BDNF*) i faktora rasta fibroblasta (engl. *Fibroblast growth*

factor - FGF). U sledećoj fazi ganglijskim ćelijama mrežnjače i njihovim aksonima nedostaje trofička potpora. Ganglijske ćelije su stoga intenzivnije izložene povišenim vrednostima očnog pritiska koji naposljetku dovodi do oštećenja i smrti ovih ćelija [106].

1.5.3.1. Hipoksija

Ganglijske ćelije mrežnjače imaju selektivnu osetljivost na visoke vrednosti očnog pritiska. Međutim, tačan razlog te pojave nije u potpunosti jasan. Na promenu perfuzionog pritiska kapilarne mreže koja vaskularizuje područje glave vidnog živca mogu uticati loša vaskularna autoregulacija, lokalni vazospazam i mehanička kompresija kapilarne mreže na rešetkastu ploču [106,108]. Tela i aksoni ganglijskih ćelija mrežnjače su smešteni u blizini krvnih sudova zbog njihove velike potrebe za visokim koncentracijama kiseonika. U zavisnosti od strukture i funkcije, svaki deo nervne ćelije (dendriti, ćelijsko telo, nemijelinizovani aksoni, mijelinizovani aksoni) ima drugačiju potrebu za energijom. Promena parcijalnog pritiska kiseonika i koncentracije glukoze dovodi do promene pH vrednosti. Kako bi neuron obezbedio dovoljnu količinu energije, gradijent ATP-a u nervnoj ćeliji utiče na rad i kretanje mitohondrija [106,108,109]. Aktivnost mitohondrija je znatno veća u nemijelinizovanim delovima aksona ganglijskih ćelija, a naročito u delovima aksona koji grade prelaminarni i laminarni sloj glave vidnog živca. Područje sa visokom koncentracijom ili aktivnošću mitohondrija je pod povećanim rizikom za pad koncentracije ATP-a dejstvom visokog intraokularnog pritiska. Pad koncentracije ATP-a za posledicu ima slabljenje brzine prenosa energije između nemijelinizovanih i mijelinizovanih nervnih vlakana [106].

Oštećenjem i smrću ganglijskih ćelija u međućelijskom prostoru se nakupljaju slobodni radikali, joni kalijuma i kalcijuma, ekscitatorne aminokiseline. Glutamat, kao jedan od produkata smrti neurona, oštećuje susedne ganglijske ćelije stvarajući začarani krug hronične neurotoksičnosti. Nakon smrti ganglijske ćelije aktiviraju se glijalne ćelije. Astrociti dovode do promene jonske homeostaze i na taj način blokiraju protok impulsa duž aksona. Blokada protoka nervnog impulsa dodatno oštećuje ganglijske ćelije i mikrogliju. Karakteristika glaukomske optičke neuropatije jeste da astroglija mrežnjače prolaze kroz slične morfološke promene kao astroglija centralnog nervnog sistema tokom zapaljenskog procesa. Tokom oštećenja i smrti ganglijskih ćelija mrežnjače osim glutamata oslobađaju se i ugljenmonoksid, prostaglandini i citokini. Aktivirani astrociti, koji u fiziološkim uslovima imaju udela u formiranju krvno-retinalne barijere, tokom razvoja glaukoma pospešuju vaskularnu permeabilnosti [106].

Müller-ove ćelije takođe trpe promene u hipoksiji. U fiziološkim uslovima funkcija ovih potpornih ćelija se ogleda u metabolizmu glukoze, vaskularnoj regulaciji, održanju jonske homeostaze i kontroli neurotransmitera. Tokom hipoksije, aktivnost *Müller*-ovih ćelija je smanjena zbog povećane potrebe za energijom usled čega polako raste koncentracija glutamata u ekstracelularnom matriksu [106].

1.5.3.2. Ishemija

Pigmentni sloj mrežnjače se nalazi između nervnog sloja mrežnjače i sudovnjače. Ovaj sloj je odgovoran za stvaranje krvno-retinalne barijere sačinjene od endotelnih ćelija. Čvrste veze između epitelnih ćelija pigmentnog sloja i vaskularnog endotela kontrolišu transport toksičnih metabolita nastalih u biohemijskim procesima mrežnjače. Oštećenje pigmentnog sloja dovodi do promene krvno-retinalne barijere što za posledicu ima nakupljanje toksičnih metabolita u mrežnjači [106].

Kod pacijenata sa glaukomom uočena je smanjena parasimpatička aktivnost. Nedostatom parasimpatičke aktivnosti smanjuje se horoidalni protok krvi, a mrežnjača trpi ishemiju. Osim oštećenja fotoreptornih ćelija i posledičnih promena vidnog polja, ishemija može izazvati autoreaktivnu kompenzatornu vazodilataciju u retinalnim krvnim sudovima. Azot-oksidi su glavni vazodilatatori i uključeni su u niz fizioloških i patofizioloških procesa mrežnjače. Postoje tri izoforme molekula azot-oksida sintetaze (NOS): neuronski azot-oksidi (nNOS), inducibilni (iNOS) i endotelni (eNOS). Izloženost ganglijskih ćelija mrežnjače povišenim vrednostima IOP-a duže od 12 časova povećava ekspresiju endotelnog konstitutivnog NOS-a (ecNOS) u rešetkastoj ploči mrežnjače. Povećana ekspresija ecNOS u endotelnim ćelijama glave vidnog živca povezana je sa ćelijskim oštećenjem. Ekspresija ecNOS uzrokuje kašnjenje električnog potencijala uz povećan nivo adenozin trifosfata (ATP) čime se pokušava ublažiti metabolički poremećaj. Pacijenti sa glaukomom imaju prekomernu ekspresiju enzima iNOS i eNOS u astrocitima vidnog živca. Snažan neurotoksični efekat ima iNOS, dok neuroprotektivni efekat ima eNOS. Neuroprotektivni eNOS pospešuje protok krvi u kapilarnoj mreži na nivou glave vidnog živca. Porast koncentracije nNOS-a nastaje nakon ishemijske okluzije krvnih sudova mrežnjače [106].

Glaukomska optička neuropatija je povezana sa poremećajem neurotrofnog faktora, aktivacijom potpornih ćelija, oslobađanjem faktora tumor nekroze, povećanim oksidativnim stresom, mitohondrijalnom disfunkcijom i oštećenjem lokalnog imuniteta. Aktivacija mikroglije uočena je kod mnogih neurodegenerativnih bolesti uključujući glaukom.

Povećanjem IOP-a mikroglia se prekomerno aktivira čime izaziva neurotoksičnost u CNS-u, a u mrežnjači izaziva zapaljensku reakciju stvaranjem faktora zapaljenja kao što je interleukin-1 β (IL-1 β). Interleukin je sastavni deo imunološkog odgovora u CNS-u i njegova je produkcija u fiziološkim uslovima strogo kontrolisana [106,110-114].

Toll-like receptor (TLRs) i *nod-like* receptor (NLRs) su dva ključan receptora na početku aktivacije urođenog imunološkog odgovora. Tokom lezije mrežnjače i ishemije centralnog nervnog sistem značajan je TLR4 receptor. Nakon smrti neurona uzrokovane ishemijskom povredom aktivira se snažan zapaljenski odgovor u kome TLR4 receptor pokreće transkripciju pro-interleukina-1 β (pro-IL-1 β). Cisteinska proteaza – kaspaza igra značajnu ulogu tokom razvoja glaukomske optičke neuropatije. Ova cisteinska proteaza je značajna u procesu apoptoze, nekroze i inflamacije. Tokom početne faze glaukoma ishemija u značajnoj meri stimuliše kaspazu 8 [114].

Kada na glavu vidnog živca povišeni intraokularni pritisak deluje duži vremenski period nastaje hronična ishemijska povreda. Hronična ishemijska povreda uključuje gubitak aksona, ganglijskih ćelija mrežnjače i kapilarnih krvnih sudova. Kontinuiranim ishemijskim oštećenjem ganglijskih ćelija mrežnjače dolazi do promene njihovog napona i depolarizacije astrocita. U uslovima ishemije astrociti oslobađaju azot-oksidi, faktor tumorkse nekroze- α i glutamat čime dovode do glaukomske optičke neuropatije [106].

Kao rezultat ishemije i traume oka, iz nekrotičnih ćelija se oslobađa glutamat. Glutamat se oslobađa kaskadnim reakcijama elektrotoksičnosti izazvane depolarizacijom ćelijske membrane ganglijskih ćelija mrežnjače. Do smrti nervnih ćelija dolazi akutno tj. nakon ishemijskog ataka, ali i naknadno zbog dejstva nakupljenog glutamata. Proces naknadne smrti nervnih ćelija se naziva sekundarnom degeneracijom. Ekscitotoksično oštećenje neurona dovodi do intracelularnog povećanja jona kalcijuma koji aktivira NOS. Azot-oksidi se spaja sa superoksidom stvarajući peroksinitrate koji izazivaju oštećenje DNK i oksidativni stres. Vezivanjem azot-oksida za gvanil-ciklazu nastaje ciklički gvanil monofosfat koji takođe uzrokuje smrt neurona. Prisustvo kalcijuma aktivira kaptaze koje su u fiziološkim uslovima prisutne u neaktivnom obliku. Kaspaze pokreću kaskadnu reakciju koja aktivira proteaze potrebne za pokretanje apoptoze. Aktivacija kaptaze 3 prethodi pojavi ćelija sa fragmentisanom DNK u neuroepitelijalnom i ganglionarnom ćelijskom sloju vidnog dela mrežnjače. U ganglionarnom ćelijskom sloju je pristupa i kaptaza 1 neposredno nakon ishemije [106].

1.5.3.3. Ekscitotoksičnost

Astrociti i *Müller*-ove ćelije predstavljaju makrogliju mrežnjače i odgovorne su za potporu ganglijskih ćelija mrežnjače. Astrociti se nalaze u blizini nervnih vlakana i ganglijskih ćelija mrežnjače kako bi regulisali vaskularizaciju mrežnjače. *Müller*-ove ćelije su u interakciji sa neuronima i odgovorne su za održavanje metaboličkih funkcija neurona. Ove potporne ćelije obskrbljuju neurone hranljivim materijama, uklanjaju produkte metabolizma, održavaju osmotsku i homeostatsku regulaciju ekstracelularnog matriksa [106,115].

Tokom hroničnog dejstva povišenih vrednosti IOP-a, astrociti smešteni u blizini rešetkaste ploče prolaze morfološke promene u vidu astroglioze, hipertrofije i hiperproliferacije. Ovi procesi su pokazatelji stresa na nivou mrežnjače, izazivajući njenu degeneraciju sa gubitkom nervnih ćelija i njihovih aksona. Ove degenerativne promene se odražavaju i na makroskopski izgled glave vidnog živca. Na ishemijske promene u ekstracelularnom matriksu astrociti su znatno otporniji u odnosu na nervne ćelije mrežnjače [106].

Müller-ove ćelije tokom fizioloških uslova imaju neuroprotektivne osobine, a već na početku patološke stimulacije pridonose degeneraciji neurona. U fiziološkim uslovima *Müller*-ove ćelije uklanjaju vanćelijski glutamat iz tkiva mrežnjače. Glutamat je sintetisan unutar nervnih ćelija iz prisutnih prekursora. Najčešće je to glutamin koji oslobađaju potporne ćelije. Nakon što se oslobodi, glutamin se apsorbuje iz sinaptičke pukotine i počinje proces njegovog metabolisanja u glutamat pomoću mitohondrijalnog enzima glutaminaze. Pored toga, glutamat se može sintetisati transaminacijom međuprodukta *Krebs*-ovog ciklusa α -ketoglutarata i metabolizmom glukoze. Glutamat se oslobađa iz presinaptičkog završetka u sinaptičku pukotinu i vanćelijski prostor, a susedne ćelije mogu preuzeti glutamat pomoću ekscitatornih aminokiselinskih transportera (EAAT). Glavni transporter glutamata je glutamat-aspartat transporter (GLAST) [106].

Kod glaukoma smanjenjem ekspresije GLAST-a dolazi do ekscitotoksičnosti glutamata sa posledičnom smrću ganglijskih ćelija mrežnjače i degeneracijom fotoreceptora. Aplikacijom glutamata moguće je uništiti slojeve mrežnjače, naročito sloj ganglijskih ćelija. Prisustvo glutamata i asparginske aminokiseline u staklastom telu se smatra ključnim faktorom lezije vidnog živca i mrežnjače [106].

Ekscitotoksično dejstvo glutamata se pripisuje prekomernoj stimulaciji α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropion-acid receptora (AMPA receptora) i N-metil-D-aspartat receptora (NMDA receptora) na postsinaptičkoj membrani. Povećane koncentracije glutamata menjaju ove receptore i pokreću kaskadnu reakciju apoptoze ganglijske ćelije mrežnjače. U tim procesima se povećava koncentracija jona natrijuma u ćeliji, otpušta se jon kalijuma uz povećano oslobađanje glutamata. Tokom akutne faze neuronske traume, ulazak natrijumovih jona sa vodom u ćeliju uzrokuje edem. U zavisnosti od brzine oštećenja, ćelija se može ili oporaviti ili izgubiti svoju funkciju i umreti. U hroničnij fazi poremećena je homeostaza kalcijuma čime se pokreće široka paleta biohemijskih procesa. Dodatno, aktivacija AMPA receptora doprinosi senzibilizaciji NMDA receptora pomoću jona magnezijuma. Istovremeno sa aktivacijom inotropnih receptora, metabotropni izazivaju porast jona kalcijuma u vanćelijskom prostoru [106].

Kalcijum aktivira kataboličke enzime (fosfolipazu, superokside, slobodne radikale i kinaze) dodatno oslobađajući glutamat. Konačna neurotoksičnost kod glaukoma nastaje zbog poremećaja homeostaze kalcijuma. Povećana vrednost IOP-a intenzivira ulazak vanćelijskog kalcijuma u ganglijske ćelije. Ulazak kalcijuma dovodi do aktivacije kalpaina, cisteinske proteaze koja cepa kalcineurin. Kalcineurin inicira apoptozu ganglijskih ćelija mrežnjače kroz defosforilaciju pro-apoptotičnog proteina Bcl-2-vezanog promotora apoptoze (BAD). Ovaj protein uzrokuje ćelijsku smrt stimulišući oslobađanja C citohroma iz mitohondrija. Porast unutarćelijske koncentracije kalcijuma stimuliše aktivnost kalmodulin nezavisnog NOS-a. Kolosalni ulazak kalcijuma u mitohondrije stvara pore u unutrašnjoj mitohondrijalnoj membrani čime se menja elektrohemijski potencijal, smanjuje nivo ATP-a i povećava reaktivna vrsta kiseonika (ROS). ROS dalje aktivira kaspazu, fosfolipazu, proteazu i endonukleazu i NOS. Nedostatak ATP-a ometa rad ATP-zavisnih pumpi u citoplazmatskoj membrani, izazivajući masivni dotok jona natrijuma koji za sobom povlači molekule vode. Na ovaj način nervne ćelije otiču do momenta popuštanja ćelijske membrane kada ona puca i nastupa apoptoza. Ćelijska smrt pokreće oslobađanje neurotoksičnih materija koje pokreću apoptozu u susednim prethodno zdravim ćelijama (ovaj proces se naziva sekundarnom degeneracijom) [106].

1.5.3.4. Aksotomija

Aksotomija je retrogradni proces degeneracije praćen progresivnom apoptozom ganglijskih ćelija mrežnjače. Apoptozu kontroliše porodica cisteinskih proteaza - kaspaze.

Kaspaze su podeljene na starter kaspaze (kaspaza-2,8,9,10), efektorne kaspaze (kaspaza-3,6,7) i kaspaze koje obrađuju citokine (kaspaza-1,4,5,11,12,13,14). Kaspaza-3 i kaspaza-9 su uključene u apoptotičnu smrt ganglijskih ćelija mrežnjače. Prvog dan aksotomije prisutna je veća koncentracija citohroma C. Koncentracija citohroma C svoj maksimum dostiže 3. dana aksotomije kada se njegova koncentracija postepeno smanjuje [106].

Aksoni ganglijskih ćelija mrežnjače tokom izloženosti visokim vrednostima IOP-a pokazuju opstrukciju ortogradnog i retrogradnog aksonskog transporta. To inhibiše prenos trofičnog signala od aksona do tela ganglijske ćelije mrežnjače. Smanjuje se dopremanje neurotrofnih činioca iz spoljašnjeg genikulatnog tela metatalamusa do tela ganglijskih ćelija mrežnjače. Neurotrofin BDNF i NGF su značajni za smanjenje broja ganglijskih ćelija mrežnjače koje podležu apoptozi nakon aksotomije. Protetktivno dejstvo ima BDNF koji smanjuje aktivnost kaspaze-9 i kaspaze-3 u mehanizmu koji zavisi od fosfoinozimid 3 kinaza (PI3K). Inzulinskim faktorom rasta 1 (IGF-1) moguće je aktivirati PI3K koji štiti ganglijske ćelije mrežnjače u aksotomskom modelu glaukomske oštećenja [106,116]. Inhibicija aktivnosti p38 mitogenom-aktivirane protein kinaze (MAP kinaza) u ranim fazama izloženosti povišenim vrednostima IOP-a može usporiti apoptozu ganglijskih ćelija mrežnjače. Ova inhibicija je povezana sa glutamatom *in vitro* i smrću ganglijskih ćelija mrežnjače izazvane aksotomijom *in vivo* [106].

Poremećaj regulacije kalcijuma može dovesti do degeneracije aksona. Aktivacija kalpaina doprinosi ranom oštećenju unutar aksona i njihovoj naknadnoj degeneraciji. Kalpain menja retrogradni transport i izaziva gubitak aksona defosforilacijom njihovih neurofilamenata [106,117].

1.5.4. Dijagnostika primarnog glaukoma otvorenog ugla

Oftalmološki pregled započinje detaljnim uzimanjem lične i porodične anamneze pacijenta sa osvrtom na oftalmološke bolesti, povrede i stanja. Tokom asimptomatske faze pacijent najčešće dolazi na pregled u sklopu sistematskog oftalmološkog pregleda ili sa nespecifičnim simptomima poput povremene glavobolje, osećaj pritiska u očnoj jabučici ili dubini očne duplje, poremećaj vida u obliku nejasnih slika i zamora. Primarni glaukom otvorenog ugla u svojim početnim fazama ne izaziva nikakve smetnje. Čak i nešto kasnije, u uznapredovaloj fazi, kada se počinju javljati defekti u vidnom polju pacijent binokularnim vidom kompenzuje taj nedostatak. Binokularnim vidom se preklapaju vidna polja dva oka, a centralni vid je dugo očuvan [118-121]. Nakon uzete anamneze pregled se nastavlja

određivanjem vidne oštine, merenjem očnog pritiska, određivanjem debljine rožnjače, procenom ugla prednje očne komore i analizom vidnog polja.

Precizno izmerene vrednosti IOP-a su od izuzetne važnosti za dalji pravac dijagnostike. Za merenje pritiska na raspolaganju su aplikacioni tonometer po *Goldmann-u*, *Schiotz-ov* impresioni tonometer i dinamička kontakna tonometrija. U centralnom delu rožnjača je debljine od $540\pm 30\mu\text{m}$. Lažno povećane vrednosti IOP-a se mogu dobiti ukoliko je rožnjača pacijenta deblja, ukoliko su veće dioptrijske vrednosti i ukoliko nedostaje suzni film. Za razliku od toga, lažno smanjene vrednosti se očitavaju kada je rožnjača tanka, ukoliko je prisutan edema rožnjače ili nakon refraktivne hirurgije rožnjače [90,122,123].

Kada dobijena saznanja početnog dela pregleda lekara vode u pravcu postavljanja dijagnoze glaukoma, potrebno je izvršiti inspekciju dužično-rožnjačnog ugla gonioskopom. Ovim pregledom će oftalmolog definisati da li je reč o glaukomu otvorenog ili zatvorenog ugla. Ugao koji zaklapaju dužica i rožnjača treba da iznosi od 20° do 45° kako bi se smatrao otvorenim. U tim stepenima otvorenosti ugla očna vodica može nesmetano da cirkuliše konvencionalnim putem oticanja [124]. Gonioskopom je moguće uočiti četiri strukturalna dela dužično-rožnjačnog ugla: *Schwalbe-ovu* liniju, trabekularnu mrežu, skleralni greben i traku tkiva trepavičastog tela [90].

1. *Schwalbe-ova* linija predstavlja periferni produžetak *Descemet-ove* membrane. Ova beličasta linija ograničava trabekularno tkivo i sastoji se od zadebljalog tkiva na mestu susreta unutrašnje površine rožnjače i beonjače.

2. Trabekularna mreža predstavlja mesto oticanja očne vodice konvencionalnim putem. Uočava se kao pigmentovana linija (blago pigmentovana napred, tamnije pozadi).

3. Skleralni greben predstavlja zadnju granicu skleralnog žleba, a formiraju ga kružno postavljena kolagena vlakna unutrašnje sklere. Gonioskopom se uočava kao tanka svetlosiva linija iza trabekularne mreže.

4. Traka trepavičastog tkiva predstavlja tamnosivu ili braonkastu liniju iza skleralnog grebena. Ona predstavlja prednji deo trepavičastog mišića na koga se pripaja koren dužice.

Pregledom očnog dna oba oka u arteficialnoj midrijazi moguće je otkriti glaukomsku optičku neuropatiju i ostale kliničke znake postojanja ili progresije glaukoma [90,91]. Evaluaciju glave vidnog živca bi trebalo izvršiti biomikroskopom pomoću lupe (jačine +90D ili +78D) koja doprinosi boljoj vizuelizaciji trodimenzionalnosti glave vidnog živca. Tokom ovog pregleda, oftalmolog identifikuje skleralni prsten, granice glave vidnog živca, ivice neuroretinalnog oboda i ekskavaciju. Neuroretinalni obod je potrebno opisati u svakom

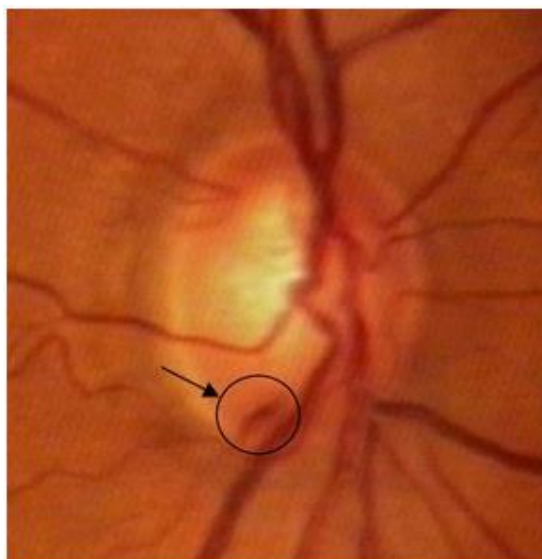
njegovom sektoru primenjujući ISNT pravilo (inferiorno-superiorno-nazalno-temporalno) ili opisujući lokaciju promene u odnosu na položaj brojeva na satu. [125]. U glaukomu dolazi do gubitka skleralnog sloja nervnih vlakana mrežnjače i samim tim skleralni prsten postaje ogoljeniji i lakše uočljiv. Neuroretinalni obod se tokom rapidne progresije bolesti gubi u svim sektorima, dok kod pacijenata sa sporijom progresijom neuroretinalni obod iščezava prvo u inferotemporalno i supratemporalnom sektoru, nakon toga iščezava u temporalnom i naposljetku u nazalnom sektoru [29]. Kako veća glava vidnog živca ima veću ekskavaciju, tako manja glava vidnog živca ima manju ekskavaciju koja se nekada jedva može i uočiti. U drugom slučaju kada je vizualizacija ekskavacije zbog male veličine otežana, moguće je glaukomatozne promene uočiti evaluacijom sloja retinalnih nervnih vlakana ili peripapilarne sudovnjače [126].

Veličinu ekskavacije glave vidnog živca je potrebno proceniti na osnovu njenog oblika. Tokom početnih faza razvoja glaukoma može doći do simetričnog uvećanja ekskavacije glave vidnog živca, međutim progresijom bolesti ekskavacija napreduje različitom brzinom u različitim sektorima. Kod kratkovidnih osoba ekskavacija je naročito izražena u temporalnom sektoru. Međutim, moguće je uočiti i drugačije oblike razvoja sektorske ekskavacije kao što su pojave „useka“ (engl. *notch*) ili „jamica“ (engl. *pit*) u gornjem i donjem sektoru. Nakon određivanja veličine glave vidnog živca i veličine ekskavacije glave vidnog živca određuje se C/D odnos koji igra važnu ulogu u postavljanju dijagnoze glaukoma. Fiziološke vrednosti ovog odnosa se kreću u intervalu od 0,1 do 0,8 i zavise od veličine glave vidnog živca i veličine ekskavacije [33,125]. Postepenim odumiranjem glijalnih ćelija otvara se sve veći prostor u skleralnom prstenu i ekskavacija raste, često i bez ispada u vidnom polju. Pokazalo se da je ekskavacija, a tako i C/D odnos prvi pokazatelj pojave glaukoma i njegove progresije [33].

Tipične promene na glavi vidnog živca kod glaukoma otvorenog ugla podrazumevaju:

- difuzno ili fokalno istanjenje neuroretinalnog oboda naročito izraženo u gornjim i donjim partijama glave vidnog živca,
- uvećanje C/D odnosa preko 0,5,
- povećanje C/D odnosa u vertikalnoj ravni sa istanjenjem neuroretinalnog oboda,
- asimetrija C/D odnosa glave vidnog živca na oba oka koja iznosi više od 0,2,
- peripapilarna atrofija,
- hemoragija na području glave vidnog živca (Slika 25),

- neuroretinalni obod je tipično ružičaste boje, a bleđa prebojenost neuroretinalnog oboda se često javlja kod glaukoma zatvorenog ugla,
- duboka ekskavacija sa uočljivim porama rešetkaste ploče,
- bajonetiranje [90].



Slika 25. Hemoragija na području glave vidnog živca desnog oka pacijentkinje sa dijagnostikovanim primarnim glaukomom otvorenog ugla (*digitalin snimak načinjen od strane autora*).

Vidno polje predstavlja skup tačaka koje oko vidi pri fiksaciji jedne tačke pravo ispred sebe i predstavlja projekciju funkcionalnog – optičkog dela mrežnjače u prostoru. Određuje se monokularno i binokularno vidno polja, a u oba slučaja pogled mora biti usmeren ka napred. Širina vidnog polja zavisi od periorbitalnih struktura kao što su nos i nadveđni lukovi, stoga je vidno polje najšire sa temporale strane (90°), nešto uže inferiorno (70°), dok je najuže superiorno i nazalno (90°). Najsigurnije vrednosti perimetrije daju metode statičke i kinetičke perimetrije [127]. Prilikom izvođenja testa potrebno je izvršiti korekciju refraktivne greške ispitivanog oka. Korekciono staklo se postavlja blizu oka pacijenta kako vidno polje ne bi zahvatalo okvir koji drži stakalce. Pored toga, kao artefakti tokom testa se mogu pojaviti: epitelopatija izazvana ukapavanjem medikamenta, zenica uža od 3 mm, neadekvatno korigovana refraktivna greška, spuštenost kapka ili opstrukcija periorbitalnim strukturama. Kako binokularni vid i mozak kompenzuju defekte vidnog polja, pacijent je često nesvestan nastalih promena. Kod 60% pacijenata dijagnoza glaukoma se postavlja na osnovu kontrole vidnog polja, kada se funkcionalno oštećenje dešava pre strukturalnih promena i narušavanja

vidne oštine. Perimetrija predstavlja sastavni deo kontrolnog oftalmološkog pregleda osoba sa dijagnostikovanim glaukomom i služi za praćenje efikasnosti terapije i progresiju bolesti [90,127]. Najkorisnija vrednost za tumačenje rezultata vidnog polja je MD (engl. *Mean deviation* - srednje odstupanje ili srednji defekt u zavisnosti od korišćenog aparata). Ona predstavlja prosečnu elevaciju ili depresiju ukupnog vidnog polja u poređenju sa fiziološkim refraktivnim vrednostima vidnog polja. Fiziološke MD vrednosti za HFA (engl. *Humphry visual field analyzer*) perimetar su u intervalu od -2,2 do +2,3 dB. Na osnovu dobijenih MD vrednosti se vrši stepenovanje glaukenskog oštećenja vidnog polja na mali stepen glaukenskog oštećenja ($MD < -6$ dB), srednji stepen glaukenskog oštećenja (MD od -6 do -12 dB) i veliki stepen glaukenskog oštećenja ($MD > -12$ dB) [128].

Radi kvalitetnijeg praćenja promena na glavi vidnog živca korisna je izrada digitalnih snimaka očnog dna. Digitalni snimci se mogu uraditi kod pacijenata sa dijagnostikovanim glaukomom i osoba kod kojih postoji sumnja na glaukom. Kod pacijenata sa postavljenom dijagnozom glaukoma potrebno je snimiti očno dno na prvom pregledu, a sledeći snimak načiniti u intervalu od 6 do 8 meseci ili ranije u zavisnosti od kliničke slike. Procena digitalnog snimka se vrši pomoću sočiva od +10D koje pospešuje detekciju suptilnih promena ekskavacije, oblika NRO, promene u krvnim sudovima, fine hemoragije ili promene u peripapilarnoj sudovnjači. Takođe, ostaje mogućnost izrade crteža glave vidnog živca koja zahteva preciznost kliničara i njegovu pažnju usmerava ka finim detaljima i mogućim promenama u odnosu na prethodni snimak tj. crtež [33].

1.5.5. Lečenje primarnog glaukoma otvorenog ugla

Ordinirana terapija bi trebala da uspori ili zaustavi funkcionalnu i strukturalnu progresiju glaukoma kako bi se omogućilo nesmetano obavljanje svakodnevnih životnih aktivnosti pacijenta [129]. U ovom trenutku ne postoji način da se povрати izgubljeni vid ili izleče nastale promene [130], dok je jedini način kojim se sprečava dalje napredovanje bolesti smanjenje očnog pritiska [131]. Prilikom ordiniranja terapije vodi se računa o stepenu glaukenskog oštećenja, starosti pacijenta, očekivanog životnog veka i komorbiditeta. Vrednosti IOP-a koje se žele postići zavise od vrednosti IOP-a na prvom pregledu i početku terapije. Smatra se da je potrebno smanjiti očni pritisak za 30% kod pacijenata sa početnim promenama na PNO i bez promena u vidnom polju, dok kod pacijenata sa uznapredovalim promenama na PNO i promenama u vidnom polju treba smanjiti IOP za 40% [92,129,132].

Trenutno se terapija glaukoma zasniva na medikamentoznoj terapiji i hirurškim intervencijama [133]. Medikamentozna terapija smanjuje IOP na tri načina: smanjenjem

produkcije očne vodice, povećanjem oticanja očne vodice preko konvencionalnog i nekonvencionalnog puta oticanja. Većina antiglaukomskih lekova se ordinira lokalno u vidu kapi. Nakon ukapavanja leka u konjunktivalnu vreću njegova koncentracija se razblažuje suzama i ispira odvodnim suznim sistemom. Vreme poluživota lekova u suznom filmu se kreće od 2 do 20 minuta [129].

- Prostaglandini (PG) su prirodne masne kiseline koje imaju široki spektar biološke aktivnosti. Kod primata prostaglandini utiču na prostaglandinski E receptor 3 (EP3) i prostaglandinski F receptor (FP) čime pospešuju nekonvencionalni put oticanja očne vodice i pad vrednosti očnog pritiska. Prostaglandini izazivaju strukturalne modifikacije u ekstracelularnom matriksu trepavičastog tela povećavajući koncentraciju metaloproteinaze (MMP). Pronađena je veća koncentracija izoenzima pro-MMP1 i pro-MMP3 u kulturi humanih ćelija trepavičastog tela nakon lokalne aplikacije prostaglandina. Pro-MMP1 i pro-MMP3 izazivaju razgradnju fibrilarnog kolagena trepavičastog mišića čime se pospešuje oticanje očne vodice uveoskleralnim putem. Uočeni su receptori prostaglandina i u trabekularnoj mreži dužično-rožnjačnog ugla što opravdava teoriju da prostaglandini imaju različite mehanizme smanjenja očnog pritiska. Ovi lekovi su nakon lokalne primene postojani, dok se sistemski brzo razgrađuju. Analози prostaglandina imaju lokalna neželjena dejstva u vidu peckanja, grebanja i konjunktivalne hiperemije. Hroničnom primenom analози prostaglandina izazivaju pojačanu pigmentaciju dužice i trepavica. Sve grupe prostaglandina kao neželjeni efekat mogu imati smanjenu osetljivost rožnjače, smanjenje *tear break-up* vremena i *Schirmer*-ovog testa. Analози prostaglandina se ne preporučuje kod afakih ili speudofakih pacijenata pošto je uočena češća pojava cistoidnog edema makule (engl. *Cystoid macular edema - CME*) i zapaljenska stanja dužice (*iritis*). Aktivna količina lokalno aplikovanog analoga prostaglandina je za oko 1000 puta manja od količine prostaglandina koji se sintetise u organizmu čoveka tokom jednog dana. Nakon lokalne aplikacije prostaglandina u obolelo oko izostaje kontralateralni efekat, čime se potvrđuje izostanak sistemskog efekta. Klinička istraživanja prostaglandina registruju retka sistemiska neželjena dejstva u vidu glavobolje, mijaglije, preznojavanja, vrtoglavice i stanja slična gripu. Na tržištu se nalaze: latanoprost (*Xalatan*®), bimatoprost (*Lumigan*®), travoprost (*Travatan*®), tafluprost (*Saflutan*®) [129,134].

- Inhibitori Ro-kinaze pospešuju konvencionalni put oticanja očne vodice i na taj način smanjuju očni pritisak. Ro-vezana proteinska kinaza (engl. *Rho-associated protein kinase - ROCK*) predstavlja enzim serin/treonin kinazu detektovanu u trabekularnoj mreži dužično-

rožnjačnog ugla i *Schlemm*-ovom kanalu. Uloga ovih enzima jeste da aktiviraju aktinsko-miozinski kompleks, podstiču proizvodnju ekstracelularnog matriksa, povećaju rigidnost ćelija. Suprotno tome, inhibitori Ro-kinaze smanjuju kontraktilnost ćelija, ekspresiju proteina povezanih sa fibrozom i smanjuju rigidnost ćelija. Tokom primene ovih medikamenata zabeleženi su lokalni neželjeni efekti u vidu konjunktivalne hiperemije i vrtložaste rožnjače (engl. *Cornea verticillata*). Trenutne kliničke studije upućuju na pojavu sistemskih neželjenih efekata u vidu smanjene srčane frekvencije i smanjene vrednosti krvnog pritiska bez statističke značajnosti [135-137]. Na tržištu se nalaze: ripasudil (*Glanatec*®) i netarsudil (*Rhopress*®) [138].

- β -adrenergički blokatori su u poslednjim decenijama našli najširu primenu u lečenju pacijentata sa glaukomom. Efekat β -adrenergičkih blokatora se ogleda u smanjenju produkcije očne vodice bez uticaja na put njenog oticanja. Ovi lekovi stimulišu G-proteine čime deluju na adenil-ciklazu i smanjuju pretvaranje adenzin-trifosfata (ATP) u ciklični adenzin-monofosfat (cAMP). Stvoreni cAMP utiče na jonske kanale epitelnih ćelija trepavičastog tela čime se smanjuje sekrecija očne vodice sa posledničnim samnjenjem očnog pritiska. Njihova sistemska primena (npr. kod osoba sa kardiovaskularnim ili plućnim bolestima) ima zanemariv efekat na trepavičasto telo, stoga je u lečenju glaukoma najefikasnija njihova lokalna primena. β -blokatori blokiraju receptore u trepavičastom telu, pri tome dopuštaju dejstvo slobodnih α receptora čijom stimulacijom nastaje vazokonstrikcija krvnih sudova trepavičastog tela i redukcija vaskularnog protoka. β -adrenergički blokatori imaju najveću toleranciju među glaukopskim pacijentima u odnosu na ostale lekove za lečenje ove bolesti. Od lokalnih neželjenih efekata se javljaju: grebanje i peckanje u oku, osećaj stranog tela u oku, zamagljenje vida, fotofobija. Oftalmološkim pregledom struktura prednjeg segmenta oka moguće je uočiti superficijalni punktatni keratitis, smanjenu osetljivost rožnjače i alergijski blefarokonjunktivitis. Predstavnik ove grupe timolol maleat (*Timoptic*®) može umanjiti bazičnu i refleksnu produkciju suza što otežava nošenje kontaktnih sočiva. Hronična primena ove grupe lekova može izazvati povećanje koncentracije fibroblasta i inflamatornih ćelija u vežnjači. Timolol se akumulira u *Tenon*-ovoj kapsuli, stvarajući efekat rezervoara čime se može objasniti prolongirani efekat ovih lekova nakon prestanka njihove primene. Nakon lokalne primene, oko 80% leka prolazi kroz nosnosuzni kanal i dospeva u donji nosni hodnik. U donjem nosnom hodniku dospeli lek natapa sluznicu nosne duplje i deluje na njenu mikrovaskulaturu, što je ekvivalent intravenskoj primeni β -adrenergičkih blokatora. β -adrenergičke blokatore treba izbegavati kod pacijenata

obolelih od sistemskih plućnih, kardiovaskularnih, neurološko-psihijatrijskih i metaboličkih bolesti. Ovi lekovi su kontraindikovani kod pacijenata sa astmom, emfizemom i hroničnim bronhitisom. Blokada β -1 receptora smanjuje srčanu frekvenciju i kontraktilnu snagu srčanog mišića što dovodi do hipotenzije, hipoperfuzije mozga i posledične sinkope, kao i hipoperfuzije srčanog mišića sa pojavom angine pektoris i infarkta miokarda. Stoga su pacijenti sa već postojećim poremećajem srčanog ritma skloniji razvoju bradikardije. β -adrenergički blokatori mogu izazvati poremećaj raspoloženja u vidu depresije, odloženi fiziološki odgovor na insulinsku rezistenciju zbog čega ih treba izbegavati kod pacijenata sa dijabetesom, povećani nivo triglicerida i smanjiti HDL holesterol. Predstavnici ove grupe lekova su timolol maleat (*Timoptic®*, *Glaumol®*), betaksolol (*Betoptic S®*), carteolol (*Ocupres®*), levobunolol (*Betagan®*), Metipranolol (*Betaman®*) [129].

- Selektivni agonisti α_2 receptora predstavljaju kvalitetnije lekove u odnosu na neselektivne adrenergične agoniste zbog jednake efikasnosti i manjeg broja sistemskih neželjenih efekata. Selektivnim agonistima α_2 receptora pripada klonidin, apraklonidin i brimonidin. Postoje α_1 i α_2 adrenergički receptori, a svaki od njih ima još najmanje tri podvrste. Agonisti α_1 receptora dovode do midrijaze, retrakcije kapaka i vazokonstrikcije u trepavičastom telu. Agonisti α_2 receptora smanjuju produkciju očne vodice. Brimonidin (*Alphagan®*) je visokoselektivni agonisti α_2 receptora koji se od klonidina i apraklonidina razlikuje postojanjem kinoksalonskog (bicikličnog prstena) i prisustvom broma umesto hlora. Brimonidin lako prolazi rožnjaču, ali teže prodire u centralni nervni sistem zbog smanjene lipofilnosti, brzog metabolizma i kratkog poluvremena zadržavanja u plazmi. Najčešći lokalni neželjeni efekti se ogledaju u vidu alergijske reakcije koja se manifestuje od blage hiperemije vežnjače do izraženog folikularnog blefarokonjunktivitisa. Brimonidin je kontraindikovan kod odojčeta zbog moguće izražene sedacije i kod pacijenata koji su na terapiju inhibitorima monoaminooksidaze (MAO). Brimonidin može imati depresorni efekat centralnog nervnog sistema, a sa posebnom oprežnošću ga treba primenjivati kod pacijenata lečenih tricikličnim antidepressivima [129,139,140].

- Inhibitori ugljena anhidraza (CAI) su derivati sulfanomida čiji se efekat ogleda u smanjenom stvaranju očne vodice. Humana ugljena anhidraza je enzim koji katalizuje proces pretvaranja ugljen-dioksida i vode u jone vodonika i ugljenu kiselinu. Inhibicijom ugljene anhidraze se smanjuje stvaranje očne vodice promenom lokalne pH vrednosti u nepigmentovanim epitelnim ćelijama trepavičastog tela. Ovaj enzim je zastupljen u endotelnim ćelijama rožnjače, nepigmentovanom epitelu dužice, pigmentovanim i

nepigmentovanim ćelijama trepavičastog tela i epitelnim ćelijama pigmentnog sloja mrežnjače [129,141,142]. Primena inhibitora humane anhidraze može dovesti do sistemske acidoze što dodatno smanjuje količinu stvaranja očne vodice. Prva generacija inhibitora ugljene anhidraze (acetazolamid, metazolamid i dihlorofenamid) se decenijama primenjuje u obliku sistemske terapije [129,142]. Međutim, njihova uloga je ograničena zbog sistemskih neželjenih efekata. Dugotrajna primena inhibitora ugljene anhidraze može izazvati povećani gubitak kalijuma, natrijuma i bikarbonata sa posledičnim padom pH vrednosti organizma tj. pojavom metaboličke acidoze. U početnom period primene inhibitori ugljene anhidraze mogu izazvati paresteziju. Od ostalih neželjenih efekata je moguća pojava anoreksije, slabosti, malaksalosti, tranzitorne dijareje, konfuzije, dezorijentacije, smanjenje libida i depresije. Posebnu pažnju, zbog hipokalijemije koju inhibitori ugljene anhidraze mogu izazvati, treba obratiti kod pacijenata koji uzimaju tijazidne diuretike, kortikosteroide i kalijum senzitivne lekove kao što je digitalis. Upotreba ovih lekova može izazvati hematološke komplikacije u vidu krvnih diskrazija, *Stevens-Jonson*-ovog sindroma, trombocitopenije, agranulocitoze i aplastične anemije. Inhibitori ugljene anhidraze su kontraindikovani tokom trudnoće [129,143]. U upotrebi su lokalni inhibitori ugljene anhidraze dorzolamid hidrohlorid (*Trusopt*®) i brinzolamid (*Azopt*®). Neželjeni efekti lokalnih inhibitora ugljene anhidraze uključuju iritaciju, osećaj suvoće oka, peckanje, blefarokonjunktivitis, punktatna keratopatija, jatrogena kratkovidost. Od sistemskih neželjenih efekata najčešće se javlja metalni ukus, dok se ređe javljaju urtikarija, glavobolja, nelagodnost od strane gastrointestinalnog sistema i parestezija [129,144].

- Kod približno 50% pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla ne postiže se željeni efekat monoterapijom, stoga je neophodno uvođenje dodatnog leka. Kako bi se obezbedio komfor pacijenta i sprečio izostanak ukapavanja jednog od ordiniranih lekova, formirane su fiksne kombinacije po dva antiglaukomska leka. Formiranjem fiksne kombinacije poboljšava se redovnost uzimanja lekova i smanjuje ukupan broj kapi za ukapavanje tokom dana. Fiksne kombinacije su često jeftinije od pojedinačnih lekova i na taj način se smanjuju troškovi lečenja. Lantoprost i timolol (*Xalacom*®, *Xalcom*®) predstavlja fiksnu kombinaciju analoga prostaglandina i β -adrenergičkog blokatora koja se uvodi ukoliko izostaje odgovor na monoterapiju ili ukoliko postoji nepodnošljivost drugih antiglaukomskih lekova. *Xalacom*® sadrži malu koncentraciju konzervansa čime se dodatno smanjuje mogućnost pojave neželjenih efekata. Na tržištu su i fiksne kombinacije travoprosta i timolola (*DuoTrav*®), kao i kombinacija bimatoprosta i timolola (*GanFort*®) sa sličnim

terapijskim indikacijama kao i prethodna fiksna kombinacija. Sa β -adrenergičkim blokatorom se može kombinovati i inhibitor ugljene anhidraze. Na tržištu su fiksna kombinacija dorzolamida i timolola (*Cosopt*®) i kombinacija brinzolamida i timolola (*Azarga*®). Ukoliko pacijenti razviju toleranciju ili lokalne neželjene reakcije tokom primene *Cosopt*®-a, potrebno je pacijente prevesti na *Azarg*®-u koja ima visoku tolerabilnost [129,138]. Iako većina fiksnih kombinacija sadrži timolol, formirane su kombinacije inhibitora ugljene anhidraze i selektivnih agonista α_2 receptora (kombinacija brimonidina i brinzolamida - *Simbrinza*®) [145].

Ukoliko terapija medikamentima ne daje očekivani rezultat, pokušava se postići efekat nekom od laserskih intervencija. *Gazzard* i saradnici [146] su ispitivajući benefit selektivne laserske trabekulektomije utvrdili da je kod dijagnostikovanog glaukoma ili očne hipertenzije efekat stabilniji u odnosu na medikamentnu terapiju sa smanjenom potrebom za daljim intervencijama. U terapiji glaukoma na raspolaganju su sledeći laserski modaliteti: YAG laser periferna iridotomija (engl. *YAG Laser Peripheral Iridotomy - LPI*), laser trabekuloplastika (engl. *Laser Trabeculoplasty - LTP*), *sty - SLT*), laserska trabekuloplastika mikropulsnom diodom (engl. *Micropulse Diode Laser Trabeculoplasty - MDLT*), periferna laser iridoplastika (engl. selektivna laser trabekuloplastika (engl. *Selective Laser Trabeculoplasty - SLT*), laser ciklofotokoagulacija (engl. *Laser Cyclophotocoagulation*), transskleralna ciklofotokoagulacija (engl. *Trans-Scleral Cyclophotocoagulation*), endo ciklofotokoagulacija (engl. *Endo Cyclophotocoagulation - ECP*), laser transskleralna ciklofotokoagulacija mikropulsnim diodama (engl. *Micropulse Diode Laser Trans-Scleral Cyclophotocoagulation - micropulse TSCPC*), laser hijaloidotomija/vitreoliza (engl. *Laser Hyaloidotomy/Vitreolysis*), iridolentikularna sinehioliza (engl. *Iridolenticular Synechiolysis*) [147].

Iako sa potencijalnim komplikacijam trabekulektomija i dalje predstavlja zlatni standard u hirurškoj terapiji glaukoma [148]. Takođe, kanaloplastika i implantacija *iStent*-a se pokazuju kao efikasne metode u snižavanju IOP-a kod uznapredovalog oblika bolesti [149]. U minimalno invazivne hirurške procedure ubrajamo i viskodilataciju *Schlemm*-ovog kanala „*ab-interno*“ uz fakoemulzifikaciju koja se pokazala kao efikasan metod, ali je još uvek u fazi ispitivanja [150].

1.6. Pregled vladajućih stavova o primarnom glaukomu otvorenog ugla

U pojedinim patološkim stanjima, narušava se prirodno okruženje neurona što se odražava na njihov broj, izgled tela i organizaciju nastavaka. Patološki procesi koji zahvataju neurone imaju odraz i na makroskopske strukture koje neuroni zahvaćeni patološkim procesom izgrađuju. Zbog toga je potrebno kvantitativno opisati morfološke karakteristike neurona i makroskopskih struktura u fiziološkim, ali i patološkim stanjima [151-154]. Veliki broj kvalitativnih i kvantitativnih parametara koristi se za opis morfologije neurona. Saglasno aktuelnim protokolima analize slike neurona, veličina tela se najbolje kvantifikuju merenjem površine ispitivane strukture [151,155,156]. U istraživanju Miloševića i saradnika [155] fraktalnom analizom je ispitivana dendritska krošnja neurona. U toj studiji se dimenzija tela i dendritskog polja kvantifikuju izračunavanjem površine tela i površine dendritskog polja. Oblik tela i dendritskog polja je kvantifikovan izračunavanjem cirkularnosti tela i dendritskog polja. Dendritska krošnja neurona kvantifikovana je merenjem tri parametra, dobijenih primenom fraktalne analize i modifikovane *Sholl*-ove tehnike analize slike neurona. Ovaj način obrade slike neurona se može primeniti na glavu vidnog živca pri čemu je neophodno izračunati veličinu i oblik glave vidnog živca, veličinu i oblik neuroretinalnog oboda, fraktalnu dimenziju ekskavacije i glave vidnog živca [125]. Postoje tri osnovna faktora koji utiču na kvalitet snimljene slike mrežnjače: izdvajanje slike, izmereni parametri i algoritmi izdvajanja slike i merenje parametara [157,158]. Izdvajanje slike podrazumeva kvalitet prikaza krvnih sudova u mrežnjači [159,160]. Sastoji se od obeležavanja regiona od interesa radi dalje analize krvnih sudova i istraživanje željenih parametara [161-164]. Jedna od prvih parametara koji je meren i koji je poslužio u daljoj analizi krvnih sudova je ugao između temporalnih krvnih sudova mrežnjače [164]. Razvijeno je nekoliko načina merenja ovog ugla, na osnovu digitalnog snimka mrežnjače različitim uređajima i različitom vrstom segmentacije slike [165-168]. Dijametar (prečnik) krvnog suda je još jedan od bitnih parametara koji se meri tokom analize krvnih sudova [157]. Tri faktora koja utiču na kvalitet merenja dijametra krvnog suda su debljina ivice koja definiše krvni sud, položaj krvnog suda koji se meri (unutar mreže krvnih sudova mrežnjače) i uticaj uvećanja krvnih sudova mrežnjače na rezultate merenja dijametra [169-171]. Izuvijanost (engl. *tortuosity*) krvnog suda smatra se važnim svojstvom raspodele (ili razgranatosti) krvnih sudova mrežnjače i dobija se izračunavanjem indeksa izuvijanosti krvnog suda (engl. *tortuosity index*) koji meri stepen odstupanja krvnog suda od prave linije [172]. Najprostiji metod merenja izuvijanosti krvnog suda predstavljen je odnosom između stvarne dužine krvnog suda i prave linije koja je

povučena između početka i kraja merene linije [166,173]. Složeniji parametri koji procenjuju izuvijanost krvnog suda odnose se na algoritme koji izračunavaju linijski integral krvnog suda [174,175], broj zakrivljenosti krvnog suda unutar izabranog segmenta [175] i promenu ugla između izabranog segmenta unutar koga se nalazi sistem krvnih sudova [176]. Izduženje (engl. *dilation*) krvnog suda [177] predstavlja jedan od nekoliko parametara koji se koriste u analizi krvnih sudova mrežnjače. Ostali parametri kvantifikuju terminaciju i bifurkaciju krvnog suda, kao i tačke preklapanja dva krvna suda [173], standardnu devijaciju, *Gauss*-ov profil [158], izotopski kontrast i položaj centralnog krvnog suda [178]. Iako se formulišu novi parametri, kao što je eksponent grananja [169], ugao između dva sekundarna krvna suda [179] i odnos dijametara krvnih sudova [180], u kvantitativnoj analizi krvnih sudova i dalje figuriraju prva dva parametra (ugao između temporalnih krvnih sudova i izuvijanost krvnog suda) kao osnovni parametri analize krvnih sudova mrežnjače [158].

1.7. Obrazloženje o potrebama israživanja

Sposobnost specijaliste oftalmologa da stereoskopski proceni stanje glave vidnog živca pomoću uveličanja i fotografije glave vidnog živca je od osnovnog značaja za dijagnostiku glaukoma [181]. Iako je tehnološki napredak uključen u snimanju i kvantifikovanju trodimenzionalnih karakteristika glave vidnog živca, klinička sposobnost diskriminacije nalazom oftalmoskopije predstavlja najznačajniju proceduru u vođenju i lečenju glaukopskih pacijenata [125]. Fotografisanje glave vidnog živca ostaje važan dokument promena u disku u funkciji vremena [156,182,183]. Na fotografiji kod pacijenta sa glaukomom otvorenog ugla uočava se veličina i oblik glave vidnog živca, veličina i oblik neuroretinalnog oboda, odnos promena ekskavacije glave vidnog živca i ivica glave vidnog živca, položaj centralnih krvnih sudova mrežnjače i njihovih grana u odnosu na arhitekturu glave vidnog živca [184]. Procena ovih fotografija omogućava otkivanje suptilnih promena u konturi ekskavacije i oblika neuroretinalnog oboda kao i promena u krvnim sudovima [151,185]. Ispitivanje pomoću fotografija zavisi od iskustva ispitivača, pa je i pored semikvantitativnog sistema gradacije, veoma subjektivan metod [125]. Sa obzirom da u nama dostupnoj literaturi u našem okruženju, ne postoje podaci o primeni fraktalne dimenzije u analizi morfometrije glave vidnog živca i krvnih sudova mrežnjače ispitanika sa dijagnostikovanim primarnim glaukomom otvorenog ugla, odlučili smo da kvantitativno ispitamo pacijente sa ovim tipom glaukoma. Osnovno bi se moglo pretpostaviti da između ispitivanih grupa različitog stepena

glaukomskeg oštećenja postoje određene razlike u izgledu glave vidnog živca i krvnih sudova mrežnjače.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Utvrditi da li se parametri analize morfologije glave vidnog živca (veličina i površina, parametri fraktalne analize slike) razlikuju između ispitivanih grupa sa različitim stepenom glaukomskeg oštećenja.

2. Utvrditi da li postoji razlika u morfometriji parametara prostorne raspodele i razgranatosti krvnih sudova mrežnjače između ispitivanih grupa sa različitim stepenom glaukomskeg oštećenja.

3. Utvrditi da li kvantitativna analiza omogućava klasifikaciju u odgovarajuće grupe napredovanja bolesti.

3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

1. Parametri morfologije glave vidnog živca (veličina i površina glave, parametri fraktalne analize slike) razlikuju se između ispitivanih grupa sa različitim stepenom glaukomskeg oštećenja.

2. Postoji razlika u morfometriji parametara prostorne raspodele i razgranatosti krvnih sudova mrežnjače između ispitivanih grupa sa različitim stepenom glaukomskeg oštećenja.

3. Primena kvantitativne analize omogućava klasifikaciju u odgovarajuće grupe napredovanja bolesti.

4. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

4.1. Mesto istraživanja

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za očne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu, Kabinetu za glaukom Poliklinike Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu i na Zavodu za anatomiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu.

4.2. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka

Ova klinička prospektivna studija je sprovedena od 28. novembra 2019. do 26. maja 2021. i obuhvatila je 67 pacijenata kod kojih je specijalista oftalmologije postavio dijagnozu primarnog glaukoma sa otvorenim uglom. Ispitanici su u zavisnosti od stepena glaukomske oštećenja podeljeni u tri grupe prema Hodap klasifikaciji [128]:

Grupa 1: ispitanici oba pola, starosti 40 i više godina, kod kojih je dijagnostikovano primarno glaukom otvorenog ugla sa karakterističnim (glaukomskim) oštećenjima glave vidnog živca i/ili ispadom vidnog polja sa vrednostima MD < -6 dB;

Grupa 2: ispitanici oba pola, starosti 40 i više godina, kod kojih je dijagnostikovano primarno glaukom otvorenog ugla sa karakterističnim (glaukomskim) oštećenjima glave vidnog živca i/ili ispadom vidnog polja sa vrednostima MD od -6 dB do -12 dB;

Grupa 3: ispitanici oba pola, starosti 40 i više godina, kod kojih je dijagnostikovano primarno glaukom otvorenog ugla sa karakterističnim (glaukomskim) oštećenjima glave vidnog živca i/ili ispadom vidnog polja sa vrednostima MD > -12 dB.

Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili: sekundarni glaukom (uzrokovan povredom oka, zapaljenjem oka, tumorom oka, proliferativnom dijabetičnom retinopatijom, arterijskim i venskim okluzijama na dnu oka), kongenitalni glaukom (manifestni glaukom u prvim mesecima ili godinama života), anomalije oka, sistemska oboljenja (imunološko, endokrino, kardiovaskularno, gastrointestinalno, nefrološko i plućno), hirurške i laserske intervencije na oku, primena lokalnih kortikosteroida, trudnoća, period laktacije.

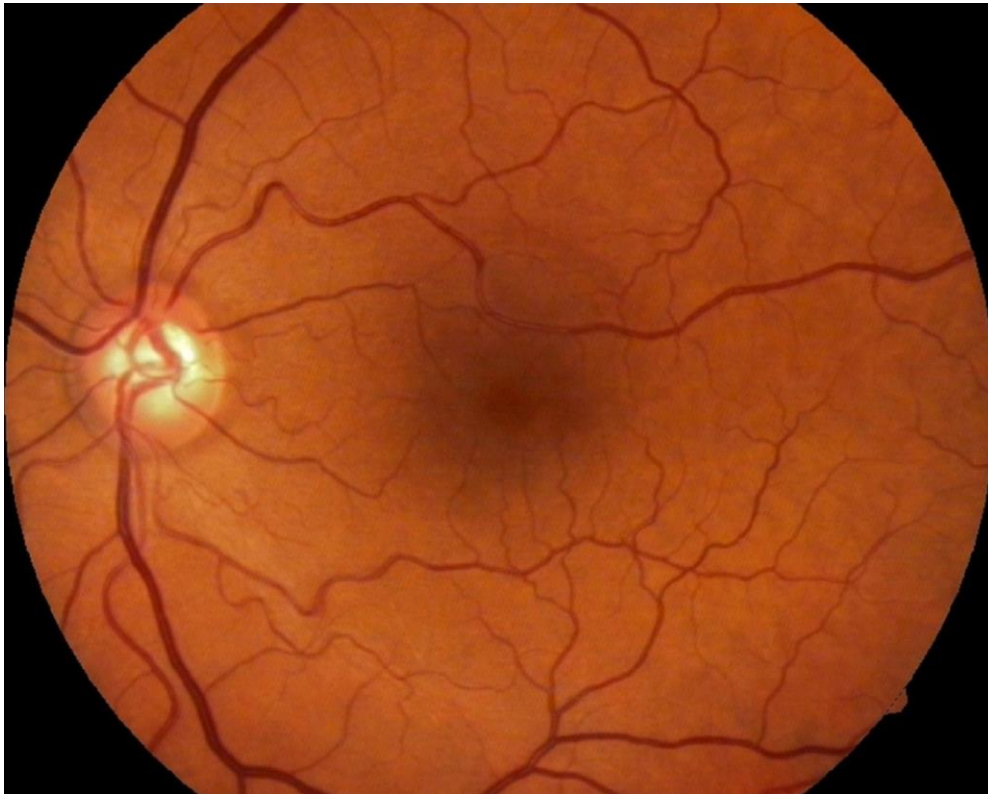
4.3. Metod rada

Nakon uzete oftalmološke anamneze usledio je oftalmološki pregled koji uključuje određivanje najbolje korigovane vidne oštine pomoću *Snellen*-ovog optotipa, merenje

intraokularnog pritiska aplanacionom *Goldmann*-ovom tonometrijom, biomikroskopski pregled prednjeg segmenta oka, gonioskopija indirektnom kontaktnom metodom pomoću *Goldmann*-ovog sočiva, pregled očnog dna indirektnom oftalmoskopijom pomoću lupe od +90D u arteficialnoj midrijazi, kompjuterizovano vidno polje (aparatom *Humphrey visual field analyser, Carl Zeiss Meditec Treshod program C 24-2*).

Nakon oftalmološkog pregleda i postavljane dijagnoze, sa svakim pacijentom je obavljen razgovor tokom kojeg je upoznat sa protokolom ovog istraživanja. Svaki pacijent je svojeručnim potpisom potvrdio pristanak za uključivanje u ovo istraživanje.

Usledila je vizuelizacija i digitalizacija očnog dna tj. glave vidnog živca i krvnih sudova mrežnjače uređajem *VISICUMTH PRO NM Digital Camera® (Carl Zeiss Meditex AG, Jena Germany, 2005)*. Svakom digitalnom snimku očnog dna je dodeljen redni broj (Slika 26).



Slika 26. Digitalni snimak očnog dna tj. glave vidnog živca i krvnih sudova mrežnjače pacijentkinje sa dijagnostikovanom primarnim glaukomom otvorenog ugla (*digitalni snimak načinjen od strane autora*).



Slika 27. Digitalna slika površine (a) i konture (b) neuroretinalnog oboda glave vidnog živca izdvojene iz digitalnog snimka očnog dna pacijentkinje sa dijagnostikovanim primarnim glaukomom otvorenog ugla (*digitalni snimak i slika načinjeni od strane autora*).

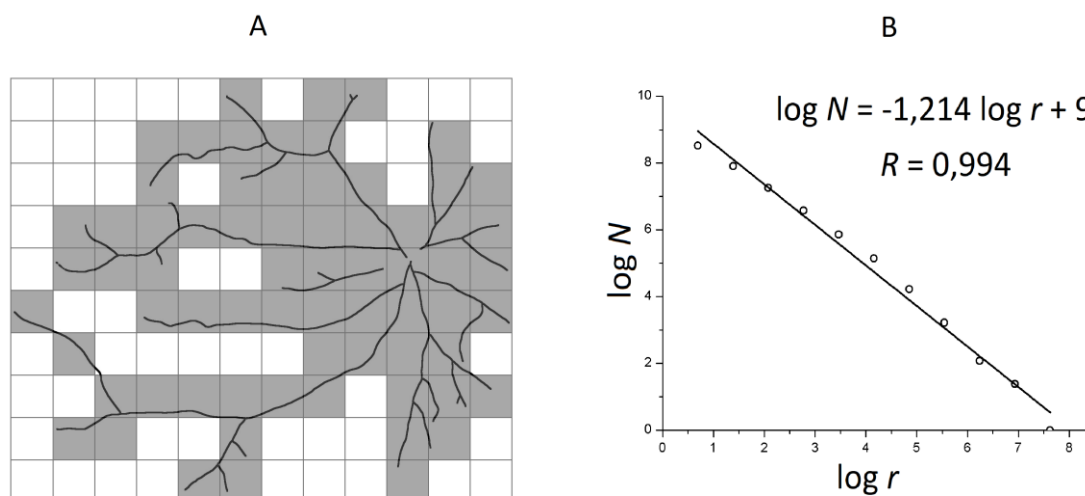
Za uklanjanje artefakata sa digitalnih snimaka, kalibraciju osvetljenja, kontrasta i zasićenja je korišten softverski program „PS“ (engl. *Adobe Photoshop Affiliate Program*®). Digitalni snimci glave vidnog živa i krvnih sudova mrežnjače su obrađeni pomoću javno dostupnog programa za obradu slike *ImageJ 1.84v*® (proizvođač: *National Institute of Health, USA*, www.rsbi.info.nih.gov/ij). Pomoću programa *Z Project*®, slike su rekonstruisane u binarne slike na kojima su okolni artefakti uklonjeni korišćenjem alata istog programa. Generisanje skeletonizovane slike vrši se pomoću programa *ImageJ*®, primenom komande *skeletonize* na binarnoj slici glave vidnog živca i krvnih sudova.

Merenje površine glave vidnog živca zasniva se na metodi koja rešava problem izračunavanja površine geometrijskog objekta oivičenog uniformnom krivom linijom (Slika 27). Najprecizniji način izračunavanja objašnjena je u publikaciji Ristanovića i saradnika [186]. Slika ispitivanog objekta se prekrije mrežom kvadrata definisane stranice, nakon toga se pristupa prebrojavanju kvadrata smeštenih unutar linije koja definiše ivicu objekta i kvadrata koji dodiruju liniju. Zatim se zavisnost broja kvadrata od dužine stranice kvadrata fituje stepenom funkcijom drugog reda (trinom) i nađe granična vrednosti fitovane funkcije [186]. Tokom ovog istraživanja upotrebljen je drugačiji metod izračunavanja površine, zasnovan na komandama programa *ImageJ 1.84v*® (*Analyze-Histogram* ili *Measure-Area*) kada se selektuje digitalna slika površine neuroretinalnog oboda glave vidnog živca (Slika 27a). Prethodna istraživanja [187,188] prikazuju pouzdanost ovakvog načina izračunavanja površine objekta. Kada se zavisnost broja kvadrata od dužine stranice kvadrata (koje su izabrane tako da predstavljaju rastuću geometrijsku progresiju) fituje stepenom funkcijom drugog reda (trinomom) i nađe granična vrednost ove funkcije, dobija se parametar koji

predstavlja „precizniju“ površinu objekta. Površina glave vidnog živca (S_T) izračunava se tako što se binarna slika izdvoji u novi fajl gde se primenjuje prethodno opisan metod izračunavanja površine [186].

Parametar kojim se kvantitativno procenjuje oblik proizvoljne geometrijske figure ili dvodimenzionalne slike bilo kog objekta naziva se cirkularnost (M_T). Ovaj parametar uspostavlja vezu između površine dvodimenzionalne slike i površine kruga čiji je radijus jednak maksimalnom radijusu objekta. Preciznije, cirkularnost predstavlja meru odstupanja oblika analiziranog dvodimenzionalnog objekta od odgovarajućeg kruga. Cirkularnost (M_T) se izračunava odgovarajućom jednačinom nakon merenja površina i obima pomoću programa *ImageJ*.

Fraktalna analiza se izvodi na skeletonizovanim slikama glave vidnog živca primenom njene najpoznatije tehnike „metode brojanja kvadrata“. Ovaj metod se sastoji u prekrivanju skeletonizovane slike mrežom kvadrata, definisane dužine stranice (r), nakon čega se prebrojavaju kvadrati koji na bilo koji način prekrivaju glavu vidnog živca (N). Promenom dužine stranice kvadrata se menja i broj kvadrata koji prekriva sliku glave [189].



Slika 28. Primena metode brojanja kvadrata na skeletonizovanoj slici arterijskih krvnih sudova mrežnjače desnog oka pacijenta sa malim stepenom glaukomskeg oštećenja (*digitalni snimak i slika načinjeni od strane autora*). A – slika je prekrivena mrežom kvadrata i kvadrati koji prekrivaju sliku (kvadrati sive boje) su prebrojani. B – logaritamska zavisnost broja kvadrata (N) od dužine stranice (r) fitovana pravom linijom. R je koeficijent korelacije fitovane linije a fraktalna dimenzija (D) je pozitivna vrednost koeficijenta pravca prave linije (u ovom slučaju 1,214).

Metod brojanja kvadrata (Slika 28) se izvodi korišćenjem programa *ImageJ*, pomoću programa „*Fractal Box Count*“. Dimenzija mreže kvadrata se bira, saglasno postojećem

protokolu za izvođenje tehnike fraktalne analize [190], prema geometrijskoj progresiji od 2^1 , 2^2 , 2^3 , ... do 2^k piksela, gde je k vrednost za koju je broj kvadrata koji prekriva sliku jednak jedinici. Kvalitet fitovanja zavisnosti $\log N$ od $\log r$ pravom linijom, za opisani izbor parametara r biće analiziran statističkom ocenom koeficijenta korelacije (R) fitovane linije.

Modifikovana *Sholl*-ova analiza zasnovana je na konstruisanju sistema ekvidistantnih koncentričnih krugova, čiji se centar nalazi u geometrijskom centru glave vidnog živca [191].

Na snimcima krvnih sudova mrežnjače ispitanika ispitivanih grupa sa glaukomom otvorenog ugla određuju se sledeća kvantitativna svojstva:

- izračunavanje fraktalne dimenzije površine konveksnog poligona konstruisanog oko završetka svih krvnih sudova mrežnjače,
- izračunavanje fraktalne dimenzije obima konveksnog poligona konstruisanog oko završetka svih krvnih sudova mrežnjače,
- izračunavanje dužine svih krvnih sudova mrežnjače,
- izračunavanje fraktalne dimenzije obima skeletonizovane slike svih krvnih sudova mrežnjače (Slika 29).



Slika 29. Binarna slika centralne arterije mrežnjače i njenih grana pacijentkinje sa dijagnostikovanom primarnim glaukomom otvorenog ugla (*digitalni snimak i slika načinjeni od strane autora*).

Merenje ugla između dva osnovna krvna suda koji „počinju“ iz glave vidnog živca se vrši javno dostupnim programom za obradu slike *ImageJ 1.84v*® (Slika 30) i predstavlja se u stepenima (°). Ova analiza podrazumeva:

- merenje ugla koji zaklapaju gornja i donja slepoočna arterijica, čije je teme postavljeno na mestu bifurkacije centralne arterije mrežnjače, čiji kraci dosežu do mesta prelaska arterijica preko ivice glave vidnog živca (α_1-A),

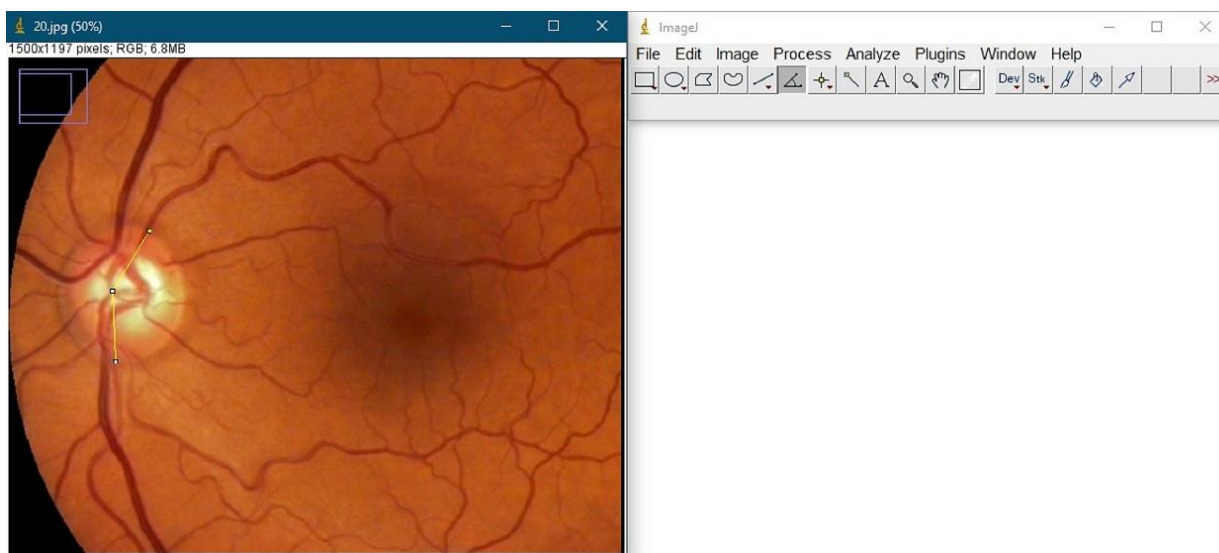
- merenje ugla koji zaklapaju gornja i donja slepoočna arterijica, čije je teme postavljeno na mestu bifurkacije centralne arteriji mrežnjače dok kraci dopiru do kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca čiji je poluprečnik za polovinu manji od poluprečnika kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca, a poluprečnik doseže do centra žute mrlje (α_2-A),

- merenje ugla koji zaklapaju gornja i donja slepoočna arterijica, čije je teme postavljeno na mestu bifurkacije centralne arteriji mrežnjače dok kraci dopiru do kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca, a poluprečnik doseže do centra žute mrlje (α_3-A).

- merenje ugla koji zaklapaju gornja i donja slepoočna venica, čije je teme postavljeno na mestu formiranja centralne vene mrežnjače dok kraci dosežu do mesta prelaska venica preko ivice glave vidnog živca (α_1-V),

- merenje ugla koji zaklapaju gornja i donja slepoočna venica, čije je teme postavljeno na mestu formiranja centralne vene mrežnjače dok kraci dopiru do kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca čiji je poluprečnik za polovinu manji od poluprečnika kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca, a poluprečnik doseže do centra žute mrlje (α_2-V),

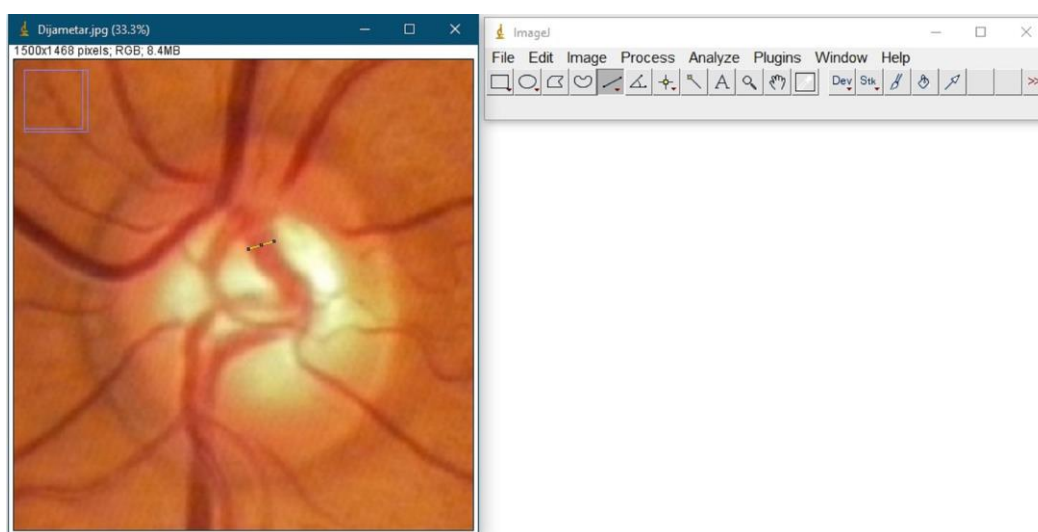
- merenje ugla koji zaklapaju gornja i donja slepoočna venica, čije je teme postavljeno na mestu formiranja centralne vene mrežnjače dok kraci dopiru do kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca, a poluprečnik doseže do centra žute mrlje (α_3-V).



Slika 30. Metodologija merenja ugla grananja centralne arterije mrežnjače pacijentkinje sa dijagnostikovanim primarnim glaukomom otvorenog ugla softverskim programom *ImageJ* (digitalni snimak i slika načinjeni od strane autora).

Izračunavanje srednje vrednosti dijametra svih krvnih sudova koji „počinju“ iz glave vidnog živca se vrši javno dostupnim programom za obradu slike *ImageJ 1.84v*® i predstavlja se u pikselima (engl. *pixel*).

Srednja vrednost dijametra gornje i donje grane centralne arterije mrežnjače se meri na nivou glave vidnog živca pre njihovog grananja na slepoočnu i nosnu arterijicu (Slika 31). Srednja vrednost dijametra gornjeg i donjeg korena centralne vene mrežnjače se meri nakon njihovih poslednjih pritoka, a pre formiranja centralne vene mrežnjače.



Slika 31. Metodologija merenja gornjeg korena centralne vene mrežnjače pacijentkinje sa dijagnostikovanim primarnim glaukomom otvorenog ugla softverskim programom *ImageJ* (digitalni snimak i slika načinjeni od strane autora).

4.4. Obrada rezultata

U ovoj studiji primenile su se standardne matematičko-statističke metode. Analiza je sprovedena kroz tabelarno prikazivanje rezultata izračunatih parametara kvantitativne analize i statističkom analizom parametara morfologije glave vidnog živca i krvnih sudova klasifikovane u tri grupe prema stepenu glaukomskeg oštećenja.

Tabelarno prikazivanje rezultata parametara kvantitativne analize izvedeno je kroz prikaz srednje vrednosti, standardne devijacije, standardne greške i koeficijenta varijabilnosti. Nakon multifaktorske i klaster analize parametri glave vidnog živca i krvnih sudova su tabelarno prikazane nakon analize distribucije parametara. Upotrebom χ^2 kvadrat testa, izračunavanjem mere asimetrije i spljoštenosti, procenilo se da li je distribucija vrednosti svakog parametra podlegla normalnoj raspodeli ili ne, nakon čega će se znati kako se prikazuju svi parametri glave vidnog živca i krvnih sudova. U slučaju da vrednosti nekog parametra podležu normalnoj raspodeli, parametar je prikazan srednjom vrednošću i standardnom greškom, a u suprotnom slučaju parametar je prikazan medijanom i opsegom vrednosti.

Zavisnost svih parametara glave vidnog živca i krvnih sudova od stepena glaukomskeg oštećenja je procenjena standardnim testovima za statističku analizu značajnosti koeficijenta korelacije.

Statistička ocena značajnosti parametara glave vidnog živca i krvnih sudova između tri ispitivane grupe je izvedena jednofaktorskom analizom varijanse i *Scheffe*-ovim *Pst-Hok* testom ili *Kolmogorov-Smirnov*-im testom zajedno sa *Tukey*-ovim testom, što je zavisilo od činjenice da li je distribucija parametara normalan ili ne, zajedno sa veličinom uzorka. Srednja vrednost između parametara je statistički značajna ako je izračunata t vrednost veća od tabelarne vrednosti na nivou pouzdanosti $p=0,05$.

Svi podaci i statistički testovi su urađeni u demo verzijama specijalizovanih programa (IBM SPSS, Ver.20, [www.-01.ibm.com](http://www-01.ibm.com); OriginLab, Ver. 8.0, www.originlab.com).

5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

5.1. Prikaz demografskih karakteristika, stepena glaukenskog oštećenja, C/D odnosa, vidne oštine i intraokularnog pritiska ispitivanih grupa

Grupu 1 je činilo 20 ispitanika oba pola (8 ispitanika muškog i 12 ispitanica ženskog pola) starosti $65,40 \pm 12,53$ godina kojima je postavljena dijagnoza primarnog glaukoma otvorenog ugla sa malim stepenom glaukenskog oštećenja, gde je MD iznosio $-1,83 \pm -1,33$ dB. Kod 10 ispitanika Grupe 1 sa malim stepenom glaukenskog oštećenja je bilo zahvaćeno jedno oko ($n=10$), a 10 ispitanika je imalo proces istog stepena na oba oka ($n=20$). Srednja vrednost horizontalnog C/D odnosa Grupe 1 je najniža i iznosi $0,5 \pm 0,21$, dok vertikalni C/D odnos iznosi $0,6 \pm 0,21$ (Slika 32a). Ovaj odnos se u Grupi 1 kretao u intervalu od $0,1/0,2$ do maksimalnih $1,0/1,0$. Srednja vrednost korigovane vidne oštine ove grupe je iznosila $0,51 \pm 0,35$ i kretala se u intervalu od $3/60$ do maksimalnih $1,0$. Srednja vrednost intraokularnog pritiska je iznosila $14,87 \pm 3,11$ mmHg.

Grupu 2 je činilo 25 ispitanika oba pola (11 ispitanika muškog i 14 ispitanica ženskog pola) starosti $66,77 \pm 10,24$ godina kojima je postavljena dijagnoza primarnog glaukoma otvorenog ugla sa srednjim stepenom glaukenskog oštećenja, gde je MD iznosio $-8,22 \pm -1,84$ dB. Kod 5 ispitanika Grupe 2 sa srednjim stepenom glaukenskog oštećenja su bila zahvaćena oba oka ($n=10$), a kod 20 ispitanika ove grupe je srednjim stepenom bilo zahvaćeno jedno oko ($n=20$). Srednja vrednost horizontalnog C/D odnosa je viša u donosu na prethodnu grupu i iznosi $0,6 \pm 0,23$, dok vertikalni C/D odnos iznosi $0,7 \pm 0,24$ (Slika 32b). Interval u kom se kretao C/D odnos je isti kao u Grupi 1 i iznosi od $0,1/0,2$ do $1,0/1,0$. Korigovana vidna oština je iznosila $0,51 \pm 0,31$ u intervalu od $5/60$ do maksimalnih $1,0$, dok su vrednosti IOP-a iznosile $15,17 \pm 5,71$ mmHg.

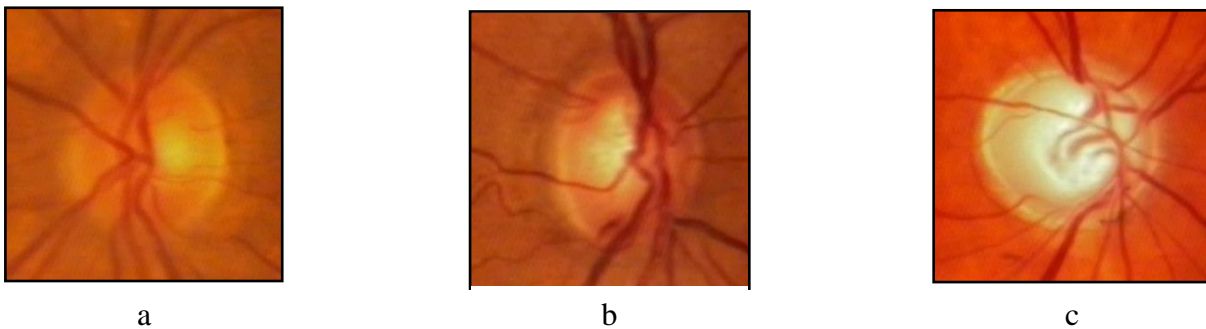
Grupu 3 je činilo 24 ispitanika oba pola (14 ispitanika muškog i 10 ispitanica ženskog pola) starosti $72,10 \pm 9,30$ godina kojima je postavljena dijagnoza primarnog glaukoma otvorenog ugla sa velikim stepenom glaukenskog oštećenja, gde je MD iznosio $19,62 \pm -10,96$ dB. Kod 18 ispitanika ove grupe je velikim stepenom glaukenskog oštećenja bilo zahvaćeno jedno oko ($n=18$), dok su kod 6 ispitanika ovim stepenom bila zahvaćena oba oka ($n=12$). Srednja vrednost horizontalnog C/D odnosa u ovoj grupi iznosi $0,8 \pm 0,19$, dok vertikalni C/D odnos iznosi $0,9 \pm 0,15$ (Slika 32c). Interval se kretao u opsegu od $0,3/0,4$ do $1,0/1,0$. Korigovana vidna oština Grupe 3 je iznosila $0,48 \pm 0,32$ u rasponu od minimalnih $1/60$ do maksimalnih $1,0$. Srednja vrednost IOP-a je iznosila $18,50 \pm 4,61$ mmHg.

Grupu 1 su činili najmlađi ispitanici, Grupu 2 srednje starosti, dok su Grupu 3 činili najstariji ispitanici. Statistička analiza je pokazala da između Grupe 1 i Grupe 2 nema statističke značajnosti u odnosu na godine života ispitanika ($p=0,775$), međutim poređenjem godina života ispitanika Grupe 1 i Grupe 3 uočena je statistička značajnost ($p=0,190$) kao i između Grupe 2 i Grupe 3 ($p=0,043$).

Statističkom analizom vrednosti horizontalnog i vertikalnog C/D odnosa je utvrđeno da postoji značajna razlika između grupe Grupe 1 i Grupe 3 ($p<0,001/0,001$), kao i Grupe 2 i Grupe 3 ($p<0,001/0,001$), dok nije uočena značajna razlika između Grupe 1 i Grupe 2 ($p=0,187/0,158$).

Analizom rezultata kompjuterizovane perimetrije dobijena je statistički značajna razlika unakrsnim poređenjem svih ispitivanih grupa ($p<0,001$).

Vrednosti intraokularnog pritiska su pokazale statističku značajnost između Grupe 1 i Grupe 3 ($p=0,001$). Takođe je značajnost uočena između Grupe 2 i Grupe 3 ($p<0,001$), dok nije uočena između Grupe 1 i Grupe 2 ($p=0,565$).



Slika 32. Digitalni snimci glave vidnog živca ispitanika iz Grupe 1 čiji horizontalni i vertikalni C/D odnos iznosi 0,4/0,5 (a), glava vidnog živca ispitanika iz Grupe 2 čiji horizontalni i vertikalni C/D odnos iznosi 0,8/0,9 (b) i glava vidnog živca ispitanika iz Grupe 3 čiji horizontalni i vertikalni C/D odnos iznosi 1,0/1,0 (c) (*digitalni snimci načinjeni od strane autora*).

5.2. Prikaz rezultata morfometrijske analize neuroretinalnog oboda

U Tabeli 1 prikazane su vrednosti morfometrijske analize odnosa obima glave vidnog živca i obima ekskavacije (neuroretinalnog oboda) izračunavanjem binarne fraktalne dimenzije površine, fraktalne dimenzije skeletonizovane slike konture, površine i dužine ispitivanih struktura kod osoba sa malim stepenom glaukomskeg oštećenja (Grupa 1).

Tabela 1. Rezultati fraktalne analize neuroretinalnog oboda Grupe 1. Prikazane su srednja vrednost (AVE), standardna devijacija (SD), minimalna vrednost (MIN) i maksimalna vrednost (MAX).

R. br.	D _{binP} -NRO	D _{skelK} -NRO	S _T -NRO	Du-NRO
1.	1,7945	1,2038	24992	2622
2.	1,7559	1,1950	18823	2351
3.	1,6776	1,1855	31029	5760
4.	1,8549	1,2141	34115	4536
5.	1,6643	1,1300	35312	5197
6.	1,8404	1,2095	31906	4423
7.	1,6853	1,1223	39486	5110
8.	1,8259	1,2152	29752	4623
9.	1,7833	1,2139	23592	4373
10.	1,7608	1,1136	19206	2499
11.	1,8453	1,1680	30347	3402
12.	1,6993	1,1445	33083	4466
13.	1,7267	1,1569	39476	4871
14.	1,5792	1,2101	18262	6000
15.	1,8511	1,1823	32904	3763
16.	1,6635	1,1696	33880	5221
17.	1,7513	1,1196	44730	2631
18.	1,8258	1,2206	29832	4671
19.	1,7966	1,1469	23927	3046
20.	1,5978	1,1905	20225	5635
20.	1,5978	1,1905	20225	5635
21.	1,8676	1,2043	35923	4355
22.	1,8133	1,1970	27813	4124
23.	1,8677	1,1923	35953	4128
24.	1,8043	1,2055	26114	4224
25.	1,8196	1,1650	28611	3622
26.	1,8552	1,1808	34041	3971
27.	1,7717	1,2095	22954	4201

Tabela 1. se nastavlja na sledećoj strani.

28.	1,8256	1,1743	28823	3613
29.	1,8426	1,1955	32138	4189
30.	1,8272	1,1726	27811	3543
AVE	1,7758	1,1803	29835,3	4172,3
SD	0,08	0,03	6392,26	936,50
MIN	1,5792	1,1136	18262	2351
MAX	1,8677	1,2206	44730	6000

Minimalna vrednost binarne fraktalne dimenzije površine neuroretinalnog oboda Grupe 1 iznosi 1,5792 i izračunata je na binarnoj slici očnog dna br. 14 (Tabela 1). Reč je o neuroretinalnom obodu glave vidnog živca desnog oka pacijentkinje starosti 60 godina. Ispitivano oko ima korigovanu vidnu oštrinu 0,6, a u trenutku pregleda izmereni očni pritisak je iznosio 19 mmHg. Pregledom očnog dna utvrđen je C/D odnos 1,0/1,0, dok je izradom vidnog polja kompjuterizovanom perimetrijom vrednost stepena glaukenskog oštećenja iznosila -2,98 dB.

Maksimalna vrednost binarne fraktalne dimenzije površine neuroretinalnog oboda Grupe 1 iznosi 1,8677 i izračunata je na binarnoj slici očnog dna br. 23 (Tabela 1). Digitalni snimak očnog dna levog oka pacijentkinje starosti 74 godina je načinjen u arteficialnoj midrijazi. Korigovana vidna oštrina je iznosila 0,9, dok je izmerena vrednost očnog pritiska bila 16 mmHg. Inspekcijom glave vidnog živca određen je C/D odnos 0,4/0,5. Perimetrijom je dobijena MD vrednost pokazala mali stepen glaukenskog oštećenja od -0,05 dB.

U Tabeli 2 prikazani su rezultati morfometrijskih parametara neuroretinalnog oboda sa srednjim stepenom glaukenskog oštećenja (Grupa 2).

Tabela 2. Rezultati fraktalne analize neuroretinalnog oboda Grupe 2. Prikazane su srednja vrednost (AVE), standardna devijacija (SD), minimalna vrednost (MIN) i maksimalna vrednost (MAX).

R. br.	D_{bin}P-NRO	D_{skel}K-NRO	S_T-NRO	D_u-NRO
31.	1,4676	1,1978	4363	3100
32.	1,8420	1,1719	30983	3606
33.	1,8204	1,2163	29108	4585

Tabela 2. se nastavlja na sledećoj strani.

Nastavak Tabele 2.

34.	1,7670	1,2040	22017	4123
35.	1,7838	1,2073	23045	4130
36.	1,8032	1,1880	24895	3807
37.	1,8311	1,1804	29631	3842
38.	1,8366	1,1939	30760	4115
39.	1,6793	1,1650	36750	5052
40.	1,8073	1,1809	26944	3862
41.	1,8364	1,2242	31218	4642
42.	1,5084	1,2719	12223	5443
43.	1,8328	1,1950	30138	4132
44.	1,8169	1,2150	28449	4613
45.	1,8191	1,1364	25197	2809
46.	1,8404	1,1861	31201	3939
47.	1,6284	1,2165	10544	3749
48.	1,8002	1,1625	23184	3177
49.	1,7903	1,2374	24977	4835
50.	1,7174	1,1649	37663	5084
51.	1,7696	1,2381	22709	4879
52.	1,8462	1,1930	32642	4080
53.	1,8408	1,2132	31695	4480
54.	1,6296	1,2397	10834	4336
55.	1,6888	1,1284	9981	1874
56.	1,6007	1,2364	8918	4135
57.	1,4872	1,1921	11059	5342
58.	1,7666	1,2034	19859	3717
59.	1,8377	1,1581	30959	3482
60.	1,6121	1,2696	10281	5211
AVE	1,7436	1,1996	23407,57	4139,37
SD	0,11	0,03	9339,01	791,26
MIN	1,4676	1,1284	4363	1874
MAX	1,8462	1,2719	37663	5443

Minimalna vrednost binarne fraktalne dimenzije površine neuroretinalnog oboda Grupe 2 iznosi 1,4676 i izračunata je na binarnoj slici neuroretinalnog oboda očnog dna br. 31 (Tabela 2). Na istoj binarnoj slici dobijena je minimalna površina neuroretinalnog oboda ove grupe. Digitalni snimak je načinjen nakon artefijalne midrijaze desnog oka pacijentkinje starosti 59 godina. U prvoj fazi oftalmološkog pregleda određena je korigovana vidna oštrina od 0,5, dok je intraokularni pritisak iznosio 12 mmHg. Pregledom glave vidnog živca određen je C/D odnos 1,0/1,0, dok je kompjuterizovana perimetrija dala MD vrednost -6,04 dB.

Maksimalna vrednost binarne fraktalne dimenzije površine neuroretinalnog oboda Grupe 2 iznosi 1,8462 i izračunata je na binarnoj slici neuroretinalnog oboda očnog dna br. 52 (Tabela 2). Ispitivano levo oko pacijentkinje starosti 79 godina ima korigovanu vidnu oštrinu 0,5. Izmereni intraokularni pritisak iznosi 11 mmHg, a određen C/D odnos 0,4/0,5. Kompjuterizovanom perimetrijo je dobijena MD vrednost od -6,79 dB.

Tabela 3 predstavlja prikaz rezultata morfometrijskih parametara neuroretinalnog oboda grupe Grupe 3.

Tabela 3. Rezultati fraktalne analize neuroretinalnog oboda Grupe 3. Prikazane su srednja vrednost (AVE), standardna devijacija (SD), minimalna vrednost (MIN) i maksimalna vrednost (MAX).

R. br.	D _{bin} P-NRO	D _{skel} K-NRO	S _T -NRO	Du-NRO
61.	1,6281	1,2446	11449	4733
62.	1,6021	1,2513	9791	4828
63.	1,7150	1,2150	17149	4262
64.	1,4864	1,2285	5137	3934
65.	1,8103	1,2265	27827	6700
66.	1,7095	1,3140	16297	2611
67.	1,5730	1,2591	8700	5009
68.	1,6458	1,2590	12642	5106
69.	1,7302	1,1673	16805	3206
70.	1,5586	1,2782	7962	5246
71.	1,7249	1,2281	18040	4587
72.	1,6099	1,2947	3203	2418
73.	1,5180	1,2360	6015	4026
74.	1,7836	1,1950	24069	4077
75.	1,4999	1,2418	5864	4319
76.	1,6135	1,2422	10793	4771
77.	1,7590	1,2060	20059	3959
78.	1,8462	1,1777	32208	3805
79.	1,5991	1,2530	9792	5104
80.	1,5203	1,2553	6635	4762
81.	1,7486	1,1909	18790	3718
82.	1,7040	1,2418	16316	4706
83.	1,6536	1,2735	13191	5263
84.	1,5909	1,2584	9509	4902
85.	1,7942	1,1786	24135	3557
86.	1,6352	1,2732	11674	5483

Tabela 3. se nastavlja na sledećoj strani.

Nastavak Tabele 3.

87.	1,6204	1,2738	10915	5487
88.	1,6815	1,1170	39066	4977
89.	1,6077	1,2834	9973	5404
90.	1,5047	1,2334	4971	2922
AVE	1,6491	1,2366	14299,23	4462,73
SD	0,10	0,04	8485,82	939,30
MIN	1,4864	1,1170	3203	2418
MAX	1,8462	1,3140	39066	6700

Minimalna vrednost binarne fraktalne dimenzije površine neuroretinalnog oboda Grupe 3 iznosi 1,4864. Ova vrednost je izračunata na binarnoj slici očnog dna br. 64 (Tabela 3). Digitalni snimak očnog dna je načinjen nakon arteficialne midrijaze na desnom oku pacijentkinje starosti 78 godina. U početnom delu oftalmološkog pregleda određena je vidna oštrina 1/60 bez mogućnosti optičke korekcije. Merenjem intraokularnog pritiska dobijena je vrednost od 18 mmHg. Inspekcijom očnog dna i glave vidnog živca određen je C/D odnos od 1,0/1,0. Kompjuterizovanom analizom vidnog polja dobijena je MD vrednost od -22,50 dB.

Maksimalne vrednosti binarne fraktalne dimenzije površine neuroretinalnog oboda Grupe 3 dobijene je na binarnoj slici očnog dna br. 78 (Tabela 3). Reč je o digitalnom snimku očnog dna levog oka pacijenta starosti 76 godina. Vidna oštrina je iznosila 3/60, bez uspešne korekcije. Vrednost izmerenog očnog pritiska je bila 16 mmHg, a određen C/D odnos u arteficialnoj midrijazi je iznosio 0,5/0,7. Na kompjuterizovanom pregledu vidnog polja stepen glaukomskeg oštećenja je iznosio -19,31 dB.

Nije uočena statistički značajna razlika rezultata binarne fraktalne dimenzije NRO bez krvnih sudova mrežnjače između Grupe 1 i Grupe 2 ($p=0,318$), dok je uočena statistički značajna razlika između Grupe 1 i Grupe 3 ($p<0,001$) i Grupe 2 i Grupe 3 ($p=0,001$).

Poređenjem rezultata fraktalne dimenzije skeletonizovane slike konture NRO bez krvnih sudova mrežnjače nije dobijena značajna razlika poređenjem Grupe 1 i Grupe 2 ($p=0,101$), dok je poređenjem rezultata Grupe 1 i Grupe 3 dobijena statistička značajnost ($p<0,001$), kao i poređenjem rezultata Grupe 2 i Grupe 3 ($p=0,001$).

Postoji statistički značajna razlika rezultata površine NRO bez krvnih sudova mrežnjače između Grupe 1 i Grupe 2 ($p=0,016$), između Grupe 1 i Grupe 3 ($p<0,001$), između Grupe 2 i Grupe 3 ($p=0,001$).

Nije uočena statistički značajna razlika rezultata dužine NRO bez krvnih sudova mrežnjače između Grupe 1 i Grupe 2 ($p=0,318$). Statistička značajnost je postojana između Grupe 1 i Grupe 3 ($p<0,001$), kao i između Grupe 2 i Grupe 3 ($p=0,001$).

5.3. Prikaz rezultata morfometrijske analize grana centralne arterije mrežnjače i korenova centralne vene mrežnjače

Nakon ispitivanja morfometrijskih karakteristika neuroretinalnog oboda, usledila je morfometrijska analiza grana centralne arterije mrežnjače i korenova centralne vene mrežnjače. Morfometrijska analiza je podrazumevala određivanje fraktalne dimenzije, cirkularnosti, dijametra grana centralne arterije mrežnjače, dijametra korenova centralne vene mrežnjače, ugla grananja centralne arterije mrežnjače i ugla spajanja korenova centralne vene mrežnjače. Naime, centralna arterija mrežnjače probija glavu vidnog živca nakon čega se deli na ushodnu i nishodnu završnu granu (arterijicu) sa mnoštvom bočnih grana. Centralna vena mrežnjače nastaje iz dva korena koji poprimaju mnoštvo pritoka.

U Tabeli 4 prikazani su rezultati fraktalne analize grana centralne arterije mrežnjače Grupe sa malim stepenom glaukenskog oštećenja (Grupa 1).

Tabela 4. Rezultati fraktalne analize grana centralne arterije mrežnjače Grupe 1. Prikazane su srednja vrednost (AVE), standardna devijacija (SD), minimalna vrednost (MIN) i maksimalna vrednost (MAX).

R. br.	D _{bin} -A	D _{out} -A	D _{skel} -A	Po-A	Du-A	D _{bin} P-A	D _{out} P-A	PoP-A	DuP-A
1.	1,3016	1,2582	1,1440	34439	7256	1,8500	1,0510	1300678	3894
2.	1,3215	1,2794	1,1612	39693	8198	1,8610	1,0550	1399693	4240
3.	1,3191	1,2813	1,1642	34351	7395	1,8680	1,0550	1468122	4085
4.	1,3096	1,2625	1,1451	37700	7483	1,8720	1,0590	1509048	4200
5.	1,2766	1,2470	1,1336	26096	6264	1,8670	1,0560	1461568	4106
6.	1,3302	1,2932	1,1816	41494	9332	1,8550	1,0510	1310387	3938
7.	1,3740	1,3299	1,2062	55898	10923	1,8580	1,0550	1379741	4041
8.	1,3381	1,2929	1,1920	15176	4158	1,8560	1,0470	1357217	3820
9.	1,3352	1,2921	1,1859	42248	9529	1,8350	1,0450	1180865	3715
10.	1,3240	1,2872	1,1728	37837	8429	1,8540	1,0500	1323984	3908
11.	1,3030	1,2555	1,1411	35322	7265	1,8530	1,0520	1332434	3984
12.	1,3070	1,2726	1,1624	12780	3549	1,8490	1,0460	1291598	3665
13.	1,3155	1,2463	1,1283	39496	6600	1,8420	1,0440	1242624	3638
14.	1,3383	1,2689	1,1417	45794	7086	1,8750	1,0580	1532212	4237

Nastavak Tabele 4. sa sledećoj strani.

Nastavak Tabele 4.

15.	1,3354	1,2811	1,1619	38657	7103	1,8390	1,0430	1214130	3747
16.	1,3179	1,2532	1,1352	39335	6762	1,8570	1,0530	1369137	4073
17.	1,3047	1,2541	1,1293	36215	6463	1,8490	1,0510	1292108	3983
18.	1,2872	1,2527	1,1459	31184	7576	1,8670	1,0570	1456868	4213
19.	1,3518	1,3127	1,2012	45572	10133	1,8650	1,0540	1434392	4039
20.	1,3182	1,2699	1,1565	38038	7803	1,8660	1,0560	1444950	4241
21.	1,3345	1,2870	1,1779	42307	8882	1,8650	1,0540	1445838	4112
22.	1,3523	1,3117	1,2003	47057	10388	1,8530	1,0510	1328610	3892
23.	1,3951	1,3015	1,1722	69640	8695	1,8580	1,0490	1330989	3896
24.	1,3379	1,2973	1,1822	43643	9292	1,8670	1,0570	1463232	4183
25.	1,3392	1,2797	1,1525	44714	7431	1,8610	1,0550	1396434	4093
26.	1,3360	1,2747	1,1573	45532	8044	1,8660	1,0550	1451071	4140
27.	1,3425	1,2895	1,1703	46246	8698	1,8610	1,0540	1412477	4160
28.	1,3355	1,2862	1,1680	39985	7774	1,8640	1,0560	1430156	4140
29.	1,3216	1,2755	1,1593	35663	7256	1,8630	1,0640	1263976	3855
30.	1,3102	1,2726	1,1527	36627	7807	1,8310	1,0400	1147509	3599
AVE	1,3271	1,2789	1,1628	39291,3	7785,8	1,8575	1,0524	1365734,9	3994,6
SD	0,02	0,02	0,02	10201,62	1561,69	0,01	0,01	95407,01	187,27
MIN	1,2766	1,2463	1,1283	12780	3549	1,831	1,0400	1147509	3599
MAX	1,3951	1,3299	1,2062	69640	10923	1,875	1,0640	1532212	4241

Minimalna vrednost binarne fraktalne dimenzije grana centralne arterije mrežnjače Grupe 1 iznosi 1,2766 i utvrđena je na binarnoj slici očnog dna br. 6 (Tabela 4). Reč je o desnom oku pacijenta starosti 67 godina. Određena je korigovana vidna oštrina 0,7, dok je izmereni IOP bio 12 mmHg. C/D odnos određen u arteficialnoj midrijazi je iznosio 0,7/0,8, dok je binarna fraktalna dimenzija NRO-a izračunata na binarnoj slici očnog dna iznosila 1,8404. Kompjuterizovana pahimetrija je dala rezultat da je stepen glaukenskog oštećenja na ispitivnom oku -1,17 dB.

Maksimalna vrednost binarne fraktalne dimenzije u istoj ispitivanoj grupi je iznosila 1,3951 (Tabela 4). Ova vrednost je utvrđena na binarnoj slici očnog dna br. 23. Reč je o levom oku pacijentkinje starosti 74 godine. U prvom delu pregleda određena je korigovana vidna oštrina od 0,9 i izmeren IOP od 16 mmHg. U arteficialnoj midrijazi je pregledano očno dno i utvrđen C/D odnos 0,4/0,5. Kontrolom vidnog polja je dobijen mali stepen glaukenskog oštećenja od -0,05 dB. Takođe, ovo ispitivano oko je pokazalo najviše vrednosti binarne fraktalne dimenzije NRO od 1,8677.

U Tabeli 5 prikazani su rezultati fraktalne analize arterijskih krvnih sudova mrežnjače grupe ispitanika sa srednjim stepenom glaukenskog oštećenja (Grupa 2).

Tabela 5. Rezultati fraktalne analize grana centralne arterije mrežnjače Grupe 2. Prikazane su srednja vrednost (AVE), standardna devijacija (SD), minimalna vrednost (MIN) i maksimalna vrednost (MAX).

R. br.	D _{bin} -A	D _{out} -A	D _{skel} -A	Po-A	Du-A	D _{bin} P-A	D _{out} P-A	PoP-A	DuP-A
31.	1,2696	1,2513	1,1400	26998	7216	1,8720	1,0580	1504825	4228
32.	1,2727	1,2463	1,1415	23939	6317	1,8710	1,0590	1499558	4144
33.	1,3646	1,3153	1,1919	53350	9863	1,8400	1,0450	1218267	3808
34.	1,3052	1,2575	1,1342	36242	6819	1,8460	1,0470	1276123	3792
35.	1,3463	1,3067	1,2066	44225	10822	1,8560	1,0490	1349086	3787
36.	1,2909	1,2543	1,1343	31290	6699	1,8410	1,0460	1230428	3659
37.	1,2732	1,2391	1,1171	24945	5425	1,8730	1,0560	1504008	4149
38.	1,2645	1,2479	1,1329	8769	2687	1,8690	1,0590	1476720	4217
39.	1,3971	1,3344	1,2210	58561	10557	1,8500	1,0540	1316928	4109
40.	1,3419	1,2870	1,1686	41216	7755	1,8640	1,0550	1420944	4118
41.	1,3153	1,2567	1,1506	39955	6864	1,8350	1,0470	1195726	3719
42.	1,3590	1,2988	1,1811	52762	9320	1,8610	1,0550	1389623	4225
43.	1,3034	1,2562	1,1337	36531	6986	1,8380	1,0500	1055094	3576
44.	1,2986	1,2762	1,1706	10145	3200	1,8570	1,0520	1365031	3893
45.	1,2671	1,2438	1,1348	26113	6857	1,8580	1,0540	1388399	4046
46.	1,3010	1,2376	1,1106	36046	5830	1,8690	1,0570	1476486	4143
47.	1,3177	1,2767	1,1709	37700	8698	1,8660	1,0540	1433335	4066
48.	1,3427	1,2935	1,1935	44318	10009	1,8570	1,0610	1210700	3943
49.	1,2448	1,2343	1,1321	7407	2594	1,8580	1,0550	1383815	4171
50.	1,2206	1,2127	1,1238	6210	2546	1,8660	1,0520	1449737	4018
51.	1,3365	1,2820	1,1599	39239	7060	1,8730	1,0560	1515201	4127
52.	1,2895	1,2460	1,1243	30755	6011	1,8530	1,0530	1334903	4089
53.	1,2555	1,2334	1,1228	24915	6546	1,8510	1,0460	1306239	3774
54.	1,3462	1,3005	1,2049	46308	9781	1,8530	1,0500	1320221	3874
55.	1,2566	1,2339	1,1292	23561	6402	1,8540	1,0540	1341476	4078
56.	1,2838	1,2556	1,1433	30047	7310	1,8720	1,0690	1282170	4081
57.	1,2969	1,2518	1,1407	33391	7067	1,8400	1,0460	1197495	3794
58.	1,2951	1,2410	1,1172	33954	6019	1,8620	1,0520	1408882	3947
59.	1,2763	1,2456	1,1453	28018	7486	1,8570	1,0550	1375901	4193
60.	1,2895	1,2408	1,1280	29254	5978	1,8520	1,0490	1310021	3867
AVE	1,3000	1,2600	1,1500	32205,5	6890,8	1,8600	1,0500	1351244,7	3987,8
SD	0,04	0,03	0,03	13134,8	2208,4	0,01	0,01	111536,7	184,7
MIN	1,2206	1,2127	1,1106	6210	2546	1,8350	1,0450	1055094	3576
MAX	1,3971	1,3344	1,2210	58561	10822	1,8730	1,0690	1515201	4228

Binarna fraktalna dimenzija grana centralne arterije mrežnjače ispitivane grupe sa srednjim stepenom glaukomskeg oštećenja (Grupa 2) se kreće u intervalu od 1,2206 do 13971 (Tabela 5). Minimalna vrednost je izmerena na binarnoj slici arterijskih krvnih sudova mrežnjače ocnog dna br. 50. Analizirano je levo oko pacijenta starosti 72 godine. U prvom delu oftalmološkog pregleda određena je korigovana vidna oštrina od 0,4 i izmeren IOP od

12 mmHg. Nakon toga je analiziran C/D odnos od 0,8/0,8, dok je rezultat kompjuterizovane perimetrije iznosio -7,4 dB.

U ispitivanoj Grupi 2 maksimalnu vrednost fraktalne dimenzije je dobijena na binarnoj slici krvnih sudova mrežnjače očnog dna br. 39. Reč je o desnom oku pacijenta starosti 48 godina. Korigovana vidna oština je iznosila 1,0, a IOP 14 mmHg. Oftalmološkom lupom u arteficialnoj midrijazi je pregledan odnos ivice glave vidnog živca i ekskavacije te je definisan C/D odnos 0,6/0,7. Daljom analizom je urađeno kompjuterizovano vidno polje koje je definisalo srednji stepen glaukenskog oštećenja od -11,46 dB.

U Tabeli 6 prikazani su rezultati fraktalne analize arterijskih krvnih sudova mrežnjače ispitivane grupe sa malim stepenom glaukenskog oštećenja.

Tabela 6. Rezultati fraktalne analize grana centralne arterije mrežnjače Grupe 3. Prikazane su srednja vrednost (AVE), standardna devijacija (SD), minimalna vrednost (MIN) i maksimalna vrednost (MAX).

R. br.	D _{bin-A}	D _{out-A}	D _{skel-A}	Po-A	Du-A	D _{binP-A}	D _{outP-A}	PoP-A	DuP-A
61.	1,3469	1,2967	1,1792	46914	9175	1,8640	1,0560	1432124	4114
62.	1,2653	1,2251	1,1058	25766	5384	1,8700	1,0550	1479911	4202
63.	1,3579	1,2905	1,1659	54010	8793	1,8640	1,0560	1435743	4180
64.	1,3200	1,2719	1,1632	38857	8304	1,8750	1,0580	1529945	4179
65.	1,3210	1,2521	1,1303	40697	6638	1,8670	1,0560	1460615	4110
66.	1,3571	1,3068	1,1950	49525	9989	1,8630	1,0520	1419620	3944
67.	1,3606	1,2988	1,1809	52339	9297	1,8690	1,0580	1474884	4190
68.	1,3331	1,2732	1,1681	43580	8674	1,8650	1,0540	1444750	4090
69.	1,3184	1,2834	1,1743	37428	8793	1,8520	1,0530	1326974	4034
70.	1,3155	1,2710	1,1582	37356	7947	1,8740	1,0590	1522544	4223
71.	1,3168	1,2582	1,1278	38555	6259	1,8700	1,0570	1490843	4205
72.	1,2588	1,2434	1,1529	8700	3292	1,8420	1,0490	1246712	3850
73.	1,3538	1,3040	1,1867	44640	8804	1,8380	1,0430	1169156	3669
74.	1,3171	1,2783	1,1647	38504	8541	1,8710	1,0570	1498421	4159
75.	1,3488	1,2795	1,1526	50097	7805	1,8540	1,0500	1334196	3917
76.	1,3654	1,3180	1,2024	53058	10775	1,8670	1,0570	1456874	4100
77.	1,3253	1,2853	1,1659	38976	8129	1,8480	1,0480	1289640	3815
78.	1,3178	1,2634	1,1389	38367	6914	1,8660	1,0580	1449935	4221
79.	1,2845	1,2270	1,1058	33245	5647	1,8650	1,0560	1430097	4175
80.	1,2632	1,2520	1,1632	9027	3584	1,8620	1,0540	1404518	4139
81.	1,3720	1,2985	1,1881	50720	8427	1,8610	1,0530	1405112	4090
82.	1,2964	1,2497	1,1374	34175	7163	1,8650	1,0570	1430088	4160
83.	1,3254	1,2903	1,1825	38310	9251	1,8610	1,0560	1405031	4105
84.	1,2998	1,2541	1,1413	33457	7039	1,8420	1,0470	1237995	3729

Tabela 6. se nastavlja na sledećoj strani.

Nastavak Tabele 6.

85.	1,3756	1,3107	1,1823	53359	8398	1,8650	1,0560	1438264	4071
86.	1,3436	1,3117	1,2137	42826	11382	1,8350	1,0460	1185381	3738
87.	1,2955	1,2841	1,1918	9658	3744	1,8730	1,0580	1518274	4256
88.	1,2617	1,2443	1,1402	8408	2789	1,8530	1,0540	1288010	4085
89.	1,2514	1,2430	1,1453	8468	3211	1,8630	1,0550	1428467	4084
90.	1,3061	1,2868	1,1686	12756	3809	1,8570	1,0550	1368693	4051
AVE	1,3200	1,2800	1,1600	35725,9	7265,23	1,8600	1,0500	1400093,9	4062,8
SD	0,04	0,03	0,03	14962,8	2364,76	0,01	0,00	98003,84	159,06
MAX	1,3756	1,3180	1,2137	54010	11382	1,8750	1,059	1529945	4256
MIN	1,2514	1,2521	1,1058	8408	2789	1,8350	1,043	1169156	3669

Minimalnu vrednost binarne fraktalne dimenzije grana centralne arterije mrežnjače ima binarna slika očnog dna br. 89 (Tabela 6). Reč je o levom oku pacijenta starosti 77 godina. U prvoj fazi oftalmološkog pregleda određena je korigovana vidna oštrina 0,5, nakon čega je izmeren IOP čija je vrednost bila 20 mmHg. U drugoj fazi pregleda koja je izvršena nakon arteficialne midrijaze, određen je C/D koji je iznosio 1,0/1,0, dok je kompjuterizovana perimetrija dala vrednost od -20,11 dB.

Vrednosti binarne fraktalne dimenzije u ispitivanoj grupi su se kretale do 1,3756 koja je dobijena analizom binarne slike očnog dna br. 85 (Tabela 6). To je levo oko pacijenta starosti 55 godina. Vrednost vidne oštrine je iznosila 0,3 bez mogućnosti korekcije, dok je izmereni IOP iznosio 14 mmHg. Takođe je nakon toga određen C/D odnos 0,6/0,9 dok je određivanjem vidnog polja dobijen rezultat od -19,31 dB.

Primećeno je da postoji statistički značajna razlika rezultata binarne fraktalne dimenzije grana centralne arterije mrežnjače između ispitivane Grupe 1 i Grupe 2 ($p=0,004$), kao i između ispitivane Grupe 2 i Grupe 3 ($p=0,034$), dok nije primećena između Grupe 1 i Grupe 3 ($p=0,447$).

Takođe je uočena statistička značajnost rezultata fraktalne dimenzije okosnice grana centralne arterije mrežnjače između Grupe 1 i Grupe 2 ($p=0,008$) kao i Grupe 2 i Grupe 3 ($p=0,037$). Međutim, nije uočena statistička značajnost istog parametra između Grupe 1 i Grupe 3 ($p=0,556$).

Poređenjem rezultata fraktalne dimenzije skeletonizovane slike grana centralne arterije mrežnjače postoji statistički značajna razlika između Grupe 1 i Grupe 2 ($p=0,034$), kao i Grupe 2 i Grupe 3 ($p=0,031$), dok nije postojana značajna razlika između Grupe 1 i Grupe 3 ($p=0,968$).

Poređenjem izračunate površine grana centralne arterije mrežnjače ispitivanih grupa nađena je statistički značajna razlika između Grupe 1 i Grupe 2 ($p=0,018$). Za razliku od toga nije nađena statistička značajnost između Grupe 1 i Grupe 3 ($p=0,532$) kao ni između Grupe 2 i Grupe 3 ($p=0,082$).

Poređenjem ostalih (dužina grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače, binarne fraktalne dimenzije polja grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova, fraktalne dimenzije okosnice polja grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače, površine polja grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače, dužine polja grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače) izračunatih vrednosti fraktalne analize grana centralne arterije mrežnjače nije uočena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa.

U Tabeli 7 predstavljeni su rezultati merenja cirkularnosti grana centralne arterije mrežnjače ispitivanih grupa (M_A). Cirkularnost je izračunata nakon merenja površine i obima.

Tabela 7. Rezultati merenja cirkularnosti arterijskih krvnih sudova Grupe 1, 2 i 3. Prikazane su srednja vrednost (AVE), standardna devijacija (SD), minimalna vrednost (MIN) i maksimalna vrednost (MAX) cirkularnosti grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače (M_{T-A}).

R. br.	Grupa 1 M_{T-A}	R. br.	Grupa 2 M_{T-A}	R. br.	Grupa 3 M_{T-A}
1.	0,817	31.	0,936	61.	0,944
2.	0,924	32.	0,888	62.	0,870
3.	0,805	33.	0,944	63.	0,936
4.	0,921	34.	0,934	64.	0,926
5.	0,878	35.	0,946	65.	0,904
6.	0,946	36.	0,908	66.	0,943
7.	0,860	37.	0,892	67.	0,940
8.	0,776	38.	0,934	68.	0,908
9.	0,939	39.	0,936	69.	0,934
10.	0,935	40.	0,929	70.	0,917

Tabela 7. se nastavlja na sledećoj strani.

Nastavak Tabele 7.

11.	0,915	41.	0,911	71.	0,922
12.	0,820	42.	0,940	72.	0,895
13.	0,880	43.	0,920	73.	0,939
14.	0,915	44.	0,899	74.	0,935
15.	0,932	45.	0,898	75.	0,934
16.	0,868	46.	0,904	76.	0,953
17.	0,927	47.	0,935	77.	0,927
18.	0,912	48.	0,933	78.	0,879
19.	0,913	49.	0,890	79.	0,904
20.	0,928	50.	0,900	80.	0,920
21.	0,938	51.	0,877	81.	0,930
22.	0,923	52.	0,914	82.	0,170
23.	0,926	53.	0,910	83.	0,942
24.	0,924	54.	0,944	84.	0,870
25.	0,901	55.	0,917	85.	0,929
26.	0,935	56.	0,899	86.	0,933
27.	0,934	57.	0,952	87.	0,923
28.	0,889	58.	0,915	88.	0,919
29.	0,877	59.	0,926	89.	0,928
30.	0,920	60.	0,912	90.	0,930
AVE	0,899	AVE	0,918	AVE	0,897
SD	0,04	SD	0,02	SD	0,14
MIN	0,776	MIN	0,877	MIN	0,170
MAX	0,946	MAX	0,952	MAX	0,953

U Grupi 1 cirkularnost arterijskih krvnih sudova mrežnjače se kretala u intervalu od minimalnih 0,776 do maksimalnih 0,946. Minimalna vrednost je zabeležena na binarnoj digitalnoj slici očnog dna br. 8 (Tabela 7). Digitalni snimak očnog dna je načinjen na desnom oku pacijenta starosti 74 godine u arteficialnoj midrijazi. U prvom delu oftalmološkog pregleda određena je korigovana vidna oštrina koja je iznosila 0,2, dok je izmerena vrednost očnog pritska iznosila 16 mmHg. Pregledom očnog dna određen je C/D odnos 0,7/0,9, dok je kompjuterizovanom perimetrijom utvrđen stepen glaukomskeg oštećenja od -0,99 dB.

Maksimalna vrednost cirkularnosti arterijskih krvnih sudova mrežnjače je zabeležena na binarnoj digitalnoj slici očnog dna br. 6 (Tabela 7). Digitalni snimak očnog dna je načinjen na desnom oku pacijenta starosti 47 godina u arteficialnoj midrijazi. U prvom delu oftalmološkog pregleda određena je korigovana vidna oštrina koja je iznosila 0,4, dok je

izmereni očni pritisak iznosio 13 mmHg. Pregledom očnog dna određen je C/D odnos 0,6/0,7, dok je kompjuterizovanom perimetrijom utvrđen stepen glaukomskeg oštećenja od -0,72 dB.

U Grupi 2 cirkularnost arterijskih krvnih sudova mrežnjače se kretala u intervalu od minimalnih 0,877 do maksimalnih 0,952. Minimalna vrednost Grupe 2 je dobijena na binarnoj digitalnoj slici očnog dna br. 51 (Tabela 7). Digitalni snimak očnog dna načinjen je na levom oku pacijentkinje starosti 74 godine u arteficialnoj midrijazi. U prvom delu oftalmološkog pregleda određena je korigovana vidna oštrina od 0,9, dok je izmereni očni pritisak iznosio 13 mmHg. Pregledom očnog dna određen je C/D odnos od 0,8/0,9, dok je kompjuterizovanom perimetrijom utvrđen stepen glaukomskeg oštećenja od -8,32 dB.

Maksimalna vrednost cirkularnosti arterijskih krvnih sudova u Grupi 2 dobijena je na binarnoj digitalnoj slici očnog dna br. 57 (Tabela 7). Digitalni snimak očnog dna je načinjen na levom oku pacijentkinje starosti 59 godina u arteficialnoj midrijazi. Tokom prvog dela oftalmološkog pregleda određena je korigovana vidna oštrina od 1,0, dok je izmeren očni pritisak iznosio 29 mmHg. Pregledom očnog dna određen je C/D odnos od 0,9/1,0, dok je kompjuterizovana perimetrija dala rezultat od -11,23 dB.

U Grupi 3 cirkularnost arterijskih krvnih sudova mrežnjače se kretala u intervalu od minimalnih 0,170 do maksimalnih 0,953. Minimalna vrednost je zabeležena na binarnoj slici očnog dna br. 82 (Tabela 7). Digitalni snimak je načinjen na levom oku pacijenta starosti 81 godinu u arteficialnoj midrijazi. Na početku oftalmološkog pregleda određena je korigovana vidna oštrina 0,5, dok je izmeren očni pritisak bio 20 mmHg. Pregledom očnog dna određen je C/D odnos od 0,8/1,0, dok je kompjuterizovanom perimetrijom dobijena vrednost vidnog polja od -14,62 dB.

Maksimalna vrednost cirkularnosti arterijskih krvnih sudova je dobijena na binarnoj slici očnog dna br. 76 (Tabela 7). Digitalni snimak očnog dna je načinjen na desnom oku pacijenta starosti 83 godine. U početnom delu oftalmološkog pregleda određena je korigovana vidna oštrina 0,4, dok izmereni očni pritisak bio 16 mmHg. Pregledom očnog dna u arteficialnoj midrijazi određen je C/D odnos od 0,9/1,0, dok je kompjuterizovana perimetrija dala vrednost od -16,06 dB.

Statističkom analizom je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa kada govorimo o cirkularnosti arterijskih krvnih sudova ($p > 0,05$).

U Tabeli 8 prikazane su vrednosti ugla granjanja centralne arterije mrežnjače koje statističkom obradom rezultata ne pokazuju razliku između ispitivanih grupa.

Tabela 8. Rezultati meranja ugla granjanja centralne arterije mrežnjače izraženi u stepenima (°). Prikazane su srednja vrednost (AVE), standardna devijacija (SD), minimalna vrednost (MIN) i maksimalna vrednost (MAX).

R. br.	Grupa 1			R. br.	Grupa 2			R. br.	Grupa 3		
	α_1 -A	α_2 -A	α_3 -A		α_1 -A	α_2 -A	α_3 -A		α_1 -A	α_2 -A	α_3 -A
1.	115,569	112,850	98,657	31.	176,897	128,688	127,183	61.	161,859	138,298	106,821
2.	116,010	102,449	99,463	32.	135,046	123,247	116,485	62.	122,993	119,264	100,264
3.	172,440	130,674	101,678	33.	158,094	134,571	114,256	63.	124,201	135,475	114,732
4.	149,567	129,887	103,150	34.	142,691	124,487	110,854	64.	120,060	113,501	80,476
5.	138,421	128,000	110,931	35.	158,962	144,856	130,984	65.	128,184	118,564	57,254
6.	133,391	126,261	105,251	36.	158,582	149,082	117,477	66.	131,120	127,113	105,935
7.	150,020	143,236	108,368	37.	151,206	151,998	117,932	67.	134,212	118,587	106,801
8.	150,020	143,236	108,369	38.	114,189	106,914	96,123	68.	178,745	147,932	124,189
9.	133,258	106,201	101,440	39.	139,732	122,991	110,812	69.	176,660	147,560	107,730
10.	128,002	121,703	92,727	40.	157,230	126,370	95,440	70.	127,290	135,262	119,696
11.	173,754	141,971	110,145	41.	157,268	126,378	95,442	71.	128,190	113,660	103,490
12.	173,973	159,089	134,355	42.	135,036	120,398	132,071	72.	124,980	90,760	77,260
13.	135,489	122,399	103,299	43.	150,962	139,103	121,986	73.	122,889	107,365	75,389
14.	126,143	123,064	113,324	44.	149,951	142,861	101,856	74.	136,550	135,390	100,134
15.	116,486	116,454	103,719	45.	120,661	110,075	83,921	75.	150,810	133,721	103,660
16.	157,145	149,837	126,555	46.	142,362	133,021	123,561	76.	155,230	122,080	107,310
17.	155,623	125,734	103,748	47.	128,163	105,363	93,584	77.	133,290	111,200	89,560
18.	136,678	110,763	88,702	48.	122,497	120,654	111,587	78.	143,965	117,302	66,901
19.	154,491	136,554	113,201	49.	122,373	83,917	74,241	79.	150,771	138,648	120,593
20.	152,987	129,735	109,174	50.	132,658	122,089	89,710	80.	240,460	123,450	106,940
21.	148,461	118,512	111,123	51.	144,879	123,73	77,147	81.	144,801	136,123	107,051
22.	191,260	133,916	102,078	52.	148,241	130,264	109,199	82.	133,360	125,130	101,420
23.	218,334	131,903	102,647	53.	132,353	103,348	60,601	83.	141,034	147,977	125,154
24.	160,052	118,211	92,106	54.	144,730	119,230	94,250	84.	163,832	150,398	121,542
25.	173,175	117,264	92,182	55.	84,885	100,146	86,623	85.	127,841	115,489	91,641
26.	166,263	136,321	113,432	56.	134,661	124,917	112,617	86.	123,991	115,797	98,432
27.	116,486	116,454	103,719	57.	145,225	144,857	125,981	87.	120,732	109,397	95,684
28.	150,255	110,700	88,264	58.	158,632	144,001	139,856	88.	137,476	129,736	98,060

Tabela 8. se nastavlja na sledećoj strani.

Nastavak Tabele 8.

29.	124,523	124,955	100,909	59.	156,721	139,197	87,071	89.	129,410	108,739	83,756
30.	150,584	117,471	100,882	60.	162,941	135,975	113,180	90.	122,166	121,547	80,097
AVE	148,962	126,194	104,787		142,261	126,091	105,734		141,237	125,182	99,266
SD	23,757	12,854	9,751		17,807	15,561	18,721		24,333	14,065	16,685
MIN	115,569	102,449	88,264		84,885	83,917	60,601		120,060	90,760	57,254
MAX	218,334	159,089	134,355		175,897	151,998	139,856		240,46	150,398	125,154

Srednja vrednost ugla koji zaklapaju gornja i donja slepoočna arterijica čije je teme postavljeno na mestu bifurkacije centralne arterije mrežnjače, čiji kraci dosežu do mesta prelaska arterijica preko neuroretinalnog oboda (α_1 -A) je najveći u sve tri ispitivane grupe. Srednja vrednost ugla koji zaklapaju gornja i donja slepoočna arterijica čije je teme postavljeno na mestu bifurkacije centralne arteriji mrežnjače čiji kraci dopiru do kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca čiji je poluprečnik za polovinu manji od poluprečnika kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca, a poluprečnik doseže do centra žute mrlje (α_2 -A) je manja u sve tri grupe u odnosu na α_1 -A. Srednja vrednost ugla koji zaklapaju gornja i donja slepoočna arterijica čije je teme postavljeno na mestu bifurkacije centralne arteriji mrežnjače čiji kraci dopiru do kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca, a polukprečnik doseže do centra žute mrlje (α_3 -A) je najmanja u odnosu na α_1 -A i α_2 -A.

U Tabeli 9 predstavljene su vrednosti dijametra arterijskih krvnih sudova ispitivanih grupa.

Tabela 9. Dijametar gornje i donje grane centralne arterije mrežnjače izražen u pikselima. Prikazane su srednja vrednost (AVE), standardna devijacija (SD), minimalna vrednost (MIN) i maksimalna vrednost (MAX) dijametra gornje centralne arterije mrežnjače (r.S.a.) i donje (r.I.a.) grane centralne arterije mrežnjače.

R. br.	Grupa 1		R. br.	Grupa 2		R. br.	Grupa 3	
	r.S.a.	r.I.a.		r.S.a.	r.I.a.		r.S.a.	r.I.a.
1.	9,735	8,172	31.	5,148	6,325	61.	10,198	9,357
2.	5,831	7,500	32.	7,382	7,389	62.	9,911	7,982
3.	8,064	8,602	33.	12,092	12,349	63.	8,944	7,364
4.	6,083	9,434	34.	10,569	11,642	64.	9,068	9,845

Tabela 9. se nastavlja na sledećoj strani.

Nastavak Tabele 9.

5.	9,718	10,760	35.	11,321	11,041	65.	12,019	11,411
6.	8,721	9,286	36.	12,706	9,718	66.	6,741	7,032
7.	8,246	10,607	37.	6,960	9,115	67.	8,434	8,976
8.	6,666	10,675	38.	9,261	8,247	68.	8,864	9,068
9.	7,776	8,533	39.	10,160	12,225	69.	8,016	9,513
10.	8,353	8,769	40.	9,399	8,280	70.	10,750	8,138
11.	9,068	6,148	41.	8,063	10,512	71.	10,198	9,333
12.	5,001	5,385	42.	11,195	8,162	72.	7,651	9,815
13.	9,428	13,111	43.	13,618	9,899	73.	10,123	8,485
14.	10,687	12,527	44.	12,872	10,088	74.	9,557	10,203
15.	10,023	13,744	45.	11,281	9,220	75.	8,353	10,541
16.	8,055	10,955	46.	9,220	9,434	76.	11,205	10,570
17.	8,537	7,454	47.	10,830	10,231	77.	7,454	11,333
18.	8,944	11,180	48.	7,803	11,411	78.	8,322	13,343
19.	8,769	12,737	49.	10,221	10,308	79.	9,450	13,920
20.	11,470	7,608	50.	10,241	12,851	80.	9,899	9,476
21.	11,412	9,708	51.	7,678	9,511	81.	11,402	11,823
22.	8,846	11,511	52.	8,246	8,769	82.	6,821	13,153
23.	8,768	9,428	53.	9,862	15,001	83.	12,166	10,355
24.	6,946	10,677	54.	8,489	6,600	84.	8,387	10,835
25.	11,796	11,069	55.	12,019	9,707	85.	10,008	8,841
26.	12,374	13,421	56.	11,632	12,238	86.	8,257	8,667
27.	7,616	10,062	57.	10,269	8,481	87.	10,397	6,954
28.	9,911	12,019	58.	8,138	10,995	88.	7,905	10,025
29.	8,028	12,293	59.	8,433	10,176	89.	12,192	8,989
30.	9,175	10,102	60.	10,150	10,321	90.	12,684	11,241
AVE	8,802	10,116		9,842	10,008		9,513	9,886
SD	1,74	2,12		1,96	1,89		1,62	1,75
MIN	5,001	5,385		5,148	6,325		6,741	6,954
MAX	12,374	13,744		13,618	15,001		12,684	13,92

Srednja vrednost dijametra gornje arterijice izražena u pikselima je pokazala manje vrednosti u odnosu na srednju vrednost dijametra donjih arterijica u sve tri ispitivane grupe.

Analizom dobijenih rezultata nije uočena statistička značajnost dijametra gornjih i donjih arterijica između ispitivanih grupa ($p > 0,05$).

U Tabeli 10 predstavljeni su rezultati fraktalne analize korenova centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka Grupe 1.

Tabela 10. Rezultati fraktalne analize venskih krvnih sudova Grupe 1. Prikazane su srednja vrednost (AVE), standardna devijacija (SD), minimalna vrednost (MIN) i maksimalna vrednost (MAX).

R. br.	D _{bin-V}	D _{out-V}	D _{skel-V}	Po-V	Du-V	D _{binP-V}	D _{outP-V}	PoP-V	DuP-V
1.	1,3104	1,2420	1,1168	33412	5328	1,8500	1,0488	1309386	3900
2.	1,3343	1,2828	1,1602	44280	8161	1,8638	1,0570	1435864	4217
3.	1,3198	1,2455	1,1116	43089	6014	1,8455	1,0493	1280214	3860
4.	1,3548	1,2976	1,1730	51689	8879	1,8683	1,0572	1463778	4210
5.	1,3210	1,2491	1,1231	39987	5969	1,8669	1,0550	1459248	4121
6.	1,3830	1,3129	1,2008	60858	10542	1,8188	1,0509	306080	1902
7.	1,3727	1,3123	1,1967	56198	10188	1,8463	1,0496	1291215	3834
8.	1,2762	1,2348	1,1375	10581	3006	1,8677	1,0541	1460493	4068
9.	1,3737	1,3206	1,2080	55861	10992	1,8303	1,0448	1115636	3761
10.	1,3462	1,2837	1,1622	48118	8124	1,8697	1,0575	1485641	4203
11.	1,3418	1,2781	1,1547	47299	7882	1,8655	1,0551	1441721	4080
12.	1,3431	1,3006	1,1842	16415	4129	1,8642	1,0563	1435383	4218
13.	1,3689	1,2654	1,1369	60258	7103	1,8542	1,0537	1348576	4007
14.	1,3397	1,2633	1,1472	47460	7608	1,8587	1,0524	1380689	4034
15.	1,3262	1,2563	1,1404	41793	7071	1,8357	1,0472	1043580	3351
16.	1,3348	1,2587	1,1337	43992	6597	1,8408	1,0457	1225778	3751
17.	1,3282	1,2529	1,1306	37742	5797	1,8312	1,0420	1148885	3632
18.	1,3733	1,2875	1,1548	60759	7990	1,8786	1,0691	1396563	4074
19.	1,3178	1,2413	1,1195	40944	6282	1,8572	1,0498	1376683	4065
20.	1,3596	1,2927	1,1777	53215	9246	1,8626	1,0535	1414689	3943
21.	1,3811	1,3165	1,2030	59748	10544	1,8615	1,0510	1404510	3893
22.	1,3573	1,2787	1,1546	51755	7520	1,8654	1,0527	1431090	3994
23.	1,3431	1,3140	1,2142	13819	4300	1,8309	1,0405	1146252	3638
24.	1,3712	1,3100	1,1869	55967	9520	1,8678	1,0583	1467418	4227
25.	1,3639	1,2884	1,1651	55617	8492	1,8616	1,0506	1413041	4082
26.	1,3606	1,2894	1,1690	51349	8087	1,8400	1,0430	1209346	3702
27.	1,3433	1,2861	1,1663	46275	8377	1,8670	1,0540	1462670	4060
28.	1,3733	1,2875	1,1548	60759	7990	1,8738	1,0577	1522699	4181
29.	1,3413	1,2649	1,1389	43348	6243	1,8602	1,0498	1400598	4081
30.	1,3519	1,2866	1,1600	51298	8096	1,8529	1,0519	1300426	4123
AVE	1,3471	1,2800	1,1594	46129,5	7535,9	1,8552	1,0520	1319271,7	3907,1
SD	0,02	0,02	0,03	13061,2	1906,5	0,01	0,01	223519,5	425,9
MIN	1,2762	1,2348	1,1116	10581	3006	1,8188	1,0405	306080	1902
MAX	1,3830	1,3206	1,2143	60858	10992	1,8786	1,0691	1522699	4227

U ispitivanoj Grupi 1 vrednosti binarne fraktalne dimenzije korenova centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka se kreću u intervalu od 1,2762 do maksimalnih 1,3830. Minimalna vrednost ove dimenzije je dobijena analizom binarne slike venskih krvnih sudova očnog dna br. 8 (Tabela 10). Reč je o desnom oku pacijenta starosti 74 godina. Na početku oftalmološkog pregleda određena je korigovana vidna oštrina od 0,2 dok je mereni IOP iznosio 16 mmHg. U arteficialnoj midrijazi pregledano je očno dno i određen C/D odnos od 0,7/0,9. Kompjuterizovanom perimetrijom dobijene su vrednosti od -0,99 dB.

Spomenuta maksimalna vrednost binarne fraktalne dimenzije u Grupi 1 je uočena kod binarne slike venskih krvnih sudova očnog dna br. 6 (Tabela 10). Ispitivano je desno oko pacijenta starosti 47 godina. Korigovana vidna oštrina je iznosila 0,7 dok su izmerene vrednosti IOP-a od 13 mmHg. Pregledom očnog dna i glave vidnog živca utvrđen je C/D odnos od 0,6/0,7, dok je kompjuterizovana perimetrija dala rezultat od -0,72 dB.

U Tabeli 11 predstavljeni su rezultati fraktalne analize korenova centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka Grupe 2.

Tabela 11. Rezultati fraktalne analize venskih krvnih sudova Grupe 2. Prikazane su srednja vrednost (AVE), standardna devijacija (SD), minimalna vrednost (MIN) i maksimalna vrednost (MAX).

R. br.	D _{bin-V}	D _{out-V}	D _{skel-V}	Po-V	Du-V	D _{binP-V}	D _{outP-V}	PoP-V	DuP-V
31.	1,3151	1,2653	1,1391	38027	6798	1,8509	1,0482	1301067	3833
32.	1,3548	1,2854	1,1728	51073	8876	1,8582	1,0511	1370049	3964
33.	1,3778	1,2990	1,1751	60782	8840	1,8443	1,0461	1258687	3751
34.	1,3882	1,3104	1,1868	65488	9653	1,8443	1,0484	1259767	3748
35.	1,3579	1,2882	1,1792	50629	9120	1,8609	1,0518	1400833	3948
36.	1,3601	1,2902	1,1684	47600	7598	1,8637	1,0525	1415213	4181
37.	1,3626	1,2705	1,1399	50351	6293	1,8609	1,0548	1401151	4077
38.	1,3173	1,2710	1,1487	14395	3437	1,8586	1,0522	1380055	3964
39.	1,3972	1,3131	1,1950	65935	9717	1,8321	1,0606	330235	1989
40.	1,3699	1,2944	1,1710	58419	8942	1,8672	1,0553	1461116	4114
41.	1,3453	1,2683	1,1376	50459	7042	1,8718	1,0544	1493266	4135
42.	1,3743	1,2917	1,1817	58429	9241	1,8732	1,0575	1513738	4277
43.	1,3421	1,2781	1,1528	41931	6899	1,8473	1,0474	1279949	3968
44.	1,3520	1,2939	1,1767	48246	8729	1,8660	1,0570	1453545	4108

Tabela 11. se nastavlja na sledećoj strani.

Nastavak Tabele 11.

45.	1,3220	1,2587	1,1414	41000	7189	1,8553	1,0506	1334176	4179
46.	1,3089	1,2314	1,0957	38396	5147	1,8696	1,0539	1474408	4060
47.	1,3126	1,2626	1,1585	37385	8114	1,8720	1,0565	1505680	4134
48.	1,3605	1,2969	1,1872	52176	9627	1,8464	1,0687	321251	1911
49.	1,2882	1,2491	1,1464	10154	2926	1,8565	1,0507	1355776	3843
50.	1,3340	1,2923	1,1617	14486	3262	1,8544	1,0528	1336935	3973
51.	1,3613	1,3045	1,1846	53135	9610	1,8464	1,0446	1265160	3814
52.	1,3083	1,2499	1,1377	36265	6771	1,8647	1,0554	1442711	4135
53.	1,3690	1,2874	1,1543	58468	7811	1,8599	1,0535	1397491	4170
54.	1,3273	1,2653	1,1597	41866	8234	1,8690	1,0596	1476711	4247
55.	1,3276	1,2831	1,1635	40587	8270	1,8637	1,0587	1431372	4226
56.	1,3241	1,2512	1,1230	34790	5193	1,8651	1,0544	1442966	4073
57.	1,3915	1,3368	1,2182	60079	11038	1,8493	1,0457	1298119	3794
58.	1,3138	1,2535	1,1328	39982	7048	1,8691	1,0560	1480543	4208
59.	1,3837	1,2946	1,1729	63946	8766	1,8462	1,0687	320856	1950
60.	1,3106	1,2275	1,1238	38165	6318	1,8170	1,0401	1042425	3454
AVE	1,3500	1,2800	1,1600	45421,5	7550,3	1,8600	1,0500	1274841,7	3807,6
SD	0,03	0,02	0,03	14421,3	2018,2	0,01	0,01	337165,4	656,01
MIN	1,2882	1,2275	1,0957	10154	2926	1,8170	1,0401	320856	1911
MAX	1,3972	1,3368	1,2181	65935	11038	1,8732	1,0687	1513738	4277

Minimalna vrednost binarne fraktalne dimenzije korenova centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka u Grupi 2 iznosi 1,2882 i utvrđena je kod binarne slike očnog dna br. 49 (Tabela 11). Digitalni snimak prikazuje očno dno desnog oka pacijentkinje starosti 74 godine u arteficialnoj midrijazi. Korigovana vidna oštrina je iznosila 0,5, a merenjem tonusa očne jabučice dobijena je vrednost od 17 mmHg. Pregledom očnog dna i glave vidnog živca određen je C/D odnos od 0,8/0,9, dok je kompjuterizovanom perimetrijom dobijena vrednost od -8,48 dB.

Maksimalna vrednost binarne fraktalne dimenzije korenova centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka u Grupi 2 je iznosila 1,3972 i dobijena je analizom binarne slike venskih krvnih sudova očnog dna br. 39 (Tabela 11). Digitalni snimak predstavlja očno dno desnog oka pacijenta starosti 48 godina sa korigovanom vidnom oštrinom od 1,00. Izmeren je tonus očne jabučice od 14 mmHg. Preglednom očnog dna određen je C/D odnos 0,6/0,7, dok je kontrola vidnog polja dala rezultat -11,46 dB.

U Tabeli 12 predstavljeni su rezultati fraktalne analize korenova centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka Grupe 3.

Tabela 12. Rezultati fraktalne analize venskih krvnih sudova Grupe 3. Prikazane su srednja vrednost (AVE), standardna devijacija (SD), minimalna vrednost (MIN) i maksimalna vrednost (MAX).

R. br.	D _{bin-V}	D _{out-V}	D _{skel-V}	Po-V	Du-V	D _{binP-V}	D _{outP-V}	PoP-V	DuP-V
61.	1,3677	1,3112	1,1886	55207	9771	1,8570	1,0520	1326760	3894
62.	1,3385	1,2634	1,1341	47708	6812	1,8680	1,0560	1472075	4107
63.	1,3586	1,2870	1,1624	53350	8363	1,8490	1,0470	1299118	3738
64.	1,3380	1,2700	1,1556	38418	6640	1,8670	1,0560	1454530	4221
65.	1,3372	1,2648	1,1442	46703	7246	1,8650	1,0550	1436183	4110
66.	1,4044	1,3345	1,2192	69975	11820	1,8670	1,0560	1447646	4110
67.	1,3605	1,2749	1,1539	55324	7900	1,8590	1,0520	1384489	3962
68.	1,3666	1,2993	1,1867	54312	9579	1,8460	1,0430	1257046	3743
69.	1,3525	1,2794	1,1553	51383	7948	1,8610	1,0530	1390531	4149
70.	1,3433	1,2822	1,1712	40744	7600	1,8720	1,0570	1510220	4185
71.	1,3662	1,2863	1,1543	51251	7012	1,8610	1,0520	1398290	3872
72.	1,3307	1,2822	1,1778	14894	3844	1,8590	1,0520	1378027	3952
73.	1,3482	1,2959	1,1777	48094	9023	1,8700	1,0540	1488288	4115
74.	1,3649	1,2920	1,1758	49075	8171	1,8660	1,0570	1455602	4227
75.	1,3739	1,2992	1,1750	52505	8009	1,8620	1,0550	1409342	4169
76.	1,3839	1,3199	1,1987	62120	10509	1,8560	1,0520	1351051	4145
77.	1,3294	1,2733	1,1586	42674	8084	1,8580	1,0590	1223836	3713
78.	1,3270	1,2494	1,1213	35279	5063	1,8670	1,0520	1455538	3953
79.	1,3553	1,2686	1,1410	54691	7403	1,8690	1,0560	1480833	4133
80.	1,3120	1,2738	1,1514	13599	3387	1,8670	1,0540	1459741	4022
81.	1,3965	1,3161	1,1928	59396	8535	1,8720	1,0580	1507370	4182
82.	1,3796	1,2955	1,1689	62556	8676	1,8500	1,0530	1144467	3621
83.	1,4024	1,3248	1,2023	61814	9215	1,8680	1,0570	1470056	4165
84.	1,3553	1,2899	1,1621	52440	8273	1,8580	1,0520	1360333	4148
85.	1,3719	1,2920	1,1695	59299	8788	1,8650	1,0600	1271840	3737
86.	1,3579	1,2882	1,1792	50629	9120	1,8710	1,0590	1497368	4255
87.	1,3590	1,3242	1,2056	15534	4060	1,8610	1,0520	1398768	3938
88.	1,2696	1,2202	1,1243	10340	2844	1,8200	1,0390	1060750	3486
89.	1,2826	1,2425	1,1206	11636	2780	1,8530	1,0480	1325546	4010
90.	1,3508	1,3087	1,2022	14651	3847	1,8650	1,0530	1442936	4066
AVE	1,3528	1,2870	1,1677	44520,03	7344,07	1,8610	1,0534	1385286,0	4004,27
SD	0,03	0,03	0,03	17410,65	2334,97	0,01	0,00	108830,18	199,66
MIN	1,2696	1,2202	1,1206	10340	2780	1,8200	1,0390	1060750	3486
MAX	1,4044	1,3345	1,2192	69975	11820	1,8720	1,0600	1510220	4255

U Grupi 3 vrednosti binarne fraktalne dimenzije se kretala u intervalu od 1,2696 do maksimalnih 1,4044. Minimalna vrednost je izračunata analizom binarne slike oćnog dna br. 88 (Tabela 12). Snimak je naćinjen na levom oku u arteficialnoj midrijazi pacijentkinje starosti 74 godine. U prvom delu oftalmološkog pregleda utvrđena je korigovana vidna oštrina od 0,6, nakon ćega je izmeren IOP iznosio 18 mmHg. Pregledom glave vidnog ųivca određen je C/D odnos 0,6/0,7, dok je kompjuterizovana perimetrija dala rezultat od -28,62 dB.

Maksimalna vrednost je detektovana na binarnoj slici venskih krvnih sudova oćnog dna br. 66 (Tabela 12). Digitalna slika oćnog dna je naćinjena na desnom oku pacijenta starosti 65 godina. Vidna oštrina je iznosila 1/60 bez mogućnosti korekcije, dok je izmereni tonus oćne jabućice iznosio 18 mmHg. Pregledom glave vidnog ųivca utvrđen je C/D odnos 1,0/1,0, dok je kontrolom vidnog polja dobijena vrednost -19,53 dB.

Poređenjem izraćunatih parametara fraktalne dimenzije ispitivanih grupa nije naćena razlika koja ima statistićku znaćajnost ($p > 0,05$).

U Tabeli 13 predstavljeni su rezultati merenja cirkularnosti korenova centralne vene mreųnjaće i njenih pritoka.

Tabela 13. Rezultati merenja cirkularnosti venskih krvnih sudova Grupe 1, 2 i 3. Prikazane su srednja vrednost (AVE), standardna devijacija (SD), minimalna vrednost (MIN) i maksimalna vrednost (MAX) cirkularnosti grana centralne arterije mreųnjaće bez glave vidnog ųivca i venskih krvnih sudova mreųnjaće (M_{T-v}).

R. br.	Grupa 1 M_{T-v}	R. br.	Grupa 2 M_{T-v}	R. br.	Grupa 3 M_{T-v}
1.	0,887	31.	0,915	61.	0,937
2.	0,939	32.	0,934	62.	0,933
3.	0,932	33.	0,927	63.	0,931
4.	0,929	34.	0,936	64.	0,905
5.	0,853	35.	0,942	65.	0,914
6.	0,932	36.	0,890	66.	0,924
7.	0,930	37.	0,899	67.	0,940
8.	0,899	38.	0,937	68.	0,920
9.	0,943	39.	0,939	69.	0,925
10.	0,938	40.	0,909	70.	0,913

Tabela 13. se nastavlja na sledećoj strani.

11.	0,906	41.	0,920	71.	0,899
12.	0,912	42.	0,939	72.	0,921
13.	0,920	43.	0,876	73.	0,947
14.	0,920	44.	0,927	74.	0,913
15.	0,922	45.	0,925	75.	0,915
16.	0,872	46.	0,905	76.	0,943
17.	0,895	47.	0,945	77.	0,947
18.	0,932	48.	0,941	78.	0,820
19.	0,891	49.	0,930	79.	0,908
20.	0,927	50.	0,921	80.	0,939
21.	0,951	51.	0,940	81.	0,918
22.	0,909	52.	0,956	82.	0,932
23.	0,920	53.	0,908	83.	0,912
24.	0,945	54.	0,925	84.	0,933
25.	0,939	55.	0,927	85.	0,934
26.	0,901	56.	0,819	86.	0,936
27.	0,939	57.	0,922	87.	0,939
28.	0,933	58.	0,918	88.	0,937
29.	0,904	59.	0,910	89.	0,925
30.	0,933	60.	0,922	90.	0,930
AVE	0,918		0,920		0,923
SD	0,02		0,03		0,02
MIN	0,853		0,819		0,820
MAX	0,951		0,956		0,947

U Grupi 1 cirkularnost venskih krvnih sudova mrežnjače se kretala u intervalu od minimalnih 0,853 do maksimalnih 0,951. Maksimalna vrednost cirkularnosti je zabeležena na binarnoj digitalnoj slici očnog dna desnog oka pacijenta starosti 67 godina. U početnom delu oftalmološkog pregleda je utvrđena korigovana vidna oštrina od 0,7, dok je izmeren tonus očne jabučice iznosio 12 mmHg. U arteficialnoj midrijazi je određen C/D odnos od 0,7/0,8, dok je kompjuterizovanom perimetrijom dobijena vrednost vidnog polja -1,17 dB.

Minimalna vrednost cirkularnosti venskih krvnih sudova je dobijena na binarnoj digitalnoj slici očnog dna levog oka pacijentkinje starosti 51 godinu. U početnom delu oftalmološkog pregleda određena je korigovana vidna oštrina od 1,0, dok je izmereni tonus očne jabučice iznosio 14 mmHg. U arteficialnoj midrijazi je određen C/D odnos od 0,6/0,7, dok je kompjuterizovanom perimetrijom dobijena vrednost vidnog polja -0,40 dB.

Poređenjem rezultata cirkularnosti korenova centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka između ispitivanih grupa nije nađena razlika koja ima statističku značajnost ($p > 0,05$).

U Tabeli 14 prikazani su rezultati merenja ugla gde formiraju gornji i donji koren centralne vene mrežnjače.

Tabela 14. Rezultati meranja ugla pod kojim formiraju korenovi centralne vene mrežnjače. Prikazane su srednja vrednost (AVE), standardna devijacija (SD), minimalna vrednost (MIN) i maksimalna vrednost (MAX).

R. br.	Grupa 1			R. br.	Grupa 2			R. br.	Grupa 3		
	α_1 -V	α_2 -V	α_3 -V		α_1 -V	α_2 -V	α_3 -V		α_1 -V	α_2 -V	α_3 -V
1.	132,325	125,871	101,265	31.	169,792	166,065	147,562	61.	159,012	139,024	115,152
2.	160,315	122,342	83,981	32.	131,760	124,920	103,57	62.	190,195	120,792	106,529
3.	139,391	108,754	94,278	33.	175,951	139,065	120,751	63.	124,841	123,334	103,589
4.	171,948	165,897	120,987	34.	138,512	114,081	108,123	64.	163,947	137,831	120,333
5.	174,191	154,467	113,851	35.	170,547	163,364	120,658	65.	173,612	151,489	136,759
6.	161,251	144,925	109,074	36.	175,823	140,020	116,738	66.	210,374	135,091	103,746
7.	173,415	136,205	98,427	37.	158,221	146,339	128,192	67.	119,112	100,421	82,081
8.	173,416	136,201	98,425	38.	107,321	113,226	97,201	68.	168,559	149,357	121,253
9.	107,567	92,572	81,144	39.	145,552	133,584	114,789	69.	142,243	129,195	116,140
10.	115,735	117,071	94,202	40.	153,540	121,230	104,320	70.	130,292	124,791	103,571
11.	134,342	116,421	108,432	41.	153,544	121,236	104,322	71.	103,840	98,490	90,970
12.	154,266	149,910	115,403	42.	154,591	143,029	106,237	72.	122,980	122,06	113,390
13.	124,942	110,612	94,730	43.	228,226	152,669	121,639	73.	113,901	95,514	83,191
14.	164,773	138,619	124,255	44.	160,841	154,257	115,964	74.	177,861	153,590	140,062
15.	154,434	135,656	96,772	45.	108,123	93,725	78,714	75.	160,970	141,219	110,851
16.	175,836	144,515	106,970	46.	139,861	138,695	121,984	76.	168,850	110,610	87,410
17.	196,021	158,487	138,491	47.	129,125	114,455	89,074	77.	172,960	129,390	124,88
18.	107,806	107,043	101,638	48.	115,321	92,051	93,141	78.	177,645	146,432	108,161
19.	155,277	131,420	111,301	49.	163,072	141,675	122,238	79.	209,316	199,935	195,761
20.	165,203	145,350	111,831	50.	145,874	130,397	101289	80.	129,810	136,850	105,53
21.	148,423	144,561	113,852	51.	139,296	132,174	112,321	81.	140,991	124,736	103,865
22.	178,890	141,316	113,890	52.	130,964	116,771	105,698	82.	131,570	105,470	89,040
23.	168,186	128,672	111,500	53.	277,82	171,236	170,201	83.	176,136	146,180	122,499
24.	127,514	103,432	91,632	54.	153,23	151,04	102,232	84.	162,947	130,784	118,031
25.	168,261	146,293	107,051	55.	105,891	88,407	82,031	85.	141,921	130,654	112,971
26.	159,396	147,632	117,751	56.	171,680	134,481	108,396	86.	123,971	104,064	90,591
27.	154,434	135,656	96,772	57.	175,483	151,986	126,702	87.	168,111	148,787	118,138

Tabela 14. se nastavlja na sledećoj strani.

Nastavak Tabele 14.

28.	119,694	107,426	89,952	58.	172,518	147,821	141,056	88.	156,560	157,230	152,975
29.	155,854	147,046	121,406	59.	209,721	171,628	131,298	89.	141,343	130,675	110,279
30.	135,354	125,831	96,621	60.	154,012	129,851	97,291	90.	124,811	106,261	91,849
AVE	151,949	132,340	105,529		157,207	134,649	113,124		152,956	131,009	112,653
SD	22,68	18,04	12,80		35,68	22,00	19,14		27,51	21,77	22,86
MIN	107,567	92,572	81,144		105,891	88,407	78,714		103,84	95,514	82,081
MAX	196,021	165,897	138,491		277,82	171,628	170,021		210,374	199,935	195,761

Srednja vrednost ugla koji zaklapaju gornji i donji koren (venica) centralne vene mrežnjače, a čije je teme postavljeno na mestu formiranja centralne vene mrežnjače čiji kraci dosežu do mesta prelaska venica preko neuroretinalnog oboda (α_1 -V) je najveća u sve tri ispitivane grupe. Srednja vrednost ugla koji zaklapaju gornji i donji koren centralne vene mrežnjače, a čije je teme postavljeno na mestu formiranja centralne vene mrežnjače čiji kraci dopiru do kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca čiji je poluprečnik za polovinu manji od poluprečnika kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca, a poluprečnik doseže do centra žute mrlje (α_2 -V) je manja u sve tri ispitivane grupe u odnosu na α_1 -V. Srednja vrednost ugla koji zaklapaju gornji i donji koren centralne vene mrežnjače, a čije je teme postavljeno na mestu formiranja centralne vene mrežnjače čiji kraci dopiru do kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca a poluprečnik doseže do centra žute mrlje (α_3 -V) je najmanja u odnosu na α_1 -V i α_2 -V.

Statističkom analizom veličine ugla koji zaklapaju korenovi centralne vene mrežnjače utvrđeno je da ne postoji značajna razlika između ispitivanih grupa ($p > 0,05$).

U Tabeli 15 prikazani su rezultati merenja dijametra korenova centralne vene mrežnjače ispitivanih grupa.

Tabela 15. Dijametar gornjeg i donjeg korena (venice) centralne vene mrežnjače. Prikazane su srednja vrednost (AVE), standardna devijacija (SD), minimalna vrednost (MIN) i maksimalna vrednost (MAX) dijametra gornjeg (r.S.v.) i donjeg (r.I.v.) korena centralne vene mrežnjače.

R. br.	Grupa 1		R. br.	Grupa 2		R. br.	Grupa 3	
	r.S.v.	r.I.v.		r.S.v.	r.I.v.		r.S.v.	r.I.v.
1.	12,667	12,693	31.	10,440	11,543	61.	16,344	14,757
2.	11,102	12,093	32.	14,705	15,338	62.	14,063	13,987
3.	10,000	13,744	33.	18,849	20,719	63.	13,132	11,353
4.	13,416	14,765	34.	14,560	14,802	64.	14,757	15,463
5.	15,951	10,919	35.	17,561	19,812	65.	18,196	14,981
6.	10,527	16,398	36.	16,338	15,805	66.	12,333	15,180
7.	16,378	17,029	37.	21,593	15,459	67.	11,600	12,572
8.	12,000	15,810	38.	12,018	13,481	68.	13,499	16,234
9.	12,401	12,875	39.	15,934	19,073	69.	12,540	13,946
10.	14,063	15,606	40.	16,415	13,873	70.	11,634	10,770
11.	12,824	14,981	41.	13,647	12,083	71.	16,350	15,202
12.	9,021	9,513	42.	18,823	15,632	72.	14,132	16,017
13.	16,826	17,802	43.	14,655	12,983	73.	12,758	11,236
14.	17,913	20,762	44.	14,224	16,666	74.	16,511	16,830
15.	14,621	15,691	45.	14,002	18,742	75.	11,643	15,620
16.	14,252	12,727	46.	18,028	14,851	76.	12,875	13,536
17.	14,142	13,350	47.	13,098	14,682	77.	14,907	14,063
18.	12,083	15,007	48.	13,132	13,350	78.	16,447	17,263
19.	15,391	12,737	49.	16,096	14,500	79.	16,125	19,528
20.	14,150	15,267	50.	17,612	19,812	80.	16,282	18,868
21.	14,142	15,296	51.	15,207	17,851	81.	14,422	16,707
22.	14,705	18,500	52.	12,019	10,542	82.	14,807	16,378
23.	17,382	13,581	53.	15,628	19,506	83.	14,795	16,607
24.	11,885	12,577	54.	11,560	12,752	84.	16,049	13,149
25.	18,487	19,437	55.	15,202	13,802	85.	13,601	19,164
26.	19,186	16,550	56.	17,140	20,055	86.	17,651	14,757
27.	12,166	13,940	57.	13,149	14,522	87.	16,459	16,543
28.	16,879	17,951	58.	16,016	15,041	88.	16,754	16,385
29.	16,221	17,308	59.	11,926	17,379	89.	13,157	15,036
30.	15,479	19,817	60.	17,516	19,491	90.	17,394	19,319
AVE	14,209	15,158		15,236	15,805		14,707	15,382
SD	2,57	2,64		2,49	2,78		1,89	2,24
MIN	9,021	9,513		10,44	10,542		11,60	10,77
MAX	19,186	20,762		21,593	20,719		18,196	19,528

Srednja vrednost dijametra gornjeg korena centralne vene mrežnjače izražena u pikselima je pokazala manje vrednosti u odnosu na srednju vrednost dijametra donjeg korena centralne vene mrežnjače u sve tri ispitivane grupe.

Analizom dobijenih rezultata nije uočena statistička značajnost dijametra gornjih i donjih venica između ispitivanih grupa ($p>0,05$).

5.4. Prikaz rezultata standardnog testiranja statističke značajnosti koeficijenta korelacije

Nakon morfometrijskih analiza neuroretinalnog oboda, arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače, pristupilo se analizi zavisnosti svih parametara glave vidnog živca i krvnih sudova od stepena glaukenskog oštećenja standardnim testiranjem statističke značajnosti koeficijenta korelacije. Rezultati testiranja su tabelarno prikazani (Tabela 16a-h).

Tabela 16a. Tabelarni prikaz statističke značajnosti koeficijenta korelacije stepena glaukenskog oštećenja i analiziranih parametara ispitivanih grupa. Prikazane su vrednosti koeficijenta korelacije stepena glaukenskog oštećenja i grupa, godina života, vidne oštrine, horizontalnog C/D odnosa (C/D.h), vertikalnog C/D odnosa (C/D.v), MD, intraokularnog pritiska (IOP) i svih analiziranih parametara.

	Grupa	Godina	Vidna oštrina	C/D.h	C/D.v	MD	IOP
Grupa	1	0,247*	-0,018	0,501**	0,477**	-0,747**	0,307**
Godina	0,247*	1	-0,078	0,087	0,077	-0,179	0,070
Vidna oštrina	-0,018	-0,078	1	0,169	0,170	-0,003	-0,060
C/D.h	0,501**	0,087	0,169	1	0,956**	-0,367**	0,167
D/D.v	0,477**	0,077	0,170	0,956**	1	-0,363**	0,141
MD	-0,747**	-0,179	-0,003	-0,367**	-0,363**	1	-0,096
IOP	0,307**	0,070	-0,060	0,167	0,141	-0,096	1
D _{bin} P-NRO	-0,465**	-0,121	-0,032	-0,716**	-0,685**	0,329**	-0,287**
D _{skel} K-NRO	0,541**	0,109	0,096	0,742**	0,725**	-0,413**	0,278**
S _T -NRO	-0,617**	-0,105	-0,020	-0,612**	-0,598**	0,429**	-0,309**
Du-NRO	0,133	0,087	0,180	0,520**	0,512**	-0,123	0,144
D _{bin} -A	-0,093	-0,235*	-0,109	-0,017	0,074	0,094	0,127
D _{out} -A	-0,061	-0,372**	0,011	0,018	0,097	0,046	0,114
D _{skel} -A	-0,005	-0,424**	0,076	0,084	0,143	-0,020	0,106
Po-A	-0,111	-0,185	-0,198	-0,088	-0,010	0,135	0,054

Tabela 16a. se nastavlja na sledećoj strani.

Nastavak Tabele 16a.

Du-A	-0,102	-0,318**	-0,164	-0,072	-0,009	0,091	-0,007
Dbin-V	0,084	-0,280**	-0,127	0,047	0,072	-0,002	0,142
Dout-V	0,115	-0,326**	0,044	0,128	0,134	-0,022	0,169
Dskel-V	0,128	-0,318**	0,151	0,153	0,173	-0,060	0,181
Po-V	-0,044	-0,230*	-0,276**	-0,086	-0,036	0,076	-0,009
Du-V	-0,038	-0,318**	-0,181	-0,037	0,017	0,067	-0,014
Dbin-A	0,118	0,093	-0,022	0,151	0,131	-0,041	0,072
DoutP-A	0,140	-0,044	0,040	0,086	0,065	-0,097	0,064
PoP-A	0,137	0,117	-0,015	0,146	0,133	-0,066	0,092
DuP-A	0,156	0,003	0,059	0,061	0,059	-0,112	0,156
Dbin-V	0,182	0,029	-0,074	0,117	0,109	-0,117	0,066
DoutP-V	0,105	-0,173	-0,066	-0,036	-0,034	-0,018	-0,147
PoP-V	0,111	0,210*	-0,050	0,171	0,163	-0,084	0,161
DuP-V	0,085	0,220*	-0,084	0,133	0,124	-0,049	0,147
MT-A	-0,012	-0,203	0,014	-0,038	-0,089	-0,011	0,000
MT-V	0,079	-0,146	0,148	0,122	0,139	-0,079	-0,076
$\alpha 1$ -A	-0,142	0,122	-0,075	-0,015	-0,003	0,165	0,034
$\alpha 2$ -A	0,050	0,146	-0,163	-0,029	-0,008	0,016	0,117
$\alpha 3$ -A	-0,143	0,012	-0,035	0,079	0,127	0,169	0,007
$\alpha 1$ -V	0,014	0,098	-0,069	0,081	0,046	0,021	0,072
$\alpha 2$ -V	-0,027	0,065	-0,012	0,060	0,039	0,035	0,112
$\alpha 3$ -V	0,155	0,139	0,000	0,094	0,036	-0,149	0,134
r.S.a	0,161	0,074	0,066	0,040	0,046	-0,110	0,209*
r.I.a	-0,049	-0,044	0,004	-0,074	-0,112	0,025	0,036
r.S.v	0,013	0,189	-0,019	0,051	0,053	-0,043	-0,119
r.I.v	0,036	-0,019	-0,048	-0,013	-0,028	-0,051	0,126

*Statistički značajna pozitivna korelacija na nivou $p < 0,05$

**Statistički značajna pozitivna korelacija na nivou $p < 0,01$

*Statistički značajna negativna korelacija na nivou $p < 0,05$

**Statistički značajna negativna korelacija na nivou $p < 0,01$

Stepen glaukenskog oštećenja negativno korelira na nivou statističke značajnosti $p < 0,01$ sa grupom (-0,747), horizontalnim C/D odnosom (-0,367) i vertikalnim C/D odnosom (-0,363).

Stepen glaukenskog oštećenja negativno korelira, ali bez statističke značajnosti, sa godinama života (-0,179), vidnom oštrinom (-0,003) i intraokularnim pritiskom (-0,096).

Tabela 16b. Tabelarni prikaz statističke značajnosti koeficijenta korelacije stepena glaukomskeg oštećenja i analiziranih parametara ispitivanih grupa. Prikazane su vrednosti koeficijenta korelacije stepena glaukomskeg oštećenja i binarne fraktalne dimenzije površine NRO bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače ($D_{bin}P-NRO$), fraktalne dimenzije skeletonizovane slike konture NRO bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače ($D_{skel}K-NRO$), površina NRO bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače (S_T-NRO), dužina NRO bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače (D_u-NRO) i svih analiziranih parametara glave vidnog živca i krvnih sudova mrežnjače.

	$D_{bin}P-NRO$	$D_{skel}K-NRO$	S_T-NRO	D_u-NRO
Grupa	-0,465**	0,541**	-0,617**	0,133
Godina	-0,121	0,109	-0,105	0,087
Vidna oštrina	-0,032	0,096	-0,020	0,180
C/D.h	-0,716**	0,742**	-0,612**	0,520**
D/D.v	-0,685**	0,725**	-0,598**	0,512**
MD	0,329**	-0,413**	0,429**	-0,123
IOP	-0,287**	0,278**	-0,309**	0,144
$D_{bin}P-NRO$	1	-0,441**	0,762**	-0,285**
$D_{skel}K-NRO$	-0,441**	1	-0,669**	0,340**
S_T-NRO	0,762**	-0,669**	1	0,006
D_u-NRO	-0,285**	0,340**	0,006	1
$D_{bin}-A$	0,045	0,040	0,033	0,058
$D_{out}-A$	-0,008	0,062	-0,040	-0,008
$D_{skel}-A$	-0,070	0,132	-0,115	0,002
P_O-A	0,076	-0,015	0,043	0,016
D_u-A	0,030	0,006	-0,062	-0,063
$D_{bin}-V$	0,025	0,129	-0,026	0,067
$D_{out}-V$	-0,063	0,190	-0,132	0,022
$D_{skel}-V$	-0,105	0,225*	-0,169	0,023
P_O-V	0,121	0,001	0,035	0,038
D_u-V	0,043	0,054	-0,076	-0,005
$D_{bin}-A$	-0,108	0,109	-0,114	0,155
$D_{out}P-A$	-0,094	0,055	-0,113	0,064
P_oP-A	-0,108	0,121	-0,103	0,174
D_uP-A	-0,153	0,067	-0,125	0,118
$D_{bin}-V$	-0,093	0,217*	-0,303**	-0,074
$D_{out}P-V$	0,027	0,030	-0,129	-0,129
P_oP-V	-0,161	0,220*	-0,264*	0,024
D_uP-V	-0,153	0,185	-0,249*	0,003
M_T-A	-0,036	-0,016	-0,051	-0,089
M_T-V	-0,067	0,160	-0,153	0,057
α_1-A	0,036	-0,047	0,134	0,133
α_2-A	-0,056	-0,129	0,071	0,127
α_3-A	-0,149	-0,018	-0,018	0,120

Tabela 16b. se nastavlja na sledećoj strani.

Nastavak Tabele 16b.

$\alpha 1$ -V	0,047	0,063	0,152	0,162
$\alpha 2$ -V	0,007	-0,006	0,171	0,220*
$\alpha 3$ -V	-0,001	0,000	0,105	0,182
r.S.a.	-0,074	0,099	-0,117	0,181
r.I.a.	0,209*	-0,098	0,212*	0,132
r.S.v.	0,054	-0,011	-0,008	-0,036
r.I.v.	0,067	0,019	0,059	0,088

*Statistički značajna pozitivna korelacija na nivou $p < 0,05$

**Statistički značajna pozitivna korelacija na nivou $p < 0,01$

*Statistički značajna negativna korelacija na nivou $p < 0,05$

**Statistički značajna negativna korelacija na nivou $p < 0,01$

Stepan glaukenskog oštećenja pozitivno korelira na nivou $p < 0,01$ sa binarnom fraktalnom dimenzijom površine NRO bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače (0,329) i površinom NRO bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače (0,429).

Stepen glaukenskog oštećenja negativno korelira na nivou $p < 0,01$ sa fraktalnom dimenzijom skeletonizovane slike konture NRO bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače (-0,413).

Tabela 16c. Tabelarni prikaz statističke značajnosti koeficijenta korelacije stepena glaukenskog oštećenja i analiziranih parametara ispitivanih grupa. Prikazane su vrednosti koeficijenta korelacije stepena glaukenskog oštećenja i binarne fraktalne dimenzije grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače (D_{bin-A}), fraktalne dimenzije okosnice grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače (D_{out-A}), fraktalne dimenzije skeletonizovane slike grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače (D_{skel-A}), površina grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače ($Po-A$), dužina grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače ($Du-A$) i svih analiziranih parametara glave vidnog živca i krvnih sudova mrežnjače.

	D_{bin-A}	D_{out-A}	D_{skel-A}	$Po-A$	$Du-A$
Grupa	-0,093	-0,061	-0,005	-0,111	-0,102
Godina	-0,235*	-0,372**	-0,424**	-0,185	-0,318**
Vidna oštrina	-0,109	0,011	0,076	-0,198	-0,164
C	-0,017	0,018	0,084	-0,088	-0,072
D	0,074	0,097	0,143	-0,010	-0,009
MD	0,094	0,046	-0,020	0,135	0,091
Pritisak	0,127	0,114	0,106	0,054	-0,007
$D_{bin}P$ -NRO	0,045	-0,008	-0,070	0,076	0,030
$D_{skel}K$ -NRO	0,040	0,062	0,132	-0,015	0,006
ST-NRO	0,033	-0,040	-0,115	0,043	-0,062
Du -NRO	0,058	-0,008	0,002	0,016	-0,063

Tabela 16c. se nastavlja na sledećoj strani.

Nastavak Tabele 16c.

Dbin-A	1	0,899**	0,741**	0,870**	0,768**
Dout-A	0,899**	1	0,937**	0,666**	0,730**
Dskel-A	0,741**	0,937**	1	0,464**	0,635**
Po-A	0,870**	0,666**	0,464**	1	0,883**
Du-A	0,768**	0,730**	0,635**	0,883**	1
Dbin-V	0,477**	0,428**	0,354**	0,528**	0,547**
Dout-V	0,400**	0,461**	0,458**	0,339**	0,388**
Dskel-V	0,427**	0,519**	0,550**	0,301**	0,368**
Po-V	0,470**	0,340**	0,210*	0,662**	0,703**
Du-V	0,528**	0,470**	0,385**	0,659**	0,761**
Dbin-A	-0,064	-0,086	-0,112	-0,040	-0,084
DoutP-A	-0,089	-0,077	-0,087	-0,042	-0,036
PoP-A	-0,060	-0,081	-0,105	-0,048	-0,100
DuP-A	-0,083	-0,092	-0,110	-0,031	-0,070
Dbin-V	-0,042	-0,012	0,010	-0,072	-0,010
DoutP-V	0,020	0,083	0,150	0,009	0,154
PoP-V	-0,111	-0,120	-0,150	-0,126	-0,163
DuP-V	-0,132	-0,137	-0,169	-0,124	-0,151
MT-A	0,141	0,184	0,175	0,139	0,154
MT-V	0,177	0,274**	0,323**	0,081	0,135
α 1-A	0,153	0,106	0,092	0,139	0,070
α 2-A	0,189	0,107	0,042	0,144	0,086
α 3-A	0,168	0,086	0,038	0,196	0,183
α 1-V	-0,042	-0,092	-0,132	0,048	0,023
α 2-V	-0,124	-0,164	-0,165	-0,094	-0,139
α 3-V	-0,245*	-0,313**	-0,332**	-0,145	-0,209*
r.S.a	-0,021	-0,018	-0,030	-0,010	-0,047
r.I.a	0,027	-0,055	-0,093	0,092	0,033
r.S.v	-0,065	-0,140	-0,187	-0,010	-0,078
r.I.v	-0,026	0,000	0,012	-0,046	-0,055

*Statistički značajna pozitivna korelacija na nivou $p < 0,05$

**Statistički značajna pozitivna korelacija na nivou $p < 0,01$

*Statistički značajna negativna korelacija na nivou $p < 0,05$

**Statistički značajna negativna korelacija na nivou $p < 0,01$

Stepen glaukenskog oštećenja pozitivno korelira, ali bez statističke značajnosti, sa binarnom fraktalnom dimenzijom grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače, fraktalnom dimenzijom okosnice grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače, površinom grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače, dužinom grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova.

Stepen glaukomskeg oštećenja negativno korelira, ali bez statističke značajnosti, sa fraktalnom dimenzijom skeletonizovane slike grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače.

Tabela 16d. Tabelarni prikaz statističke značajnosti koeficijenta korelacije stepena glaukomskeg oštećenja i analiziranih parametara ispitivanih grupa. Prikazane su vrednosti koeficijenta korelacije stepena glaukomskeg oštećenja i binarne fraktalne dimenzije korenova (početnih grana) i njihovih pritoka centralne vene mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače (D_{bin-V}), fraktalne dimenzije okosnice korenova (početnih grana) i njihovih pritoka centralne vene mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače (D_{out-V}), fraktalne dimenzije skeletonizovane slike korenova (početnih grana) i njihovih pritoka centralne vene mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače (D_{skel-V}), površina korenova (početnih grana) i njihovih pritoka centralne vene mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače ($Po-V$), dužina korenova (početnih grana) i njihovih pritoka centralne vene mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače ($Du-V$) sa analiziranim parametarima glave vidnog živca i krvnih sudova mrežnjače.

	D_{bin-V}	D_{out-V}	D_{skel-V}	$Po-V$	$Du-V$
Grupa	0,084	0,115	0,128	-0,044	-0,038
Godina	-0,280**	-0,326**	-0,318**	-0,230*	-0,318**
Vidna oštrina	-0,127	0,044	0,151	-0,276**	-0,181
C	0,047	0,128	0,153	-0,086	-0,037
D	0,072	0,134	0,173	-0,036	0,017
MD	-0,002	-0,022	-0,060	0,076	0,067
Pritisak	0,142	0,169	0,181	-0,009	-0,014
$D_{bin}P-NRO$	0,025	-0,063	-0,105	0,121	0,043
$D_{skel}K-NRO$	0,129	0,190	0,225*	0,001	0,054
S_T-NRO	-0,026	-0,132	-0,169	0,035	-0,076
$Du-NRO$	0,067	0,022	0,023	0,038	-0,005
D_{bin-A}	0,477**	0,400**	0,427**	0,470**	0,528**
D_{out-A}	0,428**	0,461**	0,519**	0,340**	0,470**
D_{skel-A}	0,354**	0,458**	0,550**	0,210*	0,385**
$Po-A$	0,528**	0,339**	0,301**	0,662**	0,659**
$Du-A$	0,547**	0,388**	0,368**	0,703**	0,761**
D_{bin-V}	1	0,856**	0,731**	0,799**	0,761**
D_{out-V}	0,856**	1	0,948**	0,479**	0,626**
D_{skel-V}	0,731**	0,948**	1	0,336**	0,569**
$Po-V$	0,799**	0,479**	0,336**	1	0,904**
$Du-V$	0,761**	0,626**	0,569**	0,904**	1
D_{bin-A}	-0,052	-0,077	-0,118	-0,056	-0,105
$D_{out}P-A$	-0,051	-0,100	-0,142	-0,038	-0,094
$PoP-A$	-0,016	-0,037	-0,080	-0,023	-0,069
$DuP-A$	-0,027	-0,054	-0,085	-0,017	-0,064

Tabela 16d. se nastavlja na sledećoj strani.

Nastavak Tabele 16d.

Dbin-V	0,041	0,029	-0,053	0,047	0,002
DoutP-V	0,244*	0,165	0,104	0,254*	0,207
PoP-V	-0,179	-0,133	-0,182	-0,163	-0,178
DuP-V	-0,182	-0,132	-0,183	-0,155	-0,165
MT-A	0,038	0,107	0,140	0,008	0,106
MT-V	0,204	0,371**	0,445**	0,149	0,330**
$\alpha 1$ -A	0,046	0,062	0,039	-0,011	-0,044
$\alpha 2$ -A	0,095	0,055	0,059	0,089	0,096
$\alpha 3$ -A	0,134	0,068	0,063	0,177	0,188
$\alpha 1$ -V	0,092	0,014	-0,014	0,111	0,042
$\alpha 2$ -V	-0,034	-0,085	-0,082	-0,036	-0,088
$\alpha 3$ -V	-0,048	-0,128	-0,146	-0,025	-0,126
r.S.a.	0,114	0,091	0,084	0,044	0,024
r.I.a.	0,093	-0,108	-0,166	0,153	-0,031
r.S.v.	-0,123	-0,132	-0,131	-0,040	-0,042
r.I.v.	0,190	0,067	0,051	0,102	-0,011

*Statistički značajna pozitivna korelacija na nivou $p < 0,05$

**Statistički značajna pozitivna korelacija na nivou $p < 0,01$

*Statistički značajna negativna korelacija na nivou $p < 0,05$

**Statistički značajna negativna korelacija na nivou $p < 0,01$

Stepen glaukomskeg oštećenja negativno korelira, ali bez statističke značajnosti, sa fraktalnom dimenzijom korenova (početnih grana) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače, fraktalnom dimenzijom okosnice korenova (početnih grana) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače, fraktalnom dimenzijom skeletonizovane slike korenova (početnih grana) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače.

Stepen glaukomskeg oštećenja pozitivno korelira, ali bez statističke značajnosti, sa površinom korenova (početnih grana) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače, dužinom korenova (početnih grana) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače.

Tabela 16e. Tabelarni prikaz statističke značajnosti koeficijenta korelacije stepena glaukomskeg oštećenja i analiziranih parametara ispitivanih grupa. Prikazane su vrednosti koeficijenta korelacije stepena glaukomskeg oštećenja i binarne fraktalne dimenzije polja grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače (D_{binP-A}), fraktalne dimenzije okosnice polja grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače (D_{outP-A}), površina polja grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače (PoP-A), dužina polja grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače (DuP-A), cikrularnost grana centralne arterije mrežnjače ispitivanih grupa (M_{T-A}) sa analiziranim parametarima glave vidnog živca i krvnih sudova mrežnjače.

	D_{binP-A}	D_{outP-A}	PoP-A	DuP-A	M_A
Grupa	0,118	0,140	0,137	0,156	-0,012
Godina	0,093	-0,044	0,117	0,003	-0,203
Vidna oštrina	-0,022	0,040	-0,015	0,059	0,014
C	0,151	0,086	0,146	0,061	-0,038
D	0,131	0,065	0,133	0,059	-0,089
MD	-0,041	-0,097	-0,066	-0,112	-0,011
Pritisak	0,072	0,064	0,092	0,156	0,000
$D_{binP-NRO}$	-0,108	-0,094	-0,108	-0,153	-0,036
$D_{skelK-NRO}$	0,109	0,055	0,121	0,067	-0,016
S_T-NRO	-0,114	-0,113	-0,103	-0,125	-0,051
Du-NRO	0,155	0,064	0,174	0,118	-0,089
D_{bin-A}	-0,064	-0,089	-0,060	-0,083	0,141
D_{out-A}	-0,086	-0,077	-0,081	-0,092	0,184
D_{skel-A}	-0,112	-0,087	-0,105	-0,110	0,175
Po-A	-0,040	-0,042	-0,048	-0,031	0,139
Du-A	-0,084	-0,036	-0,100	-0,070	0,154
D_{bin-V}	-0,052	-0,051	-0,016	-0,027	0,038
D_{out-V}	-0,077	-0,100	-0,037	-0,054	0,107
D_{skel-V}	-0,118	-0,142	-0,080	-0,085	0,140
Po-V	-0,056	-0,038	-0,023	-0,017	0,008
Du-V	-0,105	-0,094	-0,069	-0,064	0,106
D_{binP-A}	1	0,848**	0,933**	0,860**	-0,080
D_{outP-A}	0,848**	1	0,674**	0,811**	-0,074
PoP-A	0,933**	0,674**	1	0,865**	-0,073
DuP-A	0,860**	0,811**	0,865**	1	-0,044
D_{binP-V}	0,270*	0,213*	0,292**	0,194	0,041
D_{outP-V}	0,142	0,208*	0,128	0,173	0,026
PoP-V	0,184	0,031	0,244*	0,063	0,019
DuP-V	0,120	-0,027	0,183	-0,006	0,003
M_{T-A}	-0,080	-0,074	-0,073	-0,044	1
M_{T-V}	-0,109	-0,205	0,019	0,007	0,075
α_1-A	-0,041	-0,143	-0,022	-0,097	0,024
α_2-A	-0,056	-0,105	-0,071	-0,179	-0,045
α_3-A	-0,007	-0,013	-0,051	-0,076	0,020

Tabela 16e. se nastavlja na sledećoj strani.

Nastavak Tabele 16e.

$\alpha 1-V$	0,002	-0,070	-0,044	-0,097	0,061
$\alpha 2-V$	0,130	0,045	0,110	0,061	0,123
$\alpha 3-V$	0,104	0,058	0,082	0,056	0,121
r.S.a.	-0,043	0,005	-0,076	-0,028	0,236*
r.I.a.	-0,057	-0,015	-0,104	-0,102	-0,175
r.S.v.	0,043	-0,018	0,041	-0,035	0,015
r.I.v.	0,047	0,032	0,018	0,003	-0,014

*Statistički značajna pozitivna korelacija na nivou $p < 0,05$

**Statistički značajna pozitivna korelacija na nivou $p < 0,01$

*Statistički značajna negativna korelacija na nivou $p < 0,05$

**Statistički značajna negativna korelacija na nivou $p < 0,01$

Stepen glaukomskeg oštećenja negativno korelira, ali bez statističke značajnosti, sa binarnom fraktalnom dimenzijom polja grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače, fraktalnom dimenzijom okosnice polja grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače, površinom polja grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače, dužinom polja grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače, cirkularnosti grana centralne arterije mrežnjače.

Tabela 16f. Tabelarni prikaz statističke značajnosti koeficijenta korelacije stepena glaukomskeg oštećenja i analiziranih parametara ispitivanih grupa. Prikazane su vrednosti koeficijenta korelacije stepena glaukomskeg oštećenja i binarne fraktalne dimenzije polja korenova (početnih grana) i njihovih pritoka centralne vene mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače (D_{binP-V}), fraktalne dimenzije okosnice polja korenova (početnih grana) i njihovih pritoka centralne vene mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače (D_{outP-V}), površina polja korenova (početnih grana) i njihovih pritoka centralne vene mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače ($PoP-V$), dužina polja korenova (početnih grana) i njihovih pritoka centralne vene mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače ($DuP-V$), cikularnost korenova centralne vene mrežnjače ispitivanih grupa (M_{T-V}) sa analiziranim parametarima glave vidnog živca i krvnih sudova mrežnjače.

	D_{binP-V}	D_{outP-V}	$PoP-V$	$DuP-V$	M_V
Grupa	0,182	0,105	0,111	0,085	0,079
Godina	0,029	-0,173	0,210*	0,220*	-0,146
Vidna oštrina	-0,074	-0,066	-0,050	-0,084	0,148
C	0,117	-0,036	0,171	0,133	0,122
D	0,109	-0,034	0,163	0,124	0,139
Pritisak	0,066	-0,147	0,161	0,147	-0,076
$D_{binP-NRO}$	-0,093	0,027	-0,161	-0,153	-0,067
$D_{skelK-NRO}$	0,217*	0,030	0,220*	0,185	0,160

Tabela 16f. se nastavlja na sledećoj strani.

Nastavak Tabele 16f.

S _T -NRO	-0,303**	-0,129	-0,264*	-0,249*	-0,153
Du-NRO	-0,074	-0,129	0,024	0,003	0,057
D _{bin} -A	-0,042	0,020	-0,111	-0,132	0,177
D _{out} -A	-0,012	0,083	-0,120	-0,137	0,274**
D _{skel} -A	0,010	0,150	-0,150	-0,169	0,323**
Po-A	-0,072	0,009	-0,126	-0,124	0,081
Du-A	-0,010	0,154	-0,163	-0,151	0,135
D _{bin} -V	0,041	0,244*	-0,179	-0,182	0,204
D _{out} -V	0,029	0,165	-0,133	-0,132	0,371**
D _{skel} -V	-0,053	0,104	-0,182	-0,183	0,445**
Po-V	0,047	0,254*	-0,163	-0,155	0,149
Du-V	0,002	0,207	-0,178	-0,165	0,330**
D _{bin} -A	0,270*	0,142	0,184	0,120	-0,109
D _{out} P-A	0,213*	0,208*	0,031	-0,027	-0,205
PoP-A	0,292**	0,128	0,244*	0,183	0,019
DuP-A	0,194	0,173	0,063	-0,006	0,007
D _{bin} -V	1	0,641**	0,714**	0,650**	-0,045
D _{out} P-V	0,641**	1	-0,020	-0,057	0,113
PoP-V	0,714**	-0,020	1	0,980**	-0,106
DuP-V	0,650**	-0,057	0,980**	1	-0,092
M _T -A	0,041	0,026	0,019	0,003	0,075
M _T -V	-0,045	0,113	-0,106	-0,092	1
α ₁ -A	-0,122	-0,240*	0,004	0,005	-0,062
α ₂ -A	-0,172	-0,278**	-0,046	-0,043	-0,220*
α ₃ -A	-0,110	-0,145	-0,032	-0,034	-0,069
α ₁ -V	-0,082	-0,114	-0,043	-0,033	-0,366**
α ₂ -V	-0,068	-0,140	-0,028	-0,050	-0,320**
α ₃ -V	-0,066	-0,102	-0,034	-0,042	-0,233*
r.S.a.	0,044	-0,084	0,093	0,078	-0,088
r.I.a.	-0,074	0,019	-0,128	-0,125	-0,227*
r.S.v.	0,089	0,028	0,084	0,084	-0,041
r.I.v.	-0,095	-0,037	-0,117	-0,125	-0,047

*Statistički značajna pozitivna korelacija na nivou p<0,05

**Statistički značajna pozitivna korelacija na nivou p<0,01

*Statistički značajna negativna korelacija na nivou p<0,05

**Statistički značajna negativna korelacija na nivou p<0,01

Stepen glaukomskeg oštećenja negativno korelira, ali bez statističke značajnosti, sa fraktalnom dimenzijom polja korenova (početnih grana) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače, fraktalnom dimenzijom okosnice polja korenova (početnih grana) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače, površinom polja korenova (početnih grana) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i

arterijskih krvnih sudova mrežnjače, dužinom polja korenova (početnih grana) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače, ciklarnosti korenova centralne vene mrežnjače.

Tabela 16g. Tabelarni prikaz statističke značajnosti koeficijenta korelacije stepena glaukenskog oštećenja i analiziranih parametara ispitivanih grupa. Prikazane su vrednosti koeficijenta korelacije stepena glaukenskog oštećenja i ugla koji zaklapaju gornja i donja grana centralne arterije mrežnjače i donji i gornji koren centralne vene mrežnjače.

	α_1 -A	α_2 -A	α_3 -A	α_1 -V	α_2 -V	α_3 -V
Grupa	-0,142	0,050	-0,143	0,014	-0,027	0,155
Godina	0,122	0,146	0,012	0,098	0,065	0,139
Vidna oština	-0,075	-0,163	-0,035	-0,069	-0,012	0,000
C	-0,015	-0,029	0,079	0,081	0,060	0,094
D	-0,003	-0,008	0,127	0,046	0,039	0,036
MD	0,165	0,016	0,169	0,021	0,035	-0,149
Pritisak	0,034	0,117	0,007	0,072	0,112	0,134
D _{bin} P-NRO	0,036	-0,056	-0,149	0,047	0,007	-0,001
D _{skel} K-NRO	-0,047	-0,129	-0,018	0,063	-0,006	0,000
ST-NRO	0,134	0,071	-0,018	0,152	0,171	0,105
Du-NRO	0,133	0,127	0,120	0,162	0,220*	0,182
D _{bin} -A	0,153	0,189	0,168	-0,042	-0,124	-0,245*
D _{out} -A	0,106	0,107	0,086	-0,092	-0,164	-0,313**
D _{skel} -A	0,092	0,042	0,038	-0,132	-0,165	-0,332**
Po-A	0,139	0,144	0,196	0,048	-0,094	-0,145
Du-A	0,070	0,086	0,183	0,023	-0,139	-0,209*
D _{bin} -V	0,046	0,095	0,134	0,092	-0,034	-0,048
D _{out} -V	0,062	0,055	0,068	0,014	-0,085	-0,128
D _{skel} -V	0,039	0,059	0,063	-0,014	-0,082	-0,146
Po-V	-0,011	0,089	0,177	0,111	-0,036	-0,025
Du-V	-0,044	0,096	0,188	0,042	-0,088	-0,126
D _{bin} -A	-0,041	-0,056	-0,007	0,002	0,130	0,104
D _{out} P-A	-0,143	-0,105	-0,013	-0,070	0,045	0,058
PoP-A	-0,022	-0,071	-0,051	-0,044	0,110	0,082
DuP-A	-0,097	-0,179	-0,076	-0,097	0,061	0,056
D _{bin} -V	-0,122	-0,172	-0,110	-0,082	-0,068	-0,066
D _{out} P-V	-0,240*	-0,278**	-0,145	-0,114	-0,140	-0,102
PoP-V	0,004	-0,046	-0,032	-0,043	-0,028	-0,034
DuP-V	0,005	-0,043	-0,034	-0,033	-0,050	-0,042
MT-A	0,024	-0,045	0,020	0,061	0,123	0,121
MT-V	-0,062	-0,220*	-0,069	-0,366**	-0,320**	-0,233*
α_1 -A	1	0,439**	0,348**	0,227*	0,297**	0,219*
α_2 -A	0,439**	1	0,589**	0,341**	0,392**	0,268*
α_3 -A	0,348**	0,589**	1	0,095	0,233*	0,141

Tabela 16g. se nastavlja na sledećoj strani.

Nastavak Tabele 16g.

$\alpha 1$ -V	0,227*	0,341**	0,095	1	0,779**	0,688**
$\alpha 2$ -V	0,297**	0,392**	0,233*	0,779**	1	0,840**
$\alpha 3$ -V	0,219*	0,268*	0,141	0,688**	0,840**	1
r.S.a.	-0,109	-0,033	-0,069	0,056	0,011	-0,004
r.I.a.	-0,034	-0,064	-0,183	0,217*	0,114	0,200
r.S.v.	0,077	0,125	0,239*	0,089	0,105	0,206
r.I.v.	0,066	-0,012	-0,160	0,186	0,228*	0,210*

*Statistički značajna pozitivna korelacija na nivou $p < 0,05$

****Statistički značajna pozitivna korelacija na nivou $p < 0,01$**

*Statistički značajna negativna korelacija na nivou $p < 0,05$

****Statistički značajna negativna korelacija na nivou $p < 0,01$**

Stepen glaukomskeg oštećenja pozitivno korelira, ali bez statističke značajnosti, sa stepenom ugla koji zaklapaju gornja i donja slepoočna arterijica, a čije je teme postaljeno na mestu bifurkacije centralne arterije mrežnjače, čiji kraci dosežu do mesta prelaska arterijica preko neuroretinalnog oboda, ugla koji zaklapaju gornja i donja slepoočna arterijica a čije je teme postavljeno na mestu bifurkacije centralne arterije mrežnjače dok kraci dopiru do kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca čiji je poluprečnik za polovinu manji od poluprečnika kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca, a poluprečnik doseže do centra žute mrlje, ugla koji zaklapaju gornja i donja slepoočna arterijica čije je teme postavljeno na mestu bifurkacije centralne arteriji mrežnjače čiji kraci dopiru do kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca, a poluprečnik doseže do centra žute mrlje, ugla koji zaklapaju gornja i donja slepoočna venica čije je teme postaljeno na mestu formiranja centralne vene mrežnjače čiji kraci dosežu do mesta prelaska venica preko neuroretinalnog oboda, ugla koji zaklapaju gornja i donja slepoočna venica čije je teme postavljeno na mestu formiranja centralne vene mrežnjače čiji kraci dopiru do kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca čiji je poluprečnik za polovinu manji od poluprečnika kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca, a poluprečnik doseže do centra žute mrlje, ugla koji zaklapaju gornja i donja slepoočna venica čije je teme postavljeno na mestu formiranja centralne vene mrežnjače čiji kraci dopiru do kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca, a poluprečnik doseže do centra žute mrlje.

Tabela 16h. Tabelarni prikaz statističke značajnosti koeficijenta korelacije analiziranih parametara ispitivanih grupa. Prikazane su vrednosti koeficijenta korelacije stepena glaukomskog oštećenja i vrednosti dijametra gornje grane centralne arterije mrežnjače (r.S.a.), donje grane centralne arterije mrežnjače (r.I.a.), vrednosti dijametra gornjeg korena centralne vene mrežnjače (k.S.v.) i donjeg korena centralne vene mrežnjače (k.I.v.).

	r.S.a.	r.I.a.	r.S.v.	r.I.v.
Grupa	0,161	-0,049	0,013	0,036
Godina	0,074	-0,044	0,189	-0,019
Vidna oštrina	0,066	0,004	-0,019	-0,048
C	0,040	-0,074	0,051	-0,013
D	0,046	-0,112	0,053	-0,028
MD	-0,110	0,025	-0,043	-0,051
Pritisak	0,209*	0,036	-0,119	0,126
D _{bin} P-NRO	-0,074	0,209*	0,054	0,067
D _{skel} K-NRO	0,099	-0,098	-0,011	0,019
ST-NRO	-0,117	0,212*	-0,008	0,059
Du-NRO	0,181	0,132	-0,036	0,088
D _{bin} -A	-0,021	0,027	-0,065	-0,026
D _{out} -A	-0,018	-0,055	-0,140	0,000
D _{skel} -A	-0,030	-0,093	-0,187	0,012
Po-A	-0,010	0,092	-0,010	-0,046
Du-A	-0,047	0,033	-0,078	-0,055
D _{bin} -V	0,114	0,093	-0,123	0,190
D _{out} -V	0,091	-0,108	-0,132	0,067
D _{skel} -V	0,084	-0,166	-0,131	0,051
Po-V	0,044	0,153	-0,040	0,102
Du-V	0,024	-0,031	-0,042	-0,011
D _{bin} -A	-0,043	-0,057	0,043	0,047
D _{out} P-A	0,005	-0,015	-0,018	0,032
PoP-A	-0,076	-0,104	0,041	0,018
DuP-A	-0,028	-0,102	-0,035	0,003
D _{bin} -V	0,044	-0,074	0,089	-0,095
D _{out} P-V	-0,084	0,019	0,028	-0,037
PoP-V	0,093	-0,128	0,084	-0,117
DuP-V	0,078	-0,125	0,084	-0,125
MT-A	0,236*	-0,175	0,015	-0,014
MT-V	-0,088	-0,227*	-0,041	-0,047
α1-A	-0,109	-0,034	0,077	0,066
α2-A	-0,033	-0,064	0,125	-0,012
α3-A	-0,069	-0,183	0,239*	-0,160
α1-V	0,056	0,217*	0,089	0,186
α2-V	0,011	0,114	0,105	0,228*
α3-V	-0,004	0,200	0,206	0,210*

Tabela 16h. se nastavlja na sledećoj strani.

Nastavak Tabele 16h.

r.S.a.	1	0,261*	-0,008	0,367**
r.I.a.	0,261*	1	0,125	0,533**
r.S.v.	-0,008	0,125	1	0,068
r.I.v.	0,367**	0,533**	0,068	1

*Statistički značajna pozitivna korelacija na nivou $p < 0,05$

**Statistički značajna pozitivna korelacija na nivou $p < 0,01$

*Statistički značajna negativna korelacija na nivou $p < 0,05$

**Statistički značajna negativna korelacija na nivou $p < 0,01$

Stepen glaukenskog oštećenja negativno korelira, ali bez statističke značajnosti, sa dijametrom gornje grane centralne arterije mrežnjače.

Stepen glaukenskog oštećenja pozitivno korelira, ali bez statističke značajnosti, sa dijametrom donje grane centralne arterije mrežnjače, dijametrom gornjeg korena centralne vene mrežnjače i dijametrom donjeg korena centralne cene mrežnjače.

6. DISKUSIJA

Stereoskopskim pregledom očnog dna moguće je, na unutrašnjoj površini mrežnjače, uočiti područje izlaska aksona ganglijskih ćelija mrežnjače koje nazivamo glavom vidnog živca ili optičkim diskom (*discus n. optici*). Ovo beličasto područje, koje poseduje fiziološko udubljenje nazvano ekskavacijom glave vidnog živca (*excavatio disci n. optici*), obiluje aksonima ganglijskih ćelija mrežnjače, glijalnim ćelijama, vezivnim tkivom, granama centralne arterije i vene mrežnjače [192]. Glava vidnog živca predstavlja ključni topografski element u proučavanju morfoloških promena nastalih tokom razvoja glaukomske optičke neuropatije. Pored toga, mrežnjača i vidni živac predstavljaju embrionalne i funkcionalne delove mozga, stoga odražavaju patološke procese u centralnom nervnom sistemu [193].

Glaukom predstavlja heterogenu grupu bolesti koja dovodi do progresivnog gubitka ganglijskih ćelija mrežnjače i oštećenja njihovih aksona, što za posledicu ima glaukomsku optičku neuropatiju sa odgovarajućim gubitkom vidnog polja [90]. Morfološki, progresijom glaukoma dolazi do promena na glavi vidnog živca koje uključuju smanjenje površine i širine neuroretinalnog oboda, izmenjen odnos ekskavacije i ivice glave vidnog živca (engl. *The cup to disc ratio - C/D ratio*), promene sloja nervnih vlakana, promene toka i prečnika krvnih sudova mrežnjače [125]. Uzrok ovih promena leži u narušavanju prirodnog okruženja ganglijskih ćelija mrežnjače što se odražava na izgled njihovog tela i organizaciju ćelijskih nastavaka. Zbog toga je potrebno opisati morfološke karakteristike neurona, ali i makroskopskih struktura koje oni izgrađuju, tokom fizioloških i patoloških procesa [151-154].

Smatra se da je globalna prevalenca glaukoma oko 3,54% sa mogućim geografskim varijacijama [86]. U razvijenim zemljama sveta glaukom ostaje nedijagnostikovano u 50% slučajeva, a procenat neotkrivenih slučajeva je veći u zemljama u razvoju gde dostiže čak 90% [194]. Stanovništvo zemalja u razvoju ima manji stepen opšteg obrazovanja, neadekvatno zdravstveno vaspitanje, manje saznanja o ovoj bolesti, a uz to i ograničen pristup zdravstvenim uslugama. *Michelessi* i saradnici navode da se dijagnoza glaukoma postavlja najčešće u trenutku kada je izgubljeno više od 40% aksonskih vlakana ganglijskih ćelija mrežnjače i kada je defekt u vidnom polju već formiran [195]. Primarni glaukom otvorenog ugla se razvija nakon 40. godine života, te stoga zahvata stariju populaciju koja je često sklona ignorisanju simptoma [196].

Tokom ovog istraživanja uočeno je da prosečna starost ispitanika sa malim stepenom glaukenskog oštećenja iznosi $65,40 \pm 12,53$ godina. Prosečna starost ispitanika sa srednjim stepenom glaukenskog oštećenja iznosi $66,77 \pm 10,24$ godina, dok prosečna starost ispitanika sa velikim stepenom glaukenskog oštećenja iznosi $72,10 \pm 9,30$ godina. Posmatranjem ovih rezultata se može potvrditi činjenica da godine života, kao faktor rizika, imaju uticaj na progresiju primarnog glaukoma otvorenog ugla. Daljom statističkom obradom uočena je pozitivna korelacija između godina života pacijenata i očnog pritiska, koji takođe ubrajamo u faktore rizika.

Kapetanakis i saradnici su utvrdili porast incidence glaukoma kod osoba starijih od 40 godina. Studije u kojima je izučavana incidenca POAG unutar 5 godina pokazuju da ona u populaciji ispitanika starosti između 40 i 80 godina iznosi od 0,5% do 1,5%. Takođe, u istoj studiji navode da tokom svake naredne decenije prevalenca raste za dodatnih 2,0 do 2,5 puta. Stoga prevalenca primarnog glaukoma otvorenog ugla stanovništva starosti 40 godina iznosi 0,4%, dok u populaciji starosti 90 godina iznosi oko 10% [197]. Mnoge sprovedene studije sa raznolikim metodološkim pristupom pokušavaju definisati godine života u kojima se glaukom javlja i vremenski interval potreban za njegov razvoj [198-200].

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije kvalitet života je „lična percepcija sopstvenog načina života u kontekstu kulture, sistema vrednosti, težnji, izgleda za budućnost, standarda i interesa“ [201]. Stoga kvalitet života možemo opisati kao skup različitih mera životnih uslova koje osoba doživljava, uključujući fizičko, mentalno i psihičko zdravlje, socijalni život i ekonomsko blagostanje. Narušavanje nekog od ovih mera može dovesti do pada kvaliteta života. Glaukom pored toga što narušava fizičko zdravlje trajnim oštećenjem vida, narušava mentalno i psihičko zdravlje pacijenta kao i njegov socijalni život [202]. Usled gubitka vida osobe sa glaukomom su sklone razvoju negativnih emocija kao što su anksioznost ili depresija, koje dodatno narušavaju svakodnevno funkcionisanje. U početnim fazama bolesti, kada su oštećena periferna nervna vlakna, simptomi protiču nezapaženo. Sa napredovanjem bolesti, pacijent sve teže obavlja nespecifične aktivnosti, a daljom progresijom bolesti otežano obavlja i rutinske aktivnosti. Često se događa da pacijenti nailaze na predmete dok hodaju koji se nalaze na nevidljivom perifernom području vidnog polja. U uznapredovaloj fazi dolazi do potpunog slepila koje uslovljava pacijenta da svoje rutinske svakodnevne zadatke ne može obavljati bez pomoći druge osobe.

Postavljanje dijagnoze glaukoma je složen proces koji, kao i svaki pregled, počinje uzimanjem detaljne lične i porodične anamneze. Nakon toga se pregled nastavlja određivanjem vidne oštine, merenjem očnog pritiska, gonioskopijom, kompjuterizovanom perimetrijom i pregledom glave vidnog živca.

Za sada se pokazalo da je vrednost očnog pritiska jedini faktor rizika za razvoj glaukoma na koji se može uticati, pa je smanjivanjem vrednosti očnog pritiska moguće usporiti progresiju bolesti. Zbog toga merenje vrednosti očnog pritiska pacijenata čini sastavni deo svakog oftalmološkog pregleda i naučnog istraživanja glaukoma. U ovo istraživanje su uključeni pacijenti sa ordiniranom medikamentoznom antiglaukomsom terapijom ili izvršenom hirurškom intervencijom. Unatoč tome, vrednosti očnog pritiska su pokazale statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa, izuzev poređenjem Grupe 1 i Grupe 2. Činjenica da ne postoji statistički značajna razlika vrednosti izmerenog očnog pritiska između grupe pacijenata sa mali i srednjim stepenom glaukomske oštećenja se može pripisati dobrom terapijskom odgovorom na primenjene medikamente u početnim fazama bolesti.

Pored toga, postoji pozitivna korelacija između vrednosti očnog pritiska i godina života pacijenata. Ovaj rezultat govori u prilog tome da se u starijoj životnoj dobi smanjuje brzina oticanja očne vodice i povećava vrednost očnog pritiska zbog promena na nivou trabekularne mreže što je detaljno objašnjeno u poglavlju 1.5.2. Pozitivnu korelaciju pokazuje vrednost očnog pritiska sa vertikalnim i horizontalnim C/D odnosom što može potkrepiti mehaničku teoriju patofiziologije glaukomske optičke neuropatije i evidentno širenje ekskavacije glave vidnog živca uz stanjenje neuroretinalnog oboda.

Vrednost očnog pritiska može biti pod uticajem sistemskih faktora kao što su vrednost sistolnog krvnog pritiska ili indeksa telesne mase (engl. *Body mass index - BMI*). Sprovedene studije navode da postoji korelacija između BMI i krvnog pritiska u nekoliko etničkih grupa, što bi imalo uticaj na vaskularnu teoriju patofiziologije glaukoma. Pored toga, osobe sa velikim vrednošću BMI imaju manju stopu obolevanja od glaukoma. Nasuprot tome osobe sa malim vrednostima BMI imaju veći rizik da obole od ove bolesti. Pretpostavlja se da cirkulišući estrogen i parakrini iz masnog tkiva deluju protektivno na estrogenske receptore ganglijskih ćelija mrežnjače i time sprečavaju razvoj glaukoma ili usporavaju progresiju bolesti [203].

Pregled glave vidnog živca se i danas u najvećoj meri oslanja na subjektivnu procenu oftalmologa. Stoga preciznost ovog pregleda zavisi od individualne spretnosti i iskustva ordinirajućeg lekara. U eri digitalizacije i stalnih inovacija u domenu oftalmoloških aparata i softverskih programa, pokušava se pronaći najpouzdaniji način za objektivnu procenu morfoloških i morfometrijskih promena glave vidnog živca kod pacijenata sa glaukomskom optičkom neuropatiom. Digitalna kamera i softverski program trebaju imati izrazitu preciznost, pristupačnost i ponovljivost snimanja [204].

Od kako je šezdesetih godina XX veka *Armaly* formirao koncept C/D odnosa on je postao sastavni deo glaukomatološkog pregleda [205]. Klinički pregled glave vidnog živca i određivanja C/D odnosa od suštinskog je značaja za postavljanje dijagnoze glaukoma, praćenje progresije bolesti i efekta terapije. Bez obzira na regionalnu varijabilnost odnosa ekskavacije i ivice glave vidnog živca, uvek se definiše njihov odnos u horizontalnoj i vertikalnoj ravni. Koncept C/D odnosa od svog nastanka se lako primenjuje tokom direktne oftalmoskopije, biomikroskopije sa procepnim svetlom, na fotografskim ili digitalnim snimcima glave vidnog živca [206,207].

Tokom ovog istraživanja određivanje horizontalnog i vertikalnog C/D odnosa je vršeno uz prisustvo specijaliste oftalmologije sa dugogodišnjim iskustvom u dijagnostici i lečenju pacijenata sa glaukomom. Vrednosti C/D odnosa su linearno rasle sa progresijom stepena glaukenskog oštećenja. Poređenjem vrednosti ispitanika Grupe 1 i Grupe 2 nije uočena statistički značajna razlika čime se opravdava pretpostavka vremenske neusklađenosti razvoja funkcionalnog oštećenja i morfoloških promena. Statistički značajna razlika vrednosti C/D odnosa postoji između Grupe 2 i Grupe 3, što sugerise da u kasnijim fazama bolesti progresija funkcionalnih oštećenja prate morfološke promene. Horizontalna i vertikalna vrednost C/D odnosa međusobno statistički značajno koreliraju na nivou $p < 0,01$. Takođe, C/D odnos korelira sa MD vrednostima glaukenskog oštećenja na nivou $p < 0,01$ čime se statistički dokazuje porast ekskavacije glave vidnog živca tokom progresije bolesti sa posledničnim funkcionalnim ispadima u vidnom polju.

U poslednjim decenijama uloženi su veliki naponi za automatizaciju postupka određivanja C/D odnosa [208-210]. U konstruisanim automatizovanim procesorima za određivanja C/D odnosa segmentacijom glave vidnog živca još uvek postoje neprevaziđena ograničenja. Problem se javlja u postojanju individualne varijabilnosti veličine i oblika glave vidnog živca, veličine fiziološke ekskavacije, površine neuroretinalnog oboda i njegovog

istanjenja po ISNT pravilu. Osim toga, smetnju može uzrokovati slabiji kontrast područja ekskavacije glave vidnog živca i neuroretinalnog oboda zbog čega softverski programi ne mogu uvek sa preciznošću razlikovati ove dve strukture na digitalnom snimku očnog dna. Prisustvo promena uzrokovanih drugim patološkim stanjima na očnom dnu takođe mogu izazvati smetnje automatizovanom softverskom programu u detekciji glaukopskih promena. Zbog toga se kompjuterske metode procene C/D odnosa i dalje koriste sa izuzetnom oprežnošću pod nadzorom oftalmologa. *Zhao* i saradnici predlažu da se tokom automatizovanog određivanja C/D odnosa na digitalnom snimku očnog dna preskoči proces segmentacije glave vidnog živca čime bi se omogućila direktna procena vrednosti C/D odnosa uz prevazilaženje postojećih nedoumica [211].

Digitalni snimak očnog dna u boji je našao mesto u dokumentaciji promena na glavi vidnog živca kod pacijenata sa postavljenom dijagnozom glaukoma, ali i kod drugih bolesti. Morfološke promene glave vidnog živca, žute mrlje i krvnih sudova mrežnjače mogu nastati u sklopu sistemskih bolesti (šećerna bolest sa dijabetičnom retinopatijom, povišeni krvni pritisak sa hipertenzivnom retinopatijom, subakutni bakterijski endokarditis, leukemija, skleroza, sistemski maligniteti sa metastazama u oku) [212-216] ili očnih bolesti (oboljenja žute mrlje, glaukom, neuritisi) [217]. Pored toga što se digitalni snimak očnog dna koristi kao pomoćno sredstvo tokom postavljanja dijagnoze bolesti i dokumentacije u trenutku njenog otkrića, njegovim ponavljanjem u adekvatnom vremenskom periodu se može pratiti progresija bolesti i terapijski efekat.

Prva komercijalna kamera za fotografisanje očnog dna konstruisana je 1926. godine u fabrici *Carl Zeiss*® sa širinom vidnog polja od 20°. Ona je zahtevala zapisivanje snimka na fotografskom filmu uz naknadno razvijanje filma u mračnoj komori. Tehnološkim napretkom, fotografski snimci su zamenjeni digitalnim snimcima. Kamera kojom su urađeni digitalni snimci tokom ovog istraživanja je proizvedena u istoj fabrici, *Carl Zeiss*®. Širina vidnog polja kamere se kreće od 30° do 45°, a ono se može naknadno proširiti mozaičnim ili montažnim uzorcima digitalnih snimaka. Specifikacija kamere navodi da prečnik zenice mora biti veći od 4,0 mm, zbog čega je svako očno dno snimljeno nakon arteficialne midrijaze na udaljenosti od 40 mm. Snimanje očnog dna sa širinom vidnog polja kamere od 30° predstavlja standardni metod, što uključuje zahvatanje žute mrlje i glave vidnog živca sa krvnim sudovima mrežnjače koji „izviru“ iz nje [212].

Čest problem predstavlja nejednaka osvetljenost očnog dna tokom činjenja digitalnog snimka. Kako bi se izbegla lokalna vizuelna varijabilnost svetline, oštine i kontrasta istraživači koriste različite softverske programe za obradu digitalnog snimka. Otežana vidljivost bi mogla uticati na dalji tok postavljanja dijagnoze, pravac lečenja i ishod bolesti [218]. Tokom ovog istraživanja za prevazilaženje ovog problema korišten je „PS“ softverski program (engl. *Adobe Photoshop Affiliate Program*®) čime je izvršena kalibracija svetline, oštine i kontrasta digitalnog snimka.

Primena fraktalne analize našla je svoje mesto u biomedicinskim istraživanjima kako bi se pokušao bolje razumeti uticaj morfoloških karakteristika na funkcionalna svojstva ispitivanih ćelija, tkiva i organa [189]. Fraktalna analiza predstavlja procenu fraktalnih osobina podataka i u upotrebi je nekoliko različitih metodoloških pristupa čiji je krajnji cilj dobijanje fraktalne dimenzije datog skupa podataka [219]. Mnogi istraživači u domenu neuronauka su primenili fraktalnu analizu kao svrsishodan način za objektivnu kvantitativnu analizu karakteristika nervnih ćelija [190,219,220]. Fraktalnom analizom moguće je razlikovati neurone koji imaju različite šablone dendritske i aksonske arborizacije. Metod brojanja kvadrata je gotovo najčešće primenjen metod fraktalne analize nervnih ćelija i struktura koje one izgrađuju. Ovom metodom se rezultati fraktalne analize dobijaju brzo primenom specijalizovanog softverskog programa na računaru.

Varijacija veličine i rezolucije digitalnog snimka očnog dna utiče na rezultat fraktalne analize [221]. Povećanje rezolucije slike dovodi do povećanja vrednosti fraktalne dimenzije i obrnuto [219]. Zbog toga je tokom ovog istraživanja izvršena kalibracija aparata za snimanje očnog dna radi standardizacije veličine i rezolucije digitalnog snimka. Ovim postupkom se unapredila objektivnost i preciznost daljih postupaka istraživanja.

Glava vidnog živca predstavlja mesto gde aksoni ganglijskih ćelija mrežnjače napuštaju očnu jabučicu i odlaze ka metatalamusu. Pošto glaukomsko oštećenje nastaje na nivou ganglijskih ćelija mrežnjače i njihovih vlakana postepenim odumiranjem, odlučeno je da se ispita uticaj tog patofiziološkog procesa na fraktalnu dimenziju glave vidnog živca tj. neuroretinalnog oboda. Kako je fraktalna analiza našla primenu u analizi arborizacije produžetaka nervnih ćelija i krvnih sudova različitih tkiva, u drugom delu studije ispitivana je fraktalna dimenzija krvnih sudova mrežnjače koji „izviru“ iz glave vidnog živca.

U ovoj studiji je vršena fraktalna analiza neuroretinalnog oboda glave vidnog živca pacijenata sa postavljenom dijagnozom primarnog glaukoma otvorenog ugla. Binarna

fraktalna dimenzija neuroretinalnog oboda glave vidnog živca bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače je najveća u Grupi 1 (1,7758), sa tendencijom pada u Grupi 2 (1,7436), dok je najmanju vrednost imala Grupa 3 (1,6491). Ovakav rezultat ukazuje na smanjenje kompleksnosti neuroretinalnog oboda progresijom bolesti. Ukoliko uporedimo ove vrednosti sa horizontalnim i vertikalnim C/D odnosom, čije su najmanje vrednosti u Grupi 1 a najveće u Grupi 3, možemo zaključiti da rastom vrednosti C/D odnosa dolazi da pada vrednosti binarne fraktalne dimenzije neuroretinalnog oboda glave vidnog živca. Za razliku od toga, vrednosti fraktalne dimenzije skeletonizovane slike konture neuroretinalnog oboda bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače pokazuju suprotan trend opadanja. Grupa 3 ima najviše vrednosti fraktalne dimenzije skeletonizovane slike konture neuroretinalnog oboda (1,2366), nešto manje vrednosti ima Grupa 2 (1,1996), dok najmanje vrednosti ima Grupa 1 (1,1803). Dobijeni rezultati fraktalne dimenzije skeletonizovane slike konture neuroretinalnog oboda ukazuju da ivica neuroretinalnog oboda postaje kopleksnija progresijom bolesti. Površina neuroretinalnog oboda bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače je najveća u Grupi 1 (29835,3), manja u Grupi 2 (23407,6), dok je najmanja u Grupi 3 (14299,2). Ove tri metode fraktalne analize neuroretinalnog oboda glave vidnog živca pokazuju zakonitosti rasta tj. opadanja u odnosu na definisani horizontalni i vertikalni C/D odnos. To je potkrepljeno i računanjem statističke značajnosti koeficijenta korelacije. Horizontalni i vertikalni C/D odnos pokazuju negativnu korelaciju, na nivou $p < 0,01$, sa binarnom fraktalnom dimenzijom neuroretinalnog oboda bez arterijskih i venskih krvnih sudova. Negativna korelacija na istom nivou je dobijena poređenjem vrednosti C/D odnosa sa površinom neuroretinalnog oboda bez arterijskih i venskih krvnih sudova. Skeletonizovana slika konture neuroretinalnog oboda pozitivno korelira, na nivou $p < 0,01$, sa horizontalnim i vertikalnim C/D odnosom.

Daljom statističkom analizom značajnosti koeficijenta korelacije MD vrednosti vidnog polja i binarne fraktalne dimenzije neuroretinalnog oboda bez arterijskih i venskih krvnih sudova dobijena je statistički značajna pozitivna korelacija na nivou $p < 0,01$. Na istom nivou je dobijena pozitivna korelacija MD vrednosti vidnog polja i površine neuroretinalnog oboda bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače. Za razliku od toga MD vrednost vidnog polja negativno korelira sa fraktalnom dimenzijom skeletonizovane slike konture neuroretinalnog oboda bez arterijskih i venskih krvnih sudova na nivou $p < 0,01$.

Lamini i saradnici su izvršili fraktalnu analizu neuroretinalnog oboda kod pacijenata obolelih od glaukoma i zdravih ispitanika [222]. Statističkom analizom dobijenih vrednosti fraktalne dimenzije je utvrđeno da je fraktalna dimenzija neuroretinalnog oboda odraslih zdravih pojedinaca u rasponu od 1,700 do 1,990. Vrednost fraktalne dimenzije neuroretinalnog oboda pacijenata sa dijagnostikovanim glaukomom se kreće u rasponu od 1,500 do 1,690. Ovi podaci se delimično poklapaju sa rezultatima ovog istraživanja. Binarna fraktalna dimenzija pacijenata Grupe 3 iznosi 1,6491 što se podudara sa istraživanjem *Lamini*-a i saradnika. Grupa 1 i Grupa 2 imaju fraktalnu dimenziju neuroretinalnog oboda koja bi po *Lamini*-u odgovarao zdravim ispitanicima. Neslaganje ovih rezultata bi se moglo pripisati drugačijem grupisanju ispitanika, kao i kriterijumima za uključivanje u studiju. Takođe, razlika dobijenih rezultata se može pripisati i upotrebi drugačijeg softverskog programa i rezoluciji korištene slike.

Veličina glave vidnog živca pokazuje izraženu individualnu, rasnu i etničku varijabilnost od oko 1:7 kod osoba bele rase. Studije sprovedene na populaciji blizanaca ukazuju da su morfometrijske karakteristike glave vidnog živca u 70-80% genetski uslovljene [223]. *Jonas* i saradnici su tokom svog istraživanja dobili rezultat da veličina glave vidnog živca nije u korelaciji sa bojom dužice, kako su ranije smatrali pojedini autori [224]. Na temelju *Gouss*-ove krive distribucije, utvrđeno je da minimalna fiziološka veličina glave vidnog živca predstavlja vrednost za dve standardne devijacije manja od srednje vrednosti ispitivane zdrave populacije. Maksimalna fiziološka veličina glave vidnog živca se može predstaviti kao vrednost za dve standardne devijacije veća u odnosu na srednju vrednost ispitivane zdrave populacije. Uvećanje glave vidnog živca može biti primarno tj. asimptomatsko bez morfoloških i funkcionalnih defekata i sekundarno tj. simptomatsko sa morfološkim i funkcionalnim defektima npr. u *Morning-Glory*-evom sindromu [223].

Iako je poznavanje veličine glave vidnog živca od izuzetne važnosti tokom pregleda očnog dna, prevalenca glaukoma nije povezana sa njom. Međutim, tokom postavljanja dijagnoze glaukomske optičke neuropatije procena glave vidnog živca ima izuzetnu ulogu zbog njene korelacije sa površinom neuroretinalnog oboda i veličinom ekskavacije. U procesu postavljanja dijagnoze glaukoma treba imati na umu da fiziološki velika glava vidnog živca može imati fiziološki veliku ekskavaciju kao što fiziološki mala glava vidnog živca može imati fiziološki malu ekskavaciju. Prema histomorfološkim studijama, poznavanje međuindividualne varijabilnosti veličine glave vidnog živca je od važnosti zbog

njene korelacije sa površinom neuroretinalnog oboda, brojem aksona ganglijskih ćelija mrežnjače, brojem fotoreceptora, brojem i površinom pora rešetkaste ploče, kao i količinom pigmenta epitelnih ćelija pigmentnog sloja mrežnjače [223].

Na procenu vrednosti veličine glave vidnog živca može uticati refraktivna greška. Kod kratkovidnih osoba sa refraktivnom greškom manjom od oko -5 D i dalekovidnih osoba sa refraktivnom greškom manjom od oko +2D veličina glave vidnog živca je nezavisna od refraktivne greške i aksijalne dužine. Porast vrednosti veličine glave vidnog živca pokazuje korelaciju sa progresijom kratkovidnosti. Suprotno tome, kod dalekovidnih osoba sa refraktivnom greškom većom od oko +2 D glava vidnog živca je znatno manja. Ova činjenica ima uticaj i na površinu i veličinu neuroretinalnog oboda, a takođe može uticati i na vizualizaciju glave vidnog živca i krvnih sudova mrežnjače digitalnom kamerom [24].

O važnosti iskustva ordinirajućeg lekara tokom procene C/D odnosa i definisanja neuroretinalnog oboda govori studija *Hong*-a i saradnika [125]. Studija je sprovedena na 214 ispitanika, starosti od 33 do 90 godina, kojima je postavljena dijagnoza glaukoma ili očne hipertenzije. Analizom vidnog polja svih pacijenata utvrđeno je da se MD vrednost kretala u interval od -16,43 dB do maksimalnih +3,29 dB. Svakom pacijentu je u arteficialnoj midrijazi izvršeno snimanje glave vidnog živca optičkom koherentnom tomografijom i stereoskopskom kamerom. Snimke je analiziralo tri oftalmologa-glaukomatologa, jedan specijalizant oftalmologije i jedan istraživač-saradnik. Dužina radnog staža stručnjaka koji su analizirali snimke se kretala od 0 do 19 godina. Svaki od pet stručnjaka je drugačije obeležio širinu neuroretinalnog oboda u 12 definisanih sektora i drugačije je odredio C/D odnos. Statističkom analizom ANOVA je utvrđeno da je ova razlika statistički značajna ($p < 0,001$).

Bhoiwala i saradnici su sproveli prospektivnu studiju na 77 dece starosti 5 godina i utvrdili da glava vidnog živca pokazuje statistički značajne razlike u odnosu na iste morfološke parametre odraslih osoba [225]. Uočena je statistički značajna razlika oblika tj. zaobljenosti glave vidnog živca, fiziološke ekskavacije uz manje vrednosti horizontalnog i vertikalnog C/D odnosa. Glava vidnog živca pokazuje manju zaobljenost kod dece u odnosu na odrasle osobe, dok je ekskavacija mnogo manja u dečijem uzrastu uz manji horizontalni i vertikalni C/D odnos. Statističkom analizom ispitivanih grupa utvrđena je statistička značajnost horizontalnog i vertikalnog C/D odnosa između grupe ispitanika uzrasta 5 godina i grupe ispitanika uzrasta od 18 do 25 godina ($p=0,000206/p=0,000206$), grupe ispitanika

uzrasta od 40 do 45 godina ($p=0,000144/p=0,000144$), grupe ispitanika od 55 do 60 godina ($p=0,0000734/p=0,0000734$).

Savremena refraktologija podrazumeva češću primenu kontaktnih sočiva i stoga se intenzivno ispituje njihov uticaj na tkivo oka. *Walker* i saradnici su istraživali uticaj kontaktnih sočiva na brzinu oticanja očne vodice konvencionalnim putem [226]. Istraživanje je obuhvatalo 26 odraslih pojedinaca koji su stavili kontaktno sočivo na jedno (proizvoljno) oko, dok je drugo oko služilo kao kontrola. Analizirani su visina očnog pritisak, dubina prednje očne komore i centralna debljina rožnjače, minimalna širina neuroretinalnog oboda (engl. *Minimum Rim Width-MRW*) u četiri vremenska razmaka (pre postavljanja kontaktnog sočiva, dva sata nakon postavljanja, šest sati nakon postavljanja i nakon skidanja kontaktnog sočiva). Rezultati istraživanja pokazuju porast intraokularnog pritiska tokom nošenja kontaktnih sočiva i smanjenje minimalne širine neuroretinalnog oboda bez statističke značajnosti. Ovi rezultati pokazuju da oticanje očne vodice uz nošenje kontaktnih sočiva nije značajno izmenjeno. Ista studija je pokazala veću pouzdanost merenja očnog pritiska *Icare®* tonometrom tokom nošenja kontaktnih sočiva.

Patofiziologija glaukoma se zasniva na mehaničkoj i vaskularnoj teoriji, pri čemu procesi obe teorije dovode do glaukomske optičke neuropatije sa funkcionalnim i morfološkim promenama na glavi vidnog živca. Vaskularna teorija se zasniva na poremećaju autoregulacije i smanjenoj perfuziji na nivou krvnih sudova glave vidnog živca i mrežnjače uz smanjenu parasimpatičku aktivnost autonomnog nervnog sistema [227-229]. *Aghsaei Fard* i saradnici navode da se promene vaskularne mreže glave vidnog živca mogu javiti pre pojave oštećenja vidnog polja [229].

Gustina mreže krvnih sudova se definiše kao procenat površine koju zauzimaju krvni sudovi u ispitivanom području. *Jia* i saradnici [230] su procenjivali vaskularnu mrežu mrežnjače metodom angiografske optičke koherentne tomografije (engl. *Optical coherence tomography angiography - OCTA*). *Chen* i saradnici [231] su izučavali gustinu mrežu krvnih sudova peripapilarne regije, dok postoje i studije o gustini mreže krvnih sudova žute mrlje sprovedene od strane *Suha* i saradnika [232].

Studije sprovedene OCTA aparatom pokazuju da je kod pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom (glaukom bez oštećenja vidnog polja) uočena značajno smanjena perfuzija glave vidnog živca u poređenju sa očima ispitanika bez postavljene dijagnoze glaukoma [230]. Koristeći optičku mikroangiografiju (engl. *Optical microangiography - OMAG*) je utvrđena

smanjena perfuzija na nivou glave vidnog živca kod pacijenata sa postavljenom dijagnozom glaukoma. Osim toga, utvrđena je značajna korelacija između perfuzije na nivou glave vidnog živca, stepena glaukenskog oštećenja i morfoloških promena [233].

Dalja istraživanja su bila usmerena ka ispitivanju mikrovaskulature glave vidnog živca vizuelizacijom rešetkaste ploče beonjače korištenjem horizontalnih B skenova (engl. *Horizontal B-scans*). *Akagi* i saradnici su utvrdili da je ispad u mikrovaskulaturi povezan sa većim C/D odnosom, većim stepenom glaukenskog oštećenja i učestalijom prevalencom fokalnih defekata u području rešetkaste ploče beonjače [234]. *Bojikain* i saradnici su analizirali rezultate optičke mikroangiografije područja glave vidnog živca kod pacijenata sa visokotenzivnim i normotenzivnim glaukomom. Obe grupe pacijenata su imale slične vrednosti glaukenskog oštećenja. Tokom istraživanja nije uočena značajna razlika u vrednostima perfuzije glave vidnog živca između ispitivanih grupa [235].

Perfuzione razlike su uočene i u peripapilarnoj regiji. Gustina peripapilarne mreže krvnih sudova, kao indeks protoka kod pacijenata sa postavljenom dijagnozom glaukoma su pokazale smanjene vrednosti u odnosu na ispitanike bez oftalmoloških bolesti. Postoji visoka korelacija između gustine mreže krvnih sudova peripapilarne zone, indeksa protoka krvi i stepena glaukenskog oštećenja [233,236,237]. *Hallo* je utvrdio snažnu korelaciju između stepena glaukenskog oštećenja i gustine peripapilarne mreže krvnih sudova mrežnjače u superotemporalnom i inferotemporalnom sektoru. Pored toga, gustina mreže krvnih sudova peripapilarne regije je u korelaciji sa debljinom RNFL-a i stepenom glaukenskog oštećenja [238]. *Yarmohammadi* i saradnici su poredili debljinu RNFL-a i gustinu mreže krvnih sudova peripapilarne regije OCTA-om. Istraživanje je imalo tri grupe ispitanika: ispitanike bez oftalmoloških ili sistemskih bolesti, ispitanike sa suspektnim glaukomom i pacijente sa postavljenom dijagnozom glaukoma. Na kraju istraživanja zaključuju da je analiza gustine mreže krvnih sudova peripapilarne regije podjednako korisna kao i merenje debljine RNFL-a čime se ispitanici mogu kategorisati u predviđene grupe [239]. *Geyman* i saradnici su zaključili da je gustina mreže krvnih sudova peripapilarne regije pokazala postepeno smanjenje tokom progresije glaukoma [240]. *Yarmohammadi* i saradnici su tokom istraživanja o odnosu angiografske optičke koherentne tomografije i stepena glaukenskog oštećenja došli do rezultata koji ukazuju na jaču korelaciju vrednosti vidnog polja i gustine mreže krvnih sudova peripapilarne regije u odnosu na onu između stepena glaukenskog oštećenja i vrednosti RNFL-a [241].

Arterijski krvni sudovi mrežnjače transportuju hranljive materije i kiseonik u tkivo mrežnjače, dok vene uklanjaju produkte njenog metabolizma. Po principu *Murray*-jevog zakona svaka vaskularna mreža teži minimalnoj potrošnji energije sa jedne strane i maksimalnoj nutriciji tkiva koje vaskularizuje sa druge strane. U svim biološkim sistemima, pa tako i mrežnjači, kao posledica ovog zakona nastaje tipična arborizacija krvnih sudova [242]. Krvni sudovi centralnog nervnog sistema i parenhimatoznih organa se mogu posmatrati radiološkim tehnikama kao što je angiografija nuklearnom magnetnom rezonancom (MRi) ili X zracima uz upotrebu kontrastnog sredstva. Nasuprot tome, krvni sudovi mrežnjače su dostupni direktnoj vizuelizaciji tokom pregleda očnog dna oftalmoskopom ili kamerom za snimanje očnog dna tzv. fundus kamerom. Stoga se sve veća pažnja usmerava ka analizi digitalnih snimaka krvnih sudova mrežnjače koji bi mogli pružiti korisne informacije o postojanju i progresiji kako oftalmoloških tako i sistemskih bolesti [243]. Lezije vaskularnog sistema mrežnjače se mogu manifestovati u vidu izmenjene zakrivljenosti krvnih sudova, fokalnog ili generalizovanog suženja, obliteracije ili neoangiogeneze [90].

Vaskularna teorija patofiziologije glaukoma predstavlja ključni element za razumevanje mehanizma gubitka ganglijskih ćelija mrežnjače, njenih aksona koji čine vidni živac i grade sinapse sa neuronom IV reda vidnog puta. Ganglijske ćelije mrežnjače su izuzetno metabolički aktivne i stoga zahtevaju preciznu regulaciju opskrbe hranljivim materijama [244]. Vaskularna teorija patofiziologije glaukoma predlaže da nedovoljan protok krvi doprinosi neurodegenerativnim promenama glave vidnog živca [245]. Pacijenti sa glaukomom imaju vaskularni deficit mrežnjače koji uključuje smanjen protok krvi u mrežnjači i glavi vidnog živca nastao suženjem lumena krvnih sudova mrežnjače i defektima u njenoj kapilarnoj mreži [246-248]. Uočen je poremećaj autoregulatornih mehanizama na nivou krvnih sudova mrežnjače i glave vidnog živca kao i promene na nivou neurovaskularne jedinice [249,250]. Poznavanje ovih činjenica je nedovoljno, pa su istraživanja u kojima se izučava vaskularna teorija patofiziologije glaukoma još uvek u toku [251].

Nekada se smatralo da je centralno mesto hemodinamske promene u vaskularnoj teoriji glaukoma na nivou arteriola [246,252]. Međutim, sada se smatra da osnovni faktor regulacije protoka krvi u mikrovaskularnom koritu mrežnjače čine periciti [253-257]. Periciti zauzimaju centralno mesto unutar neurovaskularne jedinice i sadrže kontraktilne proteine koji brzo reaguju na nervnu stimulaciju [258,259]. Mikrovaskularno korito mrežnjače je u više od 90%

svog toka prekriveno pericitima [251] stoga je jasan njihov uticaj na promenu kalibra krvnih sudova i protok krvi. Nedavno su otkrivene međupericitne tubularne nanocevi (engl. *Interpericyte tunnelling nanotubes – IP-TNT*) koje povezuju pericite mrežnjače na distalnim partijama vaskularne mreže. Ove novootkrivene cevi bacaju novo svetlo na mehanizam distribucije krvi unutar kapilarne mreže mrežnjače tokom njihovog odgovora na aktivnost neurona [255]. IP-TNT predstavljaju komunikaciju između susednih pericita i čine deo neurovaskularne poveznice.

Alarcon-Martinez i saradnici [251] su izvršili istraživanje u kojem su posmatrali uticaj povišenih vrednosti očnog pritiska na mikrovaskularnu disfunkciju mrežnjače uslovljenu patološkom aktivnošću pericita. U prednju očnu komoru miševa su injektirali zrnca magnezijuma čime su izazvali zatvaranje pora trabekularne mreže dužično-rožnjačnog ugla. Kao posledica otežanog oticanja očne vodice konvencionalnim putem došlo je do porasta očnog pritiska. Dve nedelje nakon aplikacije injekcije u *in vivo* uslovima su posmatrane ganglijske ćelije mrežnjače koje u tom vremenskom periodu nisu pokazivale morfološke promene. Tri nedelje nakon aplikacije injekcije na isti način su posmatrane ganglijske ćelije mrežnjače čiji je broj bio smanjen za 18% u odnosu na prethodno posmatranje. Pored toga, dvofotonskom laser-skenirajućom mikroskopijom su posmatrani periciti kapilarne mreže mrežnjače sa evidentnim promenama. Uočeno je suženje kapilara na mestu gde ih obavijaju periciti uz posledično smanjenje kapilarnog protoka krvi. Stimulacijom mrežnjače svetlosnim nadražajem, u fiziološkim uslovima, povećava se njen metabolizam što za posledicu ima širenje kapilara mrežnjače. Međutim, kapilari očiju sa arteficialnim visokim vrednostima očnog pritiska se ne dilatiraju tokom svetlosnog podražaja mrežnjače. Ovaj patofiziološki odgovor je evidentan već dve nedelje nakon povećanja vrednosti očnog pritiska.

Nedavno otkriće međupericitnih tunelskih nanocevi [255] pojasnilo je način komunikacije i funkcionisanja pericita kapilara mrežnjače. Ove nanocevi imaju ulogu u kontrolisanju neurovaskularnih jedinica i utiču na mikrovaskularne promene nakon nadražaja ganglijskih ćelija mrežnjače svetlošću. IP-TNT nakon svetlosnog nadražaja mrežnjače utiču na prostornu i vremensku raspodelu krvi u kapilarnom spletu mrežnjače i glave vidnog živca. U spomenutim kapilarnim spletovima očiju sa arteficialnim visokim vrednostima očnog pritiska uočena je disfunkcija i oštećenje IP-TNT sa povišene vrednosti Ca^{2+} jona u pericitima. Jon Ca^{2+} je odgovoran za aktivaciju aktin-miozinskog kompleksa i posledičnu kontrakciju pericita i sužavanje lumena kapilara. Blokodom Ca^{2+} kanala medikamentima

očuvala se kapilarna dinamika, poboljšao protok krvi, zaštitili IP-TNT. Ograničenim dotokom jona Ca^{2+} u unutarćelijski prostor pericita došlo je do regeneracije aktivnost ganglijskih ćelija mrežnjače. Razmišljajući o ovoj teoriji otvara se pitanje: da li bi se blokatori Ca^{2+} kanala mogli koristiti u prevenciji i lečenju glaukoma kako bi se obezbedio dovoljan protok krvi kroz kapilarnu mrežu mrežnjače i glave vidnog živca? Iako se verapamil i diltiazem kao dilatatori arterijskih krvnih sudova koriste u lečenju angine pektoris i povišenog krvnog pritiska, koronarni krvni sudovi nemaju pericite, dok centralno mesto u sužavanju lumena kapilara mrežnjače zauzimaju upravo periciti. Tokom istraživanja *Alarcon-Martinez*-a i saradnika nisu uočene značajne promene na velikim krvnim sudovima mrežnjače.

Veliki krvni sudovi mrežnjače u razvoju glaukomske optičke neuropatije imaju drugu ulogu. Uočeno je da svojim položajem centralni krvni sudovi mrežnjače mehanički stabilizuju rešetkastu ploču mrežnjače delujući nasuprot mehaničkom dejstvu očnog pritiska. Stabla centralne arterije i vene mrežnjače perforiraju rešetkastu ploču mrežnjače nazalno i gore u odnosu na centar rešetkaste ploče mrežnjače. Suprotstavljajući se povišenim vrednostima očnog pritiska centralni krvni sudovi mrežnjače imaju protektivni uticaj na lokalno oštećenje nervnih vlakana i gubitak aksona ganglijskih ćelija mrežnjače tokom razvoja glaukoma. Studije su pokazale da do progresivnijeg gubitka neuroretinalnog oboda i oštećenja vidnog polja dolazi u krajevima glave vidnog živca koji su udaljeni od centralnih krvnih sudova mrežnjače. U skladu sa tim, pacijenti sa dijagnostikovanom glaukomom u čijim očima je identifikovana temporalna cilioretinalna arterija imaju sporiju progresiju istanjenja neuroretinalnog oboda i gubitka vidnog polja. Takođe, varijacija u položaju centralnih krvnih sudova mrežnjače može biti povezana sa morfološki izmenjenim oblikom neuroretinalnog oboda i netipičnim skotomom u vidnom polju. Tačan mehanizam na koji mesto perforacije krvnih sudova mrežnjače kroz rešetkastu ploču mrežnjače utiče na razvoj glaukomske optičke neuropatije nije u potpunosti jasan. Uloga mesta „izviranja“ velikih krvnih sudova u vaskularnoj teoriji patofiziologije glaukoma se odbacuje pošto centralna arterija mrežnjače pri prolasku kroz rešetkastu ploču ne daje grane za vaskularizaciju ovog sloja glave vidnog živca. Po mehaničkoj teoriji, stabla centralnih krvnih sudova mrežnjače stabilizuju rešetkastu ploču i na taj način onemogućuju njeno savijanje i smicanje pora tokom dejstva visokih vrednosti očnog pritiska [260].

Promena položaja perforacije centralnih krvnih sudova mrežnjače kod kratkovidnih osoba kao dodatni faktor može uticati na razvoj glaukomske optičke neuropatije [261].

Varijacija mesta perforacije glave vidnog živca od strane stabala centralnih krvnih sudova mrežnjače može biti biomarker za detekciju gubitka centralnog dela vidnog polja, kao i bržu progresiju oštećenja vidnog polja kod pacijenata sa glaukomom [262,263]. *Kuroda* i saradnici [264] su u svojoj studiji utvrdili da osobe kod kojih centralni krvni sudovi mrežnjače perforiraju rešetkastu ploču na netipičnom mestu imaju povećan rizik za razvoj glaukoma. Pored analize uticaja mesta perforacije centralnih krvnih sudova mrežnjače, pojedini autori su analizirali povezanost glaukoma sa smicanjem centralnih krvnih sudova mrežnjače u prednje-zadnoj ravni. U eksperimentalnoj studiji na majmunima izazavan je porast očnog pritiska fotokoagulacijom nakon čega je došlo do pomeranja centralnih krvnih sudova mrežnjače ka nazad. Pomeranje krvnih sudova mrežnjače ka nazad, zapaženo je kod pacijenata sa brzoprogredujućim glaukomom u poređenju sa glaukomom sporije progresije [265].

Postoje podaci u literaturi koji navode uticaj mesta „izviranja“ centralnih krvnih sudova mrežnjače na morfološke karakteristike glave vidnog živca [260,262,265]. Kada je glava vidnog živca kružnog oblika centralni krvni sudovi mrežnjače su pomereni nazalno. Ukoliko je veća ekskavacija glave vidnog živca, krvni sudovi mrežnjače su pomereni temporalno. Centralni krvni sudovi mrežnjače su pomereni ka dole kod nagnutih ili rotiranih glava vidnog živca. Smer pomeranja stabla centralnih krvnih sudova mrežnjače može biti povezan sa topografskim ili biomehaničkim karakteristikama glave vidnog živca, a takođe može biti uzrokovan procesom remodeliranja glave vidnog živca tokom progresije aksijalne kratkovidosti ili glaukoma [260].

Fraktalnu analizu koja se koristi u morfometrijskoj analizi krvnih sudova mrežnjače prvi su koristili *Mandelbrot* i *Wheeler* 1983. godine [266]. U proteklih 40 godina ova neinvazivna analiza je primenjena u mnogim multidisciplinarnim naučnoistraživačkim radovima gde su se ispreplitale različite oblasti medicine uključujući oftalmologiju, kardiologiju, endokrinologiju ili neurologiju [267].

Fraktalna dimenzija kao rezultat fraktalne analize daje mogućnost poređenja procene složenosti vaskularne mreže mrežnjače ispitivanih grupa. Veća vrednost fraktalne dimenzije krvnih sudova mrežnjače govori o većoj složenosti grananja centralne arterije mrežnjače i većem broju pritoka centralne vene mrežnjače. U patološkim stanjima dolazi do patološke arborizacije i tortuoziteta krvnih sudova tako da su veće vrednosti fraktalne dimenzije odraz patološke razgranatosti krvnih sudova, a povećavaju se sa progresijom bolesti [268]. Izvršena su istraživanja tokom kojih je analiziran uticaja refraktivne greške i promena aksijalne dužine

oka na fraktalnu dimenziju krvnih sudova. Potencijalna greška koja nastaje u fraktalnoj analizi krvnih sudova mrežnjače ispitanika sa refraktivnom greškom je izuzetno mala i iznosi oko 3 % [269]. Pozivajući se na saznanja iz citirane literature fraktalna analiza predstavlja jednostavniji morfometrijski metod, dok je za preciznost drugih tehnika morfometrijskih analiza krvnih sudova mrežnjače potrebno ispravljanje izobličenja nastalog usled refraktivne greške.

Kako bi se ispitala povezanost morfometrijskih paramtera krvnih sudova mrežnjače i glaukoma, tokom ove studije je izvršena fraktalna analiza krvnih sudova mrežnjače. Daljom statističkom obradom su poređene dobijene vrednosti fraktalne dimenzije krvnih sudova mrežnjače ispitivanih grupa i analizirana je njena korelacija sa ostalim morfometrijskim parametrima istraživanja.

Tokom ovog istraživanja uočeno je da godine života ispitanika statistički značajno negativno koreliraju sa fraktalnom dimenzijom arterijskih krvnih sudova mrežnjače na nivou $p < 0,05$ (binarne fraktalne dimenzije grana centralne arterije mrežnjače i njenih grana bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova) i na nivou $p < 0,01$ (fraktalne dimenzije okosnice grana centralne arterije mrežnjače i njenih grana bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova, fraktalne dimenzije skeletonizovane slike grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova, dužine polja grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova). Godine života ispitanika statistički značajno negativno koreliraju sa venskim krvnim sudovima na nivou $p < 0,05$ (binarnom fraktalnom dimenzijom pritoka centralne vene mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova, površinom korenova centralne vene mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova) i na nivou $p < 0,01$ (fraktalnom dimenzijom okosnice korenova centralne vene mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova, fraktalnom dimenzijom skeletonizovane slike korenova centralne vene mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova, dužinom polja korenova centralne vene mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače). Dobijeni rezultati ukazuju na to da starošću dolazi do smanjenja morfološke kompleksnosti krvnih sudova mrežnjače. Kako je primarni glaukom otvorenog ugla oboljenje koje nastaje nakon 40. godine života, tokom fraktalne analize krvnih sudova mrežnjače potrebno je voditi računa i o mogućem uticaju starosti ispitanika na rezultate analize.

Usled širenja ekskavacije glave vidnog živca centralna arterija i vena mrežnjače, koje fiziološki perpendikularno prolaze glavu vidnog živca, postavljaju se ka spolja povlačeći nazalni zid ekskavacije [270]. Centralni krvni sudovi mrežnjače prelaze sa vertikalne orijentacije preko zida ekskavacije u horizontalnu orijentaciju na površini mrežnjače. Oblik i mesto promene orijentacije krvnih sudova mrežnjače je senzitivni pokazatelj promena glave vidnog živca [159].

U kvantitativnoj analizi koja uspešno definiše morfologiju nastavaka nervnih ćelija ili krvnih sudova mrežnjače najznačajnije mesto su zauzele *Sholl*-ova i fraktalna analiza [271]. *Sholl*-ova tehnika podrazumeva konstruisanje koncentričnih krugova ili sfera, čiji se centar nalazi u centru ispitivanog tela ili krvnog suda, sa naknadnim izračunavanjem broja piksela nastavaka ili grana i kruga. Rezultati analize definišu geometriju nastavaka ili grana, količinu račvanja grana ili oblik razgranatosti. Fraktalna analiza, koristeći nekoliko tehnika, izračunava fraktalnu dimenziju mreže krvnih sudova najčešće metodom brojanja kvadrata [272-274], stohastičkom metodom [275] ili metodom lokalnog povezivanja elemenata slike [168,276].

Poređenjem binarne fraktalne dimenzije centralne arterije mrežnjače i njenih grana uočena je statistički značajna razlika između Grupe 1 i Grupe 2, Grupe 2 i Grupe 3, dok statistički značajna razlika ne postoji između Grupe 1 i Grupe 3. Uočeno je da Grupa 2 ima najmanju srednju vrednost binarne fraktalne dimenzije u odnosu na Grupu 1 i 3. Slične rezultate je pokazala i fraktalna analiza okosnice i fraktalna analiza skeletonizovane slike centralne arterije mrežnjače i njenih grana. Poređenjem izračunate površine grana centralne arterije mrežnjače ispitivanih grupa nađena je statistički značajna razlika između Grupe 1 i Grupe 2, dok poređenjem drugih grupa statistički značajna razlika nije uočena. Za razliku od arterijskih krvnih sudova mrežnjače, fraktalna dimenzija centralne vene mrežnjače i njenih korenova nije pokazala statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa. Kako za patofiziologiju glaukoma nije karakteristična neoangiogeneza, ova statistički značajna razlika se može objasniti postojanje individualne razlike u rasporedu i broju grana centralne arterije mrežnjače i njenih grana.

Ranije su slično istraživanje sporveli *Che Azeimin* i saradnici [277] na 82 pojedinca starosti 24 ± 12 godina. Od ukupnog broja ispitanika 41 je bilo emetropih i 41 kratkovidih. Cilj njihovog istraživanja je bio da se utvrdi uticaj refraktivne greške tokom dokumentovanja očnog dna i fraktalne analize krvnih sudova mrežnjače. Na kraju istraživanja je zaključeno da

je fraktalna dimenzija krvnih sudova mrežnjače veća kod emetropa ($1,5666 \pm 0,0160$), u odnosu na kratkovide ($1,5588 \pm 0,0142$). Yang i saradnici [278] su takođe poredili promene na krvnim sudovima mrežnjače snimljenim optičkom koherentnom tomografijom. Istraživanje je obuhvatilo grupu ispitanika sa visokom kratkovidnošću ($n=21$) i grupu emetropih ($n=24$). Rezultatima istraživanja su utvrdili da je kod kratkovidnih osoba fraktalna dimenzija krvnih sudova manja u odnosu na emetrope. Postoji statistički značajna razlika srednje vrednosti fraktalne dimenzije mikrovaskulature kratkovidnih ($1,746 \pm 0,015$) u odnosu na emetrope ($1,782 \pm 0,010$). Za razliku od toga nije uočena statistički značajna razlika srednje vraktalne dimenzije arterijica i venica kratkovidnih ($1,050 \pm 0,017$) u odnosu na emetrope ($1,052 \pm 0,019$).

Fan i saradnici [269] su vršili fraktalnu analizu krvnih sudova mrežnjače ispitanika bez oftalmoloških i sistemskih bolesti. Razdvajanjem digitalnog snimka očnog dna na četiri kvadrata utvrdili su da krvni sudovi mrežnjače u donjem slepoočnom kvadratu imaju najveću vrednost fraktalne dimenzije. Nešto manju vrednost pokazuje gornji slepoočni kvadrat, dok najmanje vrednosti pokazuju gornji i donji nosni kvadrat. U istom istraživanju je izvršena analiza uticaja starosti ispitanika na fraktalnu analizu mrežnjače. Fraktalna dimenzija krvnih sudova mrežnjače ispitanika starijih od 60 godina pokazala je manje vrednosti u odnosu na ispitanike mlađe od 60 godina. Međutim, daljom obradom podataka uočeno je da na fraktalnu dimenziju krvnih sudova mrežnjače nema uticaj starost kada se uporede dimenzije ispitanika između 20 i 65 godina. Godine života ispitanika nisu uticale na fraktalnu dimenziju krvnih sudova parafoveolarne zone, dok su uticale na fraktalnu dimenziju krvnih sudova smeštenih na periferiji mrežnjače.

Olujić je vršila fraktalnu analizu krvnih sudova mrežnjače dece neonatalnog perioda obolele od prematurusne retinopatije (engl. *Retinopathy of Prematurity* - ROP) [279]. U navedenom istraživanju pacijenti su podeljeni u tri grupe u zavisnosti od stepena prematurusne retinopatije. Kontrolnu grupu su činili ispitanici sa urednim nalazom ili pacijenti sa prematurusnom retinopatijom koji nisu zahtevali terapiju (ROP I). Prvu grupu su činili pacijenti sa prematurusnom retinopatijom u stadijumu ROP II koji ne zahteva striktno primenu terapije. Drugu grupu su činili pacijenti sa prematurusnom retinopatijom koja zahteva terapiju (ROP III). Fraktalna dimenzija skeletonizovane slike krvnih sudova mrežnjače kod ispitanika i pacijenata kontrolne grupe rođenih u 31. gestacijskoj nedelji iznosi $1,35 \pm 0,02$, a onih rođenih u 40. gestacijskoj nedelji iznosi $1,33 \pm 0,02$. Veće vrednosti fraktalne dimenzije pokazuju krvni sudovi mrežnjače Grupe 1 tj. kod pacijenata rođenih u 31.

gestacijskoj nedelji i iznosi $1,39 \pm 0,01$, dok kod pacijenata rođenih u 40. gestacijskoj nedelji iznosi $1,38 \pm 0,01$. Vrednost fraktalne dimenzije skeletonizovane slike krvnih sudova mrežnjače kod pacijenata Grupe 2 rođenih 31. gestacijske nedelje iznosi $1,40 \pm 0,02$ dok, kod pacijenata rođenih u 40. gestacijskoj nedelji iznosi $1,418 \pm 0,004$. Razlog manjih vrednosti fraktalne dimenzije skeletonizovane slike krvnih sudova mrežnjače kod pacijenata sa prematurusnom retinopatijom u odnosu na fraktalnu dimenziju krvnih sudova mrežnjače pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla može biti uticaj prirode bolesti i karakterističkih promena krvnih sudova mrežnjače, starosna dob ispitanika koja utiče na dimenzije očne jabučice, drugačiji metodološki pristup i definisanje ispitivane vaskularne mreže sa izolovanjem arterija ili vena, drugačije tehnike snimanja i kvalitet digitalnog snimka.

Azemin i saradnici su utvrdili pad vrednosti fraktalne dimenzije krvnih sudova mrežnjače tokom starenja [280]. *Che Azemin* i saradnici [281] su sem promene fraktalne dimenzije arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače ispitivali i metode fraktalne analize. U istraživanje su uvršteni ispitanici starosti od 10 do 73 godine. U studiju su bili uključeni ispitanici bez opacitata na sočivu, bez pozitivne lične anamneze u pravcu neurodegenerativnih, kardioloških ili endokrinih bolesti, bez prisutnih oftalmoloških bolesti uključujući i visoku miopiju ($> -6,00$ D). Autori su na kraju istraživanja utvrdili da tokom starenja dolazi do pada fraktalne dimenzije i da najpouzdanije rezultate fraktalne analize daje metod brojanja kvadrata. *Wei* i saradnici [282] su vršili fraktalnu analizu krvnih sudova mrežnjače snimljenih optičkom koherentnom tomografijom. Ispitanike su činili pojedinci starosti 15 i više godina, podeljeni u četiri starosne grupe. Rezultati istraživanja pokazuju pad fraktalne dimenzije krvnih sudova mrežnjače tokom starenja. Grupu 1 su činili ispitanici starosti ≤ 35 godina sa srednjom vrednošću fraktalne dimenzije $1,771 \pm 0,013$. Grupu 2 su činili ispitanici starosti od 35 do 49 godina sa srednjom vrednošću fraktalne dimenzije $1,757 \pm 0,027$. Grupu 3 su činili ispitanici starosti od 50 do 65 godina sa srednjom vrednošću fraktalne dimenzije $1,759 \pm 0,028$, dok su Grupu 4 činili ispitanici starosti ≥ 65 godina i srednjom vrednošću fraktalne dimenzije od $1,728 \pm 0,038$.

Kako je glaukom bolest starijeg životnog doba, kada se češće javljaju i sistemske bolesti, važno je i poznavanje fraktalne dimenzije krvnih sudova mrežnjače tokom tih stanja kako bi se izbegla moguća preklapanja rezultata.

Mikrovaskularne promene su sastavni deo neurodegenerativnih i cerebrovaskularnih oboljenja. Pregled očnog dna je rutinska analiza za vizualizaciju znakova retinopatije i krvnih sudova mrežnjače koji su često povezani sa patologijom centralnog nervnog sistema. Krvni sudovi mrežnjače i krvni sudovi centralnog nervnog sistema dele zajedničko embrionalno poreklo, anatomske i fiziološke karakteristike [283,284]. Stoga neinvazivna vizualizacija krvnih sudova mrežnjače *in vivo* predstavlja „prozor“ za pregled krvnih sudova centralnog nervnog sistema. Brojni su autori izvestili o postojanju korelacije između retinalni vaskularnih abnormalnosti i cerebrovaskularnih bolesti sa kliničkim ili subkliničkim tokom [285-287].

Cheung i saradnici su utvrdili smanjenje vrednosti fraktalne dimenzije krvnih sudova mrežnjače kod pacijenata sa kognitivnom disfunkcijom [288]. Ovo otkriće podupire teoriju po kojoj mikrovaskularne promene moždanog parenhima u kognitivnoj disfunkciji prate mikrovaskularne promene mrežnjače. Smanjenje fraktalne dimenzije krvnih sudova mrežnjače je opisano i kod pacijenata sa *Alzheimer*-ovom bolešću [288,289].

Dijabetična retinopatija nastaje oštećenjem pericita kapilara mrežnjače što za posledicu ima nastanak mikroaneurizmatičkih promena. U daljem patofiziološkom procesu dijabetične retinopatije nastaje ishemija, sa posledičnom tangencionalnom i vitreoretinalnom proliferacijom krvnih sudova tj. nastupa neovaskularizacija [90,290].

Deepica i saradnici su tokom istraživanja poredili različite metode fraktalne analize krvnih sudova mrežnjače [291]. U studiju je bilo uključeno 83 digitalna snimka očnog dna odraslih pojedinaca bez oftalmoloških bolesti i sa postavljenom dijagnozom dijabetične retinopatije. Na kraju istraživanja statističkom analizom zaključuju da je najpreciznija *Hausdorff*-ova metoda brojanja kvadrata. Nešto manju preciznost imaju modifikovan *Hausdorff*-ova metoda brojanja kvadrata i *Fourier*-ova metoda brojanja kvadrata.

Fraktalna analiza centralnih krvnih sudova mrežnjače može poslužiti za kvantitativnu procenu ranog dijabetičnog mikrovaskularnog oštećenja što je utvrdio *Cheung* sa saradnicima [292]. Istraživanje je sproveo na 729 ispitanika starosti od 12 do 20 godina sa postavljenom dijagnozom šećerne bolesti tip I. Veće vrednosti fraktalne dimenzije centralnih krvnih sudova mrežnjače imaju pacijenti sa dijabetičnom retinopatijom.

Šećerna bolest tip II i povišeni krvni pritisak koreliraju sa mikrovaskularnim promenama u parenhimu bubrega. Postoje studije koje sugerišu da karakteristike

mikrovaskularne mreže bubrega imaju uticaj na razvoj hroničnih bubrežnih bolesti [293-295]. *Sng* i saradnici su izvršili fraktalnu analizu krvnih sudova mrežnjače čime su pokušali napraviti poveznicu između morfometrijskih karakteristika vaskulature mrežnjače i mogućeg razvoja hronične bolesti bubrega [293]. Istraživanje je sprovedeno na 261 pacijentu sa hroničnom bubrežnom bolešću i 651 ispitaniku bez bubrežnih i sistemskih bolesti. Fraktalna dimenzija krvnih sudova mrežnjače pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću iznosi $1,43 \pm 0,0479$, dok je fraktalna dimenzija zdravih ispitanika bila veća i iznosi $1,44 \pm 0,0424$. Statističkom obradom podataka u datoj studiji je utvrđeno da postoji značajna razlika između fraktalne dimenzije krvnih sudova pacijenata i zdravih ispitanika. Studija je dokazala povezanost abnormalnosti centralnih krvnih sudova mrežnjače sa potencijalnim razvojem hronične bubrežne bolesti.

Postepenom progresijom arterijske hipertenzije dolazi do zadebljanja zidova arterijskih krvnih sudova mrežnjače i posledične promene njihovog lumena. Arterijski krvni sudovi poprimaju nejednak lumen duž svog toka ili se lumen sužava u celini. Efekat ove sistemske bolesti se odražava na međusobni odnos arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače. Moguća je kompresija venskih krvnih sudova od strane arterijskih. Kako su vene krvni sudovi sa slabo razvijenim mišićnim slojem u svom zidu, čvršći arterijski krvni sudovi koji su dodatno pod tonusom usled povišenog sistemskog krvnog pritiska, izazivaju kompresiju vena sa posledičnom prepunjenosti vena od mesta nastanka do mesta kompresije (*Gunn-ov* znak). Arterijski krvni sud može potisnuti venski krvni sud u tkivo mrežnjače u vidu omče (*Salus-ov* znak). Takođe je u arterijskoj hipertenziji izražen turtuožitet krvnih sudova nastao usled nakupljanja aterosklerotskih promena u njegovom lumenu [90]. Radovi koji analiziraju promene krvnih sudova mrežnjače kod osoba obolelih od kardiovaskularnih bolesti ukazuju na pad vrednosti fraktalne dimenzije krvnih sudova mrežnjače [296-298].

Primena vazodilatatora i inhibitora ugljene anhidraze sem toga što pospešuje oticanje očne vodice konvencionalnim putem oticanja, poboljšava protok krvi u kapilarnoj mreži glave vidnog živca. Efekat vazodilatatora se može pratiti kontrolnim preglednom kompjuterizovanog vidnog polja koji pokazuje stagnaciju progresije bolesti. Tehnološka dostignuća u biomedicinskim istraživanjima omogućila su digitalnu *in vivo* vizuelizaciju krvnih sudova mrežnjače i direktna morfometrijska ispitivanja pacijenata kod kojih su ordinirani antiglaukomijski medikamenti. Tokom kliničkog rada trenutno se koriste angiografija krvnih sudova mrežnjače, laserske *Doppler* tehnike, *Heidelberg Retina*

Flowmeter, nuklearna magnetna rezonanca (engl. *Nuclear magnetic resonance - NMR*). NMR pruža mogućnost neinvazivnih merenja dinamike protoka krvi u krvnim sudovima mrežnjače i vaskularnoj mreži glave vidnog živca [299,300]. Ipak, velika raznolikost instrumenata u analizi krvnih sudova stvara poteškoće u objedinjavanju podataka i definisanju zlatnog standarda.

Fraktalnom analizom moguće je ispitati složenost arborizacije bioloških struktura. Tokom ovog istraživanja ova metoda se primenila u analizi arborizacije centralnih krvnih sudova mrežnjače. Istu metodologiju je moguće primeniti i tokom analize dendritske krošnje nervnih ćelija. Marić je primenila fraktalnu analizu tokom kvantitativne analize nervnih ćelija zupčastog jedra malog mozga čoveka (*nucleus dentatus cerebelli*) na histološkim presecima [220]. Raznolikost u morfologiji neurona je potvrđena njihovom fraktalnom analizom. Fraktalna dimenzija dendritske krošnje je merena na skeletonizovanim slikama ispitivanih neurona zupčastog jedra malog mozga čoveka.

Nakon „izviranja“ iz glave vidnog živca centralna arterija mrežnjače se deli na ushodnu i nishodnu granu, dok će gronji i donji venski korenovi formirati centralnu venu mrežnjače. Povišena vrednost očnog pritiska mehanički deluje na rešetkastu ploču beonjače izazivajući njeno istezanje i napetost [56,57]. Usled ovih promena dolazi do povećanja dimenzija pora i one postaju konkavne [54,301]. Mehanička teorija glaukomske optičke neuropatije je detaljnije objašnjena u poglavlju 1.5.3. Znajući da usled povišenih vrednosti očnog pritiska dolazi do ovakvih promena, postavlja se pitanje kako očni pritisak deluje na morfometrijske karakteristike arterijskih krvnih sudova koji ulaze u šupljinu očne jabučice i venskih krvnih sudova koji izlaze iz nje? Da bi se ispitao uticaj očnog pritiska na rešetkastu ploču beonjače i utvrdile moguće morfometrijske promene centralnih krvnih sudova mrežnjače, izvršena je njihova morfometrijska analiza.

Vaskularna teorija patofiziologije primarnog glaukoma otvorenog ugla istraživače ove bolesti usmerava u pravcu izučavanja krvnih sudova mrežnjače i analizi njihovih morfometrijskih karakteristika. Na taj se način pokušava odgonetnuti njihov uticaj u patofiziologiji glaukoma, ali i uticaju glaukomske optičke neuropatije na morfometrijske karakteristike krvnih sudova mrežnjače. Pojavom automatizovanih uređaja kojim se mere dijometri krvnih sudova mrežnjače, otvorila se mogućnost istraživačima da ispituju promene dijametra u različitim patološkim stanjima. Kako je suženje arterijskih krvnih sudova povezano sa pojavom arterijske hipertenzije, a dilatacija vena sa aterosklerozom i

inflamatornim reakcijama, postavlja se pitanje povezanosti kalibra krvnih sudova mrežnjače i glaukoma [302].

Centralna arterija mrežnjače se grana pod najoštrijim uglom kod pacijenata Grupe 3, što je uočeno u sva tri definisana ugla grananja (α_{1-A} , α_{2-A} , α_{3-A}). Ugao grananja centralne arterije mrežnjače je nešto veći kod pacijenata Grupe 2, a najveći ugao grananja je izmeren kod pacijenata Grupe 1. Izuzetak je definisani ugao merenja α_{3-A} , pošto je on veći kod pacijenata Grupe 2 u odnosu na Grupu 1. Promena ugla grananja centralne arterije mrežnjače se može objasniti pomeranjem rešetkaste ploče ka nazad usled mehaničkog dejstva povišenog očnog pritiska. Rešetkasta ploča beonjače za sobom povlači centralnu arteriju mrežnjače ka nazad, usled toga dolazi do trakcije ushodne i nishodne grane centralne arterije mrežnjače i smanjenja ugla njihovog grananja.

Korenovi centralne vene mrežnjače pokazuju drugačiji raspored ugla spajanja u odnosu na ugao grananja centralne arterije mrežnjače. Pod najoštrijim uglom se spajaju korenovi centralne vene mrežnjače pacijenata Grupe 1 u sva tri definisana ugla spajanja (α_{1-V} , α_{2-V} , α_{3-V}). Korenovi centralne vene mrežnjače pacijenata Grupe 3 se spajaju pod nešto većim uglom, dok se korenovi centralne vene mrežnjače pacijenata Grupe 2 spajaju pod najvećim uglom. Razlog drugačije distribucije ugla grananja centralne arterije mrežnjače u odnosu na ugao spajanja korenova centralne vene mrežnjače po ispitivanim grupama se može objasniti drugačijim primarnim rasporedom centralnih krvnih sudova mrežnjače, individualnim varijacijama položaja centralnih krvnih sudova mrežnjače, drugačijom histološkom građom arterijskih u odnosu na venske krvne sudove kao i drugačijim pritiskom unutar arterijskih u odnosu na pritisak unutar venskih krvnih sudova.

Qiu i saradnici [303] su tokom svog istraživanja koristili softverski program *ImageJ*® za merenje ugla grananja centralne arterije mrežnjače i spajanja korenova centralne vene mrežnjače. Isti softverski program je korišten i tokom ovog istraživanja, dok je metodologija kojom se odredilo teme ugla drugačija. *Qiu* je konstruisao pravugaonik oko glave vidnog živca i spojio dijagonalne uglove pravim linijama. Mesto na kome se seku prave linije označeno je kao centar glave vidnog živca. U daljem toku istraživanja konstruisane su kružnice čiji je centar bio postavljen u već definisani centar glave vidnog živca, dok su kraci kružnice dosegali do žute mrlje. Naredna kružnica sa postavljenim centrom u glavi vidnog živca je bila za 50% manja, dok je treća kružnica bila za 25% manja od prve konstruisane kružnice. Nakon toga su mereni uglovi koji zaklapaju krak koji polazi od centra žute mrlje do centra

glave vidnog živca i krak koji polazi od centra glave vidnog živca a završava se na mestu izlaska gornje tj. donje arterijice ili gornje tj. donje venice iz opisane kružnice.

Kako brojne epidemiološke studije ukazuju da kod pacijenata sa glaukomom postoji promena dijametra centralnih krvnih sudova mrežnjače, odlučeno je da se u sledećoj fazi ovog istraživanja izvrši merenje dijametra ushodne i nishodne grane centralne arterije mrežnjače i korenova centralne vene mrežnjače. U dostupnoj literaturi je navedeno da promena dijametra centralnih krvnih sudova mrežnjače najčešće podrazumeva njihovo suženje [151,168,304-306]. Populacione studije navode da je uži dijametar krvnih sudova, povezano sa glaukomskom optičkom neuropatijom, debljinom sloja retinalnih nervnih vlakana i tanjim neuroretinalnim obodom. U poslednjim decenijama fraktalna analiza krvnih sudova mrežnjače zauzima značajno mesto u analizi njene povezanosti sa očnim i sistemskim bolestima [307].

Morfometrijska analiza ushodne i nishodne grane centralne arterije mrežnjače, kao i gornjeg i donjeg korena centralne vene mrežnjače izvršena je pomoću softverskog programa *ImageJ*®. Ovaj softverski program ima mogućnost izračunavanja dijametra u pikselima. Kako je merna jedinica koja se koristi za prikazivanje rezultata fraktalne analize piksel, odlučilo se da i u prikazivanju dijametra krvnih sudova mrežnjače koristi ista merna jedinica tj. piksel. Uočena je razlika dijametra gornjih i donjih arterijica između ispitivanih grupa, međutim ta razlika nije dala statističku značajnosti. Gornje arterijice su najšire u Grupi 2 ($9,42 \pm 1,96$ piksela), nešto uže u Grupi 3 ($9,513 \pm 1,62$ piksela), dok su najuže u Grupi 1 ($8,802 \pm 1,74$ piksela). Donje arterijice pokazuju najširi dijametar u Grupi 1 ($10,116 \pm 2,12$ piksela), nešto uži dijametar u Grupi 2 ($10,008 \pm 1,9$ piksela), a najuži kalibar u Grupi 3 ($9,886 \pm 1,75$ piksela). U odnosu na arterijice, merenjem dijametra venica utvrđeno je da one imaju veći dijametar. Gornja venica ispitanika Grupe 2 ima najveći kalibar ($15,236 \pm 2,49$ piksela), nešto manji dijametar je izmeren u Grupi 3 ($14,707 \pm 1,89$ piksela), dok je najmanji dijametar izmeren u Grupi 1 ($14,209 \pm 2,57$ piksela). Dijametar donjih venica pacijanata Grupe 2 je najveći ($15,805 \pm 2,78$ piksela), nešto je manji kod pacijenata Grupe 3 ($15,382 \pm 2,24$ piksela), dok je namanji kod pacijenata Grupe 1 ($15,158 \pm 2,64$ piksela). Analizirajući dijometre krvnih sudova mrežnjače, uočava se da gornje arterijice i venice mrežnjače imaju manji dijametar u odnosu na donje arterijice i venice. Statističkom analizom, utvrđena je pozitivna korelacija između dijametra donje granice centralne arterijice mrežnjače i dijametra gornje granice centralne arterije mrežnjače. Dijametar donjeg korena centralne vene

mrežnjače pozitivno korelira sa dijametrom donje i gornje grane centralne arterije mrežnjače. Između tri ispitivane grupe ovog istraživanja ne postoji statistički značajna razlika. To se može objasniti da su u istraživanju učestvovali pacijeti sa već razvijenim glaukomom.

I dalje stoji otvoreno pitanje da li suženje arterijskih krvnih sudova mrežnjače prethodi ili prati glaukomsku optičku neuropatiju? *Piltzi-Symour* i saradnici [308] sugerišu da se suženje arterijskih krvnih sudova mrežnjače događa pre pojave glaukomske optičke neuropatije. Suprotno tome, postoje autori koji tvrde da gubitak ganglijskih ćelija mrežnjače može rezultirati promenama u morfologiji krvnih sudova mrežnjače putem autoregulatornih mehanizama. Potkrepljeno je da se postojeći autoregulatorni mehanizmi pokreću usled nedostatka kiseonika u tkivu mrežnjače tokom drugih oblika optičke neuropatije, a ne samo one svojstvene glaukomu [309-311]. Treba napomenuti da je u citiranim istraživanjima dijametar krvnih sudova izmeren u njihovom proksimalnom delu, najčešće u zoni peripapilarne atrofije.

Yoo i saradnici [306] sugerišu da dijametar krvnih sudova mrežnjače može biti jedan od potencijalnih parametara za procenu razvoja glaukoma. Izvršili su istraživanja na 145 pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla i 60 zdravih ispitanika. Merenje dijametara krvnih sudova mrežnjače je vršeno pomoću automatizovanog *IVAN 1,3*® softverskog programa. Softverski program dijametre krvnih sudova automatski pretvara u ekvivalent centralne arterije mrežnjače i ekvivalent centralne vene mrežnjače koristeći *Parr-Hubbard* formulu. Rezultati istraživanja ukazuju na veću vrednost ekvivalenta centralne arterije i vene mrežnjače kod zdravih ispitanika u odnosu na isti ekvivalent kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla. Razlika ekvivalenta dve ispitivane grupe je pokazao statistički značajnu razliku na nivou $p < 0,001$. Istraživanje *Kim*-a i saradnika sugeriše da suženje krvnih sudova može biti posledica stanjivanja sloja retinalnih nervnih vlakana (RNFL) [312].

Postoje brojni navodi u literaturi o promenama mikrovaskulature mrežnjače koji mogu služiti kao potencijalni skrining marker za sklonost i ranu detekciju moždanog udara, cerebrovaskularnih bolesti, demencije i šećerne bolesti [313-315]. Podatke iz citirane literature treba imati na umu zbog mogućeg preplitanja navedenih stanja sa primarnim glaukomom otvorenog ugla što bi se moglo nepovoljno odraziti na rezultate fraktalne analize krvnih sudova mrežnjače i dati zbunjujuće, dvosmislene, lažne ili prikrivene rezultate.

Kawasaki i saradnici su ispitivali uticaj povišenog očnog pritiska na promenu kalibra krvnih sudova mrežnjače i došli do zaključka da očni pritisak nema direktni uticaj na promenu lumena krvnih sudova [199]. Suprotno tome, tokom statističke obrade rezultata ovog istraživanja dobijena je statistički značajna pozitivna korelacija između dijametra gornje slepoočne arterijice i očnog pritiska na nivou $p < 0,05$. Faktor uticaja o kome se treba voditi računa jeste uticaj medikamentozne i hirurške terapije kojoj su bili podvrgnuti pacijenti koji su učestvovali u ovom istraživanju.

Rao i saradnici [316] su ispitivali dijametar krvnih sudova kod pacijenata sa normotenzivnim glaukomom i primarnim glaukomom otvorenog ugla. Istraživanje je sprovedeno na digitalnim snimcima očnog dna koji su obrađeni u softverskom programu *ImageJ*®. Dijametar arterijskih krvnih sudova pacijenata sa normotenzivnim glaukomom je pokazivao manje vrednosti u odnosu na dijametar arterijskih krvnih sudova pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla. Za razliku od toga, venski krvni sudovi imaju veći dijametar kod pacijenata sa normotenzivnim glaukomom u odnosu na pacijente sa primarnim glaukomom otvorenog ugla.

Ikram i saradnici [302] su istraživali kako dijametar arteriola i venula utiče na rizik od pojave primarnog glaukoma otvorenog ugla i promena morfologije glave vidnog živca. Kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla dijametar arterijica mrežnjače je iznosio $149,8 \pm 14,0 \mu\text{m}$, dok je dijametar venula u istoj grupi ispitanika iznosio $225,6 \pm 17,4 \mu\text{m}$. Kod zdravih ispitanika dijametar arterijica je iznosio $147,5 \pm 14,2 \mu\text{m}$, dok je u istoj grupi ispitanika dijametar venica iznosio $222,9 \pm 20,1 \mu\text{m}$. Tokom prospektivne studije *Ikram*-a i saradnika nije utvrđena povezanost između dijametra krvnih sudova mrežnjače i potencijalnog rizika za razvoj primarnog glaukoma otvorenog ugla i glaukomske optičke neuropatije. *Ikram* i saradnici tokom njihovog istraživanja nisu uočili povezanost između morfometrijskih parametara glave vidnog živca i dijametra krvnih sudova mrežnjače. Za razliku od toga, tokom ovog istraživanja uočena je pozitivna korelacija između dijametra donje granice centralne arterije mrežnjače i binarne fraktalne dimenzije površine NRO bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače ($D_{\text{binP-NRO}}$). Tako je uočena pozitivna korelacija između dijametra donje granice centralne arterije mrežnjače i površine NRO bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače ($S_{\text{T-NRO}}$). Razlog razlike u rezultatima *Ikram*-a i saradnika u odnosu na ovo istraživanje, može se pripisati upotrebom različite metodologije rada i statističke analize.

De Silva je vršio morfometrijsku analizu dijametra krvnih sudova mrežnjače kod pacijenata sa dijabetičnom retinopatijom. Venski krvni sudovi mrežnjače pokazuju dilataciju svog lumena kod pacijenata sa dijabetičnom retinopatijom u odnosu na zdrave ispitanike. Naročito je izražena vazodilatacija gornje temporalne venice. Smatra se da nivo šećera u krvi i dužina izloženosti visokim vrednostima utiče na razvoj opisanih promena [317].

Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – SARS-CoV2*) prvenstveno utiče na respiratorni sistem izazivajući koronavirusnu bolest 2019 (engl. *Coronavirus disease 2019 - Covid19*). Međutim, virus ne ostavlja posledice samo na tkivu respiratornog sistema nego i tkivu oka, centralnog i perifernog nervnog sistema, krvnim sudovima i srcu, bubrezima i koži. Iako je najveći broj kliničkih studija usmeren na proučavanje uticaja SARS-CoV2 na respiratorni sistem, svakodnevno se objavljuju rezultati studija koje analiziraju uticaj ovog virusa na spomenute organe i sisteme uključujući i sastavne elemente čula vida [318-322]. Endotel krvnih sudova, koji ima ključnu ulogu u fiziološkom funkcionisanju krvnih sudova, tokom infekcije SARS-CoV2 menja svoje osobine čime započinju patološki procesi. Promene na nivou krvnih sudova prvo su uočene na plućnoj vaskularnoj mreži [323-326], što je otvorilo pitanje o postojanju sličnih vaskularnih promena u drugim tkivima i sistemima. Iako se prvobitno smatralo da ovaj virus zahvata samo konjunktivu, njegovo prisustvo je detektovano i u drugim tkivima oka [168,320]. *Seah* i saradnici navode da SARS-CoV2 može izazvati inflamatorne procese prednjeg i zadnjeg segmenta oka kao što su konjunktivitis, prednji uveitis, retinitis i optički neuritis [321].

Kako se jedan od mogućih patofizioloških mehanizama nastanka primarnog glaukoma otvorenog ugla zasniva na promeni dijametra krvnih sudova koji ishranjuju glavu vidnog živca i mrežnjaču, postavlja se pitanje povezanosti SARS-CoV2 i ove bolesti. Postoje istraživanja tokom kojih su analizirani veliki krvni sudovi mrežnjače, dostupni rutinskom oftalmološkom pregledu. Rezultati istraživanja uticaja SARS-CoV2 na mikrovaskulaturu i kapilarne mreže mrežnjače i glave vidnog živca su i dalje u fazi eksperimenta, stoga nema dovoljno pouzdanih podataka u literaturi.

Aşıkgarip i saradnici [322] su istraživali kako SARS-CoV2 utiče na dijametar krvnih sudova mrežnjače u njenoj akutnoj fazi i u remisiji. Istraživanje je obuhvatilo 25 pacijenata zaraženih SARS-CoV2 u akutnoj fazi bolesti i u remisiji (4 meseca nakon preležane infekcije). Drugu grupu ispitanika je činilo 25 odraslih pojedinaca bez sistemskih i očnih

bolesti koji nisu bili izloženi SARS-CoV2. Morfometrijska analiza dijametra krvnih sudova mrežnjače je vršena OCT aparatom. Prva faza istraživanja je pokazala da kod pacijenata inficiranih SARS-CoV2 postoji statistički značajno proširenje dijametra krvnih sudova mrežnjače u odnosu na zdrave ispitanike (donja slepoočna arterijica, gornja nazalna arterijica, donja nazalna arterijica, gornja slepoočna venica, donja slepoočna venica, gornja nazalna venica, donja nazalna venica). Tokom remisije krvni sudovi mrežnjače su pokazali suženje svog dijametra. Razlika dijametra krvnih sudova mrežnjače tokom akutne faze bolesti i u remisiji kod istih pacijenata su statistički značajne (donja slepoočna arterijica, gornja nazalna arterijica, donja nazalna arterijica, gornja slepoočna venica, donja slepoočna venica, gornja nazalna venica, donja nazalna venica). U odnosu na zdrave ispitanike, krvni sudovi mrežnjače pacijenata u remisiji pokazuju manje vrednosti dijametra bez statistički značajne razlike. Slične rezultate je dobio *Invernizzi* sa saradnicima [318] prateći promene dijametra krvnih sudova mrežnjače kod istih pacijenata u akutnoj fazi infekcije SARS-CoV2 i šest meseci nakon akutne faze infekcije SARS-CoV2. Tokom akutne faze infekcije SARS-CoV2 dolazi do dilatacije krvnih sudova mrežnjače, a tokom remisije tj. šest meseci nakon akutne faze infekcije krvni sudovi se statistički značajno sužavaju.

Pošto se je u akutnoj fazi infekcije SARS-CoV2 prisutno proširenje krvnih sudova mrežnjače, a u remisiji njihovo suženje, moguće je pretpostaviti da promene dijametra krvnih sudova mrežnjače tokom ove infektivne bolesti ima negativan uticaj na vaskularizaciju glave vidnog živca i tkivo mrežnjače. Stanje vaskularizacije glave vidnog živca u remisiji infekcije SARS-CoV2 bi moglo izazvati ishemiju tkiva mrežnjače i glave vidnog živca. Navedeni uticaj suženja krvnih sudova bi se mogao porediti sa smanjenom perfuzijom mrežnjače i glave vidnog živca koja nastaje nakon primene snažnih antihipertenziva koji dovode do naglog pada krvnog pritiska.

Cirkularnost predstavlja parametar kojim se vrši kvantitativna procena oblika proizvoljne geometrijske figure ili dvodimenzionalne slike. Računanjem cirkularnosti dobija se vrednost koja predstavlja odstupanje oblika ispitanog objekta od kruga koji ga opisuje. Tokom ovog istraživanja za merenje cirkularnosti je korišten softverski program *ImageJ*®. Vidno polje digitalne kamere kojom su načinjeni digitalni snimci očnog dna je kružnog oblika, zbog čega je u ovoj studiji izvršeno spajanje distalnih delova krvnih sudova mrežnjače koji izlaze iz opisanog vidnog polja. Kako su završeci krvnih sudova mrežnjače nedostupni pregledu i snimanju, u ovoj studiji su opisani samo krvni sudovi koji se nalaze u vidnom

polju digitalne kamere. Statističkom analizom je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika vrednosti cirkularnosti arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače između ispitivanih grupa. To možemo objasniti činjenicom da kod pacijanata sa glaukomom ne postoji povećanje ili smanjenje broja krvnih sudova koji bi napustili vidno polje digitalne kamere, stoga se razlika u vrednostima cirkularnosti ispitivanih grupa može objasniti individualnim varijacijama krvnih sudova mrežnjače.

Cirkularnost venskih krvnih sudova pokazuje statistički značajnu korelaciju sa pojedinim morfometrijskim parametrima koji opisuju karakteristike venskih krvnih sudova mrežnjače. Pozitivna korelacija postoji između cirkularnosti venskih krvnih sudova i fraktalne dimenzije okosnice grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače, fraktalne dimenzije skeletonizovane slike okosnice grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova, fraktalne dimenzije okosnice pritoka centralne vene mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova, fraktalne dimenzije skeletonizovane slike okosnice pritoka centralne vene mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova i dužine polja pritoka centralne vene mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova. Cirkularnost venskih krvnih sudova pokazuje negativnu korelaciju sa uglom pod kojim se spajaju venice u centralnu venu mrežnjače. Ta statistička činjenica se može objasniti uticajem položaja mesta gde venice napuštaju vidno polje digitalne kamere. Cirkularnost arterijskih krvnih sudova pokazuje statistički značajnu korelaciju na nivou $p < 0,05$ sa dijametrom gornje grane centralne arterije mrežnjače.

Cirkularnost je našla svoju primenu u neuronauci pri ispitivanju tela neurona i arborizacije dendritske krošnje. Marić je tokom kvantitativne analize nervnih ćelija zupčastog jedra merila cirkularnost tela nervnih ćelija i cirkularnost dendritske krošnje nervnih ćelija [220]. Na osnovu rezultata Marić i rezultata cirkularnosti krvnih sudova iz disertacije može se konstatovati da je primena cirkularnosti na arborizaciju neke strukture odličan pokazatelj njene složenosti. Tela nervnih ćelija zupčastog jedra, koja inače imaju ovalni oblik, pokazuju slične vrednosti. Telo malih neurona zupčastog jedra malog mozga čoveka ima cirkularnost $0,826 \pm 0,007$. Cirkularnost tela velikih neurona malog mozga pokazuje manje vrednosti: cirkularnost tela spoljašnjeg graničnog neurona iznosi $0,826 \pm 0,006$, cirkularnost tela unutrašnjeg graničnog neurona iznosi $0,817 \pm 0,005$, a cirkularnost centralnog neurona iznosi $0,823 \pm 0,004$. Kako dendritska krošnja različitih klasa neurona zupčastog jedra nije uvek

jednako raspoređena oko tela neurona, niti zbog svoje funkcije ima jednak stepen arborizacije, vrednost cirkularnosti je drugačija kod svake klase neurona. Cirkularnost dendritske krošnje malih neurona zupčastog jedra malog mozga iznosi $0,49 \pm 0,02$, što je najveća srednja vrednost u odnosu na druge klase tj. podklase neurona. Cirkularnost dendritske krošnje spoljašnjih graničnih neurona iznosi $0,37 \pm 0,02$. Cirkularnost dendritske krošnje centralnog neurona iznosi $0,363 \pm 0,008$, dok cirkularnost dendritske krošnje unutrašnjeg graničnog neurona iznosi $0,34 \pm 0,01$.

Upotreba optičke koherentne tomografije (engl. *Optic coherence tomography - OCT*) je našla značajno mesto u postavljanju dijagnoze glaukoma i praćenju progresije ove bolesti na tri načina: analizom sloja nervnih vlakana ganglijskih ćelija mrežnjače (RNFL), analizom sloja glave vidnog živca i analizom žute mrlje [90,327-330]. Propadanje retinalnog sloja nervnih vlakana kod pacijenata sa glaukomom nije lokalizovano na jednom segmentu mrežnjače, nego se događa difuzno u svim njenim delovima, uključujući i žutu mrlju. Optičkom koherentnom tomografijom pruža se mogućnost merenja debljine retinalnog sloja nervnih vlakana (engl. *Retinal nerve fiber layer-RNFL*). Promena u vrednostima debljine RNFL-a ne znači isključivo prisustvo ili odsustvo bolesti, nego kao pomoćno sredstvo pomaže oftalmologu u donošenju odluke o postavljanju dijagnoze glaukoma [331]. Benefit ove tehnike predstavlja sposobnost dobivanja kvantitativnih i reproducibilnih rezultata merenja.

Razlog upotrebe *OCT*-a u dijagnostici glaukoma je otkrivanje strukturnih oštećenja pre pojave defekta u vidnom polju na standardnoj kompjuterizovanoj perimetriji. Pored toga, ovom tehnikom moguće je predvideti brzinu napredovanja bolesti i u konačnici pojavu slepila. *Swaminathan* i saradnici su sproveli merenje RNFL-a kod 839 pacijenata sa postavljenom dijagnozom primarnog glaukoma otvorenog ugla. Tokom istraživanja su ispitivali korelaciju vremenskog perioda istanjenja RNFL i pojave oštećenja vida. U zaključku se navodi da pacijenti sa brzom progresijom istanjenja RNFL-a imaju 4 puta bržu pojavu defekta u vidnom polju u poređenju sa pacijentima koji imaju sporiju progresiju istanjenja RNFL-a. Ova razlika je ostala ista i tokom dalje statističke analize podataka kada je zanemarena životna dob pacijenta [332].

Babović je sproveo istraživanje u kojem je analizirao debljinu i strukture makule optičkom koherentnom tomografijom kod obolelih od glaukoma. Istraživanje je uključilo 186 pojedinaca, od toga 68 ispitanika bez očnih bolesti, 78 pacijenata sa malim stepenom

glaukenskog oštećenja i 40 pacijenata sa srednjim stepenom glaukenskog oštećenja. U zaključcima istraživanja navodi da perifoveolarna i parafoveolarna zona podležu istanjenju debljine i zapremine sloja nervnih vlakana u odnosu na stepen glaukenskog oštećenja kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla. Najbolji prediktor za prisustvo bolesti je promena na temporalnom perifoveolarnom segmentu makule (engl. *Temporal outer macula - TPeriF*), dok je najbolji prediktor za progresiju bolesti nazalni perifoveolarni segment makule (engl. *Nasal outer macula - NPeriF*). Autor tokom istog istraživanja analizira RNFL glave vidnog živca. Nakon načinjenog OCT snimka glave vidnog živca ona je daljom softverskom obradom podeljena na 10 jednakih segmenata. U zaključcima studije se navodi da merena debljina RNFL u inferiornom segmentu ima najbolji potencijal za predikciju u početnim fazama razvoja glaukoma, dok superiorni segment pokazuje najbolju predikciju tokom progresije bolesti [333].

Debljinu sloja retinalnih nervnih vlakana OCT-om kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla je tokom studije analizirao Miljković [33]. Studija je sprovedena na 120 ispitanika koji su bili podeljeni u četiri grupe: 30 ispitanika bez oftalmološke bolesti, 30 pacijenata sa malim stepenom glaukenskog oštećenja, 30 pacijenata sa srednjim stepenom glaukenskog oštećenja i 30 pacijenata sa promenama na glavi vidnog živca karakterističnim za glaukenskou neuropatiju, a da ne postoje funkcionalni ispadi tj. da standardna automatizovana perimetrija pokazuje normalne vrednosti MD parametara (od -2,0 dB do +2,0 dB). U zaključcima autor navodi da kod pacijenata sa malim stepenom glaukenskog oštećenja dolazi do istanjenja RNFL-a u sektorima 1, 6, 7 i 8 u odnosu na ispitanike bez postavljene dijagnoze glaukoma. U istoj grupi ispitanika nije uočeno istanjenje RNFL-a u sektorima 4 i 9. Dodatno istanjenje debljine RNFL-a se uočava kod pacijenata sa srednjim stepenom glaukenskog oštećenja. Debljina RNFL-a pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom je značajno manja u poređenju sa RNFL-a kod ispitanika bez postavljene dijagnoze glaukoma. Istanjenje RNFL-a kod pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom je izraženo u saktoru 1, dok istanjenje nije uočeno u sektoru 7 [33].

Centralno vidno polje je često zahvaćeno kod pacijenata sa uznapredovalim oblikom glaukoma. Centralni defekt u vidnom polju narušava kvalitet života pacijenta, njegov socijalni život i radnu sposobnost [334]. Gotovo 30% ganglijskih ćelija mrežnjače se nalazi u području žute mrlje i one takođe nisu otporne na promene tokom progresije glaukoma. Tokom istraživanja odnosa debljine RNFL-a žute mrlje i centralnog defekta vidnog polja,

Sung i saradnici [335] su utvrdili da je nazalni deo žute mrlje otporniji na glaukomsko oštećenje od temporalnog dela. Vrednosti debljine parafoveolarnog RNFL-a nikada neće dostići niske vrednosti kao RNFL-a žute mrlje. Parafoveolarna zona poseduje krvne sudove, potporne ćelije, kao i prisutnu proliferaciju glijalnih ćelija usled glaukomske oštećenja mrežnjače [335,336].

U eri rapidnog razvoja tehnologije i pravljenju različitih modela aparata *Olivas* i saradnici [337] su merili debljinu sloja retinalnih nervnih vlakana sa dva aparata, *MobileNet*® i *Inception V3*®. Istraživanje je sprovedeno na ispitanicima bez dijagnostikovanih očnih bolesti i pacijentima sa dijagnostikovanom glaukomom. Aparata *Inception V3*®, koji ima mogućnost formiranja slike od 299 x 299 piksela, pokazao je veću preciznost u odnosu na model *MobileNet*®, čija je mogućnost formiranja slike 224 x 224 piksela.

Tokom poslednjih decenija fraktalna analiza se primenjuje u proučavanju prostorne složenosti širokog spektra objekata u biologiji i medicini. U ljudskom organizmu postoje mnoge strukture koje imaju prostorni raspored u vidu arborizacije, stoga fraktalna analiza traži svoje mesto ne samo u domenu neuronauke i oftalmologije, nego i celokupnoj medicini. Fraktalni pristup, kao pomoćni metod, ima potencijal da pomogne lekarima i istraživačima u identifikaciji i dijagnostici bolesti, razlikovanju fizioloških i patoloških stanja, kao i predviđanju kliničkog ishoda bolesti [338].

U neuronaukama, fraktalna analiza se pojavila kao metod za analizu i kvantifikaciju kompleksnih struktura koje utiču na topografsku i funkcionalnu složenost centralnog nervnog sistema čoveka. Fraktalna analiza pokušava izučavanjem složenosti neurona ispitati njegove funkcionalne sposobnosti i kapacitete [339,340].

Istraživanja upućuju na to da fraktalna svojstva bioloških sistema mogu biti povezana sa njihovim entropijomom i metabolizmom. Kod neurodegenerativnih bolesti, epilepsije ili cerebrovaskularnih stanja, dolazi do izražene promene fraktalne dimenzije moždanog tkiva [341-343]. Fraktalna analiza je pokazala pad vrednosti fraktalne dimenzije sive mase moždanog tkiva kod pacijenata sa *Alzheimer*-ovom bolešću ili multiplom sistemskom atrofijom cerebelarnog tipa. Pad fraktalne dimenzije bele mase moždanog tkiva je uočen kod atrofične lateralne skleroze, epilepsije, multiple skleroze, multiple sistemske atrofije cerebelarnog tipa i moždanog udara. Suprotno tome, uočen je porast fraktalne dimenzije sive mase moždanog parenhima kod pacijenata obolelih od multiple skleroze [344].

Karcinom, kao hipermetabolička bolest, utiče na fraktalnu dimenziju moždanog parenhima. Pored toga, rast tumora moždanog tkiva povećava intrakranijalni pritisak sa posledičnom kompresijom moždanog tkiva uz dodatne metaboličke promene. *Benson* i saradnici su poredili fraktalnu dimenziju moždanog tkiva pacijenata obolelih od karcinoma moždanog tkiva i zdravih ispitanika pomoću MRI snimaka mozga. Eksperimentalni rezultati su pokazali značajne promene fraktalne dimenzije moždanog tkiva pacijenata obolelih od karcinoma u odnosu na zdrave ispitanike [340].

Istraživanja su pokazala da se fraktalna dimenzija leve moždane hemisfere povećava do adolescencije, a zatim njena vrednost opada. Suprotno tome, fraktalna dimenzija desne hemisfere nastavlja da raste do odrasle dobi [344]. Istraživači su tokom fraktalne analize uočili različite vrednosti fraktalne dimenzije kore velikog mozga u različitim režnjevima i moždanim centrima tokom izučavanja spojnica velikog mozga [345,346]. Fraktalna dimenzija malog mozga na obrađenim MRI snimcima neurokranijuma, pokazuje kompleksnu fraktalnu složenost strukture sa fraktalnom dimenzijom od $2,57 \pm 0,01$ [347].

Fraktalna analiza je našla svoju primenu u pulmologiji gde se koristi za izučavanje anatomije i fiziologije disajnih puteva i krvnih sudova pluća [348,349], emfizema pluća [350], hronične opstruktivne bolesti pluća [351-354].

Morfometrijska analiza disajnih puteva kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća pokazuje smanjenje dijametra velikih i malih disajnih puteva, izraženiji odnos dužine i širine disajnih puteva kao i manju fraktalnu dimenziju disajnih puteva u odnosu na zdrave ispitanike. Pored toga uočeno je smanjenje fraktalne dimenzije disajnih puteva proporcionalno padu plućne funkcije tokom petogodišnjeg perioda [355]. *Bodduluri* i saradnici su otkrili povezanost pada vrednosti fraktalne dimenzije sa ograničenim protokom vazduha, kvalitetom života i fizičkim naporom koji je podrazumevao hod od 6 minuta. Dobijena korelacija je nezavisna od širine disajnih puteva ili emfizema izmerenim na poprečnim CT preseccima [352].

Unutrašnja površina ljudskog srca je prekrivena brojnim mišićnim nitima za koje se smatra da su ostatak embrionalnog razvoja, dok je njihova funkcija kod odraslih pojedinaca nepoznata. *Meyer* i saradnici su izučavali lokuse na genu koji bi mogli imati ulogu u regulaciji razvoja ovih mišićnih niti i regulacije njihove citoskeletne arborizacije. Koristeći fraktalnu analizu trabekularne mreže srca, uočena je njena povezanost sa funkcijom srca odrasle osobe i mogućim kardiovaskularnim bolestima [356]. Fraktalnu analizu je koristio i

Wang sa saradnicima tokom studije u kojoj se procenjivao prognostički uticaj trabekularne arhitekture leve komore na MRI snimcima pacijenata sa hipertrofičkom kardiomiopatijom [357].

Rezultati istraživanja *Omiotek*-a i saradnika sugerišu da se fraktalna analiza može koristiti kao sredstvo u dijagnostici osteoporotičnih koštanih deformiteta na snimcima kičmenih pršljenova načinjenih kompjuterizovanom tomografijom (engl. *Computed tomography scan – CT scan*) [358]. *Arslan* i saradnici su fraktalnom analizom izučavali promene koštane trabekularne strukture donje vilice nakon primenjene terapije ispravljanja nepravilnog položaja zuba i vilice [359].

Onkologija XXI veka teži da na najkomfortniji način za pacijenta dođe do pravovremene i tačne dijagnoze kako bi se primenio najbolji terapijski modalitet u što ranijoj fazi bolesti. Fraktalna dimenzija, kao mera samosličnosti ćelije, značajan je fizički parametar za karakterizaciju strukturnih svojstava naizgled neuređenih ćelija. Biološka tkiva imaju fraktalnu prirodu, a podaci iz literature ukazuju na promenu u samosličnosti ćelija tokom progresije maligniteta što kao rezultat ima promenu fraktalne dimenzije ćelija. *Timbó* i saradnici su uveli softverski program za identifikaciju ćelijskih anomalija izračunavanjem njene fraktalne dimenzije [360]. Snimak suspektne ćelije se unosi u softverski program u sivoj skali i pretvara u crno-beli sliku kako bi se otklonili mogući „šumovi“ drugih organskih materija. Određuje se broj piksela na konturi slike, a fraktalna dimenzija ćelije se određuje metodom brojanja kvadrata. Rezultati istraživanja *Timbó*-a i saradnika pokazuje slaganje fraktalne dimenzije ispitivane ćelije sa drugim metodama postavljanja dijagnoze maligniteta. Deceniju kasnije *Elkington* i saradnici koriste fraktalnu analizu za određivanje stadijuma maligne bolesti pomoću transmisiona optičke mikroskopije [361]. Transmisiona optička mikroskopija na tankom preseku tkiva pokazuje heterogenu prebojenost u zavisnosti od gustoće mase. Poređenjem fraktalne dimenzije ispitivanih suspektih ćelija i drugih onkoloških parametara utvrđeno je da metod fraktalne analize sa visokom preciznošću razlikuje maligne ćelije u različitim stadijumima maligniteta.

Fraktalnom analizom krvnih sudova bubrega, moguće je utvrditi da li je vaskularna struktura bubrega sposobna obavljati svoju fiziološkufu funkciju. Takođe, fraktalnom analizom je moguće opisati složene vaskularne strukture tokom embriogeneze. Naime, postoji pretpostavka da arterijsko vaskularno stablo bubrega ima fraktalnu dimenziju koja je

obrnuto proporcionalna vrednostima brzine razvoja krvnih sudova procesom neoangiogeneze [362].

Brojna patološka stanja su udružena sa promenama nervnih ćelija, što se odražava i na makroskopski izgled centralnog nervnog sistema. Glava vidnog živca, kao deo centralnog nervnog sistema, takođe je sklona morfološkim promenama tokom oftalmoloških i neuroloških bolesti. Takođe, poznato je da u kasnijoj životnoj dobi, usled starenja, dolazi do promene morfologije i smanjenja broja ćelija uz promenu izgleda vaskularne mreže koja ih vaskularizuje. Ove promene zajedno utiču na funkciju čula vida, centralnog nervnog sistema i drugih organa. Rezultati ove disertacije ukazuju na potrebu daljih istraživanja morfometrijskih promena glave vidnog živca i krvnih sudova mrežnjače kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla, sa posebnim osvrtom na uticaj starenja, pridruženih oftalmoloških i sistemskih bolesti.

7. ZAKLJUČCI ISTRAŽIVANJA

Na osnovu postavljenih hipoteza i rezultata morfometrijske analize glave vidnog živca i centralnih krvnih sudova mrežnjače, izvedeni su sledeći zaključci:

1. Binarna fraktalna dimenzija površine neuroretinalnog oboda bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače opada sa progresijom bolesti tj. stepenom glaukenskog oštećenja.
2. Fraktalna dimenzija skeletonizovane slike konture neuroretinalnog oboda bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače raste sa progresijom bolesti tj. stepenom glaukenskog oštećenja.
3. Površina neuroretinalnog oboda bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače opada sa progresijom bolesti tj. stepenom glaukenskog oštećenja.
4. Najveću srednju vrednost dužine neuroretinalnog oboda bez arterijskih i venskih krvnih sudova ima grupa pacijenata sa velikim stepenom glaukenskog oštećenja. Manju srednju vrednost dužine neuroretinalnog oboda bez arterijskih i venskih krvnih sudova ima grupa pacijenata sa malim stepenom glaukenskog oštećenja, dok najmanju srednju vrednost ima grupa pacijenata sa srednjim stepenom glaukenskog oštećenja.
5. Grupa pacijenata sa malim stepenom glaukenskog oštećenja ima najveću srednju vrednost binarne fraktalne dimenzije centralne arterije mrežnjače i njenih grana. Manju srednju vrednost binarne fraktalne dimenzije centralne arterije mrežnjače i njenih grana ima grupa pacijenata sa velikim stepenom glaukenskog oštećenja, dok najmanju vrednost ima grupa pacijenata sa srednjim stepenom glaukenskog oštećenja.
6. Binarna fraktalna dimenzija centralne vene mrežnjače i njenih pritoka raste sa progresijom bolesti tj. stepenom glaukenskog oštećenja.
7. Najveću srednju vrednost cirkularnosti arterijskih krvnih sudova mrežnjače ima grupa pacijenata sa srednjim stepenom glaukenskog oštećenja. Manju srednju vrednost cirkularnosti arterijskih krvnih sudova mrežnjače ima grupa pacijenata sa malim stepenom glaukenskog oštećenja, dok najmanju srednju vrednost ima grupa pacijenata sa velikim stepenom glaukenskog oštećenja.
8. Srednja vrednost cirkularnosti venskih krvnih sudova mrežnjače raste sa progresijom bolesti tj. stepenom glaukenskog oštećenja.

9. Srednja vrednost dijametra ushodne (gornje) grane centralne arterije mrežnjače ima manje vrednosti od srednje vrednosti dijametra nishodne (donje) grane centralne arterije mrežnjače.
10. Srednja vrednost dijametra ushodnog (gornjeg) korena centralne vene mrežnjače ima manje vrednosti u odnosu na srednju vrednost dijametra nishodnog (donjeg) korena centralne vene mrežnjače.
11. Ugao grananja centralne arterije mrežnjače se smanjuje sa progresijom bolesti tj. stepenom glaukenskog oštećenja.
12. Ugao spajanja korenova centralne vene mrežnjače je najveći u grupi pacijenata sa srednjim stepenom glaukenskog oštećenja. Manje vrednosti ugla spajanja korenova centralne vene mrežnjače ima grupa pacijenata sa velikim stepenom glaukenskog oštećenja, dok najmanji ugao ima grupa pacijenata sa malim stepenom glaukenskog oštećenja.

8. LITERATURA

1. Graw J. Eye development. *Curr Top Dev Biol.* 2010;90:343-86.
2. Centanin L, Ander JJ, Hoeckendorf B, Lust K, Kellner T, Kraemer I, et al. Exclusive multipotency and preferential asymmetric divisions in post-embryonic neural stem cells of the fish retina. *Development.* 2014;141(18):3472–82.
3. Torchia MG, Persaud TVN. *Concise Clinical Embryology: an Integrated, Case-Based Approach.* 1st ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
4. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. *Larsen's Human Embryology.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
5. Amram B, Cohen-Tayar Y, David A, Ashery-Padan R. The retinal pigmented epithelium - from basic developmental biology research to translational approaches. *Int J Dev Biol.* 2017;61(3-4-5):225-34.
6. Williams AL, Bohnsack BL. Neural crest derivatives in ocular development: discerning the eye of the storm. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015;105(2):87-95.
7. Sontakke Y. *Textbook of Human Embryology.* Kindle Edition. Delhi: CBSPD. 2018. p. 257-65.
8. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. *The Eye: Basic Sciences in Practice.* 5th ed. London: Elsevier; 2020.
9. Sun Y, Smith LEH. Retinal vasculature in development and diseases. *Annu Rev Vis Sci.* 2018;4:101-22.
10. Tawfik HA, Dutton JJ. Embryologic and fetal development of the human orbit. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018;34(5):405-21.
11. American academy of ophthalmology (homepage on the Internet). San Francisco: ONE Network. Rosa RH. Bergmeister papilla. [cited Huang May 2]. Available from: <https://www.aaopt.org/image/bergmeister-papilla>
12. Stenkamp DL. Development of the vertebrate eye and retina. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134:397-414.
13. Vujanović MS. Refrakcioni status oka i biometrijske karakteristike prematurusa sa i bez prematurusne retinopatije (disertacija). Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet; 2016.
14. Nikolic IR, Rancic G, Lackovic V, Todorovic V, Mitic D, Mihaljlovic D. *Embriologija čoveka, tekst i atlas.* 7. Izdanje. Beograd: Data Status; 2018.

15. Novak-Lauš K. Analiza kvalitativnih i kvantitativnih svojstava dermatoglifa digito-palmarnog kompleksa u bolesnika s primarnim glaukomom otvorenog kuta (doktorska disertacija). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2004.
16. Jovanovic SV, Jeličić NA. Anatomija čoveka – glava i vrat. Beograd: Data Status; 2010.
17. Scholz M. Eye. In: Waschke J, Bockers TM, Paulsen F. Sobotta, anatomy textbook, English edition with Latin nomenclature. 1st ed. München: Elsevier; 2018.
18. Drake R, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray's Anatomy for Students. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
19. The Foundation. American Society of Retina Specialist [homepage on the Internet]. Chicago. Retina Health Information. [cited 2022 Mar 8] Available from: <https://www.asrs.org/patients/retinal-diseases/retina-health-information>
20. Jovanović S, Keros P, Cvetković D, Jeličić N, Vinter I. Očna šupljina i organ vida. Beograd: Naučna knjiga; 1986.
21. Ding SLS, Kumar S, Mok PL. Cellular reparative mechanisms of mesenchymal stem cells for retinal diseases. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1406.
22. American academy of ophthalmology [homepage on the Internet]. San Francisco: ONE Network. 2020-2021 BCSC Basic and Clinical Science Course. 2 Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Part I: Anatomy. Chapter 3: Cranial nerves: central and Peripheral Connections. Optic nerve (second cranial nerve). [cited 2022 May 13]. Available from: <https://www.aao.org/bcscsnippetdetail.aspx?id=c875dc98-86d7-4de9-8631-67b215a5fcf0>
23. Davidović S, Oros A. Elementi očnog dna. U: Babić N, urednik. Praktikum iz oftalmologije. Drugo izdanje. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2018. p.81-90.
24. Salamon JF. Kanski's Clinical Ophthalmology. A systematic Approach. 9th ed. Edinburgh: Elsevier; 2019.
25. Omodaka K, An G, Tsuda S, Shiga Y, Takada N, Kikawa T, et al. Classification of optic disc shape in glaucoma using machine learning based on quantified ocular parameters. *PLoS One.* 2017;12(12):e0190012.
26. Airaksinen PJ, Drance SM. Neuroretinal rim area and RNFL in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:203-4.
27. Montgomery DM. Measurement of optic disk and neuroretinal rim areas in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology.* 1991;98(1):50-9.

28. Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and the mode of their progression. *Am J Ophthalmol.* 1991;111(4):485-90.
29. Jonas JB, Fernandez MC, Stiirmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology.* 1993;100(1):63-8.
30. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29(7):1151-8.
31. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, Smith AR, Dirkes KA, Coleman AL, et al. Racial differences in optic disc topography: baseline results from the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(1):22-8.
32. Britton RJ, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR, Mawson DK. The area of the neuroretinal rim of the optic nerve in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* 1987;103(4):497-504.
33. Miljković A. Karakteristike glave očnog živca i peripapilarnih retinalnih nervnih vlakana kod pacijenata sa glaukomom (doktorska disertacija). Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad; 2015.
34. Jonas JB, Papastathopoulos K. Ophthalmoscopic measurement of the optic disc. *Ophthalmology.* 1995;102(7):1102-6.
35. Jonas JB, Martus P, Budde WM, Jünemann A, Hayler J. Small neuroretinal rim and large parapapillary atrophy as predictive factors for progression of glaucomatous optic neuropathy. *Ophthalmology.* 2002;109(8):1561-7.
36. Bottoni FG, Gonella PM, Porta AS, Consalez GG. Neuroretinal rim area in normal eyes: a study on a randomized group of 30 subjects. *Ophthalmologica.* 1989;198(1):40-5.
37. Salazar JJ, Ramírez AI, De Hoz R, Salobar-García E, Rojas P, Fernández-Albarral JA, et al. Anatomy of the human optic nerve: structure and function. In: Ferreri FM, editor. *Optic Nerve.* London: IntechOpen; 2018. p. 11-56.
38. Triviño A, Ramírez JM, Salazar JJ, Ramírez AI, García-Sánchez J. Immunohistochemical study of human optic nerve head astroglia. *Vision Research.* 1996;36:2015-28.
39. Radius RL, Anderson DR. The course of axons through the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol.* 1979;97:1154-8.

40. Ramírez J, Triviño A, Salazar J, Ramírez A. Conceptos actuales sobre la organización anatómica del nervio óptico. In: Neuritis Óptica. Madrid: Tecnomedia Editorial SL; 1997. p. 9-28.
41. Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ. Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit. 8th ed. London: Chapman & Hall Medical; 1997.
42. Oyster CW. The Human Eye. Structure and Function. Sunderland: Sinauer Associates Sunderland; 1999. p.769.
43. Hasnain SS, Hasnain A. Pathogenesis of chronic glaucoma: a two-stage disease. *EC Ophthalmol.* 2019;10(5):357-63.
44. Minckler DS. The organization of nerve fibre bundles in the primate optic nerve head. *Arch Ophthalmol.* 1980;98:1630-6.
45. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fibre layer defects. *Arch Ophthalmol.* 1982;100:807-14.
46. Di Polo A, Aigner LJ, Dunn RJ, Bray GM, Aguayo AJ. Prolonged delivery of brain-derived neurotrophic factor by adenovirus-infected Müller cells temporarily rescues injured retinal ganglion cells. *PNAS.* 1998;95:3978-83.
47. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:299-305.
48. Ramírez JM, Rojas B, Gallego BI, García-Martín ES, Triviño A, Ramírez AI, et al. Glia and blood retinal barrier: effects of ocular hypertension. In: iConcept Press Ltd, editor. *Cardiovascular Disease II.* Hong Kong: iConcept Press Ltd; 2014. p. 123–62.
49. Tovar-Vidales T, Wordinger RJ, Clark AF. Identification and localization of lamina cribrosa cells in the human optic nerve head. *Exp Eye Res.* 2016;147:94-7.
50. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: Role of astrocytes in tissue remodelling. *Prog Retin Eye Res.* 2000;19:297-321.
51. Neufeld AH. Microglia in the optic nerve head and the region of parapapillary chorioretinal atrophy in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1050-6.
52. Kirwan RP, Fenerty CH, Crean J, Wordinger RJ, Clark AF, O'Brien CJ. Influence of cyclical mechanical strain on extracellular matrix gene expression in human lamina cribrosa cells in vitro. *Mol Vis.* 2005:11798-810.

53. Lambert W, Agarwal R, Howe W, Clark AF, Wordinger RJ. Neurotrophin and neurotrophin receptor expression by cells of the human lamina cribrosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:2315-23.
54. Voorhees AP, Jan NJ, Austin ME, Flanagan JG, Sivak JM, Bilonick RA, et al. Lamina Cribrosa pore shape and size as predictors of neural tissue mechanical insult. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:5336-46.
55. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol.* 1999;43:293-320.
56. Crawford Downs J, Roberts MD, Sigal IA. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: A review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. *Exp Eye Res.* 2011;93:133-40.
57. Grytz R, Meschke G, Jonas JB. The collagen fibril architecture in the lamina cribrosa and peripapillary sclera predicted by a computational remodeling approach. *Biomech Model.* 2011;10:371-82.
58. Sigal IA, Flanagan JG, Tertinegg I, Ethier CR. Modeling individual-specific human optic nerve head biomechanics. Part I: IOP-induced deformations and influence of geometry. *Biomech Model.* 2009;8:85-98.
59. Ren R, Wang N, Li B, Li L, Gao F, Xu X, et al. Lamina cribrosa and peripapillary sclera histomorphometry in normal and advanced glaucomatous Chinese eyes with various axial length. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:2175-84.
60. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: A new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24(1):39-73.
61. Schachat AP. *Ryan's Retina.* 7th edition. Edinburgh - New York: Elsevier; 2022.
62. Perrini P, Cardia A, Raser K, Lanzini G: A microsurgical study of the anatomy and course of the ophthalmic artery and its possible dangerous anastomoses. *J Neurosurg.* 2007;160(1):142-50.
63. Yu PK, Balaratnasingam C, Xu J, Morgan WH, Mammo Z, Han S, et al. Label-free density measurements of radial peripapillary capillaries in the human retina. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135151.
64. Henkind P. Radial peripapillary capillaries of the retina. I. Anatomy: human and comparative. *Br J Ophthalmol.* 1967;51(2):115-23.

65. Iwasaki M, Inomata H. Relation between superficial capillaries and foveal structures in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27(12):1698-705.
66. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al. Macugen diabetic retinopathy study group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2005;112:1747-57.
67. Liu GT, Volpe NJ, Galetta S. Liu, Volpe, and Galetta's neuro-ophthalmology: diagnosis and management. 3th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
68. Feeney L, Hogan MJ. Electron microscopy of the human choroid. I. Cells and supporting structure. *Am J Ophthalmol.* 1961;51:1057-72.
69. Dutton JJ. Atlas of Clinical and Surgical Orbital Anatomy. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.
70. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:658-63.
71. Friedman E, Ivry M, Ebert E, Glynn R, Gragoudas E, Seddon J. Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 1989;96:104-8.
72. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2011;118(1):119-133.e1-2.
73. Hogan M, Alvarado J, Weddell J. Histology of the Human Eye. Philadelphia: Saunders; 1971.
74. Wang X, Lou N, Eberhardt A, Yang Y, Kusk P, Xu Q, et al. An ocular glymphatic clearance system removes amyloid- β from the rodent eye. *Sci Transl Med.* 2020;12(536):eaaw3210.
75. Natale G, Limanaqi F, Busceti CL, Mastroiacovo F, Nicoletti F, Puglisi-Allegra S, et al. Glymphatic system as a gateway to connect neurodegeneration from periphery to CNS. *Front Neurosci.* 2021;15:639140.
76. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's guide. *Neurochem Res.* 2015;40(12):2583-99.
77. Mathieu E, Gupta N, Ahari A, Zhou X, Hanna J, Yucel YH. Evidence for cerebrospinal fluid entry into the optic nerve via a Glymphatic pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(11):4784-91.
78. Sunderland DK, Sapra A. Physiology, Aqueous Humor Circulation. In: StatPearls [database on the Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; National Library

of Medicine (US) 2022 [updated 2022 Jan 8; cited 2022 May 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553209/>. PMID: 31985990.

79. Costagliola C, dell'Omo R, Agnifili L, Bartollino S, Fea AM, Uva MG, et al. How many aqueous humor outflow pathways are there? *Surv Ophthalmol.* 2020; 65(2):144-70.

80. Costagliola C, Sbordone M, Gandolfi S, Cesari L, Furneri G, Fea AM. Minimally invasive surgery in mild-to-moderate glaucoma patients in Italy: Is It Time to Change? *Clin Ophthalmol.* 2020;14:2639-55.

81. Carreon T, van der Merwe E, Fellman RL, Johnstone M, Bhattacharya SK. Aqueous outflow - A continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog Retin Eye Res.* 2017;57:108-33.

82. Distelhorst JS, Hughes GM. Open-angle glaucoma. *Am Fam Physician.* 2003;67(9):1937-44.

83. American academy of ophthalmology (homepage on the Internet). San Francisco: ONE Network. Alward WLM, Longmuir, RA. Gonioscopic Grading Systems. Color Atlas of Gonioscopy. [cited 2021 Oct 7]. Available from: <https://www.aao.org/disease-review/color-atlas-of-gonioscopy>

84. Johnstone M, Xinc C, Tane J, Martind E, Wenf J, Wanga RK. Aqueous outflow regulation – 21st century concepts. *Prog Retin Eye Res.* 2021;83:100917.

85. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017;5(12):e1221-34.

86. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014; 121(11):2081-90.

87. John D, Parikh R. Cost-effectiveness and cost utility of community screening for glaucoma in urban India. *Public Health.* 2017;148:37-48.

88. Aspberg J, Heijl A, Bengtsson B. Screening for open-angle glaucoma and its effect on blindness. *Am J Ophthalmol.* 2021;228:106-16.

89. Harasymowycz P, Birt C, Gooi P, Heckler L, Hutnik C, Jinapriya D, et al. Medical management of glaucoma in the 21st century from a Canadian perspective costagliola c 2020. *J Ophthalmol.* 2016;2016:6509809.

90. Babić N. Glaukom (*Glaucoma*). U: Babić N, Čanadanović V, urednici. *Oftalmologija*. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2018. p. 106-29.

91. Mahadabi N, Foris LA, Tripathy K. Open Angle Glaucoma. In: StatPearls [database on the Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; National Library of Medicine (US) 2022 [updated 2022 Feb 21; cited 2022 May 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441887/>
92. Babić N. Fiksne kombinacije u terapiji glaukoma otvorenog ugla i očne hipertenzije (doktorska disertacija). Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad; 2010.
93. Zhang N, Wang J, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep.* 2021;11(1):13762.
94. Ha A, Kim CY, Shim SR, Chang IB, Kim YK. Degree of myopia and glaucoma risk: a dose-response meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2022;236:107-19.
95. Unterlaufft JD, Böhm MRR. Role of the aging visual system in glaucoma. *Ophthalmologe.* 2017;114(2):108-13.
96. Chan EW, Li X, Tham YC, Liao J, Wong TY, Aung T, et al. Glaucoma in Asia: regional prevalence variations and future projections. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(1):78-85.
97. Pakravan M, Yazdani S, Javadi MA, Amini H, Behroozi Z, Ziaei H, et al. A population-based survey of the prevalence and types of glaucoma in central Iran: the Yazd eye study. *Ophthalmology.* 2013;120(10):1977-84.
98. Ocansey S, Abu EK, Abraham CH, Owusu-Ansah A, Acheampong C, Mensah F, et al. Socio-demographic factors modify awareness, knowledge, and perceived risk of glaucoma in rural and urban residents in Ghana: a population-based survey. *Ther Adv Ophthalmol.* 2021;13:2515841421998099.
99. McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. *J Optom.* 2017;10(2):71-8.
100. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014;311(18):1901-11.
101. Liu K, He W, Zhao J, Zeng Y, Cheng H. Association of WDR36 polymorphisms with primary open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(26):e7291.
102. Thorleifsson G, Walters GB, Hewitt AW, Masson G, Helgason A, DeWan A, et al. Common variants near CAV1 and CAV2 are associated with primary open-angle glaucoma. *Nat Genet.* 2010;42(10):906-9.

103. Pasquale LR, Loomis SJ, Kang JH, Yaspan BL, Abdrabou W, Budenz DL, et al. CDKN2B-AS1 genotype-glaucoma feature correlations in primary open-angle glaucoma patients from the United States. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(2):342-53.e5.
104. Shim MS, Kim KY, Noh M, Ko JY, Ahn S, An MA, et al. Optineurin E50K triggers BDNF deficiency-mediated mitochondrial dysfunction in retinal photoreceptor cell line. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;503(4):2690-7.
105. Guven Yilmaz S, Palamar M, Onay H, Ilim O, Aykut A, Ozkinay FF, et al. Association of lysyl oxidase-like 1 gene polymorphism in Turkish patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2017;26(7):684-5.
106. Evangelho K, Mogilevskaya M, Losada-Barragan M, Vargas-Sanchez JK. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature. *Int Ophthalmol*. 2019;39(1):259-71.
107. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet*. 2017;390(10108):2183-93.
108. Yu DY, Cringle SJ, Balaratnasingam C, Morgan WH, Yu PK, Su EN. Retinal ganglion cells: Energetics, compartmentation, axonal transport, cytoskeletons and vulnerability. *Prog Retin Eye Res*. 2013;36:217-46.
109. Chang EE, Goldberg JL. Glaucoma 2.0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology*. 2012;119(5):979-86.
110. Adalbert R, Coleman MP. Review: Axon pathology in age-related neurodegenerative disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013;39(2):90-108.
111. Munemasa Y, Kitaoka Y. Molecular mechanisms of retinal ganglion cell degeneration in glaucoma and future prospects for cell body and axonal protection. *Front Cell Neurosci*. 2013;6:60.
112. Nickells RW, Howell GR, Soto I, John SWM. Under pressure: cellular and molecular responses during glaucoma, a common neurodegeneration with axonopathy. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:153-79.
113. Ousman SS, Kubes P. Immune surveillance in the central nervous system. *Nat Neurosci*. 2012;15(8):1096-101.
114. Chi W, Li F, Chen H, Wang Y, Zhu Y, Yang X, et al. Caspase-8 promotes NLRP1/NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production in acute glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(30):11181-6.

115. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res.* 2006;25(4):397-424.
116. Liao R, Yan F, Zeng Z, Farhan M, Little P, Quirion R, et al. Amiodarone-induced retinal neuronal cell apoptosis attenuated by IGF-1 via counter regulation of the PI3k/Akt/FoxO3a pathway. *Mol Neurobiol.* 2017;54(9):6931-43.
117. Ryu M, Yasuda M, Shi D, Shanab AY, Watanabe R, Himori N, et al. Critical role of calpain in axonal damage-induced retinal ganglion cell death. *J Neurosci Res.* 2012;90(4):802-15.
118. Stamper LR, Lieberman FM, Drake VM. Primary open angle glaucoma. In: Stamper LR, Lieberman FM, Drake VM, editors. *Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas* 8th ed. St Louis: Mosby–Elsevier; 2009;39-65.
119. Friedman DS, Jampel HD, Muñoz B, West SK. The prevalence of open-angle glaucoma among blacks and whites 73 years and older: the Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(11):1625-30.
120. Kim KE, Park KH. Update on the prevalence, etiology, diagnosis, and monitoring of normal-tension glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2016;5(1):23-31.
121. Gramer G, Gramer E. Stage of visual field loss and age at diagnosis in 1988 patients with different glaucomas: implications for glaucoma screening and driving ability. *Int Ophthalmol.* 2018;38(2):429-41.
122. Babić N. Intraokularni pritisak. U: Babić N, urednik. *Praktikum iz oftalmologije.* Drugo izdanje. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad; 2018. p. 73-8.
123. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The Diagnosis and treatment of glaucoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(13):225–34.
124. Prum BE, Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE, et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice Pattern[®] guidelines. *Ophthalmology.* 2016;123(1):41-111.
125. Hong SW, Koenigsman H, Ren R, Yang H, Gardiner SK, Reynaud J, et al. Glaucoma specialist optic disc margin, rim margin, and rim width discordance in glaucoma and glaucoma suspect eyes. *Am J Ophthalmol.* 2018;192:65–76.
126. Jonas JB, Zach FM, Gusek GC, Naumann GO. Pseudoglaucomatous physiologic large cups. *Am J Ophthalmol.* 1989;107(2):137-44.

127. Babić N. Vidno polje. U: Babić N, urednik. Praktikum iz oftalmologije. Drugo izdanje. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad; 2018. p. 121-3.
128. Hodapp E, Parrish RK II, Anderson DR. Clinical decisions in glaucoma. St. Louis: The CV Mosby Co. 1993; p. 52-61.
129. Babić N. Medikamentozna terapija glaukoma. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2013.
130. Dietze J, Blair K, Havens SJ. Glaucoma. Last Update: May 1, 2022.
131. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, Lascaratos G, Amalfitano F, Anand N, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9975):1295-304.
132. Sit AJ, Pruet CM. Personalizing intraocular pressure: target intraocular pressure in the setting of 24-hour intraocular pressure monitoring. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016;5(1):17-22.
133. Guglielmi P, Carradori S, Campestre C, Poce G. Novel therapies for glaucoma: a patent review (2013-2019). *Expert Opin Ther Pat*. 2019;29(10):769-80.
134. Matsou A, Anastasopoulos E. Investigational drugs targeting prostaglandin receptors for the treatment of glaucoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(10):777–85.
135. Schehlein EM, Robin AL. Rho-associated kinase inhibitors: evolving strategies in glaucoma treatment. *Drugs*. 2019;79(10):1031-6.
136. Berrino E, Supuran CT. Rho-kinase inhibitors in the management of glaucoma. *Expert Opin Ther Pat*. 2019;29(10):817-27.
137. Moura-Coelho N, Tavares Ferreira J, Bruxelas CP, Dutra-Medeiros M, Cunha JP, Pinto Proença R. Rho kinase inhibitors-a review on the physiology and clinical use in Ophthalmology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(6):1101-17.
138. Wang T, Cao L, Jiang Q, Zhang T. Topical medication therapy for glaucoma and ocular hypertension. *Front Pharmacol*. 2021;12:749858.
139. Cimolai N. A review of neuropsychiatric adverse events from topical ophthalmic brimonidine. *Hum Exp Toxicol*. 2020;39(10):1279-90.
140. Hopf S, Mercieca K, Pfeiffer N, Prokosch-Willing V. Brimonidine-associated uveitis - a descriptive case series. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):489.
141. Supuran CT. An update on drug interaction considerations in the therapeutic use of carbonic anhydrase inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(4):297-307.

142. Ghorai S, Pulya S, Ghosh K, Panda P, Ghosh B, Gayen S. Structure-activity relationship of human carbonic anhydrase-II inhibitors: Detailed insight for future development as anti-glaucoma agents. *Bioorg Chem.* 2020;95:103557.
143. Carradori S, Mollica A, De Monte C, Ganese A, Supuran CT. Nitric oxide donors and selective carbonic anhydrase inhibitors: a dual pharmacological approach for the treatment of glaucoma, cancer and osteoporosis. *Molecules.* 2015;20(4):5667-79.
144. Eichhorn M. Wirkmechanismen, klinisches Profil und Stellenwert von Carboanhydrasehemmern in der antiglaukomatösen Therapie [Mode of action, clinical profile and relevance of carbonic anhydrase inhibitors in glaucoma therapy]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2013;230(2):146-9.
145. Konstas AG, Schmetterer L, Costa VP, Holló G, Katsanos A, Denis P, et al. Current and emerging fixed combination therapies in glaucoma: a safety and tolerability review. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(11):1445-60.
146. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Garg A, Vickerstaff V, Hunter R, et al. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10180):1505-16.
147. Kumar H, Mansoori T, Warjri GB, Somarajan BI, Bandil S, Gupta V. Lasers in glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(11):1539-53.
148. Saheb H, Ahmed II. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(2):96-104.
149. Konopińska J, Saeed E, Lisowski Ł, Gołaszewska K, Kraśnicki P, Dmuchowska DA, et al. Evaluation of the effect of the first generation iStent on corneal endothelial cell loss-a match case-control study. *J Clin Med.* 2021;10(19):4410.
150. Toneatto G, Zeppieri M, Papa V, Rizzi L, Salati C, Gabai A, et al. 360° ab-Interno Schlemm's canal viscodilation with OMNI viscosurgical systems for open-angle glaucoma-midterm results. *J Clin Med.* 2022;11(1):259.
151. Ciancaglini M, Guerra G, Agnifili L, Mastropasqua R, Fasanella V, Cinelli M et al. Fractal dimension as a new tool to analyze optic nerve head vasculature in primary open angle glaucoma. *In Vivo.* 2015;29(2):273-9.
152. Birren JE, Schaie KW. *Handbook of the Psychology of Aging.* 3rd ed. San Diego: Academic Press; 1990.

153. Khutoryan MB. Quantitative characterization of the cellular elements of human cerebellar nuclei at different ages. *Neurosci Behav Physiol.* 2005;35(1):5-7.
154. Stefanović B, Đorđević-Čamba V, Kojić Z, Bajčetić M, Četković M. *Integrativna neurobiologija.* Beograd: Mikro knjiga i V&M; 2003.
155. Milošević NT, Ristanović D, Jelinek HF, Rajković K. Quantitative analysis of dendritic morphology of the alpha and delta retinal ganglion cells in the rat: a cell classification study. *J Theor Biol.* 2009;259(1):142-50.
156. Ni SN, Marzilianol P, Wong HT. Angle closure glaucoma detection using fractal dimension index on SS-OCT images. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;2014:3885-8.
157. Aslam T, Fleck B, Patton N, Trucco M, Azegrouz H. Digital image analysis of plus disease in retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(4):368-77.
158. Mittapalli PS, Kande GB. Segmentation of optic disk and optic cup from digital fundus images for the assessment of glaucoma. *Biomed Signal Process and Control.* 2016;24:34-46.
159. Chan KKW, Tang F, Tham CCY, Young AL, Cheung CY. Retinal vasculature in glaucoma: a review. *BMJ Open Ophthalmol.* 2017;1(1):e000032.
160. Haar Romeny BM, Bekkers EJ, Zhang J, Abbasi-Sureshjani S, Huang F, Duits R et al. Brain-inspired algorithms for retinal image analysis. *Mach Vis Appl.* 2016;27:1117-35.
161. Vermeer KA, Vos FM, Lemij HG, Vossepoel AM. A model based method for retinal blood vessels detection. *Comput Biol Med.* 2004;34(3):209-19.
162. Staal J, Abramoff MD, Niemeijer M, Viergever MA, Van Ginneken B. Ridge-based vessels segmentation in color images of retina. *IEEE Trans Med Imaging.* 2004;23(4):501-9.
163. Soares JV, Leandro JJ, Cesar Junior RM, Jelinek HF, Cree MJ. Retinal vessels segmentation using 2D Gabor wavelet and supervised classification. *IEEE Trans Med Imaging.* 2006;25(9):1214-22.
164. Kiami M, Hudez A. Computer simulation of growth of anastomosis microvascular networks. *J Theor Biol.* 1991;150(4):547-60.
165. Chiang MF, Starren J, Du YE, Keenan JD, Schiff WM, Barile GR et al. Remote image based retinopathy of prematurity diagnosis: a receiver operating characteristic analysis of accuracy. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(10):1292-6.

166. Martinez-Perez ME, Hughes AD, Stanton AV, Thom SA, Chapman N, Bharath AA et al. Retinal vascular tree morphology: a semi-automatic quantification. *IEEE Trans Med Imaging*. 2002;49(8):912-7.
167. Koreen S, Gelman R, Martinez-Perez ME, Jiang L, Berrocal Am, Hess DJ et al. Evaluation of a computer-based system for plus disease diagnosis in retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2007;114(12):e59-67.
168. Wu R, Cheung CYL, Saw SM, Mitchell P, Aung T, Wong TY. Retinal vascular geometry and glaucoma: the Singapore Malay eye study. *Ophthalmology*. 2013;120(1):77-83.
169. Chapman N, Witt N, Gao X, Bharath AA, Stanton AV, Thom SA et al. Computer algorithms for the automated measurement of retinal arteriolar diameters. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:74-9.
170. Knudston MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BE. Revised formulas for summarizing retinal vessels diameters. *Curr Eye Res*. 2003;27(3):143-9.
171. Pakter HM, Ferlin E, Fuchs SC, Maestri MK, Moraes RS, Nunes G et al. Measuring arteriolar – to-venous ratio in retinal photography of patients with hypertension: development and application of a new semi-automated method. *Am J Hypertens*. 2005;18(3):417-21.
172. Wenn CM, Newman DL. Arterial tortuosity. *Australas Phys Eng Sci Med*. 1990;13(2):67-70.
173. Swanson C, Cocker KD, Parker KH, Moseley MJ, Fielder AR. Semiautomated computer analysis of vessel growth in preterm infant without and with ROP. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(12):1474-7
174. Smedby O, Hogman N, Nilsson S, Ericson U, Olsson AG, Walldius G. Two dimensional tortuosity of the superficial femoral artery in early atherosclerosis. *J Vasc Res*. 1993;30(4):181-91.
175. Hart WE, Goldbaum M, Cote B, Kube P, Nelson MR. Measurement and classification of retinal vascular tortuosity. *Int J Med Inform*. 1999;53(2-3):239-52.
176. Kimball BP, Bui S, Dafopoulos N. Angiographic features associated with acute coronary artery occlusion during elective angioplasty. *Can J Cardiol*. 1990;6(8):327-32.
177. Wallace DK, Jomier J, Aylward SR, Landers MB III. Computer-automated quantification of plus disease in retinopathy of prematurity. *J Aapos*. 2003;7(2):126-30.
178. Hall MA, Smith LA. Practical feature subset selection for machine learning. In: McDonald C, editors. *Computer Science '98 Proceedings of the 21st Australian Computer*

Science Conference ACSC 98; 1998 Feb 4-6; Perth, Australia. Berlin: Springer; 1998. p. 181-91.

179. Woldenberg MJ. Relation of branching angles to optimality for four cost principles. *J Theor Biol.* 1986;122:187-204.

180. King L, Stanton A, Sever P, Thom S, Hughes A. Arteriolar length-diameter (L:D) ratio: a geometric parameter of the retinal vasculature diagnostic of hypertension. *J Hum Hypertension.* 1976;10(6):417-8.

181. Bhatiya S, Gadia R, Sethi HS, Panda A. Clinical evaluation of optic nerve head in glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract.* 2010;4(3):115-32.

182. Morgan J, Sheen NJ, North RV, Goyal R, Morgan S, Ansari E et al. Discrimination of glaucomatous optic neuropathy by digital stereoscopic analysis. *Ophthalmology.* 2005; 112(2):855-62.

183. Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, Beiser JA, Schiffman J, Parrish RK et al. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology.* 2006;113(12):2137-43.

184. Panda R, Puhan NB, Panda G. Mean curvature and texture constrained composite weighted random walk algorithm for optic disc segmentation towards glaucoma screening. *Healthc Technol Lett.* 2018;5(1):31-7.

185. Jonas JB, Muller-Bergh JA, Schlorzer-Schrehardt UM, Naumann GOH. Histomorphometry of the human optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31(4):736-44.

186. Ristanović D, Milosević NT, Jelinek HF, Stefanović IB. Mathematical modelling of neuronal dendritic branching patterns in two dimensions: application to retinal ganglion cells in the cat and rat. *Biol Cybern.* 2009;100(2):97-108.

187. Milošević NT. Fractal analysis of two dimensional images: parameters of the space-filling and shape. In: Dumitrache I, Florea AM, Pop F, Dumitrascu A, editors. *Proceedings of the 20th International Conference on Control Systems and Computer Science, Vol. 2: IAFA: Fractal Analysis of Medical Images.* Los Alamitos: The Institute of Electrical and Electronics Engineers; 2015; p. 539-44.

188. Rajković N, Krstonošić B, Milošević N. Box-counting method of 2D neuronal image: method modification and quantitative analysis demonstrated on images from the monkey and human brain. *Comput Math Methods Med.* 2017;2017:8967902.

189. Bassingthwaighe JB, Liebovitch LS, West BJ. *Fractal physiology.* New York: Oxford University Press; 1994.

190. Milosević NT, Ristanović D, Gudović R, Rajković K, Marić D. Application of fractal analysis to neuronal dendritic arborisation patterns of the monkey dentate nucleus. *Neurosci Lett*. 2007;425(1):23-7.
191. Ristanović D, Milosević NT, Stulić V. Application of modified Sholl analysis to neuronal dendritic arborization of the cat spinal cord. *J Neurosci Methods*. 2006;158(2):212-8.
192. Anderson DR. Ultrastructure of the optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1970;83(1):63-73.
193. Wolter JR. Centrifugal nerve fibers in the adult human optic nerve: 16 days after enucleation. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1978;76:140-55.
194. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-7.
195. Michelessi M, Lucenteforte E, Oddone F, Brazzelli M, Parravano M, Franchi S, et al. Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11):CD008803.
196. Wooliscroft J, Akram R, Zuberi H, Tong B, Gu J, Hurd A, et al. Predictors of early onset glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2022;16:1925-32.
197. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):86-93.
198. Cedrone C, Mancino R, Ricci F, Cerulli A, Culasso F, Nucci C. The 12-year incidence of glaucoma and glaucoma-related visual field loss in Italy: the Ponza eye study. *J Glaucoma*. 2012;21(1):1-6.
199. Kawasaki R, Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Wong TY, Mitchell P. Retinal vessel caliber is associated with the 10-year incidence of glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2013;120(1):84-90.
200. Schuster AK, Wagner FM, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Risk factors for open-angle glaucoma and recommendations for glaucoma screening. *Ophthalmologe*. 2021;118(2):145-52.
201. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403-9.

202. Dahlmann-Noor A, Tailor V, Bunce C, Abou-Rayyah Y, Adams G, Brookes J, et al. Quality of life and functional vision in children with glaucoma. *Ophthalmology*. 2017;124(7):1048-55.
203. Fukuoka H, Tange C, Otsuka R, Ando F, Shimokata H. The impact of anthropometric and ocular parameters on optic cup-to-disc ratio. *BMJ Open Ophthalmol*. 2017;1(1):e000012.
204. Shabbir A, Rasheed A, Shehraz H, Saleem A, Zafar B, Sajid M, et al. Detection of glaucoma using retinal fundus images: A comprehensive review. *Math Biosci Eng*. 2021;18(3):2033-76.
205. Armaly MF. Genetic determination of cup/disc ratio of the optic nerve. *Arch Ophthalmol*. 1967;78(1):35-43.
206. Prum BE Jr, Lim MC, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE, Gedde SJ, et al. Primary open-angle glaucoma suspect preferred practice Pattern[®] guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):112-51.
207. Cantor LB, Rapuano CJ, Cioffi GA. Chapter 3: Clinical evaluation. In: *Basic and Clinical Science Course (BCSC) 2017-2018: Glaucoma Section 10*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2017-2018:48.
208. Yadav D, Sarathi MP, Dutta MK. Classification of glaucoma based on texture features using neural networks. In: *Contemporary Computing (IC3), 2014 Seventh International Conference on Contemporary Computing (IC3)*. IEEE Xplore; 2014. p. 109-12.
209. Cheng J, Yin F, Wong DW, Tao D, Liu J. Sparse dissimilarity-constrained coding for glaucoma screening. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2015;62(5):1395-403.
210. Chen X, Xu Y, Yan S, Wong DWK, Wong TY, Liu J. Automatic feature learning for glaucoma detection based on deep learning. In: *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*. Springer; 2015. p. 669-77.
211. Zhao R, Chen X, Liu X, Chen Z, Guo F, Li S. Direct cup-to-disc ratio estimation for glaucoma screening via semi-supervised learning. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2020;24(4):1104-13.
212. Salz DA, Witkin AJ. Imaging in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015;22(2):145-50.
213. Hagiwara Y, Koh JEW, Tan JH, Bhandary SV, Laude A, Ciaccio EJ, et al. Computer-aided diagnosis of glaucoma using fundus images: A review. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018;165:1-12.

214. Khalid S, Akram MU, Hassan T, Jameel A, Khalil T. Automated segmentation and quantification of drusen in fundus and optical coherence tomography images for detection of ARMD. *J Digit Imaging*. 2018;31(4):464-76.
215. Manoj Kumar SB, Sheshadri HS. Analysis of detection of diabetic retinopathy using LPB and deep learning techniques. *IJETT*. 2020;68(12):123-31.
216. Xu H, Chen M. Targeting the complement system for the management of retinal inflammatory and degenerative diseases. *Eur J Pharmacol*. 2016;787:94-104.
217. Jain A, Sharma R, Choudhary PK, Yadav N, Jain G, Maanju M. Study of fatigue, depression, and associated factors in type 2 diabetes mellitus in industrial workers. *Ind Psychiatry J*. 2015;24(2):179-84.
218. Foracchia M, Grisan E, Ruggeri A. Luminosity and contrast normalization in retinal images. *Med Image Anal*. 2005;9(3):179-90.
219. Rajković N. Modifikacija fraktalne analize morfologije digitalnih slika neurona pojedinih jedara mozga čoveka i histopatoloških uzoraka tumora dojke (doktorska disertacija). Beograd: Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet; 2018.
220. Marić D. Kvantitativna i kvalitativna analiza neurona zupčastog jedra kod čoveka (doktorska disertacija). Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad; 2010.
221. Fernández E, Jelinek HF. Use of fractal theory in neuroscience: methods, advantages, and potential problems. *Methods*. 2001;24(4):309-21.
222. Lamani D, Manjunath TC, Ramegowda. Diagnosis of Glaucoma through semivariance fractal dimension method. *International Conference on Advances in Communication, Network, and Computing*; 2014. p. 427-36.
223. Wang YX, Panda-Jonas S, Jonas JB. Optic nerve head anatomy in myopia and glaucoma, including parapapillary zones alpha, beta, gamma and delta: Histology and clinical features. *Prog Retin Eye Res*. 2021;83:100933.
224. Jonas JB, Budde WM, Stroux A, Oberacher-Velten IM. Iris colour, optic disc dimensions, degree and progression of glaucomatous optic nerve damage. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006;34(7):654-60.
225. Bhoiwala DL, Simon JW, Raghu P, Krishnamoorthy M, Todani A, Gandham SB, et al. Optic nerve morphology in normal children. *J AAPOS*. 2015;19(6):531-4.
226. Walker MK, Pardon LP, Redfern R, Patel N. Intraocular pressure and optic nerve head morphology during scleral lens wear. *Optom Vis Sci*. 2020;97(9):661-8.

227. Tobe LA, Harris A, Hussain RM, Eckert G, Huck A, Park J, et al. The role of retrobulbar and retinal circulation on optic nerve head and retinal nerve fibre layer structure in patients with open-angle glaucoma over an 18-month period. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(5):609-12.
228. de Moraes CG, Liebmann JM, Greenfield DS, Gardiner SK, Ritch R, Krupin T; Low-pressure glaucoma treatment study group. Risk factors for visual field progression in the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(4):702-11.
229. Aghsaei Fard M, Ritch R. Optical coherence tomography angiography in glaucoma. *Ann Transl Med*. 2020;8(18):1204.
230. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710-25.
231. Chen CL, Zhang A, Bojikian KD, Wen JC, Zhang Q, Xin C, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer vascular microcirculation in glaucoma using optical coherence tomography-based microangiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT475-85.
232. Suh MH, Zangwill LM, Manalastas PI, Belghith A, Yarmohammadi A, Medeiros FA, et al. Deep retinal layer microvasculature dropout detected by the optical coherence tomography angiography in glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123(12):2509-18.
233. Chen CL, Bojikian KD, Gupta D, Wen JC, Zhang Q, Xin C, et al. Optic nerve head perfusion in normal eyes and eyes with glaucoma using optical coherence tomography-based microangiography. *Quant Imaging Med Surg*. 2016;6(2):125-33.
234. Akagi T, Zangwill LM, Shoji T, Suh MH, Saunders LJ, Yarmohammadi A, et al. Optic disc microvasculature dropout in primary open-angle glaucoma measured with optical coherence tomography angiography. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201729.
235. Bojikian KD, Chen CL, Wen JC, Zhang Q, Xin C, Gupta D, et al. Optic disc perfusion in primary open angle and normal tension glaucoma eyes using optical coherence tomography-based microangiography. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154691.
236. Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, Pechauer AD, Edmunds B, Lombardi L, et al. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(9):1045-52.
237. Alnawaiseh M, Lahme L, Müller V, Rosentreter A, Eter N. Correlation of flow density, as measured using optical coherence tomography angiography, with structural and

functional parameters in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(3):589-97.

238. Holló G. Relationship between optical coherence tomography sector peripapillary angioflow-density and octopus visual field cluster mean defect values. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171541.

239. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Manalastas PI, Fatehee N, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT451-9.

240. Geyman LS, Garg RA, Suwan Y, Trivedi V, Krawitz BD, Mo S, et al. Peripapillary perfused capillary density in primary open-angle glaucoma across disease stage: an optical coherence tomography angiography study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(9):1261-8.

241. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Yousefi S, Saunders LJ, et al. Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123(12):2498-508.

242. Rossitti S. Energetic and spatial constraints of arterial networks. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995;53(2):333-41.

243. Wang Z, Liu CH, Sun Y, Gong Y, Favazza TL, Morss PC, et al. Pharmacologic activation of wnt signaling by lithium normalizes retinal vasculature in a murine model of familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Pathol*. 2016;186(10):2588-600.

244. Casson RJ, Chidlow G, Crowston JG, Williams PA, Wood JPM. Retinal energy metabolism in health and glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2021;81:100881.

245. Flammer J, Konieczka K. The discovery of the Flammer syndrome: a historical and personal perspective. *EPMA J*. 2017;8(2):75-97.

246. Wareham LK, Calkins DJ. The neurovascular unit in glaucomatous neurodegeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:452.

247. Shiga Y, Kunikata H, Aizawa N, Kiyota N, Maiya Y, Yokoyama Y, et al. Optic nerve head blood flow, as measured by laser speckle flowgraphy, is significantly reduced in preperimetric glaucoma. *Curr Eye Res*. 2016;41(11):1447-53.

248. Shiga Y, Aizawa N, Tsuda S, Yokoyama Y, Omodaka K, Kunikata H, et al. Preperimetric glaucoma prospective study (PPGPS): predicting visual field progression with basal optic nerve head blood flow in normotensive PPG eyes. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7(1):11.

249. Gugleta K, Kochkorov A, Waldmann N, Polunina A, Katamay R, Flammer J, et al. Dynamics of retinal vessel response to flicker light in glaucoma patients and ocular hypertensives. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(4):589-94.
250. Kiyota N, Shiga Y, Suzuki S, Sato M, Takada N, Maekawa S, et al. The effect of systemic hyperoxia on optic nerve head blood flow in primary open-angle glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(7):3181-8.
251. Alarcon-Martinez L, Shiga Y, Villafranca-Baughman D, Belforte N, Quintero H, Dotigny F, et al. Pericyte dysfunction and loss of interpericyte tunneling nanotubes promote neurovascular deficits in glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(7):e2110329119.
252. Newman A, Andrew N, Casson R. Review of the association between retinal microvascular characteristics and eye disease. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018;46(5):531-52.
253. Attwell D, Mishra A, Hall CN, O'Farrell FM, Dalkara T. What is a pericyte? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(2):451-5.
254. Dalkara T, Alarcon-Martinez L. Cerebral microvascular pericytes and neurogliovascular signaling in health and disease. *Brain Res*. 2015;1623:3-17.
255. Alarcon-Martinez L, Villafranca-Baughman D, Quintero H, Kacerovsky JB, Dotigny F, Murai KK, et al. Interpericyte tunnelling nanotubes regulate neurovascular coupling. *Nature*. 2020;585(7823):91-5.
256. Hartmann DA, Berthiaume AA, Grant RI, Harrill SA, Koski T, Tieu T, et al. Brain capillary pericytes exert a substantial but slow influence on blood flow. *Nat Neurosci*. 2021;24(5):633-45.
257. Caporarello N, D'Angeli F, Cambria MT, Candido S, Giallongo C, Salmeri M, et al. Pericytes in microvessels: from "mural" function to brain and retina regeneration. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6351.
258. Alarcon-Martinez L, Yilmaz-Ozcan S, Yemisci M, Schallek J, Kılıç K, Can A, et al. Capillary pericytes express α -smooth muscle actin, which requires prevention of filamentous-actin depolymerization for detection. *Elife*. 2018;7:e34861.
259. Hall CN, Reynell C, Gesslein B, Hamilton NB, Mishra A, Sutherland BA, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*. 2014508(7494):55-60.
260. Wang YX, Zhang Q, Yang H, Chen JD, Wang N, Jonas JB. Lamina cribrosa pore movement during acute intraocular pressure rise *British Journal of Ophthalmology*. 2020;104:800-6.

261. Lee EJ, Woo KA, Koo DL. Giant cell arteritis associated arteritic anterior ischemic optic neuropathy: sudden vision loss on the contralateral side of headache. *J Clin Neurol.* 2018;14(4):577-9.
262. Wang M, Wang H, Pasquale LR, Baniasadi N, Shen LQ, Bex PJ, et al. Relationship between central retinal vessel trunk location and visual field loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2017;176:53-60.
263. Shon K, Jo YH, Shin WJ, Kwon J, Jeong D, Kook MS. Nasalization of central retinal vessel trunk predicts rapid progression of central visual field in open-angle glaucoma. *Sci Rep.* 2020;10:3789.
264. Kuroda A, Enomoto N, Ishida K, Shimazawa M, Noguchi T, Horai N, et al. Movement of retinal vessels toward the optic nerve head after increasing intraocular pressure in monkey eyes with experimental glaucoma. *Exp Eye Res.* 2017;162:110-5.
265. Radcliffe NM, Smith SD, Syed ZA, Park SC, Ehrlich JR, De Moraes CG, et al. Retinal blood vessel positional shifts and glaucoma progression. *Ophthalmology.* 2014;121(4):842-8.
266. Mandelbrot BB, Wheeler JA. The fractal geometry of nature. *Amer J Phys.* 1983;51(3):286-7.
267. Al-Sheikh M, Phasukkijwatana N, Dolz-Marco R, Rahimi M, Iafe NA, Freund KB, Sadda SR, Sarraf D. Quantitative OCT angiography of the retinal microvasculature and the choriocapillaris in myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(4):2063-9.
268. Liskowski P, Krawiec K. Segmenting retinal blood vessels with deep neural networks. *IEEE Trans Med Imaging.* 2016;35(11):2369-80.
269. Fan WY, Fleming A, Robertson G, Uji A, van Hemert J, Singer M, et al. Fractal analysis of retinal vasculature in normal subjects on ultra-wide field fluorescein angiography. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(7):1109-14.
270. Varma R, Spaeth GL, Hanau C, Steinmann WC, Feldman RM. Positional changes in the vasculature of the optic disc in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1987;104(5):457-64.
271. Lemaitre HS, Reed JD, Das S, Goldberg ET, Callicott JH, Weinberg DR. BDNF modulates normal human hippocampal ageing. *Mol Psychiatry.* 2010;15(2):116–8.
272. Liebovitch LS, Sullivan JM. Fractal analysis of a voltage-dependent potassium channel from cultured mouse hippocampal neurons. *Biophys J.* 1987;52(2):979-88.

273. Bernard F, Bossu JL, Gaillard S. Identification of living oligodendrocyte developmental stages by fractal analysis of cell morphology. *J Neurosci Res*. 2001;65(5):439-45.
274. Masters BR. Fractal analysis of the vascular tree in the human retina. *Annu Rev Biomed Eng*. 2004;6:427-52.
275. Daxer A. Fractals and retinal vessels. *Lancet*. 1992;339(8793):618.
276. Fernandez E, Jelinek HF. Use of fractal theory in neuroscience: methods, advantages, and potential problems. *Methods*. 2001;24(4):309-21.
277. Che Azemin MZ, Daud NM, Ab Hamid F, Zahari I, Sapuan AH. Influence of refractive condition on retinal vasculature complexity in younger subjects. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:783525.
278. Yang Y, Wang J, Jiang H, Yang X, Feng L, Hu L, et al. Retinal microvasculature alteration in high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(14):6020-30.
279. Olujić M. Morfometrijska analiza razvoja krvnih sudova mrežnjače kod prevremeno rođene dece (doktorska diesrtacija). Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad; 2012.
280. Che Azemin MZ, Kumar DK, Wong TY, Wang JJ, Mitchell P, Kawasaki R, et al. Age-related rarefaction in the fractal dimension of retinal vessel. *Neurobiol Aging*. 2012 ;33(1):194.e1-4.
281. Che Azemin MZ, Ab Hamid F, Aminuddin A, Wang JJ, Kawasaki R, Kumar DK. Age-related rarefaction in retinal vasculature is not linear. *Exp Eye Res*. 2013;116:355-8.
282. Wei Y, Jiang H, Shi Y, Qu D, Gregori G, Zheng F, et al. Age-related alterations in the retinal microvasculature, microcirculation, and microstructure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(9):3804-17.
283. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the atherosclerosis risk in communities Study. *Lancet*. 2001;358(9288):1134-40.
284. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat*. 2005;206(4):319-48.
285. Lesage SR, Mosley TH, Wong TY, Szklo M, Knopman D, Catellier DJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive decline: the ARIC 14-year follow-up study. *Neurology*. 2009;73(11):862-8.

286. Cheung CY, Hsu W, Lee ML, Wang JJ, Mitchell P, Lau QP, et al. A new method to measure peripheral retinal vascular caliber over an extended area. *Microcirculation*. 2010;17(7):495-503.
287. de Jong FJ, Schrijvers EM, Ikram MK, Koudstaal PJ, de Jong PT, Hofman A, et al. Retinal vascular caliber and risk of dementia: the Rotterdam study. *Neurology*. 2011;76(9):816-21.
288. Cheung CY, Ong YT, Ikram MK, Ong SY, Li X, Hilal S, et al. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(2):135-42.
289. Frost S, Kanagasingam Y, Sohrabi H, Vignarajan J, Bourgeat P, Salvado O, et al. Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*. 2013;3(2):e233.
290. Hwang TS, Jia Y, Gao SS, Bailey ST, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina*. 2015;35(11):2371-6.
291. Deepika V, Jeya Lakshmi V, Latha P, Raman R, Srinivasalu S, Janani Surya R, et al. Comparison of various fractal analysis methods for retinal images. *Biomed Signal Process Control*. 2021;63:102245.
292. Cheung N, Donaghue KC, Liew G, Rogers SL, Wang JJ, Lim SW, et al. Quantitative assessment of early diabetic retinopathy using fractal analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(1):106-10.
293. Sng CC, Sabanayagam C, Lamoureux EL, Liu E, Lim SC, Hamzah H, et al. Fractal analysis of the retinal vasculature and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(7):2252-8.
294. Raine AE, Bilous RW. End-stage renal disease in NIDDM: a consequence of microangiopathy alone? *Diabetologia*. 1996;39(12):1673-5.
295. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999;341(15):1127-33.
296. Yu S, Lakshminarayanan V. Fractal dimension and retinal pathology: a meta-analysis. *Appl Sci*. 2021;11:2376.
297. Dinesen S, Jensen PS, Bloksgaard M, Blindbæk SL, De Mey J, Rasmussen LM, et al. Retinal vascular fractal dimensions and their association with macrovascular cardiac disease. *Ophthalmic Res*. 2021;64(4):561-6.

298. Mojtaba Golzan S, Leaney J, Cordina R, Avolio A, Celermajer DS, Graham SL. Spontaneous retinal venous pulsatility in patients with cyanotic congenital heart disease. *Heart Vessels*. 2012;27(6):618-23.
299. Golzan SM, Goozee K, Georgevsky D, Avolio A, Chatterjee P, Shen K, et al. Retinal vascular and structural changes are associated with amyloid burden in the elderly: ophthalmic biomarkers of preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):13.
300. Chan KC, Zhou IY, Liu SS, van der Merwe Y, Fan SJ, Hung VK, et al. Longitudinal assessments of normal and perilesional tissues in focal brain ischemia and partial optic nerve injury with manganese-enhanced MRI. *Sci Rep*. 2017;7:43124.
301. Li L, Song F. Biomechanical research into lamina cribrosa in glaucoma. *Natl Sci Rev*. 2020;7(8):1277-9.
302. Ikram MK, de Voogd S, Wolfs RC, Hofman A, Breteler MM, Hubbard LD, et al. Retinal vessel diameters and incident open-angle glaucoma and optic disc changes: the Rotterdam study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(4):1182-7.
303. Qiu K, Schiefer J, Nevalainen J, Schiefer U, Jansonius NM. Influence of the retinal blood vessel topography on the variability of the retinal nerve fiber bundle trajectories in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(11):6320-5.
304. de Leon JM, Cheung CY, Wong TY, Li X, Hamzah H, Aung T, et al. Retinal vascular caliber between eyes with asymmetric glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(4):583-9.
305. Gao J, Liang Y, Wang F, Shen R, Wong T, Peng Y, et al. Retinal vessels change in primary angle-closure glaucoma: the handan eye study. *Sci Rep*. 2015;5:9585.
306. Yoo E, Yoo C, Lee BR, Lee TE, Kim YY. Diagnostic ability of retinal vessel diameter measurements in open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(13):7915-22.
307. Ciancaglini M, Thomas GN, Tay W, Ikram MK, Hsu W, Lee ML, et al. Retinal vascular fractal dimension and its relationship with cardiovascular and ocular risk factors. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(4):663-74.
308. Piltz-Seymour JR, Grunwald JE, Hariprasad SM, Dupont J. Optic nerve blood flow is diminished in eyes of primary open-angle glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(1):63-9.
309. Rader J, Feuer WJ, Anderson DR. Peripapillary vasoconstriction in the glaucomas and the anterior ischemic optic neuropathies. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(1):72-80.

310. Jonas JB, Papastathopoulos KI. Pressure-dependent changes of the optic disk in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1995;119(3):313-7.
311. Mitchell P, Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Wong TY, et al. Retinal vessel diameter and open-angle glaucoma: the blue mountains eye study. *Ophthalmology.* 2005;112(2):245-50.
312. Kim SH, Jeoung JW, Park KH, Kim TW, Kim DM. Correlation between retinal nerve fiber layer thickness and visual field sensitivity: diffuse atrophy imaging study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2012;43(6):S75-82.
313. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA.* 2002;287(9):1153-9.
314. Wong TY, Hubbard LD, Klein R, Marino EK, Kronmal R, Sharrett AR, et al. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol.* 2002 Sep;86(9):1007-13.
315. Wong TY, Foster PJ, Johnson GJ, Seah SK. Education, socioeconomic status, and ocular dimensions in chinese adults: the Tanjong Pagar Survey. *Br J Ophthalmol.* 2002 ;86(9):963-8.
316. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Reddy HB, Riyazuddin M, Dasari S, et al. Regional comparisons of optical coherence tomography angiography vessel density in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2016;171:75-83.
317. da Silva AV, Gouvea SA, da Silva AP, Bortolon S, Rodrigues AN, Abreu GR, et al. Changes in retinal microvascular diameter in patients with diabetes. *Int J Gen Med.* 2015;8:267-73.
318. Invernizzi A, Schiuma M, Parrulli S, Torre A, Zicarelli F, Colombo V, et al. Retinal vessels modifications in acute and post-COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):19373.
319. Pérez-Bartolomé F, Sánchez-Quirós J. Ocular manifestations of SARS-CoV-2: literature review. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2021;96(1):32-40.
320. Casagrande M, Fitzek A, Puschel K, Aleshcheva G, Schultheiss HP, Berneking L, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human retinal biopsies of deceased COVID-19 patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28:721-5.
321. Seah I, Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28:391-5.

322. Aşıkgarip N, Temel E, Hızmalı L, Örnek K, Sezgin FM. Retinal vessel diameter changes in COVID-19 infected patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(4):645-51.
323. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207.
324. Stenmark KR, Frid MG, Gerasimovskaya E, Zhang H, McCarthy MK, Thurman JM, et al. Mechanisms of SARS-CoV-2-induced lung vascular disease: potential role of complement. *Pulm Circ.* 2021;11(2):20458940211015799.
325. Eddy RL, Sin DD. Computed tomography vascular tree-in-bud: a novel prognostic imaging biomarker in COVID-19?. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(5):642-4.
326. Patel BV, Arachchillage DJ, Ridge CA, Bianchi P, Doyle JF, Garfield B, et al. Pulmonary angiopathy in severe COVID-19: physiologic, imaging, and hematologic observations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(5):690-9.
327. Miki A, Medeiros FA, Weinreb RN, Jain S, He F, Sharpsten L, et al. Rates of retinal nerve fiber layer thinning in glaucoma suspect eyes. *Ophthalmology.* 2014 Jul;121(7):1350-8.
328. Yu M, Lin C, Weinreb RN, Lai G, Chiu V, Leung CK. Risk of visual field progression in glaucoma patients with progressive retinal nerve fiber layer thinning: a 5-year prospective study. *Ophthalmology.* 2016;123(6):1201-10.
329. Asrani S, Essaid L, Alder BD, Santiago-Turla C. Artifacts in spectral-domain optical coherence tomography measurements in glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(4):396-402.
330. Diniz-Filho A, Abe RY, Cho HJ, Baig S, Gracitelli CP, Medeiros FA. Fast visual field progression is associated with depressive symptoms in patients with glaucoma. *Ophthalmology.* 2016;123(4):754-9.
331. Bussel II, Wollstein G, Schuman JS. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(Suppl2):ii15-9.
332. Swaminathan SS, Jammal AA, Berchuck SI, Medeiros FA. Rapid initial OCT RNFL thinning is predictive of faster visual field loss during extended follow-up in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2021;229:100-7.
333. Babović S. Značaj optičke koherentne tomografije makule kod glaukoma otvorenog ugla (doktorska disertacija). Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad; 2016.

334. Blumberg DM, de Moraes CG, Prager AJ, Yu Q, Al-Aswad L, Cioffi GA, et al. Association between undetected 10-2 visual field damage and vision-related quality of life in patients with glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(7):742-7.
335. Sung MS, Heo H, Park SW. Structure-function relationship in advanced glaucoma after reaching the RNFL floor. *J Glaucoma.* 2019;28(11):1006-11.
336. Onishi AC, Treister AD, Nesper PL, Fawzi AA, Anchala AR. Parafoveal vessel changes in primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma using optical coherence tomography angiography. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:1935-45.
337. Olivás LG, Alférez GH, Castillo J. Glaucoma detection in latino population through OCT's RNFL thickness map using transfer learning. *Int Ophthalmol.* 2021;41(11):3727-41.
338. Esteban FJ, Sepulcre J, de Miras JR, Navas J, de Mendizábal NV, Goñi J, et al. Fractal dimension analysis of grey matter in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009;282(1-2):67-71.
339. Krohn S, Froeling M, Leemans A, Ostwald D, Villoslada P, Finke C, et al. Evaluation of the 3D fractal dimension as a marker of structural brain complexity in multiple-acquisition MRI. *Hum Brain Mapp.* 2019;40(11):3299-320.
340. Benson CC, Sanker P, Rajamani KT. Fractal analysis of MRI data for the improved characterization of brain tumors. *ACST.* 2017;10(5):1305-15.
341. Jirka J, Prauzek M, Krejcar O, Kuca K. Automatic epilepsy detection using fractal dimensions segmentation and GP-SVM classification. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:2439-49.
342. Khoa TQ, Ha VQ, Toi VV. Higuchi fractal properties of onset epilepsy electroencephalogram. *Comput Math Methods Med.* 2012;2012:461426.
343. Lemmens S, Devulder A, Van Keer K, Bierkens J, De Boever P, Stalmans I. Systematic review on fractal dimension of the retinal vasculature in neurodegeneration and stroke: assessment of a potential biomarker. *Front Neurosci.* 2020;14:16.
344. Zhang YD, Zhang Y, Phillips P, Dong Z, Wang S. Synthetic minority oversampling technique and fractal dimension for identifying multiple sclerosis. *Fractals.* 2017;25(04):1740010.
345. Luppi AI, Craig MM, Coppola P, Peattie ARD, Finoia P, Williams GB, et al. Preserved fractal character of structural brain networks is associated with covert consciousness after severe brain injury. *Neuroimage Clin.* 2021;30:102682.

346. Varley TF, Craig M, Adapa R, Finoia P, Williams G, Allanson J, et al. Fractal dimension of cortical functional connectivity networks & severity of disorders of consciousness. *PLoS One*. 2020;15(2):e0223812.
347. Liu JZ, Zhang LD, Yue GH. Fractal dimension in human cerebellum measured by magnetic resonance imaging. *Biophys J*. 2003;85(6):4041-6.
348. Essay M, Maina JN. Fractal analysis of concurrently prepared latex rubber casts of the bronchial and vascular systems of the human lung. *Open Biol*. 2020;10(7):190249.
349. Glenny RW, Krueger M, Bauer C, Beichel RR. The fractal geometry of bronchial trees differs by strain in mice. *J Appl Physiol*. 2020;128(2):362-7.
350. Chung HW, Huang YH. Fractal analysis of nuclear medicine images for the diagnosis of pulmonary emphysema: interpretations, implications, and limitations. *Am J Roentgenol*. 2000;174(4):1055-9.
351. Tanabe N, Sato S, Suki B, Hirai T. Fractal analysis of lung structure in chronic obstructive pulmonary disease. *Front Physiol*. 2020;11:603197.
352. Bodduluri S, Puliyakote ASK, Gerard SE, Reinhardt JM, Hoffman EA, Newell JD Jr, et al. Airway fractal dimension predicts respiratory morbidity and mortality in COPD. *J Clin Invest*. 2018;128(12):5374-82.
353. Shimizu J, Kuwata H, Kuwata K. Differences in fractal patterns and characteristic periodicities between word salads and normal sentences: Interference of meaning and sound. *PLoS One*. 2021;16(2):e0247133.
354. Dunican EM. Seeing the forest for the trees: fractal dimensions measure COPD airway remodeling. *J Clin Invest*. 2018;128(12):5203-5.
355. Van de Moortele T, Goerke U, Wendt CH, Coletti F. Airway morphology and inspiratory flow features in the early stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Biomech*. 2019;66:60-5.
356. Meyer HV, Dawes TJW, Serrani M, Bai W, Tokarczuk P, Cai J, et al. Genetic and functional insights into the fractal structure of the heart. *Nature*. 2020;584(7822):589-94.
357. Wang J, Li Y, Yang F, Bravo L, Wan K, Xu Y. Fractal analysis: prognostic value of left ventricular trabecular complexity cardiovascular MRI in participants with hypertrophic cardiomyopathy. *Radiology*. 2021;298(1):71-9.
358. Omiotek Z, Dzierzak R, Uhlig S. Fractal analysis of the computed tomography images of vertebrae on the thoraco-lumbar region in diagnosing osteoporotic bone damage. *Proc Inst Mech Eng H*. 2019;233(12):1269-81

359. Arslan S, Korkmaz YN, Buyuk SK, Tekin B. Effects of reverse headgear therapy on mandibular trabecular structure: A fractal analysis study. *Orthod Craniofac Res.* 2022 Mar 14. doi: [10.1111/ocr.12570](https://doi.org/10.1111/ocr.12570).
360. Timbó C, da Rosa LAR, Gonçalves M, Duarte SB. Computational cancer cells identification by fractal dimension analysis. *Comput Phys Commun.* 2009;180(6):850-3.
361. Elkington L, Adhikari P, Pradhan P. Fractal dimension analysis to detect the progress of cancer using transmission optical microscopy. *Biophysica.* 2022;2(1):59–69.
362. Espinoza-Valdez A, Ordaz-Salazar FC, Ugalde E, Femat R. Analysis of a model for the morphological structure of renal arterial tree: fractal structure. *J Appl Math.* 2013;2013:396486.

9. PRILOZI

9.1. Lista skraćenica

POAG – Primarni glaukom otvorenog ugla (engl. *Primary Open-Angle Glaucoma*)

IOP – Očni/intraokularni pritisak (engl. *Intraocular pressure*)

PNO – Glava vidnog živca (*discus s. papilla nervi optici*)

NRO – Neuroretinalni obod (engl. *Neuroretinal rim*)

C/D – Odnos ekskavacije glave vidnog živca prema veličini glave vidnog živca (engl. *The cup to disc ration*)

OCT – Optička koherentna tomografija (engl. *Optic choherence tomography*)

RNFL – Mrežnjačni/retinalni sloj nervnih vlakana (engl. *The retinal nerve fiber layer*)

MD – Srednje odstupanje ili srednji defekt u zavisnosti od korišćenog aparata (engl. *Mean deviation*)

D_{binP} -NRO – Binarna fraktalna dimenzija površine glave vidnog živca bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače

D_{skelK} -NRO – Fraktalna dimenzija skeletonizovane slike konture glave vidnog živca bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače

Po-NRO – Površina glave vidnog živca bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače

Du-NRO – Dužina glave vidnog živca bez arterijskih i venskih krvnih sudova mrežnjače

D_{bin-A} – Binarna fraktalna dimenzija grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače

D_{out-A} – Fraktalna dimenzija okosnica grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače

D_{skel-A} – Fraktalna dimenzija skeletonizovane slike grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače

Po-A – Površina grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače

Du-A – Dužina grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače

D_{binP-A} – Binarna fraktalna dimenzija polja grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače

D_{outP-A} – Fraktalna dimenzija okosnice polja grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače

$PoP-A$ – Površina polja grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače

$DuP-A$ – Dužina polja grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače

M_{T-A} – Cirkularnost grana centralne arterije mrežnjače bez glave vidnog živca i venskih krvnih sudova mrežnjače

α_1-A – Ugao koji zaklapaju gornja i donja slepoočna arterijica, a čije je teme postavljeno na mestu bifurkacije centralne arterije mrežnjače, a kraci dosežu do mesta prelaska arterijica preko neuroretinalnog oboda

α_2-A – Ugao koji zaklapaju gornja i donja slepoočna arterijica, a čije je teme postavljeno na mestu bifurkacije centralne arterije mrežnjače dok kraci dopiru do kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca čiji je poluprečnik za polovinu manji od poluprečnika kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca a poluprečnik doseže do centra žute mrlje

α_3-A – Ugao koji zaklapaju gornja i donja slepoočna arterijica, a čije je teme postavljeno na mestu bifurkacije centralne arterije mrežnjače dok kraci dopiru do kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca a poluprečnik doseže do centra žute mrlje

$r.S.a$ – Dijametar gornje grane centralne arterije mrežnjače

$r.I.a$ – Dijametar donje grane centralne arterije mrežnjače

D_{bin-V} – Binarna fraktalna dimenzija korenova (početnih grana/venica) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače

D_{out-V} – Fraktalna dimenzija okosnice korenova (početnih grana/venica) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače

D_{skel-V} – Fraktalna dimenzija skeletonizovane slike korenova (početnih grana/venica) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače

$Po-V$ – Površina korenova (početnih grana/venica) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače

$Du-V$ – Dužina korenova (početnih grana/venica) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače

D_{binP-V} – Binarna fraktalna dimenzija polja korenova (početnih grana/venica) centralne vene i njihovih pritoka mrežnjače bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače

D_{outP-V} – Fraktalna dimenzija okosnice polja korenova (početnih grana/venica) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače

$PoP-V$ – Površina polja korenova (početnih grana/venica) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače

$DuP-V$ – Dužina polja korenova (početnih grana/venica) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače

M_{T-V} – Cirkularnost korenova (početnih grana/venica) centralne vene mrežnjače i njihovih pritoka bez glave vidnog živca i arterijskih krvnih sudova mrežnjače

α_1-V – Ugao koji zaklapaju gornja i donja slepoočna venica, a čije je teme postavljeno na mestu formiranja centralne vene mrežnjače dok kraci dosežu do mesta prelaska venica preko neuroretinalnog oboda

α_2-V – Ugao koji zaklapaju gornja i donja slepoočna venica, a čije je teme postavljeno na mestu formiranja centralne vene mrežnjače dok kraci dopiru do kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca čiji je poluprečnik za polovinu manji od poluprečnika kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca a polukprečnik doseže do centra žute mrlje

α_3-V – Ugao koji zaklapaju gornja i donja slepoočna venica, a čije je teme postavljeno na mestu formiranja centralne vene mrežnjače dok kraci dopiru do kružnice koja je opisana oko centra glave vidnog živca a polukprečnik doseže do centra žute mrlje

$r.S.v.$ – Dijametar gornjeg korena (početnih grana/venica) centralne vene mrežnjače

$r.I.v.$ – Dijametar donjeg korena (početnih grana/venica) centralne vene mrežnjače

9.2. Informacija za ispitanika – pacijenta

INFORMACIJA ZA ISPITANIKA – PACIJENTA

Poštovana/poštovani,

Pozvani ste da učestvujete u istraživanju radi izrade doktorske disertacije „Morfometrijska analiza glave vidnog živca kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla“ koje se sprovodi na Klinici za očne bolesti Kliničkog centra Vojvodine.

Procedura koja će Vam biti rađena je u potpunosti bezbolna, bezbedna i ne zahteva dodatni pripremu. Ova kratkotrajna procedura podrazumeva da se aparatom za snimanje očnog dna fotografije glava vidnog živca i krvni sudovi mrežnjače Vašeg oka.

Bilo da se odlučite da učestvujete ili ne u ovom istraživanju, to ni na koji način neće uticati na medicinsku negu koju bi trebalo da dobijete tokom Vašeg lečenja.

Vaši podaci potrebni za istraživanje će se čuvati u kompjuterizovanoj bazi podataka kojoj će pristupati istraživač samo radi istraživanja. Jednom kada se iskoriste Vaši podaci Vi ćete biti identifikovani kao broj i na taj način će Vaše lično ime biti zaštićeno. Neće biti otkriveni nikakvi podaci vezani za Vaš lični identitet u doktorskoj disertaciji.

Molimo Vas da budete dostupni nakon povratka sa ambulantnog lečenja u slučaju dodatnih ispitivanja i analiza tokom studije.

Od ovog istraživanja ne možete očekivati nikakvu materijalnu korist.

Ako se odlučite da učestvujete u ovom istraživanju Vi možete u bilo kojem trenutku da napustite istraživanje. Tom prilikom niste u obavezi da bilo kome objašnjavate razlog za napuštanje ovog istraživanja i nećete trpeti nikakav pritisak ili posledice od strane istraživačkog tima zbog Vaše odluke.

Ovaj pristanak odnosi se samo na učešće u navedenom istraživanju.

Vaše učešće u istraživanju podrazumeva: Nakon opšteg oftalmološkog pregleda u Poliklinici Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu izvršiće Vam se arteficialna midrijaza (širenje zenice) nakon čega će uslediti snimanje očnog dna oba oka kompjuterizovanim automatskom statičkom perimetrijom.

Bilo kakva dodatna pitanja o ovom istraživanju možete postaviti sledećim članovima istraživanja:

Student doktorskih studija: asist. dr med. Nikola Knezi (broj telefona: 0621046703)

Mentor doktorske disertacije: prof. dr sc. med. Nikola Babić

Mentor doktorske disertacije: prof. dr sc. med. Dušica Marić

Hvala Vam na izdvojenom vremenu koje ste proveli čitajući ovaj dokument!

Datum:

9.3. Tekst saglasnosti ispitanika – pacijenta

Pismeni pristanak ispitanika – pacijenta

Pročitala/pročitao sam tekst Informacije za pacijente o istraživanju “Morfometrijska analiza glave vidnog živca kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla“ koje će se obaviti na Klinici za očne bolesti Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. Imala/imao sam mogućnost da razmotrim sve informacije i postavim dodatna pitanja na koja sam dobila/dobio odgovarajući odgovor.

Obaveštena/obavešten sam da će moji podaci i snimljene fotografije očnog dna urađene kompjuterizovanom automatskom statičkom perimetrijom u artifičijalnoj midrijazi biti poverljivi, upotrebljeni samo u naučne svrhe i da se moji podaci neće zloupotrebljavati i objavljivati, da se moje ime neće spominjati, niti navoditi u naučnim radovima.

Svesna/svestan sam činjenice da ću možda biti kontaktirana/kontaktiran ako se pojavi potreba za dodatnim ispitivanjem tokom ove studije.

Takođe sam obavešten/obaveštena i prihvatam da od ovog istraživanja ne trebam da očekujem nikakvu materijalnu korist, kao i da u bilo kom trenutku tokom istraživanja od istog mogu odustati.

Svojim potpisom potvrđujem da dobrovoljno pristajem da budem učesnica/učesnik studije pod nazivom: “Morfometrijska analiza glave vidnog živca kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla“.

Potpis ispitanika/ispitanice

Potpis istraživača

9.4. Plan tretmana podataka

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
„Морфометријска анализа главе видног живца код пацијената са глаукомом отвореног угла“
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Клиника за очне болести, Универзитетски клинички центар Војводине, Нови Сад б) Кабинет за глауком, Поликлиника Универзитетског клиничког центра Војводине, Нови Сад в) Завод за анатомију, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије – Клиничка истраживања, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду
1. Опис података
1.1 Врста студије <p>Ова докторска дисертација је представља проспективну студију пресека спроведену на Клиници за очне болести Универзитетског клиничког центра Војводине у Новом Саду и Заводу за анатомију Медицинског факултета Нови Сад Универзитета у Новом Саду. Студија је спроведена у временском периоду од 28. новембра 2019. године до 26. маја 2021. године и обухватила је 67 пацијената оба пола, старости 40 и више година, са дијагнозом примарног глаукома отвореног угла. Свим пацијентима који су уврштени у студију (који су испуњавали критеријуме за укључивање у студију) је предочено сврха и методологија студије. Сваки пацијент је добровољно пристао да учествује у студији. Уз присуство специјалисте офталмологије од сваког пацијента је узета анамнеза након које је извршен офталмолошки преглед. Поред одређивања видне оштрине и мерења очног притиска као допунске дијагностичке методе су примењене гониоскопија и периметрија. Након офталмолошког прегледа уследила је визуелизација очног дна пацијената у артефицијалној мидријазу уређајем <i>VISICUMTH PRO NM Digital Camera</i>®. Обрада дигиталних снимака је извршена на Заводу за анатомију Медицинског факултета Нови Сад Универзитета у Новом Саду. Циљеви истраживања су били да се утврди да ли се параметри анализе морфологије главе видног живца разликују између испитиваних група са различитим степеном глаукомског оштећења, да се утврди да ли постоји разлика у морфометрији параметара просторне расподеле и разгранатости крвних судова мрежњаче између испитиваних група и да се утврди да ли квантитативна анализа омогућава класификацију у одговарајуће групе напредовања болести.</p>
1.2 Врсте података а) квантитативни б) квалитативни
1.3. Начин прикупљања података

а) анкете, упитници, тестови

б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи

в) генотипови: навести врсту _____

г) административни подаци: навести врсту _____

д) узорци ткива: навести врсту _____

ђ) снимци, фотографије: JPG

е) текст, навести врсту: литература наведена у раду (уџбеници, практикуми, атласи, оригинални научни чланци)

ж) мапа, навести врсту _____

з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

а) Excel фајл, датотека: .xlsx

б) SPSS фајл, датотека: .sav

в) PDF фајл, датотека: .pdf

г) Текст фајл, датотека: .docx

д) JPG фајл, датотека: .jpg

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли: велики број варијабли

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.): 67 пацијената, 90 фотографија очног дна

1.3.3. Поновљена мерења

а) да

б) **не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) временски размак између поновљених мера је _____

б) варијабле које се више пута мере односе се на _____

в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

а) **Да**

б) **Не**

Ако је одговор не, образложити

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

- а) експеримент, навести тип _____
- б) корелационо истраживање, навести тип: **трансверзално корелационо истраживање**
- ц) анализа текста, навести тип _____
- д) остало, навести шта _____

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

Snellen-ов оптотип за одређивање кориговане видне оштрне (*PECULA, China*), апликациони тонометар по *Goldmann*-у (*Carl Zeiss AT 020 Applanation Tonometer, Jena Germany*), *Goldmann*-ов гониоскоп за индиректну контактну гониоскопију (*HAAG-STREIT, UK*), компјутеризовано видно поље апаратом *Humphrey visual field analyser (Carl Zeiss Meditec Treshod program C24-2, Jena Germany)*, визуелизација и дигитализација очног дна апаратом *VISICUMTH PRO NM Digital Camera (Carl Zeiss Mesitex AG, Jena Germany)*, софтверски програм „*PS*“ (*Adobe Photoshop Affiliate Program*), софтверски програм *ImageJ 1.84v (National Institute of Health, USA)*.

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

- а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? _____
- б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да **Не**
- в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података?

Анамнестички подаци су узети од стране аутора дисертације. Офталмолошки преглед и дијагностиковање примарног глаукома отвореног угла су извршени од стране специјалисте офталмолога (ментора) уз присуство аутора дисертације. Визуелизација и дигитализација очног дна је начињена од стране аутора дисертације. Фрактална анализа и креирање софтвера је надзирано од стране аутора.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података у матрицу је проведена применом одговарајућих статистичких анализа, након чега су добијени резултати поређени са резултатима у коришћеној литератури.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у Репозиторијуму докторских дисертација Универзитета у Новом Саду.

3.1.2. URL адреса <https://cris.uns.ac.rs/searchDissertation.jsf>

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

а) **Да (публиковањем резултата добијених током истраживања)**

б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____

в) **Не**

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **Неограничен временски период**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? **Да** **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? **Након дозволе аутора**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност

података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? **Да Не**

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

Етичка комисија Универзитетског клиничког центра Војводине, Нови Сад – 13.2.2020.

Етичка комисија Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, Нови Сад – 29.5.2020.

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? **Да Не**

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

а) Подаци нису у отвореном приступу

б) Подаци су анонимизирани

ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) јавно доступни

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе: _____

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима: _____

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство - некомерцијално. Дозвољава се умножавање, дистрибуција и јавно саопштавање дела и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Никола Кнези – nikola.knezi@mf.uns.ac.rs

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Никола Кнези – nikola.knezi@mf.uns.ac.rs

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Никола Кнези – nikola.knezi@mf.uns.ac.rs