



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

**Značaj optičke koherentne tomografije
makule kod glaukoma otvorenog ugla**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Doc. dr Nikola Babić

Kandidat: Siniša Babović

Novi Sad, 2016. godine

UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Siniša Babović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Doc. dr Nikola Babić
Naslov rada: NR	Značaj optičke koherentne tomografije makule kod glaukoma otvorenog ugla
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	<u>Srpski</u> / Engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 1-3

Fizički opis rada: FO	(9 poglavlja / 147 stranica / 5 slika / 21 tabela / 18 grafikona / 249 referenci / 1 prilog)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Oftalmologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Glaukom otvorenog ugla; Optička koherentna tomografija; Makula lutea; Makularna degeneracija; Nervna vlakna; Retinalni neuroni; Progresija bolesti
UDK	616.7-007.681-073 616.73-073
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 1-3
Važna napomena: VN	Nema
Izvod: IZ	Cilj ovog istraživanja je bio da se utvrdi da li postoji razlika u debljini makule kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla (POAG) u odnosu na zdravu populaciju i u zavisnosti od stepena progresije bolesti, kao i da se utvrdi da li postoji povezanost između promene debljine makule i stepena oštećenja vidnog polja i debljine peripapilarnog sloja nervnih vlakana u zavisnosti od stepena progresije bolesti. Materijal i metode: U ovu kliničku prospektivnu studiju je uključeno 186 pacijenata. Na osnovu kliničkog nalaza formirane su tri grupe. Prva grupa (kontrolna – grupa zdravih): 68 pacijenata bez očnih oboljenja, sa najboljom korigovanom vidnom oštrinom ≥ 0.9, intraokularnim pritiskom (IOP) ≤ 21 mmHg, normalnim odnosom ekskavacije i površine glave vidnog živca i normalnim nalazom vidnog polja. Druga grupa (rani glaukom): 78 pacijenata sa klinički dijagnostikovanim primarnim glaukomom otvorenog ugla (sa karakterističnim oštećenjem glave vidnog živca i sloja nervnih vlakana retine i kod kojih je srednja vrednost devijacije standardne automatske perimetrije MD > -6 dB, prema Hodap klasifikaciji), bez drugih očnih ili sistemskih oboljenja, koja bi imala uticaj na nastanak glaukoma i sa najboljom korigovanom vidnom oštrinom ≥ 0.5. Treća grupa (glaukom srednjeg stepena): 40 pacijenata sa klinički dijagnostikovanim primarnim glaukomom otvorenog ugla (sa karakterističnim oštećenjem glave vidnog živca i sloja nervnih vlakana retine i kod kojih je srednja vrednost devijacije standardne automatske perimetrije -6 dB $>$ MD $>$ -12 dB, prema Hodap klasifikaciji), bez drugih očnih ili sistemskih oboljenja,

	koja bi imala uticaj na nastanak glaukoma i sa najboljom korigovanom vidnom oštrinom ≥ 0.5. Svim pacijentima je bio urađen kompletan oftalmološki pregled, kompjuterizovano vidno polje (Humphrey Field Analyzer, Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany, SITA Standard, test C 24-2) i optička koherentna tomografija sloja nervnih vlakana peripapilarno i u predelu makule (SOCT Copernicus HR, Optopol Tech. SA, Zawiercie, Poland). Rezultati: Perifovea i parafovea, pokazuju statistički značajno smanjenje debljine i zapremine sloja nervnih vlakana u odnosu na stepen progresije glaukoma otvorenog ugla, pri čemu je ono naglašenije u perifovei ($p < 0,05$). U svim segmentima makule (TPeriF, IPeriF, SPeriF, NPeriF, TParaF, SParaF, IParaF i NParaF) dolazi do smanjenja debljine i zapremine sloja nervnih vlakana sa progresijom bolesti ($p < 0,05$). Segmenti makule TPeriF, IPeriF, a potom i SPeriF, prema navedenom redosledu, predstavljaju segmente sa najvećim potencijalom za predikciju ranih glaukopskih oštećenja s obzirom na uočeno najveće smanjenje debljine i zapremine nervnih vlakana ($p < 0,05$). Segmenti makule SParaF i NParaF predstavljaju segmente sa najvećim potencijalom za predikciju napredovanja glaukopskih oštećenja srednjeg stepena s obzirom na uočeno najveće smanjenje debljine i zapremine nervnih vlakana ($p < 0,05$). Debljina RNFL glave vidnog živca se statistički značajno smanjuje sa progresijom bolesti u svim posmatranim segmentima ($p < 0,05$). Međusobni odnos između grupe zdravih i grupe pacijenata sa ranim glaukomom ukazuje da je statistički značajno smanjenje debljine RNFL prisutno u svim segmentima osim u segmentima P3 i P4 ($p > 0,05$). Merenja debljine RNFL u segmentu P6 imaju najbolji potencijal za predikciju ranog glaukoma s obzirom na najizraženije smanjenje debljine nervnih vlakana upravo u ovom segmentu ($p < 0,05$). Merenja debljine RNFL u segmentu P1 ima najbolji potencijal za predikciju dalje progresije bolesti. Debljina sloja nervnih vlakana makule srazmerna je smanjenju debljine RNFL na glavi vidnog živca, pri čemu je ona uočljivija na nivou segmenata koji su okarakterisani kao dobri prediktori za nastanak, odnosno progresiju bolesti (P6 sa IPeriF i TPeriF, odnosno P1 sa SPeriF), što dodatno naglašava njihovu važnost u dijagnostici glaukoma otvorenog ugla. Debljina makule kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla je opisana umerenom do dobrom povezanošću sa stepenom oštećenja vidnog polja, pri čemu je ona najjača kod TPeriF, IPeriF i SPeriF segmenata i srazmerna je stepenu oštećenja vidnog polja. Koeficijenti korelacije između vrednosti srednje devijacije vidnog polja i debljine RNFL, odnosno
--	--

	sloja nervnih vlakana makule, pokazuju snažniju povezanost u odnosu na parametre dobijenog smanjenja debljine nervnih vlakana u makuli, što otvara mogućnost za dalja istraživanja. Segmenti glave vidnog živca i makule, koji su pokazali najbolju diskriminaciju u smislu predikcije nastanka POAG-a, kao i oni koji sugerišu na njegovu progresiju, smešteni su na lokacijama koje su međusobno povezane opisanim prirodnim tokom nervnih vlakana. Zaključak: Optička koherentna tomografija makule je važna pomoćna metoda u dijagnostici glaukoma kojom je moguće izdvojiti pacijente sa ranim glaukomom u odnosu na zdravu populaciju, odnosno utvrditi progresiju glaukoma otvorenog ugla.
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	17.7.2013.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	Predsednik: Član: Član:

UNIVERSITY OF NOVI SAD

MEDICAL FACULTY

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Doctoral dissertation
Author: AU	Siniša Babović
Mentor: MN	Doc. dr Nikola Babić
Title: TI	Optical coherence tomography of macula in primary open angle glaucoma
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	<u>English</u> / Serbian
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 1-3

Physical description: PD	(9 chapters / 147 pages / 5 pictures / 21 tables / 18 graphs / 249 references / 1 supplement)
Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Ophthalmology
Subject, Key words SKW	Glaucoma, Open-Angle; Tomography, Optical Coherence; Macula Lutea; Macular Degeneration; Nerve Fibers; Retinal Neurons; Disease Progression
UC	616.7-007.681-073 616.73-073
Holding data: HD	Library of Medical Faculty of Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 1-3
Note: N	None
Abstract: AB	Purpose of this study was to evaluate macular thickness in patients with primary open angle glaucoma (POAG) compared to healthy population and progression of the disease, as well as to determine relation between macular thickness changes to visual field defects and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness changes, depending on the progression of the disease. Material and methods: This prospective clinical study included 186 patients. According to clinical findings three groups were formed. First group (control group) included 68 healthy individuals without glaucoma and other ocular diseases, with best corrected visual acuity (BCVA) ≥ 0.9, intraocular pressure ≤ 21 mmHg, normal cup/disc ratio and normal visual field. Second group (early glaucoma group) included 78 patients with POAG (with localized RNFL defects), in whom the mean deviation (MD) of standard automated perimetry (SAP) was > -6 dB (Hodap classification) and BCVA ≥ 0.5. Third group (moderate glaucoma group) included 40 patients with POAG (with localized RNFL defects), in whom the MD of standard automated perimetry (SAP) was between -6 dB $> MD > -12$ dB (Hodap classification) and BCVA ≥ 0.5.

	All patients underwent complete ophthalmologic examination, SAP (Humphrey Field Analyzer, Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany, SITA Standard, test C 24-2) and optical coherent tomography scans of RNFL and macula (SOCT Copernicus HR, Optopol Tech. SA, Zawiercie, Poland). Results: Perifoveal and parafoveal nerve fiber layer have shown significant reduction of thickness and volume compared to stage of POAG progression, where perifovea showed higher significance ($p < 0,05$). All macular segments (TPeriF, IPeriF, SPeriF, NPeriF, TParaF, SParaF, IParaF i NParaF) showed reduction in thickness and volume compared to disease progression ($p < 0,05$). Macular segments TPeriF, IPeriF, as well as SPeriF, represent segments with highest potential to predict early glaucomatous damage according to the most significant reduction of nerve fiber layer thickness and volume ($p < 0,05$). Macular segments SParaF and NParaF represent segments with highest potential to predict progression of POAG according to the most significant reduction of nerve fiber layer thickness and volume ($p < 0,05$). Optic nerve head (ONH) RNFL thickness showed reduction compared to POAG progression in all segments ($p < 0,05$). All ONH segments except P3 and P4 showed significant reduction of RNFL comparing control group to early glaucoma group patients ($p > 0,05$). ONH segment P6 was found to be the highly specific for early glaucoma prediction according to the most significant reduction of RNFL thickness ($p < 0,05$), while segment P1 was found to have highest potential for POAG progression. Macular nerve fiber layer thickness reduction follows ONH RNFL thickness reduction and there is mutual relation between both macular and ONH segments (P6 to IPeriF and TPeriF, P1 to SPeriF) with highest specificity for early defects and POAG progression. It was shown that macular thickness changes have moderate to good correlation with visual field changes and it was highest in TPeriF, IPeriF and SPeriF segments. This correlation was found to be higher in macula then in ONH RNFL thickness changes, compared to visual field changes. Both macular and ONH RNFL segments, which were found to have highest specificity to POAG prediction and progression, are located in areas which mutually connect following natural course of nerve fiber layer between them.
--	---

	Conclusion: Optical coherence tomography of macula represents important ancillary method in POAG diagnosis and follow up, allowing to differentiate between early glaucoma patients and healthy individuals, as well as to determine progression of glaucomatous disease.
Accepted on Scientific Board on: AS	17.7.2013.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	President: Member: Member:

Želim da se zahvalim svom mentoru Doc. dr Nikoli Babiću na usmeravanju, razumevanju i strpljenju.

Posebnu zahvalnost dugujem Prof. dr Paraskevi Hentovoj Senćanić, Prof. dr Vladimiru Čanadanoviću, Doc. dr Miroslavu Stamenkoviću. Doc. dr Desanki Grković i Doc. dr Jasmini Đorđević – Jocić na pruženom znanju, iskustvu i korisnim savetima.

Zahvaljujem se mojoj prijateljici dr sci. Milici Pojić, na svakom trenutku, razgovoru, posvećenosti i dostupnosti.

Zahvaljujem se svim kolegama i saradnicima na podršci i pomoći.

Zahvaljujem se svojoj porodici i prijateljima, na veri i bodrenju.

Ovaj rad posvećujem svom ocu Momčilu.

SADRŽAJ

1. UVOD	14
1.1. DEFINICIJA I PODELA GLAUKOMA.....	14
1.2. EPIDEMIOLOGIJA GLAUKOMA	15
1.2.1. Prevalenca	16
1.2.2. Incidenca	17
1.2.3. Faktori rizika	18
1.2.3.1. Podela faktora rizika za POAG	18
1.2.3.2. Osobnosti odabranih faktora rizika za POAG	19
1.3. PATOFIZIOLOGIJA GLAUKOMA.....	20
1.4. MORFOLOŠKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE GLAVE VIDNOG ŽIVCA.....	22
1.4.1. Morfološke karakteristike intraokularnog dela vidnog živca i glave vidnog živca	22
1.4.2. Vaskularizacija vidnog živca	24
1.4.3. Kliničke karakteristike glave vidnog živca	24
1.5. MORFOLOŠKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE MAKULE.....	27
1.5.1. Anatomske i histološke karakteristike makule.....	27
1.5.2. Vaskularizacija makule	30
1.5.3. Kliničke karakteristike makule	30
1.6. MORFOLOŠKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE GANGLIJSKIH ĆELIJE MREŽNJAČE I SLOJA NERNVIH VLAKANA MREŽNJAČE	31
1.6.1. Karakteristike ganglijskih ćelija mrežnjače	31
1.6.2. Ganglijske ćelije mrežnjače i glaukom otvorenog ugla	32
1.6.3. Kliničke karaktersitike sloja nernvih vlakana i povezanost sa glaukomom otvorenog ugla.....	33
1.7. METODE DIJAGNOSTIKE GLAUKOMA	34
1.7.1. Tonometrija.....	35
1.7.2. Pahimetrija	36
1.7.3. Gonioskopija	36
1.7.4. Perimetrija.....	37
1.7.4.1. Osnovni pojmovi kod procene vidnog polja	37

1.7.4.2. Standardna automatizovana perimetrija (SAP)	37
1.7.4.3. Povezanost rasporeda nervnih vlakana mrežnjače sa ispadima u vidnom polju	41
1.7.4.4. Značaj perimetrijskog ispitivanja u dijagnostikovanju glaukoma.....	42
1.7.5. Tehnike slikovnog snimanja (imidžing tehnike) kod glaukoma otvorenog ugla	43
1.7.5.1. Stereoskopske fotografije glave vidnog živca u boji	44
1.7.5.2. Konfokalna skening laser oftalmoskopija (HRT)	45
1.7.5.3. Skening laser polarimetrija (GDx).....	45
1.7.5.4. Optička koherentna tomografija (OCT)	46
1.8. OPTIČKA KOHERENTNA TOMOGRAFIJA (OCT)	46
1.8.1. Nastanak i razvoj optičke koherentne tomografije	47
1.8.2. Osnovni fizički principi OCT	48
1.8.3. Tipovi OCT aparata	50
1.8.4. OCT u kliničkim uslovima.....	52
1.8.5. Upotreba OCT kod glaukoma	53
1.8.6. Upotreba OCT kod oboljenja makule	54
1.8.7. OCT makule kod glaukoma otvorenog ugla	54
1.8.8. Preporuke za dobijanje odgovarajućeg OCT snimka i ograničenja pri snimanju	55
2. CILJ RADA	57
3. HIPOTEZE	58
4. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA	59
4.1 MESTO ISTRAŽIVANJA.....	59
4.2 MATERIJAL ISTRAŽIVANJA - NAČIN IZBORA, VELIČINA I KONSTRUKCIJA UZORKA.....	59
4.3 METOD RADA	60
4.4. ETIČKI ASPEKT ISPITIVANJA	66
4.5. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	66
5. REZULTATI.....	68
5.1 DEMOGRAFSKI I KLINIČKI PARAMETRI PACIJENATA UKLJUČENIH U STUDIJU.....	68
5.2. Rezultati parametara RNFL glave vidnog živca	72
5.2.1. Debljina RNFL glave vidnog živca u posmatranim kvadrantima i segmentima	72
5.2.2. Potencijal debljine RNFL glave vidnog živca u posmatranim kvadrantima za predikciju progresije bolesti - ROC krive	75

5.2.3. Potencijal debljine RNFL glave vidnog živca u posmatranim segmentima za predikciju progresije bolesti - ROC krive	79
5.2.4. Veza između promene debljine RNFL glave vidnog živca i stepena oštećenja vidnog polja...	82
5.3. REZULTATI PARAMETARA DEBLJINE I ZAPREMINE SLOJA NERVNIH VLAKANA MAKULE	83
5.3.1. Potencijal debljine sloja nervnih vlakana makule u posmatranim segmentima za predikciju progresije bolesti - ROC krive	89
5.3.2. Veza između promene debljine sloja nervnih vlakana makule i stepena oštećenja vidnog polja	92
6. DISKUSIJA	97
7. ZAKLJUČCI.....	116
8. LITERATURA	118
9. PRILOZI	144
9.1. Prilog 1 – Lista skraćenica	144

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA I PODELA GLAUKOMA

Glaukom predstavlja hroničnu, progresivnu neuropatiju vidnog živca. Karakterišu je tipične, morfološke promene na glavi vidnog živca (PNO) i u sloju nervnih vlakana mrežnjače (RNFL). Prisutno je progresivno odumiranje ganglijskih ćelija mrežnjače i karakteristični ispadi u vidnom polju [1]. Mehanizam koji dovodi do oštećenja vidnog živca je multifaktorijalan, a povećan intraokularni pritisak (IOP) je jedan od najvažnijih faktora rizika za ovo složeno oboljenje [2].

Glaukom se u kliničkom smislu može podeliti na:

- Primarni glaukom
- Sekundarni glaukom
- Kongenitalni glaukom [3].

Primarni glaukom se deli na *glaukom otvorenog ugla* i *glaukom zatvorenog ugla*. Nastaje zbog otežanog oticanja očne vodice kroz sistem komornog ugla bez prisustva drugih očnih oboljenja [4].

Primarni glaukom otvorenog ugla (POAG) je hronična, progresivna, optička neuropatija praćena karakterističnim morfološkim promenama na glavi vidnog živca, sloju nervnih vlakana mrežnjače i ispadima u vidnom polju, uz otvoren ugao prednje očne komore i bez uzročnih očnih ili sistemskih stanja [5]. Kod POAG-a prepreka može biti u samom zidu komornog ugla (trabekulum, Šlemov (*Schlemm*) kanal, intraskleralni sudovi) pri čemu je komorni ugao otvoren [6]. Primarni glaukom otvorenog ugla predstavlja najučestaliji oblik glaukoma u SAD, Evropi i Australiji, sa udelom od 75% do 95% svih dijagnostikovanih glaukoma [7]. Karakteriše ga oskudna simptomatologija, što otežava pravovremeno otkrivanje bolesti [8]. Kod primarnog glaukoma otvorenog ugla morfološke promene na glavi vidnog živca i u sloju nervnih vlakana mrežnjače su najčešće obostrane i uglavnom asimetrične [9].

Kod *primarnog glaukoma zatvorenog ugla* (PACG) komorni ugao je blokiran korenim delom dužice. Definiše se kao apozicionalno ili sinehijalno zatvaranje ugla prednje očne komore, uzrokovano relativnim pupilarnim blokom u odsustvu drugih faktora koji mogu dovesti do zatvaranja ugla [5].

Sekundarni glaukom nastaje kao posledica nekog drugog oboljenja oka. Obično nastaje kao posledica: povrede oka, zapaljenja, tumora, promene položaja i volumena sočiva, proliferativne dijabetičke retinopatije, arterijskih i venskih okluzija na očnom dnu [10].

Kongenitalni glaukom nastaje kao rezultat poremećenog razvoja komornog ugla za vreme intrauterinog perioda i manifestuje se tokom prvih meseci ili godina života [11].

1.2. EPIDEMIOLOGIJA GLAUKOMA

Epidemiologija glaukoma podrazumeva procenu rasprostranjenosti glaukoma i njegovih faktora rizika, kao i primenu dobijenih procena u kvalitetnijem i pravovremenom lečenju glaukoma [12]. Glaukom je oboljenje koje dovodi do slepila ukoliko se ne prepozna na vreme ili neadekvatno leči. Na globalnom nivou, glaukom je jedan od tri vodeća uzroka slepila i nalazi se na drugom mestu [13]. Slepilo uzrokovano glaukomom je preventabilno, jer iako su glaukomska oštećenja ireverzibilna, pravilno lečenje ih može sprečiti ili ublažiti [14].

Glaukom otvorenog ugla predstavlja značajan problem u sistemu javnog zdravlja i smatra se da se u najvećem broju zemalja sveta, ne dijagnostikuje u onoj meri u kojoj je objektivno prisutan u datoj populaciji [15]. Podaci ukazuju na to da se čak i u razvijenim zemljama sa dobro organizovanim zdravstvenim sistemom, samo 50% ljudi obolelih od glaukoma otvorenog ugla, zaista i leči [16].

Svetska zdravstvena organizacija je krajem prošlog veka, napravila globalnu procenu, prema kojoj je utvrđeno da preko 104 miliona ljudi u svetu ima povišen očni pritisak ($IOP > 21$ mm Hg), dok je broj novootkrivenih slučajeva primarnog glaukoma otvorenog ugla procenjen na 2,5 miliona ljudi godišnje [17]. Smatra se da od glaukoma

otvorenog ugla boluje preko 67 miliona ljudi širom sveta, od čega je 6,7 miliona bespovratno slepo na oba oka [1]. U Srbiji nema službenih i organizovano prikupljenih podataka o broju obolelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla (POAG), pa je teško dati procenu, ali prema podacima Republičkog zavoda za statistiku Srbije, iz popisa stanovništava 2011. godine Srbija ima 7.565.761 stanovnika, od čega je 5.051.678 stanovnika starije od 40 godine života [18]. U SAD, Evropi i Australiji 75 do 95% glaukoma je POAG [7]. Sa starenjem rizik za POAG se povećava. Incidenca je oko 1% kod osoba preko 40. godine života kod naroda bele rase pa je pretpostavka da se i u Srbiji ona kreće na tom nivou. Kako su procene da u Srbiji ima oko 100.000 hiljada obolelih od glaukoma, znači da preko 75.000 ljudi ima POAG. Međutim incidenca očne hipertenzije je daleko češća od POAG-a i kreće se od 4-10% populacije starije od 40 godina, što znači da između 200.000 do 500.000 ljudi na teritoriji Srbije može imati povišen intraokularni pritisak, odnosno očnu hipertenziju. Ako se uzmu u obzir osobe sa sekundarnim glaukomom otvorenog ugla, normotenzivnim glaukomom i očnom hipertenzijom može se proceniti da je u Republici Srbiji oko 90.000 bolesnika sa glaukomom otvorenog ugla [18].

1.2.1. Prevalenca

Ukoliko prevalencu posmatramo kao ukupan broj ljudi koji boluje od glaukoma u posmatranom preseku stanovništva u datom vremenskom razdoblju, dolazimo do veoma složene situacije [19]. Značaj rase, starosti, a vrlo verovatno i pola utiče na prevalencu glaukoma, te je ukupnu procenu iz tih razloga dosta teško utvrditi [20].

Prevalenca se razlikuje posmatrano u odnosu na razaličite studije pre svega zbog dugačijeg uzimanja uzorka stanovništva i korištenog statističkog metoda. Vrednosti vezane za rasu pacijenata su relativno usaglašene za POAG i nalaze se na nivou od 2% kod stanovništva bele rase, starosne dobi preko 40 godina i oko četiri puta više kod stanovništva crne rase, bilo afričko-američkog ili afričko-karipskog porekla [19, 20, 21].

Životna dob pacijenata, u svakom slučaju, ima najveći uticaj na prevalencu glaukoma i ona se povećava sa godinama života. Studija Baltimore Eye Study, utvrđuje prevalencu od 1,23% kod pacijenata od 40-49 godina, odnosno 11,26 % kod starijih od 80

godina. Ovaj odnos kod pacijenata bele rase odgovara vrednostima od 0,92%, odnosno 2,16% [22]. Posmatrajući vrednosti prevalence u studiji Beaver Dam [23], među stanovništvom bele rase, vrednosti se kreću od 0,9% za starosnu dob od 43-54 godina, odnosno 4,7% za stanovništvo preko 75 godina. Studija Roscommon posmatrajući sličnu grupu stanovništva daje vrednost od 0,72% za ljude od 50 do 59 godina i 3,05% za one preko 80 godina starosti [24]. Očito je da je zajedničko za sve navedene, kao i za ostale studije ovog tipa, značajno povećanje prevalence kod starijeg stanovništva. Prema ovim studijama, osobe starije od 70 godina imaju 3 do 8 puta veću prevalencu nego osobe u četrdesetim godinama [25].

Uticaj pola na prevalencu je manje siguran faktor, ali u studiji Australian Blue Mountain Study [26] pronalazi se nešto veća prevalenca u korist ženskog pola, za razliku od studija Barbados Study i Rotterdam Study [27, 28] kod kojih prva potvrđuje dvostruku, a druga, trostruko veću prevalencu u korist muškaraca.

1.2.2. Incidenca

Incidenca glaukoma predstavlja ukupan broj ljudi kojima je prvi put dijagnostikovao glaukom u posmatranom vremenskom periodu i za određenu grupu stanovništva [29]. Složenost utvrđivanja ranog glaukoma i neophodnost dugotrajnog praćenja odabrane grupe stanovništva tokom vremena, nepovoljno utiče na mogućnost utvrđivanja pravih vrednosti incidence [30]. Broj studija koje se isključivo bave merenjem incidence glaukoma otvorenog ugla je veoma mali. Studija Bedford study daje podatke o godišnjoj incidenci od 0,048%, dok Armaly i saradnici utvrđuju da je od oko četiri hiljade praćenih pacijenata, tokom 7 godina, njih četvoro razvilo glaukom otvorenog ugla, što odgovara godišnjoj incidenci od 0,025% [31, 32].

Barbados Eye Study ukazuje na ukupnu incidencu od 2,2% kod osoba starijih od 40 godina, ali se odnosi na populaciju koja je uglavnom crne rase, koja je sklonija razvoju glaukoma otvorenog ugla [27]. Nasuprot ovoj studiji, u Melburnu, Australija je sproveden projekat Visual Impairment Project koji je dao dvostruko manju incidencu, u odnosu na prethodno navedenu studiju, odnosno vrednost od 1,1 % u korist sigurnog i

vrlo mogućeg prisustvo glaukoma otvorenog ugla [33]. Rotterdam Study utvrđuje incidencu od 1,8% u periodu od 5 godina [28].

Ono što je zajedničko za sve studije, kao i kod karakteristika vezanih za prevalencu POAG-a, je povećanje incidence glaukoma otvorenog ugla sa starosnom dobi stanovništva. Statističko modelovanje nam omogućava da pretpostavimo kako se kod stanovništva bele rase, incidenca povećava sa 0,08% godišnje na hiljadu ljudi, životne dobi od 40 godina, na 1,46% godišnje na hiljadu ljudi, starijih od 80 godina [34].

1.2.3. Faktori rizika

Pod faktorom rizika podrazumevamo ličnu osobenost ili ponašanje, uticaj okoline ili urođenu odnosno nasleđenu osobinu, koja na osnovu epidemioloških podataka može da bude povezana sa određenom bolešću i važno ju je sprečiti [35]. Pod faktorima rizika podrazumevamo one koji vremenski prethode nastanku bolesti. Glaukom je bolest koja nije izlečiva. Cilj lečenja predstavljaju očuvanje vidne funkcije i kvalitet života obolele osobe [1, 30]. U kliničkom smislu, kod glaukoma otvorenog ugla, izuzetno je zahtevno utvrditi oboljenje u vrlo ranim fazama. Definicija ranog glaukoma otvorenog ugla je u potpunosti vezana za osetljivost metoda koje se koriste za procenu statusa funkcije očnog živca i njegov strukturni integritet [36]. Utvrđivanje faktora rizika je važno jer omogućava stvaranje strategija za programe skrininga populacije, prevenciju i identifikaciju osoba sa glaukomom otvorenog ugla. Pacijentima obolelim od POAG-a je potrebno učestalije praćenje [37].

1.2.3.1. Podela faktora rizika za POAG

Postoje brojne populacione studije koje nam daju neprocenjivo vredne podatke o faktorima rizika za glaukom otvorenog ugla. Takođe, postoji dosta studija koje su zasnovane na kliničkim uzorcima, dajući podatke koji neodgovarajuće umanjuju ili uvećavaju značaj posmatranih faktora rizika [38]. Ipak, postoji manjkavost i kod studija zasnovanih na stanovništvu, jer su često zasnovane na dobrovoljnosti učesnika, koji bivaju motivisani za učestvovanje u studijama zbog informisanosti o prisustvu glaukoma u porodici. Jasno je da je osnovni uslov, kod ove vrste studija, slučajnost uzimanja uzorka. Faktori rizika za glaukom se mogu podeliti na:

- *demografske faktore rizika*; koje čine životna dob, pol, etničko poreklo i rasa
- *okularne faktore rizika*; koje čine IOP, diurnalne varijacije IOP, niži okularni perfuzioni pritisak, karakteristike glave vidnog živca, tanja rožnjača (centralna debljina rožnjače manja od 500 μm) i kratkovidost
- *sistemske faktori rizika*; koje čine šećerna bolest, arterijska hipertenzija, sistemska hipotenzija, naglašena nokturalna hipotenzija i migrena
- *genetski faktori rizika* i
- *ostali mogući faktori rizika*; koje čine pušenje, alkoholizam i socio-ekonomski faktori [39].

1.2.3.2. Osobnosti odabranih faktora rizika za POAG

Podaci dobijeni merenjem prevalencije i incidence sugeriraju na povećani rizik za POAG-om u skladu sa starosnom dobi. Ovo je utvrđeno u brojnim studijama, a prevalencija je 4-10 puta veća kod ljudi od 80 godina u odnosu na četrdesetogodišnjake čija dob se najčešće uzima kao početna osnova u većini studija [34]. Iako postoji neusaglašenost u različitim studijama, zaključeno je da pol ulazi u grupu faktora rizika za glaukom [40, 41].

Dugo se pretpostavljalo, a u poslednje vreme je nekoliko velikih studija potvrdilo, da rasa ili etnička pripadnost jesu ubedljivi faktori rizika za POAG. Stanovništvo crne rase, odnosno afričkog, afričko-američkog i afričko-karipskog porekla je pod većim rizikom za razvoj POAG a da se taj rizik proširuje i na ljude pomenutog porekla u mlađoj životnoj dobi [25, 27].

Povećanje IOP (>21 mmHg) se i dalje smatra najvažnijim faktorom rizika. Nedvojbeno je utvrđeno, da je IOP usko vezan za nastanak glaukoma [42]. Studija Baltimore Eye Study ukazuje na povećanje prevalencije glaukoma sa povećanjem IOP [22]. Ispadi u vidnom polju kod pacijenata sa povećanim IOP se usporavaju nakon sniženja IOP. Ukoliko jedna osoba ima glaukom gde je vrednost IOP asimetrična među očima, ispadi u vidnom polju na oku sa višim IOP se ranije uočavaju [43].

Glava vidnog živca je važan morfološki element koji pokazuje meru prisustva i napredovanja glaukoma. Njena struktura može imati uticaja na patogenezu POAG-a. Veće glave vidnog živca sa karakterističnim patoanatomskim odnosima su osetljivije na glaukomske oštećenje [44].

Kratkovidost se smatra da predstavlja faktor rizika za POAG. Studije kojima je to utvrđivano su uglavnom bile kliničke. Pacijenti sa POAG imaju dva puta više dijagnostikovanu kratkovidost nego kontrolna grupa. Perkins and Phelps⁸ izveštavaju da 27,4% pacijenata sa POAG imaju miopiju u odnosu na 6,9% kod normalne populacije. [45]. Šećerna bolest se dugo smatrala faktorom rizika, ali je većina studija rađena u bolničkim uslovima, te je moguće da su podaci nerealno veći. Nasuprot tome, velike studije zasnovane na stanovništvu, nisu uspele da pokažu jasan uticaj šećerne bolesti na POAG ili je taj efekat bio mali [46, 47]. Posmatrajući sistemsku hipertenziju, nekoliko studija je utvrdilo povezanost između povećanja arterijskog pritiska i IOP, ali veza između arterijskog pritiska i POAG i dalje nije jasno utvrđena. Osnovna hipoteza kod većine studija je zasnovana na pretpostavci da se oštećenje glave očnog živca javlja kod onih pacijenata koji imaju ograničenu prokrvljenost glave vidnog živca [40, 48].

Genetski faktori, odnosno pozitivna porodična anamneza jesu faktor rizika i nesumnjivo sugerišu na moguće prisustvo glaukoma otvorenog ugla. Smatra se da je verovatnoća za ispoljavanjem POAG-a kod pacijenata sa porodičnim opterećenjem na nivou od 14 do 47%, a prevalenca od 5 do 20 puta veća [49, 50]. Nasuprot tome, nijedna studija ne potvrđuje jasnu vezu između POAG-a i pušenja [51]. U studiji Katza i Sommera, koja ukazuje na alkohol kao faktor rizika, osnova studije nije bila na slučajnom uzorku stanovništva, te se ne može potvrditi objektivni uticaj ovog faktora [35].

Nesumnjivo je da glaukom u celom svetu predstavlja veliki problem za javno zdravlje. Na individualnom nivou njegova značajnost je mnogo veća jer vodi u slepilo koje je bespovratno. Iako patogeneza glaukoma nije potpuno jasna, današnji terapijski principi, a pre svega smanjenje intraokularnog pritiska, umanjuju napredovanje bolesti kod većine obolelih. Smatra se da je rana dijagnoza najbolji način da se pacijentu obolelom od glaukoma omogući zadovoljavajuća vidna funkcija, a vremenski period sa očuvanim vidom produži [52].

1.3. PATOFIZIOLOGIJA GLAUKOMA

Osnovni uzrok povišenja IOP-a kod glaukoma otvorenog ugla je povećanje otpora u zidu komornog ugla [53]. Utvrđeno je da se normalne vrednosti intraokularnog pritiska

kreću između 10 i 22 mmHg, što je uslovljeno homeostatski regulisanim odnosom između stvaranja i oticanja očne vodice [54]. Prvenstveno dolazi do smanjenja mogućnosti drenažnog sistema oka da eliminiše više od 2,2 mikrolitra očne vodice na minut, koliko se inače u normalnim uslovima produkuje na nivou cilijarnih nastavaka [55]. Dalje hidrodinamske promene uslovljavaju postepeno smanjenje minutnog volumena stvorene očne vodice, sve dok koeficijent lakoće oticanja ne dostigne one vrednosti ($C \leq 0,08$) pri kojima i drastično smanjena količina očne vodice može da se eliminiše isključivo uz stalno povišenje IOP-a [56]. Iako su opisane hidrodinamske promene u oku sa glaukomom dobro poznate, patogeneza oštećenja vidnog živca kod glaukoma još uvek je nerazjašnjena u potpunosti, uprkos brojnim istraživanjima koja traju još od vremena fon Grefea (*von Graefea*), odnosno preko 150 godina.

Ganglijske ćelije mrežnjače u toku glaukenskog oštećenja stradaju putem mehanizma koji simulira apoptozu, odnosno genetski kontrolisano izumiranje ćelija [57]. Povećanje koncentracije ekstracelularnog glutamata uzrokuje ekscitaciju glutaminskih NMDA receptora što dovodi do povećane produkcije azot oksida i velikog influksa jona kalcijuma u ćelijska tela, sledstvene depolarizacije i na kraju smrti [58]. Escitotoksična teorija glaukomatozne neuropatije prvi put je izložena od strane Dreyera i Liptona 1992 [59]. Faktori koji utiču na stopu smrti ganglijskih ćelija su mnogobrojni.

Savremena mišljenja se polarizuju između mehaničke i vaskularne etiologije oštećenja. Prema *mehaničkoj teoriji* povećani IOP direktno oštećuje aksone ganglijskih ćelija mrežnjače pri njihovom prolasku kroz laminu kribrozu. Ona je najosetljiviji deo omotača bulbusa, a posebno je osetljiva na porast IOP-a koji uzrokuje ektaziju, rastezanje i kolabiranje kribriformne ploče što dovodi do kompresije aksona i prekida aksoplazmatskog transporta [60].

Vaskularna teorija pretpostavlja da je insuficijencija krvnog protoka u glavi vidnog živca sa posledičnom ishemijom odgovorna za glaukenskog oštećenje [61]. Međutim, jedna hipoteza ne isključuje nužno drugu, te neki autori upravo kombinaciju obe hipoteze smatraju najverovatnijim patofiziološkim mehanizmom glaukoma [62].

Okularna perfuzija na nivou glave vidnog živca zavisi od intraokularnog pritiska i visine krvnog pritiska [63]. Sva stanja koja dovode do poremećene autoregulacije, odnosno do nesposobnosti tkiva da reguliše svoju prokrvljenost u skladu sa svojim potrebama, nužno vode ka oštećenju tkiva [64]. Pritom, smatra se da tkivo biva više oštećeno u toku reperfuzione faze, nego tokom same ishemije. Fluktuacije IOP-a i krvnog pritiska mnogo su štetnije, nego stabilan a visok IOP, odnosno stabilan a nizak krvni pritisak [65, 66]. Uslovi smanjene perfuzije delimično oštećuju elektronski transport. Nakon uspostavljanja normalnih parametara u krvotoku, neki od elektrona počinju da se kreću u pogrešnom pravcu, reagujući sa kiseonikom kojeg reperfuzijom ima u povećanoj koncentraciji, čime dolazi do stvaranja tzv. slobodnih radikala kiseonika [67]. Ujedno, hipoksantin, katabolički produkt energetskog transmitera ATP dodatno doprinosi formiranju slobodnih radikala. Kao rezultat ovih procesa, nastaje oksidativno oštećenje različitih delova ćelija, pre svega mitohondrija i ćelijskog jedra, što za posledicu ima ubrzanu apoptozu ganglijskih ćelija retine [68, 69].

1.4. MORFOLOŠKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE GLAVE VIDNOG ŽIVCA

1.4.1. Morfološke karakteristike intraokularnog dela vidnog živca i glave vidnog živca

Vidni živac se sastoji od više od milion aksona koji potiču od ganglijskih ćelija mrežnjače i pružaju se do lateralnog genikulatnog jedra. Topografski se može podeliti na intraokularni, intraorbitalni, intrakanalikularni i intrakranijalni deo [70].

Intraokularni deo vidnog živca čini glava vidnog živca (PNO) sa svojim prelaminarnim i laminarnim delom. Glava vidnog živca je ključni topografski element u morfološkom sagledavanju promena nastalih kod glaukoma otvorenog ugla [71]. To jedini deo živca koji možemo da sagledamo oftalmoskopijom. Ona je ovalna a u njenom središtu, diskretno temporalno, smešteno je udubljenje, koje nazivamo fiziološkom ekskavacijom PNO. Osnovne grane centralne retinalne arterije i vene prolaze kroz središte ekskavacije [71].

Glavu vidnog živca možemo sagledati posmatrajući njena 4 dela: površni sloj nervnih vlakana, prelaminarni deo, laminarni deo i retrolaminarni deo [70].

Površni sloj nervnih vlakana je nemijelinizirani sloj aksona ganglijskih ćelija, koji pri ulasku u glavu vidnog živca, zadržavaju karakteristike koje su imali u mrežnjači, odnosno, vlakna iz gornjih delova mrežnjače se usmeravaju ka gornjim, a vlakna iz donjih delova mrežnjače se usmeravaju ka donjim delovima PNO. Vlakna iz temporalnih delova mrežnjače su smeštena lateralno u PNO a ona iz nazalnih delova mrežnjače odgovaraju medijalnoj strani PNO. Vlakna iz makule, koja predstavljaju jednu trećinu svih vlakana vidnog živca, smeštena su lateralno. Fovealna vlakna su lokalizovana perifernije, a peripapilarna centralnije, u PNO [72].

Prelaminarni deo odgovara aksonima ganglijskih ćelija koji ulaze u PNO, poduprti su astrocitnim glijalnim ćelijama i izdijeljeni u snopove ili fascikule, koji prolaze kroz laminu kribrozu. Spomenuti astrociti oblažu vidni živac i stvaraju produžene kružne kanale koji obuhvataju skupine nervnih vlakana duž intraokularnog i intraorbitalnog toka vidnog živca. Na taj način su vlakna vidnog živca odvojena od vezivnog tkiva u celom svom toku. Milerove ćelije su odsutne iz PNO, ali astrociti stvaraju unutrašnju graničnu membranu (ILM) koja prekriva površinu glave vidnog živca i potom se nastavlja prekrivajući celu mrežnjaču. Astrociti čine oko 10% ukupne zapremine PNO. Pri nastanku glaukenskog oštećenja vidnog živca, aksoni i potporni glijalni elementi bivaju uništeni, čime se stvara patološki proširena ekskavacija PNO. Ovo može biti jedan od prvih znakova glaukoma. Ovo je moguće registrovati uz pomoć nekoliko metoda slikovnog snimanja. Određeni slojevi mrežnjače nestaju, približavanjem obodu PNO. Milerove ćelije bivaju zamenjene astrocitima. Pigmentni epitel može biti uočljiv oko temporalnog oboda PNO gde formira pigmentni polumesec. Kada slojevi pigmentnog epitela mrežnjače i sudovnjače ne dopru do temporalne ivice PNO, u opisanoj zoni se može uočiti delimično ili potpuno odsustvo pigmentacije. Kod uznapredovalih glaukoma, ova zona deluje uvećano i znak je grubljih ispada u vidnom polju [73].

Laminarni deo predstavlja lamina kribroza (*lamina cribrosa*) koja sadrži oko 10 slojeva vezivnog tkiva koji su spojeni sa beonjačom i kroz čije pore prolaze snopovi aksona. Otvori pora su veći iznad, nego ispod, što može biti povezano sa manjom zaštitom

od uticaja intraokularnog pritiska kod glaukoma. Lamina kribroza sadrži dva tipa kolagena, tip I i tip III, koji obiluju elastinom, lamininom i fibronektinom. Astroцити okružuju snopove aksona oko kojih su smešteni mali krvni sudovi. Lamina kribroza služi kao rešetka za prolaz aksonima, deo kojim se usmerava centralna retinalna arterija i vena i ojačanje zadnjeg segmenta očne jabučice [74].

Retrolaminarni deo se nalazi iza lamine kribroze, vidni živac se proširuje zbog mijelinizacije nervnih vlakana i prisustva oligodendroglije i okolnih meningelanih opni, stvarajući dijametar od 3 mm [71, 72].

1.4.2. Vaskularizacija vidnog živca

Vaskularizacija vidnog živca se razlikuje u zavisnosti od posmatranog dela živca. Iako vaskularizacija može značajno da varira, na osnovu brojnih studija su utvrđene osnovne potke njenog formiranja. Arterijska mreža za glavu očnog živca je sledeća: retrolaminarni nerv je uglavnom vaskularizovan od pijalnih i kratkih zadnjih cilijarnih sudova, uz nešto dodataka od strane centralne retinalne arterije i septalne arterije, a ponekad i horoidalnih arterija. Laminu snabdevaju kratke zadnje cilijarne arterije ili grane Halerovog i Cinovog arterijskog prstena. Ovaj deo nije vaskularizovan centralnom retinalnom arterijom. Prelaminarni deo snabdevaju kratke zadnje cilijarne arterije ili ciliorretinalna arterija (ako je prisutna) i povratne horoidalne arterije. Sloj nervnih vlakana se snabdeva centralnom retinalnom arterijom [75].

1.4.3. Kliničke karakteristike glave vidnog živca

Procena strukturnih oštećenja glave vidnog živca ima osnovnu važnost u dijagnozi glaukoma otvorenog ugla i neophodna je u praćenju pacijenata koji imaju faktore rizika za razvoj POAG-a, odnosno kod onih koji već boluju od POAG-a. Glava vidnog živca je mesto gde se vlakna nervnih ćelija mrežnjače, trenutno dostupnim kliničkim tehnikama, najbolje sagledavaju [76–78]. Detaljna procena glave vidnog živca i peripapilarnih tkiva najčešće omogućuje da se rana glaukomska oštećenja utvrde pre prvih ispada u vidnom polju [79, 80]. Osnovne poteškoće u ovoj kliničkoj proceni su zasnovane na subjektivnosti ispitivača i preklapanjem izvesnih karakteristika normalne i patološki promenjene glave vidnog živca. Rana napredujuća glaukomska oštećenja su diskretna i mogu biti propuštena

ukoliko se ne urade ponovljene procene, kod istog pacijenta. Trenutno, ne postoji jedinstvena tehnika koja je brza, jednostavna, jeftina, specifična i objektivna da bi izvršila analizu glave vidnog živca, sa pouzdanim odgovorom da li je POAG prisutan ili ne.

Glava vidnog živca je, kao što je spomenuto, mesto gde aksoni i nervna vlakna mrežnjače konvergiraju kako bi napustili oko prolazeći kroz skleralni kanal. Osim aksona, glava vidnog živca ima i krvne sudove, gliju i vezivno tkivo. Veličina skleralnog kanala, određuje veličinu glave vidnog živca. Oči sa malim kanalom imaju malu glavu vidnog živca, često se viđa kod dalekovidnih ljudi, i obrnuto, oči sa velikim skleralnim kanalom imaju veliku glavu vidnog živca, koja se često viđa kod kratkovidnih pacijenata. Glava vidnog živca je uglavnom ovalna, prosečnih dimenzija od $1,92 \pm 0,29$ mm (0,96–2,91 mm) vertikalno i $1,76 \pm 0,31$ mm (0,91–2,61 mm) horizontalno, dok joj je površina $2,69 \pm 0,70$ mm² (0,80–5,54 mm²) [81]. Središnje, bledo udubljenje, ekskavacija glave vidnog živca je mesto gde nema tragova nervnog tkiva. Bledilo ekskavacije je rezultat ogoljavanja lamine kribroze i nedostatka glijalnog tkiva. Utvrđena je fiziološka povezanost i srazmera između veličine glave i ekskavacije vidnog živca [82].

Neuroretinalni obod je tkivo koje se nalazi između ivica ekskavacije i ivica glave vidnog živca. Kod zdravih očiju, krvni sudovi naležu na neuroretinalni obod, pa se granice glave vidnog živca najbolje sagledavaju praćenjem toka ovih krvnih sudova. Neuroretinalni obod je obično ružičaste boje i nema lokalizovana mesta smanjenja debljine. Kod zdravih očiju, neuroretinalni obod je obično deblji na donjem polu glave vidnog živca u odnosu na gornji, koji je deblji od nazalnog, dok je temporalni najtanji. Ovaj raspored u debljini nervnih vlakana mrežnjače se naziva “ISNT” pravilo [83].

Način na koji su aksoni raspoređeni u mrežnjači je povezan sa načinom tumačenja vidnog polja i ispadima u njemu, koja je moguće povezati sa promenama u veličini ekskavacije glave vidnog živca u slučaju progresije bolesti [84, 85]. Ovaj prolazak nervnih vlakana mrežnjače kroz glavu vidnog živca ima tri osnovne karakteristike, i to:

- papilomakularni snop vlakana ima pravo usmerenje od makule ka glavi vidnog živca

- nervna vlakna mrežnjače koja dolaze iz nazalnih delova mrežnjače, takođe imaju delimično pravo usmerenje i ulaze u nazalne delove glave vidnog živca, dok
- periferna nervna vlakna koja potiču od vlakana koja su temporalno od makule, imaju lučni put oko papilomakularnog snopa i prolazeći iznad i ispod njih ulaze u gornji i donji pol glave vidnog živca [86].

Tehnika pregleda glave vidnog živca je standardizovana, obavlja se pomoću lupa, indirektnom biomikroskopijom. Didaktički, klinički pregled pretpostavlja sagledavanje sledećih elemenata: veličinu i oblik glave vidnog živca, veličinu i oblik neuroretinalnog oboda, te veličinu i konfiguraciju ekskavacije glave vidnog živca i međusobni odnos ekskavacije i glave vidnog živca. Tok pregleda treba da sadrži najmanje pet elemenata u kliničkom sagledavanju, i to:

- *identifikaciju ivica glave vidnog živca*, koja predstavlja najvažniji aspekt kliničkog pregleda a posebno je otežana kod očiju sa visokom kratkovidnošću i peripapilarnom atrofijom. Ona predstavlja krajnju unutrašnju ivicu tkiva koje daje refleksiju i nalazi se ka unutra u odnosu na bilo koje pigmentisano tkivo okoline i sadrži isključivo elemente nervnog tkiva [87,88],
- *procenu veličine neuroretinalnog oboda*, gde je važno utvrditi moguće prisustvo difuznog ili lokalnog gubitka nervnog tkiva a koje se uočava kao zona stanjenja, useka ili nazalnog pomeranja ekskavacije. Položaj krvnih sudova glave vidnog živca pomaže u utvrđivanju ivica tkiva neuroretinalnog oboda,
- *procena odnosa promera ekskavacije i glave vidnog živa (C/D odnos)*, koji se utvrđuje uporednim sagledavanjem veličine glave vidnog živca i ekskavacije, te predstavlja odnos između vertikalnog dijametra ekskavacije i vertikalnog dijametra glave vidnog živca. Ovo je najčešći element u proceni ukupnog glaukenskog oštećenja kod većine ispitivača. Ipak, ovo ne može biti presudni element u konačnoj proceni jer postoje značajne varijacije u populaciji i subjektivna procena ispitivača je ovde dosta naglašena [89, 90],
- *sagledavanje sloja nervnih vlakana* zahteva dosta iskustva i najbolje se postiže u uslovima gledanja kroz filter za crvenu svetlost koji omogućava da se površna vlakna bolje uoče i

- *utvrđivanje ostalih karakteristika*, od kojih su najvažnije; peripapilarna atrofija i krvarenja na glavi vidnog živca, a koji su češći kod obolelih od glaukoma ili onih pacijenata koji imaju okularnu hipertenziju [91-95].

1.5. MORFOLOŠKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE MAKULE

1.5.1. Anatomske i histološke karakteristike makule

Mrežnjača (*retina*) je tanka, prozirna opna koja predstavlja unutrašnji sloj očne jabučice. Pozadi se čvrsto pripaja uz glavu očnog živca a sprema uz zupčastu ivicu (*ora serrata*). Podeljena je na središnju i perifernu zonu [96]. Ona predstavlja sloj očne jabučice koji nosi funkciju fotorepcije, odnosno osetljivosti na svetlost, i omogućava različite elemente vidne funkcije, i to:

- razlikovanje detalja,
- percepciju boja,
- vidnu oštrinu pri uslovima prigušenog osvetljenja i
- periferni vid [97].

Predeo mrežnjače koji se anatomske opisuje kao žuta mrlja (*macula lutea*) je deo koji sadrži žuti (ksantofilni) pigment [98]. U uobičajenim kliničkim opisima, zovemo je makula. Histološki određene granice makule odgovaraju delu mrežnjače koji se sastoji od dva ili više slojeva ganglijskih ćelija, prečnik obuhvata zonu od 5-6 mm i vertikalno je postavljena između lukova temporalnih krvnih sudova mrežnjače [99]. Karotenoidi obogaćeni kiseonikom, pre svega zeaksantin i lutein, nakupljeni su u povećanoj koncentraciji u središnjem delu makule, dajući joj žućkasti odsjaj. Ovi karotenoidi imaju antioksidantne sposobnosti i zadatak da filtriraju talasne dužine svetlosti u plavom delu spektra, čime sprečavaju oštećenje ćelija makule svetlošću [100].

Središnja zona makule, promera od 1,5 mm odgovara delu koji nazivamo fovea (fovea centralis). Ona je prema anatomskim karakteristikama i odlikama ćelija koje registruju svetlost (fotoreceptori – čepići i štapići) usmerena ka omogućavanju visoko definisane prostorne vidne oštrine i osećaju za boje [101]. U okviru fovee, nalazi se deo u

kojem se uočava odsustvo svih krvnih sudova a koji nazivamo fovealna avaskularna zona (FAZ). Geometrijski centar FAZ zone se uzima kao središte makule i smatra se centrom fiksacije. Središnje udubljenje fovee se naziva foveola, prečnika od 0,35 mm, gde su čepići uži i gušće raspoređeni [102]. Udubljenje u okviru foveole se naziva umbo. Prstenasta zona oko foveole, širine 0,5 mm, se naziva parafovealna zona. U parafovealnoj zoni su sloj ganglionskih ćelija, unutrašnji nuklearni sloj i spoljašnji pleksiformni sloj najdeblji. Parafovealnu zonu okružuje prstenasta zona, debljine od 1,5 mm koju nazivamo perifovealna zona [103].

Slojevi mrežnjače se lako uočavaju i razlikuju na histološkim preparatima u preseku, i gledajući od unutrašnjeg dela ka spoljašnjem delu mrežnjače, dele se na sledeće slojeve:

- unutrašnji i spoljašnji delovi štapića i čepića,
- spoljna granična opna (ELM),
- spoljni nuklearni sloj (jedra fotoreceptora),
- spoljni pleksiformni sloj,
- unutrašnji nuklearni sloj,
- unutrašnji pleksiformni sloj,
- sloj ganglijskih ćelija,
- sloj nervnih vlakana (predstavlja aksone sloja ganglijskih ćelija),
- unutrašnja granična opna (ILM) [96].

Svetlost koja obasja retinu, mora da prođe kroz celu njenu debljinu kako bi dospela do fotoreceptora. Gustina i raspored fotoreceptora je neujednačena u različitim delovima mrežnjače. Fovea sadrži veliku količinu gusto poređanih čepića, koji pretežno registruju talasne dužine koje odgovaraju crvenoj i zelenoj svetlosti [104]. Njihova gustina prelazi 140.000 čepića po mm².

U središnjoj fovei nema štapića. Sadrži samo čepiće i Milerove ćelije, koje pomažu optimalnom prenosu svetlosti praveći prečice do fotoreceptora. Broj čepića se drastično smanjuje udaljavanjem od središta makule, tako da periferna mrežnjača sadrži samo štapiće. Najveća gustina štapića je na nivou od 20° od centra fiksacije, gde dostižu

najveću gustinu od 160.000 štapića po mm^2 . Iako je gustina štapića visoka, vidna oštrina u toj zoni je smanjena zbog ukupnog broja odziva pojedinačnih štapića u posmatranom polju registrovanja svetlosti. Gustina štapića se postepeno smanjuje ka periferiji [105]. Molekuli odgovorni za registrovanje svetlosti u čepićima i štapićima potiču od vitamina A i vezuju se za apoprotein koji nazivamo opsin. U štapićima se ovaj vezani molekul zove rodopsin, dok čepići sadrže tri vrste opsina, gde je svaki pojedinačno osetljiv ka crvenom, zelenom i žutom delu svetlosnog spektra [97].

Dok je kod većine nervnih ćelija akcioni potencijal u vidu trenutnog naboja, kod fotoreceptora, odgovor je postepen. Dolazi do promena u polarizaciji opne i ona je proporcionalna sa količinom stimulišuće svetlosti. Odgovor je prilagođen do određene mere pomoću horizontalnih ćelija koje su vezane (sinapsama) za susedne fotoreceptore [106].

Fotoreceptori prave sinapse i sa bipolarnim ćelijama. Fotoreceptori čepića imaju direktne sinapse sa bipolarnim ćelijama koje nazivamo patuljastim bipolarnim ćelijama. Ostale bipolarne ćelije prave sinapse sa susednim čepićima [107]. Na taj način više od jednog čepića, a ponekad i stotine, bivaju u sinaptičkom spoju sa jednom bipolarnom ćelijom. One, kao i fotoreceptori, imaju postepen odgovor na draž čime menjaju polarizaciju. One su vezane za ganglijske ćelije. Zadatak ganglijskih ćelija je da udruže signale dobijene iz bipolarnih i amakrinih ćelija i da stvore akcioni potencijal koji će biti usmereni ka dorzolateralnom kolenom jedru u mozgu. Sloj nervnih vlakana, koji predstavlja produžetak ganglijskih ćelija, se pruža unutrašnjim delom mrežnjače sučeljavajući se na zadnjem delu očne jabučice stvaranjem vidnog živca [108]. Unutrašnja granična opna, koja nastaje od nožica baze Milerovih ćelija prati i graniči se sa zadnjim delom staklastog tela.

Pigmentni epitel mrežnjače (RPE) je jednoslojni red šestouglih ćelija neuroektodermalnog porekla koje su smeštene između Bruhove (*Bruchove*) membrane i mrežnjače. Ovaj sloj se pruža od glave vidnog živca do nazubljene ivice i nastavak je pigmentnom epitelu resastog tela. Vrhovi RPE su upereni ka sloju ćelija fotoreceptora i u bliskoj su vezi sa njima. Svaka ćelija RPE na svom vršku ima nastavak u vidu repa, koji obuhvata spoljni deo fotoreceptornih ćelija [97]. RPE ćelije su stubaste i kockaste,

promera od 16 mikrona. U makuli se izdužuju i gušće su raspoređene nego u perifernijim delovima mrežnjače. Bočne površine RPE ćelija se međusobno sučeljavaju i u delu blizu vrha su povezane uskim paketom posebnih veza (*zonulae occludentes*). Ovi paketi veza sačinjavaju spoljnu krvno-očnu barijeru. RPE učestvuje u brojnim funkcijama mrežnjače, a pre svega:

- upija svetlost,
- održava subretinalni prostor,
- vrši fagocitozu spoljnih delova čepića i štapića,
- učestvuje u metabolizmu mrežnjače i nezasićenih masnih kiselina,
- stvara spoljnu krvno-očnu barijeru,
- obnavlja i stvara ožiljno tkivo [96].

Osnova RPE ćelija dodiruje Bruchovu opnu. Ona se sastoji od 5 slojeva i osnovna funkcija joj je skupljanje i eliminacija masti i materijala oštećenih procesom kiseoničkog oštećenja.

1.5.2. Vaskularizacija makule

Centralna arterija mrežnjače koja je grana oftalmičke arterije, omogućava cirkulaciju i pruža se preko svojih grana kroz unutrašnji sloj mrežnjače idući sve do unutrašnjeg dela, unutrašnjeg nuklearnog sloja. Završne, kapilarne grane, formiraju krvno-moždanu barijeru sa čvrstim spojnica između endotelnih ćelija kapilara. Povremeno, cilioretinalna arterija, koja polazi od cilijarne cirkulacije, dodatno vaskulariše deo između glave vidnog živca i središta makule, prodirući sa svojim granama do unutrašnjih delova mrežnjače. Metaboličke potrebe spoljnih slojeva mrežnjače, pod kojima podrazumevamo sloj od spoljnih delova unutrašnjeg sloja jedara pa sve do pigmentnog epitela mrežnjače (RPE), a uključujući i njega, ishranjuju se iz horiokapilarisa. Pod njim podrazumevamo sistem kapilara nastalih od horoidalnih arterija koje nastaju od cilijarnih arterija [109].

1.5.3. Kliničke karakteristike makule

Pojam makula, u kliničkom smislu podrazumeva deo mrežnjače koji se pruža između temporalnih grana centralne arterije mrežnjače (*arteria centralis retinae*). Kao što

je već navedeno u anatomsko-histološkom opisu, makulu ili posteriorni pol sagledavamo, razmatrajući sledeće element: umbo, foveolu, foveu, parafoveu i perifoveu [96].

Ivice fovee se najčešće uočavaju kao prstenasta refleksija koja nastaje sa unutrašnje granične opne a u njenom centru se uočava beličasta tačkasta refleksija foveole. *Parafovea* predstavlja prstenasti obruč od 0,5 mm koji okružuje foveu i sastoji se od uobičajenog rasporeda slojeva, koji uključuju 4-6 slojeva ganglijskih ćelija i 7-11 slojeva bipolarnih ćelija. *Perifovea* okružuje parafoveu, takođe predstavlja prstenasti obruč promera 1,5 mm a struktura u preseku uključuje nekoliko slojeva ganglijskih ćelija i oko 6 slojeva bipolarnih ćelija [97].

Karakteristika ove središnje zone, odnosno posteriornog pola je da se ganglijske ćelije u ovoj regiji sastoje od više slojeva za razliku od perifernih delova koji sadrže samo jedan sloj ganglijskih ćelija. Klinički se tako opisana zona uočava jasno, karakterističnom naglašenijom refleksijom, u odnosu na periferne delove mrežnjače. Ukupan promer makule je oko 5 mm, sa centralnom fovejom širine 1,5 mm, dvostrukom širinom parafovee od 2x 0,5 mm i dvostrukom širinom perifovee od 2x 1,5 mm [96].

1.6. MORFOLOŠKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE GANGLIJSKIH ĆELIJE MREŽNJAČE I SLOJA NERVNIH VLAKANA MREŽNJAČE

1.6.1. Karakteristike ganglijskih ćelija mrežnjače

Ganglijske ćelije mrežnjače predstavljaju tip neurona koji se nalazi u unutrašnjem sloju mrežnjače, odnosno u sloju ganglijskih ćelija. One primaju vidne stimuluse od fotoreceptora preko dve grupe intermedijarnih neurona i to: bipolarnih ćelija i amakrinih ćelija [110]. Sve ganglijske ćelije mrežnjače prenose vidne stimuluse po tipu stvaranja slike i po tipu nestvaranja slike u vidu akcionih potencijala koji se šalju ka talamusu, hipotalamusu i mezencefalonu.

Ganglijske ćelije mrežnjače se međusobno razlikuju u veličini, načinima povezanosti i odgovorima na vidne draži, ali sve imaju zajedničku osobinu da se sastoje od dugačkog aksona koji se pruža do mozga. Ovi dugački aksoni učestvuju u stvaranju vidnog živca, hijazme i dela vidnog puta. Mali broj ganglijskih ćelija nije sposobno za prenošenje vidnih draži, ali su uprkos tome fotosenzitivne te stvaraju retinohipotalamički put kojim učestvuju u cirkardijalnom ritmu i reakciji zenica na svetlost [111]. Mrežnjača sadrži oko 700 hiljada do 1,5 milion ganglijskih ćelija. Svaka ganglijska ćelija mrežnjače prima draži od 100 čepića i štapića kojih ukupno ima oko 96,6 miliona u mrežnjači. Od toga, 4,6 miliona fotoreceptora su čepići a 92 miliona su štapići. U fovei, pojedinačna ganglijska ćelija prima draži od samo 5 fotoreceptora, dok ganglijske ćelije na periferiji mrežnjače primaju draži od preko hiljadu fotoreceptora [112]. Ganglijske ćelije se mogu podeliti u 3 grupe:

- *W ganglijske ćelije* su manjeg promera, čine 40% ukupnog broja ganglijskih ćelija mrežnjače, distribuisane su široko po mrežnjači, primaju draži od štapića i registruju pokret u bilo kom delu vidnog polja,
- *X ganglijske ćelije* su srednjeg promera, čine 55% ukupnog broja ganglijskih ćelija mrežnjače, zadužene su za kolorni vid i imaju produženi odgovor,
- *Z ganglijske ćelije* su najvećeg promera, čine 5% ukupnog broja ganglijskih ćelija mrežnjače, zadužene su za reakciju na brzu promenu svetlosti ili na brzi pokret bulbusa i imaju prolazni odgovor [113].

U zavisnosti od njihove projekcije i funkcije, postoji najmanje 5 podtipova ganglijskih ćelija mrežnjače: Parvocelularne ili patuljaste - P ćelije, magnocelularne ili M ćelije, bistratificirane ili koniocelularne - K ćelije, fotosenzitivne ganglijske ćelije koje se sve pružaju ka lateralnom genikulatnom jedru i ostale ganglijske ćelije koje se usmeravaju ka jedru gornjeg kolikulusa zadužene za pokrete očnih jabučica [114].

1.6.2. Ganglijske ćelije mrežnjače i glaukom otvorenog ugla

Glaukom otvorenog ugla prati progresivan gubitak ganglijskih ćelija mrežnjače. Poznato je da je oko 30% i više ganglijskih ćelija mrežnjače izgubljeno pre nego što se mogu utvrditi bilo kakvi ispadi u vidnom polju [115]. Razne histološke studije su

pokazale odstupanja u morfologiji i gustini ganglijskih ćelija mrežnjače u periodu bez ispada u vidnom polju. Zato je utvrđivanje gubitka ovih ćelija ključno u ranoj dijagnozi glaukoma i njegovom mogućem napredovanju. Sloj nervnih vlakana mrežnjače su aksoni ganglijskih ćelija mrežnjače i pružaju se u unapred određenim pravcima do zone gde sučeljavanjem formiraju vidni živac [116]. Pošto se kod glaukoma otvorenog ugla oštećenja dešavaju na nivou tela ganglijskih ćelija mrežnjače, procenjuje se da bi merenje debljine sloja nervnih vlakana mrežnjače, osim cirkumpapilarnih, preciznije pomoglo u proceni prisustva glaukomskog oštećenja [117].

Oko 50% ganglijskih ćelija mrežnjače se nalazi u makuli. Kod ljudi, kao i na eksperimentalno izazvanom glaukomu u očima primata, gubitak ganglijskih ćelija oko fovee je očit već u ranim fazama bolesti [118]. Gubitak ganglijskih ćelija mrežnjače sledstveno izaziva atrofiju sloja ganglijskih ćelija. Od prve objavljene studije o ovom procesu i utvrđenom smanjenju debljine RNFL na nivou makule, od strane Cajmera i saradnika, nekoliko studija je upotrebom metoda slikovnog snimanja utvrdilo da debljina makule može biti surogat parameter u proceni glaukomskog oštećenja [119, 120].

I dalje ostaje nejasno, da li je spoljašnji sloj mrežnjače, pre svega sloj fotoreceptora, narušen kod glaukoma otvorenog ugla [121]. Histološke studije Pande i Džonasa utvrđuju da je broj fotoreceptora značajnije manji, pre svega kod glaukoma zatvorenog ugla i nekih tipova sekundarnih glaukoma dok gubitak sloja fotoreceptora nije mogao sasvim jasno da se dokaže kod eksperimentalno izazvanog glaukoma kod primata [122].

1.6.3. Kliničke karaktersitike sloja nervnih vlakana i povezanost sa glaukomom otvorenog ugla

Pacijenti koji imaju rizik za razvojem glaukoma mogu imati glavu vidnog živca i vidno polje normalnog izgleda a da pritom u sloju nervnih vlakana imaju oštećenja koja su karakteristična za rano, neregistrovano glaukomsko oštećenje [123].

Prednje-zadnja usmerenost vlakana u okviru glave vidnog živca nije sasvim jasno utvrđena [124]. Vlakna iz perifernih delova mrežnjače zauzimaju perifernije pozicije u glavi vidnog živca a ona iz središnjih lokacija zauzimaju središnju poziciju u živcu. Perifernija vlakna su površnije smeštena u sloju nervnih vlakana mrežnjače (bliže

staklastom telu) dok su središnja bliža beonjači. Pretpostavlja se da se vlakna međusobno ukrštaju, posebno u prednjem delu glave vidnog živca. Sloj nervnih vlakana je najdeblji u delu pre nego što se sva vlakna prelome pod 90^0 u glavu vidnog živca nakon čega postaju značajnije tanja [125]. Raspored vlakana u okviru glave vidnog živca je neravnomeran, zato što je sloj nervnih vlakna gornjeg i donjeg pola gušći nego nazalno i temporalno.

Izgled sloja nervnih vlakana mrežnjače zavisi od metode koja se koristi. Oftalmoskopski, pri standardnom kliničkom pregledu, ovaj sloje se bolje uočava kod ljudi sa tamnijom pigmentacijom i providnim strukturama prednjeg segmenta oka, a posebno je uočljiv u uslovima filtera za crvenu svetlost [126]. Potka ovog sloja podseća na svetle duguljaste brazde, koje su najuočljivije u zoni gde su vlakna najdeblja. Ova svetlina snopa vlakana je pojačana susednom tamnom zonom koja odgovara izduženim Milerovim (*Mueller*) ćelijama koje ih okružuju [127]. Lokalizovani ispadi u sloju nervnih vlakana podsećaju na trouglaste ulomke (nasuprot crtastim), jasno ograničene površine koje idu radijalno od glave vidnog živca i šire se periferno. Na fotografijama u uslovima crvenog filtera, odgovaraju tamnim površinama, umetnutim između svetlih izbrazdanih delova koji odgovaraju neoštećenom delu sloja nervnih vlakana. Ova vrsta ispada se može uočiti kod 20% pacijenata obolelih od glaukoma [128]. Gubitak nervnih vlakana može da nastane i difuzno, a to se uočava ukupno smanjenom mogućnošću sagledavanja ovog sloja. Dodatna klinička karakteristika koja sugriše na gubitak sloja nervnih vlakana je naglašeniji prikaz krvnih sudova mrežnjače [125].

1.7. METODE DIJAGNOSTIKE GLAUKOMA

Glaukom otvorenog ugla je hronična bolest koju karakteriše neprimetan početak, progresivan tok i odsutna ili nespecifična simptomatologija, kao što su: povremene glavobolje, osećaj pritiska u očima, osećaj zamora, nejasan vid. Gubitak vidnog polja pacijenti primećuju kasno jer centralni vid dugo ostaje očuvan. To je razlog zbog čega se bolest često otkriva u odmakloj ili terminalnoj fazi [7, 129].

Postoji dosta dijagnostičkih metoda koje su korišćene u dijagnostici glaukoma. Međutim, jedan deo ovih metoda u savremenoj dijagnostici ima samo istorijski značaj. U

današnje vreme, uobičajeni protokol u dijagnostici glaukoma podrazumeva sledeće metode: pregled glave vidnog živca na biomikroskopu uz pomoć lupa od 90 D ili 78 D, merenje IOP-a – tonometriju i pregled komornog ugla – gonioskopiju [130]. U cilju preciznije dijagnostike i praćenja, neophodne i najčešće metode ispitivanja su merenje centralne debljine rožnjače - pahimetrija i metodu procene funkcionalnog oštećenja kod glaukoma - ispitivanje vidnog polja – perimetrija, kao i procenu strukturnog oštećenja pomoću odabranih tehnike slikovnog snimanja (imidžing tehnike) [131].

1.7.1. Tonometrija

Intraokularni pritisak je ukupni ishod delovanja brojnih činilaca u oku, kao što su količina stvorene očne vodice u jedinici vremena, otpor u drenažnom sistemu, stanje omotača oka (skleralni rigiditet), protok krvi kroz strukture oka, stanje neurovegetativnog nervnog sistema i drugo [132]. Prisustvo IOP-a je utvrdio Lajdeker (*Leydhecker*) sa saradnicima mereći IOP na 20 hiljada očiju uz pomoć Šiocovog (*Schiøtz*) tonometra. Od tada, IOP postaje parametar glaukoma koji ga definiše. Generalno je prihvaćeno da srednja vrednost IOP-a u populaciji starijoj od 40 godina iznosi 16 mmHg. Normale vrednosti IOP-a se kreću od 10 do 21 mmHg.

Poznato je da povišeni IOP predstavlja najznačajniji faktor rizika za nastanak glaukoma, a dugo vremena se smatralo da je on i jedini uzrok nastanka oštećenja kod primarnog glaukoma otvorenog ugla [133]. Brojni dokazi o značaju visine IOP-a za ispoljavanje i tok glaukoma kao hronične bolesti, uslovljavaju preciznost merenja ovog parametra. Goldmanova aplanaciona tonometrija je zlatni standard u merenju IOP-a i predstavlja metodu sa kojom se sve ostale metode merenja IOP-a i dalje porede [134, 135]. Ova metoda koju je uveo Goldman (*Goldmann*) 1954. godine je zasnovana na Imbert-Fick-ovom zakonu gde aplanaciona sila na idealnu sferu deluje na rožnjaču [136, 137]. Ona daje precizne vrednosti visine IOP-a sa varijacijama od 11% među ispitivačima i 9% varijacija za više merenja koje izvodi isti ispitivač [138].

U kliničkom smislu, doprinos IOP-a toku i lečenju glaukoma se može posmatrati kao utvrđivanje i kontrola kontinuuma [139]. Procena, da li osoba ima ili nema glaukom, ne može biti zasnovana samo na osnovu vrednosti IOP-a, zato što nauka i dalje ima dvojbe

oko već utvrđenih entiteta kao što su normotenzivni glaukom (klinički prisutno oštećenja glave vidnog živca uz vrednosti IOP manje od 21 mmHg) odnosno okularna hipertenzija (sumnja na glaukom, gde je vrednost IOP iznad 21 mmHg a oštećenja na PNO i ispadi u vidnom polju nisu prisutni) [140]. I dalje nije jasno da li su to dva odvojena entiteta ili predstavljaju suprotne polove složene glaukomske bolesti u kojoj IOP ima važnu ulogu a drugi faktori doprinose patogenezi bolesti. Sagledavajući na ovaj način, čini se da glaukomsko oštećenje predstavlja individualnu osetljivost ganglijskih ćelija mrežnjače odnosno glave vidnog živca na oštećenja nastala delovanjem IOP [141]. Varijacija predstavlja stepen oštećenja nastalog pri određenoj vrednosti IOP-a, odnosno vrednost IOP-a koju je moguće tolerisati bez nastanka oštećenja. Svakako, IOP je važan faktor rizika ali ne i bolest za sebe.

1.7.2. Pahimetrija

Debljina rožnjače predstavlja važan faktor rizika za razvoj glaukoma otvorenog ugla [142]. Ultrazvučna pahimetrija je metoda koja nam omogućava merenje centralne debljine rožnjače (CCT). Pri takvom merenju, debljina rožnjače odgovara vrednostima od ± 530 μm . Brojne studije su pokazale da se debljina rožnjače razlikuje u populaciji i da utiče na očitane vrednosti aplanacione tonometrije. Tanje rožnjače pokazuju nerealno niže izmerene vrednosti IOP-a u odnosu na realne, dok deblje rožnjače daju veće vrednosti od realnih [143]. U studiji Ocular Hypertension study 24% pacijenata je imalo debljinu rožnjače preko 600 μm . Takođe je utvrđeno da pacijenti sa debljinom rožnjače od 555 μm i manje, imaju trostruki rizik za razvojem POAG-a nego oni čija je debljina rožnjače veća od 588 μm . Ovo bi značilo da rožnjače tanje od 555 μm predstavljaju snažan faktor rizika za nastanak glaukoma. Tanja rožnjača se ne smatra samo faktorom rizika već i faktorom progresije kod osoba sa dijagnostikovanim glaukomom [144].

1.7.3. Gonioskopija

Procena ugla prednje očne komore je jedan od ključnih delova kliničkog pregleda pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla. Ona predstavlja tehniku kojom se posmatraju struktura i nepravilnosti ugla prednje komore (iridokornealnog ugla). Posmatranje je moguće izvesti direktnom ili indirektnom metodom. Direktna metoda se ređe izvodi i uglavnom je rezervisana za pregled dece. Indirektna metoda je metoda izbora i sastavni je

deo rutinskog pregleda [7]. Najčešće se koriste lupe od 59° i 64° koje omogućavaju stereoskopsko sagledavanje elemenata iridokornealnog ugla uz pomoć uvećanja i osvetljenja koje daje biomikroskopska lampa.

1.7.4. Perimetrija

1.7.4.1. Osnovni pojmovi kod procene vidnog polja

Analiza vidnog polja predstavlja nezaobilazni deo u dijagnostici i praćenju glaukoma, zato što gubitak vidne funkcije utiče na kvalitet života pacijenata [145]. Vidno polje se definiše kao deo prostora koji opažamo pod uslovom da je pogled uperen u jednu tačku. Ono predstavlja projekciju funkcionalnog dela retine u prostoru. U studiji European Glaucoma Prevention Study kod osoba koje su razvile glaukom iz očne hipertenzije, kod 60% pacijenata glaukom je dijagnostikovao prvo na osnovu promena u vidnom polju [146]. U studiji Ocular Hypertension Treatment Study, kod 42% pacijenata dijagnoza je postavljena na osnovu promena u vidnom polju, jer se funkcionalna oštećenja dešavaju pre nego što je moguće otkriti strukturne promene [144]. Smatra se da je mozak u stanju da kompenzuje defekte u vidnom polju, stoga pacijenti mogu biti nesvesni glaukoma do uznapredovalog stadijuma bolesti. Sa druge strane, gubitak vidnog polja može biti izražen i pored očuvane vidne oštine od 1.0. Uočeno je da se glaukom javlja i progredira i sa normalnim vrednostima IOP-a, te samo tonometrija nije dovoljna u dijagnostici i praćenju glaukoma. Testiranje vidnog polja je obavezno kako za postavljanje dijagnoze tako i za praćenje napredovanja bolesti [146].

1.7.4.2. Standardna automatizovana perimetrija (SAP)

Evropsko udruženje glaukologa preporučuje korišćenje standardne automatske perimetrije (SAP). To je statička kompjuterizovana perimetrija centralnog vidnog polja sa običnim belim stimulusom na beloj pozadini. Kompjuterska perimetrija se preporučuje zato što Goldmannova kinetička perimetrija ne može otkriti rane defekte u vidnom polju kod glaukoma. Kompjuterizovana metoda je manje subjektivna i rezultati testa se lakše analiziraju. Goldmanova perimetrija bi trebalo da se koristi jedino za visoka oštećenja vidnog polja, gde kompjuterizovane perimetrije prikazuju 10⁰ centralnog ostrva ili kada su rezultati štampanog shematskog izveštaja gotovo crni. Najčešći perimetri u upotrebi u

Evropi su HFA (Humphrey visual field analyzer) koji je korišćen u ovoj studiji i Octopus perimetar [145].

Test lokacije (programi) treba da su odgovarajuće za glaukom. Kako je najveći broj ganglijskih ćelija retine lokalizovan u zoni centralnih 25-30° vidnog polja, polje perifernije od ove zone može se zanemariti. Preporučena test lokacija na HFA je 24-2 ili 30-2 ili Swedish Thresholding Algorithm (SITA). Fast (brzi) 24-2 test pokriva manju zonu nego 30-2 dok je ipak samo mali deo informacija izgubljen ali zato neki artefakti testa mogu biti izbegnuti. Octopus sistem nudi G1, G2 ili 32 test lokacije. G1 i G2 testovi su dizajnirani za glaukom i posebna pažnja je fokusirana na paracentralnu lokaciju testa i nazalni stepenik, te je efikasniji nego program 32. Razvijeno je nekoliko efikasnih test strategija: dinamička strategija Octopus i SITA Standard za HFA. Obe strategije umanjuju vreme izvođenja testa bez umanjenja preciznosti testa. SITA Fast (HFA) smanjuje vreme izvođenja testa sa minimalnim umanjenjem pouzdanosti u odnosu na SITA Standard, dok Staging (Octopus) daje važne informacije rano, dozvoljavajući prekide u testu [147].

Prilikom izvođenja testa treba obratiti pažnju na korekciju refraktivnih grešaka kod pacijenata. Da bi se izbegli prstenasti (ring) skotomi u vidnom polju, držač korekcionog stakla treba da je postavljen vrlo blizu oka. Vidna oština pacijenta treba da je korigovana za blizinu ukoliko se test radi na aparatu sa kupolom i kod Octopusa i HFA, a za daljinu ukoliko se izvodi na ravnom Octopusu. Nije potrebna dodatna korekcija kod vrednosti manje od 1 dioptrije (Dptr) . Korekcija cilindrima nije potrebna za vrednosti $\leq 0,25$ Dptr. Ako je vrednost astigmatizma između 0,5 i 0,75 Dptr treba koristiti sferni ekvivalent. Ako je astigmatizam $\geq 1,00$ Dptr, dodatno korekciono staklo se postavlja u držač i to pozicionirano najbliže oku. Važno je da osovina bude postavljena korektno. Da bi perimetrijski test bio uspešno izveden vrlo je važno pripremiti pacijenta, da pacijent razume test. Kratka demonstracija testa može da bude od pomoći kao i stalno prisustvo operatora za vreme izvođenja testa, što povećava motivisanost pacijenta. Da bi ublažili prisustvo stresa kod pacijenta, potrebno je objasniti da mnogi stimulusi neće biti viđeni čak ni kod pacijenata sa normalnim vidom, zato što test traži granice vidne funkcije kod ispitivane osobe [145].

U toku izvođenja testa mogu se pojaviti artefakti, koji nastaju usled raznih uzroka: zbog epiteliopatije nakon ukapavanja anestetika ili fenilefrina, kod uzane zenice (<3 mm), kod refraktivnih grešaka, nepravilno pozicioniranog držača korekcionog stakla, spuštenih kapaka i opstrukcije od strane nosa. Važno je ove uzroke na vreme prepoznati i korigovati kako bi se ovi artefakti izbegli [147].

Interpretacija i tumačenje rezultata testa: Kod HFA posebnu pažnju treba obratiti na indekse pouzdanosti koji se nalaze na štampanom izveštaju SAP. Gubitak fiksacije je pokazatelj da pacijent nije uvek gledao ispred za vreme izvođenja testa. Gubitak fiksacije se monitoriše povremenim projekcijama stimulusa u lokaciji slepe mrlje i označava da li je ili ne, pacijent odgovorio na zadati stimulus. Pacijent koji vidi stimulus u predelu slepe mrlje je najverovatnije pokretao oči i nije održavao pogled napred. Gubitak fiksacije za više od 20% proveru slepe mrlje daje upozorenje operatoru o lošoj pouzdanosti pacijenta. Ukoliko postoji više od 33% lažno pozitivnih greški, rezultat testa se smatra nepouzdanim, odnosno kažemo da se radi o „trigger happy“ pacijentu. Test se može smatrati nepouzdanim ukoliko ima više od 33% lažno negativnih grešaka, koje najčešće nastaju usled zamora ili nepažnje pacijenta. Na Octopus aparatu indeksi pouzdanosti se očitavaju preko „Catch trials“, gde su lažno pozitivne i lažno negativne greške objedinjene kao indeks pouzdanosti i ukoliko je više od 10-15% ovih grešaka, test se može smatrati nepouzdanim [148].

I HFA i Octopus aparat sadrže sledeće informacije na štampanom grafičkom izveštaju:

- Numerička mapa praga koja sadrži sirove rezultate testa (u decibelima (dB)) i nije laka za tumačenje.
- Mapa sive skale je laka za tumačenje ali ne treba da je jedina za procenu rezultata testa zato što su druge informacije daleko korisnije.
- Numerička mapa se sastoji od mape ukupne devijacije (total deviation) i mape modela devijacije (pattern deviation). Ukupna devijacija je predstavljena vrednostima u brojevima i prikazuje razliku u dB između pacijentovih rezultata i normalnih vrednosti u svakoj testiranoj tački vidnog polja korigovanih sa godinama života. Model devijacije prilagođava, odnosno ispravlja rezultate testa

za bilo koju promenu u visini vidnog polja uzrokovanih kataraktom ili uzanom zenicom.

- Mapa verovatnoće je predstavljena simbolima i sastoji se od mape verovatnoće ukupne devijacije i mape verovatnoće modela devijacije [145].

Zbirni rezultat testa kod HFA je predstavljen testom polupolja glaukoma (GHT) i on može biti: u okviru normalnih vrednosti, graničnih vrednosti i izvan normalnih vrednosti. Test može pokazati i difuzni pad senzitivnosti i „trigger happy“ pacijenta. Kod Octopusa Bebie-ova kriva sumira rezultate lokalnih i difuznih defekata vidnog polja. Ako su defekti u vidnom polju difuzni, kriva senzitivnosti je niža ali paralelna sa normalnom krivom. Kod lokalnih defekata u vidnom polju, što je karakteristično za glaukom, desni deo krive je snižen. Indeksi vidnog polja su brojevi koji sumiraju rezultate testa. MD (mean deviation – srednje odstupanje kod HFA ili mean defect – srednji defekt kod Octopusa) je najkorisnija vrednost za tumačenje rezultata. MD je prosečna elevacija ili depresija ukupnog vidnog polja u poređenju sa normalnim referencama vidnog polja. Ako je MD značajno izvan vrednosti koje su normalne za populaciju, pojavljuje se p vrednost. Kompletно normalna vrednost MD je 0 dB. U HFA sistemu vrednost postaje više negativna ukoliko je veće oštećenje vidnog polja (normalne vrednosti od +2,0 do -2,0 dB). Kod Octopus sistema je obrnuta gradacija, sa većim oštećenjem vidnog polja, vrednosti MD su više pozitivne (normalne vrednosti od -2,0 do 2,0 dB). Na osnovu MD vrednosti izvršena je i gradacija stepena oštećenja vidnog polja. Kažemo da se radi o početnom ili ranom oštećenju vidnog polja ukoliko su vrednosti MD >-6 dB. Umereno ili oštećenje vidnog polja srednjeg stepena je kod vrednosti koje se kreću od -6 do -12 dB. Ukoliko su vrednosti MD < -12 dB radi se o uznapredovalom ili oštećenju vidnog polja visokog stepena. Ove vrednosti se odnose na HFA. Kod Octopusa su u pozitivnim vrednostima [147].

Za praćenje promena vidnog polja odnosno progresije bolesti preporučuje se kompjuterska analiza vidnog polja. Dostupni su različiti analizatori promena vidnog polja. Promene vidnog polja u smislu progresije mogu biti praćene analizom događaja (event based) ili analizom trenda (trend based). Prvi je u stanju da uoči da li je vidno polje

progrediralo ili ne (GPA), dok drugi može odrediti stepen progresije (GPA2). Kada je dijagnostikovao glaukom, regularne procene vidnog polja se preporučuju da bi se identifikovao stepen progresije. Evropsko udruženje glaukologa preporučuje minimum tri vidna polja (SAP) godišnje, u prve dve godine od postavljene dijagnoze [145].

Mnogobrojni perimetrijski testovi koji su bili različiti od SAP, su razvijeni zadnjih godina. Kod ovih testova su različiti stimulusi i pozadina. Ove tehnike su razvijene u nadi da će stimulacijom subpopulacije ganglijskih ćelija biti moguće otkrivanje defekata u vidnom polju ranije nego konvencionalnom SAP. Najviše su u upotrebi dva nekonvencionalna perimetrijska testa. Blue-yellow ili SWAP (kratkotalasna automatska perimetrija) i FDT (frequency doubling technology) koja predstavlja tehnologiju dupliranja frekvencija. SWAP ima nekoliko ograničenja: nema stalnost u detekciji defekata pre SAP, pokazuje veću test-retest varijabilnost nego SAP i više je osjetljiv na kataraktu nego SAP. Primena u kliničkoj praksi je ograničena dužinom trajanja testa. Matrix FDT je prijateljska za pacijenta, laka za izvođenje, nije obavezna mračna prostorija i nije neophodno zatvaranje oka. Matrix FDT je idealna za decu do pete godine života a korekcija je jedino neophodna u opsegu van ± 3 Dptr. Iako su nekonvencionalni testovi dostupni, oni ne bi trebalo da se koriste umesto SAP [148].

1.7.4.3. Povezanost rasporeda nervnih vlakana mrežnjače sa ispadima u vidnom polju

Evaluacija sloja nervnih vlakana je veoma važna već pri prvoj proceni stanja kod pacijenata kod kojih sumnjamo na prisustvo glaukoma, ali i pri utvrđivanju ranih oštećenja ili progresije. Vlakna iz gornje i donje polovine mrežnjače ne prelaze središnju horizontalnu liniju i razdvojena su međusobno preko horizontalnog rafea (*raphe horizontalis*). Vlakna iz makule su usmerena horizontalno i stvaraju papilomakularni snop, koji ulazi u vidni živac sa temporalne strane. Vlakna temporalne strane glave očnog živca koje idu perifernije od papilomakularnog snopa prave luk oko papilomakularnog snopa kako bi dospela do vidnog živca pa ih nazivamo lučnim, ili arkuatnim, vlaknima. Vlakna nazalne strane su usmerena više u radijalnim pravcima [149].

Raspored i pružanje nervnih vlakana mrežnjače predodređuje vrstu ispada u vidnom polju kod pacijenata obolelih od glaukoma otvorenog ugla. Ispadi u vidnom polju koji su nastali oštećenjem nekog od delova nervnih vlakana imaju oblik snopa koji je oštećen. Nervna vlakna mrežnjače koja se nalaze temporalno od fovee, prave luk iznad i ispod makule nakon čega ulaze u vidni zivac gde se skupljaju u gornjem i donjem polu glave očnog živca. Na ovaj način nastaju lučni ili arkuatni ispadi, gubitkom lučnih vlakana, odnosno klinasti ispadi, nastali oštećenjima radijalno oštećenih vlakana. Pošto u ranoj fazi glaukomska oštećenja vlakana najčešće nastaju na temporalnoj strani gornjeg i donjeg pola glave vidnog živca, nazalni i lučni ispadi u vidnom polju se javljaju prvo. Papilomakularni snop i nazalna vlakna, koji nadgrađuju temporalni deo vidnog polja, propadaju relativno kasnije u toku POAG-a, što omogućava očuvanje centralnog i temporalnog ostrva vidnog polja, do završnih stadijuma bolesti [150].

Nervna vlakna temporalne retine ne prelaze središnju graničnu liniju tzv. horizontalni rafe, stoga ispadi u vidnom polju prate oblik ovih snopova vlakana. Na ovaj način se stvaraju karakteristični glaukomski defekti vidnog polja, koji po tipu mogu biti apsolutni i/ili relativni a karakterišu ih:

- *izolovani paracentralni skotom* na 10–20° ekscentrično (na početku je najčešće zahvaćen gornji deo vidnog polja) koji može biti relativni ili apsolutni,
- umnožavanje, širenje ili spajanje paracentralnih skotoma koje može da formira *arkuatne defekte*,
- lučno rasprostiranje skotoma od gornjeg i donjeg pola slepe mrlje i
- formiranje *nazalnog stepenika* koji je visoko specifičan za glaukom otvorenog ugla, a rezultat je asimetrije u osetljivosti mrežnjače u zoni iznad ili ispod temporalne horizontalne linije, zbog toga što je vlakna druge strane ne prelaze [148].

1.7.4.4. Značaj perimetrijskog ispitivanja u dijagnostikovanju glaukoma

Glaukom otvorenog ugla uzrokuje difuzna i lokalizovana oštećenja nervnih vlakana mrežnjače. Pojedinačno, svako nervna vlakno prenosni složenu informaciju koja

odgovara veoma maloj površini slike stvorene u mrežnjači. Priroda nastalih promena će zavisiti od položaja i osobina ganglijskih ćelija [151]. Mrežnjača sadrži najmanje 20 različitih tipova ganglijskih ćelija. A svaka je zadužena na svoj, poseban način, za prostorno, vremensko i kolorno određivanje buduće slike na mrežnjači. Stoga, ne iznenađuje činjenica da, oštećenja nervnih vlakana mogu imati složene i različite efekte na vidnu funkciju. Uticaj glaukopskih oštećenja na svetlosne stimuluse različitog intenziteta u okviru vidnog polja je dobro dokumentovana, ipak, smatra se da ispadi u vidnom polju nisu jedini, ili bar ne jedini prvi, ispadi vidne funkcije. Psihofizička teorija sugerise da promene u svetlosnom treperenju i osetljivosti na pokret, razlikovanju oblika i kolornog vida mogu nastati pre promena u osetljivosti na svetlost koja se detektuje perimetrijom [152]. Ovo potkrepljuju histološke i elektrofiziološke studije koje potvrđuju značajan gubitak nervnih vlakana u fazi dok se ispadi u vidnom polju još ne mogu registrovati. Ovim studijama je utvrđeno da su nervna vlakna većih dimenzija ona koja prva stradaju u ranom glaukomu, kao i da su ona zadužena za prethodno navedene psihofizičke funkcije, odnosno osetljivost na niske prostorne frekvencije, visoke vremenske frekvencije i podražaje pokreta. Konvencionalna statička automatizovana perimetrija ne može registrovati ove stimuluse, te se iznalaze druge metode kojim bi i ispadi bili utvrđeni [150]. Neophodno je naglasiti da je vidno polje jedina mera vidne funkcije te je njegovo očuvanje glavni cilj glaukomske terapije. Nasuprot tome, promene na glavi očnog živca i vrednosti IOP-a mogu ukazivati na buduće ili nastalo funkcionalno oštećenje, ali sami po sebi nisu mera oštećenja.

1.7.5. Tehnike slikovnog snimanja (imidžing tehnike) kod glaukoma otvorenog ugla

Glava vidnog živca i sloj nervnih vlakana mrežnjače se uglavnom procenjuju i dokumentuju subjektivnim tehnikama, crtežima nakon pregleda očnog dna ili jednodimenzionalnim fotografijama [7]. Na taj način se mogućnost procene, šta je normalno a šta patološko, svodi na iskustvo ispitivača. Smatra se da bi početna osnova svakog ispitivanja pacijenata sa povećanim očnim pritiskom ili sumnjom na glaukom otvorenog ugla, trebalo da sadrži fotografisanje glave vidnog živca.

U poslednje vreme, napredovanjem različitih metode snimanja, moguće je dobiti slike glave vidnog živca i sloja nervnih vlakana mrežnjače. Ovim tehnikama je moguće kvantitativno, odnosno objektivno i reproduktivno, snimiti i izmeriti topografski, glavu vidnog živca i nervna vlakna mrežnjače koja je okružuju, odnosno vlakna u delu posteriornog pola [130]. Na taj način je moguće poboljšati procenu između normalne odnosno glaukomijski izmenjene glave vidnog živca, a neke tehnike omogućavaju procenu povezanosti sa promenama u drugim topografskim delovima oka, odnosno makuli. Dok neke metode imaju karakteristike da mere parametre glave vidnog živca, druge, naprednije, su dizajnirane da mere i debljinu nervnih vlakana mrežnjače ili mrežnjače u celini. Podaci koji se dobijaju ovim metodama, u savremenoj dijagnostici glaukoma, postaju neophodni kako kod pacijenta sa dijagnostikovanom bolešću, tako i kod onih sa povišenim očnim pritiskom ili sumnjom na glaukom.

1.7.5.1. Stereoskopske fotografije glave vidnog živca u boji

Predstavljaju fotografiju visoke rezolucije glave vidnog živca i okolnog sloja nervnih vlakana mrežnjače (peripapilarni sloj vlakana), čime se dobija trajni snimak zatečenog stanja radi budućih procena i poređenja, eventualne progresije glaukomijske neuropatije [153]. Uvećana ekskavacija glave vidnog živa sa C/D odnosom od 0.5 i više, pri kliničkom pregledu glave vidnog živca, može uneti sumnju na prisustvo ili povećani rizik ka razvoju glaukoma. Stečeno, napredujuće smanjenje debljine neuroretinalnog oboda ili napredujuće uvećanje ekskavacije glave vidnog živca je suština POAG-a. Stereoskopski pregled i / ili stereoskopska fotografija glave vidnog živca je od suštinske važnosti u pregledu i proceni prisustva ili napredovanja glaukoma [144]. Znaci koji odlikuju stečeno oštećenje glave vidnog živca su: napredujuće smanjenje debljine neuroretinalnog oboda koje je najkarakterističnije za POAG, vertikalno izduženje ekskavacije, „notching“, plamičasta krvarenja na rubu glave vidnog živca, asimetrija između dve ekskavacije, duboka ekskavacija, bajonetiranje cirkumlinearnih krvnih sudova, naglašene rupice lamine kribroze, krvni sudovi pomereni ka nazalno i nestanak normalne strijacije sloja nervnih vlakana [154]. Ove karakteristike se mogu uočiti fotografisanjem glave vidnog živca u rutinskom kliničkom praćenju.

1.7.5.2. Konfokalna skening laser oftalmoskopija (HRT)

Ova metoda omogućava dobijanje trodimenzionalne topografske analize glave vidnog živca i peripapilarnog sloja nervnih vlakana mrežnjače u zadatom trenutku snimanja. Korišćenjem konfokalnih optičkih sistema, sa minimalnom dubinom fokusiranja, dobijaju se jednoboje slike viskog kvaliteta, čak i u uslovima zamućenja sočiva i uske zenice [155]. Dobija se brzo i reproduktivno analitičko merenje različitih parametara glave vidnog živca, koje uključuju: površinu ekskavacije, oblik ekskavacije, površinu glave vidnog živca, najveću dubinu ekskavacije, zapreminu ekskavacije, C/D odnos, zapreminu i površinu neuroretinalnog oboda. Dobijeni podaci ovom tehnikom slikovnog snimanja daju trodimenzionalnu rekonstrukciju površine mrežnjače i ekskavacije čime je praćenje pacijenata tokom vremena olakšano [156]. Aparat kojim se ova tehnika izvodi je Heidelberg Retina Tomograph (HRT) prema čijoj skraćenici se ova tehnika u svakodnevnom radu i naziva.

1.7.5.3. Skening laser polarimetrija (GDx)

Ovom tehnikom se stvaraju polarizovani jednoboje snimci očnog dna, kojima je moguće proceniti strukturu i debljinu sloja nervnih vlakana mrežnjače. Polarizovana svetlost dvostruko brže prolazi kroz sloj nervnih vlakana mrežnjače i deli se na dve ortogonalne polarizovane faze. Aparat GDx, analizator nervnih vlakana, je najčešće korišćen za ovu vrstu snimanja i kao i kod konfokalne skening oftalmoskopije, ne zahteva proširene zenice i potpuno prozirno sočivo. Osnovni snimak se automatski stvara spajanjem najmanje dva preseka, a granice glave vidnog živca, manuelno obeležavaju obučeni tehničari [157]. Dobijena slika omogućava uvid u stvarni prikaz očnog dna. Ovom metodom je osim svih pobrojanih elemenata snimanja kod HRT tehnike, moguće dobiti i mapu debljine nervnih vlakana mrežnjače, grafički prikaz debljine temporalnog, superiornog, nazalnog, inferiornog i temporalnog kvadranta papile očnog živca (TSNIT grafikon) sa karakterističnom dvostrukom "grbom" kod zdrave populacije. Kompjuterski program automatski preračunava parametre vezane za sloj nervnih vlakana mrežnjače i prikazuje ih u višebojnoj tabeli. Istovremeno se dobija i statistička klasifikacija da li su dobijene vrednosti debljine nervnih vlakana mrežnjače fiziološke, granično fiziološke ili van fiziološkog opsega.

1.7.5.4. Optička koherentna tomografija (OCT)

U poslednjoj deceniji je došlo do značajnog unapređenja uređaja koji ima mogućnost da osim gore opisanih topografskih merenja parametara glave vidnog živca, omogući i merenje sloja ganglijskih ćelija i nervnih vlakana mrežnjače. Ova metoda se naziva optička koherentna tomografija (OCT) i predstavlja neinvazivnu, beskontaktnu, transpupilarnu tehniku snimanja strukture glave vidnog živca i mrežnjače [158]. Zasnovana je na principu interferometrije, kojom se snimanjem stvaraju slike preseka mrežnjače u visokoj rezoluciji a pokazala je visoku senzitivnost i reproduktibilnost [159]. Činjenica da je opseg njenih topografskih procena u okviru očnog dna proširen na veći broj segmenata, čini je sve učestalijom u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Imajući u vidu činjenicu da je ovo istraživanje zasnovano na ovoj tehnici snimanja, naredno poglavlje će detaljno prikazati njene osobenosti.

1.8. OPTIČKA KOHERENTNA TOMOGRAFIJA (OCT)

Optička koherentna tomografija je jedna od novijih tehnologija i predstavlja metodu slikovnog snimanja koja koristi svetlost niske koherencije radi slikovnog prikaza unutrašnjih struktura sa visokom rezolucijom i u poprečnom preseku [160, 161]. Snimanje slika se obavlja „in situ“ (ciljano tkivo sa zatečenim stanjem) i „in vivo“ (uživo, u odabranom momentu) [162]. OCT tehnologija se u početku koristila samo za razgledavanje struktura u oku, da bi tokom vremena i usavršavanjem aparata, postala jedna od najčešćih i rutinskih metoda u kliničkom i istraživačkom radu [163, 164]. Razlog za takvim probojem leži u činjenici da su strukture u oku dostupne za lak prolazak svetlosti i imaju dobru interferometrijsku osetljivost čime je omogućena visoka preciznost pri OCT snimanju [165]. Pod osnovnim osobinama OCT metode, koje je ujedno čine važnom u svakodnevnom oftalmološkom kliničkom i naučnom radu, ulaze činjenice da je ona:

- neinvazivna,
- beskontaktna,
- ne emituje zračenje,
- bezbolna,
- kratkotrajna,

- pouzdana i
- visoko osetljiva.

1.8.1. Nastanak i razvoj optičke koherentne tomografije

Optičku koherentnu tomografiju su razvili David Huang i saradnici u laboratoriji Jamesa Fujimotoa na Institutu Massachusetts Institute of Technology (MIT). Prvi naučni rad o svom razvoju OCT metode su objavili u časopisu Science 1991 godine [160]. Laboratorija u kojoj je metoda razvijena je u vreme tog otkrića bila usmerena na unapređenje tehnologije femtosekundnog lasera. On je korišćen za mikronski precizno merenje vremena kašnjenja odbijene svetlosti sa različitih delova i vrsta tkiva. Kako su femtosekundni laseri u to doba bili previše glomazni i skupi za svakodnevnu kliničku upotrebu, Huang je započeo rad na sistemu zasnovanom na interferometriji za koji su se koristili jeftini izvori svetlosti iz diodnih izvora [166]. Njihova karakteristika je bila da daju gotovo podjednaku preciznost u merenju vremena putovanja svetlosti između izvora i ciljanih struktura, kao femtosekundni laser.

Na ovaj način, došao je do zaključka, da ova metoda, u to doba nazvana optička koherentna reflektometrija (*Optical coherence domain reflectometry*) može biti osnova za novu tehniku slikovnog snimanja. Njen osnovni potencijal je bio u činjenici da je neinvazivnim putem (bez kontakta sa ciljanim strukturama) bilo moguće dobiti slike mrežnjače i drugih tkiva sa mikronskom rezolucijom. Tada je i dobila naziv optička koherentna tomografija zato što se njome meri koherencija svetlosti odbijene sa tkiva čime se stvaraju slike u preseku, odnosno tomografski preseki. Početne OCT snimke mrežnjače, u eksperimentalnoj fazi, Huang je snimao u saradnji sa kolegom oftalmologom Džoelom Šumanom. Vreme koje je bilo potrebno za dobijanje jednog snimka se merilo satima [167]. Doprinis u skraćanju vremena snimanja pripisuje se Eriku Svensonu koji je tada radio na razvoju metoda optičkih komunikacija u okviru laboratorije Linkoln na Institutu MIT. On je dao ključni doprinos, nakon kojeg je razvijen prvi efikasan OCT sistem uz pomoć optičkih vlakana, koja su omogućila dovoljno brzo snimanje u svakodnevnim kliničkim uslovima [168].

Prve OCT snimke je napravila grupa oftalmologa okupljena oko Karmen Pulijafito na Klinici Massachusetts Eye and Ear Infirmary u okviru Medicinskog fakulteta Harvard [169]. Dobijeni rezultati su bili veoma ohrabrujući čime je otvoren put u brzu komercijalizaciju tehnologije sredinom 90tih godina prošlog veka, od strane kompanije Humphrey Instruments, Inc. koju je kasnije otkupila kompanija Carl Zeiss Meditec, Inc.. OCT tehnologija je u današnje vreme dostigla nivo napretka treće generacije aparata i koriste je hiljade oftalmologa u svetu u svakodnevnoj dijagnostici i lečenju glaukoma, različitih oboljenja makule, kao i ostalih patologija na prednjem segmentu oka.

1.8.2. Osnovni fizički principi OCT

U rutinskoj kliničkoj praksi, za pregled i opis struktura na očnom dnu, pre svega elemenata glave vidnog živca i mrežnjače, dugi niz godina se koriste lupe različite snage i opsega uz biomikroskopsku lampu. Uporedo sa ovom uobičajenom metodom pregleda, razvija se nekoliko metoda slikovnog snimanja koje su omogućile uvid u morfologiju tkiva glave vidnog živca i mrežnjače u preseku [170]. Konfokalna laser skenirajuća oftalmoskopija (HRT) stvara slike mrežnjače izdvojenim prikupljanjem odbijene svetlosti sa lateralnih i longitudinalnih zapremina mrežnjače. Nekoliko tako prikupljenih ciljano izdvojenih dubinskih slika stvara trodimenzionalnu informaciju rasporeda odbijenih zrakova svetlosti sa površine mrežnjače čime je omogućena topografska i tomografska analiza površine mrežnjače [171]. Ipak, longitudinalna rezolucija HRT-a je numerički ograničena na 300 nm zbog veličine zeničnog otvora i optičkih aberacija u oku. Osim ove metode sa opisanim ograničenjima, poprečni snimci mrežnjače se u kliničkim uslovima mogu dobiti i uz pomoć aparata Retinal Thickness Analyzer (GDx), kojim se meri debljina vlakana mrežnjače [172].

GDx za snimanje koristi princip trouglog optičkog snimanja i obezbeđuje direktno merenje debljine mrežnjače sa procenjenom preciznošću od 20–30 nm [173]. Instrument projektuje uzak procep od 543nm He–Ne laserskih svetlosnih snopova, usmerenih na mrežnjaču. Time se omogućava merenje udaljenosti između odbijene svetlosti sa ravni sučeljavanja vitreoretinalnih odnosno horioretinalnih površina. Iako su najnovija usavršavanja ove metode i aparata omogućile brzo i mnogostruko automatizovano razdvajanje susednih slojeva mrežnjače, sa ciljem stvaranja mape njene debljine, dobijeni

podaci su ograničeni na deo očnog dna koji ne prelazi 2x2 mm uz kvalitativno, dosta oskudne podatke [174].

Optička koherentna tomografija je zasnovana na snimanju odbijene svetlosti. Za razliku od slike dobijene običnim fotoaparatom bez percepcije dubine, OCT ima vrlo visoku rezoluciju dubine, najčešće na nivou od 0,01mm razdavajanja [161]. Ovo joj omogućava da formira poprečne dubinske slikovne prikaze (tomografija) unutrašnjih delova tkiva, slično poprečnim presecima uzoraka tkiva koji se posmatraju pod mikroskopom, a da se pritom ne narušava tkivo (uzima uzorak), kao u histologiji. Upravo zato, OCT se može opisati kao neinvazivna metoda tkivne biopsije [162].

Kod optičke koherentne tomografije, zrak svetlosti (najčešće u opsegu od 800 - 1400 talasnih dužina, vrlo blizu infracrvenog spektra) je usmeren preko ciljanog dela tkiva. Potom, OCT sistem prikuplja informacije o odbijenoj svetlosti i meri vreme kašnjenja u njegovom putu ka i od tkiva. Svetlost koja se odbija od dubljih delova tkiva ima veće vreme kašnjenja, zbog produženog prodiranja, u odnosu na onu koja se odbija od plićih slojeva. Amplitude pojedinačnih reflektovanih zrakova svetlosti se mogu poredati u odnosu na kašnjenje kako bi se pokazala reflektivnost tkiva na različitim dubinama prodiranja zraka a sve u pravcu osovine prodiranja svetlosnog zraka [175]. Ovo se naziva snimak ose ili aksijalni sken (A - sken). Svetlosni zraci iz OCT sonde prelaze preko cele površine prethodno programirane zone tkiva i daju brojne A skenove koji udruženi stvaraju sliku. Kolorisana ili crno-bela skala se koristi za prikazivanje amplitude. Treba spomenuti da su ultrazvuk i radar, takođe metode reflektometrijskog snimanja.

Upotreba svetlosti, kao osnovnog medijuma u OCT snimanju, daje OCT metodi nekoliko prednosti u odnosu na druge metode slikovnog snimanja. Talasna dužina svetlosti ($\sim 0,001$ nm) je kraća od talasne dužine ultrazvuka ($\sim 0,1$ mm), odnosno talasne dužine radio talasa (> 410 mm). Stoga je prostorna rezolucija optičke koherentne tomografije značajnije viša [162]. Za razliku od ultrazvučne tehnike snimanja, ne zahteva kontakt sonde sa tkivom ili imerziju tečnosti jer svetlost prolazi kroz ravan vazduha i tkiva bez ograničenja.

Svetlost putuje veoma brzo (3×10^8 m/s) te je nemoguće direktno merenje kašnjenja u razmerama malih površina. Mikronska razmera rezolucije OCT-a se postiže poređenjem kašnjenja pojedinačnih uzoraka odbijene svetlosti sa poznatim kašnjenjem referentnih odbijanja svetlosti u interferometru. Klasičan OCT sistem koristi metodu “niske koherencije” optičkih vlakana Michelsonovog interferometra [161]. Interferometrija meri rezultate 2 kombinovana svetlosna talasa. Niska koherencija znači da sistem upotrebljava širok spektar talasnih dužina. Interferometar ima 4 sonde: za izvor svetla, uzorak, referencu i detektor, koje su postavljene u središtu gde se ukrštaju na 50/50 razdelniku. Svetlost se emituje preko izlaza superluminescentne diode (SLD) i ide ka razdelniku gde se razdvaja ka tkivu i ka referentnoj ploči, koju predstavlja ogledalo. Odatle se dobijaju dve refleksije koje povratkom u razdelnik stvaraju interferenciju. Ovaj interferometrijski signal se pretvara u električnu struju preko fotodetektora, dešifruje se elektronski i prebacuje u memoriju računara. Interferencija se može tumačiti kao spoj amplituda dva talasa. Kada su oni u fazi (usklađeni svojim vrhovima), smatra se da je interferencija konstruktivna, te se stvara vrh u interferentnom talasu. Kada su oni van faze (vrh jednog se poklapa sa depresijom drugog), smatra se da je interferencija destruktivna, te se stvara depresija u interferentnom talasu. Pomeranjem ogledala referentne površine, stvara se sinusoidni interferentni signal. Suma svih reflektovanih interferentnih signala je pulsni talas [176]. OCT sistem elektronski pretvara dobijeni puls u koherentnu dužinu čime se stvara osetljivost prema dužini na nivou ose, odnosno amplitude refleksije na različitim dubinama.

Svi komercijalno dostupni OCT aparati koriste SLD izvore svetla. Oni podsećaju na laser diode koje emituju zrak u CD čitačima ali su napravljene da šalju zrake u širem opsegu talasnih dužina. SLD diode su ekonomične, traju dugo, stvaraju visoko kvalitetne zrake koji dobro prodiru kroz optička vlakna kablova, što je jedan od osnova široke rasprostranjenosti, velikog značaja i stalnog usavršavanja OCT tehnologije [177].

1.8.3. Tipovi OCT aparata

Posmatrajući razvoj OCT tehnologije, OCT aparati se mogu podeliti na tri grupe:

- OCT uslovljen vremenom (TD-OCT),

- OCT uslovljen spektrom (SD-OCT) ili OCT zasnovan na Furijeovoj jednačini (FD-OCT) i
- OCT uslovljen uklanjanjem izvora (SS-OCT)

OCT uslovljena vremenom (TD-OCT) je opisan u okviru potpoglavlja *Osnovni fizički principi OCT* imajući u vidu da predstavlja prvu generaciju OCT aparata i da predstavlja osnovu budućeg razvoja tehnologije. Kao što je spomenuto, OCT snimanje ovog tipa je bilo zasnovano na interferometriji, niske koherencije uslovljene vremenom (TD-OCT) [165]. Ova vrsta snimanja je zahtevala da se naprave brojni A skenovi radi dobijanja dvodimenzionalne slike (B sken), koji su odgovarali pojedinačnom sloju mrežnjače. Bilo je neophodno sačiniti dva snimka za svaku regiju, bočni i dubinski, kako bi se registrovala mera prodora svetla u tkivo i njegovo odbijanje [164]. Klasičan, konvencionalni TD-OCT sistem, iako i danas u rutinskoj upotrebi, imao je svoja ograničenja. Pošto je kao referentna površina korišteno ogledalo, ono je uzrokovalo značajno fizičko ograničenje u brzini snimanja, omogućavajući brzinu prikupljanja 400 aksijalnih skenova u sekundi, uz aksijalnu rezoluciju od 10 μm [178]. Više softverskih unapređenja je smanjilo ove slabosti, povećavajući osovinsku rezoluciju i brzinu snimanja [179, 180].

OCT uslovljen spektrom (SD-OCT) ili OCT zasnovan na Furijeovoj jednačini (FD-OCT) donosi značajan napredak u tehnologiji OCT snimanja. Uklanja se potreba za osovinskim pomeranjima ogledala, dodatno se povećava rezolucija i brzina. Umesto ogledala, za registrovanje se koristi spektrometar, te se prema tome ovaj tip tehnološkog napretka naziva SD-OCT. Pošto je upotreba spektrometra bazirana na Furijeovoj matematičkoj jednačini, sinonim ove tehnologije je FD-OCT. Ovde se koristi svetlosni izvor širokog opsega i spektrometar sa niskim nivoom gubitaka da bi se izmerile oscilacije u spektru, a mereno na različitim dubinama (slojevima) snimanog tkiva. SD-OCT stvara slike održavajući ogledalo u istom položaju, registrujući svu odbijenu svetlost sa retine u jednoj tački i jednom vremenskom intervalu [181]. Ova tehnika je zasnovana na razlici u frekvencijama, u okviru svetlosnog spektra, odbijenih sa različitih slojeva tkiva [182]. Korišćenje spektralne tehnike omogućuje da se ukloni potreba za snimanjem dubine, pa je time brzina snimanja drastično povećana [165]. Kod TD-OCT sistema, radi dobijanja

kvalitetnije slike potrebno je povećanje opsega svetlosnog izvora, čime se umanjuje šum signala, ali to zahteva povećanje elektronske detekcije dobijenih signala [180, 183]. Nasuprot ovome, SD-OCT tehnologija je nezavisna od talasnih dužina koherentnih izvora pa ima značajniju osetljivost u odnosu na TD-OCT, što vodi ka većim brzinama snimanja i dobijanja slika. Savremeni SD-OCT aparati imaju brzinu snimanja od 55.000 A skenova u sekundi i omogućavaju osovinu rezoluciju od 5 μm [184].

OCT uslovljen uklanjanjem izvora (SS-OCT) omogućava dobijanje spektralne informacije koja je uslovljena vremenom zahvaljujući uklanjanju niskih talasnih dužina laserske svetlosti koja polazi od izvora koji daje širok spektar talasnih dužina. Intenzitet raspršene svetlosti se registruje fotodetektorom. Ovo pravi razliku u odnosu na SD-OCT tehnologiju, koja koristi širokopojasni izvor svetlosti a interferenciju registruje spektrometrom i posebnim tipom kamere [185]. Iako je SD-OCT tehnologija i dalje dominantna u svakodnevnoj praksi, SS-OCT tehnologija ima svoje prednosti. Pre svega, poseduje veću osetljivost i manji šum aparata na većim dubinama snimanja. Osim toga, ne zahteva spektrometar i poseban tip kamere, čime je smanjena složenost aparata, pa i cena. Brzina snimanja kod SS-OCT aparata postiže i 400.000 A skenova u sekundi [186]. Na ovaj način se smanjuju greške snimanja odabrane površine, greške nastale pokretom i moguće propuštanje u snimanju prisutnih lokalizovanih patoloških promena. Većina SS-OCT aparata radi na talasnim dužinama od 1-1,3 μm omogućavajući dublje prodiranje svetlosti ka tkivima, čime će se omogućiti bolje sagledavanje rožnjače i ostalih elemenata prednjeg segmenta oka [187].

1.8.4. OCT u kliničkim uslovima

Optička koherentna tomografija je od nastanka TD-OCT tehnologije bila deo rutinske kliničke dijagnostike kod glaukoma otvorenog ugla. Tek nakon početka komercijalne upotrebe SD-OCT aparata ona značajnije ulazi u uobičajenu dijagnostičku procenu i kod bolesti mrežnjače. Nakon toga, OCT je vrlo brzo postao metoda izbora za najveći broj oboljenja horioretine [188]. Ujedno, uloga OCT-a u praćenju morfoloških promena tokom vremena se pokazala očitom i neophodnom, pre svega nakon ulaska u novu eru lečenja horioretinalnih bolesti, odnosno započinjanja rutinske upotrebe intravitrealnog davanja lekova [189]. Uspeh ove vrste terapije je između ostalog, bio

zasnovan na činjenici da je OCT metodom bilo moguće pratiti tzv. remodeliranje retine, odnosno praćenje promene debljine njenih slojeva vrlo precizno i detaljno [190]. OCT metoda je preuzela, prethodno vodstvo, nad metodom fluoresceinske angiografije, u najvećem broju oboljenja mrežnjače, ne samo zbog komfora pacijenta nego i zbog vrlo precizne kvantitativne analize tkiva u mikrometarskim razmerama.

1.8.5. Upotreba OCT kod glaukoma

Uobičajeni način OCT snimanja kod glaukoma se vrši formiranjem slike oko glave vidnog živca, prečnika od 3,46 mm i 6 podjednakih radijalnih snimaka kroz makulu, promera od 6 mm [184, 191]. Snimanje debljine RNFL je omogućeno automatskom podelom RNFL uz pomoć cirkumpapilarnog protokola snimanja. Podela RNFL na segmente se obavlja automatskim utvrđivanjem položaja unutrašnje granične opne i spoljašnje granice RNFL kod svakog A skena, nakon čega se preračunava udaljenost između ova dva topografska elementa [192]. SD-OCT formira mapu debljine RNFL slikovnim prikazom obrađenih podataka dobijenih iz volumena od 6x6 mm u peripapilarnoj regiji za manje od 1,5 sekunde [193]. Svaki posmatrani volumen dobijenih podataka se poredi sa normativnom bazom podataka posmatrane zone za vršnjake te se formira mapa eventualnog odstupanja. Podaci dobijeni sa kružne peripapilarne površine prečnika 3,46 mm oko glave vidnog živca se obrađuju, nakon čega se stvara peripapilarna RNFL mapa. Ova mapa nam daje uvid u ukupnu srednju debljinu pri merenjima različitih peripapilarnih regija, a prema softverom definisanom kvadrantu ili segmentu. Svaki kvadrant i segment je obeležen bojom koja upućuje na relativnu debljinu posmatranog dela u odnosu na vršnjačku normativnu bazu podataka. Crvena, žuta i zelena boja, sledstveno, predstavljaju manje od 1%, 1% do 5%, 5% do 95% ukupnog merenja u poklapanju sa normalnim rasponom iz vršnjačke normativne baze podataka [194]. Snimak glave vidnog živca omogućava uvid u površinu ekskavacije, površinu glave vidnog živca, površinu oboda, dijametar ekskavacije i dijametar papile [185]. Kod pacijenata sa intraokularnom hipertenzijom, defekti u debljini RNFL i normalno vidno polje predstavljaju važne elemente za ranu dijagnostiku glaukenskog oštećenja vidnog živca [195]. Ipak, promene u posmatranim strukturama, nastale starenjem, uvek moraju biti razmatrane pri praćenju progresije glaukoma otvorenog ugla.

1.8.6. Upotreba OCT kod oboljenja makule

OCT ima izuzetno važnu ulogu u dijagnozi, lečenju i praćenju oboljenja mrežnjače. SD-OCT tehnologija omogućava dobijanje snimka makule koji se formira iz 6 radijalnih B skenova (suma više A skenova) koji prolaze kroz foveu. Interpoliranjem dobijenih podataka, dobijaju se podaci o srednjoj debljini RNFL makule izdelfenoj na 9 manjih polja poređanih u središtu fovee. Ukupna zapremina makule se dobija na sličan način [188]. Debljina makule, definisana debljinom između spoljne granične opne i mestom spajanja unutrašnjih i spoljašnjih segmenata fotoreceptora (IS-OS) se automatski segmentira u shemu makularnog snimka.

SD-OCT stvara slike visoke rezolucije, kojima za razliku od TD-OCT tehnologije, razdvaja spoljne delove fotoreceptora od RPE i uključuje ih u ukupno merenje debljine mrežnjače [189]. Ovim je dobijeno mnogo osetljivije merenje srednje debljine RNFL. Dva najčešća oboljenja kod kojih OCT tehnologija predstavlja metodu izbora su senilna degeneracija makule i dijabetički edem makule. Nezavisno od tipa oboljenja, OCT omogućuje reproduktivno merenje i dobijanje vrlo preciznih kvantitativnih podataka o makuli [190]. SD-OCT snimci, nastali ultra brzim metodom snimanja, omogućavaju stvaranje detaljnih poprečnih dvodimenzionalnih i trodimenzionalnih snimaka. OCT snimak očnog dna daje prikaz i vrednosti merenja slojeva mrežnjače koji obuhvataju: sloj fotoreceptora, sloj ganglijskih ćelija, pleksiformni i nuklearni sloj [196]. Ovi snimci omogućavaju dodatni uvid u površinu dodirivanja staklastog tela i mrežnjače (vitreoretinalni interfejs) pa se spektar upotrebe aparata proširuje i na patologiju ovog segmenta, u slučaju prisustva epiretinalne membrane, odnosno u preoperativnom i postoperativnom praćenju stanja u makuli [197].

Važno je napomenuti da se dodatnim napretkom OCT tehnologije, osim poboljšanja u dijagnostici opisanih oboljenja, OCT sve učestalije koristi i kod patologija prednjeg segmenta oka.

1.8.7. OCT makule kod glaukoma otvorenog ugla

Protokoli snimanja glave vidnog živca i RNFL vidnog živca su u upotrebi od nastanka OCT tehnologije. Utvrđeno je da su dobijeni podaci, ovom vrstom merenja,

nedvosmisleno pokazali razliku između zdravih očiju i onih sa glaukomom [198]. Ipak, TD-OCT tehnologija se nije pokazala dovoljno osjetljivom za utvrđivanje glaukopskih ispada u makuli u odnosu na istovremeno prisutne i registrovane ispade na nivou cirkumpapilarnog RNFL načina snimanja [191]. Napredak tehnologije i rutinska upotreba SD-OCT aparata sa neuporedivo poboljšanim performansama omogućila je da se utvrdi usaglašenost između dobijenih parametara u makuli sa istovremeno prisutnim i registrovanim ispadima na nivou cirkumpapilarnog RNFL. Uklonjena je potreba za ponovljenim snimanjem, dužina snimanja je bila skraćena a reproduktibilnost usklađena sa merenjima cirkumpapilarnog RNFL. Merenje debljine makule, odnosno njenog RNFL sloja, je na taj način počelo značajnije da se uključuje u dodatno procenjivanje dijagnoze, odnosno praćenja glaukoma otvorenog ugla [199]. Odabrani proizvođači, su softveskim izmenama, u tehnologiju uključili i merenje kompleksa ganglijskih ćelija (GCC). Merenje ovog sloja izolovano je dalo nešto bolje rezultate u odnosu na merenje ukupne debljine nervnih vlakana makule, ali je rutinska dostupnost ove vrste softvera još ograničena, a brojne studije i dalje vrše procene o budućem referentnom parametru [200].

1.8.8. Preporuke za dobijanje odgovarajućeg OCT snimka i ograničenja pri snimanju

OCT kao i svaka tehnika, ima tendenciju ka povremenim stvaranjem greške, ali dobro razumevanje osnovnih principa obavljanja OCT pregleda i pravilnog stvaranja računarski oblikovanog izveštaja, omogućava značajno smanjenje njenog nastajanja.

Kako bi se formirao najoptimalniji prikaz slike, neophodno je pridržavati se uputstava proizvođača aparata a najbolja slika će se dobiti ukoliko se snimak obavlja prema softverskom upozorenju, datom u okviru programa snimanja. Saradnja sa pacijentom je veoma važna i kratkotrajno mirovanje, za vreme obavljanja snimanja je neophodno radi dobijanja snimka dobrog kvaliteta. SD-OCT aparati svakako imaju značajno smanjeno vreme snimanja pa je nastanak greške zbog neželjenih pokreta dosta umanjen [161].

Pri usmeravanju snimka, radi postizanja snimanja ka željenom delu tkiva, neophodno je da rešetka svetlosne projekcije planiranog snimanja bude usmerena tačno na tkivo koje se snima. Ovo je dosta jednostavno postići kod pacijenata koji imaju

zadovoljavajuće očuvanu vidnu funkciju. Ipak, puno pacijenata je starije od 65 godina i imaju povremeno problem da održe usmerenost pogleda. Često je prisutan problem da i sam ispitivač ima poteškoću da uoči tačno mesto koje odgovara foveji, čak i glavi vidnog živca [165]. Ovaj problem se rešava iskustveno, što je ispitivač obučeniji za snimanje, mogućnost greške je manja. Ujedno, nove generacije aparata imaju funkciju pomoći pri centriranju, koja olakšava rad sa pacijentom i koju je moguće aktivirati pri izvođenju snimaka kod grupe pacijenata sa problemom usmeravanja pogleda. Isto tako, radi pomoći manje iskusnim ispitivačima, prisutna je i funkcija praćenja usmerenosti pogleda kojom se olakšava rad.

Pregledom dobijenih podataka, odmah nakon završenog snimanja, bez obzira na vrstu protokola koji je korišten pri snimanju, ispitivač bi trebalo da utvrdi da li su ispoštovani svi anatomske elementi i granice snimanog dela tkiva [160]. Ukoliko se uoči pomeranje, van granica snimanog tkiva, neophodno je ponoviti snimanje. Samo kada je dobijena optimalna slika, uputno je aktivirati sistem obrade podataka.

OCT tehnologija koristi svetlosne zrake, pa mutnine u strukturama gde se prelama svetlost u oku, mogu da ograniče kvalitet dobijenog snimka. Mutnine rožnjače, guste staračke mrežice i krvarenja staklastog tela, najčešći su razlozi smanjenog kvaliteta slike.

2. CILJ RADA

Ciljevi ovog istraživanja su bili sledeći:

1. Utvrditi da li postoji razlika u debljini makule kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla u odnosu na zdravu populaciju i u zavisnosti od stepena progresije bolesti
2. Utvrditi da li postoji razlika u debljini segmenata makule kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla u odnosu na zdravu populaciju i u zavisnosti od stepena progresije bolesti
3. Utvrditi da li postoji povezanost između promene debljine makule i stepena oštećenja vidnog polja
4. Utvrditi da li postoji povezanost između debljine makule i debljine peripapilarnog sloja nervnih vlakana u zavisnosti od stepena progresije bolesti

3. HIPOTEZE

1. Debljina makule kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla je značajnije manja u odnosu na zdravu populaciju i smanjuje se u zavisnosti od stepena progresije bolesti
2. Debljina određenih segmenata makule kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla je značajnije manja u odnosu na zdravu populaciju i smanjuje se u zavisnosti od stepena progresije bolesti
3. Promena debljine makule kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla je srazmerna stepenu oštećenja vidnog polja
4. Debljina makule kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla je srazmerna smanjenju debljine peripapilarnog sloja nervnih vlakana u zavisnosti od stepena progresije bolesti

4. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

4.1 MESTO ISTRAŽIVANJA

Ovo istraživanje je sprovedeno na Klinici za očne bolesti „Prof. dr Ivan Stanković“, KBC Zvezdara u Beogradu, u okviru Odeljenja za ambulantno-polikliničke delatnosti.

4.2 MATERIJAL ISTRAŽIVANJA - NAČIN IZBORA, VELIČINA I KONSTRUKCIJA UZORKA

Ova klinička prospektivna studija je obuhvatila 186 pacijenata, starosti 18 ili više godina, bez obzira na pol, rasu i etničku pripadnost. Na osnovu kliničkog nalaza formirane su tri grupe:

Prva grupa (kontrolna – grupa zdravih): 68 pacijenata bez očnih oboljenja, sa najboljom korigovanim vidnom oštrinom ≥ 0.9 , intraokularnim pritiskom ≤ 21 mmHg, normalnim odnosom ekskavacije i površine glave vidnog živca i normalnim nalazom vidnog polja (Humphrey Field Analyzer, Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany, SITA Standard, test C 24-2).

Druga grupa (rani glaukom): 78 pacijenata sa klinički dijagnostikovanim primarnim glaukomom otvorenog ugla (sa karakterističnim oštećenjem glave vidnog živca i sloja nervnih vlakana retine i kod kojih je srednja vrednost devijacije standardne automatske perimetrije $MD > -6$ dB, prema Hodap klasifikaciji), bez drugih očnih ili sistemskih oboljenja, koja bi imala uticaj na nastanak glaukoma i sa najboljom korigovanim vidnom oštrinom ≥ 0.5 .

Treća grupa (glaukom srednjeg stepena): 40 pacijenata sa klinički dijagnostikovanim primarnim glaukomom otvorenog ugla (sa karakterističnim oštećenjem glave vidnog živca i sloja nervnih vlakana retine i kod kojih je srednja vrednost devijacije standardne automatske perimetrije $-6 \text{ dB} > MD > -12 \text{ dB}$, prema Hodap klasifikaciji), bez drugih očnih ili sistemskih oboljenja, koja bi imala uticaj na nastanak glaukoma i sa najboljom korigovanim vidnom oštrinom ≥ 0.5 .

U studiju nisu bili uključeni pacijenti koji pored klinički dijagnostikovanog primarnog glaukoma otvorenog ugla imaju i neko drugo sistemsko (imunološko, endokrino, kardio-vaskularno, gastro-intestinalno, nefrološko, plućno) ili očno oboljenje (uključujući ostale tipove glaukomskih neuropatija) koje bi dovelo do promene u sloju nervnih vlakana peripapilarno ili u predelu makule nezavisno od primarnog glaukoma otvorenog ugla. Iz studije su isključeni svi pacijenti sa anomalijama na prednjem segmentu oka, traumom oka, pacijenti sa hroničnom inflamacijom oka i bolestima retine, pacijenti sa prethodnom filtracionom operacijom, ranijom hirurškom intervencijom i laser intervencijom na oku, kao i pacijenti koji su na lokalnoj kortikosteroidnoj terapiji. Trudnice i dojilje su bile isključene iz studije.

4.3 METOD RADA

Pacijenti su u studiju bili uključeni na osnovu kriterijuma za uključivanje a prilikom dolaska na pregled. Sa svakim pacijentom je, pred uključenje u studiju, obavljen razgovor tokom koga je upoznat sa protokolom izvođenja studije. Svojeručnim potpisom je svaki pacijent potvrdio pristanak za uključenje u studiju. Sva merenja tokom istraživanja su izvršena od strane iste osobe, istim metodama i instrumentima.

Svim pacijentima koji su bili uključeni u ovo istraživanje bilo je urađeno evidentiranje osnovnih demografskih i anamnestičkih podataka: ime i prezime, starost, pol, anamneza sadašnjih i ranijih očnih bolesti, a potom je obavljen klinički pregled koji je obuhvatao; određivanje najbolje korigovane vidne oštine na daljinu (optotip po Snellenu), merenje intraokularnog pritiska (aplanacionom tonometrijom po Goldmanu sa anestezijom u vidu kapi), pregled prednjeg segmenta oka na biomikroskopu, gonioskopija ugla prednje očne komore (indirektnom, kontaktnom metodom, Goldmanovim sočivom sa anestezijom u vidu kapi), pregled ocnog dna u artificijelnoj midrijazi (indirektnom, beskontaktnom metodom lupom od +78D). U cilju određivanja promena u vidnom polju svim pacijentima je bila urađena kompjuterizovana automatska statička perimetrija (Humphrey Field Analyzer, Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany, SITA Standard, test C 24-2).

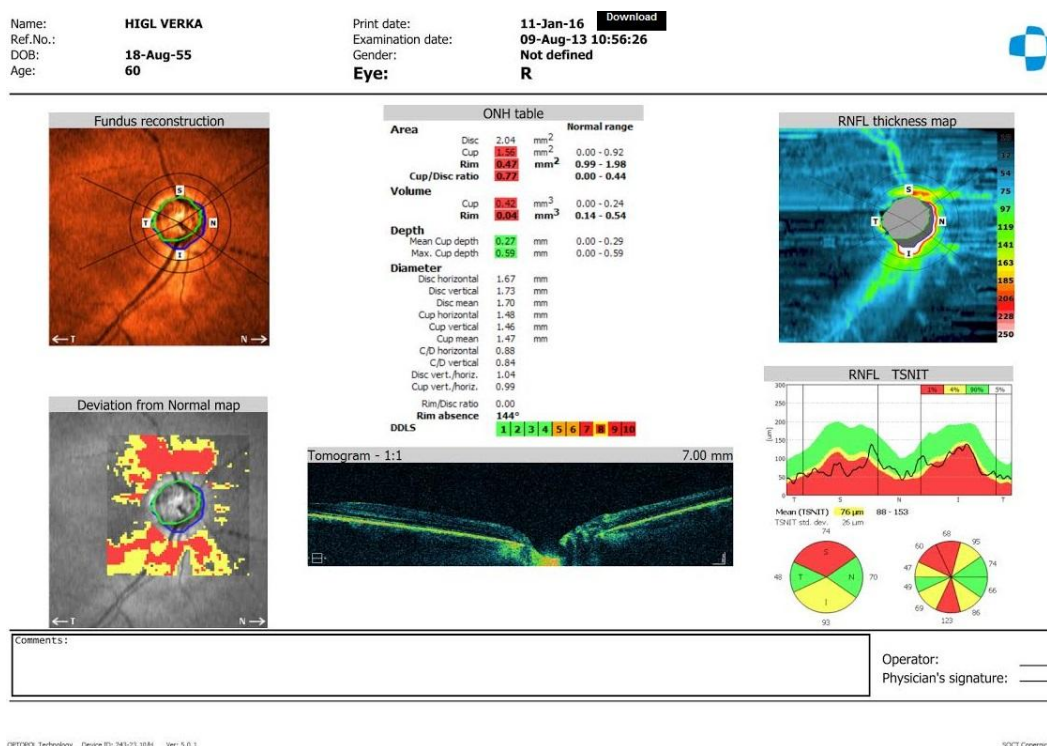
Za određivanje debljine i strukture makule, kao i sloja peripapilarnih nervnih vlakana, bila je urađena optička koherentna tomografija (OCT), neinvazivna, beskontaktna metoda snimanja očnog živca i neurosenzorne retine koja se vrši pomoću usmerenog, nisko koherentnog svetla diode (SOCT Copernicus HR, Optopol Tech. SA, Zawiercie, Poland), a sa posebnim osvrtom na sloj nervnih vlakana peripapilarno i u predelu makule (Slika 1.).



Slika 1. Aparat SOCT Copernicus HR, Optopol Tech. SA, Zawiercie, Poland

Ovaj aparat koristi superluminescentnu svetlost diode, talasne dužine 840 nm, aksijalne rezolucije koje je manja od 6 μm sa brzinom preuzimanja podataka od 25 000 A-skenova u sekundi. Snimci su načinjeni u uslovima kroz medikamentozno proširene zenice, radi dobijanja što kvalitetnijeg snimka, uz posmatranje kompjuterski stvorene slike regije glave vidnog živca i makule.

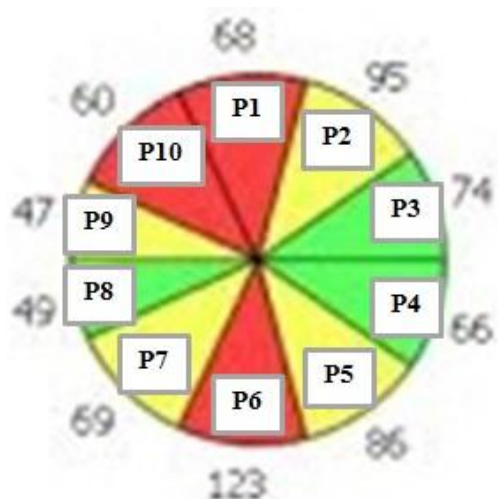
Prvo je obavljeno merenje debljine RNFL glave vidnog živca korišćenjem protokola brzog snimanja sa usmerenjem ka glavi vidnog živca, koji se sastojao od tri uzastopna snimanja, čiji kvalitet snimka je odgovarao zelenoj boji indikatora za najbolji kvalitet slike. Odabran je snimak sa najoptimalnijim tehničkim karakteristikama. Nakon snimanja u šest radijalnih linija dobijena je mapa debljine RNFL glave vidnog živca softverskom analizom (Copernicus Software Version 4.2) (Slika 2.).



Slika 2. OCT snimak glave vidnog živca desnog oka sa prikazom debljine RNFL glave vidnog živca

U okviru navedenog programa snimanja dobijena je mapa debljine RNFL kvadrantata koji odgovaraju sledećim zonama glave vidnog živca: S - superiorni kvadrant, T - temporalni kvadrant, I - inferiorni kvadrant i N - nazalni (Slika 2.). Osim ove podele, daljom softverskom obradom je glava vidnog živca izdvojena na 10 segmenata koji su obeleženi slovno-brojnomo oznakom i prema navedenom redosledu odgovaraju sledećim

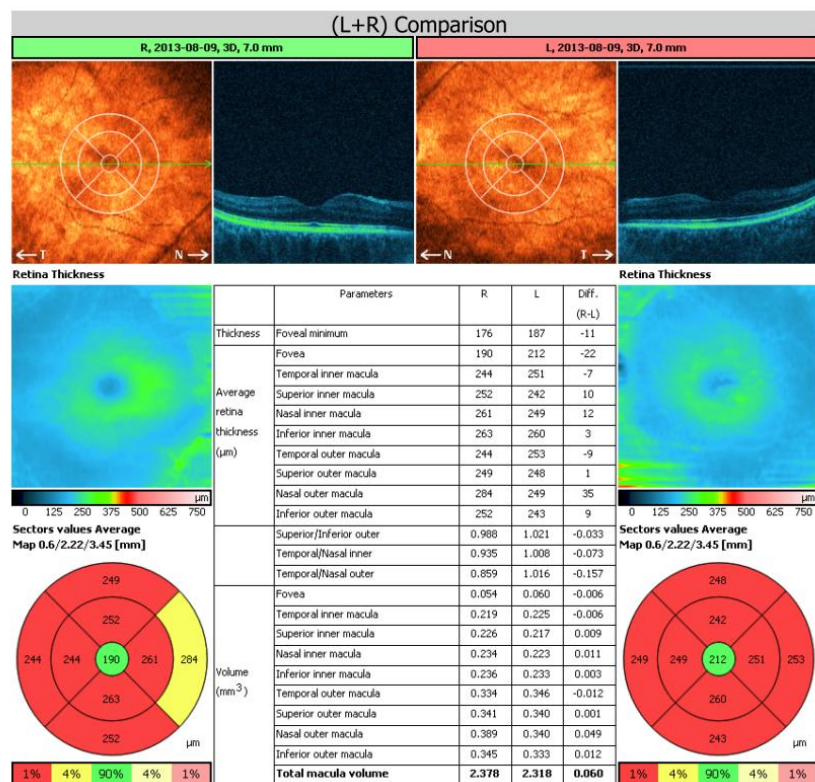
zonama glave vidnog živca: P1 - superiorni segment, P2 - superotemporalni segment, P3 - gornji temporalni segment, P4 - donji temporalni segment, P5 - inferotemporalni segment, P6 - inferiorni segment, P7 - inferonazalni segment, P8 - donji nazalni segment, P9 - gornji nazalni segment, P10 - superonazalni segment (Slika 3.).



Slika 3. Shema podele po segmentima OCT snimka glave vidnog živca desnog oka u odnosu na debljinu RNFL

Pri merenju debljine sloja nervnih vlakana makule, urađen je B-sken snimak po asterisk protokolu usmeren ka fovei od 7427 A-skenova, kao i trodimenzionalni 3D snimak u formi kocke od 50 B-skenova umnoženih sa 743 A-skenova makule usmerenih ka fovei. Brzina snimanja je bila 0,8 s za program asterisk protokol snimanja, odnosno 2,4 s za 3D snimak makule. Središnja tačka merenja debljine je automatski određena uz pomoć istog softvera kao za merenje debljine nervnih vlakana glave vidnog živca i definisana je kao udaljenost između površine unutrašnje granične opne i zone spajanja unutrašnjeg i spoljašnjeg sloja mrežnjače. Sva merenja su obavljena u mikrometrima. Dobijena je mapa debljine nervnih vlakana mrežnjače po kriterijumima studije The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), koja je uniformni tip mapiranja makule, nezavisno od tipa patologije koji se posmatra (Slika 4). Ona se sastoji iz sledećih segmenata, koji su usaglašeni sa anatomskim osobnostima makule, i to: *fovea* - centralni krug, *parafovea* - prsten oko fovee, odnosno unutrašnji prsten fovee i *perifovea* - prstenasta zona oko parafovee, odnosno spoljašnji prsten fovee.

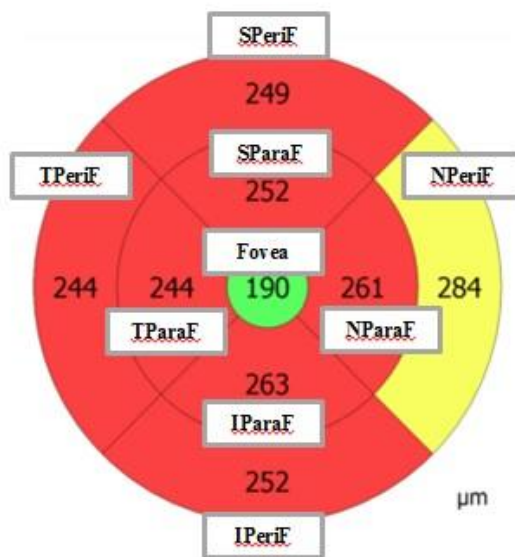
Name:	HIGL VERKA	Print date:	11-Jan-16
Ref.No.:		Examination date:	-
DOB:	18-Aug-55	Gender:	Not defined
Age:	60	Eye:	L, R



Slika 4. OCT snimak makule desnog i levog oka sa prikazom debljine nervnih vlakana makule

Parafovea je dodatno izdijeljena na 4 segmenta i to: SParaF - superiorni parafovealni segment (*eng. superior inner macula*), TParaF - temporalni parafovealni segment (*eng. temporal inner macula*), IParaF - inferiorni parafovealni segment (*eng. inferior inner macula*), NParaF - nazalni parafovealni segment (*eng. nasal inner macula*). Parafovea je takođe dodatno izdijeljena na 4 segmenta i to: SPeriF - superiorni perifovealni segment (*eng. superior outer macula*), TPeriF - temporalni perifovealni segment (*eng. temporal outer macula*), IPeriF - inferiorni perifovealni segment (*engl.*

inferior outer macula), NPeriF - nazalni perifovealni segment (*engl. nasal outer macula*) (Slika 5.).



Slika 5. Shema podele po segmentima OCT snimka debljine sloja nervnih vlakana makule desnog oka

Svi dobijeni podaci tokom pobrojanih pregleda su beleženi u prethodno formiranu tabelu u program Microsoft Office Excell Ver. 2010.

4.4. ETIČKI ASPEKT ISPITIVANJA

Planirano ispitivanje svih pacijenata je sprovedeno na Klinici za očne bolesti „Prof. dr Ivan Stanković“, KBC „Zvezdara“ u Beogradu, u okviru Odeljenja za ambulantno-polikliničke delatnosti. Pre početka izrade ove doktorske disertacije, kao i odobravanja iste od strane Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu, pismeni plan izrade disertacije sa tekstom informisanog pristanka i obaveštenja za pacijente, odobren je od strane Etičke komisije Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, kao i Etičke komisije KBC „Zvezdara“ u Beogradu.

4.5. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Osnovni podaci o pacijentima, kao i o pokazateljima stadijuma bolesti su opisani deskriptivnom statistikom (srednja vrednost, standardna devijacija, intervali poverenja za srednju vrednost, koeficijent varijacije, minimalna i maksimalna vrednost). Navedeni parametri su tabelarno i grafički prikazani i daju nam detaljan opis dobijenih podataka.

Statistička analiza izmerenih i/ili izračunatih vrednosti je izvršena na osnovu raspodele vrednosti u posmatranim grupama pacijenata. Poređenje srednjih vrednosti izvršeno je korišćenjem odgovarajućih statističkih parametarskih metoda i testova (t-test, analiza varijanse (ANOVA), ROC analiza). Poređenje dve grupe podataka je vršeno t-testom, a u slučaju više gupa korišćena je ANOVA (Takijev i Dankanov test). Svi rezultati su prikazani sa rizikom od 5%, preko p-vrednosti, gde vrednost $p < 0,05$ ukazuje na to da je razlika između posmatranih srednjih vrednosti statistički značajna. Rezultati ROC analize (metoda koja je posebno pogodna za poređenje merenih karakteristika među grupama zdravih i bolesnih pacijenata) su prikazani grafički i tabelarno (AUC (area under curve) i p-vrednost). Vrednosti $AUC > 0,5$ i $p < 0,05$ ukazuju na statistički značajnu razliku među posmatranim grupama u odnosu na datu karakteristiku.

Neparametarskim χ^2 -testom je poređena raspodela posmatranih karakteristika u okviru postavljenih grupa, gde vrednost $p < 0,05$ ukazuje na to da je razlika između posmatranih raspodela statistički značajna, dok vrednost $p < 0,001$ ukazuje na statistički veoma značajnu razliku.

Takođe, za ispitivanje sličnosti među različitim karakteristikama na istoj grupi pacijenata koristili smo Pirsonov koeficijent korelacije (r), gde vrednost $0,8 < |r| < 1$

ukazuje na jaku korelaciju, $0,5 < |r| < 0,8$ relativno jaku korelaciju, $0,3 < |r| < 0,5$ na slabu korelaciju i $|r| < 0,3$ veoma slabu korelaciju.

Sva izračunavanja su vršena u statističkom softveru Statistica 12 i MedCalc 16.1 (trial version).

5. REZULTATI

5.1 DEMOGRAFSKI I KLINIČKI PARAMETRI PACIJENATA UKLJUČENIH U STUDIJU

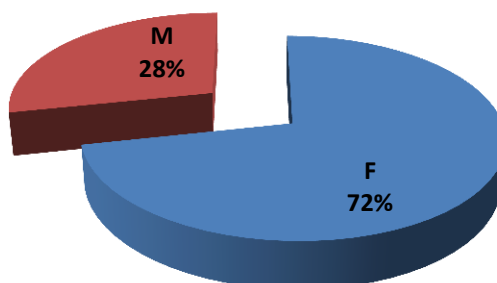
Za utvrđivanje značaja OCT-a makule kod glaukoma otvorenog ugla odabrano je stoosamdesetšest pacijenata (186), pri čemu su analizirane promene samo jednog oka svakog pacijenta pojedinačno. Na osnovu kliničkog nalaza i kriterijuma za uključivanje u studiju, određen je stadijum bolesti, a pacijenti su svrstani u tri grupe:

- Grupa *N* - grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa,
- Grupa *G1* - grupa pacijenata sa ranim glaukomom,
- Grupa *G2* - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena.

Ujedno, pacijenti su podeljeni i u starosne grupe, i to:

- Grupa *Mladi* – pacijenti mlađe životne dobi, odnosno pacijenti mlađi od 45 godina,
- Grupa *Srednji* – pacijenti srednje životne dobi, odnosno pacijenti starosti od 45 do 65 godina,
- Grupa *Stariji* – pacijenti starije životne dobi, odnosno pacijenti stariji od 65 godina.

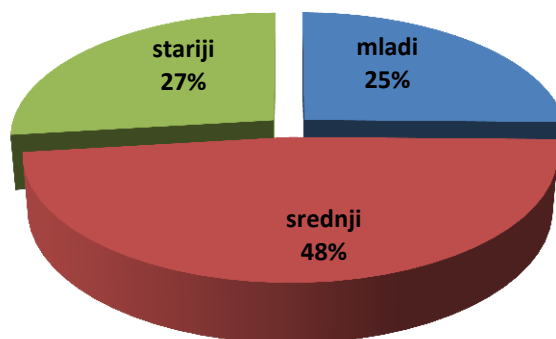
Na grafikonima 1-3 su prikazane karakteristike pacijenata uključenih u studiju u odnosu na pol (Grafikon 1), na godine starosti (Grafikon 2) i stepen uznapređovalosti POAG-a (Grafikon 3).



Grafikon 1. Struktura populacije pacijenata u odnosu na pol

(*M* – muškarci, *F* – žene)

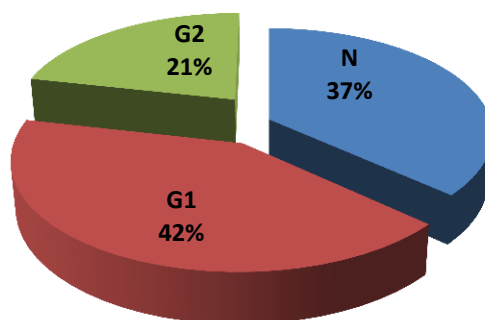
Ukupna populacija pacijenata je obuhvatila 72% žena (F) i 28% muškaraca (M).



Grafikon 2. Struktura populacije pacijenata u odnosu na godine starosti

(Mladi – pacijenti mlađe životne dobi, odnosno pacijenti mlađi od 45 godina, Srednji – pacijenti srednje životne dobi, odnosno pacijenti starosti od 45 do 65 godina, Grupa Stariji – pacijenti starije životne dobi, odnosno pacijenti stariji od 65 godina.

Prosečna starost pacijenata u posmatranoj populaciji iznosila je $54,1 \pm 15,33$ godina. U odnosu na starosnu strukturu pacijenata, najbrojnija je populacija srednje životne dobi (48%). Preostale dve starosne grupe su skoro ujednačeno zastupljene, tako da je grupa mlađe životne dobi zastupljena sa 25%, a grupa starije životne dobi sa 27% (Grafikon 2).



Grafikon 3. Struktura populacije pacijenata u odnosu na stadijum razvijenosti

POAG

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena)

Posmatrajući ukupan broj pacijenata uključenih u studiju, udeo onih koji su bili bez očnih oboljenja iznosi 37%, a udeo pacijenata sa dijagnostikovanom glaukomom srednjeg stepena iznosi 21%. Kod najvećeg broja pacijenata je dijagnostikovano rani glaukom (41%) (Grafikon 3).

U Tabeli 1 je prikazana raspodela stepena razvijenosti glaukoma po starosnim grupama.

Tabela 1. Raspodela stepena razvijenosti glaukoma po starosnim grupama

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena)

	mladi	srednji	stariji	ukupno
N	21	40	7	68
G1	18	41	19	78
G2	8	8	24	40
ukupno	47	89	50	186

Primenom χ^2 (hi kvadrat) neparametarskog statističkog testa utvrđeno je postojanje značajne razlike u broju pacijenata u odnosu na stadijum glaukoma prilikom posmatranja starosnih grupa pacijenata ($p < 0,00001$) (Tabela 2).

Tabela 2. Veza između stadijuma glaukoma i starosnih grupa pacijenata

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena)

	mladi	srednji	stari	ukupno
N	21 (31%)	40 (59%)	7 (10%)	68
G1	18 (23%)	41 (53%)	19 (24%)	78
G2	8 (20%)	8 (20%)	24 (60%)	40
χ^2			$p < 0,00001$	186

Sa druge strane sa verovatnoćom od 95% može se reći da posmatrajući pol pacijenata ne postoji statistički značajna razlika u broju pacijenata u odnosu na stadijum glaukoma (Tabela 3).

Tabela 3. Veza između stadijuma glaukoma i pola pacijenata

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena)

	F	M	ukupno
N	45 (66%)	23 (34%)	68
G1	62 (79%)	16 (21%)	78
G2	24 (60%)	16 (40%)	40
χ^2		p=0,0563	186

Razlike u srednjim vrednostima IOP, MD i PSD između pacijenata različitih starosnih grupa, kao i pacijenata sa različitim stadijumom glaukoma zajedno sa njihovom statističkom obradom su prikazane u Tabeli 4.

Tabela 4. Srednje vrednosti IOP, MD i PSD po starosnim grupama i stadijumu bolesti

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena)

Populacija pacijenata			IOP	MD	PSD
Starosna grupa	Mladi	x	17,07 ^a	-0,90 ^a	2,73 ^a
		SD	1,844	2,229	1,798
	Srednji	x	17,18 ^a	-0,92 ^a	2,73 ^a
		SD	1,754	2,459	3,051
	Stariji	x	17,29 ^a	-3,91 ^b	5,25 ^b
		SD	2,335	4,184	3,076
Stadijum bolesti	N	x	17,19 ^a	0,24 ^a	1,81 ^a
		SD	1,721	1,243	1,034
	G1	x	17,31 ^a	-2,36 ^b	3,36 ^b
		SD	1,936	1,580	3,400
	G2	x	16,60 ^a	-8,73 ^c	6,85 ^c
		SD	2,393	2,063	2,878

Rezultati označeni istim malim slovom u istoj koloni nisu statistički značajno različiti ($p > 0,05$)

Na osnovu rezultata prikazanih u Tabeli 4 ne uočava se porast intraokularnog pritiska (IOP) niti sa starošću pacijenata, niti sa napredovanjem glaukoma ($p > 0,05$). U odnosu na vrednosti MD i PSD uočava se da se MD vrednosti značajno smanjuju u odnosu na stepen progresije bolesti, a u odnosu na životnu dob posmatrano između grupe

srednje i starije životne dobi, dok se PSD vrednosti značajnije povećavaju u odnosu na stepen progresije bolesti, a u odnosu na životnu dob posmatrano između grupe srednje starije životne dobi ($p>0,05$).

5.2. Rezultati parametara RNFL glave vidnog živca

5.2.1. Debljina RNFL glave vidnog živca u posmatranim kvadrantima i segmentima

U Tabeli 5 debljine RNFL glave vidnog živca u pojedinačnim segmentima, analiza debljine RNFL je izvršena u odnosu na ukupno posmatrane kvadrante: superiorni (S), nazalni (N), inferiorni (I) i temporalni (T) kvadrant (Tabela 5).

Tabela 5. Rezultati debljine RNFL glave vidnog živca (μm) u posmatranim kvadrantima

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; T-temporalni, S-superiorni, N-nazalni, I-inferiorni kvadrant)

		T	S	N	I
N	x	84,08 ^a	135,09 ^a	77,05 ^a	129,14 ^a
	SD	10,924	17,605	11,620	16,105
G1	x	79,54 ^a	122,85 ^b	68,31 ^b	113,70 ^b
	SD	15,364	16,401	10,314	15,185
G2	x	61,44 ^b	99,55 ^c	56,14 ^c	92,95 ^c
	SD	15,763	16,683	10,961	15,881
$\Delta_{N \rightarrow G1}$		4,54	12,24	8,74	15,44
$\Delta_{N \rightarrow G2}$		22,64	35,54	20,91	36,19

Rezultati označeni različitim malim slovom u istoj koloni su statistički značajno različiti ($p<0,05$)

Rezultati prikazani u Tabeli 5 pokazuju da u svim kvadrantima dolazi do značajnog smanjenja debljine RNFL sa progresijom glaukoma ($p<0,05$). Prikazani rezultati ukazuju na postojanje statistički značajne razlike u debljini RNFL u svim kvadrantima kod pacijenata bez očnih oboljenja i pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena, kao i u slučaju kada su analizirani pojedinačni segmenti ($p<0,05$) (Tabela 5). Jedino u slučaju temporalnog kvadranta ne postoji statistički značajna razlika u debljini RNFL između pacijenata bez očnih oboljenja i pacijenata sa ranim glaukomom ($p>0,05$).

Najveće smanjenje debljine nervnih vlakana se uočava za inferiorni i superiorni kvadrant, što ukazuje na to da su upravo ovi kvadrantni pogodni za dijagnostiku bolesti.

Nakon analize debljine RNFL glave vidnog živca po kvadrantima u Tabeli 6 su prikazane srednje vrednosti debljine RNFL glave vidnog živca u posmatranim segmentima po grupama pacijenata zajedno sa rezultatima njihove statističke obrade uz primenu jednofaktorske analize varijanse (ANOVA) i Tukey metode post hoc testiranja sa verovatnoćom od 95% (Tabela 6).

Tabela 6. Srednje vrednosti debljine RNFL (μm) po grupama pacijenata N, G1 i G2

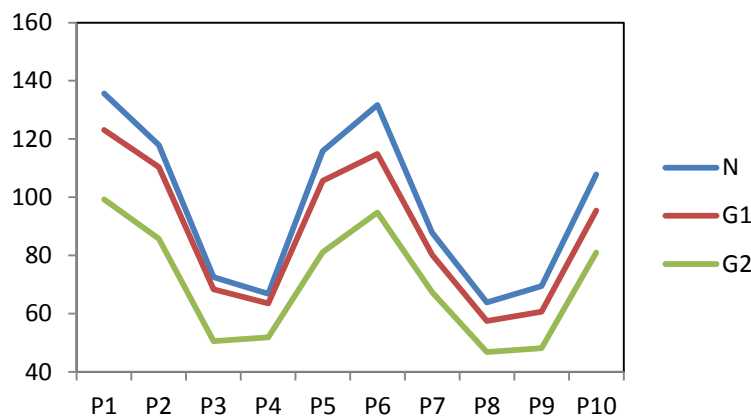
(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; P1 - superiorni segment, P2 - superotemporalni segment, P3 - gornji temporalni segment, P4 - donji temporalni segment, P5 - inferotemporalni segment, P6 - inferiorni segment, P7 - inferonazalni segment, P8 - donji nazalni segment, P9 - gornji nazalni segment, P10 - superonazalni segment)

		P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	ukupna
N	x	135,69 ^a	117,95 ^a	72,57 ^a	66,81 ^a	115,87 ^a	131,74 ^a	87,78 ^a	63,84 ^a	69,43 ^a	107,81 ^a	96,95 ^a
	SD	19,655	18,028	10,783	9,432	16,031	18,579	12,963	9,993	12,850	18,411	30,560
G1	x	123,16 ^b	110,37 ^b	68,38 ^a	63,49 ^a	105,60 ^b	114,90 ^b	80,24 ^b	57,50 ^b	60,63 ^b	95,46 ^b	87,97 ^b
	SD	18,424	20,296	15,762	12,893	20,598	17,112	12,761	9,836	9,393	15,115	29,939
G2	x	99,31 ^c	85,76 ^c	50,55 ^b	51,85 ^b	81,09 ^c	94,75 ^c	67,34 ^c	46,80 ^c	48,20 ^c	81,05 ^c	70,67 ^c
	SD	18,091	18,379	15,683	15,343	20,345	16,736	13,777	10,283	9,451	14,567	24,566
$\Delta_{N \rightarrow G1}$		12,53	7,58	4,19	3,32	10,27	16,84	7,54	6,34	8,80	12,35	8,98
$\Delta_{N \rightarrow G2}$		36,38	32,19	22,02	14,96	34,78	36,99	20,44	17,04	21,23	26,76	17,13

Rezultati označeni različitim malim slovom u istoj koloni su statistički značajno različiti ($p < 0,05$)

Rezultati prikazani u Tabeli 6 pokazuju da u svim segmentima dolazi do značajnog smanjenja debljine RNFL glave vidnog živca sa progresijom POAG ($p < 0,05$). Prikazani rezultati ukazuju na postojanje statistički značajne razlike u debljini RNFL u svim slojevima kod pacijenata bez očnih oboljenja i pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena ($p < 0,05$). Primećuje se da jedino u slučaju temporalnih segmenata P3 i P4 ne postoji statistički značajna razlika u debljini RNFL između pacijenata bez očnih oboljenja i pacijenata sa početnim POAG ($p > 0,05$). Istovremeno, najdrastičnije smanjenje debljine RNFL glave vidnog živca se zapaža u inferiornom P6 i superiornom P1 segmentu, što ukazuje na značaj ovih segmenata u dijagnostici POAG.

Prethodno opisani trend distribucije smanjenja debljine RNFL glave vidnog živca sa progresijom POAG se može videti i na Grafikonu 4.



Grafikon 4. Debljina RNFL glave vidnog živca u posmatranim segmentima po grupama pacijenata

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; P1 - superiorni segment, P2 - superotemporalni segment, P3 - gornji temporalni segment, P4 - donji temporalni segment, P5 - inferotemporalni segment, P6 - inferiorni segment, P7 - inferonazalni segment, P8 - donji nazalni segment, P9 - gornji nazalni segment, P10 - superonazalni segment)

U Tabeli 7 su date prikazane debljine RNFL u posmatranim segmentima za svaku starosnu grupu ponaosob u zavisnosti od progresije glaukoma. Prikazani rezultati pokazuju da starenjem dolazi do smanjenja debljine RNFL glave vidnog živca u svim posmatranim segmentima. Međutim, iako je primetno smanjenje debljine RNFL glave vidnog živca sa starenjem unutar svake grupe pacijenata ono nije statistički značajno u svim posmatranim segmentima ($p > 0,05$).

Tabela 7. Srednje vrednosti debljine RNFL (μm) po grupama pacijenata N, G1 i G2 i starosnoj dobi

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; P1 - superiorni segment, P2 - superotemporalni segment, P3 - gornji temporalni segment, P4 - donji temporalni segment, P5 - inferotemporalni segment, P6 - inferiorni segment, P7 - inferonazalni segment, P8 - donji nazalni segment, P9 - gornji nazalni segment, P10 - superonazalni segment)

Pacijenti			P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
N	mladi	x	138,67 ^a	120,73 ^a	75,53 ^{ab}	68,23 ^a	117,86 ^a	135,01 ^a	90,87 ^a	64,40 ^a	73,57 ^a	111,00 ^a
	srednji	x	136,70 ^a	114,31 ^{abc}	68,48 ^{abc}	65,38 ^{ab}	116,31 ^a	127,10 ^{ab}	86,23 ^{ab}	64,00 ^a	69,62 ^{ab}	110,07 ^a
	stariji	x	134,63 ^a	113,87 ^{bc}	68,00 ^{bc}	63,00 ^{ab}	114,37 ^{ab}	126,02 ^{ab}	82,44 ^{ab}	62,71 ^{ab}	68,60 ^{ab}	106,06 ^{ab}
G1	mladi	x	125,40 ^{bc}	114,08 ^{bc}	72,42 ^{ab}	64,61 ^{ab}	114,18 ^{ab}	116,36 ^c	80,74 ^{abc}	60,05 ^{ab}	63,74 ^{abc}	97,49 ^{ab}
	srednji	x	121,00 ^{bc}	111,96 ^{cd}	68,78 ^{bc}	66,79 ^{ab}	103,85 ^{bc}	115,94 ^c	80,29 ^{abc}	56,83 ^{bc}	59,85 ^{bc}	95,55 ^{abc}
	stariji	x	120,33 ^{bc}	107,96 ^{cd}	66,34 ^{bcd}	61,46 ^{bc}	101,24 ^{bc}	111,30 ^{cd}	80,00 ^{abc}	56,61 ^{bc}	59,11 ^{bc}	90,74 ^{bc}
G2	mladi	x	104,88 ^{de}	89,68 ^e	53,33 ^{de}	53,08 ^d	82,50 ^d	99,94 ^{cde}	79,25 ^b	51,50 ^{cd}	52,25 ^{bcd}	85,05 ^{cde}
	srednji	x	102,22 ^{de}	84,75 ^e	50,25 ^{de}	50,25 ^{de}	80,20 ^{de}	97,13 ^{de}	66,90 ^{de}	46,67 ^d	47,75 ^{de}	82,85 ^{de}
	stariji	x	85,03 ^e	75,00 ^f	42,50 ^f	49,75 ^{de}	77,75 ^e	82,44 ^f	56,75 ^f	42,50 ^e	45,50 ^e	79,12 ^e

Rezultati označeni različitim malim slovom u istoj koloni su statistički značajno različiti ($p < 0,05$)

Unutar grupe pacijenata sa srednje uznapredovalim glaukomom (G2) je primetno statistički značajno smanjenje debljine RNFL glave vidnog živca kod pacijenata najstarije životne dobi ($p < 0,05$). Nasuprot tome, kada se posmatraju grupe pacijenata iste starosne dobi, ali okarakterisane različitim stadijumom glaukoma, zapaža se statistički značajno smanjenje debljine RNFL glave vidnog živca u svim posmatranim segmentima, izuzev za segmente P3 i P4 između grupe pacijenata bez glaukoma i grupe pacijenata sa njegovim početnim stadijumom. Ovo ukazuje da efekat stadijuma bolesti ima preovlađujući uticaj na smanjenje debljine RNFL glave vidnog živca u svim posmatranim segmentima u odnosu na starosnu dob.

5.2.2. Potencijal debljine RNFL glave vidnog živca u posmatranim kvadrantima za predikciju progresije bolesti - ROC krive

Potencijal vrednosti debljine RNFL glave vidnog živca u posmatranim kvadrantima (superiorni (S), nazalni (N), inferiorni (I) i temporalni (T) kvadrant) kao

parametra za postavljanje dijagnoze o postojanju glaukoma je ispitan i koristeći statističku metodu analize ROC (engl. *receiver operating characteristic*) krivih (Tabela 8, Grafici 5-8). Ovaj metod podrazumeva grafičko poređenje vrednosti posmatranih karakteristika u dve grupe (zdrava i bolesna) i utvrđivanje postojanja različitosti među njima. Što se ROC kriva nalazi više iznad prave $y = x$, odnosno što je vrednost AUC (engl. *area under curve*) veća od 0,5 to je razlika među posmatranim grupama statistički značajnija u odnosu na posmatranu karakteristiku. Na ovaj način je poređena grupa pacijenata bez očnih oboljenja (N grupa) sa grupom pacijenata kod kojih je dijagnostikovano glaukom bilo u ranoj ili srednje uznapredovalo fazi (grupe G1+G2), grupa pacijenata bez očnih oboljenja sa grupom pacijenata sa ranim glaukomom i srednje uznapredovalim glaukomom, respektivno, kao i poređenje grupe pacijenata sa ranim i srednje uznapredovalim glaukomom. grupama. Standardna greška (engl. *standard error*, SE) je, koristeći se preporukama iz literature, računata po metodi DeLonga (MedCalc manual). Takođe, određen je i nivo značajnosti (vrednost p), koji je, u slučaju $p < 0,05$ indikator statistički značajne razlike među grupama. Rezultati ROC analize su prikazani u Tabeli 8 i na Grafikonima 5-8.

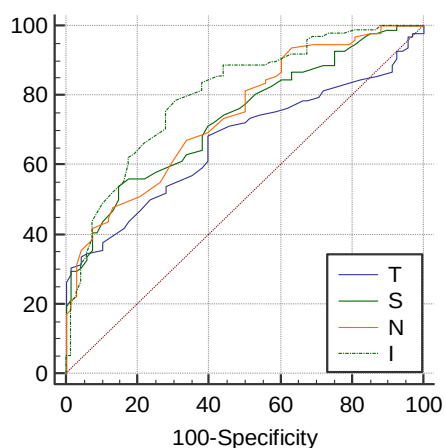
Tabela 8. Rezultati ROC analize za debljinu RNFL glave vidnog živca po kvadrantima

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; T-temporalni, S-superiorni, N-nazalni, I-inferiorni kvadrant)

Kvadrant	N vs G1&G2			N vs G1			N vs G2			G1 vs G2		
	AUC	SE	p	AUC	SE	p	AUC	SE	p	AUC	SE ^a	p
T	0,667	0,0415	0,0001	0,613	0,0467	0,0158	0,872	0,0627	<0,0001	0,811	0,0657	<0,0001
S	0,736	0,0380	<0,0001	0,688	0,0434	<0,0001	0,926	0,0354	<0,0001	0,843	0,0549	<0,0001
N	0,746	0,0376	<0,0001	0,705	0,0426	<0,0001	0,911	0,0386	<0,0001	0,789	0,0610	<0,0001
I	0,802	0,0345	<0,0001	0,7675	0,0393	<0,0001	0,948	0,0233	<0,0001	0,839	0,0522	<0,0001

Na osnovu prikazanih rezultata evidentno je da u slučaju svih posmatranih kvadranta postoji statistički značajno razdvajanje grupa pacijenata u odnosu na stadijum bolesti, pri čemu ono važi za sve por edene kombinacije (N vs G1+G2, N vs G1, N vs G2 i G1 vs G2) (Tabela 8).

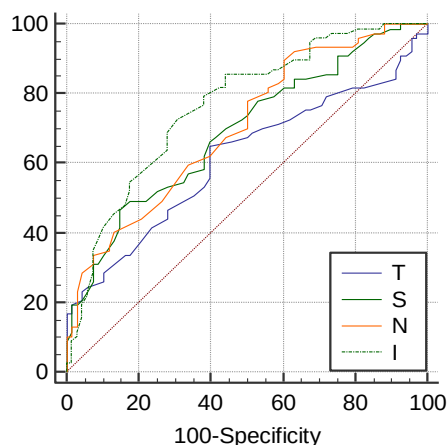
U slučaju kada se porede grupa zdravih i grupa bolesnih (N vs G1+G2), najbolji indikator razdvajanja je inferiorni kvadrant, a najlošiji temporalni kvadrant (Grafikon 5).



Grafikon 5. ROC krive za debljinu RNFL po posmatranim kvadrantima između N grupe i objedinjenih G1 i G2 grupa pacijenata

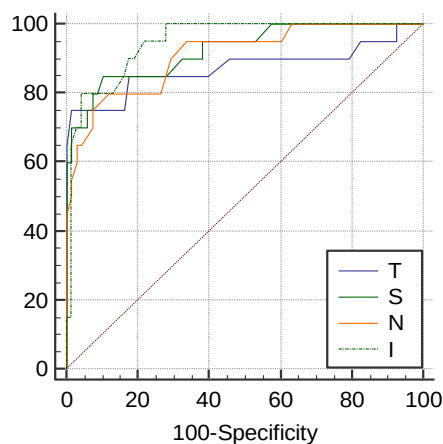
(Sensitivity – Senzitivnost, Specificity – Specifičnost; T-temporalni, S-superiorni, N-nazalni, I-inferiorni kvadrant)

Isto je zapaženo i u slučaju kada se porede ostale grupe pacijenata u svim kombinacijama: N vs G1 (Grafikon 6), N vs G2 (Grafikon 7) i G1 vs G2 (Grafikon 8).



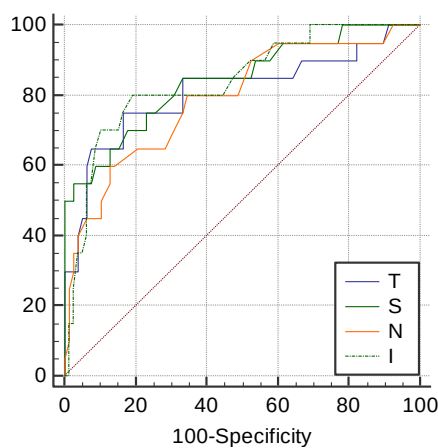
Grafikon 6. ROC krive za debljinu RNFL po posmatranim kvadrantima između N grupe i G1 grupe pacijenata

(Sensitivity – Senzitivnost, Specificity – Specifičnost; T-temporalni, S-superiorni, N-nazalni, I-inferiorni kvadrant)



Grafikon 7. ROC krive za debljinu RNFL po posmatranim kvadrantima između N grupe i G2 grupe pacijenata

(Sensitivity – Senzitivnost, Specificity – Specifičnost; T-temporalni, S-superiorni, N-nazalni, I-inferiorni kvadrant)



Grafikon 8. ROC krive za debljinu RNFL po posmatranim kvadrantima između G1 i G2 grupe pacijenata

(Sensitivity – Senzitivnost, Specificity – Specifičnost; T-temporalni, S-superiorni, N-nazalni, I-inferiorni kvadrant)

5.2.3. Potencijal debljine RNFL glave vidnog živca u posmatranim segmentima za predikciju progresije bolesti - ROC krive

Pored analize potencijala debljine RNFL glave vidnog živca po kvadrantima analiza potencijala debljine RNFL glave vidnog živca je izvršena u odnosu na posmatrane segment: P1 - superiorni segment, P2 - superotemporalni segment, P3 - gornji temporalni segment, P4 - donji temporalni segment, P5 - inferotemporalni segment, P6 - inferiorni segment, P7 - inferonazalni segment, P8 - donji nazalni segment, P9 - gornji nazalni segment, P10 - superonazalni segment (Tabela 9, Grafici 9-12).

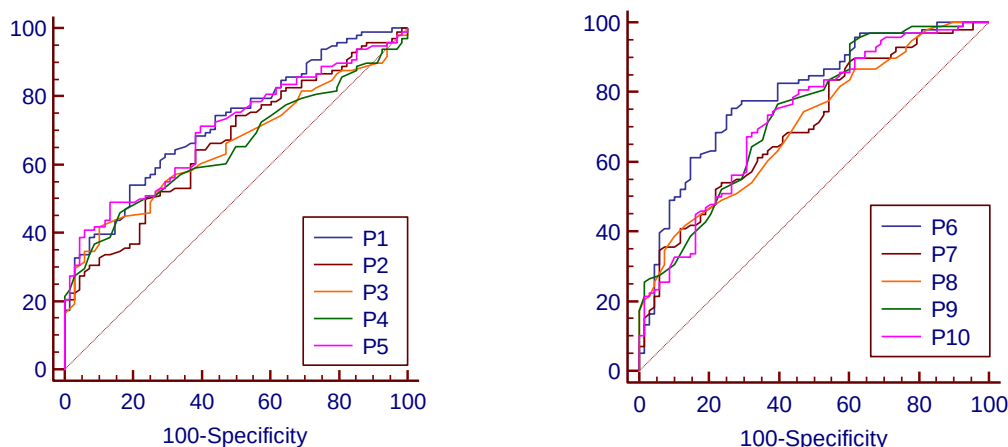
Tabela 9. Rezultati ROC analize za debljinu RNFL glave vidnog živca po segmentima

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; P1 - superiorni segment, P2 - superotemporalni segment, P3 - gornji temporalni segment, P4 - donji temporalni segment, P5 - inferotemporalni segment, P6 - inferiorni segment, P7 - inferonazalni segment, P8 - donji nazalni segment, P9 - gornji nazalni segment, P10 - superonazalni segment)

Seg	N vs G1&G2			N vs G1			N vs G2			G1 vs G2		
	AUC	SE	p	AUC	SE	p	AUC	SE	p	AUC	SE	p
P1	0,72	0,0389	<0,0001	0,67	0,0441	0,0001	0,91	0,0425	<0,0001	0,83	0,0574	<0,0001
P2	0,66	0,0418	0,0001	0,60	0,0468	0,0251	0,89	0,0427	<0,0001	0,81	0,0552	<0,0001
P3	0,66	0,0418	0,0002	0,60	0,0469	0,0376	0,88	0,056	<0,0001	0,81	0,0602	<0,0001
P4	0,65	0,0420	0,0004	0,60	0,0467	0,0254	0,83	0,0703	<0,0001	0,75	0,072	0,0005
P5	0,70	0,0398	<0,0001	0,65	0,0452	0,0008	0,90	0,0454	<0,0001	0,81	0,0599	<0,0001
P6	0,79	0,0353	<0,0001	0,76	0,0399	<0,0001	0,93	0,0269	<0,0001	0,81	0,0567	<0,0001
P7	0,70	0,0404	<0,0001	0,66	0,0448	0,0002	0,86	0,0495	<0,0001	0,75	0,0643	0,0001
P8	0,70	0,0400	<0,0001	0,66	0,0449	0,0005	0,89	0,0427	<0,0001	0,78	0,0567	<0,0001
P9	0,74	0,0389	<0,0001	0,69	0,0441	<0,0001	0,92	0,032	<0,0001	0,83	0,0519	<0,0001
P10	0,73	0,0397	<0,0001	0,69	0,044	<0,0001	0,87	0,0422	<0,0001	0,75	0,0637	0,0001

Na osnovu prikazanih rezultata evidentno je da u slučaju svih 10 posmatranih segmenata postoji statistički značajno razdvajanje grupa pacijenata u odnosu na stadijum bolesti, pri čemu ono važi za sve poređene kombinacije (N vs G1+G2, N vs G1, N vs G2 i G1 vs G2) (Tabela 9).

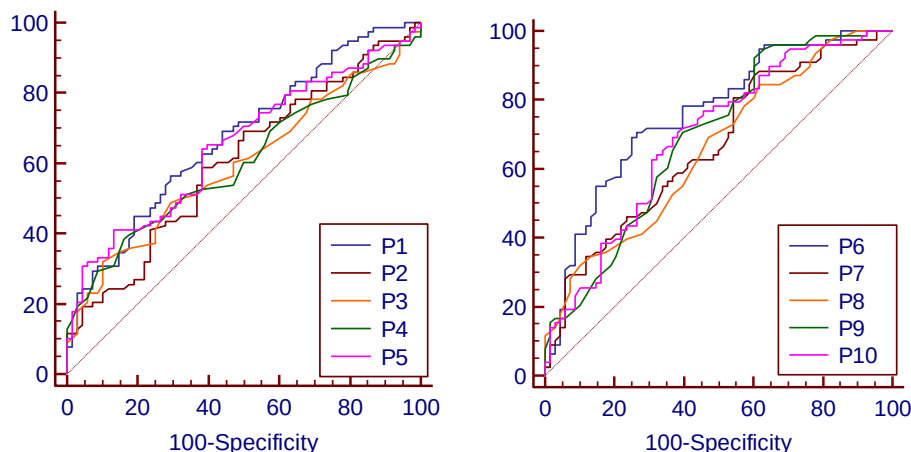
U slučaju kada se porede grupa zdravih i grupa bolesnih (N vs G1+G2), najbolji indikator razdvajanje segment P6 (inferiorni segment), a najlošiji P4 (donji temporalni segment) (Grafikon 9).



Grafikon 9. ROC krive za debljinu RNFL po posmatranim segmentima između N grupe i objedinjenih G1 i G2 grupa pacijenata

(Sensitivity – Senzitivnost, Specificity – Specifičnost; N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; P1 - superiorni segment, P2 - superotemporalni segment, P3 - gornji temporalni segment, P4 - donji temporalni segment, P5 - inferotemporalni segment, P6 - inferiorni segment, P7 - inferonazalni segment, P8 - donji nazalni segment, P9 - gornji nazalni segment, P10 - superonazalni segment)

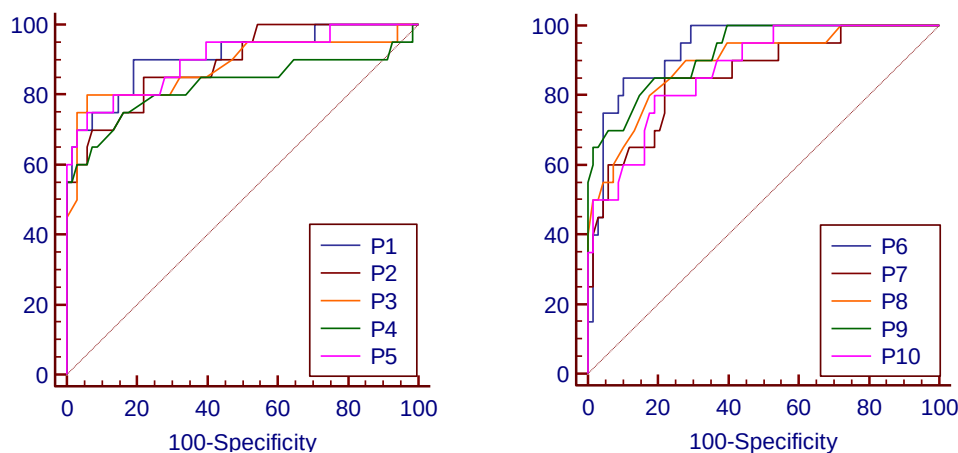
U slučaju kada se porede grupa zdravih i grupa pacijenata sa ranim glaukomom (N vs G1), segment P6 (inferiorni segment) pokazuje najveći potencijal za predikciju bolesti, dok je u ovom slučaju segment P3 okarakterisan kao najlošiji za utvrđivanje prisustva bolesti (Grafikon 10).



Grafikon 10. ROC krive za debljinu RNFL po posmatranim segmentima između N grupe i G1 grupe pacijenata

(Sensitivity – Senzitivnost, Specificity – Specifičnost; N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom; P1 - superiorni segment, P2 - superotemporalni segment, P3 - gornji temporalni segment, P4 - donji temporalni segment, P5 - inferotemporalni segment, P6 - inferiorni segment, P7 - inferonazalni segment, P8 - donji nazalni segment, P9 - gornji nazalni segment, P10 - superonazalni segment)

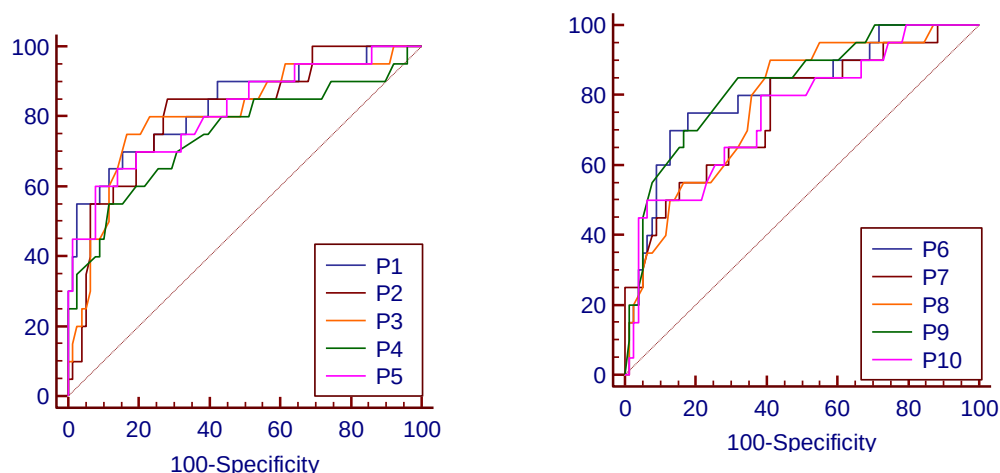
I u slučaju poređenja grupe zdravih i grupe pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena (N vs G2) segment P6 (inferiorni segment) se pokazao kao najznačajniji za dijagnostiku bolesti, dok se segment P4 (donji temporalni segment) pokazao kao najlošiji (Grafikon 11).



Grafikon 11. ROC krive za debljinu RNFL po posmatranim segmentima između N grupe i G2 grupe pacijenata

(Sensitivity – Senzitivnost, Specificity – Specifičnost; N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; P1 - superiorni segment, P2 - superotemporalni segment, P3 - gornji temporalni segment, P4 - donji temporalni segment, P5 - inferotemporalni segment, P6 - inferiorni segment, P7 - inferonazalni segment, P8 - donji nazalni segment, P9 - gornji nazalni segment, P10 - superonazalni segment)

U slučaju poređenja grupa pacijenata sa ranim i srednje uznapredovalim glaukomom (G1 vs G2), segment sa najvećim potencijalom je segment P1 (superiorni segment), a najlošiji P4 (donji temporalni segment) (Grafikon 12).



Grafikon 12. ROC krive za debljinu RNFL po posmatranim segmentima između G1 grupe i G2 grupe pacijenata

(Sensitivity – Senzitivnost, Specificity – Specifičnost; N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; P1 - superiorni segment, P2 - superotemporalni segment, P3 - gornji temporalni segment, P4 - donji temporalni segment, P5 - inferotemporalni segment, P6 - inferiorni segment, P7 - inferonazalni segment, P8 - donji nazalni segment, P9 - gornji nazalni segment, P10 - superonazalni segment)

Prikazani rezultati analize ROC krivih su u saglasnosti sa rezultatima dobijenim ANOVA analizom (Tabela 6), koji su takođe ukazali na značaj segmenta P6 (inferiorni segment) za dijagnostiku bolesti. Istovremeno, segmenti P3 i P4 su se potvrdili kao segmenti sa najmanjim potencijalom za predikciju progresije bolesti u svim grupama pacijenata.

5.2.4. Veza između promene debljine RNFL glave vidnog živca i stepena oštećenja vidnog polja

Za utvrđivanje povezanosti između promene debljine RNFL glave vidnog živca i stepena oštećenja vidnog polja izvršena je korelaciona analiza za sve pojedinačne segmente (Tabela 10).

Tabela 10. Koeficijent korelacije između stepena oštećenja vidnog polja (MD) i debljine RNFL glave vidnog živca (μm) u posmatranim segmentima

(P1 - superiorni segment, P2 - superotemporalni segment, P3 - gornji temporalni segment, P4 - donji temporalni segment, P5 - inferotemporalni segment, P6 - inferiorni segment, P7 - inferonazalni segment, P8 - donji nazalni segment, P9 - gornji nazalni segment, P10 - superonazalni segment)

	MD	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
MD	1,00	0,54	0,47	0,43	0,41	0,51	0,52	0,46	0,50	0,52	0,48
P1		1,00	0,40	0,25	0,28	0,40	0,48	0,50	0,50	0,55	0,75
P2			1,00	0,79	0,62	0,68	0,42	0,14	0,16	0,26	0,21
P3				1,00	0,72	0,61	0,36	0,14	0,19	0,23	0,10
P4					1,00	0,77	0,21	0,04	0,15	0,16	0,09
P5						1,00	0,43	0,14	0,20	0,27	0,23
P6							1,00	0,75	0,51	0,56	0,51
P7								1,00	0,69	0,63	0,61
P8									1,00	0,88	0,66
P9										1,00	0,75
P10											1,00

Na osnovu prikazanih vrednosti koeficijenata korelacije ($r < 0,50$) uočava se slaba veza između stepena oštećenja vidnog polja i debljine RNFL glave vidnog živca u segmentima P2, P3, P4 (supero temporalni, temporalni i superonazalnim segmentima). Nasuprot tome, na osnovu vrednosti koeficijenata korelacije veza između stepena oštećenja vidnog polja i debljine RNFL glave vidnog živca u ostalim segmentima P1, P5, P6, P8 i P9 je okarakterisana kao umerena do dobra ($r > 0,50$). Takođe se zapažaju visoki koeficijenti korelacije između pojedinih susednih segmenata.

5.3. REZULTATI PARAMETARA DEBLJINE I ZAPREMINE SLOJA NERVNIH VLAKANA MAKULE

U Tabeli 11 su prikazani rezultati debljine, a u Tabeli 12 rezultati zapremine sloja nervnih vlakana u fovei, parafovei i perifovei.

Tabela 11. Debljina (μm) sloja nervnih vlakana makule u posmatranim segmentima

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; fovea, para – parafovea, peri - perifovea)

Pacijenti		Fovea	Para	Peri
N	x	257,28 ^a	323,50 ^b	293,09 ^a
	SD	24,214	11,380	9,362
G1	x	255,96 ^a	313,65 ^b	281,98 ^b
	SD	21,493	16,689	15,154
G2	x	241,45 ^b	285,25 ^c	259,95 ^c
	SD	32,625	29,595	14,309

Rezultati označeni različitim malim slovom u istoj koloni su statistički značajno različiti ($p < 0,05$)**Tabela 12. Zapremina (mm^3) sloja nervnih vlakana makule u posmatranim segmentima**

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; fovea, para – parafovea, peri - perifovea)

Pacijenti		Fovea	Para	Peri
N	x	0,202 ^a	0,508 ^a	0,918 ^a
	SD	0,019	0,018	0,039
G1	x	0,201 ^a	0,491 ^b	0,886 ^b
	SD	0,017	0,029	0,047
G2	x	0,190 ^b	0,448 ^c	0,816 ^c
	SD	0,026	0,046	0,045

Rezultati označeni različitim malim slovom u istoj koloni su statistički značajno različiti ($p < 0,05$)

Rezultati prikazani u Tabelama 11 i 12 pokazuju da u svim segmentima makule dolazi do značajnog smanjenja kako debljine sloja, tako i zapremine sloja nervnih vlakana sa progresijom glaukoma ($p < 0,05$). Prikazani rezultati ukazuju na postojanje statistički značajne razlike u debljini/zapremini sloja nervnih vlakana, i to u parafovei kod pacijenata bez očnih oboljenja i pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena, a u parafovei i između pacijenata bez očnih oboljenja i pacijenata sa ranim glaukomom, kao i kod pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena ($p < 0,05$) (Tabele 11 i 12). Jedino u slučaju segmenta fovea ne postoji statistički značajna razlika u debljini sloja nervnih vlakana kod pacijenata bez

očnih oboljenja i pacijenata sa ranim glaukomom ($p>0,05$). U segmentu perifovea uočeno je najveće smanjenje debljine nervnih vlakana, što ukazuje na njegov potencijal za dijagnostiku bolesti.

U Tabeli 13 su prikazani rezultati merenja debljine sloja nervnih vlakana makule po segmentima, zajedno sa rezultatima njihove statističke obrade (Tabela 13 i Grafikon 13). Debljina sloja nervnih vlakana makule u svim posmatranim segmentima se statistički značajno smanjuje sa povećanjem progresije bolesti ($p<0,05$), osim kod segmenta fovea gde se ne uočava značajna razlika u debljini sloja nervnih vlakana između grupe pacijenata bez očnih oboljenja i grupe pacijenata sa ranim glaukomom ($p>0,05$).

Tabela 13. Debljina sloja nervnih vlakana makule (μm) u posmatranim segmentima

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; fovea, TParaF - temporalni parafovealni segment, SParaF - superiorni parafovealni segment, NParaF - nazalni parafovealni segment, IParaF - inferiorni parafovealni segment, TPeriF - temporalni perifovealni segment, SPeriF - superiorni perifovealni segment, NPeriF - nazalni perifovealni segment, IPeriF - inferiorni perifovealni segment)

		Fovea	TParaF	SParaF	NParaF	I ParaF	T PeriF	S PeriF	N PeriF	I PeriF
N	x	257,28 ^a	313,26 ^a	326,87 ^a	329,63 ^a	324,22 ^a	285,69 ^a	295,13 ^a	309,43 ^a	282,10 ^a
	SD	24,214	12,960	11,804	13,253	10,650	11,243	10,905	10,506	11,718
G1	x	256,17 ^a	303,73 ^b	316,84 ^b	320,78 ^b	313,26 ^b	274,40 ^b	283,99 ^b	298,79 ^b	270,73 ^b
	SD	21,493	17,098	18,132	17,536	17,938	17,146	15,987	17,997	16,125
G2	x	241,45 ^b	281,60 ^c	284,35 ^c	287,75 ^c	287,30 ^c	250,95 ^c	261,60 ^c	275,05 ^c	252,20 ^c
	SD	32,625	24,522	34,637	41,971	27,213	13,858	16,599	19,160	15,956
Δ_{N-G1}		1,11	9,53	10,03	8,85	10,96	11,29	11,14	10,64	11,37
Δ_{N-G2}		15,83	31,66	42,52	41,88	36,92	34,74	33,53	34,38	29,9

Rezultati označeni različitim malim slovom u istoj koloni su statistički značajno različiti ($p<0,05$)

Najupečatljivije smanjenje debljine sloja nervnih vlakana makule za dijagnostiku ranog glaukoma se zapaža za slojeve IPeriF, TPeriF, SPeriF, dok je za dijagnostiku glaukoma srednjeg stepena najznačajnije smanjenje debljine sloja nervnih vlakana u SParaF i NParaF segmentu. Dobijeni rezultati ukazuju da segment fovea nije značajan za dijagnostiku glaukoma.

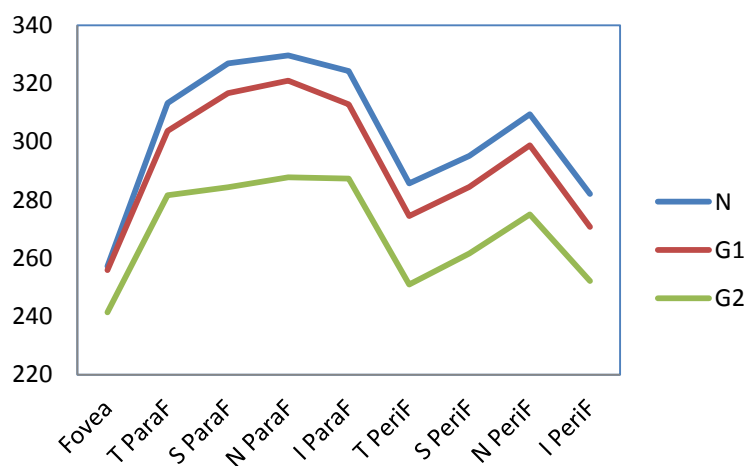
U Tabeli 14 su prikazani rezultati merenja zapremine sloja nervnih vlakana makule po posmatranim segmentima, zajedno sa rezultatima njihove statističke obrade.

Tabela 14. Zapremina sloja nervnih vlakana makule (mm³) u posmatranim segmentima

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; fovea, TParaF - temporalni parafovealni segment, SParaF - superiorni parafovealni segment, NParaF - nazalni parafovealni segment, IParaF - inferiorni parafovealni segment, TPeriF - temporalni perifovealni segment, SPeriF - superiorni perifovealni segment, NPeriF - nazalni perifovealni segment, IPeriF - inferiorni perifovealni segment)

		Fovea	TParaF	SParaF	NParaF	IParaF	TPeriF	SPeriF	NPeriF	IperiF
N	x	0,202 ^a	0,492 ^a	0,513 ^a	0,518 ^a	0,509 ^a	0,899 ^a	0,927 ^a	0,962 ^a	0,888 ^a
	SD	0,019	0,020	0,019	0,021	0,017	0,035	0,034	0,116	0,037
G1	x	0,201 ^a	0,474 ^b	0,498 ^b	0,500 ^b	0,493 ^b	0,862 ^b	0,893 ^b	0,938 ^b	0,852 ^b
	SD	0,017	0,045	0,027	0,043	0,029	0,053	0,048	0,056	0,052
G2	x	0,190 ^b	0,443 ^c	0,447 ^c	0,451 ^c	0,451 ^c	0,787 ^c	0,821 ^c	0,864 ^c	0,792 ^c
	SD	0,026	0,038	0,055	0,065	0,043	0,043	0,053	0,060	0,050
$\Delta_{N \rightarrow G1}$		0,001	0,018	0,015	0,018	0,016	0,037	0,034	0,024	0,036
$\Delta_{N \rightarrow G2}$		0,012	0,049	0,062	0,067	0,058	0,111	0,106	0,098	0,096

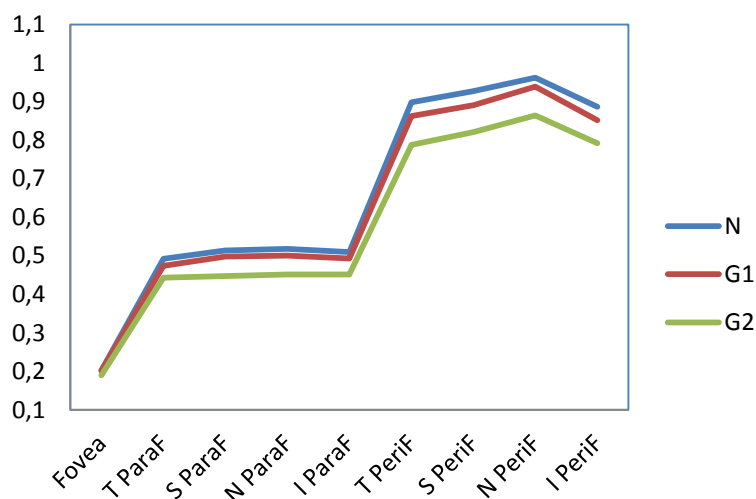
Rezultati označeni različitim malim slovom u istoj koloni su statistički značajno različiti ($p < 0,05$)



Grafikon 13. Debljina sloja nervnih vlakana makule (μm) u posmatranim segmentima po grupama pacijenata

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; fovea, TParaF - temporalni parafovealni segment, SParaF - superiorni parafovealni segment, NParaF - nazalni parafovealni segment, IParaF - inferiorni parafovealni segment, TPeriF - temporalni perifovealni segment, SPeriF - superiorni perifovealni segment, NPeriF - nazalni perifovealni segment, IPeriF - inferiorni perifovealni segment)

Zapremina sloja nervnih vlakana makule u svim posmatranim segmentima se statistički značajno smanjuje sa povećanjem progresije bolesti ($p < 0,05$), osim kod segmenta fovea, gde se ne uočava značajna razlika u debljini sloja nervnih vlakana između grupe pacijenata bez očnih oboljenja i grupe pacijenata sa ranim glaukomom ($p > 0,05$) (Tabela 14 i Grafikon 14).



Grafikon 14. Zapremina sloja nervnih vlakana makule (mm^3) u posmatranim segmentima po grupama pacijenata

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; fovea, TParaF - temporalni parafovealni segment, SParaF - superiorni parafovealni segment, NParaF - nazalni parafovealni segment, IParaF - inferiorni parafovealni segment, TPeriF - temporalni perifovealni segment, SPeriF - superiorni perifovealni segment, NPeriF - nazalni perifovealni segment, IPeriF - inferiorni perifovealni segment)

Najdrastičnije smanjenje zapremine sloja nervnih vlakana u makuli u početnom stadijumu POAG je uočeno u segmentima T PeriF, a potom u IPeriF i SPeriF, što ukazuje na značaj ovih segmenata za dijagnostiku ranog glaukoma (Grafikon 13). Za dijagnostiku glaukoma srednjeg stepena pored segmenata T PeriF, S PeriF i I PeriF, značajan je N PeriF segment. Dobijeni rezultati ukazuju da segment fovea nije značajan za dijagnostiku glaukoma.

U Tabeli 15 su date prikazane debljine sloja nervnih vlakana makule u posmatranim segmentima za svaku starosnu grupu ponaosob u zavisnosti od progresije

glaukoma. Prikazani rezultati pokazuju da starenjem dolazi do smanjenja debljine sloja nervnih vlakana makule u svim posmatranim segmentima.

Tabela 15. Srednje vrednosti debljine sloja nervnih vlakana makule (μm) u posmatranim segmentima po grupama pacijenata N, G1 i G2 i starosnoj dobi (N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; fovea, TParaF - temporalni parafovealni segment, SParaF - superiorni parafovealni segment, NParaF - nazalni parafovealni segment, IParaF - inferiorni parafovealni segment, TPeriF- temporalni perifovealni segment, SPeriF - superiorni perifovealni segment, NPeriF - nazalni perifovealni segment IPeriF - inferiorni perifovealni segment)

Pacijenti			Fovea	TParaF	SParaF	NParaF	IParaF	TPeriF	SPeriF	NPeriF	I PeriF
N	mladi	x	269,89 ^a	315,07 ^{ab}	329,00 ^a	331,37 ^a	325,75 ^{ab}	287,90 ^{ab}	297,05 ^{ab}	311,37 ^a	283,95 ^{ab}
		SD	18,168	13,156	12,116	14,528	10,129	10,505	8,451	12,318	12,524
	srednji	x	255,00 ^{ab}	313,05 ^b	327,24 ^a	330,48 ^a	324,00 ^{ab}	287,00 ^{ab}	292,71 ^b	308,05 ^{ab}	279,57 ^b
		SD	24,554	12,634	10,355	11,593	10,674	11,484	11,841	9,391	11,408
	stariji	x	248,53 ^{bc}	303,57 ^{bc}	313,57 ^{bc}	317,14 ^{bc}	316,14 ^{abc}	281,05 ^{ab}	291,43 ^{bc}	302,43 ^{abc}	275,43 ^{bc}
		SD	26,124	11,385	11,516	13,397	9,599	8,737	10,845	8,018	10,454
G1	mladi	x	262,57 ^{ab}	312,50 ^b	323,28 ^{ab}	327,94 ^{ab}	318,78 ^{abc}	277,62 ^c	286,15 ^{bc}	305,50 ^{abc}	274,94 ^{bc}
		SD	18,886	13,506	12,819	11,222	12,163	15,373	10,654	12,917	13,858
	srednji	x	252,67 ^b	304,95 ^{bc}	317,82 ^{bc}	322,35 ^{abc}	314,60 ^{bc}	272,72 ^{cd}	284,11 ^{bc}	300,32 ^{cd}	272,35 ^{bc}
		SD	21,222	18,190	20,496	18,293	19,914	17,869	17,240	19,259	16,751
	stariji	x	233,86 ^{bc}	298,00 ^c	308,68 ^c	310,68 ^{bc}	305,21 ^{cd}	269,21 ^{cd}	279,32 ^c	289,21 ^d	263,32 ^{cd}
		SD	19,591	17,208	14,334	16,908	16,023	16,437	16,826	16,099	15,063
G2	mladi	x	259,50 ^{ab}	307,05 ^{bc}	322,75 ^{abc}	319,25 ^{bc}	315,50 ^{abc}	257,75 ^{ef}	281,25 ^{bc}	297,50 ^{cde}	271,50 ^{bcd}
		SD	36,955	18,592	14,637	20,073	24,283	10,243	13,745	17,916	15,610
	srednji	x	246,25 ^{abc}	277,00 ^d	294,00 ^{de}	293,00 ^{de}	279,75 ^d	257,25 ^{ef}	269,25 ^{cd}	280,75 ^{cde}	249,25 ^{ef}
		SD	11,471	5,598	4,690	2,708	7,719	10,046	2,630	12,285	13,525
	stariji	x	217,17 ^d	272,83 ^{de}	268,33 ^e	272,17 ^e	280,42 ^d	246,58 ^f	252,50 ^d	265,67 ^f	246,75 ^{ef}
		SD	29,014	22,295	34,028	45,051	27,211	14,951	13,056	14,637	12,344

Rezultati označeni različitim malim slovom u istoj koloni su statistički značajno različiti ($p < 0,05$)

Međutim, iako je primetno smanjenje sloja nervnih vlakana makule sa starenjem, unutar svake grupe pacijenata ono nije statistički značajno u svim posmatranim segmentima ($p > 0,05$), osim kod grupe pacijenata sa srednje uznapredovalim glaukomom (G2), kod kojeg je ono primetno za pacijente najstarije životne dobi ($p < 0,05$). Nasuprot tome, kada se posmatraju grupe pacijenata iste starosne dobi okarakterisane različitim stadijumom glaukoma, zapaža smanjenje debljine sloja nervnih vlakana makule, ali ono nije statistički značajno u svim segmentima ($p > 0,05$), osim u slučaju segmenata T PeriI, kod kojeg je primetno smanjenje debljine sloja nervnih vlakana u okviru svake starosne grupe pacijenata sa napredovanjem bolesti. Najjasnije razlike se uočavaju u najstarijoj grupi pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena. I u ovom slučaju efekat stadijuma

bolesti ima preovlađujući uticaj na smanjenje debljine sloja nervnih vlakana makule u odnosu na starosnu dob.

5.3.1. Potencijal debljine sloja nervnih vlakana makule u posmatranim segmentima za predikciju progresije bolesti - ROC krive

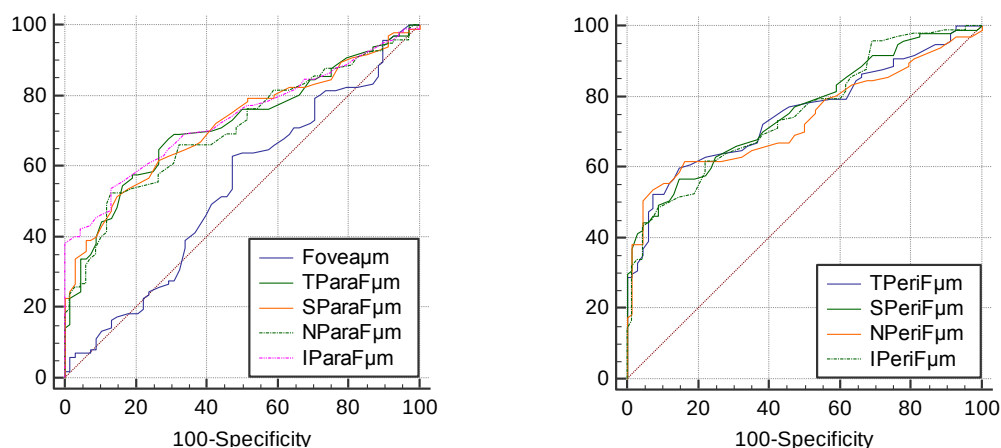
Potencijal vrednosti debljine sloja nervnih vlakana makule u posmatranim segmentima kao parametra za postavljanje dijagnoze o postojanju glaukoma je ispitan i koristeći statističku metodu analize ROC (engl. *receiver operating characteristic*) krivih, kao i u slučaju debljine odn. zapremine RNFL glave vidnog živca. Dobijeni rezultati su prikazani u Tabeli 16 i na grafikonima 15-18.

Tabela 16. Rezultati ROC analize za debljinu sloja nervnih vlakana makule po segmentima

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; fovea, TParaF - temporalni parafovealni segment, SParaF - superiorni parafovealni segment, NParaF - nazalni parafovealni segment, IParaF - inferiorni parafovealni segment, TPeriF - temporalni perifovealni segment, SPeriF - superiorni perifovealni segment, NPeriF - nazalni perifovealni segment, IPeriF - inferiorni perifovealni segment)

Segment	N vs G1&G2			N vs G1			N vs G2			G1 vs G2		
	AUC	SE	p	AUC	SE	p	AUC	SE	p	AUC	SE	p
Fovea	0,54	0,0461	0,3753	0,51	0,0487	0,8059	0,65	0,0734	0,0362	0,65	0,0776	0,0564
TParaF	0,72	0,0395	<0,0001	0,67	0,0447	0,0001	0,88	0,0607	<0,0001	0,81	0,0668	<0,0001
SParaF	0,72	0,0388	<0,0001	0,68	0,0443	0,0001	0,90	0,0511	<0,0001	0,81	0,0623	<0,0001
NParaF	0,70	0,0400	<0,0001	0,65	0,0452	0,0008	0,89	0,0616	<0,0001	0,80	0,0644	<0,0001
IParaF	0,74	0,0379	<0,0001	0,70	0,0433	<0,0001	0,91	0,0598	<0,0001	0,81	0,0649	<0,0001
TPeriF	0,75	0,0371	<0,0001	0,72	0,0433	<0,0001	0,97	0,0216	<0,0001	0,85	0,0447	<0,0001
SPeriF	0,75	0,0367	<0,0001	0,69	0,0426	<0,0001	0,95	0,0326	<0,0001	0,85	0,0516	<0,0001
NPeriF	0,73	0,0385	<0,0001	0,68	0,0445	<0,0001	0,93	0,0405	<0,0001	0,82	0,0563	<0,0001
IPeriF	0,75	0,0371	<0,0001	0,71	0,0425	<0,0001	0,93	0,0431	<0,0001	0,80	0,0567	<0,0001

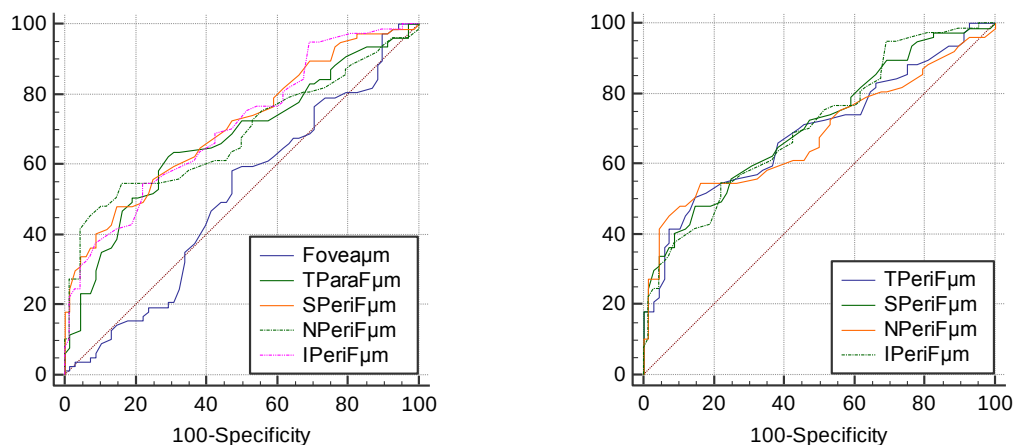
Na osnovu prikazanih rezultata evidentno je da u slučaju svih posmatranih segmenata makule postoji statistički značajno razdvajanje grupa pacijenata u odnosu na stadijum bolesti, pri čemu ono važi za sve poređene kombinacije (N vs G1+G2, N vs G1, N vs G2 i G1 vs G2) (Tabela 15).



Grafikon 15. ROC krive za debljinu sloja nervnih vlakana makule po segmentima između N grupe i objedinjenih G1 i G2 grupa pacijenata

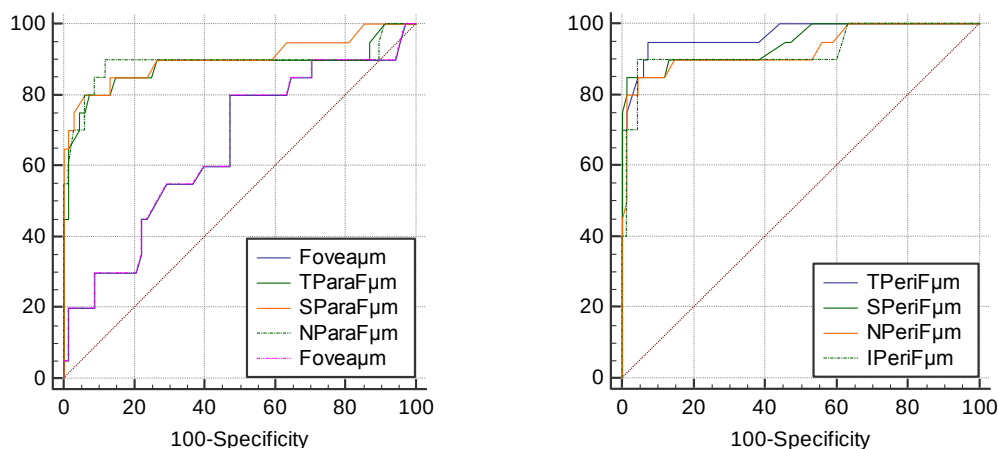
(Sensitivity – Senzitivnost, Specificity – Specifičnost, N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; fovea, TParaF - temporalni parafovealni segment, SParaF - superiorni parafovealni segment, NParaF - nazalni parafovealni segment, IParaF - inferiorni parafovealni segment, TPeriF- temporalni perifovealni segment, SPeriF - superiorni perifovealni segment, NPeriF - nazalni perifovealni segment IPeriF - inferiorni perifovealni segment)

U slučaju kada se porede grupa zdravih i grupa bolesnih (N vs G1+G2), segmenti TPeriF, IPeriF i SPeriF se izdvajaju kao segmenti sa najvećim potencijalom za predikciju oboljenja, što je bio slučaj i kada se poredila grupa zdravih i grupa pacijenata sa početnim stadijumom glaukoma (N vs G1) (Tabela 16, Grafici 15-16).



Grafikon 16. ROC krive za debljinu sloja nervnih vlakana makule po segmentima između N grupe i G1 grupe pacijenata

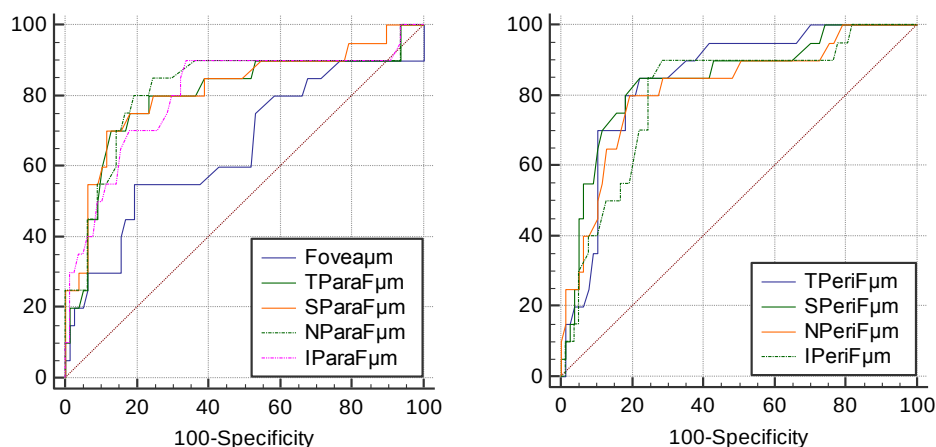
U slučaju kada se porede grupa zdravih i grupa pacijenata sa srednjim stepenom glaukoma (N vs G2), uz segmente TPeriF, IPeriF i SPeriF, izdvaja se i NPeriF kao segment sa najvećim potencijalom za predikciju oboljenja, (Tabela 16, Grafikon 17).



Grafikon 17. ROC krive za debljinu sloja nervnih vlakana makule po segmentima između N grupe i G2 grupe pacijenata

(Sensitivity – Senzitivnost, Specificity – Specifičnost, N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; fovea, TParaF - temporalni parafovealni segment, SParaF - superiorni parafovealni segment, NParaF - nazalni parafovealni segment, IParaF - inferiorni parafovealni segment, TPeriF- temporalni perifovealni segment, SPeriF - superiorni perifovealni segment, NPeriF - nazalni perifovealni segment IPeriF - inferiorni perifovealni segment)

U slučaju kada se porede grupe obolelih pacijenata sa različitim stadijumom glaukoma (G1 vs G2), osim svih periovealnih segmenata, SParaF i IParaF se takođe izdvajaju kao segmenti sa najvećim potencijalom za predikciju oboljenja (Tabela 16, Grafikon 18).



Grafikon 18. ROC krive za debljinu sloja nervnih vlakana makule po segmentima između G1 i G2 grupe pacijenata

(Sensitivity – Senzitivnost, Specificity – Specifičnost, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; fovea, TParaF - temporalni parafovealni segment, SParaF - superiorni parafovealni segment, NParaF - nazalni parafovealni segment, IParaF - inferiorni parafovealni segment, TPeriF - temporalni perifovealni segment, SPeriF - superiorni perifovealni segment, NPeriF - nazalni perifovealni segment, IPeriF - inferiorni perifovealni segment)

5.3.2. Veza između promene debljine sloja nervnih vlakana makule i stepena oštećenja vidnog polja

Za utvrđivanje povezanosti između promene debljine sloja nervnih vlakana makule/promene zapremine sloja nervnih vlakana makule i stepena oštećenja vidnog polja izvršena je korelaciona analiza za sve pojedinačne segmente makule (Tabele 17 i 18). Sa izuzetkom segmenta Fovea, kod kojeg je zabeležena najslabija korelacija sa stepenom oštećenja vidnog polja, vrednosti Pirsonovog koeficijenta korelacije između stepena oštećenja vidnog polja i posmatranih segmenata makule se kreću u intervalu od 0,57 do 0,67 što ukazuje na umerenu do dobru povezanost debljine sloja nervnih vlakana makule sa stepenom oštećenja vidnog polja. Rezultati prikazani u tabeli ukazuju na veću povezanost stepena oštećenja vidnog polja i debljine nervnih vlakana u perifovealnim segmentima makule u odnosu na one u parafovealnim segmentima. Najjača veza između

stepena oštećenja vidnog polja i debljine sloja nervnih vlakana je uočena za segmente TPeriF, IPeriF i SPeriF (Tabela 17).

Tabela 17 Koeficijent korelacije između stepena oštećenja vidnog polja (MD) i debljine sloja nervnih vlakana makule (μm) u posmatranim segmentima

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; fovea, TParaF - temporalni parafovealni segment, SParaF - superiorni parafovealni segment, NParaF - nazalni parafovealni segment, IParaF - inferiorni parafovealni segment, TPeriF - temporalni perifovealni segment, SPeriF - superiorni perifovealni segment, NPeriF - nazalni perifovealni segment, IPeriF - inferiorni perifovealni segment)

	MD	Fovea	TParaF	SParaF	NParaF	IParaF	TPeriF	SPeriF	NPeriF	IPeriF
MD	1,00	0,27	0,63	0,64	0,59	0,65	0,67	0,66	0,60	0,66
Fovea		1,00	0,53	0,56	0,62	0,48	0,23	0,32	0,34	0,29
T ParaF			1,00	0,86	0,81	0,91	0,80	0,74	0,75	0,69
S ParaF				1,00	0,92	0,87	0,76	0,80	0,84	0,73
N ParaF					1,00	0,85	0,66	0,69	0,81	0,68
I ParaF						1,00	0,78	0,79	0,84	0,81
T PeriF							1,00	0,80	0,76	0,78
S PeriF								1,00	0,86	0,78
N PeriF									1,00	0,86
I PeriF										1,00

Povezanost stepena oštećenja vidnog polja sa zapreminom sloja nervnih vlakana makule (mm^3) u posmatranim segmentima je okarakterisana koeficijentima korelacije u rasponu od 0,40 do 0,65, što ukazuje na njihovu malo lošiju povezanost, nego u slučaju kada se posmatra veza oštećenja vidnog polja i debljine sloja nervnih vlakana. Zapremina sloja nervnih vlakana u segmentima makule, i to: T PeriF, S PeriF, I PeriF je u dobroj korelaciji sa stepenom oštećenja vidnog polja. Niži koeficijenti korelacije ukazuju na slabiju povezanost debljine nervnih vlakana u segmentima TParaF, NParaF i NPeriF sa stepenom oštećenja vidnog polja. Povezanost stepena oštećenja vidnog polja sa zapreminom sloja nervnih vlakana u segmentu Fovea nije uočena (Tabela 18).

Tabela 18. Koeficijent korelacije između stepena oštećenja vidnog polja i zapremine nervnih vlakana makule (mm³) u posmatranim segmentima

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; fovea, TParaF - temporalni parafovealni segment, SParaF - superiorni parafovealni segment, NParaF - nazalni parafovealni segment, IParaF - inferiorni parafovealni segment, TPeriF - temporalni perifovealni segment, SPeriF - superiorni perifovealni segment, NPeriF - nazalni perifovealni segment, IPeriF - inferiorni perifovealni segment)

	MD	Fove a	TPara F	SPara F	NPara F	IPara F	TPeri F	SPeri F	NPeri F	IPeri F
MD	1,00	0,27	0,60	0,64	0,47	0,65	0,67	0,65	0,40	0,65
Fovea		1,00	0,34	0,55	0,47	0,46	0,23	0,31	0,27	0,28
TParaF			1,00	0,67	0,55	0,71	0,65	0,63	0,37	0,54
SParaF				1,00	0,79	0,88	0,76	0,82	0,51	0,73
NParaF					1,00	0,74	0,61	0,61	0,43	0,52
IParaF						1,00	0,79	0,81	0,51	0,81
TPeriF							1,00	0,82	0,45	0,78
SPeriF								1,00	0,50	0,80
NPeriF									1,00	0,50
IPeriF										1,00

Srazmernost smanjenja debljine sloja nervnih vlakana na glavi vidnog živca i u makuli može se posmatrati dvojako: poređenjem apsolutnih vrednosti (Tabela 19), i/ili poređenjem relativnih vrednosti smanjenja debljine sloja nervnih vlakana (Tabele 20 i 21).

Apsolutne vrednosti smanjenja debljine sloja nervnih vlakana na nivou RNFL I makule su prikazane u Tabelama 5 i 11, a njihove prosečne vrednosti u Tabeli 19.

Tabela 19. Prosečne apsolutne vrednosti promene debljine RNFL glave vidnog živca i sloja nervnih vlakana makule

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, G2 - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena)

	RNFL (μm)	Makula (μm)	RNFL (%)	Makula (%)
N → G1	8,98	9,44	9,07%	3,09%
N → G2	26,23	33,48	27,03%	10,95%
G1 → G2	17,30	24,05	19,71%	8,12%

U Tabeli 19. su prikazane prosečne apsolutne vrednosti promene (izražene u μm i %) debljine RNFL glave vidnog živca (Tabela 5) i sloja nervnih vlakana makule (Tabela 11) po grupama pacijenata N, G1 i G2. Kod ranog stadijuma glaukoma, zapaženo je prosečno smanjenje debljine sloja nervnih vlakana od 9,07% na glavi vidnog živca, odnosno 3,09% u makuli. Činjenica da je prosečna debljina sloja nervnih vlakana na glavi vidnog živca u proseku tri puta manja ($N=96,95 \mu\text{m}$, $G1=87,97 \mu\text{m}$, $G2=70,67 \mu\text{m}$) od sloja nervnih vlakana u makuli ($N=302,62 \mu\text{m}$, $G1=293,19 \mu\text{m}$, $G2=269,14$) ukazuje da je debljina sloja nervnih vlakana makule srazmerna smanjenju debljine RNFL na glavi vidnog živca. Isti fenomen se zapaža i kada se posmatra smanjenje debljine nervnih vlakana karakteristično za srednji stepen glaukoma.

U Tabelama 20. i 21. su prikazane relativne vrednosti stanjenja vlakana peripapilarno i u makuli. Pri posmatranju na nivou segmenata glave vidnog živca i makule, uočava se da je prisutna srazmera u stanjenju, pri poređenju grupe zdravih pacijenata sa grupom glaukoma srednjeg stepena. Pri posmatranju grupe zdravih pacijenata sa grupom pacijenata sa ranim glaukomom, uočava se da je srazmera prisutna upravo među onim segmentima koji su u prethodnom prikazu rezultata bili okarakterisani kao dobri prediktori za prisustvom defekata kod ranog glaukoma.

Tabela 20. Relativne vrednosti promene debljine RNFL glave vidnog živca

(N- grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, G1 - grupa pacijenata sa ranim glaukomom; P1 - superiorni segment, P2 - superotemporalni segment, P3 - gornji temporalni segment, P4 - donji temporalni segment, P5 - inferotemporalni segment, P6 - inferiorni segment, P7 - inferonazalni segment, P8 - donji nazalni segment, P9 - gornji nazalni segment, P10 - superonazalni segment)

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
N → G1										
% Smanjenje	9,23	6,43	5,77	4,97	8,86	12,78	8,59	9,93	12,67	11,45
Relativno smanjenje debljine	0,72	0,50	0,45	0,39	0,69	1,00	0,67	0,78	0,99	0,90
N → G2										
% Smanjenje	26,81	27,29	30,34	22,39	30,02	28,08	23,28	26,69	30,58	24,82
Relativno smanjenje debljine	0,88	0,89	0,99	0,73	0,98	0,92	0,76	0,87	1,00	0,81

Tabela 21. Relativne vrednosti promene debljine sloja nervnih vlakana makule (*N* - grupa pacijenata bez očnih oboljenja; kontrolna grupa, *G1* - grupa pacijenata sa ranim glaukomom, *G2* - grupa pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena; fovea, *TParaF* - temporalni parafovealni segment, *SParaF* - superiorni parafovealni segment, *NParaF* - nazalni parafovealni segment, *IParaF* - inferiorni parafovealni segment, *TPeriF* - temporalni perifovealni segment, *SPeriF* - superiorni perifovealni segment, *NPeriF* - nazalni perifovealni segment *IPeriF* - inferiorni perifovealni segment)

	Fovea	TParaF	SParaF	NParaF	IParaF	TPeriF	SPeriF	NPeriF	IPeriF
N→G1									
% Smanjenje	0,43	3,04	3,07	2,68	3,38	3,95	3,77	3,43	4,03
Relativno smanjenje debljine	0,11	0,75	0,76	0,67	0,84	0,98	0,94	0,85	1,00
N→G2									
% Smanjenje	6,15	10,11	13,01	12,7	11,39	12,16	11,36	11,11	10,6
Relativno Smanjenje debljine	0,47	0,78	1,00	0,98	0,88	0,93	0,87	0,85	0,81

6. DISKUSIJA

Strukturna oštećenja kod glaukoma otvorenog ugla prethode oštećenjima vidne funkcije [151]. Ova oštećenja nastaju prvo na glavi vidnog živca stvarajući lučne defekte u vidnom polju, usklađeno sa utvrđenim tokom nervnih vlakana mrežnjače [147, 150]. Sve veći broj istraživanja ukazuje da se strukturna oštećenja ne dešavaju samo na glavi vidnog živca, već i u makuli, te da se ona mogu uočiti u ranim stadijumima bolesti [151, 178]. Značajan napredak metoda slikovnog snimanja (imidžing tehnika), pre svega optičke koherentne tomografije, omogućio nam je sticanje ovakvih saznanja, a uvođenjem poslednje generacije SD-OCT aparata, po tipu uslovljenog spektrom, brojne studije nedvosmisleno potvrđuju značaj makularne regije u dijagnostici i praćenju glaukoma otvorenog ugla [70, 77, 87, 92]. U ovoj studiji je korišten aparat SD-OCT Copernicus HR, Optopol koji pripada grupi najsavremenijih OCT aparata visoke rezolucije, čime je omogućeno dobijanje snimaka makule visokog kvaliteta i reproduktibilnosti, u odnosu na prethodne generacije OCT aparata, koji su zadovoljavajući nivo kvaliteta i reproduktibilnosti davali prvenstveno snimanjem sloja nervnih vlakana glave vidnog živca [198-200].

Naša prospektivna studija je obuhvatila 186 pacijenata čija je prosečna starost bila $54,1 \pm 15,33$ godina. U sličnoj studiji, Greenfelda i saradnika, prosečna starost pacijenata je bila $56,7 \pm 20,3$ godina i odgovara našim vrednostim [201]. Za potrebe studije, a u odnosu na životnu dob, pacijente smo podelili u tri grupe [202]. Gotovo polovina posmatrane populacije, odnosno 48% pacijenata je bilo srednje životne dobi. Preostali deo uzorka je ravnomerno raspoređen između grupe mlađe i starije životne dobi, sa međusobnim odnosom od 25% i 27%. Imajući u vidu da je dizajn studije podrazumevao raspodelu pacijenata u odnosu na stadijum progresije glaukoma otvorenog ugla, sagledavanje u odnosu na životnu dob, ovakvom podelom ukazuje na dominantan udeo pacijenata srednje životne dobi sa ranim glaukomom otvorenog ugla. Kod pacijenata mlađe životne dobi postoji trend smanjenja broja obolelih u odnosu na napredovanje bolesti, odnosno povećanja pri posmatranju grupe pacijenata preko 65 godina starosti. Ovako dobijene vrednosti odgovaraju činjenici da je jedan od osnovnih faktora rizika za glaukom otvorenog ugla životna dob, što je pokazano u studiji Barbados Eye Study [27]. U okviru

grupe pacijenata koji imaju glaukom srednjeg stepena, udeo pacijenata starijih od 65 godina je u našoj studiji bio 60% i usaglašen je sa vrednostima dobijenim u sličnim studijama [203].

Razmatranje pola kao faktora rizika za glaukom otvorenog ugla daje dvojake zaključke. Nekoliko većih populacionih studija je dalo oprečne rezultate dajući prednost i muškom i ženskom polu [26, 27]. U našoj studiji odnos između žena i muškaraca daje značajnu prednost ženama, sa učešćem od 72%. Odabir uzorka je bio zasnovan na uključivanju pacijenata koji su dolazili na zakazane i/ili planirane preglede, a ispunjavali su kriterijume za ulazak u studiju. Ovako dobijen odnos, u našoj studiji, može biti uzrokovan lokalnim specifičnostima, ali i polnim razlikama. Osvešćenost u prevenciji, redovnim kontrolama i komplijansi kod već dijagnostikovanih glaukoma, mogući su razlozi za ovako dobijenim odnosom, vezanim za pol pacijenata, odnosno značajnijem udelu populacije ženskog pola. Studija Early Manifest Glaucoma Trial [30] sa sličnim uzorkom pacijenata uključenih u studiju, takođe utvrđuje značajniji udeo, od 66% pacijenata sa POAG-om, u korist ženskog pola.

Posmatrajući ukupan broj pacijenata uključenih u studiju, udeo onih koji su bili bez očnih oboljenja iznosi 37%, gde je polovina posmatrane populacije bila iz grupe srednje životne dobi. Udeo pacijenata sa dijagnostikovanim glaukomom srednjeg stepena iznosi 21% sa najvećim brojem obolelih u grupi starije životne dobi. Kod najvećeg broja pacijenata je dijagnostikovani rani glaukom 41%, i to kod populacije srednje životne dobi. Ovakav odnos pacijenata među grupama odgovara važećem strukovno usvojenom pravilu, da će se najveći broj pacijenata javiti na prvi oftalmološki pregled u životnoj dobi od 45 godina, kada je najveća verovatnoća za mogućim započinjanjem pregleda kod sumnje na prisustvo glaukoma otvorenog ugla. Posmatrajući stadijume bolesti u odnosu na pol, iako je broj pacijenata ženskog pola značajnije veći od muškaraca, primetno je da je procentualno učešće osoba muškog pola sa srednje uznapredovalim glaukomom čak 40%, odnosno 8,6% od ukupno posmatrane populacije. Najveći broj pacijenata sa ranim glaukomom je ženskog pola, odnosno 79% u posmatranoj grupi. Poređenje ovako dobijenih rezultata sa studijama Marca i Higginbothama [204, 205] koji su posmatrali udeo ženskog pola u različitim stadijumima bolesti, ukazuje da su naše vrednosti slične

njihovim, te da se pol ne može u potpunosti isključiti kao faktor rizika u odnosu na javljanje i napredovanje bolesti.

Procena vrednosti IOP-a u zavisnosti od stadijuma bolesti, kao i u odnosu među grupama, a pre svega prema grupi zdravih pacijenata, ne ukazuje na statistički značajne razlike ($p>0,05$) te se može zaključiti da su grupe sa dijagnostikovanom bolešću, imale vrednosti IOP-a u okviru normalnih vrednosti, usaglašene međusobno, kao i u odnosu na kontrolnu grupu. Procena vrednosti IOP-a u zavisnosti od životne dobi pacijenata, kao i u odnosu među grupama, ne ukazuje na statistički značajne razlike ($p>0,05$). Isto tako, ukupne vrednosti IOP-a posmatrane u odnosu na svaku pojedinačnu grupu, imale su vrednosti bez statistički značajnih razlika ($p>0,05$).

Pri posmatranju karakteristika vezanih za vidno polje, uočavaju se statistički značajne razlike u vrednostima MD i PSD ($p<0,05$), u odnosu na stadijum glaukoma otvorenog ugla. Vrednosti MD opadaju u odnosu na napredovanje bolesti i najmanje su u grupi sa glaukomom srednjeg stepena. Iako se vrednosti PSD pripisuju individualnim karakteristikama vidnog polja datog pacijenta, može se uočiti da vrednosti u odnosu na stadijum bolesti rastu i usaglašene su sa opadanjem MD, što dodatno potvrđuje prisustvo bolesti, posebno kod grupe sa ranim glaukomom, odnosno jasno ukazuje na značajnu dubinu ispada u grupi sa glaukomom srednjeg stepena. Isto tako, rezultati MD i PSD prema stadijumima bolesti jasno razdvajaju svaku posmatranu grupu ponaosob što je u skladu sa pretpostavljenim kriterijumima studije. Pri posmatranju rasporeda dobijenih rezultata MD i PSD, prema starosnim grupama, može se zaključiti da ne postoji statistička značajna razlika između grupe mlađe i srednje životne dobi ($p>0,05$). Ukoliko ove dve grupe posmatramo u odnosu na grupu starije životne dobi, uočava se statistički značajna razlika u vrednostima MD i PSD ($p<0,05$). Ukoliko se dobijeni rezultati porede se onima dobijenim u studiji Guedesa i saradnika [206] dobijamo potvrdu da je životna dob pacijenata faktor rizika za razvoj i progresiju bolesti.

Vrednost debljine vlakana RNFL u zdravoj populaciji se u studijama sličnog tipa, kretala od $90\mu\text{m}$ do $128\mu\text{m}$. Procena debljine RNFL peripapilarne regije, u našoj studiji ukazuje da je srednja vrednost ukupne debljine RNFL kod grupe zdravih ljudi $96,95\pm 30,56\mu\text{m}$. Kod pacijenata sa ranim glaukomom srednja vrednost ukupne debljine

RNFL peripapilarne regije je $87,97 \pm 29,93 \mu\text{m}$, a kod grupe pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena ona je $70,67 \pm 24,56 \mu\text{m}$. Ukoliko se ukupna debljina posmatra u odnosu na grupe međusobno, može se utvrditi statistički značajna razlika između svake grupe pojedinačno ($p < 0,05$). Leung i saradnici [207] u svojoj studiji utvrđuju srednju vrednost RNFL kod grupe zdravih ljudi od $97,23 \pm 26,67 \mu\text{m}$ što odgovara našim vrednostima, a one dobijene u slično formiranim grupama su takođe ujednačene. Progresijom bolesti uočava se smanjenje debljine vlakana, ali je neophodna dodatna podela u na nivou RNFL glave vidnog živca, kako bi podaci mogli potkrepiti dijagnozu ili napredovanje POAG-a.

Nakon procene ukupne debljine RNFL urađena je procena njihove debljine prema kvadrantima, podeljenim na inferiorni, superiorni, nazalni i temporalni (I, S, N, T). Debljina RNFL je u svim kvadrantima bila najveća kod grupe zdravih, potom grupi sa ranim glaukomom, a najtanja vlakna su bila kod glaukoma srednjeg stepena. Na osnovu analize dobijenih vrednosti debljine RNFL po kvadrantima, može se uočiti da je prisutno statistički značajno smanjenje debljine RNFL sa progresijom bolesti ($p < 0,05$). Daljom procenom se uočava da je prisutna statistička značajna razlika u svim kvadrantima u međusobnom odnosu grupe zdravih i grupe pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena ($p < 0,05$), dok se u međusobnom odnosu grupe zdravih i grupe sa ranim glaukomom ovakav odnos ne uočava jedino u temporalnom kvadrantu ($p > 0,05$). Pri izolovanom posmatranju kvadranta, najveća smanjenja RNFL su prisutna u inferiornom, te superiornom kvadrantu, a dalja distribucija ide prema nazalnom, odnosno temporalnom kvadrantu kod pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena. I druge studije ukazuju na ovaj način distribucije, Madeiros i saradnici [191] ukazuju da je srednja vrednost debljine RNFL zdravih ljudi po kvadrantima sledeća: inferiorni kvadrant $123,8 \pm 16,50 \mu\text{m}$, superiorni $128,6 \pm 16,59 \mu\text{m}$, nazalni $76,10 \pm 19,60 \mu\text{m}$ i za temporalni kvadrant $67,60 \pm 13,10 \mu\text{m}$. Anton i saradnici [208] u sličnoj studiji ukazuju da je inferiorni kvadrant onaj kod kojeg se uočavaju najveća smanjenja u debljini vlakana i potvrđuju slične vrednosti kao studija Medeirosa. Ovo ukazuje da se naše vrednosti uklapaju u navedene, pa možemo potvrditi validnost dobijenih rezultata.

Dalja procena ovako dobijenih podataka je rađena na nivou segmenata, gde je glava vidnog živca, zasnovano na softveru aparata, izdvojena na 10 segmenata, koji su

usklađeni sa kvadrantnom distribucijom. Na osnovu analize dobijenih vrednosti debljine RNFL prema segmentima, može se uočiti da je prisutno statistički značajno smanjenje debljine RNFL sa progresijom bolesti ($p < 0,05$). Ukoliko se analizira odnos među posmatranim grupama, uočava se da između grupe zdravih pacijenata i grupe pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena postoji statistički značajna razlika u debljini RNFL u svim od deset posmatranih segmenata ($p < 0,05$). Međusobni odnos između grupe zdravih i grupe pacijenata sa ranim glaukomom ukazuje da je statistički značajno smanjenje debljine vlakana prisutno u svim segmentima ($p < 0,05$) osim u segmentima P3 i P4 koji odgovaraju temporalnim segmentima ($p > 0,05$). Prema različitim studijama ovakva distribucija stanjenja odgovara činjenici da su RNFL vlakna u temporalnoj zoni glave vidnog živca, ona koja poslednja propadaju, te se defekti razvijaju u kasnijim fazama bolesti [209, 210], što je u skladu sa rezultatima prikazanim u ovoj studiji. Ukoliko se sagledava ukupno smanjenje debljine vlakana na nivou svih segmenata u okviru grupa sa glaukomom može se utvrditi da je najdrastičnije smanjenje debljine RNFL prisutno u segmentu P6, koji odgovara inferiornom segmentu, a potom u P1 koji odgovara superiornom segmentu. Ovakav odnos važi u međusobnim odnosima kod svih grupa, odnosno zdravim pacijentima prema grupi sa ranim i glaukomom srednjeg stepena, kao i izolovanim posmatranjem grupe ranog i srednje uznapredovalog glaukoma. Ukoliko posmatramo grupu zdravih u odnosu na grupu sa glaukomom ranog stepena, dalje uočavanje značajnih razlika ide sledećim redosledom, po segmentima: P10, P5, P9, P2, P7, P8, odnosno za međusobni odnos grupe zdravih u odnosu na glaukom srednjeg stepena se uočava sledeći redosled: P5, P2, P10, P3, P9, P7, P8, P3 i P4 gde su uočene razlike i na nivou oba temporalna segmenta, gornjem i donjem. Iako postoji prisutna razlika u ovom redosledu među grupama, jasno je da se RNFL stanjuje oko središnjih inferiornih i superiornih segmenata, potom nazalnih, a da se u kasnijim fazama bolesti defekti javljaju i na preostalim, temporalnim segmentima. Budenc i saradnici [211] su ukazali da je ovakvo sagledavanje promena po segmentima u odnosu na stepen razvoja bolesti, najbolji način za inicijalno razdvajanje pacijenata sa glaukomom od zdrave populacije i utvrđivanjem stepena glaukomskih oštećenja u vlaknima glave vidnog živca. Naša studija pokazuje statistički visoku međusobnu povezanost segmenata i

karakterističan raspored njihovog stanjenja te mogu biti povoljan parameter u dijagnostici, kao i u utvrđivanju mere napredovanja glaukomskih defekata.

Ukoliko dobijene vrednosti debljine RNFL posmatramo u odnosu na tri formirane grupe prema životnoj dobi pacijenata, možemo uočiti da se debljina RNFL smanjuje u svim posmatranim segmentima, međutim ono nema statističku značajnost u svim segmentima ($p > 0,05$). Ovaj fenomen je uočljiviji u grupi pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena i to naglašenije kod pacijenata starije životne dobi. Posmatrano u odnosu na svaku pojedinačnu grupu stadijuma bolesti, a u odnosu na životnu dob, uočeno je statistički značajno smanjenje na nivou svih segmenata osim kod segmenata P3 i P4 koji odgovaraju temporalnim vlaknima glave vidnog živca ($p < 0,05$). Ovi rezultati, iako govore u prilog progresiji bolesti u odnosu na životno doba, ne mogu se koristiti kao prediktori bolesti, već kao potvrda trenda koji nema statističku značajnost i zahtevaju dodatno razjašnjenje. Pregledom dostupne literature, kliničke studije, na manjem uzorku, kao što je naša, ne daju podatke o distribuciji stanjenja i njenoj korelaciji u odnosu na životnu dob, odnosno ne razmatruju patognomoničnost stanjenja u odnosu na starenje. Ovo je objašnjivo i činjenicom da uprkos brojnim pokušajima da se utvrdi razdvajanje prirodnih apoptotičnih procesa u tkivu od onih koji nastaju glaukomskom neuropatijom, nauka nema jasan suptstrat koji bi to razdvojio, te je uopštena uzdržanost oko zaključaka očekivana. Nasuprot tome, jedine studije koje se bave ovom problematikom, su velike populacione studije, koje uprošćeno, utvrđuju nesumnjivu progresiju bolesti u odnosu na životnu dob [23, 26, 27]. Ovo nam ukazuje da je pravac našeg razmatranja bio opravdan, posebno zato što je trend smanjenja debljine RNFL jasno uočljiv, ali je veličina uzorka ipak relativno mala da bi se utvrdila statistička značajnost, ciljano usmerena na jedan ili više segmenata.

Kako bi se prethodno dobijene vrednosti i uočene karakteristike stanjenja peripapilarnog RNFL sloja dodatno evaluirala, primenjena je ROC analiza krivih, u odnosu na kvadrante a potom segmente peripapilarnih vlakana glave vidnog živca. Na ovaj način je bilo moguće razmotriti karakteristike između dve posmatrane grupe, odnosno međusoban odnos grupa. Poređenje je vršeno između grupe zdravih pacijenata i grupe pacijenata sa ranim, odnosno srednje uznapredovalim glaukomom, a potom,

međusoban odnos grupe pacijenata sa ranim glaukomom i glaukomom srednjeg stepena. Pri poređenju grupe zdravih pacijenata sa ukupnim vrednostima grupe obolelih, utvrđeno je da je najbolji indikator razdvajanja bio inferiorni kvadrant, dok je najlošiji bio temporalni kvadrant. Isti način razdvajanja je dobijen i poređenjem grupe zdravih, izolovano, u odnosu na grupe sa ranim i srednje uznapredovalim glaukomom, odnosno u međusobnom odnosu grupa obolelih. Poređenjem rezultata dobijenih analizom ROC krivih sa onima koje smo dobili korišćenjem ANOVA analizom, uočava se ujednačena procena gde se inferiorni segment, izdvaja kao najbolji prediktor bolesti. Ovo isto važi za temporalni kvadrant kao najlošiji u smislu predikcije bolesti. Naši rezultati su usaglašeni sa onima koje su utvrdili Na i saradnici [210], u svojoj studiji na 63 pacijenta sa stacionarnim i progredirajućim glaukomom, koji ukazuju na smanjenje debljine vlakana u inferiornom kvadrantu i smatraju da je on najbolji prediktor progresije POAG-a.

Dalja procena je vršena na nivou segmenata radi dobijanja boljeg uvida u moguću lokaciju naglašenijih defekata RNFL. Uopšteno gledano, utvrđeno je statistički značajno razdvajanje između svih posmatranih deset segmenata u odnosu na stadijum bolesti ($p < 0,05$), kao i u međusobnim odnosima između posmatranih grupa. Poređenjem grupe zdravih pacijenata sa udruženim vrednostima grupe ranog glaukoma i glaukoma srednjeg stepena, došlo je do posebnog razdvajanja na nivou segmenta P6, dok je na nivou segmenta P4 ovo razdvajanje bilo najlošije. Poređenjem grupe zdravih pacijenata sa grupom ranog glaukoma, došlo je do posebnog razdvajanja na nivou segmenta P6, dok je na nivou segmenta P3 ovo razdvajanje bilo najlošije. Bowd i saradnici [212] u svojoj studiji na 94 pacijenata koji su uključivali grupu zdravih, grupu sa ranim glaukomom i sa okularnom hipertenzijom, takođe utvrđuju da su stanjenja najveća na nivou inferiornih segmenata i da se kod njih diskriminacija javlja i kod pacijenata sa okularnom hipertenzijom, kao mogućim znakom prisustva preperimetrijskog glaukoma. Poređenjem grupe zdravih pacijenata sa grupom glaukoma srednjeg stepena, došlo je do posebnog razdvajanja na nivou segmenta P6, dok je na nivou segmenta P4 ovo razdvajanje bilo najlošije. Moreno i saradnici [213] na grupi od 106 pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena koje porede sa kontrolnom grupom zdravih, pokazuju da je na nivou inferiornih segmenata, odnosno na pozicijama koje odgovaraju 5, 6 i 7 sati, razdvajanje najveće, što

odgovara našim rezultatima. Pregledom ostalih studija, a pre svega našim poređenjem kontrolne grupe sa grupama obolelih, uočeno je da se segment P6, koji odgovara inferiornoj zoni vlakana glave vidnog živca, izdvaja kao onaj sa posebnim razdvajanjem, te se može smatrati da je on u okviru naše studije najbolji prediktor bolesti. Pri poređenju grupa sa glaukomom, odnosno grupe sa ranim glaukomom u odnosu na glaukom srednjeg stepena, utvrđeno je da je najbolje razdvajanje prisutno na nivou P1 segmenta, dok je najlošije na nivou segmenta P4 koji odgovara temporalnim vlaknima. Ove vrednosti ukazuju da je pri sagledavanju međusobnog odnosa između grupa sa glaukomom, segment P1, koji odgovara superiornim vlaknima, onaj koji je najbolji prediktor za dalju progresiju bolesti, dok je najlošiji segment P4, koji odgovara temporalnim vlaknima. U studiji Kanamoriya i saradnika [214], gde je posmatrano 81 oko, u sledećim podgrupama: kontrolna grupa (31), rani glaukom (31) i glaukom srednjeg stepena (19) utvrđeno je da su inferiorni segmenti RNFL glave vidnog živca sa najboljom predikcijom za rani glaukom, a da se osim njih, u daljoj progresiji izdvaja superiorni. Usaglašenost sa literaturnim podacima kao i poređenjem rezultata dobijenih analizom ROC krivih sa onima koje smo dobili korišćenjem ANOVA analizom, uočava se ujednačena procena da se segment P6, inferiorna RNFL vlakna, izdvaja kao najbolji prediktor bolesti. Ovo isto važi za segmente P3 i P4 kao najlošije u smislu predikcije bolesti.

Ovako utvrđene strukturne promene sa lokalizovanim zonama naglašene osetljivosti želeli smo da posmatramo u odnosu na odsustvo ili prisustvo funkcionalnih ispada. U tom smislu je urađena korelaciona analiza između dobijenih vrednosti debljine RNFL i MD vrednosti vidnog polja. Posmatrajući vrednosti koeficijenta korelacije utvrđeno je da postoji jasna veza između stepena oštećenja vidnog polja i debljine RNFL glave vidnog živca u segmentima P1, P5, P6, P8 i P9 i ona je okarakterisana kao umereno dobra. Ovo potvrđuje povezanost sa nastajanjem, odnosno produbljivanjem već prisutnih ispada u vidnom polju, koji se javljaju prvo u zonama koje korespondiraju sa superiornim i inferiornim vlaknima RNFL, a potom vlaknima u nazalnom segmentu. U segmentima P2, P3 i P4 veza između dobijenih vrednosti debljine RNFL i MD vrednosti vidnog polja je slaba, što se objašnjava time da se radi o segmentima koji obuhvataju središnje temporalne kvadrante i superotemporalni kvadrant koji korespondiraju sa središnjim

delovima vidnog polja te se ispadi u vidnom polju ne očekuju sve do razvojnih faza glaukoma otvorenog ugla. Osim toga uočavaju se i visoki koeficijenti korelacije između pojedinih segmenata. Ovako dobijeni rezultati su u vezi sa studijom Budenca i saradnika [215] čija je korelacija između vrednosti MD, odnosno ispada u vidnom polju i debljine RNFL vlakana bila slabija od naše ali bazirana na manje naprednoj tehnologiji vremenski uslovljene optičke koherentne tomografije. U radovima zasnovanim na SD-OCT tehnologiji, uslovljenoj spektrom, koja odgovara našoj, utvrđene su veće vrednosti stepena korelacije koji su dali dodatnu potvrdu specifičnosti i reproduktibilnosti metode. Studija Nakatanija i saradnika koja je dizajnirana na sličnom uzorku kao našem, pokazuje najviši stepen korelacije između vrednosti MD, odnosno ispada u vidnom polju, i segmenata koji odgovaraju inferiornim a potom superiornim polovima glave vidnog živca, a ona nije uočena na nivou temporalnih, čime vrednosti dobijene u našim vrednostima prate literaturne [216].

Ispadi na nivou nervnih vlakana mrežnjače mogu biti znak ranog glaukoma, a evaluacija da li oni prethode promenama na glavi vidnog živca i ispadima u vidnom polju, ostaje deo sučeljavanja brojnih naučnih radova još od vremenena Quigleya koji je 1982 godine uradio prva kvantitativna istraživanja defekata, u odnosu na prisustvo glaukoma otvorenog ugla [84, 217-219]. Sloj nervnih vlakana mrežnjače je prvenstveno građen od aksona ganglijskih ćelija mrežnjače, astroglije i neuroglije. Ganglijske ćelije u makuli složene su u sloj koji se sastoji od četiri do šest redova, nasuprot jednom redu, van njenih oboda. One zajedno sa slojem nervnih vlakana čine 30-35% ukupne debljine makule, dok je kod glave vidnog živca taj procenat mnogo veći u korist sloja nervnih vlakana. Smanjenje debljine makule kod glaukoma otvorenog ugla se stoga može pripisati, najverovatnije, atrofiji sloja nervnih vlakana i ganglijskih ćelija mrežnjače [220, 221]. Iz tog razloga je uputno vršiti procenu debljine makule, imajući u vidu gledište Zeimera i saradnika [220, 222] koji su pretpostavili da bi gubitak sloja ganglijskih ćelija mogao biti razlog značajnom ukupnom stanjenju mrežnjače. Oni su predložili da se vrši kvantitativno utvrđivanje glaukopskih oštećenja u makuli, takozvanim stvaranjem mape debljine makule. Glovinsky i saradnici [223], Frishman i saradnici [224], Wygnanski i saradnici [225] i Weber i saradnici [226] su ovu teoriju o smanjenju debljine makule i gubitku sloja

ganglijskih ćelija potvrdili na eksperimentalnim modelima. Ovakva histo-anatomska osobenost makule opravdava dalje razmatranje važnosti makule i njenom mogućem strukturnom oštećenju u svim stadijumima glaukoma, a posebno u ranom.

U našoj studiji, čiji cilj je bio da se utvrde strukturne promene pri merenju debljine nervnih vlakana makule, prvo je urađena uopštena procena debljine nervnih vlakana makule objedinjenih u tri celine: fovea, parafovea i perifovea. Ove vrednosti su ukazule na to da je u svim celinama, a u odnosu na tok bolesti došlo do statistički značajnog smanjenja debljine vlakana makule ($p < 0,05$). Ovaj trend smanjenja nije uočen jedino u fovei u ranoj fazi bolesti, što se vezuje za njene specifične anatomske histološke osobenosti, odnosno relativno mali broj ganglijskih ćelija. U svojim studijama o promenama na nivou makule Schmidt [227] i Guedes i saradnici [228] su ukazali da je perifovealni region onaj u kojem se mogu očekivati prva stanjenja. U našoj studiji, dva prstenasta sektora, perifovea i parafovea, nasuprot fovei, pokazuju smanjenje debljine nervnih vlakana, ali je primećeno da je ono značajnije u perifovei što može biti usmerenje na zonu sa posebnom osetljivošću za predilekciju glaukopskih defekata i potvrda spomenutih istraživanja. Procenom ukupne zapremine nervnih vlakana makule uočena su smanjenja zapremine na isti način i u okviru istih sektora, kao i kod procene debljine nervnih vlakana makule.

Dalja analiza sloja nervnih vlakana makule je podrazumevala procenu debljine, po segmentima, gde je utvrđeno statistički značajno smanjenje debljine svih posmatranih segmenata makule pri progresiji bolesti ($p < 0,05$). Ovo se ne uočava jedino kod segmenta koji odgovara fovei, a razlozi su prethodno obrazloženi. Sagledavano na nivou segmenata pojedinačno, pri poređenju grupe zdravih pacijenata u odnosu na grupu sa ranim glaukomom smanjenje debljine sloja nervnih vlakana makule je najznačajnije kod segmenata IPeriF i TPeriF, a potom i kod segmenta SPeriF ($p < 0,05$). Ukoliko se dobijene vrednosti stanjenja na nivou inferiornog i temporalnog perifovealnog segmenta, koji odgovaraju inferiornoj i temporalnoj zoni spoljnog prstena makule posmatraju međusobno, uočava se razlika koja nije značajna ($p > 0,05$), te oba segmenta mogu biti znaci početnih ispada kod ranog glaukoma. Pregledom literaturnih podataka se uočava da postoji ujednačen odnos među studijama koje daju prednost temporalnom perifovealnom

segmentu, kao što je studija Medeirosa i saradnika [191], odnosno inferiornom perifovealnom segmentu kao značajnije stanjenom u ranoj fazi POAG-a, kao što pokazuje Ojima i Grewal sa saradnicima [158, 229]. Nezavisno od literaturnih podataka, ukoliko posmatramo vrednosti dobijene u našoj studiji, uočavamo da je razlika u debljini između inferiornog i temporalnog sektora minimalna i da bi se izjasnili u korist jednog od ta dva segmenta, moramo sagledavati dalji tok bolesti. Iz tog razloga, posmatrali smo dobijene vrednosti ovih segmenata između grupe sa ranim glaukomom u odnosu na grupu sa glaukomom srednjeg stepena, gde se jasno uočava da se smanjenje debljine nervnih vlakana statistički značajnije produbljuje na temporalnom perifovealnom segmentu ($p < 0,05$). Upravo zbog ovog, uočljivijeg stanjenja, u daljem toku bolesti, skloniji smo da se priklonimo onim literaturnim podacima koji govore u prilog temporalnom perifovealnom segmentu. Studije koje su se bavile ovom vrstom problematike, uglavnom su bile usmerene na rani glaukom i na taj način izvodile zaključke [227, 228]. Prednost naših podataka je da uključuju i pacijente sa srednje uznapredovalim glaukomom, te se ovakvim načinom procene u odnosu na tok bolesti mogu, prema našem mišljenju, izvesti verodostojniji zaključci, uprkos dobijenim matematičkim vrednostima. Pri posmatranju vrednosti debljine sloja nervnih vlakna makule između grupe sa ranim glaukomom i grupe sa glaukomom srednjeg stepena, uočava se da su najveća stanjenja na nivou segmenata SParaF i NParaF, koji odgovaraju superiornim i nazalnim vlaknima unutrašnjeg prstena makule, odnosno, zoni sa nejdebljim slojem ganglijskih ćelija, te velika većina pacijenata u ovoj fazi primećuje izvesne ispade i u vidnoj funkciji, pošto vlakna iz nazalnog parafovealnog sloja prema svojoj usmerenosti, učestvuju u formiranju papilomakularnog snopa vlakana koji prenose vidne utiske iz zone sa najgušćim sadržajem čepića. Posmatranjem sveukupne progresije smanjenja vrednosti debljine nervnih vlakana makule, od onih koji su dobijeni za grupu zdravih pacijenata, potom grupe sa ranim glaukomom, te grupe sa glaukomom srednjeg stepena, uočava se kontinuirana progresija stanjenja, koja započinje na nivou inferiornog i temporalnog perifovealnog segmenta, nakon čega se koncentrično širi ka preostalim perifovealnim segmentima, zatim nastavlja koncentrično širenje na parafovealnu zonu, počevši od temporalnog parafovealnog segmenta, da bi se stanjenja završila na nivou nazalnog parafovealnog segmenta u kojem se formiraju vlakna za papilomakularni snop nervnih vlakana mrežnjače. Dave i saradnici

[230] uočavaju sličan model toka stanjenja, a u studiji gde su merili promenu debljine makule kod pacijenata sa unilateralnim ranim glaukomom. Vrednosti debljine vlakana na nivou fovee nisu dala statistički značajna smanjenja ($p > 0,05$), te se na osnovu njih ne mogu donositi zaključci vezani za nastanak ili tok POAG-a.

Nakon procene vrednosti debljine sloja nervnih vlakana makule, urađena je analiza zapremine nervnih vlakana makule po posmatranim segmentima, koja ukazuje na statistički značajno smanjenje zapremine u svim posmatranim segmentima tokom progresije bolesti ($p < 0,05$). Ovo se ne uočava jedino kod segmenta koji odgovara fovei, a razlozi su prethodno obrazloženi. Sagledavano na nivou segmenata pojedinačno, pri poređenju grupe zdravih pacijenata u odnosu na grupu sa ranim glaukomom smanjenje zapremine nervnih vlakana makule je najznačajnije kod segmenata TPeriF, zatim i IPeriF, a potom sledi segment SPeriF, sa naglašenijim smanjenjem debljine vlakana ($p < 0,05$). Ukoliko se dobijene vrednosti stanjenja na nivou inferiornog i temporalnog perifovealnog segmenta, posmatraju u odnosu na dobijeno smanjenje vrednosti zapremine u okviru istih kvadranta, dobijamo dodatnu potvrdu prethodne procene da je uprkos minimalnoj razlici u debljini između inferiornog i temporalnog perifovealnog kvadranta, upravo temporalni taj koji je značajniji u predikciji ranog glaukoma. Studija Mayame i saradnika [231] na 104 pacijenta sa preperimetrijskim glaukomom koji su posmatrani u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ukazuje na smanjenje zapremine makule u temporalnom perifovealnom kvadrantu te ga označava kao najboljeg prediktora ranog glaukoma. Pri posmatranju vrednosti zapremine nervnih vlakana makule između grupe sa ranim glaukomom i grupe sa glaukomom srednjeg stepena, ponovo se uočava da je najveće smanjenje zapremine na nivou segmenata SParaF i NParaF, koji odgovaraju superiornim i nazalnim vlaknima unutrašnjeg prstena makule. Sung i saradnici [203], u čijoj studiji se upoređuju grupa glaukoma srednjeg stepena sa grupom uznapredovalog glaukoma, ukazuje da prisustvo smanjenja zapremine superiornog i nazalnog parafovealnog kvadranta ukazuje na značajnu progresiju POAG-a. Posmatranjem sveukupne progresije smanjenja vrednosti zapremine nervnih vlakana makule, od onih koja su dobijena za grupu zdravih pacijenata, potom grupe sa ranim glaukomom, te grupe sa glaukomom srednjeg stepena, uočava se kontinuirana progresija smanjenja zapremine, koja je usklađena sa prethodno opisanim

trendom pri merenju debljine vlakana makule. Usklađenost ovih vrednosti ukazuje na to da je odabir uzorka u studiji bio reprezentativan, imajući u vidu da se merenje zapremine makule vrši kod nekih drugih patologija makule koje se mogu javiti nezavisno od glaukoma otvorenog ugla, a gde se zapremina značajnije menja u odnosu na debljinu (kao npr. vlažna forma senilna degeneracija makule). Barišić i saradnici [232] su u studiji na 30 pacijenata sa ranim glaukomom, koja je značajnije manja po obimu od naše, poredili debljinu nervnih vlakana i zapreminu vlakana u makuli, dobivši statistički značajnu razliku kod oba parametra u odnosu na kontrolnu grupu zdravih, kao i usklađen odnos u načinu distribucije promena debljine i zapremine vlakana u mrežnjači, što se našom studijom sa reprezentativnijim uzorkom, takođe potvrđuje. Vrednosti zapremine na nivou fovee nisu dale statistički načajna smanjenja te se na osnovu njih ne mogu donositi zaključci vezani za nastanak ili tok POAG-a.

Ukoliko dobijene vrednosti po segmentima posmatramo u odnosu na tri formirane grupe prema životnoj dobi pacijenata, uočavamo da se debljina nervnih vlakana makule smanjuje u svim posmatranim segmentima, međutim ono nema statističku značajnost u svim segmentima ($p > 0,05$). Ova vrsta značajnosti je primetna u grupi pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena i to naglašenije kod pacijenata starije životne dobi. Međutim, posmatrano u odnosu na svaku pojedinačnu grupu stadijuma bolesti, a u odnosu na životnu dob, uočeno je statistički značajno smanjenje na nivou segmenta TPeriF koji odgovara temporalnoj perifovealnoj zoni, što potvrđuje rezultate prethodnih merenja ($p < 0,05$). Kao što je u posmatranju debljine RNFL bilo obrazloženo, ovi rezultati, iako govore u prilog progresiji bolesti u odnosu na životnu dob, ne mogu se koristiti kao prediktori bolesti, već kao potvrda prisustva stanjenja, te životne dobi kao faktora rizika, ali su potrebne obimnije populacione studije radi razdvajanja patoloških od apoptotičkih procesa.

Kao i u slučaju RNFL vlakana, i u okviru merenja debljine nervnih vlakana makule je urađena ROC analiza krivih u odnosu na segmente. Na ovaj način je bilo moguće razmotriti karakteristike između dve posmatrane grupe, odnosno međusoban odnos grupa. Poređenje je vršeno između grupe zdravih pacijenata i grupe pacijenata sa ranim, odnosno srednje uznapredovalim glaukomom, a potom, međusoban odnos grupe

pacijenata sa ranim glaukomom i glaukomom srednjeg stepena. Pri poređenju grupe zdravih pacijenata sa ukupnim vrednostima grupe obolelih, utvrđeno je da su najbolji indikatori razdvajanja, po redosledu značajnosti, bili TPeriF, IPeriF i SPeriF segment. Isti način razdvajanja je dobijen i poređenjem grupe zdravih u odnosu na grupu sa ranim glaukomom, a u korist TPeriF, IPeriF i SPeriF segmenata kao najboljih prediktora bolesti. Pri poređenju grupe zdravih pacijenata sa grupom pacijenata sa ranim glaukomom, utvrđeno je da je najbolji prediktor za prisustvo bolesti segment TperiF. Pri međusobnom poređenju grupe pacijenata sa ranim glaukomom i grupe pacijenata sa glaukomom srednjeg stepena, utvrđeno je da je najbolji prediktor za progresiju bolesti segment NPeriF. Dolazimo do zaključka da je upravo temporalni perifovealni segment taj koji je najbolji prediktor ranog glaukoma, a da se u daljem toku bolesti intenzitet njegovog stanjenja produbljuje, prate ga inferiorni i superiorni perifovealni segment, da bi se kao mogući prediktor progresije bolesti u srednji stepen izdvojio NPeriF segment, koji odgovara delu vlakana koja grade papilomakularni snop, te su ispadi u vidnoj funkciji već prisutni. Ovaj redosled, u značajnosti ukazivanja na nastanak, kao i napredovanje POAG-a, dodatno potvrđuje poređenje rezultata dobijenih analizom ROC krivih sa onima koje smo dobili korišćenjem ANOVA analize. Uočava se ujednačena procena, pa se temporalni perifovealni segment, izdvaja kao najbolji prediktor bolesti, vezano za rani glaukom, odnosno da napredovanje u njegovom stanjenju sugerise na progresiju POAG-a, te da mu se u tome pridružuju stanjenja na nivou inferiornog, a potom superiornog perifovealnog segmenta. Tan i saradnici [233] su u okviru studije Advanced Imaging for Glaucoma Study posmatrali 3 grupe pacijenata sa perimetrijskim glaukomom, sumnjom na glaukom i grupu zdravih pacijenata, dobivši rezultate koji ukazuju da bi temporalni segment perifovee mogao biti dobar prediktor za rani glaukom. Na ovaj način dobijamo potvrdu o usaglašenosti naših rezultata sa navedenim studijama.

Opisane strukturne promene u makuli, želeli smo da posmatramo i u odnosu na odsustvo ili prisustvo funkcionalnih ispada. U tom smislu je urađena korelaciona analiza između dobijenih vrednosti debljine i zapremine makule i MD vrednosti vidnog polja. Posmatrajući vrednosti Pirsonovog koeficijenta korelacije utvrđeno je da postoji jasna veza između stepena oštećenja vidnog polja i debljine makule što ukazuje na umerenu do

dobru povezanost. Ona je naglašenija u segmentima koji odgovaraju perifovealnoj zoni u odnosu na parafovealnu. Posmatrajući u odnosu na segmente, najjača veza se izdvojila kod TPeriF, IPeriF i SPeriF segmenata. Pri posmatranju odnosa zapremine nervnih vlakana i MD uočena je nešto slabija međusobna povezanost nego u odnosu na debljinu vlakana, ali opet sa najboljom povezanošću na nivou segmenata TPeriF, IPeriF i SPeriF. Osim toga uočavaju se visoki koeficijenti korelacije između pojedinih segmenata makule posmatrajući MD i u odnosu na debljinu i u odnosu na zapreminu makule. Povezanost stepena oštećenja vidnog polja sa debljinom i zapreminom makule u fovei nije uočena. Greenfield i saradnici [202] u svojoj studiji prikazuju značajnu korelaciju između ispada u vidnom polju i smanjenja debljine nervnih vlakana makule, dok Jung sa saradnicima [234] ovu povezanost utvrđuje uključujući i grupu sa preperimetrijskim, ranim i glaukomom srednjeg stepena. U našoj studiji je ona jasno uočljiva i potvrđuje literaturne podatke.

Srazmernost smanjenja debljine sloja nervnih vlakana na glavi vidnog živca i u makuli smo utvrdili na dva načina, i to; poređenjem apsolutnih vrednosti i/ili poređenjem relativnih vrednosti smanjenja debljine sloja nervnih vlakana peripapilarno, odnosno u makuli. Apsolutne vrednosti stanjenja sloja nervnih vlakana pri posmatranju kontrolne grupe u odnosu na grupu sa ranim glaukomom, daju prosečno smanjenje debljine peripapilarnih vlakana od 9,07%, odnosno 3,09% u makuli. Činjenica da je prosečna debljina sloja nervnih vlakana na glavi vidnog živca u proseku tri puta manja (za $N=96,95 \mu\text{m}$, za $G1=87,97 \mu\text{m}$, za $G2=70,67 \mu\text{m}$) od sloja nervnih vlakana u makuli ($N=302,62 \mu\text{m}$, za $G1=293,19 \mu\text{m}$, za $G2=269,14$) ukazuje da je debljina sloja nervnih vlakana makule srazmerna smanjenju debljine RNFL na glavi vidnog živca. Približan odnos se zapaža i kada se posmatra smanjenje debljine peripapilarnih nervnih vlakana u odnosu na debljinu vlakana u makuli, između grupe zdravih pacijenata i grupe sa glaukomom srednjeg stepena, kao i međusobno poređenje grupa sa ranim, odnosno glaukomom srednjeg stepena. Pri posmatranju relativnih vrednosti stanjenja vlakana peripapilarno i u makuli, srazmera je uočljivija na nivou segmenata, a pre svega, upravo na onima koji su prethodno okarakterisani kao dobri prediktori za predikcijom ranih glaukomskih ispada. Ovo podrazumeva da je srazmera posebno uočljiva na nivou inferiornog, P6 segmenta, peripapilarnih vlakana i segmentima inferiorne perifovealne zone; IPeriF i temporalne

perifovealne zone; TPeriF, što dodatno naglašava njihovu važnost u dijagnostici. U daljem toku bolesti, odnosno pri poređenju grupe zdravih pacijenata sa grupom glaukoma srednjeg stepena, uočava se da je ta srazmera u relativnim vrednostima smanjenja debljine vlakana, uniformna i proširena na gotovo sve posmatrane segmente, kako peripapilarno, tako i u makuli, i znak je progresije POAG-a.

Poređenjem dobijenih rezultata smanjenja debljine nervnih vlakana glave vidnog živca i makule, uz uključivanje rezultata koji potvrđuju njihovu povezanost sa funkcionalnim ispadima u vidnom polju, može se uočiti jasna veza između stanjenja na nivou glave vidnog živca i makule. Dobar osnov za utvrđivanje ove povezanosti je anatomske histološke tok nervnih vlakana od makule ka glavi vidnog živca, koji je utvrđen u brojnim histološkim studijama, a Wu i saradnici [235] u svojoj studiji ovaj raspored dodatno potvrđuju korišćenjem optičke koherentne tomografije. U našoj studiji, primećujemo da su segmenti glave vidnog živca i makule, koji su pokazali najbolju diskriminaciju u smislu predikcije nastanka POAG-a, kao i oni koji sugerisu na njegovu progresiju, smešteni na lokacijama koje su međusobno povezane opisanim prirodnim tokom vlakana. Segment P6, odnosno inferiorni segment glave vidnog živca, odgovara zoni u koju ulaze aksoni iz temporalnih, odnosno delom inferiornih perifovealnih vlakana makule a oba segmenta su prema našim i literaturnim podacima obeležena kao dobri prediktori za rani glaukom. U daljem toku bolesti, uz produbljivanje stanjenja u spomenutim kvadrantima, raspored registrovanja ispada se nalazi na nivou segmenta P1, koji se nalazi na gornjem polu glave vidnog živca, mestu na kojem se ulivaju vlakna iz iz superiornog perifovealnog dela makule, odnosno delom temporalnog perifovealnog segmenta makule i takođe odgovara opisanom prirodnom toku pružanja vlakana. Ovaj međusobni odnos stanjenja vlakana u odnosu na prirodan tok bi mogao da se opisuje i dalje, uz izvesna odstupanja, sve do ispada na nivou papilomakularnog snopa. Ipak, važnost u susceptibilnosti vlakana ka nastanku i progresiji POAG-a se pripisuje onim zonama koje se prve oštećuju. Ukoliko ova strukturna oštećenja povežemo sa funkcionalnim, onda stanjenja vlakana na nivou temporalnog perifovealnog i P6 inferiornog segmenta glave vidnog živca, daju gornje lučne defekte koji se najčešće uočavaju prvo, i to kod glaukoma otvorenog ugla koji iz preperimetrijske ulazi u fazu sa

ispadima u vidnom polju. Od izuzetne je važnosti, da smo u našem radu, utvrdili da su koeficijenti korelacije između vrednosti srednje devijacije vidnog polja i RNFL odnosno makule, pokazali snažniju povezanost u odnosu na parametre dobijenih stanjenja u makuli, što joj ne daje prednost u proceni rani glaukopskih oštećenja, ali otvara mogućnost za daljim istraživanjima. Wolstein i saradnici [236] su bili među prvima koji su ovaj odnos razmatrali, ali je poređenje bilo bazirano na TD-OCT tehnologiji, po tipu vremenske uslovljenosti, koja nije imala moć diskriminacije elemenata makule na način kojim to čini SD-OCT, uslovljen spektrom. Iz njihove studije se može jasno naslutiti pravac za dalje istraživanje, koji mi u našoj studiji upotrebom naprednije tehnologije objektiviziramo. Nedavno, Hood i saradnici [237] u seriji svojih studija, uz upotrebu OCT tehnologije poslednje generacije i modifikovanim softverima, produbljuju istraživanja o povezanosti strukturnih promena, odnosno debljine sloja RNFL i makuli i ispada u vidnom polju, kao i njihovom međusobnom odnosu. Oni pretpostavljaju da je trenutni tip uobičajenog programa za procenu stanja vidnog polja usmeren na mnogo širu regiju da bi dao dovoljno specifične vrednosti, poredive i usklađene sa makulom. Iz tog razloga predlažu upotrebu drugih programa pri merenju ispada u vidnom polju, koji bi bili usmereni prema zoni u kojoj želimo da utvrdimo ili proverimo ispade, kao i da bi oni trebalo da uključe individualnu udaljenost između fovee i glave vidnog živca, ali i ugao između njihovog međusobnog položaja. Na ovaj način bi širina vidnog polja bolje korespondirala sa svakim posmatranim segmentom, uključujući i makulu. Ovo je zasnovano na njihovoj prethodnoj pretpostavci, koja je bila potvrđena u nezavisnim studijama drugih autora [238], da je makula validnija regija za detekciju ranih ispada. Zhang i saradnici [239] daju prednost OCT snimanju makule zato što njena površina sadrži samo tkivo mrežnjače, dok pretpostavljena površina pri snimanju peripapilarnih nervnih vlakana uslovljava da se pri softverskim proračunima vrše korekcije za snimanje i većih krvnih sudova, kojih u toj zoni ima, te je zbog prilagođavanja algoritama u softveru, mogućnost greške veća. Nezavisno od svega navedenog, većina studija koje razmatraju važnost makularne regije u dijagnostici POAG-a konstatuju da je oštećenje na nivou vlakana makule uvek lokalno, za razliku od difuznih i/ili fokalnih oštećenja kod peripapilarnih nervnih vlakana, što ne daje jasnu potku za poređenje defekata RNFL sa ispadima u vidnom polju. Nasuprot tome, defekti u makuli su uvek fokalni. Češći su i

produbljeniji nego što se mislilo, a javljaju se u najranijoj fazi glaukoma, i to kod najvećeg broja posmatranih slučajeva. Njihova lokalizacija je u zonama inferiorne ili inferotemporalne makule što odgovara zonama fiksacije za gornji deo vidnog polja, a ređe, odnosno progresijom bolesti, odgovaraju defektima u gornjem delu makule koji su zaduženi za donji deo vidnog polja [240-242]. Naša studija, iako skromnijih razmera, ukazuje upravo na ovakvu distribuciju ispada na nivou makule, što ukazuje da sagledavanje parametara makule ima značajan potencijal ka utvđivanju ranih ispada kod glaukoma.

Pri započinjanju ove studije, pregledom dostupne literature, većina studija su bile fokusirane na merenje debljine nervnih vlakana makule u celini. Međutim, najnovija istraživanja, pre svega razvojem novih softvera, usmerila su se na dodatna segmentiranja makule, usmeravajući merenja ka debljini sloja ganglijskih ćelija izolovano. Ovo je svakako bio značajan napredak, ali se za kratko vreme pokazalo da merenje debljine ganglijskih ćelija, ne daje specifičniju informaciju od one koju smo i mi utvrdili merenjem debljine u celini. Tačnije, izolovano merenja debljine sloja ganglijskih ćelija sugerise na susceptibilnost temporalnih i inferotemporalnih segmenata makule kod pojave defekata u ranom glaukomu, na isti način kao merenje ukupne debljine makule [243, 244]. U tom smislu, nije zanemariva informacija, da je deo te zamene u pravcu posmatranja strukture makule, odnosno sloja ganglijskih ćelija, mogao imati komercijalnu, a ne samo naučnu i kliničku svrhu, radi proboja pojedinih proizvođača OCT aparata. Dodatna potvrda o nesumnjivoj važnosti merenja ukupne debljine makule kod glaukoma, leži u činjenici, da tek objavljene studije, uvode ukupnu debljinu makule kao parametar koji zajedno sa debljinom sloja ganglijskih ćelija čini takozvani G/T odnos, a predstavlja međusobni odnos ukupne debljine makule i debljine sloja nervnih vlakana [245]. Na ovaj način bi se pri proceni prvih i napredujućih oštećenja kod glaukoma, a na nivou makule, osim strukturnih promena, uključile i antropološke, kojima bi procena mogućih oštećenja bila gledana na nivou specifičnosti građe makule kod stanovništva različitog etničkog porekla.

Ova studija je izvedena korišćenjem aparata napredne SD-OCT tehnologije, Copernicus HD Optopol, koji ima svoje specifičnosti, opisane prethodno. Iz didaktičkih razloga, poređenja validnosti dobijenih rezultata u odnosu na tip uređaja koji je korišten,

nisu prikazana tokom diskusije o specifičnim parametrima, zbog nešto manjeg broja studija u dostupnoj literaturi, kao i zbog specifičnih okolnosti vezanih za tipove OCT aparata koji se koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Cilj naše studije nije bio potvrda validnosti aparata nego izolovano posmatranje promena na nivou strukture odabranih parametara i njihovo poređenje sa parametrom funkcije, te poređenje ovako dobijenih vrednosti sa zaključcima sličnih studija, sa kojima je utvrđena usaglašenost, a uprkos činjenici da su mnoge od pregledanih studija rađene na različitim aparatima. Iz tog razloga je važno naglasiti značaj studije Gianija i saradnika [246] koji upoređuju reproduktibilnosti merenja na 6 različitih, najčešće korišćenih OCT aparata, među kojima i aparat na kojem smo mi radili istraživanje. Utvrđeno je da su međusobna poređenja rezultata nemoguća bez uvođenja korekcionih koeficijenata u odnosu na svaki aparat, a koja se ne primenjuju rutinski u studijama. Za razliku od merenja ispada u vidnom polju, gde postoji gotovo potpuna uniformnost pri korišćenju tipa uređaja i softverskog programa procene, u slučaju OCT tehnologije, koja je relativno mlada i u izrazitoj ekspanziji, to nije slučaj. Ova tehnologija ima prednost da pruža značajne strukturne podatke za širok spektar oftalmoloških patologija, ali je količina različitih tipova aparata koji se porede velik, te ukoliko je međusobno poređenje aparata cilj, ono mora biti deo samog dizajna studije. U slučaju aparata koji smo mi koristili, podaci dobijeni ovom studijom imaju posebnu važnost, pre svega zbog oskudnijih literaturnih podataka u istraživanjima iz glaukoma na ovom tipu OCT aparata, ali i zbog činjenice da je baš ovaj tip aparata najzastupljeniji u našoj zemlji i širem regionu, te dobijene vrednosti mogu biti usmerenje za dalja istraživanja, poređenja ili kao referenca u kliničkom radu. Ipak, naše vrednosti pokazuju usaglašenost sa studijom sličnog dizajna Kašumovićeve i saradnika [247] što je važno u proceni reproduktibilnih karakteristika ovog, lokalno veoma zastupljenog OCT aparata. I svetske studije Sayanagija i saradnika [248] i Gella i saradnika [249], koje su bile zasnovane na sličnom uzorku i dizajnu, a obavljene na istom tipu aparata, daju vrednosti koje ne odstupaju od naših.

7. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata dobijenih u ovom istraživanju se može zaključiti:

1. Perifovea i parafovea, pokazuju statistički značajno smanjenje debljine i zapremine sloja nervnih vlakana u odnosu na stepen progresije glaukoma otvorenog ugla, pri čemu je ono naglašenije u perifovei ($p < 0,05$). U svim segmentima makule (TPeriF, IPeriF, SPeriF, NPeriF, TParaF, SParaF, IParaF i NParaF) dolazi do smanjenja debljine i zapremine sloja nervnih vlakana sa progresijom bolesti ($p < 0,05$). Ovaj trend smanjenja nije uočen jedino u fovei kod pacijenata sa ranim glaukomom ($p > 0,05$).
2. Segmenti makule TPeriF, IPeriF, a potom i SPeriF, prema navedenom redosledu, predstavljaju segmente sa najvećim potencijalom za predikciju ranih glaukomskih oštećenja s obzirom na uočeno najveće smanjenje debljine i zapremine nervnih vlakana ($p < 0,05$). Segmenti makule SParaF i NParaF predstavljaju segmente sa najvećim potencijalom za predikciju napredovanja glaukomskih oštećenja srednjeg stepena s obzirom na uočeno najveće smanjenje debljine i zapremine nervnih vlakana ($p < 0,05$).
3. Na osnovu posmatranih karakteristika grupe pacijenata sa ranim glaukomom i glaukomom srednjeg stepena u odnosu na zdravu populaciju, utvrđeno je da je najbolji prediktor za prisustvo bolesti segment TPeriF, dok je najbolji prediktor za progresiju bolesti segment NPeriF.
4. Debljina RNFL glave vidnog živca se statistički značajno smanjuje sa progresijom bolesti u svim posmatranim segmentima ($p < 0,05$). Međusobni odnos između grupe zdravih i grupe pacijenata sa ranim glaukomom ukazuje da je statistički značajno smanjenje debljine RNFL prisutno u svim segmentima osim u segmentima P3 i P4 ($p > 0,05$). Merenja debljine RNFL u segmentu P6 imaju najbolji potencijal za predikciju ranog glaukoma s obzirom na najizraženije smanjenje debljine nervnih

vlakana upravo u ovom segmentu ($p < 0,05$). Merenja debljine RNFL u segment P1 ima najbolji potencijal za predikciju dalje progresije bolesti.

5. Debljina sloja nervnih vlakana makule srazmerna je smanjenju debljine RNFL na glavi vidnog živca, pri čemu je ona uočljivija na nivou segmenata koji su okarakterisani kao dobri prediktori za nastanak, odnosno progresiju bolesti (P6 sa IPeriF i TPeriF, odnosno P1 sa SPeriF), što dodatno naglašava njihovu važnost u dijagnostici glaukoma otvorenog ugla.
6. Debljina makule kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla je opisana umerenom do dobrom povezanošću sa stepenom oštećenja vidnog polja, pri čemu je ona najjača kod TPeriF, IPeriF i SPeriF segmenata i srazmerna je stepenu oštećenja vidnog polja. Koeficijenti korelacije između vrednosti srednje devijacije vidnog polja i debljine RNFL, odnosno sloja nervnih vlakana makule, pokazuju snažniju povezanost u odnosu na parametre dobijenog smanjenja debljine nervnih vlakana u makuli, što otvara mogućnost za dalja istraživanja.
7. Segmenti glave vidnog živca i makule, koji su pokazali najbolju diskriminaciju u smislu predikcije nastanka POAG-a, kao i oni koji sugerišu na njegovu progresiju, smešteni su na lokacijama koje su međusobno povezane opisanim prirodnim tokom nervnih vlakana. Progresija glaukoma otvorenog ugla je značajniji faktor smanjenja debljine sloja nervnih vlakana makule u odnosu na životnu dob pacijenata ($p < 0,05$).
8. Optička koherentna tomografija makule predstavlja važnu pomoćnu metodu u dijagnostici glaukoma kojom je moguće izdvojiti pacijente sa ranim glaukomom u odnosu na zdravu populaciju, odnosno utvrditi progresiju glaukoma otvorenog ugla. Debljina makule predstavlja jedan od neophodnih strukturnih parametara makule u dijagnostici glaukoma otvorenog ugla.

8. LITERATURA

1. European Glaucoma Society. European Glaucoma Society Guidelines (2014): Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th edn. Savona, Italy: Editrice DOGMA; 2014; 79-89.
2. The AGIS Investigators. Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS):7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130(4):429-40.
3. Shields MB, Ritch R, Krupin T. Classification of the glaucomas. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds. *The glaucomas*. St Louis: Mosby; 1996:717–25.
4. Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, Crowston JG, Goldberg I. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012;40(4):341-9.
5. Babić N. *Medikamentozna terapija glaukoma*. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu 2013; 5-6.
6. Bathija R, Gupta N, Zangwill L, Weinreb RN. Changing definition of glaucoma. *J Glaucoma* 1998;(3):165-9.
7. 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. St Louis: Mosby–Elsevier; 2009:239-65.
8. Van Buskirk EM, Cioffi GA. Glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1992;113(4):447-52.
9. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 2004;363(9422):1711-20.

10. Kulkarni A, Barton K. Uveitic glaucoma. In: Shaarwy TM, Sherwood MB, Hitching R. A, Crowston JG, editors. Glaucoma. Medical Diagnosis & Therapy. London,UK: Elsevier Saunders; 2015:410–424.
11. Papadopoulos M, Khaw PT. Advances in the management of paediatric glaucoma. *Eye (Lond)* 2007;21(10):1319-25.
12. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121:2081–90.
13. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262–7.
14. Viswanathan AC, McNaught AI, Poinosawmy D, et al. Severity and stability of glaucoma. Patient perception compared with objective measurement. *Arch Ophthalmol* 1999;117:450–4.
15. Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, Herman DC, Hodge DO, Yawn BP, et al. The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105:2099–104.
16. Klein R, Klein BE. The prevalence of age-related eye diseases and visual impairment in aging: current estimates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:ORSF5–13.
17. Friedman DS, Wilson MR, Liebmann JM, Fechtner RD, Weinreb RN. An evidence based assessment of risk factors for the progression of ocular hypertension and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004;138(3):S19–31.
18. Babić N. Procena broja osiguranih lica na terapiji lekom Ganfort u trogodišnjem periodu. Izveštaj. Beograd: Ministarstvo zdravlja; 2013.
19. Friedman DS, Jampel HD, Munoz B, et al. The prevalence of open-angle glaucoma among blacks and whites 73 years and older: the Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1625–30.

20. 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;47:4254–61
21. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:532–8.
22. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 1991;266(3):369-74.
23. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, Menage MJ. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99(10):1499-504.
24. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol* 1993;77(1):17-21.
25. Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(1):83-91.
26. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology* 1997;104(4):712-8.
27. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1994;112(6):821-9.
28. Wolfs RC, Borger PH, Ramrattan RS, Klaver CC, Hulsman CA, Hofman A, Vingerling JR, Hitchings RA, de Jong PT. Changing views on open-angle glaucoma: definitions and prevalences-The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(11):3309-21.
29. Sommer A. Glaucoma: facts and fancies. *Eye* 1996;10:295–301.
30. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology* 1999;106(11):2144-53.

31. Perkins ES. The Bedford glaucoma survey: 1. Long term follow-up of borderline cases. *Br J Ophthalmol* 1973;57:179–85.
32. Armaly MF, Krueger DE, Maunder L, et al. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. 1. Summary of report of the risk factors for glaucomatous visual field defects. *Arch Ophthalmol* 1980;98:2163–71.
33. Wensor MD, McCarty CA, Stanislavsky YL, Livingston PM, Taylor HR. The prevalence of glaucoma in the Melbourne Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 1998;105(4):733-9.
34. Day AC, Baio G, Gazzard G, Bunce C, Azuara-Blanco A, Munoz B, Friedman DS, Foster PJ. The prevalence of primary angle closure glaucoma in European derived populations: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2012;96(9):1162-7.
35. Katz J, Sommer A. Risk factors for primary open angle glaucoma. *Am J Prev Med* 1988;4:110–14.
36. Caprioli J. Glaucoma: a disease of early cellular senescence. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(14):60-7.
37. Waisbourd M, Parker S, Ekici F, Martinez P, Murphy R, Scully K, Wizov SS, Hark LA, Spaeth GL. A prospective, longitudinal, observational cohort study examining how glaucoma affects quality of life and visually-related function over 4 years: design and methodology. *BMC Ophthalmol* 2015;15:91
38. Leske MC, Rosenthal J. Epidemiological aspects of open angle glaucoma. *Am J Epidemiol* 1979;109:250–72.
39. Boland MV, Quigley HA. Risk factors and open-angle glaucoma: classification and application. *J Glaucoma* 2007;16(4):406-18.
40. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000;107(7):1287-93.

41. He J, Zou H, Lee RK, Tong X, Tang W, Zhang Y, Zhao R, Ge L. Prevalence and risk factors of primary open-angle glaucoma in a city of Eastern China: a population-based study in Pudong New District, Shanghai. *BMC Ophthalmol* 2015;15:134.
42. Teus MA, Castejón MA, Calvo MA, Perez-Salaices P, Marcos A. Intraocular pressure as a risk factor for visual field loss in pseudoexfoliative and in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105(12):2225-9.
43. Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol* 2014;92(5):421-5.
44. Morgan JE. Optic nerve head structure in glaucoma: astrocytes as mediators of axonal damage. *Eye (Lond)* 2000;14:437-44.
45. Perkins ES, Phelps CD. Open-angle glaucoma, ocular hypertension, low-tension glaucoma and refraction. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1464-1467.
46. Ellis JD, Evans JM, Ruta DA, Baines PS, Leese G, MacDonald TM, Morris AD. Glaucoma incidence in an unselected cohort of diabetic patients: is diabetes mellitus a risk factor for glaucoma? DARTS/MEMO collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Study. Medicines Monitoring Unit. *Br J Ophthalmol* 2000;84(11):1218-24.
47. Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21(6):609-14.
48. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994;117(5):603-24.
49. Springelkamp H, Höhn R, Mishra A, Hysi PG, Khor CC, Loomis SJ, Bailey JN, Gibson J, Thorleifsson G, Janssen SF, Luo X, Ramdas WD, Vithana E, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies novel loci that influence cupping and the glaucomatous process. *Nat Commun* 2014;5:4883.
50. Wrobel-Dudzinska D, Kosior-Jarecka E, Lukasik U, Kocki J, Witczak A, Mosiewicz J, Żarnowski T. Risk Factors in Normal-Tension Glaucoma and High-Tension

Glaucoma in relation to Polymorphisms of Endothelin-1 Gene and Endothelin-1 Receptor Type A Gene. *J Ophthalmol* 2015;2015:368792.

51. Wang D, Huang Y, Huang C, Wu P, Lin J, Zheng Y, Peng Y, Liang Y, Chen JH, Zhang M. Association analysis of cigarette smoking with onset of primary open-angle glaucoma and glaucoma-related biometric parameters. *BMC Ophthalmol* 2012;12:59.

52. Cedrone C, Mancino R, Cerulli A, Cesareo M, Nucci C. Epidemiology of primary glaucoma: prevalence, incidence, and blinding effects. *Prog Brain Res* 2008; 173: 3–14.

53. Hughes E, Spry P, Diamond J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review. *J Glaucoma* 2003;12(3):232-6.

54. Sit AJ, Liu JH. Pathophysiology of glaucoma and continuous measurements of intraocular pressure. *Mol Cell Biomech* 2009;6(1):57-69.

55. Mosaed S, Liu JH, Weinreb RN. Correlation between office and peak nocturnal intraocular pressures in healthy subjects and glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139(2):320-4.

56. Agarwal R, Gupta SK, Agarwal P, Saxena R, Agrawal SS. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2009;57(4):257-66.

57. Balazsi AG, Rootman J, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR. The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 760–766.

58. Liton PB, Gonzalez P, Epstein DL. The role of proteolytic cellular systems in trabecular meshwork homeostasis. *Exp Eye Res* 2009; 88: 724–728.

59. Vorwerk CK, Kreutz MR, Böckers TM, Brosz M, Dreyer EB, Sabel BA. Susceptibility of retinal ganglion cells to excitotoxicity depends on soma size and retinal eccentricity. *Curr Eye Res* 1999;19(1):59-65.

60. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994;39(1):23-42.

61. Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, Renard JP, Stefánsson E. Optic nerve blood flow abnormalities in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:267-289.
62. Flammer J, Haefliger IO, Orgul S, Resink T. Vascular dysregulation: A principal risk factor for glaucoma damage? *J Glaucoma* 1999;8:21-9.
63. Chen JZ, Kadlubar FF. A new clue to glaucoma pathogenesis. *Am J Med* 2003;114:697-8.
64. Orgul S, Gugleta K, Flammer J. Physiology of perfusion as it relates to the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999;43:17-26.
65. Chung HS, Harris A, Kagemann L, Martin B. Peripapillary retinal blood flow in normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1999;83:466-9.
66. O'Brien C, Butt Z. Blood flow velocity in the peripheral circulation of glaucoma patients. *Ophthalmologica* 1999;213:150-3.
67. Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, Evelson PA, Llesuy SF. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2004;137:62-9.
68. Yildirim O, Ates NA, Ercan B, Muslu N, Unlu A, Tamer L, Atik U, Kanik A. Role of oxidative stress enzymes in open angle glaucoma. *Eye* 2005;19:580-3.
69. Sacca SC, Pascotto A, Camicione P, Capris P, Izzotti A. Oxidative DNA damage in human trabecular meshwork and its correlation with intraocular pressure and visual field in primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005;123:458-63.
70. Lin SC, Singh K, Jampel HD, Hodapp EA, Smith SD, Francis BA, et al. Optic nerve head and retinal nerve fiber layer analysis: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2007 Oct. 114(10):1937-49.
71. Anderson DR. Ultrastructure of the optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1970;83(1):63-73

72. Fine B, Yanoff M. The optic nerve. In: Fine B, Yanoff M. *Ocular Histology: A Text and Atlas*. 2d ed. Hagerstown, MD, Harper & Row; 1979:272–287.
73. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GOH. Optic disc, cup and neuroretinal rim size. Configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1151.
74. Hayreh SS. Anatomy and physiology of the optic nerve head. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974;78:240–54.
75. Cioffi GA, van Burskirk EM. Microvasculature of the anterior optic nerve. *Surv Ophthalmol* 1994;38:107–17.
76. Susanna R, Vessani R. New findings in the evaluation of the optic disc in glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:122-128.
77. Dave P, Shah J. Applicability of ISNT and IST rules to the retinal nerve fibre layer using spectral domain optical coherence tomography in early glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2015;99(12):1713-7.
78. Jonas JB. Clinical implications of peripapillary atrophy in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16:84-8.
79. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109(1):77–83.
80. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, et al. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(10):2242–50.
81. Jung KI, Shin JA, Park HY, Park CK. Retinal Nerve Fiber Layer Converges More Convexly on Normal Smaller Optic Nerve Head. *J Glaucoma* 2015;24(6):448-54.
82. Garway-Heath DF, Ruben ST, Viswanathan A, Hitchings RA. Vertical cup/disc ratio in relation to optic disc size: its value in the assessment of the glaucoma suspect. *Br J Ophthalmol* 1998;82(10):1118–24.

83. Harizman N, Oliveira C, Chiang A, et al. The ISNT rule and differentiation of normal from glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 2006;124(11):1579–83.
84. Quigley HA, Miller NR, George T. Clinical evaluation of nerve fiber layer atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 1980;98(9):1564–71.
85. Kanski JJ, Bowling B. Clinical ophthalmology: a systematic approach. In: *The Glaucomas*. 5th edn. Edinburgh: Butterworth-Heinemann; 2011:194[J1].
86. Hoyt WF, Frisen L, Newman NM. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. *Invest Ophthalmol* 1973;12(11):814–29.
87. 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.
88. Strouthidis NG, Yang H, Downs JC, Burgoyne CF. Comparison of clinical and three-dimensional histomorphometric optic disc margin anatomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(5):2165–74.
89. Lichter PR. Variability of expert observers in evaluating the optic disc. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1976;74:532–72.
90. Varma R, Steinmann WC, Scott IU. Expert agreement in evaluating the optic disc for glaucoma. *Ophthalmology* 1992;99(2):215–21.
91. 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.
92. Gupta P, Cheung CY, Saw SM, Bhargava M, Tan CS, Tan M, Yang A, Tey F, Nah G, Zhao P, Wong TY, Cheng CY. Peripapillary choroidal thickness in young Asians with high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(3):1475-81.

93. Drance SM. Disc hemorrhages in the glaucomas. *Surv Ophthalmol* 1989;33(5):331–7.
94. Bengtsson B, Leske MC, Yang Z, Heijl A. Disc hemorrhages and treatment in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2008;115(11):2044–8.
95. 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.
96. Sinthanayothin C, Boyce JF, Cook HL, Williamson TH. Automated localisation of the optic disc, fovea, and retinal blood vessels from digital colour fundus images. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 902–910.
97. Laatikainen L, Larinkari J. Capillary-free area of the fovea with advancing age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 1154–1157.
98. Ahmed SS, Lott MN, Marcus DM. The macular xanthophylls. *Surv Ophthalmol* 2005;50(2):183-93.
99. 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: 376–382.
100. Age-Related Eye Disease Study Research Group, SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Sperduto RD. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol* 2007;125(9):1225-32.
101. Balaratnasingam C, Chae B, Remmer MH, Gomez E, Suzuki M, Engelbert M, Spaide RF. 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.

102. Chan G, Balaratnasingam C, Yu PK, Morgan WH, McAllister IL, Cringle SJ, Yu DY. Quantitative morphometry of perifoveal capillary networks in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(9):5502-14.
103. Yanni SE, Wang J, Chan M, Carroll J, Farsiu S, Leffler JN, Spencer R, Birch EE. Foveal avascular zone and foveal pit formation after preterm birth. *Br J Ophthalmol* 2012;96(7):961-6.
104. Sluch VM, Zack DJ. Stem cells, retinal ganglion cells and glaucoma. *Dev Ophthalmol* 2014;53:111-21.
105. Hageman GS, Johnson LV. The photoreceptor-retinal pigmented epithelium interface. In: Heckenlively JR, Arden GB, editors. *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*. St. Louis: Mosby; 1991:53-68.
106. Patton N, Aslam TM, MacGillivray T, Deary IJ, Dhillon B, Eikelboom RH, Yogesan K, Constable IJ. Retinal image analysis: concepts, applications and potential. *Prog Retin Eye Res* 2006;25(1):99-127.
107. Tobin KW, Chaum E, Govindasamy VP, Karnowski TP. Detection of anatomic structures in human retinal imagery. *IEEE Trans Med Imaging* 2007;26(12):1729-39.
108. Agostinone J, Di Polo A. Retinal ganglion cell dendrite pathology and synapse loss: Implications for glaucoma. *Prog Brain Res* 2015;220:199-216.
109. Lim M, Sasongko MB, Ikram MK, Lamoureux E, Wang JJ, Wong TY, Cheung CY. Systemic associations of dynamic retinal vessel analysis: a review of current literature. *Microcirculation* 2013;20(3):257-68.
110. Masland RH. The tasks of amacrine cells. *Vis Neurosci* 2012;29(1):3-9.
111. Watson AB. A formula for human retinal ganglion cell receptive field density as a function of visual field location. *J Vis* 2014;14(7).

112. Henne J, Pöttering S, Jeserich G. Voltage-gated potassium channels in retinal ganglion cells of trout: a combined biophysical, pharmacological, and single-cell RT-PCR approach. *J Neurosci Res* 2000;62(5):629-37.
113. Rossi EA, Roorda A. The relationship between visual resolution and cone spacing in the human fovea. *Nat Neurosci* 2010;13(2):156-7.
114. Dacey DM. Physiology, morphology and spatial densities of identified ganglion cell types in primate retina. *Ciba Found Symp* 1994;184:12-28.
115. Iglesias AI, Springelkamp H, Ramdas WD, Klaver CC, Willemsen R, van Duijn CM. Genes, pathways, and animal models in primary open-angle glaucoma. *Eye (Lond)* 2015;29(10):1285-98.
116. Kita Y, Anraku A, Kita R, Goldberg I. The clinical utility of measuring the macular outer retinal thickness in patients with glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2015;25(5):437-42.
117. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 2014;311(18):1901-11.
118. Jung HH, Sung MS, Heo H, Park SW. Macular inner plexiform and retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *Optom Vis Sci* 2014;91(11):1320-7.
119. Zeimer R, Shahidi M, Mori M, Zou S, Asrani S. A new method for rapid mapping of the retinal thickness at the posterior pole. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(10):1994-2001.
120. Jampel H, Vitale S, Ding Y, Knezevich F 3rd, Quigley H, Zeimer R. Retinal thickness in eyes of older normal individuals and its implication for the diagnosis of glaucoma. *J Glaucoma* 2009;18(1):37-43.
121. Kanis MJ, Lemij HG, Berendschot TT, van de Kraats J, van Norren D. Foveal cone photoreceptor involvement in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(7):999-1006.

122. Jonas JB, Ohno-Matsui K, Spaide RF, Holbach L, Panda-Jonas S. Macular Bruch's membrane defects and axial length: association with gamma zone and delta zone in peripapillary region. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(2):1295-302.
123. Fortune B, Cull G, Reynaud J, Wang L, Burgoyne CF. Relating Retinal Ganglion Cell Function and Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) Retardance to Progressive Loss of RNFL Thickness and Optic Nerve Axons in Experimental Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(6):3936-44.
124. Badlani V, Shahidi M, Shakoor A, Edward DP, Zelkha R, Wilensky J. Nerve fiber layer thickness in glaucoma patients with asymmetric hemifield visual field loss. *J Glaucoma* 2006;15(4):275-80.
125. Jonas JB, Dichtl A. Evaluation of the retinal nerve fiber layer. *Surv Ophthalmol* 1996;40(5):369-78
126. Niessen AG, van den Berg TJ, Langerhorst CT, Bossuyt PM. Grading of retinal nerve fiber layer with a photographic reference set. *Am J Ophthalmol* 1995;120(5):57-86.
127. Quigley HA, Reacher M, Katz J, et al. Quantitative grading of nerve fiber layer photographs. *Ophthalmology* 1993;100(12):1800-7.
128. O'Connor DJ, Zeyen T, Caprioli J. Comparison of methods to detect glaucomatous optic nerve damage. *Ophthalmology* 1993;100(10):1498-503.
129. Prior M, Francis JJ, Azuara-Blanco A, Anand N, Burr JM; Glaucoma screening Platform Study group. Why do people present late with advanced glaucoma? A qualitative interview study. *Br J Ophthalmol* 2013;97(12):1574-8.
130. Jonas JB, Budde WM. Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: morphological aspects. *Prog Retin Eye Res* 2000;19(1):1-40.
131. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999;43(4):293-320.

132. Hetland–Eriksen J. On tonometry. 2. Pressure recordings by Schiøtz tonometry on enucleated human eyes. *Acta Ophthalmol* 1966;44:12–9.
133. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology* 2008;115(7):1123-1129.
134. Eddy DM, Sanders LE, Eddy JF. The value of screening for glaucoma with tonometry. *Surv Ophthalmol* 1983;28(3):194-205.
135. Nemesure B, Honkanen R, Hennis A, Wu SY, Leske MC; Barbados Eye Studies Group. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology* 2007;114(10):1810-5.
136. Moses RA The Goldmann applanation tonometer. *Am J Ophthalmol* 1958;46(6):865-9.
137. Natsis K, Asouhidou I, Nousios G, Chatzibalas T, Vlasits K, Karabatakis V. Aerobic exercise and intraocular pressure in normotensive and glaucoma patients. *BMC Ophthalmol* 2009;9:6.
138. Dielemans I, Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Reliability of intraocular pressure measurement with the Goldmann applanation tonometer in epidemiological studies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;32(3):141-4.
139. Ma KT, Kim CY, Seong GJ, Lee SH, Park JW, Ha SJ, Cho BJ, Stewart JA, Kristoffersen MS, Nelson LA, Stewart WC. Intraocular pressure reduction in normal-tension glaucoma patients in South Korea. *Int Ophthalmol* 2011;31(5):355-61.
140. Jeong JH, Park KH, Jeoung JW, Kim DM. Preperimetric normal tension glaucoma study: long-term clinical course and effect of therapeutic lowering of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol* 2014;92(3):e185-93.
141. Levkovitch-Verbin H. Retinal ganglion cell apoptotic pathway in glaucoma: Initiating and downstream mechanisms. *Prog Brain Res* 2015;220:37-57.

142. Ayala M, Strandas R. Accuracy of optical coherence tomography (OCT) in pachymetry for glaucoma patients. *BMC Ophthalmol* 2015;15:124.
143. Yazdani S, Doozandeh A, Haghighat M, Akbarian S, Pakravan M, Yaseri M. Intrasubject Difference in CCT among POAG versus Normal Individuals. *Optom Vis Sci* 2015;92(8):879-83.
144. Kass MA, Gordon MO, Gao F, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JK, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR; Ocular Hypertension Treatment Study Group. Delaying treatment of ocular hypertension: the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol* 2010;128(3):276-87.
145. Babić N. Novi perimetrijski postupci u dijagnostici glaukoma. Glaukom-dijagnoza u fokusu. Nove tehnologije u dijagnostici glaukoma. Pfizer Ophthalmics Simpozijum. Beograd, 2009;32-38.
146. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I; European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2005;112(3):366-75.
147. Bengtsson B, Patella VM, Heijl A. Prediction of glaucomatous visual field loss by extrapolation of linear trends. *Arch Ophthalmol* 2009;127(12):1610-5.
148. Sakata LM, DeLeón-Ortega J, Girkin CA. Selective perimetry in glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(2):115-21.
149. Kwon YH, Kim CS, Zimmerman MB, et al. Rate of visual field loss and long-term visual outcome in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;132:47–56.
150. Zhu H, Crabb DP, Ho T, Garway-Heath DF. More Accurate Modeling of Visual Field Progression in Glaucoma: ANSWERS. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(10):6077-83.
151. Distanto P, Lombardo S, Verticchio Vercellin AC, Raimondi M, Rolando M, Tinelli C, Milano G. Structure/Function relationship and retinal ganglion cells counts to discriminate glaucomatous damages. *BMC Ophthalmol* 2015;15(1):185.

152. Ishiyama Y, Murata H, Hirasawa H, Asaoka R. Estimating the Usefulness of Humphrey Perimetry Gaze Tracking for Evaluating Structure-Function Relationship in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(13):7801-7805.
153. Christopher M, Abramoff MD, Tang L, Gordon MO, Kass MA, Budenz DL, Fingert JH, Scheetz TE. Stereo Photo Measured ONH Shape Predicts Development of POAG in Subjects With Ocular Hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(8):4470-9.
154. Sanfilippo PG, Cardini A, Sigal IA, et al. A geometric morphometric assessment of the optic cup in glaucoma. *Exp Eye Res* 2010; 91: 405–414.
155. Yaghoubi M, Moradi-Lakeh M, Mokhtari-Payam M, Fakhraie G, Shokraneh F. Confocal scan laser ophthalmoscope for diagnosing glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2015;4(1):32-9.
156. Miglior S, Guareschi M, Vavassori M, et al. Detection of glaucomatous visual field changes using the Moorfields regression analysis of the Heidelberg retina tomograph. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:26–33.
157. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004;122(6):827-37.
158. Ojima T, Tanabe T, Hangai M, Yu S, Morishita S, Yoshimura N. Measurement of retinal nerve fiber layer thickness and macular volume for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51(3):197-203.
159. Ishikawa H, Stein DM, Wollstein G, Beaton S, Fujimoto JG, Schuman JS. Macular segmentation with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(6):2012-7.
160. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-1181.

161. Fujimoto JG. Optical coherence tomography. *Applied Physics*. 2001; 4: 1099-1111.
162. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia* 2000; 2: 9-25.
163. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, Huang D, Lin CP, Schuman JS, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett* 1993; 18:1864-1866.
164. Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W, Kamp G, Sattmann H. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 113-114.
165. Fercher AF, Drexler W, Hitzenberger CK, Lasser T. Optical coherence tomography—principles and applications. *Rep Prog Phys* 2003; 66: 239–303.
166. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, Hertzmark E, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113(5):586-96.
167. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996;103(11):1889-98.
168. Wang Y, Bower BA, Izatt JA, Tan O, Huang D. In vivo total retinal blood flow measurement by Fourier domain Doppler optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2007;12(4):041215.
169. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995;102(2):217-29.

170. Huang ML, Chen HY. Development and comparison of automated classifiers for glaucoma diagnosis using Stratus optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(11):4121-9.
171. Podoleanu AG, Dobre GM, Cucu RG, Rosen R, Garcia P, Nieto J, Will D, Gentile R, Muldoon T, Walsh J, Yannuzzi LA, Fisher Y, Orlock D, Weitz R, Rogers JA, Dunne S, Boxer A. Combined multiplanar optical coherence tomography and confocal scanning ophthalmoscopy. *J Biomed Opt* 2004;9(1):86-93.
172. Bartsch DU, Freeman WR. Axial intensity distribution analysis of the human retina with a confocal scanning laser tomograph. *Exp Eye Res* 1994;58(2):161-73.
173. Zeimer RC, Mori MT, Khoobehi B. Feasibility test of a new method to measure retinal thickness noninvasively. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30(10):2099-105.
174. Zeimer RC, Shahidi M, Mori M, Zou S, Asrani S. A new method for rapid mapping of the retinal thickness at the posterior pole. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(10):1994-2001.
175. Nassif N, Cense B, Park B, Pierce M, Yun S, Bouma B, Tearney G, Chen T, de Boer J. In vivo high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve. *Opt Express* 2004;12(3):367-76.
176. Sanchez-Galeana CA, Bowd C, Zangwill LM, Sample PA, Weinreb RN. Short-wavelength automated perimetry results are correlated with optical coherence tomography retinal nerve fiber layer thickness measurements in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2004;111(10):1866-72.
177. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113(3):325-32.
178. Hahn P, Migacz J, O'Connell R, Maldonado RS, Izatt JA, Toth CA. The use of optical coherence tomography in intraoperative ophthalmic imaging. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011; 42: S85-S94.

179. Unterhuber A, Povazay B, Bizheva K, Hermann B, Sattmann H, Stingl A, et al. Advances in broad bandwidth light sources for ultrahigh resolution optical coherence tomography. *Phys Med Biol* 2004; 49: 1235-1246.
180. Lim H, Jiang Y, Wang Y, Huang YC, Chen Z, Wise FW. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography with a fiber laser source at 1 microm. *Opt Lett* 2005; 30: 1171-1173.
181. Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *Biotechniques* 2005; 39: S6-13.
182. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 1361-1367.
183. Choma M, Sarunic M, Yang C, Izatt J. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express* 2003; 11: 2183-2189.
184. Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008; 106: 426-458.
185. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, et al. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2425-2436.
186. Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS, et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express* 2010; 18: 20029-20048.
187. Srinivasan VJ, Adler DC, Chen Y, Gorczynska I, Huber R, Duker JS, et al. Ultrahigh-speed optical coherence tomography for three-dimensional and en face imaging of the retina and optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 5103-5110.
188. Sandhu SS, Talks SJ. Correlation of optical coherence tomography, with or without additional colour fundus photography, with stereo fundus fluorescein angiography in diagnosing choroidal neovascular membranes. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(8):967-70.

189. Montero JA, Ruiz-Moreno JM. Optical coherence tomography characterisation of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2005;89(5):562-4.
190. Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;139(5):807-13.
191. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna R Jr, Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005 ;139(1):44-55.
192. Gabriele ML, Ishikawa H, Wollstein G, Bilonick RA, Kagemann L, Wojtkowski M, et al. Peripapillary nerve fiber layer thickness profile determined with high speed, ultrahigh resolution optical coherence tomography high-density scanning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 3154-3160.
193. Leung CK, Lam S, Weinreb RN, Liu S, Ye C, Liu L, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: analysis of the retinal nerve fiber layer map for glaucoma detection. *Ophthalmology* 2010; 117: 1684-1691.
194. Aref AA, Budenz DL. Spectral domain optical coherence tomography in the diagnosis and management of glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010; 41: S15-S27.
195. Jonas JB, Bergua A, Schmitz-Valckenberg P, Papastathopoulos KI, Budde WM. Ranking of optic disc variables for detection of glaucomatous optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1764-1773.
196. Hitzengerger C, Trost P, Lo PW, Zhou Q. Three-dimensional imaging of the human retina by high-speed optical coherence tomography. *Opt Express* 2003; 11: 2753-2761.

197. Drexler W, Sattmann H, Hermann B, Ko TH, Stur M, Unterhuber A, et al. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahighresolution optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 695-706.
198. Wollstein G, Ishikawa H, Wang J, Beaton SA, Schuman JS. Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 39-43.
199. Wang DL, Raza AS, de Moraes CG, Chen M, Alhadeff P, Jarukatssetphorn R, Ritch R, Hood DC. Central Glaucomatous Damage of the Macula Can Be Overlooked by Conventional OCT Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Analyses. *Transl Vis Sci Technol* 2015;4(6):4.
200. Tatham AJ, Medeiros FA, Zangwill LM, Weinreb RN. Strategies to improve early diagnosis in glaucoma. *Prog Brain Res* 2015;221:103-33.
201. Anderson RN, Rosenberg HM. Report of the Second Workshop on Age Adjustment. *Vital Health Stat* 4 1998;(30):I-VI, 1-37.
202. Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003;121(1):41-6.
203. Sung KR, Sun JH, Na JH, Lee JY, Lee Y. Progression detection capability of macular thickness in advanced glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2012;119(2):308-13.
204. Mark HH. Gender differences in glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 2005;123(2):284.
205. Higginbotham EJ. Does sex matter in glaucoma? *Arch Ophthalmol* 2004;122(3):374-5.
206. Guedes V, Schuman JS, Pakter HM, et al. OCT em Glaucoma. *Rev Bras Oftalmol* 2001;60:152–6.

207. Leung CK, Chan WM, Yung WH, Ng AC, Woo J, Tsang MK, Tse RK. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2005;112(3):391-400.
208. Anton A, Moreno-Montañes J, Blázquez F, Alvarez A, Martín B, Molina B. Usefulness of optical coherence tomography parameters of the optic disc and the retinal nerve fiber layer to differentiate glaucomatous, ocular hypertensive, and normal eyes. *J Glaucoma* 2007;16(1):1-8.
209. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, Aydin A, Stark PC, Hertzmark E, Lai E, Ishikawa H, Mattox C, Fujimoto JG, Paunescu LA. Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005;123(4):464-70.
210. Na JH, Sung KR, Lee JR, Lee KS, Baek S, Kim HK, Sohn YH. Detection of glaucomatous progression by spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2013;120(7):1388-95.
211. Budenz DL, Chang RT, Huang X, Knighton RW, Tielsch JM. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the Stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2440–2443.
212. Bowd C, Weinreb RN, Williams JM, Zangwill LM. The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal, and glaucomatous eyes with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2000;118:22–6.
213. Moreno PA, Konno B, Lima VC, Castro DP, Castro LC, Leite MT, Pacheco MA, Lee JM, Prata TS. Spectral-domain optical coherence tomography for early glaucoma assessment: analysis of macular ganglion cell complex versus peripapillary retinal nerve fiber layer. *Can J Ophthalmol* 2011;46(6):543-7.
214. Kanamori A, Nakamura M, Escano MF, et al. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003;134:513–520.

215. Budenz DL, Michael A, Chang RT, McSoley J, Katz J. Sensitivity and specificity of the Stratus OCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology* 2005;112:3–9.
216. Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, Takeda H, Sugiyama K. Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2011;20(4):252-9.
217. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol* 1982;100:807–14.
218. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982;100:135–46.
219. Rolle T, Manerba L, Lanzafame P, Grignolo FM. Diagnostic Power of Macular Retinal Thickness Analysis and Structure-Function Relationship in Glaucoma Diagnosis Using SPECTRALIS OCT. *Curr Eye Res* 2015;22:1-9.
220. Zeimer R, Asrani S, Zou S, et al. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology* 1998;105:224–31.
221. Mattox C. Clinical examination of the nerve fiber layer. In: Schuman JS, editor. *Imaging in Glaucoma*. Chap 5. Thorofare, NJ: Slack; 1996: 56-59.
222. Zeimer R. Application of the retinal thickness analyzer to the diagnosis and management of ocular diseases. *Ophthalmol Clin North Am* 1998;11:359–79.
223. Glovinsky Y, Quigley HA, Pease ME. Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:395–400.
224. Frishman LJ, Shen FF, Du L, et al. The scotopic electroretinogram of macaque after retinal ganglion cell loss from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:125–41.

225. Wygnanski T, Desatnik H, Quigley HA, Glovinsky Y. Comparison of ganglion cell loss and cone loss in experimental glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995;120:184–9.
226. Weber AJ, Kaufman PL, Hubbard WC. Morphology of single ganglion cells in the glaucomatous primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2304–20.
227. Schmidt U. [Macular thickness for glaucoma diagnosis]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010;227(12):981-6.
228. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, Wollstein G, Correnti A, Mancini R, Lederer D, Voskarian S, Velazquez L, Pakter HM, Pedut-Kloizman T, Fujimoto JG, Mattox C. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology* 2003;110(1):177-89.
229. Grewal DS, Tanna AP. Diagnosis of glaucoma and detection of glaucoma progression using spectral domain optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(2):150-61.
230. Dave P, Shah J. Diagnostic accuracy of posterior pole asymmetry analysis parameters of spectralis optical coherence tomography in detecting early unilateral glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(11):837-42.
231. Mayama C, Saito H, Hirasawa H, Tomidokoro A, Araie M, Iwase A, Ohkubo S, Sugiyama K, Hangai M, Yoshimura N. Diagnosis of Early-Stage Glaucoma by Grid-Wise Macular Inner Retinal Layer Thickness Measurement and Effect of Compensation of Disc-Fovea Inclination. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(9):5681-90.
232. Barisic F, Sicaja AJ, Ravlic MM, Novak-Laus K, Ivekovic R, Mandic Z. Macular thickness and volume parameters measured using optical coherence tomography (OCT) for evaluation of glaucoma patients. *Coll Antropol* 2012;36(2):441-5.
233. Tan O, Li G, Lu AT, et al. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology* 2008;115:949–956.

234. Jung Y, Park HY, Jeong HJ, Choi SY, Park CK. The Ability of 10-2 Short-Wavelength Perimetry in Detecting Functional Loss of the Macular Area in Preperimetric Glaucoma Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(13):7708-14.
235. Wu Z, Vazeen M, Varma R, et al. Factors associated with variability in retinal nerve fiber layer thickness measurements obtained by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114:1505–1512.
236. Wollstein G, Shuman JS, Price LL, et al. Optical coherence tomography macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol* 2004;137:797–805.
237. Hood DC, Slobodnick A, Raza AS, de Moraes CG, Teng CC, Ritch R. Early glaucoma involves both deep local, and shallow widespread, retinal nerve fiber damage of the macular region. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(2):632-49.
238. Schiefer U, Papageorgiou E, Sample PA, Pascual JP, Selig B, Krapp E, Paetzold J. Spatial pattern of glaucomatous visual field loss obtained with regionally condensed stimulus arrangements. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5685–5689.
239. Zhang X, Bregman CJ, Raza AS, De Moraes G, Hood DC. Deriving visual field loss based upon OCT of inner retinal thicknesses of the macula. *Biomed Opt Exp* 2011;2:1734–1742.
240. Thonginnetra O, Greenstein VC, Chu D, et al. Normal versus high tension glaucoma: a comparison of functional and structural deficits. *J Glaucoma* 2010; 19: 151–15.
241. Yang Q, Reisman CA, Wang Z, et al. Automated layer segmentation of macular OCT images using dual-scale gradient information. *Opt Express* 2010; 18: 21293–21307.
242. Su D, Park SC, Simonson JL, et al. Progression pattern of initial parafoveal scotomas in glaucoma. *Ophthalmology* 2013; 120: 520–527.
243. Siah WF, Loughman J, O'Brien C. Lower Macular Pigment Optical Density in Foveal-Involved Glaucoma. *Ophthalmology* 2015;122(10):2029-37.

244. Martinez-de-la-Casa JM, Cifuentes-Canorea P, Berrozpe C, Sastre M, Polo V, Moreno-Montañes J, Garcia-Feijoo J. Diagnostic ability of macular nerve fiber layer thickness using new segmentation software in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(12):8343-8.
245. Hollo G, Naghizadeh F, Vargha P. Accuracy of macular ganglion-cell complex thickness to total retina thickness ratio to detect glaucoma in white Europeans. *J Glaucoma* 2014;23(8):e132-7.
246. Giani A, Cigada M, Choudhry N, Deiro AP, Oldani M, Pellegrini M, Invernizzi A, Duca P, Miller JW, Staurenghi G. Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments. *Am J Ophthalmol* 2010;150(6):815-24.
247. Kasumovic SS, Kasumovic A, Pavljasevic S, Cabric E, Mavija M, Sesar I, Lepara SD, Jankov M. Predictive Values of Optical Coherence Tomography (OCT) Parameters in Assessment of Glaucoma progression. *Acta Inform Med* 2014;22(4):237-40.
248. Sayanagi K, Sharma S, Kaiser PK. Comparison of retinal thickness measurements between three-dimensional and radial scans on spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2009;148(3):431-8.
249. Gella L, Raman R, Sharma T. Macular thickness measurements using Copernicus Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Saudi J Ophthalmol* 2015;29(2):121-5.

9. PRILOZI

9.1. Prilog 1 – Lista skraćenica

PNO - glava vidnog živca

RNFL - sloju nervnih vlakana mrežnjače

IOP - intraokularni pritisak

POAG - primarni glaukom otvorenog ugla

PACG - primarni glaukom zatvorenog ugla

ILM - unutrašnja granična membrana

ISNT - inferiorni, superiorni, nazalni i temporalni segment vidnog živca

C/D - odnos ekskavacije prema prema veličini glave vidnog živca (*eng. cup / disc*)

FAZ - fovealna avaskularna zona

ELM - spoljna granična membrana

RPE - pigmentni epitel mrežnjače

CCT - centralna debljine rožnjače (*eng. central corneal thickness*)

SAP - standardna automatizovana perimetrija

HFA - tip automatizovanog perimetra (*eng. Humphrey visual field analyzer*)

SITA - tip programa pri snimanju vidnog polja (*eng. Swedish Thresholding Algorithm*)

Dptr - dioptrija

dB - decibel

GHT - test polupolja, tip programa pri snimanju vidnog polja (*eng. Glaucoma Hemifield Test*)

MD - srednje odstupanje (*eng. mean deviation*)

PSD - (*eng. Pattern standard deviation*)

SWAP - kratkotalasna automatska perimetrija (*eng. Short Wavelength automated perimetry*)

FDT - tip perimetrijskog snimanja (*eng. frequency doubling technology*)

HRT - konfokalna skening laser oftalmoskopija (*eng. Heidelberg Retinal Tomograph*)

GDx - tip skening laser polarimetrije, analizator nervnih vlakana

OCT - Optička koherentna tomografija

TD-OCT - OCT uslovljen vremenom

SD-OCT - OCT uslovljen spektrom

FD-OCT - OCT zasnovan na Furijeovoj jednačini

SS-OCT - OCT uslovljen uklanjanjem izvora

ONH - glava vidnog živca ili PNO (*eng. optic nerve head*)

GCC - kompleksa ganglijskih ćelija (*eng. ganglion cell complex*)

P1 - superiorni segment PNO

P2 - superotemporalni segment PNO

P3 - gornji temporalni segment PNO

P4 - donji temporalni segment PNO

P5 - inferotemporalni segment PNO

P6 - inferiorni segment PNO

P7 - inferonazalni segment PNO

P8 - donji nazalni segment PNO

P9 - gornji nazalni segment PNO

P10 - superonazalni segment PNO

SParaF - superiorni parafovealni segment makule (*eng. superior inner macula*)

TParaF - temporalni parafovealni segment makule (*eng. temporal inner macula*)

IParaF - inferiorni parafovealni segment makule (*eng. inferior inner macula*)

NParaF - nazalni parafovealni segment makule (*eng. nasal inner macula*)

SPeriF - superiorni perifovealni segment makule (*eng. superior outer macula*)

TPeriF- temporalni perifovealni segment makule (*eng. temporal outer macula*)

IPeriF - inferiorni perifovealni segment makule (*engl. inferior outer macula*)

NPeriF - nazalni perifovealni segment makule (*engl. nasal outer macula*)

AUC - (*eng. area under curve*)

ROC - (*eng. receiver operating characteristic*)

ANOVA - analiza varijanse statistička metoda

SE - standardna greška (*engl. standard error*)