



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Maja P. Petrović

**ANALIZA I POVEZANOST VASKULARNIH I
STRUKTURNIH PROMENA RETINE KOD PACIJENATA
SA PRIMARNIM GLAUKOMOM OTVORENOG UGLA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2020.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Maja P. Petrović

**ANALYSIS AND ASSOCIATION OF VASCULAR AND
STRUCTURAL CHANGES OF THE RETINA IN PATIENTS
WITH PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2020

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor:	Doc. dr Gordana Stanković Babić Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu
Naslov:	Analiza i povezanost vaskularnih i strukturnih promena retine kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla
Rezime:	<p>Glaukom predstavlja heterogenu grupu optičkih neuropatija sa progresivnim gubitkom retinalnih ganglijskih ćelija (RGC), koju karakteriše promena na glavi vidnog živca (ONH) i retinalnim nervnim vlaknima (RNFL) uz posledično oštećenje vidnog polja.</p> <p>Osnovni cilj istraživanja bio je da se analiziraju vaskularne i strukturne promene retine i utvrdi njihova povezanost kod pacijenata sa različitim stadijumima primarnog glaukoma otvorenog ugla (POAG) i zdrave populacije.</p> <p>Istraživanje predstavlja prospektivnu kliničku studiju koja je sprovedena kod 196 odraslih osoba ispitivanih na Klinici za očne bolesti KC u Nišu. Svi ispitanici su podeljeni u četiri grupe: Grupa 1- zdravi ispitanici, Grupa 2- pacijenti sa prvim stadijumom POAG, Grupa 3- drugi stadijum POAG i Grupa 4- pacijenti sa trećim stadijumom POAG. Svi ispitanici pregledani su standardnim oftalmološkim pregledom.</p> <p>Promene strukture i vaskularne mreže retine analizirane su korišćenjem optičke koherentne tomografije (OCT) i angiografije (OCTA) na Optovue aparatu, AngioVue Comprehensive Imaging sistemu u različitim stadijumima glaukoma. Pomoću OCT merena je debljina RNFL, RNFL_{sup} i RNFL_{inf}; GCC, GCC_{sup} i GCC_{inf}. Uz OCTA je analizirana gustina kapilara (VCD) i gustina svih krvnih sudova (VD) u nivou ONH: prosečna-wiVCD/VD, intrapapilarna-idVCD/VD, peripapilarna-ppVCD/VD, ppVCD_{sup} i ppVCD_{inf}; fovealna avaskularna zona (FAZ površina i obim), fovealna gustina (FD); kao i gustina krvnih sudova (VD) makule u površinskoj (VD SL) i dubokoj (VD DL) retinalnoj vaskularnoj mreži.</p> <p>Rezultati OCT analize pokazali su da je prosečna debljina RNFL, kao i debljina GCC smanjena u POAG u odnosu na zdravu populaciju, posebno u kasnoj fazi bolesti. OCTA analizom utvrđeno je da se vrednosti VCD u ONH, FD i VD makule, takođe smanjuju sa napredovanjem POAG, pokazujući najnižu vrednost kod pacijenata sa uznapredovalim glaukomom. Parametri FAZ (površina i obim) bili su veći kod POAG bolesnika, posebno u kasnijim stadijumima bolesti. Kod bolesnika sa POAG postoji značajna povezanost strukturnih i vaskularnih promena, registrovana između debljine RNFL sa VCD i VD u ONH, kao i GCC sa VD u svim slojevima i segmentima makule, pri čemu ova povezanost jača sa progresijom bolesti.</p> <p>Upotrebom OCT i OCTA, registrovane su značajne vaskularne i strukturne promene retine na nivou ONH i makule, kao i njihova međusobna povezanost kod bolesnika sa POAG. Analiza OCT i OCTA parametara može poslužiti za neinvazivnu kvantifikaciju strukturnih i vaskularnih promena na nivou glave optičkog nerva i makule, pri čemu pokazuje značajnu povezanost sa prisustvom i progresijom POAG.</p>

Naučna oblast:	Medicina, Oftalmologija
Naučna disciplina:	Oftalmologija
Ključne reči:	primarni glaukom otvorenog ugla, optička koherentna tomografija, optička koherentna tomografska angiografija, intrapapilarna gustina krvnih sudova, peripapilarna gustina krvnih sudova, makularna gustina krvnih sudova, fovealna avaskularna zona
UDK:	617.735:617.7-007.681(043.3)
CERIF klasifikacija:	B 620 Oftalmologija
Tip licence Kreativne zajednice:	CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Assistant Professor Gordana Stanković Babić, MD, PhD University of Niš, Faculty of Medicine
Title:	Analysis and association of vascular and structural changes of the retina in patients with primary open angle glaucoma
Abstract:	<p>Glaucoma is a heterogeneous group of optic neuropathies with progressive loss of retinal ganglion cells (RGC), characterized with changes in the optic nerve head (ONH) and retinal nerve fibers (RNFL), consequently damaging the visual field.</p> <p>The aim of this study was to analyze the vascular and structural changes of the retina and determine their correlations in patients with different stages of primary open-angle glaucoma and the healthy population.</p> <p>This research is a prospective clinical study conducted on 196 adults examined at the Clinic for Ophthalmology Clinical Center of Nis. All subjects were classified into four groups: Group 1 – healthy patients, Group 2 – patients with first stadium of POAG, Group 3 – patients with second stadium of POAG and Group 4 – patients with the third stadium of POAG. All subjects underwent the standard ophthalmologic examination.</p> <p>Structural and vascular changes of the retina were analyzed using optical coherence tomography (OCT) and angiography (OCTA) on the Optovue device, the AngioVue Comprehensive Imaging system in different stages of glaucoma. OCT measured the thickness of RNFL, RNFL_{sup} and RNFL_{inf}; GCC, GCC_{sup} and GCC_{inf}. OCTA analyzed the vessel capillary density (VCD) and vessel density (VD) at the ONH level: whole image-wiVCD/VD, inside disc-idVCD/VD, peripapillary-ppVCD/VD, ppVCD_{sup}, and ppVCD_{inf}; foveal avascular zone (FAZ area and perimeter), foveal density (FD); as well as the macular vessel density (VD) in the superficial (VD SL) and deep (VD DL) retinal vascular plexus.</p> <p>Results of the OCT analysis showed that the average thickness of RNFL and the thickness of GCC was reduced in POAG eyes in comparison to healthy eyes, especially in cases of increased POAG severity. OCTA analysis found that VCD values in ONH, FD and VD macula also decreased with POAG progression, showing the lowest value in patients with advanced glaucoma. FAZ parameters (area and volume) were higher in POAG patients, especially in the later stages of the disease. In patients with POAG, there is a significant correlation between the structural and vascular changes, observed between RNFL thickness with VCD and VD at the ONH level, as well as GCC with VD in all layers and segments of the macula, with this correlation being stronger with disease progression.</p> <p>Significant vascular and structural changes of the retina at the level of ONH and macula were detected and their interrelationship in patients with POAG, using OCT and OCTA. Analysis of OCT and OCTA parameters can serve for noninvasive quantification of structural and vascular changes at the level of the optic nerve head and macula, showing a significant correlation with the presence and progression of POAG.</p>

Scientific Field:	Medicine, Ophthalmology
Scientific Discipline:	Ophthalmology
Key Words:	primary open angle glaucoma, optical coherence tomography, optical coherence tomography angiography, inside disc vessel density, peripapillary vessel density, macular vessel density, foveal avascular zone
UDC:	617.735:617.7-007.681(043.3)
CERIF Classification:	B 620 Ophthalmology
Creative Commons License Type:	CC BY-NC-ND

*Želim da se zahvalim svom mentoru doc. dr Gordani Stanković Babić
za pažnju i vreme koje je posvetila ovom radu, na pruženoj stručnoj pomoći, iskustvu,
neprocenjivim savetima i osećaju stalne podrške uz koju sam ostvarila sve postavljene ciljeve.*

*Zahvaljujem se prof. dr Milanu Stankoviću i doc. dr Tatjani Šaranac Vulović
na nesebičnoj pomoći i podršci, dragocenim sugestijama i prijateljskim savetima
pri izradi ove doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se svim kolegama i saradnicima na podršci i pomoći.
Zahvaljujem se svojim roditeljima i prijateljima koji su uvek tu za mene.*

*Rad posvećujem svom suprugu i deci koji su me motivisali i podržavali
u izradi ovog rada, kao i u svemu u životu
i najdivnijem biću Mihajlu, čiji osmeh je bio dodatni podstrek da istrajem...*

SADRŽAJ

1. UVOD	12
1.1. Definicija i podela glaukoma	12
1.2. Primarni glaukom otvorenog ugla	13
1.3. Epidemiologija glaukoma	13
1.3.1. Prevalenca glaukoma.....	14
1.3.2. Incidenca glaukoma.....	14
1.3.3. Faktori rizika za nastanak i razvoj glaukoma.....	14
1.4. Anatomija glave vidnog živca	18
1.5. Anatomija makule	21
1.6. Vaskularizacija očnog nerva i retine	23
1.7. Hidrodinamika oka.....	25
1.8. Patofiziologija primarnog glaukoma otvorenog ugla.....	26
1.9. Patogeneza glaukomatoznog oštećenja	27
1.10. Teorije nastanka glaukoma.....	27
1.10.1. Mehanička teorija nastanka glaukoma	27
1.10.2. Vaskularna teorija nastanka glaukoma.....	28
1.10.3. Autoimuni mehanizmi nastanka glaukoma	30
1.11. Dijagnoza glaukoma otvorenog ugla.....	31
1.11.1. Tonometrija	31
1.11.2. Pregled glave vidnog živca	32
1.11.3. Perimetrija	33
1.11.4. Optička koherentna tomografija.....	35
1.11.5. Optička koherentna tomografska angiografija	40
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	46
3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA.....	48
3.1. Ispitanici	48
3.2. Karakteristike formiranih grupa	49
3.3. Metode kliničkog pregleda.....	50
3.4. Statistička analiza.....	53

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	55
4.1. Karakteristike ispitanika.....	55
4.2. Analiza OCT i OCTA parametara na nivou glave vidnog živca i makule.....	59
4.3. Korelacija OCT i OCTA parametara na nivou glave vidnog živca i makule	65
4.4. Korelacija OCT i OCTA sa indeksima vidnog polja na nivou glave vidnog živca i makule	73
4.5. Prediktivni značaj OCTA i OCT u nastanku glaukoma	88
5. DISKUSIJA.....	91
5.1. Klinička ispitivanja	92
5.2. Strukturne promene kod bolesnika sa POAG	93
5.2.1. Strukturne promene na nivou ONH	93
5.2.2. Strukturne promene na nivou makule	95
5.3. Vaskularne promene kod bolesnika sa POAG	96
5.3.1. Vaskularne promene na nivou ONH	96
5.3.2. Vaskularne promene na nivou makule	97
5.4. Povezanost vaskularnih i strukturnih promena retine kod pacijenata sa različitim stadijumom POAG i zdrave populacije	100
5.4.1. Povezanost sa debljinom sloja RNFL	100
5.4.2. Povezanost sa debljinom perifoveolarnog GCC	102
5.4.3. Povezanost sa parametrima vidnog polja	103
5.5. Prediktivni značaj OCTA i OCT u nastanku glaukoma	105
6. ZAKLJUČCI.....	106
7. LITERATURA.....	108
BIOGRAFIJA AUTORA.....	127

LISTA SKRAĆENICA

ACP	– aa. cilliales posteriors, zadnje cilijarne arterije
ACPB	– aa. cilliales posteriores breves, zadnje kratke cilijarne arterije
ACR	– a. centralis retinae, centralna retinalna arterija
AO	– a. ophtalmica, oftalmička arterija
BF	– blood flow, krvni protok
BP	– blood pressure, krvni pritisak
CCT	– central corneal thickness, centralna debljina rožnjače
CPSD	– Corrected Pattern Standard Deviation, korigovan model standardne devijacije
CZH	– Circle of Zinn-Haller, Zinn-Haller-ov prsten
DVP	– deep vascular plexus, duboka retinalna vaskularna mreža
ECM	– extracellular matrix, ekstracelularni matriks
EGS	– European Glaucoma Society, Evropsko udruženje glaukologa
FA	– fluorescein angiography, fluoresceinska angiografija
FAZ	– foveal avascular zone, fovealna avaskularna mreža
FD	– foveal vessel density, fovealna gustina krvnih sudova
FI	– flow index, indeks protoka
GCC	– ganglion cell complex, kompleks ganglijskih ćelija
GON	– glaucomatous optic neuropathy, glaukوماتozna optička neuropatija
HA	– humor aqueus, očna vodica
HIF-1 α	– hypoxia inducible factor-1 α , hipoksijom inducibilni faktor-1 α
HSP60	– Heat shock proteins 60, proteini toplotnog udara 60
id VD	– inside disc vessel density, intradiskalna (intapapilarna) gustina krvnih sudova
ILM	– inner limiting membrane, unutrašnja granična membrana
INL	– inner nuclear layer, unutrašnji nuklearni sloj
IOP	– intraocular pressure, intraokularni pritisak
IP	– interval poverenja
LC	– lamina cribrosa, rešetkasta ploča
Max	– maksimum
MD	– Mean Deviation, srednje odstupanje

Min	– minimum
MTC	– Motion Correction Technology, Tehnologija korekcije pokreta
NFL	– nerve fibers layer, sloj nervnih vlakana
NTG	– normal tension glaucoma, primarni glaukom otvorenog ugla sa normalnim intraokularnim pritiskom
OCT	– optical coherence tomography, optička koherentna tomografija
OCTA	– optical coherence tomography angiography, optička koherentna tomografska angiografija
OLM	– outer limiting membrane, spoljašnja granična membrana
ONH	– optical nerve head, glava vidnog živca
OR	– odnos verovatnoća (Odd Ratio)
POAG	– primary open-angle glaucoma, primarni glaukom otvorenog ugla
PP	– perfusion pressure, perfuzioni pritisak
pp VD	– peripapillary vessel density, peripapilarna gustina krvnih sudova
PSD	– Pattern Standard Deviation, model standardne devijacije
RGC	– retinal ganglion cells, ganglijske ćelije retine
RNFL	– retinal nerve fibre layer, sloj retinalnih nervnih vlakana
RPE	– pigment epithelium retinae, pigmentni epitel mrežnjače
SD	– standardna devijacija
SD OCT	– Spectral Domain-OCT, OCT uslovljen spektrom
SG	– standardna greška
SS OCT	– Swept Source-OCT, OCT uslovljen uklanjanjem izvora
SSADA	– Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiographym
SVP	– superfitial vascular plexus, superficijalna retinalna vaskularna mreža
TD OCT	– Time Domain-OCT, OCT uslovljen vremenom
VCD	– vessel capillary density, gustina kapilarnih krvnih sudova
VCR	– v. centralis retinae, centralna retinalna vena
VD DL	– vessel density deep layer, gustina krvnih sudova dubokog sloja retine
VD SL	– vessel density superfitial layer, gustina krvnih sudova superficijalnog sloja retine
VEGF	– vascular endothelial growth factor, vaskularni endotelni faktor rasta
wi VD	– whole image vessel density, gustina krvnih sudova u celini

1. UVOD

1.1. Definicija i podela glaukoma

Glaukom predstavlja heterogenu grupu optičkih neuropatija sa progresivnim gubitkom retinalnih ganglijskih ćelija (*retinal ganglion cell*, RGC), koju karakteriše promena na glavi vidnog živca (*optical nerve head*, ONH) i retinalnim nervnim vlaknima (*retinal nerve fibre layer*, RNFL) uz posledično oštećenje vidnog polja (1–3). Bolest je hronična, progresivna i ako se ne leči, dovodi do postepenog sužavanja vidnog polja, propadanja vidnog živca i trajnog gubitka vida. Prema statističkim podacima u svetu i kod nas, glaukom predstavlja jedan od tri najčešća uzroka slepila. U nerazvijenim zemljama, drugi je uzrok slepila posle katarakte, dok je u razvijenim zemljama sveta drugi uzrok slepila posle senilne degeneracije žute mrlje (4-7).

Prevalenca glaukoma među odraslom populacijom iznosi 3 do 5% (6). Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (*World health organization*, WHO), od glaukoma boluje oko 70 miliona ljudi, od toga 2/3 obolelih ima glaukom otvorenog ugla, kao najčešću formu glaukoma. Očekuje se da će se broj obolelih od glaukoma u svetu do kraja 2020. godine povećati na 80 miliona zbog demografske ekspanzije i starenja stanovništva, a udvostručiti do 2030. godine (6).

Prema vodiču podržanom od strane Evropskog udruženja glaukomatologa (*European Glaucoma Society*, EGS), osnovna klinička podela glaukoma je na:

1. **Kongenitalni glaukom** - rezultat je anomalnog razvoja komornog ugla za vreme intrauterinog perioda i manifestuje se tokom prvih meseci ili godina života. Retko se javlja i ima veliki uticaj na kvalitet života obolelog, pa je rana dijagnoza i terapija od velikog značaja;

2. **Primarni glaukom otvorenog ugla** (*primary open-angle glaucoma*, POAG) - hronična progresivna neuropatija koja nastaje zbog otežanog oticanja očne vodice kroz sistem komornog ugla bez prisustva drugih očnih oboljenja;

3. **Sekundarni glaukom** - nastaje kao posledica nekog drugog okularnog ili ekstraokularnog oboljenja ili stanja. Radi se o heterogenoj grupi bolesti u čijoj osnovi leži složeni patofiziološki mehanizam koji uključuje kako otvoreni, tako i zatvoreni ugao prednje očne komore;

4. **Primarni glaukom zatvorenog ugla** – još uvek je predmet diskusija brojnih autora; uniformna definicija i dijagnostički kriterijumi nisu precizno definisani (8).

1.2. Primarni glaukom otvorenog ugla

Primarni glaukom otvorenog ugla je hronična, sporo progresivna, multifaktorijalna optička neuropatija. Karakteriše se povišenim intraokularnim pritiskom (*intraocular pressure*, IOP) kod većine pacijenata, tipičnim, morfološkim promenama na glavi vidnog živca i RNFL, ispadima u vidnom polju, otvorenim komornim uglom i odsustvom drugih očnih oboljenja i kongenitalnih anomalija (8). Morfološke promene na ONH se najčešće ispoljavaju u vidu bledila i progresivnog povećavanja ekskavacije, istanjivanja neuroretinalnog oboda i nazivaju se glaukomnom optičkom neuropatijom (*glaucomatous optic neuropathy*, GON) (9).

Znatan broj pacijenata, čak 20-30%, oboli od glaukoma otvorenog ugla sa IOP u rasponu normalnih vrednosti od 10-21 mmHg (10). Ova podgrupa se naziva normo-tenzivni glaukom (*normal tension glaucoma*, NTG) i karakteriše se oštećenjem ONH i defektima u vidnom polju tipičnim za GON (8).

POAG se tipično ispoljava na oba oka, uz čestu asimetriju nalaza. Karakteriše se neprimetnim početkom, hroničnim i progresivnim tokom. Protiče uglavnom asimptomatski ili sa nespecifičnim subjektivnim smetnjama do kasnijih stadijuma bolesti kada je pogođen i centralni vid. Iz tih razloga, čak i u razvijenim zemljama, polovina pacijenata obolelih od glaukoma je nedijagnostikovana do razvoja uznapredovalih promena u vidnom polju, pa se oboljenje s toga često naziva „tihim kradljivcem“ ili „tihim ubicom“ vida.

Dijagnostikuje se na osnovu procene promena na ONH, RNFL i rezultata ispitivanja vidnog polja. Obzirom da vidni živac nema sposobnost regeneracije i da je svako njegovo oštećenje definitivno, dijagnostički testovi koji se primenjuju moraju biti dovoljno osetljivi da otkriju ranu progresiju oboljenja i identifikuju pacijente sa većim rizikom za razvoj glaukoma, kako bi se adekvatnim terapijskim protokolima očuvala vidna funkcija i poboljšao kvalitet života obolele osobe (8,11,12).

1.3. Epidemiologija glaukoma

POAG predstavlja značajan zdravstveni i socijalni problem. WHO je imajući u vidu ovu činjenicu, preduzela brojne aktivnosti. Analizom literature došlo se do prevalence, incidence i ozbiljnosti kliničkih manifestacija u različitim tipova glaukoma u svetu.

1.3.1. Prevalenca glaukoma

Prevalenca POAG varira u populaciji širom sveta i prema podacima WHO iz 2010. godine kreće se od 1,18% u regionu jugoistočne Azije, do 4,16% u Africi, dok je u Evropi prevalenca oboljevanja bila 1,97% (13), posebno kod osoba starijih od 70 godina.

U SAD-u je procenjena prevalenca glaukoma kod osoba starijih od 40 godina na 1,86%, na osnovu podataka baziranih na meta-analizama, što prevedeno u broj pacijenata iznosi oko 2,2 miliona obolelih. Kako stanovništvo rapidno stari, procenjuje se da će do kraja 2020. godine nastupiti porast obolelih na oko 3,6 miliona na ovom području, a da će između 84 i 116 hiljada pacijenata u potpunosti da oslepi na oba oka.

Prema dostupnoj literaturi, ne postoje validno prikupljeni podaci o broju obolelih osoba od POAG na teritoriji Republike Srbije, ali se procenjuje da se taj broj kreće između 60 000 i 100 000 (4,14).

1.3.2. Incidenca glaukoma

Incidenca glaukoma, posebno POAG, nije dovoljno ispitana za razliku od prevalence ove bolesti. Petogodišnja incidenca POAG kreće se od 0,72% prema rezultatima epidemiološkog projekta Ročester u Minesoti (10); preko 1,8% za pojavu definitivnog ili verovatnog POAG u Melburnskom projektu (Australija) (15) i Roterdamskoj studiji (16), do 2,2% koliko iznosi četvorogodišnja incidenca POAG, u predominantno osoba tamne puti, starijih od 40 godina, a prema rezultatima Barbados Eye studije (17).

1.3.3. Faktori rizika za nastanak i razvoj glaukoma

POAG je multifaktorijalna bolest, na koju utiču mnogi faktori: IOP, starost, rasna pripadnost, centralna debljina rožnjače, pozitivna porodična anamneza za glaukom i nasleđe, kratkovidost, šećerna bolest, krvni pritisak i dr., kao i međusobna interakcija više faktora (18,19). Utvrđivanje faktora rizika je važno, jer omogućava stvaranje strategija za programe skrininga populacije, prevenciju i identifikaciju osoba sa glaukomom otvorenog ugla.

Intraokularni pritisak

IOP je jedini promenjivi faktor rizika za nastanak POAG (20). Kod pacijenata sa glaukomom, ali i zdravih osoba, beleži se cirkadijalni ritam IOP, sa pikom vrednosti tokom spavanja i u ranim jutarnjim satima. Kod pacijenata sa glaukomom, IOP može varirati i do

10mmHg tokom 24h. Smatra se da svaka oscilacija IOP može uticati na pojavu i progresiju POAG. Oštećenje funkcije optikusa koje nastaje pri povišenom IOP u kraćem vremenskom periodu je eksponencijalne prirode, a gubitak vida je posledica kumulativnog efekta (21).

Svako povećanje IOP od 1 mmHg povećava rizik za nastanak POAG za 1-12% među pripadnicima bele rase, za 10% kod Afrikanaca i 18% kod stanovnika Latinske Amerike (22). U multicentričnoj studiji sprovedenoj 2007. godine na preko 1000 ispitanika, korišćenjem multivarijantne regresione analize prikazano je da se smanjenjem IOP usporava progresija POAG (23). Novija studija procenjuje da se rizik progresije glaukoma smanjuje za oko 10% za svaki mmHg smanjenja IOP (24).

Starost

POAG je češći kod starijih osoba i u većini slučajeva ispoljava se posle 65. godine starosti (5,10). Kod belaca starijih od 40 godina, učestalost oboljevanja je 1- 2%, dok kod starijih od 70 godina iznosi 5% (21,25,26). U CIGTS međunarodnoj studiji, defekti vidnog polja bili su 7 puta zastupljeniji kod pacijenata starijih od 60 godina u poređenju sa pacijentima mlađim od 40 godina. Takođe, OHTS klinička studija ukazuje na vezu između starijeg životnog doba i pojave glaukoma (10).

Uzevši u obzir zaključke različitih autora, starost kao faktor rizika za nastanak POAG treba posmatrati kao multidimenzionalnu komponentu zbog porasta rizika od nastanka drugih oboljenja sa starošću kao što su: opstruktivna sleep apnea (25), hipertenzija, migrena, dijabetes (26), a zatim donositi zaključke, postavljati dijagnozu i uključivati terapiju.

Etnička pripadnost

Etnička pripadnost kao faktor rizika u nastanku POAG još uvek je predmet brojnih diskusija. Neophodna su dodatna istraživanja, metodološki adekvatno postavljena, kako bi se sa većom sigurnošću utvrdio značaj etničke pripadnosti na razvoj POAG. Jezik, boja kože, geografski lokalitet, uticaji okoline, ponašanje i socijalni odnosi mogu biti prediktivni faktori za nastanak POAG, sa različitom prevalencom među istoetničkim pripadnicima (27,28).

Kada se analizira samo jedan element, npr. boja kože, rezultati ukazuju da je prevalenca POAG među pripadnicima crne rase do 6 puta veća u odnosu na pripadnike bele rase slične starosti, kao i da se oboljenje javlja u težem obliku. Slepilo kao posledica glaukoma je 4 puta češće kod osoba crne puti nego kod belaca (29,30). Pretpostavlja se da presudni značaj imaju genetika, faktori okoline (31) i činjenica da pripadnici ovog naroda

imaju ONH većih dimenzija, a manjeg neuroretinalnog oboda, manji broj rezervnih nervnih vlakana i tanju rožnjaču (32).

Od ukupnog broja osoba obolelih od glaukoma, 47% pripada stanovnicima Azije koji imaju značajno veću prevalencu POAG u odnosu na ispitanike bele rase, kao i veću incidencu glaukoma zatvorenog ugla (33).

Centralna debljina rožnjače

Tanka rožnjača je značajan faktor rizika za progresiju bolesti kod osoba sa POAG, kao i za razvoj glaukoma kod osoba sa očnom hipertenzijom. Smanjenje centralne debljine rožnjače (central corneal thickness, CCT) za 40 µm povećava rizik za nastanak glaukoma za 30% do 41% (34).

Pozitivna porodična anamneza

Uticaj pozitivne porodične anamneze na pravovremeno postavljanje dijagnoze i primenu terapije POAG je prilično skroman. Iako postoje dokazi da porodična anamneza predstavlja faktor rizika za nastanak POAG, procena tačnog rizika kod osobe obolele od POAG uglavnom nedostaje, jer pacijenti često nemaju podatak o tome da li je još neko od članova porodice bolovao od istog ili sličnog oboljenja (35). Prema podacima iz literature, osobe koje u porodici imaju rođaka obolelog od nekog oblika glaukoma imaju 2 puta veći rizik da i same obole (36). U Baltimorskoj studiji dokazan je 3,7 puta veći rizik (37), dok osobe koje su rođaci prvog stepena (roditelji, deca, braća i sestre) tj. "prvog kolena" sa obolelim od POAG mogu imati i do 9 puta veći rizik da i sami obole (38). U približno 40% slučajeva, oboleli od glaukoma pripada porodici gde je bar jedan član oboleo (39).

Kratkovidost

Brojne kliničke studije ukazuju na signifikantnu povezanost kratkovidosti i glaukoma, mada je uticaj na progresiju bolesti i dalje kontroverzan (40). Ranije je pokazano da stanovnici Australije imaju 2-3 puta veći rizik od nastanka POAG, kada je u pitanju kratkovidost srednjeg do visokog stepena (41). Slični rezultati dobijeni su i u Roterdamskoj studiji (22).

Prevalenca glaukoma kod niske kratkovidosti iznosi 4,2%, kod srednje i visoke 4,4%, za razliku od prevalencije 1,5% kod emetropnih očiju (42). Podeljena su mišljenja oko razloga povećane učestalosti nastanka POAG kod kratkovidih osoba. Pojedini autori nastanak glaukoma kod kratkovidih osoba objašnjavaju povećanom osetljivošću nervnih vlakana na dejstvo povišenog IOP, genetskim faktorima i promenama u vezivnom tkivu (43). Međutim,

ima autora koji nisu mogli da potvrde uticaj genetskih faktora tj. da je postojanje kratkovidosti i POAG posledica zajedničkog uticaja istog genetskog činioca (44).

Uticaj kratkovidosti na progresiju POAG je i dalje diskutabilan. Dok jedna grupa autora smatra da će glaukom imati bržu progresiju kod starije populacije pacijenata u odnosu na grupu POAG pacijenata bez kratkovidosti kao pridružene bolesti (40), postoje i mišljenja koja podržavaju tezu da kratkovidost bilo kog stepena u sklopu POAG ne utiče na njegovu progresiju, pa čak i da je ona protektivni faktor (45).

Bolesti retine

Literaturni podaci pokazuju da je okluzija centralne retinalne vene udružena sa povećanom incidencom POAG i da oko 5% pacijenata sa regmatogenom ablacijom retine i 3% pacijenata sa pigmentnom retinopatijom imaju pridruženi POAG (46).

Šećerna bolest

Različite studije pokazuju različite vrednosti Odds odnosa, koje variraju od 1,03 do 3,11 (11) i ukazuju da izvesna povezanost postoji, ali da nije u pitanju snažna povezanost, tako da je pitanje povezanosti šećerne bolesti i POAG i dalje otvoreno (47-50). Treba pomenuti da postoji studija koja je dokazala da je dijabetes protektivan faktor za razvoj glaukoma (51).

Krvni pritisak

Visok krvni pritisak može povećati IOP povećanom produkcijom očne vodice usled povećanog cilijarnog protoka i kapilarnog pritiska, ali i smanjenim oticanjem iste kao rezultat smanjenog episklernalnog venskog pritiska (52). Sa druge strane, nizak krvni pritisak može smanjiti perfuzioni pritisak (*perfusion pressure*, PP) u oku i prokrvljenost ONH. Ako pad perfuzionog pritiska nadmaši autoregulacioni kapacitet oka, nastaće oštećenje aksona i posledično oštećenje RGC zbog ishemičnog i reperfuzionog oksidativnog stresa (53,54). Naročito su štetne epizode hipotenzije tokom spavanja. Ovim mehanizmom se može objasniti kako previše agresivno lečenje sistemske hipertenzije može učestvovati u progresiji glaukoma, posebno kod pacijenata koji koriste β adrenergične blokatore (55). Na isti način se može objasniti i nastanak glaukoma sa IOP u okviru referentnih vrednosti (NTG), kao i pogoršanje vidnog polja kod obolelih od glaukoma sa dobro kontrolisanim IOP.

Arterijska hipertenzija verovatno ima različit efekat na razvoj glaukoma kod različitih starosnih grupa. Kod mlađih osoba kod kojih još uvek nisu nastupile arteriosklerotične

promene u zidu krvnog suda, hipertenzija može dovesti do porasta okularnog perfuzionog pritiska, dok kod starijih sa promenama u zidu krvnog suda dolazi i do smanjenja perfuzionog pritiska i razvoja glaukomatoznog oštećenja. Ovo potvrđuju rezultati Baltimorske studije koja je pokazala da sistemska hipertenzija ima zaštitni efekat na razvoj POAG kod osoba mlađih od 60 godina, dok ima suprotan učinak kod osoba starijih od 70 godina (56).

Primarna vaskularna disregulacija

Označava stanje u kome vaskularni protok nije u mogućnosti da se adaptira trenutnim potrebama tkiva. Uzrokovana je vaskularnom endoteliopatijom i disfunkcijom autonomnog nervog sistema (57). U normalnim zdravim očima retinalni protok ima sposobnost autoregulacije koja je u izvesnoj meri nezavisna od vrednosti PP u oku. Naime, u fiziološkim uslovima visok IOP ili nizak PP kompenzuje se smanjenjem lokalne rezistencije, odnosno vazodilatacijom krvnih sudova ONH, čime se sprečava ishemija tog predela. Osobe sa vaskularnom disregulacijom reaguju pojačanom vazokonstrikcijom ili neadekvatnom vazodilatacijom što dovodi do lokalne ishemije i reperfuzionog oštećenja.

Genetika i faktori sredine

Precizan mehanizam nasleđivanja glaukoma nije jasan. U većini slučajeva može se utvrditi autozomno-dominantni obrazac nasleđivanja, dok se recesivni sreće u samo 10-20%. Prvi opisani gen koji se dovodi u vezu sa POAG je GLC1A. Danas je poznato skoro 14 različitih genskih lokusa koji su uključeni u nastanak POAG, označeni sa GLC1A do GLC1F, smešteni na hromozomima 2, 3, 8, 10 i 7 (11,58), pokazuju inkompletnu penetraciju i varijabilnu ekspresivnost (12). Mutacije u ovom genu pronalaze se kod 3% pacijenata sa glaukomom. Procenat drugih gena koji su povezani sa određenim tipom glaukoma je mali (1,59, 60).

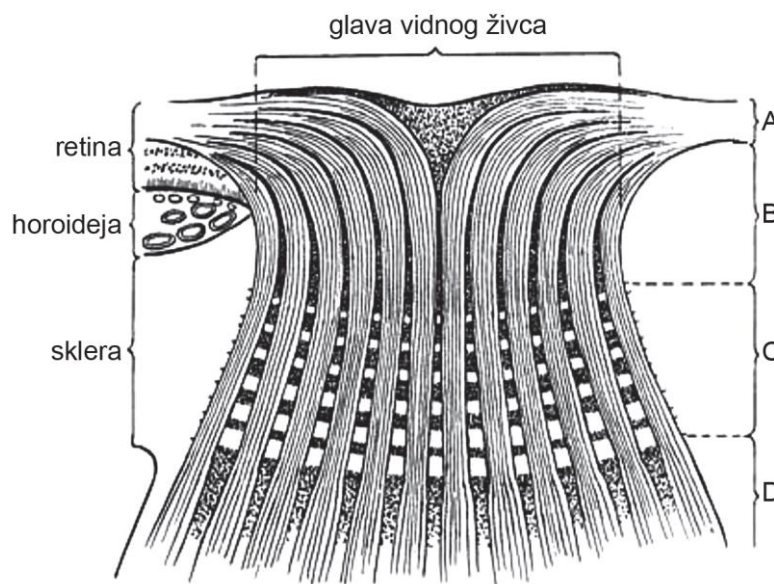
Da faktori spoljne sredine igraju ulogu u razvoju glaukoma ispitivano je tokom Finnish Twin Cohort Study, gde je upravo dokazan značaj tih faktora (61).

1.4. Anatomija glave vidnog živca

Optički nerv (*n. opticus*) predstavlja neuronsku vezu između neurosenzorne retine i mozga. Sastoji se od nervnih vlakana grupisanih u snopove, glijalnog tkiva, ekstracelularnog matriksa (*extracellular matrix*, ECM) i krvnih sudova. Razumevanje normalnog i patološkog izgleda optičkog nerva omogućava kliničaru da otkrije glaukom, kao i dalje praćenje obolelih.

Anatomski, optički nerv obuhvata dve komponente, prednji i zadnji optički živac (10). Prednji optički nerv dužine je svega 1mm i proteže se od ONH do zadnjih ivica sklere. ONH je ključni topografski element u morfološkom sagledavanju promena nastalih kod POAG. Predstavlja jedini deo živca koji može sagledati oftalmoskopijom. Ovalnog je oblika, a u središtu, diskretno temporalno, smešteno je udubljenje, koje nazivamo fiziološkom ekskavacijom. Dijametar ONH u proseku je 1,5-1,7mm, dok se na izlazu iz očne jabučice širi na oko 3-4mm na račun mijelina, glije, ovojnica itd. Na ovom mestu sva nervna vlakna retine ulaze u vidni živac, pri čemu aksoni nemaju mijelinski omotač koji se tek pojavljuje u retrolaminarnom regionu.

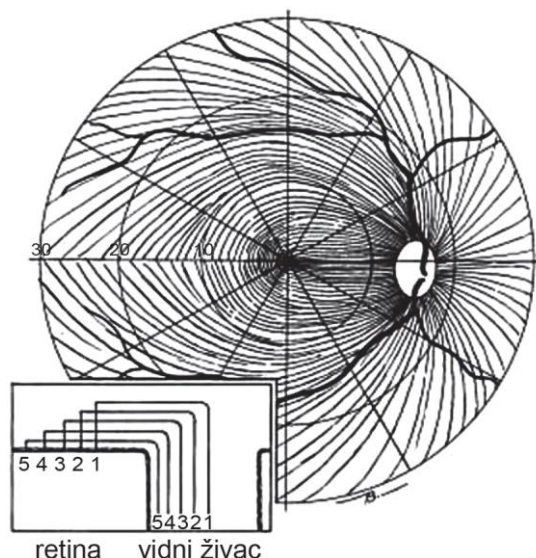
Prednji optički živac obuhvata 4 regiona: sloj nervnih vlakana, prelaminarni, laminarni i retrolaminarni region (slika 1). Sloj nervnih vlakana ONH nastavlja se na sloj nervnih vlakana mrežnjače koji se sastoji od aksona RGC koji se prostiru prema ONH, a čija tela leže u sloju ganglijskih ćelija (*ganglion cells layer, GCL*) (62). Grupisani su pomoću astrocita, glijalnih ćelija koje mogu imati različite morfološke i funkcionalne promene kod pacijenata sa glaukomom (63). Nema oligodendrocita, pa su aksoni demijelizovani. Sloj nervnih vlakana (*nerve fibers layer, NFL*) se može videti oftalmoskopom uz pomoć svetla iz koga je zelenim filterom eliminisana crvena boja (red-free light).



Slika 1. Glava vidnog živca:

(A) sloj nervnih vlakana, (B) prelaminarni (C) laminarni (D) retrolaminarni region

(Preuzeto: *Ento Key. 2016.*)



Slika 2. Distribucija retinalnih nervnih vlakana

(Preuzeto: Aao, *American Academy of Ophthalmology. Glaucoma: Section 10 2015-2016. 2015.*)

Distribucija RNFL je karakteristična i prikazana na slici broj 2. Ovakva topografska raspodela 1,2-1,5 miliona aksona RGC i njihova različita osetljivost na oštećenja, određuju obrasce gubitka vidnog polja kod glaukoma. Vlakna aksona koja dolaze sa periferije mrežnjače nalaze se bliže GCL i zauzimaju spoljašnji deo optičkog nerva, dok su aksoni koji dolaze iz ganglijskih ćelija postavljenih više centralno, prostiru bliže površini staklastog tela i kasnije zauzimaju centralni deo optičkog nerva (62). Vlakna koja potiču iz makule pružaju se pravo ka ONH formirajući vretenastu područje - papilomakularni snop, vlakna iz nazalne retine putuju relativno pravo ka optičkom nervu, dok vlakna iz retine temporalno od makule idu lučno oko papilomakularnog snopa do ONH. Smatra se da su lučna nervna vlakna koja ulaze u gornji i donji pol ONH podložnija glaukomatoznom oštećenju. Ova osetljivost objašnjava i češću pojavu oštećenja vidnog polja u vidu lučnih skotoma u glaukomu.

U predelu prelaminarnog regiona ONH, aksoni GC menjaju svoj pravac, skreću unazad sa ravni retine i vide se jedino u području centralne ekskavacije. Postoji prednja i zadnja zona ovog regiona. Najzastupljenije ćelije u prednjoj zoni su astrociti, oblika zvezde koji formiraju poroznu strukturu, sličnu mreži kroz čije otvore prolaze aksoni. Smatra se da imaju protektivnu ulogu. Zadnja zona ima oblik cevi. Astrociti su sada debljih tela i praktično formiraju cevčice kroz koje prolaze aksoni, štiteći ih na taj način pored ostalog, od pritiska nastalog pri pokretima očiju (64).

Laminarni region (*lamina cribrosa*, LC) predstavlja glavnu strukturalnu podršku očnog živca koju čini gusto, kompaktno vezivno tkivo postavljeno preko otvora sklere. Ima

oblik sličan situ i funkciju da prenosi snopove aksona i krvne sudove koji ishranjuju centralni deo retine, kroz mnoštvo otvora kojih ima između 550 i 650. Prečnik pora varira od 10 do 100 μm i smanjuje se put nazad. Ova regija je sastavljena od elastina, kolagena tipa I, II, III, IV, laminina, fibropektina i heparin-sulfat proteoglikana, što joj omogućava da bude elastična, apsorbujući tako dejstvo napetosti u ovom delu. U sastav LC ulaze i LC ćelije koje imaju α -glatkomišićne aktinske filamente, a prepoznate su kao jedno od najčešćih mesta oštećenja RGC (65).

Gustina vezivnog tkiva u LC nije identična, histološki je manja superiorno i inferiorno, veća temporalno i nazalno, što igra ulogu u direktnom oštećenju aksona RGC, odnosno nastanku GON i viđa se u 50% glaukomskih očiju. Kada dođe do deformacije pora pod uticajem povišenog IOP, pore postaju veće i više konveksne, što može imati za posledicu smanjenje rizika od daljeg oštećenja. Dokazano je da postoji značajna korelacija između nivoa konveksiteta područja, stanja pora i biomehaničkog oštećenja nerava unutar pore (66).

Retrolaminarni region je smešten posteriorno od LC, karakteriše se prisustvom oligodendrocita i početkom aksonalne mijelinizacije zbog čega se prečnik očnog nerva udvostručuje, a obavijen je durom mater, arahnoideom i piom mater (67).

1.5. Anatomija makule

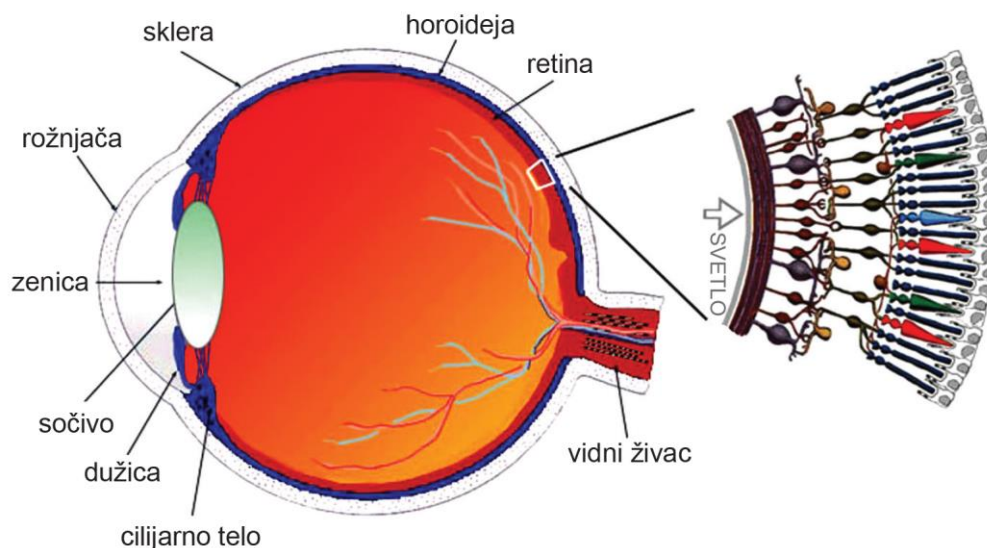
Makula je centralni deo mrežnjače i zaslužna je za centralnu oštrinu vida, osećaj oblika, razlikovanje boja i binokularni vid. Predstavlja plitki konkavitet smešten na zadnjem polu oku, dimenzije oko 5,5 mm, vertikalno postavljen između lukova temporalnih krvnih sudova mrežnjače (68). Histološki, makula je specifičan deo mrežnjače i sastoji se od dva ili više slojeva GC, za razliku od perifernih delova koji sadrže samo jedan sloj GC. Žuta mrlja (*macula lutea*) je karakteristične prebojenosti koja potiče od karotenoida, pre svega zeaksantina i luteina, pigmenta koji imaju protektivnu ulogu, tako što filtriraju svetlost male talasne dužine sprečavajući time oštećenje ćelija makule jakom svetlošću (69).

Opisuje se pet delova makule: *fovea*, *foveola*, *umbo*, *parafovea* i *perifovea*. Centralni deo makule formira vodoravno postavljenu elipsu, približnih dimenzija 2x1,5mm i naziva se *fovea (fovea centralis)*, u kojoj su smeštene kupaste ćelije (čepići) i štapićaste ćelije (štapići). Čepići su odgovorni za oštrinu vida, percepciju finih detalja i boja. Imaju ulogu u razlikovanju osnovnih boja zelene, žute i plave, a najbolje funkcionišu u relativno jakom osvetljenju. Štapići su odgovorni za uočavanje brzih pokreta, kontrasta i gledanja u sumraku (70,71).

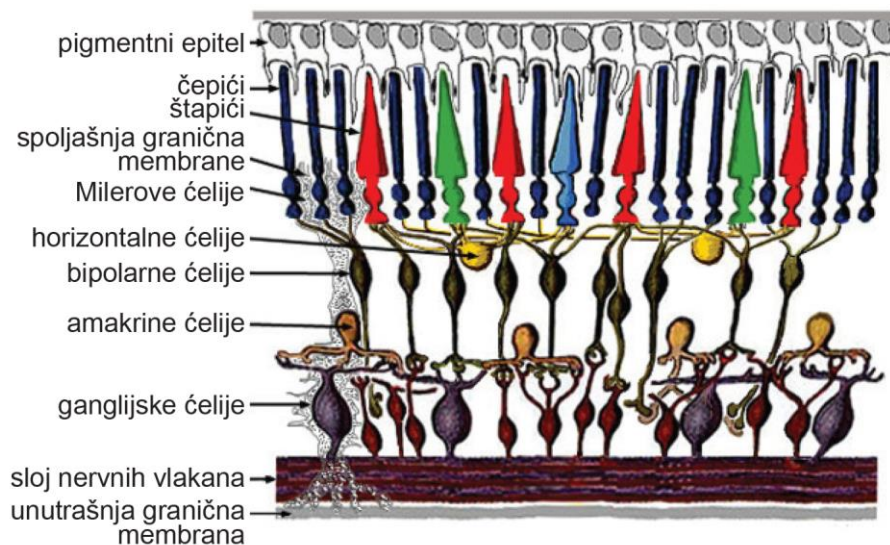
U središnjem delu fovee centralis, nalazi se foveola, malo udubljenje približnih dimenzija od 0,2- 0,35 mm, čiji se centar naziva umbo i koji je odgovoran za centralnu vidnu oštrinu. U samoj fovei postoji i zona u kojoj se uočava odsustvo svih krvnih sudova koja se naziva fovealna avaskularna zona. Prstenasta zona oko fovee, širine 0,5 mm naziva se parafovealna zona. U ovoj zoni sloj ganglijskih ćelija, unutrašnji nuklearni sloj i spoljašnji pleksiformni sloj su najdeblji. Parafovealnu zonu okružuje prstenasta zona, širine od 1,5 mm koja se naziva perifovealna zona (10,69).

Da bi svetlost dospela do fotoreceptora i stvorila se slika posmatranog predmeta, mora da prođe kroz sve slojeve retine, koje čine 10 neurona povezanih sinapsama (slika 3 i 4), a to su:

1. Pigmentni epitel (*pigment epithelium retinae*, RPE)
2. Sloj čepića i štapića (*photoreceptors, Rhodops and Cones*)
3. Spoljašnja granična membrane (*outer limiting membrane*, OLM)
4. Milerove ćelije (*Muller cells*)
5. Horizontalne ćelije (*horizontal cells*)
6. Bipolarne ćelije (*bipolar cells*)
7. Amakrine ćelije (*amacrine cells*)
8. Ganglijske ćelije (*ganglion cells*)
9. Sloj nervnih vlakana (*nerve fibers layer*, NFL)
10. Unutrašnja granična membrana (*inner limiting membrane*, ILM)



Slika 3. Prikaz preseka ljudskog oka sa šematskim uvećanjem mrežnjače
(Preuzeto: Kolb H. *Simple Anatomy of the Retina* 2011.)



Slika 4. Šematski prikaz mrežnjače

(Preuzeto: Kolb H. *Simple Anatomy of the Retina* 2011.)

1.6. Vaskularizacija očnog nerva i retine

Vaskularizacija oka potiče od oftalmičke arterije (*a. ophthalmica*, AO), prve bočne grane unutrašnje karotidne arterije (*a. carotis internae*). Prečnika je 0,5 mm, sa više grana odgovornih za ishranu različitih struktura oka i adneksa.

Arterijska krv koja ishranjuje prednji deo očnog živca, doprema se u potpunosti preko grana AO, u vidu 2-4 zadnje cilijarne arterije (*aa. ciliares posteriores*, ACP) koje zauzimaju anteriorni položaj pre nego se podele na prosečno 16-20 kratkih zadnjih cilijarnih arterija (*aa. ciliares posteriores breves*, ACPB) i ulaze u zadnji deo očne jabučice (slika 5). ACPB penetriraju perineuralnu skleru, granaju se kako bi snabdele peripapilarnu horoideju i prednji deo optičkog živca. Arterijske anastomoze često unutar perineuralne sklere formiraju Zinn-Haller-ov arterijski prsten (*Circle of Zinn-Haller*, CZH) koji okružuje optički nerv. Grane CZH doprinose cirkulaciji optičkog nerva prelaminarnog i laminarnog dela i NFL (10).

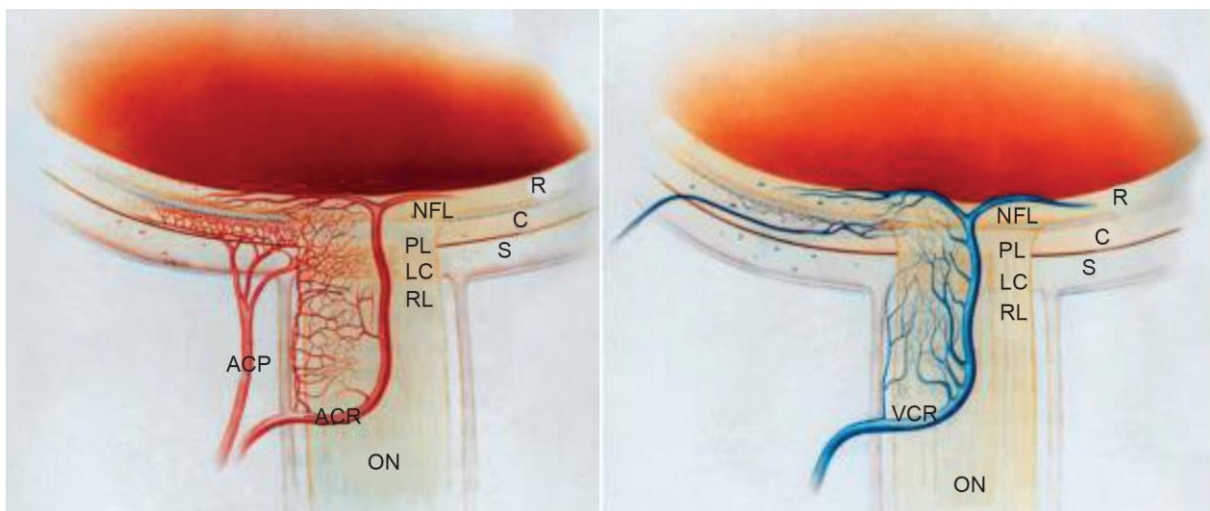
Sloj nervnih vlakana, prelaminarni, laminarni i retrolaminarni predeo predominantno ishranjuje retrobulbarno vaskularno korito, a čine ga grane ACR i ACPB, koje ovu oblast snabdevaju krvlju, kao i centralna retinalna vena (*v. centralis retinae*, VCR) koja odvodi krv iz ovog dela oka.

Retina se snabdeva krvlju iz optičkih grana AO, centralne retinalne arterije (*a. centralis retinae*, ACR) i ACP. Prva grana, ACR penetrira u optički nerv na 15 mm iza očnog bulbosa, prateći susednu VCR, prolazi kroz LC i grana se u četiri glavne arteriole koje ishranjuju

unutrašnje dve trećine mrežnjače formirajući retinalno vaskularno korito. Duboki sloj retine ishranjuje horoidalno vaskularno korito koga čine ACP koje dovode krv u ovu oblast i oftalmična vena koja drenira krv iz ovog dela (72-74).

Vaskularna korita pokazuju svojstvenu sposobnost održavanja protoka krvi (*blood flow*, BF) uprkos promenama perfuzionog pritiska. Sposobnost je poznata kao autoregulacija i primećena je u mnogim tkivima u telu uključujući i oko. Kontrola krvnog pritiska se postiže pomoću odgovarajuće promene arteriolarnog tonusa glatkih mišića koji uzrokuju da se krvni sudovi šire ili sužavaju kao odgovor na promenljive faktore kao što su: IOP, krvni pritisak, metaboličke potrebe, nivo pH krvi i nervne stimuluse.

Neuspeh gore navedenih mehanizama da održavaju stabilnim dotok krvi u oko uzrokuje ishemijsko oštećenje optičkog nerva i/ili RGC, što nadalje dovodi do smrti, sa strukturnim promenama RGC i promenama u ONH u skladu sa patofiziološkim mehanizmima razvoja glaukoma (72).



Slika 5. Vaskularizacija prednjeg optičkog nerva. (A) Arterijsko snabdevanje prednjeg optičkog nerva i peripapilarne horoideje. Lamina cribrosa (LC), sloj nervnih vlakana (NFL), prelaminarni (PL), retrolaminarni deo (RL), centralna arterija mrežnjače (ACR), optički nerv (ON), horoideja (C), zadnja cilijarna arterija (ACP), mrežnjača (R), sklera (S). (B) Venska drenaža prednjeg optičkog nerva i peripapilarne horoideje. Centralna vena mrežnjače (VCR).

(Preuzeto: American Academy Of Ophthalmology. *Glaucoma*.

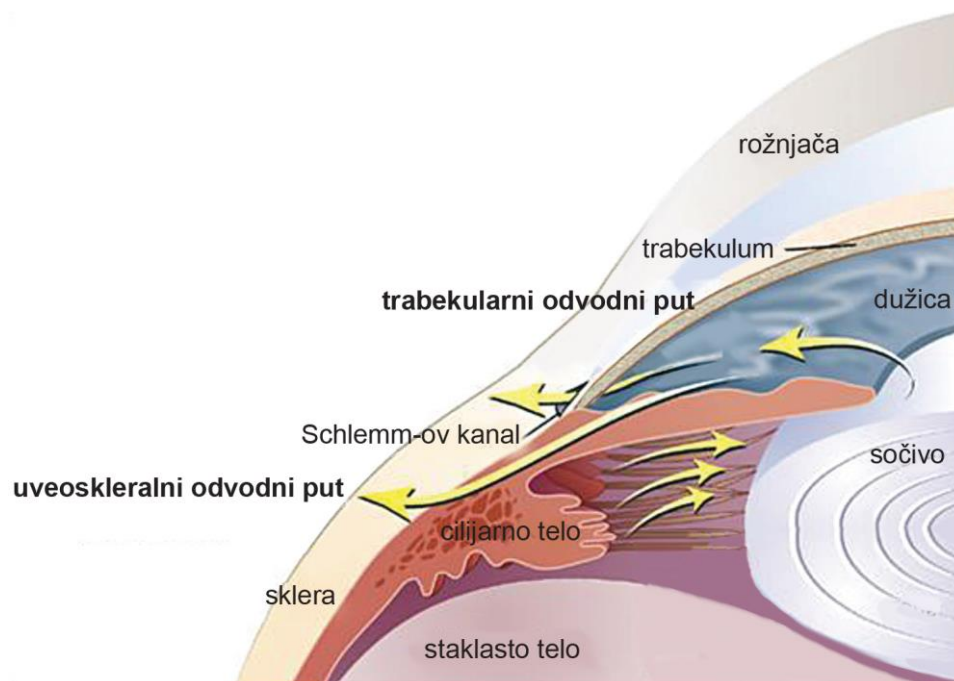
In: Basic and Clinical Science Course, 2019-2020.)

1.7. Hidrodinamika oka

Stvaranje očne vodice (*humor aqueus*, HA), njen protok i oticanje kroz strukture komornog ugla u venski sistem, predstavljaju osnov hidrodinamike oka (slika 6). HA je bistra bezbojna tečnost koja ispunjava prostor prednje i zadnje očne komore. Ukupni volumen HA iznosi 0,30 ml., sa ulogom da: 1) održava IOP oko 15 mmHg; 2) ishranjuje rožnjaču, sočivo i trabekularni sistem; 3) omogućava refrakciju sa indeksom refrakcije 1,34 i 4) ima lokalnu parakrinu i imunološku ulogu (75,76).

Regulacija proizvodnje, cirkulacije i oticanja HA održava normalan tonus očne jabučice koji je neophodan za optimalno funkcionisanje. Kod zdravih odraslih osoba „normalne“ vrednosti IOP su od 10 do 21 mmHg.

HA stvara cilijarni epitel koji oblaže cilijarne nastavke koji su jedno od najbolje vaskularizovanih tkiva u organizmu. Imaju izgled resica, građeni su od vezivne strome sa bogatim spletom krvnih sudova (77). Visok kapilarni pritisak koji nastaje kao posledica naglog prelaska arteriola u kapilarni sistem naročito je važan za nastanak HA.



Slika 6. Hidrodinamika oka

(Preuzeto: *Epomedicine. Glaucoma Basics – Aqueous humor dynamics and Intraocular pressure*, 2014.)

Produkcija HA u cilijarnom telu odvija se u tri koraka: prvi, krv teče u cilijarne nastavke; drugi, gradijent pritiska između protoka krvi i cilijarnog intersticijuma pokreće

ultrafiltraciju plazme u intersticijum, da bi na kraju, cilijarni epitel aktivno i selektivno prenosio komponente plazme iz bazalne u svoju apikalnu površinu, stvarajući HA i ubacujući je u zadnju komoru oka. (78).

Opisana su dva odvodna puta HA: trabekularni (konvencionalni) i uveoskleralni (nekonvencionalni). HA iz zadnje očne komore kroz pupilarni predeo prolazi u prednju komoru. Ovo je tačka divergencije između konvencionalnog i nekonvencionalnog puta. Veća količina HA (oko 80%) otiče trabekularnim odvodnim putem (79) kroz niz struktura: trabekularna mreža, Schlemmov kanal, sabirni kanali, vodene vene i episkleralni venski sistem (80).

Nekonvencionalni, uveoskleralni put još uvek nije u potpunosti definisan. Leber je još davne 1903. godine pokazao da tragovi HA unete u prednju komoru prolaze ne samo u trabekularni odvodni put, već su nađeni i u suprahoroidalnom prostoru (81). Ovim putem otiče manja količina HA i na ovaj način se drenira HA kroz koreni deo dužice u intersticijalne prostore cilijarnog mišića prema supracilijarnom i suprahoroidalnom prostoru. Međutim, o daljem putu tečnosti i dalje se raspravlja. Pojedini autori smatraju da tečnost prodire kroz skleru i episkleru i prelazi u orbitu, gde je apsorbuje orbitalna vaskulatura (*uveoscleral pathway*), dok drugi smatraju da značajan deo tečnosti osmotski apsorbuje horoideja, odakle tečnost odlazi u vrtložne vene (*uveovortex pathway*). Treći potencijalni put je uveolimfatički, podrazumeva drenažu u limfne sudove smeštene unutar cilijarnog tela (*uveolymphatic pathway*) (82), iako je postojanje limfnih sudova u oku u normalnim fiziološkim uslovima diskutabilno. Svaki od puteva dovodi HA do sistemske kardiovaskularne cirkulacije.

Visinu IOP određuje balans između stvaranja HA i njenog oticanja, kao i visina episkleralnog venskog pritiska. Ova međusobna povezanost više faktora može se izraziti relacijom odnosno modifikovanom Goldmannom jednačinom: $P_0 = (F - U) / C + P_v$, gde je P_0 vrednost IOP u mmHg, F je brzina stvaranja HA izražena u $\mu\text{L}/\text{min}$, U brzina oticanja HA kroz uveoskleralni put u $\mu\text{L}/\text{min}$, C je koeficijent lakoće oticanja HA kroz trabekularni put, a P_v je episkleralni venski pritisak u mmHg. Otpor prema oticanju (R) je inverzan vrednosti C (10).

1.8. Patofiziologija primarnog glaukoma otvorenog ugla

IOP je pritisak koji vlada u unutrašnjosti očne jabučice i normalno iznosi između 10 i 21 mmHg, što je uslovljeno homeostatski regulisanim odnosom između produkcije i eliminacije HA. POAG nastaje zbog porasta otpora u zidu komornog ugla, odnosno zbog postojanja prepreka u oticanju HA u drenažnom sistemu oka koga čine trabekulum, Šlemov

kanal i intraskleralni krvni sudovi (83). Primarno dolazi do smanjene mogućnosti drenažnog sistema oka da eliminiše više od 2,2 $\mu\text{L}/\text{min}$ koliko se u normalnim uslovima stvara na nivou cilijarnih nastavaka (84). Ove hidrodinamske promene uslovljavaju postepeno smanjenje minutnog volumena stvorene HA, sve dok se vrednost koeficijenta C ne smanji na 0,08 i manje, kada i drastično smanjena količina HA može da se eliminiše isključivo uz stalno povišenje IOP (85).

1.9. Patogeneza glaukomatoznog oštećenja

Iako su hidrodinamika oka, kao i hidrodinamske promene u oku sa glaukomom dobro poznate, patogenetski mehanizmi odgovorni za oštećenje i gubitak RGC kod pacijenata sa glaukomom nisu u potpunosti razjašnjeni (85).

Skorašnje histološke studije retine kod eksperimentalnih glaukoma, kao i kod pacijenata sa glaukomom, ukazale su da RGC stradaju putem mehanizma nalik apoptozi. Apoptoza predstavlja kaskadu različitih celularnih događaja koji na kraju dovode do programiranog, celularnog uništenja (86). Ovaj proces se karakteriše izrazitom fragmentacijom DNK molekula, kondezacijom hromatina, gubitkom mitohondrijanog membranskog potencijala i rezultujućom formacijom apoptoznih telašaca. Nabrojani procesi koji nastaju tokom programirane ćelijske smrti, detektovani su na različitim modelima RGC (12,87-90).

1.10. Teorije nastanka glaukoma

U današnje vreme postoji nekoliko teorija koje objašnjavaju gubitak retinalnih ganglijskih ćelija u POAG: mehanička, vaskularna i autoimuna. Međutim, jedna hipoteza ne isključuje nužno drugu, te neki autori upravo kombinaciju ovih hipoteza smatraju najverovatnijim patogenetskim mehanizmom nastanka glaukoma (91-93).

1.10.1. Mehanička teorija nastanka glaukoma

Prema mehaničkoj teoriji, glaukom nastaje kao posledica dejstva povišenog IOP na region LC, kao najslabijeg mesta skleralne ovojnice oka i glijalne potporne strukture prednjeg dela optičkog nerva (83). Kako je po svojoj strukturi LC vezivno tkivo sastavljeno od višeslojnih, elastičnih, anizotropnih kolagenih vlakna (94) dolazi do izmena u smislu zadebljanja ili istanjenja, dislokacije i ožiljavanja, što je najčešće praćeno remodelovanjem, sintezom i razgradnjom kolagenih vlakana. Primarno, povišeni IOP dovodi do savijanja

unazad, istezanja i kolabiranja laminarnih ploča unutar LC, što remeti fenestraciju, dovodi do grčenja i kompresije nervnih vlakana, uzrokujući inhibiciju aksoplazmatskog transporta u aksonima RGC (95-97). Pored toga, nastale promene sprečavaju dotok krvi u kapilare, što za posledicu ima oštećenja kao što su ishemija-hipoksija, gubitak faktora rasta i izmenjen ćelijski i molekularni odgovor, a što sveukupno doprinosi izumiranju RGC i razvoju glaukoma (98).

Tian H. et al. (2017) predložili su novi mehanički model oštećenja LC na osnovu Reissnerovih teorija tankih ploča (99), po kojem prvo postoje efekti klizanja sa deformacijom kanala optičkog nerva, slojeva u LC, kao i značajne strukturne promene na porama. Deformacija pora blizu oboda LC značajno je veća u odnosu na centralno postavljene pore. Oblici pora bliskih obodu se menjaju iz kružnog u ovalni oblik, dok se površina pora na prednjem i zadnjem delu povećava i smanjuje, a kanali se deformišu u tortuozne rogove iz početno ravnih cilindara (100).

1.10.2. Vaskularna teorija nastanka glaukoma

Vaskularna teorija nastanka glaukoma podržava hipotezu da glaukom nastaje kao posledica nedovoljne snabdevenosti krvlju zbog povišenog IOP ili usled delovanja drugih faktora rizika koji dovode do smanjenja protoka krvi (101). Na krvni protok u intraokularnim tkivima, uključujući i ONH, utiču: perfuzioni pritisak (PP), periferni vaskularni otpor i prisustvo ili odsustvo autoregulacije krvnog protoka. Kao što je poznato PP predstavlja razliku između srednjeg arterijskog krvnog pritiska i IOP. U zdravim očima postoji sposobnost tkiva da obezbedi konstantan protok krvi i pored promene perfuzionog pritiska. Međutim, ako pad PP nadmaši autoregulacioni kapacitet oka, nastupa lokalna ishemija na nivou ONH i dolazi do razvoja GON (84).

Najranija otkrića koja upućuju na vaskularnu etiologiju u patogenezi glaukoma pripisani su von Jaegeru 1858. godine, koji je tvrdio da je oštećenje neurona usled povišenog IOP posredovano ishemijom, a ne kompresijom nervnih vlakana (102). Felix Lagrange je još 1922. godine podržavao vaskularnu teoriju i tvrdio da je glaukom samo jedna GON i označio je sa "bolesno oko u bolesnom telu" (103). Godine 1948. smatralo se da je rešenje problema patogeneze glaukoma ušlo u završnu fazu i da glaukom označava stazu tj. zastoj u venskom sistemu i kapilarima oka. Postojala je teorija da glaukom jednim delom potiče od organskih vaskularnih promena sa manje ili više izraženim spazmom, dok drugim delom potiče od promena u funkciji – tzv. vazoneuroza (104). Godine 1970. glaukom se definiše kao bolest u kojoj je narušena ravnoteža između IOP i krvnog pritiska u horoidalnim krvnim sudovima

koji snabdevaju optički disk i retrolaminarni deo optičkog nerva, zbog čega nastaje insuficijencija vaskularizacije ovog predela, što za posledicu ima pojavu oštećenja vidnog polja i patoloških promena u optičkom disku i očnom nervu (105).

Jedan od temelja vaskularne teorije je i kontrolisana okularna perfuzija. U normalnim uslovima, odnos između krvnog protoka i PP u oku je pod dejstvom autoregulacije (106). Poremećaj u ovom procesu i promene u IOP, predstavljaju nezavisne faktore rizika za nastanak različitih bolesti oka uključujući i retinopatiju nastalu u toku glaukoma (107).

Na krvotok oka mogu uticati brojni biohemijski faktori. ONH i retina pacijenata sa glaukomom pokazuju visok nivo hipoksijom inducibilnog factor-1 α (*hypoxia inducible factor-1 α* , HIF-1 α) (102), koji može da poveća isporuku kiseonika ili olakša metaboličku adaptaciju na hipoksiju. Pojedini cirkulišući molekuli koji difunduju iz horoideje u samu ONH i retinu, kao što su endotelini, vaskularni endotelni faktor rasta (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) i matriks metaloproteinaze (MMP), slabe krvno-retinalnu barijeru i omogućavaju eritrocitima da izađu iz krvnih sudova, što se klinički manifestuje kao sitna krvarenja na obodu ONH (108). Povišeni nivoi endotelina kod pacijenata sa glaukomom posledica su oksidativnog stresa, smanjuju protok krvi u ACP i mogu biti povezani sa progresijom same bolesti. Takođe, kod ovih pacijenata mogu da se utvrde povišene vrednosti MMP u predelu ONH, što dodatno doprinosi apoptozi ciljnih ćelija (109).

Pošto okularna perfuzija na nivou glave vidnog živca zavisi od IOP i visine krvnog pritiska jasno je da stanja koja dovode do nesposobnosti tkiva da reguliše svoju prokrvljenost u skladu sa svojim potrebama nužno vode ka oštećenju tkiva (110). Oštećenje ganglijskih ćelija zapravo nastaje kada se ponovo uspostave normalne vrednosti krvotoka u toku tzv. reperfuzione faze jer se tada stvaraju slobodni radikali koji dovode do oksidativnog stresa i oštećenja različitih delova ćelije (111,112). Slobodni radikali, superoksid i lipidne peroksidaze, koje spadaju u grupu citotoksičnih materija, stvaraju se u fiziološkim uslovima u toku metabolizma ćelije, reaguju sa lipidima, nukleinskim kiselinama i proteinima, a neutrališu ih mehanizmi autoregulacije do momenta kada se prekorači unutrašnji antioksidativni kapacitet ćelije, kada njihov porast dovodi do pojave oštećenja DNA i apoptoze koja predstavlja programiranu smrt ćelije.

Poremećaj autoregulacije može biti primaran i sekundaran. Primarni poremećaj nastaje kod inače zdravih osoba, češće žena, koje imaju povećanu tendenciju da nesrazmerno reaguju na različite stimulse kao što su osećaj hladnoće, emocionalni ili fizički stres. Smatra se da su

ove osobe u povećanom riziku od nastanka glaukoma zbog poremećaja prilagođavanja na promene u okularnoj perfuziji nastale kao posledica promena PP. Sekundarni poremećaj autoregulacije nastaje u sklopu drugih poremećaja kao što je multipla skleroza (109).

1.10.3. Autoimuni mehanizmi nastanka glaukoma

Prvi nagoveštaji o značaju imunskog sistema u patogenezi glaukoma pojavljuju se 1998. godine, kada je po prvi put dokazano prisustvo antitela protiv endogenih antigena kao što su proteini toplotnog udara 60 (*Heat shock proteins*, HSP60) u serumu pacijenata sa glaukomom (113). HSP predstavljaju porodicu visoko homolognih proteina koji se indukuju kao odgovor na okruženje i stresove izazvane fizičkim i hemijskim stimulusima, a ograničavaju posledice oštećenja i olakšavaju ćelijski oporavak (114). Prvobitno su identifikovani kao proteini nastali kao posledica delovanja termičkog stresa, ali se zna da nastaju i u fiziološkim uslovima kao molekularni šaperoni kada ispoljavaju anti-apoptotičke aktivnosti (115). HSP vezuje peptidne antigene ekstra ili intracelularno, nakon čega HSP-antigen kompleks ulazi u endoplazmatski retikulum ćelije, gde dolazi do punjenja molekula glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (*major histocompatibility complex*, MHC) proteinima. Kompleks MHC-antigen transportuje se do ćelijske membrane, gde se predstavlja naivnim T limfocitima, koji se diferenciraju u efektorske ćelije. Efektorske ćelije obično prepoznaju strane HSP na površini stranog tkiva. Međutim, kada je aktivacija indukovana endogenim HSP, koji obično deluju kao šaperoni, T-ćelije mogu unakrsno reagovati i uništiti endogeno tkivo. U ovom slučaju imunski odgovor je usmeren na sopstveno tkivo i razvija se autoimunski odgovor (116).

U stanjima ćelijskog stresa, HSP27 i HSP70 deluju antiapoptotički, dok HSP60 podstiče indukciju apoptoze (117). Anti HSP27 antitela pronađena kod pacijenata sa glaukomom, prodiru u humane ćelije retine i indukuju njihovu aktivnu smrt, najverovatnije inaktiviranjem sposobnosti HSP27 da stabilizuju citoskelet aktina, ukazujući tako na patogenetsku ulogu ovih antitela.

U eksperimentu, pacovi koji su imunizirani sa HSP27 pokazuju povišenu učestalost apoptoze u RGC, pri čemu je gubitak najviše izražen u blizini centralnog područja. I pacijenti sa glaukomom pokazuju najteža oštećenja u istom području retine (113,118).

Istraživanja su pokazala da kod pacijenata sa glaukomom postoje značajne razlike u profilima antitela (119,120) i da mogu biti ne samo destruktivna nego i protektivna. Rezultati različitih istraživanja podržavaju hipotezu da antitela doprinose čišćenju ćelijskog oštećenja i

podstiču obnavljanje, pa se humoralni imunski sistem može posmatrati kao sistem koji može da uništi, ali i oporavi od oštećenja (121,122).

Prirodna autoantitela, koja imaju relativno nizak afinitet, prisutna su kod svakog zdravog čoveka i imaju veliki značaj prilikom povrede tkiva, kada doprinose uklanjanju ćelijskih otpadaka i ubrzavanju zarastanja. Postoji i hipoteza da humoralna autoimunost ima zaštitnu ulogu. Predmet brojnih istraživanja i naučnih rasprava je između ostalih i funkcija maskiranja, samoprepoznavanja protiv patogenih autoantitela, neutralizacija inflamatornih citokina poput TNF- α preko anticitokinskih antitela i imuno-regulatorna funkcija (123-126). Smanjena reaktivnost ovih prirodnih i možda zaštitnih autoantitela, može dovesti do gubitka zaštite i posledično povećanog rizika od razvoja glaukoma (113).

1.11. Dijagnoza glaukoma otvorenog ugla

Glaukom je primer sporo progredirajuće, hronične bolesti čiji početak može biti neprimetan, asimptomatski ili sa nespecifičnim tegobama kao što su: povremene glavobolje, osećaj pritiska u očima, osećaj zamora, nejasan vid i dr. Zato je rano otkrivanje glaukoma i glaukomatozne progresije od ključnog značaja kako bi tretman bio započet ili modifikovan blagovremeno i kako bi se predupredio potpuni ili trajni gubitak vidnog polja i poboljšao kvalitet života pacijenata (11,127). Pravovremeno postavljanje dijagnoze POAG omogućeno je brojnim dijagnostičkim procedurama u koje spadaju: tonometrija, pahimetrija, gonioskopija, pregled ONH, perimetrija, optička koherentna tomografija (*optical coherence tomography*, OCT) i jedna od najnovijih metoda, optička koherentna tomografska angiografija (*optical coherence tomography angiography*, OCTA) (90).

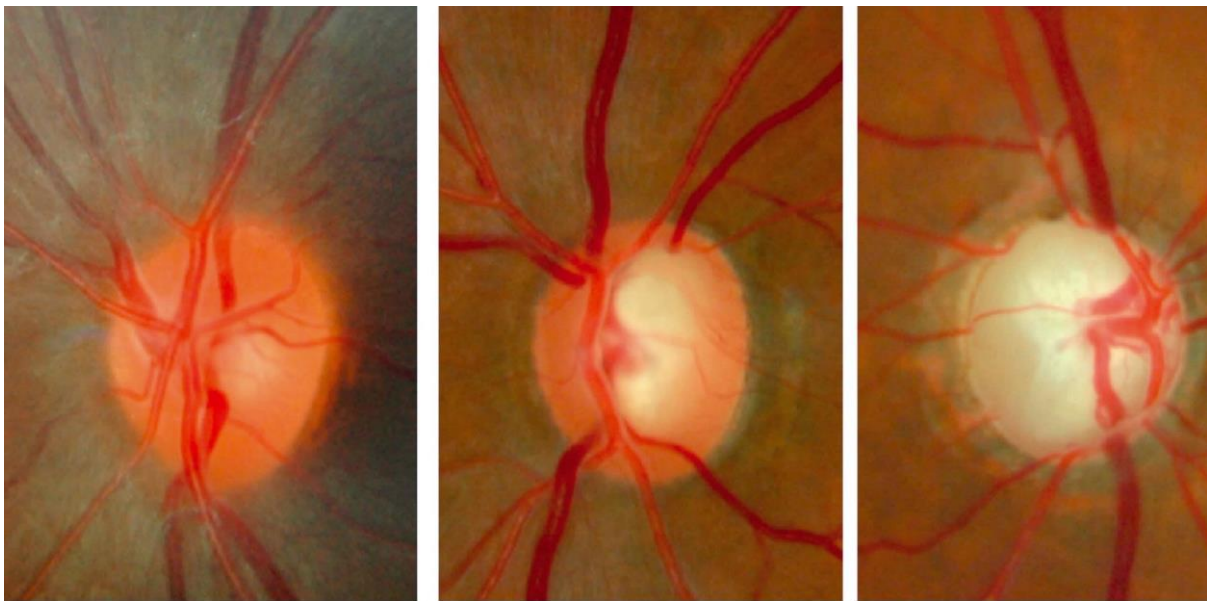
1.11.1. Tonometrija

Precizno merenje IOP vrši se aplanacionom tonometrijom. Zasniva se na kvantifikovanju sile potrebne da se izravna prirodna zakrivljenost rožnjače. Na rezultat utiče, pre svega, CCT. Merenje Goldmann-ovim tonometrom je najtačnije kada je CCT 520 μ m. Tanje rožnjače pokazuju nerealno niže vrednosti IOP u odnosu na izmerene, dok deblje rožnjače daju veće vrednosti od realnih (128). Odnos izmerenog IOP i CCT nije linearan i za sada nije tačno definisan algoritam odnosa Goldmann-ove aplanacijske tonometrije i CCT (8,129). Zbog toga postoji veliki broj korekcionih tablica koje obuhvataju korekzione vrednosti od 2,5- 5 mmHg na 100 η m. Jedinstvena tablica koja bi bila opšte prihvaćena nije napravljena jer pored CCT i druga svojstva rožnjače utiču na vrednost izmerenog IOP (5).

1.11.2. Pregled glave vidnog živca

Tehnika pregleda ONH je standardizovana, obavlja se pomoću oftalmoskopa ili lupa od 90D ili 78D, indirektnom biomikroskopijom. Nakon identifikacije granice ONH definisanjem skleralnog prstena, od značaja je sagledati sledeće elemente:

- *oblik i veličinu glave vidnog živca*; ONH je uglavnom ovalnog oblika, prosečnih dimenzija oko 1,5-2,2mm, mada su uočene značajne varijacije u opštoj populaciji (130,131).
- *veličinu i oblik neuroretinalnog oboda* - tkiva između spoljašnje ivice ekskavacije i oboda diska (132,133). Narandžaste je ili ružičaste boje sa karakterističnom konfiguracijom, najširi u donjem delu, a sve manji u gornjem, nazalnom i temporalnom delu (pravilo ISNT) (8). Glaukomsku bolest karakteriše progresivno istanjenje neuroretinalnog oboda koje može biti različitog izgleda, od lokalizovanog gubitka u vidu useka ili zona istanjenja do difuznog gubitka nervnih vlakana što ima za posledicu uniformno uvećanje ekskavacije.



Slika 7. Normalni i glaukomatozni optički disk dva pacijenta sa različitim stadijumom glaukoma. Levo: Normalni optički disk. Vertikalni C/D= 0,2. Srednja: Umereni glaukom (levo oko). C/D= 0,7 sa usekom na 1 sat; Desno: Uznapredovali glaukom (desno oko).

C/D = 0,99; postoji značajno nazalno pomeranje krvnih sudova i parapapilarna atrofija

(Preuzeto: Bourne R. *Community Eye Health Journal* 2013.)

- *veličinu ekskavacije (C/D odnos)* - centralno udubljenje ONH, koje nastaje kao posledica gubitka aksona ganglijskih ćelija, glijalnog tkiva i krvnih sudova. Većina zdravih očiju ima C/D odnos od 0,3 ili manji (slika 7) i razlika u veličini ekskavacije između dva oka

ne prelazi 0,2. Ovaj parameter je važan, ali ne i presudan u proceni glaukomskeg oštećenja, jer u velikoj meri zavisi od subjektivne procene ispitivača i dokazano je da postoje značajne varijacije u populaciji (133,134).

- *sloj nervnih vlakana* - najbolje se može sagledati upotrebom zelenog filtera. Oštećenja se uočavaju unutar dva dijametra papile od ONH i mogu biti lokalizovana (klinasta ili vretenasta) u vidu tamne pruge i lakše se uočavaju od difuznog istanjenja koje se prikazuje kao gubitak sjaja i gustine linija (8).

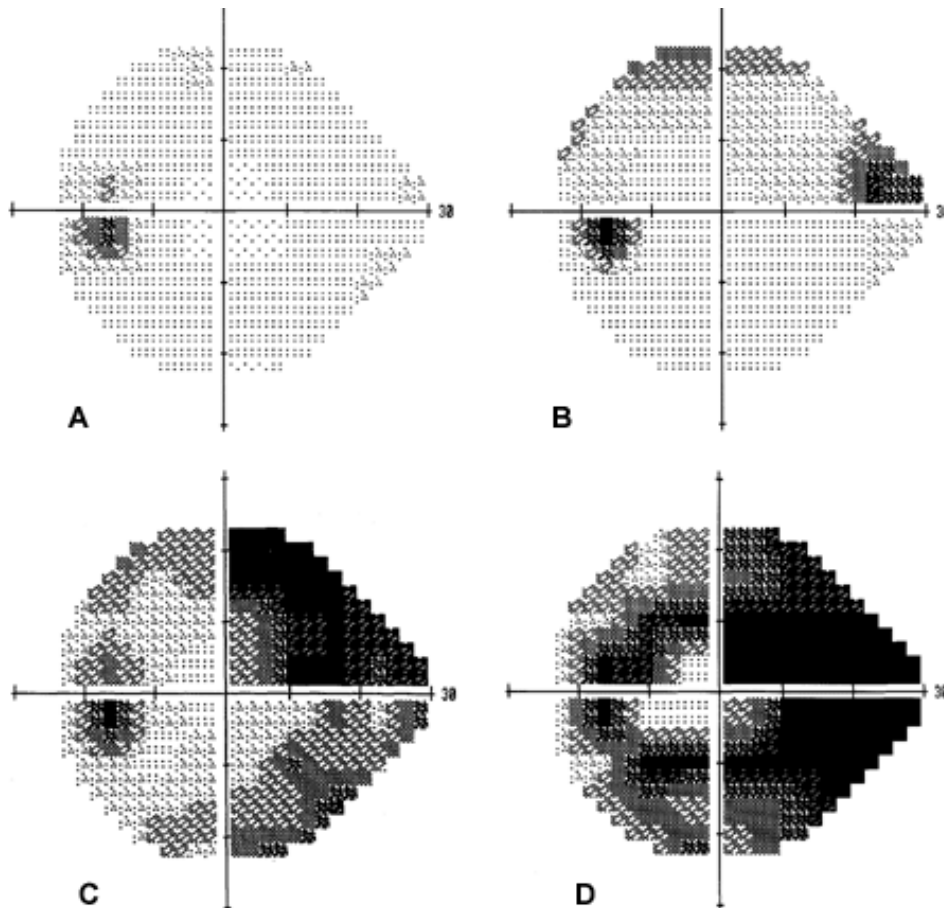
- *prisustvo drugih promena*, od kojih su najvažnije: peripapilarna atrofija i krvarenja na ONH, a koje su češće kod obolelih od glaukoma (135-140).

1.11.3. Perimetrija

Vidno polje (*visual field*, VF) predstavlja projekciju funkcionalnog dela retine u prostoru, odnosno projekciju svih retinalnih tačaka na kojima mogu započeti vidne senzacije. Definiše se i kao deo prostora u kome se istovremeno vide svi objekti kada je pogled uperen u jednu tačku (84,140). Ispitivanje vidnog polja vrši se pomoću perimetrije i podrazumeva utvrđivanje njegovih granica i osetljivosti mrežnjače unutar utvrđenih granica za različite, tačno definisane stimulse u različitim uslovima osvetljenja (141). To je dijagnostičko-prognostička metoda koja nam daje tačan uvid u funkcionalno stanje oka (142) i predstavlja osnovni indikator postojanja i brzine progresije glaukomne bolesti (143,144).

EGS preporučuje korišćenje standardne automatske perimetrije (*standard automated perimetry*, SAP)(145). To je statička kompjuterizovana perimetrija centralnog vidnog polja sa belim stimulusom na slabije osvetljenoj beloj pozadini. Preporučuje se kao objektivna metoda, jednostavna za analizu i od posebne važnosti u ranom otkrivanju primarnih glaukoma (84,143). Kako je najveći broj RGC lokalizovan u centralnoj zoni, od 25-30° vidnog polja, test programi treba da su odgovarajući za glaukom. Preporučena test lokacija na HFA je 24-2, 30-2 ili *Swedish Thresholding Algorith*m (SITA) (146).

Ne postoji patognomonično glaukomno vidno polje, već postoji tipičan glaukomni razvoj ispada vidnog polja: od početnih promena u vidu difuznog sniženja senzitivnosti, pojave paracentralnih skotoma, nazalnog stepenika, preko lučnog skotoma tipa Bjerruma i gubitka nazalnog dela vidnog polja sa očuvanim centralnim delom i nekoliko temporalnih ostrva, do krajnjeg stadijuma gde jedno ili više temporalnih ostrva vidnog polja prethode konačnom gubitku vida (slika 8).



Slika 8. Progresivan gubitak vidnog polja levog oka pacijenta sa nekontrolisanim glaukomom. (A) Normalan nalaz vidnog polja (B) Gubitak vidnog polja u superiornom i nazalnom delu vidnog polja (C) Gubitak vidnog polja obuhvata i superiorne i inferiorne delove vidnog polja (D)

Odmakli ispadi u vidnom polju i zaostalo centralno ostrvo

(Preuzeto: Distelhorst JS i Hughes GM, *Am Fam Physician* 2003.)

Rezultati testa se prikazuju kroz indekse vidnog polja. Srednje odstupanje (*Mean Deviation*, MD) je najkorisnija vrednost za tumačenje rezultata koja kvantifikuje vidno polje u celini i predstavlja prosečnu elevaciju ili depresiju ukupnog vidnog polja u poređenju sa normalnim referencama vidnog polja. Ovaj parameter prikazuje globalnu senzitivnost i dokazano je da korelira sa stepenom glaukomatoznog oštećenja. Normalna MD vrednost iznosi približno 0 decibela (dB). U HFA sistemu, vrednost postaje više negativna ukoliko je veće oštećenje vidnog polja. (69,143,148-150).

Globalni indeksi uključuju model standardne devijacije (*Pattern Standard Deviation*, PSD), a mere lokalnu prostornu varijabilnost vidnog polja, kako bi se procenio stepen neravnomernosti oštećenja VF. Indeks pokazuje disperziju ispada u VF, visoko je senzitivna na iregularna oštećenja u VF i lokalizovane skotome. U cilju razgraničenja da li odstupa zbog

fiziološke nestabilnosti praga ili realnih devijacija praga koristi se još jedan indeks, korigovan model standardne devijacije (*Corrected Pattern Standard Deviation*, CPSD) (84, 143, 144).

Kada se razmatra gradiranje glaukomske bolesti, stanje vidnog polja se uvek koristi kao najvažnija referenca. Primenuje se modifikovana Hodapp-Parrish klasifikacija, na osnovu vrednosti indeksa MD, koja je od velikog značaja u naučnim studijama i svakodnevnom kliničkom radu.

Gradiranje glaukomnog oštećenja (Hodapp-Parrish klasifikacija):

- *Rani glaukomski ispad* se karakteriše ranim defektima u vidnom polju ($MD < -6dB$) i malim eskavacijama ONH;
- *Intermedijarni glaukomski ispadi* se karakterišu jasno definisanim arkuatnim skotomima ($-6 < MD < -12dB$) i umerenim istanjenjem neuroretinalnog oboda;
- *Uznepredovali (odmakli) glaukomski ispadi* se manifestuju ekstenzivnim gubitkom vidnog polja ($MD > -12dB$) i izraženom eskavacijom ONH;
- *Završni stadijum bolesti* se karakteriše malim zaostatkom vidnog polja i minimalnim zaostalim neuroretinalnim obodom ONH (69,144,145).

Pregled vidnog polja predstavlja nezaobilazni deo u dijagnostici i praćenju glaukoma u svakodnevnoj kliničkoj praksi, pružajući bitne informacije oftalmologu o stepenu funkcionalnog oštećenja usled glaukoma. Izvodi se na tri do šest meseci, a posebno pre i nakon promene terapije, pre i posle operativnog zahvata jer je očuvanje vidne funkcije glavni cilj glaukomske terapije (143,151).

1.11.4. Optička koherentna tomografija

OCT je neinvazivna, bezkontaktna, transpupilarna, pouzdana tehnika visoke rezolucije, bazirana na niskokoherentnoj interferometriji za merenje strukturnih promena: morfologije ONH, debljine RNFL i makularnog ganglijskog ćelijskog kompleksa (*ganglion cell complex*, GCC) (69,152). OCT je razvio *Huang* sa saradnicima 1991. godine na Masačusets Institutu Tehnologije u Bostonu. Metoda je prvobitno nazvana optička koherentna reflektometrija i bilo je moguće dobiti slike mrežnjače i drugih tkiva sa mikronskom rezolucijom, nakon čega je dobila naziv optička koherentna tomografija, jer se njome meri koherencija svetlosti odbijene sa tkiva čime se stvaraju slike preseka mrežnjače i unutrašnjih struktura sa visokom rezolucijom (69,153). Zasnovana je na principu interferometrije, kojom se meri vreme zaostajanja talasa, odnosno vreme potrebno da se talas reflektuje sa različitih struktura kako bi se precizno odredila

mala rastojanja ili debljine i dobio slikovni prikaz preseka mrežnjače u visokoj rezoluciji. Metoda pokazuje visoku senzitivnost i reproducibilnost (154).

OCT uslovljen vremenom

Ovaj OCT predstavlja prvu generaciju OCT aparata i osnovu budućeg razvoja ove tehnologije. Aparat koristi niskokoherentnu svetlost talasne dužine 840nm koja potiče iz diodnog izvora i povezana je Michelson-ovim interferometrom, koji ima razdvajač svetlosnog snopa i deli ga na referentni i skenirajući zrak. Referentni snop je usmeren u mobilno referentno ogledalo, dok je skenirajući zrak usmeren na oko i odbija se od intraokularnih struktura. Oba zraka putuju nazad do referentnog ogledala, uzrokujući sukcesivno pomeranje ogledala. Uzorak interferiranja se koristi za obezbeđivanje informacija koje se odnose na udaljenost i debljinu retinalnih struktura. Suština je da odbijena svetlost sa dubljih struktura duže putuje od svetlosti odbijene sa površnih struktura. Meri se vreme kašnjenja, te se tako dobijaju aksijalni skenovi. Jedno merenje koherence u datoj tački na datoj dubini je aksijalni ili A-sken. Svetlosni zraci iz OCT sonde prelaze preko cele površine prethodno programirane zone tkiva i daju brojne A skenove koji odgovaraju pojedinačnom sloju mrežnjače i udruženi stvaraju sliku (B sken). Sukcesivnim longitudinalnim skeniranjem u transverzalnom pravcu formiraju se dvodimenzionalni likovi, dok se trodimenzionalni sken postiže merenjem razlike vremena kašnjenja reflektovanog snopa sa različitim slojeva i odbijenog referentnog snopa. Finalna OCT slika se boji po kolornom kodu, tako da tamne boje reprezentuju regione sa minimalnom optičkom reflektivnošću, a svetle sa visokom. Regioni sa srednjom reflektivnošću su zelene boje (69,152,155-157).

Esencijalna karakteristika aparata je vreme neophodno za skeniranje i prikupljanje skenova, kao i brzina skeniranja koja iznosi 400 aksijalnih skenova u sekundi, dok je aksijalna rezolucija 10 nm otuda naziv *time domain* - u vremenskom domenu (156,158,159).

OCT uslovljen spektrom

Savremeniji OCT aparat koji eliminiše potrebu za osovinskim pomeranjem ogledala koje se kreće na putu referentnog snopa svetlosti, što dodatno povećava brzinu skeniranja i rezoluciju. Omogućeno je sabiranje velikog broja snimaka visoke rezolucije, do 70 000 A-skenova u sekundi što je 50 puta brže od standardnog TD OCT, uz osovinsku rezoluciju od 5 μm. Umesto ogledala, za registrovanje se koristi spektrometar, te otuda i naziv SD OCT. Pošto je upotreba spektrometra bazirana na Furijeovoj matematičkoj jednačini, sinonim ove tehnologije je FD OCT. SD OCT stvara slike održavajući ogledalo u istom položaju,

registrujući svu odbijenu svetlost sa mrežnjače u jednoj tački i jednom vremenskom intervalu. Ova tehnika dostupna je od 2002. godine i zasnovana je na razlici u frekvencijama u okviru svetlosnog spektra, odbijenih sa različitim slojeva tkiva (69,156,159-161).

OCT uslovljen uklanjanjem izvora

OCT uslovljen uklanjanjem izvora postao je dostupan u kliničkoj praksi od 2012. godine i omogućava dobijanje spektralne informacije koja je uslovljena vremenom koristeći podesivi laser talasne dužine 1050nm. Zahvaljujući uklanjanju niskih talasnih dužina laserske svetlosti koja polazi od izvora, omogućava dublje prodiranje svetlosti ka tkivima. Intenzitet raspršene svetlosti se registruje fotodetektorom. Brzina skeniranja dostiže do 400 000 A-skenova u sekundi. Dobijene slike se uz pomoć kompjutera mogu analizirati do najmanjih detalja (69,162).

U kliničkoj praksi primena OCT daje brz i neinvazivan optički presek ONH i retine i/ili makule, zbog čega je nezamenljiva dijagnostička metoda kod oboljenja vidnog živca i horioretine. Uloga OCT u praćenju morfoloških promena ONH, RNFL, GCC i makularnih parametara tokom vremena, pokazala se neophodnom u lečenju i praćenju glaukoma.

Protokoli snimanja ONH i RNFL u upotrebi su od nastanka OCT tehnologije, a dobijeni podaci su nedvosmisleno pokazali razliku između zdravih očiju i onih sa glaukomom. TD OCT tehnologija se nije pokazala dovoljno osetljivom za utvrđivanje glaukomnih promena u makuli u odnosu na registrovane promene na nivou peripapilarnog RNFL. Napredak tehnologije i upotreba SD OCT aparata je omogućila da se utvrdi usaglašenost između dobijenih parametara u makuli sa istovremeno prisutnim i registrovanim ispadima na nivou RNFL (69,152).

Dijagnoza glaukoma poboljšana je koncentracijom na GCC, a ne na celokupnu debljinu mrežnjače. GCC je troslojna struktura i sastoji od:

1. Sloja nervnih vlakana mrežnjače (RNFL) sačinjenog od aksona ganglijskih ćelija,
2. Sloja ganglijskih ćelija (GCL) koga čine tela ganglijskih ćelija i
3. Unutrašnji pleksiformni sloj (IPL) koji grade dendriti ganglijskih ćelija (163).

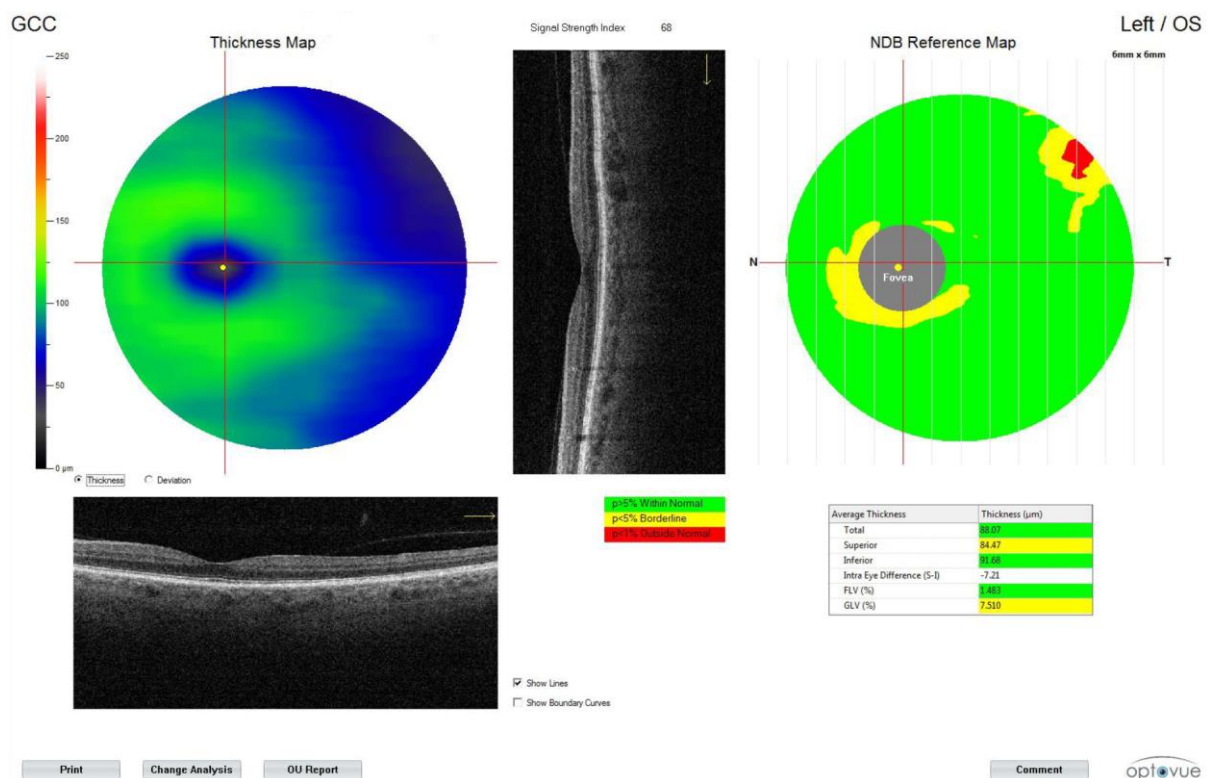
S obzirom na to da makula sadrži 50% svih ganglijskih ćelija mrežnjače, a u osnovi glaukoma je gubitak RGC, GCC postaje sve tanji. Merenjem njegove debljine i detektovanjem ranog gubitka RGC u glaukomu, GCC sken dozvoljava kliničarima da dijagnostikuju i prate glaukom, zbog čega i predstavlja sastavni deo glaukomnog protokola. Postoje brojne studije koje naglašavaju da istanjenje ukupnog GCC predhodi istanjenju RNFL (69,154,158,164).

OCT nalaz i njegov prikaz

Navedeni parametri (RNFL, GCC, morfologija ONH) su strogo specifični u ranom dijagnostikovanju, praćenju i lečenju glaukomskih pacijenata (152,158,165,166).

GCC nalaz

Interpretacija i tumačenje rezultata GCC nalaza obavlja se na osnovu štampanih izveštaja koji sadrži mape, dijagrame, tabele i interaktivne mape koje omogućavaju kvalitativnu i kvantitativnu procenu GCC sloja (slika 9).



Slika 9. GCC izveštaj

(Preuzeto: Optovue. Optovue OCT&Angio OCT. 2016.)

- Mapa debljine pokriva prečnik od 6 mm i koristi skalu boja koja označava debljinu u μm . Toplije boje od žute, narandžaste i crvene do bele predstavljaju deblje zone, hladnije boje od zelene, do plave i crne prikazuju tanja područja. Fovea nema GC pa je zato vrlo tanka i uočava se kao crna tačka.

- Mapa odstupanja koristi skalu boja za označavanje procenta odstupanja (-50% do +50%) od normalne debljine. Plava boja predstavlja oko 20% gubitka GCC, crna 50% ili više, dok žuta i crvena označavaju da ne postoji gubitak debljine GCC.

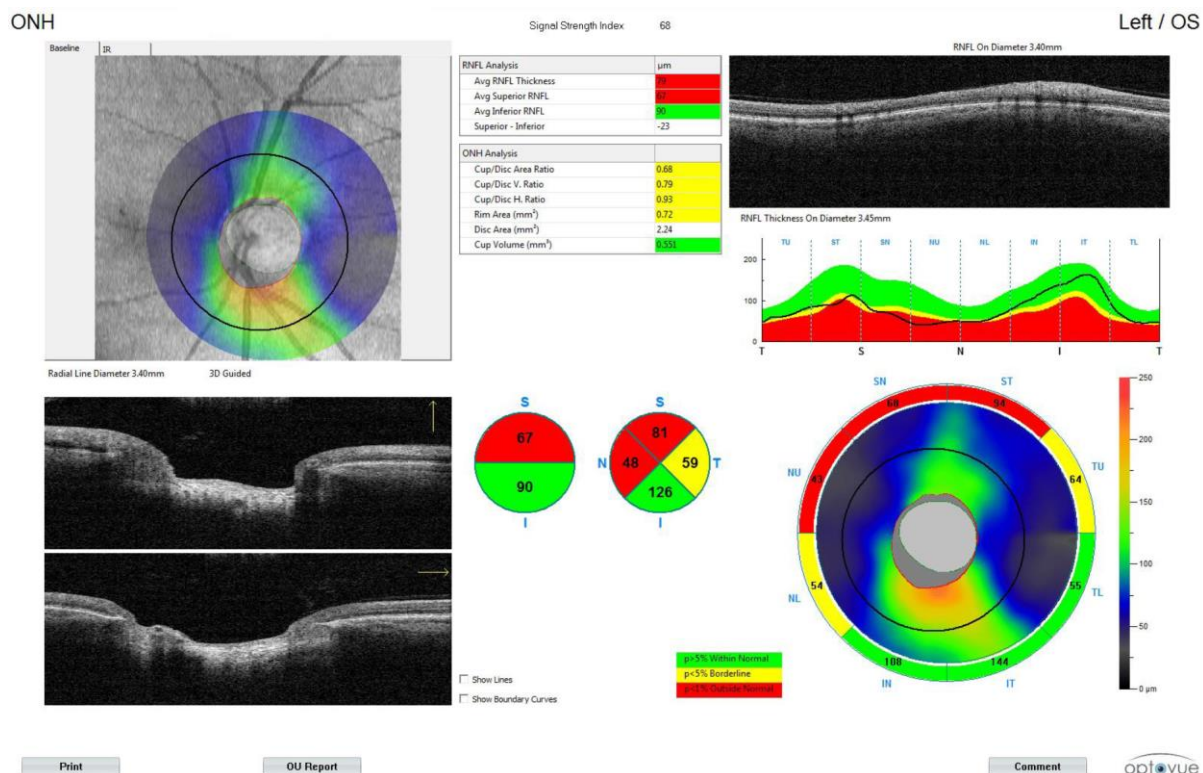
- Referentna mapa je mapa GCC debljine u poređenju sa normalnom bazom podataka u svakoj tački i sa vrednostima verovatnoće. Zelena boja mape prikazuju područja sa

normalnom debljinom (p vrednost > 5%), žuta, granična (p vrednost između 1% i 5%), a crvena prikazuje regione sa izmenjenom debljinom (p vrednost < 1%).

- Tabela parametara debljine i zapremine prikazuje:
 - Prosečnu ukupnu debljinu GCC u μm i debljinu u superiornoj i inferiornoj hemisferi. Izmerena vrednost prikazana je na zelenoj, žutoj ili crvenoj pozadini, u zavisnosti od toga da li je dobijena vrednost unutar normalnih (zeleno), graničnih (žuto) ili van normalnih vrednosti (crveno); Intra-eye Difference - razlika vrednosti debljine između hemisfera.
 - Fokalni gubitak zapremine GCC (Focal Loss Volume, FLV) predstavlja površinu mape sa značajnim gubitkom GCC i izražava se u procentima.
 - Globalni gubitak zapremine GCC (Global Loss Volume, GLV) kvantifikuje prosečan gubitak GCC na celoj GCC mapi i izražava se u procentima (163).

ONH nalaz

ONH izveštaj sadrži slike, dijagrame, tabele i mape koje omogućavaju kvalitativnu i kvantitativnu procenu RNFL i ONH (slika10). Debljina sloja RNFL meri se na standardizovanim položajima oko papile.



Slika 10. ONH izveštaj

(Preuzeto: Optovue. Optovue OCT&Angio OCT. 2016.)

- Tabela RNFL i ONH analize prikazuje sledeće parametre:
 - Prosečnu debljinu RNFL, debljinu u superiornoj i inferiornoj hemisferi, razliku vrednosti debljine između hemisfera (Intra-eye Difference, S-I)
 - C/D odnos, vertikalni i horizontalni, površinu oboda, površinu ONH, zapreminu ekskavacije.

Boja odražava poređenje svake vrednosti sa normativnom bazom podataka, tako da zelena boja prikazuje normalne vrednosti (p vrednost > 5%), žuta, granične (žuto, p vrednost između 1% i 5%), dok crvena prikazuje vrednosti izvan normale (p vrednost < 1%).

- TSNIT grafikoni RNFL debljine; Crvena, žuta i zelena pozadina grafikona omogućava sagledavanje izmerene debljine RNFL u odnosu na normalne vrednosti i njihovu distribuciju, dok crna linija označava debljinu RNFL izraženu u μm duž kruga prečnika 3,4 mm, centriranog na ONH.

- Mapa debljine RNFL je prečnika 5 mm. Toplije boje od žute, narandžaste i crvene do bele prikazuju povećanje debljine, a hladnije boje od zelene, do plave i crne predstavljaju smanjenje debljine RNFL.

- Mape hemisfere i kvadranta prikazuju prosečnu debljinu RNFL u označenim hemisferama i kvadrantima. Izmerena vrednost prikazana je na zelenoj, žutoj ili crvenoj pozadini, a boja označava da li je vrednost unutar normalnih (zeleno), graničnih (žuto) ili izvan normalnih vrednosti (crveno) (163).

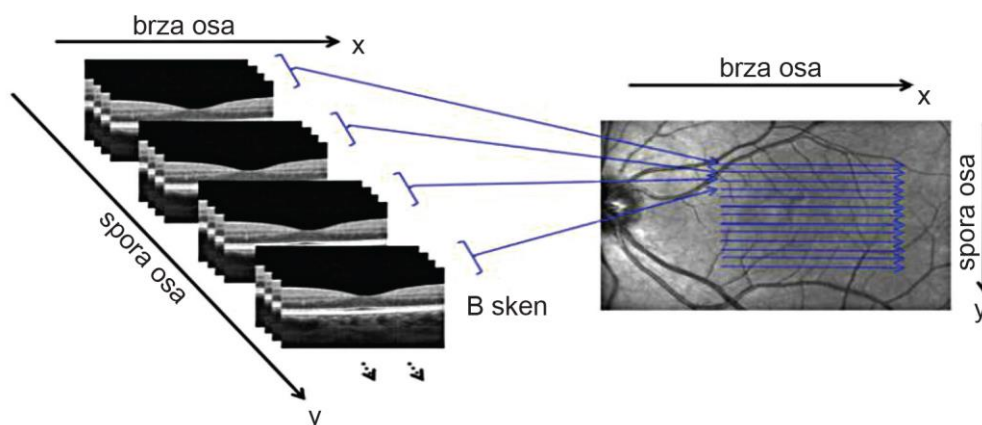
1.11.5. Optička koherentna tomografska angiografija

OCTA obuhvata različite tehnologije bazirane na OCT koje su nastale u cilju neinvazivnog ispitivanja i merenja ONH i perfuzije retine u različitim slojevima (167). Predstavlja novu, bezkontaktnu i neinvazivnu dijagnostičku metodu koja omogućava registraciju pokretnih kontrastnih slika mikrovaskularne cirkulacije, utemeljenu na dve patentirane tehnologije: angiografiji dekorrelacije amplitude podeljenog spektra (*Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography*, SSADA protokol) i tehnologiji korekcije pokreta (*Motion Correction Technology*, MTC) (168-170).

Prvi pokušaji merenja retinalne i horoidalne vaskularne mreže i toka krvi baziraju se na Doppler efektu, ali su sa ograničenom primenom zbog promene parametara cirkulacije. Sa uvođenjem TD OCT, istraživan je Doppler OCT za imidžing krvnih sudova i to primenom sukcesivnih A-skenova, ali je ubrzo potvrđeno da osim merenja protoka krvi u većim krvnim sudovima, nije podesan za horoidalnu i retinalnu mikrovaskulaturu (171,172). Sa uvođenjem

Furijeove analize u OCT aparate i povećanjem brzine skeniranja, Makita i sar. su 2006. godine primenom 18,7 KHz SD OCT izveli volumetrijsku angiografiju i vizuelizovali retinalnu i horoidalnu vaskularizaciju (173,174). Poboľšanjem softvera i razvojem OCT sistema, povećana je brzina skeniranja. Početkom 2000. godine je uočeno da se bolji rezultati postižu eliminacijom pokreta oka i promenom sistema komparacije sa A skena na sukcesivne B skenove poprečnog preseka. Fingler je 2009. godine primenom 25KHz SD OCT sistema, pristupom sa preko 10 ponovljenih skenova na istoj lokaciji prikazao mikrovaskulaturu analogno fluoresceinskoj angiografiji (*fluorescein angiography*, FA) u ljudskom oku (173,175). Godine 2010. Mariampillai je koristeći optimizovane parametre snimanja, demonstrirao bolju detekciju krvnih sudova od Doppler OCT. Uveden je i termin korelacionog mapiranja između sukcesivnih mreža B skenova, sa ciljem identifikacije protoka krvi u odnosu na okolno nepokretno tkivo (176).

OCTA retinalne mikrovaskulature u ljudskom oku, primenom metode bazirane na amplitudi ili intenzitetu, demonstrirana je 2012. godine. Jia i saradnici razvili su efikasno prenošenje signalnog algoritma nazvanog SSADA, koji se nakon optimizacije pokazao efikasnim u produkciji angiograma uz smanjenje artefakata usled pokreta oka (177). Prve kliničke studije sa ovom inovativnom tehnologijom objavljene su 2014. godine kada i započinje primena OCTA sistema u kliničkoj praksi (178).



Slika 11. Osnovni skening protokol za OCTA:

B skenovi na X (brzoj) osi i detekcija toka na Y (sporoj) osi.

(Preuzeto: Wang L. *Emerging. Eye and Vision*. 2018.)

OCTA je metoda mikrovaskularnog snimanja i vizualizacije krvnih sudova *in vivo* koja omogućava njihovu identifikaciju uz pomoć detekcije kretanja eritrocita kroz mrežu krvnih sudova, merenjem varijacije reflektovane signalne amplitude sukcesivnih skenova.

Softver istovremeno uklanja sve statičke (strukturne) informacije. OCTA sistem tokom obrade beleži sliku vidnog živca ili makule različite veličine za manje od 3 sekunde koje se prikupljaju u nizu, a naknadno se vrši korekcija pokreta radi uklanjanja sakadičnih artefakata (slika 11). Automatski se vrši segmentacija u slojeve radi identifikacije protoka krvi na mestu ispitivanja što omogućava praćenje patoloških stanja na različitim dubinama tkiva. Na ovaj način se dobija ciljna slika, visoke rezolucije i u ranim fazama oboljenja (179-181). Informacije dobijene OCTA protokolom se razlikuju od onih dobijenih FA koja koristi kontrastnu boju za vizualizaciju zida krvnog suda, a slaganjem velikog broja B skenova poprečnog preseka dobija se jasan 3D prikaz u odnosu na 2D prikaz kod FA.

OCTA program dozvoljava snimanje retine sa tri uvećanja: 3x3, 6x6 i 8x8mm, dok se ONH može snimati uvećanjem 3x3, 4.5x4.5 i 6x6 mm. Za detaljniju analizu se preporučuje uvećanje 3x3mm i 6x6mm, dok uvećanje 8x8mm daje opšti, grublji pregled vaskularne patologije. SSADA algoritam kalkuliše dekorelaciju reflektovanog spektra, te je protok krvi sa visokom dekorelacijom moguće vizualizovati za razliku od statičnog tkiva koje ima nisku dekorelaciju. Veće fluktuacije primljenih signala daju više dekorelacione vrednosti i ukazuju na protok krvi (170).

OCTA glave optičkog živca

Brojne studije su potvrdile značaj OCTA analize ONH u detekciji glaukoma i njene povezanosti sa strukturalnim i funkcionalnim glaukomnim oštećenjem (182,183). U analizi promena glaukomnih pacijenata OCTA protokolom posebno su bitne tri zone:

1. Peripapilarna kapilarna mreža
2. Vaskularizacija unutar ONH
3. Izgled pora LC.

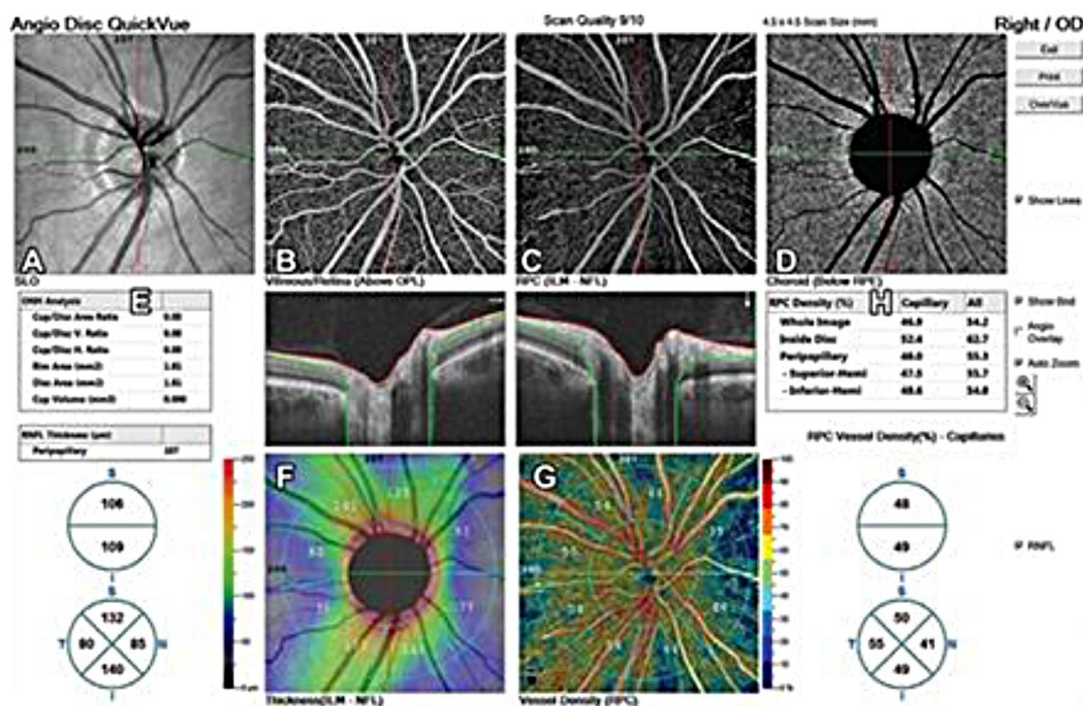
Gustu kapilarnu mrežu unutar i oko ONH (peripapilarno) je moguće snimiti, pratiti i kvantifikovati OCTA aparatom pomoću SSADA softvera. Na ovaj način se vizualizuje izuzetno bogata i gusta vaskularna mreža unutar i oko ONH koju ne mogu detektovati standardne angiografske metode. OCTA protokol prikazuje gustinu, raspored i simetričnost peripapilarne kapilarne mreže, a patognomoničan znak za GON je redukcija vaskularizacije ili pojava crnih avaskularnih regija bez kapilara. Kapilarni protok unutar diska se analizira i prikazuje na isti način kao i peripapilarna mreža. Kapilarna vaskularna mreža je smeštena vrlo plitko ispod sloja nervnih vlakana ili je pomešana sa njima i može biti redukovana i izuzetno

oštećena kod srednje razvijenog i uznapredovalog glaukoma. Uz povećanu rezoluciju moguće je pratiti i LC, raspored i veličinu pora.

Promene u nivou ONH se izražavaju indeksom toka (*flow index*, FI) i gustinom peripapilarne i papilarne kapilarne mreže (*vessel capillary density*, VCD). Angio analitičkim softverom se automatski kalkuliše gustina kapilarne mreže ekstrakcijom binarne slike krvnih sudova u tonovima sive skale. Peripapilarni region se definiše kao 0,75mm široki prsten, a softver kalkuliše ukupni index kapilarne mreže (*whole vessel capillary density*, wVCD) za ONH, koji se zatim deli na intrapapilarni (*inside disc vessel capillary density*, idVCD) i prosečni peripapilarni index (*peripapillary vessel capillary density*, ppVCD) (184).

Angio Disc izveštaj

Prikazuje 4 uobičajena OCTA sloja (*vitrealni, površinski, radijalni peripapilarni i horoidalni*), vertikalni i horizontalni B sken kroz optički disk u centru; strukturne parametre i tabelu ONH analize, parametre hemisfera i kvadranta i debljinu RNFL u oblastima Garway-Heath mreže; parametre gustine krvnih sudova i tabelu sa globalnim parametrima gustine kapilarnih krvnih sudova, gustinu kapilarnih krvnih sudova u 4 jednaka kvadranta i u oblastima Garway-Heath mreže (slika 12).



Slika 12. Angio disc izveštaj.
(Preuzeto: Holló G. Turk J Ophthalmol. 2018)

OCTA makule

Retinu ishranjaju tri vaskularne mreže, jedna površinska i dve duboke. OCTA sistem duboke vaskularne mreže ne može prikazati odvojeno, već ih prikazuje kao jedinstven, uniformni sloj. Tako se zapravo posmatraju dve vaskularne mreže, površinska i duboka.

Superficialna vaskularna mreža retine (*superficial vascular plexus, SVP*) građena je od mnogobrojnih kapilara linearnog rasporeda koji formiraju mrežu prema fovei, formirajući gornje i donje kapilarne arkade. OCT angiografska segmentacija superficialne retine sadrži projekciju vaskulature RNFL i GCL. Rezolucija SSADA protokola prepoznaje površinsku vaskularnu mrežu 60 μm ispod ILM. Kapilari su raspoređeni i povezani na taj način da formiraju pravilnu mikrovaskularnu mrežu oko centralne fovealne avaskularne regije kružnog oblika (*foveal avascular zone, FAZ*).

Duboka vaskularna mreža (*deep vascular plexus, DVP*) unutrašnje retine sastoji se od gustih, sitnih i razgranatih kapilara koji prate raspored SVP. Povezani su između sebe tankim horizontalnim vezama i anastomozama, a malim kosim anastomozama sa površnim slojem. Duboka mreža je pravilna, lokalizovana između unutrašnjeg zrnastog sloja mrežnjače (*inner nuclear layer, INL*) i OPL i seže do FAZ, kao i SVP. OCTA koristi ustaljene programe za automatsku segmentaciju anatomskih referentnih ravni, ILM i Bruch-ove membrane (BM). Preostali tkivni slojevi definišu se u odnosu na referentne ravni. Kolorno kodiranje je dodatna metoda za preciznije diferenciranje preostalih segmenata u odnosu na referentne ravni ili bolju vizualizaciju unutrašnje, duboke mreže, kao i horoidalne cirkulacije (170,173). Na retinalnom angiogramu se maksimalni cirkulatorni protok kalkuliše kao dekorelaciona vrednost retinalne cirkulacije od ILM do RPE i označava kao indeks protoka.

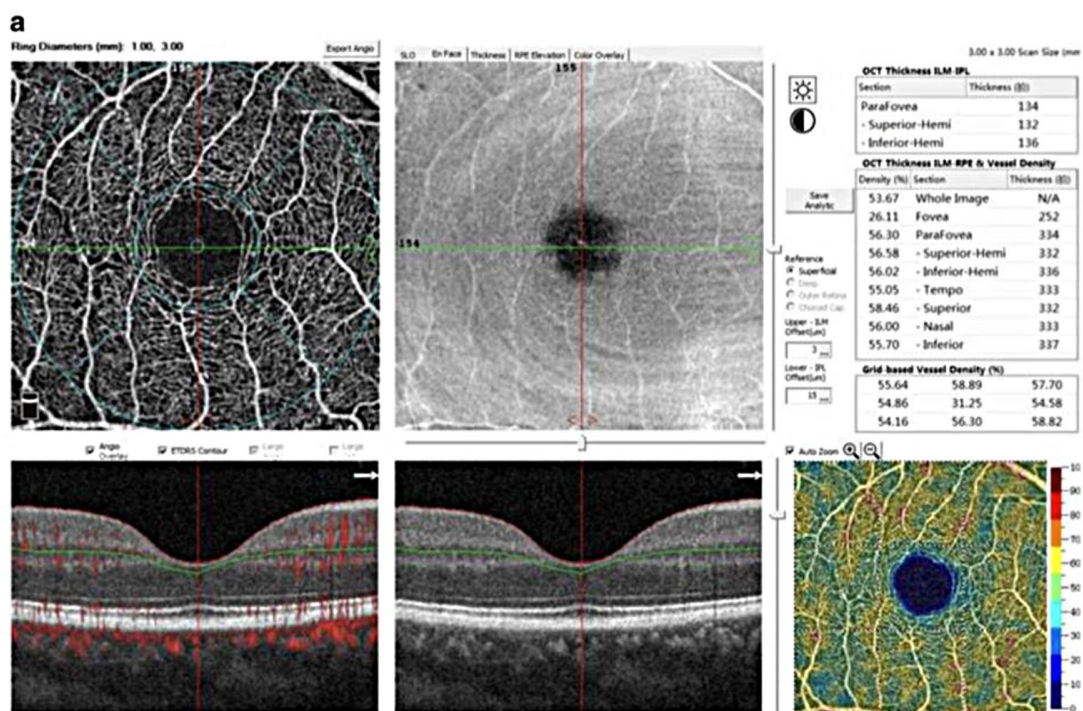
OCTA tehnologija omogućava kvantitativnu analizu željenog sektora regije protoka i avaskularne zone retine, zone perfuzije, neperfuzije, kao i gustine krvnih sudova (*vessel density, VD*) (124). Od značaja su vrednosti parametara FAZ, za koji se smatra da je proširen usled redukcije gustine vaskularne mreže (185-188), a posebno:

1. FAZ površina (FAZ) izražena u mm^2 ,
2. FAZ obim (PERIM) izražava se u mm i
3. Fovealna gustina krvnih sudova (*foveal vessel density, FD*) - gustina kapilara u prstenastoj zoni širine 300 μm oko FAZ izražena u procentima. Izračunava se deljenjem broja kapilarnih piksela sa ukupnim brojem piksela, pomnoženo sa 100%. Procena gustine

kapilarne mreže i tačno identifikovanje njene lokacije i veličine regije daće bolji uvid u stadijum bolesti i praćenje progresije bolesti (163).

HD Angio retina izveštaj

HD Angio izveštaj prikazuje krvne sudove i meri gustinu krvnih sudova određenog sloja retine. Analiza VD izračunava procenat površine koja je zauzeta krvnim sudovima registrovanih OCTA skenom. Velika tabela prikazuje VD u procentima i punu OCT debljinu mrežnjače (ILM do RPE) za prikazani i izmereni sloj, dok manja prikazuje procenat VD za područje 3×3mm (slika 13).



Slika 13. HD Angio retina, glavni izveštaj superficijalnog sloja

(Preuzeto: Shen C. et al., *BMC Ophthalmology*, 2018)

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Imajući u vidu činjenicu da strukturna oštećenja retine predhode funkcionalnim promenama u vidnom polju kod obolelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla i sa pretpostavkom da mikrovaskularne lezije glave vidnog živca i makule mogu predhoditi strukturnim oštećenjima retine, definisani su osnovni ciljevi doktorske disertacije:

1. Utvrditi da li postoji povezanost između stepena vaskularnih promena i istanjenosti peripapilarnih retinalnih nervnih vlakana (RNFL) kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla i zdrave populacije;
2. Utvrditi da li postoji povezanost između stepena vaskularnih promena i istanjenosti peripapilarnih retinalnih nervnih vlakana (RNFL) kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla u zavisnosti od stadijuma bolesti;
3. Utvrditi da li postoji povezanost između stepena vaskularnih promena i istanjenosti perifoveolarnog ganglijskog ćelijskog kompleksa (GCC) kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla i zdrave populacije;
4. Utvrditi da li postoji povezanost između stepena vaskularnih promena i istanjenosti perifoveolarnog ganglijskog ćelijskog kompleksa (GCC) kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla u zavisnosti od stadijuma bolesti;
5. Utvrditi da li postoji razlika u stepenu vaskularnih promena (peripapilarno i zoni FAZ-a) kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla i zdrave populacije;
6. Utvrditi da li postoji razlika u stepenu vaskularnih promena (peripapilarno i zoni FAZ-a) kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla u zavisnosti od stadijuma bolesti;
7. Utvrditi da li postoji razlika u stepenu istanjenosti peripapilarnih retinalnih nervnih vlakana (RNFL) kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla i zdrave populacije;
8. Utvrditi da li postoji razlika u stepenu istanjenosti peripapilarnih retinalnih nervnih vlakana (RNFL) kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla u zavisnosti od stadijuma bolesti;

9. Utvrditi da li postoji razlika u stepenu istanjenosti perifoveolarnog ganglijskog ćelijskog kompleksa (GCC) kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla i zdrave populacije;
10. Utvrditi da li postoji razlika u stepenu istanjenosti perifoveolarnog ganglijskog ćelijskog kompleksa (GCC) kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla u zavisnosti od stadijuma bolesti.

3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

Sprovedeno je prospektivno kliničko istraživanje na Klinici za očne bolesti Kliničkog centra u Nišu, u periodu od juna 2019. godine do marta 2020. godine. Svi ispitanici bili su upoznati sa protokolom izvođenja studije, koja je u potpunosti u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a svojeručnim potpisom potvrdili su pristanak za uključenje u istu, pre izvođenja bilo kakve studijske procedure.

Etički komitet Medicinskog fakulteta u Nišu i Etički komitet Kliničkog centra u Nišu, dali su saglasnost za sprovođenje ovog istraživanja.

3.1. Ispitanici

Izbor ispitanika izvršen je metodom konsekutivnog izbora tj. svi pacijenti koji su ispunjavali ulazne kriterijume, a nisu imali isključujuće bili su uzimani u analizu.

Uključujući kriterijumi za učešće u istraživanju bili su:

- Ispitanici oba pola stariji od 40 godina
- Ispitanici sposobni da samostalno donose odluke
- Potpisan dobrovoljni pristanak za učešće u studiji
- Otvoren komorni ugao
- Refrakciona greška između +4.50 i -4.00 Dsph i ± 1.50 cyl
- Providni optički mediji (bez zamućenja optičkih medija, uključujući i katarakte, osim sa stepenom zamućenja < 1 prema Lens Opacities Classification System III)
- Ispitanici bez sistemskih i hroničnih oboljenja koja mogu uticati na dobijene rezultate vidnog polja, OCT i OCTA (šećerna bolest, sistemski lupus, neurološka oboljenja i sl.)
- Ispitanici bez medikamenata koji mogu uticati na rezultate ispitivanja (npr. sistemski lekovi koji utiču na promenu vaskularnog dijametra, u smislu vazodilatacije ili vazokonstrikcije)

Isključujući kriterijumi bili su:

- Ispitanici mlađi od 40 godina
- Lažno pozitivne i negativne greške $\geq 15\%$ i gubitak fiksacije $\geq 20\%$ na SAP
- Loše centriran sken i intenzitet signala manji od 35% na OCT

- Anomalije u prednjem segmentu oka, trauma, hronična inflamacija oka, oboljenja retine, prethodne hirurške ili laserske operacije oka
- Ispitanici sa prisutnim hroničnim oboljenjima (Parkinsonova i Alchajmerova bolest, demencija, dijabetesna ili hipertenzivna retinopatija i dr.)
- Trudnoća i žene u periodu laktacije

Analizirana je i praćena patologija samo jednog oka svakog ispitanika uključenog u studiju. U slučaju da su oba oka ispitanika ispunjavala kriterijume za uključivanje u studiju, oko koje je bilo uključeno u studiju je nasumično odabrano.

3.2. Karakteristike formiranih grupa

U studiju je bilo uključeno 196 ispitanika, podeljenih u četiri grupe prema Hodapp - Anderson Parrish klasifikaciji (189), koja je bazirana na vrednostima indeksa vidnog polja MD pri ispitivanju vidnog polja:

- Grupa 1 (kontrolna grupa), koju čine zdravi ispitanici i koja je obuhvatala 48 zdravih oka odnosno ispitanike koji imaju $IOP \leq 21$ mmHg, normalan izgled ONH i normalan nalaz vidnog polja, bez očnih i sistemskih oboljenja, koji po starosti i polu odgovaraju pacijentima studijske grupe;
- Grupa 2 (grupa sa početnim glaukomom), koju čine bolesnici sa prvim stadijumom primarnog glaukoma otvorenog ugla, a obuhvata 51 pacijenta sa klinički dijagnostikovanim POAG, sa karakterističnim oštećenjem ONH i RNFL, kod kojih je $MD < -6$ dB i sa karakterističnim glaukopskim ispadima u vidnom polju;
- Grupa 3 (grupa sa umerenim glaukomom), koju čine bolesnici sa drugim stadijumom POAG, obuhvata 50 pacijenata sa karakterističnim oštećenjem ONH i RNFL, kod kojih je MD od -6dB do -12dB;
- Grupa 4 (grupa sa uznapredovalim glaukomom), koju čine bolesnici sa trećim stadijumom POAG, obuhvata 47 pacijenata sa promenama na ONH karakterističnim za GON, sa izraženim funkcionalnim ispadima i $MD > -12$ dB;

U grupu zdravih ispitanika spadaju osobe koje nemaju vaskularne, strukturne i funkcionalne promene, a obuhvatala je zdrave dobrovoljce bez očnih i sistemskih oboljenja. Kod svih bolesnika analiziran je stepen promena u vaskularnoj mreži i u strukturi retine u različitim stadijumima glaukoma, njihova povezanost, kao i uticaj vaskularnih promena na prirodni tok bolesti.

3.3. Metode kliničkog pregleda

Svi ispitanici su pored uzimanja anamnestičkih podataka podvrgnuti kliničkom pregledu uz predhodno detaljno objašnjenje o primenjenim metodama i njihovom značaju za dijagnostiku. Sva merenja tokom istraživanja su izvršena od strane iste osobe, istim metodama i instrumentima.

Kompletno oftalmološko ispitivanje pacijenata kontrolne i studijske grupe sprovedeno je na Klinici za očne bolesti Kliničkog centra u Nišu i obuhvatalo je:

- standardni oftalmološki pregled sa ispitivanjem vidne oštine sa refrakcijom oka (Snellen-ovim tablicama), merenjem intraokularnog pritiska (IOP) aplanacionim tonometrom KAT-Keeler i pregledom prednjeg segmenta oka na biomikroskopu KSL-H Keeler,
- gonioskopiju (gonioskopom sa tri ogledala po Goldman-u) sa određivanjem otvorenosti, širine i pigmentacije komornog ugla (klasifikacioni sistem po Scheie-u),
- pahimetriju sa određivanjem CCT (Optički biometar i kerato-topograf OA-2000 Tomey),
- indirektnu oftalmoskopiju sa određivanjem veličine ekskavacije glave vidnog živca tj. C/D odnosa, uz pomoću lupe od 90D,
- standardnu automatsku perimetriju (SAP, 24-2 Threshold test, Optopol PTS perimetar) i određivanje promena u vidnom polju ispitanika. Rezultati testa su prikazani kroz indekse vidnog polja: standardna devijacija (MD) - koja predstavlja prosečnu elevaciju ili depresiju ukupnog vidnog polja u poređenju sa normalnim i korigovana pattern standardna devijacija (CPSD) - koja meri razliku u pragu osetljivosti ispitivanog u poređenju sa normalnim vidnim poljem, korigovanim godinama života. Vidno polje nije razmatrano za definisanje glaukoma, već je korišćeno za procenu težine oboljenja.

Rezultat je smatran pouzdanim ako je gubitak fiksacije manji od 20%, a stope lažno pozitivnih i lažno negativnih odgovora manje od 15%. Pacijenti sa nepouzdanim vidnim poljima su isključivani iz ispitivanja.

- OCT ispitivanje je sprovedeno na Optovue aparatu, RTVue-XR Avanti OCT System koji koristi superluminescentnu svetlost diode, talasne dužine 840 nm, aksijalne rezolucije 5 μ m sa brzinom preuzimanja podataka od 70 000 A-skenova u sekundi. Snimci su načinjeni u uslovima medikamentozno proširenih zenica, uz posmatranje kompjuterski stvorene slike regije ONH i makule.

OCT merenja na nivou ONH obuhvatila su: prosečnu debljinu RNFL (RNFL_avg), determinisanu u okviru kruga prečnika 3,45 mm oko optičkog diska koji je mapiran sa 12 koncentričnih prstenova i 24 radijalnih skenova; debljinu RNFL u superiornoj (RNFL_sup) i inferiornoj (RNFL_inf) hemisferi, a dobijene vrednosti su izražene u mikrometrima.

OCT ispitivanja na nivou makule obuhvatila su merenje: srednje debljine makularnog ganglijskog ćelijskog kompleksa (GCC_total), srednje debljine GCC u gornjoj (GCC_sup) i donjoj (GCC_inf) hemisferi, a dobijene vrednosti su izražene u mikrometrima. Korišćeni GCC sken je pokrivaio kvadratnu površinu od 3×3 mm centralne makule i centriran je 1 mm temporalno od fovee. GCC debljina je merena od unutrašnje granične membrane (ILM) do posteriorne granice unutrašnjeg pleksiformnog sloja (IPL).

- OCTA ispitivanje je sprovedeno na Optovue aparatu, AngioVue Comprehensive Imaging sistemu primenom dve patentirane tehnologije: angiografiji dekorelacije amplitude podeljenog spektra (Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography – SSADA protokol) i tehnologiji korekcije pokreta (Motion Correction Technology – MTC) u cilju redukcije artefakata, korišćenjem softvera volume-based projection artifact removal (3D PAR).

Pri primeni OCTA analizirana je gustina vaskularne mreže različite lokalizacije i avaskularna zona. Gustina vaskularne mreže (vessel density - VD) se automatski proračunava softverom RTVue-XR (verzija 2015.1.1.98), determinisana je uz pomoć PAR korekcije i definiše se kao procenat zone u kojoj su krvni sudovi prisutni u datoj OCTA slici (u slučaju AngioVue ovo je podeljeno na devet jednako velikih kvadrata) i koristi se da bi se utvrdilo da li se pacijenti sa blagim POAG mogu razlikovati od pre-perimetrijskih glaukomskih očiju. AngioAnalytics softver omogućava merenje i analizu parametara fovealne avaskularne zone (FAZ) što omogućava da se prati promena veličine FAZ i gustine krvnih sudova koji okružuju FAZ.

OCTA glave vidnog živca je korišćena za određivanje gustine kapilarne mreže (vessel capillary density - VCD) i gustine svih krvnih sudova (vessel density, VD) na nivou ONH. Angio analitičkim softverom se automatski kalkuliše VCD ekstrakcijom binarne slike krvnih sudova u tonovima sive skale. Gustina krvnih sudova je izračunavana kao procenat površine slike zauzet krvnim sudovima u selektovanom regionu.

U skeniranju optičkog diska AngioVue softver automatski postavlja elipsu na rub optičkog diska i kalkuliše ukupni index vaskularne mreže (whole image – wiVCD/VD) za ONH u regionu od 2 000 η iznad ILM do 150 η ispod ILM, koji se zatim deli na intrapapilarni (inside disc – idVCD/VD) i prosečni peripapilarni index (peripapillary – ppVCD/VD). Peripapilarni region je

definisan kao 0,75mm široki eliptičan prsten, koji se proteže od granice optičkog diska i podeljen je u dva segmenta, gornji i donji, a vaskularna gustina na: ppVCD/VD superior i ppVCD/VD inferior. Gustina peripapilarnih krvnih sudova analizirana je na osnovu radijalnog peripapilarnog kapilarnog (radial peripapillary capillaries - RPC) sloja koji se prostire od ILM do zadnje granice sloja nervnih vlakana.

OCTA ispitivanja na nivou makule su obuhvatila merenje:

1. Površine fovealne avaskularne zone (FAZ_površina, FAZ) izražene u mm^2
2. Obima fovealne avaskularne zone (FAZ_obim, PERIM) izražene se u mm. Površina i obim FAZ izračunati su softverom na osnovu poređenja sa ukupnom veličinom slike od 9 mm^2 .
3. Fovealne gustine krvnih sudova (foveal vessel density - FD) - gustina kapilara u prstenastoj zoni širine 300μ oko FAZ izražene u procentima. Izračunava se deljenjem broja kapilarnih piksela sa ukupnim brojem piksela, pomnoženo sa 100%. Procena gustine kapilarne mreže i tačno identifikovanje njene lokacije i veličine regije daje bolji uvid u stadijum bolesti i praćenje progresije bolesti.
4. Gustine krvnih sudova makule (VD) u superficijalnoj vaskularnoj mreži (VD SL) izražene u procentima, kao i vaskularne gustine u gornjem i donjem segmentu ove mreže: VD SL superior i VD SL inferior.
5. Gustine krvnih sudova makule (VD) u dubokoj retinalnoj vaskularnoj mreži (VD DL) izražene u procentima, kao i vaskularne gustine u gornjem i donjem segmentu ove mreže: VD DL superior i VD DL inferior.

OCTA snimanje optičkog diska i makule izvršeno je korišćenjem RTVue-XR Avanti AngioVue. RTVue-XR skenira optički disk pomoću diodnog laserskog izvora 840nm, sa brzinom A-skeniranja od 70 kHz u sekundi. Snimanje optičkog diska vrši se pomoću seta od 2 skena, jedan verikalni i jedan horizontalni pokrivajući površinu od $4,5 \times 4,5 \text{ mm}$, a skeniranje makule izvršeno je volumetrijskim skeniranjem koje pokriva $3 \times 3 \text{ mm}$. Merenje i analizu parametara fovealne avaskularne zone omogućava AngioAnalytics softver.

Pre uključivanja u analizu, svi OCTA skenovi su pregledavani i samo slike sa dobrom oštrinom i snagom signala (SSI) preko 35, bez rezidualnih pokreta su uzimane u analizu. Nepotpune slike polja ili lokalno slabi signali, usled opacitata staklastog tela ili segmentacionih grešaka koje nisu mogle biti korigovane, su takođe odbacivane.

3.4. Statistička analiza

Određivanje veličine skupa

Veličina uzorka je izračunata apriori na osnovu sledećih početnih parametara (G power software): snaga studije 80%, verovatnoće greške prvog tipa (α) od 0.05 za jedno-smerno testiranje nulte hipoteze i srednje veličine efekta (medium effect size) od 0,25. Uz takve parametre korišćenjem F testa (ANOVA, one-way), pokazano je da je potrebno minimalno 180 očiju. Obzirom da su ispitanici bili podeljeni u četiri grupe bilo je potrebno minimalno 45 očiju po grupi.

Analiza podataka

Unos, tabelarno i grafičko prikazivanje podataka obavljeno je korišćenjem MS Office Excel programa. Rezultati statističke analize prikazani su tabelarno i grafički. Statistički proračuni su vršeni programom SPSS verzija 20.

Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički uz tekstualni komentar.

Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara korišćene su standardne statističke metode za kvalitativnu i kvantitativnu procenu dobijenih rezultata: apsolutni brojevi, relativni brojevi (%), aritmetička sredina (\bar{X}), standardna devijacija (SD). Normalnost distribucije individualnih vrednosti ispitivana je Kolmogorov Smirnov testom. Razlika između srednjih vrednosti kontinuiranih varijabli sa normalnom distribucijom analizirana je korišćenjem parametrisjkog ANOVA testa. Kod varijabli koje nisu imale normalnu distribuciju korišćen je neparametrijski Kruskal Wallis H test. Post-hoc analiza urađena parametrijskim Studentovim t-testom a kod varijabli bez normalne distribucije korišćen je neparametrijski Mann-Whitney U test. Razlika u incidenci analizirana je Chi-square testom ili Fisher's testom kod malog broja uzoraka. Utvrđivanje međuzavisnosti između ispitivnih obeležja vršeno je Pirsonovom korelacionom analizom.

Povezanost parametara OCT i OCTA određivanih na nivou glave vidnog živca sa pojavom glaukoma određivana je binarnom logističkom regresionom analizom (Enter model). U ovom modelu zavisna promenljiva je definisana kao binarna varijabla ishoda (0-nema glaukoma i 1-prisustvo glaukoma), dok su nezavisne promenljive unete u model parametri OCTA i OCT. Povezanost parametara OCT i OCTA određivanih na nivou makule sa pojavom glaukoma urađena je binarnom logističkom regresionom analizom (Enter model). U ovom

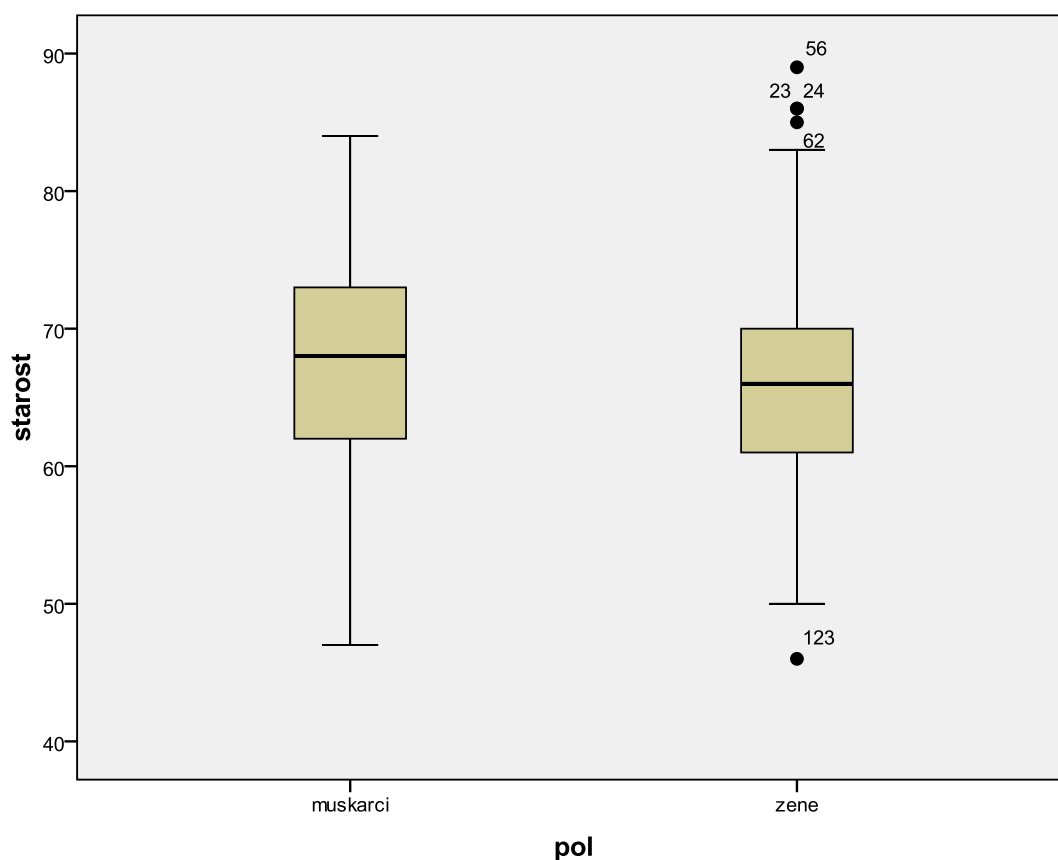
modelu zavisna promenljiva je definisana kao binarna varijabla ishoda (0-nema glaukoma i 1-prisustvo glaukoma), dok su nezavisne promenljive unete u model parametri OCTA i OCT.

Statistička hipoteza testirana je na nivou signifikantnosti za rizik od $\alpha = 0,05$ tj. razlika među uzorcima smatra se značajnom ako je $p < 0,05$.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

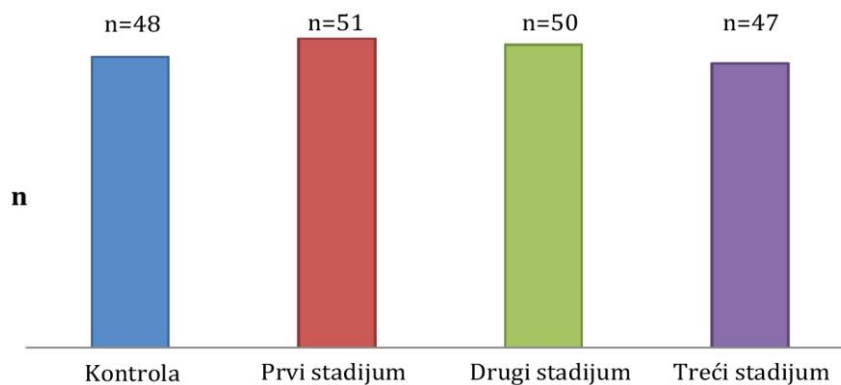
4.1. Karakteristike ispitanika

U istraživanje je uključeno 196 očiju, od toga je 89 očiju (45,4%) bilo desno, a 107 (54,6%) levo oko. U odnosu na polnu distribuciju, bilo je 76 (38,8%) muškaraca, a 120 (61,2%) žena. Prosečna starost cele populacije je bila $66,4 \pm 8,2$ godina, sa najstarijim ispitanikom od 89 godina i najmlađim od 46 godina. Nije bilo statistički značajne razlike u starosnoj strukturi između ispitanika različitog pola (m: $66,7 \pm 8,5$ i ž: $66,4 \pm 8,0$; $p=0,248$).



Grafikon 1. Starosna distribucija prema polu

Podela ispitanika je izvršena na: kontrolnu grupu koju su činili zdravi ispitanici 48 (24,5%) i 148 (76,5%) obolelih od glaukoma, koji su dalje podeljeni prema stadijumima na: prvi stadijum $n=51$ (34,5%), drugi stadijum $n=50$ (33,8%) i treći stadijum $n=47$ (31,8%).



Grafikon 2. Distribucija ispitanika kontrolne grupe i glaukoma po stadijumima

Opšte karakteristike ispitivanih grupa bolesnika prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1. Opšte karakteristike ispitivanih grupa

	Kontrolna grupa	Prvi stadijum POAG	Drugi stadijum POAG	Treći stadijum POAG
Broj ispitanika	48	51	50	47
Starost ispitanika (god)	64.0±9.2	66.7±7.5	67.4±8.3	67.6±8.2
muškarci (n / %)	13 / 27.1	17 / 34.0	23 / 46.0	23 / 48.9
žene (n / %)	35 / 72.9	33 / 66.0	27 / 54.0	24 / 51.1

Podaci su prikazani kao n/% ili srednja vrednost±SD;

NS između grupa za sve parametre, χ^2 -test i Studentov t test

Prosečna starost ispitivanih grupa data je u tabeli 2. Najmlađi bolesnik je imao 46, a najstariji 89 godina.

Tabela 2. Starosna struktura ispitivanih grupa

Starost	N	\bar{X}	SD	SG	95% IP za \bar{X}		Min	Max
					Donja granica	Gornja granica		
Kontrolna grupa	48	64.08	9.2	1.3	61.38	66.78	52	89
Prvi stadijum	51	66.73	7.5	1.0	64.61	68.84	50	83
Drugi stadijum	50	67.46	8.3	1.1	65.09	69.83	47	86
Treći stadijum	47	67.66	7.5	1.1	65.45	69.87	46	86
Total	196	66.49	8.2	0.5	65.33	67.65	46	89

NS između grupa, Studentov t test

Polna distribucija ispitivanih grupa prikazana je u tabeli 3.

Tabela 3. Polna distribucija ispitivanih grupa

Pol	Muškarci	broj	Kontrolna grupa	Stadijum POAG			Ukupno
				prvi	drugi	treći	
			13	17	23	23	76
		% u okviru stadijuma	27.1%	34.0%	46.0%	48.9%	39.0%
	Žene	broj	35	33	27	24	119
		% u okviru stadijuma	72.9%	66.0%	54.0%	51.1%	61.0%
Ukupno		broj	48	50	50	47	195
		% u okviru stadijuma	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

NS između grupa, χ^2 -test

U tabeli 4 je data distribucija rezultata gonioskopije prema ispitivanim grupama, Otvorenost ugla nije pokazala statistički značajnu razliku među ispitivanim grupama ($\chi^2=12,170$; $p=0,058$), Takođe, nije bilo ni statistički značajne razlike u stepenu pigmentacije komornog ugla prema ispitivanim grupama ($\chi^2=1,707$; $p=0,945$).

Tabela 4. Distribucija stepena otvorenosti i pigmentacije komornog ugla

Gonioskopija	Stadijum	Kontrolna grupa	Prvi	Drugi	Treći	χ^2	p
			stadijum POAG	stadijum POAG	stadijum POAG		
Otvorenost	nulti	6 (12,5)	6 (11,8)	12 (24,0)	4 (8,5)	12,170	0,058
	prvi	40 (83,3)	35 (68,6)	34 (68,0)	35 (74,5)		
	drugi	2 (4,2)	10 (19,6)	4 (8,0)	8 (17,0)		
Pigmentacija	nulti	3 (6,2)	3 (5,9)	4 (8,0)	3 (6,4)	1,707	0,945
	prvi	33 (68,8)	33 (64,7)	31 (62,0)	27 (57,4)		
	drugi	12 (25,0)	15 (29,4)	15 (30,0)	17 (36,2)		

Podaci su prikazani kao n(%); NS između grupa za sve parametre, χ^2 -test

Klinički parametri ispitivanih grupa prikazani su u tabeli 5. Vidna oštrina se statistički značajno razlikovala po ispitivanim grupama ($\chi_{KW}^2=40,494$; $p<0,001$). Daljom analizom po grupama utvrđeno je da značajna razlika postoji između kontrolne grupe i studijske grupe svih stadijuma glaukoma: prvi stadijum ($Z=2,748$; $p=0,006$), drugi stadijum ($Z=3,913$; $p<0,001$) i treći stadijum ($Z=5,909$; $p<0,001$). Značajne razlike je takođe bilo između prvog i trećeg stadijuma glaukoma ($Z=4,000$; $p<0,001$), kao i drugog i trećeg stadijuma ($Z=2,829$; $p=0,005$).

Intraokularni pritisak je bio značajno različit među ispitivanim grupama ($\chi_{KW}^2=10,312$; $p=0,016$), posebno između kontrolne grupe i trećeg stadijuma glaukoma ($Z=2,387$; $p=0,017$), prvog i trećeg stadijuma ($Z=2,998$; $p=0,003$), kao i drugog i trećeg stadijuma glaukoma ($Z=2,259$; $p=0,024$).

Tabela 5. Klinički parametri

	Kontrolna grupa	Prvi stadijum POAG	Drugi stadijum POAG	Treći stadijum POAG	χ_{KW}^2	p
Vidna oštrina	0,99±0,05	0,91±0,18	0,85±0,24	0,69±0,30	40,494	<0,001
IOP (mmHg)	17,96±3,52	17,37±3,35	18,56±6,28	23,21±11,89	10,312	0,016
C/D	0,32±0,10	0,38±0,12	0,54±0,21	0,71±0,15	102,610	<0,001
CCT (µm)	543,00±32,23	541,53±24,38	537,06±32,51	510,38±34,52	28,787	<0,001

Podaci su prikazani kao srednja vrednost±SD; χ_{KW}^2 – Kruskal Wallis test; IOP – intraokularni pritisak, C/D – indeks ekskavacije glave vidnog živca, CCT – centralna debljina rožnjače

Indeks ekskavacije glave vidnog živca C/D značajno progredira od kontrolne grupe preko sva tri stadijuma glaukoma ($\chi_{KW}^2=102,610$; $p<0,001$). Daljom analizom je utvrđeno da su svi stadijumi glaukoma imali značajno veće vrednosti C/D u poređenju sa kontrolom: prvi ($Z=2,813$; $p=0,005$), drugi ($Z=6,046$; $p<0,001$), treći ($Z=8,057$; $p<0,001$). Značajne razlike je bilo i po stadijumima glaukoma: prvi i drugi ($Z=4,408$; $p<0,001$), prvi i treći ($Z=7,624$; $p<0,001$), drugi i treći ($Z=4,731$; $p<0,001$).

Utvrđena je statistički značajna razlika među grupama i u vrednostima CCT ($\chi_{KW}^2=28,787$; $p<0,001$). Treći stadijum glaukoma ima značajno niže vrednosti CCT u poređenju sa kontrolnom grupom ($Z=4,509$; $p<0,001$), kao i sa prvim ($Z=4,754$; $p<0,001$) i trećim stadijumom ($Z=3,693$; $p<0,001$) glaukoma (tabela 5).

4.2. Analiza OCT i OCTA parametara na nivou glave vidnog živca i makule

Parametri OCT glave vidnog živca su prikazani u tabeli 6. Vrednosti RNFL_avg su se statistički značajno razlikovale u ispitivanim grupama ($F=75,347$; $p<0,001$). Daljom post hoc analizom po grupama utvrđeno je da kontrolna grupa ima značajno veće vrednosti RNFL_avg u poređenju sa svim stadijumima glaukoma ($p<0,001$) za sve tri grupe, kao i da su vrednosti u trećem stadijumu glaukoma značajno niže u odnosu na prvi ($p<0,001$) i drugi stadijum glaukoma ($p<0,001$).

Tabela 6. OCT parametri glave vidnog živca

	Kontrolna grupa	Stadijum POAG			F/ χ_{KW}^2	p
		prvi	drugi	treći		
RNFL_avg (μm)	100,69±6,90	87,57±10,23	84,16±10,33	67,96±14,17	75,347	p<0,001
RNFL_sup (μm)	103,21±6,74	89,49±9,76	86,46±10,42	70,32±16,50	67,188	p<0,001
RNFL_inf (μm)	98,31±7,79	85,94±11,20	81,46±11,73	66,19±15,24	60,473	p<0,001
C/D	0,34±0,14	0,44±0,14	0,55±0,18	0,72±0,16	79,126*	p<0,001

Podaci su prikazani kao srednja vrednost±SD; χ_{KW}^2 – Kruskal Wallis test, F – ANOVA;

RNFL – sloj retinalnih nernih vlakana, C/D – indeks ekskavacije glave vidnog živca

Vrednosti RNFL_sup su se takođe visoko statistički razlikovale u ispitivanim grupama ($F=67,188$; $p<0,001$). Daljom analizom po grupama utvrđeno je da je kontrolna grupa imala značajno veće vrednosti RNFL_sup u odnosu na sva tri stadijuma glaukoma ($p<0,001$). Vrednosti RNFL_sup u trećem stadijumu glaukoma su značajno niže u odnosu na prvi ($p<0,001$) i drugi stadijum ($p<0,001$).

Vrednosti RNFL_inf su pokazale visoko statistički značajnu razliku po grupama ($F=67,188$; $p<0,001$). Daljom analizom po grupama utvrđeno je da je kontrolna grupa imala značajno veće vrednosti RNFL_inf u odnosu na sve stadijumime glaukoma ($p<0,001$). Takođe su vrednosti RNFL_inf u trećem stadijumu glaukoma bile značajno niže u odnosu na prvi ($p<0,001$) i drugi stadijum ($p<0,001$).

Vrednosti indeksa ekskavacije glave vidnog živca C/D značajno rastu posmatrano od kontrolne grupe pa sve do trećeg stadijuma glaukoma ($\chi_{KW}^2=79,126$; $p<0,001$). Daljom analizom utvrđeno je da ispitanici kontrolne grupe imaju značajno niže vrednosti C/D u odnosu na bolesnike sva tri stadijuma glaukoma: prvi stadijum ($p=0,026$), drugi stadijum ($p<0,001$) i treći stadijum ($p<0,001$). Drugi stadijum POAG ima znatno više vrednosti u

odnosu na prvi stadijum ($p=0,002$). Takođe su vrednosti C/D u trećem stadijumu glaukoma značajno više u odnosu na prvi ($p<0,001$) i drugi stadijum ($p<0,001$).

Parametri OCT makule su prikazani u tabeli 7. Svi ispitivani parametri su bili visoko statistički značajni. GCC_total pokazuje visoku značajnost po ispitivanim grupama ($\chi_{KW}^2=92,178$; $p<0,001$). Vrednosti GCC_total u kontrolnoj grupi su značajno veće u poređenju sa vrednostima sva tri stadijuma glaukoma ($p<0,001$). Takođe, vrednosti GCC_total su znatno niže kod ispitanika drugog u odnosu na prvi stadijum ($p=0,028$) i trećeg u poređenju sa prvim ($p<0,001$) i drugim stadijumom glaukoma ($p<0,001$).

Tabela 7. OCT parametri makule

	Kontrolna grupa	Prvi stadijum POAG	Drugi stadijum POAG	Treći stadijum POAG	χ_{KW}^2	p
GCC_total (μm)	96,29 \pm 5,17	89,51 \pm 8,84	84,94 \pm 10,63	69,85 \pm 12,79	92,178	$p<0,001$
GCC_sup (μm)	95,60 \pm 5,17	89,53 \pm 8,77	85,24 \pm 11,04	69,79 \pm 14,22	85,450	$p<0,001$
GCC_inf (μm)	97,15 \pm 5,41	89,57 \pm 9,09	84,72 \pm 12,29	69,32 \pm 15,22	85,151	$p<0,001$

Podaci su prikazani kao srednja vrednost \pm SD; χ_{KW}^2 – Kruskal Wallis test;

GCC – kompleks ganglijskih ćelija

GCC_sup ima visoko značajnu razliku po ispitivanim grupama ($\chi_{KW}^2=85,450$; $p<0,001$). Vrednosti GCC_sup u kontrolnoj grupi su značajno veće u poređenju sa vrednostima sva tri stadijuma glaukoma ($p<0,001$). Takođe, vrednosti GCC_sup su znatno niže kod ispitanika drugog u odnosu na prvi stadijum ($p=0,034$) i trećeg u poređenju sa prvim ($p<0,001$) i drugim stadijumom ($p<0,001$).

GCC_inf takođe pokazuje visoku značajnost po ispitivanim grupama ($\chi_{KW}^2=85,151$; $p<0,001$). Vrednosti GCC_inf u kontrolnoj grupi su značajno veće u poređenju sa vrednostima sva tri stadijuma glaukoma ($p<0,001$). Nije bilo značajne razlike u prvom i drugom stepenu glaukoma. Treći stadijum glaukoma je u poređenju sa prvim ($p<0,001$) i drugim stadijumom ($p<0,001$) imao značajno niže vrednosti GCC_inf.

Svi parametri VCD glave vidnog živca na OCTA su prikazani u tabeli 8. wiVCD je pokazao značajnu razliku među ispitivanim grupama ($\chi_{KW}^2=46,153$; $p<0,001$). Kontrola ima značajno veće vrednosti wiVCD u poređenju sa svim stadijumima glaukoma ($p=0,001$), u sve tri grupe. Između prvog i drugog stadijuma glaukoma nije uočena značajna razlika. Vrednosti

wiVCD su bile značajno niže u trećoj grupi glaukoma u poređenju sa prvom ($p < 0,001$) i drugom grupom ($p < 0,001$).

idVCD se značajno razlikuje među ispitivanim grupama ($F = 12,311$; $p < 0,001$). Kontrola ima značajno veće vrednosti idVCD u odnosu na sve stadijume glaukoma: prvi stadijum ($p = 0,002$), drugi stadijum ($p = 0,022$) i treći stadijum ($p < 0,001$). Između prvog i drugog stadijuma glaukoma nije uočena značajna razlika. Vrednosti idVCD su bile značajno niže u trećoj grupi glaukoma u poređenju sa drugom grupom ($p = 0,011$), ali bez značajne razlike u odnosu na prvu grupu glaukoma.

Tabela 8. OCTA kapilarnih krvnih sudova glave vidnog živca

	Kontrolna grupa	Prvi stadijum POAG	Drugi stadijum POAG	Treći stadijum POAG	χ_{KW}^2/F^*	p
wiVCD	51,03±1,89	47,18±3,24	46,28±3,44	38,08±6,42	46,153	<0,001
idVCD	51,45±5,08	46,70±6,46	47,57±5,78	43,36±8,45	12,311*	<0,001
ppVCD	53,62±2,26	50,12±3,87	48,59±3,91	38,04±8,45	54,772	<0,001
ppVCD_sup	54,08±2,55	50,09±3,73	48,96±3,85	38,74±9,17	47,414	<0,001
ppVCD_inf	53,36±2,27	50,05±4,45	48,09±5,05	37,64±9,11	46,923	<0,001

Podaci su prikazani kao srednja vrednost±SD; χ_{KW}^2 – Kruskal Wallis test; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova

Visoka značajnost razlike se pokazala kod parametra ppVCD ($\chi_{KW}^2 = 54,772$; $p < 0,001$). Između svih grupa postojala je značajna razlika: kontrola prema prvom stadijumu ($p = 0,002$), drugom stadijumu ($p = 0,022$), trećem stadijumu ($p < 0,001$), prvi stadijum u odnosu na drugi ($p = 0,035$) i treći ($p < 0,001$) kao i drugi u poređenju sa trećim stadijumom ($p < 0,001$).

ppVCD superior se značajno razlikuje po grupama ($\chi_{KW}^2 = 47,414$; $p < 0,001$). Kontrola ima značajno veće vrednosti ppVCD_sup u odnosu na sve stadijume glaukoma ($p < 0,001$). Između prvog i drugog stadijuma glaukoma nije uočena značajna razlika. Vrednosti ppVCD_sup su bile značajno niže u trećoj grupi glaukoma u poređenju sa prvom ($p < 0,001$) i drugom grupom ($p < 0,001$).

ppVCD_inf se značajno razlikuje po grupama ($\chi_{KW}^2 = 46,923$; $p < 0,001$). Kontrola ima značajno veće vrednosti ppVCD inferior u odnosu na sve stadijume glaukoma ($p < 0,001$). Između prvog i drugog stadijuma glaukoma nema značajne razlike u vrednosti ppVCD_inf.

Vrednosti ppVCD_inf su bile značajno niže u trećoj grupi glaukoma u poređenju sa prvom ($p<0,001$) i drugom grupom ($p<0,001$).

Parametri svih krvnih sudova OCTA glave vidnog živca su prikazani u tabeli 9. wiVD je pokazao značajnu razliku među ispitivanim grupama ($\chi_{KW}^2=48,142$; $p<0,001$). Kontrola ima značajno veće vrednosti wiVD u odnosu na sve stadijume glaukoma ($p=0,001$). Između prvog i drugog stadijuma glaukoma nije uočena značajna razlika. Vrednosti wiVD su bile značajno niže u trećoj grupi glaukoma u poređenju sa prvom ($p<0,001$), kao i drugom grupom ($p<0,001$).

Tabela 9. OCTA svih krvnih sudova glave vidnog živca

	Kontrolna grupa	Prvi stadijum POAG	Drugi stadijum POAG	Treći stadijum POAG	χ_{KW}^2	p
wiVD	57,66±2,53	53,42±3,38	51,46±7,15	44,27±6,71	48,142	<0,001
idVD	60,44±4,63	56,58±5,51	56,19±5,29	51,55±8,63	16,458	0,001
ppVD	60,08±2,48	55,91±4,31	54,60±4,06	44,76±7,87	52,775	<0,001
ppVD_sup	60,56±2,62	56,29±3,67	54,98±3,65	45,36±8,64	49,773	<0,001
ppVD_inf	59,38±2,16	55,66±4,81	53,79±4,77	44,23±8,26	49,635	<0,001

Podaci su prikazani kao srednja vrednost±SD; χ_{KW}^2 – Kruskal Wallis test; F – ANOVA;
 wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova,
 ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

idVD se značajno razlikuje među ispitivanim grupama ($F=16,458$; $p<0,001$). Kontrola ima značajno veće vrednosti idVD u odnosu na sva tri stadijuma glaukoma: prvi stadijum ($p=0,013$), drugi stadijum ($p=0,005$) i treći stadijum ($p<0,001$). Između prvog i drugog stadijuma glaukoma nema značajne razlike. Vrednosti idVD su bile značajno niže u trećoj grupi glaukoma u poređenju sa prvim stadijumom ($p<0,001$) kao i drugim stadijumom ($p=0,002$) glaukoma.

Visoka značajnost razlike se pokazala i kod parametra ppVD ($\chi_{KW}^2=52,775$; $p<0,001$). Između svih grupa postojala je značajna razlika: kontrola u odnosu na prvi stadijum ($p=0,002$), drugi stadijum ($p=0,022$), treći stadijum ($p<0,001$). Takođe ima značajne razlike: prvi stadijum u odnosu na drugi ($p=0,028$) i treći ($p<0,001$), kao i drugi u poređenju sa trećim stadijumom ($p<0,001$).

ppVD_sup je pokazao visoko značajnu međugrupnu razliku ($\chi_{KW}^2=49,773$; $p<0,001$). Vrednosti ppVD_sup u kontrolnoj grupi su značajno veće u odnosu na sve stadijume glaukoma

($p < 0,001$). Značajne razlike ima i u okviru pojedinih stadijuma glaukoma: vrednosti ppVD_sup su značajno niže u trećoj grupi glaukoma u poređenju sa prvim ($p < 0,001$) i drugim stadijumom ($p < 0,001$) i u drugom stadijumu u poređenju sa prvim ($p = 0,028$).

ppVD_inf se značajno razlikuju po grupama ($\chi_{KW}^2 = 46,635$; $p < 0,001$). U kontrolnoj grupi su značajno veće vrednosti ppVD_inf u odnosu na sve stadijume glaukoma ($p < 0,001$). Značajna razlika postoji i u okviru pojedinih stadijuma glaukoma: vrednosti ppVD_inf su značajno niže u trećem stadijumu glaukoma u odnosu na prvi ($p < 0,001$) i drugi stadijum ($p < 0,001$) i u drugom stadijumu u poređenju sa prvim stadijumom ($p = 0,008$).

Parametri OCTA makule prikazani su u tabeli 10. Sve vrednosti za FAZ površina, FAZ obim i FD, su pokazale značajnu međugrupnu razliku. Urađena post hoc analiza pokazuje da su vrednosti FAZ površina, FAZ obima i FD značajno različite kod kontrole u odnosu na bolesnike sa glaukomom. Vrednosti FAZ obima su takođe bile i značajno veće u trećoj grupi u odnosu na prvi stadijum glaukoma. Ostali FAZ parametri nisu se značajnije razlikovali kod bolesnika sa različitim stadijumima glaukoma.

Tabela 10. OCTA parametri makule

	Kontrolna grupa	Prvi stadijum POAG	Drugi stadijum POAG	Treći stadijum POAG	χ_{KW}^2	p
FAZ površina (mm ²)	0,24±0,09	0,33±0,14	0,34±0,11	0,35±0,12	7,335	0,001
FAZ obim (mm)	1,99±0,46	2,33±0,87	2,38±0,53	2,58±0,78	6,102	0,001
FD (%)	51,46±4,06	45,29±8,34	46,02±6,97	45,53±6,14	9,585	0,001
VD SL (%)	47,38±3,24	41,51±6,39	42,03±4,82	37,44±6,08	14,568	0,001
VD SL_sup (%)	47,64±3,77	40,58±5,99	41,96±4,95	37,66±6,14	11,951	0,003
VD SL_inf (%)	47,36±3,42	41,17±5,87	41,75±5,19	36,90±6,57	15,437	<0,001
VD DL (%)	52,89±3,25	50,08±4,71	48,46±5,14	46,23±6,00	10,437	<0,001
VD DL_sup (%)	53,11±3,17	50,19±4,85	48,68±5,34	46,86±6,03	7,551	0,023
VD DL_inf (%)	52,66±3,58	50,01±5,00	48,13±5,64	45,78±6,61	11,565	0,003

Podaci su prikazani kao srednja vrednost±SD; χ_{KW}^2 – Kruskal Wallis test; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – superficijalni i DL – duboki sloj mrežnjače

VD SL se značajno razlikovao po grupama ($\chi_{KW}^2=14,568$; $p=0,001$). Vrednosti VD SL u kontrolnoj grupi su značajno veće u poređenju sa vrednostima sva tri stadijuma glaukoma ($p<0,001$). Nije bilo značajne razlike VD SL u prvom i drugom stadijumu glaukoma. Treći stadijum glaukoma je u poređenju sa prvim ($p=0,003$) i drugim stadijumom ($p<0,001$) imao značajno niže vrednosti VD SL.

VD SL_{sup} je pokazao značajnu razliku ($\chi_{KW}^2=11,951$; $p=0,003$). Kontrolna grupa ima značajno veće vrednosti u poređenju sa vrednostima u sva tri stadijuma glaukoma ($p<0,001$). Nema značajne razlike VD SL_{sup} u prvom i drugom stadijumu glaukoma. Treći stadijum glaukoma je u poređenju sa prvim ($p=0,027$) i drugim stadijumom ($p<0,001$) imao značajno niže vrednosti VD SL_{sup}.

Identična situacija se vidi i kod VD SL_{inf} ($\chi_{KW}^2=15,437$; $p<0,001$). Kontrolna grupa ima značajno veće vrednosti VD SL_{inf} u poređenju sa vrednostima kod sva tri stadijuma glaukoma ($p<0,001$), za sve tri grupe. Nema značajne razlike VD SL inferior u prvom i drugom stadijumu glaukoma. Treći stadijum glaukoma je u poređenju sa prvim ($p=0,002$) i drugim stadijumom ($p<0,001$) imao značajno niže vrednosti VD SL_{inf}.

Bilo je značajne razlike i u vrednostima VD DL ($\chi_{KW}^2=10,437$; $p<0,001$). Kontrolna grupa je imala značajno veće vrednosti ovog parametra u poređenju sa sva tri stadijuma glaukoma ($p=0,001$). Između prvog i drugog stadijuma kao i drugog i trećeg stadijuma nije bilo značajne razlike. Treći stadijum glaukoma je ipak u poređenju sa prvim stadijumom imao značajno niže vrednosti VD DL ($p=0,002$).

VD SL_{sup} pokazuje istu statističku značajnost kao i VD DL_{sup}, značajna razlika postoji pri poređenju svih ispitivanih grupa ($\chi_{KW}^2=7,551$; $p=0,023$). Kontrolna grupa je imala značajno veće vrednosti ovog parametra u poređenju sa tri stadijuma glaukoma ($p=0,001$). Između prvog i drugog stadijuma kao i drugog i trećeg stadijuma nije bilo značajne razlike. Treći stadijum glaukoma je u poređenju sa prvim stadijumom imao značajno niže vrednosti VD DL superior ($p=0,007$).

VD DL_{inf} se signifikantno razlikovao po grupama ($\chi_{KW}^2=11,656$; $p=0,003$). Kontrola ima značajno veće vrednosti VD DL inferior prema svim stadijumima glaukoma ($p=0,001$). Statistički značajne razlike između prvog i drugog stadijuma nema. Treći stadijum ima znatno niže vrednosti u odnosu na prvi ($p=0,001$) i drugi stadijum ($p=0,031$) glaukoma.

4.3. Korelacija OCT i OCTA parametara na nivou glave vidnog živca i makule

Tabela 11 prikazuje korelaciju parametara OCT i OCTA glave vidnog živca u kontrolnoj grupi. Značajna pozitivna korelacija postoji između RNFL_avg i wiVD parametra svih krvnih sudova: *RNFL_average* i *wiVD* ($r=0,314$; $p<0,05$).

Tabela 11. Korelacija parametara OCT i OCTA glave vidnog živca u kontrolnoj grupi

n=48		r	p
RNFL_average	wiVCD	0,284	0,051
	idVCD	0,276	0,058
	ppVCD	0,136	0,357
	wiVD	0,314	0,030
	idVD	0,248	0,090
	ppVD	0,200	0,172
RNFL_sup	ppVCD_sup	0,169	0,249
RNFL_sup	ppVD_sup	0,134	0,362
RNFL_inf	ppVCD_inf	0,123	0,407
RNFL_inf	ppVD_inf	0,237	0,104

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

Tabela 12 prikazuje među bolesnicima sa glaukomom korelacije parametara OCT i OCTA glave vidnog živca. Značajna pozitivna korelacija postoji između RNFL i VCD: RNFL_average i wiVCD ($r=0,698$; $p<0,001$), RNFL_average i idVCD ($r=0,165$; $p=0,045$) i RNFL_average i ppVCD ($r=0,719$; $p<0,001$). Takođe su visoko statistički značajne i korelacije sa svim krvnim sudovima: RNFL_average i wiVD ($r=0,644$; $p<0,001$), RNFL_average i idVD ($r=0,293$; $p<0,001$) i RNFL_average i ppVD ($r=0,727$; $p<0,001$).

Statistička značajnost postoji i između pojedinih parametara superior i inferior zona: RNFL_sup i ppVCD_superior ($r=0,664$; $p<0,001$) i RNFL_sup i ppVD_superior ($r=0,688$; $p<0,001$); RNFL_inf i ppVCD_inferior ($r=0,707$; $p<0,001$) i RNFL_inf i ppVD_inferior ($r=0,719$; $p<0,001$).

Tabela 12. Korelacija parametara OCT i OCTA glave vidnog živca u svim stadijumima glaukoma

n=148		r	p
RNFL_average	wiVCD	0,698	<0,001
	idVCD	0,165	0,045
	ppVCD	0,719	<0,001
	wiVD	0,644	<0,001
	idVD	0,293	<0,001
	ppVD	0,727	<0,001
RNFL_sup	ppVCD_sup	0,664	<0,001
RNFL_sup	ppVD_sup	0,688	<0,001
RNFL_inf	ppVCD_inf	0,707	<0,001
RNFL_inf	ppVD_inf	0,719	<0,001

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

Korelacije parametara OCT i OCTA glave vidnog živca među bolesnicima prvog stadijuma glaukom dati su u tabeli 13. Značajnost postoji između debljine retinalnog sloja nervnih vlakana sa kapilarnim krvnim sudovima u sledećim parametrima: RNFL_average i wiVCD ($r=0,516$; $p<0,001$), RNFL_average i ppVCD ($r=0,523$; $p<0,001$). Takođe su visoko statistički značajne i korelacije u odnosu na sve krvne sudove: RNFL_average i wiVD ($r=0,561$; $p<0,001$) i RNFL_average i ppVD ($r=0,510$; $p<0,001$).

Statistička značajnost postoji i između pojedinih parametara superior i inferior zona: RNFL_sup i ppVCD_sup ($r=0,497$; $p<0,001$) i RNFL_sup i ppVD_sup ($r=0,492$; $p<0,001$); RNFL_inf i ppVCD_inf ($r=0,475$; $p<0,001$) i RNFL_inf i ppVD_inf ($r=0,496$; $p<0,001$).

Tabela 13. Korelacija parametara OCT i OCTA glave vidnog živca u prvom stadijumu glaukoma

n=48		r	p
RNFL_average	wiVCD	0,516	<0,001
	idVCD	0,026	0,856
	ppVCD	0,523	<0,001
	wiVD	0,561	<0,001
	idVD	0,142	0,319
	ppVD	0,510	<0,001
RNFL_sup	ppVCD_sup	0,497	<0,001
RNFL_sup	ppVD_sup	0,492	<0,001
RNFL_inf	ppVCD_inf	0,475	<0,001
RNFL_inf	ppVD_inf	0,496	<0,001

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

Međuzavisnosti parametara OCT i OCTA glave vidnog živca kod bolesnika sa drugim stadijumom glaukoma date su u tabeli 14. Značajnost postoji između debljine retinalnog sloja nervnih vlakana i kapilarnih krvnih sudova u sledećim parametrima: RNFL_average i wiVCD ($r=0,592$; $p<0,001$), RNFL_average i ppVCD ($r=0,597$; $p<0,001$). Visoko statistički značajna korelacija u odnosu na sve krvne sudove je prisutna: RNFL_average i wiVD ($r=0,449$; $p<0,001$), RNFL_average i idVD ($r=0,303$; $p<0,001$) i RNFL_average i ppVD ($r=0,647$; $p<0,001$).

Statistička značajnost postoji i između pojedinih parametara superior i inferior zona: RNFL_sup i ppVCD_sup ($r=0,489$; $p<0,001$) i RNFL_sup i ppVD_sup ($r=0,528$; $p<0,001$); RNFL_inf i ppVCD_inf ($r=0,604$; $p<0,001$) i RNFL_inf i ppVD_inf ($r=0,675$; $p<0,001$).

Tabela 14. Korelacija parametara OCT i OCTA glave vidnog živca u drugom stadijumu glaukoma

n=48		r	p
RNFL_average	wiVCD	0,592	<0,001
	idVCD	0,193	0,180
	ppVCD	0,597	<0,001
	wiVD	0,449	<0,001
	idVD	0,303	<0,001
	ppVD	0,647	<0,001
RNFL_sup	ppVCD_sup	0,489	<0,001
RNFL_sup	ppVD_sup	0,528	<0,001
RNFL_inf	ppVCD_inf	0,604	<0,001
RNFL_inf	ppVD_inf	0,675	<0,001

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

Rezultati korelacije parametara OCT i OCTA glave vidnog živca kod bolesnika trećeg stadijuma glaukoma prikazani su u tabeli 15. Evidentirana je značajna korelacija između debljine retinalnog sloja nervnih vlakana i kapilarnih krvnih sudova u sledećim parametrima: RNFL_average i wiVCD ($r=0,523$; $p<0,001$), RNFL_average i ppVCD ($r=0,547$; $p<0,001$). Značajna korelacija postoji i u odnosu na sve krvne sudove: RNFL_average i wiVD ($r=0,496$; $p<0,001$), RNFL_average i ppVD ($r=0,552$; $p<0,001$).

Statistička značajnost postoji i između pojedinih parametara superior i inferior zona: RNFL_sup i ppVCD_sup ($r=0,487$; $p<0,001$) i RNFL_sup i ppVD_sup ($r=0,533$; $p<0,001$); RNFL_inf i ppVCD_inf ($r=0,577$; $p<0,001$) i RNFL_inf i ppVD_inf ($r=0,572$; $p<0,001$).

Tabela 15. Korelacija parametara OCT i OCTA glave vidnog živca u trećem stadijumu glaukoma

n=48		r	p
RNFL_average	wiVCD	0,523	<0,001
	idVCD	-0,046	0,757
	ppVCD	0,547	<0,001
	wiVD	0,496	<0,001
	idVD	0,046	0,760
	ppVD	0,552	<0,001
RNFL_sup	ppVCD_sup	0,487	<0,001
RNFL_sup	ppVD_sup	0,533	<0,001
RNFL_inf	ppVCD_inf	0,577	<0,001
RNFL_inf	ppVD_inf	0,572	<0,001

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

Korelaciona analiza parametara OCT i OCTA u kontrolnoj grupi je prikazana u tabeli 16. Statistički visoko značajna pozitivna korelacija je prisutna između GCC_total i VD SL ($r=0,491$; $p<0,001$), kao i GCC_sup i VD SL_sup ($r=0,577$; $p<0,001$), i granična korelacija između GCC_inf i VD SL_inf ($r=0,289$; $p=0,046$).

Tabela 16. Korelacija parametara OCT i OCTA makule u kontrolnoj grupi

n=48		r	p
GCC_total	FAZ površina	-0,257	0,082
	FAZ obim	-0,225	0,125
	FD	0,241	0,099
	VD SL	0,491	<0,001
	VD DL	0,226	0,122
GCC_sup	VD SL_sup	0,577	<0,001
	VD DL_sup	0,223	0,128
GCC_inf	VD SL_inf	0,289	0,046
GCC_inf	VD DL_inf	0,166	0,259

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; FAZ – fovealna avaskularna zona;
 FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule;
 SL – površinski i DL – duboki sloj mrežnjače; GCC – kompleks ganglijskih ćelija

Tabela 17. Korelacija parametara OCT i OCTA makule u svim stadijumima glaukoma

n=148		r	p
GCC_total	FAZ površina	-0,108	0,192
	FAZ obim	-0,136	0,100
	FD	0,016	0,850
	VD SL	0,449	<0,001
	VD DL	0,394	<0,001
GCC_sup	VD SL_sup	0,390	<0,001
	VD DL_sup	0,322	<0,001
GCC_inf	VD SL_inf	0,538	<0,001
GCC_inf	VD DL_inf	0,222	0,007

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; FAZ- fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – površinski i DL – duboki sloj mrežnjače;
 GCC – kompleks ganglijskih ćelija

Korelacije parametara OCT i OCTA makule kod svih bolesnika sa glaukomom su prikazane u tabeli 17. Statistički visoko značajna srednje jaka pozitivna korelacija je

evidentirana između GCC_total i VD SL ($r=0,449$; $p<0,001$) i GCC_total i VD DL ($r=0,394$; $p<0,001$). Takođe su i pojedinačni parametri za superior i inferior bili značajni: GCC_sup i VD SL_sup ($r=0,390$; $p<0,001$), GCC_sup i VD DL_sup ($r=0,322$; $p<0,001$) i GCC_inf i VD SL_inf ($r=0,538$; $p<0,001$) i GCC_inf i VD DL_inf ($r=0,222$; $p<0,007$)

Korelacija parametara OCT i OCTA makule kod bolesnika sa prvim stadijumom glaukoma su date u tabeli 18. Jedina značajna pozitivna korelacija je bila prisutna između GCC_sup i VD SL_sup ($r=0,343$; $p=0,015$).

Tabela 18. Korelacija parametara OCT i OCTA makule u prvom stadijumu glaukoma

		r	p
GCC_total	FAZ površina	-0,110	0,444
	FAZ obim	-0,038	0,789
	FD	0,023	0,875
	VD SL	0,251	0,078
	VD DL	0,046	0,749
GCC_sup	VD SL_sup	0,343	0,015
	VD DL_sup	0,041	0,777
GCC_inf	VD SL_inf	0,250	0,080
GCC_inf	VD DL_inf	0,050	0,732

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; FAZ – fovealna avaskularna zona;

FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – površinski

i DL – duboki sloj mrežnjače; GCC – kompleks ganglijskih ćelija

Među bolesnicima sa drugim stadijumom glaukoma prikazana je korelacija parametara OCT i OCTA makule u tabeli 19. Jedina značajna srednje pozitivna korelacija je bila između GCC_inf i VD SL_inf ($r=0,551$; $p<0,001$).

Tabela 19. Korelacija parametara OCT i OCTA makule u drugom stadijumu glaukoma

		r	p
GCC_total	FAZ površina	0,100	0,491
	FAZ obim	0,122	0,398
	FD	-0,040	0,780
	VD SL	0,251	0,079
	VD DL	0,100	0,490
GCC_sup	VD SL_sup	0,083	0,567
	VD DL_sup	0,171	0,234
GCC_inf	VD SL_inf	0,551	<0,001
GCC_inf	VD DL_inf	-0,008	0,955

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; FAZ – fovealna avaskularna zona;
 FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule;
 SL – površinski i DL – duboki sloj mrežnjače; GCC – kompleks ganglijskih ćelija

Tabela 20. Korelacija parametara OCT i OCTA makule u trećem stadijumu glaukoma

		r	p
GCC_total	FAZ površina	-0,068	0,649
	FAZ obim	-0,198	0,182
	FD	0,084	0,572
	VD SL	0,505	<0,001
	VD DL	0,303	0,041
GCC_sup	VD SL_sup	0,456	0,001
	VD DL_sup	0,388	0,008
GCC_inf	VD SL_inf	0,533	<0,001
GCC_inf	VD DL_inf	0,143	0,342

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – površinski i DL – duboki sloj mrežnjače;
 GCC – kompleks ganglijskih ćelija

Korelacija parametara OCT i OCTA makule kod bolesnika trećeg stadijuma glaukoma je prikazana u tabeli 20. Statistički visoko značajna srednje jaka pozitivna korelacije postoji između GCC_total i VD SL ($r=0,505$; $p<0,001$) i GCC_total i VD DL ($r=0,303$; $p=0,041$). Takođe su i

pojedinačni parametri za superior i inferior zone bili značajni: GCC_sup i VD SL_sup ($r=0,456$; $p=0,001$), GCC_sup i VD DL_sup ($r=0,388$; $p=0,008$) i GCC_inf i VD SL_inf ($r=0,533$; $p<0,001$).

4.4. Korelacija OCT i OCTA sa indeksima vidnog polja na nivou glave vidnog živca i makule

KVP/MD/CPSD- Indeksi vidnog polja

U tabeli 21. su prikazane vrednosti korelacione analize indeksa vidnog polja MD i parametara OCT i OCTA makule i glave vidnog živca kod ispitanika kontrolne grupe. Jedini parametar koji ima graničnu negativnu korelaciju sa MD indeksom je GCC_total ($r=-0,287$; $p=0,048$).

Tabela 21. Korelacija MD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule u kontrolnoj grupi

n=48	r	p
RNFL_average	-0,171	0,244
GCC_total	-0,287	0,048
FAZ_površina	0,090	0,574
FAZ_obim	-0,054	0,715
FD	-0,156	0,288
VD SL	-0,161	0,275
VD DL	-0,083	0,577
wiVCD	0,031	0,835
idVCD	0,036	0,807
ppVCD	0,068	0,645
wiVD	-0,120	0,418
idVD	0,021	0,890
ppVD	0,011	0,939

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; GCC – kompleks ganglijskih ćelija; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – superficijalni i DL – duboki sloj mrežnjače; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

U tabeli 22. su prikazane vrednosti korelacione analize indeksa vidnog polja PSD sa parametrima optičke koherentne tomografije i optičke koherentne tomografske angiografije makule i papile u kontrolnoj grupi. Nije bilo značajne korelacije PSDa ni sa jednim od ispitivanih parametara.

Tabela 22. Korelacija PSD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule u kontrolnoj grupi

n=48	r	p
RNFL_average	-0,130	0,380
GCC_total	0,009	0,954
FAZ_površina	-0,128	0,390
FAZ_obim	-0,127	0,391
FDI	-0,291	0,045
VD SL	-0,023	0,877
VD DL	-0,231	0,114
wiVCD	0,111	0,451
idVCD	-0,031	0,833
ppVCD	0,066	0,654
wiVD	0,081	0,585
idVD	0,044	0,768
ppVD	0,059	0,690

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; GCC – kompleks ganglijskih ćelija; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – superficijalni i DL – duboki sloj mrežnjače; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

U tabeli 23. su date korelacione analize indeksa vidnog polja CPSD i parametara OCT i OCTA makule i glave vidnog živca u kontrolnoj grupi. Nije bilo statistički značajnih korelacija u ispitivanim parametrima.

Tabela 23. Korelacija CPSD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule u kontrolnoj grupi

n=48	r	p
RNFL_average	-0,092	0,668
GCC_total	0,166	0,438
FAZ_površina	-0,167	0,446
FAZ_obim	-0,045	0,836
FD	-0,341	0,102
VD SL	-0,137	0,524
VD DL	-0,319	0,129
wiVCD	-0,104	0,628
idVCD	-0,193	0,366
ppVCD	0,061	0,776
wiVD	-0,107	0,619
idVD	-0,221	0,323
ppVD	0,062	0,775

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; GCC – kompleks ganglijskih ćelija; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – superficijalni i DL – duboki sloj mrežnjače; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

Korelaciona analiza indeksa vidnog polja MD i parametara OCT i OCTA kod svih bolesnika sa glaukomom je prikazana u tabeli 24. Indeks MD visoko statistički negativno korelira sa RNFL_average ($r=-0,653$; $p<0,001$), GCC_total ($r=-0,636$; $p<0,001$), VD SL ($r=-0,380$; $p<0,001$) i VD DL ($r=-0,312$; $p<0,001$).

Takođe je prisutna statistički značajna negativna korelacija sa parametrima gustine krvnih sudova glave vidnog živca: wiVCD ($r=-0,696$; $p<0,001$), idVCD ($r=-0,244$; $p=0,003$), ppVCD ($r=-0,756$; $p<0,001$), wi VD ($r=-0,603$; $p<0,001$), idVD ($r=-0,360$; $p<0,001$), ppVD ($r=-0,716$; $p<0,001$).

Tabela 24. Korelacija MD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule kod svih bolesnika sa glaukomom

n=148	r	p
RNFL_average	-0,653	<0,001
GCC_total	-0,636	<0,001
FAZ_površina	0,017	0,840
FAZ_obim	0,137	0,096
FD	0,005	0,952
VD SL	-0,380	<0,001
VD DL	-0,312	<0,001
wiVCD	-0,696	<0,001
idVCD	-0,244	0,003
ppVCD	-0,756	<0,001
wiVD	-0,603	<0,001
idVD	-0,360	<0,001
ppVD	-0,716	<0,001

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; GCC – kompleks ganglijskih ćelija; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – superficijalni i DL – duboki sloj mrežnjače; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

U tabeli 25 prikazana je korelacija PSD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule kod svih bolesnika sa glaukomom. Utvrđeno je da indeks vidnog polja PSD sa parametrima OCT i OCTA u značajnoj meri kod svih bolesnika sa glaukomom korelira u odnosu na: RNFL_average ($r=-0,297$; $p<0,001$), GCC_total ($r=-0,391$; $p<0,001$), kao i sa parametrima OCTA makule: wiVCD ($r=-0,199$; $p=0,015$), ppVCD ($r=-0,253$; $p=0,002$), wiVD ($r=-0,278$; $p=0,001$) i ppVD ($r=-0,272$; $p=0,001$).

Tabela 25. Korelacija PSD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule kod svih bolesnika sa glaukomom

n=148	r	p
RNFL_average	-0,297	<0,001
GCC_total	-0,391	<0,001
FAZ_površina	-0,046	0,579
FAZ_obim	-0,046	0,579
FD	-0,100	0,255
VD SL	-0,003	0,877
VD DL	-0,082	0,325
wiVCD	-0,199	0,015
idVCD	0,014	0,864
ppVCD	-0,253	0,002
wiVD	-0,278	0,001
idVD	-0,054	0,511
ppVD	-0,272	0,001

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; GCC – kompleks ganglijskih ćelija; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – superficijalni i DL – duboki sloj mrežnjače; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

U Tabeli 26 je prikazana korelacija CPSD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule među svim osobama obolelim od glaukoma. U odnosu na parametre OCT, značajne korelacije su prisutne samo u odnosu na GCC_total ($r=-0,353$; $p=0,030$). Od parametara OCTA makule značajna korelacija postoji sa VD DL ($r=-0,412$; $p=0,010$). Prema OCTA glave vidnog živca značajne negativne međuzavisnosti CPSD su prisutne u odnosu na wiVCD ($r=-0,418$; $p=0,009$), ppVCD ($r=-0,347$; $p=0,033$), idVD ($r=-0,324$; $p=0,047$) i ppVD ($r=-0,405$; $p=0,012$).

Tabela 26. Korelacija CPSD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule kod svih bolesnika sa glaukomom

n=148	r	p
RNFL_average	-0,302	0,065
GCC_total	-0,353	0,030
FAZ_površina	0,254	0,123
FAZ_obim	0,309	0,059
FD	-0,150	0,370
VD SL	-0,128	0,444
VD DL	-0,412	0,010
wiVCD	-0,418	0,009
idVCD	-0,197	0,235
ppVCD	-0,347	0,033
wiVD	-0,178	0,291
idVD	-0,324	0,047
ppVD	-0,405	0,012

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; GCC – kompleks ganglijskih ćelija; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – superficijalni i DL – duboki sloj mrežnjače; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

Korelacija MD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule kod bolesnika sa prvim stadijumom glaukoma, prikazana u tabeli 27 nije pokazala statsitički značajne korelacije.

Tabela 27. Korelacija MD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule kod bolesnika sa prvim stadijumom glaukoma

n=51	r	p
RNFL_average	-0,129	0,367
GCC_total	-0,049	0,733
FAZ_površina	-0,002	0,989
FAZ_obim	-0,026	0,857
FD	-0,111	0,440
VD SL	0,082	0,573
VD DI	-0,189	0,188
wiVCD	-0,138	0,333
idVCD	0,184	0,196
ppVCD	-0,187	0,188
wiVD	-0,204	0,156
idVD	0,139	0,332
ppVD	0,139	0,329

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; GCC – kompleks ganglijskih ćelija; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – superficijalni i DL – duboki sloj mrežnjače; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

Korelacija PSD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule kod bolesnika sa prvim stadijumom glaukoma, prikazana u tabeli 28 nije pokazala statsitički značajne korelacije.

Tabela 28. Korelacija PSD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule kod bolesnika sa prvim stadijumom glaukoma

n=51	r	p
RNFL_average	0,092	0,523
GCC_total	-0,004	0,979
FAZ_površina	-0,084	0,559
FAZ_obim	-0,084	0,556
FD	-0,190	0,182
VD SL	0,168	0,244
VD DL	-0,009	0,952
wiVCD	-0,008	0,956
idVCD	0,172	0,228
ppVCD	0,043	0,763
wiVD	-0,002	0,987
idVD	0,151	0,290
ppVD	-0,039	0,785

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; GCC – kompleks ganglijskih ćelija; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – superficijalni i DL – duboki sloj mrežnjače; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

Tabela 29 pokazuje korelacione indekse između CPSD i parametara OCT i OCTA glave vidnog živca i makule. Granična statistički značajna korelacija postoji samo sa parametrima OCTA glave vidnog živca: wiVCD ($r=-0,429$; $p=0,038$), idVD ($r=-0,474$; $p=0,047$) i ppVD ($r=-0,474$; $p=0,012$).

Tabela 29. Korelacija CPSD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule kod bolesnika sa prvim stadijumom glaukoma

n=51	r	p
RNFL_average	-0,046	0,856
GCC_total	0,173	0,493
FAZ_površina	0,191	0,448
FAZ_obim	0,130	0,607
FD	-0,340	0,167
VD SL	-0,133	0,598
VD DL	-0,254	0,310
wiVCD	-0,492	0,038
idVCD	-0,345	0,161
ppVCD	-0,116	0,846
wiVD	-0,458	0,065
idVD	-0,474	0,047
ppVD	-0,474	0,047

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; GCC – kompleks ganglijskih ćelija; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – superficijalni i DL – duboki sloj mrežnjače; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

Korelacija MD sa parametrima OCT i OCTA ONH i makule kod bolesnika sa drugim stadijumom glaukoma prikazana je u tabeli 30. Bolesnici s drugim stadijumom glaukoma pokazuju značajne korelacije indeksa vidnog polja MD sa sledećim parametrima OCT i OCTA: *GCC_total* ($r=-0,286$; $p=0,044$), *wiVCD* ($r=-0,290$; $p=0,041$) i *ppVD* ($r=-0,296$; $p=0,037$).

Tabela 30. Korelacija MD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule kod bolesnika sa drugim stadijumom glaukoma

n=50	r	p
RNFL_average	-0,261	0,068
GCC_total	-0,286	0,044
FAZ_površina	0,026	0,858
FAZ_obim	0,163	0,257
FD	-0,003	0,983
VD SL	0,057	0,695
VD DL	-0,063	0,664
wiVCD	-0,290	0,041
idVCD	-0,117	0,418
ppVCD	-0,202	0,159
wiVD	-0,198	0,168
idVD	-0,192	0,183
ppVD	-0,296	0,037

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; GCC – kompleks ganglijskih ćelija; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – superficijalni i DL – duboki sloj mrežnjače; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

U tabeli 31 prikazano je da indeks vidnog polja PSD kod bolesnika sa drugim stadijumom glaukoma korelira sa sledećim parametrima OCT makule i glave vidnog živca: RNFL_average ($r=-0,290$; $p=0,041$) i GCC_total ($r=-0,318$; $p=0,024$).

Tabela 31. Korelacija PSD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule kod bolesnika sa drugim stadijumom glaukoma

n=50	r	p
RNFL_average	-0,290	0,041
GCC_total	-0,318	0,024
FAZ_površina	-0,037	0,799
FAZ_obim	0,013	0,931
FD	0,148	0,304
VD SL	0,212	0,140
VD DL	0,066	0,648
wiVCD	-0,156	0,280
idVCD	0,089	0,541
ppVCD	-0,185	0,197
wiVD	-0,262	0,066
idVD	0,048	0,741
ppVD	-0,238	0,096

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; GCC – kompleks ganglijskih ćelija; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – superficijalni i DL – duboki sloj mrežnjače; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

Tabela 32 pokazuje da kod bolesnika drugog stadijuma glaukoma, indeks vidnog polja CPSD ne ostvaruje statistički značajne korelacije ni sa jednim od parametara OCT i OCTA makule i glave vidnog živca.

Tabela 32. Korelacija CPSD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule kod bolesnika sa drugim stadijumom glaukoma

n=50	r	p
RNFL_average	0,101	0,782
GCC_total	-0,018	0,960
FAZ_površina	0,392	0,263
FAZ_obim	0,404	0,246
FD	0,071	0,845
VD SL	0,530	0,115
VD DL	-0,311	0,383
wiVCD	0,382	0,276
idVCD	-0,190	0,599
ppVCD	0,377	0,283
wiVD	0,448	0,194
idVD	-0,192	0,596
ppVD	0,349	0,323

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; GCC – kompleks ganglijskih ćelija; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – superficijalni i DL – duboki sloj mrežnjače; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

Korelaciona analiza indeksa vidnog polja MD i parametara OCT i OCTA kod bolesnika trećeg stadijuma glaukoma je data u tabeli 33. Indeks MD statistički značajno korelira sa RNFL_average ($r=-0,483$; $p=0,001$), GCC_total ($r=-0,350$; $p=0,016$) i VD SL ($r=-0,471$; $p=0,001$).

Takođe je prisutna statistički značajna negativna korelacija sa sledećim parametrima krvnih sudova: wiVCD ($r=-0,474$; $p=0,001$), ppVCD ($r=-0,566$; $p<0,001$), wiVD ($r=-0,429$; $p=0,003$), ppVD ($r=-0,490$; $p<0,001$).

Tabela 33. Korelacija MD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule kod bolesnika sa trećim stadijumom glaukoma

n=48	r	p
RNFL_average	-0,483	0,001
GCC_total	-0,350	0,016
FAZ_površina	-0,173	0,246
FAZ_obim	0,021	0,887
FD	0,031	0,834
VD SL	0,471	0,001
VD DL	-0,192	0,202
wiVCD	-0,474	0,001
idVCD	-0,164	0,270
ppVCD	-0,566	<0,001
wiVD	-0,429	0,003
idVD	-0,235	0,111
ppVD	-0,490	<0,001

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; GCC – kompleks ganglijskih ćelija; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – superficijalni i DL – duboki sloj mrežnjače; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

Korelacija PSD sa parametrima OCT i OCTA papile i makule kod bolesnika sa trećim stadijumom glaukoma je data u tabeli 34. Indeks vidnog polja PSD kod bolesnika trećeg stadijuma glaukoma jedinu statistički značajnu pozitivnu korelaciju ima sa parametrima OCTA glave vidnog živca: wiVD ($r=-0,350$; $p=0,016$) i ppVCD ($r=-0,293$; $p=0,046$) i wiVCD ($r=-0,293$; $p=0,045$).

Tabela 34. Korelacija PSD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule kod bolesnika sa trećim stadijumom glaukoma

n=48	r	p
RNFL_average	0,155	0,299
GCC_total	-0,016	0,916
FAZ_površina	-0,190	0,201
FAZ_obim	-0,257	0,081
FD	0,187	0,208
VD SL	0,129	0,393
VD DL	0,155	0,302
wiVCD	0,350	0,016
idVCD	0,148	0,320
ppVCD	0,293	0,046
wiVD	0,293	0,045
idVD	0,163	0,274
ppVD	0,266	0,071

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; GCC – kompleks ganglijskih ćelija; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – superficijalni i DL – duboki sloj mrežnjače; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

U tabeli 35 prikazano je da CPSD ne korelira ni sa jednim parametrom OCT i OCTA glave vidnog živca i makule kod bolesnika sa trećim stadijumom glaukoma.

Tabela 35. Korelacija CPSD sa parametrima OCT i OCTA glave vidnog živca i makule kod bolesnika sa trećim stadijumom glaukoma

n=48	r	p
RNFL_average	0,147	0,684
GCC_total	-0,141	0,697
FAZ_površina	-0,003	0,993
FAZ_obim	0,048	0,896
FD	-0,063	0,862
VD SL	0,048	0,896
VD DL	0,053	0,885
wiVCD	-0,010	0,979
idVCD	0,147	0,686
ppVCD	0,031	0,932
wiVD	-0,029	0,936
idVD	0,073	0,842
ppVD	-0,001	0,998

r – Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; GCC – kompleks ganglijskih ćelija; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – superficijalni i DL – duboki sloj mrežnjače; wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova

4.5. Prediktivni značaj OCTA i OCT u nastanku glaukoma

Povezanost parametara OCT i OCTA određivanih na nivou glave vidnog živca sa pojavom glaukoma određivana je binarnom logističkom regresionom analizom (Enter metod). U ovom modelu zavisna promenljiva je definisana kao binarna varijabla ishoda (0-nema glaukoma i 1-prisustvo glaukoma), dok su nezavisne promenljive unete u model parametri OCTA i OCT. Rezultati su prikazani u tabeli 36.

Tabela 36. Binarna regresiona analiza povezanosti OCT i OCTA parametara glave vidnog živca sa pojavom glaukoma

	p	OR	95% IP za OR	
			Donja granica	Gornja granica
RNFL_Avg	.374	1.339	.703	2.550
RNFL_sup	.097	.741	.520	1.056
RNFL_inf	.360	.858	.618	1.191
C/D_area	.855	.631	.005	88.407
wiVCD	.873	1.106	.324	3.769
idVCD	.018	.661	.468	.933
ppVCD	.853	1.076	.495	2.342
ppVCD_sup	.600	.851	.466	1.553
ppVCD_inf	.763	1.155	.452	2.954
wiVD	.473	.646	.195	2.132
idVD	.053	1.543	.995	2.395
ppVD	.676	.917	.611	1.376
ppVD_sup	.306	.766	.460	1.276
ppVD_inf	.762	.866	.343	2.188
Constant	.000	603.0		

Nagelkerke R Square = 0.747

Binarna regresiona analiza (Enter metod); Varijable unete u koraku 1: RNFL_Avg, RNFL_sup, RNFL_inf, C/D_area, wiVCD, idVCD, ppVCD, ppVCD_sup, ppVCD_inf, wiVD, idVD, ppVD, ppVD_sup, ppVD_inf; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; C/D – indeks ekskavacije ONH, wiVCD – gustina kapilarnih krvnih sudova ONH u celini, idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova, ppVCD – peripapilarna gustina kapilarnih krvnih sudova, wiVD – gustina krvnih sudova ONH u celini, idVD – intradiskalna gustina krvnih sudova, ppVD – peripapilarna gustina krvnih sudova. OR (Exp (B)) – odnos verovatnoća pojave modaliteta zavisne binarne varijable.

Podaci su prilagođeni prema polu i starosti. Urađena analiza pokazuje da u grupnom modelu značajnu povezanost sa prisustvom glaukoma pokazuje samo OCTA parametar glave vidnog živca: idVCD – intradiskalna gustina kapilarnih krvnih sudova (OR=0.66; 95%IP 0.46-0.93), pri čemu porast ovog parametra za jednu jedinicu redukuje pojavu glaukoma za 34%.

Povezanost parametara OCT i OCTA određivanih na nivou makule sa pojavom glaukoma urađena je binarnom logističkom regresionom analizom (Enter metod). U ovom modelu zavisna promenljiva je definisana kao binarna varijabla ishoda (0-nema glaukoma i 1-prisustvo glaukoma), dok su nezavisne promenljive unete u model parametri OCTA i OCT. Rezultati su prikazani u tabeli 37.

Tabela 37. Binarna regresiona analiza povezanosti OCT i OCTA parametara makule sa pojavom glaukoma

	p	OR	95% IP za OR	
			Donja granica	Donja granica
GCC_total	.056	3.503	0.916	10.564
GCC_sup	.021	.516	.294	.903
GCC_inf	.014	.461	.249	.855
FAZ_povr	.134	7037.853	.065	7.611E8
FAZ_obim	.699	1.606	.146	17.700
FD	.004	.760	.630	.918
VD SL	.180	5.485	.455	66.190
VD SL_sup	.155	.378	.099	1.446
VD SL_inf	.262	.512	.159	1.650
VD DL	.519	.534	.079	3.592
VD DL_sup	.727	1.197	.436	3.283
VD DL_inf	.518	1.385	.515	3.723
Constant	.000	4.859E13		

Nagelkerke R Square = 0.671

Binarna regresiona analiza (Enter metod); Varijable unete u koraku 1: GCC_total, GCC_sup, GCC_inf, FAZ_povr, FAZ_obim, FD, VD SL, VD SL_sup, VD SL_inf, VD DL, VD DL_sup, VD DL_inf; Pearson-ov koeficijent korelacije; RNFL – sloj retinalnih nervnih vlakana; GCC – kompleks ganglijskih ćelija; FAZ – fovealna avaskularna zona; FD – fovealna gustina krvnih sudova; VD – gustina krvnih sudova makule; SL – superficijalni i DL – duboki sloj mrežnjače.
OR (Exp (B)) – odnos verovatnoća pojave modaliteta zavisne binarne varijable.

Urađena analiza pokazuje da u grupnom modelu značajnu povezanost sa prisustvom glaukoma pokazuju parametri OCT: GCC superior i GCC inferior (OR=0.51; 95%IP 0.29-0.90) i (OR=0.46; 95%IP 0.24-0.85), pri čemu porast ovih parametra za jednu jedinicu redukuje pojavu glaukoma za oko 50%. Od OCTA parametara FD je pokazao značajnu povezanost sa pojavom glaukoma (OR=0.76; 95%IP 0.63-0.91), pri čemu porast ovog parametra redukuje pojavu glaukoma za 24% (Tabela 37).

5. DISKUSIJA

U ovoj prospektivnoj kliničkoj studiji ispitivana je povezanost vaskularnih i strukturnih promena retine kod zdravih ispitanika i bolesnika sa POAG, na nivou glave vidnog živca i makule. Vaskularne promene određivane su korišćenjem OCTA, a strukturne primenom OCT metode, koje predstavljaju relativno nove neinvazivne metode, a postale su standard u dijagnostici ovih poremećaja retine. OCT omogućava analizu morfologije glave vidnog živca (ONH) i debljine retine, odnosno merenje prosečne debljine sloja retinalnih nervnih vlakana glave vidnog živca (RNFL) i makularnog ganglijskog ćelijskog kompleksa (GCC) koga čini sloj makularnih nervnih vlakana, sloj ganglijskih ćelija i unutrašnji pleksiformni sloj (163). OCTA metoda omogućava merenje gustine peripapilarne i papilarne (intradiskalne) vaskularne mreže, merenje i analizu parametara fovealne avaskularne zone (FAZ): FAZ obim (PERIM), FAZ površina (FAZ) i gustina kapilara u prstenastoj zoni širine 300 mikrona oko FAZ-a (FD), kao i određivanje gustine krvnih sudova makule (VD) u površinskoj (SVP) i dubokoj (DVL) retinalnoj vaskularnoj mreži.

Poznato je da su strukturne promene koje se dešavaju na nivou RNFL i promene dijametra i gustine krvnih sudova retine patofiziološke manifestacije koje karakterišu POAG za koje do sada nije pokazana striktna uzročno-posledična veza, a ne postoje ni jasni dokazi koje se od ovih promena prve javljaju (6). Međutim, postoje dokazi da je redukcija gustine krvnih sudova i protoka krvi na nivou glave vidnog živca povezana sa redukcijom prosečne debljine RNFL u bolesnika sa glaukomom, što sugeriše da vaskularne promene mogu prethoditi strukturnim oštećenjima (190). Ova povezanost promena uslovljava primenu obe vrste dijagnostičkih ispitivanja, OCT i OCTA, ne samo u dijagnostikovanju primarnog glaukoma otvorenog ugla, već i u proceni daljeg toka i napredovanja bolesti.

Patogenetski mehanizmi koji povezuju vaskularne poremećaje sa strukturnim promenama retine stoje u osnovi šireg spektra oboljenja oka i njihovo razumevanje može imati značajnu ulogu ne samo u lečenju, već i u prevenciji ovih oboljenja. Zbog toga su analizirane vaskularne i strukturne promene na nivou glave vidnog živca i makule koje se javljaju kod primarnog glaukoma otvorenog ugla, njihova međusobna povezanost, kao i povezanost ovih promena u različitim stadijumima glaukoma, a sve u cilju pokušaja određivanja tačnog patogenetskog mehanizma progresije promena, kao i prognostičke vrednosti ovih promena u razvoju daljih oštećenja oka.

5.1. Klinička ispitivanja

Zdravi ispitanici i oboleli od POAG uključeni u studiju pokazuju relativno ravnomernu distribuciju levog i desnog oka, sličnu starosnu strukturu i veću zastupljenost žena u odnosu na muškarce. U studijskoj grupi, koja je naknadno stratifikovana na tri podgrupe u odnosu na stadijum glaukoma, urađena analiza nije pokazala značajnije razlike u polnoj i starosnoj distribuciji. Na taj način sve navedene grupe bolesnika sa POAG pokazale su dobru homologizaciju u odnosu na polnu i starosnu strukturu. Naši rezultati saglasni su sa rezultatima studije kod 83 bolesnika sa POAG, sprovedene u Nemačkoj (191).

Sprovedeno istraživanje pokazuje sličnu zastupljenost stepena otvorenosti i pigmentacije komornog ugla u svim formiranim grupama što još jednom potvrđuje homogenost formiranih grupa.

Glaukom predstavlja hroničnu, progresivnu optičku neuropatiju sa razvojem atrofije očnog živca i gubitkom RGC i njihovih aksona, praćeno ekskavacijom papile očnog živca i/ili ispadima u vidnom polju, kao i padom vidne oštine (192). Naše istraživanje pokazalo je značajne statističke razlike u vidnoj oštini između kontrolne i studijske grupe i razlike vidne oštine u odnosu na stadijum glaukoma. Oboleli od POAG u uznapredovalom stadijumu su imali statistički značajno nižu vidnu oštinu u odnosu na prvi i drugi stadijum, kao i kontrolnu grupu, što je u skladu sa podacima iz literature (193).

Istraživanje koje smo sproveli pokazalo je značajno povišen IOP kod obolelih sa uznapredovalim stadijumom bolesti, dok su vrednosti IOP između zdravih i obolelih sa ranim stadijumima POAG bile niže, bez statističke značajnosti. The Early Manifest Glaucoma Trial studija (194) dokazuje da značajna redukcija IOP odlaže progresiju bolesti i na taj način sprečava pojavu najtežih formi glaukoma i gubitak vida koji su evidentno praćeni povišenim IOP (194,195).

U novijim istraživanjima centralna debljina rožnjače (CCT) se pokazala kao značajan faktor rizika za razvoj i progresiju glaukoma (196,197), zbog čega današnje preporuke za dijagnostiku i terapiju iziskuju obavezno određivanje CCT. Ova merenja kod 15% bolesnika imaju ključnu ulogu u izboru terapije kod bolesnika sa glaukomom. CCT progresivno opada od rođenja do četvrte godine, kada dostiže debljinu koja će biti aktuelna tokom celog života (198). Prognostička uloga CCT u praćenju i progresiji IOP kod bolesnika sa POAG je značajna i prikazana je u prospektivnoj studiji Ocular Hypertension Treatment Study (51), koja je prva

uspela da pokaže da tanji CCT prognozira razvoj POAG, pri čemu redukcija debljine CCT za 40 μ m povećava rizik od pojave oboljenja za 70%.

U skladu sa ovim nalazima su i rezultati sprovedenog istraživanja u kojima je utvrđena značajna razlika među ispitivanim grupama u vrednostima CCT. Debljina CCT je bila slična u kontrolnoj grupi i grupi bolesnika sa prvim i drugim stadijumom glaukoma, dok je statistički značajno niža vrednost nađena samo kod bolesnika sa trećim stadijumom POAG. Dobijeni rezultati CCT debljine su slični dobijenim u Nemačkoj studiji (542.0 \pm 45.6 μ m) (191) i neznatno manji od onih nađenih u Ocular Hypertension Treatment Study (573.0 \pm 39.0 μ m) (51).

Indeks ekskavacije glave vidnog živca (C/D) se dugo vremena koristi u dijagnostici glaukoma, iako široki raspon vrednosti u zdravoj populaciji koje variraju od 0.00 do 0.87 limitira njegovu upotrebu. Ujedno, ovaj indeks je pokazao najbolju senzitivnost i prediktivnu vrednost u diferencijaciji ranih glaukomatoznih promena u odnosu na zdravu populaciju (199,200). U sprovedenom ispitivanju indeks ekskavacije glave vidnog živca značajno se povećava od kontrolne grupe do trećeg stadijuma glaukoma. Oboleli od glaukoma različitog stadijuma imali su statistički značajno veće vrednosti parametra C/D u poređenju sa ispitanicima u kontrolnoj grupi, kao i značajnu međugrupnu razliku u vrednostima C/D odnosa. Kod bolesnika sa POAG, indeks ekskavacije glave vidnog živca je najveći u bolesnika sa uznapredovalim trećim stadijumom glaukoma. Ovo potvrđuje značajnost određivanja ovog parametra ne samo u dijagnostici, već i praćenju težine glaukomatoznih promena.

5.2. Strukturne promene kod bolesnika sa POAG

5.2.1. Strukturne promene na nivou ONH

U rutinskoj kliničkoj praksi, glaukomatozne promene se determinišu analizom promena u regionu glave vidnog živca, merenjem prosečne debljine peripapilarnog RNFL i određivanjem ispada u vidnom polju. Strukturne promene optičkog diska koje se manifestuju kao istanjenje RNFL sloja sa pratećim patagnomoničnim ispadima u vidnom polju, predstavljaju osnovu nalaza kod glaukoma. Gubitak prosečne debljine RNFL prethodi promenama ONH i vidnog polja i registruje se u 60% bolesnika približno 6 godina pre pojave prvih detektabilnih defekata u vidnom polju (201).

Strukturno-funkcionalna veza kod glaukoma je dosta ispitivana, a podaci iz literature uglavnom sugerišu da strukturne promene prethode funkcionalnom gubitku vidnog polja. Zbog toga je OCT merenje prosečne debljine peripapilarnog RNFL jedan od ključnih

parametara u analizi strukturnih promena kako kod preperimetrijskog glaukoma, tako i kod ostalih tipova glaukoma, jer je njegova determinacija primarno povezana sa predikcijom gubitka vidnog polja (10).

Istraživanje koje smo sprovedeli pokazalo je da su kod studijske grupe bolesnika sa POAG svi ispitivani OCT parametri u nivou glave vidnog živca, uključujući prosečnu debljinu sloja retinalnih nervnih vlakana, kao i prosečnu debljinu RNFL u gornjoj i donjoj hemisferi (RNFL_avg, RNFL_sup, RNFL_inf) bili statistički značajno niži kod bolesnika sa glaukomom u odnosu na kontrolnu grupu. Takođe, bolesnici sa trećim stadijumom glaukoma imali su statistički značajno niže sve vrednosti prosečne debljine RNFL u poređenju sa prvim stadijumom bolesti.

Rao H i sar. (2017.) navode da je prosečna debljina RNFL dobijena pomoću OCT 100 μ m kod zdravih i 79 μ m kod bolesnika sa POAG, dok su prosečne vrednosti RNFL u inferiornom segmentu 123 μ m kod zdravih i 86 μ m kod POAG, a u superiornom segmentu 124 μ m kod zdravih i 97 μ m kod obolelih (202), što je u skladu sa rezultatima dobijenim u sprovedenom istraživanju, takođe sa statistički značajno manjim vrednostima parametara kod bolesnika sa POAG u odnosu na kontrolnu grupu.

Prilikom procene prosečne debljine RNFL u obzir treba uzeti i vrednosti IOP, koje dobijaju na značaju sa objavljivanjem rezultata novijih velikih prospektivnih populacionih studija. Naime, porast IOP za 1mmHg smanjuje globalnu debljinu RNFL za oko 0,05 μ m godišnje u odnosu na kontrolu, čak i kada se uradi korekcija prema polu, starosti, rasi i CCT nalazu (203).

Vrednosti indeksa ekskavacije glave vidnog živca C/D, merenog OCT metodom, značajno rastu posmatrano od kontrolne grupe pa sve do trećeg stadijuma glaukoma. Oboleli od glaukoma različitog stadijuma imali su statistički značajno veće vrednosti ovog indeksa u poređenju sa ispitanicima u kontrolnoj grupi, kao i značajnu međugrupnu razliku. Indeks ekskavacije glave vidnog živca C/D u uznapredovalom trećem stadijumu glaukoma je statistički značajno viši u odnosu na prvi i drugi stadijum.

Kliničko praćenje i evaluacija glaukoma iziskuje senzitivne metode za detekciju progresije i prevenciju gubitka vidnog polja. OCT nam daju uvid u brojne parametre koji se mogu koristiti u praćenju progresije bolesti (204). Međutim, predikcija progresije bolesti, posebno u uznapredovalim stadijumima POAG predstavlja veliki klinički izazov zbog posto-

janja takozvanog pragovnog efekta. Ovo podrazumeva da nakon postizanja pragovnog istanjenja RNFL sloja, nije moguće dalje registrovati napredovanje strukturnih promena u debljini RNFL pomoću OCT (205), te se praćenje ovih pacijenata nastavlja ispitivanjem vidnog polja i VF indeksa.

Rezultati sprovedenog istraživanja pokazuju da je prosečna debljina RNFL, debljina RNFL u superiornoj i inferiornoj hemisferi statistički značajno manja kod bolesnika sa POAG, što je praćeno i značajnijim gubitkom vidnog polja i smanjenjem oštine vida. Podaci iz literature povezuju stepen istanjenja RNFL sa stepenom gubitka vidnog polja, kako kod suspektnih, tako i kod dijagnostikovanih glaukoma (206,207).

Takođe, dostupni rezultati nekih studija pokazuju postojanje regionalne korelacije između gubitka prosečne debljine RNFL, gubitka debljine GCC i ispada vidnog polja u glaukomatoznim očima. Ovo potvrđuje konkomitantno prisustvo strukturnih oštećenja makule kod glaukoma, slično onom koje se viđa u ONH (208). Značaj prostornog tj. multilokalnog određivanja debljine RNFL i formiranje mape debljine RNFL u odnosu na konvencionalno određivanje prosečne peripapilarne RNFL debljine u dijagnostici glaukoma jasno je pokazano u studiji Los Angeles Latino Eye Study (LALES) sprovedenoj na 93 oka (209). Superiorna dijagnostička tačnost je pokazana za sve modele koji su koristili punu mapu debljine RNFL.

5.2.2. Strukturne promene na nivou makule

Skorija istraživanja su otvorila interesovanje za evaluaciju makularnog regiona u sklopu postavljanja rane dijagnoze i terapije glaukoma obzirom da rane glaukomatozne promene uključuju region makule, gde je smešteno preko 50% ukupnog broja retinalnih ganglijskih ćelija (210).

Pokazano je da sa pojavom i razvojem glaukoma dolazi do značajne redukcije prosečne debljine perifoveolarnog GCC koji u superiornom regionu pada sa prosečnih 112,0 μ m kod zdravih na 105,7 μ m kod preperimetrijskog glaukoma i na 102,4 μ m kod bolesnika sa POAG. Redukcija je prisutna i u inferiornom perifoveolarnom regionu gde sa 111,9 μ m kod zdravih, preko 106,8 μ m kod preperimetrijskog glaukoma, pada na 98,5 μ m kod razvijenog POAG (211).

Dobijeni rezultati u sprovedenom istraživanju takođe pokazuju značajni gubitak prosečne debljine GCC na nivou makule kod bolesnika sa POAG, pri čemu je debljina značajno gradualno padala sa težinom kliničkog ispoljavanja glaukoma. Vrednosti prosečne

debljine GCC i debljine GCC u gornjoj i donjoj hemisferi (GCC_total, GCC_sup, GCC_inf) bile su statistički značajno veće kod zdravih ispitanika u odnosu na vrednosti nađene kod bolesnika sa POAG. Takođe, svi ispitivani OCT parametri makule pokazali su visoku statističku značajnost u ispitivanim grupama sa različitim stadijumom bolesti.

Rezultati naših OCT merenja prosečne debljine makularnog GCC saglasni su rezultatima prosečne debljine makularnog GCC registrovane u studiji drugih autora kod bolesnika sa POAG (202), gde su ukupne prosečne debljine GCC iznosile 95 μm kod zdravih i 79 μm kod POAG. Prosečne debljine superiorne (95 μm kod zdravih i 82 μm kod POAG) i inferiorne lokalizacije (96 μm kod zdravih i 77 μm kod POAG bolesnika) (202) takođe su u opsegu izmerenih vrednosti u našem sprovedenom istraživanju.

5.3. Vaskularne promene kod bolesnika sa POAG

5.3.1. Vaskularne promene na nivou ONH

Pojavom nove tehnologija koja omogućava određivanje gustine vaskularne mreže i vrednosti kapilarne perfuzije retine (OCTA), sve više sazreva nova, vaskularna teorija po kojoj su promene u krvotoku i perfuziji glave vidnog živca, kao i promene u vaskulaturi makule jedan od patogenetskih faktora koji vodi ka ireverzibilnom gubitku vida.

Naša prospektivna studija imala je za cilj da analizira vaskularne karakteritike glave vidnog živca i makule u kontrolnoj i studijskoj grupi ispitanika sa različitim stadijumima POAG. Sve izmerene vrednosti OCTA gustine vaskularne mreže na nivou glave vidnog živca saglasne su rezultatima nađenim u drugim studijama (213,214), koje su analizirale promene kod obolelih sa POAG u odnosu na zdrave ispitanike. Predhodno objavljene vrednosti ppVD (61.5 \pm 3.9 kod zdravih i 58.3 \pm 5.4% kod POAG bolesnika), kao i vrednosti wiVD (52.3 \pm 3.1 kod zdravih i 49.3 \pm 5.4% kod POAG bolesnika) (213), sa statistički značajnom razlikom u ppVD i wiVD, kao i gustini krvnih sudova ONH bilo koje lokalizacije između POAG i kontrole, u skladu su sa rezultatima dobijenim u našem istraživanju.

Takođe, naši rezultati jasno potvrđuju nalaz da su svi parametri vaskularne gustine (VD) na nivou glave vidnog živca (wiVD, ppVD, ppVD_sup i ppVD_inf), osim intradiskalne (papilarne) VD, statistički značajno niži kod bolesnika sa POAG, nego u kontrolnoj grupi.

Pored gustine vaskularne mreže (VD) koja obuhvata sve krvne sudove, uključujući i velike, korišćenjem OCTA tehnike određivana je i gustina kapilarne vaskularne mreže (VCD)

u nivou glave vidnog živca. Ukupne, peripapilarne i intradiskalne vrednosti VCD u našem istraživanju pokazale su statistički značajnu razliku ne samo između zdravih ispitanika i bolesnika sa POAG, već i između svake podgrupe ispitivanih bolesnika, pri čemu su bile najveće u prvom, a najniže u trećem stadijumu bolesti.

Rezultati dobijeni u našoj studiji su u skladu sa rezultatima navedenih istraživanja gde je pokazano da su ukupna, peripapilarna i intradiskalna kapilarna vaskularna gustina značajno manje kod glaukomatoznih bolesnika (idVCD 48,1% kod zdravih ispitanika i 40,1% kod POAG; wiVCD 53.9% kod zdravih ispitanika i 45.2% kod POAG i ppVCD 61.9% kod zdravih ispitanika i 54.4% kod POAG) (202).

U diferenciranju glaukoma otvorenog ugla i zdravog oka, određivanje peripapilarne vaskularne gustine je senzitivnije u odnosu na određivanje prosečne debljine RNFL (215), dok je obrnuto kod glaukoma zatvorenog ugla (216). Ovi rezultati sugerišu da kod POAG vaskularna disregulacija ima značajniju ulogu u razvoju bolesti, te da merenje vaskularne gustine donosi prednost u ranoj dijagnozi, za razliku od glaukoma zatvorenog ugla gde povišeni IOP ima dominantnu ulogu u patogenezi bolesti.

5.3.2. Vaskularne promene na nivou makule

Pojavom OCTA tehnike vaskularne promene u makuli kod glaukoma dobijaju sve veći značaj. Iako se redukcija prosečne debljine perifoveolarnog GCC i gustine krvnih sudova u nivou makule javljaju rano u toku glaukoma, prihvaćen je stav da se promena debljine GCC smatra boljim i senzitivnijim parametrom za dijagnozu ranog glaukoma, a promena makularne vaskularne gustine za dijagnozu preperimetrijskih oblika glaukoma (212).

Parametri OCTA na nivou makule (FAZ_obim, FAZ_površina, FD, VD SL i VD DL) su jasno diferencirali zdrave od bolesnih očiju. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su svi vaskularni parametri na nivou makule značajno veći kod zdravih osoba u odnosu na ispitanike obolele od POAG, odnosno svi parametri su приметно niži u bolesnika sa uznapredovalim trećim stadijumom u odnosu na prvi stadijum bolesti, što je saglasno rezultatima drugih autora kod kojih prosečne vrednosti VD makule iznose 46.4 ± 3.9 kod zdravih i 44.2 ± 4.8 kod POAG bolesnika (213).

Dobijene vrednosti FAZ parametara pokazale su značajnu razliku između kontrolne i studijske grupe, što je u skladu sa nalazima Choi i sar. koji saopštavaju značajno promenjene FAZ parametre (FAZ obim i površinu) kod bolesnika sa glaukomom u odnosu na zdravu

populaciju, što može biti biomarker interferencije kapilarne parafoveolarne mreže kod glaukoma koji može pomoći u razumevanju patofizioloških mehanizama koji stoje u osnovi glaukoma (217).

Vrednosti FAZ obima u našem istraživanju bile su statistički značajno više kod bolesnika sa uznapredovalim glaukomom u odnosu na početni stadijum, dok se vrednosti ostalih FAZ parametara, FAZ površina i FD, nisu značajno razlikovali kod bolesnika sa različitim stadijumom bolesti, što je u skladu sa nalazom drugih autora (218).

Dobijene vrednosti fovealne vaskularne gustine (FD) su kod ispitivanih bolesnika sa POAG u sprovedenom istraživanju bile slične podacima iz literature drugih studija (219). Yarmohammadi i sar. su takođe pokazali da se prosečna parafoveolarna gustina krvnih sudova smanjuje kako kod oštećenih, tako i kod intaktnih, superiornih i inferiornih regija makule bolesnika sa POAG (220). U poređenju sa zdravim ispitanicima, gustina krvnih sudova parafoveolarne zone makule je takođe snižena u rezultatima objavljenim od strane Choi i sar. kod 52 pacijenata sa POAG (217). Ovi istraživači ujedno navode da je vaskularna gustina u inferiornoj regiji bolji prediktor promena i da ranije ukazuje na redukciju vaskularne gustine u odnosu na superiornu regiju.

U sprovednom istraživanju potvrđen je značaj foveolarne vaskularne gustine modelom binarne logističke regresije, koja je pokazala da u grupnom modelu, jedino FD ima značajnu negativnu prediktivnu vrednost za pojavu glaukoma. Porast ovog parametra za jednu jedinicu redukuje pojavu glaukoma za 24%.

Svi ispitivani OCTA parametri vaskularne gustine na nivou makule u superficijalnoj i dubokoj retinalnoj vaskularnoj mreži jasno diferenciraju prisustvo glaukoma u našem istraživanju. Registrovana je značajna redukcija VD superficijalnog i dubokog sloja retine kod bolesnika sa POAG u odnosu na zdrave, posebno u uznapredovalom stadijumu POAG. Ovako opsežne promene VD potenciraju ulogu vaskularnih faktora u patogenezi glaukoma i njegovoj dijagnostici, što je potvrđeno i rezultatima drugih studija koje nalaze redukciju superficijalne i duboke vaskularizacije kod POAG bolesnika (221).

Pored toga, rezultati našeg ispitivanja pokazuju da je VD superficijalne retinalne vaskularne mreže statistički značajno diferencirala najteži stadijum glaukoma u odnosu na prvi i drugi, dok je VD duboke retinalne vaskularne mreže diferencirala teže (drugi i treći stadijum) od lakših oblika bolesti.

Većina do sada publikovanih studija je fokusirana na redukovanu vaskularnu gustinu u superficijalnom sloju kod glaukomatoznih očiju, pošto se sloj ganglijskih ćelija makule snabdeva krvlju iz superficijalnog retinalnog vaskularnog pleksusa, a manji broj radova analizira promene dubokog vaskularnog pleksusa kod POAG bolesnika (222). Neki autori pokazali su smanjenje vaskularne gustine u dubokoj vaskularnoj mreži kod umereno teških oblika glaukoma u poređenju sa kontrolom (222), dok drugi nisu pokazali gubitak vaskularne gustine u dubokom sloju krvnih sudova makule kod bolesnika sa glaukomom, nezavisno od stadijuma bolesti (211). Novije studije koje su koristile unapređene softvere nalaze redukciju makularne vaskularne gustine kako u superficijalnom tako i dubokom sloju retine kod bolesnika sa različitim stadijumima glaukoma. Pri tumačenju OCTA parametara, Fard i sar. (221) nakon korekcije softverskih rešenja za otklanjanje superponiranja površnih nad dubokim krvnim sudovima makule, dolaze do zaključka da kod glaukoma postoji jasna redukcija makularne vaskularne gustine u površnom i dubokom sloju u poređenju sa zdravim osobama.

Istraživanje koje smo sprovedi pokazuje redukciju VD superficijalnog i dubokog sloja makularne vaskularizacije u oba segmenta, superiornom i inferiornom, u bolesnika sa POAG. Nalaz redukovane makularne vaskularne gustine superiornog i inferiornog segmenta dubokog sloja u bolesnika sa POAG pokazuje vulnerabilnost veće površine retine na glaukomatозno oštećenje i u skladu je sa nalazima drugih autora (223). Zahvaćenost duboke kapilarne mreže koja predstavlja anastomozu između veritikalno orijentisanih interkonektujućih arterija i vena superficijalnog pleksusa ima značaja u autoregulaciji retinalnog krvotoka. Prema saopštenjima iz dostupne literature, kod zahvaćenosti superficijalnog pleksusa kao što je slučaj kod POAG, remeti se cirkulacija i u dubokom retinalnom sloju, koja se ne može nadomestiti kompenzatornim mehanizmima, što neminovno vodi većem oštećenju makule (224).

U prospektivnoj studiji koja je ispitivala stepen promena prosečne debljine GCC i makularnu vaskularnu gustinu kod zdravih osoba i POAG bolesnika, Hou i sar. (2020.) iznose rezultate da glaukomatозno oko pokazuje brže smanjenje makularne vaskularne gustine, nego istanjenje makularnog GCC. Brža redukcija makularne vaskularne gustine je značajno povezana sa intenzitetom i stadijumom glaukoma, dok sa druge strane udruženost između brzine istanjenja GCC i težine poremećaja kod glaukoma nije bila značajna (225). Velika prospektivna studija novijeg datuma pokazuje da je brzina redukcije makularne vaskularne gustine u celini (whole en face vessel density-wiVD) značajno veća kod POAG (-2.23% godišnje) nego kod zdravih očiju (0.29% godišnje). Nasuprot ovom rezultatu, brzina istanjenja GCC sloja nije statistički značajnije odstupala od nule i nije nađena značajnija razlika u

brzini redukcije GCC sloja kod glaukomatoznih i zdravih očiju (226). Ovo ukazuje da vaskularne promene u makuli imaju bolju prediktivnu vrednost za razvoj POAG nego strukturne promene makule.

Dobijeni OCTA parametri na nivou glave vidnog živca i makule, pokazali su statistički značajno različite vrednosti u kontrolnoj i studijskoj grupi ispitanika, ukazujući na postojanje vaskularnih oštećenja zajedno sa strukturnim promenama. Ovo je u skladu sa podacima dobijenim u sličnim studijama koje potvrđuju da je gustina kapilarnih krvnih sudova (VCD) smanjena u glaukomatoznim očima (227-229).

OCTA parametri pokazuju visoku pouzdanost u detekciji prisustva glaukoma i diferencijaciji stadijuma bolesti (230). Bitna uloga OCTA je u monitoringu progresije glaukoma, posebno kod bolesnika sa uznapredovalim stadijumima bolesti, jer OCTA merenja nemaju detektabilni prag u dijagnostici glaukomatoznog kontinuuma, dok istanjenje RNFL i GCC dostiže ovaj prag u kasnijim stadijumima bolesti (205).

Poseban problem su komorbiditeti i stanja koja imaju uticaja na gustinu krvnih sudova glave vidnog živca i makule kod dijagnostikovanja glaukoma. Postoje saopštenja da su vrednosti ppVD kod žena više nego kod muškaraca, a da sistemska hipertenzija dovodi do redukcije vrednosti ppVD i porasta makularne VD (231). Zbog toga, kod procene OCTA parametara makule treba voditi računa ne samo o prisustvu glaukomatoznih promena, već i o prisustvu drugih sistemskih faktora koji mogu imati uticaja na dobijene vrednosti.

5.4. Povezanost vaskularnih i strukturnih promena retine kod pacijenata sa različitim stadijumom POAG i zdrave populacije

5.4.1. Povezanost sa debljinom sloja RNFL

Da bi se analizirao značaj vaskularnih i strukturnih promena u razvoju POAG i odredio patogenetski mehanizam koji stoji u osnovi razvoja ovog oboljenja, izvršena je analiza povezanosti parametara merenih pomoću OCT i OCTA u glaukomatoznim i zdravim očima, kako na nivou glave vidnog živca, tako i na nivou makule.

U kontrolnoj grupi nije postojala korelacija između strukturnih promena na nivou glave vidnog živca detektovanih pomoću OCT i vaskularnih promena detektovanih pomoću OCTA, osim debljine peripapilarnog RNFL i ukupne vaskularne gustine wiVD.

Kod bolesnika sa glaukomom, VCD i VD u svim ispitivanim segmentima (ukupni, intradiskalni i peripapilarni), kao i u peripapilarnim superiornim i inferiornim segmentima, pokazuju značajnu i jaku pozitivnu korelaciju sa prosečnom debljinom peripapilarnog RNFL. Ovakva povezanost je prisutna i u svim stadijumima POAG, osim za intradiskalnu VD i intradiskalnu VCD (idVD i idVCD). Studija drugih autora sprovedena kod pacijenata sa POAG, pokazala je takođe da peripapilarni VCD, ali ne i intradiskalni VCD, ispoljava jaku pozitivnu korelaciju sa težinom glaukoma, koja je određivana merenjem prosečne debljine peripapilarnog RNFL (232). Slične nalaze iznosi i studija sprovedena od strane Lommatzsch i sar. (2018) gde peripapilarni VCD pokazuje značajnu korelaciju sa prosečnom debljinom RNFL i veličinom neuroretinalnog oboda (184).

Jedno od često postavljanih pitanja sa uvođenjem OCT i OCTA tehnike je da li se merenjem VD može pratiti progresija glaukoma. Sadašnji standard u ovoj oblasti je primena serijskih testiranja vidnog polja uz korišćenje softverskog modela za analizu progresije gubitka vidnog polja. Strukturni OCT parametri (debljina RNFL i GCC) se takođe ispituju kao markeri progresije glaukoma koji postaju deo savremenih protokola za dijagnostiku, lečenje i progresiju glaukoma. Velika prospektivna studija u trajanju od dve godine koja je pratila progresiju glaukoma paralelno sa određivanjem peripapilarne vaskularne gustine i RNFL, pokazuje da se progresija bolesti bolje detektuje pomoću određivanja debljine RNFL (233). Značajna redukcija peripapilarne vaskularne gustine je nađena u 17% ispitivanih glaukomatoznih očiju, pri čemu polovina slučajeva sa progresijom bolesti pokazuje značajno korespondentno prostorno istanjenje RNFL (234).

Bitno je napomenuti da za razliku od strukturnih OCT parametara, VD reflektuje promene intraokularnog pritiska, stanje sistemske perfuzije retine, glaukomatoznu vaskularnu disregulaciju, retinalnu oksigenaciju i hiperkapniju. Iz tih razloga, vaskularna gustina je značajno promenljiviji parametar u odnosu na debljinu RNFL i ne može se očekivati izrazita promena vaskularne gustine, kada su perfuzione promene kod glaukoma diskretne ili manje izražene od promena koje indukuju drugi, spoljašnji ili unutrašnji faktori nevezani za progresiju glaukoma (234).

U skladu sa navedenim su rezultati autora da prosečna vaskularna gustina glave vidnog živca i makule na OCTA ima umereni dijagnostički značaj. Makularna i intradiskalna VD imaju značajno manju dijagnostičku vrednost, dok peripapilarna VD ima značajno veću dijagnostičku pouzdanost kod POAG bolesnika, pošto je korelacija peripapilarne VD nešto

jača sa parametrima strukturnog oštećenja (prosečna debljina RNFL i GCC) u odnosu na makularnu vaskularnu gustinu (235), a što je skladu sa rezultatima objavljenog naučnog istraživanja (202).

Dijagnostička pouzdanost VD glave vidnog živca i makule, raste sa stadijumom glaukoma, kao i sa porastom IOP (236). Smanjenje prosečne debljine peripapilarnog RNFL praćeno je smanjenom vaskularnom gustinom i redukovanom perfuzijom kod bolesnika sa glaukomom (237). Ovo ide u prilog povezanosti morfoloških i vaskularnih promena kod glaukoma.

Jia i sar. navode da je redukcija VD u nivou ONH veća u temporalnim delovima (57%) što je vezano za oštećenja glavnih retinalnih krvnih sudova (238). Nasuprot ovim rezultatima, Rao H i sar. (2017) navode da je redukcija VD u temporalnim delovima (19%) slična onoj registrovanoj na nivou cele zone ONH. Isti autori navode da je idVCD u nivou ONH sa značajnim varijabilitetom u zdravih ispitanika, od 27% do 60%, što može otežavati interpretaciju rezultata u ovoj regiji (236).

5.4.2. Povezanost sa debljinom perifoveolarnog GCC

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da makularni GCC u zdravim očima korelira jedino sa VD superficijalne retinalne vaskularne mreže. Nasuprot tome, u bolesnika sa glaukomom, makularni GCC korelira sa gustinom krvnih sudova superficijalne i duboke retinalne vaskularne mreže. Kod lakših stadijuma glaukoma, korelacija je značajna samo između prosečne debljine perifoveolarnog GCC i VD superficijalnog sloja retine, dok je u srednje teškom stadijumu POAG (drugi stadijum) ova korelacija značajna samo za VD superficijalnog sloja retine u inferiornom segmentu, a u najtežem obliku POAG (treći stadijum), ova korelacija postaje ponovo značajna za VD superficijalnog sloja retine, kako u superiornom, tako i u inferiornom segmentu, ali i za VD dubokog sloja retine u superiornom segmentu.

Naši rezultati nisu pokazali značajnu korelaciju između strukturnih i vaskularnih parametara na nivou makule u zdravim očima, ali jaka pozitivna korelacija svih ovih parametara kod bolesnika sa POAG ukazuje na blisku povezanost između vaskularnih i strukturnih promena, što potvrđuje značaj vaskularnih poremećaja u razvoju i progresiji glaukoma. U skladu sa našim rezultatima su i rezultati drugih autora koji pokazuju da je vaskularna gustina parafoveolarne retine smanjena kod bolesnika sa POAG u poređenju sa starosno uparenom grupom zdravih ispitanika (239,240).

Naučna saopštenja pokazuju značajnu povezanost između makularne vaskularne gustine u superficijalnom sloju retine sa prosečnom debljinom perifoveolarnog GCC i parametrima vidnog polja (MD) (241). Ovakva povezanost nije nađena za parafoveolarni GCC i vaskularnu gustinu dubokog sloja retine. POAG bolesnici imaju značajno veći gubitak krvnih sudova pri datoj debljini GCC, jer redukovani protok krvi primarno doprinosi ovoj nesrazmeri između debljine GCC i VD na nivou makule (211). Drugi autori iznose slične nalaze, brži stepen gubitka makularne VD, bez značajnijih promena u debljini GCC sloja kod bolesnika sa glaukomom (222). Kod većine bolesnika sa umerenom težinom glaukoma, makularna redukcija VD prevazilazi istanjenje GCC (242).

Iako neki podaci iz literature govore da su istanjenja RNFL i GCC različita i vezana za određenu lokalizaciju, tj. gornje ili donje hemisfere ili segmente, naše istraživanje nije potvrdilo postojanje značajne razlike u redukciji prosečne debljine peripapilarnog RNFL i GCC, bez obzira na lokalizaciju, kod bolesnika sa POAG (203,212). Značajna korelacija prosečne debljine GCC superiorne lokalizacije sa VD superiorne lokalizacije, pokazuje da je ovaj segment od posebnog interesa za buduća istraživanja povezanosti vaskularnih i strukturnih promena kod POAG bolesnika.

Još uvek je nejasno da li redukovana mikrocirkulacija kod bolesnika sa glaukomom indukuje neuronalna oštećenja ili proizilazi iz redukovanih cirkulatornih zahteva u oštećenom tkivu. Zbog dizajna studije, bez naknadnog praćenja ovih parametara, nemoguće je zaključiti da li vaskularne promene prethode oštećenju papilarnog diska. Delimičan odgovor možemo dobiti samo naknadnim ispitivanjima i izvođenjem regresionih analiza kojima bi se pratilo efekat svakog faktora na pojavu i progresiju glaukoma.

5.4.3. Povezanost sa parametrima vidnog polja

Korelacija indeksa vidnog polja i parametara OCT i OCTA glave vidnog živca i makule kod ispitanika kontrolne grupe, pokazuje da jedino MD ima graničnu negativnu korelaciju sa prosečnom debljinom GCC, dok ostali parametri PSD i CPSD nisu pokazali značajniju korelaciju sa parametrima OCT i OCTA.

Korelaciona analiza indeksa vidnog polja i parametara OCT i OCTA kod bolesnika sa različitim stadijumima POAG, pokazuje da indeks MD značajno negativno korelira sa strukturnim i vaskularnim parametrima, pri čemu ove korelacije postaju nešto slabijeg intenziteta sa progresijom glaukomatoznog oštećenja. Ostali parametri, PSD i CPSD, pokazuju

slabije i uglavnom manje značajne korelacije sa funkcionalnim i vaskularnim parametrima na nivou glave vidnog živca i makule kod zdravih ispitanika. Kod bolesnika sa glaukomom, PSD i CPSD pokazuju jaču negativnu povezanost sa strukturnim oštećenjima i vaskularnom gustinom u predelu glave vidnog živca i makule, pri čemu kod početnih i srednje teških stadijuma glaukoma ova povezanost nije značajna. Ova povezanost postaje nešto jača za PSD i vaskularnu gustinu kod najtežih oblika POAG, ali ne i za CPSD i vaskularnu gustinu.

Intenzitet povezanosti između oštećenja vidnog polja i makularne vaskularne gustine sličan je kao i kod peripapilarne gustine krvnih sudova u univarijantnoj analizi. Primenom multivarijantne analize koja je prilagođena za starost bolesnika i kvalitet OCTA skena, ova povezanost između oštećenja vidnog polja, parametra MD i makularne vaskularne gustine postaje jača od povezanosti wiVCD na nivou glave vidnog živca sa oštećenjem vida, kao i veze sa prosečnom debljinom RNFL i GCC. Na taj način multivarijantna analiza sugerise na jaču povezanost oštećenja vidnog polja sa promenom gustine krvnih sudova u području makule, u odnosu na promenu vaskularne gustine u regionu ONH kod bolesnika sa uznapredovalim stadijumima glaukoma (243).

Kod primene OCTA „strukturno-funkcionalna relacija“ je u stvari „funkcionalno-funkcionalna relacija“ u kojoj se lokalizovani i generalizovani OCTA parametri povezuju sa poremećajima vidnog polja. Učinjena korelaciona analiza je pokazala da samo kod bolesnika sa POAG možemo povezati strukturne promene sa funkcionalnim poremećajima vidnog polja. Slične zaključke iznosi i studija Holló G (2017.) koja je korelirala strukturne parametre (prosečnu debljinu RNFL, sektorastu debljinu RNFL i prosečnu debljinu GCC) sa promenama u vidnom polju. Urađena analiza pokazala je da jaka negativna povezanost postoji između wiVD i ppVD i makularnih VD parametara i poremećaja vidnog polja određenih bilo Humphrey ili Octopus perimetrijskim sistemom. Interesantan je nalaz istih autora da je kod POAG ova povezanost posebno jaka za supratemporalnu i inferotemporalnu ppVD i prostorno odgovarajuće sektore vidnog polja, kao i da ova povezanost može biti značajno snažnija nego ona viđena kod prostorno odgovarajućih parametara debljine RNFL sektora (244,245). Svi ovi rezultati idu u prilog podršci patofiziološke hipoteze koja sugerise uzročnu ulogu vaskularne disregulacije u razvoju i progresiji promena kod POAG, posebno u inferotemporalnoj i supratemporalnoj peripapilarnoj zoni, gde se gubitak RNFL javlja rano i rapidno progredira sa razvojem bolesti (246).

Podaci iz literature pokazuju značajnu povezanost između vrednosti parametra MD registrovane na Octopus perimetriji i temporalne ppVD. Temporalna peripapilarna zona

(papilomakularni RNFL snop) smatra se posebno stabilnim sektorom RNFL, koji ne pokazuje istanjenje sve do završnih stadijuma glaukoma. Ipak, povezanost perfuzije sa poremećajima funkcije i vidnog polja sugerise da diskretna vaskularna disfunkcija ili oštećenje može postojati u papilomakularnoj zoni mnogo ranije nego što se do sada mislilo. Najnoviji radovi ukazuju da slična relacija postoji za superficijalnu perifoveolarnu makularnu VD i MD vidnog polja u Humphrey perimetriji, kao i između prisustva centralnih defekta vidnog polja i povećanja veličine FAZ kod bolesnika sa POAG (247).

5.5. Prediktivni značaj OCTA i OCT u nastanku glaukoma

Prediktivni značaj parametara dobijenih OCT i OCTA merenjima na nivou glave vidnog živca i makule za nastanak i prisustvo glaukoma, sagledavan je u grupnom regresionom modelu. Rezultati istraživanja su pokazali da idVCD na nivou ONH, može poslužiti kao značajan nezavistan prediktor razvoja glaukoma, pri čemu porast ovog parametra za jednu jedinicu redukuje pojavu glaukoma za 34%.

Na nivou makule, prosečna debljina GCC u gornjoj i donjoj hemisferi su pokazali značajnu povezanost sa glaukomom, pri čemu porast ovih parametra za jednu jedinicu, redukuje pojavu glaukoma za oko 50%. Takođe na nivou makule, gustina krvnih sudova u prstenastoj zoni koja okružuje foveolarnu avaskularnu zonu (FD) pokazuje značajnu asocijaciju sa prisutvom glaukoma. OCTA merenja na nivou makule mogu imati prognostički značaj za pojavu glaukoma, pri čemu porast ovog parametra redukuje pojavu glaukoma za 24%. U skladu sa ovim nalazima može se izvesti zaključak da vaskularne promene u različitim regionima retine, mogu biti bolji prediktori za razvoj glaukoma nego strukturne promene.

Ovo je takođe u skladu sa nalazima nekih novijih studija koje pokazuju da su niske vrednosti vaskularne gustine na nivou ONH i makule udružene sa bržom progresijom istanjenja RNFL u lakim i srednje teškim oblicima glaukoma i da merenje vaskularne gustine na nivou ONH i makule daje značajne informacije u proceni rizika za pojavu i progresiju glaukoma (191).

Međutim, postoje i rezultati koji u poređenju sa OCT nalazima prosečne debljine RNFL i debljine makularnog GCC, pokazuju da vaskularna gustina ONH peripapilarno i makularno ima manju dijagnostičku vrednost kod POAG bolesnika (202).

Podaci iz literature koji povezuju OCT i OCTA promene sa pojavom i progresijom glaukoma su još oskudni i dalja istraživanja u ovoj oblasti daće definitivne odgovore o prediktivnom značaju pojedinih merenja za nastanak i progresiju glaukoma.

6. ZAKLJUČCI

Rezultati i diskusija ovog istraživanja upućuju na sledeće zaključke:

1. Kod zdravih ispitanika postoji značajna povezanost prosečne vaskularne gustine krvnih sudova glave vidnog živca i istanjenosti peripapilarnih retinalnih nervnih vlakana (RNFL), dok je u svim grupama bolesnika sa primarnim glaukomom otvorenog ugla ova pozitivna povezanost značajno jača i prisutna za sve vaskularne parametre unutar glave vidnog živca i peripapilarno, kako u superiornom, tako i u inferiornom segmentu. Sa progresijom glaukoma, povezanost vaskularnih promena i istanjenosti peripapilarnih retinalnih nervnih vlakana postaje jača.
2. Kod zdrave populacije i pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla postoji povezanost između stepena vaskularnih promena i istanjenosti perifoveolarnog ganglijskog ćelijskog kompleksa (GCC) koja je mnogo jača i izraženija kod prisustva glaukoma, pri čemu je u uznapredovalom stadijumu glaukoma prisutna i u svim segmentima makule.
3. Vrednosti OCTA parametara foveolarne avaskularne zone makule (FAZ površina i FAZ obim) bili su veći, dok su foveolarna vaskularna gustina FD, gustina krvnih sudova superficijalnog i dubokog retinalnog vaskularnog pleksusa VD SL i VD DL, bile značajno manje u bolesnika sa glaukomom, u superiornom i inferiornom segmentu. Vrednosti FAZ površina i FAZ obim su rasle, a makularna vaskularna gustina gradualno opadala sa pojavom glaukoma i njegovom progresijom.
4. Sa razvojem glaukoma dolazi do značajne istanjenosti peripapilarnih retinalnih nervnih vlakana RNFL u odnosu na zdravu populaciju, pri čemu je istanjenje progresivno i najviše izraženo u uznapredovalim stadijumima primarnog glaukoma otvorenog ugla.
5. Bolesnici sa glaukomom otvorenog ugla imaju značajno istanjeni perifoveolarni ganglijski ćelijski kompleks (GCC) u odnosu na zdrave ispitanike, pri čemu je istanjenje progresivno i najviše izraženo u uznapredovalim stadijumima primarnog glaukoma otvorenog ugla.

6. Analiza OCT i OCTA parametara može poslužiti za neinvazivnu kvantifikaciju strukturnih i vaskularnih promena na nivou glave vidnog žica i makule, pri čemu pokazuje značajnu povezanost sa prisustvom i progresijom primarnog glaukoma otvorenog ugla.

7. LITERATURA

1. Allingham RR, Liu Y, Rhee DJ. The genetics of primary open-angle glaucoma: A review. *Experimental Eye Research* 2009;88(4):837–44.
2. Shields Textbook of Glaucoma. Sixth edition. Damji K, Freedman S, Moroi S, Rhee D, Shields B (editors). Philadelphia: LWW; 2010. p656.
3. Chen CL, Zhang A, Bojikian KD, 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.
4. Cvetković D. Skrining glaukoma. U: Babić M. (ured). *Skrining u medicini*. Beograd: Jugoslovenska fondacija protiv raka. Beograd. 2001; str. 511- 534.
5. Jordanova E, Hentova P, Marjanović I, et al. Glaukom. *NC UM Halo* 194. 2018; 24(3): 189-209.
6. Kawasaki R, Wang JJ, Rochtchina E, et al. Retinal Vessel Caliber Is Associated with the 10-year Incidence of Glaucoma. *Ophthalmology*. 2013 Jan;120(1):84–90.
7. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82(11):844–51.
8. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Part 1. Supported by the EGS Foundation. *Br J Ophthalmol* 2017;101(4):1–72.
9. Stamper LR, Lieberman FM, Drake VM. Primary open angle glaucoma. In: Stamper LR, Lieberman FM, Drake VM (eds.) *Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas*. 8th ed. New York: Mosby–Elsevier; 2009. p239-65.
10. American Academy Of Ophthalmology. Glaucoma. In: *Basic and Clinical Science Course, 2019-2020*. San Francisco: American Academy Of Ophthalmology; 2020.
11. Petrović M. Značaj elektrofizioloških testova u dijagnozi i praćenju evolucije glaukoma. Magistarska teza. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, 2016.
12. Kanski JJ, Bowling B. *Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. 8th ed. Edinburgh: Elsevier; 2016.
13. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):262–7.
14. Stojčić M. Utvrđivanje povezanosti koncentracije homocisteina u serumu i hemodinamskih parametara retrobulbarne cirkulacije kod pacijenata sa različitim

- tipovima glaukoma otvorenog ugla. Doktorska disertacija. Beograd; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd. 2018.
15. Mukesh B, McCarty C, Rait J, et al. Five-year incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Ophthalmology* 2002; 109(6): 1047-51.
 16. de Voogd S, Ikram K, Wolfs R, et al. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 20025; 112(9): 1487-93.
 17. Leske MC, Connell AM, Wu SY, et al. Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. The Barbados Eye Studies Group. *Arch Ophthalmol* 2001;119(1):89-95.
 18. McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. *J Optom* 2017;10(2):71–8.
 19. Leske MC. Open-angle glaucoma -- an epidemiologic overview. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14(4):166–72.
 20. Gordon MO, Torri V, Miglior S, et al. for Ocular Hypertension Treatment Study Group, European Glaucoma Prevention Study Group, Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology* 2007;114(1):10–9.
 21. Goldberg I. Relationship Between Intraocular Pressure and Preservation of Visual Field in Glaucoma. *Survey of Ophthalmology* 2003;48(2, Supplement):S3–7.
 22. Czudowska MA, Ramdas WD, Wolfs RC, et al. Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2010; 117 (9): 1705-12.
 23. Miglior S, Torri V, Zeyen T, et al. Intercurrent factors associated with the development of open-angle glaucoma in the European glaucoma prevention study. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(2):266–75.
 24. Kim KN, Jeoung JW, Park KH, et al. Effect of lateral decubitus position on intraocular pressure in glaucoma patients with asymmetric visual field loss. *Ophthalmology* 2013;120(4):731–5.
 25. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, et al. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA* 1991;266(3):369-74.
 26. Weih LM, Nanjan M, McCarty CA, et al. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: results from the visual impairment project. *Ophthalmology* 2001;108(11):1966–72.

27. Wilson MR, Gallardo M. Glaucoma Risk Factors: Ethnicity and Glaucoma. *The Glaucoma Book*. 2010;101–9.
28. Kosoko-Lasaki O, Gong G, Haynatzki G, et al. Race, ethnicity and prevalence of primary open-angle glaucoma. *J Natl Med Assoc* 2006;98(10):1626–9.
29. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, et al. Variations in Primary Open-Angle Glaucoma Prevalence by Age, Gender, and Race: A Bayesian Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(10):4254–61.
30. Racette L, Wilson MR, Zangwill LM, et al. Primary open-angle glaucoma in blacks: a review. *Surv Ophthalmol* 2003;48(3):295–313.
31. Duggal P, Klein AP, Lee KE, et al. Identification of novel genetic loci for intraocular pressure: a genomewide scan of the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2007;125(1):74–9.
32. Boland M, Quigley H. Risk factors and open-angle glaucoma: classification and application. *J Glaucoma* 2007;16(4):406–18.
33. Cho HK, Kee C. Population-based glaucoma prevalence studies in Asians. *Surv Ophthalmol* 2014;59(4):434–47.
34. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al.; BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008; 115 (1): 85-93.
35. Taylor H. Glaucoma screening in the real world. *Ophthalmology* 2011;118(5):1008; author reply 1008-1009, 1009–10.
36. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(9):3783–9.
37. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Family history and risk of primary open angle glaucoma: the Baltimore Eye Survey. *Archives of ophthalmology* 1994; 112(1): 69-73.
38. Awadalla MS, Fingert JH, Roos BE, et al. Copy number variations of TBK1 in Australian patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2015;159(1):124-130.e1.

39. Green CM, Kearns LS, Wu J, et al. How significant is a family history of glaucoma? Experience from the Glaucoma Inheritance Study in Tasmania. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35(9):793–9.
40. Park H-YL, Hong KE, Park CK. Impact of Age and Myopia on the Rate of Visual Field Progression in Glaucoma Patients. *Medicine* 2016;95(21):e3500.
41. Boland MV, Quigley HA. Risk factors and open-angle glaucoma: classification and application. *J Glaucoma*. 2007;16(4):406–18.
42. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: The blue mountains eye study. *Ophthalmology* 1999;106(10):2010-5.
43. Xu L, Wang Y, Wang S, et al. High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114(2):216–20.
44. Iglesias AI, Ong JS, Khawaja AP, et al. Determining Possible Shared Genetic Architecture Between Myopia and Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(8):3142–9.
45. Lee JY, Sung KR, Han S, Na JH. Effect of myopia on the progression of primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(3):1775–81.
46. Reiss GR, Sipperley JO. Glaucoma associated with retinal disorders and retinal surgery. In: Tasman W, Jaeger EA. *Duane's Ophthalmology 2011 Edition*. New York:Lippincott Williams & Wilkins; 2011
47. Zhao YX, Chen XW. Diabetes and risk of glaucoma: systematic review and a Meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Ophthalmol* 2017;10(9):1430–5.
48. Zhao D, Cho J, Kim MH, et al. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2015;122(1):72–8.
49. Zhou M, Wang W, Huang W, Zhang X. Diabetes mellitus as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e102972.
50. Doucette LP, Rasnitsyn A, Seifi M, Walter MA. The interactions of genes, age, and environment in glaucoma pathogenesis. *Survey of Ophthalmology* 2015;60(4):310–26.
51. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: Baseline Factors That Predict the Onset of Primary Open-Angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):714–20.

52. Levine RM, Yang A, Brahma V, et al. Management of Blood Pressure in Patients with Glaucoma. *Curr Cardiol Rep* 2017 19;19(11):109.
53. De Moraes CG, Cioffi GA, Weinreb RN, et al. New Recommendations for the Treatment of Systemic Hypertension and their Potential Implications for Glaucoma Management. *J Glaucoma* 2018;27(7):567–71.
54. Costa VP, Harris A, Anderson D, et al. Ocular perfusion pressure in glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2014;92(4):e252-266.
55. Leeman M, Kestelyn P. Glaucoma and Blood Pressure. *Hypertension*. 2019;73(5):944–50.
56. Sommer A. Glaucoma risk factors observed in the Baltimore Eye Survey. *Current opinion in ophthalmology* 1996; 7(2): 93-8.
57. Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *The EPMA Journal* 2013. 4:14.
58. Shen X, Ying H, Qiu Y, et al. Processing of optineurin in neuronal cells. *J Biol Chem* 2011; 286(5): 3618-29.
59. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997; 275(5300):668–70.
60. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, et al. Genetic risk of primary open- angle glaucoma: population- based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116(12):1640–5.
61. Kaprio J. The Finnish twin cohort study: an update. *Twin Research and Human Genetics* 2013; 16(1): 157-62.
62. Salazar JJ, Ramírez AI, Hoz RD, et al. Anatomy of the Human Optic Nerve: Structure and Function. *Optic Nerve* [Internet]. 2018 Nov 5 [cited 2020 Jun 1];
63. Tehrani S, Davis L, Cepurna WO, et al. Optic Nerve Head Astrocytes Display Axon-Dependent and -Independent Reactivity in Response to Acutely Elevated Intraocular Pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(1):312–21.
64. Vázquez-Chona FR, Swan A, Ferrell WD, et al. Proliferative reactive gliosis is compatible with glial metabolic support and neuronal function. *BMC Neuroscience* 2011;12(1):98-100.

65. Vázquez-Chona FR, Swan A, Ferrell WD, et al. Proliferative reactive gliosis is compatible with glial metabolic support and neuronal function. *BMC Neuroscience* 2011;12(1):98-100.
66. Voorhees AP, Jan NJ, Austin ME, et al. Lamina Cribrosa Pore Shape and Size as Predictors of Neural Tissue Mechanical Insult. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(12):5336–46.
67. Arancibia-Cárcamo IL, Ford MC, Cossell L, et al. Node of Ranvier length as a potential regulator of myelinated axon conduction speed. Nave K-A, editor. *eLife*. 2017;6:e23329.
68. Lam DS, Leung KS, Mohamed S, et al. Regional variations in the relationship between macular thickness measurements and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 376–82.
69. Babović S. Značaj optičke koherentne tomografije makule kod glaukoma otvorenog ugla. Doktorska disertacija. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, 2016.
70. Džinić V. Morfološke karakteristike makule kao prognostički factor poboljšanja vidne oštine u terapiji pacijenata obolelih od dijabetesnog makularnog edema. Doktorska disertacija. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, 2016
71. Balaratnasingam C, Chae B, Remmer MH, et al. The Spatial Profile of Macular Pigments Is Related to the Topological Characteristics of the Foveal Avascular Zone. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(13):7859–65.
72. Wentz S, Seizys C, Guidoboni G, et al. The role of blood flow in glaucoma. In: *Glaucoma Research and Clinical Advances*. Amsterdam, The Netherlands: Kugler Publications, 2016: pp. 243-60
73. Luo X, Shen YM, Jiang MN. Ocular Blood Flow Autoregulation Mechanisms and Methods. *Review J Ophthalmol*;2015:864-71
74. Harris A, Jonescu C, Kagemann L, et al. *Atlas of Ocular Blood Flow*. Philadelphia:Butterworth-Heinemann (Elsevier) 2010
75. Stanojević Paović A. Očna vodica. U: Stanojević Paović A, Milenković S, Kontić Đ. (ured.). *U: Fiziologija oka*. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. 2008; str. 49-58.

76. Garg A. Aqueous Humor Dynamics In: Garg A, Melamed Sh, Mortensen J. Mastering the Techniques of Glaucoma Diagnosis and Management. New Delhi: Jitendar P Vij Jaypee Brothers Medical EMCA House, 2006. pp.31-38.
77. Goel M, Picciani RG, Lee RK, et al. Aqueous Humor Dynamics: A Review. *Open Ophthalmol J* 2010; 4:52–9.
78. Sunderland DK, Sapra A. Physiology, Aqueous Humor Circulation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Jun 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553209/>
79. Costagliola C, dell’Omo R, Agnifili L, et al. How many aqueous humor outflow pathways are there? *Surv Ophthalmol* 2020;65(2):144–70.
80. Carreon T, van der Merwe E, Fellman RL, et al. Aqueous outflow - A continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog Retin Eye Res* 2017;57:108–33.
81. Johnson M, McLaren JW, Overby DR. Unconventional Aqueous Humor Outflow: A Review. *Exp Eye Res* 2017;158:94–111.
82. Yücel YH, Johnston MG, Ly T, et al. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: a novel “uveolymphatic” outflow pathway. *Exp Eye Res* 2009;89(5):810–9.
83. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, et al. Primary Open-Angle Glaucoma. *N Engl J Med* 2009;360(11):1113–24.
84. Cvetković D, Kontić Đ, Hentova-Senčanić P. Glaukom dijagnoza i lečenje; Prvo izdanje. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1996.
85. Agarwal R, Gupta SK, Agarwal P, et al. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2009;57(4):257-66.
86. Nickells RW. Apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma: an update of the molecular pathways involved in cell death. *Surv Ophthalmol* 1999;43(Suppl 1): S151-S161.
87. Calandrella N, Scarsella G, Pescosolido N, et al. Degenerative and apoptotic events at retinal and optic nerve level after experimental induction of ocular hypertension. *Mol Cell Biochem* 2007; 301: 155–63.
88. Huang W, Dobberfuhl A, Filippopoulos T, et al. Transcriptional up-regulation and activation of initiating caspases in experimental glaucoma. *Am J Pathol* 2005; 167: 673–81.

89. Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, et al. TUNEL-positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1031–5.
90. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, et al. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117(13):225–34.
91. Wax MB. Is there a role for the immune system in glaucomatous optic neuropathy? *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11: 145-50.
92. Wax MB. The case for autoimmunity in glaucoma. *Exp Eye Res* 2000; 93: 187-90.
93. Chen JZ, Kadlubar FF. A new clue to glaucoma pathogenesis. *Am J Med* 2003;114:697–8.
94. Voorhees AP, Jan N-J, Sigal IA. Effects of collagen microstructure and material properties on the deformation of the neural tissues of the lamina cribrosa. *Acta Biomater* 2017;58:278–90.
95. McMonnies CW. The interaction between intracranial pressure, intraocular pressure and lamina cribrosal compression in glaucoma. *Clin Exp Optom* 2016;99(3):219–26.
96. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994;39(1):23-42.
97. Sigal IA., Flanagan JG, Ethier CR. Factors influencing optic nerve head biomechanics. *IOVS* 2005; 46: 4189-99.
98. Causin P, Guidoboni G, Harris A, et al. A poroelastic model for the perfusion of the lamina cribrosa in the optic nerve head. *Math Biosci* 2014;257:33–41.
99. Tian H, Li L, Song F. Study on the deformations of the lamina cribrosa during glaucoma. *Acta Biomater* 2017;55:340–8.
100. Wang B, Lucy KA, Schuman JS, et al. Tortuous Pore Path Through the Glaucomatous Lamina Cribrosa. *Sci Rep* 2018;8(1):7281.
101. Chan KK, Tang F, Tham CC, Young AL, Cheung CY. Retinal vasculature in glaucoma: a review. *BMJ open ophthalmology*. 2017 Jul 1;1(1).
102. Köse HC, Tekeli O. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary region and macula in normal, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and ocular hypertension eyes. *Int J Ophthalmol* 2020;13(5):744–54.
103. Ahmad SS. Controversies in the vascular theory of glaucomatous optic nerve degeneration. *Taiwan Journal of Ophthalmology* 2016;6(4):182–6.
104. Lagrange-F. *Du Glaucome Et de l'Hypotonie: Leur Traitement Chirurgical*. Paris: HACHETTE LIVRE; 2018.

105. Dienstbier E, Balik J, Kafka H. A Contribution to the Theory of the Vascular Origin of Glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 1950;34(1):47–58.
106. Hayreh SS. Pathophysiology of Glaucomatous Optic Neuropathy: Role of Optic Nerve Head Vascular Insufficiency. *Journal of current glaucoma practice* 2008; 2(1):6-17.
107. Luo X, Shen YM, Jiang MN, et al. Ocular Blood Flow Autoregulation Mechanisms and Methods. *J Ophthalmol* 2015; ID 864871.
108. Schmidl D, Garhofer G, Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow - relevance for glaucoma. *Exp Eye Res* 2011;93(2):141–55.
109. Flammer J, Mozaffarieh M. The Mechanism of Glaucomatous Damage to the Optic Nerve. *European Ophthalmic Review* 2009;3(1):33-5.
110. Mozaffarieh M, Flammer J. New insights in the pathogenesis and treatment of normal tension glaucoma. *Current Opinion in Pharmacology* 2013;13(1):43–9.
111. Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmidl D, et al. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Current Opinion in Pharmacology* 2013;13(1):36–42.
112. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res* 2006; 25:490-513.
113. Almasieh M, Wilson A, Morquette B et al. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31(2): 152-81.
114. Rieck J. The Pathogenesis of Glaucoma in the Interplay with the Immune System. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):2393–409.
115. Feder ME, Hofmann GE. Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology. *Annu Rev Physiol* 1999;61:243–82.
116. Lindquist S, Craig EA. The heat-shock proteins. *Annu Rev Genet* 1988;22:631–77.
117. Tsai T, Grotegut P, Reinehr S, et al. Role of Heat Shock Proteins in Glaucoma. *Int J Mol Sci* 2019;20(20):5160.
118. Franklin TB, Krueger-Naug AM, Clarke DB, et al. The role of heat shock proteins Hsp70 and Hsp27 in cellular protection of the central nervous system. *Int J Hyperthermia* 2005; 21(5):379–92.
119. Kretz A, Schmeer C, Tausch S, et al. Simvastatin promotes heat shock protein 27 expression and Akt activation in the rat retina and protects axotomized retinal ganglion cells in vivo. *Neurobiol Dis* 2006;21(2):421–30.

120. Cauwe B, Martens E, Proost P, et al. Multidimensional degradomics identifies systemic autoantigens and intracellular matrix proteins as novel gelatinase B/MMP-9 substrates. *Integr Biol (Camb)* 2009;1(5–6):404–26.
121. Grus FH, Joachim SC, Bruns K, et al. Serum autoantibodies to alpha-fodrin are present in glaucoma patients from Germany and the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(3):968–76.
122. Vyshkina T, Kalman B. Autoantibodies and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Lab Invest* 2008. 88:796–807.
123. Wright B, Warrington AE, Edberg DE, et al. Cellular mechanisms of central nervous system repair by natural autoreactive monoclonal antibodies. *Arch Neurol* 2009; 66: 1456–9.
124. Shoenfeld Y, Toubi E. Protective autoantibodies: role in homeostasis, clinical importance, and therapeutic potential. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2599–606.
125. Grus F, Sun D. Immunological mechanisms in glaucoma. *Semin Immunopathol.* 2008;30:121–6.
126. Poletaev AB, Stepanyuk VL, Gershwin ME. Integrating immunity: the immunculus and self-reactivity. *J Autoimmun* 2008; 30:68–73.
127. Wax MB, Tezel G. Immunoregulation of retinal ganglion cell fate in glaucoma. *Exp Eye Res* 2009;88:825–30.
128. Weinreb RN, Leung CKS, Crowston JG et al. Primary open-angle glaucoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 22(2):16067.
129. Yazdani S, Doozandeh A, Haghghat M, et al. Intrasubject Difference in CCT among POAG versus Normal Individuals. *Optom Vis Sci* 2015;92(8):879-83.
130. Brandt JD. The influence of corneal thickness on the diagnosis and management of glaucoma. *J Glaucoma* 2001;10(5 Suppl 1):S65–S67.
131. Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, et al. The size and shape of the optic disc in normal human eyes. *Archives of ophthalmology* 1990; 108(1): 51-7.
132. Tam Sing NM, Anderson SF, Townsend JC. The Normal Optic Nerve Head: *Optometry and Vision Science* 2000;77(6):293–301.
133. Strouthidis NG, Yang H, Reynaud JF, et al. Comparison of clinical and spectral domain optical coherence tomography optic disc margin anatomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(10):4709–18.
134. Varma R, Steinmann WC, Scott IU. Expert agreement in evaluating the optic disc for glaucoma. *Ophthalmology* 1992;99(2):215–21.

135. Lichter PR. Variability of expert observers in evaluating the optic disc. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1976;74:532–72.
136. Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GO. Parapapillary atrophy and retinal vessel diameter in nonglaucomatous optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(11):2942–7.
137. Jonas JB. Clinical implications of peripapillary atrophy in glaucoma. *Current opinion in ophthalmology* 2005; 16(2): 84-8.
138. Bengtsson B, Leske MC, Yang Z, et al. Disc hemorrhages and treatment in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2008;115(11):2044–8.
139. Airaksinen PJ, Mustonen E, Alanko HI. Optic disc hemorrhages. Analysis of stereophotographs and clinical data of 112 patients. *Arch Ophthalmol* 1981;99(10):1795– 801.
140. Hsia Y, Su CC, Wang TH, et al. Clinical characteristics of glaucoma patients with disc hemorrhage in different locations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(9):1955-62.
141. Jasty U, Harris A, Siesky B, et al. Optic disc haemorrhage and primary open-angle glaucoma: a clinical review. *Br J Ophthalmol* 2020:bjophthalmol-2019-314583.
142. Jovanović P. Analiza perimetrijskih nalaza tokom razvoja glaukomne bolesti. Zbornik radova sa simpozijuma Glaukom u novom milenijumu. Beograd, 2003.
143. Smiljanić N. Ispitivanje vidnih funkcija. Prvo izdanje; Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2001.
144. Babić N. Novi perimetrijski postupci u dijagnostici glaukoma. Glaukom-dijagnoza u fokusu. Nove tehnologije u dijagnostici glaukoma. Beograd, Srbija: Pfizer Ophthalmics Simpozijum, 2009; pp32-38.
145. Hitchings R. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th edition; EGS; June 2014.
146. Bengtsson B, Patella VM, Heijl A. Prediction of glaucomatous visual field loss by extrapolation of linear trends. *Arch Ophthalmol* 2009;127(12):1610-5.
147. Trenkić-Božinović M. Komparativna analiza genske varijabilnosti i nivoa cirkulišućih faktora nekroze tumora, HSP 70 i FAS/FASL u primarnom glaukomu otvorenog ugla. Doktorska disertacija. Niš: Medicinski fakultet, 2016.
148. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, et al. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:741-8.

149. Mills RP, Budenz DL, Lee PP et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:24-30.
150. Bengtsson B, Heijl A. A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. *Am J Ophthalmol* 2008; 45(2): 343-53.
151. Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goni FJ et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2008;92(4): 569-73.
152. Kooner KS. Primary Open-Angle Glaucoma. In: Zimmerman TJ, Kooner KS. *Clinical Pathways in Glaucoma*. New York: Thieme, 2001, pp. 23-56.
153. Susanna RJ, Medeiros FA. Vidni živac kod glaukoma. Prvo izdanje. Beograd: Udruženje oftalmologa Srbije 2011.
154. Huang D, Swanson E, Lin C, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254:1178-81.
155. Živković M. Odnos između strukturnih i funkcionalnih promena kod primarnog glaukoma otvorenog ugla. Doktorska disertacija. Niš: Medicinski fakultet, 2016.
156. Drexler W. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2004; 9:47-74.
157. Nordmann JP. Optical Coherence tomography and optic nerve. Laboratoire Thea. Clermont-Ferrand. France 2016.
158. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113(3):325-32.
159. Yildiz A. OCT in Glaucoma Diagnosis, Detection and Screening. IntechOpen. London. November 5th 2018. DOI: 10.5772/intechopen.78683
160. Hahn P, Migacz J, O'Connell R, et al. The use of optical coherence tomography in intraoperative ophthalmic imaging. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011; 42: S85-S94.
161. Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *Biotechniques* 2005; 39: S6-13.
162. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 1361-7.
163. Kishi S. Impact of swept source optical coherence tomography on ophthalmology. *Taiwan Journal of Ophthalmology* 2016; 6(2): 58-68.
164. Optovue. RTVue XR Avanti sistem: Korisnički priručnik. Freemont, CA: Optovue, Inc; 2017.

165. Tao YL, Tao LM, Jiang ZX, et al. Parameters of ocular fundus on spectral domain optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Int J Ophthalmol* 2017; 10(6): 982–91.
166. Wollstein G, Ishikawa H, Wang J, et al. Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 39-43.
167. Medeiros FA, Lisboa R, Weinreb RN, et al. Retinal ganglion cell count estimates associated with early development of visual field defects in glaucoma. *Ophthalmology*. 2013;120:736-44.
168. Holló G. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma. *Turk J Ophthalmol* 2018;48(4):196–201.
169. Jesus DA, Barbosa Breda J, Van Keer K, et al. Quantitative automated circumpapillary microvascular density measurements: a new angioOCT-based methodology. *Eye (Lond)* 2018. doi: 10.1038/s41433-018-0207-z.
170. Van Melkebeke L, Barbosa-Breda J, Huygens M, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma: A Review. *Ophthalmic Res* 2018;60(3):139–51.
171. Sefić Kasumović S. OCT angiografija u kliničkoj praksi. PZU Očna poliklinika “Dr.Sefić”, Sarajevo, 2017.
172. Schmetterer L, Garhofer G. How can blood flow be measured? *Surv Ophthalmol* 2007; 52(Suppl 2): S134–S138.
173. Chen Z, Milner TE, Srinivas S, et al. Noninvasive imaging of in vivo blood flow velocity using optical Doppler tomography. *Opt Lett* 1997; 22: 1119–21.
174. Gao SS, Jia Y, Zhang M, et al. Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(9): OCT27–OCT36.
175. Makita S, Hong Y, Yamanari M, et al. Optical coherence angiography. *Opt Express* 2006; 14:7821-40.
176. Fingler J, Zawadzki RJ, Werner JS, et al. Volumetric microvascular imaging of human retina using optical coherence tomography with a novel motion contrast technique. *Opt Express* 2009; 17: 22190–200.
177. Mariampillai A, Leung MK, Jarvi M, et al. Optimized speckle variance OCT imaging of microvasculature. *Opt Lett* 2010; 35: 1257–9.
178. Jia Y, Tan O, Tokayer J et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express* 2012;20: 4710-25.

179. Koustenis A, Harris A, Gross J, et al. Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *Br J Ophthalmol* 2017;101(1): 16-20.
180. Akagi T, Zangwill LM, Shoji T, et al. Optic disc microvasculature dropout in primary open-angle glaucoma measured with optical coherence tomography angiography. *PLoS One* 2018;13(8):e0201729.
181. Rabiolo A, Gelormini F, Sacconi R, et al. Comparison of methods to quantify macular and peripapillary vessel density in optical coherence tomography angiography. *PLoS One* 2018;13(10):e0205773.
182. Richter GM, Sylvester B, Chu Z, et al. Peripapillary microvasculature in the retinal nerve fiber layer in glaucoma by optical coherence tomography angiography: focal structural and functional correlations and diagnostic performance. *Clin Ophthalmol* 2018;12: 2285–96.
183. Hagag AM, Gao SS, Jia Y, et al. Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology. *Taiwan J Ophthalmol* 2017; 7(3): 115–29.
184. Werner AC, Shen LQ. A review of OCT angiography in glaucoma. *Seminars in ophthalmology* 2019; 34(4):279-86.
185. Lommatzsch C, Rothaus K, Koch JM, et al. Vessel density in OCT angiography permits differentiation between normal and glaucomatous optic nerve heads. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(5): 835–43.
186. Hosseinaee Z, Tan B, Martinez A, et al. Comparative Study of Optical Coherence Tomography Angiography and Phase-Resolved Doppler Optical Coherence Tomography for Measurement of Retinal Blood Vessels Caliber. *Transl Vis Sci Technol* 2018;7(4):18.
187. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, et al. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA) *Int J Retina Vitreous* 2015;1:5–8.
188. Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma *JAMA Ophthalmol* 2015;133(9):1045–52.
189. Zivkovic M, Dayanir V, Kocaturk T, et al. Foveal avascular zone in normal tension glaucoma measured by optical coherence tomography angiography. *Biomed Res Int*; 2017;3079141 pmid:29392131.
190. Lee EJ, Lee KM, Lee SH, et al. OCT Angiography of the Peripapillary Retina in Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(14):6265-70.

191. Moghimi S, Zangwill L, Penteadó R et al. Macular and Optic Nerve Head Vessel Density and Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma. *Ophthalmology* 2018;125:1720-8.
192. Facts About Glaucoma. National Eye Institute. Archived from the original on 28 March 2016.
193. Kwon YH, Kim CS, Zimmerman MB, Alward WL, Hayreh SS. Rate of visual field loss and long-term visual outcome in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2001 Jul;132(1):47-56. doi: 10.1016/s0002-9394(01)00912-6. PMID: 11438053.
194. Heijl A, Leske C, Bengtsson B, et al. Early Manifest Glaucoma Trial Group.Reduction of Intraocular Pressure and Glaucoma Progression. Results From the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120(10):1268-79.
195. Lundberg L, Wettrell K, Linnér E. Ocular hypertension: a prospective twenty-year follow-up study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1987;65:705-8.
196. Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch Ophthalmol* 2004;122:17–21.
197. Bechmann M, Thiel MJ, Roesen B, et al. Central corneal thickness determined with optical coherence tomography in various types of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2000;84(11):1233-7.
198. Muir KW, Jin J, Freedman SF. Central corneal thickness and its relationship to intraocular pressure in children. *Ophthalmology* 2004;111:2220–3.
199. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999;43:293–320.
200. *Advances in Glaucoma Research and Treatment: 2011 Edition: Scholarly Brief.* Acton A. (ed). Berlin: Scholartz Edition, 2011.
201. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fibre atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77–83.
202. Rao H, Pradhan Z, Weinreb R, et al. A comparison of the diagnostic ability of vessel density and structural measurements of optical coherence tomography in primary open angle glaucoma. *PLoS One* 2017;12(3):e0173930.
203. Jammal A, Thompson A, Mariotton E. et al. Impact of Intraocular Pressure Control on Rates of Retinal Nerve Fiber Layer Loss in a Large Clinical Population. *Ophthalmology*, 2020: 1-10.

204. Dong ZM, Wollstein G, Schuman JS. Clinical Utility of Optical Coherence Tomography in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(9):OCT556-67.
205. Moghimi S, Bowd C, Zangwill LM, et al. Measurement Floors and Dynamic Ranges of OCT and OCT Angiography in Glaucoma. *Ophthalmology* 2019;126(7):980-8.
206. Niles PI, Greenfield DS, Sehi M, et al. Advanced Imaging in Glaucoma Study Group. Detection of progressive macular thickness loss using optical coherence tomography in glaucoma suspect and glaucomatous eyes. *Eye (Lond)* 2012;26(7):983-91.
207. Miki A, Medeiros FA, Weinreb RN, et al. Rates of retinal nerve fiber layer thinning in glaucoma suspect eyes. *Ophthalmology* 2014;121(7):1350-8.
208. Le PV, Tan O, Chopra V, et al. Regional correlation among ganglion cell complex, nerve fiber layer, and visual field loss in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(6):4287-95.
209. An G, Omodaka K, Hashimoto K, et al. Glaucoma Diagnosis with Machine Learning Based on Optical Coherence Tomography and Color Fundus Images. *J Healthc Eng* 2019;2019:4061313.
210. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 2004;363(9422):1711–20.
211. Hou H, Moghimi S, Zangwill L et al. Macula Vessel Density and Thickness in Early Primary Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2019;199:120–32.
212. Penteado RC, Zangwill LM, Daga FB, et al. Optical coherence tomography angiography macular vascular density measurements and the central 10-2 visual field in glaucoma. *J Glaucoma* 2018;27(6):481–9.
213. Venugopal JP, Rao HL, Weinreb RN et al. Repeatability of vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in normal and glaucoma eyes. *Br J Ophthalmol* 2018;102(3):352-7.
214. Hou TY, Kuang TM, Ko YC, et al. Optic Disc and Macular Vessel Density Measured by Optical Coherence Tomography Angiography in Open-Angle and Angle-Closure Glaucoma. *Sci Rep* 2020;10(1):5608.
215. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:451–9.
216. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, et al. Vessel density and structural measurements of optical coherence tomography in primary angle closure and primary angle closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2017;177:106–15.

217. Choi, J., Kwon, J., Shin, J.W., et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of macular vascular structure and fovealavascular zone in glaucoma. *PLoS One* 2017; 12 (9), e0184948.
218. Shawn P, Najafi A, Apichat T et al. Macula Vessel Density and Foveal Avascular Zone Parameters in Exfoliation Glaucoma Compared to Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:1244–53.
219. Lommatzsch C, Rothaus K, Koch JM et al. Vessel Density in Glaucoma of Different Entities as Measured with Optical Coherence Tomography Angiography. *Clin Ophthalmol* 2019; 13: 2527–34.
220. Yarmohammadi, A., Zangwill, L.M., Diniz-Filho, A., et al. Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology* 2016; 123 (12):2498-508.
221. Fard M, Fakhraee G, Ghahvechian H et al. Macular Vascularity in Ischemic Optic Neuropathy Compared to Glaucoma by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol* 2020;209:27–34.2.
222. Lommatzsch C, Rothaus K, Koch JM, Heinz C, Grisanti S. OCTA vessel density changes in the macular zone in glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(8):1499–508.
223. Hood DC, Raza AS, de Moraes CGV, et al. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res* 2013;32:1–21.
224. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, et al. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Sci Rep* 2017;7:42201.
225. Hou H, Moghimi S, Proudfoot JA, et al. Ganglion Cell Complex Thickness and Macular Vessel Density Loss in Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology* 2020. pii: S0161-6420(20)30014-2.
226. Shoji T, Zangwill LM, Akagi T, et al. Progressive Macula Vessel Density Loss in Primary Open-Angle Glaucoma: A Longitudinal Study. *Am J Ophthalmol* 2017;182:107-17.
227. Shin JW, Lee J, Kwon J, et al. Regional vascular density-visual field sensitivity relationship in glaucoma according to disease severity. *Br J Ophthalmol* 2017;101(12):1666–72.

228. Rao HL, Kadambi SV, Weinreb RN, et al. Diagnostic ability of peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in primary open-angle and angle-closure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2017;101(8):1066–70.
229. Suh MH, Zangwill LM, Manalastas PI, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in glaucomatous eyes with focal lamina cribrosa defects. *Ophthalmology* 2016;123(11):2309–17.
230. Takusagawa HL, Liu L, Ma KN, et al. Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography of Macular Retinal Circulation in Glaucoma. *Ophthalmology* 2017;124(11):1589-99.
231. Rao H, Pradhan Z, Weinreb R et al. Determinants of peripapillary and macular vessel densities measured by optical coherence tomography angiography in normal eyes. *J Glaucoma* 2017;26(5):491-7.
232. Chen CL, Bojikian KD, Gupta D, 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.
233. Holló G. Comparison of peripapillary OCT angiography vessel density and retinal nerve fiber layer thickness measurements for their ability to detect progression in glaucoma. *J Glaucoma* 2018;27:302-5.
234. Holló G. Influence of removing the large retinal vessels-related effect on peripapillary vessel density progression analysis in glaucoma. *J Glaucoma* 2018;27:137–9.
235. Poli M, Cornut PL, Nguyen M et al. Accuracy of peripapillary versus macular vessel density in diagnosis of early to advanced primary open angle glaucoma. *Journal Français d'Ophthalmologie* 2018; 41(7):619-29.
236. Rao H, Pradhan Z, Weinreb R et al. Regional comparisons of optical coherence tomography angiography vessel density in primary open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2016;171:75-83.
237. Wang X, Jiang C, Ko T, et al. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:1557-64.
238. Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express* 2012;3:3127-37.

239. Wang Y, Xin C, Li M, Swain DL, Cao K, Wang H, et al. Macular vessel density versus ganglion cell complex thickness for detection of early primary open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmology*. 2020 Jan 8;20(1).
240. Tao A, Liang Y, Chen J, et al. Structure-function correlation of localized visual field defects and macular microvascular damage in primary open-angle glaucoma. *Microvasc Res* 2020;130:104005.
241. Chen HS-L, Liu C-H, Wu W-C, Tseng H-J, Lee Y-S. Optical Coherence Tomography Angiography of the Superficial Microvasculature in the Macular and Peripapillary Areas in Glaucomatous and Healthy Eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017 Jul 1;58(9):3637–3645.
242. Wu J, Sebastian RT, Chu CJ, McGregor F, Dick AD, Liu L. Reduced Macular Vessel Density and Capillary Perfusion in Glaucoma Detected Using OCT Angiography. *Current Eye Research*. 2019 Jan 2;44(5):533–40.
243. Ghahari E, Bowd C, Zangwill L et al. Association of Macular and Circumpapillary Microvasculature with Visual Field Sensitivity in Advanced Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2019;204:51–61.
244. Holló G. Relationship between optical coherence tomography sector peripapillary angioflow-density and Octopus visual field cluster mean defect values. *PLoS One*. 2017;12:e0171541.
245. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, et al. Relationship of optic nerve structure and function to peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in glaucoma. *J Glaucoma* 2017;26:548–54.
246. Grieshaber MC, Mozaffarieh M, Flammer J. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? *Surv Ophthalmol*. 2007;52(Suppl 2):144–54.
247. Kwon J, Choi J, Shin JW, et al. Alterations of the foveal avascular zone measured by optical coherence tomography angiography in glaucoma patients with central visual field defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:1637–45.

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Maja Petrović rođena je 27.05.1969. godine u Pirotu, sa stalnim mestom boravka u Nišu.

Osnovnu školu završila je u Pirotu, a srednju medicinsku školu "Milenko Hadžić" u Nišu sa odličnim uspehom. Nosilac je diplome "Vuk Karadžić". Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu upisuje školske 1988/89. godine, završila 1994. godine, sa prosečnom ocenom 9,76. Bila je stipendista Ministarstva za nauku, tehnologiju i razvoj, u okviru vladinog programa za podsticanje i usavršavanje naučnog podmlatka.

Nakon obavljenog lekarskog staža dr Maja Petrović položila je stručni ispit za doktora medicine 1996. godine u Beogradu. Aprila 1998. godine zasniva radni odnos na neodređeno vreme u Klinici za očne bolesti Kliničnog centra u Nišu. Specijalističke studije iz Oftalmologije upisala je 1997. godine, a završila odličnom ocenom 2004. godine.

Magistarske studije iz oblasti oftalmologije završila je 2013. godine odbranom magistarske teze pod nazivom "Značaj elektrofizioloških testova u dijagnozi i praćenju evolucije glaukoma". Doktorske studije upisala je 2016. godine.

Iste godine, dr Maja Petrović imenovana je za pomoćnika direktora, a 2017. godine za direktora Klinike za očne bolesti KC u Nišu.

Autor i koautor je brojnih naučnih radova, kao i aktivni učesnik raznih skupova i kongresa.

Član je Srpskog lekarskog društva (SLF), Udruženja oftalmologa Srbije, Srpskog udruženja hirurga za kataraktu i refraktivnu hirurgiju (SSCRS), Evropskog udruženja hirurga za kataraktu i refraktivnu hirurgiju (ESCRS), Udruženja glaukomatologa Srbije (UGLAS), Evropskog udruženja glaukomatologa (EGS).

Izjava 1.

IZJAVA O AUTORSTVU

Izjavljujem da je doktorska disertacija, pod naslovom

Analiza i povezanost vaskularnih i strukturnih promena retine kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla

koja je odbranjena na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu:

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da ovu disertaciju, ni u celini, niti u delovima, nisam prijavljivao/la na drugim fakultetima, niti univerzitetima;
- da nisam povredio/la autorska prava, niti zloupotrebio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci, koji su u vezi sa autorstvom i dobijanjem akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada, i to u katalogu Biblioteke, Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Nišu, kao i u publikacijama Univerziteta u Nišu.

U Nišu, _____

Potpis autora disertacije:



Maja P. Petrović

Izjava 2.

**IZJAVA O ISTOVETNOSTI ELEKTRONSKOG I ŠTAMPANOG OBLIKA DOKTORSKE
DISERTACIJE**

Naslov disertacije: **Analiza i povezanost vaskularnih i strukturnih promena retine
kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla**

Izjavljujem da je elektronski oblik moje doktorske disertacije, koju sam predao/la
za unošenje u **Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu**, istovetan štampanom
obliku.

U Nišu, _____

Potpis autora disertacije:



Maja P. Petrović

Izjava 3.

IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Nikola Tesla“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu unese moju doktorsku disertaciju, pod naslovom:

Analiza i povezanost vaskularnih i strukturnih promena retine kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom obliku, pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju, unetu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu, mogu koristiti svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons), za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo **(CC BY)**
2. Autorstvo – nekomercijalno **(CC BY-NC)**
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade **(CC BY-NC-ND)**
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima **(CC BY-NC-SA)**
5. Autorstvo – bez prerade **(CC BY-ND)**
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima **(CC BY-SA)**

U Nišu, _____

Potpis autora disertacije:



Maja P. Petrović