



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

# **KARAKTERISTIKE GLAVE OČNOG ŽIVCA I PERIPAPILARNIH RETINALNIH NERVNIH VLAKANA KOD PACIJENATA SA GLAUKOMOM**

---

**Doktorska disertacija**

Mentor:

Prof. dr Vladimir Čanadanović

Kandidat:

Aleksandar Miljković

Novi Sad, 2015. godina

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.):	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Aleksandar Miljković
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Vladimir Čanadanović
Naslov rada: NR	Karakteristike glave očnog živca i peripapilarnih retinalnih nervnih vlakana kod pacijenata sa glaukomom
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2015
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 1
Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 9/ stranica 105 / slika 4/ tabela 29 / grafikona 6/ referenci 186/ prilog 1)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Oftalmologija

Predmetna odrednica, ključne reči: PO MeSH-u	Glaukom otvorenog ugla; Nervna vlakna + patologija; Bolesti optičkog diska; Optička koherentna tomografija
UDK	617.731/.735:617.7-007.681]-073
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	nema
Izvod: IZ	<p>Cilj ovog istraživanja bio je da se utvrdi razlika u debljini sloja retinalnih nervnih vlakana (RNFL) i parametara glave očnog živca kod pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom i pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla (POAG) u odnosu na zdravu populaciju, kao i da se utvrdi razlika u debljini RNFL i parametara glave očnog živca kod pacijenata sa POAG u odnosu na stepen progresije bolesti.</p> <p>Materijal i metode: U ovu kliničku, analitičku i opservacionu, po tipu „slučaj-kontrola“ studiju, bilo je uključeno 120 pacijenata. Na osnovu kliničkog nalaza formirane su četiri grupe.</p> <p>Prva grupa (grupa zdravih): 30 pacijenata bez glaukoma i drugih očnih bolesti.</p> <p>Druga grupa (grupa sa početnim POAG): 30 pacijenata sa POAG, sa karakterističnim oštećenjem glave očnog živca i RNFL, kod kojih je srednja vrednost devijacije standardizovane automatske perimetrije MD &lt; -6dB (prema Hodap klasifikaciji) sa karakterističnim glaukopskim ispadima u vidnom polju.</p> <p>Treća grupa (grupa sa srednje uznapredovalim POAG): 30 pacijenata sa POAG, kod kojih je srednja vrednost devijacije standardizovane automatske perimetrije MD od -6dB do -12dB (prema Hodap klasifikaciji).</p> <p>Četvrta grupa (grupa sa preperimetrijskim glaukom): 30 pacijenata sa promenama na glavi očnog živca karakterističnim za glaukopsku neuropatiju, kod kojih ne postoje funkcionalni ispadi tj. standardna automatizovana perimetrija pokazuje normalne vrednosti MD parametara (od -2 dB do +2dB).</p> <p>Kod svih pacijenata bio je urađen kompletan oftalmološki pregled, kompjuterizovano vidno polje i optička koherentna tomografija peripapilarne regije RNFL i glave očnog živca (na aparatu Stratus OCT 3000, Carl Zeiss Meditec).</p> <p>Rezultati su pokazali da je debljina RNFL-a kod pacijenata sa početnim POAG manja u odnosu na zdravu populaciju. Najveće sniženje debljine RNFL je u sektorima 1, 6, 7 i 8h. Jedino u sektoru 4h i 9h ne dolazi do smanjenja debljine RNFL-a. Najveće smanjenje debljine RNFL je u gornjem i donjem kvadrantu, te oni imaju visoku specifičnost za diskriminaciju između zdravih i pacijenata sa početnim POAG. Parametri glave očnog živca: volumen ekskavacije, vertikalni C/D, horizontalni C/D i ukupni C/D odnos kod pacijenata sa početnim POAG povećani su u odnosu na zdravu populaciju. Parametri glave očnog živca: površina neuroretinalnog oboda i volumen</p>

neuroretinalnog oboda, kod pacijenata sa početnim POAG smanjeni su u odnosu na zdravu populaciju.

Debljina RNFL kod pacijenata sa srednje uznapredovalim POAG smanjena je i u odnosu na pacijente sa početnim POAG i u odnosu na zdravu populaciju ( $59,69 \pm 10,63 \mu\text{m}$  vs  $73,44 \pm 12,16 \mu\text{m}$  vs  $105,57 \pm 11,34 \mu\text{m}$ ). Parametri glave ocnog živca prate ove promene.

Ukupna površina glave ocnog živca se statistički značajno ne menja između zdravih osoba, pacijenata sa početnim i srednje uznapredovalim glaukomom otvorenog ugla i kod pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom, te ovaj parametar ne determiniše glaukomsku bolest.

Postojanje i napredovanje glaukoma kod pacijenata dovodi do istanjenja peripapilarnog RNFL što je praćeno povećanjem ekskavacije glave ocnog živca. Sa smanjenjem MD vrednosti dolazi do sledstvenih promana većine parametara. Postoji pozitivna korelacija između uznapredovalosti glaukoma i srednje vrednosti debljine RNFL. Promena ove vrednosti najbolje pokazuje da dolazi do progresije POAG. Parametri glave ocnog živca koji najbolje oslikavaju progresiju glaukoma su: ukupni C/D, vertikalni C/D i horizontalni C/D odnos.

Debljina RNFL-a kod pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom je značajno manja u odnosu na zdravu populaciju ( $83,65 \pm 9,24 \mu\text{m}$  vs  $105,57 \pm 11,34 \mu\text{m}$ ). To se posebno izražava u gornjem kvadrantu, dok u temporalnom kvadrantu ne dolazi do promena. Parametar S zajedno sa srednjom vrednosti debljine RNFL predstavljaju najbolje pokazatelje nastajanja preperimetrijskog glaukoma. Sektor 1h je sektor sa visokom specifičnošću za diskriminaciju između zdravih i pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom. Parametri glave ocnog živca: volumen ekskavacije, vertikalni C/D, horizontalni C/D i srednji C/D odnos, kod pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom statistički su značajno povećavani i u odnosu na zdravu populaciju. Parametri glave ocnog živca: površina neuroretinalnog oboda i volumen neuroretinalnog oboda, kod pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom statistički su značajno manji u odnosu na zdravu populaciju.

Najbolji prediktori nastanka i napredovanja glaukomske bolesti su sledeći parametri: AvgThic, debljina RNFL po kvadrantima-S, I, N; parametric debljine RNFL: Smax, Savg, Iavg; kao i parametri PNO: RimArea, RimVol, DiscArea, CupAear, C/DHorRat, C/DVertRat, C/DAreaRat. ROC kriva je pokazala da su sledeću parametri loši marker za progresiju bolesti: debljine RNFL kvadranta T, Imax i CupVol.

Zaključak: Određivanje parametara glave ocnog živca i debljine peripapilarnih RNFL kod pacijenata sa glaukomom, optičkom koherentnom tomografijom, predstavlja metodu koja izdvaja pacijente sa preperimetrijskim glaukomom od zdrave populacije. Ono posebno ukazuje na sektore, kvadrante i parametre koji su najosetljiviji na glaukomsku noksu i koji prvi postaju patološki

	pri nastanku glaukoma. Takođe, ukazuje i na razliku između pojedinih stepena glaukomske bolesti. Na ovaj način se omogućuje sigurna i rana dijagnoza glaukoma, njegovo pravovremeno lečenje i bolja prognoza kod pacijenata sa POAG.
Datum prihvatanja teme od strane NN veća:	06.02.2014.
Datum odbrane: DO	20.03.2015.
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik:  član:  član:  član:  član:

UNIVERSITY OF NOVI SAD  
FACULTY OF MEDICINE

**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	Aleksandar Miljković
Mentor: MN	Prof. dr Vladimir Čanadanović
Title: TI	Characteristics of optic nerve head and peripapillar retinal nerve fibres in patients with glaucoma
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English/Serbian
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2015
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	chapters 9 / pages 105 / pictures 4 / tables 29 / graphs 6 / references 186/ supplements 1
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Ophthalmology
Subject, Key words SKW	Glaucoma, Open-Angle; Nerve Fibers + pathology; Optic Nerve Diseases; Optical Coherence Tomography

UC	617.731/.735:617.7-007.681]-073
Holding data: HD	Library of Medical faculty Novi Sad, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Note: N	None
Abstract: AB	<p>Aim: The aim of this study was to determine the difference in thickness of retinal nerve fibre layer (RNFL) and parameters of optic nerve head in patients with preperimetric glaucoma and in patients with open angle glaucoma (POAG) in comparison to healthy population, as well as to determine the difference in thickness of RNFL and parameters of optic nerve head in patients with POAG according to progression of the disease.</p> <p>Material and methods: This clinical study was analytical and opservational, „case-control“ type of study. 120 patients were included. On the basis of clinical finding 4 groups were formed.</p> <p>First group (healthy): 30 patients without glaucoma and with no other ocular disease.</p> <p>Second group (group of patients with mild POAG): 30 patients with POAG, with characteristical optic nerve head and RNFL damage, in whom the value of standard deviation of standardised automatic perimetry is MD&lt;-6dB (according to Hodap classification) with typical glaucomatous visual field defects.</p> <p>Third group (group of patients with moderate POAG): 30 patients with POAG in whom the mean value of standard deviation of standardised automatic perimetry, MD is from -6dB to -12dB (according to Hodap classification).</p> <p>Fourth group (group of patients with preperimetric glaucoma): 30 patients with changes of optic nerve head that are typical of glaucomatous neuropathy in whom there are no functional changes and with normal values of MD parameters of standardised automatic perimetry.</p> <p>In all patients complete ophthalmological examination, complete visual field and optic coherent tomography of peripapillar region of RNFL and optic nerve head (using Stratus OCT 3000, Carl Zeiss Meditec) were performed.</p> <p>The results showed that thickness of RNFL in patients with mild POAG is lesser than in healthy subjects. The greatest decrease in RNFL thickness is in sectors 1, 6, 7 and 8h. Only in sectors 4h and 9h there is no decrease in RNFL thickness. The greatest decrease in RNFL thickness is in upper and lower quadrant, so they are highly specific in determination between healthy subjects and patients with mild POAG. Parameters of optic nerve head such as: excavation volume, vertical C/D, horisontal C/D and total C/D ratio in patients with mild POAG are higher comparing to healthy population. Parameters of optic nerve head such as: neuroretinal rim area</p>

and neuroretinal rim volume in patients with mild POAG are lower than in healthy population. RNFL thickness in patients with moderate POAG is lesser than in patients with mild POAG, as well as in healthy subjects. Optic nerve head parameters follow these changes.

Total optic nerve head area does not change in healthy subjects, in patients with mild and moderate open angle glaucoma and in patients with preperimetric glaucoma, so this parameter does not determine glaucomatous disease.

The existence and progression of glaucoma in patients leads to thinning of peripapillar RNFL which is followed by increase of excavation of optic nerve head. With decrease of MD value there are consecutive changes in most parameters.

There is positive correlation between progression of glaucoma and average thickness of RNFL. The change of this value shows the best if there is progression of POAG. Parameters of optic nerve head that are the best determinants of progression of glaucoma are: total C/D, vertical C/D and horizontal C/D ratio. Thickness of RNFL in patients with preperimetric glaucoma is significantly lesser than in healthy subjects. It is particularly seen in upper quadrant, while in temporal quadrant there are no changes. Parameter S together with mean value of RNFL thickness is the best parameter of appearance of preperimetric glaucoma. Sector 1h is the sector that is highly specific in discrimination between healthy subjects and patients with preperimetric glaucoma. Optic nerve head parameters such as: volume of excavation, vertical C/D, horizontal C/D and C/D mean ratio in patients with preperimetric glaucoma are statistically significantly higher than in healthy population. Optic nerve head parameters such as: neuroretinal rim area and neuroretinal rim volume in patients with preperimetric glaucoma are statistically significantly lower than in healthy population.

The best predictors of appearance and progression of glaucomatous disease are: AvgThic, RNFL thickness in quadrants: S, I, N; RNFL: Smax, Savg, Iavg; as well as PNO: RimArea, RimVol, DiscArea, CupAear, C/DHorRat, C/DVertRat, C/DAreaRat. ROC curve has shown that the following parameters are bad markers for progression of the disease: RNFL thickness in quadrant T, I<sub>max</sub> and CupVol.

Conclusion: Determination of parameters of optic nerve head and peripapillar RNFL in patients with glaucoma using optical coherent tomography represents the method that distinguishes the patients with preperimetric glaucoma from healthy subjects. It particularly points the sectors, quadrants and parameters that are the most sensitive to glaucomatous disease and that first become pathological when disease appears. It also indicates the difference between certain levels of glaucomatous disease. In this way safe and early diagnosis of glaucoma is provided, as well as adequate therapy and



	better prognosis in patients with POAG.
Accepted on Scientific Board on: AS	06.02.2014.
Defended: DE	20.03.2015.
Thesis Defend Board: DB	president: member: member: member: member:

*Ovaj rad posvećujem svojim roditeljima koji su me motivisali i podržavali u izradi ovog rada, kao i svemu u životu.*

*Želim da se zahvalim svom mentoru prof. dr Vladimiru Čanadanoviću na velikom zalaganju, pomoći i posvećenom vremenu prilikom izrade ove doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se svom šefu doc. dr Nikoli Babiću na nesebičnoj pomoći i podršci pri izradi ove doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se supruzi na nesebičnoj istrajnosti i razumevanju koje mi je poverila.*

*Zahvaljujem se i svim kolegama i prijateljima koji su mi pomogli u pisanju ovog rada.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	14
1.1. Anatomija glave očnog živca.....	14
1.2. Mehanizam glaukomske optičke neuropatije .....	15
1.2.1. Mesto glaukomske povrede .....	16
1.2.2. Faktori rizika za razvoj glaukoma .....	16
1.3. Klinička evaluacija glave očnog živca.....	19
1.3.1. Kliničke tehnike evaluacije glave očnog živca.....	20
1.3.2. Evaluacija optičkog diska .....	22
1.3.3. Veličina optičkog diska .....	22
1.3.4. Procena veličine optičkog diska .....	23
1.3.5. Oblik optičkog diska.....	24
1.3.6. Veličina neuroretinalnog oboda.....	25
1.3.7. Oblik neuroretinalnog oboda .....	26
1.3.8. Veličina optičkog diska u odnosu prema veličini ekskavacije .....	27
1.3.9. Konfiguracija optičkog diska i dubina.....	27
1.3.9. C/D odnos .....	28
1.3.10. Pozicija centralnih retinalnih krvnih sudova i njihovih grana.....	29
1.3.11. Periferne promene diska .....	29
1.4. Defekti sloja retinalnih nervnih vlakana .....	30
1.4.1. Važnost sloja retinalnih nervnih vlakana.....	31
1.5. Optička koherentna tomografija .....	33
1.5.1. Principi rada optičke koherentne tomografije.....	33
1.5.2. Rezolucija i finalna slika optičke koherentne tomografije .....	35
1.6. Analiza debljine sloja retinalnih nervnih vlakana.....	35
1.6.1. Skeniranje peripapilarnih retinalnih nervnih vlakana.....	35
1.6.2. OCT nalaz i njegov prikaz .....	36

1.6.3. Kvalitet snimka optičkom koherentnom tomografijom i njegov značaj .....	37
1.6.4. Procena kvaliteta snimka OCT i njegova primena .....	37
1.6.5. Prikaz analize prosečne debljine RNFL .....	38
1.6.6. Parametri debljine sloja retinalnih nervnih vlakana na OCT izveštaju .....	38
1.6.7. Dijagnostička sposobnost OCT aparata u glaukomu.....	39
1.6.8. Dijagnostička sposobnost OCT aparata u ranom glaukomu.....	40
1.7. Analiza glave očnog živca .....	41
1.7.1. Analiza skenova glave očnog živca .....	43
1.7.2. Parametri glave očnog živca (individualni sken) .....	43
1.7.3. Parametri glave očnog živca (svi skenovi) .....	43
1.7.4. Kvalitet slike glave očnog živca .....	44
1.7.5. Otkrivanje glaukenskog oštećenja.....	46
2. CILJ RADA .....	47
3. HIPOTEZE .....	48
4. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA.....	49
4.1. Mesto istraživanja .....	49
4.2. Materijal – način izbora, veličina i konstrukcija uzorka.....	49
4.3. Metod rada .....	50
4.4. Etički aspekt ispitivanja .....	52
4.5. Statistička obrada podataka .....	52
5. REZULTATI .....	53
5.1. Deskriptivna statistika.....	53
5.1.1. Polna struktura .....	53
5.1.2. Starosna struktura .....	54
5.1.3 Distribucija pojedinačnih nalaza po segmentima, kvadrantima i parametrima .....	55
5.1.4. Srednje vrednosti parametara .....	57
5.3. Rezultati testiranja hipoteze 1 .....	59

5.4. Rezultati testiranja hipoteze 2.....	64
5.5. Rezultati određivanja potencijalnih prediktora za progresiju bolesti - ROC krive.....	65
5.6. Rezultati konstruisanja matematičkog modela za određivanje progresije bolesti .....	68
5.7. Rezultati testiranja hipoteze 3.....	70
6. DISKUSIJA .....	76
6.1. Diskusija rezultata deskriptivne analize .....	76
6.2. Diskusija rezultata testiranja prve hipoteze .....	81
6.3. Diskusija rezultata testiranja druge hipoteze .....	83
6.4. Diskusija rezultata testiranja treće hipoteze.....	84
6.4. Diskusija o potencijalnim prediktorima za progresiju bolesti - ROC krive .....	86
7. ZAKLJUČCI .....	88
8. LITERATURA .....	91
9. PRILOZI.....	104
9.1. Prilog 1: Lista skraćenica.....	104

## 1. UVOD

Primarni glaukom otvorenog ugla (POAG) je hronična, progresivna, optička neuropatija praćena karakterističnim morfološkim promenama na glavi oćnog ųivca, sloju retinalnih nervnih vlakana i defektima u vidnom polju, uz otvoren prednji komorni ugao i bez uzroćnih oćnih ili sistemskih bolesti. U većini slućajeva intraokularni pritisak (IOP) je povišen iznad granica normalnih vrednosti, kao posledica smanjenog oticanja oćne vodice [1].

Glaukom je drugi vodeći uzrok slepila u svetu. Dvehiljadite godine u svetu je od glaukoma bolovalo 66,8 miliona ljudi, od kojih je 6,7 miliona bilo slepo na oba oka. Procenjuje se da će do 2020. godine 80 miliona ljudi bolovati od glaukoma, ćetrdeset i pet miliona će imati POAG, od ćega će 11 miliona biti slepo na oba oka [2]. U SAD, Evropi i Australiji od 75% do 95% glaukoma prisutno u naroda bele rase je POAG [2]. U Japanu je POAG najćešći vid glaukoma, a iako nema preciznih podataka, predpostavlja se da je i meću narodima Afrike ovaj vid glaukoma najćešći, pogotovu ako se uzme u obzir informacija da je POAG najćešći kod amerikanaca afrićkog porekla.

Faktori rizika za nastanak POAG mogu se podeliti na demografske i klinićeke faktore. Demografski faktori su: godine, pol, rasa, socioekonomski faktori, a klinićeki su: pozitivna porodićna anamneza, diabetes mellitus, sistemska hipertenzija, migrena, kratkovidost i debljina roųnjaće.

Fokusi interesovanja u dijagnostici POAG pored IOP su: stanje oćnog ųivca, stanje sloja retinalnih nervnih vlakana (RNFL) peripapilarne regije i stanje vidnog polja.

### 1.1. Anatomija glave oćnog ųivca

Glava oćnog ųivca moųe se podeliti u ćetiri anatomska dela: površinski, prelaminarni, laminarni i retrolaminarni deo. Svaki deo glave oćnog ųivca saćinjen je od aksona (nervnih vlakana) grupisanih u snopove, krvnih sudova i pratećeg glijalnog tkiva.

Površinski sloj glave oćnog ųivca se anteriorno dodiruje sa staklastim telom ųto predstavlja prednju granicu. Perifernu granicu površinskog sloja predstavlja ivica skleralnog prstena preko koje se snopovi aksona savijaju pod uglom od 90° u odnosu na površinu retine [2]. Posteriorna granica ovog sloja je histološki prepoznata kao mesto na kojem su snopovi završili skretanje. Prelaminarni deo glave oćnog ųivca je deo koji saćinjavaju aksoni okruųeni spoljašnjom mreųnjaćom, horiokapilarisom i horoideom sa povećanim prisustvom astroglije u odnosu na površinski deo PNO [3]. Laminarni deo PNO nalazi se u lamini kribrozi gde su aksoni „umotani”

u gliju i „zarobljeni“ u relativno krutoj poroznoj skleralnoj lamini. Iza se nalazi retrolaminarni deo PNO gde je debljina udvostručena prisustvom mijeliniziranih oligodendrocita [4].

U ljudskom oku je prisutna takva preraspodela nervnih vlakana da su aksoni sa periferije ganglijskih ćelija retine „prepokriveni“ aksonima ganglijskih ćelija bliže očnom živcu [5]. Kao posledica toga vlakna sa periferije retine ostaju periferna nakon ulaska u PNO, a centralna vlakna ulaze centralno u PNO. Ovakva topografska raspodela aksona ganglijskih ćelija retine korelira sa kliničkom slikom nastanka i progresije glaukomskih ispada u vidnom polju. Paracentralni skotomi se pojavljuju rano, tokom samog početka uvećavanja ekskavacije, a periferno polje se gubi kako bolest zahvata periferne aksone [6].

Arterijski dotok krvi u PNO varira u populaciji [7]. Ipak, postoji opšta saglasnost o njegovim osnovnim komponentama [8]. Centralna arterija retine (ACR) i kratke zadnje cilijarne arterije (ACPB) doprinose direktno ili indirektno formiranju kapilarnog pleksusa koji ishranjuje PNO. Venska drenaža se skoro u potpunosti obavlja kroz grane centralne retinalne vene iako su horoidalne kolaterale prisutne. Značaj horoidalnih kolaterala je veliki, jer se u slučajevima poremećene retinalne cirkulacije pojavljuju kao retinocilijarni šantovi. Grane ACR snabdevaju površinski deo PNO. To je mreža krvnih sudova koja je odgovorna za plamičasta krvarenja diska, vidljiva i na fluoresceinskoj angiografiji. Prelaminarni sloj PNO snabdeven je krvlju od ACPB koje ulaze u disk kroz susednu skleru posteriorno od horoidee. Smatra se da peripapilarna horoidea ima mali doprinos ishrani prednjeg dela PNO [8,9,10].

Laminarni deo PNO je vaskularizovan prvenstveno centripetalnim ACPB, iako su longitudinalni anastomotični kapilari opisani [7,11]. Ipak oni imaju limitiranu sposobnost podrške cirkulaciji u slučaju blokade arteriola. Prednji deo retrolamine glave ocnog živca je vaskularizovan i od strane površnih krvnih sudova meningi, a i od strane grana ACR.

## **1.2. Mehanizam glaukomske optičke neuropatije**

Brojne studije proučavale su: glaukomsku optičku neuropatiju, primarno mesto glaukomske povrede, faktore koji doprinose povredi kompleksa ganglion/akson i način umiranja ganglijskih ćelija retine (upoređivanjem mehaničke i vaskularne teorije) [12,13,14].

### 1.2.1. Mesto glaukomske povrede

U brojnim eksperimentima na enukleisanim očima primata i ljudi, sa POAG dokazano je da je sama PNO, posebno skleralna lamina, mesto povrede aksona [15,16]. Histološki sve retrogradne i ortogradne strukture i sistemi intraaksonalnog transporta su prekinuti u laminarnom delu puta aksona [16,17,18]. Retrogradna smrt nastaje u telu ganglijskih ćelija retine nakon 4 nedelje, a gubitak distalnog aksona prema mozgu u roku jedne nedelje. Skorašnje studije su pokazale da podjednako i venski kanali lamine kribroze [19] i odnos pritiska retrolaminarne cerebrospinalne tečnosti i IOP utiču na formiranje translaminarnog tkivnog pritiska [20]. Na biohemijskom nivou neurotoksični enzimi azotnog oksida su locirani u predelu PNO [21,22]. Pojedina istraživanja fokusiraju lokaciju lamine kribroze, naglašavajući njenu ključnu anatomska poziciju na mestu spajanja i konverzije četiri odeljaka sa različitim pritiscima: odeljak IOP-a, retro-laminarno-subarahnoidalni prostor, prostor intrakranijalne cerebrospinalne tečnosti posteriorno, i okolni intraorbitalni prostor [20,23,24,25].

Unutrašnja mrežnjača je mesto oštećenja i retinalnih ganglijskih ćelija i astroglije. Pretpostavlja se da intraretinalni ili intravitrealni nivoi glutamata koji su neurotoksični i uništavaju ganglijske ćelije retine igraju ulogu u patogenezi glaukoma [26]. Takava biohemijska specifičnost ukazuje na moguću strategiju neuroprotekcije [27]. Ovaj pristup se aktivno sprovodi i kod drugih neuroloških degenerativnih stanja, kao što su Parkinsonova i Alchajmerova bolest [28].

Iako uloga vaskularne perfuzije objašnjava patofiziologiju glaukoma, neka pitanja još uvek su bez odgovora [29]. Ako je generalna vaskularna insuficijencija na nivou retinalne ili horoidalne cirkulacije uključena u glaukomsku optičku atrofiju, obiman štetan efekat očekivao bi se i na drugim tipovima ćelija retine. Ipak ovo nije slučaj u histopatologiji glaukoma [30].

### 1.2.2. Faktori rizika za razvoj glaukoma

Faktori rizika, koji su ranije nabrojani, trebaju se razlikovati od povezanih kliničkih nalaza koje odražavaju ranu ali dokazanu glaukomsku povredu, pre manifestacije u vidu ispada u vidnom polju. Ovakvi klinički nalazi su: povećan C/D odnos (i srodnih indeksa imidžinga PNO), hemoragije diska, defekti sloja retinalnih nervnih vlakana i abnormalnih fizioloških promena kao što su defekti kratkotalasne perimetrije (plavo-žuta) [31] ili smanjena kontrastna senzitivnost [32].



### 1.2.2.1. Osetljivost ganglijskih ćelija retine

U Proseku postoji milion ganglijskih ćelija retine po ljudskom oku, ali sa velikom varijabilnošću [33]. Veličina optičkog diska je u pozitivnoj korelaciji sa brojem aksona. Takođe, ako je skleralni kanal veći prisutno je i više nervnih vlakana. Ipak, oči sa POAG nemaju veći disk u poređenju sa zdravom populacijom iste životne dobi. Isto važi i za crnu populaciju koja generalno ima veći disk od belaca [34]. Starenje utiče na broj nervnih ćelija mozga pa se približno 25% izgubi tokom života, uključujući i gubitak nervnih ćelija retine. Bilo kakvo ubrzanje ovog procesa može se manifestovati kao klinička slika glaukoma. Povišen IOP, čak i u zdravim očima, može ubrzati subklinički gubitak aksona [35]. Osetljivost može biti izraženija u određenim subtipovima ganglijskih ćelija.

U primata postoji najmanje trinaest različitih tipova ganglijskih ćelija [13,36]. Kod ljudi najprisutnije su velike (magno) ćelije i male (parvo) ćelije u odnosu 8:1. Parvo ćelije prenose podatke o oštini i boji, a magno ćelije su za percepciju kretanja i svetlosti [37]. Gubitak magnocelularnih populacija u ranom glaukomu može biti posledica unutrašnje osetljivosti ovih ćelija na rani toksični efekat glaukoma. Ipak, verovatnije objašnjenje je da inicijalno postoji manje ovakvih vlakana koja imaju tendenciju da se grupišu u osetljivim delovima lamine kribroze. To je dokazano testiranjem parvocelularnih puteva (pomoću kratko-talasne perimetrije) i magnocelularnih puteva (pomoću automatizovane perimetrije) [31]. Potreban je gubitak oko 25 % retinalnih ganglijskih ćelija (RGC) za pojavu aferentnog papilarnog defekta; gubitak oko 35 % RGC-a da bi se ispadi uočili na kompjuterizovanoj perimetriji (belo-na-belom) i gubitak od 40 % RGC-a da bi došlo do smanjenja vidne oštine [13,14,38].

### 1.2.2.2. Vezivno tkivne strukture unutar glave očnog živca

Ekskavacija PNO predstavlja osnovnu karakteristiku progresivnog glaukoma, te vulnerabilnost i ponašanje strukturnih elemenata PNO su u fokusu intenzivnog interesovanja. Veća osetljivost miopnih pacijenata prema glaukomoj povredi, u odnosu na emetrope ili hipermetrope, sugerise da izmenjena skleralna rigidnost ili deformacije zadnjih skleralnih struktura predstavljaju faktor koji doprinosi nastanku glaukoma [39]. Ekskavacija optičkog diska je konsekvencija tri povezana događaja: gubitka aksona neuroretinalnog oboda, elongacije, istežanja i kolapsa laminarnih gredica te njihovog posteriornog pomeranja ali pomeranja i prema spolja (centrifugalne rotacije) i izmeštanja lamine u skleru [15]. Histološki mnoge ćelijske i

subćelijske promene normalne laminarne strukture su povezane sa ovim karakterističnim oblikom optičke atrofije [39].

Promene uključuju specifično remodeliranje ekstracelularnog matriksa laminarnog tkiva, reaktiviranje astrocita, varijacije elastina i istovremeni gubitak intralaminarne mikrovaskulature obzirom da je masa aksona smanjena [40]. Još jedna karakteristika laminarne arhitekture koja utiče direktno na propadanje aksona PNO je manja gustina potpornog tkiva u gornjim i donjim porama lamine kribroze, nalaz koji se vidi u čak 50 % glaukopskih očiju [41]. Pore lamine se funkcionalno manifestuje u vidu lučnih defekata u vidnom polju. Pretpostavlja se da jako tanka lamina kribroza, koja se vidi u visokih miopa, može dovesti do jačeg izlaganja PNO većim gradijentima translaminarnih pritisaka između IOP i cerebrospinalne tečnosti, što povećava senzitivnost ovakvih očiju prema glaukopskoj noksi [42,43]. Primećena je i varijacija astroglije u ovim očima [44].

Faktori rizika kao što su rasa i pozitivna porodična istorija mogu biti izraženi kao genetička aberacija u proizvodnji ili funkciji kolagena, elastina, ekstracelularnog matriksa, astrocita, laminarne arhitekture, ili drugih struktura u PNO što pojedinačno ili zajednički može dovesti do osetljivosti prema glaukopskoj povredi. Slično tome, nepoznate genetske varijacije u izgledu, broju ili osetljivosti ganglijskih ćelija, takođe se mogu manifestovati kao klinička bolest.

### **1.2.2.3. Intraokularni pritisak**

Iako je nejasno koje su ćelijske i histološke promene primarne a koje sekundarne u patogenezi glaukoma, povećanje IOP je najdosledniji i potpuno reproducibilni eksperimentalni model koji vodi glaukopskoj ekskavaciji PNO [15,45]. Oftalmolozi su posmatrali nastajanje ekskavacije, slične onoj viđenoj u glaukomu, kod pacijenata sa: prednjom arterijskom ishemičnom optičkom neuropatijom [46], kompresivnom optičkom neuropatijom [47] i infarktom optičkog nerva i primetili su jasne razlike. Kako tačno IOP izaziva ove jedinstvene promene ostaje još uvek nejasno [48]. Klinički je jasno utvrđeno da postoji jaka povezanost IOP i POAG u vidu krive doza-odgovor [49]. U stvarnosti ne postoji IOP koji služi kao univerzalna sigurna vrednost za određivanje prisustva ili odsustva rizika za nastajanje i progresiju glaukoma [50]. Među Japancima ili Afro-Amerikancima, senzitivnost nivoa IOP na razvoj glaukopske atrofije je veća nego kod belaca [4]. Takođe i mnogi drugi faktori, a pre svega: populaciono-specifične srednje vrednosti IOP i varijacije centralne debljine rožnjače mogu dopuniti naše razumevanje uticaja IOP na nastanak glaukoma. Ispitivanje efekta debljine rožnjače na izmerene vrednosti IOP aplanacionom tonometrijom kod okularne hipertenzije i normotenzivnog glaukoma

pokazalo je da se kod tanjih rožnjača očitavaju niže, a kod debljih više vrednosti IOP usled tzv. efekata instrumentalnog artefakta [51].

#### **1.2.2.4. Vaskularizacija i glaukom**

Epidemiološka ispitivanja otkrila su kompleksnu zavisnost sistemske hipertenzije i glaukoma, uključujući godine kao rizikofaktor [52]. Visok krvni pritisak je relativni protekcionni faktor kod mlađe populacije, dok kod starije populacije predstavlja rizikofaktor. Nizak dijasoltni krvni pritisak u kombinaciji sa povišenim IOP (>26mmHg) višestruko povećava rizik od nastanka glaukoma. Periferni vazospazam je najznačajniji faktor rizika i udružen je sa normotenzivnim glaukomom [53].

Odgovor na pitanje: kako vaskularni poremećaji mogu uticati na glavu očnog živca i razvoj glaukoma, sadržan je u istraživanju i razumevanju autoregulacije [54]. Autoregulacija se odnosi na lokalni odgovor u zoni očnog živca, a u cilju kontrolisanja i održavanja protoka krvi u fiziološkim granicama [9]. Ovakva autoregulacija ne postoji u horoidei, ali je prisutna i u PNO i retini.

Fenomen vaskularizacije glave očnog živca je ispitivan fluoresceinskom angiografijom [55]. Fokalne plaže - „defekti punjenja” mogu se videti u zonama ekskavacije, ali su one nespecifične, i predstavljaju sekundarnu posledicu gubitka kapilara pojedinih zona kod optičke atrofije [56]. Kako fluoresceinska angiografija daje podatke o površnom sloju retinalnih nervnih vlakana, i njegovoj vaskularizaciji koja potiče od grana ACR, malo se podataka može dobiti o vaskularnim dešavanjima u lamini kribrozi. Angiografija se koristi i kod procene perfuzije horiokapilarisa i horoidee, na mestima gde se spajaju terminalne grane medijalne i lateralne posterorne cilijarne arterije. To je posebno važno i kod prednje ishemijske optičke neuropatije i kod glaukoma [11,45], kada postoji potencijalno vulnerabilna zona na ishemiju između PNO i peripapilarne horoidee [8,56]. Sa novim imidžing angiografskim tehnikama kao što su: skening laser oftalmoskopija, laser i skening laser Doppler flow-metrija i kolor Doppler imidžing - protoka u oftalmičkoj arteriji i njenim granama perfuzija glave očnog živca je apostrofirana kao najvažniji element u patogenezi glaukoma [57,58,59].

### **1.3. Klinička evaluacija glave očnog živca**

Praktične posledice odbacivanja intraokularnog pritiska kao centralnog mesta u definiciji glaukoma su brojne [60,61,62], a najvažnija je da kliničar mora biti temeljan u ispitivanju i

proceni glave očnog živca, kako bi otkrio suptilne znake glaukomske optičke atrofije. Posebno je to slučaj ako se zna da tonometrija i perimetrija samostalno ne mogu definisati prisustvo bolesti. Sve je više dokaza da su promene PNO najraniji znaci primarnog glaukoma otvorenog ugla, a da su izvođenje i analiza vidnih polja korisniji kasnije, kako bolest napreduje [63]. Danas se pojedini subtipovi glaukomske bolesti definišu na osnovu različitih prikaza PNO (sa specifičnim promenama na disku) viđenih u konstelaciji sa pripadajućim kliničkim nalazima. Nekada se to isključivo radilo korišćenjem IOP kao npr. za razlikovanje normotenzivnog od hipertenzivnog glaukoma [64]. Iako je tehnološki napredak načinjen u snimanju i kvantifikovanju trodimenzionalnih karakteristika PNO, ostaje činjenica da klinička sposobnost diskriminacije nalazom oftalmoskopije predstavlja najznačajniju stavku za pravilno vođenje glaukomskih pacijenta.

### **1.3.1. Kliničke tehnike evaluacije glave očnog živca**

Sposobnost oftalmologa da stereoskopski oceni stanje PNO pomoću dovoljnog uveličanja je od osnovnog značaja za dijagnostiku glaukoma. To se efikasno može uraditi pomoći procepnice lampe na biomikroskopu, korišćenjem različitih kontaktnih ili bezkontaktnih sočiva, te korišćenjem stereoskopskog pregleda i fotografije optičkog diska. Uporedive informacije se mogu dobiti pomoću različitih komercijalnih uređaja za snimanje.

Od suštinskog značaja je da ispitivač poznaje redosled koraka u pregledu, kako ni jedan značajan znak ne bi bio propušten. Procenu papile trebalo bi započeti identifikacijom skleralnog prstena i granice papile što omogućava ispitivaču da sagleda veličinu papile i kako ona korelira sa neuroretinalnim obodom i veličinom ekskavacije. Nakon utvrđivanja granice papile ispitivač bi trebalo da identifikuje neuroretinalni obod (NRO) i ekskavaciju papile. Granicu ekskavacije treba identifikovati uz pomoć oblika a ne boje. Veličina neuroretinalnog oboda potrebno je da bude opisana u svakom sektoru (gornjem, donjem, temporalnom i nazalnom). Zone istanjenja i usecanja NRO ponekad mogu biti identifikovane na osnovu ogoljavanja cirkumlinearnih krvnih sudova ili njihovog bajonetiranja. Tokom ispitivanja NRO, ispitivač bi trebao da obrati pažnju na prisustvo stečene jamice očnog živca s obzirom da je to patognomoničan znak bolesti. Nakon identifikacije NRO i ekskavacije papile, ispitivanje treba usmeriti prema RNFL. Ovo obuhvata procenu svetline i ispruganosti RNFL kao i prisustvo difuznih ili lokalizovanih (klinastih) defekata.

Sledeći korak trebalo bi da bude traženje hemoragija na papili. Hemoragije papile mogu biti locirane po NRO, susednom sloju retinalnih nervnih vlakana ili na nivou lamine kribroze.

Nekada su sasvim male i mogu se lako prevideti pa zahtevaju precizno ispitivanje. Sledeće što treba identifikovati je oblast peripapilarne atrofije a posebno razlikovati alfa i beta zonu. Karakterističnija za glaukom je beta zona, s obzirom da je njeno prisustvo povezano sa regionima istanjenja NRO. Finalni korak ispitivača je da uporedi nalaze oba oka obraćajući pažnju na asimetriju ekskavacije papile, koja može biti znak glaukomnih oštećenja.

Biomikroskopija fundusa daje dobar stereoskopski, direktan pogled na PNO pod uslovom da je zenica najmanje 4 mm u dijametru [65]. Direktna vizuelizacija uspravne slike može se načiniti sa beskontaktnim sočivom kao što je Hruby ili fundus sočivo visokih dioptriya (78 D ili 90 D), ili sa kontaktnim uređajima kao što su: Zeiss-ovo sočivo sa četiri ogledala ili Goldmann-ovo makularno sočivo. Uz pravilnu kalibraciju i pažnjom na detalje, pouzdana merenja dijametra optičkog diska i njegove površine mogu biti garantovani sa ovakvom tehnologijom [66]. Za uske zenice, kontaktno sočivo za stereoskopski pregled je obavezno. Indirektna i invertovana slika optičkog diska se najbolje može postići, u slučaju široke zenice, sa 60, 78 i 90 D sočiva za očno dno. Ovakva visoka uveličanja omogućavaju da se jedva primetne promene PNO-a mogu otkriti, kao što je diskrepanca između ekskavacije određene pomoću kolornog i kontrastnog kriterijuma. Slično, plitka ekskavacija kod miopa je uočljivija sa uskom procepnom svetlošću biomiskoskopa, a disk se mnogo bolje može videti, na ovaj način, kod pacijenata sa početnom kataraktom.

Monookularni pregled PNO se vrši ručnom, direktnom oftalmoskopijom.

Lakoća ove metode čini je pogodnom za brz skrining glaukoma uz dobru rezoluciju slike očnog dna. Pregled oftalmoskopom bez-crvenog svetla je efikasan način procene RNFL. Ako je zenica uska, a rožnjača iregularna ili ako se oko pomera pacijent se može položiti da leži, a glatko Koeppe-ovo sočivo se može aplikovati. Ono će učiniti da kapci budu otvoreni, oko bude mirno, omogućavajući i sliku gonioskopije i kvalitetnu sliku fundusa.

Fotografija PNO ostaje veoma važna i korisna tehnika za dokumentovanje promena na disku u funkciji vremena [67,68,69]. Obzirom da su fotografije portabilne, lako dostupne i nezavisne od stalnog menjanja i tehnoloških inoviranja, one čuvaju korisne informacije za dugogodišnje praćenja pacijenata. Fotografisanje očnog dna sa akcentom na PNO treba da se vrši i kod pacijenata sa sumnjom na glaukom. Kod glaukumskih pacijenata fotografise se na prvom pregledu, a potom u intervalima 6-8 meseci, zavisno od stadijuma bolesti i kliničke stabilnosti. Pažljiva stereo procena fotografije se vrši pomoću +10 D sočiva što omogućava otkrivanje suptilnih promena u konturi ekskavacije i obliku neuroretinalnog oboda, promene u krvnim sudovima, fine disk hemoragije [70] ili promene u peripapilarnoj horoidei.

Kao poslednja instanca postoji mogućnost crtanja diska na posebnim grafikonima. Oni su korisni iz dva razloga: kliničar mora obratiti pažnju na fine detalje PNO, i uporedivi su sa

prethodnim crtežima i fotografijama koje se nalaze u kartoteci. Oni su jednako važni kao i fundus fotografije u određivanju progresije glaukoma [71]. Spaeth i saradnici su preporučili reproducibilnu kliničku šemu sa dijagramom i bojenjem promena vezanih za glaukomsku bolest, korišćenjem biomikroskopa i direktne oftalmoskopije [72]. The Disc Damage Likelyhood Scale (DDLS) razlikuje 10 stadiuma progresivnih glaukopskih promena diska, kod kojih je razlikovanje bazirano na veličini optičkog diska (mali, srednji ili veliki).

Nekoliko automatizovanih metoda je trenutno dostupno za dokumentovanje i analiziranje papile i sloja retinalnih nervnih vlakana retine kao što su: konfokalna skening laser oftalmoskopija (CSLO), skening laser polarimetrija (SLP) i optička koherentna tomografija (OCT). Od strane glaukomatologa, CSLO prihvaćena je jer je po efikasnosti slična stereoskopskoj fotografiji, uz mogućnost praćenja i dokumentovanja promena. Kao novija metoda, u poslednje vreme se posebno ističe OCT i sve je više oftalmologa koristi za otkrivanje i praćenje glaukoma kroz snimanje i analizu očnog živca i RNFL.

### **1.3.2. Evaluacija optičkog diska**

Kliničari razlikuju dva aspekta optičkog diska (veličina i oblik), dva aspekta neuroretinalnog oboda (veličina i oblik), tri aspekta ekskavacije (veličina, konfiguracija i C/D odnos), i relativni pozložaj centralnih retinalnih krvnih sudova i njihovih grana u odnosu na laminarnu površinu i arhitekturu diska.

### **1.3.3. Veličina optičkog diska**

Srednja vrednost površine optičkog diska u belaca iznosi 2,1 do 2,8 mm<sup>2</sup> sa varijacijama od 0.80-6.00 mm<sup>2</sup> [73-76] i nezavisna je od godina posle prve dekade života [77]. Veličina diska je zavisna od rase: manja je kod belaca, srednje veličine kod Azijata, a najveća je kod crnaca [78].

The Baltimore Eye Survey, analizirala je topografske karakteristike papile kod 3387 individua. Rezultati ove studije pokazuju da je površina papile bila 2,94 mm<sup>2</sup> u crnoj populaciji, a 2,63 mm<sup>2</sup> u beloj populaciji [1]. Veće papile kod crne populacije potvrđuju i druge studije [76,79,80]. Ova karakteristika u kombinaciji sa povećanom prevalencom glaukoma kod crne populacije dovode do hipoteze da su oči sa većim papilama sklonije glaukopskom oštećenju od očiju sa manjim papilama. Veće papile mogu predstavljati biomehaničku slabost, pa mogu biti manje rezistentne na efekte intraokularnog pritiska.

Nekoliko studija je pokazalo da je površina papile kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla slična istoj kod zdrave populacije [17,81,82]. Pored toga u studijama koja porede oba oka istog pacijenta sa glaukomom, oko sa većom papilom ne pokazuje oštećenje u odnosu na drugo oko sa manjom papilom; ukazujući da stepen glaukenskog oštećenja nije povezan sa veličinom papile kod ovih pacijenata [83,84,85]. The Baltimore Eye Survey, ukazuje da je površina papile kod pacijenata sa glaukomom malo veća od iste kod zdravih osoba. Na kraju, kada se uzmu u obzir svi faktori kao što su rasa, godine, pol, razlika između površina papila nije statistički značajna [86].

#### 1.3.4. Procena veličine optičkog diska

Postoji nekoliko korisnih kliničkih tehnika koje pomažu u proceni veličine optičkog diska tokom rutinskog pregleda. Kada se kroz najmanji 5° otvor Welch Allyn direktnog oftalmoskopa projektuje tačka na retinu, kod emetropnih očiju sa refraktivnom greškom unutar +/- 4 D ova tačka ima površinu od 1.7 mm<sup>2</sup>, i tada omogućuje pouzdan pregled optičkog diska i procenu da li je veći ili manji od fiziološkog [87].

Sledeća tehnika za kliničku procenu površine diska bazira se na merenju horizontalnog i vertikalnog dijametra PNO. Nakon postavljanja procepnog svetlosti u vertikalni i horizontalni meridijan i množenjem dobijenih dužina svetlosti faktorom 1,26 dobijene vrednosti se dalje unose u modifikovanu formulu elipse [88] :

$$\text{Površina}=\pi/4x(HxV) [\text{mm}^2]$$

Formula za korišćenje različitih veličina indirektnih sočiva sa procepnom lampom je takođe generisana [89].

U refraktivnom opsegu -5/+5 D optički disk pokazuje male varijacije u svojoj veličini. Hipermetropi preko +5D pokazuju manji optički disk, a visoki miopi veći [90].

Jonas [91] je opisao makrodisk, velike površine (preko 4,2 mm<sup>2</sup>), kao primarni ili sekundarni. Primarni makrodisk je nezavisan od godina i refrakcije i može biti asimptomatski ili simptomatski (kao što je morning glory syndrome) i kongenitalna optička jamica [92]. Sekundarni makrodisk uključuje uvećanje PNO koji se vidi kod progresivne miopije ili kod nekontrolisanog kongenitalnog glaukoma.

Velicina optičkog diska zavisi od brojnih morfometričkih i kliničkih karakteristika. Mali disk je udružen sa druzama na glavi očnog živca [93], psudopapiledemom [94], i neareritičnom prednjom ishemijskom optičkom neuropatijom [95]. Veliki diskovi karakterišu: veliki neuroretinalni obod, više aksona, veće i brojnije pore lamine kribroze [83], i povećanje drugih celularnih komponenata, kao što su retinalne pigmentne ćelije i fotoreceptori, cilioretinalne arterije i drugi [96].

Optički diskovi srednjih površina udruženi sa: prednjom arterijskom ishemičnom optičkom neuropatijom [95], okluzijom cenralne retinalne vene [97], i najčešćom formom glaukoma-POAG [98], juvenilnim glaukomom otvorenog ugla [99], pseudoeksfolijativnim glaukomom [100].

Logično moglo bi se zaključiti da kod malih diskova relativno mali broj aksona i visok odnos laminarnih pora prema površini diska, može voditi glaukomskim promenama. Zapravo malo uvećanje fiziološke ekskavacije kod malih diskova je klinički signifikantno. Nasuprot tome, veliki diskovi, uprkos velikom broju aksona, a zahvaljujući velikoj površini lamine kribroze trpe veći gradijent laminarnog pritiska. Kompenzatorni faktori kao što su: proporcija vezivnog tkiva i veličina pora lamine kribroze, igraju ulogu u minimiziranju efekta veličine optičkog diska na glaukomski insult [84].

Vrednosti površina papila mogu varirati u zavisnosti od metoda merenja. Merenje površine se najčešće i najjeftinije vrši na fotografiji PNO uz korekciju faktora uvećanja. Kako postaju pristupačniji, sve češće su u primeni i savremeni aparati, kao što su: HRT, GDx i OCT , svaki sa svojim prednostima i manama.

Vrednosti dobijene različitim metodama koje se zvanično koriste pokazuju dobru korelaciju sa histološkim merenjima površine papile, tj sa realnim vrednostima. Postoje i kompjuterski programi koji su ugrađeni u same aparate, a zasnovani na matematičkoj analizi i koriste se za korekciju razlika između različitih aparata [101].

### **1.3.5. Oblik optičkog diska**

Najčešći oblik optičkog diska je ovalan. Ovalne forme normalnog optičkog diska imaju vertikalnu približno 7-10% veću od horizontale [73]. Oblik ne korelira sa godinama, polom, telesnom težinom ili visinom, samo kolerira sa stepenom kornealnog astigmatizma koji je značajno veći kod pacijenata sa kosom papilom [102]. Srednji vertikalni dijametar papile u zdravoj populaciji je 1,85-1,95 mm, sa srednjim horizontalnim dijametrom od 1,70-1,80 mm.



Vrednosti dijametara papile u okviru populacije su varijabilni [103]. Ovaj odnos se naročito vidi kod visokih vrednosti astigmatizma, sa osovinom koja odgovara najdužoj osi PNO. Ovaj nalaz kod dece treba da upozori oftalmologa na moguću kornealnu i refraktivnu slabovidost.

Kod miopa manjih od -8D, ne postoji vidljiva razlika oblika diska kod pacijenata sa fiziološkim nalazom. Takođe ne postoji korelacija oblika očnog diska i površine neuroretinalnog oboda, perimetrijskih defekata, ili sumnje na glaukom. Međutim, sa povećanjem miopije, pogotovo kod očiju iznad -12D nalazi se povećana ovalnost diska. Ovo sugeriše da postoji istežanje i trakcija u glavi optičkog živca što može dovesti do glaukomske optičke atrofije u ovakvim očima [104].

### 1.3.6. Veličina neuroretinalnog oboda

Neuroretinalni obod je intrapapilarni produžetak sloja retinalnih nervnih vlakana i stoga je parametar od kritične važnosti za evaluaciju PNO. Veličina NRO je u direktnoj korelaciji sa veličinom optičkog diska: veći disk, veći je NRO, a to je u direktnoj korelaciji sa brojem aksona, površinom i brojem laminarnih pora [88,105]. Ipak, postoji velika individualna varijabilnost u veličini NRO, zavisno od specifičnih faktora kao što su: broj aksona, gustina aksona, varijacije u laminarnoj strukturi i broj glijalnih ćelija u disku.

Kada se procenjuje veličina NRO važno je ne pomešati ga sa Elšingovim peripapilarnim skleralnim prstenom. To je beli krug koji odvaja interpapilarni region papile od parapapilarne zone, i on sam po sebi ne pripada papili. Ako se napravi greška pri merenju veličine papile, i u nju uključi skleralni prsten dobijaju se vrednosti lažnog uvećanja NRO i smanjenja C/D odnosa. Elšingov peripapilarni skleralni prsten je obično uočljiviji u temporalnom nego u drugim sektorima papile. Kako u glaukomu dolazi do gubitka RNFL, to može učiniti skleralni prsten vidljivijim, pošto dolazi do gubitka tkiva iznad njega. Skleralni prsten ne treba pomešati sa zonom parapapilarne atrofije.

Površina NRO isto kao i celokupna površina papile značajno varira među zdravom populacijom. Srednja vrednost površina NRO je između 1,4 mm<sup>2</sup> i 2 mm<sup>2</sup> ali velike varijacije mogu biti pronađene u zdravoj populaciji. Prema tome, moguće je da zdrave papile budu sa površinom NRO između 0,30 m<sup>2</sup> i 5 mm<sup>2</sup> [106].

Histološke studije na enukleisanim ljudskim očima pokazale su da je veća površina NRO prisutna u većim papilama što ustvari korespondira većem broju nervnih vlakana, a ne jednostavno smanjenju glijalnog ili vaskularnog tkiva. Međutim, veličina ekskavacije takođe

raste sa veličinom papile (pošto ima više prostora da se smeste nervna vlakna), pa uprkos većem broju nervnih vlakana, velike papile u zdravoj populaciji mogu imati velike fiziološke ekskavacije koje pak mogu biti pogrešno dijagnostikovane kao glaukomatozne [63,107].

Površina NRO se vrlo precizno meri pomoću kompjuterizovane planimetrije, konfokalne skening laser oftalmoskopije i optičke koherentne tomografije.

### 1.3.7. Oblik neuroretinalnog oboda

Analiza oblika i konfiguracije NRO značajnija je od samog merenja njegove površine. Vertikalni ovalni oblik optičkog diska i horizontalni ovalni oblik optičkog diska doprinose obliku NRO. Neuroretinalna oblast ima karakterističnu konfiguraciju u zdravim očima. U padajućem redosledu, obod je najdeblji inferiorno, zatim superiorno, i nazalno, a najtanji je u delu temporalnog diska. Ova asimetrija je uzrokovana položajem centra glave očnog živca koja je  $0.53\pm 0.34$  mm horizontalno iznad fovee. Relativno veliki broj aksona napušta oko kroz relativno usku donju porciju glave očnog živca. Ova činjenica je uzrok bolje vizuelizacije sloja retinalnih nervnih vlakana u inferotemporalnoj regiji diska. Ovaj raspored predstavljen je opštepoznatim ISNT (inferiorno-superiorno-nazalno-temporalno) pravilom.

Gradijent distribucije aksona, reprezentovan različitim oblikom neuroretinalnog oboda u različitim kvadrantima, takođe korelira sa morfologijom lamine kribroze. Velike pore i manja količina vezivnog tkiva su u inferiornim i superiornim polovima, u poređenju sa nazalnim i temporalnim sektorima [84].

Brojni naučni radovi su procenjivali karakteristike NRO, kako u zdravoj, tako i glaukomoj populaciji. Budde i saradnici [108] su analizirali 193 očiju kod zdravih osoba. U 185 (95,8%) očiju segment papile sa najtanjom oblasti bio je horizontalno temporalni. U 7 očiju (3,6%), najtanja oblast bila je locirana u nazalnom sektoru, a samo kod jednog oka (0,5%) najtanja oblast bila je u gornjem sektoru. Uzimajući u obzir širinu oboda najdeblji je bio donji sektor u 62,2% očiju, gornji u 24,9%, a nazalni u 12,9%. Obzirom na širu neuroretinalnu oblast na gornjem i donjem polu, u poređenju sa nazalnim i temporalnim delom, oblik ekskavacije kod zdravih papila poprima horizontalno ovalan izgled. Prema tome kod zdravih papila dijametar ekskavacije je obično veći u horizontalnom nego u vertikalnom smeru, dok je kod glaukomoški izmenjenih papila situacija obrnuta.

U progresivnom glaukomu, NRO se difuzno gubi u svim sektorima, i ovo istanjenje je neophodno za sledstveni gubitak u vidnom polju [108]. Gubitak NRO se najranije manifestuje u

inferotemporalnoj i superotemporalnoj regiji, potom u temporalnom sektoru, a na kraju u nazalnom [75,76]. Virtuelno je to identično sa oblikom kliničkog gubitka u vidnom polju [109]. Od kliničkog značaja je posmatranje sektora NRO koji je najdalje od centralnih krvnih sudova, jer on može ranije biti ugrožen (istanjen) od drugih sektora [71].

Neki autori preporučuju evaluaciju palora NRO kao važnog indikatora za rani glaukom [110]. Studije drugih autora pokazuju da procena boje NRO daje malo dodatnih informacija za diskriminaciju njegove površine [111]. Sa malo izuzetaka, neglaukomska optička atrofija, se manifestuje niti sa uvećanjem ekskavacije niti sa smanjenjem površine NRO već najčešće sa povećanjem palora NRO i sa atenuacijom peripapilarnih krvnih sudova [112].

### **1.3.8. Veličina optičkog diska u odnosu prema veličini ekskavacije**

Postoji jedno prosto pravilo a ono glasi: što je veći optički disk to je veća i ekskavacija [112]. Kao kod makro diska, makro ekskavacija je opisana i klasifikovana u primarni i sekundarni oblik. Primarni oblik se odnosi na fiziološku i fiksnu nakon prve godine života, a sekundarna na miopno uvećanje optičkog diska ili progresivnu glaukomsku atrofiju [113].

Posebnu pažnju treba obratiti na mali optički disk, koji obično virtuelno nema ekskavaciju. Prvi znaci glaukomske progresije mogu se ranije otkriti evaluacijom RNFL ili peripapilarne horoidee [114]. Čak, kada se razvije mala ekskavacija u očima koja su ranije bila bez ikakve ekskavacije, ta promena ukazuje na ranu patologiju u optičkom disku.

### **1.3.9. Konfiguracija optičkog diska i dubina**

Ne postoji standardni put za razvoj glaukomske ekskavacije [109,115]. Ekskvacija može početi kao simetrično uvećanje fiziološkog udubljenja, ali obično jedan deo NRO se istanjuje brže od ostalih delova. Kod miopa, optički diskovi sa primarnim glaukomom otvorenog ugla imaju plitku ekskavaciju, posebno temporalno. U drugim vrstama glaukoma, istanjenje NRO može biti fokalno pa se pojavljuje kao zarez (notch), ili manje frekventno, kao jamica (pit) optičkog oboda. Ako je zarez prisutan i gore i dole, ekskavacija postaje vertikalno ovalna. Ovakva pojava se žargonski zove vertikalizacija.

Zid optičkog diska je generalno strmiji nazalno, a postaje blaži temporalno, dok gornji pol ima strmiji zid od donjeg pola.

Ekskavacija nastaje polako izuzev u slučajevima visokog intraokularnog pritiska. Viđeni su pacijenti sa IOP oko 40 mmHg koji su za nekoliko nedelja razvili ekskavaciju od 0,2-0,3 (C/D). Kod dece elastični kapaciteti nerava omogućavaju prolaznu i reverzibilnu ekskavaciju diska koja može nastati kao posledica pregleda ovako mladih pacijenata u opštoj anesteziji. Reverzibilnost ekskavacije glaukomske diska prisutna je kod mladih pacijenata nakon hirurškog ili medicinskog sniženja IOP [116]. Reverzibilnost je manje prisutna kod starijih pacijenata, pretpostavlja se zbog smanjenog elasticiteta skleralnog tkiva. Takođe, ekskavacija nastala kao rezultat gubitka nervnog tkiva teško da može biti reverzibilna [117].

### 1.3.9. C/D odnos

Još u XIX veku ekskavacija papile je prepoznata kao značajna karakteristika procesa nastajanja glaukoma. Merenje veličine ekskavacije i njenog odnosa sa veličinom papile, tj. C/D odnosa, je u širokoj upotrebi u cilju odvajanja glaukopskih od normalnih očiju. Vertikalno širenje ekskavacije je karakteristika glaukomske optičke neuropatije, a vertikalni C/D odnos je jednostavan indikator gubitka neuroretinalnog oboda koji se može uočiti u kliničkoj praksi bez upotrebe sofisticiranih tehnika ili uređaja.

Poznato je da postoje dva tipa optičkog diska: vertikalno ovalni i horizontalno ovalni optički disk. Kao posledica toga, kod fizioloških očiju C/D odnos je obično veći horizontalno nego vertikalno. Samo u 7% fizioloških očiju ovo nije slučaj [77]. Ovo je u suprotnosti sa očima koje imaju rani glaukom. Kod njih se vertikalni C/D odnos brže povećava od horizontalnog C/D odnosa [90]. Vertikalna ekskavacija je klinički veoma značajan nalaz [118].

Pošto je C/D odnos zavisao od visoko varijabilnih dijametara optičkog diska i optičke ekskavacije, normalni odnosi variraju od 0,0-0,8 [90]. Ovi odnosi su veći u očima sa većim optičkim diskom a manji u očima sa manjim optičkim diskom. Stereoskopski pregled ima tendenciju da proceni C/D odnos većim od monookularnog pregleda direktnom oftalmoskopijom.

Nekoliko studija je utvrđivalo vertikalni C/D odnos kod zdravih, očiju sa glaukomom i okularnom hipertenzijom, pokušavajući da utvrde ključne vrednosti za razlikovanje ovih grupa. Vrednosti vertikalnog C/D odnosa veće od 0,7 obično se smatraju ključnim i otkrivene su u samo 2,5% zdrave populacije. Mada je još uvek u širokoj upotrebi u epidemiološkim studijama, a i kliničkoj praksi, C/D odnos ima nekoliko ograničenja kada se koristi kao izolovano merilo za

dijagnostiku glaukoma, s obzirom da postoje velike varijacije u zdravoj populaciji kao i značajno preklapanje vrednosti između normalnih i glaukopskih očiju [90].

Prilikom pregleda, najbolje je zabeležiti maksimalnu horizontalnu i maksimalnu vertikalnu dimenziju ekskavacije. Vrednosti se pišu sa jednom decimalom (0,1-1,0). Procene različitih kliničara mogu da variraju od 0,1-0,2, pa je u tim slučajevima najbolje skicirati ili ako je moguće fotografisati glavu očnog živca.

Kako aksoni umiru, tako ih sve manje ima u prostoru skleralnog kanala i ekskavacija raste. Quigley [118] je pronašao da 40% aksona očnog živca može biti izgubljeno a da se ne jave ispadi u kompjuterizovanom vidnom polju ili u Goldmannovoj perimetriji. I pored napretka kompjuterizovane perimetrije i drugih fizioloških testova za otkrivanje ranog glaukoma, progresivna optička ekskavacija bez ispada u vidnom polju ostaje rani indikator za glaukom [63].

### **1.3.10. Pozicija centralnih retinalnih krvnih sudova i njihovih grana**

Primećeno je da postoji lokalna predodređenost gubitka NRO u određenim sektorima, posebno onim najudaljenijim od glavnih stabala centralnih retinalnih krvnih sudova [71]. To je posebno značajno kod NRO neuobičajenih oblika. Kako ekskavacija raste, retinalni krvni sudovi, koji obično prolaze perpedikularno kroz tkivo diska prema retini, pomereni su prema spolja prateći povlačenjem nazalni zid ekskavacije. Kada krvni sudovi prelaze sa vertikalne orijentacije preko zida ekskavacije u horizontalnu orijentaciju na retinalnoj površini, dolazi do savijanja krvnih sudova. Promena u obliku i poziciji ovog savijanja je senzitivni indikator promena glave očnog živca i može se pratiti pomoću imidžing tehnologija. Krvni sudovi koji prolaze po cirkumferenciji, a u temporalnoj zoni optičkog diska, zovu se cirkumlinearni krvni sudovi. Ako prelaze preko eksponirane dubine ekskavacije, onda su oni „ogoljeni“ [119]. Ovo se viđa zato što se ekskavacija širi i na taj način krvni sudovi postaju eksponirani. To se često dešava kod glaukoma, mada se mogu videti i u zdravim očima [120].

### **1.3.11. Periferne promene diska**

Vodeći računa o promenama u zoni koja okružuje optički disk, važne informacije mogu se dobiti o stanju glaukoma glave očnog živca. Četiri fenomena se moraju proceniti: hemoragija optičkog diska, promene u RNFL, varijacije dijametara retinalnih arteriola i oblik peripapilarne horoidalne atrofije [121].

Pre četrdeset godina, Drance i autori [122] su pokazali interesovanje za „splinter“ hemoragije na glavi očnog živca kod glaukopskih pacijenata. Ova krvarenja su ili oblika plamena ili mrljaste hemoragije koja mogu nastati na svakom mestu NRO. Najčešće su locirani na mestu izlaska retinalnih nervnih vlakana iz optičkog diska, a prema retini, mada mogu nastati i duboko u tkivu diska. Obzirom da nastaju u zonama sačuvanog NRO, obično se mogu videti u uznapredovalim slučajevima glaukoma kada je NRO jako istanjen.

Brojni radovi su pokazali udruženost diskhemoragija sa jednim oblikom glaukoma, a to je normotenzivni glaukom [123]. Pokazana je i visoka specifičnost ovog nalaza sa predvidljivim glaukopskim gubitkom [124].

#### **1.4. Defekti sloja retinalnih nervnih vlakana**

Fotoreceptori, čepići i štapići, detektuju svetlost koja ulazi u oko, pretvarajući je u električni signal i šalju ga do bipolarnih ćelija. Bipolarne ćelije su u vezi sa retinalnim ganglijskim ćelijama, čija je funkcija da šalju električni signal centrima za vid u mozgu. Broj ganglijskih ćelija u humanoj retini varira među pojedincima. Ipak, on prosečno iznosi oko 1,2 miliona. Sloj retinalnih nervnih vlakana je sastavljen od: aksona ganglijskih ćelija, astrocita, delova Milerovih ćelija, kao i malog broja eferentnih vlakana, čija je uloga nepoznata. Nervna vlakna iz ganglijskih ćelija retine, konvergiraju u papilu formirajući mrežu koja ima tri osnovne karakteristike.

Prva karakteristika je postojanje papilomakularnog snopa koji sadrži vlakna ganglijskih ćelija iz foveolarne oblasti. Nervna vlakna sa nazalne strane fovee idu direktno u očni živac. Nervna vlakna sa periferije (temporalno od fovee) idu lučno tj aksoni perifernih ganglijskih ćelija lučno prate prethodno formiran papilomakularni snop. Lučni raspored je druga karakteristika koja je posledica relativno ranog formiranja centralne retine. Horizontalnom demarkacionom linijom odvojeni su aksoni gornje temporalne i donje temporalne retine, te se na taj način formira anatomski i fiziološki granica [125].

Treća anatomski karakteristika je zrakasti raspored nervnih vlakana na ulasku posebno u nazalni deo očnog živca. Aksoni perifernih ganglijskih ćelija (temporalno od fovee) ulaze duboko u RNFL i periferno su locirani u očnom živcu. Aksoni ganglijskih ćelija blizu fovee, duž horizontalnog rafea, zauzimaju središnju poziciju i u RNFL i u ošnom živcu. Ganglijske ćelije u peripapilarnoj retini usmeravaju svoje aksone u više gornje delove RNFL. U cilju postizanja ovakvog rasporeda, aksoni peripapilarne retine se ukrštaju sa nervnim vlaknima iz perifernih

ganglijskih ćelija. Aksoni papilarnih ganglijskih ćelija smešteni su u centralnijim delovima očnog živca, tj. bliže centralnim krvnim sudovima.

U histološkim studijama na enukleisanim očima pokazano je da je RNFL deblji u peripapilarnom delu u odnosu na periferiju. Takođe je primećeno da je RNFL deblji na donjem i gornjem polu, a tanji u temporalnom i nazalnom sektoru [126]. Ovo se može objasniti lučnim rasporedom nervnih vlakana pri konvergiranju u vidni živac. Naučna ispitivanja su pokazala da je RNFL kod rezus majmuna debeo oko 200 $\mu$ m u gornjem i donjem peripapilarnom regionu, a oko 30-40 $\mu$ m u nazalnom i temporalnom regionu na udaljenosti jednog milimetra od očnog živca.

Studije koje su ispitivale histološke vrednosti debljine RFNL-a u ljudskim enukleisanim očima pokazale su da debljina variraja od 240-405 $\mu$ m u gornjim i od 266 do 376 $\mu$ m u donjim regionima, kada se meri na ivici papipile [127]. Ne male varijacije u merama debljine RFNL-a na humanim očima, posledica su različitih metoda prezervacije očiju, kao i načina na koji su histološki uzorci analizirani. Međutim, sve studije se slažu da je RNFL tanji u nazalnom i temporalnom regionu, u odnosu na gornji i donji region. Debljina RNFL u peripapilarnom regionu u saglasnosti je sa fiziološkim oblikom NRO, koji je deblji na donjem polu, zatim gornjem, nazalnom i na kraju temporalnom sektoru [77].

#### **1.4.1. Važnost sloja retinalnih nervnih vlakana u glaukomu**

Sa početkom korišćenja oftalmoskopskopije, što se poklapa sa početkom dvadesetog veka, bilo je moguće analizirati RNFL. Međutim, tek su sedamdesetih godina prošlog veka Hoyt i saradnici skrenulu pažnju na važnost RNFL u dijagnozi glaukoma. Tada je procena karakteristika RNFL vršena isključivo kliničkim pregledom. Uočeno je da se defekti RNFL pretežno viđaju kod galukomskih pacijenata. Tada je pokazana i pozitivna korelacija između stepena oštećenja RNFL i veličine galukomske ekskavacije PNO te poremećaja u vidnom polju [128,129].

Naučne studije koje su ovom metodom proučavale RNFL pokazale su da defekti u ovoj zoni mogu da prethode oštećenju vidnog polja kod pacijenata sa galukomom [128,130]. U studiji Sommera i saradnika, prospektivno su praćena 1344 oka sa okularnom hipertenzijom i normalnim vidnim poljem. Redovno su fotografisani RFNL i analiziranjem ovih fotografija uočeno je da kod 88% očiju postoje defekti u RFNL u vreme razvoja defekata u vidnom polju. Daljim analiziranjem utvrđeno je da u 60% slučajeva defekti u RNFL postojali su šest godina pre razvoja defekata u vidnom polju [131,132].

I druge naučne studije su pokazale da je defekt u RNFL često prvi znak glaukenskog oštećenja. Tako je studija Quigley-a [133] koja je pratila 813 očiju sa okularnom hipertenzijom pokazala da je periodično analiziranje i praćenje karakteristika RNFL senzitivnije u proceni progresije glaukenskog oštećenja u ranim stadijumima bolesti od praćenja promena pomoću fotografije PNO. Sve ovo ukazuje da defekti u RNFL mogu predvideti glaukenske promene na papili oćnog živca.

Tokom oftalmoskopiranja može se koristiti zelena svetlost jer je idealna za posmatranje i analiziranje RNFL. Najveći deo ove svetlosti je dobro reflektovana od RNFL a preostali mali deo koji prolazi je apsorbirana od RPE i horoideje, stvarajući tamnu pozadinu kao kontrast jasnoj refleksiji sa RNFL. Kvalitativni ili polukvalitativni pregled RNFL može se obaviti direktnim posmatranjem pomoću oftalmoskopije (direktnom oftalmoskopijom ili fundus biomikroskopijom Volk lupom) ili analizom red-free RNFL fotografija.

Kvalitativna analiza RNFL bazira se na ispitivanju svetline i strijacije nervnih vlakana na ulasku u PNO i vizuelizaciji papilarnih retinalnih krvnih sudova. Deblji RNFL na fotografiji izgleda svetliji [131], jer reflektuje više svetla. Svetliji je na gornjem i donjem polu, a tamniji u temporalnom i nazalnom delu [132]. Glijalno tkivo reflektuje manje svetla i pojavljuje se kao crna linija. Ovaj kontrast čini strijatan raspored RNFL. Gubitak RNFL utiče na jasnoću, raspored i vizuelizaciju peripapilarnih retinalnih krvni sudova.

Analiziranjem fotografije RNFL ili tokom oftalmoskopije kod glaukenskkih pacijenata se uočava gubitak nervnih vlakana, što dovodi do redukcije jasnoće i otežane vizuelizacije RNFL. Atrofija RNFL se može javiti kao difuzna, lokalizovana ili mešovita. Kod difuzne, postoji difuzna redukcija svetline RNFL, sa redukcijom normalne razlike između gornjeg i donjeg pola, sa jedne i temporalnog i nazalnog regiona, sa druge strane.

Kod zdravih očiju, elementi RNFL na gornjem i donjem polu uglavnom pokazuju grubu izbrazdanost. Sa gubitkom nervnih vlakana, brazdanje postaje neravnije i bolje definisano. Daljim gubitkom RNFL brazdanje se više ne može videti ali se može poboljšati vizuelizacija ivica peripapilarnih krvnih sudova. Horoidalni krvni sudovi, takođe postaju uočljiviji.

U želji da se standardizuje procena RNFL, nekoliko polu-kvantitativnih sistema gradacije RNFL je razvijeno [134,135]. Koristeći četvorostepeni sistem gradacije gubitka RNFL (normalni, blagi, srednji i uznapredovali), Quigley i saradnici [134] postigli su dobru sponu i korelaciju sa defektima vidnog polja kod pacijenata sa glaukomom.

Kvalitet fotografije zavisi od saradnje pacijenta i zahteva maksimalno proširenu zenicu, providne medije i iskusnog fotografa. Faktori kao što su količina pigmentacije i raspored defekata u RNFL igraju ulogu u proceni stanja PNO. U blago pigmentovanim očima vizuelizacija refleksa



RNFL je otežana svetlošću koja se takođe reflektuju od spoljašnjih tkiva. Difuzni gubitak RNFL teže je detektovati od lokalizovanog. Neiskusni ispitivači često ili precenjaju lokalizovane defekte ili potcenjuju prisustvo difuznog gubitka RNFL. Quigley i Addicks [133] su pokazali da u nekim slučajevima 50% nervnih vlakana može biti izgubljeno bez ikakve evidencije o defektima RNFL na fotografiji. Ovo se može objasniti činjenicom da gubitak aksona dublje lokalizovanih u RNFL ne pokazuje promene u površnim slojevima RNFL.

Postojanje direktne refleksije od nervnih vlakana kao i rezultat njihove cilindrične geometrije predstavljaju još jedan ograničavajući faktor [136,137], a posebno što se menja shodno uglu ispitivanja. Grupa nervnih vlakana koja se vide prilikom osvetljavanja iz jednog pravca može se potpuno izgubiti ako se osvetli iz drugog pravca [137]. Ispitivanje RNFL pomoću fotografije ili oftalmoskopije zavisi od iskustva ispitivača, pa je i pored semikvantitativnog sistema gradacije, veoma subjektivan metod [138].

## **1.5. Optička koherentna tomografija**

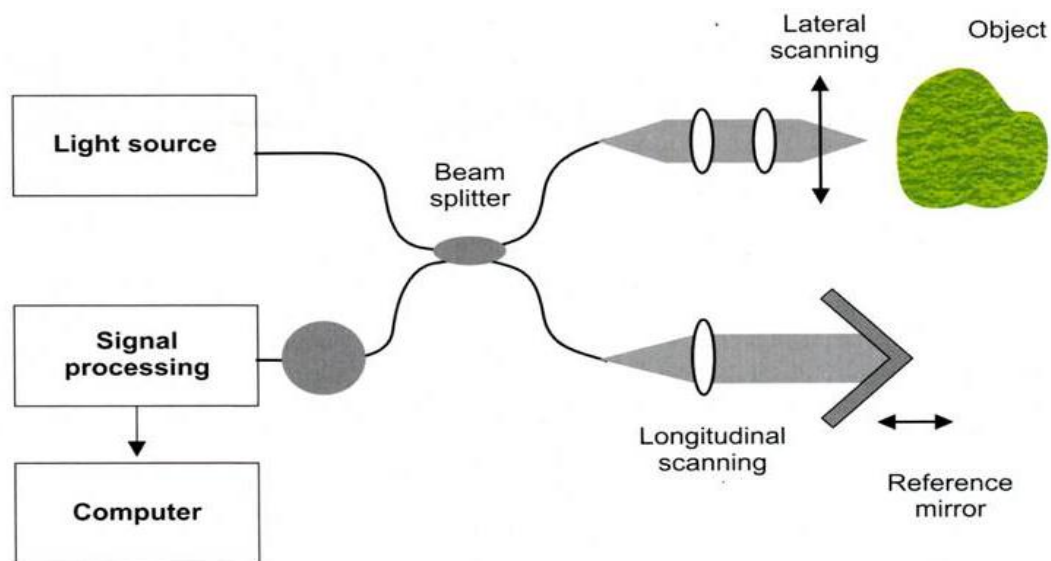
Upravo iz razloga objektivizacije stanja RNFL je konstruisana i uvedena u praksu optička koherentna tomografija (OCT). To je je najsavremenija imidžing tehnologija i predstavlja neinvazivnu, beskontaktnu, transpupilarnu metodu snimanja preseka očnih struktura visoke rezolucije u „in vivo“ i „in vitro“ uslovima [139]. Princip OCT je analogan principima ultrasonografije a upotreba svetlosti umesto zvuka obezbeđuje sliku očnih struktura visoke rezolucije. Karakteristike različitih tkivnih struktura u oku (njihove međusobne razdaljine i veličine) mogu se odrediti merenjem vremena potrebnog da se svetlost odbije sa različitih struktura.

OCT je razvijen na Tehnološkom institutu u Masačusecu (Massachusetts Institute of Technology) od strane David Huang-a i saradnika u laboratoriji (James Fujimoto's laboratory) 1991. godine [139]. Ova tehnologija je prvo uvedena radi skeniranja retine sredinom devedesetih, komercijalizovana je od strane Carl Zeiss, Inc. a potom široko rasprostanjena.

### **1.5.1. Principi rada optičke koherentne tomografije**

Princip na kome se bazira optička koherentna tomografija je niskokoherentna interferometrija. Da bi se precizno odredila vrlo mala rastojanja ili debljine ispitivanih struktura, OCT aparat metodom interferometrije meri vreme zaostajanja talasa pri prolasku kroz različite

sredine. Diodni izvor je sastavni deo OCT i on proizvodi niskokoherentnu svetlost. Spektar korišćenog svetla za skeniranje tkiva je u infracrvenoj zoni od 800-1400 nm. Ovaj izvor je povezan i sa Michelson-ovim interferometrom koji ima razdvajač svetlosnog snopa na referentni i skenirajući zrak. Referentni zrak je usmeren u mobilno referentno ogledalo, dok je skenirajući zrak usmeren u oko i odbija se od intraokularnih struktura saglasno njihovoj udaljenosti, debljini i različitoj reflektivnosti. (slika 1)



Slika 1. Šematski prikaz principa funkcionisanja OCT aparata

Referentni snop se odbija od referentnog ogledala sa poznate, promenljive pozicije. Oba zraka putuju nazad do delimično reflektujućeg ogledala, rekombinuju se i propuštaju do fotosenzitivnog detektora. Suština je da odbijena svetlost dubljih struktura duže putuje od svetlosti odbijene sa površnih struktura. Meri se vreme kašnjenja, te se tako dobijaju aksijalni skenovi. Stratus OCT sistem može da načini 400 A skenova u sekundi. Nakon snimanja, oni se dalje koriste za generisanje slike.

Upotreba niskokoherentnog svetla obezbeđuje refleksiju od uskog okolnog dela retine koji interferira sa referentnim snopom, dajući visoku rezoluciju instrumenta. Uzorak interferiranja se koristi za obezbeđivanje informacija koje se odnose na udaljenost i debljinu retinalnih struktura. Dvodimenzionalni likovi se formiraju sukcesivnim longitudinalnim skeniranjem u transverzalnom pravcu.

## **1.5.2. Rezolucija i finalna slika optičke koherentne tomografije**

Rani OCT aparati su imali rezoluciju  $12\mu\text{m}$ - $15\mu\text{m}$ . Noviji komercijalno dostupni aparati imaju rezoluciju  $8\mu\text{m}$ - $10\mu\text{m}$ . Ultra visoka rezolucija OCT skenera kao kod Stratus OCT mogu da dosegnu aksijalnu rezoluciju  $2\mu\text{m}$ - $3\mu\text{m}$  [140,141].

Optička koherentna tomografija je u mogućnosti da skenira peripapilarnu retinu (sken RNFL), glavu očnog živca i region makule. Finalna OCT slika se veštački boji po kolornom kodu koji je kompjuterski definisan. Na OCT slici tamne boje (plava i crna) predstavljaju regione sa minimalnom optičkom reflektivnošću, a svetle boje (crvena i bela) reprezentuju regione sa visokom reflektivnošću. Regioni sa srednjom reflektivnošću imaju zelenu boju.

Na finalnom kompjuterskom snimku, koji se potom analizira i štampa, različite retinalne strukture se različito prezentuju. Retinalni pigmentni epitel (RPE) i horiokapilaris se boje crveno i predstavljaju sloj visoke reflektivnosti. Neposredno ispred se nalazi spoljašnji sloj fotoreceptora koji je taman. Srednji sloj se karakteriše srednjim stepenom reflektivnosti. Sloj nervnih vlakana odgovara visoko reflektivnom crvenom sloju na unutrašnjoj ivici retine. Granica između retine i staklastog tela je dobro definisana kontrastom između nereflektujućeg staklastog tela i retine. Refleksija koja potiče od dublje horoidee ili beonjače je slaba zbog velike atenuacije povratnog signala kroz retinu. Horizontalno postavljeni slojevi retine: RNFL, pleksiformni sloj, RPE i horiokapilaris su slojevi veće reflektivnosti dok nuklearni segment, unutrašnji i spoljašnji sloj receptora su slojevi slabe reflektivnosti [142,143].

## **1.6. Analiza debljine sloja retinalnih nervnih vlakana**

### **1.6.1. Skeniranje peripapilarnih retinalnih nervnih vlakana**

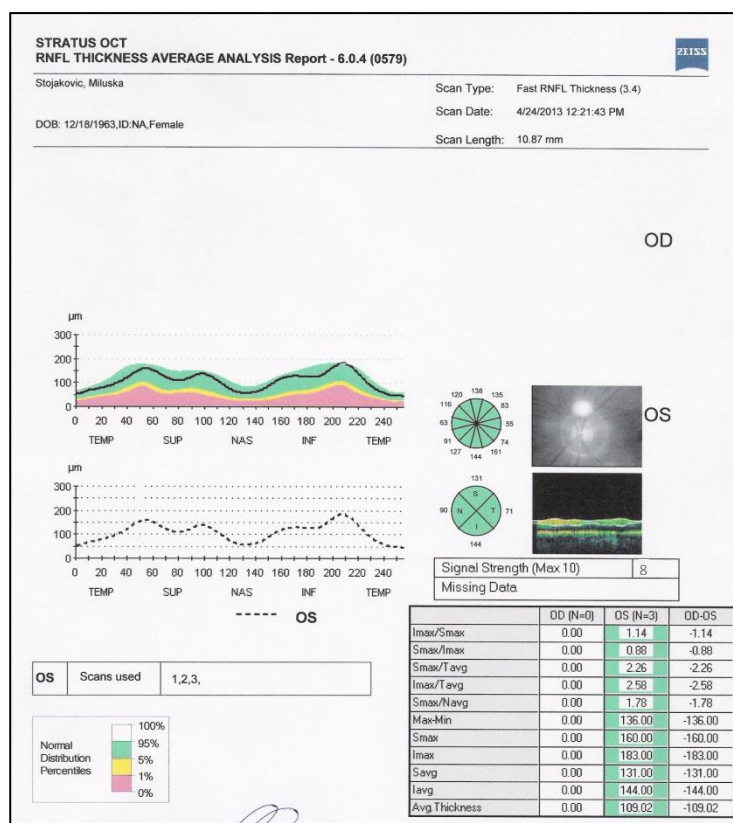
OCT za skeniranje peripapilarnog RNFL koristi prsten fiksne veličine prečnika 3.4 mm koji se centrira na glavu očnog živca. Instrument tada meri debljinu RNFL  $360^\circ$  oko očnog živca. OCT aparati starije generacije koriste 100 prostorno jednakih tačaka (piksela) oko vidnog živca dok noviji aparati kao što je Stratus OCT, koriste 128-512, u zavisnosti od tipa odabranog skeniranja. OCT prvo određuje granice retine koju čine vitreoretinalni spoj i RPE. Ove dve granice su određene ostrim ivicama na svakom OCT skenu zbog visokog kontrasta u optičkoj reflektivnosti između relativno nereflektujućeg staklastog tela i reflektujuće neurosenzorne retine kao i između minimalno reflektujućeg spoljašnjeg segmenta fotoreceptora i visoko reflektujućeg sloja RPE/horiokapilaris. RNFL korespondira visoko reflektujućem sloju ispod unutrašnje

granice retine. Posteriorna granica RNFL determinisana je evaluacijom svakog skena sa graničnom vrednošću većom od 15 dB u odnosu na maksimalnu reflektivnost susedne neurosenzorne retine. Dobijeni sken prikazuje granicu sloja nervnih vlakana belom linijom koju potom koristi OCT algoritam za definisanje granica RNFL [144].

### 1.6.2. OCT nalaz i njegov prikaz

Po izvršenom skeniranju peripapilarnog RNFL softver automatski izračunava debljinu sloja nervnih vlakana. Te vrednosti se unose i prikazuju na XY grafikonu. Na X-osi su sukcesivno prikazane zone retine (temporalno, gore, nazalno i dole), a na Y-osi debljine RNFL izražene u mikronima. Pored ovog, rezultati debljina RNFL se unose i u dva kružna grafikona. Prvi je podeljen u 12 jednakih sektora, svaki od po 30 stepeni i predstavlja distribuciju debljina po satima kruga (1, 2, 3...12h). U drugom kružnom grafikonu su debljine RNFL podeljene i distribuirane u četiri kvadranta (gornji (S), nazalni (N), inferiorni (I) i temporalni (T)).

OCT snimak se štampa na način prikazan na slici 2. Gornji deo nalaza sadrži podatke o pacijentu (ime, prezime, datum rođenja, pol), o tipu i dužini skeniranja, datumu pregleda.



Slika 2. OCT snimak dobijen pomoću Stratus OCT i analiza debljine RNFL levogoka (RNFL Thickness Average Analysis Report)

U gornjoj levoj četvrtini nalazi se kolorno kodirana mapa, sa granicama RNFL (prikazane belim linijama). Ispod ove mape nalazi se opis jačine signala. U gornjem desnom kvadrantu nalazi se slika očnog dna i centriranje. Donja desna četvrtina pripada grafikonima debljine RNFL prikazane na X i Y osi kao i srednja vrednost debljine RNFL. Donja leva četvrtina pripada prikazu debljine RNFL po sektorima oko papile i prikazu debljine RNFL po kvadrantima.

### **1.6.3. Kvalitet snimka optičkom koherentnom tomografijom i njegov značaj**

Kvalitet napravljenog snimka je od suštinske važnosti za interpretaciju OCT nalaza. On se najlakše postiže dobrim centriranjem cirkularnog skena, koji treba da bude centriran na papili očnog živca, a snimci očnog dna moraju biti dobro fokusirani. Loše centriranje nepovoljno utiče na merenje debljine RNFL. Kako se povećava rastojanje od ivice papile, merenja debljine RNFL-a će imati sve manje vrednosti. Usled lošeg centriranja često se dešava da se dobiju ekstremne vrednosti debljine RNFL-a u dva suprotna sektora. Centriranje se mora evaluirati i korigovati tokom pravljenja snimka, a potom proveriti i na snimku očnog dna koji se vidi na ekranu OCT aparata ili na štampanom analiziranom izveštaju.

### **1.6.4. Procena kvaliteta snimka OCT i njegova primena**

U verziji Stratus softvera za optičku koherentnu tomografiju (verzija 4,0), merenje jačine signala (SNR) je dato u izveštaju. Ovo merenje može da bude u rasponu od 0 (slab) do 10 (jak). Snimke sa jačinom signala ispod 5 ne bi trebalo koristiti za analizu. Kada je jačina signala ispod 5 izveštaj će imati poruku upozorenja "Niska pouzdanost analize". Kod snimaka dobrog kvaliteta, sloj RPE (horiokapilaris) prikazuje se u crvenoj boji sa malo belih tačkica. Prihvatljiv odnos signal-šum (sinal to noise ratio, SNR) treba da karakteriše snimak dobrog kvaliteta, a to su vrednosti veće od 30 dB.

U sklopu kvalitativne procene načinjenog snimka na OCT, oftalmolog mora da traga za greškama u algoritmu koji detektuje granice RNFL. U ovome mu pomažu kolorno kodirane mape. Neophodno je posmatranje i analiziranje belih linija koje određuju granice RNFL. Greške u algoritmu su obično izazvane niskom unutrašnjom reflektivnošću sloja nervnih vlakana, pri čemu RNFL može biti registrovan kao da ne postoji. Ta mesta su označena nulom u debljini RNFL. Greške algoritma su mnogo češće kada je snaga signala slaba, te takve snimke treba odmah odbaciti. Greške algoritma mogu biti prisutne čak i sa jačinom signala iznad pet i

adekvatnim odnosom signal-šum, te ovakve snimke ne treba prihvatati bez analiziranja. Takođe, važno je proveriti postojanje artefakata na snimku, koji mogu biti uzrokovani zamućenjima u staklastom telu ili drugim problemima koji uzrokuju diskontinuitet na OCT snimku.

### **1.6.5. Prikaz analize prosečne debljine RNFL**

Normativna baza podataka je sastavni deo memorije svakog OCT aparata. Ona se upoređuje sa svakim ispitivanim pacijentom i na osnovu toga svrstavaju pacijente u određene kategorije. To se ostvaruje putem „Prikaza Analize Prosečne Debljine RNFL-a” (RNFL Thickness Average Analysis Report) koju poseduje komercijalno dostupan Stratus OCT.

Normativna baza sadrži podatke o 328 očiju, većinom pripadnika bele rase. Aparat neće praviti posebne analize za pripadnike različitih rasa. Normativna baza takođe nije formirana ni za osobe mlađe od 18 godina. Verovatnoća abnormalnosti izračunava se poređenjem sa grupom zdravih osoba sličnih godina. Kod zdravih osoba, kriva distribucije vrednosti debljine RNFL oko papile obično pokazuje dvogrbi šablon koji određuje područje normalne debljine RNFL. Kod nekih zdravih individua, ova kriva može da pokazuje udubljenje u njenom gornjem delu zbog prisustva podeljenih snopova, što daje utisak trogrbe krive. U ovakvoj situaciji, gornji RNFL biva podeljen u dva snopa koji su obično simetrični ili lako asimetrični. Podeljena vlakna su normalan nalaz i ne bi trebalo da se zamene sa lokalizovanim klinastim defektom. Podeljeni snop RNFL može se videti i na red-free fotografijama kao i na drugim imidžing aparatima koji analiziraju RNFL [145]. On se retko javlja u donjem delu sloja nervnih vlakana. Ako se ipak javi, onda se radi o četvorogrboj krivi.

Izveštaj o debljini RNFL, takođe daje i debljinu RNFL po sektorima koji odgovaraju satima na broječniku ali i po kvadrantima. Isti kolorni kod daje verovatnoću abnormalnosti za svaki sektor/kvadrant. Zbirni parametri isto tako daju prosečnu debljinu, odnos i vrednosti maksimalne debljine RNFL u gornjim i donjim kvadrantima.

### **1.6.6. Parametri debljine sloja retinalnih nervnih vlakana na OCT izveštaju**

$I_{max}/S_{max}$  - odnos između najdeblje tačke u donjem i najdeblje tačke u gornjem kvadrantu

$S_{max}/I_{max}$  - odnos između najdeblje tačke u gornjem i najdeblje tačke u donjem kvadrantu

$S_{max}/T_{avg}$  - odnos između najdeblje tačke u gornjem i prosečne debljine u temporalnom kvadrantu

$I_{max}/T_{avg}$  - odnos između najdeblje tačke u donjem i prosečne debljine u temporalnom kvadrantu

$S_{max}/N_{avg}$  - odnos između najdeblje tačke u gornjem kvadrantu i srednje vrednosti debljine RNFLu donjem kvadrantu

$S_{max}$  - najdeblja tačka u gornjem kvadrantu

$I_{max}$  - najdeblja tačka u donjem kvadrantu

$S_{avg}$  - prosečna debljina u gornjem kvadrantu

$I_{avg}$  - prosečna debljina u donjem kvadrantu

$AvgThic$  - prosečna debljina svih tačaka oko papile

### 1.6.7. Dijagnostička sposobnost OCT aparata u glaukomu

Brojne studije su pokazale je da je debljina RNFL izmerena OCT kod pacijenata sa glaukomom manja nego kod zdravih ispitanika. Studije su pokazale postojanje dobre korelacije između gubitka RNFL detektovanih semi-kvantitativnom analizom red-free fotografija i debljine RNFL OCT-om kod glaukoma sa  $R^2$  u rasponu 30%-52% [146,147]. Pojedine studije su proučavale povezanost merenja parametara debljine RNFL pomoću OCT i indeksa MD (mean defect) kao i PSD (pattern standard deviation) dobijenih standardnom automatizovanom perimetrijom (SAP). Povezanost ovih vrednosti koje suštinski pokazuju odnos strukturalnih i funkcionalnih merenja uočena je sa  $R^2$  vrednostima 35%-43% [146]. U jednoj studiji, lokalizovano istanjenje RNFL detektovano OCT-om u sektoru na 6, 7 i 8h (donji region) topografski je korespondiralo sa lokalizovanim padom senzitivnosti u gornjem arkuatnom regionu i regionu nazalnog stepenika na SAP-u kod glaukopskih pacijenata [148].

Veliki broj studija je dokazao da se određivanjem debljine RNFL sa OCT-om mogu izdvojiti pacijenti sa glaukomom od zdravih osoba. Otkrivena je relativno dobra senzitivnost i specifičnost kada su RNFL parametri korišćeni da izdvoje pacijente sa glaukomom i ispadima u vidnom polju od zdravih osoba, mada postoji značajan stepen preklapanja između ove dve grupe kada se uzme u obzir samo merenje debljine RNFL. Vrednosti ispod ROC (Receiver operating characteristic) krive kreću se između 0,79 i 0,97, u zavisnosti od parametra i karakteristika populacije koja je proučavana [149,150].

Dijagnostička sposobnost nekoliko OCT parametara analizirano je u studiji Zangwill i saradnika [149] čime su se bavile i druge studije i konstatovano je da debljina RNFL donjeg kvadranta najbolje razdvaja zdrave oči od očiju sa početnim do umerenim ispadima u vidnom

polju sa senzitivnošću 67-89% za specifičnost veće ili jednako 90% [149-153]. Druga studija nalazi da je merenje srednje debljine RNFL najbolje za detekciju glaukoma [152].

Debljina donjeg kvadranta RNFL je najefikasnija u razdvajanju glaukomskih pacijenata od zdravih osoba, sa površinom ispod ROC krive od 0,92. Parametar Prosečne Debljine je imao sličan učinak u razdvajanju obe grupe, sa površinom ispod ROC krive od 0,91. Ovaj parametar je bio najreproducibilniji među svim RNFL parametrima dobijenih OCT-om [154]. Prema tome, ovaj parametar predstavlja vrednu osobinu RNFL-a u dijagnostici glaukoma.

Većina objavljenih studija koje ocenjuju dijagnostičku preciznost OCT, procenjuju sposobnost aparata da razdvoji zdrave osobe i pacijente sa glaukomskim oštećenjem. Harwerth i saradnici [155] su pokazali da je potreban gubitak od 40-50% ukupnog broja ganglijskih ćelija retine kod majmuna kojima je glaukom eksperimentalno izazivan, da bi nastupio pad senzitivnosti koji prevazilazi normalnih 95% granice pouzdanosti.

#### **1.6.8. Dijagnostička sposobnost OCT aparata u ranom glaukomu**

Sposobnost ranog otkrivanja glaukoma savremenim imidžing aparatima se svodi na prepoznavanju pacijenata sa glaukomom koji nemaju defekte u vidnom polju. Ovakvo stanje se zove "preperimetrijski" glaukom. Kako postoje velike varijacije u izgledu papile očnog živca u zdravoj populaciji, sigurna dijagnoza preperimetrijskog glaukoma podrazumeva postojanje progresivnih glaukomskih promena na papili [156]. Mediros i saradnici [157] su pokazali da se na osnovu merenja debljine RNFL mogu izdvojiti pacijenti sa preperimetrijskim glaukomom od zdravih osoba. Oni su preperimetrijski glaukom dijagnostikovali kod pacijenata koje su periodično fotografisali a potom pratili progresiju glaukomatoznog oštećenja papile na stereofotografijama. Uslov je bio da pacijenti nikada nisu razvili defekt vidnog polja.

U ranoj fazi bolesti, kada ne postoje defekti vidnog polja opravdana je upotrebu OCT. Analiza RNFL OCT aparatom može pomoći kliničaru tokom ispitivanja osoba suspektnih na glaukom i to tako što abnormalni rezultat na OCT povećava verovatnoću da pacijent boluje od glaukoma. Ipak, savremene imidžing aparate, pa i OCT, ne bi trebalo koristiti za definitivnu dijagnozu bolesti, već kao dopunu kliničkom ispitivanju.

Prisustvo nefiziološkog (crvenog) kvadranta generalno ukazuje na abnormalnost, a prisustvo jednog ovakvog kvadranta govori u prilog da je patologija prisutna [158]. Kvadrant daje prosečnu debljinu RNFL u relativno velikom području od 90° pa je moguće da se mali lokalizovani defekti sloja nervnih vlakana previde. Stoga je potrebno tražiti abnormalnosti u



sektorima koji su raspoređeni kao sati na brojčaniku. Posebno treba biti obazriv u donje temporalnom i gornje temporalnom sektoru papile jer glukom ima tendenciju da ih zahvati te su često izmenjeni na OCT izveštaju.

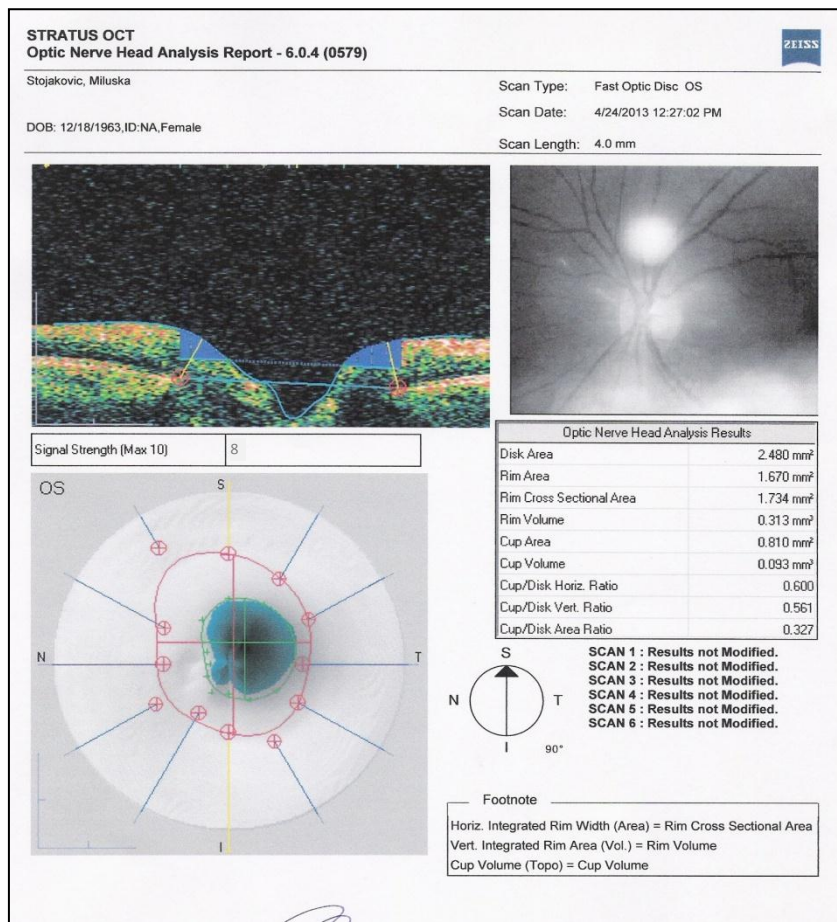
Sa izuzetkom parametara "Prosečna Debljina", većina ostalih parametara prikazana je u tabeli smeštenoj dole i desno na izveštaju. Ovi parametri dopunjuju sliku stanja ispitanog pacijenta. Treba poštovati pravilo za detekciju abnormalnosti, a ono glasi da prvo treba tražiti prisustvo patološkog nalaza (crveno prebojenu zonu) u nekom od četiri kvadranta (posebno gornjem i donjem), a u sektorima kao sati na brojčaniku u pozicijama gore i dole i parametru Prosečna Debljina.

Granični (žuto prebojeni) sektor se takođe može pojaviti kod pacijenata sa glaukomom. Javlja se, međutim, i kod zdravih osoba. To znači da bi prisustvo graničnog sektora (žuto) trebalo da pobudi pažnju kliničara, ali se ne može smatrati definitivnim dokazom abnormalnosti.

Brzi gubitak nervnih vlakana koji se dešava nakon traume vidnog živca predstavlja pogodno stanje za procenu mogućnosti imidžing metoda u otkrivanju gubitaka nervnih vlakana. Medeiros i saradnici [159] su prospektivno pratili pacijente sa traumatskom optičkom neuropatijom. Ispitanicima je urađen pregled OCT i analizirana je debljina RNFL tri dana nakon povrede, a zatim 20, 40 i 70 dana nakon povređivanja. Pokazan je progresivni gubitak debljine RNFL meren OCT u sivm sektorima oko papile optičkog nerva. Ovaj gubitak je otkriven kako na kolorno-kodiranim mapama tako i na krivi distribucije debljine sloja retinalnih nervnih vlakana oko papile, što upućuje da se OCT može efikasno koristiti u praćenju glaukoma.

### **1.7. Analiza glave očnog živca**

Optička koherentna tomografija se koristi, kako za merenje, analiziranje i procenu RNFL tako i za evaluaciju topografije glave očnog živca. Ovo je omogućeno zahvaljujući usavršavanju softvera OCT aparata koji je u početku bio namenjen samo evaluaciji RNFL. Skeniranje glave očnog živca postiže se pomoću 6 radijalnih skenova koji se seku u centru PNO slično paocima na točku. Neophodna je interpolacija između skenova, koju vrši OCT aparat, čime se postiže merenje kroz kompletnu PNO. Takođe, uređaj automatski određuje granicu PNO kao završetak slojeva RPE i horiokapilarisa. Prava linija povezuje obod RPE dok je paralelna linija ili referentna ravan pozicionirana 150 $\mu$ m anteriorno, što predstavlja standardni „cup“ reset. Neuroretinalni obod je identifikovan kao površina locirana ispred referentne ravni dok je površina ekskavacije locirana iza ove ravni.



Slika 3. OCT snimak glave očnog živca levog oka i prikaza njegove analize  
(Optic Nerve Head Analysis Report)

Topografska slika glave očnog živca se softverski rekonstruiše prema obodu papile koji korespondira obodu RPE i prikazan je crvenim, a granice ekskavacije prikazane su zelenom bojom.

Nakon prihvatanja topografske slike načinjene OCT aparatom, aparat automatski izračunava topografske parametare PNO pomoću specijalnog softvera. Na standardnom izveštaju analize PNO prikazani su ovi parametri, upotpunjeni sa kolorno kodiranom mapom i topografskom mapom glave vidnog živca (slika 3). Postoje dva seta parametara prikazanih u ovom izveštaju. Prvi set parametara analizira individualne radijalne skenove (Individual Radial Scan Analysis) i izračunava se na osnovu pojedinačnog skena poprečnog preseka glave vidnog živca. Drugi set parametara analizira rezultate glave vidnog živca (Optc Nerve Head Analysis Results) i obrađuje informacije iz svih šest radijalnih skenova, što odgovara topografskoj analizi poprečnog preseka u jednoj od šest radijalnih linija korišćenih u cilju skeniranja glave vidnog živca.

### **1.7.1. Analiza skenova glave očnog živca**

Šest analiza individualnih radijalnih skenova mogu se napraviti nakon skeniranja glave očnog živca koje se vrši pomoću šest radijalnih linija. Na ekranu OCT mogu se videti sve ove analize, ali samo jedna može biti odabrana za štampanje. Ispitvač može da odabere bilo koju od skeniranih linija radi analize. Pravac odabranog i analiziranog pojedinačnog skena na štampanom nalazu prikazan je malim grafikonom pri dnu izveštaja rezultata individualnog skena a žutom linijom na topografskoj mapi.

### **1.7.2. Parametri glave očnog živca (individualni sken)**

Pet parametara glave očnog živca koji se dobijaju analizom individualnog radijalnog skena su: površina oboda (Rim Area-vertikalni presek), prosečna širina vidnog živca i papile (Average Nerve Width & Disk), dijametar papile (Disk Diameter), dijametar ekskavacije (Cup Diameter) i dužina neuroretinalnog oboda (Rim Length - horizontalni presek).

Vrednost parametra površine oboda dobijene pri analizi individualnog skena odgovara crvenoj zoni na kolorno kodiranoj mapi. Vrednost parametra širine oboda korespondira površini dobijenoj na poprečnom preseku oboda u jednom skenu, a ne totalnoj površini oboda glave očnog živca. Parametar dijametar papile predstavlja veličinu dijametra papile i odgovara samo analiziranom radijalnom skenu. Parametar dijametar ekskavacije izračunava se kao razlika između parametra dijametra papile i parametra dužine oboda. Parametar prosečna širina očnog živca i papile odgovara prosečnoj širini snopa nervnih vlakana na papili sa obe strane, a prikazuje se u vidu prave žute linije od svake referentne tačke papile (završetak RPE) do najbliže tačke na prednjoj površini.

### **1.7.3. Parametri glave očnog živca (svi skenovi)**

Kada se analiziraju informacije svih šest radijalnih skenova kao i interpolacija između njih dobija se osam parametara glave očnog živca. Parametri dobijeni analiziranjem svih skenova su mnogo korisniji za topografsku procenu PNO od onih dobijenih analizom individualnih radijalnih skenova. Opis parametara po redosledu po kojem su štampani na OCT nalazu:

VIRA -Vertikalno integrisana površina oboda je parametar koji predstavlja procenu ukupnog volumena tkiva RNFL u obodu izračunata množenjem prosečne individualne površine oboda sa cirkumferencijom papile. On jednak parametru Rim Volume.

HIRW - Horizontalno integrisana area oboda je parametar koji predstavlja procenu ukupne površine oboda izračunata množenjem prosečne individualne širine nerva sa cirkumferencom papile. On je jednak parametru Rim Cross Sectional Area.

Disk Area - Površina papile je parametar koji predstavlja površinu koju ograničava crvena linija po obodu ekskavacije na topografskoj mapi.

Cup Area - Površina ekskavacije je parametar koji predstavlja površinu koju ograničava zelena linija po obodu ekskavacije na topografskoj mapi

Cup Volume – Parametar koji predstavlja zapreminu ekskavacije

Rim Area - Površina oboda je parametar koji predstavlja procenu površinu papile umanjena za površinu ekskavacije.

C/D Area Ratio - Parametar koji predstavlja odnos površine ekskavacije sa površinom papile.

C/D Horizontal Area - Horizontalni C/D odnos je parametar koji predstavlja odnos najduže horizontalne linije duž ekskavacije sa najdužom horizontalnom linijom kroz papilu.

C/D Vertical Area - Vertikalni C/D odnos je parametar koji predstavlja odnos najduže vertikalne linije duž ekskavacije sa najdužom vertikalnom linijom kroz papilu.

#### **1.7.4. Kvalitet slike glave očnog živca**

Najvažnije za adekvatnu interpretaciju skena glave očnog živca je dobar kvalitet načinjene slike. Kvalitet se postiže preciznim centriranjem na glavu očnog živca uz korišćenje jakog signala. Vrednost jačine signala se na izveštaju analize PNO nalazi neposredno ispod kolorno kodirane mape. Kada se načine skenovi sa jačinom signala sedam i većim, opisuju se kao dobri, i mogu se dalje koristiti u analizi. Skenovi sa jačinom signala manjom od pet su loši i neprihvatljivi. Za vrednosti između ovih brojkki važno je proveriti kvalitet kolorno kodirane mape. Na skenovima dobrog kvaliteta RPE se prikazuje crvenim sa belim tačkama.

Presek šest radijalnih sken linija treba centrirati u sredinu glave očnog živca. To je krajnje subjektivna metoda i sa iskustvom biva sve lakša. Pri centriranju ispitivač bi trebalo da proveri sliku fundusa na ekranu kompjutera, a nakon završenog centriranja i sam print. Decentrirani skenovi rezultiraju nepreciznom kvantitativnom evaluacijom neuroretinalnog oboda i veličine ekskavacije, te se moraju prepoznati i odbaciti.

Kako softver sam određuje granicu između retine i glave očnog živca, postoji mogućnost da se pojave greške u tom procesu. Obavezni deo procene kvaliteta skena je pažljiva provera algoritma koji detektuje granicu retina/PNO. Ovu procenu bi trebalo izvršiti primenom kolorno

kodirane mape na OCT. Evaluiraju se svih šest kolorno kodiranih mapa pri pregledu rezultata prikazanih na ekranu kompjutera. To se radi pre dobijanja finalnog izveštaja i njegovog štampanja. Ako se na pojedinačnoj mapi uoči nekorektna demarkacija retina/PNO softver omogućava podešavanja u cilju korekcije. Ukoliko je minimum pet od šest kolorno kodiranih mapa prihvaćeno nakon potrebnih korekcija, finalna analiza PNO je prihvatljiva.

Ispitivač treba da proceni da li algoritam korektno identifikuje obod RPE, jer se rubovi RPE koriste za determinisanje granice papile. Greška u korektnom određivanju oboda rezultira nepreciznom kalkulacijom većine topografskih parametara. Softver automatski detektuje granicu papile i podešava tačke na rubove RPE sa svake strane papile duž poprečnog preseka. Ispitivač bi trebalo da proceni da li je automatski algoritam OCT korektno pozicionirao rubove RPE kao završetak dubokog crvenog reflektovanog sloja na kolorno kodiranoj mapi. Moguće je i da usled diskontinuiteta u crvenom sloju koji predstavlja RPE, softver ne detektuje pravi završetak RPE. U tom slučaju, ispitivač može manuelno da bira i navodi tačke na ekranu kompjutera. Posmatranje topografske mape je korisna i u prepoznavanju da li je algoritam OCT korektno identifikovao granicu papile. Postojanje bizarnih oblika glave očnog živca trebao bi da upozori ispitivača da automatski algoritam ne funkcioniše dobro.

Upoređivanje automatske i manuelne metode određivanja granice papile bio je predmet naučne studije koja je pokazala dobru korelaciju između ove dve metode [160]. Ipak postoje studije koje su pokazale nepodudarnost vrednosti u nekoliko slučajeva uprkos postojanja dobre korelacije. Tako su Iliev i saradnici [161] pokazali da automatsko prepoznavanje softvera izostaje u 53% ispitivanih papila i da su neadekvatno pozicionirane tačke granice papile češće u miopnim očima. U drugoj studiji Savini i saradnici [162] su pronašli nezadovoljavajuće automatsko prepoznavanje rubova glave vidnog živca u 61,1% slučajeva. Ovi nalazi ukazuju na važnost evaluacije adekvatno pozicionirane granice papile na svakom skenu vidnog živca.

Greške mogu nastati i pri određivanju linije razdvajanja vitreoretinalne površine i glave očnog živca. Ova demarkacija je predstavljena plavom linijom na kolorno kodiranoj mapi. Ona se vidi kao oštrom ivica na svakom OCT skenu zbog visokog kontrasta u optičkoj reflektivnosti između relativno nereflektivnog vitreusa i reflektivne neurosenzorne retine/glave očnog živca. Prisustvo fibroznog tkiva ili vitrealni opacitati mogu biti prepoznati kao retina ili površina glave očnog živca od strane automatskog OCT algoritma. U takvom slučaju ispitivač je u obavezi da modifikuje senzitivnost algoritma u detekciji vitreoretinalne površine/glava vidnog živca na ekranu kompjutera. U nekim slučajevima više modifikacija, uključujući podešavanja granice papile i promene senzitivnosti površine, moraju biti učinjene na istoj slici da bi se omogućila korektna evaluacija topografije papile.

### 1.7.5. Otkrivanje glaukenskog oštećenja

Brojne studije su upoređivale Stratus OCT merenja glave vidnog živca kod glaukopskih pacijenata i zdravih osoba. U najvećoj studiji na tu temu, Medeiros i saradnici [163] su evaluirali dijagnostičku mogućnost nekoliko Stratus OCT parametara glave vidnog živca u 88 pacijenata sa glaukomom i 78 zdravih osoba. Svi parametri bili su signifikantno različiti u obe grupe sa izuzetkom površine papile. Za neuroretinalni obod, na primer, prosečna vrednost kod pacijenta sa glaukomom je bila  $1,02 \text{ mm}^2$  u poređenju sa  $1,7 \text{ mm}^2$  kod zdravih osoba. Međutim, značajno preklapanje individualnih merenja nađeno je u obe grupe. Pri analiziranju površina ispod ROC krive svi topografski parametri dobijeni su na sličan način (osim za površinu papile), sa površinama 0,84-0,88. Sa 95% specifičnosti parametar C/D imao je najvišu specifičnost, senzitivnost ovog parametra bila je 80%.

Nakon komparacije parametara PNO sa merenjima RNFL i debljine makule u istoj studiji, parametri glave oćnog živca bili su kompatibilni sa RNFL parametrima i signifikantniji od parametara debljine makule. Značajno je i to da se kombinacijom selektovanih parametara oćnog živca i RNFL indeksa signifikantno poboljšava otkrivanje glaukoma što je i dokazano analizom u izolovanoj grupi od 63 pacijenta. Ovim nalazima je dokazano da evaluacija glave oćnog živca stratus OCT može biti od pomoći za ispitivanje papile u dijagnozi glaukoma.

Brojne studije poredile su parametre glave oćnog živca pomoću razlićitih aparata. Uperidivanjem OCT i HRT došlo se do zaključka da iako je dobijena signifikantna korelacija, apsolutne vrednosti parametara glave oćnog živca razlikuju se između dva instrumenta [160].

Druge studije pokazale su da postoji visoka korelacija između Stratus OCT topografskih merenja glave oćnog živca i procene živca od strane iskusnog glaukomatologa pomoću stereofotografija [163-166].

## **2. CILJ RADA**

Cilj ovog istraživanja bio je da se:

1. Utvrdi razlika u debljini sloja retinalnih nervnih vlakana i parametara glave očnog živca kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla u odnosu na zdravu populaciju.
2. Utvrdi razlika u debljini sloja retinalnih nervnih vlakana i parametara glave očnog živca kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla u odnosu na stepen progresije bolesti.
3. Utvrdi razlika u debljini sloja retinalnih nervnih vlakana i parametara glave očnog živca kod pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom u odnosu na zdravu populaciju.

### **3. HIPOTEZE**

1. Debljina sloja retinalnih nervnih vlakana kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla je značajno manja u odnosu na zdravu populaciju, a parametri glave očnog živca prate tu promenu.
2. Debljina sloja retinalnih nervnih vlakana kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla se značajno smanjuje sa stepenom progresije bolesti, a parametri glave očnog živca prate tu promenu.
3. Debljina sloja retinalnih nervnih vlakana kod pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom je manja u odnosu na zdravu populaciju, a parametri glave očnog živca koreliraju sa smanjenjem debljine sloja retinalnih nervnih vlakana.



## 4. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

### 4.1. Mesto istraživanja

Ova studija je sprovedena na odeljenju za bolesti prednjeg segmenta oka i glaukom, Klinike za očne bolesti, Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu.

### 4.2. Materijal – način izbora, veličina i konstrukcija uzorka

U ovu kliničku, analitičku i opservacionu, po tipu „slučaj-kontrola“ studiju, bilo je uključeno 120 pacijenata. Analizirana je i praćena patologija samo jednog oka svakog pojedinačnog pacijenta uključenog u studiju. U slučaju da su oba oka pacijenta ispunjavala kriterijume za uključivanje u studiju, oko koje je bilo uključeno u studiju je nasumično odabrano. Na osnovu kliničkog nalaza formirane su četiri grupe. Obzirom da su kriterijumi za uključivanje u studiju različiti po grupama pacijenata, oni su navedeni uz svaku grupu.

**Prva grupa (grupa zdravih):** 30 pacijenata bez glaukoma, sa najboljom korigovanom vidom oštrinom  $\geq 0,9$ , intraokularnim pritiskom u opsegu 10-21mmHg, normalnim odnosom ekskavacije i površine glave očnog živca (C/D), te normalnim nalazom vidnog polja.

**Druga grupa (grupa sa početnim glaukom otvorenog ugla):** 30 pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla, sa karakterističnim oštećenjem glave očnog živca i sloja nervnih vlakana retine, kod kojih je srednja vrednost devijacije standardizovane automatske perimetrije MD  $< -6$ dB (prema Hodap klasifikaciji) sa karakterističnim glaukomskim ispadima u vidnom polju, a sa najboljom korigovanom vidnom oštrinom  $\geq 0,5$ .

**Treća grupa (grupa sa srednje uznapredovalim glaukomom otvorenog ugla):** 30 pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla tj. sa karakterističnim oštećenjem glave očnog živca i sloja nervnih vlakana retine kod kojih je srednja vrednost devijacije standardizovane automatske perimetrije MD od -6dB do -12dB (prema Hodap klasifikaciji), a sa najboljom korigovanom vidnom oštrinom  $\geq 0,5$ .

**Četvrta grupa (grupa sa preperimetrijskim glaukom):** 30 pacijenata sa promenama na glavi očnog živca karakterističnim za glaukomsku neuropatiju, a da ne postoje funkcionalni ispadi tj. da standardna automatizovana perimetrija pokazuje normalne vrednosti MD parametara (od -2dB do +2.0dB), sa najboljom korigovanom vidom oštrinom  $\geq 0,9$ , bez obzira kolika je vrednost intraokularnog pritiska.

Dodatni kriterijumi za uključivanje u studiju za sve grupe su: pacijenti stariji od 18 godina, bez obzira na pol, rasu i etničku pripadnost.

Kriterijumi za isključivanje iz studije su: niže vrednosti vidne oštine po Snellen tablicama od graničnih i navedenih vrednosti za svaku grupu, IOP>36mmHg, vrednosti C/D odnosa >0.9, gonioskopski stepen 0 ili 1 po Shafferu i izražen centralni gubitak u vidnom polju. Iz studije su isključivani i svi pacijenti sa: anomalijama na prednjem segmentu oka, traumom oka, pacijenti sa hroničnom inflamacijom oka i bolestima retine, pacijenti sa predhodnom filtracionom operacijom, ranijom hirurškom intervencijom i laser intervencijom na oku. Pacijenti koji su na lokalnoj kortikosteroidnoj terapiji bili su isključeni iz studije. Pacijenti sa teškim nestabilnim kardiovaskularnim, burežnim, plućnim i endokrinološkim oboljenjima bili su isključeni iz studije. Trudnice i dojilje su takođe bile isključene iz studije.

### **4.3. Metod rada**

Pacijenti su bili uključeni u studiju na osnovu kriterijuma za uključivanje prilikom dolaska na pregled. Pre uključenja u studiju, sa svakim pacijentom je obavljen razgovor tokom koga je upoznat sa protokolom izvođenja studije. Svaki pacijent je potpisom potvrdio pristanak za uključivanje u studiju.

Nakon uključivanja u studiju bio je urađen kompletan oftalmološki pregled koji uključuje: određivanje najbolje korigovane vidne oštine pomoću Snellenovog optotipa, merenje intraokularnog pritiska aplanacionom Goldmanovom tonometrijom, biomikroski pregled prednjeg segmenta oka i gonioskopija indirektnom kontaktnom metodom pomoću Goldmanovog sočiva sa anestezijom u vidu kapi, pregled očnog dna indirektnom oftalmoskopijom pomoću lupe od +90 dioptrija u medikamentnoj midrijazi, kompjuterizovano vidno polje (na aparatu Humphrey visual field analyser, Carl Zeiss Meditec, Treshold program C 24-2) i optička koherentna tomografija peripapilarne regije sloja retinalnih nervnih vlakana i glave očnog živca (na aparatu Stratus OCT 3000, Carl Zeiss Meditec, slika 4).

Sva merenja glave očnog živca i debljine peripapilarnih nervnih vlakana izvedena su na aparatu Stratus OCT 3000, Carl Zeiss Meditec (slika 4) poštujući protokol brzog skeniranja optičkog diska i peripapilarne regije RNFL-a u dobroj medikamentnoj midrijazi,. Potom je primenjena automatizovana analiza dobijenih rezultata koristeći već postojeću verziju softvera (3.0 Stratus OCT analysis software). Maksimalno su korišćena dva brza skena peripapilarne zone

(sa tri konsekutivna snimka), a da je kvalitet dobijenih skenova bio veći ili jednak 7. Odabran je bolji od dva brza skena za analizu dobijenih podataka.



*Slika 4. Aparat Stratus OCT 3000, Carl Zeiss Meditec*

Pomoću Stratus OCT i njegovog protokola brzog skeniranja glave očnog živca (Fastscan protocol) načinjen set od 6 skenova po radijalnim linijama, svaki na 30 stepeni intervala, dobijenih nakon samo jednog poravnjanja i snimka. To praktično znači da je očni živac skeniran u 12 zona (kao sati na časovniku). Topografija celog očnog živca se potom računa i analizira a interpolacijom je popunjena praznina između radijalnih linijskih skenova. Stratus OCT softver za analizu dopušta računanje topografskih podataka dobijenih od svakog pojedinačnog linearnog skena optičkog diska u integrisanu analizu koja karakteriše ukupnu topografiju glave očnog živca.

Podaci dobijeni ovim pregledima su unošeni u ranije pripremljenu tabelu u Microsoft Office Excelu.

#### 4.4. Etički aspekt ispitivanja

Planirano ispitivanje izvršeno je na pacijentima na odeljenju za bolesti prednjeg segmenta oka i glaukom, Klinike za očne bolesti, Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. Pre početka izrade doktorske disertacije, kao i odobravanja iste od strane Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta 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.

#### 4.5. Statistička obrada podataka

U našem istraživanju su korišćene mere deskriptivne statistike: aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, kvartili, frekvence i procenti. Za poređenje srednjih vrednosti varijabli dve populacije korišćen je t test za nezavisne uzorke i Man-Vitnijev test. Za poređenje srednjih vrednosti varijabli više populacija korišćena je analiza varijansi i Kraskal-Volisov test. Povezanost kategorijskih varijabli je ispitivana pomoću  $\chi^2$  testa za tabele kontigencije ili pomoću Fišerovog testa. Određivanje uticaja promenljivih na ishod lečenja vršio se pomoću univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije, koja je poslužila i za pravljenje nove varijable (modela) za procenu ishoda lečenja (progresije bolesti). Prediktivni kvalitet varijabli na ishod je ocenjivan pomoću ROC krivih.

U svim testovima izražen je dobijeni nivo statističke značajnosti, a statistički značajan se smatra za vrednost  $p < 0,05$ . Prikupljeni podaci su unošeni u posebno kreiranu bazu na personalnom računaru, a statistička obrada je urađena uz pomoć programa SPSS for Windows. Rezultati su prikazani putem grafikona i tabela uz tekstualni komentar. Grafička prezentacija načinjena je programom Power Point for Windows, a rad u celini je obrađen u programu Word for Windows.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Deskriptivna statistika

U ovu kliničku, analitičku i opservacionu studiju bilo je uključeno 120 pacijenata starijih od 18 godina. Analizirana je i praćena patologija samo jednog oka svakog pojedinačnog pacijenta. Na osnovu kliničkog nalaza i kriterijuma za uključivanje u istraživanje formirane su četiri grupe. Svaka grupa obuhvatila je jednak broj pacijenata, po trideset. Ispitivane su sledeće karakteristike uzorka:

#### 5.1.1. Polna struktura

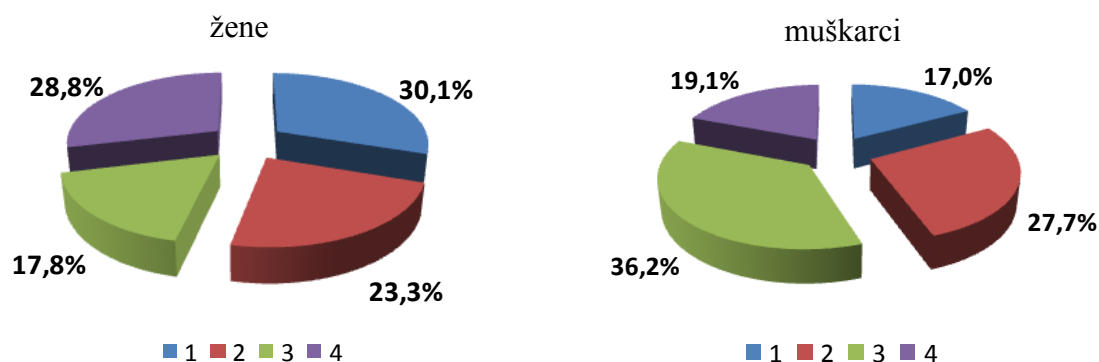
U tabeli 1 i grafikonom 1 prikazana je distribucija ispitivanih pacijenata prema polu.

*Tabela 1. Polna struktura ispitivanih pacijenata*

pol	Ženski		Muški		Ukupno	
Grupa	n	%	n	%	n	%
1	22	73,33	8	26,67	30	100,00
2	17	56,67	13	43,33	30	100,00
3	13	43,33	17	56,67	30	100,00
4	21	70,00	9	30,00	30	100,00
Ukupno	73	60,83	47	39,17	120	100,00

U ukupnom broju pacijenata bilo je 73 (60,8%) žene i 47 (39,2%) muškarca. U grupi zdravih i u grupi preperimetrijskih pacijenata bilo je tri puta više žena. U grupi pacijenata sa početnim POAG bilo je 1,3 puta više žena dok je u grupi sa srednje uznapredovalim POAG bilo više muškaraca. U ukupnom broju pacijenata obolelih od POAG (zbir 2 i 3 grupe) pojavljuje se jednak broj muškaraca i žena. Ako se ovom broju dodaju i pacijenti iz preperimetrijske grupe ukupan broj žena je veći. ANOVA je pokazala da postoji statistički značajna razlika ( $p < 0.0005$ ) u polnoj strukturi pacijenata između grupa.

Procentualni udeo pacijenata prema polu, a po grupama je prikazana grafikonom 1. Personovim  $\chi^2$  testom utvrđena je statistička značajnost pojave većeg broja žena u grupama.

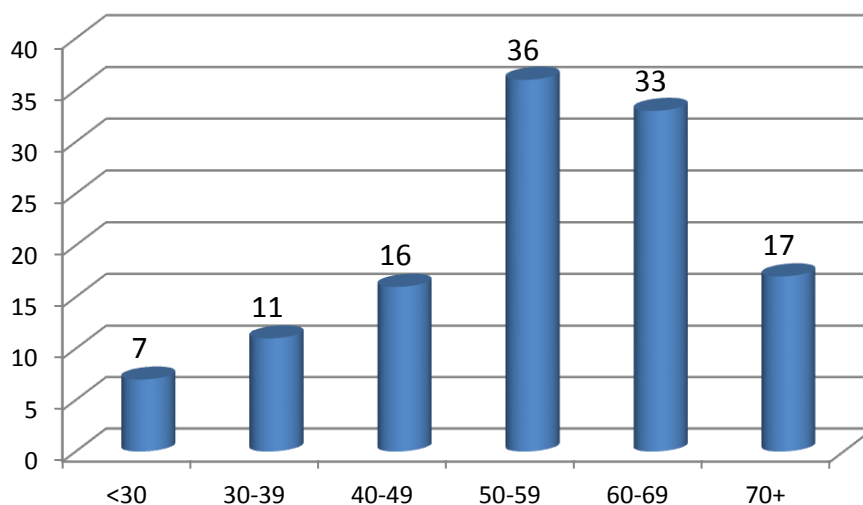


**Grafikon 1.** Grafički prikaz procentualnog udela po grupama a prema polnoj strukturi

Najveći broj pacijenata ženskog pola je bilo u grupi fiziološki, a najveći broj pacijenata muškog pola je bio u grupi srednje uznapredovali POAG.

### 5.1.2. Starosna struktura

Broj pacijenata po starosnim grupama prikazan je na grafikonu 2.



**Grafikon 2.** Grafički prikaz ispitivanih pacijenata po starosnim grupama

Najviše pacijenata je bilo u starosnoj grupi 50-59 godina (30%), zatim u grupi 60-69 godina (27,5%), a najmanje u grupi mlađih od 30 godina (5,8%). U grupi najstarijih je bilo 17 pacijenata.

U tabeli 2 pokazane su minimalne, maksimalne i srednje vrednosti godina za svaku ispitivanu grupu.

**Tabela 2.** Životno doba ispitivanih pacijenata

Grupa	N	Min	Max	AS	SD
1	30	24	64	<b>45,70</b>	<b>12,734</b>
2	30	37	79	<b>60,13</b>	<b>13,169</b>
3	30	38	79	<b>66,10</b>	<b>10,056</b>
4	30	27	71	<b>51,80</b>	<b>9,546</b>
Ukupno	120	24	79	<b>55,93</b>	<b>13,778</b>

*AS-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija*

Prosečna starost pacijenata u celom uzorku je  $55,93 \pm 13,77$  godina. Najstariji pacijenti su u grupi srednje uznapredovalog POAG sa prosekom  $66,1 \pm 10,05$  godina, a najmlađi u grupi zdravih sa srednjom vrednosti od  $45,7 \pm 12,73$  godina. ANOVA je pokazala da postoji statistički značajna razlika ( $p < 0.0005$ ) u prosečnoj starosti pacijenata između grupa.

### 5.1.3 Distribucija pojedinačnih nalaza po segmentima, kvadrantima i parametrima

OCT nalaz za sve sektore, kvadrante, i parametre debljine RNFL pored apsolutnih vrednosti u mikrometrima sadrži i informaciju o vrsti nalaza: fiziološki, granični, patološki ili nalaz veći od fiziološkog. Postojanje makar jednog patološkog nalaza ukazuje na postojanje bolesti.

Učestalost vrste nalaza po segmentima za svaku ispitivanu grupu i zbirno prikazana je u tabelama 3 i 4.

**Tabela 3.** Učestalost vrste nalaza po segmentima (1-6h)

Segment	1h		2h		3h		4h		5h		6h	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fiziološki	62	51,7	71	59,2	92	76,7	97	80,8	86	71,7	72	60,0
Granični	21	17,5	34	28,3	12	10,0	13	10,8	21	17,5	18	15,0
Patološki	36	30,0	12	10,0	8	6,7	6	5,0	12	10,0	28	23,3
> od fizioloških	1	0,8	3	2,5	8	6,7	4	3,3	1	0,8	2	1,7

**Tabela 4.** Učestalost vrste nalaza po segmentima (7-12h)

Segment	7h		8h		9h		10h		11h		12h	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fiziološki	62	51,7	79	65,8	93	77,5	82	68,3	73	60,8	67	55,8
Granični	15	12,5	17	14,2	6	5,0	7	5,8	18	15,0	27	22,5
Patološki	37	30,8	20	16,7	11	9,2	22	18,3	27	22,5	25	20,8
> od fizioloških	6	5,0	4	3,3	10	8,3	9	7,5	2	1,7	1	0,8

Rezultati distribucije vrste nalaza po sektorima pokazuju da fizioloških nalaza ima najviše u sektorima 4, 9, 3 i 5h (80,8%, 77,5%, 76,7% i 71,7%), dok patoloških nalaza ima najviše u sektorima 1 i 7h (30,0%, 30,8%).

Učestalost vrste nalaza po kvadrantima za svaku grupu pacijenata i zbirno prikazana je u tabeli 5.

**Tabela 5.** Učestalost vrste nalaza po kvadrantima

Kvadrant	S		N		I		T	
	n	%	n	%	n	%	n	%
fiziološki	46	38,3	82	68,3	60	50,0	80	66,7
granični	27	22,5	24	20,0	17	14,2	16	13,3
patološki	45	37,5	9	7,5	40	33,3	18	15,0
> od fizioloških	2	1,7	5	4,2	3	2,5	6	5

*S-superioran, N-nazalan, I-inferioran i T-temporalni kvadrant*

Rezultati distribucije nalaza po kvadrantima pokazuju da fizioloških nalazima ima najviše u nazalnom kvadrantu (68,3%), zatim u temporalnom (66,7%), a patoloških nalaza ima najviše u superiornom (37,5%), zatim u inferiornom (33,3%) kvadrantu.

Učestalost vrste nalaza po parametrima debljine RNFL za svaku grupu pacijenata i zbirno prikazana je u tabeli 6.

**Tabela 6.** Učestalost vrste nalaza po parametrima debljine RNFL

Parametar	Nalaz	Fiziološki	granični	patološki	> od fizioloških
Imax/Smax	N	83	4	13	20
	%	69,2	3,3	10,8	16,7
Smax/Imax	N	82	8	13	17
	%	68,3	6,7	10,8	14,2
Smax/Tavg	N	83	14	14	9
	%	69,2	11,7	11,7	7,5
Imax/Tavg	N	92	12	10	6
	%	76,7	10	8,3	5
Smax/Navg	N	88	14	8	10
	%	73,3	11,7	6,7	8,3
Max-Min	N	76	17	24	3
	%	63,3	14,2	20	2,5
Smax	N	59	19	41	1
	%	49,2	15,8	34,2	0,8
Imax	N	69	12	37	2
	%	57,5	10	30,8	1,7
Savg	N	48	28	43	1
	%	40	23,3	35,8	0,8
Iavg	N	64	14	41	1
	%	53,3	11,7	34,2	0,8
AvgThic	N	61	16	42	1
	%	50,8	13,3	35	0,8



Rezultati distribucije nalaza po parametrima debljine RNFL pokazuju da fizioloških nalaza ima najviše u parametrima: I<sub>max</sub>/T<sub>avg</sub> (76,7%) i S<sub>max</sub>/N<sub>avg</sub> (73,3%), a patoloških u parametrima: S<sub>max</sub> (34,2%), S<sub>avg</sub> (35,8%), AvgThic (35%) i I<sub>avg</sub> (34,2%).

#### 5.1.4. Srednje vrednosti parametara

##### 5.1.4.1. Srednje vrednosti parametara debljine RNFL

U tabeli 7 prikazane su srednje vrednosti godina, MD, PSD, C/D određenog kliničkim pregledom i parametra debljine RNFL po kvadrantima za sve grupe pacijenata.

**Tabela 7.** Srednje vrednosti godina, MD, PSD i parametara debljine RNFL po kvadrantima

Grupa	godine	MD	PSD	S
1	45,7 ± 12,734	-0,2913 ± 0,7009	1,403 ± 0,5258	124,37 ± 17,888
2	60,1 ± 13,169	-4,182 ± 1,2732	4,340 ± 1,7172	84,63 ± 18,459
3	66,1 ± 10,056	-9,8903 ± 1,7418	9,077 ± 2,0234	68,93 ± 19,592
4	51,8 ± 9,546	-0,8037 ± 1,0149	1,9163 ± 0,7631	91,67 ± 14,206
Ukupno	55,93 ± 13,778	-3,7918 ± 4,0323	4,1843 ± 3,3486	92,4 ± 26,749

Grupa	N	I	T
1	90,53 ± 22,529	133,47 ± 15,384	73,73 ± 13,706
2	62,70 ± 15,47	87,27 ± 22,481	55,9 ± 16,115
3	54,53 ± 16,837	69,23 ± 23,969	46,5 ± 10,852
4	59,83 ± 19,524	113,87 ± 19,109	70,63 ± 20,522
Ukupno	66,9 ± 23,246	100,96 ± 31,926	61,69 ± 19,072

Rezultati distribucije debljine RNFL po kvadrantima pokazuju najveće vrednosti u grupi zdravih, zatim u preperimetrijskoj grupi, pa u grupi početnih POAG, a najmanje vrednosti u grupi srednje uznapredovalih POAG. Najveću debljinu RNFL ima gornji kvadrant u grupi zdravih (124,37±17,88μm), a najmanju debljinu temporalni kvadrant u grupi sa srednje uznapredovalim POAG (46,50±10,852μm). Ostale vrednosti debljina RNFL po kvadrantima distribuirane su između ove dve krajnje vrednosti.

Srednje vrednosti ostalih parametara debljine RNFL za sve grupe pacijenata prikazane su u tabeli 8.

**Tabela 8.** Srednje vrednosti svih parametara debljine RNFL

Grupa	I <sub>max</sub> /S <sub>max</sub>	S <sub>max</sub> /I <sub>max</sub>	S <sub>max</sub> /T <sub>avg</sub>	I <sub>max</sub> /T <sub>avg</sub>
1	0 ± 0	0,03 ± 0,183	0,13 ± 0,571	0,03 ± 0,183
2	0,93 ± 1,23	0,97 ± 1,299	0,83 ± 1,234	0,47 ± 0,9
3	1,1 ± 1,242	1,23 ± 1,357	0,77 ± 1,006	0,83 ± 1,02
4	0,97 ± 1,402	0,6 ± 0,932	0,57 ± 0,817	0,33 ± 0,844
Ukupno	0,75 ± 1,19	0,71 ± 1,133	0,58 ± 0,967	0,42 ± 0,846

Grupa	S <sub>max</sub> /N <sub>avg</sub>	Max-Min	S <sub>max</sub>	I <sub>max</sub>
1	0,13 ± 0,434	0,2 ± 0,761	0,1 ± 0,548	0,1 ± 0,548
2	0,27 ± 0,691	0,87 ± 0,819	1,1 ± 0,923	1,17 ± 0,874
3	0,83 ± 1,053	1,13 ± 0,937	1,43 ± 0,774	1,57 ± 0,817
4	0,77 ± 1,223	0,27 ± 0,691	0,83 ± 0,874	0,23 ± 0,626
Ukupno	0,5 ± 0,944	0,62 ± 0,891	0,87 ± 0,925	0,77 ± 0,95

Grupa	S <sub>avg</sub>	I <sub>avg</sub>	AvgThic
1	0,1 ± 0,548	0,1 ± 0,548	0,1 ± 0,548
2	1,17 ± 0,913	1,17 ± 0,834	1,13 ± 0,86
3	1,6 ± 0,563	1,77 ± 0,626	1,77 ± 0,568
4	1,03 ± 0,765	0,27 ± 0,583	0,43 ± 0,728
Ukupno	0,98 ± 0,893	0,83 ± 0,941	0,86 ± 0,938

Parametri Max-Min, S<sub>max</sub>, I<sub>max</sub>, S<sub>avg</sub>, I<sub>avg</sub> i AvgThic imaju najmanje vrednosti u grupi sa srednje uznapredovalim POAG, nešto veće vrednosti u grupi sa početnim POAG, još veće u grupi preperimetriskih a najveće vrednosti u grupi zdravih pacijenata. Obzirom, da je AvgThic parametar koji se najčešće koristi, njegova srednja vrednosti za grupu zdravih je 105,57±11,34µm, za grupu pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom je 83.65±9.24µm, za grupu pacijenata sa početnim POAG je 73,44±12,16µm, a za grupu pacijenata sa srednje uznapredovalim POAG iznosi 59,69±10,63µm.

#### 5.1.4.2. Srednje vrednosti parametara glave očnog živca

Srednje vrednosti parametara glave očnog živca za svaku ispitivanu grupu i zbirno prikazane su u tabeli 9.

**Tabela 9.** Srednje vrednosti parametara glave očnog živca

Grupa	DiscArea	RimArea	RimCSA
1	2,62823 ± 0,578278	1,7817 ± 0,606046	1,76443 ± 0,327081
2	2,38363 ± 0,474399	0,8694 ± 0,390918	1,10647 ± 0,352858
3	2,70397 ± 0,526661	0,62257 ± 0,550677	0,95343 ± 0,325369
4	2,5086 ± 0,403666	1,07583 ± 0,333729	1,34623 ± 0,249636
Ukupno	2,55611 ± 0,508463	1,08738 ± 0,644828	1,29264 ± 0,438159

Grupa	RimVol	CupArea	CupVol
1	0,43103 ± 0,247235	0,84877 ± 0,461022	0,1542 ± 0,14303
2	0,1605 ± 0,215439	1,51703 ± 0,509206	0,41233 ± 0,34567
3	0,0632 ± 0,083399	2,04843 ± 0,423546	0,5413 ± 0,345736
4	0,1793 ± 0,1139	1,41753 ± 0,472093	0,32163 ± 0,154195
Ukupno	0,20851 ± 0,222859	1,45794 ± 0,629097	0,35737 ± 0,298407

Grupa	C/DHorRat	C/DVertRat	C/DAreaRat
1	0,5774 ± 0,17701	0,50443 ± 0,143643	0,31857 ± 0,160837
2	0,7936 ± 0,11291	0,7725 ± 0,091189	0,62883 ± 0,135135
3	0,8969 ± 0,10223	0,85627 ± 0,098359	0,7868 ± 0,143757
4	0,7786 ± 0,11859	0,69827 ± 0,097065	0,56223 ± 0,136088
Ukupno	0,7616 ± 0,17383	0,70787 ± 0,169617	0,57411 ± 0,221272

Veličine pojedinih parametra glave očnog živca se povećavaju: CupArea, CupVol, C/DHorRat, C/DVertRat, C/DAreaRat, dok se veličine pojedinih parametara smanjuju: RimArea, RimCSA, RimVol, idući od grupe zdravih, preko grupe preperimetrijskih i početnih pa do grupe srednje uznapredovalih POAG. Jedino je statistički nepromenljiv parametar DiscArea sa ukupnom srednjom vrednosti od  $2,556 \pm 0,508 \text{mm}^2$ .

Testiranje razlika srednjih vrednosti MD između grupa (ANOVA) pokazalo je da postoji statistički značajna razlika između samih grupa ( $p < 0,0005$ ). Post-Hoc analiza (Tukey) je pokazala da su razlike srednjih vrednosti MD statistički značajne između svih grupa sem između grupe zdravih i preperimetrijskih pacijenata ( $p = 0,384$ ). Ovo je i očekivano obzirom da je MD glavni determinišući faktor među grupama.

### 5.3. Rezultati testiranja hipoteze 1

Rezultati testiranja povezanosti grupa 1 i 2, 1 i 3 i nalaza po sektorima su prikazani u tabelama 10 i 11. Testiranja su načinjena da bi se pronašli sektori u kojima dolazi do patoloških promena u početnom i srednje uznapredovalom glaukomu.

**Tabela 10.** Testiranje povezanosti grupa 1 sa 2 i 1 sa 3 u odnosu na nalaz u segmentima (1-6h)

p1- p-vrednost između grupa 1 i 2 (zdravi i POAG-početni)

p2- p-vrednost između grupa 1 i 3 (zdravi i POAG-srednji)

Grupa	1h				p1	p2
	Fiziološki	Granični	Patološki	> od fizioloških		
Fiziološki	93,3%	3,3%	0,0%	3,3%	< 0,0005	< 0,0005
POAG-početni	43,3%	20,0%	36,7%	0,0%		
POAG-srednji	33,3%	23,3%	43,3%	0,0%		
2h						
Fiziološki	83,3%	6,7%	0,0%	10,0%	0,005	< 0,0005
POAG-početni	56,7%	33,3%	10,0%	0,0%		
POAG-srednji	40,0%	53,3%	6,7%	0,0%		
3h						
Fiziološki	73,3%	3,3%	0,0%	23,3%	0,025	0,023
POAG-početni	86,7%	10,0%	3,3%	0,0%		
POAG-srednji	73,3%	10,0%	13,3%	3,3%		
4h						
Fiziološki	86,7%	3,3%	0,0%	10,0%	0,392	0,049
POAG-početni	86,7%	3,3%	6,7%	3,3%		
POAG-srednji	76,7%	16,7%	6,7%	0,0%		
5h						
Fiziološki	96,7%	0,0%	0,0%	3,3%	0,005	< 0,0005
POAG-početni	66,7%	26,7%	6,7%	0,0%		
POAG-srednji	46,7%	26,7%	26,7%	0,0%		
6h						
Fiziološki	93,3%	0,0%	0,0%	6,7%	< 0,0005	< 0,0005
POAG-početni	46,7%	33,3%	20,0%	0,0%		
POAG-srednji	16,7%	20,0%	63,3%	0,0%		

**Tabela 11.** Testiranje povezanosti grupa 1 sa 2 i 1 sa 3 u odnosu na nalaz u segmentima (7-12h)

p1- p-vrednost između grupa 1 i 2 (zdravi i POAG-početni)

p2- p-vrednost između grupa 1 i 3 (zdravi i POAG-srednji)

	7h				p1	p2
	Fiziološki	Granični	Patološki	> od fizioloških		
Fiziološki	76,7%	10,0%	0,0%	13,3%	< 0,0005	< 0,0005
POAG-početni	30,0%	23,3%	46,7%	0,0%		
POAG-srednji	16,7%	6,7%	76,7%	0,0%		
8h						
Fiziološki	93,3%	0,0%	0,0%	6,7%	< 0,0005	< 0,0005
POAG-početni	43,3%	23,3%	33,3%	0,0%		
POAG-srednji	43,3%	23,3%	33,3%	0,0%		

9h						
Fiziološki	86,7%	3,3%	0,0%	10,0%	0,094	0,025
POAG-početni	76,7%	0,0%	16,7%	6,7%		
POAG-srednji	73,3%	10,0%	16,7%	0,0%		
10h						
Fiziološki	86,7%	0,0%	0,0%	13,3%	0,004	< 0,0005
POAG-početni	70,0%	6,7%	23,3%	0,0%		
POAG-srednji	36,7%	16,7%	46,7%	0,0%		
11h						
Fiziološki	93,3%	3,3%	0,0%	3,3%	0,001	< 0,0005
POAG-početni	53,3%	23,3%	23,3%	0,0%		
POAG-srednji	23,3%	23,3%	53,3%	0,0%		
12h						
Fiziološki	83,3%	13,3%	0,0%	3,3%	0,019	< 0,0005
POAG-početni	53,3%	30,0%	16,7%	0,0%		
POAG-srednji	33,3%	23,3%	43,3%	0,0%		

Rezultati analize povezanosti grupa 1 i 2 i nalaza po sektorima pokazuju da su sve grupe i sektori povezani izuzev sektora 4h ( $p=0,392$ ) i 9h ( $p=0,094$ ). U ovim sektorima ne dolazi do statistički značajnog povećanja pojave patoloških nalaza.

Rezultati analize povezanosti grupa 1 i 3 i nalaza po sektorima pokazuje da u svim sektorima dolazi do statistički značajnog povećanja pojave patoloških nalaza kod pacijenata sa srednje uznapredovalim POAG.

Rezultati testiranja povezanosti grupa 1 i 2, 1 i 3 u odnosu na nalaz po kvadrantima su prikazani u tabeli 12. Testiranja su načinjana da bi se pronašli kvadranti u kojima dolazi do patoloških promena u početnom i srednje uznapredovalom glaukomu

**Tabela 12.** Testiranje povezanosti grupa 1 sa 2 i 1 sa 3 u odnosu na nalaz po kvadrantima

*p1- p-vrednost između grupa 1 i 2 (zdravi i POAG-početni)*

*p2- p-vrednost između grupa 1 i 3 (zdravi i POAG-srednji)*

Grupa	S kvadrant				p1	p2
	Fiziološki	Granični	Patološki	> od fizioloških		
Fiziološki	93,3%	0,0%	0,0%	6,7%	< 0,0005	< 0,0005
POAG-početni	33,3%	16,7%	50,0%	0,0%		
POAG-srednji	10,0%	23,3%	66,7%	0,0%		
N kvadrant						
Fiziološki	80,0%	3,3%	0,0%	16,7%	0,022	0,002
POAG-početni	76,7%	20,0%	3,3%	0,0%		
POAG-srednji	60,0%	26,7%	13,3%	0,0%		

I kvadrant						
Fiziološki	90,0%	0,0%	0,0%	10,0%	< 0,0005	< 0,0005
POAG-početni	20,0%	36,7%	43,3%	0,0%		
POAG-srednji	10,0%	6,7%	83,3%	0,0%		
T kvadrant						
Fiziološki	96,7%	0,0%	0,0%	3,3%	0,001	0,001
POAG-početni	56,7%	23,3%	20,0%	0,0%		
POAG-srednji	36,7%	26,7%	36,7%	0,0%		

Rezultati testiranja povezanosti grupa 1 i 2, 1 i 3 i nalaza po kvadrantima pokazuje da su sve grupe i kvadranti povezani, što znači da u svim kvadrantima dolazi do statistički značajnog povećanja pojave patoloških nalaza kod pacijenata sa početnim i srednje uznapredovalim POAG u odnosu na zdravu populaciju. Vrednosti p1 i p2 su varijabilne, ali signifikantne.

Rezultati testiranja razlika srednjih vrednosti MD, PSD i nalaza po kvadrantima između grupe zdravih i grupe sa početnim POAG te grupe zdravih i grupe sa srednje uznapredovalim POAG pomoću T-testa ili Mann Whitney testa prikazani su u tabeli 13.

**Tabela 13.** Testiranje razlika srednjih vrednosti MD, PSD i nalaza po kvadrantima između 1. i 2 kao i 1. i 3. grupe (T-test ili Mann Whitney)

*p1- p-vrednost između grupa 1 i 2 (zdravi i POAG-početni)*

*p2- p-vrednost između grupa 1 i 3 (zdravi i POAG-srednji)*

Varijabla	Zdravi		POAG-početni		POAG-srednji		p1	p2
	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD		
<b>Starost</b>	45,70	12,734	60,13	13,169	66,10	10,056	< 0,0005	< 0,0005
<b>MD</b>	-0,2913	0,70092	-4,182	1,27329	-9,8903	1,74189	< 0,0005	< 0,0005
<b>PSD</b>	1,4030	0,52588	4,3407	1,71727	9,0770	2,02340	< 0,0005	< 0,0005
<b>S</b>	124,37	17,888	84,63	18,459	68,93	19,592	< 0,0005	< 0,0005
<b>N</b>	90,53	22,529	62,70	15,470	54,53	16,837	< 0,0005	< 0,0005
<b>I</b>	133,47	15,384	87,27	22,481	69,23	23,969	< 0,0005	< 0,0005
<b>T</b>	73,73	13,706	55,90	16,115	46,50	10,852	< 0,0005	< 0,0005

Razlike srednjih vrednosti parametara debljine RNFL po kvadrantima između 1 i 2, 1 i 3 grupe su statistički značajne. To znači da u svim kvadrantima dolazi do statistički značajnog smanjenja debljine RNFL i kod početnog i kod srednje uznapredovalog POAG u odnosu na grupu zdravih. Između svih vrednosti postoji visoka statistički značajna razlika ( $p1 < 0,0005$  i  $p2 < 0,0005$ ).

Rezultati testiranja razlika srednjih vrednosti ostalih parametara debljine RNFL između grupa zdravih i grupe sa početnim POAG te grupe zdravih i grupe sa srednje uznapredovalim POAG pomoću T-testa prikazani su u tabeli 14.

**Tabela 14.** Testiranje razlika srednjih vrednosti ostalih parametara debljine RNFL između grupa 1. i 2 kao i grupa 1. i 3.

*p1- p-vrednost između grupa 1 i 2 (fiziološki i grupe PGOU-početni)*

*p2- p-vrednost između grupa 1 i 3 (fiziološki i grupe PGOU-srednji)*

Varijabla	Zdravi		POAG - početni		POAG - srednji		p1	p2
	Mean± SD		Mean± SD		Mean± SD			
Imax/Smax	1,0737	0,1284	1,0057	0,3181	1,1010	0,5926	0,234	0,084
Smax/Imax	0,9480	0,1091	1,1083	0,4002	1,2017	0,6689	0,258	0,034
Smax/Tavg	2,2300	0,4107	2,2620	0,7406	2,1077	0,7701	0,836	0,196
Imax/Tavg	2,3660	0,3817	2,1443	0,6237	2,0983	0,7986	0,102	0,105
Smax/Navg	1,8701	0,4721	1,9260	0,6215	1,8810	0,6767	0,756	0,941
<b>Max-Min</b>	128,33	15,064	96,60	25,011	83,33	25,789	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>Smax</b>	160,13	17,208	117,20	25,043	94,07	28,616	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>Imax</b>	169,83	14,556	113,00	25,717	95,13	29,741	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>Savg</b>	124,30	17,877	84,17	17,722	68,70	18,863	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>Iavg</b>	135,60	18,102	87,00	21,710	69,57	23,504	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>AvgThic</b>	105,5757	11,30479	73,4407	12,16769	59,6923	10,63413	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>

Rezultati analize razlika srednjih vrednosti ostalih parametara debljine RNFL između 1 i 2, 1 i 3 grupe pokazali su da za parametre Max-Min, Smax, Imax, Savg, Iavg i AvgThic postoji statistički značajno ( $p < 0,0005$ ) sniženje vrednosti kod početnog i srednje uznapredovalg POAG u odnosu na grupu zdravih.

Rezultati testiranja razlika srednjih vrednosti parametara glave očnog živca između grupe zdravih i grupe sa početnim POAG te grupe zdravih i grupe sa srednje uznapredovalim POAG pomoću T-testa su prikazani u tabeli 15.

**Tabela 15.** Testiranje razlika srednjih vrednosti parametara glave očnog živca između grupa 1. i 2 kao i grupa 1. i 3.

p1- p-vrednost između grupa 1 i 2 (fiziološki i grupe POAG-početni)

p2- p-vrednost između grupa 1 i 3 (fiziološki i grupe POAG-srednjeuznapredovali)

Varijabla	Zdravi		POAG - početni		POAG - srednji		p1	p2
	Mean± SD		Mean± SD		Mean± SD			
DiscArea	2,6282	0,57827	2,3836	0,4743	2,7039	0,5266	0,075	0,530
<b>RimArea</b>	1,7817	0,60604	0,8694	0,3909	0,6225	0,5506	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>RimCSA</b>	1,7644	0,32708	1,1064	0,3528	0,9534	0,3253	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>RimVol</b>	0,4310	0,24723	0,1605	0,2154	0,0632	0,0833	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>CupArea</b>	0,8487	0,46102	1,5170	0,5092	2,0484	0,4235	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>CupVol</b>	0,1542	0,14303	0,4123	0,3456	0,5413	0,3457	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>C/DHorRat</b>	0,5774	0,17701	0,7936	0,1129	0,8969	0,1022	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>C/DVerRat</b>	0,5044	0,14364	0,7725	0,0911	0,8562	0,0983	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>C/DAreaRat</b>	0,3185	0,16083	0,6288	0,1351	0,7868	0,1437	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>

Rezultati analize razlika srednjih vrednosti parametara glave očnog živca između 1 i 2, 1 i 3 grupe su statistički značajne ( $p < 0,0005$ ) izuzev DiscArea. To ukazuje da postoji statistički značajna razlika vrednosti svih parametara izuzev DiscArea kod početnog i srednje uznapredovalg POAG u odnosu na grupu zdravih.

#### 5.4. Rezultati testiranja hipoteze 2

Pearsonovom korelacijom je analizirano u kakvom su odnosu promena MD vrednosti i promena vrednosti parametara debljine RNFL i parametara PNO kod pacijenata sa POAG (grupe 2 i 3). Rezultati ove analize su prikazani u tabeli 16 i 17.

**Tabela 16.** Korelacija između MD i parametara debljine RNFL za grupe 2 i 3

		S	N	I	T	Imax /Smax	Smax/ Imax	Smax/ Tavg	Imax/Tavg	Smax/ Navg	Max-Min	Smax	Imax	Savg	Iavg	AvgThic
MD	Pearson korelacija	<b>0,418</b>	0,207	<b>0,421</b>	<b>0,397</b>	-0,093	-0,086	0,071	0,021	0,106	<b>0,276</b>	<b>0,422</b>	<b>0,348</b>	<b>0,432</b>	<b>0,406</b>	<b>0,571</b>
	p	<b>0,001</b>	0,112	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>	0,482	0,515	0,591	0,873	0,421	<b>0,033</b>	<b>0,001</b>	<b>0,006</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>
	N	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60

Utvrđeno je da između vrednosti MD i sledećih parametara debljine RNFL postoji osrednja pozitivna povezanost: S, I, T, Smax, Imax, Savg, Iavg, AvgThic, što znači da se sa smanjivanjem MD vrednosti smanjuju i vrednosti ovih parametara. Pokazana je slaba pozitivna povezanost



između MD i parametra Max-Min. Ostali parametri ne pokazuju povezanost, te njihova promena tokom promene MD vrednosti nije signifikantna. Visoku statističku povezanost ( $p < 0,0005$ ) ima parametar AvgThic, a značajnu statističku povezanost imaju parametri: S, I, Smax, Savg, Iavg ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 17.** Korelacija između MD i parametara glave očnog živca za grupe 2 i 3

		DiscArea	RimArea	RimCSA	RimVol	CupArea	CupVol	C/DHorRat	C/DVertRat	C/DAreaRat
MD	Pearson korelacija	<b>-0,281</b>	<b>0,393</b>	<b>0,322</b>	<b>0,383</b>	<b>-0,619</b>	<b>-0,324</b>	<b>-0,567</b>	<b>-0,533</b>	<b>-0,616</b>
	p	<b>0,030</b>	<b>0,002</b>	<b>0,012</b>	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>	<b>0,011</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
	N	60	60	60	60	60	60	60	60	60

Pearsonovom korelacijom je utvrđeno da između vrednosti MD i sledećih parametara glave očnog živca postoji osrednja pozitivna povezanost: RimArea, RimCSA, RimVol, što znači da sa napredovanjem glaukoma (smanjivanjem MD vrednosti) smanjuje se i vrednost ovih parametara. Osrednja negativna povezanost postoji sa CupArea, CupVol, C/DHorRat, C/DVertRat, C/DAreaRat. Najbolje vrednosti korelacije su sa CupArea ( $-0,619$ ,  $p < 0,0005$ ) i C/DAreaRatio ( $-0,616$ ,  $p < 0,0005$ ) što znači da one najbolje oslikavaju napredovanje POAG.

### 5.5. Rezultati određivanja potencijalnih prediktora za progresiju bolesti - ROC krive

Rezultati određivanja potencijalnih prediktora za progresiju bolesti su prikazani u tabeli 18. Prikazane su površine koje su determinisane ROC krivama, granične vrednosti (cutt-off), senzitivnost i specifičnost i p-vrednosti za svaki pojedinačni parametar.

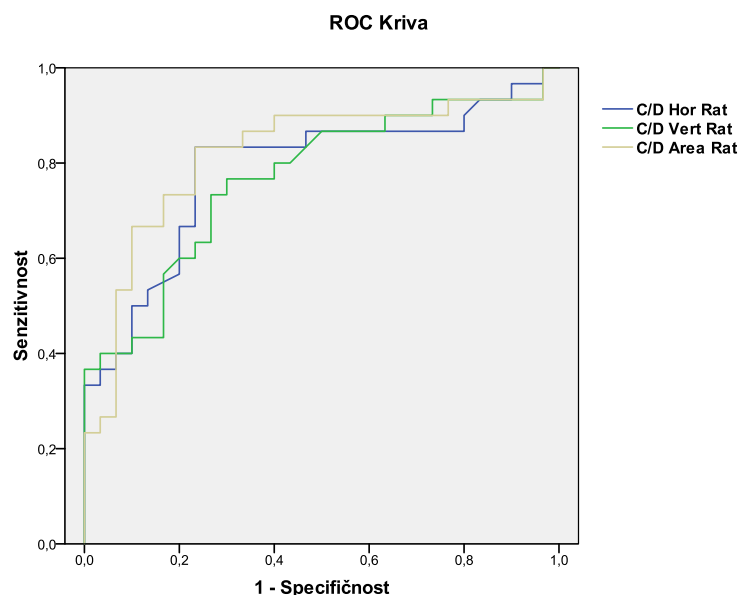
**Tabela 18.** Određivanje prediktora za progresiju POAG

Varijabla	Površina	Cut-off	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	p
S	0,736	75,00	63,3	73,3	0,002
I	0,733	76,00	70,0	73,3	0,002
T	0,676	54,00	80,0	53,3	0,019
Max-Min	0,637	/	/	/	0,069
Smax	0,727	102,50	60,0	76,7	0,002
Imax	0,678	96,00	63,3	80,0	0,018
Savg	0,728	75,00	60,0	73,3	0,002
Iavg	0,736	76,5	73,3	73,3	0,002
AvgThic	0,803	63,945	70,0	83,3	< 0,0005
RimArea	0,746	0,748	83,3	66,7	0,001

Varijabla	Površina	Cut-off	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	p
RimVol	0,774	0,074	76,7	70,0	< 0,0005
DiscArea	0,704	2,524	70,0	70,0	0,007
RimCSA	0,642	/	/	/	0,059
CupArea	0,803	1,738	80,0	76,7	< 0,0005
CupVol	0,661	0,402	63,3	80,0	0,033
C/DHorRat	0,786	0,867	83,3	76,7	< 0,0005
C/DVertRat	0,768	0,814	73,3	73,3	< 0,0005
C/DAreaRat	0,819	0,693	83,3	76,7	< 0,0005

ROC kriva pokazuje da su parametri: S, I, Smax, Savg, Iavg, AvgThic, RimArea, RimVol, DiscArea, CupArea, C/DHorRat, C/DVertRat, C/DAreaRat, dobri prediktori za progresiju bolesti kod pacijenata sa POAG. Ostali analizirani parametri su loši prediktori. Izdvajaju se: AvgThic, RimVol, CupArea, C/DHorRat, C/DVertRat i C/DAreaRat kao najbolji prediktori ( $p < 0,0005$ ).

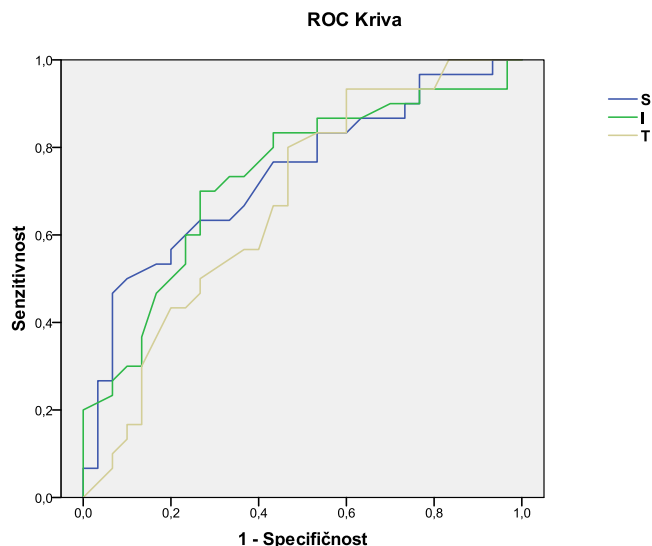
ROC krive za sve parametre C/D (horizontalni, vertikalni u ukupni) su prikazane grafikonom 3. ROC krive debljine RNFL po kvadrantima (S, I i T) su prikazane u grafikonom 4.



**Grafikon 3.** ROC krive za odnose C/D

ROC krive C/D odnosa pokazuju da su parametri C/DHorRat, C/DVertRat i C/DAreaRat dobri prediktori za progresiju bolesti. Površine kriva sukcesivno su: 0,786, 0,768 i 0,819

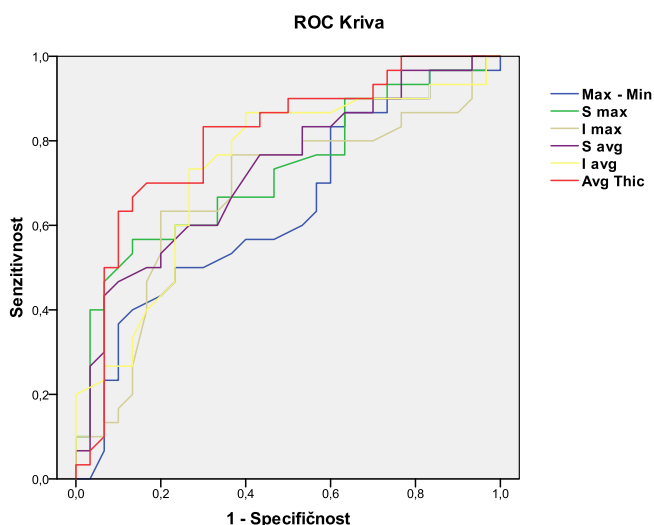
( $p < 0,0005$ ). Senzitivnost za C/DHorRat je 83,3%, a specifičnost je 76,7%. Za C/DVertRat senzitivnost i specifičnost su jednake i iznose 73,3%. Senzitivnost za C/DAreaRat su 83,3% a specifičnost je 76,7%. Cut-off za C/DAreaRat je 0,693. Vrednost cutt-off za C/DAreaRat, na osnovu ove studije, predstavlja gornju granicu fiziološke ekskavacije.



**Grafikon 4.** ROC krive za kvadrante S, I i T

ROC krive debljine RNFL po kvadrantima pokazuju da su parametri S i I dobri prediktori za progresiju bolesti. Za parametar S površina krive je 0,736 ( $p=0,002$ ), senzitivnost je 63,3%, a specifičnost 73,3%. Za parametar I površina krive je 0,733, ( $p=0,002$ ), senzitivnost je 70%, a specifičnost 73,3%. ROC kriva pokazuje da je promenljiva T loš prediktor za pojavu progresije bolesti.

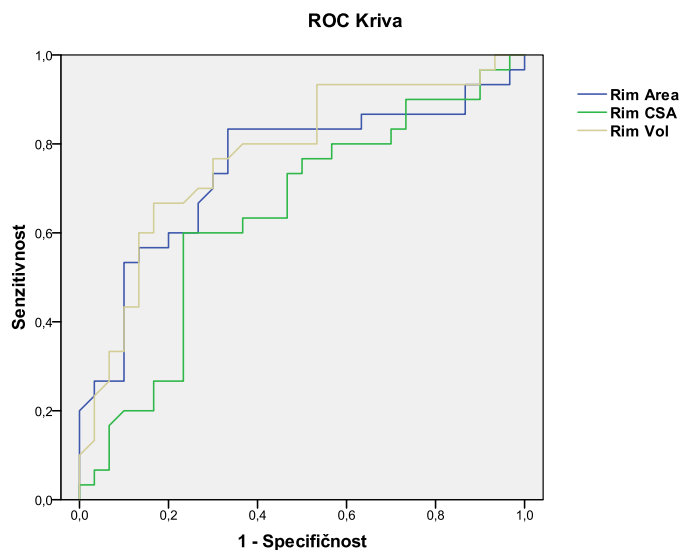
ROC krive za parametre debljine RNFL (Min-Max, S max, I max, Savg, Iavg, AvgThic) su prikazane grafikonom 5.



**Grafikon 5.** ROC kriva za parametre RNFL

ROC krive za parametre debljine RNFL pokazuju da je parametar AvgThic najbolji prediktor za progresiju bolesti od ovih parametara. Njegova ROC kriva je površine 0,803, ( $p < 0,0005$ ), Cut-off je 63,945; senzitivnost je 67% a specifičnost 83,3%.

ROC krive za parametre neuroretinalnog oboda (RimArea, RimVol i RimCSA) su prikazane grafikonom 6.



**Grafikon 6.** ROC kriva za parametre glave očnog živca

ROC krive za parametre neuroretinalnog oboda pokazuju da su parametri RimArea i RimVol dobri, dok je RimCSA loš prediktor za progresiju bolesti.

## 5.6. Rezultati konstruisanja matematičkog modela za određivanje progresije bolesti

Rezultati ispitivanja uticaja više zadatih promenljivih (parametara RNFL i PNO): S, I, T, AvgThic, C/DHorRat, C/DvertRat, C/DAreaRat, na progresiju glaukomske bolesti prikazani su u tabeli 19.

**Tabela 19.** Istovremeni uticaj više promenljivih na progresiju bolesti za Model 1

		B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	S	-0,001	0,036	0,000	1	0,982	0,999	0,932	1,071
	I	0,006	0,033	0,038	1	0,846	1,006	0,944	1,073
	T	0,015	0,032	0,214	1	0,644	1,015	0,953	1,081
	AvgThic	-0,091	0,086	1,105	1	0,293	0,913	0,771	1,081
	CDHorRat	-9,720	9,190	1,119	1	0,290	0,000	0,000	3993,005
	CDVerRat	-11,475	11,555	,986	1	0,321	0,000	0,000	71064,304

		B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
	CDAreaRat	19,621	12,749	2,369	1	0,124	3,322E8	0,005	2,362E19
	Constant	8,526	7,768	1,205	1	0,272	5043,581		
Step 6 <sup>a</sup>	AvgThic	<b>-0,078</b>	0,031	6,236	1	<b>0,013</b>	<b>0,925</b>	<b>0,871</b>	<b>0,983</b>
	CDAreaRat	<b>5,850</b>	2,519	5,392	1	<b>0,020</b>	<b>347,288</b>	<b>2,490</b>	<b>48435,557</b>
	Constant	<b>0,988</b>	3,090	0,102	1	0,749	2,685		

Nakon šest koraka ispitivanja, kao najbolje promenjive sa međusobnim uticajem određene su AvgThic i C/DAreaRat. Na pojavu progresije bolesti istovremeno utiču AvgThic ( $p=0,013$ ) i C/DAreaRat ( $p=0,020$ ). Odds ratio za AvgThic 0,925 (0,871-0,983). Povećanje vrednosti AvgThic za 1 smanjuje rizik od progresije bolesti za 8%. Odds ratio za C/DAreaRat je 347,288 (2,490-48435,557). Povećane vrednosti C/DAreaRat za 1 povećava rizik od progresije bolesti za skoro 350 puta.

Prikaz univarijantne i multivarijantne logističke regresije je predstavljen u tabeli 20.

**Tabela 20.** Zbirni prikaz testiranja za Model 1

Varijabla	Univarijantna binarna logistička regresija		Multivarijantna binarna logistička regresija		Koeficijenti modela 1
	p	OR(95%CI)	p	OR(95%CI)	
S	0,006	0,956(0,926 – 0,987)	NS		
I	0,008	0,966(0,941 – 0,991)	NS		
T	0,016	0,950(0,911 – 0,990)	NS		
AvgThic	< 0,0005	0,902(0,853 – 0,954)	0,013	0,925(0,871 – 0,983)	-0,078
C/DHorRat	< 0,0005	676,64(34,560 – 13247,63)	NS		
C/DVertRat	< 0,0005	422,5(23,40 – 7628,98)	NS		
C/DAreaRat	< 0,0005	167,63(17,98 – 1562,55)	0,020	347,288(2,490 – 48435,557)	5,850
Constant		/		/	0,988

Pomoću univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije određena je suma koja se kao glavni element inkorporira u formulu za Model 1

$$\text{Suma 1} = 0,988 - 0,078 \times \text{AvgThic} + 5,850 \times \text{C/DAreaRat}$$

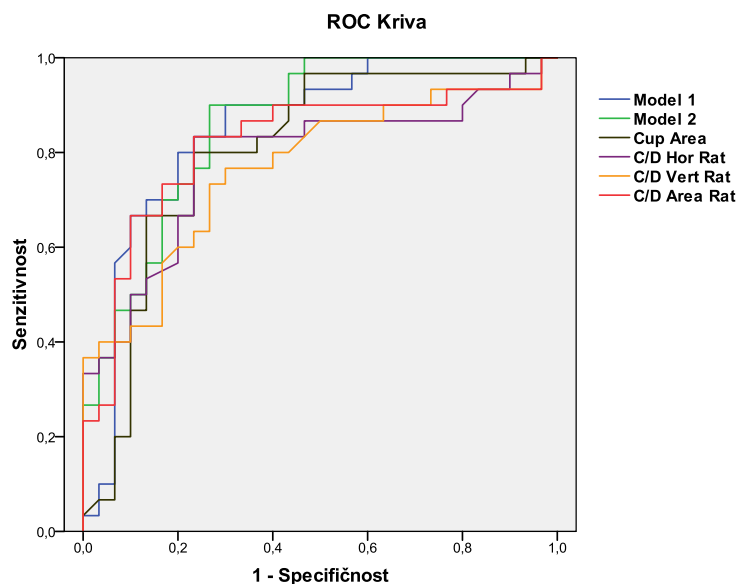
$$\text{Model 1} = \exp(\text{Suma 1}) / (1 + \exp(\text{Suma 1})) \times 100$$

U prvom matematičkom modelu su bili zadati parametri čiji su se međusobni uticaji upoređivali, i na osnovu toga je model konstruisan. Drugi model je po istom principu konstruisan ali su uzeti u obzir svi postojeći parametri i njihovi međusobni uticaji. Time je dobijena formula za Model 2, koja predstavlja najbolji mogući model koji se može konstruisati:

$$\text{Suma 2} = 1,855 + 0,047 \times (\text{Max} - \text{Min}) - 0,045 \times \text{Smax} - 0,059 \times \text{Iavg} + 1,823 \times \text{CupArea}$$

$$\text{Model 2} = \frac{\exp(\text{Suma 2})}{(1 + \exp(\text{Suma 2}))} \times 100$$

ROC krive za Modele 1 i 2, parametre neuroretinalnog oboda (CupArea, C/DHorRat, C/D VertRat, C/D AreaRat) su prikazane grafikonom 6.



**Grafikon 7.** Poređenje ROC krivih između dobijenog modela, C/D odnosa i CupArea

ROC krive indukovanih matematičkih modela su upoređene sa ROC krivama najboljih prediktora za progresiju bolesti, parametara C/D, i došlo se do rezultata koji pokazuju da su površine ovih kriva veće od ostalih, te da su modeli 1 i 2 najbolji prediktori za pojavu progresije bolesti, sa nešto većom površinom krive modela 2.

ROC krive pokazuju da oba modela mogu biti dobri prediktori za pojavu progresije bolesti kod pacijenata sa POAG (Area Modela 1 = 0,850, Area Modela 2=0,861,  $p < 0,0005$ ). Cut-off vrednost za Model 1 je 45,201; senzitivnost 80%, a specifičnost 80%. Cut – off vrednost za Model 2 je 51,603; senzitivnost 90%, a specifičnost 73,3%.

### 5.7. Rezultati testiranja hipoteze 3

Rezultati testiranja povezanosti grupa zdravih i grupe preperimetrijskog glaukoma i nalaza po sektorima su prikazani u tabelama 21 i 22. Testovi su načinjeni su da bi se pronašli sektori u kojima dolazi do patoloških promena u početnom i srednje uznapredovalom glaukomu.

**Tabela 21.** Testiranje povezanosti grupa 1 i 4 u odnosu na nalaz u segmentima (1-6h)

Grupa	1h				p
	Fiziološki	Granični	Patološki	> od fizioloških	
Zdravi	93,3%	3,3%	0,0%	3,3%	< 0.0005
Preperimetrijski glaukom	36,7%	23,3%	40,0%	0,0%	
	2h				
Zdravi	83,3%	6,7%	0,0%	10,0%	0.004
Preperimetrijski glaukom	56,7%	20,0%	23,3%	0,0%	
	3h				
Zdravi	73,3%	3,3%	0,0%	23,3%	0.005
Preperimetrijski glaukom	73,3%	16,7%	10,0%	0,0%	
	4h				
Zdravi	86,7%	3,3%	0,0%	10,0%	0,031
Preperimetrijski glaukom	73,3%	20,0%	6,7%	0,0%	
	5h				
Zdravi	96,7%	0,0%	0,0%	3,3%	0,034
Preperimetrijski glaukom	76,7%	16,7%	6,7%	0,0%	
	6h				
Zdravi	93,3%	0,0%	0,0%	6,7%	0,067
Preperimetrijski glaukom	83,3%	6,7%	10,0%	0,0%	

**Tabela 22.** Testiranje povezanosti grupa 1 i 4 u odnosu na nalaz u segmentima(7-12h)

	7h				
Zdravi	76,7%	10,0%	/	13,3%	0,687
Preperimetrijski glaukom	83,3%	10,0%	/	6,7%	
	8h				
Zdravi	93,3%	0,0%	/	6,7%	0,205
Preperimetrijski glaukom	83,3%	10,0%	/	6,7%	
	9h				
Zdravi	86,7%	3,3%	0,0%	10,0%	0,539
Preperimetrijski glaukom	73,3%	6,7%	3,3%	16,7%	
	10h				
Zdravi	86,7%	,0%	/	13,3%	0,551
Preperimetrijski glaukom	80,0%	3,3%	/	16,7%	
	11h				
Zdravi	93,3%	3,3%	0,0%	3,3%	0,126
Preperimetrijski glaukom	73,3%	10,0%	13,3%	3,3%	
	12h				
Zdravi	83,3%	13,3%	0,0%	3,3%	0,013
Preperimetrijski glaukom	53,3%	23,3%	23,3%	0,0%	

Testiranjem povezanosti grupa 1 i 4 i nalaza po sektorima,  $\chi^2$  testom, dobija se da su grupe povezane u sektorima 1, 2, 3, 4, 5, 12h, a da nisu povezane u sektorima 6, 7, 8, 9, 10, 11h. Ovo upućuje da do patoloških promena u smislu istanjenja RNFL dolazi u sektorima 1, 2, 3, 4, 5, 12h, te da u njima treba tražiti početak preperimetrijskog glaukoma.

Rezultati testiranja povezanosti grupa zdravih i grupe preperimetrijskog glaukoma u odnosu na nalaz po kvadrantima su prikazani u tabeli 23. Testiranja su načinjena da bi se pronašli kvadranti u kojima dolazi do patoloških promena u preperimetrijskom glaukomu

**Tabela 23.** Testiranje povezanosti grupa 1 i 4 u odnosu na nalaz po kvadrantima

	Fiziološki	Granični	Patološki	> od fizioloških	p
<b>S kvadrant</b>					
<b>Zdravi</b>	93,3%	0,0%	0,0%	6,7%	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>Preperimetrijski glaukom</b>	16,7%	50,0%	33,3%	0,0%	
<b>N kvadrant</b>					
<b>Zdravi</b>	80,0%	3,3%	0,0%	16,7%	<b>0,001</b>
<b>Preperimetrijski glaukom</b>	56,7%	30,0%	13,3%	0,0%	
<b>I kvadrant</b>					
<b>Zdravi</b>	90,0%	0,0%	0,0%	10,0%	<b>0,027</b>
<b>Preperimetrijski glaukom</b>	80,0%	13,3%	6,7%	0,0%	
<b>T kvadrant</b>					
<b>Zdravi</b>	96,7%	0,0%	0,0%	3,3%	0,147
<b>Preperimetrijski glaukom</b>	76,7%	3,3%	3,3%	16,7%	

Testiranje povezanosti grupa 1 i 4 i nalaza po kvadrantima, pomoću  $\chi^2$  testa, pokazuje da su grupe 1 i 4 i nalazi u kvadrantima S, N, I povezane, dok kvadrant T i grupe nisu povezane ( $p=0,147$ ). Najveća statistička povezanost je u kvadrantu S ( $p<0,0005$ ), potom N ( $p=0,001$ ) i I ( $p=0,027$ ).

Rezultati testiranja razlika srednjih vrednosti MD, PSD i nalaza po kvadrantima između grupe zdravih i grupe sa preperimetrijskim glaukomom pomoću T-testa ili Mann Whitney testa prikazani su u tabeli 24.

**Tabela 24.** Testiranje razlika srednjih vrednosti MD, PSD i parametara debljine RNFL po kvadrantima između 1 i 4 grupe (T-test i Mann Whitney)

Varijabla	Zdravi		Preperimetrijski glaukom		p-value
	Mean± Std. Deviation		Mean± Std. Deviation		
<b>dob</b>	45,70	12,734	51,80	9,546	<b>0,040</b>
<b>MD</b>	-0,2913	0,70092	-0,8037	1,01492	<b>0,027</b>
<b>PSD</b>	1,4030	0,52588	1,9163	0,76318	<b>0,002</b>
<b>S</b>	124,37	17,888	91,67	14,206	<b>&lt; 0,0005</b>



Varijabla	Zdravi		Preperimetrijski glaukom		p-value
	Mean± Std. Deviation		Mean± Std. Deviation		
<b>N</b>	90,53	22,529	59,83	19,524	< <b>0,0005</b>
<b>I</b>	133,47	15,384	113,87	19,109	< <b>0,0005</b>
<b>T</b>	73,73	13,706	70,63	20,522	0,494

Razlike srednjih vrednosti parametara debljine RNFL i parametara glave ocnog živca između 1 i 4 grupe su statistički značajne izuzev kod T segmenta. Ovo pokazuje da se srednje vrednosti debljina RNFL po kvadrantima S, I, N smanjuju kod pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom u odnosu na grupu zdravih.

Rezultati testiranja razlika srednjih vrednosti parametara debljine RNFL između grupe zdravih i grupe sa preperimetrijskim glaukomom pomoću T-testa i Mann Whitney prikazani su u tabeli 25.

*Tabela 25. Testiranje razlika srednjih vrednosti parametara debljine RNFL između 1 i 4 grupe (T-test i Mann Whitney)*

Varijabla	Zdravi		Preperimetrijski glaukom		p-value
	Mean± Std. Deviation		Mean± Std. Deviation		
<b>Imax/Smax</b>	1,0737	0,12843	1,2030	0,26297	<b>0,020</b>
Smax/Imax	0,9480	0,10918	0,8730	0,20887	0,088
<b>Smax/Tavg</b>	2,2300	0,41074	1,9893	0,57567	<b>0,008</b>
Imax/Tavg	2,3660	0,38176	2,3403	0,63219	0,850
Smax/Navg	1,870	0,4721	2,398	1,0465	0,057
Max-Min	128,33	15,064	121,09	19,331	0,111
<b>Smax</b>	160,13	17,208	128,57	21,762	< <b>0,0005</b>
<b>Imax</b>	169,83	14,556	150,10	22,113	< <b>0,0005</b>
<b>Savg</b>	124,30	17,877	92,17	15,590	< <b>0,0005</b>
<b>Iavg</b>	135,60	18,102	113,00	17,786	< <b>0,0005</b>
<b>AvgThic</b>	105,5757	11,30479	83,6533	9,24009	< <b>0,0005</b>

Razlike srednjih vrednosti ostalih parametara debljine RNFL i parametara glave ocnog živca između 1 i 4 grupe su statistički značajne ( $p < 0,0005$ ) kod: Imax/Smax, Smax/Tavg, Smax, Imax, Savg, Iavg, AvgThic. Ovo pokazuje da postoji statistički značajna promena vrednosti ovih parametara kod preperimetrijskog glaukoma u odnosu na grupu zdravih.

Rezultati testiranja razlika srednjih vrednosti parametara glave ocnog živca između grupe zdravih i grupe sa preperimetrijskim glaukomom pomoću T-testa i Mann Whitney prikazani su u tabeli 26.

**Tabela 26.** Testiranje razlika srednjih vrednosti numeričkih promenljivih između I i IV grupe (T-test i Mann Whitney)

Varijabla	Zdravi		Preperimetrijski glaukom		p-value
	Mean± Std. Deviation		Mean± Std. Deviation		
DiscArea	2,62823	0,578278	2,50860	0,403666	0,357
<b>RimArea</b>	1,78170	0,606046	1,07583	0,333729	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>RimCSA</b>	1,76443	0,327081	1,34623	0,249636	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>RimVol</b>	0,43103	0,247235	0,17930	0,113900	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>CupArea</b>	0,84877	0,461022	1,41753	0,472093	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>CupVol</b>	0,15420	0,143030	0,32163	0,154195	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>C/DHorRat</b>	0,5774	0,17701	0,7786	0,11859	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>C/DVerRat</b>	0,50443	0,143643	0,69827	0,097065	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>C/DAreaRat</b>	0,31857	0,160837	0,56223	0,136088	<b>&lt; 0,0005</b>

Razlike srednjih vrednosti parametara glave ocnog živca između 1 i 4 grupe su statistički značajne izuzev parametra DiscArea. To ukazuje da postoji statistički značajna razlika srednjih vrednosti svih parametara izuzev DiscArea kod preperimetrijskog glaukoma u odnosu na grupu zdravih.

Rezultati testiranja povezanosti grupe zdravih i grupe preperimetrijskog glaukoma u odnosu debljine RNFL po kvadrantima, pomoću Pearsonove korelacije, prikazani su u tabeli 27.

**Tabela 27.** Testiranje povezanosti između 1 i 4 grupe u odnosu na debljinu RNFL u kvadrantima

		S	N	I	T
grupa	Pearson korelacija	<b>-0,717</b>	<b>-0,595</b>	<b>-0,498</b>	-0,090
	P	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,494
	N	60	60	60	60

Pearsonovom korelacijom utvrđeno je da postoji jaka negativna povezanost između grupa 1 i 4 i parametra S, da postoji osrednja negativna povezanost sa parametrima N i I, a između grupe 1 i 4 i parametra T nema povezanosti (p=0,494).

Rezultati testiranja povezanosti grupe zdravih i grupe preperimetrijskog glaukoma u odnosu na parametre debljine RNFL, pomoću Pearsonove korelacije, prikazani su u tabeli 27.

**Tabela 28.** Testiranje povezanosti između 1 i 4 grupe u odnosu na parameter debljine RNFL

		Imax /Smax	Smax /Imax	Smax /Tavg	Imax /Tavg	Smax /Navg	Max-Min	Smax	Imax	Savg	Iavg	AvgThic
grupa	Pearson korel	<b>0,303</b>	-0,223	-0,238	-0,025	<b>0,314</b>	-0,208	<b>-0,633</b>	<b>-0,472</b>	<b>-0,698</b>	<b>-0,539</b>	<b>-0,734</b>
	p	<b>0,019</b>	0,087	0,067	0,850	<b>0,015</b>	0,111	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
	N	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60

Pearsonovom korelacijom utvrđeno je da postoji jaka negativna povezanost između grupa 1 i 4 i parametra AvgThic. Postoji osrednja negativna povezanost sa parametrima Savg, Iavg, Imax, Smax. Postoji osrednja pozitivna povezanost sa parametrima Smax/Navg, Imax/Smax. Ostali parametri ne pokazuju povezanost. Ovi rezultati pokazuju da se smanjenje parametra AvgThic kod pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom dešava na samom početku bolesti kod većine pacijenata.

Rezultati testiranja povezanosti grupe zdravih i grupe preperimetrijskog glaukoma u odnosu na parametre glave očnog živca (Pearsonovom korelacijom) prikazani su u tabeli 29.

**Tabela 29.** Testiranje povezanosti između 1 i 4 grupe u odnosu na parametre glave očnog živca

		DiscAr	RimAr	RimCSA	RimVol	CupAr	CupVol	C/DHrat	C/DVrat	C/DAreaRat
grupa	Pearson korel	-0,121	<b>-0,592</b>	<b>-0,590</b>	<b>-0,554</b>	<b>0,527</b>	<b>0,497</b>	<b>0,562</b>	<b>0,627</b>	<b>0,639</b>
	P	0,357	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
	N	60	60	60	60	60	60	60	60	60

Pearsonovom korelacijom utvrđeno je da postoji osrednja pozitivna povezanost između grupa 1 i 4 i parametara: C/DAreaRat C/DVertRat, C/DHorRat, CupArea, CupVol. Postoji osrednja negativna povezanost sa parametrima: RimArea, RimCSA i RimVol. Parametar DiscArea ne pokazuje povezanost.

## 6. DISKUSIJA

### 6.1. Diskusija rezultata deskriptivne analize

Danas su u upotrebi brojni aparati za merenje debljine RNFL i analiziranje PNO, a najčešće upotrebljavani su: HRT, GDx i OCT. OCT je najsavremenija imidžing tehnologija i predstavlja neinvazivnu, beskontaktnu, transpupilarnu metodu snimanja preseka očnih struktura visoke rezolucije a nalazi su visoko reproducibilni i uporedivi. Stratus OCT 3000 je snimajući stodvadeset pacijenata pokazao nalaze visokog kvaliteta (srednja vrednost kvaliteta slike 7,93) i reproducibilnosti.

Iako se pol ne smatra faktorom rizika za POAG Farmigham, Barbados i Blue Mountains studije su ipak pokazale da veći broj muškaraca boluje od POAG. Analiza polne strukture 120 pacijenata pokazuje da u celokupnom uzorku ima više žena 60,8%. Jedino u grupi srednje uznapredovalog POAG bilo je više muškaraca (17 vs 13). Ipak, ako se posmatraju samo pacijenti sa početnim i srednje uznapredovalim POAG onda je odnos muškaraca i žena jednak. Prosečna starost u celom uzorku iznosi  $55,93 \pm 13,77$  godina a najstariji pacijenti su u grupi srednje uznapredovalog POAG sa prosekom  $66,1 \pm 10,05$  godina, a najmlađi u grupi pacijenata sa fiziološkim nalazom sa  $45,7 \pm 12,73$  godina. U studiji Mahant i saradnika [167] srednja životna dob pacijenata iznosila je  $53,11 \pm 7,76$  godina sa sličnom distribucijom po grupama pacijenata. Ovim se pokazuje da sa starenjem pacijenata dolazi do napredovanja POAG.

Analiza srednje vrednosti parametra MD pokazuje da ona statistički značajno opada idući od grupe zdravih, preko grupe preperimetrijskih i početnih do grupe srednje uznapredovalih POAG. Testiranje razlika MD i PSD vrednosti među grupama (ANOVA) i Post-Hoc (Tukey) analize su pokazale da postoji statistički značajna razlika između svih grupa ( $p < 0.0005$ ) izuzev grupe zdravih i grupe preperimetrijskih pacijenata gde nema statističke značajnosti ( $p = 0.384$ ). Time je dokazano da MD i PSD vrednosti u potpunosti odvajaju grupe 1, 2, 3. Grupa zdravih i preperimetrijska grupa su prema parametrima MD i PSD jednake, te ih je prema nalazu vidnog polja nemoguće razdvojiti. Kako je kod ovih grupa IOP normalan jedino što ih odvaja je klinički nalaz suspektne glaukomske ekskavacije i dalja evaluacija stanja debljine RNFL i PNO. Istraživanja Sahli i autora [168] kao i naučni radovi drugih autora [128,129] su pokazali visoku povezanost vrednosti MD i uznapredovalosti POAG.

Procena stanja PNO kliničkim pregledom je od suštinskog značaja za postavljanje dijagnoze glaukoma. U našoj studiji srednji C/D je prvo određen kliničkim pregledom, i on po grupama iznosi: 1-0,27, 2-0,6, 3-0,77, 4-0,52. Analiza ovih vrednosti pokazuje da veličina srednjeg C/D

dobijen kliničkim pregledom raste sa napredovanjem POAG. U studiji Mahant i saradnika [167] vrednost srednjeg C/D dobijenog kliničkim pregledom je u grupi zdravih 0,27, a u grupi glaukopskih pacijenata 0,73. Dostupni literaturni podaci i naše istraživanje pokazuju da srednja C/D vrednost dobijena kliničkim pregledom, za razliku od MD vrednosti determiniše grupe pacijenata sa POAG te kako raste ovaj odnos napreduje i POAG. C/D odnos, što je najvažnije, odvaja zdrave od pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom, te predstavlja početni impuls za dalje dijagnostiku pomoću OCT aparata i kasniju tačnu dijagnozu preperimetrijskog glaukoma.

Nakon pregleda svakog pacijenta na OCT aparatu, po striktno utvrđenom protokolu, dobijeni su parametri debljine RNFL i parametri PNO koji su dalje analizirani. Praktično sve studije koje su proćuavale istu tematiku pokazale su slične vrednosti debljina RNFL za zdravu populaciju i ona po njima varira 90 $\mu$ m-128 $\mu$ m [169-178]. Srednja vrednost debljine RNFL za grupu zdravih, u našoj studiji je 105,57 $\pm$ 11,34 $\mu$ m. To je i najveća vrednost debljine RNFL upoređujući sa drugim grupama. Najmanja vrednost debljine RNFL je u grupi pacijenata sa srednje uznapredovalim POAG (59,69 $\pm$ 10,63 $\mu$ m), dok su vrednosti kod pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom (83,65 $\pm$ 9,24 $\mu$ m) veće od grupe pacijenata sa početnim POAG (73,44 $\pm$ 12,16 $\mu$ m). Ovim se potvrđuje da vrednost debljine RNFL opada kako POAG napreduje, što dokazuje i statistička analiza parametra srednje debljine RNFL (AvgThic) po grupama ( $p < 0,0005$ ). Ako se analizira procenat urednog nalaza AvgThic, može se videti da je on bio čak 65%, te ovaj nalaz treba potkrepiti i drugim patološkim nalazima kako bi se postavila validna dijagnoza preperimetrijskog glaukoma, tj treba potvrditi postojanje patologije u sektorima ili kvadrantima.

Dobijeni rezultati za debljinu RNFL po kvadrantima (S,N,I,T) su u svim grupama pacijenata pokazali istu distribuciju. Debljina RNFL je najveća u inferiornom potom u superiornom, pa nazalnom, a najtanja u temporalnom kvadrantu. Takođe, je pokazano da za sve kvadrante važi isti princip distribucije debljine RNFL po ispitivanim grupama. U svim kvadrantima najveća debljina RNFL je zabeležena u grupi zdravih, potom u grupi preperimetrijskih, pa u grupi početnih, a najmanja u grupi srednje uznapredovalih POAG. Histološke studije na enukleisanim očima [127] su plastično, a studije na pacijentima [108,167] praktično pokazale da je distribucija debljine RNFL po kvadrantima ustaljena i po gore navedenom pravilu. Studija Savinija i autora [162] iz 2005. godine pokazala je da srednja vrednost debljine RNFL zdravih iznosi 101.52 $\pm$ 11.09  $\mu$ m, a da je debljina RNFL po kvadrantima: za temporalni kvadrant 69,94  $\pm$ 13,17  $\mu$ m, za superiorni 124,29 $\pm$ 16,59 $\mu$ m, za nazalni 81,24 $\pm$ 17,95 $\mu$ m i inferiorni kvadrant 129,8  $\pm$ 19,26 $\mu$ m. Mahant i saradnici [167] pokazali su da istanjenje RNFL po kvadrantima prati progresiju glaukomske bolesti. Visoka podudarnost rezultata naše studije i naučnih studija kako

po srednjim vrednostima tako i po međusobnim odnosima, potvrđuju da je najdeblji RNFL u inferiornom, a najtanji u temporalnom kvadrantu.

Analiza nalaza debljine RNFL po sektorima (1, 2, 3...12h) pokazala je visoku statističku povezanost ( $p < 0.0005$ ) grupa i nalaza u 1, 2, 6, 7, 8, 10 i 11h. Nešto slabiju povezanost u 3, 5 i 12 h. Dok grupe i nalazi nisu povezani u 4h i 9h. Uzimajući u obzir debljine RNFL u svim sektorima i vrste nalaza po sektorima Sahli i autori [168] su zaključili da one zajedno predstavljaju odličan element za diferenciranje pacijenata sa glaukomom od zdrave populacije i determinisanje stepena glaukoma. Mayoral i saradnici [177], u istraživanju koje je obuhvatilo 98 zdravih pojedinaca, 285 pacijenata sa okularnom hipertenzijom (OHT) i 66 pacijenata sa glaukomom, nalaze da se vrednost debljine RNFL po sektorima smanjuje od zdravih, preko pacijenata sa OHT do pacijenata sa POAG. To znači, da kako bolest napreduje debljina RNFL se po sektorima smanjuje. Ova studija je pokazala da i ostali parametri koji bliže opisuju peripapilarni RNFL:  $I_{max}/S_{max}$ ,  $S_{max}/I_{max}$ ,  $S_{max}/T_{avg}$ ,  $I_{max}/T_{avg}$ ,  $S_{max}/N_{avg}$ , Max-Min,  $S_{max}$ ,  $I_{max}$ ,  $S_{avg}$ ,  $I_{avg}$  i  $AvgThic$  su statistički visoko povezani sa grupama, čime predstavljaju odličan faktor u odvajanju pacijenata sa glaukomom od zdrave populacije i mogu da posluže za determinisanje stepena glaukoma.

Parametri glave očnog živca su posebno analizirani upoređivanjem srednjih vrednosti i procentulanih udela pojedinačnih nalaza (veće od fiziološkog, fiziološki, granični i patološki nalaz) po grupama pacijenata. Površina optičkog diska među grupama nije statistički značajno varirala i srednja vrednost za svih 120 pacijenata iznosila je  $2,556 \pm 0,508 \text{ mm}^2$ . Ona je po grupama izgledala ovako: za grupu zdravih  $2,628 \pm 0,578 \text{ mm}^2$ , za grupu sa početnim POAG  $2,383 \pm 0,474 \text{ mm}^2$ , za grupu sa srednje uznapredovalim POAG  $2,703 \pm 0,526 \text{ mm}^2$  i  $2,508 \pm 0,403 \text{ mm}^2$  za grupu sa preperimetrijskim glaukomom. Raniji naučni radovi [73-76] su pokazali da je srednja vrednost površine optičkog diska u belaca  $2,1-2,8 \text{ mm}^2$  sa varijacijama od  $0.80-6.00 \text{ mm}^2$  i da je nije zavisna od starosti posle prve dekade života [77]. The Baltimore Eye Survey, analizirajući topografske karakteristike papile kod 3387 pojedinca došla je do rezultata koji pokazuju da je površina papile bila  $2,94 \text{ mm}^2$  kod crne populacije, a  $2,63 \text{ mm}^2$  u beloj populaciji. Nalazi površine diska ovih studija i našeg istraživanja pokazuju da se površina optičkog diska ne menja sa napredovanjem POAG.

Naše istraživanje pokazalo je slične vrednosti površine optičkog diska kao studije Jonasa i saradnika [82,83] kao i Medeiros i saradnika [163]. Takođe, pokazano je da se kod oka koje ima veću PNO ne javlja češće glaukom [83,84].

Najveća studija koja je proučavala stanje glave očnog živca, pomoću Stratus OCT aparata, je studija iz 2010. godine Barbara i saradnika [169]. U njoj je ispitivano 212 zdravih pojedinca a

srednja vrednost parametra DiskArea u ovoj studiji iznosio je  $2,27 \pm 0,412 \text{ mm}^2$ , što je nešto manje nego u našem istraživanju.

Površina neuroretinalnog oboda (RimArea) i površina poprečnog preseka neuroretinalnog oboda (RimCSA) imaju najveće vrednosti u prvoj, potom u četvrtoj, pa drugoj, a najmanje su u trećoj grupi pacijenata. Praktično sa napredovanjem glaukoma parametri RimArea i RimCSA se smanjuju. Bottoni i saradnici [106] su pokazali da je srednja vrednost površine RimArea između  $1,4 \text{ mm}^2$  i  $2 \text{ mm}^2$  ali sa velikim varijacijama. I drugi autori su zaključili da su moguće velike varijacije RimArea i RimCSA u zdravoj populaciji. Prema ovim istraživanjima RimArea se kreće između  $0,30 \text{ mm}^2$  i  $5 \text{ mm}^2$  [106,108]. U našem ispitivanju srednje vrednosti parametra RimArea za grupu zdravih bile su  $1,781 \pm 0,606 \text{ mm}^2$ . Srednja vrednost RimArea po ostalim grupama iznosile su : za grupu početni POAG  $0,869 \pm 0,391 \text{ mm}^2$ , za grupu srednje uznapredovali POAG  $0,622 \pm 0,551 \text{ mm}^2$  i za grupu preperimetrijski glaukom  $1,075 \pm 0,333 \text{ mm}^2$ . Iz ovog se nameće zaključak da se površina neuroretinalnog oboda smanjuje sa progresijom POAG. Smanjen parametar RimArea kod preperimetrijskog glaukoma u odnosu na zdravu populaciju predstavlja vrlo značajan podatak na osnovu kojeg je moguće pouzdano izdvajanje zdravih od pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom. U ranije pomenutoj studiji Medeiros i saradnika [163] prosečna vrednost RimArea kod pacijenata sa POAG je bila  $1,02 \text{ mm}^2$  u poređenju sa  $1,70 \text{ mm}^2$  kod zdravih osoba. Ovim se pokazuje dobar dijagnostički potencijal ovog parametra. Histološke studije na enukleisanim ljudskim očima pokazale su da je veći RimArea prisutan u većim papilama, što praktično korespondira većem broju nervnih vlakana, a ne jednostavno smanjenju glijalnog ili vaskularnog tkiva. Međutim, veličina ekskavacije takođe raste sa veličinom papile (pošto ima više prostora da se smeste nervna vlakna), pa uprkos većem broju nervnih vlakana, velike papile u zdravoj populaciji mogu imati velike fiziološke ekskavacije koje pak mogu biti pogrešno dijagnostikovane kao glaukomatozne [63,107].

Veoma značajna karakteristika neuroretinalnog oboda je njegov volumen (RimVol). Vrednosti koje su dobijene u našem ispitivanju su prikazane u tabeli 9 i one se statistički značajno smanjuju idući od grupe zdravih, preko grupe preperimetrijskih i početnih, do grupe srednje uznapredovalih POAG. Budde i saradnici [108] su u svom naučnom radu procenili karakteristike neuroretinalnog oboda 193 oka, kao i kod isto toliko zdravih osoba. Kod 185 (95,8%) očiju segment papile sa najtanjom oblasti bio je horizontalno temporalni. Kod 7 očiju (3,6%), najtanja oblast bila je locirana u nazalnom sektoru, a samo kod jednog oka (0,5%) najtanja oblast bila je u gornjem sektoru. Prema širini oboda najdeblji je bio donji sektor u 62,2% očiju, gornji u 24,9%, a nazalni u 12,9%.

Površina ekskavacije (CupArea) i volumen ekskavacije (CupVol), posmatrajući po grupama, su se statistički značajno menjale. Zeried i saradnici [178] su u naučnom radu iz 2013. godine dokazali da sa napredovanjem glaukoma dolazi do povećanja površine i volumena ekskavacije. Srednje vrednosti horizontalne (C/DHorRat) i vertikalne ekskavacije (C/DvertRat) su prikazane u tabeli 9, a njihovom analizom pokazano je da sa napredovanjem glaukoma dolazi do povećanja i horizontalne i vertikalne ekskavacije. Upoređivanjem vrednosti parametara C/DHorRat i C/DVertRat vidi se da je u svim ispitivanim grupama prvi parametar bio veći. Prema tome, može se reći da su u celom uzorku bile statistički značajno zastupljenije papile sa ovalno horizontalnim ekskavacijama. Najveće razlike su bile u četvrtoj i trećoj grupi, dok su manje bile u prvoj i drugoj. Ranije pomenuti rad Budde i saradnika [108] je na osnovu dobijenih rezultata analizirao normalne papile sa različitim veličinama ekskavacije i takođe je zaključio da oblik ekskavacije kod zdravih papila poprima horizontalno ovalan izgled. Jonas sa saradnicima [77] je još 1988. kvantifikovao i pokazao da je kod fizioloških očiju C/D odnos obično veći horizontalno nego vertikalno. U istoj studiji je pokazao i da kod samo 7% fizioloških očiju ovo nije slučaj. Rezultati dobijeni u našoj studiji pokazuju nešto veći C/D horizontalni od vertikalnog odnosa kako u grupi zdravih, tako i u ostale tri grupe pacijenata. To je u suprotnosti sa pojedinim studijama koje su naglasile da se u očima koje imaju rani i srednje uznapredovali POAG vertikalni C/D odnos brže povećava od horizontalnog [90,118]. Sve studije su na direktan ili indirektan način pokušale da odrede granične vrednosti C/D odnosa. Tako je nađeno da su vrednosti C/DVertArea veće od 0,7 u samo 2,5% zdrave populacije [90].

Srednja vrednost ukupnog C/D odnosa (C/DAreaRat) bila je najmanja u grupi zdravih ( $0,318 \pm 0,160$ ) a najveća u grupi pacijenata sa srednje uznapredovalim POAG ( $0,786 \pm 0,143$ ). Grupa pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom ( $0,562 \pm 0,136$ ) ima veće vrednosti ovog parametra od grupe zdravih a manje od grupe sa početnim POAG ( $0,628 \pm 0,135$ ). Upoređivanjem C/D odnosa dobijenih pregledom na biomikroskopu pomoću 90D lupe (subjektivna metoda) i dobijenih vrednosti merenjem glave očnog živca pomoću OCT uočava se razlika ovih vrednosti. Vrednosti dobijene subjektivnom metodom su u sve četiri grupe manje u odnosu na vrednosti dobijene objektivnom metodom a najveća razlika je u grupi sa srednje uznapredovalim POAG. Slični rezultati dobijeni su i u studiji Meenakshija i saradnika [179]. U ovoj studiji je najveća razlika između dve metode pregleda bila u grupi zdravih ispitanika što je potvrdila i druga studija [148]. Pošto je C/D odnos zavisao od visoko varijabilnih dijametara optičkog diska i optičke ekskavacije, normalni odnosi variraju od 0.0-0.8 [90]. Ovi odnosi su veći u očima sa većim optičkim diskom, a manji u očima sa manjim optičkim diskom. Studija Savinija i autora [162] analizirala je i parametar debljine RNFL i sve parametre PNO zdravih pojedinaca. Oni su bili:



DiskArea  $2,09 \pm 0,32$  mm<sup>2</sup>, CupArea  $0,41 \pm 0,27$  mm<sup>2</sup>, RimArea  $1,67 \pm 0,33$  mm<sup>2</sup>, C/DVertRatio  $0,42 \pm 0,18$ , C/DHorRatio  $0,38 \pm 0,15$ . Ova studija jasno pokazuje da su vrednosti vertikalnog i horizontalnog dijametra PNO bile manje kao i celokupna površina PNO dok su vrednosti oboda i volumena ekskavacije bili približno isti rezultatima naše studije. Sve ovo ukazuje na postojanje širokog opsega vrednosti parametara PNO u zdravoj populacije te generisanje normativnih vrednosti po kojima bi se diferencirala zdrava od glaukomske populacije predstavlja još uvek težak zadatak.

## 6.2. Diskusija rezultata testiranja prve hipoteze

U našem istraživanju statističkom analizom upoređivani su parametri debljine sloja retinalnih nervnih vlakana i parametri glave očnog živca kod grupe zdravih i grupe pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla (početni i srednje uznapredovali), kako bi se dokazala prva hipoteza. Testiranjem statističke povezanosti nalaza debljine RNFL po sektorima između 1 i 2 grupe može se konstatovati da u svim sektorima dolazi do statistički značajnog smanjenja debljine RNFL izuzev u sektorima 4 i 9h, te nalazi u ovim sektorima imaju nisku specifičnost za diskriminaciju između zdravih i pacijenata sa početnim POAG. Najveće statistički značajne razlike postignute su u sektorima 1,6,7 i 8 h ( $p < 0,0005$ ), te su to sektori sa visokom specifičnošću za diskriminaciju između grupe zdravih i grupe pacijenata sa početnim POAG.

Testiranjem statističke povezanosti nalaza debljine RNFL po kvadrantima između 1 i 2 grupe može se konstatovati da u svim kvadrantima dolazi do statistički značajnog smanjenja debljine RNFL. Ipak, najveća smanjenja debljine RNFL zabeležena su u S i I kvadrantu, te su to kvadranti koji imaju visoku specifičnost za diskriminaciju između zdravih i pacijenata sa početnim POAG. Mwanza i saradnici [173] objavili su da kod početnih POAG fokalni gubitak debljine RNFL se nalazi u donjem kvadrantu. Kod srednje uznapredovalih POAG defekti debljine RNFL su bili izraženi u sektorima 1,6 i 7h. RNFL defekti su postojali u svim sektorima kod srednje uznapredovale grupe POAG.

Li i saradnici [174] su preporučili da je najbolji parametar za prepoznavanje ranog POAG vrednost AvgThic. Kanamori i saradnici [152] su objavili da statistički značajna razlika debljine RNFL između grupe zdravih i grupe sa POAG postoji u svim parametrima i u svim sektorima izuzev u 3h. Nouri-Mahdavi i saradnici [180] analizirajući OCT nalaze grupe zdravih i 59 pacijenata iz grupe početnog POAG (sa srednjim vrednostima MD od  $-2.9 \pm 1.7$  dB) došli su do zaključka da je najbolji diskriminišući parametar debljina RNFL u sektorima 7 i 11 h i debljina

RNFL u gornjem kvadrantu. Debljina RNFL u sektoru 7 h pokazala je 85% senzitivnosti i 90% specifičnosti. U navedenoj studiji korišćen je isti OCT aparat kao u našem istraživanju. Parikh i saradnici [181] analizirali su 72 oka sa ranim glaukomom (srednjih vrednosti MD od  $-3.57 \pm 1.45$  dB) pomoću Stratus OCT-a. U studiji najbolji diskriminišući parameter je debljina RNFL donjeg kvadranta i debljina RNFL u sektoru 6 h sa 61.1% senzitivnosti i 99%, specifičnosti. Bowd i saradnici [151] su u sličnoj studiji pomoću aparata OCT 2000 i 42 pacijenata sa početnim POAG našli da je najbolji diskriminišući parameter debljina RNFL donjeg kvadranta i debljina RNFL u sektoru 6 h.

Testiranjem razlika srednjih vrednosti ostalih parametara debljine RNFL između grupa 1 i 2 pomoću T-testa nalazi se da statistički značajne razlike postoje u sledećim parametrima: Smax, Imax, Savg, Iavg i Max-Min. Nisu pronađene statistički značajne razlike između sledećih parametara: Imax/Tavg, Imax/Smax, Smax/Imax, Smax/Tavg, Smax/Navg. Ovo ukazuje da pojedinačne vrednosti bilo srednje ili maksimalne te razlike maksimalnih i minimalnih vrednosti debljina RNFL u kvadrantima se menjaju, dok odnosi ostaju nepromenjeni. To može da ukaže, da iako u pojedinim kvadrantima dolazi do bržeg smanjenja debljine RNFL, da i drugi kvadranti prate ove promene, te odnosi njihovih vrednosti ostaju nepromenjene u početnom POAG.

Statistički značajne razlike postoje između srednjih vrednosti svih parametara glave očnog živca izuzev DiscArea upoređujući grupu zdravih i grupu pacijenata sa početnim POAG. Svi parametri glave očnog živca izuzev DiscArea imaju visoku specifičnost za diskriminaciju između zdravih i pacijenata sa početnim POAG.

Testiranjem statističke povezanosti nalaza debljine RNFL po sektorima između 1 i 3 grupe može se konstatovati da u svim sektorima dolazi do statistički značajnog smanjenja debljine RNFL. Najveće statistički značajne razlike postignute su u sektorima 1,2,5,6,7,8,10,11 i 12h. ( $p < 0,0005$ ), te su to sektori sa visokom specifičnošću za diskriminaciju između grupe zdravih i grupe pacijenata sa srednje uznapredovalim POAG. Nešto manja, ali još uvek visoka specifičnost u diskriminaciji je u sektoru 4h a potom i u sektorima 3 i 9h. Testiranjem statističke povezanosti nalaza debljine RNFL po kvadrantima između 1 i 3 grupe može se konstatovati da u svim kvadrantima dolazi do statistički značajnog smanjenja debljine RNFL. Ipak, najveća razlika (smanjenje) debljine RNFL zabeležena su u S i I kvadrantu. Testiranjem razlika srednjih vrednosti ostalih parametara debljine RNFL i parametara glave očnog živca između grupa 1 i 3 pomoću T-testa može se zaključiti da statistički značajne razlike postoje između srednjih vrednosti svih parametara izuzev Imax/Tavg, Imax/Smax, Smax/Tavg, Smax/Navg. To ukazuje da vrednosti debljina RNFL po kvadrantima imaju veću diskriminaciju za srednje uznapredovali POAG od njihovih odnosa. Ipak, kako je Smax/Imax promenjen, može se zaključiti da je kod

treće grupe pristno veće istanjenje RNFL u superiornom kvadrantu, te je vertikalizacija i istanjenje NRO u gornjim partijama najvažniji znak progresije glaukoma.

Praktična posledica dobijenih rezultata je da OCT nalaz kod pacijenata sa srednje uznapredovalim POAG predstavlja dobar parametar u diskriminaciji ovih pacijenata od zdrave populacije i da tu greške nisu dozvoljene. Statistički značajne razlike postoje između srednjih vrednosti svih parametara glave očnog živca izuzev DiscArea. To znači da vrednost površine PNO nije diskriminišući faktor između zdravih i pacijenata sa srednje uznapredovalim POAG. Studije Jonasa i autora [82,83] su pokazale da je površina papile ista i kod pacijenata sa POAG i u zdravoj populaciji. Pored toga u studijama koja porede oba oka istog pacijenta sa glaukomom, oko sa većom papilom ne pokazuje oštećenje u odnosu na oko sa manjom papilom [83,84]. Ovo ukazuje da stepen glaukenskog oštećenja nije povezan sa veličinom papile [87,88], baš kao što je dokazano ovoim istraživanjem, gde parametar DiscArea ostaje nepromenjen sa napredovanjem POAG. Velika studija Medeiros i saradnika [163] procenjivala je dijagnostičku mogućnost parametra RNFL i PNO dobijenih pomoću Stratus OCT-a. Analizirani su nalazi kod 88 pacijenata sa glaukomom i 78 zdravih osoba i zapaženo je da su gotovo svi parametri bili signifikantno različiti u obe grupe sa izuzetkom površine papile. Oba predhodno navedena rada su dodatno pokazala da se kod osoba sa većim PNO ne pojavljuje glaukomsko oštećenje u odnosu osobe sa manjim PNO.

### **6.3. Diskusija rezultata testiranja druge hipoteze**

Pomoću Pearsonove korelacije ispitivana je statistička povezanost promene MD vrednosti, kao osnovnog elementa u determinisanju napredovanja glaukoma, i promene pojedinačnih parametara debljine RNFL i PNO. Ovo ispitivanje pokazalo je da sa napredovanjem bolesti (smanjenjem MD vrednosti) dolazi do promene parametara debljine RNFL i parametara PNO. Parametri koji nisu pokazali postojanje povezanosti sa promenom MD vrednosti su parametar N,  $I_{max}/S_{max}$ ,  $S_{max}/I_{max}$ ,  $S_{max}/T_{avg}$ ,  $S_{max}/N_{avg}$ , te oni ne koreliraju sa napredovanjem bolesti. Ovo upućuje na zaključak da se najmanje promene tokom progresije glaukoma dešavaju u debljini RNFL nazalnog kvadranta, te se njegove vrednosti u tom smislu moraju uzimati sa rezervom. Visoku statističku povezanost sa promenom MD vrednosti pokazala je srednja vrednost debljine RNFL ( $Av_{g}Thic$ ). Promena ove vrednosti najbolje pokazuje da dolazi do progresije POAG. Wool i saradnici [182] su u studiji objavljenoj 2014. godine, pokazali da se

parametri debljine RNFL, sa posebnim akcentom na AvgThic, statistički značajno menjaju kako POAG napredije te da su dobri pokazatelji brzine napredovanja i stepena bolesti.

Visoku statističku povezanost sa promenom MD vrednosti su pokazali svi C/D parametri: C/DAreaRatio, C/DvertRatio, C/DHorRatio, a najveću negativnu korelaciju C/DAreaRatio. To znači da širenje ekskavacije u horizontalnom i vertikalnom dijametru, te povećanje veličine ukupne ekskavacije upućuju na napredovanje glaukoma, što još jednom potvrđuje fundamentalni princip nastanka i napredovanja glaukoma, koji je sadržan u rečenici: glaukom je optička neuropatija koja se manifestuje širenjem ekskavacije i napredovanjem ispada u vidnom polju. Leite i saradnici [183] su 2010. godine pokazali da je stadijum POAG u dobroj korelaciji sa parametrima vidnog polja. Statističkom analizom objasnili su da sa smanjenjem vrednosti MD glaukomska bolest napreduje, što se manifestuje istanjenjem RNFL i povećanjem ekskavacije PNO praćeno i objektivizirano parametrima debljine RNFL i glave očnog živca. Jonas i autori [105] su još pre dvadeset godina zaključili da se u progresivnom glaukomu, NRO difuzno gubi u svim sektorima, i ovo istanjenje je neophodno za sledstveni gubitak u vidnom polju. U isto vreme Tuulonen i saradnici [75] su objavili da se gubitak NRO najranije manifestuje u inferotemporalnoj i superotemporalnoj regiji, potom u temporalnom sektoru, a na kraju u nazalnom. Airaksinen i saradnici [109] su zaključili da konfiguracija istanjenja NRO je virtuelno podudarna sa oblikom kliničkog gubitka u vidnom polju. Azuara-Blanco i saradnici [71] zaključili su da je od kliničkog značaja posmatranje sektora NRO koji je najdalji od centralnih krvnih sudova, jer on može ranije biti ugrožen (istanjen) u odnosu na druge sektore.

#### **6.4. Diskusija rezultata testiranje treće hipoteze**

Otkrivanju glaukoma u ranoj fazi, po mogućstvu u predkliničkoj fazi teže svi oftalmolozi. Iako su u prošlosti postojali pokušaji da se to uradi, pomoću usavršenih standardnih metoda pregleda i uvođenjem novih programa u analizi kompjuterizovanog vidnog polja sve do pronalaska OCT aparata, 1992 godine, to nije bilo moguće. Iako je OCT to omogućio, poteškoće u otkrivanju preperimetrijskog glaukoma i dalje postoje, a za većinu oftalmologa su praktično još uvek nepoznanica. Objektivizacija i evaluacija nalaza OCT pacijenta suspektog na glaukom je najteža. To je u uvom istraživanju učinjeno testiranjem statističke povezanosti ( $\chi^2$  testom) nalaza debljine RNFL po sektorima između pacijenata sa sumnjom na preperimetrijski glaukom i grupe zdravih. U sektorima 1, 2, 3, 4, 5 i 12 h dolazi do značajnog smanjenja debljine RNFL, te ovi sektori imaju visoku specifičnost za diskriminaciju između zdravih i pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom. To su sektori gde se očekuje pojava patološkog istanjenja kod

pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom. Ipak, najveća statistički značajna razlika postignuta je u sektoru 1h, te je to sektor sa najvišom specifičnošću za diskriminaciju između zdravih i pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom.

Testiranjem povezanosti parametara i grupa Pearsonovom korelacijom, pokazano je da vrednosti debljine RNFL po kvadrantima prve i četvrte grupe imaju najjaču povezanost u gornjem, osrednju povezanost u donjem i nazalnom, a da ne postoji povezanost u temporalnom kvadrantu. Praktično, to znači da se, pri pojavi preperimetrijskog glaukoma, vrednost debljine RNFL u kvadrantu S najpre smanjuje i postaje patološka. Nešto se sporije smanjuju i postaju patološke vrednosti u kvadrantima I i N, dok se vrednost debljine u kvadrantu T ne menja, i vrlo često je fiziološka kod pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom. Kvadrant S ima najveću, kvadranti I i N visoku specifičnost za diskriminaciju između zdravih i pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom.

Sledeći parametri debljine RNFL su poređani od najjače do najslabije negativne povezanosti među grupama 1 i 4: AvgThic, Savg, Smax, Iavg, Imax. Parametri debljine RNFL sa pozitivnom povezanosti su: Smax/Navg, Smax/Tavg, Imax/Smax. Parametri koji nisu pokazali statističku povezanost su: Smax /Imax, Smax/Navg, Smax /Tavg Imax /Tavg Max-Min. Parametar koji je najjače povezan među grupama jedan i četiri, i koji se izdvaja kao parameter koga posebno treba analizirati kada se sumnja na preperimetrijski glaukom je parameter AvgThic. Yalvac i saradnici [184] su sprovedli zanimljivo ispitivanje pacijenata sa okularnom hipertenzijom (OHT) pomoću Stratus OCT-a. Pacijenti su bili podeljeni u tri grupe: sa slabim, srednjim i visokim rizikom od razvoja POAG. Najbolji parametri za razlikovanje visoko od srednje i slabo rizičnih pacijenata sa OHT predstavljaju Iavg i debljine RNFL u sektoru 6h. Ovim su apostrofirali donji deo RNFL kao mesto patološke nokse i mesto gde istanjenje ukazuje na najraniji nastanak POAG.

Sledeći parametri glave očnog živca su poređani od statistički najjače do najslabije pozitivne povezanosti: C/DAreaRatio, C/DVertRatio C/DHorizRatio, CupArea. Sledeći parametri glave očnog živca su poređani od najjače do najslabije negativne povezanosti: RimArea, RimCSA, RimVol, CupVol. Parametar glave očnog živca koji nije statistički povezan je DiscArea. Suštinski jedino se površina PNO nije menjala među grupama 1 i 4, dok su se svi ostali parametri i statistički značajno menjali. Parametar koji je najjače povezan među grupama i koji se izdvaja kao parameter koga posebno treba analizirati kada se sumnja na preperimetrijski glaukom je parametar C/DAreaRatio.

Mogućnost otkrivanja glaukoma u ranoj, preperimetrijskoj fazi je potvrdila studija Sihota i saradnika [185] i ona je posebno naglasila AvgThic i C/DAreaRatio kao parametre koji ukazuju na nastanak bolesti. Guedes i saradnici [170] su proučavali sposobnost ranog otkrivanja

glaukoma OCT aparatom. Oni su upoređivali promene koje nastaju u debljini makularne zone i zone peripapilarne RNFL i zaključili su da je u konkurenciji brojnih parametara, parametar srednja debljina RNFL daleko najbolji u diskriminaciji pacijenata sa ranim glaukomom. Kao uzrok toga naglasili su da u peripapilarnoj zoni postoji gotovo 100% ganglijskih ćelija retine, a u makularnoj zoni njihov broj iznosi oko 50%, te su parametri debljine RNFL ipak bolji za determinisanje glaukoma od parametra makularne regije. Površina ROC krive za AvgThic RNFL bila je u ovoj studiji 0,93 što je veće nego dobijeni rezultati u našoj studiji (0,803).

#### **6.4. Dikusija o potencijalnim prediktorima za progresiju bolesti - ROC krive**

Receiver Operating Characteristic (ROC) krive su konstruisane da bi se pokazalo koji parametar (promenjiva) može biti dobar prediktor za progresiju bolesti, sa kojom senzitivnošću i sa kojom specifičnošću. Sveukupno gledano, za sve parametre koji su se statistički značajno menjali površina ispod ROC krive se kretala u rasponu 0,637-0,819. Senzitivnost, za sve parametre se kretala 60%-83,3% a specifičnost 53,3%-83,3%. ROC kriva je pokazala da su sledeće parametri (promenjive) dobri markeri za pojavu progresije glaukomske bolesti: debljina RNFL po kvadrantima: S, I, N; parametri RNFL: Smax, Savg, Iavg, AvgThic; kao i parametri glave očnog živca: RimArea, RimVol, DiscArea, CupAear, C/DHorRat, C/DVertRat, C/DAreaRat. ROC kriva je pokazala da su sledeći parametri loši markeri za progresiju bolesti: debljine RNFL kvadranta T, Imax i CupVol.

Najbolja promenjiva iz grupe debljine RNFL u kvadrantima su podjednako S i I sa površinama ispod krive 0,736 i 0,733, sa istom specifičnošću, ali nešto boljom senzitivnošću u korist promenjive I. Studija Parikha i saradnika [186] je pokazala da najbolju mogućnost diskriminacije zdravih od glaukomskih pacijenata ima debljina RNFL u kvadrantu I sa senzitivnošću 67% i specifičnošću 84%. Najbolja promenjiva iz grupe parametara debljine RNFL je AvgThic sa velikom površinom ROC krive (Area = 0.803). Cut-off vrednost je 63,945. Senzitivnost je 67%, specifičnost je 83,3%. Potom slede Iavg, Savg i Smax sa površinama 0,736, 0,728, 0,727, te dobrom senzitivnošću i specifičnošću. Leite i saradnici [183] su objavili da je najveća površina ispod ROC kod AvgThic, kvadranta I i S što potvrđuju i rezultati ove studije. Analizirajući ROC krive Savinija i autora [162] vidi se da je AvgThic najbolji marker za pojavu glaukoma sa najvećom površinom ispod krive (Area=0,725), potom kvadrant S (Area=0,672), pa kvadrant I (Area=0,655) a najlošiji N (Area=0,564). Što se tiče sektora najbolji je sektor 11h (Area=0,693), potom 10h (Area=0,676), sektor 7 h (Area=0,662), i sektor 12h (Area=0,640). Sahli i saradnici [168] takođe su potvrdili da je površina ROC krive najveća kod AvgThic i

kvadrant I (Area=0,824, Area=0,822). Nešto manja površina bila je u slučaju kvadranta S, ali su zato visoke vrednosti bile za senzitivnost 77%, a specifičnost 87%.

Ukupno gledano parametri PNO imaju bolje vrednosti površina ispod kriva u odnosu na parametre debljine RNFL. Najbolja promenjiva iz grupe parametara PNO je C/DAreaRatio sa površinom ROC krive 0,819, visokom senzitivnošću (83,3%) i specifičnošću (76,7%). Za nijansu slabiji ali još uvek dobar marker je CupArea sa površinom ROC krive 0,803, visokom senzitivnošću 80% i specifičnošću 76,7%. Odmah iza dolaze: DiscArea, RimArea, C/DVertRat, RimVol. i C/DhorRat, sa površinama: 0,704, 0,746, 0,768, 0,774 i 0,786, i visokom senzitivnošću i specifičnošću. Medeiros i saradnici [163] su procenjivali dijagnostičku mogućnost nekoliko Stratus OCT parametara glave vidnog živca. Pri analiziranju površina ispod ROC krive svi topografski parametri (osim za površinu papile) imali su površine 0,84-0,88. Sa 95% specifičnosti parametar C/DAreaRatio imao je najvišu senzitivnost (80%), što je praktično isto kao i rezultati dobijeni u našoj studiji. Prema tome, posmatranjem i analiziranjem parametara: površina diska, površine ekskavacije, te C/D vertikalni i horizontalni odnos može pomoći u sigurnijoj dijagnozi glaukoma jer su i specifičnost i senzitivnost za sve parametre izuzetno visoke. Slični rezultati prisutni su i kod drugih autora [184,185].

Pojedinačna analiza parametra debljine RNFL i PNO je opravdana ali mogućnost analize istovremenog uticaja više parametara na progresiju bolesti predstavlja najbolji vid procene rizika od nastanka i progresije POAG. Ovo je omogućeno korišćenjem matematičkih modela. U našem istraživanju konstruisana su dva modela. Model 1, je model koji je indukovano pomoću odgovarajuće formule a uzima u obzir dva parametra: AvgThic i C/DAreaRat. Namerno su uzeta ova dva parametra koja su interesantna i poznata svim oftalmolozima. Dobijena ROC kriva pomoću ovog modela zahvata veliku površinu (Area = 0,850,  $p < 0,0005$ ), ima senzitivnost od 80%, i specifičnost od 80%. Model 2 je model koji je indukovano pomoću odgovarajuće formule, a uzima u obzir četiri parametra: Max-Min, Smax, Iavg, CupArea. Ovaj model je najbolji koji se može napraviti uzimajući u obzir sve promenjive. Dobijena ROC kriva pomoću ovog modela zahvata veliku površinu (Area = 0,861,  $p < 0,0005$ ), ima senzitivnost od 90%, a specifičnost 73.3%. U svetskoj literaturi nema podataka o istovremenom uticaju više parametara na progresiju glaukoma niti indukovanih matematičkih modela u ovoj oblasti, te je nemoguće uporediti dobijene rezultate sa drugima. Ipak, kao poslednja instanca urađena je, uporedna analiza ovih modela i njihovih ROC kriva sa ROC krivama pojedinačnih parametra i međusobno. Rezultati pokazuju da modeli kao i pojedinačni parametri mogu biti dobri prediktori za nastanak i progresiju glaukoma.

## 7. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata dobijenih u ovom istraživanju može se zaključiti da:

1. Debljina RNFL-a kod pacijenata sa početnim POAG je manja u odnosu na zdravu populaciju. Najveće sniženje debljine RNFL je u sektorima 1, 6, 7 i 8 h. Jedino u sektoru 4h i 9h ne dolazi do smanjenja debljine RNFL-a. Najveće smanjenje debljine RNFL je u gornjem i donjem kvadrantu, te oni imaju visoku specifičnost za diskriminaciju između zdravih i pacijenata sa početnim POAG. Parametri glave očnog živca: volumen ekskavacije, vertikalni C/D, horizontalni C/D i ukupni C/D odnos kod pacijenata sa početnim POAG povećani su u odnosu na zdravu populaciju. Parametri glave očnog živca: površina neuroretinalnog oboda i volumen neuroretinalnog oboda, kod pacijenata sa početnim POAG smanjeni su u odnosu na zdravu populaciju.
2. Debljina RNFL kod pacijenata sa srednje uznapredovalim POAG smanjena je i u odnosu na pacijente sa početnim POAG i u odnosu na zdravu populaciju. ( $59,69 \pm 10,63 \mu\text{m}$  vs  $73,44 \pm 12,16 \mu\text{m}$  vs  $105,57 \pm 11,34 \mu\text{m}$ ). Parametri glave očnog živca: volumen ekskavacije, vertikalni C/D, horizontalni C/D i ukupni C/D odnos pacijenata sa srednje uznapredovalim POAG povećani su i u odnosu na pacijente sa početnim POAG i u odnosu na zdravu populaciju. Parametri glave očnog živca: površina neuroretinalnog oboda i volumen neuroretinalnog oboda, pacijenata sa srednje uznapredovalim POAG su značajno manji i u odnosu na pacijente sa početnim POAG i u odnosu na zdravu populaciju.
3. Ukupna površina glave očnog živca se statistički značajno ne menja između zdravih osoba, pacijenata sa početnim i srednje uznapredovalim glaukomom otvorenog ugla i kod pacijenata sa preperimetrijsim glaukomom. Površina glave očnog živca je parametar koji ne determiniše glaukomsku bolest.
4. Postojanje i napredovanje glaukoma kod pacijenata dovodi do istanjenja peripapilarnog RNFL što je praćeno povećanjem ekskavacije glave očnog živca. Sa smanjenjem MD vrednosti dolazi do sledstvenih promena većine parametara. Postoji pozitivna korelacija između stepena uznapredovalosti glaukoma i srednje vrednosti debljine RNFL. Promena ove vrednosti najbolje pokazuje da dolazi do progresije POAG. Svi parametri debljine



RNFL prate promenu vrednosti MD izuzev N, I<sub>max</sub>/S<sub>max</sub>, S<sub>max</sub>/I<sub>max</sub>, S<sub>max</sub>/T<sub>avg</sub>, I<sub>max</sub>/T<sub>avg</sub> i S<sub>max</sub>/N<sub>avg</sub>, te se oni ne mogu koristiti u praćenju progresije glaukoma. Najmanje promene dešavaju se u debljini nazalnog kvadranta RNFL. Parametri glave očnog živca koji najbolje oslikavaju progresiju glaukoma su: C/D ukupni, C/D vertikalni i C/D horizontalni odnos.

5. Debljina RNFL-a kod pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom je značajno manja u odnosu na zdravu populaciju ( $83,65 \pm 9,24 \mu\text{m}$  vs  $105,57 \pm 11,34 \mu\text{m}$ ). To se posebno izražava u gornjem kvadrantu, dok u temporalnom kvadrantu ne dolazi do promena. Parametar S zajedno sa srednjom vrednosti debljine RNFL predstavljaju najbolje pokazatelje nastajanja preperimetrijskog glaukoma. Sektor 1h je sektor sa visokom specifičnošću za diskriminaciju između zdravih i pacijenata sa preperimetrijskim glaukomom. Najmanja promena se dešava u sektoru 7h. Parametri glave očnog živca: volumen ekskavacije, C/D vertikalni, C/D horizontalni i C/D srednji odnos, kod pacijenata sa postavljenom sumnjom na preperimetrijskim glaukom statistički su značajno povećavani i u odnosu na zdravu populaciju. Parametri glave očnog živca: površina neuroretinalnog oboda i volumen neuroretinalnog oboda, kod pacijenata sa sumnjom na preperimetrijski glaukom statistički su značajno manji i u odnosu na zdravu populaciju.
6. Optička koherentna tomografija predstavlja metodu koja izdvaja pacijente sa preperimetrijskim glaukomom od zdrave populacije te se može koristiti u postavljanu dijagnoze preperimetrijskog glaukoma poštujući rezultate i kriterijume postavljene u ovom istraživanju.
7. Najbolji prediktori nastanka i napredovanja glaukomske bolesti su sledeći parametri: AvgThic, debljina RNFL po kvadrantima: S, I, N; parametri RNFL: S<sub>max</sub>, S<sub>avg</sub>, I<sub>avg</sub>; kao i parametri PNO: RimArea, RimVol, DiscArea, CupAear, C/DHorRat, C/DVertRat, C/DAreaRat. ROC kriva je pokazala da su sledeću parametri loši marker za progresiju bolesti: debljine RNFL kvadranta T, I<sub>max</sub> I i CupVol.
8. Matematični modeli primenjeni na rezultate dobijene ovim istraživanjem pokazali su da najbolje međusobno dejstvo parametara na progresiju bolesti ostvaruju parametri:

AvgThic i C/DareaRat, kao i parametri: Max-Min, Smax, Iavg i CupArea. Primenom ovih modela povećava se mogućnost predikcije glaukoma.

## 8. LITERATURA

1. 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. Mosby-Elsevier; 2009.p239-65.
2. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:289-93
3. Drance S. The changing concept of glaucoma in the 20th century. In: Van Buskirk EM, Shields MB (eds.) *100 years of progress in glaucoma*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p287-92.
4. Burgoyne C, Downs J. Premise and prediction – how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. *J Glaucoma* 2008; 17:318–28.
5. Minckler DS. The organization of nerve fiber bundles in the primate optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1980; 98:1630-36.
6. Quigley HA. Mechanisms of glaucomatous optic neuropathy. In: Van Buskirk EM, Shields MB (eds.) *100 years of progress in glaucoma*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
7. Hayreh SS. Inter-individual variation in blood supply of the optic nerve head. *Doc Ophthalmol* 1985; 59:217-46.
8. Cioffi GA, Van Buskirk EM. Vasculature of the anterior optic nerve and peripapillary choroids. In: Ritch R, Shields M, Krupin T (eds.). *The glaucomas*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1996.p177-97.
9. Anderson D. Optic nerve blood flow. In: Drance S, Anderson D (eds.) *Optic nerve in glaucoma*. Amsterdam/New York: Kugler Publications;1995. p15-36.
10. Orgül S, Cioffi GA. Embryology, anatomy and histology of the optic nerve vasculature. *J Glaucoma* 1996; 5:285-94.
11. Hayreh SS. The 1994 Von Sallman Lecture: the optic nerve head circulation in health and disease. *Exp Eye Res* 1995; 61:259-72.
12. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994; 39(1):23-42.
13. Wax M, Tezel G. Neurobiology of glaucomatous optic neuropathy: diverse cellular events in neurodegeneration and neuroprotection. *Mol Neurobiol* 2002; 26(1):45-55.
14. Quigley HA. Histopathology underlying glaucomatous damage. In: Weinreb R, Greve E (eds.) *Glaucoma diagnosis: structure and function*. The Hague: Kugler; 2004.p21–30.

15. Yucell Y. Histopathology underlying glaucomatous damage. In: Weinreb R, Greve E (eds.) *Glaucoma diagnosis: structure and function*. The Hague: Kugler; 2004. p33–37.
16. Minckler D. Neuronal damage in glaucoma. In: Varma R, Spaeth G, Parker K (eds.) *The optic nerve in glaucoma*. Philadelphia: Lippincott-Raven;1993.
17. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 1981; 99(1):137-43.
18. Radius RL, Anderson DR. Breakdown of the normal optic nerve head blood brain barrier following acute elevation of intraocular pressure in experimental animals. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980; 19(3):244-55.
19. Bito LZ. Impact of intraocular pressure on venous outflow from the globe: a hypothesis regarding IOP- dependent vascular damage in normal-tension and hypertensive glaucoma. *J Glaucoma* 1996; 5(2):127-34.
20. Morgan WH, Yu DY, Cooper RL, Alder VA, Cringle SJ, Constable IJ. The influence of cerebrospinal fluid pressure on the lamina cribrosa tissue pressure gradient. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:1163-72.
21. Neufeld AH. Nitric oxide: a potential mediator of retinal ganglion cell damage in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999; 43(1):129-35.
22. Neufeld AH, Liu B. Glaucomatous optic neuropathy: when glia misbehave. *Neuroscientist* 2003; 9(6):485-95.
23. Morgan WH, Yu DY, Balaratnasingam C. The role of cerebrospinal fluid pressure in glaucoma pathophysiology: the dark side of the optic disc. *J Glaucoma* 2008; 17(5):408–13.
24. Berdahl JP, Allingham RR, Johnson DH. Cerebrospinal fluid pressure is decreased in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2008; 115(5):763–8.
25. Pasquale LR. Low intracranial pressure: A tipping point in our understanding of primary open-angle glaucoma? *Ophthalmology* 2008; 115(5):761–2.
26. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(3):299-305.
27. Levin LA. Relevance of the site of injury of glaucoma to neuroprotective strategies. *Surv Ophthalmol* 2001; 45 3):243–9.
28. Chew SJ, Ritch R. Neuroprotection: the next breakthrough in glaucoma? *J Glaucoma* 1997; 6(4):263-6.
29. Cioffi GA. Three common assumptions about ocular blood flow and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2001; 45(3):332-4.

30. Kendell KR, Quigley HA, Kerrigan LA, Pease ME, Quigley EN. Primary open-angle glaucoma is not associated with photoreceptor loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(1):200-5.
31. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Progression of early glaucomatous visual field loss as detected by blue-on-yellow and standard white-on-white automated perimetry. *Arch Ophthalmol* 1993;111(5):651-6.
32. Sample PC, Bosworth CF, Weinreb RN. Short-wavelength automated perimetry and motion automated perimetry in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997;115(9):1129-33.
33. Varma R, Minckler D. Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve. In: Ritch R, Shields M, Krupin T (eds.) *The glaucomas*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1996. p139-75.
34. Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, Drance SM. The size and shape of the optic disc in normal human eyes. *Arch Ophthalmol* 1990; 108(1):51-7.
35. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, Hilton SC, Katz J, Spaeth GL, Sommer A. Race-, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol* 1994; 112(8):1068-76.
36. Dacey D, Peterson BB, Robinson FR, Gamlin PD. Fireworks in the primate retina: in vitro photodynamics reveals diverse LGN-projecting ganglion cell types. *Neuron* 2003; 37(1):15-27.
37. Shapely R. Retinal ganglion cell function. In: Varma R, Spaeth G, Parker K (eds.) *The optic nerve in glaucoma*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1993.
38. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(3):741-8.
39. Hernandez M, Gong H. Extracellular matrix of the trabecular meshwork and optic nerve head. In: Ritch R, Shields M, Krupin T (eds.) *The glaucomas*. 2nd ed. Mosby: St Louis; 1996.
40. Tezel G, Wax MB. Glial modulation of retinal ganglion cell death in glaucoma. *J Glaucoma* 2003;12(1):63-8.
41. Radius RL. Anatomy of the optic nerve head and glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 1987; 32(1):35-44.
42. Quigley H, Addicks E. Overview and introduction to session on connective tissue of the optic nerve in glaucoma. In: Drance S, Anderson D (eds.) *Optic nerve in glaucoma*. Amsterdam/New York: Kugler; 1995.
43. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(8):2660-5.

44. Wang L, Cioffi GA, Cull G, Dong J, Fortune B. Immunohistologic evidence for retinal glial cell changes in human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(4):1088-94.
45. Minckler DS. Histology of optic nerve damage in ocular hypertension and early glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1989; 33S:401-2.
46. Doro S, Lessell S. Cup-disc ratio and ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1985; 103(8):1143-4.
47. Bianchi-Marzoli S, Rizzo JF, Brancato R, Lessell S. Quantitative analysis of optic disc cupping in compressive optic neuropathy. *Ophthalmology* 1995; 102(3):436-40.
48. Brubaker RF. Delayed functional loss in glaucoma. LII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1996; 121(5):473-83.
49. Sommer A. Doyne Lecture. Glaucoma: facts and fancies. *Eye* 1996; 10(Pt 3):295-301.
50. Chauhan B. The relationship between intraocular pressure and visual field progression in glaucoma. In: Drance S (eds.) *Update to glaucoma, ocular blood flow and drug treatment*. Amsterdam/New York: Kugler; 1995.
51. Argus WA. Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology* 1995; 102(12):1810-2.
52. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open-angle glaucoma: the Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(7):918-24.
53. Flammer J. Psychophysical mechanisms and treatment of vasospastic disorders in normal-tension glaucoma. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1992; 244:129-34.
54. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, Renard JP, Stefánsson E. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002; 21(4):359-93.
55. Schwartz B, Nagin P. Fluorescein angiography of the optic disc. In: Varma R, Spaeth G, Parker K, (eds.) *The optic nerve in glaucoma*. Philadelphia, Lippincott-Raven 1993.
56. Weinreb R, Dreher AW, Coleman A, Quigley HA, Shaw B, Reiter K. Optic nerve blood flow. In: Van Buskirk EM, Shields MB (eds.) *100 years of progress in glaucoma*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
57. Holló G, van den Berg TJ, Greve EL. Scanning laser Doppler flowmetry in glaucoma. *Int Ophthalmol* 1996; 20(1-3):63-70.
58. Butt Z, O'Brien C, McKillop G, Aspinall P, Allan P. Color Doppler imaging in untreated high- and normal-pressure open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38(3):690-6.

59. Wax M. Direct visualization of RGC apoptosis in vivo. *International Glaucoma Review* 2004; 6:10-8.
60. American Academy of Ophthalmology. Primary open-angle glaucoma: preferred practice pattern. San Francisco: AAO; 2005.
61. Drance SM. Glaucoma: a look beyond intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1997; 123(6):817-9.
62. The AIGS Investigators. The Advance Glaucoma Intervention Study (AIGS):12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(4):499-512.
63. Zeyen TG, Caprioli J. Progression of disc and field damage in early glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(1):62-5.
64. Spaeth GL, Shields MB. The stages of glaucoma, *Am J Ophthalmol* 2006; 141(1):147-8.
65. Shields MB, Tiedman JS. Binocular ophthalmoscopic techniques for evaluation of the optic nerve head. In: Varma R, Spaeth GL, Parker KW (eds.) *The optic nerve in glaucoma*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1993.
66. Spencer AF, Vernon SA. Repeatability and reproducibility of optic disc measurement with the Zeiss 4-mirror contact lens. *Ophthalmology* 1996; 103(1):163-7.
67. Greenfield DS. Stereoscopic optic disc photography. In: Schuman JS (eds.). *Imaging in glaucoma*. Thorofare, NJ: SLACK; 1997.
68. Morgan J, Sheen NJ, North RV, Goyal R, Morgan S, Ansari E, Wild JM. Discrimination of glaucomatous optic neuropathy by digital stereoscopic analysis. *Ophthalmology* 2005; 112(2):855-62.
69. Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, Beiser JA, Schiffman J, Parrish RK et al. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2006; 113(12):2137-43.
70. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999; 43(4):293-320.
71. Azuara-Blanco A, Katz LJ, Spaeth GL, Vernon SA, Spencer F, Lanzl IM. Clinical agreement among glaucoma experts in the detection of glaucomatous changes of the optic disk using simultaneous stereoscopic photographs. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(5):949-50.
72. Spaeth GL, Lopes JF, Junk AK, Grigorian AP, Henderer J. Systems for staging the amount of optic nerve damage in glaucoma: a critical review and new material. *Surv Ophthalmol* 2006; 51(4):293-315.
73. Airaksinen PJ, Drance SM. Neuroretinal rim area and RNFL in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:203-4.

74. Montgomery DM. Measurement of optic disk and neuroretinal rim areas in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 1991; 98(1):50-9.
75. Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and the mode of their progression. *Am J Ophthalmol* 1991; 111(4): 485-90.
76. Jonas JB, Fernandez MC, Stürmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology* 1993; 100(1):63-8.
77. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol VisSci* 1988; 29(7):1151-8.
78. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, Smith AR, Dirkes KA, Coleman AL, et al. Racial differences in optic disc topography: baseline results from the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(1):22-8.
79. Caprioli J, Sears M, Miller JM. Patterns of early visual field loss in open-angle glaucoma. *Am Ophthalmol* 1987; 103(4):512-7.
80. Van Buskirk EM, Cioffi GA. Glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1992; 113:447-51.
81. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 2000; 107(10):1809-15.
82. Jonas JB, Bergua A, Valckenberg-Schimitz 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.
83. Jonas JB, Mardin CY, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. *Invest ophthalmol Vis Sci* 1991; 32(2):401-5.
84. Dandona L, Quigley HA, Brown AE, Enger C. Quantitative regional structure of the normal human lamina cribrosa. *Arch Ophthalmol* 1990; 108(3):393-8.
85. Radius RL. Regional specificity in anatomy at the lamina cribrosa. *Arch Ophthalmol* 1981; 99(3):478-80.
86. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. *Ophthalmology*, 1988; 95(3):357-63.
87. Gross PG, Drance SM. Comparison of a simple ophthalmoscopic and planimetric measurement of glaucomatous neuroretinal rim areas. *J Glaucoma* 1995; 4(5):314-6.
88. Jonas JB, Papastathopoulos K. Ophthalmoscopic measurement of the optic disc, *Ophthalmology* 1995; 102(7):1102-6.
89. Lim CS, O'Brien C, Bolton NM. A simple clinical method to measure the optic disc size in glaucoma. *J Glaucoma* 1996; 5(4):241-5.



90. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc morphometry in chronic primary open-angle glaucoma. II. Correlation of the intrapapillary morphometric data to visual field indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226(6):531-8.
91. Jonas JB, Zach FM, Gusek GC, Naumann GO. Pseudoglaucomatous physiologic large cups. *Am J Ophthalmol* 1989; 107(2):137-44.
92. Brown GC. Differential diagnosis of the glaucomatous optic disc. In: Varma R, Spaeth GL, Parker KW (eds.) *The optic nerve in glaucoma*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1993.
93. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, Naumann GO. Optic nerve head drusen associated with abnormally small optic discs. *Int Ophthalmol* 1987; 11(2):79-82.
94. Jonas J.B., Gusek G.C., Guggenmoos-Holzmann I., Naumann G.O. Pseudopapilledema associated with abnormally small optic discs. *Acta Ophthalmol Scand* 1988; 66(2):190-3.
95. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Anterior ischemic optic neuropathy: nonarteritic form in small and giant cell arteritis in normal sized optic discs. *Int Ophthalmol* 1988; 12(2):119-25.
96. Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk M, Schneider U. Retinal photoreceptor count, retinal surface area, and optic disc size in normal human eyes. *Ophthalmology* 1994; 101(3):519-23.
97. Strahlman ER, Quinlan PM, Enger C, Elman MJ. The cup-to-disc ratio and central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1989;107(4):524-5.
98. Caprioli J. Discrimination between normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33(1):153-9.
99. Jonas JB, Grundler A. Optic disc morphology in juvenile primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234(12):750-4.
100. Jonas JB, Papastathopoulos KI. Optic disk appearance in pseudoexfoliation syndrome, *Am J Ophthalmol* 1997; 123(2):174-80.
101. Jonas JB, Budde WM, Németh J, Gründler AE, Mistlberger A, Hayler JK. Central retinal vessel trunk exit and location of glaucomatous parapapillary atrophy in glaucoma. *Ophthalmology* 2001; 108(6):1059-64.
102. Britton RJ, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR, Mawson DK. The area of the neuroretinal rim of the optic nerve in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 1987; 103(4):497-504.
103. Caprioli JM, Miller JM. Videographic measurements of optic nerve topography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29(8):1294-8.
104. Perkins ES, Phelps CD. Open-angle glaucoma, ocular hypertension, low-tension glaucoma and refraction. *Arch Ophthalmol* 1982; 100(9):1464-7.

105. Jonas JB, Martus P, Budde WM, Jünemann A, Hayler J. Small neuroretinal rim and large parapapillary atrophy as predictive factors for progression of glaucomatous optic neuropathy. *Ophthalmology* 2002; 109(8):1561-7.
106. Bottoni FG, Gonella PM, Porta AS, Consalez GG. Neuroretinal rim area in normal eyes: a study on a randomized group of 30 subjects. *Ophthalmologica* 1989; 198(1):40-5.
107. Garway-Heath DF, Hitchings RA. Quantitative evaluation of the optic nerve head in early glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(4):352-61.
108. Budde WM, Jonas JB, Martus P, Grunder AE. Influence of optic disc size on neuroretinal rim shape in healthy eyes. *J Glaucoma* 2000; 9(5):357-62.
109. Airaksinen PJ, Tuulonen A, Alanko HI. Rate and pattern of neuroretinal rim area decrease in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1992; 110(2):206-10.
110. Linner E, Schwartz B, Araujo D. Morphological aspects of normal optic disc and early signs of glaucomatous alterations. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1992; 244:37-44.
111. Tuulonen A, Airaksinen J, Schwartz B, Alanko HI, Juvala PA. Neuroretinal rim area measurements by configuration and by pallor in ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology* 1992; 99(7):1111-6.
112. Hoffman EM, Zangwill LM, Crowston JG, Weinreb RN. Optic disc size and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2007; 52(1):32-49.
113. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disk morphometry in high myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226(6):587-90.
114. Jonas JB, Naumann GO. Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes. II. Correlations, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30(7):1604-11.
115. Kirsch RE, Anderson DR. Clinical recognition of glaucomatous cupping. *Am J Ophthalmol* 1973; 75(3):442-54.
116. Hoskins HD Jr, Shaffer RN, Hetherington J. Anatomical classification of the developmental glaucomas. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:1331-43.
117. Pederson JE, Herschler J. Reversal of glaucomatous cupping in adults. *Arch Ophthalmol* 1982; 100(3):426-31.
118. 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.
119. Varma R, Spaeth GL, Hanau C, Steinmann WC, Feldman RM. Positional changes in the vasculature of the optic disc in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1987; 104(5):457-64.
120. Sutton GE, Motolko MA, Phelps CD. Baring of a circumlinear vessel in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1983; 101(5):739-44.

121. Jonas JB. Clinical implications of peripapillary atrophy in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16(2):84–8.
122. Drance SM, Begg IS. Sector hemorrhage: a probable acute ischaemic disc change in chronic simple glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1970; 5(2):137-41.
123. Kono Y, Sugiyama K, Ishida K, Yamamoto T, Kitazawa Y. Characteristics of visual field progression in patients with normal-tension glaucoma with optic disk hemorrhages. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(4):499-503.
124. Ahn JK, Park KH. Morphometric change analysis of the optic nerve head in unilateral disk hemorrhage cases. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(6):920-2.
125. Vrabec F. The temporal raphe of the human retina. *Am J Ophthalmol* 1966; 62(5):926-38.
126. Radius RL. Thickness of the retinal nerve fiber layer in primate eyes. *Arch Ophthalmol* 1980; 98(9):1625-9.
127. Dichtl A, Jonas I, Naumann GO. Retinal nerve fiber layer thickness in human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237(6):474-9.
128. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, Witt KA. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991; 109(1):77-83.
129. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 1992;99(1):19-28.
130. Airaksinen PJ, Mustonen E, Alanko HI. Optic disc haemorrhages precede retinal nerve fiber layer defects in ocular hypertension. *Acta Ophthalmol* 1981; 59(5):627-41.
131. Mardin CY, Horn FK, Jonas JB, Budde WM. Preperimetric glaucoma diagnosis by confocal scanning laser tomography of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 1999; 83(3):299-304.
132. Knighton RW, Zhou Q. The relation between the reflectance and thickness of the retinal nerve fiber layer. *J Glaucoma*, 1995; 4(2):117-23.
133. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol* 1982; 100(5):807-14.
134. Quigley HA, Reacher M, Katz J, Strahlman E, Gilbert D, Scott R. Quantitative grading of nerve fiber layer photographs. *Ophthalmology*, 1993;100(12): 1800-7.
135. Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, Mawson DK, Nieminen H. Diffuse and localized nerve fiber loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1984; 98(5):566-71.

136. Knighton RW, Baverez C, Bhattacharya A. The directional reflectance of the retinal nerve fiber layer of the toad. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33(9):2603-11.
137. Knighton RW, Qian C. An optical model of the human retinal nerve fiber layer: Implications of directional reflectance for variability of clinical measurements. *J Glaucoma* 2000; 9(1):56-92.
138. Pollock SC, Miller NR. The retinal nerve fiber layer. *Int Ophthalmol Clin* 1986; 26(4):201-21.
139. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254(5035):1178-81.
140. Drexler W. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2004; 9(1):47-74.
141. Wollstein G, Paunescu LA, Ko TH, Fujimoto JG, Kowalevicz A, Hartl I, Beaton S, Ishikawa H, Mattox C, Singh O, Duker J, Drexler W, Schuman JS. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography in glaucoma. *Ophthalmology* 2005; 112(2):229-37.
142. Toth CA, Narayan DG, Boppart SA, Hee MR, Fujimoto JG, Birngruber R, Cain CP, DiCarlo CD, Roach WP. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(11):1425-8.
143. 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.
144. Ishikawa H, Piette S, Liebmann JM, Ritch R. Detecting the inner and outer borders of the retinal nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240(5):362-71.
145. Colen TP, Lemij HG. Prevalence of split nerve fiber layer bundles in healthy eyes imaged with scanning laser polarimetry. *Ophthalmology* 2001; 108(1):151-6.
146. Zangwill LM, Williams J, Berry CC, Knauer S, Weinreb RN. A comparison of optical coherence tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve fiber layer damage in glaucoma. *Ophthalmology* 2000; 107(7):1309-15.
147. Soliman MA, Van Den Berg Ti, Ismaeil AA, De Jong LA, De Smet MD. Retinal nerve fiber layer analysis: relationship between optical coherence tomography and red-free photography. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(2): 187-95.
148. El Beltagi TA, Bowd C, Boden C, Amini P, Sample PA, Zangwill LM, Weinreb RN. Retinal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography is related to visual function in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003; 110(11):2185-91.
149. Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, Williams J, Blumenthal EZ, Sánchez-Galeana CA, Vasile C, Weinreb RN. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using

the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(7):985-93.

150. Williams ZY, Schuman JS, Gamell L, Nemi A, Hertzmark E, Fujimoto JG, Mattox C, Simpson J, Wollstein G. Optical coherence tomography measurement of nerve fiber layer thickness and the likelihood of a visual field defect. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(4):538-46.

151. Bowd C, Zangwill LM, Berry CC, Blumenthal EZ, Vasile C, Sanchez-Galeana C, Bosworth CF, Sample PA, Weinreb RN. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(9):1993-2003.

152. Kanamori A, Nakamura M, Escano MF, Seya R, Maeda H, Negi A. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003;135(4):513-20.

153. Budenz DL, Michael A, Chang RT, McSoley J, Katz J. Sensitivity and specificity of the Stratus OCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology* 2005; 112(1):3-9.

154. 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(7):2440-3.

155. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Smith EL, Barnes G, Holt WF, Crawford ML. Neural losses correlated with visual losses in clinical perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(9):3152-60.

156. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Use of progressive glaucoma-tous optic disk change as the reference standard for evaluation of diagnostic tests in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(6):1010-8.

157. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2006; 47(3):1008-15.

158. 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.

159. Medeiros FA, Moura FC, Vessani RM, Susanna RJR. Axonal loss after traumatic optic neuropathy documented by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(3):406-8.

160. Schuman JS, Wollstein G, Farra T, Hertzmark E, Aydin A, Fujimoto JG, Paunescu LA. Comparison of optic nerve head measurements obtained by optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(4):504-12.

161. Iliev ME, Meyenberg A, Garweg JG. Morphometric assessment of normal, suspect and glaucomatous optic discs with Stratus OCT and HRT II. *Eye(London)* 2006;20(11):1288-99.

162. Savini G, Zanini M, Carelli V, Sadun AA, Ross-Cisneros FN, Barboni P. Correlation between retinal nerve fibre layer thickness and optic nerve head size: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(4):489-92.
163. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna RJR, 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.
164. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1(8476):307-10.
165. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999; 8(2):135-60.
166. Ludbrook J. Statistical techniques for comparing measurers and methods of measurement: a critical review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29(7):527-36.
167. Mahant A.J. Saghavi KN. Trivedi NV. Study of retinal nerve fiber layer thickness with help of optical coherence tomography in normal persons, ocular hypertensive and primary open angle glaucoma patients. *Gujarat Med J* 2011; 66(1):16-21.
168. Sahli E, Tekeli O. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness with spectral domain OCT in primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *J Clin Exp Ophthalmol* 2012; 3:2-5.
169. Barbara C et al. Optic Nerve Head (ONH) Topographic Analysis by Stratus OCT in Normal Subjects: Correlation to Disc Size, Age, and Ethnicity *J Glaucoma*. 2010 ;19(5): 310–318
170. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, Wollstein G, Correnti A, Mancini R, Lederer D, Voskanyan 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; 110:177–89.
171. 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.
172. Leung CK, Chong KK, Chan WM, Yiu CK, Tso MY, Woo J, Tsang MK, Tse KK, Yung WH. Comparative study of retinal nerve fiber layer measurement by StratusOCT and GDx VCC, II: structure/function regression analysis in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(10):3702–11.
173. Mwanza JC, Chang RT, Budenz DL, Durbin MK, Gendy MG, et al. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and optic nerve head parameters measured with cirrus HD-OCT in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 5724-5730.

174. Li S, Wang X, Li S, Wu G, Wang N. Evaluation of optic nerve head and retinal nerve fiber layer in early and advance glaucoma using frequencydomain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 429-434.
175. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 107(5):453–64.
176. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(3):741–8.
177. Mayoral F, Polo V, Ferreras A, Larrosa J, Pueyo V, Honrubia F. Diagnostic ability of stratus optical coherence tomography (OCT) in preperimetric glaucoma diagnosis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81:537-44.
178. Zeried F, Osuagwu U. Changes in retinal nerve fiber layer and optic disc algorithms by optical coherence tomography in glaucomatous Arab subjects. *Clin Ophthalmol* 2013; 7:1941–9.
179. Meenakshi D, Indu J, Biju R, Deepa PA. Comparison of results of optic disc analysis using stereoscopic biomicroscopy, stereo fundus photography and optical coherence tomography. *Kerala J Ophthalmol* 2007; 3:276-81.
180. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum DP, Law SK, Caprioli J. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:228–35.
181. Parikh RS, Parikh S, Sekhar GC, Kumar RS, Prabakaran S, Babu JG, et al. Diagnostic capability of optical coherence tomography (Stratus OCT 3) in early glaucoma. *Ophthalmology* 2007; 114:2238–43.
182. Wool S, Jung ML, Changwon K. Depth and area of retinal nerve fiber layer damage and visual field correlation analysis. *Korean J Ophthalmol* 2014; 28(4):323-9.
183. Leite MT, Zangwill LM, Weinreb RN, Rao HL, Alencar LM, Sample PA, Medeiros FA. Effect of disease severity on the performance of Cirrus spectral-domain OCT for glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:4104-09.
184. Yalvac IS, Kulacoglu DN, Satana B, Eksioglu U, Duman S. Correlation between optical coherence tomography results and the scoring tool for assessing risk (STAR) score in patients with ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20:1018-25.
185. Sihota R, Sony P, Gupta V, Dada T, Singh R. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:2006-10.
186. Parikh R, Parikh S, Kothari K. Optic nerve head and retinal nerve fiber layer imaging in glaucoma diagnosis. *J Curr Glaucoma Pract* 2009; 3(2):8-19.

## 9. PRILOZI

### 9.1. Prilog 1: Lista skraćenica

POAG - Primarni glaukomom otvorenog ugla

IOP - Intraokularni pritisak

PNO - Glava očnog živca

ACR - Centralna arterija retine

ACPB - Kratke zadnje cilijarne arterije

C/D - Odnos ekskavacije prema veličini optičkog diska (cup/disc)

RGC - Retinalne ganglijske ćelije

ISNT - Inferiorni, superiorni, nazalni i temporalni sektor očnog živca

RNFL - Sloj retinalnih nervnih vlakana

DDLS - The Disc Damage Likelihood Scale ( skala verovatnoće disk promena)

CSLO - Konfokalna Skenirajuća Laserska Oftalmoskopija

SLP - Skenirajuća Laserska Polarimetrija

OCT - Optička Koherentna Tomografija

HRT - Heidelberg Retinalni Tomograf

GDx- Aparat, vrsta skenirajućeg laserskog polarimetra

NRO- Neuroretinalni obod

RPE - Retinalni pigmentni epitel

Imax/Smax - Odnos inferiornih i superiornih maksimalnih vrednosti debljine RNFL

Smax/Imax - Odnos i superiornih i inferiornih maksimalnih vrednosti debljine RNFL

Smax/Tavg - Odnos superiorno maksimalnih i temporalnih srednjih vrednosti debljine RNFL

Imax/Tavg - Odnos inferiorno maksimalnih i temporalnih srednjih vrednosti debljine RNFL

Smax/Navg - Odnos superiorno maksimalnih i nazalnih srednjih vrednosti debljine RNFL

Max-Min - Razlika maksimalne i minimalne vrednosti debljine RNFL

Smax - Superiorno maksimalne vrednosti debljine RNFL

Imax - Inferiorno maksimalne vrednosti debljine RNFL

Savg - Superiorno srednje vrednosti debljine RNFL

Iavg - Inferiorno srednje vrednosti debljine RNFL

AvgThic - Srednja vrednost debljine RNFL

MD - mean defect



PSD - pattern standard deviation

ROC - Receiver operating characteristic

DiskArea - Površina diska (glave očnog živca)

RimArea - Površina neuroretinalnog oboda

RimCSA - Površina poprečnog preseka neuroretinalnog oboda

RimVol - Volumen (zapremina) neuroretinalnog oboda

CupArea - Površina ekskavacije

RimVol - Volumen (zapremina) neuroretinalnog oboda

C/DHorRat - Vrednost horizontalnog C/D odnosa

C/DVertRat - Vrednost vertikalnog C/D odnosa

C/DAreaRatio - Ukupna vrednost C/D odnosa

OHT - Okularna hipertenzija