

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Milan O. Stojčić

**Utvrđivanje povezanosti koncentracije
homocisteina u serumu i hemodinamskih
parametara retrobulbarne cirkulacije kod
pacijenata sa različitim tipovima glaukoma
otvorenog ugla**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Milan O. Stojčić

**The association of retrobulbar
haemodynamics with serum homocysteine
levels in different types of open-angle
glaucoma**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

**PODACI O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE ZA OCENU I
ODBRANU DOKTORSKE DISERTACIJE**

MENTOR

Prof. Dr Milenko Stojković, vanredni profesor na katedri oftalmologije
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE :

Doc. Dr Marija Božić, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Prof. Dr Dragan Marković, vanredni profesor Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

Doc. Dr Mirko Resan, docent Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije

Zahvaljujem se svima koji su pomogli realizaciju ovog rada i učestvovali u njegovom stvaranju.

Svom mentoru Prof. dr Milenku Stojkoviću bez čije stručne pomoći i neposrednog angažovanja ne bi bilo moguće ostvariti i ispuniti ciljeve zadate ovim istraživanjem.

Posebnu zahvalnost dugujem Prof. dr Paraskevi Hentovoj Senčanić na nesebičnoj pomoći i savetima tokom pisanja ovog rada, kao i na svesrdnoj podršci tokom moje oftalmološke karijere.

Docentkinji Božić i docentu Resanu zahvaljujem na svim sugestijama i podršci.

Zahvaljujem se svojim najbližim saradnicima, kolegama i sestrama sa odeljenja oftalmologije Zavoda za zdravstvenu zaštitu radnika ŽS kao i celom timu odeljenja za neurologiju i odeljenja za laboratoriju i biohemiju na pomoći tokom sprovođenja i realizacije ovog rada.

Najveću zahvalnost dugujem svojoj porodici na strpljenju, požrtvovanosti i ljubavi koju mi svakodnevno pružaju.

Supruzi Biljani na veri i motivaciji, ali i na stručnim savetima, deci Nataliji i Dimitriju kao nepresušnoj inspiraciji koja svemu daje smisao.

Mojoj sestri Mariji i ocu Ognjanu na svemu što su učinili za mene.

Delo posvećujem uspomeni na moju majku Stanojku, za mudrost njene ljubavi.

REZIME

Uvod/Cilj: Intraokularni pritisak je najvažniji faktor rizika za razvoj glaukoma, ali aktuelna istraživanja pokazuju da i vaskularni faktori rizika imaju određenu ulogu. Cilj rada je bio da se ispita povezanost između hemodinamskih parametara retrobulbarnog protoka metodom kolor dopler sa vrednostima homocisteina u serumu kod bolesnika sa različitim tipovima glaukoma otvorenog ugla.

Metode: Prospektivna studija obuhvatila je 20 bolesnika sa primarnim glaukomom otvorenog ugla (POAG), 19 bolesnika sa normotenzivnim glaukomom (NTG), 20 bolesnika sa pseudoeksfolijativnim glaukomom (PEXG) i 18 zdravih ispitanika bez glaukoma. Svim ispitanicima meren je vršni sistolni protok (PSV), krajnji dijastolni protok (EDV) i izračunavan indeks rezistencije (RI) u oftalmičkoj arteriji (OA), centralnoj retinalnoj arteriji (CRA) i nazalnim i temporalnim zadnjim cilijarnim arterijama (NPCA i TPCA). Koncentracije homocisteina, vitamina B12 i folata određivane su iz uzorkovane krvi kod svih ispitanika.

Rezultati: Vrednosti PSV i EDV u svim ispitivanim krvnim sudovima: OA, CRA, NPCA i TPCA signifikantno su niže u grupi bolesnika sa glaukomom u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika ($p < 0.001$). Indeks rezistencije je signifikantno viši u OA, NPCA i TPCA kod bolesnika sa glaukomom u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.001$, $p = 0.001$, $p < 0.001$; redom). Koncentracija homocisteina je signifikantno viša u grupi bolesnika sa pseudoeksfolijativnim glaukomom u pređenju sa ostalim ispitivanim grupama ($p = 0.018$). Postoji pozitivna korelacija između vrednosti homocisteina i RI indeksa i negativna korelacija između vrednosti homocisteina i EDV u svim ispitivanim krvnim sudovima kod pacijenata sa PEXG ($p < 0.001$). Statistički značajna pozitivna povezanost zabeležena je između vrednosti homocisteina i indeksa rezistencije u OA kod sve tri grupe glaukomnih bolesnika (POAG, NTG, PEXG) ($p = 0.007$, $p = 0.007$, $p < 0.001$; redom). Prisutna je pozitivna korelacija između vrednosti homocisteina i indeksa rezistencije kao i negativna korelacija između vrednosti homocisteina i PSV i EDV

indeksa u pojedinim krvnim sudovima kod bolesnika sa NTG i POAG-om ali i kod kontrolne grupe.

Zaključak: Rezultati našeg istraživanja ukazuju na povezanost između izmenjene retrobulbarne vaskularne regulacije i koncentracije homocisteina kod pacijenata sa različitim tipovima glaukoma i ukazuju na moguću ulogu homocisteina u povećanju vaskularnog otpora i dodatnom sniženju okularnog protoka u razvoju glaukomatozne optičke neuropatije.

Ključne reči: metoda kolor dopler, retrobulbarni protok, homocistein, glaukom otvorenog ugla

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Oftalmologija

ABSTRACT

Background/Aim: Intraocular pressure is the most significant risk factor in glaucoma, but current evidences indicate that vascular risk factors may also play a role. The aim of this study was to evaluate the association of retrobulbar hemodynamics by colour Doppler imaging (CDI) measurements with serum homocysteine levels in patients with different types of open-angle glaucoma.

Methods: Twenty patients with primary open-angle glaucoma (POAG), 19 with normal tension glaucoma (NTG), 20 with pseudoexfoliative glaucoma (PEXG) and 18 healthy controls who met the inclusion/exclusion criteria were included in this prospective cross-sectional study. CDI measurements, peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV) were assessed and resistivity index (RI) were calculated in ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA), nasal and temporal posterior ciliary arteries (NPCA and TPCA). Serum homocystein (Hcy) levels, vitamin B12 and folic acid were measured in venous blood samples of all of the subjects.

Results: The PSV and EDV were significantly lower for the OA, CRA, NPCA and TPCA of glaucomatous patients compared with those of controls, all p value <0.001. Resistivity indices were significantly higher for the OA, NPCA and TPCA, p<0.001, p=0.001, p< 0.001 respectively in glaucoma group. The mean Hcy concentration in the PEXG group was significantly higher (p= 0.018) as compared to the other groups. Homocystein levels were positively correlated to the resistivity index (RI) and negatively correlated to EDV in all examined blood vessels in patients with PEXG (p<0.001). Statistically significant positive correlation was recorded between homocysteine and the resistivity index in OA in all three groups of glaucoma patients (POAG, NTG, PEXG) (p= 0.007, p= 0.007, p <0.001, respectively). There is a positive correlation between homocysteine and the resistivity index as well as a negative correlation between homocysteine and PSV and EDV index values in certian blood vessels in patients with NTG and POAG but also in the control group.

Conclusions: The results of our research suggest that impairment of the retrobulbar vascular regulation in POAG, NTG and XFG is associated with plasma homocystein levels and might imply a certain role of homocystein in increasing vascular resistance and additional ocular blood flow (OBF) reduction in development of glaucomatous optic neuropathy.

Key words: Colour Doppler imaging, retrobulbarhaemodynamics, homocystein, open-angle glaucoma.

Scientific field: Medicine

Special topics: Ophthalmology

SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
1.1. Definicija i podela glaukoma.....	1
1.2. Epidemiologija glaukoma otvorenog ugla (OAG).....	2
1.3. Faktori rizika za razvoj glaukoma otvorenog ugla.....	3
1.4. Kliničke forme glaukoma otvorenog ugla.....	3
1.4.1. Primarni glaukom otvorenog ugla.....	3
1.4.1.1. Etiologija primarnog glaukoma otvorenog ugla.....	3
1.4.1.2. Patogeneza primarnog glaukoma otvorenog ugla.....	4
1.4.1.2.1. Mehanička teorija oštećenja.....	4
1.4.1.2.2. Vaskularna teorija oštećenja.....	5
1.4.1.2.3. Aksoplazmatski transport.....	5
1.4.1.2.4. Aktivacija astrocita.....	6
1.4.1.3. Klinička slika primarnog glaukoma otvorenog ugla.....	7
1.4.1.4. Lečenje primarnog glaukoma otvorenog ugla.....	7
1.4.2. Normotenzivni glaukom.....	8
1.4.2.1. Etiologija normotenzivnog glaukoma.....	8
1.4.2.2. Patogeneza normotenzivnog glaukoma.....	8
1.4.2.3. Klinička slika normotenzivnog glaukoma.....	8
1.4.2.4. Lečenje normotenzivnog glaukoma.....	9
1.4.3. Pseudoeksfolijativni glaukom.....	9
1.4.3.1. Etiopatogeneza pseudoeksfolijativnog glaukoma.....	9
1.4.3.2. Klinička slika pseudoeksfolijativnog glaukoma	11
1.4.3.3. Lečenje pseudoeksfolijativnog glaukoma	11

1.5. Vaskularizacija oka i okularni protok.....	12
1.6. Metode merenja okularnog protoka.....	13
1.6.1. Metoda laser dopler merenja.....	13
1.6.2. Analizator retinalnih krvnih sudova.....	14
1.6.3. Metoda kolor dopler merenja.....	14
1.6.4. Heidelberg metoda merenja retinalne cirkulacije.....	14
1.7. Hemodinamski faktori rizika za nastanak glaukoma.....	15
1.7.1. Arterioskleroza.....	16
1.7.2. Hipertenzija.....	17
1.7.3. Hipotenzija.....	18
1.7.4. Antihipertenzivna terapija.....	18
1.7.5. Perfuzioni pritisak.....	19
1.7.6. Primarna vaskularna disregulacija.....	20
1.8. Kolor dopler ultrazvučna tehnika u analizi okularnog protoka.....	21
1.8.1. Uvod.....	21
1.8.2. Doplerov efekat-osnovni principi.....	21
1.8.3. Slabljenje (atenuacija) zvuka.....	22
1.8.4. Stvaranje i otkrivanje ultrazvuka.....	24
1.8.5. Osnovne karakteristike CDI aparata.....	24
1.8.6. Procedura ispitivanja-tehnika pregleda.....	26
1.8.7. Hemodinamski parametri retrobulbarnog protoka.....	29
1.8.8. Reproducibilnost metode.....	30
1.8.9. Glavne prednosti i nedostaci metode.....	30
1.9. Homocistein.....	31
1.9.1. Metabolizam homocisteina i uloga u patološkim procesima.....	31
1.9.2. Hiperhomocisteinemija i očne bolesti.....	33
2. Ciljevi istraživanja.....	36

3. Metodologija i materijal ispitivanja.....	37
3.1. Tip studije, mesto i vreme istraživanja.....	37
3.2. Ispitanici.....	37
3.3. Kriterijumi za definisanje glaukomne ekskavacije i ispada u vidnom polju.....	38
3.4. Laboratorijska analiza krvi i određivanje homocisteina, vitamina B 12 i folata.....	39
3.5. Pregled retrobulbarnog protoka metodom kolor dopler.....	39
3.6. Statistička analiza.....	40
4. Rezultati.....	41
4.1. Demografski rezultati ispitivanja.....	41
4.2. Oftalmološke karakteristike.....	43
4.3. Sistemske karakteristike ispitanika.....	46
4.4. Hemodinamski parametri protoka u oftalmičkoj arteriji	48
4.5. Hemodinamski parametri protoka u centralnoj arteriji retine.....	51
4.6. Hemodinamski parametri protoka u zadnjim temporalnim cilijarnim arterijama.....	54
4.7. Hemodinamski parametri protoka u zadnjim nazalnim cilijarnim arterijama.....	57
4.8. Ukupno poređenje hemodinamskih parametara retrobulbarnih krvnih sudova između ispitivanih grupa.....	61
4.9. Laboratorijski nalazi.....	62
4.10. Poređenje vrednosti homocisteina sa vrednostima hemodinamskog protoka u ispitivanim retrobulbarnim krvnim sudovima.....	68
4.11. Poređenje vrednosti prosečnog gubitka senzitivnosti (MD) u ispitivanim grupama glaukomnih pacijenata sa vrednostima hemodinamskog protoka u retrobulbarnim krvnim sudovima.....	70
5. Diskusija.....	72
6. Zaključci.....	88
7. Literatura.....	90

1. UVOD

1.1. Definicija i podela glaukoma

Glaukom predstavlja optičku neuropatiju koja se karakteriše hroničnim, sporim i progresivnim gubitkom retinalnih ganglijskih ćelija i njihovih aksona. Oboljenje je praćeno promenama na glavi vidnog živca i sloju nervnih vlakana retine što dovodi do glavnih kliničkih manifestacija bolesti: karakterističnoj ekskavaciji papile vidnog živca i karakterističnim defektima u vidnom polju (1). Povišen intraokularni pritisak (IOP) je najvažniji faktor rizika za nastanak bolesti (2). Oboljenje je multifaktorijalno i obuhvata širok spektar različitih formi bolesti. Osnovna klinička podela obuhvata primarni, sekundarni i kongenitalni glaukom (3).

I Primarni glaukom nastaje zbog otežanog oticanja očne vodice kroz sistem komornog ugla bez prisustva drugog očnog oboljenja i deli sa na:

-Primarni glaukom otvorenog ugla (POAG) i

-Primarni glaukom zbog zatvaranja ugla (PACG)

Kod primarnog glaukoma otvorenog ugla (POAG) prepreka u oticanju očne vodice je u samom zidu komornog ugla, to jest u drenažnom sistemu oka (trabekulum, Schlemmov kanal, intraskleralni sudovi), pri čemu je komorni ugao otvoren. U okviru primarnog glaukoma otvorenog ugla razlikujemo dva varijeteta osnovne bolesti: POAG sa povišenim vrednostima IOP-a (POAG/HTG) i POAG sa normalnim vrednostima IOP-a (POAG/NTG).

Ukoliko je komorni ugao blokiran korenim delom dužice radi se o primarnom glaukomu zbog zatvaranja ugla. Zatvoren ugao se definiše kao prisustvo iridotrabekularnog kontakta koji može nastati različitim mehanizmima.

II Sekundarni glaukom nastaje kao posledica nekog drugog okularnog ili ekstraokularnog oboljenja ili stanja. Radi se o heterogenoj grupi bolesti u čijoj osnovi leži složeni patomehanizam koji uključuje kako otvoreni tako i zatvoreni ugao prednje očne komore (1). Jedna od najčešćih formi sekundarnog glaukoma otvorenog ugla izazvanih okularnim oboljenjem je pseudoeksfolijativni glaukom (PEXG).

III Kongenitalni glaukom je rezultat anomalnog razvoja komornog ugla za vreme intrauterinog perioda i manifestuje se tokom prvih meseci ili godina života.

1.2. Epidemiologija glaukoma otvorenog ugla (OAG)

Pod glaukomom otvorenog ugla podrazumevamo sve oblike glaukoma, kako primarne tako i sekundarne kod kojih postoji otvoren komorni ugao.

Dva najčešća oblika glaukoma otvorenog ugla su primarni glaukom otvorenog ugla sa oba svoja varijeteta (POAG i NTG) i PEXG kao sekundarni oblik glaukoma. Termin glaukom otvorenog ugla je između ostalog i uveden jer većina epidemiloloških studija nije pravila razliku između POAG-a i sekundarnog glaukoma otvorenog ugla kao što je PEXG.

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije u svetu trenutno od glaukoma boluje oko 70 miliona ljudi pri čemu 2/3 obolelih ima glaukom otvorenog ugla, najčešću formu glaukoma. Glaukom je globalno drugi vodeći uzrok slepila, posle katarakte, kod koje je slepilo reverzibilno. Važno je istaći da iako se radi o ireverzibilnom slepilu, blagovremenim otkrivanjem i adekvatnim lečenjem slepilo se može sprečiti ili ublažiti. Procenjuje se da će 2020 godine skoro 80 miliona ljudi imati glaukom od čega će preko 20 miliona ljudi biti slepo (4).

Prevalenca primarnog glaukoma otvorenog ugla kod ljudi iznad 40. godina života različita je u različitim delovima sveta i po podacima SZO iz 2010 godine kreće se od 1.18% u regionu jugoistočne Azije do 4.16% u Africi, dok je u Evropi prevaleca oboljevanja 1.97% (5). U našoj zemlji još uvek ne postoje precizni podaci o broju obolelih ali se procenjuje da se taj broj kreće između 60 i 100.000 (6).

Smatra se da 30-50% bolesnika sa primarnim glaukomom otvorenog ugla ima normotenzivni glaukom (7). U nekim delovima sveta, kao što je Japan taj broj prelazi 2/3 ukupnog broja pacijenata (8).

PEX glaukom predstavlja najčešći oblik sekundarnog glaukoma ali njegova pojava u opštoj populaciji dosta varira u zavisnosti od dela sveta, rase ali i primenjih dizajna epidemioloških studija i drugih faktora tako da epidemološki podaci o prevalenciji bolesti značajno variraju od studije do studije (9) ali se ipak procenjuje da se PEX pojavljuje u 20-25% svih glaukoma otvorenog ugla.

1.3. Faktori rizika za razvoj glaukoma otvorenog ugla

Na osnovu brojnih epidemioloških studija kao i podataka iz longitudinalnih, populacionih kohortnih studija sledeći faktori rizika su udruženi sa pojavom glaukoma otvorenog ugla (1):

- starost
- intraokularni pritisak
- rasa/etnička pripadnost
- porodična istorija glaukoma
- pseudoeksfolijacije
- centralna debljina rožnjače
- miopija
- okularni perfuzioni pritisak
- drugi faktori (dijabetes, sistemski krvni pritisak, migrena, Raynaud-ov sindrom, opstruktivna sleep apnea)

1.4. Kliničke forme glaukoma otvorenog ugla

1.4.1. Primarni glaukom otvorenog ugla

Primarni glaukom otvorenog ugla je hronična, progresivna optička neuropatija koja se karakteriše morfološkim promenama glave vidnog živca i sloja retinalnih nervnih vlakana u odsustvu druge okularne bolesti ili kongenitalne anomalije. Progresivno propadanje retinalnih ganglijskih ćelija i gubitak vidnog polja su udruženi sa ovim promenama (1,3).

1.4.1.1. Etiologija primarnog glaukoma otvorenog ugla

Etiologija bolesti je uprkos brojnim istraživanjima još uvek nedovoljno poznata. Primarni glaukom otvorenog ugla je multifaktorijalna bolest koja nastaje pod dejstvom lokalnih i sistemskih faktora pri čemu je intraokularni pritisak (IOP) najvažniji faktor rizika. Geni koji su odgovorni za nasleđivanje pokazuju inkompletnu penetraciju i varijabilnu ekspresivnost. Jedan od njih je Myocilin gen, poznat i pod nazivom TIGR gen (trabecular-meshwork induced

glucocorticoid respon). Otkrivene su češće mutacije na nivou ovog gena kod pacijenata sa POAG-om (10).

1.4.1.2. Patogeneza primarnog glaukoma otvorenog ugla

Opšte je prihvaćena činjenica da povećanje vrednosti IOP-a kod glaukoma otvorenog ugla nastaje kao posledica povećanog otpora u trabekularnom sistemu oticanja očne vodice. Naime, normalan intraokularni pritisak koji se kreće između 10 i 21 mmHg uslovljen je homeostatski regulisanim odnosom između produkcije i eliminacije očne vodice. Primarno dolazi do smanjenja mogućnosti drenažnog sistema oka da eliminiše više od 2.2 mikrolitra očne vodice u minuti, koliko se inače u normalnim uslovima produkuje na nivou cilijarnih nastavaka. Dalje hidrodinamske promene uslovljavaju postepeno smanjenje minutnog volumena stvorene očne vodice sve dok koeficijent lakoće oticanja ne dostigne vrednosti pri kojima i drastično smanjena količina očne vodice može da se eliminiše samo uz konstantno povišenje IOP-a (3). Povišen IOP s jedne strane i narušeni hemodinamski odnosi protoka krvi na nivou glave vidnog živca dovešće do razvoja glaukomatozne optičke neuropatije (GON).

GON je najčešća od svih optičkih neuropatija i karakteriše se tipičnom glaukomatoznom ekskavacijom koja nastaje kao rezultat gubitka aksona sa oboda glave vidnog živca, kompresije njenog vezivnog tkiva, kao i spoljašnje rotacije insercije lamine kribroze ka skleri (11). Novija istraživanja ukazuju da se radi o multiplim, neurodegenerativnim promenama u centralnom nervnom sistemu koje uključuju intrakranijalni deo vidnog živca, corpus geniculatum laterale i vidni korteks (12).

U prošlosti je često vođena debata o mehaničkoj i vaskularnoj teoriji oštećenja. Danas se pretpostavlja da sledeći mehanizmi istovremeno učestvuju u nastanku GON: mehanička deformacija tkiva, poremećena vaskularna regulacija i direktna i indirektna neurotoksična oštećenja (13).

1.4.1.2.1. Mehanička teorija oštećenja

Mehanička deformacija tkiva nastaje pre svega pod dejstvom povišenog IOP-a zbog fizičke deformacije lamine kribroze sklere ali isto tako depoziti kolagena IV i drugih molekula dovode do promena u ekstracelularnom matriksu lamine kribroze čime se smanjuje elastičnost

bazalne membrane (14,15). Naime, lamina kribroza sklere kao najosetljiviji deo omotača bulbusa posebno je osetljiva na porast IOP koji uzrokuje ektaziju, rastezanje i kolabiranje kribriiformne ploče što dovodi do kompresije aksona i prekida aksoplazmatskog transporta. Zbog same strukture lamine kribroze kod koje je laminarno vezivno tkivo na gornjem i donjem polu papile redukovano, javljaju se i karakteristični ispadi u vidnom polju. Kao odgovor na fizičku deformaciju može doći do disfunkcije astrocita i glije. Pokazano je da čak i pri normalnim vrednostima IOP-a vezivno tkivo lamine kribroze može biti osetljivo na mehanički stres (16).

Naime, sadašnji koncept o nastanku glaukomatoznog oštećenja polazi od deformacije lamine kribroze sklere koja je uzrokovana onim vrednostima IOP-a koje oko ne može da toleriše što dalje vodi do oštećenja aksona i odumiranja ganglijskih ćelija retine.

1.4.1.2.2. Vaskularna teorija oštećenja

Veliki broj dokaza govori u prilog učešća vaskularne komponente u patogenezi glaukomne bolesti (17). Nesporna je činjenica potvrđena u više epidemioloških i longitudinalnih studija da je nizak okularni perfuzioni pritisak faktor rizika za glaukom (18). Perfuzioni pritisak u oku predstavlja razliku između (srednjeg) arterijskog krvnog pritiska i intraokularnog pritiska. U zdravim očima postoji sposobnost tkiva da obezbedi konstantan protok krvi i pored promene perfuzionog pritiska. Nizak perfuzioni pritisak kao i ostali vaskularni faktori rizika dovešće do nestabilnog okularnog protoka i razvoja GON kod onih osoba kod kojih postoji poremećena autoregulacija krvnog protoka na nivou glave vidnog živca (19). Pošto okularna perfuzija na nivou glave vidnog živca zavisi od intraokularnog pritiska i visine krvnog pritiska jasno je da stanja koja dovode do nesposobnosti tkiva da reguliše svoju prokrvljenost u skladu sa svojim potrebama nužno vode ka oštećenju tkiva. Pri tome oštećenje ganglijskih ćelija zapravo nastaje kada se ponovo uspostave normalne vrednosti krvotoka u toku tzv. reperfuzione faze jer se tada stvaraju slobodni radikali koji dovode do oksidativnog stresa i oštećenja različitih delova ćelije (20).

1.4.1.2.3. Aksoplazmatski transport

Unutar nervnih vlakana postoji stalan dvosmerni protok molekula koji se označava kao aksoplazmatski transport. U eksperimentalnom modelu pokazano je da povišen IOP može uzrokovati kompresiju aksona na nivou lamine kribroze i dovesti do prekida aksoplazmatskog

transporta (13). Smrt ganglijskih ćelija retine dešava se putem apoptoze, koja predstavlja programiranu smrt ćelije tokom vremena, bez prateće inflamatorne reakcije. Tokom apoptoze nukleus i citoplazma ćelije razlažu se putem autodigestije, a fragmenti kasnije odstranjuju procesom fagocitoze okolnih ćelija. Uzroci za koje se smatra da dovode do započinjanja procesa apoptoze odnosno svojevrsnog samouništenja ćelije su nedostatak informacija iz neposredne okoline o neophodnosti funkcionisanja same ćelije.

Faktori koji dovode do sekundarnog oštećenja ganglijskih ćelija retine, nezavisno od vrednosti IOP su ekscitotoksično oštećenje izazvano glutamatom ili glicinom oslobođenim iz oštećenih neurona i oksidativno oštećenje uzrokovano povećanom produkcijom azot-monoksida (NO) (20).

1.4.1.2.4. Aktivacija astrocita

Uporedo sa oštećenjem aksona ganglijskih ćelija retine odigrava se i proces aktivacije astrocita koji ima važnu ulogu u patogenezi glaukomatozne optičke neuropatije (21). Astrociti predstavljaju osnovni tip glijalnih ćelija prisutnih u vidnom živcu i učestvuju u sintezi ekstracelularnog matriksa. Ove ćelije u retini okružuju aksone ganglijskih ćelija dok napuštaju ćelijsko telo i predstavljaju osnovu za klinički izgled strijacije retinalnih nervnih vlakana. Do aktivacije ovih glijalnih ćelija može doći kako zbog mehaničkih razloga (povišen intraokularni pritisak), tako i zbog ishemičnog oštećenja. Jednom aktivirani astrociti dovode do produkcije velikog broja različitih molekula uključujući matriks metaloproteinazu (MMPs), azot-monoksid sintetazu (NOS-2) i endotelin (ET1) čiji učinci dovode redom do razlaganja ekstracelularnog matriksa, sinteze azot monoksida i redukcije krvnog protoka kroz glavu vidnog živca. Svi ovi faktori kao krajnje ishodište svojih učinaka imaju stvaranje izmenjene mikrosredine koja dovodi do remodelovanja tkiva i oštećenja aksona.

Nijedan od ovih pojedinačnih mehanizama ne može da objasni velike varijacije koje postoje u stepenu osetljivosti na vrednosti IOP-a, s jedne strane i raznolikost kliničkih formi glaukomatoznog oštećenja s druge strane. S toga se najverovatnijim čini upravo pretpostavka da zajedničko delovanje opisanih faktora dovodi do razvoja GON.

1.4.1.3. Klinička slika primarnog glaukoma otvorenog ugla

Oboljenje se tipično ispoljava na oba oka, ali uz čestu asimetriju nalaza. Bolest je uglavnom asimptomatska sve dok se ne jave odmakle promene u vidnom polju. Karakteriše se neprimetnim početkom, hroničnim i progresivnim tokom i odsutnim ili nespecifičnim subjektivnim smetnjama kao što su: povremene glavobolje, osećaj pritiska u očima, osećaj zamora, nejasan vid i dr. Oboljenje je praćeno povišenim intraokularnim pritiskom (IOP) i oštećenjem ganglijskih ćelija retine i njihovih aksona. Postepena redukcija sloja nervnih vlakana dovodi do povećanja ekskavacije papile vidnog živca i ispada u vidnom polju. Gubitak vidnog polja pacijenti primećuju kasno, jer centralni vid dugo ostaje očuvan. Dugo očuvan centralni vid je razlog kasnog otkrivanja bolesti, često u odmakloj ili terminalnoj fazi.

1.4.1.4. Lečenje primarnog glaukoma otvorenog ugla

Osnovni cilj lečenja glaukoma je očuvanje vidne funkcije i kvaliteta života pacijenata. Velike multicentrične studije sprovedene u toku poslednjih decenija nedvosmisleno su pokazale važnost snižavanja IOP kod svih oblika glaukoma (22,23,24).

Snižavanje IOP medikamentima, laserom ili hirurškom intervencijom ima za cilj postizanje one vrednosti IOP pri kojoj se zaustavlja dalja progresija bolesti. Ta vrednost je označena kao **ciljni IOP** i on je različit za različite osobe, za nekog je to 16 mmHg a za drugog 12 mmHg. Vrednost ciljnog IOP-a zavisi od brojnih faktora koji uključuju: osnovni IOP (vrednost IOP-a u trenutku otkrivanja bolesti), stepen dotadašnjeg oštećenja vidnog polja, očekivani životni vek pacijenta, druge faktore rizika (nasleđe, miopija, vaskularne bolesti i dr.) Jasno je da će zadata vrednost IOP biti niža ukoliko je glaukomatozno oštećenje veće ili ukoliko se očekuje gubitak centralnog vida za života obolelog. Ciljni IOP mora biti individualno usmeren i određen za svakog pacijenta ponaosob, mora biti preispitan i po potrebi korigovan u toku praćenja pacijenta (25).

1.4.2. Normotenzivni glaukom

Normotenzivni glaukom (NTG) je oblik primarnog glaukoma otvorenog ugla koji uprkos normalnim vrednostima intraokularnog pritiska dovodi do progresivne optičke neuropatije.

1.4.2.1. Etiologija normotenzivnog glaukoma

Etiologija bolesti je nedovoljno poznata. Detalji o načinu nasleđivanja nisu još uvek sasvim jasni ali je potvrđeno postojanje mutacije na nivou Optineurin gena kod pacijenata sa NTG (26).

1.4.2.2. Patogeneza normotenzivnog glaukoma

Optička neuropatija kod ovog oblika glaukoma nastaje kada statistički normalne vrednosti IOP-a postaju previsoke za lokalne hemodinamske i metaboličke uslove koji vladaju u takvom oku. Faktori rizika nezavisni od IOP-a kao što su oksidativni stres, citotoksičnost izazvana glutamatom i vazogeni faktori imaju važnu ulogu u patogenezi NTG. Povezanost NTG i drugih bolesti još uvek nije precizno utvrđena ali je pokazana udruženost vaskularnih bolesti, vazospazma, Raynaud-ovog sindroma, migrene i nekih imunih bolesti (27). Češća je pojava sledećih vaskularnih bolesti i stanja kod ovih pacijenata: primarna vaskularna disregulacija, sistemska hipotenzija sa epizodama nokturalne hipotenzije, promene na EKG u vidu tihe ishemije miokarda i promene na NMR u vidu cerebralnih infarkta kao i anamneza hipotenzivnog šoka ili epizoda većeg gubitka krvi (28). Postoji povećana prevalencija sleep – apnea sindroma koja dovodi do teških opstruktivnih respiratornih smetnji, izazivajući hipoksiju i hiperkapniju kod ovih pacijenata (29).

Novija istraživanja pronašla su povećanu koncentraciju endotelina 1, snažnog vazokonstriktora kod osoba sa vazospazmom (30). Hanry i sar. su pokazali da postoji smanjena periferna endotel - zavisna vazodilatacija kod pacijenata sa NTG, navodeći da se u osnovi normotenzivnog glaukoma nalazi sistemska endotelna disfunkcija (31).

1.4.2.3. Klinička slika normotenzivnog glaukoma

Karakteristike ovog oblika glaukoma prema definiciji Evropskog udruženja za glaukom su: IOP manji od 22 mmHg bez terapije (na osnovu dnevne krive), tipična glaukomna

ekskavacija papile, često prisutne hemoragije na papili, karakteristični glaukomni ispadi u vidnom polju – česti paracentralni defekti, gonioskopski otvoren komorni ugao i odsustvo drugih očnih oboljenja ili prekomerne upotrebe kortikosteroida. Zapažena je češća pojava hemoragija na glavi vidnog živca (32) i tanja debljina rožnjače kod pacijenata sa normotenzivnim glaukomom (33).

1.4.2.4. Lečenje normotenzivnog glaukoma

Bez obzira na mogući patofiziološki mehanizam koji dovodi do nastanka oštećenja terapijski pristup bolesti se svodi na redukciju IOP-a i to medikamentnom terapijom, laser trabekuloplastikom ili hirurškim putem. Velika multicentrična studija pod nazivom Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (CNTG) pokazala je važnost snižavanja IOP kod normotenzivnog glaukoma potvrdivši time i značaj IOP-a u patogenezi same bolesti (24). Sniženje intraokularnog pritiska je za sada jedini dokazani metod za smanjenje rizika od glaukomatoznog oštećenja i ostaje primarni cilj terapije. Još uvek ne postoje čvrsti dokazi koji bi potvrdili ulogu nekih neuroprotektora i lekova koji regulišu krvni protok kod pacijenata sa glaukomom. Pronalaženje čvrstih dokaza kao i novih modaliteta lečenja svakako je jedan od zadataka novih istraživanja.

1.4.3. Pseudoeksfolijativni glaukom

Pseudoeksfolijativni glaukom (PEXG) je oblik sekundarnog glaukoma otvorenog ugla. Nastaje na terenu PEX sindroma, odnosno prisustva abnormalnog ekstracelularnog fibrogranularnog proteina (PEX materijala) koje se stvara u tkivima prednjeg segmenta oka, ali i ekstraokularno. U oku se ovaj materijal karakterističnog izgleda deponuje na prednjoj kapsuli sočiva, pupilarnoj ivici, trabekulumu i zonulama (9).

1.4.3.1. Etiopatogeneza pseudoeksfolijativnog glaukoma

Postoji čvrsta povezanost između varijacije gena LOXL 1 i PEX sindroma kao i PEX glaukoma (34). Za razliku od primarnog glaukoma otvorenog ugla gde je uzrok nastanka bolesti nepoznat ovde je etiološki faktor jasno definisan. Porast IOP u očima sa pseudoeksfolijativnim glaukomom uzrokovan je povećanim otporom u trabekularnom tkivu kao posledicom

blokiranja trabekuluma i odvodnih kanala depozitima PEX materijala. Poreklo PEX-a je nedovoljno poznato, ali se pretpostavlja da svi tipovi epitelijalnih ćelija prednjeg segmenta oka uključujući endotelne ćelije rožnjače, ćelije trabekuluma, sve tipove ćelija strome dužice učestvuju u lokalnoj produkciji ekfolijativnog materijala. Putem očne vodice ovaj materijal se raznosi i taloži na prednjoj kapsuli sočiva, zonulama Zinna, prednjoj hijaloidnoj membrani i očnom sočivu.

Patogenetski mehanizmi nastanka samog pseudoekfolijativnog sindroma kao i PEX glaukoma još uvek nisu dovoljno poznati. Naime, nije poznato zašto samo 30% pacijenata sa PEX sindromom razvija PEX glaukom u toku života. Takođe uprkos brojnim istraživanjima nije poznata precizna biohemijska struktura PEX materijala. Indirektne imunohistohemijske studije pokazale su da je PEX materijal u stvari kompleks epitopa koji vezuju glikoprotein i proteoglikan strukture bazalnih membrana i elastičnog fibrila (35). Depoziti proteoglikana u mikrofibrilima su udruženi sa PEX materijalom. Povećana produkcija i poremećen metabolizam proteoglikana i glikozaminoglikana označeni su kao ključni faktor složenih biohemijskih promena koje dovode do nastanka PEX sindroma.

Sadašnji patogenetski koncept PEX sindrom opisuje kao elastotičnu mikrofibrilopatiju koja uključuje oksidativni stres, transformišući faktor rasta – β 1 metaloproteinaze matriksa, njihove tkivne inhibitore i oksidativni stres kao ključne patogenetske faktore (36).

Kako se radi o sistemskoj bolesti ekstracelularnog matriksa i bazalnih membrana PEX materijal je pronađen pored intraokularnih i u mnogim ekstraokularnim tkivima kao što su koža, pluća, bubrezi, jetra, srčani mišić, zidovi krvnih sudova (37). U krvnim sudovima ekfolijativni materijal je u bliskom kontaktu sa kolagenom, elastičnim tkivom i pericitima što može uticati na integritet krvog suda i promenu okularne hemodinamike (38). Hemodinamske promene na prednjem segmentu oka ispoljavaju se vaskulopatijom dužice i hipoksijom prednjeg segmenta. Neke studije su pokazale promene u smislu smanjene perfuzije na zadnjem segmentu oka i to sudovnjači, glavi vidnog živca, peripapilarnim retinalnim i makularnim kapilarima kao i promene u retrobulbarnom protoku (39).

Povezanost PEX sindroma i PEX glaukoma sa sistemskim bolestima bile su predmet istraživanja mnogih autora. Rezultati tih studija su vrlo često kontradiktorni. U mnogim studijama je pokazano da je PEX sindrom povezan sa kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim

bolestima, Alchajmerovom bolešću, postojanjem aneurizme aorte, povišenim nivoom homocisteina u krvi, povišenom koncentracijom sistemskih markera zapaljenja i senzoneuralnim gubitkom sluha (38,40,41,42), mada neka novija istraživanja nisu potvrdila tu povezanost (43,44). Rezultati su kontradiktorni tako da je u Thessaloniki Eye Study demonstrirano da su vaskularni faktori rizika i njihov tretman udruženi sa povećanim rizikom od glaukoma samo kod onih pacijenata koji nemaju PEX. Interesantan je i nalaz iz iste studije da nizak dijastolni okularni perfuzioni pritisak faktor rizika samo za POAG (ne i za PEXG) i to samo za one pacijente koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju (43).

1.4.3.2. Klinička slika pseudoeksfolijativnog glaukoma

Pored karakterističnog nalaza PEX materijala na prednjem segmentu oka kliničku sliku bolesti karakterišu i visoke vrednosti IOP-a (više nego kod POAG-a), često asimetrično ispoljavanje bolesti, atrofija dužice sa transiluminacionim defektima, keratopatija sa mogućom dekompenzacijom endotela rožnjače, nuklearna katarakta, česta fakodoneza i dislokacija sočiva, rupturi zonula i češće komplikacije tokom operacije katarakte kod ovih pacijenata. Komorni ugao je najčešće otvoren, sa karakterističnom pigmentacijom ali često može biti uži, pa i zatvoren. Generalno, ovaj oblik sekundarnog glaukoma ima agresivniji tok sa bržom progresijom glaukomnog oštećenja i propadanjem vidnog polja.

1.4.3.3. Lečenje pseudoeksfolijativnog glaukoma

Snižavanje IOP-a postiže se medikamentnom terapijom, laser trabekuloplastikom ili fistulizirajućom operacijom. Dobar terapijski efekat se u određenim slučajevima postiže laser trabekuloplastikom ali je on vremenski ograničen. U cilju postizanja ciljnog IOP-a često je potrebna primena više lekova i to najčešće u obliku kombinovane terapije. Zbog velikih fluktuacija IOP-a potrebno je više merenja da bi se odredila pouzdana vrednost osnovnog IOP-a, kao i IOP-a pod terapijom. Uprkos svim naporima ovaj oblik glaukoma otvorenog ugla vrlo često slabije reaguje na medikamentnu terapiju pa je potreba za hirurškom lečenjem češća nego kod POAG-a.

1.5. Vaskularizacija oka i okularni protok

Protok krvi kroz oko je kompleksan jer se radi o vaskularizaciji različitih tkiva u oku, sa različitim metaboličkim i nutritivnim potrebama s jedne strane i strogo regulisanim mehanizmima adaptacije kojima se kompenzuju varijacije u perfuzionim pritiscima kako bi se obezbedila konstantna prokrvljenost zadnjeg dela oka (19).

Retinalna cirkulacija potiče od sistema centralne arterije retine koja je bočna grana a. oftalmike. Retinalne arterije su terminalni krvni sudovi bez autonomne inervacije i međusobno se ne anastomoziraju sve do nivoa kapilara. Retinalna cirkulacija se karakteriše niskim nivoom protoka i visokom iskoristljivošću kiseonika. Postoje čvrste veze između endotelnih ćelija koje formiraju hemato-retinalnu barijeru sličnu onoj koja postoji u krvnim sudovima mozga. Retinalno kapilarno stablo snabdeva hranljivim materijama i odnosi produkte metabolizma unutrašnjim slojevima retine uključujući i sloj nervnih vlakana kao i sloj ganglijskih ćelija retine. Retinalna cirkulacija ima sposobnost autoregulacije protoka, odnosno jedan njen deo ima konstantan protok nezavisno od perfuzionog pritiska (45). Vaskularni otpor i lokalna regulacija protoka reguliše se aktivnošću intramuralnih mišićnih ćelija čiji stepen kontrakcije zavisi od miogenih ali i od metaboličkih, neuralnih i humoralnih faktora, pri čemu vrlo značajnu ulogu igraju endotelne ćelije (46, 47).

Horoidalni protok oka potiče od kratkih zadnjih cilijarnih arterija, bočnih grana arterije oftalmike i čini oko 85% ukupnog protoka u oku. Kratke cilijarne arterije se naglo dele formirajući gustu kapilarnu mrežu tj. horiokapilaris. Karakteriše ga visok protok i niska iskoristljivost kiseonika kao i bogata autonomna inervacija. Za razliku od retinalnih kapilara krvni sudovi horiokapilarisa imaju fenestrirane zidove zbog čega slobodno propuštaju tečnost. Horiokapilaris obezbeđuje ishranu i odnošenje produkata metabolizma iz spoljašnjih retinalnih slojeva, fotoreceptora i RPE. Dodatna funkcija mu je toplotna regulacija za složene fotohemijske i vidne procese (48). Zbog loše autoregulacije horoidalni protok je mnogo zavisniji od perfuzionog pritiska u odnosu na retinalnu cirkulaciju (49).

Krvotok intraokularnog dela vidnog živca uglavnom potiče od sistema zadnjih cilijarnih arterija koje probijaju skleru oko ulaza vidnog živca u bulbus u vidu medijalne i

lateralne grane i u nekim slučajevima se u skleri anastomoziraju formirajući tzv. Zinn-Hallerov prsten koji je obično inkompletan. Region lamine kribrose je vaskularizovan direktnim granama kratkih zadnjih cilijarnih arterija. Prelaminarni region se snabdeva krvlju iz grana rekurentnih horoidalnih arteriola i aa.ciliares posteriores breves, dok su površni slojevi nervnih vlakna ishranjeni preko malih peripapilarnih grana a.centralis retinae (50, 51).

Vaskularizacija očnog živca je jedinstvena po mnogim aspektima, a ono što je posebno zanimljivo je činjenica da je to jedini deo CNS-a koji nema klasičnu hemato-moždanu barijeru tako da je u izvesnoj meri moguća difuzija iz okolne horoideje, što ovaj nerv čini posebno osetljivim na cirkulišuće molekule kao što su endotelin-1 i angiotenzin II (52). Autoregulacija krvnog protoka u glavi optičkog živca je izgleda slabije izražena nego na nivou retinalne cirkulacije, ali bolje nego na nivou horoidalnog protoka (53).

1.6. Metode merenja okularnog protoka

Sa kliničkog stanovišta važno pitanje je da li okularni protok može adekvatno da se izmeri, da li je on izmenjen kod glaukoma kao i da li je poremećen okularni protok uzrok ili samo posledica glaukomatoznog oštećenja. Uprkos velikom tehnološkom napretku još uvek nismo u mogućnosti da na jednom aparatu obavimo kompletno, klinički relevantno i standardizovano merenje okularnog protoka. Mnoge različite tehnike merenja uvedene su ne samo u istraživačke svrhe već i u svakodnevnu primenu, ali nijednom pojedinačnom metodom još uvek nije moguće dobiti sve relevantne podatke o okularnom protoku. Različitim tehnikama merenja može se dobiti uvid u različite aspekte okularne perfuzije (na pr. brzina protoka ili dijametar krvnog suda) i to na različitim nivoima protoka (horoidalni, retinalni, retrobulbarni). U ovom delu izlaganja pomenućemo samo one tehnike merenja koje se danas najčešće koriste kao i njihove osnovne karakteristike.

1.6.1. Metoda laser dopler merenja

Laser dopler floumetrija (Laser doppler flowmetry - LDF) je metoda koja se zasniva na doplerovom efektu koji označava promenu frekvencije talasa izazvanu kretanjem izvora ili posmatrača (Christian Doppler, 1842). Zahvaljujući ovom efektu moguća je vizuelizacija crvenih krvnih zrnaca odnosno protoka krvi i njeno kvantitativno merenje (54).

LDF metoda koristi laserski zrak koji omogućava otkrivanje doplerovog efekta sa veoma visokom rezolucijom. Ova metoda meri relativnu brzinu, broj crvenih krvnih zrnaca i protok u izabranoj tački. Za razliku od laser dopler velocimetrije koja meri absolutnu brzinu u pojedinačnom krvnom sudu, laser dopler floumetrija meri protok u kapilarnoj mreži pri čemu je laserski zrak usmeren na područje između većih krvnih sudova. Koristi dve talasne dužine, jednu iz vidljivog dela spektra koja meri protok u glavi vidnog živca i retini i drugu veće talasne dužine koja dublje penetrira u tkivo i meri horoidalni protok. Ovom metodom se dobijaju informacije o kapilarnom protoku izabranog područja u određenom vremenskom periodu u dogovorenim jedinicama (55). Metoda ne dozvoljava mogućnost lakog poređenja među ispitivanim osobama ali je dobra kada je u pitanju intraindividualno poređenje vaskularnih parametara (55).

1.6.2. Analizator retinalnih krvnih sudova

Metoda merenja retinalnih krvnih sudova (Retinal vessel analyzer - RVA) omogućava direktno merenje debljine krvnog suda, ali ne i brzine protoka. Dobija se sukcesivnim fotografisanjem toka krvnog suda pri čemu se zapravo napravi veliki broj snimaka unapred izabrane lokacije u određenom vremenskom intervalu.

1.6.3. Metoda kolor dopler merenja

Kolor dopler prikaz (Color doppler imaging - CDI) je ultrazvučna metoda koja kombinuje metodu ultrazvučne B slike i dopler efekta za izračunavanje brzine protoka u retrobulbarnim krvnim sudovima i to oftalmičkoj arteriji, centralnoj arteriji retine i kratkim zadnjim cilijarnim arterijama. U ovim krvnim sudovima meri se vršni sistolni protok, krajnji dijastolni protok i izračunava indeks vaskularnog otpora. Metoda je neinvazivna, ne zavisi od providnosti medija. Ima dobru pouzdanost i reproducibilnost ukoliko je izvodi obučeni operater. Ovu metodu ćemo kasnije detaljnije opisati budući da smo nju koristili u našem istraživanju.

1.6.4. Heidelberg metoda merenja retinalne cirkulacije

Heidelberg retina floumetrija (Heidelberg retinal flownmeter - HRF) je metoda koja kombinuje LDF sa konfokalnom skening laser tomografijom. Ovo je neinvazivna metoda koja

koristi prostornu lasersku mapu kretanja krvi u retinalnim kapilarima za kvantifikaciju retinalne cirkulacije putem serije merenja pojedinačnih tačaka na mrežnjači. Zahteva providne optičke medije i dobru fiksaciju pogleda tokom izvođenja. Promene u iluminaciji kao malo pomeranje markera tokom snimanja dovodi do velikih promena u rezultatu merenja što donekle ograničava reproducibilnost metode.

Treba reći da postoje i brojne druge metode i to: pulsni okularni protok (pulsable ocular blood flow - POBF), angiografija, laser dopler velocimetrija (LDV), laser tačkasta fluometrija (laser speckle phenomenon), entopična stimulacija plavim poljem (blue field entoptics), indirektno merenje kao što su: merenje temperature rožnjače i merenje perifernog protoka (kapilaroskopija nokatne ploče), a koriste se i razni provokacioni testovi (IOP, nadražaj simpatikusa, hladnoća, udisanje CO₂).

Na kraju treba pomenuti dve metode koju su još uvek u fazi razvoja ali od kojih se puno očekuje u skorijoj budućnosti, a to su: Dopler - OCT (56) i OCT angiografija (57).

1.7. Hemodinamski faktori rizika za nastanak glaukoma

Glaukom je multifaktorijalna bolest i patogeneza bolesti uprkos brojnim istraživanjima nije u potpunosti poznata. Bez obzira što je IOP najznačajniji faktor rizika za nastanak i progresiju bolesti, redukcija IOP-a ne zaustavlja uvek progresiju bolesti i u nekim slučajevima bolest napreduje uprkos postignutom sniženju IOP-a. Kao što je pokazano kroz brojne studije sistemske i okularne hemodinamske promene imaju značajan uticaj na razvoj i progresiju bolesti (58). Hemodinamski faktori rizika utiču na nastanak i progresiju glaukoma na jedan od sledećih načina: povećavajući vaskularni otpor, smanjujući perfuzioni pritisak na nivou glave vidnog živca i povećanjem viskoznosti krvi. (19). Smanjena perfuzija na nivou glave vidnog živca nastaje u uslovima sistemske hipotenzije ili povišenog IOP-a. Povišen vaskularni otpor može nastati kao rezultat strukturnih promena u zidu krvnog suda (arterioskleroza) ili funkcionalnih promena (vaskularna disregulacija) (slika1).



Slika 1. Redukcija krvnog protoka u glavi vidnog živca

1.7.1. Arterioskleroza

Arterioskleroza je opšti pojam koji obuhvata zadebljanje i gubitak elastičnosti zida arterije i predstavlja vodeći uzrok smrti u razvijenim zemljama. Arterioskleroza predstavlja oblik arterioskleroze sa stvaranjem ateromatoznih ploča u zidu krvnog suda i zahvatanjem velikih arterija. Najprihvaćenija teorija arterioskleroze je teorija o reakciji na oštećenje endotelnih ćelija. Disfunkcija endotelnih ćelija pokreće čitav niz složenih procesa koji dovode do formiranja ateromatoznih ploča u krvnim sudovima. Kao važni faktori za nastanak arterioskleroze navode se: poremećaj lipidnog statusa, hipertenzija, pušenje cigareta i šećerna bolest. Arterioskleroza je svakako generalno nepovoljno stanje, koje predstavlja nezavistan faktor rizika za pojavu kardiovaskularnih bolesti ali je njena uloga u razvoju GON nedovoljno jasna. Eksperimentalne studije su pokazale da postoji povišena koncentracija ranog markera formiranja ateromatoznih ploča (ELAM 1) u trabekulumu glaukomatoznih očiju (59). Takođe je u eksperimentalnim studijama demonstrirano da arteriosklerotične promene dovode do porasta IOP-a (60). Za razliku od eksperimentalnih istraživanja, in vivo arteriosklerozu i njen uticaj na patogenezu glaukoma nije lako odrediti i definisati.

Nedavna istraživanja su ispitivala arterijsku neelastičnost (eng. arterial stiffness) kod pacijenta sa glaukomom upoređujući centralni arterijski pritisak, analizu arterijskog talasa dobijenu pulsnom tonometrijom ili odgovor retinalnih krvnih sudova na "flicker" stimulaciju.

Rezultati ovih studija ukazuju da kod različitih tipova glaukoma otvorenog ugla (POAG, NTG, PEXG) postoji različit stepen arterijske neelastčnosti ispitivanih krvnih sudova. Roterdamska studija na primer je pokazala povećanje parametara arterijske rigidnosti karotidne arterije kod pacijenata sa POAG-om, ali ne i kod pacijenata sa NTG (61). Visontai i sar. su pokazali da kod pacijenata sa POAG-om postoji povećanje indeksa arterijske neelastičnosti zajedničke karotidne arterije u odnosu na kontrolnu grupu koristeći ultrazvučni "wall tracking" sistem (62). Isti autori su pronašli povećen indeks arterijske neelastičnosti zajedničke karotidne arterije i smanjen indeks "barorefleksne osetljivosti" kod pacijenata sa PEXG i PEXS (koristeći isti metod) ukazujući na izmenjenu funkciju velikih arterija i moguću disfunkciju autonomnog nervnog sistema kod ovih pacijenata (42).

1.7.2. Hipertenzija

Arterijska hipertenzija je bolest koju karakterišu povišene vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska koje su jednake ili veće od 140/90 mmHg, samo povišene vrednosti sistolnog krvnog pritiska (izolovana sistolna hipertenzija) ili uzimanje antihipertenzivne terapije (63). Povezanost hipertenzije i povišenog IOP-a, kao i hipertenzije i razvoja glaukoma nije potpuno jasna, često i kontraverzna uprkos brojnim studijama. Nedavno objavljena metaanaliza koja je analizirala nalaze 60 opservacionih studija pokazuje da hipertenzija povećava rizik za razvoj POAG-a (64). Arterijska hipertenzija verovatno ima različit efekat na razvoj glaukoma kod različitih starosnih grupa. Tako na primer kod mlađih osoba kod kojih još uvek nisu nastupile arteriosklerotične promene u zidu krvnog suda hipertenzija može dovesti do porasta okularnog perfuzionog pritiska, dok kod starijih sa promenama u zidu krvnog suda dolazi i do smanjenja perfuzionog pritiska i razvoja glaukomatoznog oštećenja. Ovo potvrđuju rezultati Baltimorske studije koja je pokazala da sistemska hipertenzija ima zaštitni efekat na razvoj POAG-a kod osoba mlađih od 60 godina, dok ima suprotan učinak kod osoba starijih od 70 godina (65).

1.7.3. Hipotenzija

Za razliku od hipertenzije, hipotenzija predstavlja dokazan faktor rizika za nastanak glaukomatoznog oštećenja. Utvrđena je češća pojava sistemske hipotenzije kod bolesnika koji su izgubili vid zbog glukoma (66). Sistemska hipotenzija je prisutna kod pacijenata koji imaju progresiju bolesti uprkos sniženju IOP-a i to kako kod pacijenata sa NTG tako i kod pacijenata sa POAG-om. (67). Nizak krvni pritisak dovodi do smanjenja perfuzionog pritiska na nivou glave vidnog živca. Ako pad perfuzionog pritiska nadmaši autoregulacioni kapacitet oka, nastupa lokalna ishemija na nivou glave vidnog živca. Naročito su štetne epizode hipotenzije tokom spavanja. Pokazano je da osobe sa glaukomom, naročito one sa NTG imaju izražene padove krvnog pritiska tokom noći (68). Ove osobe mogu imati normalne vrednosti krvnog pritiska, ali isto tako mogu imati i povišen krvni pritisak, ili čak koriste antihipertenzivnu terapiju. Nisu samo osobe sa noćnom hipotenzijom (dippers) pod povećanim rizikom za nastanak GON već je pokazano da su to i osobe kod kojih uopšte ne dolazi do fiziološkog sniženja krvnog pritiska tokom spavanja (nondippers) (69). Nije retko da je kod nekih osoba visina krvnog pritiska u mladosti abnormalno niska, normalna u srednjim godinama, a povišena u starijem životnom dobu.

1.7.4. Antihipertenzivna terapija

Sistemska primena antihipertenzivnih lekova može biti jedan od faktora koji dovode do ortostatske (posturalne) hipotenzije. Postoje dokazi i o tome da ova terapija može dovesti do morfoloških promena očnog živca. Thessaloniki Eye Study je pokazala da medikamentno smanjenje dijastolnog krvnog pritiska ispod 90 mmHg kod hipertenzivnih osoba dovodi do povećanja ekskavacije papile i smanjenja neuroretinalnog oboda kod pacijenata koji nemaju glaukom. Ista povezanost nije nađena kod netretiranih pacijenata sa istim vrednostima dijastolnog krvnog pritiska, kao ni kod nelečenih hipertoničara sa vrednostima dijastolnog krvnog pritiska preko 90 mmHg (70). Roterdamska studija (61) je takođe potvrdila da je niži dijastolni krvni pritisak kod osoba koje uzimaju antihipertenzivnu terapiju povezan sa većom prevalencijom POAG-a. Antihipertenzivni lekovi mogu dovesti do nefiziološke hipotenzije koja može biti odgovorna za smanjenu perfuziju na nivou glave vidnog živa i posledično glaukomatозno oštećenje.

1.7.5. Perfuzioni pritisak

Postoji čvrsta povezanost između sniženog okularnog perfuzionig pritiska (OPP) i prevalence POAG-a potvrđena u više epidemioloških studija (Rotterdam Eye Study, Barbados Eye Study, Egna-Neumarkt Study). Tielsch i sar (65) su u svojoj studiji zaključili da je rizik od ispoljavanja POAG-a 6 puta veći kod osoba starijih od 40 godina koje imaju niske vrednosti okularnog perfuzionog pritiska.

U nekim studijama se koristi i srednja vrednost OPP (MOPP) koja se izračunava kao razlika srednjeg arterijskog pritiska i IOP-a. Pokazano je da dnevna kolebanja MOPP predstavljaju faktor rizika za POAG. Sehi i sar. su demonstrirali da se dnevna kolebanja IOP-ne razlikuju kod pacijenata sa nelečenim POAG-om u odnosu na kontrolnu grupu, ali da je procenat pacijenata sa dnevnim varijacijama MOPP signifikantno veći u POAG grupi u odnosu na kontrolnu grupu (71).

Takođe, fluktuacije MOPP predstavljaju faktor rizika za razvoj i progresiju NTG. Choi i sar. su demonstrirali da u toku 24h monitoringa krvnog pritiska i IOP-a kod pacijenata sa nelečenim NTG-om, MOPP je signifikantno niži tokom noći ali i da su fluktuacije MOPP signifikantno veće u grupi pacijenata sa izraženim padom krvnog pritiska tokom noći (overdipper) (72). Naredna istraživanja su pokazala da su fluktuacije MOPP značajan faktor rizika kako za nastanak tako i za progresiju NTG-a. Naime, pokazano je da NTG pacijenti sa izraženijim varijacijama MOPP imaju bržu progresiju ispada u centralnih 10° vidnog polja u odnosu na NTG grupu sa manjim varijacijama MOPP-a (73).

Uticaj OPP kod pacijenata sa PEXG baš kao i povezanost vaskularnih faktora rizika sa PEXG je na neki način kontraverzan. Tako na primer Gallassi i sar. su u svom istraživanju pronašli snižene vrednosti OPP kod pacijenata sa PEXG u poređenju sa POAG pacijentima (74), dok su Martinez i Sanchez u svom radu došli do suprotnog zaključka, odnosno vrednosti OPP bile su signifikantno više u POAG grupi u odnosu na grupu pacijenata sa PEXG (75).

Uloga OPP i mogući uticaj na razvoj glaukoma može da se sagleda samo u sadejsvu brojnih vaskularnih i drugih faktora rizika, zbog čega tačna uloga OPP u razvoju glaukoma ostaje nedovoljno jasna.

1.7.6. Primarna vaskularna disregulacija

Primarna vaskularna disregulacija (PVD - poznata i kao vazospastični sindrom) označava stanje u kome vaskularni protok nije u mogućnosti da se adaptira trenutnim potrebama tkiva. PVD je uzrokovan vaskularnom endoteliopatijom i disfunkcijom autonomnog nervnog sistema (76). U normalnim zdravim očima retinalni protok ima sposobnost autoregulacije koja je u izvesnoj meri nezavisna od vrednosti OPP. Naime, u fiziološkim uslovima visok intraokularni pritisak ili nizak perfuzioni pritisak kompenzuje se smanjenjem lokalne rezistencije, odnosno vazodilatacijom krvnih sudova glave vidnog živca, čime se sprečava ishemija tog predela.

Osobe sa vaskularnom disregulacijom reaguju pojačanom vazokonstrikcijom ili neadekvatnom vazodilatacijom što dovodi do lokalne ishemije i reperfuzionog oštećenja. Provokacioni faktori mogu biti hladnoća, emotivni ili mehanički stres. Od vaskularne disregulacije češće pate žene nego muškarci. Postoji genetska predispozicija, a simptomi obično počinju između desete i dvadesete godine života i ublažavaju se kako osoba stari. Vaskularna disregulacija može zahvatiti čitavo telo ali su pojedini organi više izloženi. Ruke su često zahvaćene i pacijenti se žale na hladne ruke. Pacijenti sa PVD-om često pate od hipotenzije, imaju smanjen osećaj žeđi, produženo vreme uspavlivanja, povišen prag osetljivosti na bol. Češća je pojava NTG u ovih osoba. Od sistemskih manifestacija opisani su problemi sa sluhom (nagluvost, tinitus), migrena, tiha ishemija miokarda, bolovi u mišićima. Dijagnoza vazospazma može se postaviti na osnovu mikroskopije kapilara noktiju tokom direktne vizualizacije ovih krvnih sudova (77). U kliničkim uslovima dijagnoza PVD se zasniva na pažljivoj opservaciji i istoriji bolesti. Laboratorijski nalazi ukazuju na povišene vrednosti cirkulišućeg endotelina 1.

Uprkos bogatoj simptomatologiji osobe sa PVD su najčešće zdrave osobe koje ne zahtevaju lečenje. Terapija je indikovana ukoliko postojeći simptomi ugrožavaju normalno funkcionisanje osobe ili ukoliko se jave udružene bolesti kao što je normotenzivni glaukom.

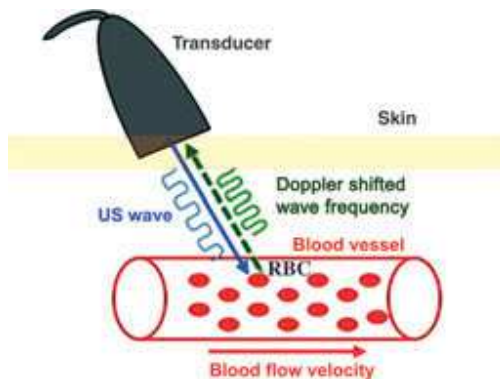
1.8. Kolor dopler ultrazvučna tehnika u analizi okularnog protoka (Color doppler imaging - CDI)

1.8.1. Uvod

Zvuk je mehanički, longitudinalni talas koji nastaje vibracijom čestica koje se prenose kroz medijum putem oscilatornog kretanja molekula. Ukoliko je frekvencija ovih vibracija od 14-20000 Hz naše uho ih čuje kao zvuk. Frekvencije iznad ove granice ljudsko uho ne može da čuje i to su zone ultrazvuka. Zvuk se širi u vidu talasa. Razdaljina između dve najbliže tačke koje se nalaze u istoj fazi oscilacije, u pravcu prostiranja zvuka, zove se talasna dužina. Ona se označava grčkim slovom λ (lambda) i proporcionalna je brzini zvuka a obrnuto proporcionalna njegovoj frekvenciji ($\lambda=V/F$). Talasna dužina je vrlo važna u dijagnostici ultrazvukom, jer što je ona manja, utoliko se bolje uočavaju sitni detalji tkiva koje se ispituje. Naime, ukoliko je rastojanje između dve tačke manje od talasne dužine, one se na ultrazvuku neće viditi kao odvojene, odnosno promena te veličine se ne uočava. Za očne medije talasna dužina obično iznosi 0.1-0.2 mm (za frekvenciju od 10 MHz iznosi 0.15 mm) (78).

1.8.2. Doplerov efekat - osnovni principi

Doplerov efekat je pojava koja predstavlja promenu frekvencije zvuka koji se emituje ili odbija od predmeta u pokretu u zavisnosti od brzine kojom se taj objekat kreće. Ovu pojavu je prvi primetio i opisao austrijski matematičar i fizičar Christian Doppler 1842 godine. U medicini objekat koji se kreće su korpuskularni elementi u krvnom sudu (eritrociti) i eho koji se od njih odbija zavisi od brzine kojom se oni kreću (slika 2).



Slika 2. Doplerov princip dobijanja reflektovanog zvučnog snopa (preuzeto iz: Stalmans I et al. Acta Ophthalmologica 2011; 89: e609-30)

Na ovom principu su se razvili Dopler-ultrasonografi koji se danas široko koriste u svim oblastima medicine a pre svega u angiologiji za procenu brzine krvi kroz krvne sudove. U oftalmologiji se ova metoda koristi za merenje brzine protoka u retrobulbarnim krvnim sudovima. Što je veća brzina protoka veći je i doplerov efekat. Kada je vektor brzine ultrazvučnog (UZ) talasa paralelan sa vektorom brzine krvi doplerov efekat je $\Delta f = 2 \cdot u \cdot f_0 / c$ (gde je u =brzina protoka krvi, f_0 =frekvencija izvora UZ talasa i c brzina UZ u medijumu). Treba napomenuti da se ova formula može primeniti samo kada je brzina pokretnog objekta mnogo niža od brzine zvučnog talasa. Ako vektor brzine zvučnog talasa nije paralelan sa vektorom brzine protoka krvi, doplerov ugao (θ) formiran između vektora brzine zvučnog talasa i krvi mora se uzeti u obzir i uneti u formulu: $u = \Delta f \cdot c / 2f_0 \cdot \cos\theta$. Kada je sonda u istoj ravni sa krvnim sudom ($\cos 0^\circ = 1$) najveći doplerov efekat dobiće se uz najmanji mogući uticaj faktora nepouzdanosti zbog veličine ugla. Međutim, upotreba vrlo malih uglova može dovesti do tehničkih problema zbog totalne refleksije UZ talasa. U praksi se zato najčešće koristi ugao između 30° i 60° . Sadašnja tehnologija omogućava čak i automatizovanu procenu doplerovog ugla i zamenu dosadašnjeg manualnog podešavanja, ali još uvek nije dostupna za retrobulbarna merenja (79).

1.8.3. Slabljenje (atenuacija) zvuka

Propagacijom ultrazvuka kroz tkivo njegov intezitet postepeno pada. Ovo slabljenje zvučne energije zove se atenuacija ili slabljenje zvuka i rezultat je delovanja sledećih mehanizama:

1. Divergencije zvučnog snopa
2. Defleksije zvuka: refleksije, refrakcije i difrakcije
3. Apsorpcije zvučne energije

Divergencija zvučnog talasa. Ultrazvučni snop koji se emituje iz piezoelektričnog kristala skoro je paralelan do izvesnog odstojanja da bi u daljem toku postao sve divergentniji.

Dužina paralelnog dela zvučnog snopa je proporcionalna diametru izvora (piezoelektričnog kristala) i frekvenciji zvuka. U praksi od osobine zvučnog snopa zavisi raspoznavanje objekata koji ispitujemo, što je obuhvaćeno odomaćenim terminom rezolucija koji u stvari označava najmanje potrebno rastojanje između dve tačke koje se vide kao odvojene. Što je veća rezolucija to je kraće rastojanje između objekata koje želimo da izdiferenciramo. Rezolucija će biti bolja ukoliko je zvučni snop uži, odnosno talasna dužina kraća (veća frekvencija). Tako na primer ukoliko se dve strukture nalaze u oku, a razdvojene su jedna od druge za više od 0.15 mm, mogu da se vide kao odvojene samo ukoliko se nalaze u paralelnom delu zvučnog snopa i ako je upotrebljena frekvencija od 10 MHz (78).

Defleksija zvuka. Kada zvučni snop naiđe na sredinu koja ima drugačije osobine od prethodne, odnosno kada se menja tip tkiva, jedan deo talasa se odbija natrag, to je **refleksija**, drugi prelomljen putuje kroz novu sredinu, to je **refrakcija**, i treći deo kao nepravilno skrenut putuje u svim pravcima, to je **difrakcija talasa**. Sa praktičnog stanovišta za ultrasonografiju oka i orbite interesantni su pre svega refleksija i difrakcija talasa. Glavne reflektivne površine u oku su rožnjača, sočivo i očno dno. U puls-eho tehnici, gde isti kristal emituje i prima ultrazvuk, vrlo malo reflektovane energije stigne nazad do površine kristala. To je zato što svaki talas koji pada pod uglom većim od 2° ne vraća se do kristala i on je izgubljen za dijagnostiku. Treba napomenuti da je reflektivnost bioloških membrana u živom tkivu relativno mala. Fenomen difrakcije u oftalmologiji se koristi kod dijagnostike stranog tela ili kod depozita kalcijuma i malih krvnih sudova unutar tumora.

Apsorpcija zvučne energije zavisi od distance pređenog puta, frekvencije ultrazvučnog talasa i viskoznosti sredine. Distanca je uslovljena veličinom oka i orbite i ove su vrednosti dobro poznate. Pitanje **frekvencije** naročito je važno zato što je atenuacija UZ direktno zavisi od frekvencije. Što je ona viša, veća je i atenuacija odnosno prodornost ultrazvuka je slabija. U stvari povećanjem frekvencije ultrazvučnog talasa smanjuje se talasna dužina i mnogo se bolje i jasnije raspoznaje tkivo koje se ispituje (bolja rezolucija) ali je isto tako i atenuacija UZ

izraženija, te je njegova penetracija u tkivo slabija. U oftalmologiji se zato u dijagnostičke svrhe koriste UZ aparati visoke frekvencije (najčešće od 5-15 Mz) pri čemu treba imati u vidu da se povećanjem frekvencije popravljaju rezolucija ali se gubi dubina. Zbog ovoga se snimanja dubljih struktura izvode na nižim frekvencijama, dok se snimanja površnih struktura izvode ultrazvukom visoke frekvencije da bi se u oba slučaja dobila slika dobre rezolucije. **Viskoznost tkiva** se ponaša tako da što je viskoznost veća i atenuacija je veća jer je trenje koje savladavaju talasi veće. Kada je u pitanju organ vida najveći apsorbens UZ talasa je masno tkivo orbite kroz koje ujedno i UZ talas najbrže prolazi.

Atenuacija UZ koja se može i dosta precizno meriti, vrlo je važna u diferencijaciji tkiva. Ugao kojim merimo atenuaciju zove se ugao kapa i on je različit za različita tkiva. Ukoliko je ugao veći, atenuacija je veća. Na ovom principu je nastala i ehografska spektralna analiza.

1.8.4. Stvaranje i otkrivanje ultrazvuka

Ultrazvučni talasi koji se koriste u dijagnostičke svrhe u medicini stvaraju se i otkrivaju isključivo putem piezoelektričnih kristala. Karakteristika ovih kristala je da na mehaničke stimulse odgovaraju stvaranjem električne struje (piezoelektričnost). Ako se takav isti kristal izloži delovanju naizmenične električne struje, on počinje da vibrira oslobađajući mehaničku energiju koja se emituje putem ultrazvučnih talasa. Upravo ovaj fenomen nazvan inverzni piezoelektricitet predstavlja osnovu za praktičnu primenu ultrazvuka.

1.8.5. Osnovne karakteristike CDI aparata

Ultrazvučna sonda sa kristalnom pločicom koja je u nju ugrađena predstavlja ključni deo aparata za ultrazvuk. Osnovna funkcija sonde je pretvaranje električne energije u zvučnu i obratno, zvučne u električnu. To je u stvari funkcija kristala koji se nalazi u sondi. Kod doplerovih ultrazvučnih sistema razlikujemo kontinuiranu eho tehniku i puls eho tehniku. Kod kontinuirane eho tehnike jedan predajnik emituje signal neprekidno (u kontinuitetu), a poseban prijemnik prima signal. Meri sve brzine protoka, ali kod ovog tipa doplera nije moguće odrediti tačnu lokalizaciju protoka po dubini već se registruju sve brzine duž celog krvnog suda koji se ispituje (do 7 m/s).

Većina modernih sistema koristi puls-eho tehniku kod koje isti kristal koji stimulisan električnom energijom stvara ultrazvučne talase, kada struja prestane služi kao prijemnik,

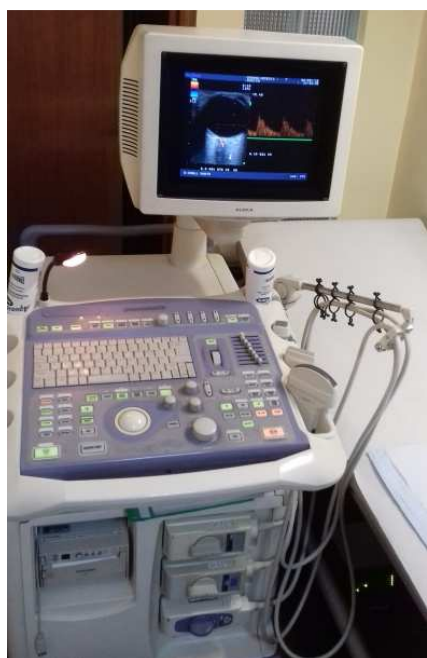
odgovarajući na povratne eho talase ponovnim treperenjem. Na ovaj način je moguće odrediti protok po pravcu, po smeru i po dubini ali je moguće izmeriti protok ograničene brzine jer merimo samo ograničenu promenu frekvencije tj. doplerovog efekta. Naime, vreme koje protekne od emitovanja talasa do povratnog eha zavisi od brzine zvuka i dubine. Važni parametri su trajanje pulsa i vreme koje protekne dok je signal uključen (radni ciklus). Upravo ovi parametri određuju maksimalnu brzinu koju možemo da merimo. Gornja granica brzine koju možemo da merimo je u stvari određena: brzinom povratnog pulsa, dubinom na kojoj se nalazi krvni sud, frekvencijom ultrazvučnog talasa i uglom na protok krvi (do 60°). Budući da je kašnjenje povratnog eha povezano sa dubinom i refleksijom zvuka moguće je selektivno izmeriti brzinu na tačno određenim lokacijama. Ovo je naročito korisno kada se pulsni dopler kombinuje sa dvodimenzionalnom slikom (duplex). Kod duplex snimanja slika i informacije dobijene doplerom kombinuju se u realnom vremenu i prikazuju na monitoru omogućavajući preciznu lokalizaciju posmatranog objekta tj. krvnog suda. Prema dogovoru, protok krvi koji ide ka sondi (od srca) prikazuje se crvenom bojom predstavljajući arterijsku krv, dok protok koji ide od sonde (ka srcu) prikazujemo plavom bojom predstavljajući na taj način vensku krv (79). Promene u brzini protoka tokom vremena prikazuju se grafički i opisuju promene krvnog protoka tokom srčanog ciklusa. Na grafičkom prikazu obeležava se vršni sistolni protok (PSV) i krajnji dijastolni protok (EDV) (slika 3). Iz ovih parametra moguće je izračunati indeks rezistencije $RI=(PSV-EDV)/PSV$ i srednju brzinu protoka (MFV).



Slika 3. Grafički prikaz vršnog sistolnog (PSV) i krajnjeg dijastolnog protoka (EDV) u oftalmičkoj arteriji.

Različite vrste CDI uređaja su dostupne na tržištu. Retrobulbarni protok se može meriti na bilo kom uređaju koji se koristi u angiologiji ukoliko se izabere program za ispitivanje malih

krvnih sudova. Nijedna studija do sada nije se bavila uticajem različitih aparata na rezultate merenja, pa prilikom poređenja različitih studija trebalo bi uzeti u obzir i karakteristike aparata na kome je studija izvedena. Za razliku od konvencionalnog B slikanja kod CDI merenja koristi se linearna sonda. Izbor frekvencije sonde predstavlja kompromis između rezolucije i željene dubine tkiva koje se ispituje. Kao što je već rečeno veća frekvencija znači i bolju rezoluciju ali i veću atenuaciju signala pri dubljem snimanju. Zbog specifičnosti okularnih tkiva u dijagnostičke svrhe u oftalmologiji se koriste sonde visokih frekvencija. Za merenje retrobulbarog protoka koristi se uglavnom linearna sonda od 7.5 MHz, mada su pojedini autori u svojim ispitivanjima koristili različite sonde od 2-13 MHz.



Slika 4. Ultrazvučni aparat Aloka Prosound Alfa 5 SV (Aloka, Tokyo, Japan) na kome je vršeno ispitivanje retrobulbaranog protoka.

1.8.6. Procedura ispitivanja - tehnika pregleda

Na rezultate merenja utiče pravilna priprema i položaj pacijenta, adekvata pozicija ispitivača tokom merenja i dobro poznavanje anatomskih odnosa u retrobulbarnom prostoru. Spoljašnji uticaji kao što su pušenje, unos kafe, obilan obrok i intenzivno vežbanje mogu uticati na rezultate merenja. Svaka studija mora jasno da definiše faktore koje treba izbegavati i u kom vremenskom intervalu (79). Pre nego što se krene sa merenjem potreban je period mirovanja od

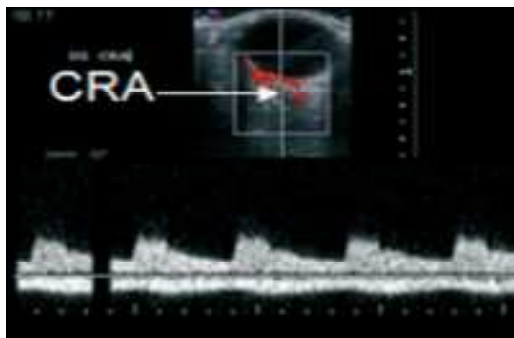
najmanje 5-10 min nakon čega se proverara krvni pritisak i puls. Većina studija je obavljena sa pacijentima u ležećem položaju pri čemu ispitanik zauzima položaj sa blago raširenim nogama da bi se izbegao uticaj venske staze. Ispitanik se instruiira da gleda pravo napred sa zatvorenim očima. Pacijent se tokom pregleda može zamoliti da pogleda dole i nazalno kako bi se bolje vizualizovala oftalmička arterija ukoliko se ova inicijalno ne prikazuje.

Ispitivač se pozicionira tako da izbegne zamor i da osigura stabilan položaj ruke prilikom merenja, izbegavajući pritom bilo kakav pritisak na oko. Najčešći položaj ispitivača je iza glave ispitanika, naslanjajući bazu šake na čelo pacijenta, istovremeno oslanjajući prst na obraz pacijenta radi dodatne stabilnosti. Kabl sonde se obično prebaci na rame ispitivača, čime se dodatno smanjuje pritisak sonde na oko i poboljšava komfor ispitivača i stabilnost pri radu.

U stvari, pozicija ispitivača, sonde i ispitanika može uticati na rezultate merenja. Činjenica da su različite pozicije korišćene u različitim studijama može objasniti nekozinstentne i različite rezultate merenja (79). Na vrh sonde se nanosi gel i lagano se postavlja preko zatvorenog kapka, izbegavajući pritom bilo kakav pritisak na oko. Veći pritisak na kapke može uticati na promenu IOP-a, koja dovodi do promena u perfuzionom pritisku.

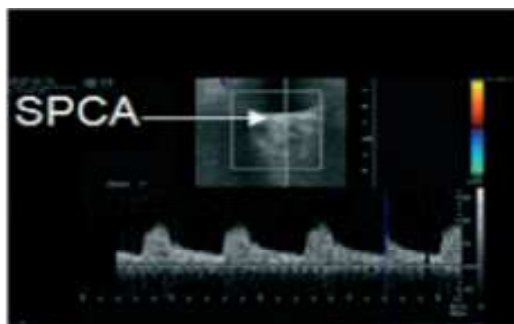
Zadnja strana bulbusa i retrobulbarne strukture se prikazuju na B slici pri čemu je vidni živac glavni orjentir. Zatim se primenjuje kolor dopler da se vizualizuju krvni sudovi (flow). Kada se identifikuje traženi krvni sud, podesi se ugao da bude paralelan sa krvnim sudom i snima se nekoliko sekundi doplerovog talasa. Da bi se dobilo pouzdano i reproducibilno CDI merenje, važno je dobro poznavanje retrobulbarne vaskularne anatomije, kao i poznavanje karakterističnog izgleda arterijskog i venskog talasa krvnih sudova koji se snimaju (80,81).

Centralna retinalna arterija i vena (A. Centralis Retine, V. Centralis Retine - ACR, VCR) nalaze se zajedno u kanalu vidnog živca (u središnjem delu) i ne mogu se meriti odvojeno. Snimanjem ovih krvnih sudova dobija se dvostruki talas sa izraženim pulsним arterijskim talasom iznad vertikalne linije i nežnom sinusoidom venskog talasa ispod vertikalne linije. Merenje protoka u ACR u velikoj meri zavisi od položaja sonde na oku, pri čemu se brzina protoka menja prilikom promene pozicije merenja. Da bi se dobilo reproducibilno merenje potrebno je meriti protok iza lamine kribroze, kako bi se izbegao uticaj same lamine i retinalne cirkulacije na rezultat merenja (Slika 5).



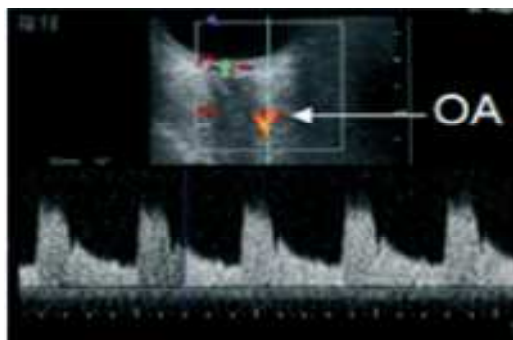
Slika 5. CDI prikaz centralne arterije retine (preuzeto iz: Acta Ophthalmol 2011; 89:e609-30)

Zadnje kratke cilijarne arterije (Aa. ciliaris posteriores breves - Aa.CPB). Nazalne i temporalne grane ovih arterija postavljene su sa obe strane vidnog živca, pri čemu se brzina protoka u njima meri u položaju koji je blizu vidnog živca i istovremeno postavljen što je moguće više napred, kako bi se izbegao uticaj horoidalne cirkulacije. Važno je imati u vidu da se ne može meriti protok kroz pojedinačne cilijarne arterije već se praktično meri protok u spletu ovih krvnih sudova. Ove arterije proizvode uniformni arterijski talas, karakterističnog izgleda (Slika 6).



Slika 6. CDI prikaz zadnjih cilijarnih arterija (preuzeto iz: Acta Ophthalmol 2011; 89:e609-30)

Oftalmička arterija (A. Ophthalmica - AO) nalazi se nešto dublje u orbiti i njen protok se po dogovoru meri sa temporalne strane vidnog živca, odmah nakon ukrštanja arterije sa nervom (Slika 7). U zavisnosti od tipa CDI aparata nekada je potrebno podesiti parametre ispitivanja na određen tip krvnih sudova koji ispitujemo. Tako je za snimanje manjih krvnih sudova (ACR, VCR, AaCPB) pogodnije podesiti parametre na niži protok i manju dubinu snimanja (35-45 mm), dok za snimanje protoka u AO može biti korisnije izabrati viši protok i veću dubinu snimanja (50-60 mm).



Slika 7. CDI prikaz oftalmičke arterije (preuzeto iz: Acta Ophthalmol 2011; 89:e609-30)

U svim slučajevima posebnu pažnju treba obratiti na određivanje ugla snimanja. Pravac brzine merenja mora biti usklađen sa pravcem prostiranja krvnog suda koji ispituje. Ako je ugao mali, greška u korekciji ugla će dovesti do relativno male greške u izračunavanju brzine protoka (u skadu sa formulom za izračunavanje brzine protoka $u = \Delta f \cdot c / 2f_0 \cdot \cos\theta$). Međutim, ukoliko je ugao veći od 60° , $\cos\alpha$ se približava 0 i vrlo mala pomeranja ugla dovode do velikih grašaka u izračunavanju brzine protoka. Zato je vrlo važno da ugao snimanja bude ispod 60° (82). Kod ACR i AO ugao se može odrediti relativno lako. Kada se meri protok kroz ACR sonda je paralelna sa vidnim živcem i nije potrebna dodatna korekcija ugla snimanja. Kada su u pitanju AaCPB zbog njihovog malog promera i tortuoznog toka pouzdanost korekcije ugla je manja.

1.8.7. Hemodinamski parametri retrobulbarnog protoka

Kolor dopler tehnikom merimo brzinu protoka u navedenim retrobulbarnim krvnim sudovima. Rezultati merenja se prikazuju grafički u vidu spektralne analize. Na osnovu merenja dobijamo sledeće hemodinamske parametre: vrh sistolnog protoka (peak systolic velocity - PSV), krajnji dijastolni protok (end diastolic velocity - EDV), srednju brzinu protoka (Mean flow velocity- MFV), kao i Pourcelot-ov indeks otpora (Resistence index - RI) i indeks pulzatilnosti (Pulsatility index - PI). Vršni sistolni protok predstavlja najbrži protok koji nastaje tokom sistole i izračunava se na osnovu frekvencije vrha doplerovog talasa. Krajnji dijastolni protok predstavlja najmanju brzinu protoka tokom dijastole i izračunava se na osnovu frekvencije najnižeg dela talasa. Pri tome treba napomenuti da CDI merenje dozvoljava merenja samo brzine protoka bez mogućnosti merenja dijametra krvnog suda, tako da rezultati dobijeni CDI merenjem

ne predstavljaju vrednosti ukupnog zapreminskog protoka krvi. Iako postoje pokušaji napravljeni od strane pojedinih autora (Orge 2002, Zeitz 2006, Katamay 2009) da se izmeri apsolutni protok krvi zasnovan na volumetrijskim merenjima, ograničeni podaci o reproducibilnosti same tehnike ograničavaju primenu ove metode u kliničkim studijama.

Najčešće korišćen indeks kod kolor dopler merenja je indeks rezistencije -RI. Izračunava se na osnovu formule: $RI = (PSV - EDV) / PSV$. Izražava se u vrednostima od 0-1, gde 0 predstavlja ravnu liniju talasa ($EDV = PSV$), dok 1 predstavlja izolovanu pulzaciju talasa, bez dijastolnog protoka. Prednost ovog indeksa u tumačenju CDI nalaza je u tome što su oni nezavisni od doplerovog ugla, jer kalkulacija ugla istovremeno utiče i na PSV i na EDV. Tačna povezanost RI i vaskularnog otpora je nedovoljno poznata. Neke studije rađene in vivo na krvnim sudovima drugih organa su potvrdile korelaciju između RI indeksa i vaskularnog otpora dok druge studije ne nalaze direktnu korelaciju, zaključujući da je ova povezanost veoma kompleksna. Kod retrobulbarnih krvnih sudova dodatnu pažnju treba obratiti kada se tumači RI kao faktor vaskularnog otpora jer je ova povezanost samo pretpostavka, koja ne mora biti tačna za ove male krvne sudove (79).

1.8.8. Reproducibilnost metode

Kolor dopler metoda merenja retrobulbarnog protoka ima nekoliko aspekata koji mogu da umanje objektivnost samog nalaza. Ustanovljeno je da adekvatna obuka značajno poporavlja pouzdanost nalaza. Harris i sar. pokazali su da je inicijalna pouzdanost dobra za CDI merenja u ACR i AO, ali da postoji izražena promenljivost nalaza kada je u pitanju merenje protoka u kratkim zadnjim cilijarnim arterijama (83). Nakon odgovarajućeg treninga pouzdanost se značajno poporavlja (84). Ovi rezultati pokazuju da je obuka obavezna za pravilno izvođenje i dobijanje pouzdanog rezultata merenja. Tačno i precizno pozicioniranje sonde, bez pritiska na očne kapke je od ključne važnosti. Dodatni pritisak na kapke tokom merenja može uzrokovati porast IOP-a, a samim tim i uticati na vrednost perfuzionog pritiska. Pored toga potrebno je odlično poznavanje retrobulbarne vaskularne anatomije. Netačno određivanje ugla snimanja može dovesti do značajnih grešaka u merenju.

Brojne intra i interopservacione studije pokazale su relativno dobru reproducibilnost metode, ipak, interopservaciona varijabilnost je izraženija od intraopservacione (85).

1.8.9. Glavne prednosti i nedostaci metode

Kolor dopler ima veliku prednost nad drugim tehnikama merenja okularnog protoka jer je neinvazivan, ne zavisi od providnosti medija i ne zahteva upotrebu kontrasta niti zračenja.

S druge strane detaljan CDI pregled je dugotrajan proces, koji zahteva iskusnog i obučenog operatera. Osnovni nedostatak metode je nemogućnost da prikaže ukupnu zapreminu krvi u jedinici vremena. Kao što smo već istakli podaci CDI merenja se odnose samo na brzinu protoka. Nije moguće izmeriti dijametar krvnog suda. Visoka brzina protoka ne mora automatski da znači i velik protok ukupne količine krvi kroz napajajući sud, već može biti uzrokovana stenozom ili konstrikcijom krvnog suda. Pri tome, treba imati u vidu da su podaci o brzini protoka u kratkim zadnjim cilijarnim arterijama manje pouzdani od ostalih jer su dobijeni iz spleta krvnih sudova češće nego iz pojedinačnog krvnog suda. Takođe, anatomija ovih krvnih sudova je promenljiva kod različitih osoba, a često se sreću anastomoze i suženja. Prilikom tumačenja rezultata merenja uvek treba imati u vidu da postoje i fiziološke varijacije različitih krvnih sudova u orbiti.

Ograničeno je poređenje rezultata merenja različitih ispitivača koja su obavljena na različitim aparatima i različitim sondama. Na kraju, kolor dopler je skup aparat ali je prisutan u skoro svakoj zdravstvenoj ustanovi gde služi za merenje protoka drugih krvnih sudova, najčešće magistralnih sudova vrata.

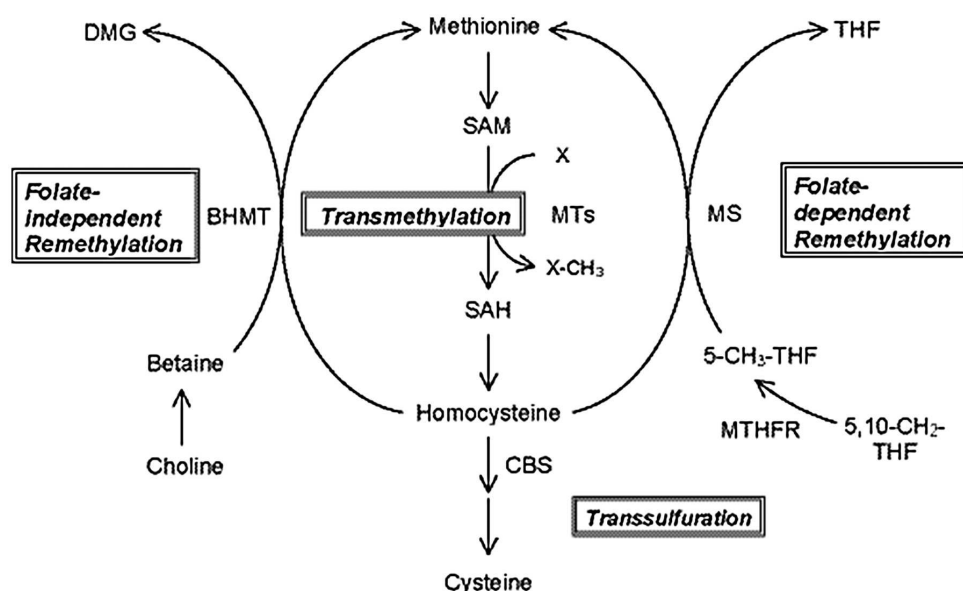
1.9. HOMOCISTEIN

1.9.1. Metabolizam homocisteina i uloga u patofiziološkim procesima

Homocistein je tiolna aminokiselina koja nastaje demetilacijom esencijalne aminokiseline metionina. Homocistein se u organizmu nalazi slobodan (1-2%), u obliku disulfida ili vezan za proteine. Najzastupljeniji oblik u kome je homocistein prisutan (do 80%) je vezan za proteine, uglavnom albumin. U procesu demetilacije metionin se konvertuje u S-adenozil metionin (SAM) koji je donor metil grupe u reakcijama metilacije (DNK, RNK, fosfolipida i dr). Tom prilikom SAM prelazi u S-adenozil homocistein (SAH) koji nakon hidrolize daje homocistein.

Metabolizam homocisteina se dalje odvija na 2 načina, i to: remetilacijom i transulfuracijom (slika 8). Ponovna konverzija homocisteina u metionin moguća je jednim od

dva remetilaciona puta. Tokom folatnog ciklusa remetilacije, koju katalizuje enzim metionin sintaza (MS), homocistein dobija metil grupu iz 5-metiltetrahidrofolata (5-methylTHF) pri čemu je, u ovoj reakciji, kofaktor vitamin B₁₂ (kobalamin). U pomoćnom putu, u reakciji koju katalizuje betain-homocistein metiltransferaza (BHMT), donor metil grupe je betain. Sa druge strane, proces transulfuracije se odvija pod katalitičkim dejstvom enzima označenog kao cistation – beta sintaza (CBS), a kao rezultat nastaje cistation, potom i cistein. Ovaj proces se odvija uz pomoć vitamina B6 (piridoksin) (86,87).



Slika 8. Metabolizam homocisteina (Preuzeto iz: Williams and Schalinske. J Nutr2007; 137: 311–314).

Disfunkcija odgovarajućih enzima ili nedovoljne količine pomenutih vitamina i folne kiseline mogu dovesti do povećane koncentracije homocisteina u plazmi. Od ranije je poznato da genetski uslovljeni defekti u metabolizmu homocisteina još u detinjstvu razvijaju teške aterosklerotične promene. Visok procenat ovih pacijenata doživi infarkt miokarda već na prelazu iz druge u treću deceniju života (88). U protekloj deceniji brojne studije su pokazale da i blago povišene vrednosti homocisteina u plazmi predstavljaju faktor rizika za infarkt miokarda, infarkt mozga, aneurizmu abdominalne arterije i vaskularnu demenciju (89-92).

Utvrđeno je da pri koncentracijama homocisteina u plazmi od 12 do 16 $\mu\text{mol/l}$ i više, značajno raste rizik za nastanak cerebrovaskularnih bolesti. Naime, Sydney Stroke studija (93) je pokazala da su povećane koncentracija homocisteina u plazmi ($>15 \mu\text{mol/l}$) pronađene kod 60 % osoba sa cerebralnim inzultom. Treba istaći da je mozak posebno osetljiv na visoke koncentracije homocisteina, jer ne poseduje dva glavna metabolička puta za njegovu eliminaciju: betain remetilaciju i transsulfuraciju (94). Posebnu pažnju u istraživanjima pobuđuje specifično stvaranje cikličnog homocistein tiolaktona, koji nastaje specifično samo iz homocisteina i deluje neurotoksično izazivajući konvulzije i smrt eksperimentalnih životinja (87). Brojne studije su pokazale da hiperhomocisteinemija nosi povišen rizik za aterosklerotske vaskularne bolesti (95).

Povišen nivo homocisteina u serumu je najčešće posledica smanjene enzimске aktivnosti nekog od enzima koji učestvuju u procesu metabolizma homocisteina. Smanjena enzimska aktivnost može biti uslovljena ili genetskim deficitom nekog od enzima (cystation-sintaza i metilentetrahidrofolat-reduktaza - MTHFR) ili nedostatkom u ishrani nekih od vitamina koji su koenzimi ovih enzima (vitamin B6 – piridoksin, vitamin B12 – kobalamin, folna kiselina). Hiperhomocisteinemija može uzrokovati disfunkciju endotela, povećano stvaranje slobodnih radikala, povećanje oksidacije LDL holesterola, što zajedno doprinosi ubrzanju procesa ateroskleroze (96). Veruje se da povišene vrednosti homocisteina u plazmi dovode do generalizovane vaskularne endotelne disfunkcije. Mehanizam štetnog delovanja homocisteina vezan je dakle uz oksidaciju LDL holesterola, povećanu produkciju kolagena, smanjenu raspoloživost azot-oksida kao i protrombolitičko delovanje.

Hiperhomocisteinemija je prisutna kod oko 5% opšte populacije i udružena je sa povećanim rizikom za nastanak mnogih bolesti, ne samo vaskularnih i neurodegenerativnih poremećaja, već i autoimunih bolesti, kongenitalnih anomalija, nekih očnih bolest, dijabetesa, bolesti bubrega, osteoporoze i malignih bolesti. Ključno pitanje vezano za hiperhomocisteinemiju je da li je klinički opravdano meriti i lečiti povišene vrednosti homocisteina, kao i da li je hiperhomocisteinemija uzrok ili samo prateća pojava ovih bolesti i stanja (97, 98).

1.9.2. Hiperhomocisteinemija i očne bolesti

Povišene vrednosti homocisteina dovode se u vezu sa nekim očnim oboljenjima i stanjima kao što je retinalna arterioskleroza (99), retinale vaskularne okluzije (100), vlažna forma senilne degeneracije makule (101). Neke studije su pronašle da povišene vrednosti homocisteina i njegovih metabolita učestvuju u procesu kataraktogeneze (102) i dijabetičke retinopatije (103, 104) dok druge studije nisu potvrdile povezanost između retinopatije i hiperhomocisteinemije (105, 106).

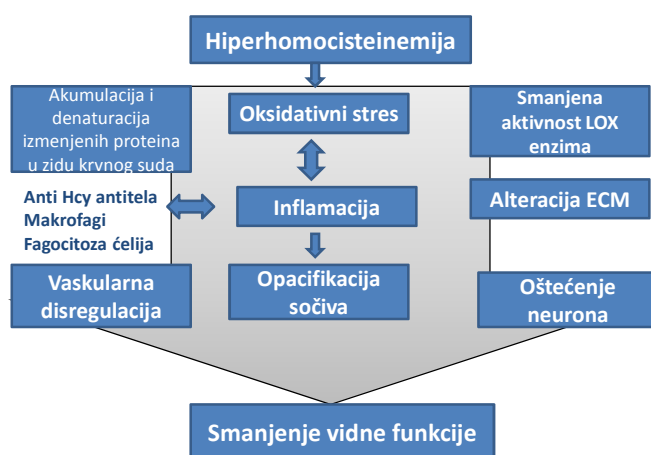
Nekoliko studija je potvrdilo da povišeni homocistein može povećati rizik od nastanka arterijske i venske okluzije retinalnih krvnih sudova kao i rizik od nastanka prednje ishemičke optičke neuropatije (106-109).

Brojne studije koje su ispitivale povezanost vlažne forme senilne degeneracije makule i hiperhomocisteinemije pronašle su određenu, ali ne i čvrstu vezu između ova dva stanja, sugerišući potrebu za dodatnim epidemiološkim studijama. Do tada se ne savetuje rutinsko ispitivanje homocisteina kao ni lečenje eventualnih povišenih vrednosti ni kod senilne degeneracije makule ni kod retinalne venske okluzije (110).

Novija istraživanja ispitivala su vezu između homocisteina i glaukoma (111-117). Nekoliko studija potvrdilo je nalaz povišenih vrednosti homocisteina kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla, kao i kod pacijenata sa pseudoeksfoliativnim glaukomom (111, 112, 113, 114, 115). Nasuprot tome druge studije nisu pronašle povećane vrednosti homocisteina kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla kao ni kod pacijenata sa normotenzivnim glaukomom (112, 114, 116, 117).

Tačan patofiziološki mehanizam oštećenja koja dovode do promena u očima kao posledica hiperhomocisteinemije (HHcy) nije u potpunosti jasan. Ključni proces je citotoksična aktivnost i vaskulopatija kao posledica oštećenja vaskularnog endotela. Poznato je da HHcy dovodi do povećane produkcije slobodnih kiseoničnih radikala i razvoja oksidativnog stresa. Tokom HHcy zapažena je snižena aktivnost enzima lizil oksidaze (LOX), bakar zavisne aminokiseline koja učestvuje u stvaranju kovalentne veze između kolagena i elastina u ekstracelularnom matriksu (ECM). Ove promene zajedno sa direktnim citotoksičnim dejstvom Hcy dovode do oštećenja endotelnih ćelija i razvoja inflamatornog procesa, pokretanja procesa trombogeneze, oksidativnog stresa i apoptoze ganglijskih ćelija retine. Naime, modifikacija

proteina endotelnih ćelija tokom HHcy dododi do stvaranja antihomocisteinskih antitela, aktivacije makrofaga, fagocitoze i razvoja inflamatornog procesa (Slika 9). Ove promene dovode do oštećenja zida krvnog suda, promena u sastavu proteina sočiva i promena u strukturi i sastavu ekstracelularnog matriksa, dovodeći na taj način do vaskularne disregulacije, opacifikacije sočiva i oštećenja vidnog živca (118, 119, 120).



Slika 9. Mogući patogenetski mehanizam uticaja hiperhomocisteinemije na oštećenje vidne funkcije (Adaptirano iz: AjithTA, Ranimenon, Clin Chim Acta 450: 316–321)

Povišene vrednosti homocisteina mogu uzrokovati promene u vaskularizaciji vidnog živca i smanjiti protok krvi efektom vazokontrikcije, oštećenjem endotela, proliferacijom glatkih mišićnih ćelija, aktivacijom trombocita, trombogenezom i apoptozom ganglijskih ćelija retine (121). Glaukom koji se karakteriše apoptozom ganglijskih ćelija retine i poremećenim okularnim protokom može biti udružen sa direktnom citotoksičnom aktivnošću homocisteina ali i sa smanjenom prokrvljenošću glave vidnog živca tokom hiperhomocisteinemije.

Imajući u vidu činjenicu da je kod je kod glaukoma narušen protok krvi kroz glavu vidnog živca cilj našeg rada je bio da uporedimo nivo homocisteina kod različitih tipova glaukoma otvorenog ugla sa nalazima hemodinamskih parametara retrobulbarne cirkulacije metodom kolor dopler.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi našeg istraživanja su:

1. Ispitati i uporediti hemodinamske parametre protoka krvi kroz oftalmičku arteriju, centralnu retinalnu arteriju i kratke zadnje cilijarne arterije kod pacijenata sa primarnim glaukom otvorenog ugla (POAG), normotenzivnim glaukomom (NTG), pseudoeksfolijativnim glaukomom (PEXG) i kontrolnom grupom.
2. Uporediti koncentraciju serumskog homocisteina, vitamina B12 i folne kiseline kod pacijenata sa POAG-om, NTG-om, PEXG-om i kontrolnom grupom.
3. Odrediti vrednosti laboratorijskih parametara lipidnog statusa (holesterol, HDL, LDL, trigliceridi) i vrednosti C reaktivnog proteina (CRP) kod pacijenata sa različitim tipovima glaukoma otvorenog ugla.
4. Uporediti nivo homocisteina u krvi sa hemodinamskim parametrima retrobulbarne cirkulacije kod pacijenata sa POAG-om, NTG-om, PEXG-om i kontrolnom grupom.
5. Ispitati povezanost između stepena funkcionalnih oštećenja (promene u kompjuterizovanom vidnom polju) i hemodinamskih parametara u retrobulbarnim krvnim sudovima kod pacijenata sa glaukomom (POAG, NTG, PEXG).

3. METODOLOGIJA I MATERIJAL ISPITIVANJA

3.1. Tip studije, mesto i vreme istraživanja

Prospektivna studija obuhvata 4 grupe ispitanika i to: 20 pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla (POAG), 20 sa pseudoeksfolijativnim glaukomom (PEXG), 19 sa normotenzivnim glaukomom (NTG) i 18 zdravih ispitanika bez glaukoma koji čine kontrolnu grupu. Istraživanje je sprovedeno u Zavodu za zdravstvenu zaštitu radnika Železnice Srbije u periodu od septembra 2014. do juna 2016. godine. Istraživanje je u sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom i svi ispitanici, prethodno upoznati sa vrstom odnosno prirodom istraživanja dali su svoj pismeni pristanak. Studiju je odobrio Etički komitet Medicinskog fakulteta u Beogradu i Etički komitet Zavoda, gde je istraživanje obavljeno.

3.2. Ispitanici

Svim ispitanicima je obavljen oftalmološki pregled koji uključuje: određivanje vidne oštine (Snellen), biomikroskopiju prednjeg segmenta oka, merenje intraokularnog pritiska (IOP) aplanacionom tonometrijom po Goldmanu (Goldmann aplanacioni tonometar, Haag Streit, Koeniz, Switzerland), gonioskopski pregled komornog ugla, pregled očnog dna i papile vidnog živca indirektnom biomikroskopijom uz pomoć lupe od 90 D i pregled vidnog polja na kompjuterizovanom perimetru (Octopus 900, Haag Streit AG, Koeniz, Switzerland), primenom programa G1da bismo ustanovili prisustvo glaukomnih ispada tipične lokalizacije i potvrdili dijagnozu bolesti.

Selekcija ispitanika je izvršena na osnovu sledećih kriterijuma:

1. Grupu ispitanika sa glaukomom otvorenog ugla (POAG) čine pacijenti sa vrednostima intraokularnog pritiska bez terapije preko 21 mmHg, otvorenim komornim uglom, karakterističnim defektima u vidnom polju i promenama na glavi optičkog živca.
2. U grupu ispitanika sa normotenzivnim glaukomom (NTG) uvršteni su pacijenti sa vrednostima IOP bez terapije ≤ 21 mmHg, sa otvorenim komornim uglom, karakterističnim defektima u vidnom polju i promenama na glavi optičkog živca.

3. Grupu ispitanika sa pseudoeksfolijativnim glaukomom (PEXG) sačinjavaju pacijenti sa vrednostima IOP bez terapije preko 21 mmHg, otvorenim komornim uglom i prisutnim pseudoeksfolijativnim materijalom na prednjoj kapsuli sočiva, pupilarnom rubu i trabekulumu. Kod ove grupe pacijenata postoje glaukomne promene na glavi optičkog živca i karakteristični defekti u vidnom polju.
4. Kontrolnu grupu sačinjavaju ispitanici bez istorije povišenog IOP-a, sa vrednostima IOP ≤ 21 mmHg, bez prisustva pseudoeksfolijativnog materijala, sa normalnim izgledom glave optičkog živca i normalnim nalazom vidnog polja.

Kriterijumi za isključivanje iz studije su istorija o prisutvu ili prisustvo inflamatornih očnih bolesti, retinalnih okluzija, oboljenja mrežnjače i/ili vidnog živca, prethodne operacije na oku, povrede oka i refrakcione anomalije veće od ± 6.0 Dsph ili ± 3.0 Dcyl, prisustvo bilo koje anomalije prednjeg segmenta oka, prisustvo sistemskih bolesti i to: diabetes mellitus, koronarna bolest, kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, neregulisana arterijska hipertenzija, opstruktivne bolesti pluća, bubrežna insuficijencija, sindrom malapsorpcije, autoimune, hematološke ili maligne bolesti. Ispitanici koji koriste lokalnu antiglaukomnu terapiju, a kod kojih su vrednosti IOP-a preko 22 mmHg isključivani su iz studije.

Takođe su isključeni pacijenti koji uzimaju vitamine i lekove koju mogu da utiču na nivo homocisteina u krvi: karbamazepin, fenitoin, trimetoprim, metotreksat, vitamin B6, B12 i folna kiselina. Pacijenti sa hemodinamski značajnom stenozom karotidnih arterija i ranijom operacijom karotida takođe se isključuju iz studije.

3.3. Kriterijumi za definisanje glaukomne ekskavacije i ispada u vidnom polju

Kriterijumi za definisanje glaukomne ekskavacije su: asimetrija C/D odnosa veća od 0.2 između dva oka, istanjen neuroretinalni obod, urezi u neuroretinalnom obodu, hemoragije na glavi vidnog živca i prisustvo defekata u sloju nervnih vlakana retine.

Kriterijumi za definisanje ispada u vidnom polju su prisustvo defekata tipičnih za glaukom ili prisustvo jednog ili više klastera od minimum tri susedne tačke sa značajnim gubitkom senzitivnosti od kojih bar jedna ima nivo značajnosti $p < 1\%$.

3.4. Laboratorijska analiza krvi i određivanje homocisteina, vitamina B12 i folata

Sva laboratorijska ispitivanja sprovedena su u laboratoriji Zavoda za zdravstvenu zaštitu Železnice Srbije. Svi laboratorijski parametri su određivani iz seruma dobijenog centrifugiranjem venske krvi pacijenta uzorkovane u serumsku epruvetu sa gel separatorom. Biohemijski parametri su određeni na biohemijskom analizatoru Architect c16000 proizvođača Abbott, originalnim reagensima, sledećim metodama: CRP – imunoturbidimetrija, holesterol – enzimski, HDL holesterol – akcelerator selektivni deterdžent, trigliceridi – glicerol fosfat oksidaza LDL holesterol – izračunat Fridvaldovom formulom.

Za analize homocisteina, vitamina B12 i folata venska krv je uzorkovana u serumске epruvete sa gel separatorom, koje su odmah stavljene na led i centrifugirane u roku od sat vremena. Nakon centrifugiranja serum je odvojen, zamrznut na -20°C i tako čuvan do momenta analiziranja. Koncentracije homocisteina, vitamina B12 i folata u serumu određene su tehnikom hemiluminiscentnog mikročestičnog imunoseja, na imunohemijskom analizatoru Architect i2000 (Abbott).

3.5. Pregled retrobulbarnog protoka metodom kolor dopler

Merenje retrobulbarnog protoka sprovedeno je u Zavodu za zdravstvenu zaštitu radnika Železnice Srbije od strane istog edukovanog ispitivača (MS) na ultrazvučnom aparatu Aloka Prosound Alfa 5 SV (Aloka, Tokyo, Japan). Pre merenja hemodinamskih parametra retrobulbarnog protoka, svim ispitanicima je nakon odmora od 15 minuta u sedećem položaju izmeren je arterijski krvni pritisak (sfigmomanometar Sanor, Japan) i srčana frekvenca (palpacijom radijalnog pulsa). Pre ispitivanja svi pacijenti su zamoljeni da izbegavaju unos kofeina, pušenja cigareta, obilan obrok i intenzivno vežbanje 3h pre pregleda. Pregledi retrobulbarnog protoka metodom kolor dopler obavljani su u vremenskom intervalu između 12 i 13h.

Svi pacijenti su ispitivani u ležećem položaju primenom linearne ultrazvučne sonde od 7,5 MHz preko zatvorenih kapaka nanošenjem kontaktnog gela, pri čemu je izbegavan bilo kakav dodatni pritisak na očnu jabučicu. Zadnja strana bulbusa i retrobulbarne strukture se

prikazuju na B slici pri čemu je optički nerv glavni orijentir. Zatim se primenjuje kolor dopler da bi se vizualizovali krvni sudovi (flow). Protok u oftalmičkoj arteriji je određivan sa temporalne strane optičkog nerva, odmah nakon ukrštanja arterije sa nervom. Protok u nazalnim i temporalnim zadnjim cilijarnim arterijama meren je u položaju koji je blizu optičkog nerva i istovremeno postavljen što je moguće više napred. Centralna retinalna arterija se prikazuje u nivou optičkog nerva zajedno sa venom centralis retine. U svim krvnim sudovima su mereni sledeći hemodinamski parametri: pik sistolnog protoka (PSV), krajnji dijastolni protok (EDV) i izračunavan Pourcelot-ov indeks rezistencije (RI) u oftalmičkoj arteriji, centralnoj retinalnoj arteriji i zadnjim cilijarnim arterijama primenom odgovarajuće formule: $RI = PSV - EDV / PSV$.

3.6. Statistička analiza

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza i metode za ispitivanje. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi (pokazatelji strukture).

Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: Analiza varijanse sa Tukey post-hoc testom, Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney test, hi-kvadrat test i Fisherov test tačne verovatnoće. Od metoda za analizu zavisnosti upotrebljen je Pearsonov koeficijent linearne korelacije.

Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05.

4. REZULTATI

4.1. Demografski rezultati ispitivanja

Ukupno smo pregledali 77 ispitanika od čega je 59 pripadalo grupi pacijenata sa nekim oblikom glaukoma otvorenog ugla i to: primarni glaukom otvorenog ugla (POAG), normotenzivni glaukom (NTG), pseudoeksfolijativni glaukom (PEXG), dok je 18 ispitanika činilo kontrolnu grupu (KG) (tabela 1).

Tabela 1. – Distribucija prema učestalosti ispitivanih grupa u istraživanju

Ispitivane grupe	N	%
POAG	20	26,0
NTG	19	24,7
PEXG	20	26,0
KG	18	23,4

Od 77 ispitanika uključenih u istraživanje, ukupno je bilo 20 (26%) bolesnika sa glaukomom otvorenog ugla, 19 (24,7%) ispitanika je imalo normotenzivni glaukom, njih 20 (26%) je imalo pseudoeksfolijativni glaukom, dok je 18 ispitanika (23,4%) predstavljalo kontrolnu grupu zdravih ispitanika bez glaukoma.

Među ispitivanim grupama postoji sledeća distribucija prema polu: 9 muškarca i 11 žena sa POAG-om, 8 muškaraca i 11 žena sa NTG, 10 muškaraca i 10 žena sa PEXG i 9 žena i 9 muškaraca u okviru kontrolne grupe (tabela 2). Ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji prema polu između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat test=0,350; p=0,950).

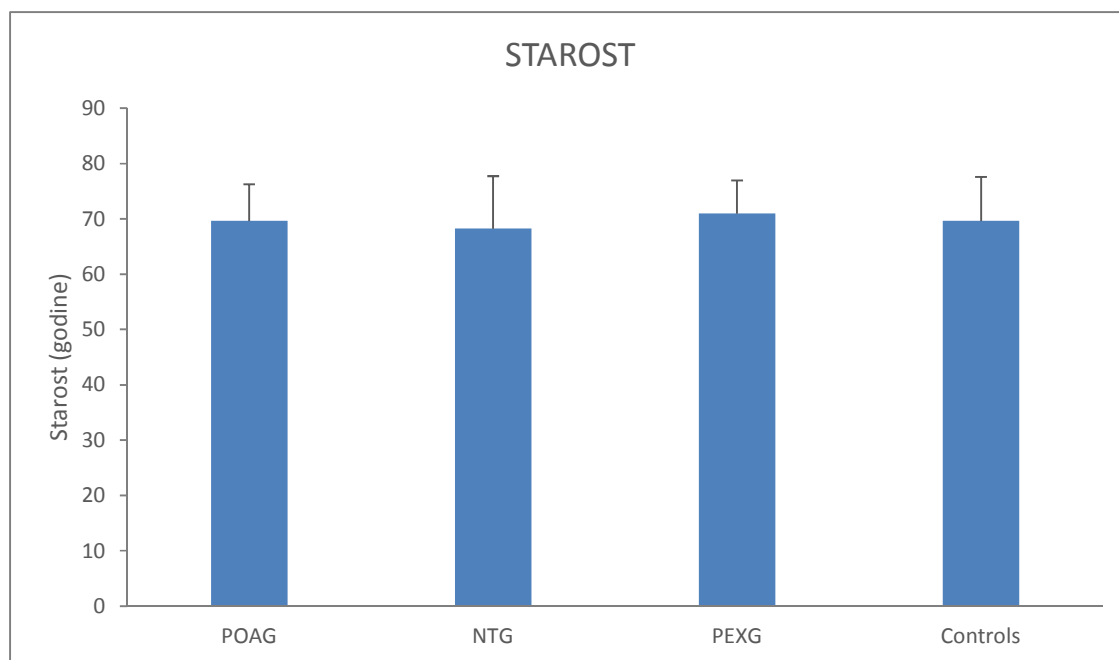
Tabela 2. – Distribucija ispitanika prema polu

POI	POAG		NTG		PEXG		Kontrolna grupa	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Muški	9	45,0	8	42,1	10	50,0	9	50,0
Ženski	11	55,0	11	57,9	10	50,0	9	50,0
Ukupno	20	100,0	19	100,0	20	100,0	18	100,0

Prosečna starost ispitanika sa POAG-om iznosi $69,6 \pm 6,7$ godina, sa NTG-om $68,3 \pm 9,5$ godina, sa PEXG-om iznosi $71,0 \pm 6,1$, dok je u kontrolnoj grupi prosečna starost $69,7 \pm 7,5$ godina (tabela 3). Ne postoji statistički značajna razlika u starosti između ispitivanih grupa ($F=0,404$; $DF=3, 73$; $p=0,751$).

Tabela 3. – Starost ispitanika u istraživanju

Ispitivane grupe	n	\bar{x}	Sd	Med	min	Max	p-vrednost
POAG	20	69,65	6,659	69,00	57	87	0,751
NTG	19	68,26	9,515	70,00	43	85	
PEXG	20	70,95	6,057	70,50	61	83	
Kontrolna grupa	18	69,67	7,934	70,50	55	83	



Grafikon 1. – Starost ispitanika u istraživanju

4.2. Oftalmološke karakteristike

Najbolja korigovana vidna oština (BVCA) u sve četiri grupe kretala se od 0.7 do 1.0 sa srednjim vrednostima prikazanim u tabeli 4. Ne postoji statistički značajna razlika u vidnoj oštini između ispitivanih grupa ($F=1,289$; $DF=3, 73$; $p=0,285$).

Srednja vrednost prosečnog gubitka senzitivnosti iznosila je $7,0 \pm 3,1$ dB kod pacijenata sa POAG-om, kod pacijenata sa NTG-om iznosila je $7,1 \pm 3,4$ dB dok je pacijenata sa PEXG-om iznosila $8,3 \pm 4,5$ dB. Srednja vrednost MD defekta kod kontrolne grupe iznosi $1,9 \pm 0,3$ i ona se statistički razlikuje u odnosu na ispitivane grupe pacijenata sa glaukom otvorenog ugla ($F=14,134$; $DF=3, 73$; $p<0,001$). Poređenjem vrednosti MD indeksa među ispitivanim pacijentima sa

primarnim glaukomom otvorenog ugla, normotenzivnim glaukomom i pseudoeksfolijativnim glaukomom nismo pronašli statistički značajnu razliku.

Prosečna vrednost odnosa dijametra papile i ekskavacije iznosi $0,56 \pm 0,19$ kod pacijenata sa POAG-om, kod grupe ispitanika sa NTG-om iznosi $0,64 \pm 0,13$, kod pacijenata sa PEXG je $0,57 \pm 0,18$, dok je u kontrolnoj grupi $0,29 \pm 0,2$. Postoji statistička značajnost među ispitivanim grupama i to između kontrolne grupe i sve tri grupe pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla ($F=17,019$; $DF=3, 73$; $p<0,001$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima odnosa ekskavacije i dijametra papile (C/D odnos) među pacijentima sa različitim tipovima glaukoma otvorenog ugla (tabela 4). Nepostojanje razlike u vrednostima MD indeksa i C/D odnosa među glaukomnim pacijentima pokazuje da su u studiju uključeni pacijenti sa sličnim stepenom glaukomnog oštećenja čime je naše istraživanje objektivizirano.

Tabela 4.- Oftalmološke karakteristike ispitivanih grupa. *BCVA- Najbolja korigovana vidna oštrina, MD - prosečan gubitak senzitivnosti, C/D- Odnos ekskavacije i dijametra papile, IOP- intraokularni pritisak*

	POAG (n=20)	NTG (n=19)	PEXG (n=20)	KG (n=18)	Test	P
BCVA (mean±SD)	0.87	0.88	0.83	0.92	F=1.289	0.285
MD (dB) (mean±SD)	7.0 ± 3.1	7.1 ± 3.4	8.3 ± 4.5	1.9 ± 0.3	F= 14,134	< 0,001
C/D (mean±SD)	0.56 ± 0.19	0.64 ± 0.13	0.57 ± 0.18	0.29 ± 0.2	F=17.019	< 0.001
IOP (mmHg) (mean±SD)	$17,7 \pm 2,9$	$14,8 \pm 2,3$	$18,6 \pm 2,3$	$15,9 \pm 2,6$	F=9,046	< 0.001

Vrednosti intraokularnog pritiska (IOP) sa terapijom kod naših ispitanika prikazane su u tabeli 4. Srednja vrednost IOP-a u grupi bolesnika sa POAG-om iznosi $17,7 \pm 2,9$ mmHg (medijana skora 18, opseg 12-22 mmHg) kod bolesnika sa NTG-om iznosi $14,8 \pm 2,3$ mmHg (medijana skora 15, opseg, 12-21 mmHg), kod bolesnika sa PEXG-om iznosi $18,6 \pm 2,3$ (medijana skora 19, opseg 12-22 mmHg), dok u kontrolnoj grupi iznosi $15,9 \pm 2,6$ (medijana skora 15,5, opseg 12-21 mmHg). Postoji statistički značajna razlika među ispitivanim grupama ($F=9,046$; $DF=3, 73$; $p<0,001$).

Multiplim poređenjem vrednosti intraokularnog pritiska utvrđeno je da statistički značajna razlika postoji između bolesnika sa NTG i POAG-om ($p=0.003$), NTG i PEXG ($p< 0.001$) kao i između bolesnika sa PEXG-om i kontrolne grupe ($p=0.007$).

Najveći broj naših ispitanika u sve tri grupe koristio je analoge prostaglandina kao monoterapiju i to 8 bolesnika (40,0%) sa POAG-om, 6 sa NTG (31,6%), 7 sa PEXG (35,0%). Beta blokatore kao monoterapiju koristilo je 2 pacijenta sa POAG-om, 3 sa NTG, 1 sa PEXG. Inhibitore ugljenje anhidraze kao monoterapiju koristio je po 1 pacijent u grupi POAG i NTG (tabela 5).

Tabela 5.- Distribucija ispitanika prema vrsti antiglaukomne terapije

	POAG		NTG		PEXG		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Beta blokatori	2	10,0	3	15,8	1	5,0	6	10,2
Analozi prostaglandina	8	40,0	6	31,6	7	35,0	21	35,6
Inhibitori uglj.anhidraze	1	5,0	1	5,0	0	0,0	2	3,4
Komb. terapija	9	45,0	9	47,4	12	60,0	30	50,8

Najveći broj ispitanika u sve tri grupe je bio na nekoj vrsti kombinovane terapije, ukupno 30 od 59 glaukomnih pacijenata (50,8 %). Najveći broj pacijenata na kombinovanoj terapiji pripadao je grupi pacijenata sa PEXG-12 ispitanika (60.0%).

4.3. Sistemske karakteristike ispitanika

Srednja vrednost sistolnog arterijskog pritiska (SBB) kod grupe pacijenta sa POAG-om iznosi $126,2 \pm 12,2$ mmHg (medijana skora iznosi 127,5; opseg, 110-150), kod NTG iznosi $120 \pm 9,4$ mmHg (medijana skora iznosi 120,0; opseg, 110-140), kod pacijenata sa PEXG-om iznosi $126 \pm 8,5$ mmHg (medijana skora iznosi 130,0; opseg, 110-140), dok kod ispitanika iz kontrolne grupe srednja vrednost SBB iznosi $126,9 \pm 5,2$ (medijana skora iznosi 125,0; opseg, 120-135) (tabela 6). Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana SBB između ispitivanih grupa ($F=2,291$; $DF=3, 73$; $P=0,085$).

Srednja vrednost dijastolnog arterijskog pritiska (DBB) kod grupe pacijenta sa POAG-om iznosi $79,7 \pm 5,7$ mmHg (medijana skora iznosi 80; opseg, 70-90), kod NTG iznosi $77,4 \pm 5,6$ mmHg (medijana skora iznosi 80; opseg, 70-90), kod pacijenata sa PEXG-om iznosi $79,2 \pm 5,2$ mmHg (medijana skora iznosi 80,0; opseg, 70-90), dok kod ispitanika iz kontrolne grupe srednja vrednost SBB iznosi $84,4 \pm 3,8$ (medijana skora iznosi 85,0; opseg, 70-90). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana DBB između ispitivanih grupa ($F=6,217$; $DF=3, 73$; $P=0,001$). Multiplim poređenjem između ispitivanih grupa pronašli smo da postoji statistički značajna razlika u vrednostima DBB između kontrolne grupe i glaukomnih pacijenata iz sve tri grupe (POAG, NTG, PEXG).

Srednja vrednost okularnog perfuzionog pritiska (OPP) kod grupe pacijenta sa POAG-om iznosi $77,5 \pm 8,6$ mmHg (medijana skora iznosi 76,2; opseg, 61,3-94), kod NTG iznosi $76,7 \pm 4,8$ mmHg (medijana skora iznosi 77,3; opseg, 69,3-87,3), kod pacijenata sa PEXG-om iznosi $76,2 \pm 5,6$ mmHg (medijana skora iznosi 76,6; opseg, 62,3-88,6), dok kod ispitanika iz kontrolne grupe srednja vrednost OPP iznosi $83,1 \pm 3,7$ mmHg (medijana skora iznosi 83,8; opseg, 75,3-94,0) (tabela 6).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima OPP između ispitivanih grupa (F=5,108; DF=3, 73; P=0,003).

Tabela 6. - Vaskularni status ispitivanih grupa. *SBB- Sistolni krvni pritisak, DBP- Dijastolni krvni pritisak, OPP- Okularni perfuzioni pritisak*

	POAG	NTG	PEXG	KG	Test	P
SBP (mmHg) (mean±SD)	126,2±12,2	120±9,4	126±8,5	126,9±5,2	F=2,291	0.085
DBP (mmHg) (mean±SD)	79,7±5,7	77,4±5,6	79,2±5,2	84,4±3,8	F=6,217	0.001
OPP (mmHg) (mean±SD)	77,5±8,6	76,7±4,8	76,2±5,6	83,1±3,7	F=5,108	0.003
Puls(/min)	69.4±5.9	70.5±7.1	68.3±7.3	69.5±5.9	F=0.350	0.789
Sistemska hipertenzija	9 (45%)	9(47.4%)	10(50%)	8(44.4%)	$\chi^2=0,151$	0.985

Multiplim poređenjima p- vrednosti između ispitivanih grupa pronašli smo da postoji statistički značajna razlika u vrednosti okularnog perfuzionog pritiska između glaukomnih pacijenata iz sve tri grupe (POAG, NTG, PEXG) i kontrolne grupe (tabela 7).

Tabela 7. – Multipla poređenja vrednosti OPP kod ispitivanih grupa

Multipla poređenja p-vrednosti	POAG	NTG	PEXG
NTG	0,979		
PEXG	0,901	0,992	
KG	0,029	0,011	0,004

Vrednosti arterijskog pulsa nisu se signifikantno razlikovale među posmatranim grupama, $F=0.350$, $DF=3$, $p=0.789$ (tabela 6). Sistemska hipertenzija je prisutna kod 9 pacijenata (45%) sa POAG-om i NTG-om (50%), kod 10 pacijenata (50%) sa PEXG-om, dok je u kontrolnoj grupi bila prisutna kod 8 pacijenata (44,4%). Ne postoji statistički značajna razlika u prisustvu arterijske hipertenzije između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat test=0,151; $p=0,985$).

4.4. Hemodinamski parametri protoka u oftalmičkoj arteriji

Srednja vrednost vršnog sistolnog protoka oftalmičke arterije kod grupe pacijenta sa POAG-om iznosi $39,0 \pm 5,4$ cm/s (medijana skora iznosi 38,5; opseg, 28,4-52,6), kod NTG iznosi $33,0 \pm 4,6$ cm/s (medijana skora iznosi 31,3; opseg, 27,3-40,8), kod pacijenata sa PEXG-om iznosi $37,6 \pm 4,5$ cm/s (medijana skora iznosi 37,1; opseg, 30,6-49,2), dok kod ispitanika iz kontrolne grupe srednja vrednost PSV u oftalmičkoj arteriji iznosi $42,1 \pm 7,0$ cm/s (medijana skora iznosi 40,8; opseg, 28,5-55,1) (tabela 8).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima PSV oftalmičke arterije između ispitivanih grupa ($F=9,139$; $DF=3, 73$; $P<0.001$).

Tabela 8. – Vrednosti vršnog sistolnog protoka oftalmičke arterije kod ispitivanih grupa

Ispitivane grupe	N	\bar{x}	Sd	Med	Min	Max	p-vrednost
POAG	20	38,970	5,4324	38,450	28,4	52,6	<0,001
NTG	19	32,958	4,5849	31,300	27,3	40,8	
PEXG	20	37,575	4,4584	37,100	30,6	49,2	
Controls	18	42,100	6,9897	40,850	28,5	55,1	

Multiplim poređenjima p- vrednosti između ispitivanih grupa pronašli smo da postoji statistički značajna razlika između vršnog sistolnog protoka oftalmičke arterije između pacijenata sa NTG-om i kontrolne grupe i kod pacijenata sa NTG-om i POAG-om, NTG-om i PEXG-om (tabela 9). Ne postoji statistički značajna razlika između vršnog sistolnog protoka oftalmičke

arterije između pacijenata sa POAG-om i PEXG-om, POAG-om i kontrolnom grupom, dok je razlika između pacijenata sa PEXG-om i kontrolne grupe na granici signifikantnosti ali bez statistički značajne razlike.

Tabela 9. – Multipla poređenja vrednosti vršnog sistolnog protoka oftalmičke arterije kod ispitivanih grupa

Multipla poređenja p-vrednosti	POAG	NTG	PEXG
NTG	0,005		
PEXG	0,848	0,047	
Controls	0,293	<0,001	0,058

Srednja vrednost krajnjeg dijastolnog protoka oftalmičke arterije kod grupe pacijenta sa POAG-om iznosi $9,2 \pm 2,4$ cm/s (medijana skora iznosi 8,8; opseg, 4,5-12,8), kod NTG iznosi $6,2 \pm 1,9$ cm/s (medijana skora iznosi 5,7; opseg, 3,9-10,7), kod pacijenata sa PEXG-om iznosi $7,3 \pm 2,2$ cm/s (medijana skora iznosi 7,3; opseg, 3,9-10,7), dok kod ispitanika iz kontrolne grupe srednja vrednost PSV u arteriji oftalmici iznosi $10,4 \pm 2,5$ cm/s (medijana skora iznosi 11,1; opseg, 5,1-14,2) (tabela 10). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima EDV oftalmičke arterije između ispitivanih grupa ($F=12,751$; $DF=3, 73$; $P<0.001$).

Tabela 10. – Vrednosti krajnjeg dijastolnog protoka oftalmičke arterije kod ispitivanih grupa

Ispitivane grupe	N	\bar{x}	Sd	Med	Min	Max	p-vrednost
POAG	20	9,220	2,3909	8,850	4,5	12,8	
NTG	19	6,195	1,8760	5,700	3,9	10,7	<0,001
PEXG	20	7,340	2,2340	7,350	4,5	12,6	
Controls	18	10,378	2,5367	11,150	5,1	14,2	

Multiplim poređenjima p- vrednosti između ispitivanih grupa pronašli smo da postoji statistički značajna razlika između krajnjeg dijastolnog protoka oftalmičke arterije između pacijenata sa NTG-om i kontrolne grupe, kao i kod pacijenata sa NTG-om i POAG-om, dok kod pacijenata sa NTG-om i PEXG-om ne postoji statistički značajna razlika u pogledu vrednosti EDV oftalmičke arterije (tabela 11). Razlika u brzini krajnjeg dijastolnog protoka a. oftalmike kod pacijenata sa POAG-om i PEXG je bila na granici signifikantnosti, $p=0,051$. Postoji statistički značajna razlika u vrednosti EDV oftalmičke arterije između pacijenata sa PEXG-om i kontrolne grupe.

Tabela 11. – Multipla poređenja vrednosti krajnjeg dijastolnog protoka oftalmičke arterije kod ispitivanih grupa

Multipla poređenja p-vrednosti	POAG	NTG	PEXG
NTG	<0,001		
PEXG	0,051	0,399	
Controls	0,402	<0,001	0,001

Srednja vrednost indeksa rezistencije (RI) oftalmičke arterije iznosi $0,76\pm 0,04$ kod pacijenata sa POAG-om, $0,80\pm 0,04$ kod pacijenata sa NTG-om, $0,80\pm 0,05$ kod pacijenata sa PEXG-om, dok je u kontrolnoj grupi $0,74\pm 0,07$ (tabela12). Postoji statistički značajna razlika među ispitivanim grupama ($F=5,919$; $DF=3, 73$; $p=0,001$) i to između pacijenata iz NTG i kontrolne grupe kao i PEXG i kontrolne grupe ($p=0,006$) (tabela 13).

Tabela 12. – Vrednosti indeksa rezistencije oftalmičke arterije kod ispitivanih grupa

Ispitivane grupe	N	\bar{x}	Sd	Med	Min	Max	p-vrednost
POAG	20	0,7615	0,04452	0,7550	0,71	0,88	0,001
NTG	19	0,8037	0,04821	0,8100	0,72	0,90	
PEXG	20	0,8030	0,05090	0,7850	0,74	0,87	
Controls	18	0,7428	0,07210	0,7600	0,57	0,87	

Tabela 13. – Multipla poređenja vrednosti indeksa rezistencije oftalmičke arterije kod ispitivanih grupa

Multipla poređenja p-vrednosti	POAG	NTG	PEXG
NTG	0,083		
PEXG	0,085	1,000	
Controls	0,717	0,006	0,006

4.5. Hemodinamski parametri protoka u centralnoj arteriji retine

Srednja vrednost vršnog sistolnog protoka centralne arterije retine kod grupe pacijenta sa POAG-om iznosi $11,4 \pm 1,7$ cm/s (medijana skora iznosi 10,7; opseg, 8,6-14,8), kod NTG iznosi $10,8 \pm 1,8$ cm/s (medijana skora iznosi 10,9; opseg, 7,5-13,1), kod pacijenata sa PEXG-om iznosi $11,8 \pm 1,2$ cm/s (medijana skora iznosi 11,5; opseg, 9,8-14,3), dok kod ispitanika iz kontrolne grupe srednja vrednost PSV u arteriji centralis retine iznosi $13,7 \pm 2$ cm/s (medijana skora iznosi 14,1; opseg, 9,4-16,3) (tabela 14).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima PSV centralne arterije retine između ispitivanih grupa ($F=10,411$; $DF=3, 73$; $P<0.001$).

Tabela 14. – Vrednosti vršnog sistolnog protoka centralne retinalne arterije kod ispitivanih grupa

Ispitivane grupe	N	\bar{x}	Sd	Med	Min	Max	p-vrednost
POAG	20	11,380	1,6854	10,750	8,6	14,8	<0,001
NTG	19	10,758	1,7740	10,900	7,5	13,1	
PEXG	20	11,810	1,2109	11,550	9,8	14,3	
Controls	18	13,689	1,9855	14,150	9,4	16,3	

Multiplim poređenjima p- vrednosti između ispitivanih grupa pronašli smo da postoji statistički značajna razlika između vršnog sistolnog protoka centralne retinalne arterije između kontrolne grupe i sve tri grupe glaukomnih pacijenta (tabela 15). Ne postoji statistički značajna razlika između tri grupe glaukomnih pacijenata.

Tabela 15. – Multipla poređenja vrednosti vršnog sistolnog protoka centralne arterije retine kod ispitivanih grupa

Multipla poređenja p-vrednosti	POAG	NTG	PEXG
NTG	0,655		
PEXG	0,849	0,214	
Controls	<0,001	<0,001	0,005

Srednja vrednost krajnjeg dijastolnog protoka centralne retinalne arterije kod grupe pacijenta sa POAG-om iznosi $3,4 \pm 0,9$ sm/s (medijana skora iznosi 3,2; opseg, 1,9-5,1), kod NTG iznosi $2,9 \pm 0,6$ cm/s (medijana skora iznosi 3,0; opseg, 1,9-4,1), kod pacijenata sa PEXG-om iznosi $3,5 \pm 0,7$ cm/s (medijana skora iznosi 3,5; opseg, 2,2-4,5), dok kod ispitanika iz kontrolne grupe srednja vrednost EDV u arteriji centralis retne iznosi $4,3 \pm 2,5$ cm/s (medijana skora iznosi 4,1; opseg, 3,0-6,1) (tabela 16).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima PSV centralne arterije retine između ispitivanih grupa ($F=11,888$; $DF=3, 73$; $P<0.001$).

Tabela 16. – Vrednosti krajnjeg dijastolnog protoka centralne arterije retine kod ispitivanih grupa

Ispitivane grupe	N	\bar{x}	Sd	Med	Min	Max	p-vrednost
POAG	20	3,370	0,9154	3,250	1,9	5,1	<0,001
NTG	19	2,868	0,5716	3,000	1,9	4,1	
PEXG	20	3,500	0,6806	3,500	2,2	4,5	
Controls	18	4,339	0,8233	4,150	3,0	6,1	

Multiplim poređenjima p- vrednosti između ispitivanih grupa pronašli smo da postoji statistički značajna razlika između vršnog sistolnog protoka CRA između ispitanika iz kontrolne grupe i sve tri grupe glaukomnih ispitanika, dok unutar različitih grupa glaukomnih ispitanika nema statistički značajne razlike u vrednostima EDV CRA (tabela 17).

Tabela 17. – Multipla poređenja vrednosti krajnjeg dijastolnog protoka centralne retinalne arterije kod ispitivanih grupa

Multipla poređenja p-vrednosti	POAG	NTG	PEXG
NTG	0,176		
PEXG	0,949	0,054	
Controls	0,001	<0,001	0,006

Srednja vrednost indeksa rezistencije centralne arterije retine iznosi $0,71\pm 0,06$ kod pacijenata sa POAG-om, $0,73\pm 0,03$ kod pacijenata sa NTG-om, $0,70\pm 0,06$ kod pacijenata sa PEXG-om, dok je u kontrolnoj grupi $0,68\pm 0,04$ (tabela 18). Ne postoji statistički značajna razlika među ispitivanim grupama ($F=1,850$; $DF=3, 73$; $p=0,146$)

Tabela 18. – Vrednosti indeksa rezistencije centralne arterije retine kod ispitivanih grupa

Ispitivane grupe	N	\bar{x}	Sd	Med	Min	Max	p-vrednost
POAG	20	0,7115	0,06133	0,7050	0,63	0,87	0,146
NTG	19	0,7295	0,03937	0,7400	0,67	0,80	
PEXG	20	0,7055	0,06855	0,6850	0,63	0,87	
Controls	18	0,6872	0,04417	0,6850	0,60	0,80	

4.6. Hemodinamski parametri protoka u zadnjim temporalnim cilijarnim arterijama

Srednja vrednost vršnog sistolnog protoka aa. ciliares post. breves. temp. (TPCA) kod grupe pacijenta sa POAG-om iznosi $11,4 \pm 2,2$ cm/s (medijana skora iznosi 10,5; opseg, 8,5-16,2), kod NTG iznosi $8,7 \pm 1,4$ cm/s (medijana skora iznosi 8,4; opseg, 6,7-11,3), kod pacijenata sa PEXG-om iznosi $11,2 \pm 1,5$ cm/s (medijana skora iznosi 11; opseg, 9,0-13,7), dok kod ispitanika iz kontrolne grupe srednja vrednost PSV aa. ciliares post. breves temp. iznosi $13,3 \pm 2,6$ cm/s (medijana skora iznosi 13,5; opseg, 8,9-18,4) (tabela 19).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima PSV aa. ciliares post. breves. temp. između ispitivanih grupa ($F=16,972$; $DF=3, 73$; $P<0.001$).

Tabela 19. – Vrednosti vršnog sistolnog protoka u zadnjim temporalnim cilijarnim arterijama kod ispitivanih grupa

Ispitivane grupe	N	\bar{x}	Sd	Med	Min	Max	p-vrednost
POAG	20	11,375	2,1976	10,500	8,5	16,2	<0,001
NTG	19	8,705	1,4140	8,400	6,7	11,3	
PEXG	20	11,250	1,4813	10,950	9,0	13,7	
Controls	18	13,300	2,5939	13,550	8,9	18,4	

Multiplim poređenjima vrednosti PSV aa. ciliares post. breves temp. dobili smo statistički značajnu razliku u vrednostima PSV između svih posmatranih grupa osim između grupe POAG i PEXG (tabela 20).

Tabela 20. – Multipla poređenja vrednosti vršnog sistolnog protoka u zadnjim temporalnim cilijarnim arterijama kod ispitivanih grupa

Multipla poređenja p-vrednosti	POAG	NTG	PEXG
NTG	<0.001		
PEXG	0,997	0,001	
Controls	<0,019	<0,001	0,011

Srednja vrednost krajnjeg dijastolnog protoka (EDV) aa. ciliares post. breves temp. kod grupe pacijenta sa POAG-om iznosi $3,6 \pm 1,0$ cm/s (medijana skora iznosi 3,7; opseg, 1,8-5,6), kod NTG iznosi $2,5 \pm 0,6$ cm/s (medijana skora iznosi 2,2; opseg, 1,7-3,8), kod pacijenata sa PEXG-om iznosi $3,0 \pm 1,4$ cm/s (medijana skora iznosi 3,2; opseg, 1,5-4,9), dok kod ispitanika iz kontrolne grupe srednja vrednost EDV aa. ciliares post. breves temp. iznosi $4,5 \pm 1,0$ (medijana skora iznosi 4,5; opseg, 2,6-6,5) (tabela 21).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima EDV aa. ciliares post. breves temp. između ispitivanih grupa ($F=14,399$; $DF=3, 73$; $P<0.001$).

Tabela 21. – Vrednosti krajnjeg dijastolnog protoka u zadnjim temporalnim cilijarnim arterijama kod ispitivanih grupa

Ispitivane grupe	N	\bar{x}	Sd	Med	Min	Max	p-vrednost
POAG	20	3,595	1,0374	3,700	1,8	5,6	
NTG	19	2,505	0,6553	2,200	1,7	3,8	<0,001
PEXG	20	3,040	1,1390	3,200	1,5	4,9	
Controls	18	4,522	0,9956	4,550	2,6	6,5	

Multipla poređenja p vrednosti unutar grupa pokazuju da postoji statistički značajna razlika u vrednostima EDV aa. ciliares post. breves temp. između kontrolne grupe ispitanika i sve tri grupe glaukomnih pacijenata, kao i između grupe NTG i POAG (tabela 22).

Tabela 22. – Multipla poređenja vrednosti krajnjeg dijastolnog protoka u zadnjim temporalnim cilijarnim arterijama kod ispitivanih grupa

Multipla poređenja p-vrednosti	POAG	NTG	PEXG
NTG	0,005		
PEXG	0,283	0,327	
Controls	0,023	<0,001	<0,001

Srednja vrednost indeksa rezistencije u zadnjim temporalnim cilijarnim arterijama iznosi $0,68 \pm 0,06$ kod pacijenata sa POAG-om, $0,71 \pm 0,04$ kod pacijenata sa NTG-om, $0,73 \pm 0,08$ kod pacijenata sa PEXG-om, dok je u kontrolnoj grupi $0,66 \pm 0,02$. Postoji statistički značajna razlika među ispitivanim grupama ($F=5,912$; $DF=3, 73$; $p=0,001$) (tabela 23).

Tabela 23. – Vrednosti indeksa rezistencije u zadnjim temporalnim cilijarnim arterijama kod ispitivanih grupa

Ispitivane grupe	N	\bar{x}	Sd	Med	Min	Max	p-vrednost
POAG	20	0,6835	0,05797	0,6800	0,61	0,84	
NTG	19	0,7095	0,04938	0,7200	0,58	0,80	0,001
PEXG	20	0,7310	0,08097	0,7200	0,62	0,86	
Controls	18	0,6567	0,02449	0,6500	0,63	0,71	

Multiplim poređenjima RI indeksa aa. ciliares post. breves. temp. pronašli smo statistički značajnu razliku između kontrolne grupe i NTG i kontrolne grupe i PEXG grupe, dok je razlika između POAG i PEXG grupe bila na granici signifikantnosti, $p=0,053$ (tabela 24).

Tabela 24. – Multipla poređenja vrednosti indeksa rezistencije u zadnjim temporalnim cilijarnim arterijama kod ispitivanih grupa

Multipla poređenja p-vrednosti	POAG	NTG	PEXG
NTG	0,499		
PEXG	0,053	0,650	
Controls	0,483	0,034	0,001

4.7. Hemodinamski parametri protoka u zadnjim nazalnim cilijarnim arterijama

Srednja vrednost vršnog sistolnog protoka aa. ciliares post. breves. nasalis (NPCA) kod grupe pacijenta sa POAG-om iznosi $10,4 \pm 2,0$ cm/s (medijana skora iznosi 10,1; opseg, 7,7-15,3), kod NTG iznosi $8,6 \pm 1,9$ cm/s (medijana skora iznosi 8,3; opseg, 6,1-12,8), kod pacijenata sa PEXG-om iznosi $10,7 \pm 1,5$ cm/s (medijana skora iznosi 10,5; opseg, 8,4-13,3), dok kod ispitanika iz kontrolne grupe srednja vrednost PSV aa. ciliares post. breves nasalis iznosi $12,4 \pm 2,3$ cm/s (medijana skora iznosi 12,8; opseg, 8,1-16,2) (tabela 25).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima PSV u zadnjim nazalnim cilijarnim arterijama kod ispitivanih grupa ($F=11,516$; $DF=3, 73$; $P<0.001$).

Tabela 25. – Vrednosti vršnog sistolnog protoka u zadnjim nazalnim cilijarnim arterijama kod ispitivanih grupa

Ispitivane grupe	N	\bar{x}	Sd	Med	Min	Max	p-vrednost
POAG	20	10,415	1,9961	10,100	7,7	15,3	<0,001
NTG	19	8,632	1,9070	8,300	6,1	12,8	
PEXG	20	10,675	1,4754	10,550	8,4	13,3	
Controls	18	12,383	2,3530	12,800	8,1	16,2	

Multiplim poređenjima p vrednosti među ispitivanim grupama ustanovili smo da postoji statistički značajna razlika PSV u zadnjim nazalnim cilijarnim arterijama između kontrolne grupe i sve tri grupe pacijenata sa glaukomom, kao i između NTG grupe i POAG-a i NTG grupe i PEXG grupe (tabela 26).

Tabela 26. – Multipla poređenja vrednosti vršnog sistolnog protoka u zadnjim nazalnim cilijarnim arterijama kod ispitivanih grupa

Multipla poređenja p-vrednosti	POAG	NTG	PEXG
NTG	0,028		
PEXG	0,974	0,009	
Controls	0,014	<0,001	0,042

Srednja vrednost krajnjeg dijastolnog protoka aa. ciliares post. breves nasalis kod grupe pacijenta sa POAG-om iznosi $3,2 \pm 0,9$ cm/s (medijana skora iznosi 3,3; opseg, 1,6-4,9), kod NTG iznosi $2,5 \pm 0,7$ cm/s (medijana skora iznosi 2,3; opseg, 1,6-3,7), kod pacijenata sa PEXG-om iznosi $2,9 \pm 0,9$ cm/s (medijana skora iznosi 2,9; opseg, 1,6-4,7), dok kod ispitanika iz kontrolne grupe srednja vrednost EDV aa. ciliares post. breves nasalis iznosi $4,1 \pm 0,9$ (medijana skora iznosi

4,0; opseg, 2,0-5,3) (tabela 27). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima EDV aa. ciliares post. breves nasalis između ispitivanih grupa ($F=12,306$; $DF=3, 73$; $P<0.001$).

Tabela 27. – Vrednosti krajnjeg dijastolnog protoka u zadnjim nazalnim cilijarnim arterijama kod ispitivanih grupa

Ispitivane grupe	N	\bar{x}	Sd	Med	Min	Max	p-vrednost
POAG	20	3,175	0,8843	3,300	1,6	4,9	<0,001
NTG	19	2,484	0,7136	2,300	1,6	3,7	
PEXG	20	2,875	0,9469	2,900	1,6	4,7	
Controls	18	4,128	0,8621	4,050	2,0	5,3	

Multiplim poređenjima p vrednosti među ispitivanim grupama ustanovili smo da postoji statistički značajna razlika u vrednostima EDV u zadnjim nazalnim cilijarnim arterijama između kontrolne grupe i sve tri grupe pacijenata sa glaukomom (tabela 28).

Tabela 28. – Multipla poređenja vrednosti krajnjeg dijastolnog protoka u zadnjim nazalnim cilijarnim arterijama kod ispitivanih grupa

Multipla poređenja p-vrednosti	POAG	NTG	PEXG
NTG	0,066		
PEXG	0,687	0,490	
Controls	0,006	<0,001	<0,001

Srednja vrednost indeksa rezistencije u zadnjim nazalnim cilijarnim arterijama iznosi $0,69\pm 0,05$ kod pacijenata sa POAG-om, $0,71\pm 0,05$ kod pacijenata sa NTG-om, $0,73\pm 0,07$ kod

pacijenata sa PEXG-om, dok je u kontrolnoj grupi $0,66 \pm 0,04$ (tabela 29). Postoji statistički značajna razlika među ispitivanim grupama ($F=5,708$; $DF=3, 73$; $p=0,001$).

Tabela 29. – Vrednosti indeksa rezistencije u zadnjim nazalnim cilijskim arterijama kod ispitivanih grupa

Ispitivane grupe	N	\bar{x}	Sd	Med	Min	Max	p-vrednost
POAG	20	0,6945	0,05530	0,7000	0,62	0,82	0,001
NTG	19	0,7100	0,04876	0,7200	0,60	0,79	
PEXG	20	0,7315	0,07278	0,7350	0,63	0,84	
Controls	18	0,6583	0,03974	0,6600	0,59	0,75	

Multiplim poređenjima RI indeksa aa. ciliares post. breves. nasalis pronašli smo statistički značajnu razliku između kontrolne grupe i NTG i kontrolne grupe i PEXG grupe, dok između ostalih grupa nema statistički značajne razlike (tabela 30).

Tabela 30. – Multipla poređenja vrednosti indeksa rezistencije u zadnjim nazalnim cilijskim arterijama kod ispitivanih grupa

Multipla poređenja p-vrednosti	POAG	NTG	PEXG
NTG	0,823		
PEXG	0,165	0,629	
Controls	0,201	0,032	0,001

4.8. Ukupno poređenje hemodinamskih parametara retrobulbarnih krvnih sudova između ispitivanih grupa

Ukupno poređenje sve tri grupe glaukomnih pacijenata (NTG, POAG, XFG) i kontrolne grupe pokazuje snižen vršni sistolni protok (PSV) i krajnji dijastolni protok (EDV) u oftalmičkoj arteriji (OA), centralnoj arteriji retine (CRA) i zadnjim, nazalnim i temporalnim cilijarnim arterijama (NPCA i TPCA), kao i povećan indeks rezistencije (RI) u oftalmičkoj arteriji (OA) i u obe zadnje cilijarne arterije (NPCA i TPCA) kod glaukomnih pacijenata (tabela 31).

Multiplim poređenjima unutar ispitivanih grupa dobili smo takođe signifikantnu razliku među gore navedinim parametrima i kod poređenja NTG grupe sa kontrolnom grupom.

Poređenjem vrednosti retrobularnog protoka između pacijenata sa POAG-om i kontrolne grupe pronašli smo signifikantno niže vrednostima PSV i EDV u centralnoj retinalnoj arteriji (CRA) i zadnjim nazalnim i temporalnim cilijarnim arterijama (NPCA i TPCA) u POAG grupi.

Kod pacijenata sa XFG u odnosu na kontrolnu grupu prisutne su signifikantno niže vrednosti svih posmatranih parametara izuzev PSV indeksa AO uz istovremeno povećane vrednosti RI indeksa u svim krvnim sudovima izuzev CRA.

Međusobnim poređenjem pacijenata sa POAG-om i NTG pronašli smo snižene vrednosti PSV i EDV indeksa u arteriji oftalmici i temporalnim zadnjim cilijarnim arterijama kod pacijenata sa NTG-om, dok su kod iste grupe pacijenata snižene vrednosti PSV indeksa u nazalnim zadnjim cilijarnim arterijama.

Grupa pacijenata sa NTG-om pokazala je signifikantno niže vrednosti PSV u OA, NPCA i TPCA u odnosu na PEXG grupu.

U grupi pacijenata sa POAG-om i XFG nije bilo signifikante razlike ni u jednom od ispitivanih parametara iako je razlika u EDV parametru arterije oftalmike bila na granici signifikantnosti.

Tabela 31. – Poređenje parametara retrobulbarnog protoka među ispitivanim grupama. *OA*-arterija oftalmika, *CRA*-arterija centralis retine, *NPCA*-zadnje nazalne cilijarne arterije, *TPCA*-zadnje temporalne cilijarne arterije, *PSV*-vršni sistolnim protok, *EDV*-krajnji dijastolni protok, *RI*-indeks rezistencije

	POAG (1) n=20	NTG (2) n=19	PEXG (3) n=20	KG (4) n=18	P	Post-hoc test
OA-PSV (cm/sec)	38.97±5.4	32.96±4.6	37.57±4.4	42.1±6.9	<0.001	1-2, 2-4, 2-3
OA-EDV (cm/sec)	9.22±2.4	6,19±1,9	7,34±2,2	10,38±2,5	<0.001	1-2, 2-4, 3-4
OA-RI	0,76±0,04	0,80±0,04	0,80±0,05	0,74±0,07	<0.001	2-4, 3-4
CRA-PSV (cm/sec)	11,38±1,7	10,76±1,8	11,81±1,2	13,69±2,0	< 0.001	1-4, 2-4, 3-4
CRA-EDV (cm/sec)	3,37±0,9	2,87±0,6	3,5±0,7	4,34±2,5	<0.001	1-4, 2-4, 3-4
CRA-RI	0,71±0,06	0,73±0,03	0,70±0,06	0,68±0,04	0.146	--
NPCA-PSV (cm/sec)	10,41±2,0	8,63±1,9	10,67±1,5	12,38±2,3	< 0.001	1-2, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4
NPCA-EDV (cm/sec)	3,17±0,9	2,48±0,7	2,87±0,9	4,1±0,9	< 0.001	1-4, 2-4, 3-4
NPCA-RI	0,69±0,05	0,71±0,05	0,73±0,07	0,66±0,04	0.001	2-4, 3-4
TPCA-PSV (cm/sec)	11,37±2,2	8,70±1,4	11,25±1,5	13,3±2,6	< 0.001	1-2, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4
TPCA-EDV (cm/sec)	3,59±1,0	2,50±0,6	3,04±1,4	4,55±1,0	< 0.001	1-2, 1-4, 2-4, 3-4
TPCA-RI	0,68±0,06	0,71±0,04	0,73±0,08	0,66±0,02	<0.001	2-4, 3-4

4.9. Laboratorijski nalazi

Srednje vrednosti holesterola, HDL, LDL i triglicerida kod sve četiri ispitivane grupe prikazane su u tabeli 32. Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima lipidnog statusa među ispitivanim grupama.

Tabela 32. – Lipidni status kod ispitivanih grupa

Ispitivane grupe	POAG	NTG	PEXG	Controls	Vrsta Testa	F/Hi²	P-Vrednost
Holesterol (mmol/l)±SD	5,7±1,0	5,9±1,53	5,1±1,43	5,9±1,06	Anova	1,834	0,149
HDL (mmol/l)±SD	1,4±0,36	1,4±0,33	1,39±0,40	1,4±0,38	Anova	0,164	0,921
LDL (mmol/l)±SD	3,6±0,96	3,4±1,10	3,4±0,88	3,8±0,88	Anova	1,095	0,357
Trigliceridi (mmol/l)±SD	1,4±0,84	1,6±1,22	1,4±0,63	1,6±0,54	Hi ²	2,725	0,436

Srednja vrednost holesterola iznosi kod POAG grupe 5,7±1,0 mmol/l, kod NTG grupe je 15,9±1,53, kod PEXG grupe iznosi 5,1±1,43 mmol/L, dok je kod kontrolne grupe 5,9±01,06 mmol/L. Medijana skora triglicerida kod POAG grupe iznosi 5,4 mmol/L (opseg, 4,14-7,65), kod NTG iznosi 5,8 (opseg, 2,51-10,76), dok je kod PEXG 5,0 (opseg 0,42-7,25), dok je kod kontrolne grupe 6,0 mmol/L (opseg, 3,29-8,68). Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana holesterola između ispitivanih grupa (F=1,834; DF=3, 73; p=0,149).

Srednja vrednost HDL iznosi kod POAG grupe 1,45±3,62mmol/l, kod NTG grupe je 1,4±0,33, kod PEXG grupe iznosi 1,4±0,40mmol/L, dok je kod kontrolne grupe 1,4±0,38 mmol/L. Medijana HDL skora kod POAG grupe iznosi 1,4 mmol/L (opseg, 0,92-2,52), kod NTG iznosi 1,3 (opseg, 0,93-2,06), dok je kod PEXG 1,3 (opseg 0,73-2,20), dok je kod kontrolne grupe 1,3 mmol/L (opseg, 0,92-2,27). Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana HDL između ispitivanih grupa (F=0,164; DF=3, 73; p=0,921).

Srednja vrednost LDL iznosi kod POAG grupe 3,6±0,96 mmol/l, kod NTG grupe je 3,4±1,1, kod PEXG grupe iznosi 3,4±0,88 mmol/L, dok je kod kontrolne grupe 3,8±0,88 mmol/L. Medijana LDL skora kod POAG grupe iznosi 3,4mmol/L (opseg, 2,3-5,7), kod NTG iznosi 3,8 (opseg, 1,1-4,8), dok je kod PEXG 3,3 (opseg 1,6-5,0), dok je kod kontrolne grupe 3,8 mmol/L (opseg, 1,1-5,7). Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana LDL između ispitivanih grupa (F=1,095; DF=3, 73; p=0,357).

Srednja vrednost triglicerida iznosi kod POAG grupe $1,4 \pm 0,84$ mmol/l, kod NTG grupe je $1,6 \pm 1,22$, kod PEXG grupe iznosi $1,4 \pm 0,63$ mmol/L, dok je kod kontrolne grupe $1,6 \pm 0,54$ mmol/L. Medijana triglicerida skora kod POAG grupe iznosi 1,3 mmol/L (opseg, 0,59-3,97), kod NTG iznosi 1,2 (opseg, 0,52-6,09), dok je kod PEXG 1,17 (opseg 0,7-3,3), dok je kod kontrolne grupe 1,5 mmol/L (opseg, 0,85-2,41). Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana triglicerida između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat=2,725; DF=3; p=0,436).

Tabela 33. – Vrednosti C reaktivnog proteina (CRP) kod ispitivanih grupa

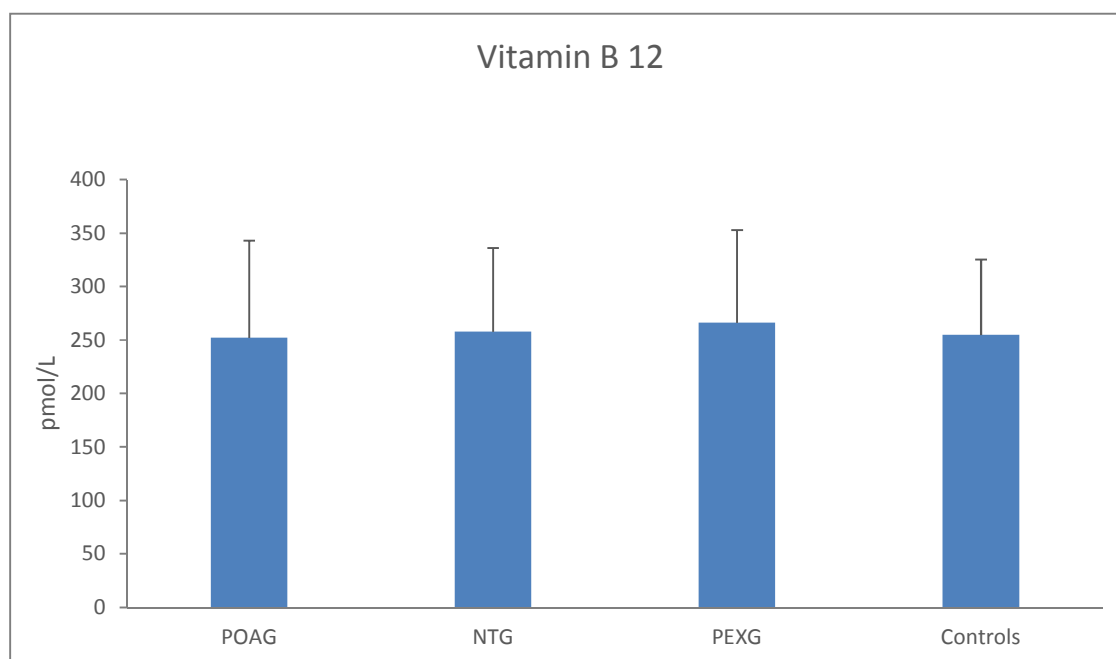
Ispitivane grupe	N	\bar{x}	Sd	Med	Min	Max	p-vrednost
POAG	20	3,095	3,2954	2,000	0,2	12,3	0,406
NTG	19	1,853	1,3874	1,600	0,2	4,4	
PEXG	20	3,125	2,7785	1,750	0,5	8,6	
Controls	18	1,689	1,3042	1,350	0,2	5,6	

Srednja vrednost C reaktivnog proteina (CRP) iznosi kod POAG grupe $3,1 \pm 3,09$ mg/L, kod NTG grupe je $1,8 \pm 1,38$, kod PEXG grupe iznosi $3,1 \pm 2,78$ mg/L, dok je kod kontrolne grupe $1,7 \pm 1,30$ mg/L (tabela 33). Medijana CRP skora kod POAG grupe iznosi 2,0 mg/L (opseg, 0,2-12,3), kod NTG iznosi 1,6 (opseg, 0,2-4,4), dok je kod PEXG 1,7 (opseg 0,5-8,6), dok je kod kontrolne grupe 1,3 mg/L (opseg, 0,2-5,6). Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana triglicerida između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat=2,911; DF=3; p=0,406).

Tabela 34. – Vrednosti vitamina B 12 kod ispitivanih grupa

Ispitivane grupe	N	\bar{x}	Sd	Med	Min	Max	p-vrednost
POAG	20	252,20	91,054	235,00	136	480	0,955
NTG	19	257,84	78,487	258,00	156	430	
PEXG	20	266,30	86,841	240,50	145	495	
Controls	18	254,94	70,629	235,00	144	434	

Srednja vrednost vitamina B12 iznosi kod POAG grupe $252,2 \pm 91,0$ pmol/L, kod NTG grupe je $257,8 \pm 78,5$, kod PEXG grupe iznosi $266,3 \pm 86,8$ pmol/L, dok je kod kontrolne grupe $254,9 \pm 70,6$ pmol/L (tabela 34). Medijana vit. B12 skora kod POAG grupe iznosi 235,0 pmol/L (opseg, 136-480), kod NTG grupe iznosi 258 (opseg, 156-430), kod PEXG grupe 240 (opseg 145-495), dok je kod kontrolne grupe 235 pmol/L (opseg, 144-434). Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana vitamina B12 između ispitivanih grupa ($F=0,109$; $DF=3, 73$; $p=0,955$).

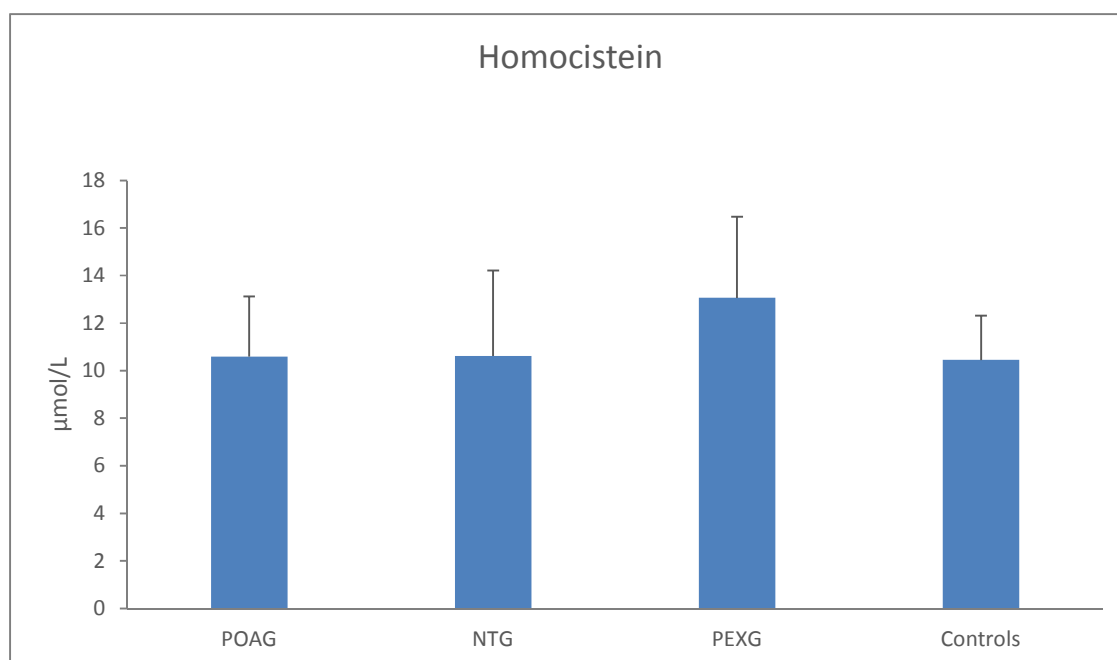


Grafikon 2. - Vrednosti vitamina B12 kod ispitivanih grupa

Tabela 35. – Vrednosti homocisteina kod ispitivanih grupa

Ispitivane grupe	N	\bar{x}	Sd	Med	Min	Max	p-vrednost
POAG	20	10,6010	2,53403	10,4400	6,03	15,85	0,018
NTG	19	10,6247	3,59760	9,6400	6,57	20,92	
PEXG	20	13,0665	3,41610	12,6500	7,12	19,12	
Controls	18	10,4578	1,86212	10,3650	7,79	15,79	

Srednja vrednost serumskog homocisteina iznosi kod POAG grupe $10,6 \pm 2,5$ $\mu\text{mol/L}$, kod NTG grupe je $10,6 \pm 3,6$, PEXG grupe iznosi $13,1 \pm 3,4$ $\mu\text{mol/L}$, dok je kod kontrolne grupe $10,4 \pm 1,9$ $\mu\text{mol/L}$ (tabela 35). Medijana homocisteina skora kod POAG grupe iznosi $10,4$ $\mu\text{mol/L}$ (opseg, 6,03-15,8), kod NTG grupe iznosi $9,6$ $\mu\text{mol/L}$ (opseg, 6,6-20,9), kod PEXG grupe iznosi $12,6$ $\mu\text{mol/L}$ (opseg, 7,12-19,12), dok je kod kontrolne grupe $10,4$ $\mu\text{mol/L}$ (opseg, 7,79-15,79). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana homocisteina između ispitivanih grupa ($F=3,562$; $DF=3, 73$; $p=0,018$).



Grafikon 3. - Vrednosti homocisteina kod ispitivanih grupa

Multiplim poređenjem vrednosti homocisteina među ispitivanim grupama pronašli smo da postoji statistički značajna razlika između vrednosti homocisteina kod pacijenata sa PEXG-om u odnosu na pacijente sa POAG-om i u odnosu na kontrolnu grupu dok je razlika između PEXG grupe i NTG grupe na granici značajnosti ($p=0,056$) (tabela 36).

Tabela 36. – Multipla poređenja vrednosti homocisteina kod ispitivanih grupa

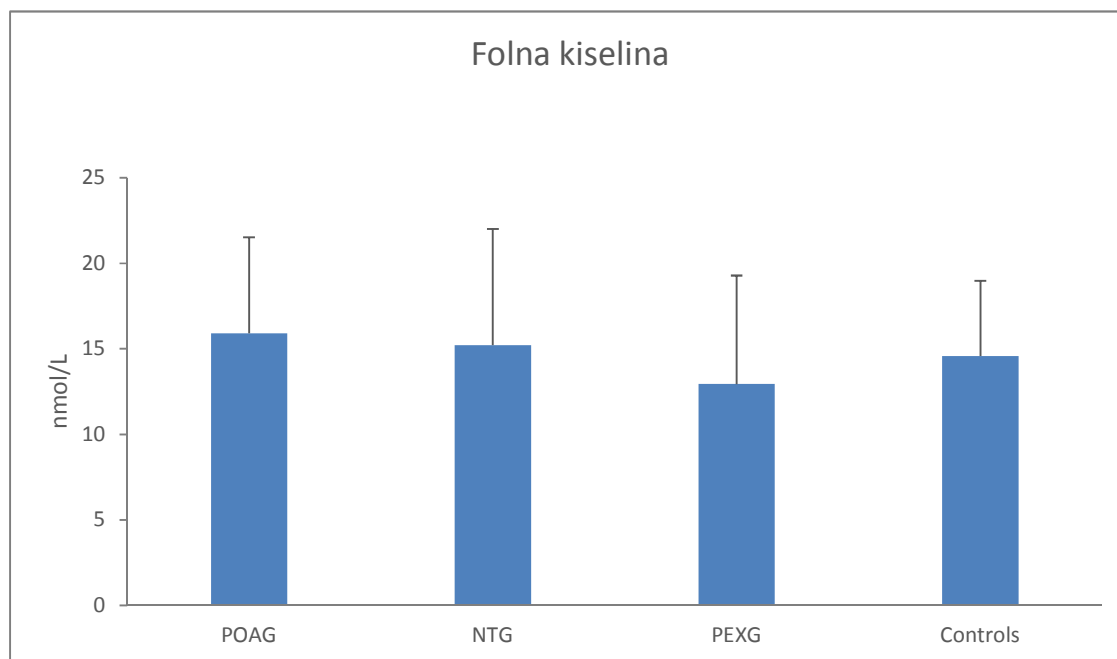
Multipla poređenja p-vrednosti	POAG	NTG	PEXG
NTG	1,000		
PEXG	0,048	0,056	
Controls	0,999	0,998	0,040

Srednja vrednost folata iznosi kod POAG grupe $15,9 \pm 5,6$ nmol/l, kod NTG grupe je $15,2 \pm 6,8$, PEXG grupe iznosi $12,9 \pm 6,3$ nmol/L, dok je kod kontrolne grupe $14,6 \pm 4,4$ nmol/L (tabela 37). Medijana folata skora kod POAG grupe iznosi 15,2 nmol/L (opseg, 5,4-29,5), kod NTG grupe iznosi 13,8 (opseg, 7,1-32,2), kod PEXG grupe iznosi 11,3 (opseg, 5,5-25,1), dok je kod kontrolne grupe 15,5 nmol/L (opseg, 5,9-21,9).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana folata između ispitivanih grupa ($F=0,928$; $DF=3, 73$; $p=0,432$).

Tabela 37. – Vrednosti folata kod ispitivanih grupa

Ispitivane grupe	N	\bar{x}	Sd	Med	Min	Max	p-vrednost
POAG	20	15,910	5,6227	15,250	5,4	29,5	0,432
NTG	19	15,222	6,8026	13,800	7,1	32,2	
PEXG	20	12,940	6,3531	11,300	5,5	25,1	
Controls	18	14,594	4,4023	15,500	5,9	21,9	



Grafikon 4. - Vrednosti folne kiseline kod ispitivanih grupa

4.10. Poređenje vrednosti homocisteina sa vrednostima hemodinamskog protoka u ispitivanim retrobulbarnim krvnim sudovima

Kod pacijenata sa PEXG-om postoji statistički značajna jaka pozitivna povezanost između vrednosti homocisteina i indeksa rezistencije (RI) u svim ispitivanim krvnim sudovima OA, CRA, TPCA i NPCA ($r = 0.780$; $r = 0.758$; $r = 0.889$; $r = 0.861$, retrospektivno; sve p vrednosti < 0.001) (tabela 38). Kod iste grupe pacijenata (PEXG) postoji statistički značajna jaka negativna povezanost između vrednosti homocisteina i krajnjeg dijastolnog protoka (EDV) u OA, CRA, TPCA i NPCA ($r = -0.755$; $r = -0.775$; $r = -0.830$, $r = -0.779$, retrospektivno; sve p vrednosti $p < 0.001$) (tabela 38).

Tabela 38. – Poređenje vrednosti homocisteina u ispitivanim grupama sa vrednostima hemodinamskog protoka u ispitivanim retrobulbarnim krvnim sudovima. *OA- arterija oftalmika, CRA-arterija centralis retine, NPCA-zadnje nazalne cilijarne arterije, TPCA-zadnje temporalne cilijarne arterije, PSV-vršni sistolni protok, EDV-krajnji dijastolni protok, RI-indeks rezistencije; r-Pearsonov koeficijent linearne korelacije*

Homocistein (umol/L)		POAG	NTG	PEXG	Controls
OA-PSV (cm/s)	r	-0.523	0.266	-0.260	-0.067
	p value	0.018	0.272	0.268	0.79
OA-EDV (cm/s)	r	-0.689	-0.389	-0.755	-0.491
	p value	0.001	0.1	<0,001	0.039
OA-RI	r	0.579	0.595	0.78	0.461
	p value	0.007	0.007	<0,001	0.054
CRA-PSV (cm/s)	r	-0.269	-0.204	-0.036	0.089
	p value	0.252	0.402	0.881	0.727
CRA-EDV (cm/s)	r	-0.4	-0.339	-0.775	-0.186
	P value	0.081	0.156	<0,001	0.459
CRA-RI	r	0.288	0.202	0.758	0.512
	p value	0.218	0.407	<0,001	0.03
TPCA-PSV (cm/s)	r	-0.223	-0.247	-0.315	-0.451
	p value	0.344	0.308	0.176	0.06
TPCA-EDV (cm/s)	r	-0.364	-0.495	-0.83	-0.511
	p value	0.114	0.031	<0,001	0.03
TPCA-RI	r	0.338	0.521	0.889	0.482
	p value	0.144	0.022	<0,001	0.043
NPCA-PSV (cm/s)	r	-0.286	-0.223	-0.204	-0.469
	p value	0.221	0.359	0.389	0.05
NPCA-EDV (cm/s)	r	-0.407	-0.428	-0.779	-0.545
	p value	0.075	0.067	<0,001	0.019
NPCA-RI	r	0.366	0.521	0.861	0.331
	p value	0.112	0.022	<0,001	0.179

Kod pacijenata sa POAG-om postoji statistički značajna osrednja negativna povezanost između vrednosti homocisteina i PSV OA ($r = -0.523$; $p=0.018$); između homocisteina i EDV u

OA ($r = -0.689$; $p=0.001$). Kod iste grupe pacijenata (POAG) postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost između homocisteina i RI indeksa u OA ($r = 0.579$; $p=0.007$).

Kod pacijenata sa NTG-om postoji statistički značajna osrednja negativna povezanost između vrednosti homocisteina i krajnjeg dijastolnog protoka (EDV) u TPCA ($r = -0.495$; $p=0.031$). Kod iste grupe pacijenata (NTG) postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost između nivoa homocisteina i indeksa rezistencije (RI) u OA, TPCA i NPCA ($r=0.595$, $p=0.007$; $r = 0.521$, $p=0.022$; $r = 0.521$, $p=0.022$, retrospektivno).

Postoji statistički značajna pozitivna povezanost između vrednosti homocisteina i RI indeksa u oftalmičkoj arteriji kod sve tri grupe glaukomnih pacijenata (POAG, NTG, PEXG) ($p=0.007$, $p=0.007$, $p < 0.001$, retrospektivno).

U kontrolnoj grupi takođe je zapažena statistički značajna osrednja negativna povezanost između homocisteina i krajnjeg dijastolnog protoka (EDV) u OA, TPCA i NPCA ($r = -0.491$, $p=0.039$; $r = -0.511$, $p=0.03$; $r = -0.545$, $p=0.019$, retrospektivno). U istoj grupi ispitanika (KG) zapažena je statistički značajna osrednja pozitivna povezanost između nivoa homocisteina i indeksa rezistencije (RI) u CA i TPCA ($r = -0.491$, $p=0.039$; $r = -0.511$, $p=0.03$, retrospektivno).

4.11. Poređenje vrednosti prosečnog gubitka senzitivnosti u ispitivanim grupama glaukomnih pacijenata sa vrednostima hemodinamskog protoka u retrobulbarnim krvnim sudovima.

Poređenjem indeksa prosečnog gubitka senzitivnosti vidnog polja (MD) i hemodinamskih parametara retrobulbarne cirkulacije kod pacijenata sa NTG-om ustanovili smo da postoji statistički značajna osrednja negativna povezanost između MD indeksa vidnog polja i krajnjeg dijastolnog protoka u oftalmičkoj arteriji ($r = -0.627$; $p=0.004$) (tabela 39). U istoj grupi ispitanika postoji statistički značajna jaka pozitivna povezanost između MD indeksa vidnog polja i indeksa rezistencije (RI) u OA ($r = 0.755$; $p < 0.001$). U istoj grupi (NTG) pronašli smo statistički značajnu osrednju pozitivnu povezanost između MD indeksa vidnog polja i RI indeksa retrobulbarnog protoka u centralnoj retinalnoj arteriji (CRA) i zadnjim nazalnim cilijarnim arterijama (NPCA) ($r = 0.556$, $p=0.014$; $r = 0.541$, $p=0.017$, retrospektivno).

Tabela 39. – Poređenje vrednosti prosečnog gubitka senzitivnosti (MD) u ispitivanim grupama glaukomnih pacijenata sa vrednostima hemodinamskog protoka u retrobulbarnim krvnim sudovima. OA- arterija oftalmika, CRA-arterija centralis retine, NPCA-zadnje nazalne cilijarne arterije, TPCA-zadnje temporalne cilijarne arterije, PSV-vršni sistolni protok, EDV-krajnji dijastolni protok, RI-indeks rezistencije; r-Pearsonov koeficijent linearne korelacije

MD (dB)		POAG	NTG	PEXG
OA-PSV (cm/s)	r	-0.303	0.05	-0.425
	p value	0.194	0.84	0.062
OA-EDV (cm/s)	r	-0.138	-0.627	-0.347
	p value	0.561	0.004	0.134
OA-RI	r	-0.056	0.755	0.196
	p value	0.815	<0.001	0.408
CRA-PSV (cm/s)	r	-0.174	0.264	-0.031
	p value	0.464	0.276	0.897
CRA-EDV (cm/s)	r	-0.24	-0.217	-0.281
	p value	0.309	0.372	0.229
CRA-RI	r	0.353	0.556	0.278
	p value	0.127	0.014	0.235
TPCA-PSV (cm/s)	r	-0.33	-0.195	-0.132
	p value	0.155	0.425	0.578
TPCA-EDV (cm/s)	r	-0.111	-0.362	-0.298
	p value	0.642	0.127	0.202
TPCA-RI	r	-0.168	0.36	0.332
	p value	0.479	0.13	0.153
NPCA-PSV	r	-0.411	-0.157	-0.231
	p value	0.072	0.52	0.327
NPCA-EDV	r	-0.279	-0.428	-0.445
	p value	0.234	0.068	0.049
NPCA-RI	r	0.007	0.541	0.418
	p value	0.978	0.017	0.067

Kod pacijenata sa POAG-om nismo pronašli statistički značajnu povezanost između MD indeksa i parametara retrobulbarnog protoka. U grupi pacijenata sa PEXG-om postoji statistički značajna osrednja negativna povezanost između MD indeksa i RI indeksa u zadnjim nazalnim cilijarnim arterijama ($r = -0.445$; $p = 0.049$) (tabela 39).

5. DISKUSIJA

Osnovi cilj našeg istraživanja je bilo poređenje hemodinamskih parametara retrobulbarnog protoka sa vrednostima homocisteina kod različitih oblika glaukoma otvorenog ugla.

Prvi korak u našem radu bilo je utvrđivanje hemodinamskih parametara retrobulbarnog protoka metodom kolor dopler u oftalmičkoj arteriji, centralnoj retinalnoj arteriji i kratkim, zadnjim cilijarnim arterijama (temporalnoj i nazalnoj zadnjoj cilijarnoj arteriji) kod različitih oblika glaukoma otvorenog ugla. U tu svrhu poredili smo: 20 pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla, 19 pacijenata sa normotenzivnim glaukomom i 20 pacijenata sa pseudoeksfolijativnim glaukomom kao i 18 zdravih ispitanika bez glaukoma koji su činili kontrolnu grupu. Ispitivali smo hemodinamske parametre retrobulbarnog protoka i to: vršni sistolni protok, krajnji dijastolni protok i izračuvali indeks rezistencije u navedenim retrobulbarnim krvnim sudovima. Podaci u literaturi o vrednostima CDI indeksa su mahom konzistentni u smislu smanjenja parametara okularnog protoka i povećanja indeksa rezistencije kod pacijenata sa glaukomom u poređenju sa zdravim ispitanicima bez glaukoma, ali su često nekonzistentni kada se radi o poređenju hemodinamskih parametara među različitim oblicima glaukoma. Naša prospektivna studija je dizajnirana tako da uključuje pacijente sa različitim tipovima glaukoma da bi proverila ispitivane vrednosti ne samo u odnosu na kontrolnu grupu već i međusobno, među grupama sa različitim oblicima glaukoma otvorenog ugla.

Da bi rezultati CDI merenja bili validni morali smo da vodimo računa o brojnim konfauding faktorima koji mogu uticati na izmerene vrednosti CDI parametara kao i vrednosti homocisteina. U tu svrhu od ukupnog broja glaukomnih pacijenata koji imaju dijagnostikovan jedan od tri pomenuta oblika glaukoma otvorenog ugla i koji se leče i kontrolišu na odeljenju oftalmologije Zavoda za zdravstvenu zaštitu radnika ŽS, njih 59 je ispunilo kriterijume za uključivanje u ovu studiju. Kontrolna grupa zdravih ispitanika je sačinjena od pacijenata koji su dolazili na redovne preventivne preglede uglavnom zbog kontrole refrakcije.

U našem istraživanju nije bilo statistički značajne razlike u pogledu starosti i polne distribucije među ispitivanim grupama. Prosečna starost ispitanika sa POAG-om iznosi $69,6 \pm 6,7$ godina, sa NTG-om $68,3 \pm 9,5$ godina, sa PEXG-om iznosi $71,0 \pm 6,1$, dok je u kontrolnoj grupi prosečna starost $69,7 \pm 7,5$ godina ($p=0,751$). Među ispitivanim grupama postoji sledeća distribucija prema polu: 9 muškarca i 11 žena sa POAG-om, 8 muškaraca i 11 žena sa NTG, 10 muškaraca i 10 žena sa PEXG i 9 žena i 9 muškaraca u okviru kontrolne grupe ($p=0,950$). Efektivno poređenje među grupama je izvršeno i u pogledu njihovih oftalmoloških karakteristika. Najbolja korigovana vidna oština (BVCA) u sve četiri grupe kretala se od 0.7 do 1.0, bez signifikantne razlike među ispitivanim grupama ($p=0,285$). Pored toga, postoji značajno preklapanje u stepenu strukturnih (C/D odnos) i funkcionalnih oštećenja (MD indeks) među pacijentima sa glaukomom. Upravo nepostojanje signifikantne razlike u vrednostima MD indeksa i C/D odnosa među glaukomnim pacijentima ($p>0.05$) pokazuje da su u studiju uključeni pacijenti sa sličnim stepenom glaukomatoznog oštećenja čime je naše istraživanje objektivizirano.

Vrednosti intraokularnog pritiska sa terapijom u grupi bolesnika sa POAG-om iznosi $17,7 \pm 2,9$ mmHg, kod bolesnika sa NTG-om iznosi $14,8 \pm 2,3$ mmHg, kod bolesnika sa PEXG-om iznose $18,6 \pm 2,3$, dok u kontrolnoj grupi iznosi $15,9 \pm 2,6$. Postoji statistički značajna razlika u vrednosti IOP-a između bolesnika sa NTG i POAG-om, odnosno PEXG koja je očekivana jer su i bazične vrednosti IOP- niže kod pacijenata sa NTG.

Najveći broj naših ispitanika u sve tri grupe koristio je analoge prostaglandina kao monoterapiju i to 8 bolesnika (40,0%) sa POAG-om, 6 sa NTG (31,6%), 7 sa PEXG (35,0%). Beta blokatore kao monoterapiju koristilo je 2 pacijenta sa POAG-om, 3 sa NTG, 1 sa PEXG. Inhibitore ugljenje anhidraze kao monoterapiju koristio je po 1 pacijent u grupi POAG i NTG. Pacijenti koji su uključeni u naše istraživanje koristili su različite vrste antiglaukomne terapije, što može biti jedan od potencijalnih faktora koji utiču na vrednost izmerenih CDI parametara.

Naime, nekoliko studija koje su ispitivale uticaj lokalne antiglaukomne terapije na brzinu retrobulbarnog protoka metodom CDI pokazalo je da primena medikamentne terapije može poboljšati parametre okularnog protoka (122,123). Međutim, ovi rezultati nisu potvrđeni nijednom velikom, kliničkom, multicentričnom studijom, a ni metodologija merenja primenjena različitim CDI aparatima u ovim nekim studijama nije konzistentna.

Važno je podvući da smo mi i pored primene lokalne medikamentne antiglaukome terapije dobili snižene parametre brzine retrobulbarne protoka kod pacijenata sa glaukomom. Osim toga i metaanaliza Menga i sar (124) koja je poredila parametre retrobulbarne protoka kod pacijenata sa POAG-om i kontrolne grupe pronašla je signifikantno izmenjene parametre (smanjena brzina protoka i povišen indeks rezistencije u ispitivanim retrobulbarnim krvnim sudovima) i u grupi tretiranih i grupi netretiranih POAG pacijenata.

Bolesnici koji su bili uključeni u našu studiju pored glaukoma nisu imali drugo oftalmološko oboljenje ili stanje koje bi uticalo na rezultate merenja okularnog protoka. Selekcija ispitanika je vršena i u pogledu sistemskih bolesti, pri čemu su jasno definisani kriterijumi za isključivanje odnosno uključivanje u studiju.

Vrednosti sistolnog arterijskog krvnog pritiska nisu pokazale statistički značajnu razliku među ispitivanim grupama, dok su vrednosti dijastolnog krvnog pritiska kod kontrolne grupe bile signifikantno više u odnosu na ispitivane grupe.

Okularni perfuzioni pritisak je međutim bio signifikantno niži kod bolesnika sa glaukomom u odnosu na kontrolnu grupu ($p=0.003$). Nizak perfuzioni pritisak je čvrsto povezan sa povećanom prevalencijom za razvoj POAG-a, pri čemu rizik od razvoja glaukoma raste sa snižavanjem vrednosti OPP ukazujući da je POAG povezan sa izmenjenim okularnim protokom i narušenom autoregulacijom krvnog protoka (125). Ovi nalazi su kasnije potvrđeni i drugim epidemiološkim studijama kao što su Rotterdam Eye Study (2007), Barbados Eye Study (2008), i Egna-Neumarkt Study (2000). Varijacije u visini krvnog pritiska, kao i varijacije u vrednostima intraokularnog pritiska ili vaskularna disregulacija mogu uticati na vrednosti OPP i dovesti do smanjene prokrvljenosti glave vidnog živca. Ishemija ovog područja kao i naknadno reperfuziono oštećenje dovode do produkcije slobodnih kiseoničnih radikala i oksidativnog stresa u kojem bivaju oštećene ganglijske ćelije retine i njihovi aksoni.

U našem radu vrednosti OPP bile su signifikantno niže kod pacijenata sa POAG-om, NTG-om i PEXG-om u odnosu na kontrolnu grupu. Pri tome treba imati u vidu da su sve četiri grupe naših ispitanika, uključujući i kontrolnu grupu koristile ahtihipertenzivnu terapiju koja može uticati na okularni perfuzioni pritisak. Važno je istaći da se broj ispitanika koji je koristio antihipertenzivnu terapiju nije statistički razlikovao među ispitivanim grupama ($p=0.985$).

Iako su nalazi više populacionih studija demonstrirali udruženost niskog OPP i povećane

prevalence glaukoma otvorenog ugla, noviji nalazi sugerišu da ova povezanost može zavisiti od toga da li osoba tretira sistemsku hipertenziju ili ne. Postoje dokazi da antihipertenzivna terapija može dovesti do morfoloških promena očnog živca. Thessaloniki Eye Study je pokazala da medikamentno smanjenje dijastolnog krvog pritiska ispod 90 mmHg kod hipertenzivnih osoba dovodi do povećanja ekskavacije papile i smanjenja neuroretinalnog oboda kod pacijenata koji nemaju glaukom. Ista povezanost nije nađena kod netretiranih pacijenata sa istim vrednostima dijastolnog krvog pritiska, kao ni kod nelečenih hipertoničara sa vrednostima dijastolnog krvog pritiska preko 90 mmHg (126). Roterdamska studija je takođe potvrdila da je niži dijastolni krvni pritisak kod osoba koju uzimaju antihipertenzivnu terapiju povezan sa većom prevalencijom POAG-a (127).

Rezultati ovih studija pokazuju da antihipertenzivna terapija može uzrokovati nefiziološku hipotenziju i velike oscilacije OPP. Ove promene u vrednosti OPP kod određenih osoba sa disfunkcijom autonomnog nervnog sistema mogu dovesti do insuficijencije krvnog protoka u glavi vidnog živca i sledstvenog glaukomnog oštećenja.

Zbog ograničenog razumevanja kompleksnog odnosa OPP i njegove povezanosti sa mogućim drugim faktorima rizika za glaukomatozno oštećenje tačna uloga OPP ostaje nedovoljno jasna.

Na osnovu nalaza naše studije možemo da zaključimo da su vrednosti okularnog perfuzionog pritiska i pored primene antihipertenzivne terapije niže kod pacijenata sa glaukomom u odnosu na kontrolnu grupu.

Ukupno poređenje sve tri grupe glaukomnih pacijenata (NTG, POAG, XFG) i kontrolne grupe pokazuje snižen vršni sistolni protok i krajnji dijastolni protok u oftalmičkoj arteriji, centralnoj arteriji retine i zadnjim, nazalnim i temporalnim kraktim cilijarnim arterijama, kao i povećan indeks rezistencije u oftalmičkoj arteriji i u obe kratke cilijarne arterije kod glaukomnih pacijenata.

Pored ukupnog poređenja glaukomnih pacijenata mi smo takođe uradili i multiplo poređenje između ispitivanih grupa.

Rezultati naše studije su u saglasnosti sa prethodno publikovanim studijama u kojima je demonstrirana izmenjena okularna hemodinamika kod POAG-a i NTG-a (128-132).

Multiplim poređenjem NTG grupe sa kontrolnom grupom dobili smo statistički signifikantnu razliku među svim ispitivanim hemodinamskim parametrima retrobulbarnog protoka, i to sniženje parametara PSV i EDV u OA, CRA, TPCA i NPCA kao i povećanje indeksa rezistencije u pomenutim krvnim sudovima, osim centralne arterije retine gde indeks rezistencije iako povišen, nije pokazao statistički značajnu razliku.

Podaci iz literature su uglavnom saglasni u pogledu vrednosti ovih parametra kod bolesnika sa NTG u poređenju sa kontrolnom grupom. Metaanaliza koja je uključila 23 studije koje su ispitivale hemodinamske parametre retrobulbarne cirkulacije metodom kolor dopler kod pacijenata sa normotenzivnim glaukomom pokazala je sniženje PSV i EDV indeksa u oftalmičkoj arteriji, centralnoj retinalnoj arteriji i obe zadnje cilijarne arterije, dok je indeks rezistencije povišen u centralnoj retinalnoj arteriji i temporalnoj zadnjoj cilijarnoj arteriji (133). Nalazi našeg istraživanja u skladu su sa rezultatima ove metaanalize.

Poređenjem vrednosti retrobulbarnog protoka između pacijenata sa POAG-om i kontrolne grupe pronašli smo signifikantno niže vrednostima PSV i EDV u centralnoj retinalnoj arteriji i zadnjim nazalnim i temporalnim kraktim cilijarnim arterijama u POAG grupi. Nije bilo statistički značajne razlike u hemodinamskim parametrima u oftalmičkoj arteriji kao ni indeksima rezistencije (RI) retrobulbarnih krvnih sudova među ispitivanim grupama. Do gotovo istih nalaza došli su Abegao Pinto i sar. (129), s tom razlikom što je u njihovom istraživanju EDV u TPCA iako snižen, nije bio signifikantno različit kod pacijenata sa POAG-om u odnosu na kontrolnu grupu.

Metaanaliza Menga i sar. iz 2013. godine (124) koja je uključila 23 studije poredila je parametre retrobulbarnog protoka kod pacijenata sa POAG-om i demonstrirala statistički značajno snižene vrednosti PSV i EDV indeksa u OA, CRA, SPCAs u odnosu na kontrolnu grupu i signifikantno povišene vrednosti indeksa rezistencije u ispitivanim retrobulbarnim krvnim sudovima kod pacijenata sa POAG-om. Ova metaanaliza je dakle pokazala izmenjenu hemodinamiku kod pacijenata sa POAG-om u smislu smanjene brzine protoka i povećanog indeksa rezistencije retrobulbarnih krvnih sudova, što je i zaključak našeg istraživanja.

Međusobnim poređenjem pacijenata sa POAG-om i NTG pronašli smo snižene vrednosti PSV i EDV indeksa u oftalmičkoj arteriji i temporalnim zadnjim cilijarnim arterijama kod pacijenata sa NTG-om, dok su kod iste grupe pacijenata (NTG) snižene vrednosti PSV indeksa u nazalnim zadnjim cilijarnim arterijama.

U jednoj od svojih studija u kojoj su između ostalih parametra analizirani i parametri brzine retrobularnog protoka između pacijenata sa NTG i POAG-om, Pinto i sar. pronašli su snižene vrednosti PSV indeksa u NPCA kod pacijenata sa NTG-om u poređenju sa POAG grupom (129). U jednoj drugoj studiji istog autora u kojoj je analizirana okularna pulsna amplituda, jedini CDI parametar koji je pokazao statističku značajnost je EDV u CRA koji je bio niži kod pacijenata sa NTG-om u poređenju sa POAG grupom (134).

Kao što se može zaključiti iz naše studije, a i na osnovu rezultata drugih istraživanja hemodinamski parametri retrobularnog protoka nisu izmenjeni samo kod normotenzivnog glaukoma već i kod primarnog glaukoma otvorenog ugla. Razlike pak između ova dva varijeteta glaukoma otvorenog ugla su zastupljene samo u manjoj meri i ogledaju se u određenim razlikama u smislu smanjenja brzine protoka pojedinih retrobularnih krvnih sudova kod pacijenta sa NTG-om.

Kada je u pitanju poređenje pacijenata sa PEXG u odnosu na kontrolnu grupu u našem istraživanju prisutne su signifikantno niže vrednosti svih posmatranih parametara retrobularnog protoka izuzev PSV indeksa arterije oftalmike uz istovremeno povećane vrednosti RI indeksa u svim krvnim sudovima izuzev CRA. Naši rezultati su u saglasnosti sa rezultatima ranije publikovanih studija drugih autora. Yuksel i sar. u svom radu (135) pokazali su da pacijenti sa POAG-om u poređenju sa kontrolnom grupom imaju signifikantno niže vrednosti PSV i EDV indeksa i povišene vrednosti RI u ispitivanim retrobularnim krvnim sudovima sa izuzetkom PSV indeksa oftalmičke arterije, što odgovara rezultatima do kojih smo i mi došli u našem radu.

Sekeroglu i sar. (136) su poredeći parametre protoka u OA, CRA i SPCAs kod pacijenta sa PEXG-om u odnosu na kontrolnu grupu demonstrirali sniženje PSV i EDV indeksa u svim ispitivanim krvnim sudovima uz istovremeno povećanje RI indeksa u ispitivanim krvnim sudovima izuzev CRA. Ovi rezultati su u saglasnosti sa nalazima naše studije.

Međusobno poređenje hemodinamskih parametara retrobulbarne protoka između grupe pacijenata sa NTG-om i PEXG-om u našoj studiji pokazalo je da postoje signifikantno niže vrednosti PSV indeksa u OA, NPCA i TPCA kod pacijenata sa NTG-om. Pretraživanjem literature nismo uspeli da nađemo nijednu studiju koja se bavila poređenjem hemodinamskih parametara retrobulbarne protoka između pacijenata sa PEXG-om i NTG-om.

Vaskularni faktori rizika su od značaja za razvoj NTG-a, dok njihova uloga u razvoju PEXG nije potuno jasna. Verujemo da bi sprovođenje ovakve studije koja bi imala za cilj da uporedi vrednosti hemodinamskih faktora retrobulbarne protoka kod pacijenata sa NTG-om i PEXG pomogla u razumevanju uloge vaskularnog protoka krvi u razvoju glaukomatozne optičke neuropatije kod pacijenata sa normotenzivnim i pseudoeksfolijativnim glaukomom.

Među pacijentima sa POAG-om i XFG u našem radu nije bilo signifikantne razlike ni u jednom od ispitivanih parametara, iako je razlika u EDV parametru arterije oftalmike bila na granici signifikantnosti. Naši rezultati se slažu sa nalazima do kojih su došli Yuksel i sar (135) i Sekeroglu i sar (136). Podaci iz literature međutim nisu jednobrazni. Tako su Martinez i Sanchez (75) u svom radu pronašli snižene PSV i EDV parametre i povišen RI indeks kod pacijenata sa PEXG u odnosu na POAG. S druge strane, Galassi i sar. (74) demonstrirali su niži okularni perfuzioni pritisak, snižen EDV u OA, CRA i PCAs i povišen RI indeks u sva tri ispitivana krvna suda kod pacijenata sa PEXG u odnosu na POAG grupu.

U našem istraživanju vrednosti prosečnog gubitka senzitivnosti vidnog polja, kao i odnos dijametara i ekskavacije vidnog živca kod dve grupe pacijenata nisu pokazale značajnu razliku, odnosno radi se o pacijentima sa sličnim stepenom glaukomatoznog oštećenja. Imajući ovo u vidu možemo da zaključimo da rezultati naše studije sugerišu da hemodinamski parametri retrobulbarne cirkulacije kod pacijenata sa PEXG-om nisu lošiji od POAG grupe i obrnuto.

Glaukom kao multifaktorijalna bolest pored IOP-a uključuje i druge faktore rizika kao što je izmenjen okularni protok i vaskularna disregulacija. Merenje okularnog protoka i procena očuvanosti autoregulacije krvnog protoka u oku predstavlja važno polje istraživanja među glaukomatolozima već nekoliko decenija. Postoji opšte prihvaćen konsenzus o tome da je vaskularna disregulacija uključena u patogenezu glaukoma. (137). Međutim, klinički je i dalje relativno teško izmeriti protok krvi u oku jer još uvek nismo u mogućnosti da na jednom aparatu

obavimo kompletno, klinički relevantno i standarizovano merenje okularnog protoka.

Različitim tehnikama merenja može se dobiti uvid u različite aspekte okularne perfuzije i to na različitim nivoima protoka (horoidalni, retinalni, retrobulbarni). Kolor dopler metoda merenja brzine protoka i vaskularnog otpora u retrobulbarnim krvnim sudovima je verovatno do sada najčešće korišćena metoda za ispitivanje okularne cirkulacije. Pri tome treba imati u vidu da ovom metodom merimo samo brzinu protoka, a ne i dijametar krvnog suda tako da ne dobijamo podatak o ukupnoj količini krvi u jedinici vremena. Takođe radi se samo o jednom aspektu okularne cirkulacije - retrobulbarnom protoku. Uprkos ovim ograničenjima, kolor dopler ima veliku prednost nad drugim tehnikama merenja okularnog protoka jer je neinvazivan, ne zavisi od providnosti medija i ne zahteva upotrebu kontrasta niti zračenja. Dobijeni rezultati merenja kod pacijenata sa glaukomom pokazuju izmenjene hemodinamske parametre protoka i povezani su i sa prisustvom glaukoma i sa progresijom bolesti (137). U desetinama studija demonstrirani su sniženi parametri PSV i EDV u oftalmičkoj arteriji, centralnoj arteriji retine i zadnjim cilijarnim arterijama i povišen indeks rezistencije u ovim krvnim sudovima u poređenju sa zdravim ispitanicima.

U svetlu ovih saznanja i rezultati naše studije ukazuju na mogućnost korišćenja ove metode kao značajnog dijagnostičkog sredstva u dijagnozi i praćenju pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla.

Poređenjem indeksa prosečnog gubitka senzitivnosti vidnog polja i hemodinamskih parametara retrobulbarne cirkulacije kod ispitivanih pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla ustanovili smo da jedino kod pacijenata sa NTG-om postoji statistički značajna osrednja negativna povezanost između MD indeksa i EDV-OA, statistički značajna osrednju pozitivna povezanost između MD indeksa i RI indeksa retrobulbarnog protoka ACR i NPCA, kao i značajna jaka pozitivna povezanost između MD indeksa i RI-OA.

Kod pacijenata sa POAG-om nismo pronašli statistički značajnu povezanost između MD indeksa i parametara retrobulbarnog protoka dok je u grupi pacijenata sa PEXG-om registrovana statistički značajna osrednja negativna povezanost između MD indeksa i RI-NPCA.

Većina parametara retrobulbarnog protoka u našoj studiji ne korelira sa indeksom prosečnog gubitka senzitivnosti vidnog polja. Izuzetak su hemodinamski parametri kod grupe

pacijenata sa NTG i to: EDV-OA, RI-OA, RI-CRA, RI-NPCA, kao i parametar EDV-NPCA u PEXG grupi.

U našoj studiji među različitim tipovima glaukoma otvorenog ugla vrednosti parametara retrobulbrnog protoka najniže su u grupi pacijenata sa NTG-om. Promene u vidnom polju kod glaukoma otvorenog ugla koreliraju u izvesnoj meri sa hemodinamskim CDI parametrima (138), ali značaj ove korelacije dolazi do izražaja u onom studijama koje su ispitivale stepen progresije bolesti (139). Longitudinalne studije koje su pratile glaukomne pacijente duži vremenski period utvrdile su da povećanje RI indeksa > 0.75 povezano sa progresijom oštećenja u vidnom polju. (140, 141). Nedavno objavljena studija koja je pratila pacijente sa NTG-om demonstrirala je postojanje signifikantne korelacije između RI-NPCA i progresije MD indeksa, dok ista povezanost nije potvrđena između RI indeksa ostalih retrobulabarnih krvnih sudova i progresije ispada u vidnom polju (142). Kod iste grupe pacijenata postojala je i signifikantna korelacija između progresije ispada u vidnom polju i vršnog dijastolnog protoka u centralnoj retinalnoj arteriji. Rezultati drugih studija pokazuju da kod pacijenata sa progresijom ispada u vidnom polju postoje sniženi parametri okularnog protoka (PSV i EDV) posebno u CRA (143, 144), mada su u različitim studijama prisutne promene i u drugim retrobulabarnim krvnim sudovima. Martinez i Sanchez u svojoj studiji praćenja POAG pacijenata sa progresivnim ispadima u vidnom polju došli su do korelacije defekata u vidnom polju sa RI indeksom u OA i SPCAs (145). Zeitz i sar. su u svom istraživanju došli do signifikantne korelacije između pogoršanja nalaza u vidnom polju i izmenjenog protoka (PSV i EDV) u zadnjim cilijarnim arterijama (146). Gallasi i sar u svojoj retrospektivnoj studiji demonstrirali su korelaciju između progresije ispada u vidnom polju i sniženog EDV i povećanog RI u OA (140).

Ove razlike u dobijenim rezultatima rezultat su pre svega velike heterogenosti ovih studija kako u pogledu dizajna same studije, vrste glaukomnih pacijenata, upotrebe antiglaukomne i sistemske terapije kao i metode ispitivanja (praćenje indeksa vidnog polja ili dubine i lokalizacije samih defekta). Prilikom tumačenja rezultata CDI merenja ne treba posmatrati pojedinačne krvne sudove i na osnovu toga donosti pojedinačne zaključke o stanju krvnih sudova, već uzeti u obzir ukupan retrobulbarni protok i posmatrati ga kao celinu (79).

U slučaju naše studije praćenje ovih pacijenata kroz duži vremenski period omogućilo bi uvid u korelaciju CDI parametara sa progresijom ispada u vidnom polju. Po našem mišljenju

vrednost CDI parametara retrobulbarnog protoka korisna je kako za utvrđivanje stepena glaukomnog oštećenja, tako i za određivanja stepena progresije bolesti.

Srednje vrednosti holesterola, HDL, LDL i triglicerida u našem straživanju nisu pokazale statistički značajnu razliku među ispitivanim grupama ($p > 0.05$).

Redukciju krvnog protoka kroz glavu optičkog živca mogu izazvati i faktori koji dovode do aterosklerotičnih promena na krvnim sudovima koji snabdevaju krvlju predeo glave optičkog živca. Od hematoloških parametara najznačajniji faktor rizika za nastanak ateroskleroze svakako je poremećen lipidni status. Podaci iz literature o povezanosti promenjenog lipidnog statusa i rizika od razvoja glaukoma nisu jedinstveni. Jedna grupa autora je pronašla povišene vrednosti holesterola i triglicerida kao faktor rizika za povišene vrednosti intraokularnog pritiska (147, 148). U drugim studijama demonstrirana je povezanost između poremećenog lipidnog statusa i razvoja glaukomatozne optičke neuropatije (149, 150).

Nekoliko studija preseka kao i nedavna metaanaliza pokazala je da su vrednosti triglicerida povišene kod glaukoma otvorenog ugla (151). Druga grupa istraživača međutim, nije potvrdila povezanost između poremećenog lipidnog statusa i glaukomatozne optičke neuropatije. (148, 152, 153, 154). U svojoj nedavno objavljenoj studiji Ko i saradnici (154) su po prvi put u stručnoj literaturi demonstrirali da su povišene vrednosti triglicerida čak negativno povezane sa prevalencom glaukoma.

Arterioskleroza je generalno nepovoljno stanje i predstavlja visok rizik po zdravlje pacijenta, ali je izgleda slabo povezana sa rizikom od glaukomatozne optičke neuropatije (19, 155). Čak i stenoza karotidne arterije, koja može smanjiti okularnu perfuziju nije čvrsto povezana sa rizikom od razvoja glaukomatozne optičke neuropatije (156). Ne postoji prihvaćen konsenzus, ali većina autora se slaže da je poremećen lipidni status i aterosklerotični proces faktor rizika za povišen IOP ali ne i za nastanak glaukoma. Velika epidemiološka studija (3280 ispitanika) koju su sprovedi Tan i sar. je pokazala da povišene vrednosti ukupnog holesterola i triglicerida mogu dovesti do blagog porasta intraokularnog pritiska ali ne i do razvoja glaukomatozne optičke neuropatije (157).

Naše istraživanje koje predstavlja studiju preseka nije pokazalo statistički značajnu razliku kada su u pitanju vrednosti lipidnog statusa između glaukomnih pacijenata i kontrolne

grupe. Mišljenja smo da relevantan odgovor na pitanje o međusobnoj povezanosti lipidnog statusa i rizika za nastanak glaukoma treba tražiti pre svega u rezultatima velikih epidemioloških studija.

C reaktivni protein nije samo značajan kao inflamatorni marker već ima direktnu ulogu u procesu aterogeneze. Depoziti CRP-a pronađeni su u aterosklerotičnim plakovima što upućuje na njegovu ulogu, ne samo kao endokrinog (sistemskog), nego i parakrinog (lokalnog) pro-aterogenog faktora (158). CRP direktno učestvuje u aterogenezi i inflamatornom procesu u zidu krvnog suda. Studije in vitro su pokazale da CRP povećava ekspresiju adhezionih molekula i doprinosi smanjenju aktivnosti NO sintaza što je ključan korak u aktivaciji endotelnih ćelija i inicijaciji procesa ateroskleroze (159). Postoji čvrsta povezanost između koncentracije CRP-a i neželjenih vaskularnih događaja kao što je infarkt miokarda i šlog (160).

Brojne studije su ispitivale i demonstrirale povezanost glaukoma i sistemskih kardiovaskularnih bolesti (KVB), dok međutim drugim studijama nije potvrđena veza između aterosklerotičnih promena u krvnim sudovima i razvoja glaukoma (28). Roterdamska studija na uzorku od 3842 ispitanika nakon 6.5 godina praćenja nije pronašla povezanost između CRP i ateroskleroze sa povećanim stepenom oboljevanja od glaukoma (155).

Određeni faktori rizika za nastanak KVB su ujedno i faktori rizika za razvoj glaukoma. Povišene vrednosti CRP su na osnovu rezultata nekih studija povišene kod pacijenata sa NTG (161, 162). Rezultati drugih studija nisu potvrdile postojanje povišenih vrednosti CRP ni kod pacijenata sa NTG ni kod pacijenata sa POAG-om (163, 164, 165). Yuksel i sar su ispitivali vrednosti CRP kod pacijenata sa pseudoeksfolijativnim glaukomom i nisu pronašli statistički značajnu razliku u vrednosti CRP kod ovih pacijenata u poređenju sa pacijentima sa pseudoeksfolijativnim sindromom kao ni kontrolnom grupom (166).

U našem istraživanju vrednosti CRP kod 4 ispitivane grupe nisu pokazivale signifikatnu razliku ($p > 0.05$) pa možemo da pretpostavimo da CRP ne možemo smatrati markerom inflamacije i periferne endotelne disfunkcije kod pacijenata sa glaukomom.

Homocistein je tiolna aminokiselina koja nastaje demetilacijom esencijalne aminokiseline metionina. Radi se o složenom biohemijском procesu fino regulisanom brojnim enzimima koji zahtevaju učešće vitamina B6, B12 i folne kiseline kao kofaktora. Disfunkcija odgovarajućih enzima ili nedovoljne količine pomenutih vitamina i folne kiseline mogu dovesti do povećane

koncentracije homocisteina u plazmi. Od ranije je poznato da genetski uslovljenji defekti u metabolizmu homocisteina još u detinjstvu razvijaju teške aterosklerotične promene. Visok procenat ovih pacijenata doživi infarkt miokarda već na prelazu iz druge u treću deceniju života (88). Ponovno interesovanje naučne javnosti za homocistein i njegovu ulogu u vaskularnim bolestima pokrenule su brojne studije koje su pokazale da i blago povišene vrednosti homocisteina u plazmi predstavljaju faktor rizika za infarkt miokarda, infarkt mozga, aneurizmu abdominalne arterije i vaskularnu demenciju (89, 90, 91, 92).

Veruje se da povišene vrednosti homocisteina u plazmi dovode do generalizovane vaskularne endotelne disfunkcije. Mehanizam štetnog delovanja homocisteina naročito je vezan uz oksidaciju LDL holesterola, povećanu produkciju kolagena, smanjenu raspoloživost azot-oksida kao i protromboličko delovanje. Nekoliko studija je potvrdilo da povišeni homocistein može povećati rizik od nastanka arterijske i venske okluzije retinalnih krvnih sudova kao i rizik od nastanka prednje ishemičke optičke neuropatije (107,108,109).

Tragajući za vaskularnim faktorima rizika kod glaukoma, poslednjih 10-tak godina objavljeno je više studija koje su proučavale povezanost između homocisteina i različitih oblika glaukoma otvorenog ugla. Nekoliko studija potvrdilo je nalaz povišenih vrednosti homocisteina kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla (115,167) kao i kod pacijenata sa pseudoeksfolijativnim glaukomom (111-115). Nasuprot tome, druge studije nisu pronašle povećane vrednosti homocisteina kod pacijenata sa POAG (114,116,168), kao ni kod pacijenata sa normotenzivnim glaukomom (21,23,25,26,117). Tako na primer metatanaliza Li i sar (169) koja je obuhvatala 7 studija utvrdila je da NTG nije udružen sa povišenim vrednostima Hcy, folata, vitamina B6 i vitamina B12. Rezultati naše studije potvrdili su da se vrednosti homocisteina kod pacijenata sa NTG-om ne razlikuju u odnosu na druge ispitivane grupe.

Naša studija je pokazala da postoje povišene vrednosti homocisteina kod pacijenata sa PEXG-om u poređenju sa pacijentima sa POAG-om i kontrolnom grupom i ta razlika je bila statistički značajna. Vrednosti vitamina B12 i folne kiseline nisu pokazale statistički značajnu razliku među ispitivanim grupama iako su vrednosti folne kiseline bile snižene kod pacijenata sa PEXG. Ima saopštenja da su vrednosti folne kiseline statistički značajno niže kod pacijenata sa PEXG-om u odnosu na druge oblike glaukoma (168, 170). Ovi nalazi upućuju na važno kliničko pitanje o eventualnom uvođenju suplemenata u vidu folata u ishranu kod osoba sa

hiperhomocisteinijom i pseudeksfolijativnim glaukomom. S obzirom da dodatak folne kiseline od 0.5-5 mg/dnevno u svakodnevnoj ishrani može sniziti nivo Hcy za 25% (171) naredna istraživanja treba da budu usmerena na to da pruže odgovore kliničarima o eventulanoj upotrebi vitamina B12 i folata kod pacijenata sa glaukomom. Rezultati našeg istraživanja u saglasnosti su sa rezultatima brojnih autora koji su potvrdili povišene vrednosti homocisteina kod pacijenata sa PEXG (111,112,114,168,170). Pored čvrstih dokaza o međusobnoj povezanosti između povišenih vrednosti homocisteina i pseudoeksfolijativnog glaukoma, i dalje su nedovoljno jasni mogući mehanizmi koji tokom hiperhomocisteinije učestvuju u glaukomatoznoj optičkoj neuropatiji. Poznato je međutim, da povišene vrednosti homocisteina dovode do oštećenja endotela, promena ekstracelularnog matriksa i apoptoze ganglijskih ćelija retine (121). Upravo ovi procesi kako se veruje, predstavljaju i ključne procese u toku razvoja glaukomatozne optičke neuropatije. Naime, tokom hiperhomocisteinije dolazi do stvaranja homocisteinske kiseline koja predstavlja ekscitatorni neurotransmiter i dovodi do aktivacije NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptora. Vezivanjem za ove receptore homocistein može indirektno povećati influks jona kalcijuma i aktivaciju enzima koji učestvuju u produkciji slobodnih radikala i nastanku oksidativnog stresa. Oksidativni stres dovodi do aktivacije procesa apoptoze i može dovesti do smrti ganglijskih ćelija retine i razvoja glaukomatoznog oštećenja (172).

Ni jedna od nama poznatih studija nije upoređivala nivo homocisteina kod glaukomnih pacijenata sa nalazima hemodinamskih parametra retrobulbarne cirkulacije metodom kolor dopler.

Glaukomna optička neuropatija je udružena sa smanjenim okularnim protokom krvi (19, 173). U našem radu smanjen retrobulbarni protok krvi pronađen je kod različitih tipova glaukoma otvorenog ugla i to POAG, NTG, PEXG, ali je samo kod PEXG prisutna povišena vrednost homocisteina. Takođe kod pacijenata sa PEXG-om postoji statistički značajna jaka pozitivna povezanost između vrednosti homocisteina i indeksa rezistencije u svim ispitivanim krvnim sudovima. Kod iste grupe pacijenata (PEXG) postoji statistički značajna jaka negativna povezanost između vrednosti homocisteina i krajnjeg dijastolnog protoka u OA, CRA, TPCA i NPCA.

Međutim i kod ostalih tipova glaukoma otvorenog ugla koji su zastupljeni u našem istraživanju kao i kod kontrolne grupe postoji statistički značajna pozitivna povezanost između vrednosti homocisteina i RI indeksa u retrobulbarnim krvnim sudovima, kao i statistički značajna negativna povezanost između homocisteina i krajnjeg dijastolnog protoka u pojedinim retrobulbarnim krvnim sudovima. Kod pacijenata sa POAG-om postoji statistički značajna osrednja negativna povezanost između vrednosti homocisteina i PSV OA i između homocisteina i EDV u OA. Kod iste grupe pacijenata (POAG) postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost između homocisteina i RI indeksa u OA. Kod pacijenata sa NTG-om postoji statistički značajna osrednja negativna povezanost između vrednosti homocisteina i krajnjeg dijastolnog protoka u TPCA. Kod iste grupe pacijenata (NTG) postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost između nivoa homocisteina i indeksa rezistencije u OA, TPCA i NPCA. U kontrolnoj grupi takođe je zapažena statistički značajna osrednja negativna povezanost između homocisteina i krajnjeg dijastolnog protoka u OA, TPCA i NPCA. U istoj grupi ispitanika zapažena je statistički značajna osrednja pozitivna povezanost između nivoa homocisteina i indeksa rezistencije u CA i TPCA.

Rezultati našeg rada generalno ukazuju na prisutnu statistički značajnu negativnu povezanost između vrednosti homocisteina u krvi i krajnjeg dijastolnog protoka u retrobulbarnim krvnim sudovima, što znači da su povišene vrednosti homocisteina udružene sa smanjenim EDV protokom. Jedino je kod pacijenata sa POAG-om ova povezanost prisutna i sa PSV protokom u OA. Još jedan zanimljiv rezultat našeg istraživanja je i statistički značajna pozitivna povezanost između vrednosti homocisteina i RI indeksa u oftalmičkoj arteriji kod sve tri grupe glaukomnih pacijenata (POAG, NTG, PEXG) ($p=0.007$, $p=0.007$, $p<0.001$, redom). Krajni dijastolni protok je pored indeksa rezistencije najvažniji hemodinamski parametar CDI merenja protoka. Dok vršni sistolni protok - PSV predstavlja brzinu protoka u toku sistole i pokazuje trenutnu maksimalnu vrednost, EDV predstavlja srednju vrednost protoka tokom duže faze srčanog ritma i samim tim je indikativniji parametar vaskularnog protoka. RI indeks zavisi od oba parametra protoka (EDV i PSV) i na neki način predstavlja najkonzistentniji i najreproducibilniji CDI parametar. (82). RI je pokazatelj periferne vaskularne rezistencije pri čemu je ona direktno proporcionalna RI vrednostima. Istovremeno postojanje sniženog EDV protoka i visoke vrednosti RI indeksa ukazuje zapravo na povećanu vaskularnu rezistenciju i smanjen protok na novou glave vidnog živca (74). Prilikom tumačenja rezultata CDI merenja, treba međutim imati u

vidu i činjenicu da je tačna povezanost između RI indeksa i vaskularnog otpora kompleksna i u nekim svojim aspektima nedovoljno poznata. Neke studije koristeći in vitro i in vivo modele pokazale odličnu korelaciju između RI CDI indeksa i vaskularnog otpora u ispitivanim krvnim sudovima (renalni, brahijalni, umbilikalni). (174, 175). Druge studije na ex vivo modelu nisu potvrdile ovu povezanost (176), sugerujući da je korelacija CDI indeksa i vaskularnog otpora kompleksna interakcija između ukupnog volumena krvi, pritiska krvi u posmatranom segmentu, otpora u zidu krvnog suda i odnosa dijastolnog i sistolnog krvnog pritiska. Pri tome treba imati u vidu i činjenicu da su ova ispitivanja vršena na krvnim sudovima drugih organa, a ne na retrobulbarnim krvnim sudovima.

Povećana vaskularna rezistencija nastaje kao rezultat organskih (ateroskleroza) ili funkcionalnih promena (vaskularna disregulacija) u zidu krvnog suda (19). Homocistein ostvaruje svoje vazokonstriktorno i citotoksično dejstvo na nivou endotela koji ima važnu ulogu u vaskularnom otporu koji se reguliše aktivnošću intramuralnih mišićnih ćelija, čiji stepen kontrakcije zavisi od miogenih, metaboličkih, neuralnih i humoralnih faktora.

Povišene vrednosti homocisteina mogu dovesti do smanjenog protoka na nivou glave vidnog živca vazokonstrikcijom ili direktnim citotoksičnim efektom. Vazokonstrikcija nastaje kao posledica povećane aktivnosti ADMA receptora (asymmetric dimethylarginine) koji dovode do inhibicije endotelijalne azot monoksid sintetaze (eNOS) i sledstvenog smanjenja azot monoksida (NO). Direktno citotoksično dejstvo ostvaruje se oštećenjem endotela, aktivacijom makrofaga i trombocita, proliferacijom glatkih mišićnih ćelija i daljim razvojem procesa trombogeneze i apoptoze ganglijskih ćelija retine (121).

Hiperhomocisteinemija dovodi i do povećane produkcije slobodnih kiseoničnih radikala i razvoja oksidativnog stresa. Modifikacija proteina endotelnih ćelija tokom HHcy dovodi do stvaranja antihomocisteinskih antitela, aktivacije makrofaga, fagocitoze i razvoja inflamatornog procesa. Tokom HHcy snižena je aktivnost enzima lizil oksidaze (LOX), bakar zavisne aminokiseline koja inicira stvaranje kovalentne, unakrsne veze između kolagena i elastina u ECM čime se narušava njegov strukturalni integritet i stabilnost. (118, 119). Pored toga vezivanjem za NMDA (N methyl D asparat) receptore Hcy može indirektno povećati ulazak jona Ca i aktivaciju enzima koji učestvuju u produkciji slobodnih radikala i razvoju oksidativnog stresa dovodeći do aktivacije procesa apoptoze ganglijskih ćelija retine (120). Ove promene

zajedno sa direktnim citotoksičnim dejstvom Hcy dovode do oštećenja endotelnih ćelija i razvoja inflamatornog procesa i pokretanja procesa tromogeneze, apoptoze ganglijskih ćelija retine i promena na nivou ekstracelularnog matriksa (ECM). Teoretski, ove promene mogu objasniti zašto tokom hiperhomocisteinemije dolazi do strukturnih promena u zidu krvnog suda koje uzrokuju povećanu vakularnu rezistenciju i smanjen retrobulbarni protok krvi.

Rezultati našeg istraživanja zato ukazuju na povezanost između izmenjene retrobulbarne vaskularne regulacije i koncentracije homocisteina kod pacijenata sa različitim tipovima glaukoma i ukazuju na moguću ulogu homocisteina u povećanju vaskularnog otpora i dodatnom sniženju okularnog protoka u razvoju glaukomatozne optičke neuropatije.

6. ZAKLJUČCI:

1. Kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla (POAG, NTG, PEXG) sniženi su parametri okularnog protoka (PSV i EDV) i povećan indeks rezistencije u retrobulbarnim krvnim sudovima i to: centralnoj retinalnoj arteriji, oftalmičkoj arteriji i kratkim zadnjim cilijarnim arterijama u odnosu na kontrolnu grupu.
2. Sniženje parametara okularnog protoka najizraženije je kod pacijenata sa normotenzivnim glaukomom, ali je prisutno i kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla, kao i kod pseudoeksfolijativnog glaukoma u poređenju sa kontrolnom grupom.
3. Metoda kolor dopler merenja okularnog protoka krvi je lako dostupna, bezbolna i neinvazivna metoda koja pruža uvid u stanje hemodinamskih parametara retrobulbarne cirkulacije i predstavlja značajno dijagnostičko sredstvo u dijagnozi i praćenju pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla.
4. Vrednosti lipidnog statusa (holesterol, HDL, LDL, trigliceridi) i vrednosti C reaktivnog proteina kod pacijenata sa različitim tipovima glaukoma otvorenog ugla u poređenju sa kontrolnom grupom ne pokazuju statistički značajnu razliku.
5. Koncentracija serumskog homocisteina povišena je u grupi pacijenata sa pseudoeksfolijativnim glaukomom u poređenju sa kontrolnom grupom i grupom pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla. Vrednosti folata i vitamina B12 ne pokazuju statistički značajnu razliku među ispitivanim grupama.
6. Postoji pozitivna korelacija između vrednosti homocisteina i indeksa rezistencije i negativna korelacija između vrednosti homocisteina i krajnjeg dijastolnog protoka u svim ispitivanim krvnim sudovima kod pacijenata sa pseudoeksfolijativnim glaukomom.

Postoji i pozitivna korelacija vrednosti homocisteina i indeksa rezistencije oftalmičke arterije kod sve tri grupe glaukomnih bolesnika.

7. Postoji pozitivna korelacija između vrednosti homocisteina i indeksa rezistencije kao i negativna korelacija između vrednosti homocisteina i parametara retrobulabarnog protoka (PSV i EDV) u pojedinačnim krvnim sudovima kod pacijenata sa normotenzivnim i primarnim glaukomom otvorenog ugla ali i kod kontrolne grupe.
8. Hiperhomocisteinemija negativno utiče na parametre retrobulbarnog protoka u smislu smanjenja protoka i povećanog indeksa rezistencije kod pacijenata sa pseudoeksfolijativnim glaukomom, ali povišene vrednosti homocisteina mogu imati negativan uticaj i na retrobulbarni protok kod ostalih oblika glaukoma otvorenog ugla kao i kod starijih osoba koje nemaju glaukom.
9. Dodatna istraživanja sa većim brojem ispitanika su neophodna kako bi se potvrdila ili odbacila pretpostavka o mogućoj ulozi homocisteina u povećanju vaskularnog otpora i dodatnom sniženju okularnog protoka u razvoju glaukomatozne optičke neuropatije.
10. Naredna istraživanja trebalo bi da daju odgovor na pitanje da li bi primena vitamina B12 i folata u ishrani bila od koristi kod osoba sa glaukomom otvorenog ugla i povišenim vrednostima homocisteina kao i da li je opravdana preventivna primena ovih vitamina u ishrani kod starijih ljudi.

7. LITERATURA:

1. European Glaucoma Society. Classification and Terminology (Chapter 2). In: European Glaucoma Society (ed.) Terminology and guidelines for glaucoma. Savona, Italy: PubliComm, 2014:75-127.
2. The AGIS Investigators. Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS):7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130(4):429-40.
3. Shields MB, Ritch R, Krupin T. Classification of the glaucomas. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds. *The glaucomas*. St Louis: Mosby; 1996:717–25.
4. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:262–7.
5. Kyari F, Abdull MM, Bastawrous A, Gilbert CE, Faal H. Epidemiology of glaucoma in sub-Saharan Africa: prevalence, incidence and risk factors. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013; 20:111–25.
6. Cvetković D. Skrining glaukoma. U: Babić M. *Skrining u medicini*. Beograd: Jug fondacija protiv raka, 2001:511-34.
7. Klein BEK, Klein R, Sponsel WE et al. Prevalence of glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99:1499–504.
8. Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S et al. Epidemiology of glaucoma in Japan - a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol* 1991; 35:133–55.
9. Hallo G, Konstas AGP. *Exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma*, 3rd ed. Savona (IT): Publicomm S.r.l., 2015.
10. Alward L, Fingert JH, Cooke MA et al. Clinical features associated with mutations in the chromosome open angle glaucoma gene. *N Engl J Med* 1998; 338: 1022-7.
11. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1999, 18:39-57.

12. Gupta N, Ang LC, Noel de Tilly L, Yucel YH. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(6): 674-8.
13. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994; 39:23-42.
14. Downs CJ, Girkin CA. Lamina cribrosa in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2017; 28:113-9.
15. Hernandez MR, Andrzejewska WM, Neufeld AH. Changes in the extracellular matrix of the human optic nerve head in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1990; 109:180-8.
16. Burgoyne CF, Downs JC. Premise and prediction-how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the optic nerve head. *J Glaucoma* 2008; 17: 318-28.
17. Costa VP, Arcieri ES, Haris A. Blood pressure and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1276-82.
18. Topouzis F, Founti P. Weighing in ocular perfusion pressure in managing glaucoma. *Open Ophthalmol J* 2009; 3:43-5.
19. 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; 21:359-93.
20. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res* 2006; 25:490-513.
21. Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol* 2007;52 Suppl 2: S162-S173
22. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:701-13.
23. Leske MC, Heijl a, Husein M et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: The Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:48-56.

24. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 487-97.
25. Jampel HD. Target pressure in glaucoma therapy. *J Glaucoma* 1997; 6:133-8
26. Chalasani ML, Swarup G, Balasubramanian D. Optineurin and its mutants: molecules associated with some forms of glaucoma. *Ophthalmic Res* 2009; 42:176–84.
27. Shields MB. Textbook of glaucoma. Vol 3. The University of Michigan: Williams & Wilkins; 1998.
28. Pache M, Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patient with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2006; 51:179-212.
29. Marcus DM, Costarides AP, Gokhale P, et al: Sleep disorders: a risk factor for normal-tension glaucoma? *J Glaucoma* 2001; 10:177-83.
30. Nicoleta MT, Ferrier SN, Morrison CA et al. Effects of cold induced vasospasm in glaucoma: the role of endothelin 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:2565-72.
31. Henry E, Newby DE, Webb DJ, et al: Peripheral endothelial dysfunction in normal pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1710-4.
32. Kitazawa Y, Shirato S, Yamamoto T. Optic disc haemorrhage in low tension glaucoma. *Ophthalmology* 1986; 93:853–7.
33. Shetgar AC, Mulimani MB. The central corneal thickness in normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *J Clin Diagn Res* 2013; 7:1063-7.
34. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H. Common Sequence Variants in the LOXL1 Gene Confer Susceptibility to Exfoliation Glaucoma. *Science* 2007; 317:1397-1400.
35. Tawara A, Fujisawa K, Kiyosawa R, Inomata H. Distribution and characterization of proteoglycans associated with exfoliation material. *Curr Eye Res* 1996; 15:1101-11.

36. Schlotzer-Schrehard U, Lommatzsch J, Kuchele M, Konstans GPA, Naumann G. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:1117-25.
37. Ritch R, Schlotzer-Sshrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001; 45:265-315.
38. Schlötzer-Schrehardt U, Koca MR, Naumann GOH, et al. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1752–6.
39. Harju M. Ocular hemodynamics in exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. In: Halo G, Konstas AGP eds. *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma*, 3rd ed. Savona (IT): Publicomm S.r.l., 2015:115-9.
40. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol* 1997; 124(5): 685-7.
41. Schumacher S, Schlotzer-Schrehard U, Martus P, et al. Pseudoexfoliation syndrome and aneurisms of abdominal aorta. *Lancet* 2001; 357:359-60.
42. Visontai Z, Merisch B, Kollai M, Hollo G. Increase of carotid artery stiffness and decrease of baroreflex sensitivity in exfoliation syndome and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2006; 90 (5):563-7
43. Topousis F, Wilson MR, Harris A. Risk factor for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in the Thessaloniki Eye Study . *Am J Ophthalmol* 2011; 152(2): 219-28 e1
44. Tarkkanen A, Reunanen A, Kivela T. Frequency of systemic vascular disease in patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008; 86(6):598-602.
45. Dumskyj MJ, Eriksen JE, Dore CJ, Kohner EM. Autoregulation in the human retinal circulation: assessment using isometric exercise, laser Doppler velocimetry, and computerassisted image analysis. *Microvasc. Res* 1996; 51: 378–92

46. Meyer P, Flammer J, Luscher TF. Endothelium-dependent regulation of the ophthalmic microcirculation in the perfused porcine eye: role of nitric oxide and endothelins. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993; 34:3614–21.
47. Orgul S, Gugleta K, Flammer J. Physiology of perfusion as it relates to the optic nerve head. *Surv. Ophthalmol.* 1999; 43:S17–S26.
48. Flugel C, Tamm ER, Mayer B, Lutjen-Drecoll E. Species differences in choroidal vasodilative innervation : evidence for specific intrinsic nitrergic and vip-positive neurons in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:592-9.
49. Delaey C, Van De Voorde J. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res.* 2000; 32:249-56.
50. Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head. *Ophthalmologica* 1996; 210:285-95.
51. Hentova-Senčanić P. Papila vidnog živca. U : Cvetkovic D, Kontić Đ, Hentova-Senčanić P. *Glaukom, dijagnoza i lečenje.* Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1996: 73-104.
52. Flammer J, Orgul S. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1998; 17:267-89.
53. Pournaras CJ, Riva CE. Studies of the hemodynamics of the optic nerve head using laser Doppler flowmetry. *J Fr Ophthalmol.* 2000; 24:199–205.
54. Riva C, Ross B, Benedek GB. Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest. Ophthalmol* 1972; 11: 936–44.
55. Petrig BL, Riva CE. Laser Doppler flowmetry in the optic nerve head: principles and technique. In: Pillunat, L.E., Harris, A., Anderson, D.R., Greve, E.L. (Eds.), *Current Concepts on Ocular Blood Flow in Glaucoma.* Kugler Publications, The Hague, 1999: 171–82.
56. Doblhoff-Dier V, Schmetterer L, Vilser W, et al. Measurement of the total retinal blood flow using dual beam Fourier-domain Doppler optical coherence tomography with orthogonal detection planes. *Biomed Opt Express* 2014; 5(2):630-42.
57. Jia Y, Wei E, Wang X, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Optic Disc Perfusion in Glaucoma. *Ophthalmology.* 2014; 121(7):1322-32.

58. Choi J, Kook MS. Systemic and Ocular Hemodynamic Risk Factors in Glaucoma. *BioMed Research International*. 2015; 2015:141905.
59. Wang N, Chintala SK, Fini ME, Schuman JS. Activation of a tissue-specific stress response in the aqueous outflow pathway of the eye defines the glaucoma disease phenotype. *Nat. Med* 2001; 7:304–9.
60. Hayreh SS, Bill A, Sperber GO. Effects of high intraocular pressure on the glucose metabolism in the retina and optic nerve in old atherosclerotic monkeys. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol* 1994; 232:745–52.
61. Hulsman CAA, Vingerling JR, Hofman A, Wittteman JCM, De Jong PTVM. Blood pressure, arterial stiffness, and open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Arch of Ophthalmol* 2007; 125(6):805–12.
62. Visontai Z, Mersich B, Hollo G. Carotid artery elasticity and baroreflex sensitivity in patients with glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 2005; 14(1):30–5.
63. Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011–53.
64. Zhao D, Cho J, Kim MH, Guallar E. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a metaanalysis. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158(3): 615–27.e9
65. Tielsch J.M., Katz J., Sommer A., Quigley H.A., Javitt J.C. Hypertension, perfusion pressure, and primary open angle glaucoma: a population-based assessment. *Arch of Ophthalmol*. 1995; 113(29): 216–21.
66. Freyler, H., Menapace, R., 1988. Ist die Erblindung an Glaukom vermeidbar? *Spektrum Augenheilkd* 2/3, 121–7.
67. Kaiser HJ, Flammer, J, Graf T, Stumpfig D. Systemic blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp. Ophthalmol* 1993; 231: 677–80.

68. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, et al: Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 603-24.
69. Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T, Taguchi K, Tsukahara S. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jap J Ophthalmol*. 2004; 48(4):380–5.
70. Topouzis F, Coleman AL, Harris A et al. Association of blood pressure status with the optic disk structure in nonglaucoma subjects: the Thessaloniki eye study. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(1):60–7.
71. Sehi M, Flanagan JG, Zeng L, Cook RJ, Trope GE. Relative change in diurnal mean ocular perfusion pressure: a risk factor for the diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(2):561–7.
72. Choi J, Jeong J, Cho HS, Kook MS. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(3):831–36.
73. Choi J, Lee J.R, Lee Y. et al. Relationship between 24-hour mean ocular perfusion pressure fluctuation and rate of paracentral visual field progression in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(9):6150-7.
74. Galassi F, Giambene B, Menchini U. Ocular perfusion pressure and retrobulbar haemodynamics in pseudoexfoliative glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008; 246(3):411-6.
75. Martinez A, Sanchez M. Ocular haemodynamics in pseudoexfoliative and primary open-angle glaucoma. *Eye (Lond)* 2008; 22(4):515-20.
76. Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *The EPMA Journal* 2013. 4:14
77. Gasser P, Flammer J: Blood-cell velocity in the nailfold capillaries of patients with normal-tension and high tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991;111:585-8.
78. Janev GK. Ultrasonografija oka i orbite. Jedinstvo, Priština, Medicinska knjiga, Beograd, 1992.

79. Stalmans I, Vandewalle E, Anderson DR, Costa VP, Frenkel REP, Garhofer G, et al. Use of colour Doppler imaging in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmologica* 2011; 89: e609-e630.
80. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color doppler imaging of the eye and orbit: Technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol* 1991; 109(4):527–31.
81. Rankin S, Walman B, Buckley A, Drance S. Color Doppler imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 685–93.
82. Williamson T, Harris A. Color Doppler ultrasound imaging of the eye and orbit. *Surv Ophthalmol* 1996; 40:255–67.
83. Harris A, Williamson T, Martin B, Shoemaker J, Sergott R, Spaeth G, Katz J. Test/ Retest reproducibility of color Doppler imaging assessment of blood flow velocity in orbital vessels. *J Glaucoma* 1995; 4: 281–6.
84. Ciulla T, Regillo C, Harris A. Retina and Optic Nerve Imaging. In: Ciulla T (ed.) *Book retina and optic nerve imaging*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003: 245– 54.
85. Baxter G, Williamson T. Color Doppler imaging of the eye: normal ranges, reproducibility, and observer variation. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 91–6.
86. Hoffer LJ. Homocysteine remethylation and trans-sulfuration. *Metabolism* 2004; 53(11):1480-3.
87. Jakubowski H, Głowacki R. Chemical biology of homocysteine thiolactone and related metabolites. *Adv Clin Chem* 2011;55:81-103.
88. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia. Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
89. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WJ, Newcomer LM, Upson B, Ullman D, Tishler PV, Hennekens CH: A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268:877-81.
90. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG: Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346:1395-8.
91. Warsi AA, Davies B, Morris-Stiff G, Hullin D, Lewis MH: Abdominal aortic aneurysm and its correlation to plasma homocysteine, and vitamins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27:75-9.

92. Leblhuber F, Walli J, Artner-Dworzak E, Vrecko K, Widner B, Reibnegger G, Fuchs D: Hyperhomocysteinemia in dementia. *J Glaucoma* 2003; 107:1469-74.
93. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346:476–83.
94. Sachdev PS. Homocysteine and brain atrophy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005; 29:1152-61.
95. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325(7374):1202.
96. Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction. *Stroke* 2004; 35(2):345-7.
97. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(2):324-32.
98. Brattstrom L, Wilcken DE. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 2000; 72(2):315-23
99. Ghorbanihaghjo A, Javadzadeh A, Argani H, Nezami N, Rashtchizadeh N, Rafeey M, et al., Lipoprotein(a), homocysteine, and retinal arteriosclerosis, *Mol. Vis.*2008; 15:1692–7.
100. Stanger O, Weger M, Obeid R, Temmel W, Meinitzer A, Steinbrugger I et al. Impairment of homocysteinemetabolismin patientswith retinal vascular occlusion and non-arteritic ischemic optic neuropathy. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2005; 43:1020–25.
101. Seddon JM, Gensler G, Klein ML, Milton RC. Evaluation of plasma homocysteine and risk of age-related macular degeneration, *Am J Ophthalmol* 2006; 141:201–3.
102. Sen SK , Pukazhvanthen P, Abraham R. Plasma homocysteine, folate and vitamin B12 levels in senile cataract. Find out how to access preview-only content, *Indian Journal of Clin. Biochemistry* 2008; 23:255–7.
103. Saeed BO, Nixon SJ, White AJ, Summerfield GP, Skillen AW, Weaver JU. Fasting homocysteine levels in adults with type 1 diabetes and retinopathy. *Clin Chim Acta* 2004; 341: 27–32.

104. Brazionis L, Rowley K, Itsiopoulos C, Harper CA, O'Dea K, Homocysteine and diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2008; 31:50–6.
105. Nguyen TT, Alibrahim E, Islam A, Klein R, Klein BE, Cotch MF et al. Inflammatory, hemostatic and other novel biomarkers for diabetic retinopathy: the multiethnic study of atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2009; 32:1704–9.
106. De Luis DA, Fernandez N, Arranz ML, Aller R, Izaola O, Romero E. Total homocysteine levels relation with chronic complications of diabetes, body composition, and other cardiovascular risk factors in a population of patients with diabetes mellitus type 2. *J. Diabetes Complications* 2005;19: 42–6.
107. Bousse V, Newman NJ, Sternberg P. Retinal vein occlusion and transient monocular visual loss associated with hiperhomocysteinemia. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:257-60.
108. Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R, Refsum H, Ueland P, Shields D, Money D, Graham I: Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:154-7.
109. Pianka P, Almog Y, Man O, Goldstein M, Sela BA, Lowenstein A: Hyperhomocysteinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2000; 107:1588-92.
110. Pinna A, Zaccheddu F, Boscia F, Carru C, Solinas G. Homocysteine and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and metaanalysis. *Acta Ophthalmol.* 2016 doi: 10.1111/aos.13343 on line version.
111. Leibovitch I, Kurtz S, Shemes G, Goldstein M, Sela BA, Lazar M, Lowenstein A: Hyperhomocysteinemia in pseudoexfoliative glaucoma. *J Glaucoma* 2003; 12:36-9.
112. Vessani RM, Ritch R, Liebmann JM, Jofe M: Plasma homocysteine is elevated in patients with exfoliative syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:41-6.
113. Puustjarvi T, blomster H, Kontkanen M, Punnonen K, Terasvirta M: Plasma and aqueous humour levels of homocysteine in exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242:749-54.
114. Altintas O, Maral H, Yuksel N, Karabas VL, Dillioglulugil MO, Caglar Y: Homocysteine and nitric oxide levels in plasma of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, and primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243(7):677-83.

115. Clement CI, Goldberg I, Healey PR, Graham SL Plasma homocysteine, MTHFR gene mutation, and open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2009;18(1):73-8.
116. Wang G, Medeiros FA, Barshop BA, Weinreb RN: Total plasma homocysteine and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:401-6.
117. Rössler CW, Baleanu D, Reulbach U, Lewczuk P, Bleich S, Kruse FE, Kornhuber J, Schlötzer-Schrehardt U, Juenemann AG. Plasma homocysteine levels in patients with normal tension glaucoma. *J Glaucoma* 2010; 19(9):576-80.
118. Coral K, Angayarkanni N, Gomathy N, Bharathselvi M, Pukhraj R, Rupak R. Homocysteine levels in the vitreous of proliferative diabetic retinopathy and rhegmatogenous retinal detachment: its modulating role on lysyl oxidase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:3607–12.
119. B. Raposo B, C. Rodriguez C, J. Martinez-Gonzales J, L. Bbadimon L, High levels of homocysteine inhibit lysyloxidase (LOX) and downregulate LOX expression in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 2004; 177:1–8.
120. Gonapathy PS, White RE, Ha Y, Bozard BR, McNeil PL, Caldwell RW et al. The role of N-Methyl-D-aspartate receptor activation in homocysteine-induced death of retinal ganglion cells, *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:5515–24.
121. Ajith TA, Ranimenon. Homocystein in ocular diseases. *Clinica Chimica Acta* 2015; 450: 316-32.
122. Costa VP. Haris A. Stefansson et al. The effect of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Prog. Retin Eye Res* 2003; 22:769-805.
123. Sugiyama T, Kojima S, Ishida O, Ikeda T. Changes in optic nerve head blood flow induced by the combined therapy of latanoprost and beta blockers. *Acta Ophthalmol* 2009; 87:797-800.
124. Meng N, Zhang P, Huang H, Ma J, Zhang Y, et al. Color Doppler Imaging Analysis of Retrobulbar Blood Flow Velocities in Primary Open-Angle Glaucomatous Eyes: A Meta Analysis. *PLoS ONE* 2013; 8(5): e62723. doi:10.1371/journal.pone.0062723
125. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open angle glaucoma: a population -based assessment. *Arch of Ophthalmol* 1995; 113: 216-21.

126. Topouzis F., Coleman A.L., Harris A et al. Association of blood pressure status with the optic disk structure in nonglaucoma subjects: the Thessaloniki eye study. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(1):60–7.
127. Hulsman CAS, Vingerling JR, Hofman A, Witteman JCM, De Jong PTVM. Blood pressure, arterial stiffness, and open-angle glaucoma: the Rotterdam study. *Arch of Ophthalmol* 2007; 125:805-12.
128. Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL, Shoemaker JA, Martin BJ. Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 642–9.
129. Abegão Pinto L, Vandewalle E, De Clerck E, Marques-Neves C, Stalmans I. Ophthalmic artery Doppler waveform changes associated with increased damage in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:2448–53.
130. Plange N, Kaup M, Weber A, Harris A, Arend KO, Remky A. Performance of colour Doppler imaging discriminating normal tension glaucoma from healthy eyes. *Eye* 2009; 23:164–70.
131. Kaiser HJ, Schoetzau A, Stumpfig D, Flammer J. Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1997; 123:320–7.
132. Findl O, Rainer G, Dallinger S et al. Assessment of optic disk blood flow in patients with open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:589–96.
133. Xu S, Huang S, Lin Z, Liu W, Zhong Y. Color Doppler Imaging analysis of Ocular Blood Flow Velocities in Normal Tension Glaucoma Patients: A Meta Analysis. *Journal of Ophthalmology* 2015; 2015:919610. doi:10.1155/2015/919610.
134. Abegão Pinto L, Vandewalle E, Willekens K, Marques-Neves C, Stalmans I. Ocular pulse amplitude and Doppler waveform analysis in glaucoma patients. *Acta Ophthalmol* 2014; 92:e280–e285.
135. Yuksel N, Karabas VL, Demirci A, Arslan A, Altintas O, Caglar Y. Comparison of blood flow velocities of the extraocular vessels in patients with pseudoexfoliation or primary open angle glaucoma. *Ophthalmologica* 2001; 215:424–9.

136. Sekeroglu MA, Irkec M, Mocan MC, Ileri E, Dikmenoglu N, Seringec N et al. The association of ocular blood flow with haemorheological parameters in primary open-angle and exfoliative glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2011; 89:429-34.
137. Weinreb RN, Harris A, eds. *Ocular Blood Flow in Glaucoma: The 6th Consensus Report of the World Glaucoma Association*. Amsterdam, the Netherlands: Kugler Publications; 2009:1–159.
138. Rankin SJ, Drance SM, Buckley AR, Walman BE. Visual field correlations with color Doppler studies in open angle glaucoma. *J Glaucoma* 1996; 5(1):15-21.
139. Moore NA, Harris A, Wentz S, et al. Baseline retrobulbar blood flow is associated with both functional and structural glaucomatous progression after 4 years. *Br J Ophthalmol* 2017; 101:305-8.
140. Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Baccini M. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch of Ophthalmol*, 2003; 121 (12):1711–5.
141. Calvo P, Ferreras A, Polo V et al. Predictive value of retrobulbar blood flow velocities in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(7): 3875–84.
142. Kuerten D, Fuest M, Koch EC, Koutsonas A, Plange N. Retrobulbar Hemodynamics and Visual Field Progression in Normal Tension Glaucoma: A Long-Term Follow-Up Study. *BioMed Research International*. 2015; 2015:158097
143. Gherghel D., Orgül S., Gugleta K., Gekkieva M., Flammer J. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol* 2000; 130(5):597–605.
144. Satilmis M., Orgül S., Doubler B., Flammer J. Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(5):664–9.
145. Martínez A, Sánchez M. Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83(6):716–22.
146. Zeitz O, Galambos P, Wagenfeld L et al. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol* 2006; 90 (10): 1245–8.

147. Ye S, Chang Y, Kim CW, Kwon MJ, Choi Y, Ahn J, Kim JM, Kim HS, Shin H, Ryu S. Intraocular pressure and coronary artery calcification in asymptomatic men and women. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(7):932-6.
148. Kim MJ, Kim MJ, Kim HS, Jeoung JW, Park KH. Risk factors for open-angle glaucoma with normal baseline intraocular pressure in a young population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014; 42:825–32.
149. Sahinoglu-Keskek N, Keskek SO, Cevher S, Kirim S, Kayiklik A, Ortoglu G, Saler T. Metabolic syndrome as a risk factor for elevated intraocular pressure. *Pak J Med Sci* 2014; 30(3):477-82.
150. Aptel F, Béglé A, Razavi A, Romano F, Charrel T, Chapelon JY, Denis P, Lafon C Short- and long-term effects on the ciliary body and the aqueous outflow pathways of high-intensity focused ultrasound cyclocoagulation. *Ultrasound Med Biol.* 2014; 40(9):2096-106.
151. Pertl L, Mossböck G, Wedrich A, et al. Triglycerides and Open Angle Glaucoma – A Meta-analysis with meta-regression. *Scientific Reports* 2017; 7:7829.
152. Stewart WC, Sine C, Sutherland S, et al: Total cholesterol and high-density lipoprotein levels as risk factors for increased intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1996; 122:575-7.
153. Elisaf M, et al. Metabolic abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79:129–32.
154. Ko F, et al. Diabetes, Triglyceride Levels, and Other Risk Factors for Glaucoma in the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2008. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57:2152–7.
155. Voogd S, Wolfs CWR, Jansonius MN, et al. Atherosclerosis, C reactive protein, and risk for Open Angle Glaucoma: The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47: 3772 -6.
156. Pillunat LE, Stodmeister R. Inzidenz des Niederdruckglaukoms bei haemodynamisch relevanter karotisstenose. *Spektrum Augenheilkd* 1988; 2: 24-7.
157. Tan GS, Wong TY, Fong C, Aung T. Diabetes, Metabolic Abnormalities, and Glaucoma The Singapore Malay Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127(10):1354–61.
158. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C – reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102:2165–8.
159. Montecucco F, Mach F. New evidences for C-reactive protein (CRP) deposits in the arterial intima as a cardiovascular risk factor. *Clin Interv Aging* 2008; 3:341-9.

160. Ridker PM. High-sensitivity C – reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103:1813–8.
161. Leibovitch I, Kurtz S, Kesler A, Feithliner N, Shemesh G, Sela BA. C-reactive protein levels in normal tension glaucoma. *J Glaucoma* 2005; 14:384-6.
162. Stefan C, Nenciu A, Melinte D, Malcea C, Nae I, Afanasiuc O. Protein C reactive and glaucoma. *Oftalmologia* 2006; 50:82-5.
163. Su WW, Ho WJ, Cheng ST, Chang SHL, Wu SC. Systemic high-sensitivity C reactive protein levels in normal-tension glaucoma and primary-open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2007; 16:320-3.
164. Choi J, Joe SG, Seong M, Choi JY, Sung KR, Kook MS. C-reactive protein and lipid profiles in Korean patients with normal tension glaucoma. *Korean J of Ophthalmology* 2009; 23:193-7.
165. Lee NY, Park NY, Park CK, Ahn MD. Analysis of systemic endothelin-1, matrix metalloproteinase-9, macrophage chemoattractant protein-1, and high-sensitivity C-reactive protein in normal tension glaucoma. *Curr Eye Res* 2012; 37:1121-26.
166. Yuksel N, Pirhan D, Altntas O, Caglar Y. Systemic high-sensitivity C-reactive protein Level in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *J of Glaucoma* 2010; 19:373-6.
167. Bleich S, Jünemann A, Von Ahsen N, Schöltzer-Scherland U, Beck G, Naumann GOH, Kornhuber J: Homocysteine and risk of openangle glaucoma. *J Neural Transm* 2002; 109:1499-1504.
168. Cumurcu T, Sahin S, Aydin E. Serum homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in different types of glaucoma. *BMC Ophthalmology* 2006; 6:6
169. Li J, Xu F, Zeng R, Gong H, Lan Y. Plasma homocysteine, serum folic acid, serum vitamin B12, serum vitamin B6, MTHFR and risk of Normal-Tension Glaucoma. *J Glaucoma* 2016; 25:94-8.
170. Turgut B, Kaya M, Arslan S, Demir T, Guler M, Kaya MK. Levels of circulating homocysteine, vitamine B6, vitamin B12, and folate in different types of open-angle glaucoma. *Clin Interv in Aging* 2010; 5:133-9.

171. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and stroke. *Curr Opin Neurol*. 2001; 14(1):95-102.
172. Gonapathy PS, White RE, Ha Y, Bozard BR, McNeil PL, Caldwell RW et al. The role of N-methyl-D-aspartate receptor activation in homocysteine-induced death in retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 5515-24.
173. Hayreh SS: Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20: 595-624.
174. Norris C, Barnes R. Renal artery flow velocity analysis: a sensitive measure of experimental and clinical renovascular resistance. *J Surg Res* 1984; 36: 230–6.
175. Halpern E, Merton D, Forsberg F. Effect of distal resistance on Doppler US flowpatterns. *Radiology* 1998; 206:761–6.
176. Tublin M, Tessler F, Murphy M. Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology* 1999; 213:258-73.

SPISAK SKRAĆENICA (po redosledu pojavljivanja u tekstu)

IOP - intraokularni pritisak

POAG - primarni glaukom otvorenog ugla (Primary open-angle glaucoma)

PACG - primarni glaukom zbog zatvaranja ugla (Primary angle-closure glaucoma)

NTG - normotenzivni glaukom (Normal Tension Glaucoma)

HTG - visokotenzivni glaukom (High Tension Glaucoma)

PEXG - pseudoeksfolijativni glaukom

OAG - glaukom otvorenog ugla (Open-angle Glaucoma)

SZO - Svetska zdravstvena organizacija

TIGR- trabecular-meshwork induced glucocorticoid respon

GON - glaukomatozna optička neuropatija

NO - azot-monoksid

MMPs - matriks metaloproteinaze

NOS-2 - azot monoksid sintetaza 2

ET1 - endotelin 1

EKG - elektrokardiogram

NMR - nuklearna magnetna rezonanca

CNTG - Collaborative Normal Tension Glaucoma Study

LOXL1 - lysyl oxidase homolog 1

RPE- retinalni pigmentni epitel

CNS- centralni nervi sistem

LDF- Laser dopler floumetrija (Laser doppler flownmetry)

RVA- Analizator retinalnih krvnih sudova (Retinal vessel analyzer)

CDI- Kolor dopler prikaz (Color doppler imaging)

HRF- Hajlderberg retina fluometrija (Heidelberg retinal flownmeter)

POBF- Pulsni okularni protok (pulsable ocular blood flow)

LDV- Laser dopler velocimetrija (Laser doppler velocimeter)

CO₂- ugljen-dioksid

OCT- okularna koherentna tomografija (Optical Coherence Tomography)

ELAM 1- endothelial cell leukocyte adhesion molecule-1

OPP- okularni perfuzioni pritisak

MOPP- srednja vrednost okularnog perfuzionog pritiska

PVD- primarna vaskularna disregulacija

UZ- ultrazvuk

PSV- vršni sistolni protok (peak systolic velocity)

EDV- krajnji dijastolni protok (end diastolic velocity)

RI- indeks rezistencije (resistence index)

MFV- srednja brzina protoka (mean flow velocity)

ACR- centralna retinalna arterija (A. centralis retinae)

VCR- centralna retinalna vena (V. centralis retinae)

AaCPB- zadnje kratke cilijarne arterije (Aa. ciliaris posteriore breves)

AO- oftalmička arterija

PI- indeks pulzatilnosti (pulsatility index)

BIOGRAFIJA

Stojčić Milan rođen 23.08.1969. god. u Blacu gde je završio osnovnu i srednju školu sa odličnim uspehom kao dobitnik Vukove diplome i diplome Mihajlo Petrović Alas.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu završio je 1998 god. sa prosečnom ocenom 8,09. Obavezni lekarski staž obavio je u KBC Zvezdara a specijalizaciju iz oftalmologije od 1999-2003. god. na Institutu za očne bolesti KCS. Specijalistički ispit iz oftalmologije položio je u oktobru 2003. god. sa odličnim uspehom.

Stalno je zaposlen u Zavodu za zdravstvenu zaštitu radnika „Železnice Srbije“ od 2001.godine, a od 2009 godine nalazi se na mestu načelnika odeljenja za oftalmologiju.

Kao stipendista Evropskog Udruženja oftalmologa (SOE Grant) u toku 2009. god. proveo je mesec dana na stručnom usavršavanju u Univerzitetnoj Očnoj Klinici u Bazelu, Švajcarska (Prof. Flammer, Prof Orgul).

Od početka svoje oftalmološke karijere poseban interes pokazuje za oblast glaukoma. Magistarsku tezu iz ove oblasti pod naslovom: „Poređenje faktora rizika i promena u vidnom polju kod pacijenata sa normotenzivnim i simpleks glaukomom“ pod mentorstvom prof dr Paraskeve Hentove Senčanić odbranio je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 21.05. 2009. godine.

U toku 2011 godine usavršava se iz oblasti ultrazvučne dijagnostike retrobulbarne cirkulacije na Klinici za neurologiju KCS.

Novembra 2011. godine od strane Naučno nastavnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu prihvaćena je tema doktorske disertacije pod naslovom: „Utvrđivanje povezanosti koncentracije homocisteina u serumu i hemodinamskih parametara retrobulbarne cirkulacije kod pacijenata sa različitim tipovima glaukoma otvorenog ugla“.

Kao lekar specijalista oftalmolog učestvovao je na brojnim domaćim i inostranim stručnim skupovima. Kao predavač na različitim oftalmološkim skupovima učestvovao je 14 puta. Aktivno učestvuje u radu na simpozijumima i kongresima u organizaciji Evropskog udruženja za glaukom (EGS). Autor je i koautor 26 stručnih i naučnih radova objavljenih u stranim i domaćim časopisima i zbornicima a učestvovao je i u recenzijama radova za međunarodne časopise.

Stalni je sudski veštak za oblast oftalmologije od 2011. godine.

Član je sledećih stručnih udruženja: Srpsko lekarsko društvo (SLD), Udruženje oftalmologa Srbije (UOS), Udruženje sudskih veštaka u medicini rada (USVMR), Udruženje glaukomatologa Srbije (UGlaS) i Evropsko udruženje oftalmologa (SOE).

Govori engleski i služi se ruskim jezikom. Oženjen je i ima dvoje dece.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a _____ Dr Milan Stojić _____

broj upisa _____ / _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom:

"Utvrđivanje povezanosti koncentracije homocisteina u serumu i hemodinamskih parametara retrobulbarne cirkulacije kod pacijenata sa različitim tipovima glaukoma otvorenog ugla"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 11.07.2018.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Milan Stojčić

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada "**Utvrđivanje povezanosti koncentracije homocisteina u serumu i hemodinamskih parametara retrobulbarne cirkulacije kod pacijenata sa različitim tipovima glaukoma otvorenog ugla**"

Mentor Prof. Dr Milenko Stojković

Potpisani Milan Stojčić

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 11.07.2018.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

"Utvrđivanje povezanosti koncentracije homocisteina u serumu i hemodinamskih parametara retrobulbarne cirkulacije kod pacijenata sa različitim tipovima glaukoma otvorenog ugla"

koja je moje autorsko delo.

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

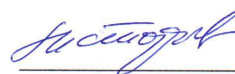
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 11.07.2018.



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.