

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Vesna D. Marić

**ISPITIVANJE PREDIKTORA ZA
NASTANAK
PSEUDOEKSFOLIJATIVNOG
GLAUKOMA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2019

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY

Vesna D. Marić

**ASSESSMENT OF PREDICTORS FOR
THE DEVELOPMENT OF
PSEUDOEXFOLIATIVE GLAUCOMA**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2019

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

MENTOR

Prof. dr Anita Grgurević, vanredni profesor na katedri epidemiologije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR

Doc. dr Marija Božić, docent na katedri oftalmologije Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Milenko Stojković**, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu –
predsednik komisije
2. **Prof. dr Tatjana Pekmezović**, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. **Doc. dr Jasmina Đorđević-Jocić**, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Datum odbrane: _____

REZIME

Uvod: Pseudoeksfolijativni sindrom (PEXS) je genetski determinisano, sistemsko oboljenje. Predstavlja degenerativnu fibrilopatiju, povezanu sa godinama koja se karakteriše prekomernim stvaranjem i taloženjem abnormalnog ekstracelularnog fibrilarnog materijala u mnogim okularnim i ekstraokularnim tkivima. Ukoliko nastane glaukom kod pacijenata koji imaju prisustvo PEX materijala na prednjem segmentu oka, radi se o pseudoeksfolijativnom glaukomu (PEXG). PEXG je najčešći oblik sekundarnog glaukoma otvorenog ugla. Za sada nisu u potpunosti poznati faktori koji dovode do nastanka ovog glaukoma. I dalje nije jasno zašto samo 30 % očiju sa PEX sindromom razvije glaukom.

Ciljevi: (1) Poređenje oftalmološkog kliničkog nalaza pacijenata sa novootkrivenim PEXG i pacijenata sa novootkrivenim POAG na prvom pregledu. (2) Poređenje oftalmološkog kliničkog nalaza pacijenata sa novootkrivenim PEXG i pacijenata sa PEXS. (3) Ispitivanje prediktora za nastanak PEXG iz domena demografskih, bihevioralnih i biohemijskih laboratorijskih parametara. (4) Ispitivanje nalaza na perifernim krvnim sudovima metodom kapilaroskopije krvnih sudova kožnog nabora nokatne ploče prstiju šake kod pacijenata sa PEXG i poređenje sa kontrolama.

Metod: Studija je sprovedena na Klinici za očne bolesti, Kliničkog Centra Srbije u Beogradu, u periodu od juna 2016 do decembra 2017. godine. U studiju je uključeno 306 ispitanika: pacijenti sa novodijagnostikovanim PEXG, pacijenti sa novodijagnostikovanim POAG, pacijenti sa PEXS i zdrave kontrole (ZK).

Rezultati: U studiju je uključeno 306 ispitanika od čega su 83 pacijenta pripadala grupi sa PEXG, 80 pacijenata je pripadalo grupi sa POAG, njih 59 je imalo PEXS i 84 ispitanika su bile ZK. Prosečna starost ispitanika u PEXG, POAG, PEXS i grupi zdravih kontrola bile su $73,61 \pm 8,46$, $65,50 \pm 8,97$, $74,81 \pm 6,80$ i $73,58 \pm 9,34$ godina, a statistička značajnost postojala je samo između pacijenata sa PEXG i POAG, $p < 0.001$. PEXG grupa obuhvatala je 35 pacijenta (42,2%) sa unilateralnim PEX glaukomom od kojih je 15 pacijenata (42,9%) imalo PEX glaukom na desnom oku i njih 20 (57,1%) na levom oku. Postojala je statistički značajna razlika u piku intraokularnog pritiska (IOP) ($74,0$ mmHg naspram $56,0$ mmHg), kao i u srednjoj vrednosti IOP ($32,0 \pm 9,5$ mm Hg, naspram $28,8 \pm 5,9$ mm Hg), $p < 0,001$ kod PEXG očiju naspram POAG očiju. Statistički veći srednji (sC/D) i vertikalni odnos prečnika ekskavacije i prečnika papile

(vC/D) je bio kod PEXG očiju u odnosu na POAG oči; vC/D je bio 0,65 (0,45 - 1,0) naspram 0,60 (0,45 - 1,0), $p = 0,048$ a sC/D 0,60 (0,45 - 1,0) naspram 0,55 (0,45 - 1,0), $p = 0,009$. Alchajmerova bolest je jedina sistemska bolest koja je bila nezavisno povezana sa PEX glaukomom, OR je bio 0,021 (95% CI = 0,00–21,52, $p = 0,022$). Koncentracije serumskog humanog heparan sulfata (HS) u grupama PEXG, POAG, ZK i PEXS bile su $3\ 189,0 \pm 1\ 473,8$ ng/mL, $2\ 091,5 \pm 940,9$ ng/mL, $2\ 543,1 \pm 1\ 397,3$ ng/mL i $2\ 658,2 \pm 1\ 426,8$ ng/mL; PEXG i POAG grupa, $p = 0,001$ i PEXG i ZK, $p = 0,032$. Koncentracije serumskog humanog hondroitin (CS) sulfata u grupama PEXG, POAG, ZK i PEXS bile su $43,9 \pm 20,7$ ng/mL, $38,5 \pm 22,0$ ng/mL, $35,8 \pm 16,4$ ng/mL i $43,3 \pm 21,8$ ng/mL, PEXG i ZK, $p = 0,041$. Što se tiče kapilaroskopskih karakteristika, statistički značajna razlika je pronađena u promeru i obliku petlje između PEXG i POAG ($p = 0,050$ i $p = 0,035$) i PEXG i ZK ($p = 0,050$ i $p = 0,035$) kao i rasporedu petlje i prisustvu avaskularne zone između PEXG i ZK ($p = 0,014$ i $p = 0,004$).

Zaključci: Klinička slika PEX glaukoma se razlikuje od kliničke slike POAG na prvom pregledu. Kod PEX glaukoma postoji veći stepen oštećenja nego kod POAG u vreme postavljanja dijagnoze, tj. postoji veći stepen oštećenja na glavi očnog nerva i izraženije promene u vidnom polju. Kod većine slučajeva sa PEX glaukomom postoji već značajno oštećenje na glavi očnog živca i u vidnom polju u trenutku postavljanja dijagnoze. Osim prisustva PEX materijala na prednjoj kapsuli sočiva i/ili na pupilarnom rubu, povišen IOP, uzan ili okludibilan ugao, više pigmentovan ugao prednje očne komore, fakodoneza i slabo širenje zenice su bili faktori rizika za PEX glaukom. Koncentracije HS i CS su bile više kod ispitanika sa PEXG i PEXS u odnosu na ispitanike bez PEX materijala. HS i CS predstavljaju dobre biomarkere za PEX glaukom kad ih poredimo sa zdravim kontrolama. Kod pacijenata sa PEX glaukomom uočene su morfološke vaskularne promene kapilara kožnog nabora nokatne ploče prstiju šake pregledane metodom kapilaroskopije.

Ključne reči: pseudoeksfolijativni glaukom, novodijagnostikovani, pseudoeksfolijativni sindrom, primarni glaukom otvorenog ugla, epidemiološke karakteristike, kliničke karakteristike, heparan sulfat, hondroitin sulfat, biomarkeri, kapilaroskopija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

UDK broj:

ABSTRACT

Introduction: Pseudoexfoliation syndrome (XFS) is an age-related generalized disorder of the extracellular matrix, characterized by an excessive production and progressive accumulation of fibrillar pseudoexfoliation material deposits in the anterior segment of the eye. XFS is a genetically determined systemic condition. The most widely recognized disease manifestation is pseudoexfoliative glaucoma (XFG), which is a common cause of blindness worldwide. The etiology of XFG is still unclear, and it is presently not known why glaucoma develops in only about 30% of XFS eyes in patients' lifetime. Pseudoexfoliative glaucoma is the most common form of secondary open-angle glaucoma worldwide. XFG typically develops after 60 years of age, and in most cases, significant optic nerve head and visual field damage in at least one eye is already present at the time of diagnosis.

Purpose: To evaluate the clinical characteristics of newly diagnosed pseudoexfoliative glaucoma and compare them with those pertaining to newly diagnosed primary open-angle glaucoma (POAG) as well as pseudoexfoliation syndrome. The second purpose was to investigate heparan sulfat and chondroin sulfat concentrations in serum samples of patients with newly diagnosed XFG and compare the obtained values with those pertaining to POAG, normal controls (NC) and subjects with XFS. The third purpose was to evaluate the nailfold capillary morphological features in patients with XFG and compare them with those pertaining to POAG, NC and subjects with XFS as also to investigate all parameters related to platelet function on the hemogram, biochemical blood analysis and vitamins.

Methods: This case control study involved 306 participants, including patients with newly diagnosed XFG, age- and sex-matched normal controls, patients with newly diagnosed POAG, and subjects with XFS. The study was conducted at the Glaucoma Department of Clinic for Eye Diseases, Clinical Centre of Serbia, as the referral center for glaucoma in Serbia between June 2016 and December 2017.

Results: The mean age in the XFG, POAG, XFS and NC groups was 73.61 ± 8.46 , 65.50 ± 8.97 , 74.81 ± 6.80 and 73.58 ± 9.34 years, respectively (XFG vs. POAG, $p < 0.001$). Unilateral XFG was diagnosed in 35 patients (42.2%). The intraocular pressure (IOP) was higher in the eyes affected by XFG (32.0 ± 9.5 mmHg) than in the POAG eyes (28.8 ± 5.9 mm Hg), $p < 0.001$. In XFG and POAG eyes, glaucoma severity was

determined via vertical cup to disc ratio (C/D) 0.65 (0.45 – 1.0) vs. 0.60 (0.45 – 1.0), $p = 0.048$ and visual field mean deviation (MD) -5.68 (-1.58 to -30.9) vs. -4.70 (-1.39 to -31.0), $p = 0.045$. Alzheimer's was the only systemic disease associated with XFG in the study sample, with an OR of 0.021 (95% CI = 0.00–21.52, $p = 0.022$). Mean serum HS concentrations in the XFG, POAG, NC and XFS groups were $3,189.0 \pm 1,473.8$ ng/mL, $2,091.5 \pm 940.9$ ng/mL, $2,543.1 \pm 1,397.3$ ng/mL and $2,658.2 \pm 1,426.8$ ng/mL respectively, XFG vs. POAG, $p = 0.001$ and XFG vs. NC, $p = 0.032$. Mean serum CS concentrations in the XFG, POAG, NC and XFS group were 43.9 ± 20.7 ng/mL, 38.5 ± 22.0 ng/mL, 35.8 ± 16.4 ng/mL and 43.3 ± 21.8 ng/mL, respectively, XFG vs. NC, $p = 0.041$. Regarding capillaroscopic characteristics, statistically significant difference was found in capillary diameter and tortuosity between the XFG and POAG group ($p = 0.050$ and $p = 0.035$) and the XFG and NC group ($p = 0.003$ and $p = 0.044$), as well as in the distribution of capillary loops and avascular zones between the XFG and NC group ($p = 0.014$ and $p = 0.004$). The subjects with XFG had lower PLT values compared to POAG patients ($p = 0.022$).

Conclusions: At the time of diagnosis, XFG exhibits different clinical features compare with POAG. Consequently, in the involved eye(s), optic nerve head damage and visual field deterioration are frequently more severe in XFG compared to POAG patients. Also, in XFG, significant optic nerve head and visual field damage is already present at the time of diagnosis. Higher IOP, narrow or occludable angle, increased trabecular pigmentation, phacodonesis and poorer pupillary dilatation emerged as the factors associated with XFG. Our findings revealed greater HS and CS concentrations in XFG patients and XFS subjects compared to those without pseudoexfoliation material. HS and CS could be good biomarkers for XFG compare to normal controls. Our findings also revealed nailfold capillary morphological vascular changes in newly diagnosed XFG patients. The subjects with XFG had lower PLT values and a higher MPV serum parameter compared to normal controls and patients with POAG.

Keywords: pseudoexfoliative glaucoma, newly diagnosed, pseudoexfoliation syndrome, primary open-angle glaucoma, epidemiological characteristics, clinical characteristics, heparan sulfat, chondroitin sulfat, biomarkers, nailfold capillaroscopy

Scientific area: Medicine

Narrow area of expertise: Epidemiology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija i podela glaukoma	1
1.2. Epidemiologija glaukoma	3
1.2.1. Učestalost i raspostranjenost glaukoma	3
1.3. Pseudoeksfolijativni sindrom	4
1.3.1. Istorijat	4
1.3.2. Morfologija	5
1.3.3. Biohemijske promene	7
1.4. Epidemiologija pseudoeksfolijativnog sindroma i pseudoeksfolijativnog glaukoma	10
1.4.1. Učestalost i rasprostranjenost pseudoeksfolijativnog sindroma i pseudoeksfolijativnog glaukoma	10
1.4.2. Faktori rizika	11
1.4.2.1. Uzrast	11
1.4.2.2. Pol	11
1.4.2.3. Genetski faktori	11
1.4.2.4. Faktori sredine	12
1.5. Oftalmološki nalaz kod pseudoeksfolijativnog sindroma	13
1.5.1. Kliničko ispoljavanje	13
1.5.2. Promene na sočivu	13
1.5.2.2. Katarakta	17
1.5.3. Promene na dužici	18
1.5.4. Promene na zenici	20
1.5.5. Promene na rožnjači	21
1.5.6. Promene na cilijarnom telu i zonulama	22
1.5.7. Promene u uglu prednje očne komore	23
1.5.8. Promene na staklastom telu i mrežnjači	23
1.5.9. Promene na papili očnog živca	24
1.5.10. Okluzija vene centralis retine	24
1.6. Pseudoeksfolijativni glaukom	25

1.6.1. Etiopatogeneza pseudoeksfolijativnog glaukoma	25
1.6.2. Mehanizmi nastanka pseudoeksfolijativnog glaukoma	25
1.6.3. Klinička slika pseudoeksfolijativnog glaukoma	26
1.6.4. Lečenje pseudoeksfolijativnog glaukoma	27
1.7. Sistemske promene	28
1.7.1. Sistemska vaskularna oboljenja i abnormalnosti	28
1.7.2. Kapilaroskopija	29
1.7.3. Promene u krvnoj slici kod pseudoeksfolijativnog sindroma i pseudoeksfolijativnog glaukoma	30
1.7.3.1. Odnos neutrofila i limfocita	30
1.7.3.2. Trombociti	30
1.7.4. Biohemijske analize krvi kod pseudoeksfolijativnog sindroma i pseudoeksfolijativnog glaukoma	31
1.7.5. Heparan sulfat i hondroitin sulfat kod pseudoeksfolijativnog sindroma i pseudoeksfolijativnog glaukoma	32
1.7.6. Vitamini i minerali kod pseudoeksfolijativnog sindroma i pseudoeksfolijativnog glaukoma	32
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	33
3. MATERIJAL I METODE	34
3.1. Tip studije	34
3.2. Mesto i period istraživanja	34
3.3. Ispitanici	34
3.4. Kriterijumi za definisanje glaukomnih promena na glavi očnog živca	36
3.5. Instrumenti merenja	37
3.5.1. Oftalmološki pregled	37
3.5.1.1. Određivanje oštine vida	37
3.5.1.2. Merenje intraokularnog pritiska	38
3.5.1.3. Pregled na biomikroskopu	38
3.5.1.4. Gonioskopija	39
3.5.1.5. Perimetrija	39
3.5.1.6. Hajdelbergova retinalna tomografija	40

3.5.1.7. Pahimetrija	40
3.5.1.8. Keratorefraktometrija	40
3.5.1.9. Indeksi stepena uznapređovalosti glaukoma	41
3.5.2. Upitnik	41
3.5.3. Nalazi krvi	43
3.5.3.1. Heparan sulfat i hondroitin sulfat	44
3.5.4. Kapilaroskopija krvnih sudova kožnog nabora nokatne ploče prstiju šake	45
3.5.5. Statistička analiza	47
4. REZULTATI	48
4.1. Demografski rezultati ispitivanja	48
4.2. Sistemske bolesti ispitanika	51
4.3. Navike ispitanika	56
4.3.1. Životne navike	56
4.3.2. Navike u ishrani	59
4.4. Pseudoeksfolijativni glaukom i pseudoeksfolijativni sindrom kao unilateralna bolest	67
4.5. Oftalmološke karakteristike	68
4.5.1. Parametri glave vidnog živca ispitani pomoću Hajdelbergove retinalne tomografije II	74
4.5.2. Poređenje oftalmoloških kliničkih karakteristika između novootkrivenog pseudoeksfolijativnog glaukoma i primarnog glaukoma otvorenog ugla	74
4.5.3. Poređenje oftalmoloških kliničkih karakteristika između novodijagnostikovanog pseudoeksfolijativnog glaukoma i pseudoeksfolijativnog sindroma	76
4.6. Poseta oftalmologu	77
4.7. Nalaz krvi ispitanika sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom, novootkrivenim primarnim glaukomom otvorenog ugla, sa pseudoeksfolijativnim sindromom i zdravih kontrola	80
4.7.1. Nalaz krvne slike i biohemije ispitanika sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom, novootkrivenim primarnim	80

glaukomom otvorenog ugla, sa pseudoeksfolijativnim sindromom i zdravih kontrola	
4.7.2. Nalaz parametara trombocita u krvi ispitanika sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom, novootkrivenim primarnim glaukomom otvorenog ugla, sa pseudoeksfolijativnim sindromom i zdravih kontrola	84
4.7.3. Nalaz vitamina B12, folata i cinka u krvi ispitanika sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom, novootkrivenim primarnim glaukomom otvorenog ugla, sa pseudoeksfolijativnim sindromom i zdravih kontrola	84
4.7.4. Nalaz hondroitin sulfata i heparan sulfata kod ispitanika sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom, novootkrivenim primarnim glaukomom otvorenog ugla, sa pseudoeksfolijativnim sindromom i zdravih kontrola	86
4.7.4.1. Povezanost kliničkih oftalmoloških parametara, pokazatelja stepena uznapreovalosti glaukoma i koncentracija heparan sulfata i hondroitin sulfata	88
4.7.4.2. Povezanost HbA1c, glikemije i koncentracija heparan sulfata i hondroitin sulfata	88
4.7.4.3. Dijagnostička vrednost heparan sulfat i hondroitin sulfat testa	90
4.8. Nalazi krvi kod ispitanika sa PEX materijalom i bez PEX materijala	95
4.9. Multivarijanta logistička regresiona analiza	100
4.10. Nalaz kapilaroskopije	102
4.10.1. Multivarijantna logistička regresiona analiza	106
4.10.2. Kapilaroskopske karakteristike kod ispitanika sa PEX materijalom, pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla i zdravih kontrola	106
4.10.3. Kapilaroskopske karakteristike kod ispitanika sa PEX materijalom i ispitanika bez PEX materijala	108
5. DISKUSIJA	111

6. ZAKLJUČAK	135
7. LITERATURA	140

1. UVOD

1.1 DEFINICIJA I PODELA GLAUKOMA

Glaukom predstavlja hroničnu progresivnu optičku neuropatiju koja dovodi do slepila ukoliko se na vreme ne dijagnostikuje ili se nepravilno leči. Kod glaukoma dolazi do progresivnog gubitka retinalnih ganglijskih ćelija i njihovih aksona i samim tim odgovarajućih ispada u vidnom polju (Weinreb i sar. 2014). Ispadi u vidnom polju kod glaukoma imaju specifičnu progresiju i ireverzibilnog su karaktera (Labiris i sar. 2010). Promene koje se javljaju na glavi ili papili vidnog ili očnog živca nastaju usled više faktora među kojima je najvažniji povišen intraokularni pritisak (IOP). U ostale faktore rizika ubrajaju se starosna dob, pozitivna porodična anamneza, centralna debljina rožnjače, prisustvo pseudoeksfolijacija, refraktivna greška, pol, prisustvo određenih sistemskih bolesti.

Normalne vrednosti intraokularnog pritiska su od 10 do 21 mmHg. Očni pritisak nastaje kao rezultat pravilnog odnosa stvaranja i oticanja očne vodice. Stvaranje očne vodice, njen protok i oticanje kroz strukture komornog ugla u venski sistem, predstavljaju osnov hidrodinamike oka.

Treba naglasiti da je vidni ili očni živac bitan za normalno funkcionisanje vida jer se preko njega prenose signali do centra u mozgu u kojim se formira slika predmeta koji posmatramo. Posledica oštećenja nervnih vlakana je postepeni ali progresivni gubitak vida. Nelečeni glaukom u uznapredovaloj fazi dovodi do potpunog gubitka vida.

Glaukom je multifaktorijalno oboljenje i obuhvata širok spektar različitih formi bolesti. Osnovna klinička podela je na primarni, sekundarni i kongenitalni glaukom.

I. Primarni glaukom

Tačna etiologija primarnog glaukoma je nepoznata i javlja se usled odsustva drugog okularnog oboljenja ili kongenitalne anomalije (Prum i sar. 2016).

Podela primarnog glaukoma na osnovu širine komornog ugla prednje očne komore se deli na glaukom sa otvorenim i glaukom sa zatvorenim uglom.

1. Primarni glaukom otvorenog ugla (*Primary open-angle glaucoma* ili POAG)

Primarni glaukom otvorenog ugla predstavlja najčešći tip glaukoma (Topouzis i sar. 2009). To je hronično oboljenje koje se obično javlja u starijem životnom dobu, najčešće zahvata oba oka i ima progresivan tok. Bolest se kod najvećeg broja pacijenata karakteriše povišenim očnim pritiskom, promenama na papili očnog živca, ispadima u vidnom polju i širokim otvorenim komornim uglom. Kod ove forme glaukoma, prepreka u oticanju očne vodice je u samom zidu komornog ugla odnosno u drenažnom sistemu oka koga čine trabekulum, Šlemov kanal i intraskleralni krvni sudovi.

Dalja podela je na:

- i. POAG sa povišenim vrednostima intraokularnog pritiska
- ii. POAG sa normalnim vrednostima intraokularnog pritiska

Prisustvo povišenog očnog pritiska bez promena u vidnom polju i na papili očnog živca označava se kao *okularna hipertenzija*. U toku praćenja ovih osoba, u zavisnosti od dužine praćenja kao i prisustva ostalih faktora rizika, može da dođe do konverzije u primarni glaukom sa otvorenim uglom.

2. Primarni glaukom zbog zatvaranja ugla (*Primary angle closure glaucoma* ili PACG)

Predstavlja stanje kada porast IOP nastaje kao rezultat opstrukcije isticanja očne vodice delimičnim ili potpunim zatvaranjem komornog ugla perifernom dužicom.

II. Sekundarni glaukom

Sekundarni glaukom nastaje kao posledica nekog drugog okularnog ili ekstraokularnog oboljenja ili stanja. Radi se o heterogenoj grupi oboljenja u čijoj osnovi leži složeni patomehanizam i javlja se u vidu glaukoma sa otvorenim i sa zatvorenim

uglom prednje očne komore. Jedan od najčešćih formi sekundarnog glaukoma otvorenog ugla jeste pseudoeksfolijativni glaukom (PEXG).

III. Kongenitalni glaukom

Kongenitalni glaukom nastaje kao rezultat anomalnog razvoja komornog ugla za vreme intrauterinog perioda i manifestuje se tokom prvih meseci ili godina života. Predstavlja retku bolest ali sa velikim uticajem na razvoj deteta i kvalitet njegovog života.

1.2. EPIDEMIOLOGIJA GLAUKOMA

1.2.1. Učestalost i raspostranjenost glaukoma

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) u svetu trenutno od glaukoma boluje oko 70 miliona ljudi pri čemu 2/3 obolelih ima glaukom otvorenog ugla, najčešću formu glaukoma. Procenjuje se da će 2020. godine skoro 80 miliona ljudi imati glaukom od čega će preko 20 miliona biti slepo (Quigley i sar. 2006). Glaukom je drugi uzrok slepila u razvijenom delu svetu, posle katarakte, kod koje je slepilo reverzibilno. Procenjuje se da je 4,5 miliona ljudi slepo zbog primarnog glaukoma otvorenog ugla a 3,9 miliona je slepo zbog primarnog glaukoma zatvorenog ugla. Smatra se da bi pravovremenim otkrivanjem i lečenjem glaukoma moglo biti sprečeno slepilo kod 80 – 90% pacijenata sa glaukomom. Epidemiološke studije ukazuju da se prevalencija glaukoma kreće od 1% do 2% u populaciji starijoj od 40 godina (Quigley i sar. 2006). 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 prevalencija oboljevanja 1,97%.

U Srbiji ne postoje precizni podaci o učestalosti glaukoma, ali se procenjuje da se taj broj kreće između 60 000 i 100 000 ljudi (Hentova-Senčanić, 2015).

1.3. PSEUDOEKSFOLIJATIVNI SINDROM

Pseudoeksfolijativni (PEX) sindrom ili PEXS je genetski determinisano, sistemsko oboljenje (Aboobakar i sar. 2017; Hollo i sar. 2015). Predstavlja degenerativnu fibrilopatiju, povezanu sa godinama koja se karakteriše prekomernim stvaranjem i taloženjem abnormalnog ekstracelularnog fibrilarnog materijala u mnogim okularnim i ekstraokularnim tkivima (Robert, 2005; Ritch i sar. 2003; Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001). Kao što je već navedeno, to nije samo oboljenje oka već se PEX materijal može pronaći i u krvnim sudovima, ekstraokularnim tkivima i različitim organima (Schumacher S i sar. 2001; Sekeroglu i sar. 2008; Janciauskiene i Krakau, 2003; Cahill, 2002). PEX sindrom dovodi do PEX glaukoma koji je čest uzrok slepila širom sveta. Može da dovede kako do glaukoma otvorenog ugla koji je češći tako i do glaukoma zatvorenog ugla (Murat, 2015). Takođe, postoji uska povezanost pojave PEX sindroma i katarakte ali će o tome kasnije biti detaljno objašnjeno.

1.3.1. Istorijat

Pseudoeksfolijativni sindrom je prvi put opisao Džon Lindberg, mladi Finski oftalmolog još 1917. godine kada je pomoću novootkrivene procepnice lampe (biomikroskopa) zabeležio da postoje tamnosive mrlje na pupilarnom rubu dužice kod nekih pacijenata (Lindberg, 1917). Takođe je uočio membranu ili disk na prednjoj kapsuli sočiva. S obzirom da Lindberg nije mogao da pronađe podatke vezane za taj fenomen u literaturi, veoma se zainteresovao za novootkrivene promene na oku. Došao je do zaključka da su godine života ključan faktor. Promene su bile češće kod starije populacije odnosno bile su češće sa godinama. Sledeće Lindbergovo istraživanje koje se bavilo proučavanjem pseudoeksfolijacija, sastojalo se od 60 pacijenata sa hroničnim glaukomom. Kod 50% tih pacijenata bile su prisutne date promene (Lindberg, 1998). Lindbergove teze vezane za pseudoeksfolijacije i danas su validne i priznate.

Sledeći koji se spominje u proučavanju pseudoeksfolijacija jeste Švajcarski oftalmolog Alfred Vogt koji je 1923. godine opisao promene na pupilarnoj ivici dužice i centralni kapsularni disk kod pacijenata koji su imali antiglaukomatoznu filtrirajuću

operaciju (Vogt, 1923). Dve godine kasnije Vogt opisuje te promene kao eksfolijacije prednje kapsule sočiva uspostavivši njihovu vezu sa glaukomom otvorenog ugla i nazvao ga je kapsularni glaukom (Vogt, 1925). Nažalost, Vogt u svojim radovima nije citirao Lindberga. Sledeći koji se spominje jeste Norveški oftalmolog Birger Maling (Malling, 1923) koji je prezentovao radove u kojima je izveštavao o prisustvu pseudoeksfolijacija kod 40% očiju pacijenata sa glaukomom. Lindberg nije citiran ni u njegovim radovima (Tarkkanen, 2015).

Da bi se razlikovao termin PEX sindrom od pravih eksfolijacija na sočivu, Dvorak-Theobald (Dvorak-Theobald, 1954) je predložio termin pseudoeksfolijacije sočiva a zatime je Sunde (Sunde, 1956) dao predlog da se zove eksfolijativni sindrom. Uzimajući u obzir da je pravi eksfolijativni sindrom jako redak, Lajden (Layden, 1982) je predložio “eksfolijativni sindrom” kao najprihvatljiviji i najmanje komplikovan termin. Kako se bolest može javiti i sa glaukomom i bez glaukoma, prihvaćeni su termini eksfolijativni sindrom i eksfolijativni glaukom međutim danas se koriste oba termina (pseudo)eksfolijativni sindrom i (pseudo)eksfolijativni glaukom.

1.3.2. Morfologija

Kao što je već rečeno, PEX sindrom predstavlja sistemsko oboljenje ekstracelularnog matriksa koje se karakteriše prekomernim stvaranjem i progresivnim taloženjem fibrilarnog materijala u okularnim i ekstraokularnim tkivima (Zenkel i Schlötzer-Schrehardt, 2014; Schlötzer-Schrehardt i Naumann, 2015). Među glavnim patohistološkim karakteristikama je elastoza tj. poremećaj metabolizma elastina i nenormalna sinteza i degradacija nekoliko drugih komponenti ekstracelularnog materijala (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001; Zenkel i Schlötzer-Schrehardt, 2014). Rezultati studija sugerišu da PEX materijal predstavlja elastotični materijal koji nastaje abnormalnom agregacijom komponenata elastičnih mikrofibrila integrisanih u multiple β ligande. Elektronskom mikroskopijom je pokazano da dolazi do abnormalnog taloženja fibrila koje su nejasnih ivica i promera 25 – 45 nm, a povezane su mestimično na 50 nm. Zrele pseudoeksfolijativne fibrile se sastoje od 8 – 10 nm mikrofibrila sličnih elastičnim mikrofibrilama.

Rezultati imunohistohemijskih i biohemijskih studija su pokazali da PEX materijal predstavlja glikoprotein/proteoglikanski kompleks (Zenkel i Schlötzer-Schrehardt, 2014; Schlötzer-Schrehardt i Naumann, 2015). Proteoglikani se sastoje od proteinskog jezgra na koji su vezani bočni lanci glikozaminoglikana (GAG). Proteinske komponente obuhvataju i komponente bazalne membrane kao i posebno komponente elastičnih mikrofibrila.

Proteinsko jezgro se sastoji od nekolagenskih komponenti bazalne membrane, kao što su laminin, nidogen i fibronektin i epitope elastičnih fibrila kao što su elastin, amiloid P i vitronektin i naročito komponente elastičnih mikrofibrila kao što su fibrilin-1, mikrobibril-povezani glikoprotein (MAGP – 1) i latentni transformišući faktor rasta (TGF- β) vezujući protein (LTBP-1 i LTBP-2). Sve to je povezano sa enzimijski aktivnim sistemom koga čine matriks-metaloproteinaza (MMP), ekstracelularni klasterin i enzim sličan lizil oksidazi 1 (LOXL1) (Zenkel i Schlötzer-Schrehardt, 2014; Ritch i sar. 2003).

Komponente PEX materijala su i glikozaminoglikani, linearni polisaharidi koji se sastoje od ponavljajućih disaharida koji sadrže glukoamin/galaktoamin (Yue, 2014). Postoje 4 grupe GAG: hijaluronska kiselina, keratan sulfat, hondroitin/dermatan sulfat i heparan sulfat, uključujući heparin. Sve osim hijaluronske kiseline su sulfatirane (Yue, 2014; Huflejt i sar. 2014).

Trenutno prihvaćena terija opisuje PEX sindrom kao specifično stanje, stresom indukovano elastoza, odnosno elastotičnu mikrofibrilopatiju, gde dolazi do prekomerne proizvodnje elastičnih mikrofibrila i njihove agregacije u tipične pseudoeksfolijativne fibrile od strane različitih potencijalno elastogenih ćelija. Empirijski dokazi ukazuju da su faktori rasta i povećan ćelijski i oksidativni stres uključeni u fibrotični proces (Schlötzer-Schrehardt i Naumann, 2015).

Prema tome, pretpostavlja se da su hiperprodukcija i abnormalni metabolizam glikozaminoglikana jedna od ključnih promena u PEX sindromu (Baba, 1983; Schlötzer-Schrehardta i sar. 1992).

Abnormalni procesi koje se dešavaju u ekstracelularnom matriksu zahvataju čitav prednji segment oka koji aktivno utiče u produkciji PEX materijala dovodeći do čitavog spektra očnih manifestacija kod pacijenata sa PEX sindromom (Anastasopoulos i sar. 2015). Što se tiče ekstraokularne lokalizacije, PEX materijal je preventveno pronađen u koži i vezivnim tkivima, delovima visceralnih organa i izgleda da potiče od

fibroblasta vezivnih tkiva, ćelija glatkih i poprečno prugastih mišića kao i ćelija srčanog mišića (Irkec, 2006; Andrikopoulos i sar. 2014). Sve zahvaćene ćelije pokazuju znake aktivne fibrilogeneze. Progresivna akumulacija PEX materijala u međućelijskom prostoru sukcesivno razdvaja, uništava i zamenjuje normalni ekstracelularni materijal, npr. bazalne membrane ćelija, i na kraju dovodi do degeneracije ćelija (degenerativna fibrilopatija) (Schlötzer-Schrehardt i Naumann, 2006; Schlötzer-Schrehardt, 2012).

1.3.3. Biohemijske promene

Bez obzira na opsežna istraživanja do sada, tačna biohemijska struktura PEX materijala nije poznata. Prilikom proučavanja PEX materijala, većina studija (Burkhard i sar. 2005; Gabelt B'Ann i sar. 2005, Djordjevic-Jocic i sar. 2012a) je analizirala očnu vodicu kod pacijenata sa PEX sindromom zato što je relativno lako dostupna za pregled sa jedne strane, dok sa druge strane očna tkiva sa PEX materijalom su okružena očnom vodicom. Date studije su pokazale povećanu koncentraciju faktora rasta (bFGF, HGF, CTGF, TGF- β 1), neravnotežu enzima specifične metaloproteinaze matriksa (MMPs) i specifičnog tkivnog inhibitora matriksne metaloproteinaze (TIMPs), porast markera oksidativnog stresa (8-isoprostaglandin) i vazoaktivnog peptida endotelina β 1 kao i smanjenje konkomitantnih antioksidativnih protektivnih faktora. Transformišući faktor rasta (TGF- β) je glavni modulator formacije matriksa u mnogim fibrotičkim procesima i dokazano je da ima ključnu ulogu u fibrotičkim procesu kod PEX sindroma (Schlötzer-Schrehardt i sar. 2000). Kod pacijenata sa PEX sindromom i PEX glaukom povećane su i aktivna i latentna forma u očnoj vodici i smatra se da nastaju kao produkt tkiva prednjeg segmenta oka, te da imaju ulogu u formiranju ekstracelularnog matriksa. Biološka aktivnost TGF- β je kontrolisana pomoću nekoliko mehanizama. Porast sinteze i ekspresije i TGF- β i aktivacija latentnog TGF- β 1 (LTBP1) kao i porast distribucija receptora (u vaskularnom endotelu dužice) može doprineti patofiziološkim promenama kod pacijenata sa PEX sindromom. Delimično se smatra da trombospondin ima bitnu ulogu u aktivaciji TGF- β in vivo, kao i tkivne transglutaminaze, za koje se smatra da verovatno imaju ulogu u aktivaciji TGF- β 1.

Fibrilin 1 je glavna komponenta kako elastičnih mikrofibrila tako i PEX fibrila. On predstavlja veliki glikoprotein sa visokim sadržajem cisteina i kompozicijom različitih modula kao što su epidermalni faktor rasta (EGF) i transformišući faktor rasta u vidu mozaika. Oni su sposobni za mnogostruke molekularne reakcije sa različitim matriks komponentama, kao što su fibulin 1 i fibulin 2, fibronektin i LTBP-1, koji je prisutan u PEX materijalu (Koliakos i sar. 2001) .

Oksidativni stres i ishemija/hipoksija mogu imati veliku ulogu u patofiziologiji pseudoeksfolijativnog sindroma, uključujući smanjenje aktivnosti oksidativnih enzima, kao što su katalaza i glutation peroksidaza i veliko smanjenje koncentracije askorbinske kiseline.

Veliku ulogu u promenama ekstracelularnog matriksa imaju i metaloproteinaze matriksa (MMP). MMP predstavljaju veliku porodicu endopeptidaza koje su u stanju da razgrade sve ekstracelularne molekule matriksa i na taj način utiču na aktivnost bioloških ćelija. Aktivnost ovih enzima je delimično regulisana pomoću specifičnih tkivnih inhibitora metaloproteinaza (TIMPs). Do danas je poznato oko četrdesetak MMPs. Prema njihovom specifičnom supstratu dele se u nekoliko grupa: kolagenaze, želatinaze, stromelizinaze, matrilizinaze, membranski tip MMPs i druge (Schlotzer-Schrehard i sar. 2003; Yoneda i sar. 2007). Kolagenaze razgrađuju fibrilarne kolagene tipove I, II, III; želatinaze razgrađuju denaturisane kolagene i native kolagene tipove IV, V, VII i često elastin i vitreonektin. Opisana su 4 tipa TIMPs i pokazano je da imaju sposobnost da inhibišu sve aktivne MMPs. Tkivni inhibitor metaloproteinaze matriksa TIMP 1 najviše kontroliše MMP-1, dok je TIMP-2 glavni inhibitor MMP-2. Abnormalna ekspresija MMPs i TIMPs ili promenjena proteolitička ravnoteža između MMPs i TIMPs može biti udružena sa velikim brojem patoloških stanja kao što su inflamatorne, neurološke, kardiološke bolesti. U oku, MMPs i TIMPs imaju ulogu u inflamatornim i fibrotičkim stanjima, uključujući i vitreoretinalne bolesti. Normalna tkivna homeostaza zahteva uravnoteženu interakciju MMPs i TIMPs. Bilo kakva promena u ravnoteži može da dovede do povećanja ili smanjenja degradacije matriksa ili akumulacije matriksa (Schlotzer-Schrehardt i sar. 2001; Cao i sar. 2003). Povećan nivo MMP iznad nivoa njihovih inhibitora udružen je sa abnormalnom degradacijom matriksa, kao što se vidi u inflamatornim bolestima. Ekscesivni porast inhibitora u odnosu na proteaze smanjuje MMP aktivnosti, što može izazvati abnormalno stvaranje

matriksa, koja je uočena u fibrotičnim bolestima. Prisustvo MMPs i TIMPs (Chavakis i sar. 2003; Konstans i sar. 2006; Huang i sar. 1996; Kee i sar. 1999; Bradely i sar. 2001; Welge-Luzen i sar. 2000 ; Holopainen i sar. 2003) u očnoj vodici može imati ulogu u promeni ekstracelularnog matriksa tkiva koje okružuje prednju komoru. I MMPs i TIMPs imaju značajnu ulogu u matriksu trabekularne mreže koji ima bitnu ulogu u regulaciji i održavanju protoka očne vodice i može biti uključen u patogenezu glaukoma sa otvorenim uglom. I kod bolesnika sa POAG i kod PEX glaukoma taloženje abnormalnog ekstracelularnog materijala u trabekularnoj mreži ili u formi plakova ili PEX materijala može biti odgovoran za porast otpora oticanju očne vodice i hronični porast intraokularnog pritiska. U očima sa PEX sindromom i PEX glaukomom, porast nove produkcije različitih ekstracelularnih matriks komponenata rezultira progresivnom akumulacijom abnormalnog fibrilarnog matriks materijala na mnogim tkivima prednjeg segmenta oka, uključujući i jukstakanalikularni region trabekularne mreže. Poreklo MMPs u normalnoj očnoj vodici je nepoznato, ali one mogu biti produkt ćelija koje okružuju tkiva. Povećani nivoi MMPs i TIMPs koji postoje u očnoj vodici kod PEX očiju može biti produkt tkiva prednjeg segmenta ili može biti posledica prekinute hematookularne barijere.

1.4. EPIDEMIOLOGIJA PSEUDOEKSFOLIJATIVNOG SINDROMA I PSEUDOEKSFOLIJATIVNOG GLAUKOMA

1.4.1. Učestalost i raspostranjenost pseudoeksfolijativnog sindroma i pseudoeksfolijativnog glaukoma

Učestalost pseudoeksfolijativnog sindroma i pseudoeksfolijativnog glaukoma varira od zemlje do zemlje, čak i od grada do grada u istoj zemlji. Zato je njihova globalna etnička i regionalna prevalencija veoma varijabilna (Arnarsson, 2009).

Prevalencija PEX sindroma među populacijom starijom od 60 godina je veća od 30% u nekim delovima sveta odnosno procenjuje se da otprilike 60 – 70 miliona ljudi u svetu ima ovaj sindrom (Topouzis, 2009). Njegova prevalencija zavisi od geografskog područja, etničke i rasne pripadnosti. Poznato je da je visoka prevalencija pseudoeksfolijativnog sindroma u Skandinavskim zemljama, zatim u Indiji, Australiji, Africi. Što se tiče Evrope, najčešće se pojavljuje u obalnim zemljama (Konstas i sar. 2006). Zbog toga nije iznenađujuće da je posebno velika učestalost PEX sindroma, 25 do 75% u nordijskim zemljama. Zatim, PEX sindrom je relativno čest u Nemačkoj, Velikoj Britaniji, Italiji, Rusiji, Španiji, Turskoj i Grčkoj, dok je umereno visoka prevalencija zabeležena u Mađarskoj (Konstas i sar. 2006; Topouzis, 2009).

Poznato je da je PEX sindrom značajan faktor rizika za PEX glaukom (Anastasopoulos i sar. 2015). Etiologija PEX glaukoma je i dalje nepoznata. Nije poznato zašto samo otprilike 30% pacijenata sa PEX sindromom u toku svog životnog doba razvije PEX glaukom. Iako se do nedavno smatralo da je ovaj glaukom oboljenje dominantno u Skandinaviji, on čini više od polovine glaukoma otvorenog ugla u zemljama na jugu kao što su Grčka i Saudijska Arabija. Što se tiče Severne Evrope prevalencije je visoka i to na Islandu, Finskoj, srednjem delu Švedske i srednjem delu Norveške zatim u južnom delu Švedske i Danskoj. Procenjuje se da se ova vrsta glaukoma pojavljuje kod oko 20 – 25% glaukoma otvorenog ugla odnosno da od njega boluje između 5 i 6 miliona ljudi (Holló i sar. 2015).

U Srbiji, iako trenutno ne postoje tačni podaci o učestalosti i prevalenciji za PEX sindrom i PEX glaukom, klinička praksa ukazuje na čestu pojavu PEX sindroma i PEX glaukoma u ovoj populaciji.

1.4.2. Faktori rizika

1.4.2.1. Uzrast

Najčešće se javlja kod osoba starijih od 60 godina i u većini slučajeva prilikom dijagnostikovanja već postoje značajna opštećenja vidnog živca i postoje promene u vidnom polju, najmanje na jednom oku. Prevalencija PEX sindroma raste sa godinama (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001; Murat, 2015).

1.4.2.2. Pol

Većina istraživanja je pokazala da je PEX sindrom češći kod žena (Ekström, 1987). Međutim neke od studija navode da ne postoji razlika po polu (Montañés i sar. 1989) odnosno druge navode da je češći kod muškaraca (Forsius, 1988). Po rezultatima studije iz 1988 godine, PEX glaukom se javlja češće kod muškaraca, kod njih se javlja ranije nego kod žena i ima ozbiljniji tok (Forsius, 1988).

1.4.2.3. Genetski faktori

S obzirom na to da tačan uzrok nastanka pseudoeksfolijativnog sindroma nije poznat, veruje se da zajedno genetski i faktori sredine dovode do njegovog nastanka (Schlötzer-Schrehardt U, 2015).

Visoka prevalencija PEX sindroma se sreće u Nordijskom, Baltičkom, Mediteranskom i Arabijskom region gde zahvata 30% populacije starije od 60 godina. Sa druge, PEX sindrom je redak u Zapadnoj Africi i kod Eskima.

Razne studije navode da se kod PEX sindroma javlja autozomno-dominantno nasleđivanje sa kasnim ispoljavanjem i nepotpunom penetracijom (Schlötzer-Schrehardt U, 2015).

LOXL 1 se smatra kao glavni genetski faktor rizika za nastanak elastogeneze i elastoze kod PEX sindroma jer je LOXL 1 glavni enzim u formiranju stabilizacije elastičnih vlakana (Zenkel i Schlötzer-Schrehardt, 2014). Aleli visokog rizika polimorfizma pojedinačnih nukleotida lizil oksidaznog proteina 1 (LOXL 1) pronađeni su u preko 92% populacije sa PEX sindrom, ali su pronađeni i u preko 72% kontrola, što sugerira da drugi genetski faktori u kombinaciji sa faktorima sredine doprinose nastanku PEX sindroma (Thorleifsson, 2007).

LOXL 1 pripada porodici enzima lizil oksidaze, odnosno amino oksidaze koji u sebi sadrže bakar i utiču na povezivanje kolagena i elastina u vezivnim tkivima kroz proces oksidativne deaminacije lizina ili hidroksilizina. Porodicu enzima čine njih 5: lizil oksidaza (LOX) i lizil oksidaza 1 – 4 (LOXL 1 – 4).

Ostali genetski faktori rizika koji se spominju su prisustvo CLU (klasterin), CNTNAP 2 (contactin – associated protein – like 2), TNFA (tumor nekrotični faktor α), TLR4 (toll – like receptor 4), CTGF (faktor rasta vezivnog tkiva) (Schlötzer-Schrehardt, 2015).

1.4.2.4. Faktori sredine

Pored genetskih faktora spominju se i faktori sredine koji su povezani sa PEX sindromom. Faktori sredine kao što su UV zračenje, oksidativni stres i faktori ishrane utiču i na LOXL 1 ekspresiju i na sintezu molekula matriksa in vitro i pretpostavlja se da predstavljaju komodule kod genetski predisponiranih ljudi iako direktna genetsko-sredinska interakcija kod PEX sindroma još uvek nije potvrđena (Schlötzer-Schrehardt, 2015). Ostali mogući faktori sredine koji se spominju su povećana upotreba kofeina i smanjena upotreba folata iz svežeg voća i povrća. Poznato je da upotreba kafe i nizak nivo folata u serumu dovode do povećanja nivoa homocisteina koji je povišen u serumu, očnoj vodici i suzama kod pacijenata sa PEX sindromom u poređenju sa zdravim kontrolama, podržavajući moguću ulogu homocisteina kod PEX sindroma/glaukoma (Pasquale, 2015).

1.5. OFTALMOLOŠKI NALAZ KOD PSEUDOEKSFOLIJATIVNOG SINDROMA

Klinički oftalmološki nalaz PEX sindroma karakteriše se prisustvom pseudoeksfolijativnog materijala na prednjem segmentu oka: prednjoj kapsuli sočiva, pupilarnoj ivici, zonulama i uglu prednje očne komore uz oslobađanje i taloženje pigmenta na tim delovima oka i rožnjači.

1.5.1. Kliničko ispoljavanje

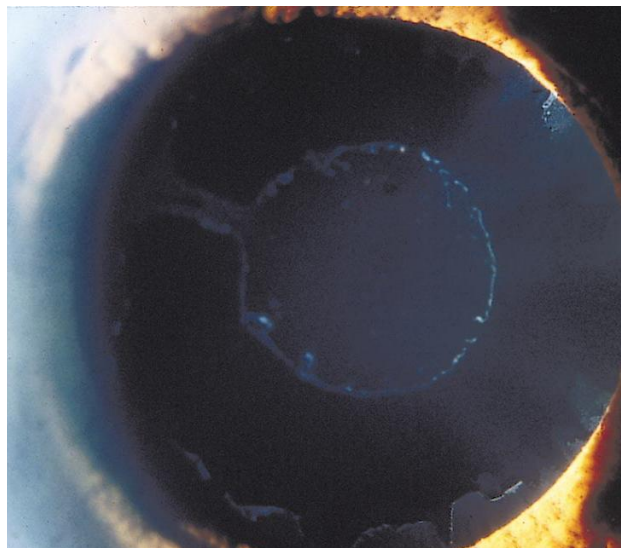
Kod određenog broja pacijenata pseudoeksfolijativni materijal može biti detektibilan samo na jednom oku. Smatra se da je za razvoj od prvih pigmentnih promena i depozita na kapsuli sočiva do tipičnog PEX sindroma potrebno najmanje 5 – 10 godina. Jedna od pretpostavki je da je unilateralna manifestacija PEX sindroma u stvari prekusor za neizbežnu obostranu zahvaćenost. Međutim, u prospektivnim studijama samo 38 % pacijenata sa klinički unilateralnim pseudoeksfolijacijama je konvertovalo u obostrane za 10 godina praćenja (Puska, 2002). Srednja vrednost godina kad se najčešće javlja konverzija unilateralnog u bilateralni PEX sindrom je 72 godine (66 – 86), a srednja vrednost godina pacijenata koji su ostali klinički unilateralni je 77 (57 – 90) (Tarkkanen i Kivelä, 2004).

Međutim, čak i u klinički naizgled jednostranim slučajevima, prisustvo pseudoeksfolijativnog materijala postoji na oba oka što je dokazano histološkim metodama (Murat, 2015).

1.5.2. Promene na sočivu

Naslage pseudoeksfolijativnog materijala na prednjoj strani sočiva su najstalniji i jedan od najvažnijih dijagnostičkih znakova PEX sindroma i PEX glaukoma. Klasični primer se sastoji od tri različite zone koje postaju jasno vidljive nakon potpune dilatacije zenice: relativno homogeni centralni disk koji odgovara dijametru širine zenice,

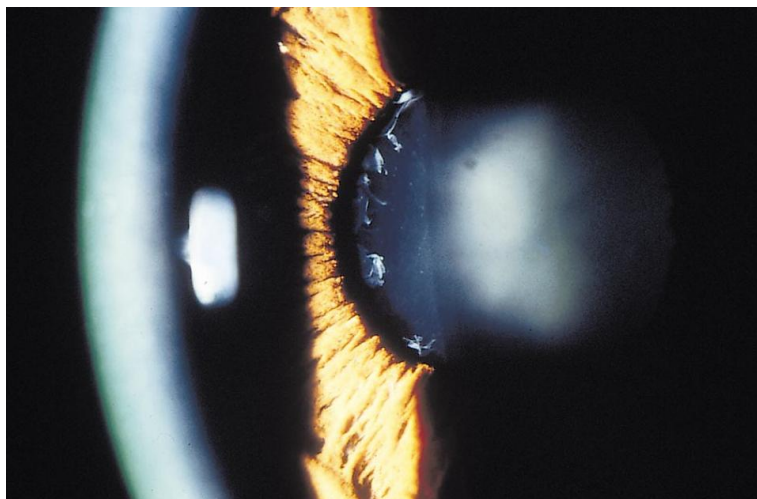
granulirana (zrnasta) periferna zona i jasna površina koja odvaja ove dve, širine oko 1 – 2 mm nastala kao posledica pokreta dužice (Slika 1).



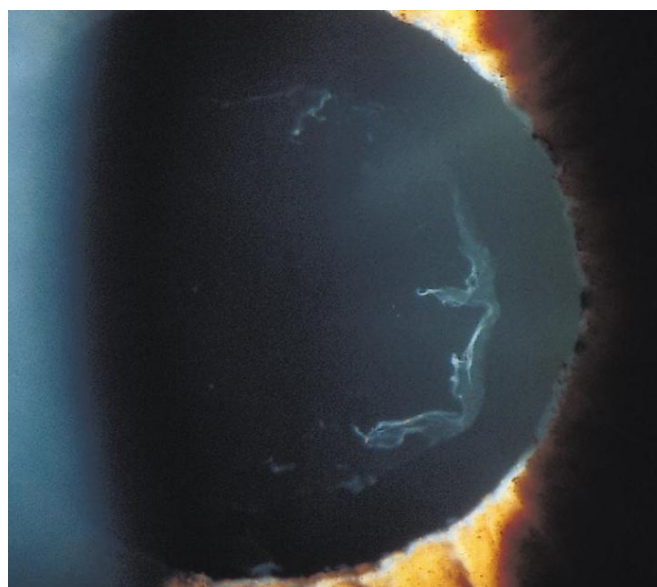
Slika 1. Pseudoeksfolijativni materijal na prednjoj strani sočiva (Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. 2001. Major review: Exfoliation syndrome. Survey of Ophthalmology 45(4):265-315)

Postoje individualne razlike pomenute kliničke slike koje mogu nastati kao posledica različitog sastava PEX materijala, različitog stepena bolesti i različitog topografskog odnosa između sočiva i dužice (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001).

Centralna zona je homogena, opisuje se kao kao beli čaršav koji leži na prednjoj strani sočiva (Slika 2). Dijametar centralne zone varira između 1,5 – 3 mm i obično je neznatno manji od fiziološke širine zenice. Rub centralnog diska je često urolan prema napred (Slika 3). Centralni disk može biti odsutan u 20% (Layden i Shaffer, 1974), a po nekim autorima i do 60% slučajeva (Ruprecht i sar. 1985), i često se inicijalno može prevideti, ali nakon pažljivog ispitivanja posle širenja zenice, može se uočiti suptilna centralna zona posebno kad se poredi sa intermedijarnom zonom.



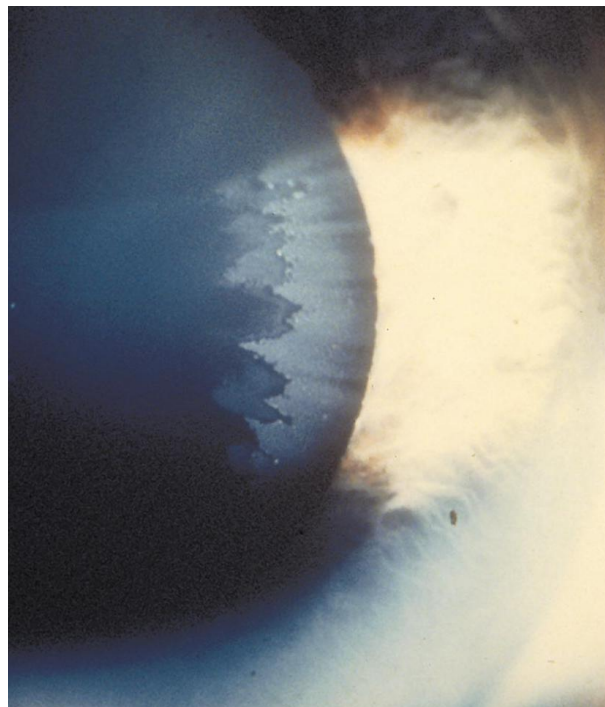
Slika 2. Centralni disk pseudoeksfolijativnog materijala na prednjoj kapsuli sočiva (Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. 2001. Major review: Exfoliation syndrome. Survey of Ophthalmology 45(4):265-315)



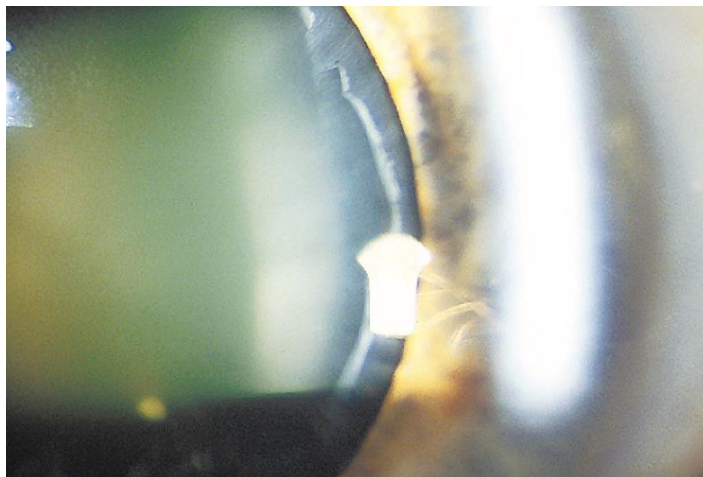
Slika 3. Rub centralnog diska pseudoeksfolijativnog materijala na prednjoj kapsuli sočiva je često urolan prema napred (Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. 2001. Major review: Exfoliation syndrome. Survey of Ophthalmology 45(4):265-315)

Srednja jasna zona nastaje kao posledica trenja dužice preko površine sočiva za vreme normalnih pokreta zenice.

Periferna zona je uvek prisutna i može biti znasta na periferiji (Slika 4), sa prisutnim beličastim promenama prema centru ili u vidu radijalnih strija. Granuliranost perifernog sloja je stalna zbog konstantne akumulacije PEX materijala.



Slika 4. Granulirana i slojevita periferna zona diska pseudoeksfolijativnog materijala na prednjoj površini sočiva (Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. 2001. Major review: Exfoliation syndrome. Survey of Ophthalmology 45(4):265-315)



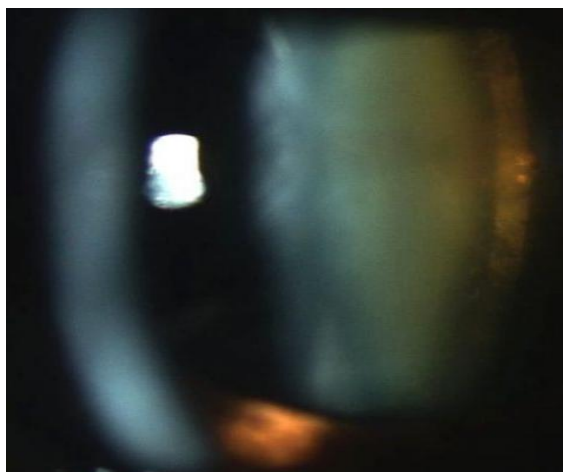
Slika 5. Periferna zona diska pseudoeksfolijativnog materijala na prednjoj površini sočiva kao čaršav (Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. 2001. Major review: Exfoliation syndrome. Survey of Ophthalmology 45(4):265-315)

1.5.2.2. Katarakta

Iako prava prirode povezanost između katarakte i pseudoeksfolijacija nije do kraja razjašnjena, uočena je veća učestalost katarakte u očima sa PEX materijalom (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001). Nuklearna katarakta se češće sreće u očima sa pseudoeksfolijacijama nego u očima koje nemaju PEX (Puska, 1994). Pretpostavlja se katarakta nastaje kao posledica okularne ishemije i da je udruženost između unilateralne katarakte i asimetričnog PEX sindroma, koji se dešava na istom oku, pokazatelj veće ishemije tog, zahvaćenog oka.

Pacijenti sa pseudoeksfolijacijama skloni su češćim komplikacijama za vreme operacije katarakte zbog slabijeg i otežanog širenja zenice, zatim se češće javlja ruptura zadnje kapsula, zonularna dehiscencija i gubitak staklastog tela. Loša midrijaza odnosno mali dijametar zenice i fragilnost zonula su najčešći faktori rizika za rupuru zadnje kapsule sočiva i gubitak staklastog tela. Slabost zonula povećava rizik za sublukaciju sočiva, zonularnu dijalizu i gubitak vitreusa čak deset puta (Naumann i sar. 1989). Kuchle i saradnici, (2000) pronašli su da su intraoperativne komplikacije povećane za 13,4% u očima koje imaju dubinu prednje komore manju od 2,5 mm i 2,8% u očima gde je prednja komora dublja od 2,5 mm i više.

Zamućenje zadnje kapsule je češće kod očiju sa PEX materijalom u odnosu na oči bez PEX materijala. Kasna postoperativna decentracija veštačkog sočiva i kaspularnog bega je značajno češće kod očiju sa PEX materijalom zbog slabosti zonula (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001). Fragilnost zonula može biti odgovorna za tri do deset puta povećan rizik za rupturu zonula i pet puta povećani rizik za gubitak staklastog tela. Strategije koje smanjuju stres na zonule uključuju izbegavanje velike fluktuacije u pritisku prednje komore, mala hirurška incizija i korišćenje adekvatnog viskoelastika, kao i izbegavanje mehaničkog stresa na sočivo. Kao rešenje se predlaže stavljanje intrakapsularnog prstena u toku operacije, da bi se sprečila postoperativna dislokacija implantiranog sočiva.



Slika 6. Nuklearna katarakta

1.5.3. Promene na dužici

Promene na dužici nastaju veoma rano i dobro su prepoznatljiv klinički znak PEX sindroma. Pored sočiva, PEX materijal se najčešće javlja na pupilarnoj ivici (Slika 7).

Prosijavanje delova dužice može se uočiti i na pupilarnom rubu i na čitavom sfinkternom region kao i u perifernim delovima dužice (Aasved, 1973). Pigmentne partikule povremeno se viđaju na površini dužice odnosno na prednjoj stromi i sfinkteru i veće su od onih koje se mogu naći u pigmentnom disperzionom sindromu.



Slika 7. Pseudoeksfolijacije na pupilarnom rubu

Pseudoksfolijativni materijal je u bliskoj vezi sa adventicijom krvnih sudova dužice i izazivaju vaskulopatiju dužice. Nalazom transmisiona elektronske mikroskopije, PEX vaskulopatija je podeljena na četiri stadijuma: I stadijum – karakteriše fokalna akumulacija PEX materijala bez ćelijske degeneracije; II stadijum – akumulacija PEX materijala je praćena degeneracijom vaskularnih potpornih ćelija; endotelne ćelije nisu zahvaćene; III stadijum – i u endotelnim ćelijama dolazi do degenerativnih promena, dok u IV stadijumu – PEX materijal zauzima jedan acelularni vaskularni zid (Ritch, 1994).

Svetlosnim mikroskopom se uočava PEX materijal zbog povećane gustine perivaskularnog matriksa u zahvaćenom krvnom sudu. Smatra se da u krvnim sudovima dužice glavnu ulogu u stvaranju PEX materijala imaju vaskularne potporne ćelije. Akumulacija i bliska veza PEX materijala sa adventicijom krvnih sudova dužice dovodi do obliteracije lumena, koja rezultira neovaskularizacijom i curenjem boje, što potvrđuje fluorofotometrija. Brooks i Gillies (1983) su u svojoj studiji klasifikovali nalaz angiograma u očima sa pseudoeksfolijacijama i to na (1) Hipoperfuziju dužice – smanjenje broja radijalnih arteriola, sektorasti defekti punjenja, atenuirane arteriole; (2)

Mikroneovaskularizacija (stromalne nakupine, kompleksniji pleksusi, peripupilarna neovaskularizacija); (3) Anastomozirajući krvni sudovi (periferne petlje, manji krugovi, kosi sudovi). Brooks and Gillies (1987) su takođe naglasili da hipoperfuzija dužice nije primarni uzrok pseudoeksfolijacija, već je verovatno posledica. Fluoresceinske angiografske studije dužice rađene u očima sa PEX glaukomom pokazuju slične ali mnogo teže anomalije nego u PEX sindromu (različit stepen formiranja novih krvnih sudova, izraženo curenje boje i redukovana radijalna vaskularizacija).

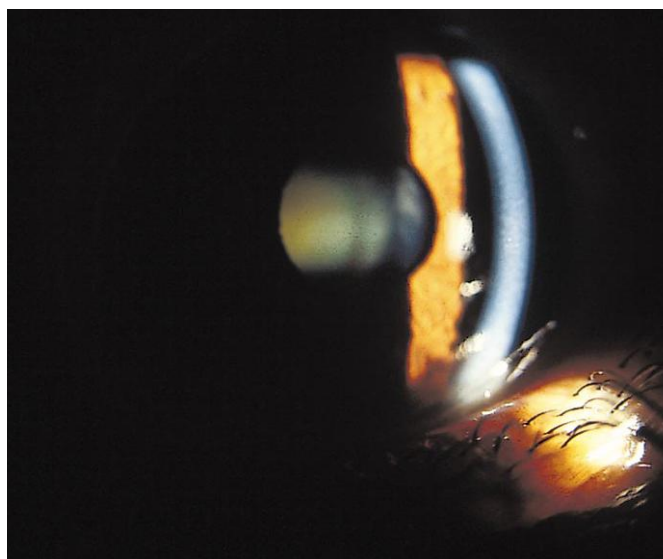
1.5.4. Promene na zenici

Kod očiju sa PEX materijalom često se jako teško širi zenica čak i ako nikada nije korišćen miotik (Carpel, 1988). Kod pacijenata sa jednostranim prisustvom PEX materijala postoji znatna razlika u medikamentnoj midrijazi. Čak i bez midrijaze, zenica zahvaćenog oka može da bude uža. Hahnenberger je u svojoj studiji (1984) došao do zaključka da je zenica u zahvaćenim očima bila uža kod svih pacijenata sa novootkrivenim nelečenim unilateralnim PEX glaukomom. Dve studije ispitivale su histološke promene u mišićima dužice, sfinkteru i dilatatoru pupile pomoću svetlosne i elektronske mikroskopije i pronašli su neorganizovane, fibrozne ili degenerativne promene u mišićima u očima koje su imale PEX materijal (PEX sindrom ili PEX glaukom) dok u kontrolnoj grupi bez PEX materijala tih promena nije bilo (Asano i sar. 1995; Repo i sar. 1996). U očima kod kojih nije proširena zenica mogu se uočiti male partikule koje flotiraju u očnoj vodici, dok se disperzija pigmenta u prednjoj očnoj komori vidi nakon širenja zenice i može biti obilna u očima sa pseudoeksfolijacijama. Ovaj pigment potiče od pigmentnog epitela dužice prilikom širenja zenice. Uočeno je da postoji znatan porast IOP-a nakon medikamentoznog širenja zenice i pozitivna povezanost između visine IOP-a i količine oslobođenog pigmenta. Krause i saradnici (1973) su naglasili da se maksimalna količina pigmenta u prednjoj očnoj komori nalazi sat do dva nakon midrijaze, a da nestaje u periodu 12 – 24 sata. Intraokularni pritisak obično raste maksimalno do 2 sata.

1.5.5. Promene na rožnjači

Na endotelu rožnjače može da se uoči razbacan PEX materijal koji može pogrešno da se dijagnostikuje kao zapaljenski precipitati (Slika 7).

Takođe često se može na endotelu u centru rožnjače videti pigment koji može da liči na Krukenbergovo vreteno. Čestice pigmenta kod PEX sindroma su veće i dufuznije raspoređene nego kod pigmentnog disperzionog sindroma.



Slika 8. Pseudoeksfolijativni materijal na endotelu rožnjače (Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. 2001. Major review: Exfoliation syndrome. Survey of Ophthalmology 45(4):265-315)

Mnogo češće se sreću jedna ili više jako pigmentovanih linija na periferiji rožnjače ispred Švalbeove linije (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001).

Pomoću spekularnog mikroskopa primećeno je smanjenje gustine endotelijalnih ćelija čak i kod pacijenata koji imaju normalni IOP, praćeno je morfološkim promenama u veličini i obliku endotelijalnih ćelija u oba zahvaćena oka čak i na oku koje nema PEX materijal (Knorr i sar. 1991). Opadanje gustine endotelijalnih ćelija nije uvek u korelaciji sa stepenom izraženosti glaukoma, ali može biti u korelaciji sa povećanom pigmentnom disperzijom. Centralna debljina rožnjače može da bude veća

kod očiju sa PEX materijalom kao posledica ranih promena na nivou rožnjače (Puska i sar. 2000).



Slika 9. Pigment na endotelu rožnjače kod pseudoeksfolijativnog sindroma sličan Krukenbergovom vretenu (Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. 2001. Major review: Exfoliation syndrome. Survey of Ophthalmology 45(4):265-315)

1.5.6. Promene na cilijarnom telu i zonulama

Pseudoksfolijativni materijal može se naći najranije na procesusima cilijarnog tela i zonulama (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001). Cikloskopijom kod pacijenata sa unilateralnim PEX-om otkriveno je prisustvo PEX materijala i na cilijarnim procesusima ili na zonulama ili i na jednom i na drugom mestu u 77% drugog oka gde pseudoeksfolijacije nisu klinički vidljive niti na prednjoj kapsuli sočiva niti na pupilarnoj ivici.

Naslage pseudoeksfolijacija (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001) na zonulama mogu objasniti tendenciju subluksacije ili dislokacije sočiva u uznapredovalim slučajevima. Zonule koje imaju naslage sa pseudoeksfolijacijama često su pohabane ili prekinute.

Podrhtavanje sočiva (phacodonesis) je česta pojava kod pacijenata sa PEX materijalom i nije obavezno udružena sa iridodonezom, što je verovatno posledica povećanja rigiditeta dužice (Bartholomew, 1970). Često dolazi do spontane subluksacije i dislokacija sočiva (Freissler i sar. 1995).

1.5.7. Promene u uglu prednje očne komore

Kod pacijenata sa pseudoeksfolijacijama komorni ugao neretko može biti uzan ili zatvoren (Layden i Shaffer, 1974).

Što se tiče izraženosti pigmentacije, najčešće postoji veći stepen pigmentacije nego kod normalnih osoba ili pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla. Skoro sve studije navode da kod pacijenata koji imaju pseudoeksfolijacije samo na jednom oku, da je na tom oku trabekularna pigmentacija uvek gušća, većeg stepena nego na drugom oku kod kojih nisu uočljive PEX promene (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001). Povećana pigmentacija trabekularnog tkiva jasan je znak pseudoeksfolijacija i pojavljuje se kod svih pacijenata sa evidentnom kliničkom slikom. Za razliku od pigmentnog disperzionog sindroma distribucija pigmenta ima tendenciju da bude neravna, mrljasta i slabije izražena. Može biti rani dijagnostički znak koji prethodi pojavljivanju PEX materijala na pupilarnoj ivici i prednjoj strani sočiva. Kada je pigmentacija znatno asimetrična, unilateralni PEX glaukom je češći u oku sa većom pigmentacijom i postoji veći stepen izraženosti glaukoma. Moreno-Montañés i saradnici su pronašli pozitivnu povezanost vrednosti IOP i stepena pigmentacije komornog ugla (Moreno-Montañés i sar. 1990). Pigment se karakteristično taloži na Švalbeovoj liniji i ponekad kao talasasta linija ili linije ispred Švalbeove linije. Ovo je takođe rani znak pseudoeksfolijativnog sindroma. Pseudoeksfolijacije se mogu pronaći u komornom uglu prilikom izvođenja gonioskopije i to obično na zadnjem trabekulumu.

1.5.8. Promene na staklastom telu i mrežnjači

Nakon uklanjanja katarakte, PEX materijal može da se pronađe na prednjoj strani staklastog tela, na zadnjoj kapsuli sočiva i implatiranom sočivu, ukazujući na to

da prisustvo sočiva nije neophodno za njegovo neprekidno formiranje (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001).

Kozobolis i saradnici (1999) smatraju da postoji pozitivna povezanost između PEX sindroma i degeneracije makule pripisujući to činjenici da se incidencija oba poremećaja povećava sa godinama.

1.5.9. Promene na papili očnog živca

Rezultati studija su pokazali da na testiranom uzorku površina papile očnog živca bila manja kod očiju sa PEX materijalom, bez obzira da li se radilo samo o PEX sindromu ili o PEX glaukomu, u odnosu na kontrole bez PEX materijala (Jonas i Papastathopoulos, 1997).

1.5.10. Okluzija vene centralis retine

Okluzija vene centralis retine vrlo često se sreće kod pacijenata sa PEX sindromom i PEX glaukomom (Cursiefen i sar. 2001; Gillies i Brooks, 2002; Ritch i sar. 2010)



Slika 10. Okluzija vene centralis retine

1.6. PSEUDOEKSFOLIJATIVNI GLAUKOM

1.6.1. Etiopatogeneza pseudoeksfolijativnog glaukoma

Ukoliko nastane glaukom kod pacijenta koji imaju prisustvo pseudoeksfolijativnog materijala na prednjem segmentu oka, radi se o pseudoeksfolijativnom glaukomu (Puska, 2015; Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001). Pseudoeksfolijativni glaukom je najčešći oblik sekundarnog glaukoma otvorenog ugla širom sveta (Schumacher i sar. 2001) koji nastaje kao posledica PEX sindroma (Puska, 2015, Robert, 2015). Kod bele rase, uzan ili zatvoreni ugao je prilično čest nalaz kod PEX sindroma (Robert, 2015; Ritch i sar. 2003; Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001).

Za sada nisu u potpunosti poznati faktori koji dovode do nastanka ovog glaukoma (Zenkel i sar. 2011). I dalje nije jasno zašto samo 30 % očiju sa PEX sindromom razvije glaukom (Robert, 2015). Za razliku od pseudoeksfolijativnog sindroma, PEX glaukom nije genetski determinisan. Pretpostavlja se da je nastanak PEX glaukoma iz PEX sindroma posledica sredinskih faktora koji dovode do povećanja oksidativnog stresa u prednjoj očnoj komori (Zenkel i sar. 2011). Od sredinskih faktora navode se izloženost ultravioletnom zračenju, dijetetski faktori, infektivni agensi, trauma, kao i oksidativni stres, hipoksija, inflamacija i mnogi drugi (Schlötzer-Schrehardt, 2015).

1.6.2. Mehanizmi nastanka pseudoeksfolijativnog glaukoma

I. Hronični glaukom otvorenog ugla

Patogeneza povišenog IOP kod PEX sindroma i dalje je kontroverzna te je porast IOP u PEX očima verovatno uzrokovan porastom otpora u trabekulumu. Mogući mehanizmi nastanka glaukoma kod PEX sindroma su disfunkcija ćelija trabekuluma, blokiranja odvodnih kanala depozitima PEX materijala i pigmenta te prateći mehanizmi nastanka glaukoma otvorenog ugla. Depoziti PEX materijala se pored trabekularnog

tkiva nalaze i u jukstakanalikularnom tkivu ispod zida Šlemovog kanala (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001).

II. “Akutni glaukom” kod pseudoeksfolijativnog sindroma

Kod pacijenata sa PEX sindromom može se razviti klinička slika akutnog glaukoma sa crvenim okom, edemom rožnjače, nereaktivnom zenicom i IOP preko 50 mm Hg (Gillies i Brooks, 1988).

III. Glaukom zatvorenog ugla kod pseudoeksfolijativnog sindroma

Uzan ili zatvoreni ugao je prilično čest nalaz kod PEX sindroma (Robert, 2015; Ritch i sar. 2003; Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001). Najčešći razlozi za nastanak PEX glaukoma sa zatvorenim uglom su slabost zonularnog aparata i prisustvo zadnjih sinehija.

1.6.3. Klinička slika pseudoeksfolijativnog glaukoma

Postoji velika razlika u kliničkoj slici, toku i prognozi između pseudoeksfolijativnog glaukoma i primarnog glaukoma otvorenog ugla (Schlotzer-Schrehardt i Naumann, 2006; Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001; Gonzalez-Iglesias i sar. 2014). PEX glaukom je rezistentniji na terapiju i ima mnogo goru prognozu u odnosu na POAG (Topouzis i sar. 2008). Iz tog razloga razumevanje faktora koji su povezani sa nastankom PEX glaukom i identifikacija osoba koja su u riziku za nastanak ovog tipa glaukoma je veoma važna.

Kliničke karakteristike PEX glaukom se razlikuju od onih koje karakterišu POAG (Murat, 2015). Veruje se da je PEX glaukom mnogo teže staviti pod kontrolu nego primarni glaukom otvorenog ugla. Loša prognoza može biti povezana sa kliničkim karakteristikama PEX glaukoma jer pacijenti sa PEXG često imaju viši IOP i fluktuacije dnevnog IOP su mnogo značajnije (Ritch, 2001). Fluktuacije IOP različite su u različitim položajima, posebno je u ležećem položaju dubina prednje komore znatno smanjena i IOP je znatno viši u poređenju sa kontrolnim očima. Promene se mogu pridodati promenjenom zonularnom aparatu koji dozvoljava sočivu da se pomeri

napred. Zbog navedenog, oštećenje glave optičkog nerva i pogoršanje vidnog polja je često izraženije kod PEX glaukomnih pacijenata. Na nivou populacije, ovo se delimično može uravnotežiti činjenicom da će PEX glaukom u nekim zemljama verovatno manje ostati nedijagnostikovano u odnosu na POAG (Topouzis, 2008).

Kod pacijenata sa PEX glaukomom postoji velik rizik od tranzitornog porasta IOP nakon širenja zenice zbog disperzije granula melanina i PEX materijala u prednju komoru. Intraokularni pritisak može se povećati i do 30 mmHg u odnosu na osnovni, i vratiti se na normalu za 10 do 15 sati posle širenja zenice. Neotkriveni vrh IOP nakon širenja zenice može doprineti daljem propadanju vidnog polja i optičkog diska, i trebalo bi proveriti IOP kod svih pacijenata sa PEX-om nakon korišćenja midrijatika.

Pacijenti sa PEX glaukomom imali su izraženije smanjenje krvnog protoka, izmereno Kolor Dopler imidžing tehnikom u odnosu na pacijente samo sa PEX sindromom. Krvni protok na lamini kribrozi i neuroretinalnom obodu smanjuje se sa povećanjem glaukomatoznog oštećenja (Kozobolis i sar. 2010).

Ekskavacija kod PEX glaukoma ima tendenciju da se širi difuzno u odnosu na primarni glaukom otvorenog ugla, kod koga je najčešći defekt neuroretinalnog oboda u inferotemporalnom i superotemporalnom sektoru.

1.6.4. Lečenje pseudoeksfolijativnog glaukoma

Lečenje pseudoeksfolijativnog glaukoma je medikamentno, lasersko i hirurško. Medikamentno lečenje je isto kao kod POAG glaukoma. Bez obzira na početni uspeh medikamentnog lečenja PEX glaukoma, rezultati na duže staze nisu dobri te se pribegava hirurškom lečenju.

Od medikamentne terapije za lečenje glaukoma najčešće se koriste lekovi u vidu kapi, i to iz grupe beta blokatora, simpatikomimetika, parasimpatikomimetika, analoga prostaglandina i inhibitora karboanhidraze.

U sklopu medikamentne terapije pored lokalne, ordinira se i sistemska terapija u vidu intravenskog Manitola, peroralnog davanja inhibitora ugljene anhidraze i oralnog davanja glicerola.

Hirurška terapija najčešće podrazumeva fistulizirajuće operacije od kojih se najčešće primenjuje trabekulektomija.

1.8. SISTEMSKE PROMENE

Ekstraokularno prisustvo pseudoeksfolijativnog materijala je verifikovano u zidu krvnih sudova, miokardu, glatkim i poprečno prugastim mišićnim ćelijama, koži i organima kao što su: pluća, srce, jetra, bubrezi, prostata i cerebralnim meningama (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001; Visontai i sar. 2006; Holló, 2014).

U krvnim sudovima pseudoeksfolijativni materijal je u kontaktu sa kolagenim i elastičnim vlaknima i pericitima što sugeriše potencijalni uticaj na vaskularni integritet. Iako nema jasnih dokaza da depoziti dovode do degeneracije ekstraokularnog tkiva, postoji povezanost sa hroničnim cerebralnim oboljenjima (senilna demencija, Alchajmerova bolest), akutnim cerebralnim oboljenjima (tranzitorni ishemični ataci), kardiovaskularnim oboljenjima kao što su asimptomatska miokardijalna disfunkcija, tranzitorni ishemični ataci, infarkt miokarda, sistemska hipertenzija, angina pektoris, aneurizma abdominalne aorte (Sekeroglu i sar. 2008; Djordjevic-Jocic i sar. 2012b) kao i senzoneurijalnim gubitkom sluha (Schumacher i sar. 2001; Sekeroglu i sar. 2008; Janciauskiene i Krakau, 2003; Cahill i sar. 2002). Kod pacijenata sa pseudoeksfolijativnim sindromom i glaukomom je dokazano značajno smanjenje brzine protoka u oftalmičkoj arteriji, arteriji centralis retine i kratkim cilijarnim arterijama potvrđeno Kolor Dopler-om kao i poremećaj perifernog vaskularnog sistema (Irkec, 2006). Takođe kod tih pacijenata su pronađene određene razlike u parametrima krvne slike i biohemije u odnosu na pacijente sa POAG i zdrave kontrole (Kurtul i sar. 2016).

1.8.1. Sistemska vaskularna oboljenja i abnormalnosti

Iako se za sada tačno ne zna mehanizam nastanka PEX sinroma i PEX glaukoma, poznato je da su povezani sa sistemskim vaskularnim bolestima i abnormalnostima (Holló, 2018), kao što su manifestacije na prednjem segmentu oka (poremećaj na nivou cirkulacije dužice), bolesti mrežnjače (okluzija vene centralis retine i neovaskularizacija), sistemske kardiovaskularne regulatorne disfunkcije i sistemske vaskularne bolesti (Holló i Konstas, 2015; Holló, 2014; Andrikopoulos i sar. 2014).

Vaskulopatija krvnih sudova dužice kod pacijenata sa PEXG/PEXS manifestuje se kao degeneracija ili propadanje glatkih mišićnih ćelija , pericita i endotelnih ćelija ; abnormalnosti endotelne bazalne membrane; i obliteracija lumena (Harju, 2008; Asano,1995).

Lumeni krvnih sudova su često suženi i mogu obliterisati, sa izraženim promenama krvnih sudova dužice u uznapredovalim slučajevima. Prekid krvotoka krvnih sudova sa formiranjem kolaterala i hipoperfuzijom dužice dovodi do mikroneovaskularizacije dužice. Studije koje se bave problemom fluoresceinske angiografije su pokazale delimičnu okluziju radijalnih kapilara dužice povezanih sa hipoperfuzijom, smanjene broja krvnih sudova, mikroneovaskularizaciju i difuzno propuštanje fluoresceina, posebno u pupilarnoj regiji (Brooks i Gillies, 1987; Brooks i Gillies, 1983). Kao što je već navedeno okluzije centralne retinalne vene se češće javljaju kod pacijenata sa PEX sindrom u odnosu na zdrave kontrole (Karagiannis i sar. 2015; Ritch i sar. 2010). Sistemske vaskularne promene uključuju i niži brahijalni indeks gležnja kod pacijenata sa PEX sindrom u odnosu na kontrole što sugeriše da periferna vaskularna bolest često prati pseudoeksfolijativni sindrom (Praveen i sar. 2011).

Kapilarni protok krvi kože prstiju , meren laserskim Doplerom za merenje brzine protoka , je manji , dok su redukcija protoka krvi uzrokovana hladnoćom kao i period oporavka duži kod pacijenata sa PEX glaukomom u poređenju sa POAG i kontrolama (Holló i sar. 1998). Međutim, podaci o sistemskim vaskularnim komorbiditetima kod PEXS/PEXG i dalje su nedosledni (Andrikopoulos i sar. 2014; Pasquale i sar. 2016) i potrebna su dodatna istraživanja da bi se razjasnile sve vaskularne promene kod PEXS/PEXG.

1.8.2. Kapilaroskopija

Kapilaroskopija je jednostavna, sigurna i bezbolna metoda ispitivanja malih krvnih sudova kože (kapilara). Kapilaroskopija daje značajne informacije o vaskularnom sistemu na nivou kapilara. Najpogodnije mesto za kapilaroskopski pregled je rub nokatne ploče, zbog savijanja kože ka noktu i horizontalnog položaja kapilarnih

petlji, koje su vidljive celom dužinom. Vrlo često se koristi u reumatologiji u dijagnostičke svrhe (Souza i Kayser, 2015), a rađena su i određena ispitivanja kod pacijenata sa POAG (Božić i sar. 2010; Souza i Kayser, 2015; Park i sar. 2011; Pasquale i sar. 2015). Ova metoda se uglavnom primenjuje kao dopunska dijagnostička, opisna procedura, i to najčešće kod sumnje na poremećaje kapilarnog sistema, sistemska vaskularna oboljenja, reumatska oboljenja i drugo.

Iako je kapilarna hemodinamika do sada ispitivana kod pacijenata sa PEX sindromom (Holló i sar. 1998), postoji samo nekoliko objavljenih radova koji se odnose na morfologiju kapilara kod pacijenata sa PEXS/PEXG (Cousins i sar. 2017). Kapilarno ležište nokatne ploče ima istu arhitekturu kapilarne petlje kao i mikrovaskulatura dužice (Song i sar. 2009). Dakle, može poslužiti kao korisna zamena za dobijanje korisnih informacija vezanih za sistemske manifestacije PEXS/PEXG. Drugi delove kože ne bi se mogli iskoristiti za pregled kapilaroskopije (Teuchner i sar. 2004)

1.8.3. Promene u krvnoj slici kod pseudoeksfolijativnog sindroma i pseudoeksfolijativnog glaukoma

1.8.3.1. Odnos neutrofila i limfocita

Povišen odnos neutrofila i limfocita zabeležen je kod pacijenata sa PEX sindromom i PEX glaukomom u odnosu na kontrole bez PEX-a. Kurtul i saradnici (2016) su ispitivali odnos neutrofila i limfocita kod 55 pacijenata sa PEX sindromom, 19 pacijenata sa PEX glaukomom i 48 ispitanika bez PEX-a i došli do gore pomenutog zaključka. Do istog zaključka su došli Ozgonul i saradnici (2015) u svojoj studiji, takođe je i kod njih bio povišen odnos neutrofila i limfocita kod PEX sindroma i PEX glaukoma u odnosu na kontrole.

1.8.3.2. Trombociti

Trombociti su male ćelije koje u cirkulaciji imaju značajnu ulogu u zaustavljanju krvarenja. Lepe se za oštećenje krvnog suda, stvaraju čep koji zaustavlja

krvarenje . U ovom procesu učestvuju i drugi proteini krvi, tzv. faktori koagulacije, kao i sam krvni sud. Takođe imaju ulogu i u obnavljanju povređenog tkiva. Trombociti nastaju u koštanoj srži odakle odlaze u krv. Životni vek je 7-10 dana.

Trombociti se određuju kao deo krvne slike. Od parametara povezanih sa funkcijom trombocita određuju se sledeći:

PLT (platelet count) – broj trombocita

MPV (mean platelet volume) – prosečna zapremina trombocita. Ovaj parametar daje informaciju o veličini trombocita. Obično postoji inverzan odnos između broja trombocita i njihove veličine: ukoliko je veći MPV, broj trombocita je manji i obrnuto.

PDW (platelet distribution width) – mera je za uniformnost veličine trombocita.

PCT (total platelet mass) - plateletkrit, zapremina koju zauzimaju trombociti u krvi, ukazuje na totalnu zapreminu trombocita

Parametar prosečne zapremine trombocita (MPV) je povezan sa određenim vaskularnim oboljenjima (Chu i sar. 2010). Takođe, povišen MPV je registrovan kod ispitanika sa pseudoeksfolijacijama u odnosu na zdrave kontrole (Türkcü i sar. 2014). Takođe, broj trombocita (PLT) i MPV imaju visoku specifičnost i prediktivnu vrednost za aktivnost trombocita. Pokazano je da su veliki trombociti biološki aktivniji i imaju jači protrombotski efekat (Chu i sar. 2010).

1.8.4. Biohemijske analize krvi kod pseudoeksfolijativnog sindroma i pseudoeksfolijativnog glaukoma

Yüksel i saradnici (2010) su u svojoj studiji pokazali da nije bilo razlike u vrednostima C reaktivnog proteina između pacijenata sa PEX sindromom, PEX glaukomom i kontrola bez PEX materijala.

Kurtul i saradnici (2015) su poredili vrednosti ukupnog holesterola, HDL (high-density lipoprotein – lipoprotein velike gustine), LDL (low-density lipoprotein – lipoprotein niske gustine) i trigliceride kod pacijenata sa PEX sindromom, PEX glaukomom i kontrola. Kod prve i druge grupe bio je povišen nivo LDL u odnosu na kontrole.

1.8.5. Heparan sulfat i hondroitin sulfat kod pseudoeksfolijativnog sindroma i pseudoeksfolijativnog glaukoma

Kao što smo već naveli PEX sindrom je generalizovano oboljenje ekstracelularnog matriksa koje se karakteriše stvaranjem i prekomernim taloženjem depozita fibrilarnog PEX materijala u okularnim ali i ekstraokularnim tkivima. PEX materijal sa sastoji od glikoproteinskog/proteinglikanskog kompleksa. Proteoglikan se sastoji od proteinskog jezgra koje je okruženo sa glikozaminoglikanima. Heparan sulfat (HS) i hondroitin sulfat (CS) su dva glavna glikozaminoglikana (Lu i sar. 2010; Li i sar. 2017) i predstavljaju bitnu komponentu PEX materijala kako u oku tako i u ekstraokularnim tkivima i organima. Prema tome, mogućnost da se kvantifikuju njihove promene u krvi dovesti će do razumevanja i lakše dijagnoze ove bolesti (Lu i sar. 2010).

1.8.6. Vitamini i minerali kod pseudoeksfolijativnog sindroma i pseudoeksfolijativnog glaukoma

Povezanost PEX sindroma i povišenih vrednosti homocisteina u krvi je potvrđeno kroz razne studije (Türkcü i sar. 2013; Cumurcu i sar. 2006). Roedl i saradnici (2007) u nameri da ispituju uzrok hiperhomocisteinemije kod pacijenata sa PEX glaukomom, određivali su vrednosti vitamina B (folata, B12 i B6) i ispitali njihovu povezanost sa homocisteinom kod 70 pacijenata sa PEX glaukomom i 70 kontrola. Vrednosti folata, vitamina B12 i B6 su bili značajno niže kod pacijenata sa PEX glaukomom u odnosu na kontrole. Do istog zaključka su došli Türkcü i saradnici (2013), oni su ispitali vrednosti folne kiseline i vitamina B12 koje su bili niže kod PEX pacijenata. Za razliku od pomenutih studija, Cumurcu i saradnici (2006). nisu pronašli statistički značajnu razliku u vrednostima vitamina B12 između pacijenata sa PEX-om i bez PEX-a.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Poređenje oftalmološkog kliničkog nalaza pacijenata sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom i pacijenata sa novootkrivenim primarnim glaukomom otvorenog ugla na prvom pregledu.
2. Poređenje oftalmološkog kliničkog nalaza pacijenata sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom i pacijenata sa pseudoeksfolijativnim sindromom.
3. Ispitivanje prediktora za nastanak pseudoeksfolijativnog glaukoma iz domena demografskih, bihevioralnih i biohemijskih laboratorijskih parametara.
4. Ispitivanje nalaza na perifernim krvnim sudovima metodom kapilaroskopije krvnih sudova kožnog nabora nokatne ploče prstiju šake kod pacijenata sa pseudoeksfolijativnim glaukomom i poređenje sa kontrolama.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. TIP STUDIJE

Istraživanje je dizajnirano po tipu studije slučajeva i kontrola. Slučajevi su bile osobe sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom, a postojale su tri kontrolne grupe. Prvu kontrolnu grupu činile su osobe sa novootkrivenim primarnim glaukomom otvorenog ugla, drugu zdrave kontrole kojima je isključena dijagnoza glaukoma a treću kontrolnu grupu činili su ispitanici sa pseudoeksfolijativnim sindromom.

3.2. MESTO I PERIOD ISTRAŽIVANJA

Studija je sprovedena na Klinici za očne bolesti, Kliničkog Centra Srbije u Beogradu, u periodu od juna 2016 do decembra 2017. godine.

3.3. ISPITANICI

U studiju je uključeno 306 ispitanika: pacijenti sa novodijagnostikovanim pseudoeksfolijativnim glaukomom, pacijenti sa novodijagnostikovanim primarnim glaukomom otvorenog ugla, pacijenti sa pseudoeksfolijativnim sindromom i zdrave kontrole.

Selekcija ispitanika je izvršena na osnovu sledećih kriterijuma:

1. Grupu ispitanika sa pseudoeksfolijativnim glaukom (PEXG) činili su pacijenti sa vrednostima intraokularnog pritiska preko 21 mmHg, glaukomatoznim promenama na glavi očnog živca i/ili karakterističnim defektima u vidnom polju i prisustvom pseudoeksfolijacija na pupilarnom rubu i/ili prednjoj kapsuli sočiva nakon midrijaze, na jednom ili oba oka.

2. Grupu ispitanika sa primarnim glaukomom otvorenog ugla (POAG) činili su pacijenti sa vrednostima intraokularnog pritiska preko 21 mmHg, otvorenim komornim uglom, glaukomatoznim promenama na glavi očnog živca i/ili karakterističnim defektima u vidnom polju.
3. Grupa ispitanika sa pseudoeksfolijativnim sindromom (PEXS) je imala prisustvo pseudoeksfolijacija na pupilarnom rubu i/ili prednjoj kapsuli sočiva nakon midrijaze, na jednom ili oba oka, intraokularni pritisak manji od 22 mmHg, normalni optički disk potvrđen klinički i Hajdelbergovom retinalnom tomografijom i normalno vidno polje.
4. Zdrave kontrole (ZK) činili su ispitanici stariji od 40 godina života koji su pregledani na Klinici za očne bolesti u zadatom periodu a koji su se javili zbog refraktivne greške, prezbiopije i blefaritisa. Oni su imali sledeće karakteristike: intraokularni pritisak manji od 22 mmHg, normalni optički disk potvrđen klinički i Hajdelbergovom retinalnom tomografijom i normalno vidno polje.

Kriterijumi za uključivanje u studiju: osobe starije od 40 godina života, kod kojih je dijagnostikovana glaukom (pseudoeksfolijativni glaukom i primarni glaukom otvorenog ugla) i koji nisu prethodno koristili terapiju. Kod svih ispitanika dijagnoza glaukoma je ustanovljena na osnovu sledećeg: visine intraokularnog pritiska od 22 mmHg i više, tipičnih glaukomatoznih promena na glavi očnog živca i/ili ispada u vidnom polju karakterističnih za glaukom. Pacijenti sa primarnim glaukomom otvorenog ugla su pored ispunjenih kriterijuma za glaukom imali i otvoren ugao prednje očne komore, dok su pacijenti sa pseudoeksfolijativnim glaukomom imali i prisustvo pseudoeksfolijativnog materijala na pupilarnom rubu i/ili prednjoj kapsuli sočiva nakon midrijaze, na jednom ili oba oka. Zdrave kontrole su činili pacijenti koji su upućeni na Kliniku za očne bolesti radi određivanja optičke korekcije ili radi blefaritisa, a kojima je isključena dijagnoza glaukoma i koji nisu imali PEX promene. Ova kontrolna grupa bez glaukoma mešovana je sa slučajevima PEX glaukoma po polu i uzrastu ± 2 godine. Ispitanici sa PEX sindromom imali su prisustvo pseudoeksfolijacija na pupilarnom rubu i/ili prednjoj

kapsuli sočiva nakon midrijaze, na jednom ili oba oka, intraokularni pritisak manji od 22 mmHg, normalni nalaz glave očnog nerva i normalno vidno polje.

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

- (1) upotreba antiglaukomne medikamentozne terapije;
- (2) upotreba lokalnih ili sistemskih kortikosteroida u zadnjih 6 meseci;
- (3) prethodne intraokularne operacije ili intervencije i
- (4) istorija traume oka, zapaljenja oka, ožiljne promena na rožnjači, glaukom uzrokovan sočivom ili nekom drugom patologijom koja je mogla dovesti do sekundarnog glaukoma.

Kriterijumi za isključenje iz zdrave kontrolne grupe: prisustvo bilo koje vrste glaukoma.

Svim ispitanicima je, pre ulaska u studiju, predložen protokol ispitivanja i potpisali su informisani pristanak u skladu sa Helsinškom Deklaracijom.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

3.4. KRITERIJUMI ZA DEFINISANJE GLAUKOMNIH PROMENA NA GLAVI OČNOG ŽIVCA

Glaukomne promene na glavi očnog živca su definisane kliničkim pregledom ukoliko je postojalo stanjivanje ili usecanje neuroretinalnog oboda, uzan nazalni neuroretinalni obod ili totalna ekskavacija i potvrđene imidžing tehnikom, Heajdelbergovom retinalnom tomografijom (HRT II).

3.5. INSTRUMENTI MERENJA

Kod svih ispitanika pregledi su vršeni po istom protokolu.

3.5.1. Oftalmološki pregled

Svaki ispitanik je prošao kroz detaljan oftalmološki pregled od strane oftalmologa glaukologa (VM) koji je podrazumevao: određivanje vidne oštine pomoću Snellenovih tablica, merenje očnog pritiska Goldmanovom aplanacionom tonometrijom, pregled prednjeg segmenta na biomikroskopu i pregled očnog dna sa lupom Volk Superfield 90D, određivanje centralne debljine rožnjače ultrazvučnim pahimetrom, gonioskopija, određivanje keratometrijskih vrednosti i refraktivne greške autokeratorefraktometrom, kompjuterizovano vidno polje i pregled glave očnog živca Hajdelbergovom retinalnom tomografijom II.

3.5.1.1. Određivanje oštine vida

Oštrina vida je određivana pomoću Snellenovog optotipa na udaljenosti od 6 metara i zabeležena kao decimalni broj, te nakon toga konvertovana u logaritam minimalnog ugla rezolucije (logMAR). Ako ispitanici nisu mogli da pročitaju najveći simbol na optotipu, njihova sposobnost da broje prste korišćena je kao vidna oštrina. Sledeći nivo vidne oštine predstavljala je sposobnost ispitanika da registruje izvor svetlosti i to je označeno kao mogućnost opažanja ili percepcija svetlosti (LP - light perception). Nemogućnost da ispitanik uopšte registruje svetlost predstavljalo je poslednji stadijum vidne oštine odnosno slepilo ili amaurozu (NLP – no light perception).

3.5.1.2. Merenje intraokularnog pritiska

Očni pritisak je meren Goldmanovom aplanacionom tonometrijom koja predstavlja zlatni standard u metodama merenja IOP. Srednji IOP je uzet kao očni pritisak za to oko na osnovu tri merenja IOP na tom oku. Aplanacioni tonometar po Goldmanu nalazi se na biomikroskopu. Sama tehnika merenja sastoji se u tome, da je ispitanik u sedećem položaju, lokalno (kapima tj. anestetikom) anestezira mu se rožnjača, zatim se oboji suzni film fluoresceinom a glavom tonometra se dodirne rožnjača odnosno napravi se odgovarajuća aplanacija rožnjače. Ova aplanacija jasno se vidi na biomikroskopu kada se fluoresceinski polukrugovi dodirnu svojim unutrašnjim stranama. Sila potrebna da se napravi aplanacija određuje visinu IOP koja se pročita na tonometru.

3.5.1.3. Pregled na biomikroskopu

Svim ispitanicama je prvo detaljno pregledan prednji segment na velikom uveličanju (30 - 40x) pre širenja zenice. Nakon toga je ispitanicama, iz grupe pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla i zdravim kontrolama te ispitanicama iz grupe PEX glaukoma i PEX sindroma ukoliko je ugao prednje komore bio otvoren, proširena zenica kapima tropikamida 1%. Kapi tropikamida pripadaju grupi lekova pod nazivom antiholinergici i koriste se za širenje zenice (midrijazu) ali i za cikloplegiju. Nakon širenja zenice pregledana je prednja površina sočiva svakog oka, u potrazi za specifičnim znacima pseudoeksfolijacija. Ukoliko je ugao bio okludibilan ili uzan, urađena je intervencija neodimijum Yag laser iridotomija. Ovom intervencijom se načini mali otvor na perifernom delu dužice, koji povezuje prednju i zadnju očnu komoru i kojim se omogućava otvaranje blokiranog ili proširenje uzanog ili okludibilnog komornog ugla. Nakon urađenog lasera, nastavljen je kompletan pregled sočiva i očnog dna. Detaljan pregled očnog dna urađen je lupom Volk Superfield 90D. Zdrave kontrole i pacijenti sa PEX sindromom imali su obostrano fakne oči. Katarakta odnosno zamućenje sočiva je podeljeno na sledeće stadijume: nuklearno, kortikalno, zadnje subkapsularno, maturno i nematurno zamućenje sočiva.

Boja dužice podeljena je dihotomno na tamnu (tamno braon, braon i tamno zelena) i svetlu (plavu, zelenu i svetlo braon).

3.5.1.4. Gonioskopija

Pregled komornog ugla prednje očne komore urađen je metodom gonioskopije sa gonioskopom sa dva ogledala i korišćenjem metocela, veoma viskoznog, bezbojnog i prozirnog rastvora od hipromeloze koji predstavlja kontaktnu površinu između rožnjače i gonioskopskog sočiva. Širina komornog ugla prednje očne komore određena je na osnovu Šaferovog sistema za gradiranje.

Okludibilan ugao predstavljao je onaj ugao ukoliko pigmentni deo trabekuluma nije bio vidljiv u više od 180 stepeni ugla u statičkoj gonioskopiji.

Stepen pigmentacije komornog ugla procenjen je takođe metodom gonioskopije i gradiran je pomoću Scheie sistema.

3.5.1.5. Perimetrija

Svakom ispitaniku je urađeno vidno polje aparatom Humphrey (Carl Zeiss, Germany), program Threshold C 24-2, Swedish Interactive Testing Algorithm (SITA) standardna strategija. U obzir su uzeti samo nalazi sa dobrom saradnjom ispitanika tj. vidna polja visoke pouzdanosti (reliability factor < 3%). Mali broj pacijenata nije uradio vidno polje s obzirom na lošu vidnu oštrinu. Za svako oko je beležen: (1) indeks prosečnog gubitka (mean deviation - MD) kao numerički pokazatelj prosečenog gubitka vidnog polja, (2) sumirana važnost lokalnih defekata (pattern standard deviation - PSD) i (3) glaukoma Hemifield test (Glaucoma Hemifield test) pomoću kojeg se poredi gornja i donja hemisfera vidnog polja jedna sa drugom. Ispitanicima je na osnovu Hodapove klasifikacije stepena oštećenja vidnog polja nalaz vidnog polja podeljen na početni, srednji i uznapredovali stadijum glaukoma.

3.5.1.6. Hajdelbergova retinalna tomografija (HRT)

Svakom ispitaniku urađen je pregled glave oćnog ųivca pomoću Hajdelbergove retinalne tomografije II (HRT II, Heidelberg Engineering, GmbH, Dossenheim, Germany, verzija 2.02). U obzir su uzeti nalazi samo sa dobrom standardnom devijacijom ($SD < 20$). Princip rada HRT-a je da koristeći konfokalni laser skening oftalmoskop daje i analizira trodimenzionalnu sliku glave vidnog ųivca. Pomoću HRT-a odredili smo stereometrijske parametre od kojih su najznačajniji: površina glave vidnog ųivca (mm^2), površina (mm^2) i zapremina neuroretinalnog oboda (mm^3), površina (mm^2) i zapremina (mm^3) ekskavacije (udubljenja) glave oćnog nerva, odnos prećnika ekskavacije i prećnika papile (C/D), oblik ekskavacije meren trodimenzionalno, varijacije u dubini ekskavacije - visini konturne linije, prosećna debljina sloja nervnih vlakana (mm).

3.5.1.7. Pahimetrija

Svakom ispitaniku je odrećena centralna debljina roųnjaće ultrazvućnim pahimetrom izraųena u mikrometrima (Alcon laboratories, OcuScan®RxP Ophthalmic Ultrasound system, Fort Worth TX) gde se kao vrednost centralne debljine roųnjaće uzela srednja vrednost tri ponovljena merenja na svakom oku.

3.5.1.8. Keratorefraktometrija

Zakrivljenost roųnjaće i refraktivna greška mereni su pomoću autokeratorefraktometra (Topcon KT 7000). Zakrivljenosti roųnjaće izraųena je kao keratometrijska vrednost (K). Refraktivna greška je izraųena kao sferni ekvivalent (SE) i izraćunat je kao suma sfere i pola astigmatizma i izraųena je u dioptrijama (D).

3.5.1.9. Indeksi stepena uznapređovalosti glaukoma

Indeksi stepena uznapređovalosti glaukoma izraženi su:

- (1) numerički kao odnos prečnika ekskavacije i prečnika glave očnog živca (C/D), uzimajući vertikalni (vC/D) i srednji (sC/D) prečnik ekskavacije i prečnik papile;
- (2) kao stepen oštećenja vidnog polja prema Hodapovoj klasifikaciji;
- (3) indeks prosečnog gubitka (MD);
- (4) sumirana važnost lokalnih defekata (PSD).

Prvo su analizirani podaci vezani za ispitanike uključene u studiju (grupa ispitanika), a nakon toga oftalmološke karakteristike vezane za oči ispitanika (grupa očiju).

Kliničke oftalmološke karakteristike koje su uzete u obzir kao kriterijum za uključenje u studiju i odgovarajuću ispitivanu grupu predstavljale su: vrednosti IOP, gonioskopski nalaz (širina ugla prednje komore i stepen pigmentacije), prisustvo PEX materijala na rubu pupilarnog predela i/ili na prednjoj kapsuli sočiva, MD, PSD i Hodapova klasifikacija, odnos prečnika ekskavacije i prečnika papile (C/D) i prisustvo katarakte. Prema tome, kompletne ispitivane oftalmološke kliničke karakteristike podrazumevale su gore navede kao i vidna oštrina, centralna debljina rožnjače, refraktivna greška izražena kao sferni ekvivalent, keratometrijske vrednosti, boja dužice, stepen katarakte, prisustvo PEX materijala na rožnjači i dužici, prisustvo fakodoneze i prisustvo pterigijuma.

3.5.2. Upitnik

Upitnik je obavljen sa svakim ispitanikom putem intervjua licem u lice od strane oftalmologa (VM) i uvidom u medicinsku dokumentaciju koju je svaki ispitanik doneo

sa sobom. Upitnik je napravljen u saradnji sa epidemiologom (AG) koji ima posebno interesovanje za oftalmološka oboljenja.

Upitnik se sastojao iz šest delova:

- I. Prvi deo je sadržao pitanja kojima su obuhvaćene osnovne demografske karakteristike ispitanika kao što su: pol, uzrast, mesto stanovanja, stepen obrazovanja, bračni status i ekonomska situacija. Bračno stanje izraženo je kao dihotomna varijabla: sam/a (neoženjen/neudata, razveden/a, udovac/udovica) i sa partnerom (oženjen/udata, u vanbračnoj zajednici). Stepen obrazovanja takođe je podeljen dihotomno na one koji imaju (1) srednju školu, osnovnu školu, nepotpunu osnovnu školu i bez osnovne škole i (2) one koji imaju višu školu i fakultet.
- II. Drugi deo sadržao je podatke o telesnoj težini i visini, ličnoj istoriji tj. postojanju bolesti: kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih, problema sa štitnom žlezdom, šećerne bolesti, oštećenje sluha i terapiji tj. vrsti i količini lekova koje ispitanik pije i operacijama koje je imao.
- III. Treći deo sadržao je pitanja koja se odnose na redovne oftalmološke preglede, zatim razloge zbog kojih pacijent nije išao na iste, i razlog zašto je nadležni oftalmolog posumnjao na glaukom.
- IV. Četvrti deo se odnosi na navike kao što su pušenje cigareta, konzumiranje alkohola, kafe, čaja, navike spavanja, fizičku aktivnost i rekreaciju. Tri kategorije su uzete za podelu pušačkog statusa: (1) nepušači (nisu pušili najmanje period od 12 meseci), (2) sadašnji pušači (puše najmanje jednom dnevno u periodu od 12 meseci) i (3) bivši pušači (ranije su pušili najmanje jedan put dnevno najmanje godinu dana, ali nisu pušili prethodnih 12 meseci). Što se tiče konzumacije alkohola, definisana je ako ispitanik uzima alkohol bar jednom dnevno. Što se tiče konzumacije kafe i alkohola, takođe se smatralo da ih konzumiraju ako uzimaju bar jedan put dnevno. Fizička aktivnost ispitanika je podeljenja na slabo aktivan, srednje aktivan i izuzetno aktivan. Rekreacija je podeljenja dihotomno da li se ispitanik redovno bavi nekom rekreacijom ili ne.

- V. Peti deo se odnosi na porodičnu anamnezu, da li je neko u porodici bolovao od glaukoma i ako jeste, ko.
- VI. Šesti deo se odnosi na navike o ishrani, da li pacijent koristi suplemente i koliko često konzumira meso, ribu, mleko i mlečne proizvode, skrobne namirnice, hleb, zeleno povrće, mahunasto povrće, citrusno i ostalo voće, koštunjavo voće, mast, biljna ulja, maslinovo ulje, soju i lan gde je učestalost podeljenja na pet kategorija: svakodnevno, 2 - 3x nedeljno, nedeljno, mesečno i nikad.

3.5.3. Nalazi krvi

Svim ispitanicima nakon oftalmološkog pregleda uzeta je krv za dalje analize: kompletna krvna slika sa leukocitarnom formulom, analize vezane za hemostazu (pTT, aPTT, D-dimer, fibrinogen) zatim kompletna biohemija (glukoza, HbA1c, lipidni status, jetrini enzimi, urea i kreatinin, mokraćna kiselina, bilirubin i ukupni proteini), testovi zapaljenja (C reaktivni protein, sedimentacija), vitamin B12, folat i cink kao i heparan sulfat i hondroitin sulfat. Sve analize obavio je isti tehničar koji nije znao oftalmološku dijagnozu ispitanika. Uzorci krvi ispitanika su uzeti u epruvete za odvajanje seruma. Krv je koagulisala na sobnoj temperaturi nakon dva sata i zatim je centrifugirana približno 1000 x g tokom 15 minuta. Serum se zatim razdvojio i čuvao na -70 ° Celzijusa dok se nisu radile odgovarajuće analize. Uzorci EDTA - antikoagulisane pune krvi korišteni su za određivanje broja krvnih ćelija pomoću automatizovanog hematološkog analizatora nove generacije, XN-1000 (Sysmex, Kobe, Japan). Sa ovim analizatorom XN-1000 uvedena je nova tehnologija za određivanje diferencijacije belih krvnih zrnaca. Ovaj analizator koristi tri nova kanala, diferencijalne bele ćelije, nukleusne bele ćelije i kanale prekusora belih ćelija sa optimizovanim odvajanjem populacije ćelija i brojem nukleusnih crvenih krvnih ćelija. Krvne ćelije su analizirane optičkim merenjem baziranim na protočnoj citometriji, posle lize crvenih krvnih ćelija i trombocita, permeabilizaciji membrane leukocita i uvođenju fluorohroma koji se vezuje za nukleinske kiseline leukocita i nukleuse crvenih krvnih ćelije. Skatergrami se generišu nakon trodimenzionalne analize svakog ćelijskog signala na osnovu ćelijskog volumena, strukture ćelija i ćelijske fluorescencije. Kanal za bele nukleusne ćelije

procenjuje broj leukocita i bazofila te obezbeđuje broj nukleusnih crvenih krvnih zrnaca. Kanal za diferencijalne bele ćelije određuje šest leukocitarnih razlika: neutrofili, limfociti, monociti, eozinofili, bazofili i nezreli granulociti. Kod analizatorom XN-1000 postoji novi merni kanal, fluorescentni trombocitni kanal. Taj kanal meri fluorescentni broj trombocita i nezrelu frakciju trombocita koristeći samo jednu boju baziranu na oksazinu, koja specifično boji trombocite.

3.5.3.1. Heparan sulfat i hondroitin sulfa

Određivanje koncentracije humanog serumskog heparan sulfata vršeno je pomoću komercijalnog ELISA kita (Cusabio, USA). Ovaj test koristi tehniku kompetitivne inhibicije enzima. Merni opseg bio je 20 – 8,000 ng/mL sa granicom detekcije od 8 ng/mL. Prilikom izvođenja ovog testa, antitela specifična za heparan sulfat su prethodno obeležena na mikroploči te su standardi i uzorci pipetirani u udubljenja predviđena za Horseradish peroksidazu (HRP) konjugovanu za heparan sulfat. Nakon toga se postigla reakcija kompetitivne inhibicije između heparan sulfata (standardi ili uzorci) i HRT konjugovanog HS sa prethodno obeleženim antitelima specifičnim za heparan sulfat. Posle toga se ispiralo da bi se uklonili nezavisni reagensi, a zatim je rastvor supstarata dodat u pripremljena udubljenja pri čemu je razvijena boja obrnuto proporcionalna količini heparan sulfata u uzorku. Nakon razvijanja boje, merio se intenzitet boje i konvertovao u odgovarajuće vrednosti heparan sulfata.

Određivanje koncentracije humanog serumskog hondroitin sulfata vršeno je komercijalnim ELISA kitom (Abxexa, UK). Merni opseg bio je 3,13 - 200 ng/mL sa granicom detekcije od 1,88 ng/mL. Ovaj kit se zasniva na sendvič enzim-imunoesej (ELISA) tehnici. Prilikom korištenja ove tehnike, antitelo specifično za hondroitin sulfat prethodno je obeleženo na ploči sa 96 specijalno namenjenih prostora. Standardi, uzorci testa i antitela za detekciju biotina su se dodali u pomenute prostore i isprali puferom za ispiranje. Hondroitin sulfat antitela konjugovana sa biotinom služila su za detekciju antitela, dok se TMB supstrat koristi za vizualizaciju HRP enzimske reakcije. TMB je kataliziran od strane HRP i dobio se proizvod plave boje koji se nakon

dodavanja stop rastvora pretvorio u žutu boju. Intenzitet žute boje bio je proporcionalan koncentraciji hondroitin sulfata vezanog za mikroploču. Apsorpcija OD je izmerena spektrofotometrijski na 450 nm u čitaču mikroploče na osnovu čega se očitavala koncentracija hondroitin sulfata.

I za heparan sulfat i za hondroitin sulfat određen je dijagnostički značaj ovih testova uzevši u obzir njihovu senzitivnost i specifičnost, kod pacijenata koji imaju pseudoeksfolijativni glaukom u odnosu na ostale kontrole.

3.5.4. Kapilaroskopija krvnih sudova kožnog nabora nokatne ploče prstiju šake

Pored svih gore navedenih dijagnostičkih procedura radila se i kapilaroskopija krvnih sudova kožnog nabora nokatne ploče prstiju šake ispitanika od strane obučenog lekara (GS) na Institutu za medicinu rada u Beogradu. Lekar nije bio upoznat sa oftalmološkim dijagnozama ispitanika. Taj pregled se radio dan nakon obavljenih oftalmoloških pregleda na Klinici za očne bolesti i nakon uključene terapije kod pacijenata sa novodijagnostikovanim PEXG i POAG. To je metoda koja nam je pružila informacije o stanju vaskularnog sistema na nivou kapilara osoba obolelih od glaukoma. Kapilaroskopski pregled se obavljao u prostoriji sa mikroklimatskim uslovima u zoni komfora (22 do 25°C). S obzirom na da promene u spoljašnjoj temperaturi, fizičko i psihičko stanje ispitanika, pušenje i drugi činioci mogu uticati na male krvne sudove (mikrocirkulaciju), osobe kojima se radio ovaj pregled trebalo je da provedu najmanje 15 minuta u istim mikroklimatskim uslovima, a pušači nisu smeli da puše najmanje 30 minuta pre pregleda jer duvan dovodi do vazokonstrukcije, nisu smeli da imaju obimne obroke (zbog promena u distribuciji krvotoka zbog varenja hrane) i nije im dozvoljeno korišćenje alkohola (takođe zbog vazodilatatornog efekta). U toku kapilaroskopije pacijent je sedeo, a ruka na kojoj se posmatraju kapilari bila je u nivou srca. Ispitivanje je vršeno na 4 prsta svake ruke (palčevi su isključeni jer je bilo teško postaviti ispitanika u odgovarajući položaj za pregled) izostavljajući bilo koji prst koji je pretrpeo bilo kakvu traumu. Najtačniji podaci o stanju kapilara dobijeni su ispitivanjem četvrtog i petog prsta, zbog veće transparentnosti kože (Cutolo i sar. 2008).

Osnovnu opremu za kapilaroskopski pregled činili su uveličavajući instrument - stereomikroskop odnosno kapilaroskop (Carl Zeiss, Jena, Germany), izvor hladnog svetla i kap parafinskog ulja koju je lekar stavlja na rub nokatne ploče radi boljeg sagledavanja izgleda kapilara. Krvni sudovi su se posmatrali sa uveličanjem od 40 x. Ovim pregledom su se opisivale morfološke i reološke karakteristike kapilara. Krvni sudovi kože koji se nalaze na rubu sa nokatnom pločom lako su dostupni za pregled zbog prozirnosti kože i njihovog potkožnog položaja. Zbog toga neki drugi deo kože ne bi bio pogodan za kapilaroskopiju (Teuchner i sar. 2004).

Morfološke karakteristike koje su opisane su sledeće:

- I. Gustina kapilarnog niza: normalna, neznčajno smanjena, smanjena
- II. Promer petlji: normalan, sporadično sužen, sužen, sporadično proširen, proširen
- III. Oblik petlji: normalan, sporadično izvijugan, izvijugan, izukrštan i razgranat
- IV. Raspored petlji: ravnomeran, neravnomeran, mestimično neravnomeran
- V. Propustljivost kapilara: normalna, pojačana, izrazito pojačana
- VI. Mikrokrvarenja: odsutna, diskretna, izrazita

Hemoragije su definisane kao ekstrakapilarne naslage krvi ili hemosiderina, dok su avaskularne zone definisane kao regioni bez kapilara u sloju kapilara koji se protežu $\geq 200 \mu\text{m}$ izvan kutikule.

Isključujući kriterijum za ispitanike koji su radili pregled kapilaroskopije pored već gore navedenih predstavljalo je prisustvo autoimune bolesti vezivnog tkiva kao što je sistemski lupus, sistemska skleroza, dermatomiozitis, reumatoidni artritis, Sjogrenov sindrom (Cortes i Cutolo, 2007; Ohtsuka, 1997; Manfredi i sar. 2015; Altomonte i sar. 1995) jer mogu uticati na morfološke abnormalnosti kapilara kao i manifestni oblik dijabetične retinopatije jer ukazuje na sistemsku mikrovaskulopatiju (Barchetta i sar. 2011). 98 ispitanika koji su upućeni na kapilaroskopiju nije se odazvao pregledu. Prisustvo autoimune bolesti vezivnog tkiva imala su 42 ispitanika dok je njih 14 imalo manifestni oblik dijabetične retinopatije.

3.5.5. Statistička analiza

Statistička analiza podataka uključila je metode standardne deskriptivne statistike (aritmetička sredina sa standardnom devijacijom za normalno distribuirane numeričke podatke, medijana sa opsegom za neparametarske kao i apsolutni i relativni brojevi za kategoričke podatke). Da li je postojala normalna distribucija podataka utvrđeno je matematičkim (koeficijent varijacije, asimetrija, kurtosis, Kolmogorov-Smirnov i Šapiro-Wilkov test) i grafičkim (histogram, normalan Q-Q grafikon, detrendovan normalan Q-Q grafikon i grafikon kutija - “box plot”) metodama. Pošto su najmanje dva matematička i grafička testa zadovoljila kriterijume normalne distribucije, smatrali smo da je to dovoljan dokaz za normalnu distribuciju podataka. Razlike u numeričkim varijablama među ispitivanim grupama testirane su t-testom, jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) u kombinaciji sa Tukey testom, ili Men-Vitnijevim U testom i Kruskal-Volisovim testom. Za testiranje razlika u učestalosti između kategorijskih varijabli ispitivanih grupa korišten je χ^2 test i Fišerov test. Za identifikovanje faktora nezavisno povezanih sa pseudoeksfolijativnim glaukomom, korištena je multivarijantna logistička regresija. Napravljeni su modeli za sledeća poređenja među grupama: PEXG naspram POAG, PEXG naspram normalnih kontrola i PEXG naspram PEXS. Takođe je ispitana faktor inflacije varijanse (VIF) kolinearnost (sve varijable koje su imale VIF > 5 eliminisane su iz primarnog modela). Analiza povezanosti je procenjivana na osnovu Pirsonovog ili Spirmanovog koeficijenta korelacije. Dobijeni rezultati bili su statistički značajni ukoliko je $p < 0,05$. Statistička analiza rađena je u softveru SPSS, IBM verzija 17.0.

4. REZULTATI

4.1. Demografski rezultati ispitivanja

U studiju je bilo uključeno 306 ispitanika od čega su 83 pacijenta pripadala grupi sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom, 80 pacijenata je pripadalo grupi sa novootkrivenim primarnim glaukom otvorenog ugla, njih 59 je imalo pseudoeksfolijativni sindrom i 84 ispitanika su bile zdrave kontrole. Distribucija ispitanika u odnosu na ispitivane grupe prikazana je u Tabeli 1.

Tabela 1. Distribucija ispitanika u odnosu na ispitivane grupe

Ispitivane grupe ispitanika	n*	%
PEXG	83	27,1
POAG	80	26,1
ZK	84	27,5
PEXS	59	19,3

n*-broj ispitanika

U grupi PEXG, POAG i zdravim kontrolama bio je veći procenat muškaraca (65,1%; 55,0%; 60,7%) bez statističke značajnosti među grupama dok je u grupi sa PEXS bio veći procenat žena (54,2%) i postojala je statistička značajnost u odnosu na PEX glaukom ($p = 0,022$). Što se tiče bračnog statusa, ispitanici iz svih grupa su u većem procentu imali partnera u odnosu na procenat samaca dok je statistička značajnost postojala jedino između ispitanika sa PEXG u odnosu na ispitanike sa PEXS; kod ovih drugih je bio veći procenat samaca (47,5% naspram 30,1%, $p = 0,035$). Ispitanici se što se tiče obrazovanje nisu razlikovali ($p = 0,587$). Pacijenti sa POAG su imali značajno veću učestalost pozitivne porodične anamneze za glaukom u odnosu na pacijente sa PEX glaukomom (32,5% naspram 13,3%, $p = 0,006$) dok su pacijenti sa PEX glaukomom u odnosu na zdrave kontrole imali značajno veću učestalost pozitivne anamneze (13,3% vs. 9,5%, $p = 0,039$). Nije postojala razlika između grupa u pogledu podatka o pozitivnoj porodičnoj anamnezi na glaukom (Tabela 2).

Tabela 2. Demografske karakteristike ispitanika sa PEXG, POAG, PEXS i ZK

Karakteristike, n (%)	PEXG (n*= 83)	POAG (n*=80)	p^b	ZK (n*=84)	p^c	PEXS (n*=59)	p^d	p^a
Uzrast (godine)	73,61±8,46	65,50±8,97	<0,001	73,58±9,34	1,000	74,81±6,80	0,844	<0,001
Pol			0,190		0,675		0,022	0,120
Muški	54 (65,1)	44 (55,0)		51 (60,7)		27 (45,8)		
Ženski	29 (34,9)	36 (45,0)		33 (39,3)		32 (54,2)		
Bračni status			0,270		0,214		0,035	0,011
Sa partnerom	58 (69,9)	62 (77,5)		51 (60,7)		31 (52,5)		
Sam/a	25 (30,1)	18 (22,5)		33 (39,3)		28 (47,5)		
Obrazovanje			0,174		0,512		0,683	0,587
Srednja, osnovna i bez osnovne škole	63 (75,9)	53 (66,3)		60 (71,4)		43 (72,9)		
Viša škola i fakultet	20 (24,1)	27 (33,8)		24 (28,6)		16 (27,1)		
Pozitivna porodična anamneza			0,006		0,039		0,958	<0,001
da	11 (13,3)	26 (32,5)		8 (9,5)		8 (13,6)		
ne	72 (86,7)	54 (67,5)		76 (90,5)		51 86,4)		

Karakteristike, n (%)	PEXG (n*=83)	POAG (n*=80)	p^b	ZK (n*=84)	p^c	PEXS (n*=59)	p^d	p^a
Ko u porodici			0,777		0,688		0,266	0,734
Majka/otac	6 (54,5)	14 (53,9)		6 (66,7)		6 (75,0)		
Baka/deda	3 (27,3)	7 (26,9)		1 (11,1)		0 (0,0)		
Brat/sestra	2 (18,2)	3 (11,5)		2 (22,2)		1 (12,5)		
Ujak/tetka	0 (0,0)	2 (7,7)		0 (0,0)		1 (12,5)		

n*-broj ispitanika

^aizmeđu svih grupa; ^bPEXG nasuprot POAG; ^cPEXG nasuprot ZK; ^dPEXG nasuprot PEXS

Prosečne starosti izražene u godinama ispitanika u PEXG, POAG, PEXS i grupi zdravih kontrola bile su $73,61 \pm 8,46$, $65,50 \pm 8,97$, $74,81 \pm 6,80$ i $73,58 \pm 9,34$ godina, a statistička značajnost postojala je samo između pacijenata sa PEXG i POAG, $p < 0,001$. Tabela 3 prikazuje distribuciju ispitanika sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom i novootkrivenim primarnim glaukomom otvorenog ugla prema uzrastu.

Tabela 3. Distribucija ispitanika sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom i primarnim glaukomom otvorenog ugla prema uzrastu

Uzrast (godine), n (%)	PEXG n*=83	POAG n*=80	p
40 - 50	0 (0,0)	4 (5,0)	<0,001
51 - 60	8 (9,6)	21 (26,2)	
61 - 70	16 (19,3)	28 (35,0)	
71 - 80	40 (48,2)	24 (30,0)	
> 80	19 (22,9)	3 (3,8)	

n* - broj ispitanika

U grupi sa PEX glaukomom, muškarci su bili malo mlađi u odnosu na žene: $73,37 \pm 9,3$ naspram $74,07 \pm 6,64$.

4.2. Sistemske bolesti ispitanika

Što se tiče prisustva kardiovaskularnih oboljenja, jedino je postojala statistički značajna razlika između PEX glaukoma i zdravih ispitanika u učestalosti srčanog udara (9,6% naspram 2,4%, $p = 0,026$). Učestalost ostalih kardiovaskularnih bolesti je bila veća kod pacijenata sa PEX glaukomom, pogotovo u odnosu na pacijente sa primarnim glaukomom otvorenog ugla i zdrave kontrole ali bez statistički značajne razlike. Aneurizma trbušne aorte je postojala u većem procentu kod ispitanika sa PEX glaukomom u odnosu na ostale grupe dok je granična značajnost postojala samo u odnosu na zdrave kontrole (6,0% naspram 1,2%, $p = 0,093$) (Tabela 4).

Tabela 4. Kardiovaskularna oboljenja kod ispitanika sa PEXG, POAG, PEXS i ZK

Kardiovaskularno oboljenje, n (%)	PEXG (n*= 83)	POAG (n*=80)	p^b	ZK (n*=84)	p^c	PEXS (n*=59)	p^d	p^a
Sistemska hipertenzija			0,099		0,774		0,162	0,039
da	59 (71,1)	47 (58,8)		58 (69,0)		48 (81,4)		
ne	24 (28,9)	33 (41,2)		26 (31,0)		11 (18,6)		
Trajanje sistemske hipertenzije	6 (1-40)	8 (1-25)		10 (1-40)		5 (0-20)		0,539
Antikoagulantna terapija	60 (72,3)	58 (72,5)	0,947	55 (65,5)	0,546	45 (76,3)	0,666	0,814
Srčani udar			0,257		0,026		0,232	0,155
da	8 (9,6)	4 (5,0)		2 (2,4)		5 (8,5)		
ne	75 (90,4)	76 (95,0)		82 (97,6)		54 (91,5)		
Aritmija			0,155		0,405		0,133	0,839
da	18 (21,7)	13 (16,3)		17 (20,2)		11 (18,6)		
ne	65 (78,3)	67 (83,7)		67 (79,8)		48 (81,4)		
Aortokoronarni bajpas ili vaskularna operacija			0,139		0,175		0,831	0,383
da	15(18,1)	8(10,0)		9(10,7)		10 (16,9)		
ne	68 (81,9)	72 (90,0)		65 (89,3)		49 (83,1)		

Kardiovaskularno oboljenje, n (%)	PEXG (n*= 83)	POAG (n*=80)	p^b	ZK (n*=84)	p^c	PEXS (n*=59)	p^d	p^a
Aneurizma trbušne aorte			0,267		0,093		0,475	0,349
da	5 (6,0)	2 (2,5)		1(1,2)		2(3,4)		
ne	78 (94,0)	78 (97,5)		83 (98,8)		57 (96,6)		
Moždani udar			0,331		1,000		0,160	0,804
da	6 (7,2)	3 (3,8)		5 (6,0)		3 (5,1)		
ne	77 (92,8)	77 (96,2)		79 (94,0)		56 (94,9)		

n* - broj ispitanika

^aizmeđu svih grupa; ^bPEXG nasuprot POAG; ^cPEXG nasuprot ZK; ^dPEXG nasuprot PEXS

Tabela 5. Ostala sistemska oboljenja kod ispitanika sa PEXG, POAG, PEXS i ZK

Sistemska oboljenja, n (%)	PEXG (n*=83)	POAG (n*=80)	p ^b	ZK (n*=84)	p ^c	PEXS (n*=59)	p ^d	p ^a
Šećerna bolest			0,964		0,979		0,962	0,988
Terapija insulinom	4 (4,8)	4 (5,0)		4 (4,8)		2 (3,4)		
Oralna terapija	15 (18,1)	17 (21,3)		15 (17,8)		11 (18,6)		
Bez terapije	2 (2,4)	2 (2,5)		3 (3,6)		2 (3,4)		
Bez šećerne bolesti	62 (74,7)	57 (71,2)		62 (73,8)		44 (74,6)		
Trajanje šećerne bolesti (godine)	5 (1-15)	5 (1-20)		5 (1-20)		10 (1-40)		0,257
Gubitak sluha			<0,001		<0,001		0,115	<0,001
da	49 (59,0)	20 (25,0)		19 (22,6)		35 (59,3)		
ne	34 (41,0)	60 (75,0)		65 (77,4)		24 (40,7)		
Štitna žlezda			0,153		0,184		0,125	0,427
da	5 (6,0)	10 (12,5)		10 (11,9)		8 (13,6)		
ne	78 (94,0)	70 (87,5)		74 (88,1)		51 (86,4)		
Depresija			0,689		0,527		0,618	0,933
da	4 (4,8)	5 (6,3)		6 (7,1)		4 (6,8)		
ne	79 (95,2)	75 (93,7)		78 (92,9)		55 (93,2)		

Sistemska oboljenja, n (%)	PEXG (n*=83)	POAG (n*=80)	p^b	ZK (n*=84)	p^c	PEXS (n*=59)	p^d	p^a
Alchajmerova bolest			0,022		<0,001		0,105	0,068
da	10 (12,1)	4 (5,0)		2 (2,4)		5 (8,5)		
ne	73 (87,9)	76 (95,0)		82 (97,6)		54 (91,5)		

n* - broj ispitanika

^aizmeđu svih grupa; ^bPEXG nasuprot POAG; ^cPEXG nasuprot ZK; ^dPEXG nasuprot PEXS

Najveći procenat ispitanika sa šećernom bolesti bio je u grupi POAG međutim nije bilo razlike među ispitivanim grupama; učestalost prisustva šećerne bolesti po grupama (POAG, PEXG, PEXS i ZK) iznosila je 28,8%, 25,3%, 25,4% i 26,2%; $p = 0,988$. Prisustvo Alchajmerove bolesti bilo je statistički značajno učestalije kod ispitanika sa PEX glaukomom (12,1%) u odnosu na pacijente sa POAG (5,0%, $p = 0,022$) i zdrave kontrole (2,4%, $p < 0,001$) dok u poređenju sa ispitanicima sa PEX sindromom nije bilo statistički značajne razlike (8,5%, $p = 0,105$). Ispitanici iz grupe PEX glaukoma i PEX sindroma naveli su u puno većem procentu gubitak sluha (59,0% i 59,3%) i među njima nije bilo statistički značajne razlike dok je u odnosu na ispitanike sa POAG postojala visoko statistički značajna razlika (25,0% , $p < 0,001$) kao i u odnosu na zdrave kontrole (22,6%, $p < 0,001$) (Tabela 5).

4.3. Navike ispitanika

4.3.1. Životne navike

Životne navike kao što su pušenje, konzumacija kafe, čaja i alkohola, problemi sa spavanjem i rekreacija ispitanika prikazani su u tabeli 6. Konzumacija kafe je bila učestalija u grupi ispitanika sa PEX glaukomom u odnosu na ostale kontrolne grupe (86,7%, 83,7%, 73,8%, 78,0%) ali je statistička značajnost postojala jedino u poređenju sa zdravim kontrolama, $p = 0,036$. Među ispitivanim grupama nije postojala razlika u broju dnevno konzumiranih kafa ($p = 0,330$). Što se tiče fizičke aktivnosti, najslabije aktivni su bili pacijenti sa PEX glaukomom i PEX sindromom (30,1%, 33,9%) dok je najmanji procenat slabo aktivnih bio u grupi POAG (16,3%, $p = 0,061$). Što se tiče konzumacije čaja, najviše su ga konzumirali pacijenti sa POAG (26,3%) u odnosu na ostale ispitanike (16,9%, 17,5%, 23,7%) ali bez značajne razlike, $p = 0,332$. Takođe, što se tiče konzumacije alkohola, najveći procenat je bio u grupi POAG (17,5%) u odnosu na ostale ispitanike (15,7%, 14,3%, 15,3%) ali bez razlike među grupama, $p=0,954$.

Tabela 6. Navike ispitanika sa PEXG, POAG, PEXS i ZK

Navike, n (%)	PEXG (n*= 83)	POAG (n*=80)	p ^b	ZK (n*=84)	p ^c	PEXS (n*=59)	p ^d	p ^a
Problemi sa spavanjem			0,407		0,576		0,912	0,582
da	26 (31,3)	30 (37,5)		23 (27,4)		19 (32,2)		
ne	57 (68,7)	50 (62,5)		61 (72,6)		40 (67,8)		
Dužina spavanja (sati) med (min-max)	7 (4-12)	7 (3,5-10)		7 (4-10)		7 (2-11)		0,247
Pušenje			0,825		0,554		0,367	0,363
da	17 (20,5)	14 (17,5)		12 (14,3)		9 (15,3)		
ne	42 (50,6)	38 (47,5)		51 (60,7)		38 (64,4)		
Bivši pušači	24 (28,9)	28 (35,0)		21 (25,0)		12 (20,3)		
Dužina pušačkog statusa, med (min-max)	40 (4-50)	30 (8-55)		5 (1-20)		10 (1-40)		0,491
Broj cigareta dnevno, med (min-max)	20 (7-20)	20 (5-40)		20 (4-30)		15 (10-20)		0,667
Alkohol			0,752		0,803		0,947	0,954
da	13 (15,7)	14 (17,5)		12 (14,3)		9 (15,3)		
ne	70 (84,3)	66 (82,5)		72 (85,7)		50 (84,7)		

Karakteristike, n (%)	PEXG	POAG	p ^b	ZK	p ^c	PEXS	p ^d	p ^a
Kafa			0,589		0,036		0,169	0,153
da	72 (86,7)	67 (83,7)		62 (73,8)		46 (78,0)		
ne	11 (13,3)	13 (16,3)		22 (26,2)		13 (22,0)		
Broj kafa dnevno, med (min-max)	2 (1-5)	2 (1-4)		2 (1-4)		2 (1-5.5)		0,330
Čaj			0,145		0,972		0,311	0,332
da	14 (16,9)	21 (26,3)		14 (17,5)		14 (23,7)		
ne	69 (83,1)	59 (73,7)		70 (87,5)		45 (76,3)		
Šolja čaja dnevno, med (min-max)	2 (1-3)	2 (1-3)		2 (1-2)		2 (1-2)		0,422
Fizička aktivnost			0,061		0,091		0,566	0,083
Slabo aktivan	25 (30,1)	13 (16,3)		23 (27,4)		20 (33,9)		
Srednje aktivan	48 (57,8)	60 (75,0)		58 (69,0)		35 (59,3)		
Izuzetno aktivan	10 (12,1)	7 (8,7)		3 (3,6)		4 (6,8)		
Rekreacija			0,699		0,576		0,917	0,826
da	26 (31,3)	28 (35,0)		23 (27,4)		18 (30,5)		
ne	57 (68,7)	52 (65,0)		61 (72,6)		41 (69,5)		

n* - broj ispitanika; ^aizmeđu svih grupa; ^bPEXG nasuprot POAG; ^cPEXG nasuprot ZK; ^dPEXG nasuprot PEXS

Najveći broj pušača bili su pacijenti sa PEX glaukomom (20,5%) ali bez statistički značajne razlike u odnosu na pacijente sa POAG (17,5%, $p = 0,825$), ispitanike sa PEX sindromom (15,3, $p = 0,367$) i zdrave kontrole (14,3%, $p = 0,554$).

4.3.2. Navike u ishrani

Pacijenti sa PEX glaukomom nisu se razlikovali što se tiče indeksa telesne mase (ITM) u odnosu na ostale kontrole što je prikazano u tabeli 7. Suplemente su najmanje konzumirali pacijenti sa PEX glaukomom (18,1%) a najviše zdravi ispitanici (32,1%, $p = 0,024$) zatim ispitanici sa PEX sindromom (30,5%, $p = 0,084$) i onda POAG pacijenti (26,3%, $p = 0,193$).

Konzumacija mesa, ribe, mleka i mlečnih proizvoda, skrobnih namirnica i hleba nije se razlikovala između pacijenata sa PEX glaukomom i ostalih kontrolnih grupa. Što se tiče učestalosti konzumacije povrća nije bilo razlike među ispitivanim grupama (Tabela 8). Statistički značajna razlika u učestalosti konzumacije voća uočava se između pacijenata sa PEX glaukomom i pacijenata sa POAG ($p = 0,013$). U grupi PEXG u odnosu na POAG, njih 50,6% naspram 56,3% ih je koristilo svakodnevno, a 2 do 3 puta dnevno čak 44,6% naspram 25,0% (Tabela 9).

Najveći broj ispitanika koji su konzumirali maslinovo ulje bile su zdrave kontrole, svaki dan čak njih 19,0% i 2-3 puta nedeljno njih 20,2% ($p = 0,005$), zatim pacijenti sa POAG svaki dan njih 22,5% i 2-3 puta nedeljno njih 13,8% ($p = 0,011$) te ispitanici sa PEX sindromom u procentu 10,2% i 25,4 % ($p = 0,049$) a namanji broj ih je bio upravo u grupi sa PEXG, njih 6,0% svaki dan i 8,4% 2-3 puta nedeljno. Konzumacija lana bila je najmanja u grupi PEX glaukoma, njih 89,2% ga nikad nije konzumiralo te je postojala razlika u odnosu na zdrave kontrole ($p = 0,020$), u ovoj grupi njih 69,0% ga nije nikad koristilo dok ga kod ispitanika sa PEX sindromom njih 64,4% nije nikad koristilo ($p = 0,005$). Najmanja konzumacija soje bila je kod ispitanika sa PEX glaukom, njih 10,8% je koristilo soju 2-3 puta nedeljno, jedanput nedeljno i jedanput mesečno ali je statistički značajna razlika postojala jedino u odnosu na ispitanike sa PEX sindromom gde je njih 30,6% koristilo soju 2-3 puta nedeljno, jedanput nedeljno i jedanput mesečno ($p = 0,034$) (Tabela 10).

Tabela 7. Navike u ishrani ispitanika sa PEXG, POAG, PEXS i ZK

Konzumacija, n (%)	PEXG (n*= 83)	POAG (n*=80)	p ^b	ZK (n*=84)	p ^c	PEXS (n*=59)	p ^d	p ^a
ITM			0,265		0,262		0,675	0,639
nizak	0 (0,0)	1 (1,3)		2 (2,4)		1 (1,7)		
idealno	45 (54,2)	34 (42,5)		43 (51,2)		32 (54,2)		
lagano visok	12 (14,5)	14 (17,5)		12 (14,3)		11 (18,7)		
visok	22 (26,5)	21 (26,2)		17 (20,2)		12 (20,3)		
previsok	4 (4,8)	10 (12,5)		10 (11,9)		3 (5,1)		
Suplementi			0,193		0,024		0,084	0,180
da	15 (18,1)	21 (26,3)		27 (32,1)		18 (30,5)		
ne	68 (81,9)	59 (73,7)		57 (67,9)		41 (69,5)		
Meso			0,814		0,940		0,603	0,836
Svakodnevno	27 (32,5)	32 (40,0)		29 (34,5)		13 (22,0)		
2-3puta nedeljno	43 (51,8)	35 (43,7)		43 (51,2)		36 (61,0)		
nedeljno	10 (12,1)	11 (13,7)		9 (10,7)		7 (11,9)		
mesečno	1 (1,2)	1 (1,3)		2 (2,4)		2 (3,4)		
nikad	2 (2,4)	1 (1,3)		1 (1,2)		1 (1,7)		

Konsumacija, n (%)	PEXG (n*= 83)	POAG (n*=80)	p^b	ZK (n*=84)	p^c	PEXS (n*=59)	p^d	p^a
Riba			0,273		0,445		0,394	0,204
Svakodnevno	1 (1,2)	0 (0,0)		0 (0,0)		1 (1,7)		
2-3 puta nedeljno	14 (16,9)	16 (20,0)		22 (26,2)		16 (27,1)		
nedeljno	33 (39,8)	42 (52,5)		34 (40,5)		15 (25,4)		
mesečno	26 (31,3)	16 (20,0)		22 (26,2)		19 (32,2)		
nikad	9 (10,8)	6 (7,5)		6 (7,1)		8 (13,6)		
Mleko i mlečni proizvodi			0,401		0,413		0,429	0,520
Svakodnevno	60 (72,3)	53 (66,3)		50 (59,5)		34 (57,6)		
2-3 puta nedeljno	13 (15,7)	19 (23,8)		21 (25,0)		15 (25,4)		
nedeljno	4 (4,8)	1 (1,3)		7 (8,3)		5 (8,5)		
mesečno	2 (2,4)	1 (1,3)		3 (3,6)		1 (1,7)		
nikad	4 (4,8)	6 (7,5)		3 (3,6)		4 (6,8)		

Konзумacija, n (%)	PEXG (n*= 83)	POAG (n*=80)	p^b	ZK (n*=84)	p^c	PEXS (n*=59)	p^d	p^a
Skrobne namirnice			0,571		0,688		0,214	0,881
Svakodnevno	12 (14,4)	14 (17,5)		15 (17,9)		12 (20,3)		
2-3 puta nedeljno	54 (65,1)	43 (53,8)		46 (54,8)		27 (45,8)		
nedeljno	14 (16,9)	17 (21,3)		17 (20,2)		15 (25,4)		
mesečno	2 (2,4)	5 (6,3)		4 (4,8)		4 (6,8)		
nikad	1 (1,2)	1 (1,3)		2 (2,4)		1 (1,7)		
Hleb				0,622				
Svakodnevno	69 (83,1)	60 (75,0)		65 (77,4)		40 (67,8)		
2-3 puta nedeljno	9 (10,9)	10 (12,5)		10 (11,9)		11 (18,6)		
nedeljno	3 (3,6)	6 (7,5)		5 (6,0)		6 (10,2)		
mesečno	1 (1,2)	1 (1,3)		2 (2,4)		1 (1,7)		
nikad	1 (1,2)	3 (3,8)		2 (2,4)		1 (1,7)		

n* - broj ispitanika;

^a između svih grupa; ^b PEXG nasuprot POAG; ^c PEXG nasuprot ZK; ^d PEXG nasuprot PEXS

Tabela 8. Navike u konzumiranju povrća ispitanika sa PEXG, POAG, PEXS i ZK

Konzumacija, n (%)	PEXG (n*= 83)	POAG (n*=80)	p ^b	ZK (n*=84)	p ^c	PEXS (n*=59)	p ^d	p ^a
Zeleno povrće			0,774		0,586		0,279	0,772
Svakodnevno	59 (71,1)	55 (68,8)		51 (60,7)		33 (55,9)		
2-3 puta nedeljno	20 (24,1)	19 (23,8)		26 (31)		21 (35,6)		
nedeljno	3 (3,6)	3 (3,8)		4 (4,8)		3 (5,1)		
mesečno	1 (1,2)	3 (3,8)		2 (2,4)		2 (3,4)		
nikad	0 (0,0)	0 (0,0)		1 (1,2)		0 (0,0)		
Mahunasto povrće			0,552		0,373		0,974	0,615
Svakodnevno	19 (22,9)	13 (16,3)		13 (15,5)		11 (18,6)		
2-3 puta nedeljno	40 (48,2)	36 (45,0)		49 (58,3)		30 (50,8)		
nedeljno	15 (18,1)	19 (23,8)		18 (21,4)		12 (20,3)		
mesečno	5 (6,0)	9 (11,3)		2 (2,4)		3 (5,1)		
nikad	4 (4,8)	3 (3,8)		2 (2,4)		3 (5,1)		

n* - broj ispitanika; ^aizmeđu svih grupa; ^bPEXG nasuprot POAG; ^cPEXG nasuprot ZK; ^dPEXG nasuprot PEXS

Tabela 9. Navike u konzumiranju voća ispitanika sa PEXG, POAG, PEXS i ZK

Konzumacija, n (%)	PEXG (n*= 83)	POAG (n*=80)	p^b	ZK (n*=84)	p^c	PEXS (n*=59)	p^d	p^a
Citrusno voće			0,568		0,277		0,064	0,100
Svakodnevno	16 (19,3)	21 (26,3)		19 (22,6)		11 (18,6)		
2-3 puta nedeljno	40 (48,2)	33 (41,3)		45 (53,6)		20 (33,9)		
nedeljno	17 (20,5)	19 (23,8)		14 (16,7)		18 (30,5)		
mesečno	2 (2,4)	3 (3,8)		4 (4,8)		7 (11,9)		
nikad	8 (9,6)	4 (5,0)		2 (2,4)		3 (5,1)		
Ostalo voće				0,013				
Svakodnevno	42 (50,6)	45 (56,3)		40 (47,6)		27 (45,8)		
2-3 puta nedeljno	37 (44,6)	20 (25,0)		36 (42,9)		22 (37,3)		
nedeljno	4 (4,8)	10 (12,5)		3 (3,6)		7 (11,9)		
mesečno	0 (0,0)	3 (3,8)		3 (3,6)		2 (3,4)		
nikad	0 (0,0)	2 (2,5)		2 (2,4)		1 (1,7)		
Koštunjavo voće				0,142				
Svakodnevno	0 (0,0)	5 (6,3)		4 (4,8)		4 (6,8)		
2-3 puta nedeljno	25 (30,1)	19 (23,8)		24 (28,6)		16 (27,1)		

Konzumacija, n (%)	PEXG	POAG	p ^b	ZK	p ^c	PEXS	p ^d	p ^a
nedeljno	25 (30,1)	26 (32,5)		27 (32,1)		20 (33,9)		
mesečno	18 (21,7)	20 (25,0)		19 (22,6)		10 (16,9)		
nikad	15 (18,1)	10 (12,5)		10 (11,9)		9 (15,3)		

Tabela 10. Ostale navike u ishrani ispitanika sa PEXG, POAG, PEXS i ZK

Konzumacija, n (%)	PEXG (n*=83)	POAG (n*=80)	p ^b	ZK (n*=84)	p ^c	PEXS (n*=59)	p ^d	p ^a
Mast			0,934		0,376		0,292	0,628
da	9 (10,8)	9 (11,3)		13 (15,5)		10 (16,9)		
ne	74 (89,2)	71 (88,8)		71 (84,5)		49 (83,1)		
Biljna ulja			0,253		0,321		0,108	0,556
Svakodnevno	60 (72,3)	52 (65,0)		53 (63,1)		38 (64,4)		
2-3 puta nedeljno	16 (19,3)	15 (18,8)		19 (22,6)		10 (16,9)		
nedeljno	0 (0,0)	3 (3,8)		3 (3,6)		5 (8,5)		
mesečno	1 (1,2)	4 (5,0)		3 (3,6)		1 (1,7)		
nikad	6 (7,2)	6 (7,5)		6 (7,1)		5 (8,5)		

Konsumacija, n (%)	PEXG	POAG	p ^b	ZK	p ^c	PEXS	p ^d	p ^a
Maslinovo ulje			0,011		0,005		0,049	0,020
Svakodnevno	5 (6,0)	18 (22,5)		16 (19,0)		6 (10,2)		
2-3 puta nedeljno	7 (8,4)	11 (13,8)		17 (20,2)		15 (25,4)		
nedeljno	9 (10,9)	7 (8,8)		7 (8,3)		4 (6,8)		
mesečno	7 (8,4)	9 (11,3)		9 (10,7)		5 (8,5)		
nikad	55 (66,3)	35 (43,8)		35 (41,7)		29 (49,2)		
Lan			0,209		0,020		0,005	0,057
Svakodnevno	1 (1,2)	3 (3,8)		7 (8,3)		2 (3,4)		
2-3 puta nedeljno	1 (1,2)	5 (6,3)		4 (4,8)		6 (10,2)		
nedeljno	2 (2,4)	4 (5,0)		7 (8,3)		7 (11,9)		
mesečno	5 (6,0)	7 (8,8)		8 (9,5)		6 (10,2)		
nikad	74 (89,2)	61 (76,3)		58 (69,0)		38 (64,4)		
Soja			0,161		0,137		0,034	0,247
Svakodnevno	0 (0,0)	0 (0,0)		1 (1,2)		0 (0,0)		
2-3 puta nedeljno	2 (2,4)	2 (2,5)		3 (3,6)		4 (6,8)		
nedeljno	3 (3,6)	4 (5,0)		4 (4,8)		6 (10,2)		
mesečno	4 (4,8)	12 (15,0)		13 (15,5)		8 (13,6)		
nikad	74 (89,2)	62 (77,5)		63 (75,0)		41 (69,4)		

n* - broj ispitanika; ^aizmeđu svih grupa; ^bPEXG nasuprot POAG; ^cPEXG nasuprot ZK; ^dPEXG nasuprot PEXS

4.4. Pseudoeksfolijativni glaukom i pseudoeksfolijativni sindrom kao unilateralna bolest

PEXG grupa obuhvatala je 35 pacijenta (42,2%) sa unilateralnim PEX glaukomom od kojih je 15 pacijenata (42,9%) imalo PEX glaukom na desnom oku i njih 20 (57,1%) na levom oku. Dalje, njih 18 (21,7%) je imalo PEX sindrom na drugom nezahvaćenom oku dok je njih 17 (20,5%) bilo bez PEX sindroma i PEX glaukoma na drugom oku (zdrave kontrole). Karakteristike unilateralnog novodijagnostikovanog PEX glaukoma i unilateralnog PEX sindroma prikazane su u tabeli 11.

Tabela 11. Karakteristike unilateralnog novodijagnostikovanog pseudoeksfolijativnog glaukoma i unilateralnog pseudoeksfolijativnog sindroma

Karakteristike	PEXG (n*= 83)	PEXS (n*=59)	P
Ispitanici, n (%)	35 (42,2)	20 (33,9)	0,319
Zahvaćeno oko, n (%)			0,877
Desno	15 (42,9)	9 (45,0)	
Levo	20 (57,1)	11 (55,0)	
Nezahvaćeno oko, n(%)			NA
PEXS	18 (51,4)	/	
Bez PEXS	17 (48,6)	20 (100,0)	
Uzrast (godine)	70,8 ± 8,2	73,4 ± 8,3	0,148
Muški pol, n (%)	20 (57,1)	10 (50,0)	0,609
Pozitivna porodična anamneza za glaukom, n (%)	8 (22,9)	3 (15,0)	0,483
IOP (mmHg)			NA
kod jednostrane zahvaćenosti	32,31 ± 8,40	16,31 ± 2,54	
kod obostrane zahvaćenosti	31,96 ± 9,46	14,91 ± 2,05	

n*- broj ispitanika

Analiza demografskih karakteristika pokazala je da su pacijenti sa jednostranim PEX glaukomom bili mlađi u odnosu na one sa obostranim glaukomom ($70,8 \pm 8,2$, naspram $75,6 \pm 8,1$; $p = 0,040$). Ispitanici u grupi sa jednostranim PEX glaukomom su bili pretežno muškarci (57,1%), sa učestalijom pozitivnom porodičnom anamnezom na glaukom, njih 8 (22,9%) naspram 3 (6,25%), $p = 0,028$. U grupi sa PEX sindromom bilo je 20 (33,9%) ispitanika sa unilateralnim PEX sindromom, njih 9 (45,0%) je imalo PEXS na desnom oku i 11 (55,0%) na levom oku. Ispitanici sa jednostranim PEX sindromom su takođe bili mlađi u odnosu na one sa obostranim PEX sindromom ($73,4 \pm 8,3$, naspram $75,5 \pm 5,9$). U ovoj grupi, njih 3 (15,0 %) je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu ($p = 0,817$) i nije bilo razlike po polu.

PEX materijal na prednjem segmentu oka (bez obzira da li se radi o PEX glaukomu ili PEX sindromu) je dijagnostikovano kod 55 (38,7%) ispitanika, dok je njih 24 (43,6%) imalo PEX materijal na desnom oku a njih 31 (56,4%) na levom oku.

4.5. Oftalmološke karakteristike

U studiju je bilo uključeno 612 očiju, njih 131 (21,4%) je pripadalo grupi sa novootkrivenim PEX glaukomom, 160 (26,1%) očiju je imalo novodijagnostikovano POAG, 116 (19,0%) očiju je bilo sa PEX sindromom, dok preostalih 205 (33,5%) očiju, nije imalo PEX sindrom ili bilo koju vrstu glaukoma i pripadala su zdravoj kontroli (Tabela 12).

Tabela 12. Distribucija ispitivanih očiju prema grupama u istraživanju

Ispitivane grupe očiju	n*	%
PEXG	131	21,4
POAG	160	26,1
ZK	205	33,5
PEXS	116	19,0

n* - broj očiju

Razlika u boji dužice je postojala jedino između očiju sa PEX glaukomom u odnosu na one sa PEX sindromom, tamna boja je bila češća kod PEXS u odnosu 72,4 % naspram 60,3% kod PEXG, $p = 0,045$. Najbolje korigovana vidna oštrina izražena preko decimalnih brojeva kao i preko LogMAR skale prikazana je u tabeli 13 gde uočavamo da postoji razlika između grupe PEXG u odnosu na grupu POAG i zdravu kontrolu ($p < 0,001$). Intraokularni pritisak je u grupi sa PEX glaukomom bio viši u odnosu na oči sa POAG. Postojala je statistički značajna razlika u piku intraokularnog pritiska (74,0 mmHg naspram 56,0 mmHg), kao i u srednjoj vrednosti IOP-a ($32,0 \pm 9,5$ mm Hg, naspram $28,8 \pm 5,9$ mm Hg), $p < 0,001$. Srednja vrednost IOP kod jednostranog PEXG je bila neznačajno viša u odnosu na one sa obostranim PEXG ($32,31 \pm 8,40$ mmHg naspram $31,96 \pm 9,46$ mmHg, $p = 0,145$). Intraokularni pritisak kod jednostranog PEX sindroma u odnosu na obostrani PEXS je bio statistički značajno viši ($16,31 \pm 2,54$ mmHg prema $14,91 \pm 2,05$ mmHg, $p = 0,035$) (Tabela 11).

Ispitanici u sve četiri ispitivane grupe su bili pretežno miopi, dok je razlika granično značajna jedino između očiju sa PEXG i POAG. Srednja keratometrijska vrednost rožnjače izražena u milimetrima i srednja debljina rožnjače izražena u mikrometrima se nisu razlikovale između PEXG grupe i ostalih kontrolnih grupa ($p = 0,861$; $p = 0,160$). Katarakta je bila učestalija kod očiju sa PEX glaukomom u odnosu na oči sa POAG (79,4% naspram 27,5%, $p < 0,001$) i zdrave kontrole (64,4%, $p = 0,008$) dok sa druge strane nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na oči sa PEX sindromom (81,0%, $p = 0,350$). Uočava se da je nuklearna katarakta bila češće prisutna kod PEXG očiju (53,8%) u odnosu na POAG oči (22,7%, $p < 0,001$) i zdrave kontrole (22,0%, $p < 0,001$). Što se tiče zadnje subkaspularne i kortikalne katarakte, postojala je razlika u odnosu na zdrave kontrole, u toj grupi ih je bilo značajno više nego kod PEX glaukoma (75,7% naspram 41,3% , $p < 0,001$).

Prisustvo fakodoneze je bila mnogo češće kod očiju sa PEXG u odnosu na ostale tri kontrolne grupe očiju ($p < 0,001$). Oči sa PEX glaukomom i PEX sindromom imali su izraženiji stepen pigmentacije u odnosu na oči sa POAG i zdrave kontrole. Step III je bio prisutan u 84,0% očiju u grupi PEXG dok je u grupi POAG bio samo u 1,9% očiju ($p < 0,001$) i u zdravim kontrolama u 1,5% očiju ($p < 0,001$). Kod grupe PEXS bio je prisutan u 75,0% očiju sa statistički značajnom razlikom, $p = 0,003$ (Tabela 13).

Tabela 13. Kliničke oftalmološke karakteristike ispitanika sa PEXG, POAG, PEXS i ZK

Karakteristike	PEXG (n*=131)	POAG (n*=160)	p^b	PEXS (n*=116)	p^c	ZK (n*=205)	p^d	p^a
Boja dužice, n (%)			0,788		0,045		0,231	0,012
tamna	70 (60,3)	94 (58,8)		84 (72,4)		110 (53,7)		
svetla	52 (39,7)	66 (41,2)		32 (27,6)		95 (46,3)		
Najbolja korigovana v.o.			<0,001		0,161		<0,001	<0,001
L-, n (%)	7 (5,3)	1 (0,6)		0 (0,0)		0 (0,0)		
L+P+, n (%)	8 (6,1)	1 (0,6)		5 (4,4)		0 (0,0)		
Med (min-max)	0,7(0,008-1,0)	1,0(0,02-1,0)		0,75(0,02-1,0)		0,9(0,02-1,0)		
LogMAR	0,17 (0,0-2,0)	0,0 (0,0- 1,7)		0,12 (0,0-1,7)		0,05 (0,0-1,7)		
IOP (mmHg)			<0,001		<0,001		<0,001	<0,001
SV±SD	32,0 ± 9,5	28,9 ± 5,9		17,1 ± 2,5		15,7 ± 2,2		
SE (D), med (min – max)	-1,25 (-7,0 do +4,25)	-3,25 (-14,0 do+3,5)	0,065	-1,50 (-10,0 do +5,0)	0,331	-0,50 (-6,0 do +5,0)	0,293	0,189
K (mm)			0,875		1,000		0,982	0,861
SV±SD	43,94±1,59	43,6±1,80		43,9±5,44		43,8±3,40		
CCT(μm)			0,997		0,098		0,947	0,160
SV±SD	553,7±30,6	552,3±34,9		554,1±28,9		559,2±30,4		

Karakteristike	PEXG (n*=131)	POAG (n*=160)	p^b	PEXS (n*=116)	p^c	ZK (n*=205)	p^d	p^a
Katarakta, n (%)			<0,001				0,008	<0,001
da	104 (79,4)	44 (27,5)		94 (81,0)		132 (64,4)		
ne	27 (20,6)	116 (72,5)		22 (19,0)		73 (35,6)		
Stadijum, n (%)								
nuklearna	56 (53,8)	10 (22,7)	<0,001	53 (56,4)	0,619	29 (22,0)	<0,001	<0,001
zadnja subkapsularna i kortikalna	43 (41,3)	33 (75,0)	0,251	40 (42,5)	0,502	100 (75,7)	<0,001	<0,001
druge	5 (4,9)	1 (2,3)	1,000	1 (1,1)	1,000	3 (2,3)	1,000	NA
Fakodoneza, n (%)	33 (25,2)	0 (0,0)	<0,001	6 (5,2)	<0,001	0 (0,0)	<0,001	<0,001
Pterigijum, n (%)	7 (5,3)	6 (3,75)	0,071	5 (4,3)	0,693	3 (1,5)	0,249	0,231
Stepen pigmentacije, n (%)			<0,001				<0,001	<0,001
I	0 (0,0)	20 (12,5)		0 (0,0)		38 (18,5)		
II	21 (16,0)	137 (85,6)		29 (25,0)		164 (80,0)		
III	110 (84,0)	3 (1,9)		87 (75,0)		3 (1,5)		

n* - broj očiju;

^aizmeđu svih grupa; ^bPEXG nasuprot POAG; ^cPEXG nasuprot ZK; ^dPEXG nasuprot PEXS

Tabela 14. Nalaz HRT II kod ispitanika sa PEXG, POAG, PEXS i ZK

Karakteristike, med (min-max)	PEXG (n*=131)	POAG (n*=160)	p^b	PEXS (n*=116)	p^c	ZK (n*=205)	p^d	p^a
Površina glave vidnog živca, (mm²)	2,230 (1,475-3,183)	2,284 (1,627 -3,308)	0,735	2,183 (1,334-3,112)	0,528	2,265 (1,532-3,481)	0,834	0,388
Površina neuroretinalnog oboda, (mm²)	1,328 (0,221-2,689)	1,414 (0,287-2,862)	0,057	1,815 (1,124-2,887)	<0,001	1,802 (1,143-3,316)	<0,001	<0,001
Zapremina neuroretinalnog oboda, (mm³)	0,311 (0,024-1,343)	0,365 (0,034-1,528)	0,048	0,471 (0,145-0,911)	<0,001	0,482 (0,185-0,938)	<0,001	<0,001
Površina ekskavacije glave vidnog živca, (mm²)	0,961 (0,233-2,404)	0,822 (0,245-2,14)	0,017	0,332 (0,013-1,272)	<0,001	0,414 (0,046-1,257)	<0,001	<0,001
Zapremina ekskavacije glave vidnog živca, (mm³)	0,286 (0,023-1,16)	0,221 (0,035-1,198)	0,020	0,054 (0,000-0,736)	<0,001	0,076 (0,000-0,394)	<0,001	<0,001
Odnos prečnika ekskavacije i prečnika papile	0,599 (0,365-0,893)	0,545 (0,342-0,833)	0,040	0,163 (0,000-0,375)	<0,001	0,211 (0,020-0,335)	<0,001	<0,001

Karakteristike, med (min-max)	PEXG (n*=131)	POAG (n*=160)	p ^b	PEXS (n*=116)	p ^c	ZK (n*=205)	p ^d	p ^a
Linearni odnos prečnika ekskavacije i prečnika papile	0,665 (0,378-0,896)	0,615 (0,365-0,576)	0,092	0,351 (0,010-0,409)	<0,001	0,350 (0,143-0,404)	<0,001	<0,001
Srednja dubina ekskavacije	0,233 (0,038-0,751)	0,279 (0,023-0,641)	0,095	0,153 (0,020-0,321)	<0,001	0,172 (0,010-0,582)	<0,001	<0,001
Maksimalna dubina ekskavacije	0,698 (0,112-1,983)	0,581 (0,053-1,874)	0,022	0,473 (0,051-0,742)	0,003	0,334 (0,143-0,792)	0,005	<0,001
Oblik ekskavacije meren trodimenzionalno	-0,14 (-0,28 do -0,18)	-0,16 (-0,35 do -0,17)	0,057	-0,22 (-0,35 do -0,07)	<0,001	-0,23 (-0,36 do -0,4)	<0,001	<0,001
Varijacije u visini konturne linije	0,332 (0,153-1,484)	0,351 (0,091-1,524)	0,560	0,353 (0,192-0,574)	0,232	0,404 (0,182-0,674)	0,001	0,005
Prosečna debljina sloja nervnih vlakana, (mm)	0,173 (0,004-0,387)	0,188 (0,005-0,405)	0,161	0,262 (0,115-1,187)	<0,001	0,277 (0,129-1,620)	<0,001	<0,001

n*=broj očiju

^aizmeđu svih grupa; ^bPEXG nasuprot POAG; ^cPEXG nasuprot ZK; ^dPEXG nasuprot PEXS

4.5.1. Parametri glave vidnog živca ispitani pomoću Hajdelbergove retinalne tomografije II

Površina glave vidnog živca nije se razlikovala između očiju sa PEX glaukomom i ostalih kontrolnih grupa: POAG, PEXS i zdrave kontrole [2,230 (1,475-3,183); 2,284 (1,627 -3,308); 2,183 (1,334-3,112); 2,265 (1,532-3,481), $p = 0,388$]. U svim ostalim ispitivanim karakteristikama kao što su površina i zapremina neuroretinalnog oboda, površina i zapremina ekskavacije, odnos prečnika ekskavacije i prečnika papile, dubina ekskavacije, oblik ekskavacije meren trodimenzionalno, varijacije u visini konturne linije i prosečna debljina sloja nervnih vlakana postojala je visoko statistički značajna između PEXG očiju i očiju sa PEX sindromom kao i sa zdravim kontrolama dok je u odnosu na POAG oči postojala značajna razlika u sledećim karakteristikama: zapremini neuroretinalnog oboda, površini i zapremini ekskavacije, odnosu prečnika ekskavacije i prečnika papile i maksimalnoj dubini ekskavacije (Tabela 14).

4.5.2. Poređenje oftalmoloških kliničkih karakteristika između novootkrivenog pseudoeksfolijativnog glaukoma i primarnog glaukoma otvorenog ugla

Veća oštećenja vidnog polja bilo su u očima sa PEX glaukomom u odnosu na oči sa POAG, $p < 0,001$. U grupi PEX glaukoma, MD je bio veći kod muškaraca -5,93 (-1,60 do -30,9) u odnosu na žene -4,79 (-1,58 do -30,24). Statistički veći srednji i vertikalni odnos prečnika ekskavacije i prečnika papile (C/D) je bio kod PEXG očiju u odnosu na POAG oči; vC/D je bio 0,65 (0,45 - 1,0) naspram 0,60 (0,45 - 1,0), $p = 0,048$ a sC/D 0,60 (0,45 - 1,0) naspram 0,55 (0,45 - 1,0), $p = 0,009$. Vrednosti intraokularnog pritiska su se značajno razlikovale između očiju sa novodijagnostikovanim PEX glaukomom i očiju sa novodijagnostikovanim primarnim glaukomom otvorenog ugla. Kod 16,8% očiju sa PEX glaukomom odnosno 4,4% očiju sa POAG, IOP je bio preko 40 mmHg dok je 72% očiju sa POAG imalo IOP do 30 mmHg u odnosu na 55% očiju sa PEXG (Tabela 15). U grupi PEXG, starost ispitanika negativno je korelirala sa

parametrom MD ($r = -0,144$, $p = 0,064$), dok sa druge strane nije bilo korelacije sa parametrima PSD ($r = -0,116$, $p = 0,233$) i C/D ($r = -0,074$, $p = 0,406$).

Tabela 15. Kliničke oftalmološke karakteristike i pokazatelji stepena oštećenja kod očiju sa PEXG i POAG

Karakteristike	PEXG (n*=131)	POAG (n*=160)	p
Najbolje korigovana v.o., n (%)			<0,001
0,3 - 1,0	95 (72,5)	150 (93,7)	
0,2 ≥	36 (27,5)	10 (6,3)	
IOP (mmHg), n(%)			<0,001
22-30	72 (55,0)	115 (72,0)	
31-40	37 (28,2)	38 (23,6)	
> 40	22 (16,8)	7 (4,4)	
Hodapova klasifikacija, n (%)			<0,001
Rani stadijum	53 (48,6)	85 (53,1)	
Umereni	26 (23,8)	34 (21,3)	
Odmakli	28 (25,7)	31 (19,3)	
Bez vidnog polja	26 (19,5)	10 (6,3)	
MD, med (min-max)	-5,68 (-1,58 do -30,9)	-4,70 (-1,39 do -31,0)	0,045
PSD, med (min-max)	4,42 (1,75 - 12,4)	3,38 (1,46 - 14,9)	0,065
vC/D, med (min-max)	0,65 (0,45 - 1,0)	0,60 (0,45 - 1,0)	0,048
sC/D, med (min-max)	0,60 (0,40 - 1,0)	0,55 (0,40 - 1,0)	0,009
C/D, n (%)			0,012
0,4-0,8	95 (72,5)	135 (84,4)	
Totalna ekskavacije	36 (27,5)	25 (15,6)	

n*- broj očiju

4.5.3. Poređenje oftalmoloških kliničkih karakteristika između novodijagnostikovanog PEX glaukoma i PEX sindroma

Poređenje kliničkih oftalmoloških karakteristika očiju sa novodijagnostikovanim PEX glaukomom i PEX sindromom prikazane su u tabeli 16.

Tabela 16. Kliničke oftalmološke karakteristike između očiju sa novodijagnostikovanim PEXG i PEXS

Karakteristike, n (%)	PEXG (n*=131)	PEXS (n*=116)	p
Širina ugla po Šaferu			0,008
Stadijum 0	7 (5,3)	0 (0,0)	<0,001
Stadijum 1	27 (20,6)	19 (16,4)	0,180
Stadijum 2	8 (6,1)	6 (5,2)	0,593
Stadijum 3	74 (56,5)	62 (53,4)	0,303
Stadijum 4	15 (11,5)	29 (25,0)	0,493
Uzan			0,031
Uzan ili okludibilan ili zatvoren	42 (32,1)	25 (21,6)	
otvoren	89 (67,9)	91 (78,4)	
Stepen pigmentacije ugla			
I	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
II	21 (16,0)	29 (25,0)	<0,001
III	110 (84,0)	87 (75,0)	<0,001
Prisustvo PEX-a	131 (100,0)	116 (100,0)	/
pupilarni rub	118 (90,0)	101 (87,1)	0,947
prednja kapsula sočiva	129 (98,4)	113 (97,4)	0,955
pupilarni rub i prednja kapsula sočiva	116 (88,5)	98 (84,5)	0,648
rožnjača	25 (19,1)	18 (15,5)	0,385
dužica	80 (61,1)	60 (51,7)	0,048

n*- broj očiju

Oči sa PEX glaukomom su imale veći procenat uzanog, okludibilnog ili zatvornog ugla u odnosu na oči sa PEX sindrom (32,1% naspram 21,6%, $p = 0,031$). Takođe je postojala razlika u stepenu pigmentacije ugla prednje očne komore, PEXG prema PEXS je imao stepen II u odnosu 16,0% prema 25,0%, $p < 0,001$ i stepen III u odnosu 84,0% prema 75,0%, $p < 0,001$. Jednostrani slučajevi PEX glaukoma imali su u 94,2% pigmentovaniji ugao u odnosu na drugo nezahvaćeno oko dok su kod jednostranog PEX sindroma u 85,0% zahvaćenih očiju imali pigmentovaniji ugao nego na drugom nezahvaćenom oku.

4.6. Poseta oftalmologu

Do momenta uključenja u studiju, najveći broj pacijenata sa PEX glaukomom (37,3%) nije bio ranije na pregledu kod oftalmologa, u odnosu na ostale ispitanike; sa primarnim glaukomom otvorenog ugla njih 18,7% nije bilo do tog momenta ($p = 0,005$), sa PEX sindromom njih 20,3% ($p = 0,003$) nije odlazilo na pregled te 13,1% zdravih kontrola ($p < 0,001$). Razlozi ranijeg odlaska kod oftalmologa, kao i sadašnji razlozi, prilikom uključenja u studiju prikazani su detaljno u tabeli 17 gde vidimo da postoji značajna razlika među grupama zašto su se ispitanici javljali oftalmologu. Ranije je najčešći razlog bilo određivanje naočara, učestalost po grupa je iznosila PEXG (38,5%), POAG (47,7%), PEXS (19,1%) i zdrave kontrole (43,8%) a prilikom uključenja u studiju najčešći razlog je bio pad vidne oštine, učestalost po grupa je iznosila PEXG (57,8%), POAG (27,5%), PEXS (62,7%) i zdrave kontrole (54,7%). Takođe, ispitanici sa PEX glaukomom najmanje su išli redovno kod oftalmologa, njih 81,9% nije išlo redovno kod oftalmoga, iz grupe POAG njih 72,5% nije išlo redovno, dok 52,5% ispitanika sa PEX sindromom i 58,3% zdravih kontrola nije redovno posećivalo oftalmologa te je postojala statistički značajna razlika između PEXG i poslednje dve grupe ($p = 0,001$; $p = 0,003$). Najčešći razlog koji su ispitanici naveli zašto nisu išli redovno kod oftalmologa je bio da nisu imali potrebe, u grupi PEXG njih 97,1%, isti razlog je navelo 93,1% pacijenata sa POAG, čak svi ispitanici sa PEX sindromom (100%) i 95,9% zdravih kontrola.

Tabela 17. Odlazak ispitanika kod oftalmologa

Karakteristike, n (%)	PEXG (n*= 83)	POAG (n*=80)	p^b	PEXS (n*=59)	p^c	ZK (n*=84)	p^d	p^a
Da li je ispitanik ranije bio kod oftalmologa			0,005		0,003		<0,001	<0,001
Da	52 (62,7)	65 (81,3)		47 (79,7)		73 (86,9)		
Ne	31 (37,3)	15 (18,7)		12 (20,3)		11 (13,1)		
Kada (godine), med (min-max)	1 (0-30)	2 (0-30)	0,038	1 (0-15)	0,113	1,5 (0-50)	0,489	<0,001
Razlog odlaska kod oftalmologa tada			0,094		0,210		0,153	0,008
Određivanje naočara	20 (38,5)	31 (47,7)		9 (19,1)		32 (43,8)		
Pad vidne oštine	11 (21,2)	2 (3,1)		8 (17,0)		13 (17,8)		
Drugi razlozi	9 (17,3)	13 (20,0)		13 (27,7)		22 (30,1)		
Sistematski pregledi	8 (15,4)	14 (21,5)		11 (23,4)		5 (6,8)		
Kontrola IOP	4 (7,7)	5 (7,7)		6 (12,8)		1 (1,5)		
Razlog odlaska kod oftalmologa sada			0,006		0,166		0,012	<0,001
Određivanje naočara	5 (6,0)	12 (15,0)		2 (3,4)		21 (25,0)		
Pad vidne oštine	48 (57,8)	22 (27,5)		37 (62,7)		46 (54,7)		
Drugi razlozi	17 (20,6)	27 (33,7)		5 (8,5)		9 (10,7)		
Sistematski pregledi	8 (9,6)	12 (15,0)		10 (16,9)		4 (4,8)		
Kontrola IOP	5 (6,0)	7 (8,8)		5 (8,5)		4 (4,8)		

Karakteristike, n (%)	PEXG (n*= 83)	POAG (n*=80)	p^b	PEXS (n*=59)	p^c	ZK (n*=84)	p^d	p^a
Redovne kontrole oftalmologa			0,123		0,001		0,003	0,002
Da	15 (18,1)	22 (27,5)		28 (47,5)		35 (41,7)		
Ne	68 (81,9)	58 (72,5)		31 (52,5)		49 (58,3)		
Razlog zašto nije išao na redovne kontrole			0,656		1,000		0,752	0,741
Nije bilo potrebe	66 (97,1)	54 (93,1)		31 (100,0)		47 (95,9)		
Otežano zakazivanje	1 (1,5)	1 (1,7)		0 (0,0)		0 (0,0)		
Nije upućen	0 (0,0)	2 (3,4)		0 (0,0)		0 (0,0)		
Privatni razlozi	1 (1,5)	1 (1,7)		0 (0,0)		2 (4,1)		

^aizmeđu svih grupa; ^bPEXG nasuprot POAG; ^cPEXG nasuprot PEXS; ^dPEXG nasuprot ZK

4.7. Nalaz krvi ispitanika sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom, novootkrivenim primarnim glaukomom otvorenog ugla, sa pseudoeksfolijativnim sindromom i zdravih kontrola

4.7.1. Nalaz krvne slike i biohemije ispitanika sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom, novootkrivenim primarnim glaukomom otvorenog ugla, sa pseudoeksfolijativnim sindromom i zdravih kontrola

Nalaz kompletne krvne slike sa leukocitarnom formulom ispitanika sa PEX glaukomom i ostale tri kontrolne grupe prikazan je u tabeli 18. Uočava se da nije bilo statistički značajne razlike u svim ispitivanim parametrima između ispitanika sa PEX glaukomom i kontrolnih grupa, pacijenata sa POAG, ispitanika sa PEX sindromom i zdravih kontrola. Odnos neutrofila i leukocita izražen u procentima i brojčano nije se razlikovao između pacijenata sa PEX glaukomom i ostalih grupa ($p = 0,142$; $p = 0,135$). Takođe nije bilo razlike između ispitivanih parametara biohemije kao što su: šećer u krvi, tromesečni profil šećera u krvi (HbA1C), izraženo u % i u mmol/mol, urea, kreatinin, mokraćna kiselina, bilirubin i ukupni protein, albumin, ukupni holesterol, HDL, LDL, jetrini enzimi, alkalna fosfataza, γ GT, parcijalno tromboplastinsko vreme (PTT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT), faktori zapaljenja kao što su fibrinogen, D dimer i C reaktivni protein (CRP). Jedini parametar gde postoji statistički značajna razlika je vrednost triglicerida i to između PEX glaukoma i POAG grupe, $p = 0,011$, ispitanici sa POAG su imali više vrednosti ($1,88 \pm 1,05$) u odnosu na ostale ispitivane grupe, ispitanici sa PEX glaukomom su imali $1,42 \pm 0,71$, ispitanici sa PEX sindromom $1,25 \pm 0,56$ i zdrave kontrole $1,49 \pm 0,73$ (Tabela 19).

Tabela 18. Nalaz krvne slike kod ispitanika sa PEXG, POAG, PEXS i ZK

Parametri, $\bar{x} \pm sd$	PEXG	POAG	p^b	ZK	p^c	PEXS	p^d	p^a
Leukociti, broj	6,78±1,71	6,53±1,46	0,894	6,67±1,86	0,990	6,82±1,78	1,000	0,878
Neutrofili, %	64,81±12,13	60,40±7,23	0,896	63,13±9,07	0,895	65,65±8,96	0,373	0,151
Neutrofili, broj	4,35±1,52	3,98±1,21	0,622	4,28±1,51	0,996	4,56±1,56	0,937	0,408
Limfociti, %	26,25±8,41	29,38±6,79	0,214	27,19±7,43	0,928	25,60±8,26	0,986	0,149
Limfociti, broj	1,77±0,52	1,88±0,45	0,755	1,77±0,56	1,000	1,67±0,47	0,846	0,411
Neutrofili/limfociti (%)	2,72±1,57	2,22±0,78	0,123	2,63±1,21	0,924	2,96±1,36	0,303	0,142
Neutrofili/limfociti, broj	2,69±1,47	2,22±0,78	0,111	2,62±1,19	0,886	2,96±1,36	0,321	0,135
Eritrociti, broj	4,74±0,41	4,68±0,47	0,908	4,63±0,47	0,597	4,50±0,49	0,132	0,172
Hemoglobin	140,57±23,06	139,56±12,27	0,994	135,56±21,65	0,556	135,24±15,23	0,676	0,470
Hematokrit	0,43±0,04	0,42±0,03	0,516	0,41±0,03	0,096	0,41±0,04	0,078	0,052
MCV	90,65±3,43	89,85±4,64	0,787	89,31±4,45	0,365	90,79±3,54	0,999	0,305
MCH	30,21±1,51	29,76±2,19	0,620	29,87±1,72	0,783	30,06±1,50	0,988	0,637
MCHC	333,13±10,93	332,76±11,33	0,999	334,62±12,31	0,919	331,36±12,52	0,929	0,686
RDW	14,03±2,51	13,54±1,02	0,496	14,65±1,40	0,254	13,97±1,22	0,999	0,013

Tabela 19. Nalaz biohemije i faktora zapaljenja kod ispitanika sa PEXG, POAG, PEXS i ZK

Parametri, $\bar{x} \pm sd$	PEXG	POAG	p ^b	ZK	p ^c	PEXS	p ^d	p ^a
Glikemija	5,69±1,67	6,25±2,29	0,504	5,61±1,38	0,997	6,28±2,82	0,617	0,251
HgbA1C, %	5,72±0,50	5,91±0,79	0,656	5,83±0,83	0,908	6,02±0,89	0,424	0,439
HgbA1C, mmol/mol	38,93±5,61	41,09±8,75	0,614	40,17±9,15	0,882	41,04±8,55	0,750	0,620
Urea	6,12±2,04	5,60±1,21	0,567	6,05±2,08	0,998	6,91±2,65	0,376	0,074
Kreatinin	81,90±21,85	75,20±13,85	0,478	85,16±26,01	0,884	84,19±29,16	0,977	0,153
Mokraćna kiselina	305,64±76,87	300,75±79,35	0,991	304,73±65,51	1,000	311,30±111,13	0,992	0,965
Bilirubin ukupni	11,79±7,35	10,35±3,98	0,662	11,34±5,35	0,982	13,48±8,19	0,693	0,247
Proteini ukupni	73,06±4,64	73,89±3,43	0,933	71,65±9,96	0,708	71,14±7,17	0,674	0,253
Albumini	43,87±7,17	45,16±2,31	0,525	43,82±3,17	1,000	43,32±1,14	0,966	0,326
Holesterol ukupni	5,34±1,14	5,24±1,16	0,971	5,41±1,09	0,991	5,04±1,06	0,734	0,600
HDL	1,52±0,39	1,37±0,35	0,273	1,57±0,42	0,943	1,56±0,44	0,989	0,082
LDL	3,17±1,04	3,04±0,98	0,917	3,16±0,91	1,000	2,92±0,88	0,742	0,701
Trigliceridi	1,42±0,71	1,88±1,05	0,011	1,49±0,73	0,515	1,25±0,56	0,521	0,016
AST	23,89±11,67	19,67±4,02	0,106	21,26±5,38	0,621	21,09±5,23	0,723	0,337
ALT	23,31±19,16	20,02±7,62	0,694	19,0±7,59	0,657	16,82±7,19	0,107	0,215
Alkalna fosfataza	74,54±21,60	69,67±21,47	0,702	71,41±23,46	0,887	70,27±18,57	0,872	0,726
γGT	25,57±12,72	28,12±15,32	0,517	28,37±17,16	0,571	21,76±7,87	0,264	0,395

Parametri, $\bar{x} \pm sd$	PEXG	POAG	p ^b	ZK	p ^c	PEXS	p ^d	p ^a
PPT	12,35±3,26	12,28±3,35	1,000	12,83±4,54	0,914	12,18±2,20	0,998	0,844
INR	1,08±0,26	1,06±0,31	0,996	1,08±0,43	1,000	1,03±0,22	0,923	0,915
aPTT	24,80±3,62	24,24±3,10	0,894	25,16±3,91	0,969	23,44±2,04	0,847	0,566
Fibrinogen	4,09±0,96	3,75±0,91	0,283	3,86±0,91	0,590	3,78±0,82	0,545	0,300
D dimer	0,91±1,12	0,62±0,54	0,017	0,95±1,06	0,855	1,15±1,18	0,831	0,106
CRP	6,16±12,86	2,92±5,04	0,958	3,44±3,80	0,428	3,06±4,31	0,551	0,484

^aizmeđu svih grupa; ^bPEXG nasuprot POAG; ^cPEXG nasuprot ZK; ^dPEXG nasuprot PEXS

Tabela 20. Poređenje parametara trombocita u krvi između ispitanika sa PEXG, POAG, PEXS i ZK

Parametri, $\bar{x} \pm sd$	PEXG	POAG	p ^b	ZK	p ^c	PEXS	p ^d	p ^a
PLT	218,30±46,28	249,58±58,52	0,022	232,98±51,23	0,373	235,28±70,68	0,446	0,040
MPV	10,10±1,43	9,55±1,78	0,283	9,41±1,29	0,088	9,72±1,34	0,736	0,113
PCT	0,223±0,063	0,243±0,065	0,333	0,220±0,054	0,987	0,227±0,071	0,992	0,194
PDW	18,69±12,83	17,04±11,089	0,857	16,61±5,71	0,688	15,11±2,63	0,436	0,472

^aizmeđu svih grupa; ^bPEXG nasuprot POAG; ^cPEXG nasuprot ZK; ^dPEXG nasuprot PEXS

4.7.2. Nalaz parametara trombocita u krvi ispitanika sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom, novootkrivenim primarnim glaukomom otvorenog ugla, sa pseudoeksfolijativnim sindromom i zdravih kontrola

Parametri povezani sa funkcijom trombocita posebno su prikazani u tabeli 20. Najmanji broj trombocita imali su ispitanici sa novootkrivenim PEX glaukomom ali je statistički značajna razlika bila jedino u odnosu na pacijente sa novootkrivenim primarnim glaukomom otvorenog ugla ($p = 0,022$). Što se tiče ostalih parametara: prosečne zapremine trombocita, parametra koji ukazuje na uniformnost veličine trombocita i parametra koji ukazuje na totalnu zapreminu trombocita, nije bilo statistički značajne razlike između ispitanika sa PEX glaukomom i ostalih kontrolnih grupa.

4.7.3. Nalaz vitamina B12, folata i cinka u krvi ispitanika sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom, novootkrivenim primarnim glaukomom otvorenog ugla, sa pseudoeksfolijativnim sindromom i zdravih kontrola

Vrednost vitamina B12 u krvi je bila najviša kod pacijenata sa PEX glaukomom ali bez statistički značajne razlike u odnosu na ostale kontrolne grupe (Tabela 21). Vrednost folata je bila najniža kod PEXG pacijenata ali takođe bez razlike u odnosu na ostale ispitanike. Vrednost koncentracije cinka u krvi je bila najniža kod pacijenata sa novootkrivenim POAG, zatim kod novootkrivenog PEX glaukoma a slične vrednosti su bile kod zdravih kontrola i PEXS ispitanika ($11,26 \pm 2,60$; $11,53 \pm 1,76$; $11,84 \pm 1,46$; $11,82 \pm 2,65$; $p = 0,529$) (Tabela 21).

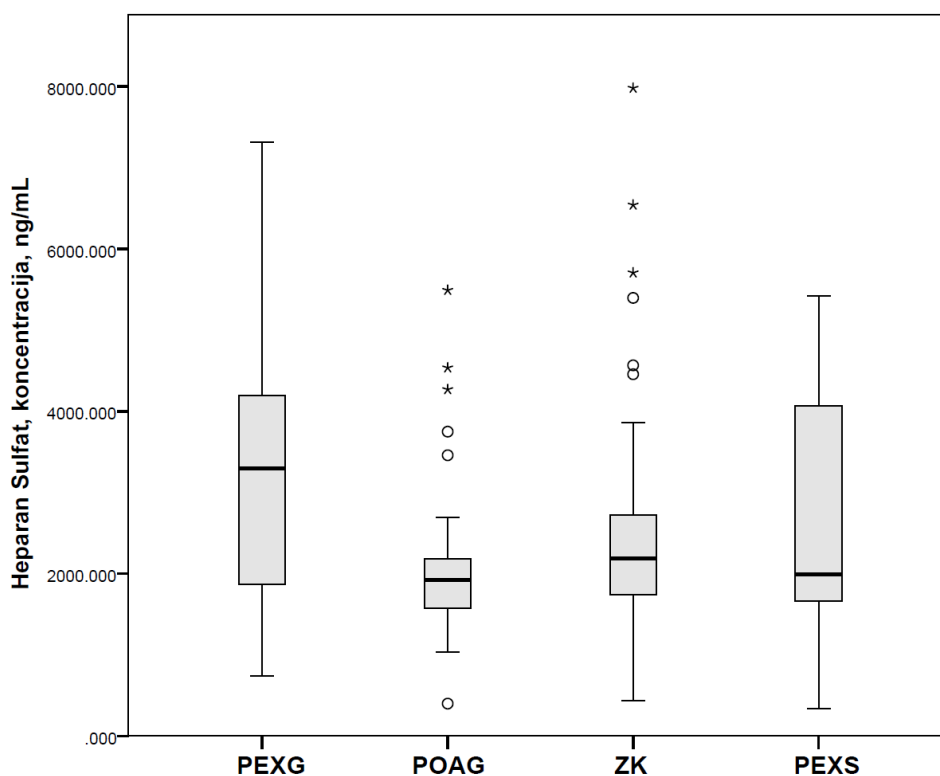
Tabela 21. Nalaz vitamina B12, folata i cinka kod ispitanika sa PEXG, POAG, PEXS i NK

Parametri, $\bar{x} \pm sd$	PEXG	POAG	p^b	NK	p^c	PEX	p^d	p^a
Vitamin B12	377,54±396,06	322,20±103,94	0,878	372,07±252,89	0,921	339,54±116,85	0,738	0,969
Folat	5,97±2,59	6,82±4,19	0,540	6,81±4,50	0,803	6,32±5,33	0,605	0,780
Cink	11,53±1,76	11,26±2,60	0,930	11,84±1,46	0,871	11,82±2,65	0,949	0,529

^aizmeđu svih grupa; ^bPEXG nasuprot POAG; ^cPEXG nasuprot NK; ^dPEXG nasuprot PEXS

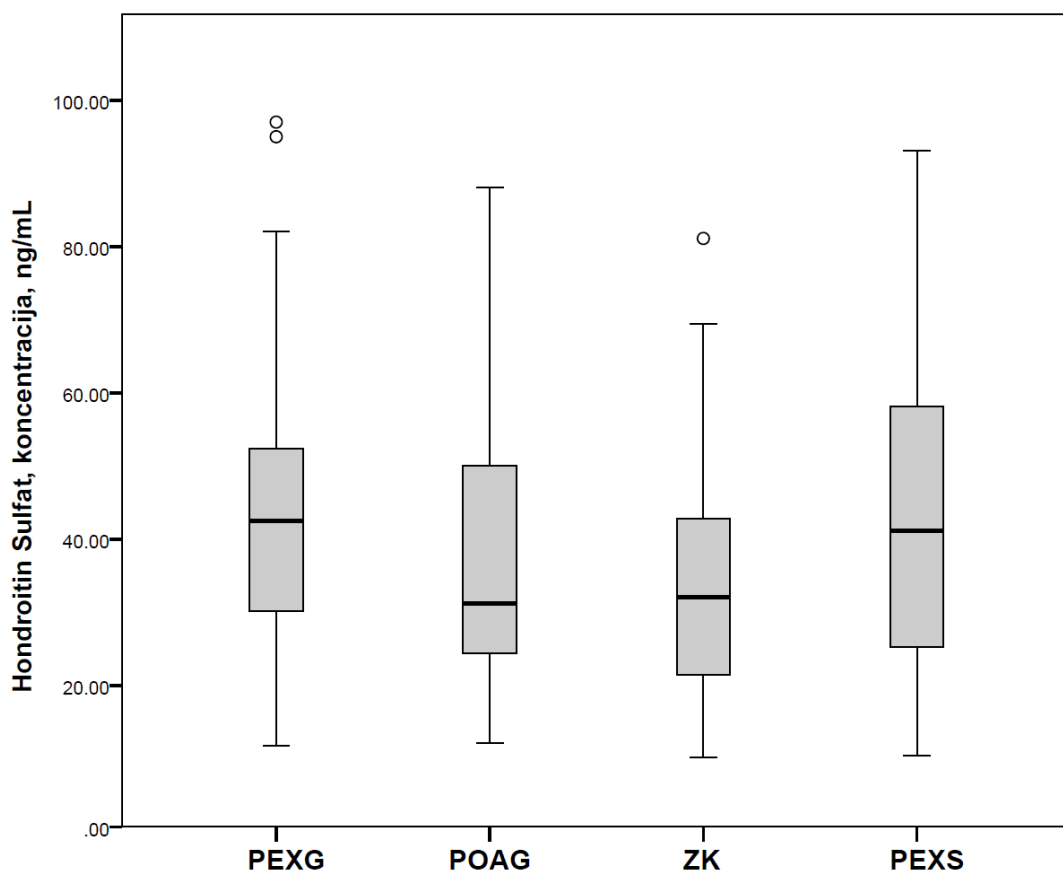
4.7.4. Nalaz hondroitin sulfata i heparan sulfata kod ispitanika sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom, novootkrivenim primarnim glaukomom otvorenog ugla, sa pseudoeksfolijativnim sindromom i zdravih kontrola

Koncentracije serumskog humanog heparan sulfata (srednja vrednost i standardna devijacija) u grupama PEXG, POAG, ZK i PEXS bile su $3\,189,0 \pm 1\,473,8$ ng/mL, $2\,091,5 \pm 940,9$ ng/mL, $2\,543,1 \pm 1\,397,3$ ng/mL i $2\,658,0 \pm 1\,426,8$ ng/mL a statistčki značajna razlika je bila između PEXG i POAG grupa ($p = 0,001$) kao i PEXG i ZK ($p = 0,032$) dok između PEXG i PEXS grupa nije bilo statistički značajne razlike ($p = 0,244$) (Grafikon 1).



Grafikon 1. Koncentracije serumskog humanog heparan sulfata kod ispitanika sa PEXG, POAG, ZK i PEXS

Grafikon kutije - “box plot” predstavljaju medijanu, stupci su minimalne i maksimalne vrednosti, krugovi su autlajeri a zvezde ekstremne vrednosti.



Grafikon 2. Koncentracije serumskog hondroitin sulfata kod ispitanika sa PEXG, POAG, ZK i PEXS

Grafikon kutije - “box plot” predstavljaju medijanu, stupci su minimalne i maksimalne vrednosti, krugovi su autlajeri a zvezde ekstremne vrednosti.

Koncentracije serumskog humanog hondroitin sulfata (srednja vrednost i standradna devijacija) u grupama PEXG, POAG, ZK i PEXS bile su $43,9 \pm 20,7$ ng/mL, $38,5 \pm 22,0$ ng/mL, $35,8 \pm 16,4$ ng/mL i $43,3 \pm 21,8$ ng/mL. Statistički značajna razlika je postojala jedino između pacijenata sa PEX glaukomom i zdravih konrola ($p = 0,041$), dok je između PEX glaukoma i POAG grupe postojala granična značajnost ($p = 0,099$) te između ispitanika sa PEX glaukoma i PEX sindromom nije bilo razlike ($p = 0,857$) (Grafikon 2).

Koncentracija hondroitin sulfata je bila statistički značajno viša kod muškaraca sa primarnim glaukomom otvorenog ugla u odnosu na žene dok kod ostalih ispitanika, sa PEXG, PEXS i zdravih kontrola nije bilo razlike među polovima (Tabela 22).

4.7.4.1. Povezanost kliničkih oftalmoloških parametara, pokazatelja stepena uznapređovalosti glaukoma i koncentracija heparan sulfata i hondroitin sulfata

Između kliničkih oftalmoloških parametara kao što su najbolja korigovana vidna oštrina i vrednost intraokularnog pritiska kao i pokazatelja stepena uznapređovalosti glaukoma, MD, PSD i Hodapove klasifikacije, sa koncentracijama heparan sulfata i hondroitin sulfata u krvi nije bilo povezanosti kod pacijenata sa PEX glaukomom, pacijenata sa POAG i ispitanika sa PEX sindromom (Tabela 23).

4.7.4.2. Povezanost HbA1c, glikemije i koncentracija heparan sulfata i hondroitin sulfata

Statistički značajna pozitivna povezanost postojala je između koncentracije heparan sulfata i vrednosti šećera u krvi kod zdravih kontrola ($p = 0,008$) dok je u grupi ispitanika sa PEX sindromom postojala statistički značajna negativna povezanost koncentracije hondroitin sulfata i HbA1c ($p = 0,024$) (Tabela 24).

Tabela 22. Koncentracije heparan sulfata i hondroitin sulfata prikazane po polu kod ispitanika sa PEXG, POAG, PEXS i ZK

		PEXG	p	POAG	p	ZK	p	PEXS	p
CS	M	41,98±19,97	0,413	29,36±14,37	0,008	34,75±15,68	0,660	43,30±24,43	1,000
	Ž	47,23±22,13		49,09±24,76		37,67±17,72		43,21±21,46	
HS	M	3196,7±1562,0	0,859	1800,4±488,7	0,242	2579,4±1317,3	0,419	3172,9±1396,1	0,140
	Ž	3175,5±1349,9		2425,9±1208,6		2477,7±1520,4		2229,3±1360,2	

HS: heparan sulfat; CS: hondroitin sulfat; M: muški pol; Ž: ženski pol

Tabela 23. Povezanost kliničkih oftalmoloških parametara, pokazatelja stepena uznapredovalosti glaukoma i koncentracija heparan sulfat i hondroitin sulfat

Parametri	PEXG		POAG		PEXS	
	HS	CS	HS	CS	HS	CS
NKVO	-0,09	-0,14	-0,20	-0,02	-0,15	-0,20
IOP	0,03	0,22	-0,10	-0,19	-0,06	-0,19
Hodapova klasifikacija	-0,10	0,11	-0,13	-0,12	/	/
MD	-0,17	-0,30	0,13	0,30	0,24	0,42
vC/D	0,08	0,05	0,09	-0,17	0,24	-0,33

Bez korelacije u svi ispitivanim parametrima, Spirmanov koeficijent korelacije

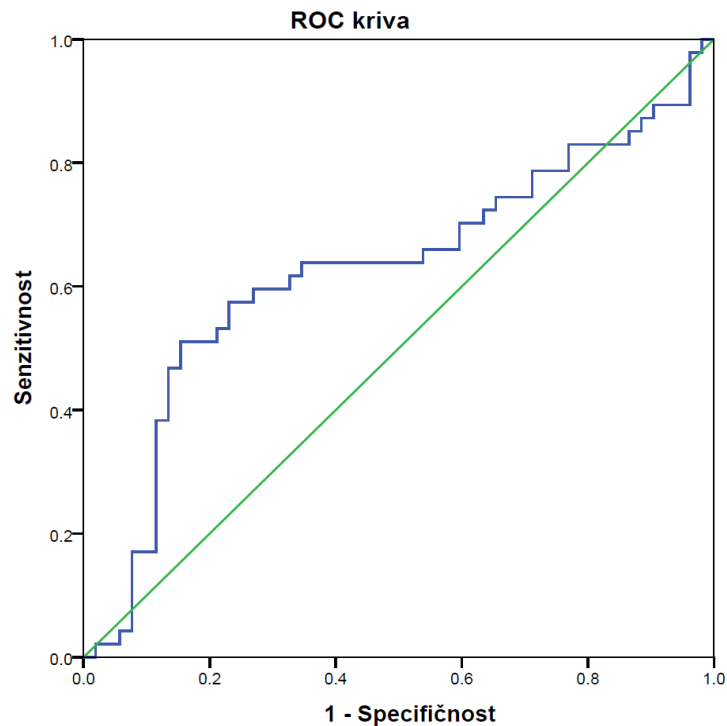
Tabela 24. Povezanost HbA1c, glikemije i koncentracije heparan sulfata i hondroitin sulfata

Grupa	Koeficijent korelacije* (p)	
	Glikemija	HbA1c
PEXG		
CS	-0,05 (0,720)	-0,24 (0,105)
HS	-0,01 (0,933)	0,00 (0,998)
POAG		
CS	-0,17 (0,273)	-0,28 (0,063)
HS	-0,21 (0,168)	-0,07 (0,680)
ZK		
CS	0,02 (0,900)	0,03 (0,819)
HS	0,36 (0,008)	0,25 (0,073)
PEXS		
CS	-0,18 (0,426)	-0,48 (0,024)
HS	-0,18 (0,422)	-0,31 (0,157)

*Spirmanov koeficijent korelacije

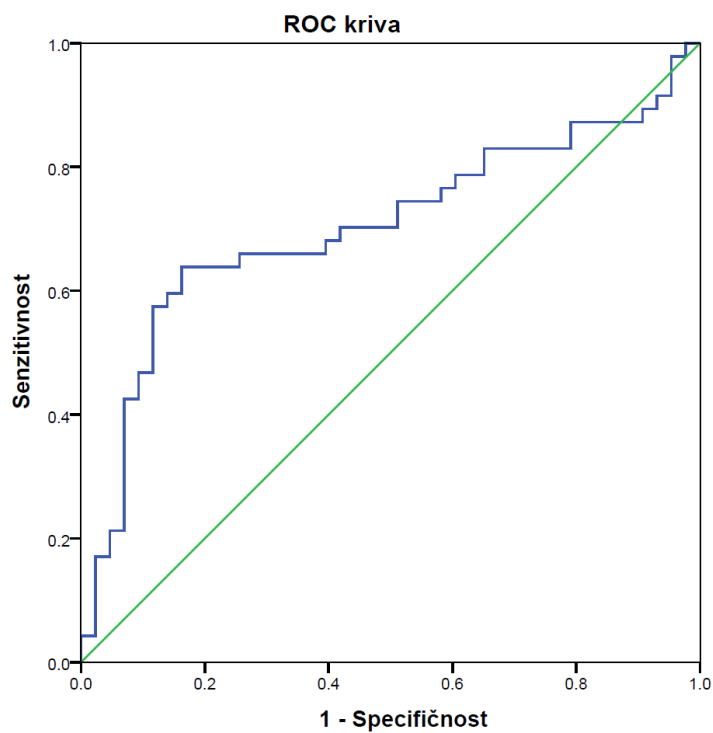
4.7.4.3. Dijagnostička vrednost heparan sulfat i hondroitin sulfat testa

U studiji je ispitana i dijagnostička vrednost određivanja koncentracije heparan sulfata i hondroitin sulfata u krvi kod ispitanika sa PEX glaukomom prilikom poređenja sa ostalim kontrolnim grupama uzevši u obzir njihovu senzitivnost i specifičnost. Prilikom poređenja PEXG grupe sa zdravim kontrolama, test sa heparan sulfatom je imao senzitivnost od 60% i specifičnost od 73% na graničnoj vrednosti od 2688,3 ng/mL. Površina ispod ROC krive bila je 0,62 (95% CI 0,510 – 0,741, p = 0,032) (Grafikon 3).

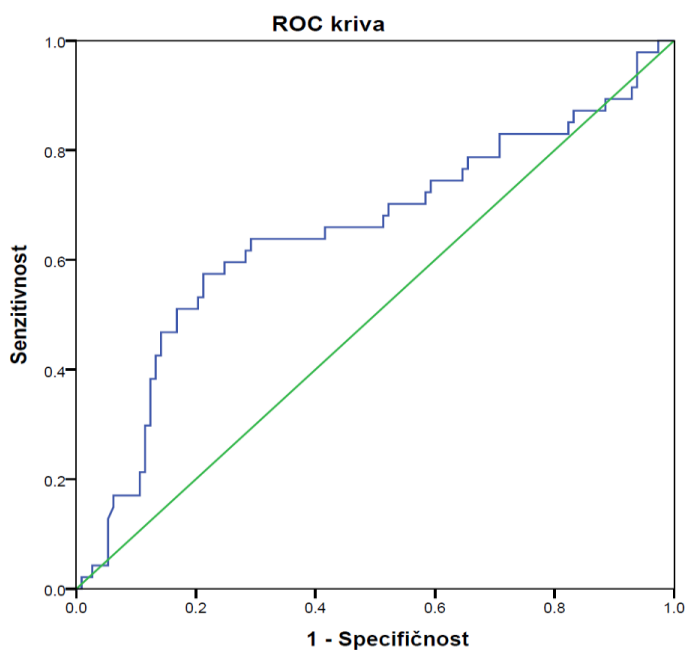


Grafikon 3. Površina ispod ROC krive je 0,62 (95% CI 0,510 – 0,741, $p = 0,032$), prilikom poređenja koncentracije HS između PEXG pacijenata i zdravih kontrola

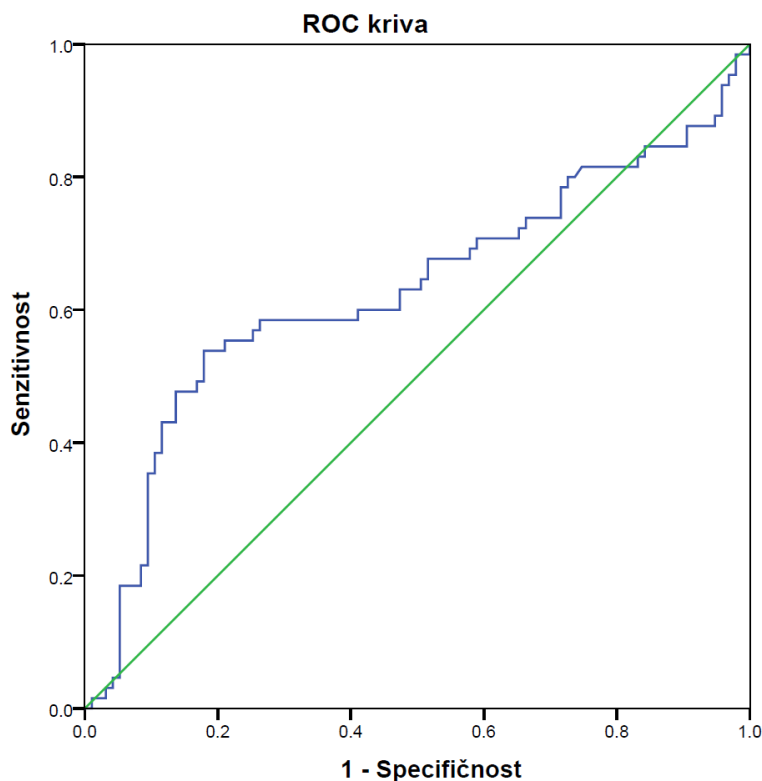
Prilikom poređenja PEXG i POAG ispitanika, test sa heparan sulfatom je imao senzitivnost od 60% i specifičnost od 86% na graničnoj vrednosti od 2642,9 ng/mL i površina ispod ROC krive je bila 0,70 (95% CI 0,590 – 0,814, $p = 0,001$) (Grafikon 4). Kad smo poredili PEXG grupu sa svim ostalim kontrolnim grupama, heparan sulfat je imao senzitivnost od 64% i specifičnost od 71% na graničnoj vrednosti od 2495,4 ng/mL, sa površinom ispod ROC krive od 0,65 ($p = 0,003$) (Grafikon 5), a prilikom poređenja grupe sa PEX materijalom (PEXG i PEXS) u odnosu na one bez PEX materijala (POAG i zdrave kontrole), heparan sulfat je imao senzitivnost od 59% i specifičnost od 74% na graničnoj vrednosti od 2495,4 ng/mL, sa površinom ispod ROC krive od 0,63 (95% CI 0,538 – 0,721, $p = 0,006$) (Grafikon 6).



Grafikon 4. Površinom ispod ROC krive je 0,70 (95% CI 0,590 – 0,814, $p = 0,001$) prilikom poredenja ispitanika sa PEXG i POAG

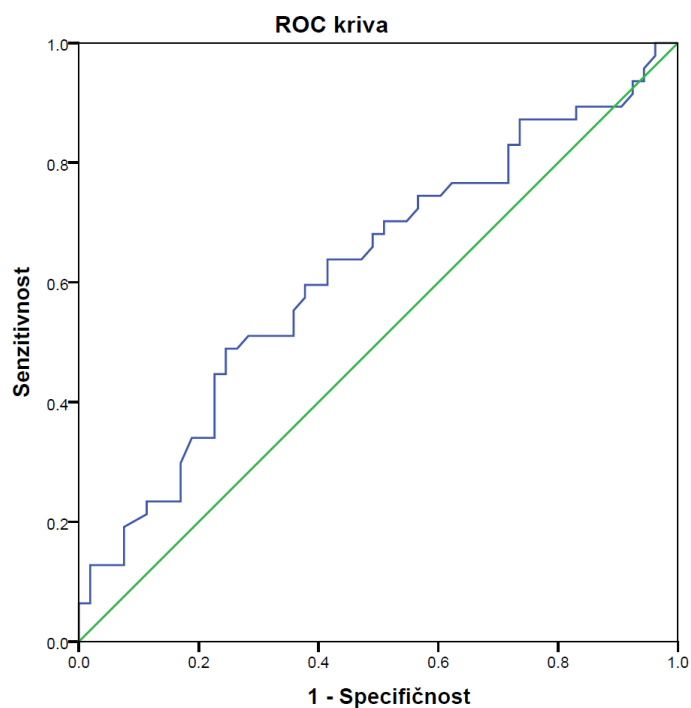


Grafikon 5. Površina ispod ROC krive je 0,65 ($p = 0,003$), prilikom poredenja koncentracije HS između PEXG pacijenata i svih ostalih kontrola.

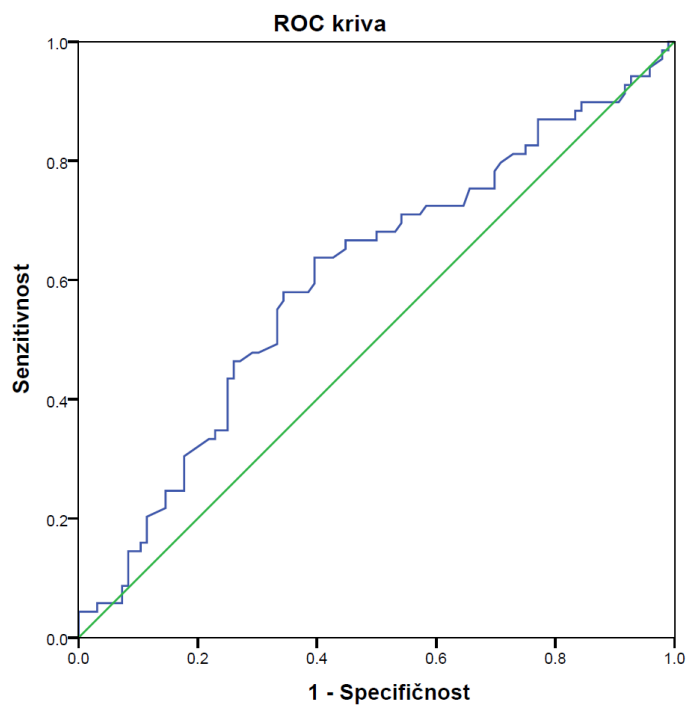


Grafikon 6. Površina ispod ROC krive je 0,63 (95% CI 0,538 – 0,721, p = 0,006) prilikom poređenja koncentracije HS između ispitanika sa PEX materijalom (PEXG i PEXS) i bez PEX materijala (POAG i ZK)

Što se tiče dijagnostičke vrednosti određivanja koncentracije hondroitin sulfata, kad smo poredili PEXG ispitanike sa zdravim kontrolama, senzitivnost i specifičnost su bile 60% i 62%, na graničnoj vrednosti od 3,92 ng/mL, dok je površina ispod ROC krive bila 0,62 (95% CI 0,508 – 0,730, p = 0,041) (Grafikon 7). Prilikom poređenja ispitanika sa PEX materijalom u odnosu na one bez PEX, hondroitin sulfat je imao senzitivnost od 64% i specifičnost od 61% na graničnoj vrednosti od 3,62 ng/mL dok je površina ispod ROC krive bila 0,60 (95% CI 0,513 – 0,690, p = 0,026) (Grafikon 8). Ukoliko su heparan sulfat i hondroitin sulfat određivani u isto vreme, senzitivnost i specifičnost su bili 64% i 71% kad smo PEXG grupa poredili sa zdravim kontrolama. Prilikom poređenja grupe sa PEX materijom (PEXG i PEXS) i grupe bez PEX materijala (POAG i ZK), senzitivnost je bila 85% a specifičnost 44%.



Grafikon 7. Površina ispod ROC krive je 0,62 (95% CI 0,508 – 0,730, p = 0,041), prilikom poređena koncentracije CS između PEXG pacijenata i zdravih kontrola



Grafikon 8. Površina ispod ROC krive je 0,60 (95% CI 0,513 – 0,690, p = 0,026), prilikom poređenja koncentracije CS između PEX grupa i bez PEX grupa

4.8. Nalazi krvi kod ispitanika sa PEX materijalom i bez PEX materijala

Nakon što smo sve ispitanike podelili u dve grupe, (1) sa PEX materijalom kojima su pripadali pacijenti sa PEX glaukomom i ispitanici sa PEX sindromom i (2) one bez PEX materijala (zdrave kontrole i pacijenti sa POAG), nalaze krvi su prikazani na osnovu te dve grupe.

Tabela 25. Nalaz krvne slike kod ispitanika sa PEX i bez PEX materijala

Parametri, $\bar{x} \pm sd$	PEX grupa	Bez PEX-a grupa	p
Leukociti, broj	6,79±1,73	6,61±1,68	0,484
Neutrofili, %	63,16±11,21	61,92±8,37	0,407
Neutrofili, broj	4,42±1,53	4,14±1,39	0,222
Limfociti, %	26,02±8,31	28,17±7,20	0,073
Limfociti, broj	1,73±0,50	1,82±0,51	0,303
Neutrofili /limfociti, %	2,80±1,49	2,44±1,05	0,119
Neutrofili / limfociti, broj	2,79±1,43	2,44±1,04	0,128
Eritrociti, broj	4,66±0,45	4,65±0,47	0,939
Hemoglobin	138,72±20,72	137,36±18,07	0,647
Hematokrit	0,42±0,04	0,41±0,04	0,263
MCV	60,67±3,44	89,55±4,52	0,061
MCH	30,16±1,50	29,82±1,93	0,203
MCHC	332,51±11,45	333,78±11,86	0,484
RDW	14,01±2,15	14,15±1,36	0,603

U tabeli 25 je prikazana kompletna krvna slika i leukocitarna formula kod ispitanika sa PEX materijalom i bez PEX materijala i nije bilo statistički značajne razlike među datim grupama.

Tabela 26. Poređenje parametara trombocita u krvi između ispitanika sa PEX materijalom i bez PEX materijala

Parametri, $\bar{x} \pm sd$	PEX grupa	Bez PEX-a grupa	p
PLT	222,14±58,43	240,11±54,89	0,041
MPV	9,98±1,40	9,47±1,52	0,030
PCT	0,224±0,065	0,231±0,060	0,529
PDW	17,48±10,65	16,81±8,54	0,796

U tabeli 26 su prikazani parametri vezani za trombocite između grupe sa PEX materijalom i grupe bez PEX-a, te postoji statistički značajna razlika u broju trombocita i prosečnoj zapremini trombocita između njih.

Kompletna biohemija i faktori zapaljenja između pacijenata sa PEX materijalom i onih bez njega je prikazana u tabeli 28; uočava se da nije postojala statistički značajna razlika u ispitivanim parametarima osim u vrednosti triglicerida, ispitanici sa PEX materijalom su imali niže vrednosti [1,18 (0,41-3,65) naspram 1,43 (0,46-5,40), $p=0,020$]. Između ispitanika sa PEX materijalom i bez PEX materijala nije bilo razlike u vrednostima vitamina B12, folata i cinka (Tabela 27).

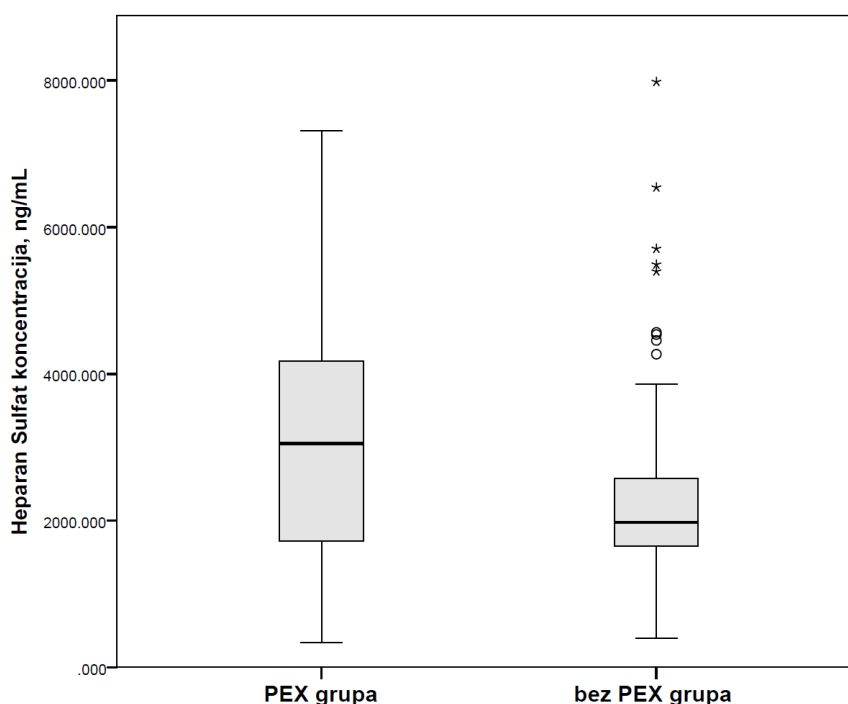
Tabela 27. Nalaz biohemije i faktora zapaljenja kod ispitanika sa PEX materijom i bez PEX materijala

Parametri, $\bar{x} \pm sd$	PEX grupa	Bez PEX-a grupa	p
Glikemija	5,89±2,11	5,90±1,87	0,952
HgbA1C , %	5,83±0,68	5,86±0,81	0,763
HgbA1C, mmol/mol	39,68±6,80	40,58±8,94	0,489
Urea	6,38±2,27	5,85±1,74	0,094
Kreatinin	82,65±24,31	80,62±21,83	0,565
Mokraćna kiselina	307,50±88,79	302,96±71,63	0,714
Proteini ukupni	72,45±4,58	72,66±7,78	0,840
Albumin	43,69±6,17	44,42±2,88	0,366
Holesterol ukupni	5,25±1,12	5,33±1,12	0,626
HDL	1,54±0,41	1,48±0,40	0,395
LDL	3,09±0,99	3,11±0,94	0,905
Alkalna fosfataza	73,20±20,66	70,61±22,47	0,446
PPT	12,30±2,95	12,59±4,05	0,615
INR	1,06±0,25	1,08±0,40	0,823
aPTT	24,65±3,48	24,70±3,54	0,934
Fibrinogen	3,99±0,92	3,81±0,91	0,219
Parametri, med (min-max)			
Bilirubin ukupni	9,85 (4,0-47,6)	9,60 (3,9-29,2)	0,514
Trigliceridi	1,18 (0,41-3,65)	1,43 (0,46-5,40)	0,020
AST	21,0 (12,0-77,0)	20,0 (12,0-39,0)	0,264
ALT	17,0 (5,0-122,0)	18,0 (6,0-41,0)	0,385
γGT	21,0 (1,0-61,0)	24,0 (9,0-100,0)	0,179
D dimer	0,65 (0,15-7,76)	0,55 (0,12-6,98)	0,148
CRP	1,5 (0-47,0)	1,9 (0,2-34,0)	0,359

Tabela 28. Nalaz vitamina B12, cinka i folata kod ispitanika sa PEX materijalom i bez PEX materijala

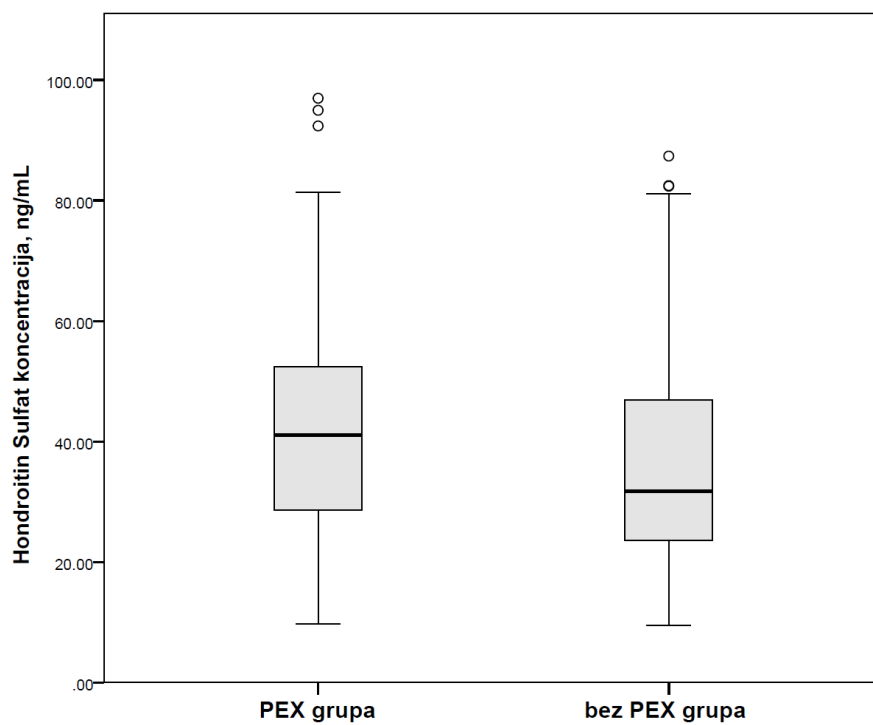
Parametri	PEX grupa	Bez PEX-a grupa	p
Vitamin B12, med (min-max)	316,5 (126,0-2903,0)	315,0 (9,0-1422,0)	0,834
Folat, med (min-max)	5,53 (1,56-28,10)	5,84 (1,38-22,82)	0,406
Cink, $\bar{x} \pm sd$	11,62 \pm 2,07	11,58 \pm 2,06	0,907

Prilikom poređenja grupe sa PEX materijalom i bez PEX materijala, serumska koncentracija heparan sulfata je bila $3042,0 \pm 1499,7$ ng/mL prema $2338,7 \pm 1227,2$ ng/mL ($p = 0006$) (Grafikon 9) a koncentracija hondroitin sulfata je bila $43,7 \pm 20,9$ ng/mL prema $37,1 \pm 19,0$ ng/mL ($p = 0,026$) (Grafikon 10).



Grafikon 9. Koncentracije serumskog heparan sulfata kod ispitanika sa PEX materijalom i bez PEX materijala

Grafikon kutije - “box plot” predstavljaju medijanu, stupci su minimalne i maksimalne vrednosti, krugovi su autjaleri a zvezde ekstremne vrednosti.



Grafikon 10. Koncentracije serumskog hondroitin sulfata kod ispitanika sa PEX materijalom i bez PEX materijala

Grafikon kutije - “box plot” predstavljaju medijanu, stupci su minimalne i maksimalne vrednosti, krugovi su autlajeri a zvezde ekstremne vrednosti.

4.9. Multivarijanta logistička regresiona analiza

Faktori koji su nezavisno povezani sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom na osnovu multivarijante logističke regresione analize prikazani su u tabeli 29.

Table 29. Multivarijantna logistička regresiona analiza

PEXG prema POAG	OR, 95% CI OR,	p	p^a
Uzrast	0,881; 0,73-1,07	0,192	/
Alchajmerova bolest	4,275; 0,10-190,10	0,453	0,569
Gubitak sluha	10,54; 1,00-111,12	0,050	0,086
Pozitivna porodična anamneza za glaukom	0,00; 0,00	0,997	<0,001
Nuklearna katarakta	19,211; 1,52-242,24	0,022	0,061
Najbolja korigovana v.o.	0,044; 0-4,60	0,188	0,459
IOP	1,013; 0,84-1,22	0,891	0,873
MD	4,659; 0,79-27,31	0,088	0,105
C/D	7,160; 0,01-28054,05	0,641	0,715
Širina ugla	5,908; 1,03-33,75	0,046	0,040
Pigmentacija ugla	0,007; 0,001-0,069	0,067	0,036
Fakodoneza, da	7,694; 0,00	1,000	1,000
Heparan sulfat	0,999; 0,99-1,00	0,047	0,022
PEXG prema ZK			
Srčani udar	0,499; 0,00-110,14	0,801	0,630
Alchajmerova bolest	0,021; 0,00-21,52	0,019	0,022
Gubitak sluha	77,223; 0,35-17031,60	0,114	0,112
Pozitivna porodična anamneza za glaukom	1,240; 0,01-145,81	0,930	0,475
Najbolja korigovana v.o.	0,075; 0,00-22,07	0,372	0,607
Nuklearna katarakta	10,382; 0,27-398,26	0,114	0,163

	OR, 95% CI OR,	p	p^a
Širina ugla	13,115; 0,17-1027,40	0,247	0,175
Pigmentacija ugla	0,00; 0,00-0,69	0,040	0,027
Fakodoneza, da	5260,63; 0,00	0,999	0,998
Heparan sulfat	1,000; 0,99-1,00	0,081	0,045
Hondroitin sulfat	0,855; 0,59-1,24	0,095	0,091
PEXG premaPEXS			
Pol	2,417; 1,26-4,64	0,008	/
Bračni status	1,212; 0,88-1,67	0,241	0,197
Fakodoneza, da	7,141; 2,76-18,47	<0,001	<0,001
Širina ugla	1,106; 0,82-1,49	0,005	0,018
IOP	0,00; 0,00-0,009	0,036	<0,001
PEX na dužici	1,598; 0,51-5,03	0,049	0,089

p^a – prilagođeno prema uzrastu i polu

4.10. Nalaz kapilaroskopije

Pregled kapilaroskopije je radilo 152 pacijenta od čega je 45 pacijenata pripadala grupi sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom, 46 pacijenata je pripadalo grupi sa novootkrivenim primarnim glaukom otvorenog ugla, njih 21 je imalo pseudoeksfolijativni sindrom i 40 ispitanika su bile zdrave kontrole. Uzrast ispitanika izražena u godinama po grupa PEXG, POAG, ZK i PEXS je bila $73,0 \pm 9,1$; $66,1 \pm 8,1$; $73,0 \pm 8,2$; $74,5 \pm 6,5$ a statistička značajnost je postojala samo između PEXG i POAG, $p = 0,001$. Ispitanici su bili u većem procentu muškarci (68,9%; 52,5%; 70,0%; 52,4%) bez značajne razlike među njima (Tabela 30). Sistemske bolesti i životne navike ispitanika koje su bile od značaja za pregled kapilaroskopije su prikazane u tabeli 31. Nije bilo statistički značajne razlike u prisustvu kardiovaskularnih bolesti ($p = 0,758$) kao i šećerne bolesti ($p = 0,981$) među ispitanicima. Pušački status, konzumacija alkohola i kafe se nisu razlikovali između pacijenata sa PEX glaukomom i ostalih kontrola koji su učestvovali u pregledu kapilaroskopije.

Normalan promer petlji bio je najmanje prisutan u grupi PEXG (11,1%) dok je u grupama POAG bio značajnije veće učestalosti (30,4%, $p = 0,050$) kao i kod zdravih kontrola (42,5%, $p = 0,003$). U odnosu na ispitanike sa PEX sindromom nije bilo statistički značajne razlike (19,0%, $p = 0,678$). Takođe, i normalan oblik petlji je bio najmanje prisutan kod ispitanika sa PEX glaukoma (11,1%) dok je u grupama POAG (21,8%, $p = 0,035$) i zdravim kontrolama (25,0%, $p = 0,044$) bio češći. Slične učestalosti kao i u PEXG grupi bio je kod PEXS ispitanika (14,3%, $p = 0,917$). Ravnomeran raspored petlji je statistički značajno bio ređi kod PEX glaukoma u odnosu na zdrave kontrole (35,6% naspram 65,0%, $p = 0,014$) dok u odnosu na POAG ispitanike (39,1%) i PEXS (61,9%) ispitanike nije bilo statistički značajne razlike. Normalna propustljivost kapilara je bila najmanje prisutna kod pacijenata sa PEX glaukomom (31,1%) ali sa statistički značajnom razlikom jedino u odnosu na PEXS ispitanike (61,9%, $p = 0,021$). Avaskularna zona je bilo podjednako prisutna kod PEXG pacijenata (28,9%), POAG pacijenata (28,3%) i PEXS ispitanika (28,6%) a najmanje prisutna kod zdravih kontrola (5,0%, $p = 0,004$). Gustina kapilarnog niza i prisustvo mikrokrvarenja je bilo bez razlike između PEX glaukoma i ostalih kontrolnih grupa (Tabela32).

Table 30. Demografske karakteristike ispitanika koji su radili kapilaroskopiju

Karakteristike	PEXG (N = 45)	POAG (N = 46)	p ^b	ZK (N = 40)	p ^c	PEXS (N = 21)	p ^d	p ^a
Uzrast (godine)	73,0±9,1	66,1±8,1	0,001	73,0±8,2	1,000	74,5±6,5	0,905	<0,001
Muški pol, n (%)	31 (68,9)	24 (52,5)	0,103	28 (70,0)	0,912	11 (52,4)	0,194	0,196

Tabela 31. Sistemske bolesti i životne navike ispitanika koji su radili kapilaroskopiju

Karakteristike	PEXG (N = 45)	POAG (N = 46)	p ^b	ZK (N = 40)	p ^c	PEXS (N = 21)	p ^d	p ^a
Šećerna bolest, n (%)	12 (26,7)	14 (30,4)	0,691	11 (27,5)	0,931	6 (28,6)	0,871	0,981
Kardiovaskularna bolest, n (%)	36 (80,0)	34 (73,9)	0,491	28 (70,0)	0,286	16 (76,2)	0,724	0,758
Sistemska hipertenzija, n (%)	34 (75,6)	30 (65,2)	0,153	28 (70,0)	0,565	16 (76,2)	0,955	0,683
Srčani udar, n (%)	6 (13,3)	2 (4,3)	0,130	3 (7,5)	0,383	2 (9,5)	0,659	0,487
Moždani udar, n (%)	4 (8,9)	2 (4,3)	0,383	3 (7,5)	0,816	1 (4,8)	0,555	0,859
Pušenje, n (%)			0,182		0,136		0,669	0,333
Ne	21 (46,7)	23 (50,0)		25 (62,5)		12 (57,1)		
Bivši pušač	14 (31,1)	19 (41,3)		12 (30,0)		6 (28,6)		
Da	10 (22,2)	4 (8,7)		3 (7,5)		3 (14,3)		
Alkohol, n (%)	13 (28,9)	16 (34,8)	0,546	16 (40,0)	0,281	8 (38,1)	0,455	0,737
Kafa, n (%)	39 (86,7)	39 (84,8)	0,797	30 (75,0)	0,170	16 (76,2)	0,287	0,449

Tabela 32. Kapilaroskopske karakteristike kod ispitanika sa PEXG, POAG, PEXS i ZK

Karakteristike, n (%)	PEXG (N = 45)	POAG (N = 46)	p^b	ZK (N = 40)	p^c	PEXS (N = 21)	p^d	p^a
Gustina kapilarnog niza			0,271		0,074		0,100	0,129
Normalna	15 (33,3)	21 (45,7)		23 (57,5)		12 (57,2)		
Neznačajno smanjena	23 (51,1)	22 (47,8)		14 (35,0)		5 (23,8)		
Smanjena	7 (15,6)	3 (6,5)		3 (7,5)		4 (19,0)		
Promer petlji			0,050		0,003		0,678	0,035
Normalan	5 (11,1)	14 (30,4)		17 (42,5)		4 (19,0)		
Sporadično sužen	19 (42,2)	20 (43,5)		16 (40,0)		10 (47,7)		
Sužen	8 (17,8)	5 (10,9)		3 (7,5)		4 (19,0)		
Sporadično proširen	6 (13,3)	6 (13,0)		4 (10,0)		2 (9,5)		
Proširen	7 (15,6)	1 (2,2)		0 (0,0)		1 (4,8)		
Oblik petlji			0,035		0,044		0,917	0,126
Normalan	5 (11,1)	10 (21,8)		10 (25,0)		3 (14,3)		
Sporadično izvijugan	20 (44,4)	28 (60,9)		23 (57,5)		10 (47,7)		
Izvijugan	12 (26,7)	6 (13,0)		5 (12,5)		4 (19,0)		
Izokrštan i razgranat	8 (17,8)	2 (4,3)		2 (5,0)		4 (19,0)		

Karakteristike, n (%)	PEXG	POAG	p ^b	ZK	p ^c	PEXS	p ^d	p ^a
Raspored petlji			0,130		0,014		0,133	0,015
Ravnomeran	16 (35,6)	18 (39,1)		26 (65,0)		13 (61,9)		
Mestimično neravnomeran	11 (24,4)	18 (39,1)		8 (20,0)		3 (14,3)		
Neravnomeran	18 (40,0)	10 (21,8)		6 (15,0)		5 (23,8)		
Propustljivost kapilara			0,239		0,075		0,021	0,106
Normalna	14 (31,1)	21 (45,6)		21 (52,5)		13 (61,9)		
Pojačana	18 (40,0)	17 (37,0)		14 (35,0)		2 (9,5)		
Izrazito pojačana	13 (28,9)	7 (15,2)		5 (12,5)		6 (28,6)		
Snižena	0 (0,0)	1 (2,2)		0 (0,0)		0 (0,0)		
Mikrokrvarenja			0,126		0,054		0,207	0,060
Odsutna	25 (55,6)	27 (58,7)		27 (67,5)		9 (42,8)		
Diskretna	14 (31,1)	18 (39,1)		13 (32,5)		11 (52,4)		
Izrazita	6 (13,3)	1 (2,2)		0 (0,0)		1 (4,8)		
Avaskularne zone			0,947		0,004		0,979	0,024
Da	13 (28,9)	13 (28,3)		2 (5,0)		6 (28,6)		
Ne	32 (71,1)	33 (71,7)		38 (95,0)		15 (71,4)		

N: broj ispitanika; ^aizmeđu svih grupa; ^bPEXG nasuprot POAG; ^cPEXG nasuprot ZK; ^dPEXG nasuprot PEXS

4.10.1. Multivarijantna logistička regresiona analiza

Multivarijantna logistička regresiona analiza ispitanika koji su radili kapilaroskopski pregled prikazana je u tabeli 33.

Tabela 33. Multivarijantna logistička regresiona analiza ispitanika koji su radili kapilaroskopski pregled

	OR; 95% CI OR	p^a	p^b	p^c
PEXG prema POAG				
Oblik petlji	0,697; 0,48-1,01	0,059	0,077	0,033
Promer petlji	0,853; 0,63-1,15	0,304	0,510	0,512
PEXG prema ZK				
Promer petlji	1,133; 0,67-1,93	0,645	0,938	0,846
Avaskularne zone	10,644; 1,79-63,37	0,009	0,031	0,038
Raspored petlji	0,507; 0,22-1,18	0,116	0,080	0,084
Oblik petlji	0,619; 0,30-1,25	0,183	0,503	0,444
PEXG prema PEXS				
Propustljivost kapilara	0,537; 0,28-1,03	0,062	0,185	0,198

^a: prilagođeno za uzrast i pol; ^b: prilagođeno za uzrast, pol, prisustvo šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti, pušenje i konzumaciju alkohola; ^c: prilagođeno za uzrast, pol, pušenje i konzumaciju alkohola, sistemske hipertenzije, srčani i moždani udar

4.10.2. Kapilaroskopske karakteristike kod ispitanika sa PEX materijalom, pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla i zdravih kontrola

Karakteristike kapilaroskopije kod smo pacijente sa PEX materijalom (PEX glaukom i PEX sindrom) spojili u jednu grupu u odnosu na zdrave kontrole i pacijente sa primarnim glaukomom otvorenog ugla su detaljno prikazani u tabeli 34.

Tabela 34. Kapilaroskopske karakteristike kod ispitanika sa PEXG/PEXS, ZK i POAG

Karakteristike, n (%)	PEXG/PEXS (N= 66)	NK (N=40)	p^c	POAG (N=46)	p^d	p^a
Gustina kapilarnog niza			0,184		0,279	0,242
Normalna	27 (40,9)	23 (57,5)		21 (45,7)		
Neznačajno smanjena	28 (42,4)	14 (35,0)		22 (47,8)		
Smanjena	11 (16,7)	3 (7,5)		3 (6,5)		
Promer petlji			0,004		0,090	0,016
Normalan	9 (13,6)	17 (42,5)		14 (30,4)		
Sporadično sužen	29 (43,9)	16 (40,0)		20 (43,5)		
Sužen	12 (18,2)	3 (7,5)		5 (10,9)		
Sporadično proširen	8 (12,1)	4 (10,0)		6 (13,0)		
Proširen	8 (12,1)	0 (0,0)		1 (2,2)		
Oblik petlji			0,043		0,034	0,039
Normalan	8 (12,1)	10 (25,0)		10 (21,7)		
Sporadično izvijugan	30 (45,5)	23 (57,5)		28 (60,9)		
Izvijugan	16 (24,2)	5 (12,5)		6 (13,0)		
Izokrštan i razgranat	12 (18,2)	2 (5,0)		2 (4,3)		
Raspored petlji			0,057		0,092	0,019
Ravnomeran	29 (43,9)	26 (65,0)		18 (39,1)		
Mestimično neravnomeran	14 (21,2)	8 (20,0)		18 (39,1)		
Neravnomeran	23 (34,8)	6 (15,0)		10 (21,7)		
Propustljivost kapilara			0,147		0,252	0,274

Karakteristike, n (%)	PEXG/PEXS (N= 66)	NK (N=40)	p^c	POAG (N=46)	p^d	p^a
Normalna	27 (40,9)	21 (52,5)		21 (45,7)		
Pojačana	20 (30,3)	14 (35,0)		17 (37,0)		
Izrazito pojačana	19 (28,8)	5 (12,5)		7 (15,2)		
Snižena	0 (0,0)	0 (0,0)		1 (2,2)		
Mikrokrvarenja			0,062		0,227	0,095
Odsutna	34 (51,5)	27 (67,5)		27 (58,7)		
Diskretna	25 (37,9)	13 (32,5)		18 (39,1)		
Izrazita	7 (10,6)	0 (0,0)		1 (2,2)		
Avaskularne zone			0,003		0,952	0,009
Da	19 (28,8)	2 (5,0)		13 (28,3)		
Ne	47 (71,2)	38 (95,0)		33 (71,7)		

N: broj ispitanika; ^aizmeđu svih grupa; ^cPEXG/PEXS nasuprot ZK; ^dPEXG/PEXS nasuprot POAG

4.10.3. Kapilaroskopske karakteristike kod ispitanika sa PEX materijalom i ispitanika bez PEX materijala

Karakteristike kapilaroskopije sa preraspodelom pacijenata sa PEX materijalom (PEX glaukom i PEX sindrom) spojim u jednu grupu i ispitanika bez PEX materijala spojenim u drugu grupu (POAG i zdrave kontrole), su detaljno prikazane u tabeli 35.

Tabela 35. Kapilaroskopske karakteristike kod ispitanika sa PEX materijalom i bez PEX materijala

Karakteristike, n (%)	PEX (N= 66)	Bez PEX-a (N=86)	p
Gustina kapilarnog niza			0,137
Normalna	27 (40,9)	44 (51,2)	
Neznačajno smanjena	28 (42,4)	36 (41,9)	
Smanjena	11 (16,7)	6 (7,0)	
Promer petlji			0,002
Normalan	9 (13,6)	31 (36,0)	
Sporadično sužen	29 (43,9)	36 (41,9)	
Sužen	12 (18,2)	8 (9,3)	
Sporadično proširen	8 (12,1)	10 (11,6)	
Proširen	8 (12,1)	1 (1,2)	
Oblik petlji			0,004
Normalan	8 (12,1)	20 (23,3)	
Sporadično izvijugan	30 (45,5)	51 (59,3)	
Izvijugan	16 (24,2)	11 (12,8)	
Izokrstan i razgranat	12 (18,2)	4 (4,7)	
Raspored petlji			0,067
Ravnomeran	29 (43,9)	44 (51,2)	
Mestimično neravnomeran	14 (21,2)	26 (30,2)	
Neravnomeran	23 (34,8)	16 (18,6)	
Propustljivost kapilara			0,128
Normalna	27 (40,9)	42 (48,8)	
Pojačana	20 (30,3)	31 (36,0)	
Izrazito pojačana	19 (28,8)	12 (14,0)	
Snižena	0 (0,0)	1 (1,2)	
Mikrokrvarenja			0,028
Odsutna	34 (51,5)	54 (62,8)	

Karakteristike, n (%)	PEX (N= 66)	Bez PEX-a (N=86)	p
Diskretna	25 (37,9)	31 (36)	
Izrazita	7 (10,6)	1 (1,2)	
Avaskularne zone			0,096
Da	19 (28,8)	15 (17,4)	
Ne	47 (71,2)	71 (82,6)	

N: broj ispitanika

5. DISKUSIJA

Glavni cilj ovog istraživanja bio je da se odrede kliničke karakteristike pacijenata sa novootkrivenim nelečenim pseudoekfolijativnim glaukomom, a zatim da se porede sa karakteristikama novootkrivenog nelečenog primarnog glaukoma otvorenog ugla. Drugi cilj je bio da se napravi poređenje tj. odrede sličnosti i razlike u kliničkim karakteristikama između novootkrivenog PEX glaukoma i PEX sindroma.

Ova studija je prva studija u Srbiji o faktorima rizika i epidemiološkim karakteristikama kod novootkrivenog pseudoekfolijativnog glaukoma te o analizi kliničke slike kod novootkrivenog pseudoekfolijativnog glaukoma na prvom pregledu i poređenju nalaza kod pacijenata sa novootkrivenim pseudoekfolijativnim glaukomom i primarnim glaukomom otvorenog ugla na prvom pregledu kao i poređenju nalaza kod pacijenata sa novootkrivenim pseudoekfolijativnim glaukomom i ispitanika sa PEX sindromom.

Za sada se u potpunosti ne zna šta su to sve predisponirajući faktori za nastanak PEX glaukoma (Topouzis i Anastasopoulos, 2009) koji predstavlja najčešći tip sekundarnog glaukoma (Ritch, 2001). Iako su karakteristike pseudoekfolijativnog glaukoma do sada detaljno i obimno proučavane, po pregledu dostupne literature veoma je malo studija koje su se bavile novodijagnostikovanim ili nedijagnostikovanim PEX glaukomom (Konstas i sar. 2006; Topouzis i sar. 2008; David i sar. 2012; Tarkkanen i Kivelä, 2015). Do sada je objavljeno samo nekoliko radova koji su se fokusirali na direktno poređenje između novodijagnostikovanog PEXG i POAG (David i sar. 2012; Tarkkanen i Kivelä, 2015; Konstas i sar. 1997; Topouzis i sar. 2009).

Konstans i saradnici (2006) su obradili karakteristike PEX glaukoma na prvom pregledu prilikom dijagnostikovanja i nakon određenog perioda praćenja, kod četiri relativno različite grupe stanovništva u Evropi, u Grčkoj, Španiji, Rusiji i Mađarskoj. Srednja vrednost IOP-a u očima sa PEX glaukomom dobijena u našm istraživanju je slična vrednostima IOP-a na prvom pregledu u studiji Konstans i saradnika (2006) koji su dobili za Grčku vrednosti IOP $32,3 \pm 7,7$ mmHg i Mađarsku $31,8 \pm 9,6$ mmHg, dok je vrednost IOP dobijena u našoj studiji bila viša nego što su pomenuti autori dobili za Španiju, $29,1 \pm 7,3$ mmHg i Rusiju $26,7 \pm 3,2$ mmHg. U našoj studiji, u poređenju sa POAG grupom, oči sa PEX glaukomom su imale više vrednosti kako srednjeg IOP-a

tako i maksimalnih vrednosti intraokularnog pritiska. Do sličnih zaključaka su došli i Topouzis i saradnici (2008) i Konstas i saradnici u svojim studijama (Konstas i sar. 1997a; Konstas i sar. 1997b). U ovoj studiji, vrednosti intraokularnog pritiska preko 40 mmHg su registrovane u 17% očiju sa PEX glaukomom i samo 4% očiju sa primarnim glaukomom otvorenog ugla. IOP u grupi sa PEX sindromom je bio viši nego kod zdravih kontrola. Do sličnih zaključaka došli su i Astrom i saradnici (2007) te Arnarsson i saradnici (2007).

Rezultati dobijeni u našoj studiji pokazali su značajno veće oštećenje na papili očnog nerva kod novootkrivenog PEX glaukoma u poređenju sa novootkrivenim primarnim glaukomom otvorenog ugla, na osnovu vertikalnog i srednjeg C/D odnosa. Pacijenti sa novootkrivenim PEX glaukomom takođe su imali znatno veća oštećenja u vidnom polju u poređenju sa pacijentima sa novootkrivenim POAG. Ova razlika nastaje kao posledica visokih vrednosti IOP-a koje vrše na papilu očnog nerva jer je dokazano da je lamina kribroza osetljivija kod PEX glaukoma s obzirom da se radi o elastozi (Zenkel i sar. 2011; Konstas i sar. 2010). Vulnerabilnost lamine kribroze doprinosi većem oštećenju glave očnog nerva ukoliko je praćeno visokim vrednostima IOP-a u očima sa PEXG. U svojoj studiji, Konstas i autori (1997a) ispitali su kliničke karakteristike kod 24 pacijenta sa novootkrivenim PEXG i poredili ih sa karakteristikama 22 pacijenta sa novootkrivenim POAG. Kod ovih autora nije bilo statistički značajne razlike u parametrima papile očnog nerva između dve grupe na prvom pregledu. Međutim, srednji defekt vidnog polja (MD) je bio znatno lošiji kod pacijenata sa PEXG u poređenju sa POAG grupom. Tarkkanen i saradnici (2015) su poredili karakteristike između 176 pacijenata sa PEX glaukomom i 329 pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla u trenutku postavljanja dijagnoze i uočili su razlike u C/D odnosu između očiju sa POAG i PEXG, dok su promene u vidnom polju bile slične.

Nalazi vidne oštine u našoj studiji bili su lošiji u grupi pacijenata sa novootkrivenim PEXG u odnosu na pacijente sa POAG. Rezultati ove studije odgovaraju rezultatima koje su dobili Tarkkanen i saradnici (2015), u njihovoj studiji najbolja korigovana vidna oštrina u očima sa PEXG je bila lošija u odnosu na POAG oči u trenutku postavljanja dijagnoze. Nasuprot tome, u studiji sprovedenoj od strane Musch i autora (2012), vidna oštrina pri prvom pregledu, kao i rezultati vidnog polja

dobijenog programom Humphrey 24-2 i vertikalni C/D, nisu se razlikovali između očiju sa novodijagnostikovanim PEXG i POAG. Ove gore navedene razlike u vidnoj oštini mogu biti posledica razlike u uzorcima grupa, jer je u ovoj studiji zabeležen značajno veći procenat prisustva katarakte u PEXG u odnosu na POAG grupu (79,4% prema 27,5%), što je moglo da doprinese slabijoj vidnoj oštini. Ipak, treba naglasiti da je u ovom istraživanju 27,5% očiju sa PEXG imalo vidnu oštinu 0,2 i nižu, u poređenju sa samo 6,3% očiju iz POAG grupe. Takođe, osećaj svetla sa projekcijom i potpuno slepilo zabeleženi su u 11,4% očiju sa PEXG u poređenju sa samo 1,2% očiju sa POAG, što je ipak verovatno rezultat glaukوماتoznog oštećenja, a ne katarakte. Topouzis i saradnici (2009) su objavili da su njihovi pacijenti sa PEXG takođe imali lošiju vidnu oštinu i veće promene u nalazu vidnog polja, međutim nisu zabeležili statistički značajnu razliku između novodijagnostikovanog PEXG i POAG u odnosu na druge kliničke karakteristike, uključujući vC/D i AIGS (Advanced Glaucoma Intervention Study) skor vidnog polja.

Pseudoeksfolijativni glaukom se razlikuje od primarnog glaukoma otvorenog ugla po tome što je asimetričan u velikom broju slučajeva. Pregledom relevantne literature u kojoj se poredi učestalost jednostranog i obostranog PEX sindroma i PEX glaukoma uočava se nedostatak konsenzusa u pogledu njihove prevalencije u različitim populacijama. Sa jedne strane evropske studije izveštavaju o češćoj prevalenciji unilateralnog PEX sindroma, u odnosu skoro 3:1 u odnosu na bilateralni (Irkec, 2015), dok sa druge strane američki autori izveštavaju o češćoj učestalosti unilateralnog PEX sindroma na njihovom području (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001). U našoj studiji, 42,2% pacijenata sa novodijagnostikovanim PEX glaukomom imalo je unilateralni pseudoeksfolijativni glaukom, pri čemu je levo oko bilo češće zahvaćeno. Srednja vrednost IOP kod unilateralnog PEXG bila je nešto viša nego u bilateralnim slučajevima. U studiji koji su radili Tarkkanen i autori (2015), manji procenat nego u ovoj studiji, njih 26% je imao unilateralan PEXG, sa srednjim IOP-om od $33,7 \pm 8,7$ mmHg, koji je bio viši od IOP-a u našim jednostranim PEXG slučajevima.

U našoj studiji, pacijenti sa jednostranim PEXG bili su mlađi u odnosu na obostrano obolele pacijente (70,8 naspram 75,6 godina). Oni su bili pretežno muškog pola (57,1%), i sa češćom pozitivnom porodičnom anamnezom za glaukom i imali su veći stepen oštećenja glaukoma, što je utvrđeno preko srednjeg defekta vidnog polja

(MD). S druge strane, bilo je 33,9% pacijenata sa unilateralnim PEX sindromom. Slično, pacijenti sa obostranim PEX sindromom su bili nešto stariji od onih sa jednostranim PEXS ($75,5 \pm 5,9$ prema $73,4 \pm 8,3$ godina). Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima drugih autora, koji su naveli da su pacijenti sa obostranim PEX sindromom stariji u odnosu na unilateralno obolele pacijente (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001; Tarkkanen, 1962). U stvari, prisustvo PEX materijala unilateralno je zabeležena u 38,7% svih PEX ispitanika (PEXG i PEXS). Klinički jednostrano zahvatanje je često nagoveštaj potencijalnog razvoja PEX sindroma i PEX glaukoma na drugom oku i klinički "nezahvaćeno" oko često pokazuje morfološko prisustvo pseudoeksfolijativnog materijala, koji se može detektovati ultrastrukturno u oba oka, kao i u drugim tkivima i organima (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001; Irkec, 2015; Konstas i sar. 2006).

Kliničko jednostrano ispoljavanje često prethodni obostranoj ispoljenosti. U prospektivnoj studiji koju su sproveli Puska i saradnici klinički jednostrani PEX sindrom razvio se u obostrani samo u 38% pacijenata tokom 10 godina praćenja (Puska i sar. 2002). Kada se glaukom razvije kod pacijenata sa obostranim PEX sindromom, postoji tendencija da se on javi u oba oka istovremeno ili u krakom vremenskom periodu (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001; Tarkkanen i Kivelä, 2004). Međutim, u klinički jednostranim slučajevima, trabekulum je skoro uvek pigmentovaniji u zahvaćenom oku što je potvrđeno i rezultatima ove studije (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001).

U ovom istraživanju, pacijenti sa PEX glaukomom bili su mlađi od mađarskih i španskih ispitanika koji su učestvovali u istraživanju Konstansa i saradnika (2006), ali sa druge strane su bili stariji od pacijenata iz Grčke i Rusije u istoj studiji. U poređenju sa POAG pacijentima iz ove studije, bili su statistički značajno stariji, u proseku su PEXG pacijenti bili 8,11 godina stariji od prosečne starosti pacijenata iz POAG grupe. Sa druge strane bili iste starosne dobi kao PEXS ispitanici. Važno je napomenuti da je 66% pacijenata sa POAG razvilo glaukom pre 70-te godine života, dok je glaukom dijagnostikovao kod 72% pacijenata sa PEXG nakon 70-te godine života. Pacijenti sa PEX glaukomom u studiji Tarkkanen i saradnika (2015) bili su slične starosti ($74 \pm 8,6$ godina) kao PEXG pacijenti u ovoj studiji, ali su njihovi POAG pacijenti bili stariji ($68 \pm 11,4$ godina) od novodijagnostikovanih POAG pacijenata u ovoj studiji. Međutim, u studiji koju su sproveli Musch i saradnici (2012), novodijagnostikovani ispitanici sa

PEXG bili su mlađi od uzorka ove studije (65,1 godina) i bili su u proseku sedam godina stariji od pacijenata sa POAG-om (58,0 godina).

Pacijenti sa PEX-om koji su učestvovali u ovoj studiji bili su statistički značajno stariji od onih koji nisu imali PEX (73,8 prema 70,4 godina), što je i očekivano, jer se PEX sindrom retko javlja pre 50-te godine života (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001). U ovoj studiji najmlađi PEXG pacijent imao je 51 godinu, dok je u grupi PEXS najmlađi pacijent imao 60 godina.

Obe grupe, PEXG i POAG, imale su veći procenat muškaraca, 65,1%, odnosno 55,0%. PEXG se može razviti ranije i češće, i može biti ozbiljniji kod muškaraca (Yalaz i sar. 1992). U PEXG grupi, muškarci su bili nešto mlađi od žena ($73,37 \pm 9,3$, raspon 51–88 godina nasuprot $74,07 \pm 6,64$, raspon 60–85 godina) sa izraženijim stepenom oštećenja. Nasuprot tome, ispitanici sa PEX sindromom bili su uglavnom žene (54,2%), što je u skladu sa većinom objavljenih radova, što ukazuje da žene imaju tendenciju da razvijaju PEX sindrom bez glaukoma češće nego muškarci (Tarkkanen, 1962). Ipak, u nekim radovima je zabeležena veća učestalost PEX sindroma kod muškaraca (Yalaz i sar. 1992). U ovoj studiji, na osnovu rezultata multivarijante logističke regresije, muški pol je nezavisno povezan sa PEXG u poređenju sa PEXS. S druge strane, ako je PEXS češći kod žena, a jednak broj muškaraca i žena razvije glaukomom, može se izvesti zaključak da muškarci imaju veću sklonost da razviju glaukom.

U odnosu na pacijente sa POAG, PEXG pacijenti su imali manji procenat ispitanika sa pozitivnom porodičnom anamnezom za glaukom (13,3% prema 32,5%). Zdrave kontrole su imale statistički značajno manji procenat ispitanika (9,5%) sa pozitivnom porodičnom anamnezom u odnosu na pacijente sa PEX glaukomom, dok su ispitanici sa PEX glaukomom i PEX sindromom (13,6%) imali otprilike sličan broj ispitanika sa pozitivnom anamnezom za glaukom. Među ispitivanim grupama nije bilo statistički značajne razlike ko je u porodici imao glaukom; u sve četiri ispitivane grupe najčešće su to bili roditelji (otac ili majka).

Što se tiče obrazovanja, većina učesnika je imala srednjoškolsko i niže obrazovanje, i to je najveći procenat bio u PEXG grupi, posebno u poređenju sa pacijentima iz POAG grupe; verovatno je razlog to što su pacijenti sa PEX glaukomom bili mnogo stariji od pacijenata sa POAG-om. Suprotno, u studiji Musch i saradnika (2012), raspodela obrazovanjanije nije bila u skladu sa rezultatima ove studije,

novodijagnostikovani POAG ispitanici imali su najveći procenat (22,6%) obrazovanja koje je bilo niže od srednjoškolskog u odnosu na novodijagnostikovane PEXG ispitanike (10,3%).

Iako se pseudoeksfolijativni glaukom smatra najčešćim oblikom sekundarnog glaukoma otvorenog ugla širom sveta (Holló i sar. 2015), 32,1% očiju u grupi sa PEXG je imalo uzan, okludibilan ili zatvoreni ugao, u odnosu na preostalih 67,9% očiju koje su imale otvoren ugao. U grupi sa PEX sindromom, bio je statistički značajno manji procenat (21,6%) očiju sa uzanim ili okludibilnim uglom u odnosu na grupu sa pseudoeksfolijativnim glaukomom. Multivarijantni model logističke regresije prilagođen starosti i polu, je pokazao da je uzan ili okludibilni ugao češće detektovan u grupi sa PEXG u odnosu na oči iz grupe sa PEX sindromom.

Što se tiče boje dužice, rezultati su pokazali veću učestalost tamno obojenih dužica u grupi sa PEX-om u poređenju sa grupom bez PEX-a. Nasuprot tome, u grupi sa PEX glaukomom, dužice svetlije boje bile su statistički značajno češće nego u grupi sa PEX sindromom, ali se boja dužice nije pokazala kao faktor rizika za nastanak PEX glaukoma. Kang i autori (2012) su došli do istog zaključka, zasnovanog na odsustvu povezanosti između boje dužice i učestalosti PEXG ili PEXS. Treba međutim napomenuti da u relevantnoj literaturi ne postoji konsenzus o ovom problemu. Na primer, Arnarsson i autori (2007) su otkrili da je postojanje više pigmentovane (tamnije) dužice povezano sa povećanom prevalencijom PEX sindroma.

Kao što je već pomenuto, u našoj studiji katarakta je bila češća u grupi sa pseudoeksfolijativnim glaukomom u odnosu na grupu sa POAG i zdravu kontrolnu grupu, dok u odnosu sa PEXS grupom nije bila statistički značajne razlike. Nuklearna katarakta je bila najčešća kod ispitanika sa PEX glaukomom i PEX sindromom. Uočena je statistički značajna razlika u učestalosti katarakte između očiju sa pseudoeksfolijativnim glaukomom i očiju sa POAG (79,4% prema 27,5%). Međutim, treba napomenuti da su pacijenti sa PEX glaukomom bili stariji od pacijenata sa POAG-om. Prema multivarijantnom modelu logističke regresione analize, pseudoeksfolijativni glaukom je bio nezavisno povezan sa većom učestalošću nuklearne katarakte u poređenju sa POAG-om. U poređenju sa zdravim kontrolama koje su odgovarale po starosti i polu, pacijenti sa PEX glaukomom imali su veći procenat katarakte (79,4% naspram 64,4%), i to posebno nuklearne katarakte (53,8% prema 22,0%). Rezultati ove

studije koji se odnose na veću učestalost nuklearne katarakte u PEX populaciji su u skladu sa rezultatima dobijenim u prethodnim studijama (Puska i Tarkkanen, 2001). Razlog za to bi mogao da bude povećan broj slobodnih radikala koji su odgovorni za oksidativni stres koji utiče na nastanak katarakte dok je sa druge strane dokazano da je smanjenja količine zaštitnih antioksidantnih molekula u prednjem segmentu očiju sa PEX sindromom ili PEX glaukomom (Holló i sar. 2015; Zenkel i sar. 2011).

Fakodoneza zbog slabosti zonula je vrlo čest nalaz kod očiju sa pseudoekfolijativnim materijalom, sa različitim stepenom učestalosti (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001). U ovoj studiji, fakodoneza je bila statistički značajno češća u grupi sa novootkrivenim pseudoekfolijativnim glaukomom, dok sa druge strane nije bila prisutna u očima sa POAG i u zdravoj kontrolnoj grupi. Štaviše, fakodoneza je statistički bila značajno češća u grupi sa PEX glaukomom nego u grupi očiju sa PEX sindromom (25,2% naspram 5,2%). Na osnovu rezultata multivarijantne logističke regresije, fakodoneza je bila nezavisno povezana sa očima sa PEX glaukomom u odnosu na oči sa PEX sindromom.

Varijabilan stepen nakupljanja pigmenta se može detektovati gonioskopski u gotovo svim očima sa pseudoekfolijativnim materijalom (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001). U ovoj studiji, stepen pigmentacije je bio izraženiji kod PEXG i PEXS očiju u odnosu na one koji nisu imali pseudoekfolijacije. S druge strane, oči sa PEXG imale su veći stepen pigmentacije u odnosu na oči sa PEXS. Nezahvaćene oči pacijenata sa jednostranim novodijagnostikovanim PEXG i PEXS imali su manji stepen pigmentacije. To nam može sugerisati da veća količina pigmenta u uglu i vidljiv pseudoekfolijativni materijal mogu biti bitan faktor rizika za pseudoekfolijativni glaukom. Do sličnog zaključka došli su i Astrom i saradnici (2007).

U našoj studiji centralna debljina rožnjače u očima sa PEXG bila je tanja nego u kontrolnoj zdravoj grupi, ali bez statističke razlike i prilično slične debljine u odnosu na oči sa POAG i PEXS. Nekoliko studija je pokazalo slične rezultate (Arnarsson i sar. 2007). Neki od autora smatraju da je centralna rožnjača u očima sa PEX tanja u odnosu na one bez pseudoekfolijacija (Inoue i sar. 2003), dok drugi autori to opovrgavaju (Ventura i sar. 2001).

U studiji koju su objavili (Jonas i Papastathopoulos, 1997) navedeno je da je srednja površina glave vidnog živca manja u PEXG nego u POAG i normotenzivnom

glaukomu. U našoj studiji najmanja prosečna površina papile ocnog nerva bila je u očima sa PEXS, a u grupi PEXG je bila manja u odnosu na oči sa POAG i zdrave kontrole ali bez statistički značajne razlike. Međutim, nije bilo moguće potvrditi bilo kakvu povezanost između PEXG i PEXS sa morfologijom glave ocnog nerva u našoj studiji.

Što se tiče prosečne debljine sloja nervnih vlakana izražene u milimetrima, ona su bila tanja u PEXG očima u odnosu na POAG oči ($0,173 \pm 0,110$ prema $0,188 \pm 0,081$) bez statistički značajne razlike dok su PEXS oči imale tanju prosečnu debljinu sloja nervnih vlakana nego zdrave oči ($0,262 \pm 0,029$ prema $0,277 \pm 0,021$). U nedavnoj studiji Aidin i saradnika (2016) polarimetrijski određena prosečna debljina sloja nervnih vlakana u očima sa PEXS je bila tanja u odnosu na zdrave oči. Kozobolis i saradnici (2010) su poredili prosečnu debljinu sloja nervnih vlakana u POAG i PEXG očima sa sličnom težinom kliničke slike i nije bilo razlika, nasuprot ovoj studiji gde je glaukoma bio izraženiji u novodijagnostikovanom PEXG u odnosu na novodijagnostikovani POAG.

Veza između PEX sindroma i glaukoma je dobro poznata (Aboobakar i sar. 2017; Topouzis i sar. 2009). U stvari, PEXS je opisan kao najčešći uzrok glaukoma otvorenog ugla širom sveta (Ritch i Schlotzer-Schrehardt, 2001; Irkec, 2015). Glaukom se može razviti istovremeno sa pojavom kliničkih znakova pseudoeksfolijacija, kao i ubrzo nakon pojave ili nakon dužeg vremena. Može čak da prethodi kliničkom ispoljavanju PEX sindroma (Irkec, 2015; Tarkkanen i Kivela, 2004). U ovoj studiji, prisustvo pseudoeksfolijativnog materijala na prednjoj kapsuli sočiva, pupilarnom rubu i rožnjači bilo je slično u PEXG i PEXS grupama, dok su promene na dužici bile statistički češće u očima sa PEX glaukomom (61,1% prema 51,7%). Promene na dužici su rana i dobro poznata klinička karakteristika PEXS i u većini slučajeva one su povezane sa slabom ili odsutnom midrijazom kao rezultat atrofičnih i/ili fibroznih promena mišića sfinktera dužice. U multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi, promene dužice bile su nezavisno povezane sa PEX glaukomom u odnosu na PEX sindrom. Naslage PEX materijala na sfinkteru dužice i pupilarnom rubu mogu se pronaći u 32 – 94% pacijenata (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001). Uzan, okludabilni ili zatvoreni ugao je češći u PEXG nego PEXS grupi u ovoj studiji.

Na osnovu multivarijantne logističke regresione analize, pored prisustva PEX materijala na prednjoj površini sočiva i/ili pupilarnom rubu, dodatni faktori rizika za PEX glaukomom uključivali su visok IOP , uzan ili okludabilni ugao , povećanu trabekularnu pigmentaciju, fakodonezu i lošiju dilataciju zenica.

PEX sindrom je sistemski poremećaj i PEX materijal je pronađen ne samo u oku, nego i u drugim tkivima i organima (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001). I PEX sindrom i PEX glaukom su povezani sa sistemskim vaskularnim bolestima i abnormalnostima. Iako nije ustanovljena ravnomerna povezanost između PEXS/PEXG i kliničkih sistemskih vaskularnih bolesti u različitim populacijama, vaskularna disfunkcija, bez obzira na stepen kliničkih promena, se navodi u epidemiološkim i patofiziološkim studijama (Hollo, 2018) .

Povezanost PEXS/PEXG sa kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim bolestima je opsežno proučavana, ali ipak bez nekih definitivnih zaključaka. Dok su neki autori našli povezanost između PEXS/PEXG i vaskularnih bolesti (Irkec, 2006), drugi nisu pronašli povezanost PEXS/PEXG sa kardiovaskularnim bolestima ili dijabetesom melitusom (Toupozis i sar. 2011). U studiji sprovedenoj od strane Toupozis sa saradnicima (2011) nije pronađena povezanost između PEX glaukoma kao i POAG i bilo kakve sistemske bolesti što je podrazumevalo anamnestički date podatke o hipertenziji, dijabetesu, kardiovaskularnim bolestima, migreni, srčanom udaru i operaciji koronarnih arterija ili vaskularnim operacijama , ali su pronašli specifičnu povezanost premoštenja koronarnih arterija i vaskularnih hirurških intervencija sa skoro dvostruko većim rizikom za glaukom otvorenog ugla. Zanimljivo je da je premoštavanje koronarne arterije i kardiovaskularna operacija bila povezana sa povećanim rizikom za POAG, dok to nije bio faktor rizika za PEXG. Ovo može da sugeriše različitu patogenezu između ova dva tipa glaukoma otvorenog ugla. U ovoj studiji procenat ispitanika sa istorijom bajpasa koronarnih arterija ili vaskularne hirurgije (18,1% prema 10,0% prema 10,7% prema 16,9%), istorija aneurizme abdominalne aorte (6,0% u odnosu na 2,5% u odnosu na 1,2% u odnosu na 3,4%), istorija moždanog udara (7,2% prema 3,8% prema 6,0% prema 5,1%) i aritmija (21,7% prema 16,3% prema 20,2% prema 18,6%;) su češći u PEXG grupi u poređenju sa kontrolama (POAG prema zdravim kontrolama prema PEXS), ali bez značajne razlike.

Kao što je već navedeno, pacijenti sa PEX glaukomom su bili mnogo stariji u poređenju sa pacijentima sa POAG, tako da je možda to bio razlog za češću pojavu vaskularnih bolesti kod PEXG pacijenata u poređenju sa POAG pacijentima. Međutim, sa druge strane pacijenti sa PEX glaukomom su bili iste starosne dobi kao zdrave kontrole pa su ipak imali, doduše bez statističke značajnosti, veću učestalost određenih vaskularnih bolesti.

Nakupljanje pseudoeksfolijativnog materijala se smatra znakom degenerativnog procesa nalik elastozi . Stoga nije iznenađujuće što postoji povezanost sa a neurizmom abdominalne aorte, koja se takođe smatra bolešću povezanom sa elastozom (Schumacher i sar. 2001). Međutim, ova povezanost nije potvrđena u drugoj studiji sa većim uzorkom pacijenata (Hietanen i sar. 2002). U maloj pilot studiji, PEXS je bio značajno povezan sa aneurizmom abdominalne aorte, ali ne i sa okluzijom karotidnih arterija (Naumann i sar. 1998, Djordjevic-Jocic i sar. 2012b). Druga studija od strane Hietanen i saradnika (2000) je međutim pokazala da je prisustvo PEX sindroma kod pacijenata operisanih zbog aneurizme abdominalne aorte slično onom u opštoj populaciji iste starosti.

Što se tiče sistemske hipertenzije , nije bilo razlike između PEXG i ostalih kontrolnih grupa, dok je PEX grupa u ovoj studiji imala veću prevalenciju hipertenzije nego grupa bez PEX-a, ali bez statistički značajne razlike. Za razliku od ovih rezultata, u studiji Musch i saradnika (2012) pacijenti sa novodijagnostikovanim POAG-om imali su češću sistemska hipertenziju nego novodijagnostikovani PEXG pacijenti.

Samo je zastupljenost infarkta miokarda bila statistički češća kod pacijenata sa PEX glaukomom u poređenju sa zdravim kontrolama (9,6% naspram 2,4%) u ovoj studiji od svih kardiovaskularnih bolesti.

Što se tiče prisustva šećerne bolesti, uočena je manja učestalost ove bolesti kod ispitanika sa PEX glaukomom i PEX sindromom u odnosu na ispitanike sa POAG i zdrave kontrole ali bez statistički značajne razlike. Rezultati ove studije se slažu sa prethodno objavljenim rezultatima od strane Shingletona i saradnika (2003), kod kojih je dijabetes bio statistički značajno manje učestalosti u grupi sa PEX-om u odnosu na ispitanike bez PEX-a. Sa druge strane , POAG pacijenti su imali najveći procenat terapije insulinom u odnosu na druge grupe (5,0% naspram 4,8% naspram 4,8% naspram 3,4%), ali bez značajne razlike. Slično su objavili i Musch i saradnici (2012),

kod njih je dijabetes bio statistički značajno učestaliji kod pacijenata sa POAG-om (18,2%) u odnosu na pacijente sa PEX glaukomom (3,5%). U ranije objavljenoj studiji, Konstans i saradnici (1998) su uočili nižu prevalenciju dijabetesa kod pacijenata sa PEX glaukomom kojima je bila indikovana operacija u odnosu na ispitanike sa POAG. U studiji Toupozis i saradnika (2011) dijabetes tretiran insulinom bio je češće učestalosti kod pacijenata sa POAG. U njihovoj studiji sa druge strane nije pronađena nikakva povezanost za dijabetes tretiran oralnim lekovima i insulinom zajedno kao i za dijabetes bez tretmana.

U ovoj studiji, samo je Alchajmerova bolest bila nezavisno povezana na osnovu multivarijantnog modela sa novodijagnostikovanim PEX glaukomom. Konkretno, Alchajmerova bolest bila je statistički češća u grupi PEXG pacijenata (12,1%) u poređenju sa POAG pacijentima (5,0%) i zdravim kontrolama (2,4%), ali bez razlike u poređenju sa ispitanicima sa PEX sindromom (8,5%). Mnogi autori su pronašli značajno češću učestalost PEX sindroma kod pacijenata sa Alchajmerovom bolesti (Janciauskiene i sar. 2003). Međutim, Ektrom sa saradnicima, (2014) je u svojoj studiji došao do zaključka da PEX nije prediktor Alchajmerove bolesti. Značajno povećanje prevalencije PEXS-a prijavljeno je i kod Alchajmerove bolesti i cerebrovaskularne demencije (Linner i sar. 2001). Sa tim se slažu i Cumurcu T i saradnici (2006), koji su pokazali da su pacijenti sa PEXG bili znatno depresivniji od pacijenata sa POAG i kontrolne zdrave grupe (na osnovu skorova simptoma depresije). Nalaz da su depresivni simptomi bili izraženiji u PEXG grupi podržava teoriju vaskularne depresije koju su postavili Thomas i autori (2004). Što se tiče depresije u ovoj studiji, nije bilo statistički značajne razlike između PEXG i drugih kontrolnih grupa. Čak je u grupi novodijagnostikovanog PEXG bio nešto manji procenat pacijenata sa depresijom nego u drugim grupama. Jedno od objašnjenja bi moglo da bude da je generalno dijagnoza glaukoma praćena strahom od slepila i trajnim gubitkom vida, međutim pacijenti iz ove studije su bili sa nedijagnostikovanim glaukomom te se većina pacijenata nije žalila i nije bila svesna oštećenja vida.

U većini objavljenih radova dokumentovano je da su pacijenti sa PEX glaukomom pokazali veću učestalost gubitka sluha (Paliobei i sar. 2011). U ovoj studiji gubitak sluha bio je statistički češći kod pacijenata sa PEXG i P EXS nego kod

ispitanika bez PEX-a. Ovo se slaže sa objavljenim radovima , da pacijenti sa PEXS/PEXG imaju veći gubitak senzorneuralnog sluha (Cahill i sar. 2002).

Kao što je već navedeno, sistemske vaskularne abnormalnosti u PEX sindromu i PEX glaukomu su detaljno proučavane, međutim, jako je malo studija koje su se bavile proučavanjem morfologije kapilara na rubu nokatne ploče kod pacijenata sa PEXS i PEXG (Cousins i sar. 2017). Pogotovo je nedostatak studija koje su poredile morfološke karakteristike kapilara između ispitanika sa PEX sindromom i PEX glaukomom. U ovoj studiji je ispitivana morfologija kapilara kod pacijenata sa novodijagnostikovanim PEX glaukomom što prema dostupnoj literaturi do sada nije ispitivano i publikovano.

Gustina kapilarnog niza kod zdravih osoba se povećava sa godinama, delimično zbog procesa prirodnog sazrevanja (Terrerri i sar. 1999). Dakle, smanjena gustina kapilarnog niza je patološki nalaz koji ukazuje na tkivnu hipoksiju i često se nalazi kod pacijenata sa sistemskim bolestima (npr. sistemska skleroza, dermatomiozitis, itd). U uzorku ispitanom kao deo ove studije, nisu nađene statistički značajne razlike u gustini kapilarnog niza između ispitanika sa novodijagnostikovanim PEX glaukomom i ispitanika sa primarnim glaukomom otvorenog ugla, zdravih kontrola i PEXS ispitanika. U svom istraživanju , Božić i saradnici (2010), takođe su radili kapilaroskopiju ruba nokatne ploče koristeći istu metodu i protokol kao što je primenjeno u ovom istraživanju. Međutim, njihov uzorak se sastojao od pacijenata sa POAG-om i normotenzivnim glaukomom (NTG). Ovi autori nisu pronašli statistički značajnu razliku u gustini kapilarnog reda između POAG i NTG pacijenata.

U ovoj studiji, ispitali smo i promer kapilara, mada treba napomenuti da ne postoji univerzalna metoda procene za ovaj parametar . Prema Marick metodi , koja je najčešće prihvaćena, 25 – 50 mm je gornja granica za promer kapilara kod odraslih (Marick, 1981). U studiji, postojala je statistički značajna razlika u ovoj kapilaroskopskoj karakteristici između novodijagnostikovanih PEXG ispitanika i zdravih kontrola, kao i POAG pacijenata . Suprotno tome, Božić i saradnici (2010) nisu pronašli statistički značajnu razliku u prečniku kapilara, ali je poređenje bilo između POAG i NTG ispitanika. U ovoj studiji, u PEXG grupi, veći broj pacijenata imao je uske i delimično sužene kapilare u odnosu na druge grupe. Kao što je ranije pomenuto, kapilarno ležište ruba nokatne ploče deli istu arhitekturu kao mikrovaskulatura dužice

(Song i sar. 2009). Lumen krvnih sudova dužice je često sužen i može postati obliterisan, sa izraženom promenom vaskulature dužice u uznapredovalim slučajevima.

Grupa PEXG je takođe imala najveći procenat slučajeva sa neravnomernim rasporedom kapilarne petlje, pri čemu je razlika bila statistički značajna samo između PEXG i ZK grupe.

Otpor kapilarne petlje i permeabilnost odražavaju stanje kapilarnog zida . Povećana kapilarna propustljivost se smatra rezultatom odmaklih vaskularnih promena , kao što su one izazvane pucanjem kapilarnog zida, što zauzvrat menja protok krvi kroz kapilar. Pojačana, a naročito izrazito pojačana propustljivost , češće je zabeležena u PEXG grupi, sa statistički značajnom razlikom između PEXG i PEXS grupe i granično značajnom razlikom u odnosu na POAG grupu. Treba napomenuti, ovo je jedina kapilaroskopska karakteristika koja se razlikuje između PEXG i PEXS grupa.

Veći procenat izrazitih mikrokrvarenja je takođe zabeležen u PEXG grupi u odnosu na ostale tri, sa granično značajnom razlikom u odnosu na ZK grupu.

Pored toga, u PEXG grupi postoji veća učestalost izvijuganog, i izukrštenog i razgranatog oblika petlji u poređenju sa POAG i ZK grupama.

Takođe postoji značajna povezanost između prisustva avaskularnih zona i PEXG u poređenju sa zdravim kontrolama.

Analiza kapilaroskopskih osobina otkrila je statistički značajne razlike u većini ispitivanih osobina između grupe pacijenata sa novodijagnostikovanim PEXG i zdravim kontrola, dok razlike između PEXG i PEXS grupa nisu bile statistički značajne, što ukazuje da su vaskularne abnormalnosti prisutne kod PEX glaukoma i PEX sindroma. Ovi nalazi predstavljaju novu neokularnu karakteristiku PEXS/PEXG i ukazuju da se ove mikrovaskularne promene koje prate PEXS/PEXG trebaju ozbiljno razmatrati u kliničkoj praksi prilikom proučavanja PEX sindroma i glaukoma.

Čini se da se sistemske vaskularne promene razvijaju a zatim napreduju sa trajanjem klinički manifestovanih PEXS/PEXG (Hollo, 2014). Sa jedne strane uočava se da postoje vaskularne promene na nivou kapilara nokatne ploče kod novodijagnostikovanih PEXG pacijenata u ovoj studiji dok sa druge strane nema statistički značajne razlike u većini kliničkih vaskularnih bolesti. Ipak treba naglasiti da sistemske bolesti nisu potvrđene kliničkim pregledom u ovoj studiji. Umesto toga, prisustvo sistemskih bolesti je ustanovljeno putem intervjua kao i kroz pregled

medicinske dokumentacije, što se može smatrati jednim od ograničenja studije. Kao dalje ograničenje jeste to što nismo bili u mogućnosti da utvrdimo da li kapilarne morfološke promene prethode ili nastaju sa promenama PEX-a u oku. Takođe kapilaroskopski pregled nisu radili svi pacijenti koji su uključeni u studiju iz već navedenih razloga tako da je i to moglo da utiče na definitivan rezultat.

Ono što se do sada zna jeste da vaskularna disfunkcija kod PEXS/PEXG se manifestuje anatomskim promenama na zidu krvnih sudova zbog elastoze i povišenog serumskog homocisteina (npr. venske okluzije i aneurizme aorte) i promena koje su pretežno uzrokovane sistemskom vaskularnom disregulacijom (poremećena barorefleksna regulacija) (Visontai i sar. 2006), smanjenom elastičnosti karotidnih arterija i povećanim rigiditetom karotidnih arterija (Visontai i sar. 2006), oštećenom arterijskom funkcijom sprovođenja (Visontai i sar. 2006), smanjenom funkcijom kapilara kože (Hollo i sar. 1998), teškim patološkim indeksima srčane frekvencije (Visontai i sar. 2008) i oštećenom funkcijom vaskularnog endotela (Atalar i sar. 2006).

Procesi zbog kojih nastaju kapilarne abnormalnosti nokatne ploče u PEX glaukomu i dalje su nepoznati. Stoga će se diskusija koja sledi fokusirati na neke moguće razloge koji stoje iza ove pojave. Nakupljanje pseudeksfolijativnog materijala u zidu krvnih sudova dovodi do degenerativnih vaskularnih promena (Ritch i Schlotzer-Schrehardt, 2001), dok akumulacija PEX materijala u zidovima prekapilarnih arteriola prstiju ili u kapilarama ruba nokatne ploče stvara netubularni vaskularni lumen koji menja lokalnu hemodinamiku i doprinosi morfološkim abnormalnostima uočenim u ovoj studiji. Takođe, povećani oksidativni stres i smanjena antioksidativna zaštita, zajedno sa elastozaom povezanom sa PEXS/PEXG, mogu da odigraju ulogu u razvoju vaskularne disfunkcije. Nedovoljna elastogeneza usled izmenjene ekspresije LOXL1 (Schlotzer-Schrehardt, 2015; Liu i sar. 2004; Zenkel 2011) može doprineti mikrovaskularnim morfološkim promenama. LOXL1 je ključni enzim uključen u sintezu elastičnih vlakana i homeostazu, tako što katalizuje kovalentno tropoelastinske monomere unakrsno ih povezujući u polimer elastina (Zenkel i sar. 2011). Genetske studije u raznim populacijama pružile su uverljive dokaze da polimorfizam pojedinačnih nukleotida (SNP) u egzonu 1 LOXL1 gena predstavlja glavni faktor genetskog rizika i za PEXS i za PEXG (Thorleifsson i sar. 2007; Chen i sar. 2010).

Takođe se pretpostavlja da povišeni nivo homocisteina u krvi može biti još jedan faktor koji doprinosi kapilarnim abnormalnostima ruba nokatne ploče. Dostupni dokazi ukazuju da je homocistein (Hci) biomarker koji je povišen kod pacijenata sa PEXG i PEXS (Xu i sar. 2012). Povišen Hci je povezan sa disfunkcijom endotelnih ćelija (Lai i Kan, 2015). Kao što su naveli Cousins i autori (2017) poremećena funkcija endotelnih ćelija usled povišenog Hci može da utiče na regulaciju tonusa krvnih sudova kod PEXS/PEXG, čineći kapilare noktiju izvijuganim i sklone ka većoj propustljivosti.

Češće prisustvo mikrokrvarenja, kao jedne od karakteristika kapilaroskopije, kod ispitanika sa PEXG, POAG i PEXS (44,4%, 41,3% i 57,1%) u odnosu na zdrave kontrole (32,5%) se slaže sa rezultatim koje su objavili Cousins i saradnici koji navode da je moguć razlog povišena koncentracija azot-monoksida (Cousins i sar. 2017).

Oni su podržali ovu tvrdnju navodeći studije čiji su autori pokazali da je asimetrični dimetil arginin (ADMA), inhibitor sintaze azot -monoksida i razlog disfunkcije endotelnih ćelija, povišen u očnoj vodici i serumu PEXS/PEXG pacijenata (Mikropoulos i sar. 2013; Tosun i sar. 2012). Međutim, Cousins i saradnici (2017) ispitali su morfološke karakteristike kapilara na nokatnim pločama pacijenata sa PEXS/PEXG zajedno dok su pacijenti u ovoj studiji bili podeljeni u dve zasebne grupe i zatim su njihove karakteristike upoređivane sa karakteristikama ispitanika sa POAG-om i zdravim kontrolama. Ovi autori su otkrili da kapilarne mikrohemoragije na rubu nokatne ploče, avaskularne zone i stepen izuvijanosti, kao pojedinačno istraživane kapilaroskopske osobine, imaju veću povezanost sa PEXS /PEXG grupom i POAG grupom nego sa zdravim kontrolama.

Važno je naglasiti da drugi, trenutno nepoznati mehanizmi mogu takođe igrati važnu ulogu u nastanku vaskularne disfunkcije u PEX sindromu/PEX galukomu, te se najverovatnije radi o kombinaciji različitih mehanizama. Da bi smo pružili dokaze o drugim alternativnim mehanizmima, ispitali smo nalaze krvne slike kod svih ispitanika sa posebnim naglaskom na parametre vezane za funkciju trombocita na hemogramu. Glavna funkcija trombocita je da doprinese hemostazi. Trombociti predstavljaju glavnu vezu između inflamacije, tromboze i aterogeneze (Gawaz i sar. 2005). Imaju i važnu ulogu u stvaranju aterosklerotskih lezija sa svim komplikacija koje one nose (Massberg i sar. 2003). Trombociti u krvi kod svakog pojedinca su različite veličine i gustine, pri čemu njihova veličina može uticati na njihovu funkciju (Mangalpally i sar. 2010).

Prosečna zapremina trombocita se koristi najčešće kao mera veličine trombocita te može biti korisna za uvid u funkcionalne promene trombocita (Gasparyan i sar. 2011). Prosečna zapremina trombocita (MPV), broj trombocita (PLT), plateletkrit (PLT), mera za uniformnost veličine trombocita (PDW) i drugi parametri krvne slike mogu se lako odrediti prilikom rutinskih analiza krvi. Empirijski dokazi pokazuju da je MPV povećan kod raznih kardiovaskularnih bolesti, kod bolesti perifernih arterija i cerebrovaskularnih bolesti (Chu i sar. 2010; Muscari i sar. 2009). Pored toga, kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima, povišen MPV može biti marker za nepovoljne kardiovaskularne događaje. Međutim, veza između MPV i broja trombocita nije do kraja jasna. Autori nekoliko studija navode da je povećanje volumena trombocita često povezano sa smanjenjem broja trombocita (Chu i sar. 2010; Yang i sar. 2006). U ovoj studiji, PLT vrednosti su bile niže kod PEXG ispitanika u odnosu na sve tri kontrolne grupe sa statističkom značajnošću u odnosu na POAG ispitanike. Treba naglasiti da iako upotreba antiplateletnih ili antikoagulantnih lekova može uticati na broj trombocita, u ovoj studiji nije bilo razlike između ispitivanih grupa (posebno između PEXG i POAG pacijenata) u pogledu upotrebe ovih lekova. Sa druge strane kad smo u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi standardizovali za upotrebu ovih lekova, uočena je i dalje jača povezanost PLT za PEXG u poređenju sa POAG. Prilikom poređenja ispitanika sa PEX materijalom (PEX glaukom i PEX sindrom) u odnosu na one bez PEX materijala (POAG i zdrave kontrole), vrednosti serumskih PLT i MPV su se značajno razlikovale između te dve grupe, vrednosti PLT su bile niže kod ispitanika sa PEX-om dok su vrednosti MPV bile više kod njih. Rezultati ove studije su suprotni rezultatima koje su dobili Yazgan i saradnici (2016), kod njih su PLT vrednosti bile više kod PEX grupe u odnosu na grupu bez PEX-a ali bez statistički značajne razlike dok su dobili graničnu razliku u vrednostima MPV između ove dve grupe te su vrednosti PDW i PDC bile statistički značajne. Sa druge strane, rezultati ove studije odgovaraju rezultatima koje su dobili Türkcü i saradnici (2014), kod njih je vrednost MPV bila viša i u grupi sa PEX glaukomom i PEX sindromom u odnosu na zdrave kontrole.

S obzirom na to da je rana dijagnoza ključna da bi se sačuvao vid kod glaukoma, i to posebno kod PEX glaukoma koji ima agresivan tok, opsežna istraživanja su posvećena otkrivanju biomarkera glaukoma u telesnim tečnostima kako bi omogućila identifikaciju bolesti. U principu, biomarker je indikator biohemijskih osobina koji se

može koristiti za dijagnozu bolesti ili praćenje progresije bolesti (Ross i sar. 2005). Znači, supstanca koja može da se izmeri, sa visokom osetljivošću i specifičnošću koja tačno predviđa prisustvo, odsustvo ili progresiju bolesti predstavlja “idealni” biomarker. Zbog toga, kod PEX sindroma, ključan biomarker bi bio onaj koji bi mogao tačno i pouzdano da predvidi progresiju PEX sindroma do PEX glaukoma, kao i da omogući identifikaciju pojedinaca sa visokim rizikom od progresivnog oštećenja. S obzirom da je PEX sindrom sistemska bolest, serum ili plazma su idealni telesni fluidi za identifikaciju potencijalnih biomarkera. Do sada, sistemski PEX nije nikad dijagnostikovao u odsustvu očnih manifestacija (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001). Humani serum i plazma su lako dostupni i samim tim pogodni za upotrebu u kliničkim ispitivanjima. Frakcije niske molekulske mase humanog seruma ili plazme obezbeđuju bogat izvor potencijalnih biomarkera koji se odnose na bolesti nastale enzimskom klivažom (Anderson i sar. 2004; Adkins i sar. 2002).

Jedan od ciljeva ove studije je bio da se relativno jednostavnom metodom, pomoću seruma ispitanika, ispituju potencijalni biomarkeri (glikozaminoglikani, heparan sulfat i hondroitin sulfat) kod novootkrivenih PEX glaukoma i zatim da se njihove vrednosti porede sa vrednostima kod novootkrivenih POAG pacijenata, ispitanika sa PEX sindromom i zdravih kontrola. Prema našim saznanjima, do sada nisu rađena ispitivanja na ovu temu.

Dva glavna glikozaminoglikana su heparan sulfat i hondroitin sulfat i oba se nalaze na površini gotovo svih ćelija i gotovo u čitavom ekstracelularnom matriksu kao i u krvi (Wei i sar. 2011). Pored HS i CS postoje i drugi glikozaminoglikani kao što su keratin sulfat i hijaluronan (Lu i sar. 2010). Glikozaminoglikani kao što su heparan sulfat i hondroitin sulfat u humanom serumu ili plazmi nose važne biološke informacije i njihove varijacije u serumu ili plazmi su od vitalnog značaja za istraživanje i praćenje određenih bolesti kao što su karcinom, reumatoidni artritis i šećerna bolest (Li i sar. 2017; Pothacharoen i sar. 2006; Lamari i sar. 2006; Komosińska-Vassev i sar. 2005). Ne postoji standardizovan metod za izolaciju i određivanje glikozaminoglikana u serumu/plazmi (Lu i sar. 2010). Metoda zasnovana na sendvič ELISA testu koji je rađen u ovoj studiji je lak za izvođenje i daje pouzdane i ponovljive kvantitativne rezultate.

U ovoj studiji, koncentracija heparan sulfata je u serumu novootkrivenih pacijenata sa PEX glaukomom bila značajno viša u odnosu na onu kod novootkrivenih

POAG pacijenata i zdravih kontrola. U odnosu na ispitanike sa PEX sindromom, koncentracije kod PEXG grupe su bile više ali bez statistički značajne razlike. Slično tome, koncentracije hondroitin sulfata su kod novootkrivenih PEXG pacijenata bile povišene u odnosu na zdrave kontrole kao i ispitanike sa POAG i PEX sindromom ali je statistički značajna razlika bila jedino između PEXG i zdrave kontrole.

Kao što je već navedeno, PEX sindrom je sistemsko oboljenje ekstracelularnog matriksa kojeg karakteriše prekomerno stvaranje i progresivno taloženje PEX materijala u tkivima prednjeg segmenta oka kao i u različitim tkivima i organima. Ovi nalazi ukazuju na to da je očni PEX sindrom deo opšteg poremećaja ekstracelularnog matriksa i da pacijenti sa PEX materijalom mogu patiti od različitih pridruženih bolesti. Kako kod PEX sindroma i PEX glaukoma dolazi do prekomernog taloženja patološkog ekstracelularnog matriksa, to dovodi do povećanja glikozaminoglikana odnosno heparan i hondroitin sulfata.

Kada su vrednosti hondroitin sulfata ispitivane prema polu, one su u ovoj studiji bile više kod žena nego kod muškaraca u PEXG, POAG grupi i zdravim kontrolama ali je razlika bila statistički značajna jedino u grupi POAG. Za razliku od njih, muški ispitanici sa PEX sindromom su imali više vrednosti hondroitin sulfata nego žene sa PEX sindromom. Sa druge strane, koncentracije heparan sulfata su bile više kod muškaraca u grupa PEXG, PEXS i zdravim kontrolama, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na žene. Nešto više vrednosti heparan sulfata su bile za žene u grupi POAG u odnosu na muškarce.

Multivarijanta logistička regresiona analiza je pokazala da koncentracije glikozaminoglikana, a naročito heparan sulfata su povezane sa PEX glaukomom.

Pored toga, statistički značajne razlike u koncentraciji glikozaminoglikana, kako heparan sulfata tako i hondroitin sulfata zabeležene su između ispitanika sa PEX materijom (sa PEX glaukomom i PEX sindromom) u odnosu na ispitanike bez PEX materijala (ispitanici sa POAG i zdrave kontrole). I HS i CS koncentracije su bile više kod ispitanika sa PEX materijalom.

Povišena koncentracija glikozaminoglikana u serumu može biti povišena kod osoba sa šećernom bolesti naročito u odmaklim stadijumima ove bolesti (Komosińska-Vassev i sar. 2005). Međutim, u ovoj studiji prisustvo šećerne bolesti nije uticalo na rezultate. Sa jedne strane, nije postojala statistički značajna razlika u prisustvu šećerne

bolesti među ispitivanim grupama. Čak je prisustvo šećerne bolesti bilo prisutno u manjem procentu kod ispitanika sa PEX materijalom u odnosu na ispitanike bez PEX-a. Takođe smo prilagodili prisustvo šećerne bolesti u multivarijantnom modelu. Sa druge strane vrednosti šećera u krvi i HbA1c nisu se statistički značajno razlikovale među ispitivanim grupama.

Što se tiče povezanosti heparan sulfata i hondroitin sulfata sa vrednostima šećera u krvi i HbA1C, u grupi PEXG nije bilo povezanosti dok je kod zdravih kontrola postojala umereno pozitivna statistički značajna povezanost između heparan sulfata i glukoze u krvi; odnosno sa povećanjem šećera u krvi raste i koncentracija heparan sulfata. Kod ispitanika sa PEX sindromom postojala je umereno negativna povezanost između HbA1c i hondroitin sulfata; odnosno sa porastom HbA1c dolazi do smanjenja koncentracije hondroitin sulfata u krvi.

Identifikacija potencijalnih biomarkera PEX glaukoma iz telesnih tečnosti do sada je bilo predmet raznih istraživanja. Na primer, McNally i O'Brien (2014) u svojoj studiji su dobili važne rezultate dobijene upotrebom metabolomike i proteomike u potrazi za mogućim biomarkerima PEX glaukoma iz prednje kapsule sočiva, krvi ili očne vodice ispitanika sa PEX glaukomom. Slično tome, Kamel i saradnici (2018) su objavili pregled literature o kliničkim i laboratorijskim biomarkerima kod PEX sindroma i PEX glaukoma. U prethodnim istraživanjima vezano za ovu oblast, analize su u većini slučajeva bile dugotrajne i složene i podrazumevale su analizu mogućih biomarkera iz prednje kapsule sočiva, trabekuluma i očne vodice iz prednje komore. Ghanem i saradnici (2011) analizirali su sadržaj očne vodice kod pacijenata sa PEX glaukomom i PEX sindromom jer su sva tkiva prednjeg segmenta sa PEX materijalom okupana očnom vodicom i trebala bi biti pod uticajem faktora koji se nalaze u očnoj vodici. Međutim, praktična upotreba je ograničena jer se očna vodica ne može dobiti lako u svakodnevnoj rutinskoj kliničkoj praksi. Gonzalez-Iglesias i saradnici (2014) su napravili komparativnu proteomsku studiju gde su uzimali serum pacijenata sa PEX glaukomom i POAG kako bi identifikovali biomarkere za kliničko predviđanje, prognozu, dijagnozu i praćenje pacijenata sa PEX glaukomom i primarnim glaukomom otvorenog ugla.

U ovoj studiji pokušali smo da pronađemo povezanost između koncentracija heparan sulfata i hondroitin sulfata i kliničkih oftalmoloških parametara kod ispitanika

sa PEX glaukom, PEX sindromom i POAG ali ta povezanost nije postojala. Nije postojala povezanost između serumskih koncentracija heparan sulfata i hondroitin sulfata i stepena oštećenja kod novodijagnostikovanog PEX glaukoma i POAG, izraženog preko indeksa stepena uznapredovalosti glaukoma kao što su vertikalni C/D, Hodapova klasifikacija i MD.

Jedan od ciljeva ove studije bio je da se otkrije biomarker koji bi bio specifičan za PEX glaukom. Rezultati ove studije, kao i drugih studija ukazuju na to da je oštećenje glave očnog nerva i vidnog polja već prisutno u vreme dijagnoze PEX glaukoma (Ritch i Schlötzer-Schrehardt, 2001; Konstas i sar. 2006). Takođe, u zahvaćenom oku odnosno očima, oštećenje glave očnog nerva i nalaz u vidnom polju su često lošiji kod PEXG pacijenata u odnosu na pacijente sa primarnim glaukomom otvorenog ugla (Ritch, 2001). Na osnovu ovih činjenica, jedan od ciljeva ove studije je bio pokušaj da se otkriju serumski biomarkeri koji bi naveli pacijente da traže konsultaciju oftalmologa ukoliko rezultati krvi pokažu potrebu za tim, kako bi se dobila blagovremena PEXG dijagnoza i započelo lečenje na vreme. Ovo je veoma važna činjenica s obzirom da starija populacija češće posećuje lekare opšte prakse nego oftalmologe.

Kao deo ovog istraživanja, određena je dijagnostička validnost heparan i hondroitin sulfat testa i ustanovljeno je da je heparan sulfat adekvatan dijagnostički test za poređenje PEXG pacijenata sa zdravim kontrolama kao i sa svim kontrolama zajedno dok je hondroitin sulfat adekvatan dijagnostički test za poređenje PEXG pacijenata sa zdravim kontrolama. Takođe ovi testovi kad se rade odvojeno mogu razlikovati ispitanike sa PEX materijalom u odnosu na one bez PEX materijala. Ukoliko bi radili oba testa, HS i CS, u isto vreme, povećavala bi se senzitivnost testova.

Kao što je već navedeno, pacijenti češće odlaze na pregled kod opšte prakse nego kod oftalmologa. Učesnici ove studije dali su podatke o njihovom odlasku kod oftalmologa i najveći procenat ispitanika koji ranije nikad nije bio kod oftalmologa su upravo pacijenti sa novodijagnostikovanim PEX glaukomom, njih 37,3%, u grupi POAG njih 18,7%, kod ispitanika sa PEX sindromom njih 20,3% i namanje je bilo zdravih kontrola (13,1%) koji ranije nikad nisu bili kod oftalmologa. Takođe, najveći broj ispitanika koji nije išao redovno na kontrole kod oftalmologa je upravo u grupi PEXG, čak 81,9% te je postojala statistički značajna razlika u odnosu na ispitanike sa

PEX sindromom (52,5%) i zdrave kontrole (58,3%). Najčešći razlog koji su ispitanici iz svih grupa naveli zašto nisu išli redovno kod oftalmologa je taj da nije bilo potrebe za odlazak kod oftalmologa. Sa druge strane, objašnjenje može biti to da su ispitanici iz PEXG grupe dosta starijeg životnog doba, međutim ispitanici iz grupe PEXS kao i zdrave kontrole su istog životnog doba. Međutim, ispitanici sa PEX glaukomom dali su podatak da su slabo aktivni, u većoj meri nego zdrave kontrole i pacijenti sa POAG – om (30,1% prema 27,4% prema 16,3%).

Svim ispitanicima urađena je kompletna krvna slika sa leukocitarnom formulom, biohemijska analiza krvi i faktori zapaljenja. Ispitivani parametri hemograma koji su se odnosili na bele i crvene krvne ćelije, nisu se statistički značajno razlikovali između PEXG grupe i ostalih kontrolnih grupa.

Povišen odnos neutrofila i leukocita navodi se kao biomarker za PEX sindrom i PEX glaukom (Kurtul i sar. 2016; Ozgonul i sar. 2015). U ovoj studiji odnos neutrofila i limfocita kod ispitanika sa PEX glaukomom i PEX sindromom jeste bio viši u odnosu na pacijente sa POAG i zdrave kontrole ali bez statistički značajne razlike. Takođe, kad smo PEX glaukom i PEX sindrom spojili u jednu grupu, naspram grupe bez PEX – a, odnos neutrofila i limfocita je bio viši, ali opet bez razlike.

Pacijenti sa novootkrivenim PEX glaukomom u ovoj studiji nisu se razlikovali od ostalih kontrola po nalazima krvi što se tiče biohemijskih analiza i faktora zapaljenja. Jedino su imali statistički niže vrednosti triglicerida od pacijenata sa POAG što znači da bi sistemske kardiovaskularne bolesti koje su imale veću učestalost kod ispitanika sa PEX glaukomom mogle biti posledica PEX materijala, a ne triglicerida kao faktora rizika. Kurtul i saradnici (2015) su poredili vrednosti ukupnog holesterola, HDL, LDL i trigliceride kod pacijenata sa PEX sindromom, PEX glaukomom i kontrola. Kod prve i druge grupe bio je povišen nivo LDL u odnosu na kontrole.

Veruje se da zajedno genetski i sredinski faktori dovode do nastanka PEX sindroma (Schlötzer-Schrehardt, 2015). Kao mogući sredinski faktori navedeni su prekomerna upotreba kofeina i smanjen unos folata kroz voće i povrće. Poznato je da konzumacija kafe i smanjen nivo folata u krvi dovode do povećanja novoa homocisteina, koji je povišen kako u krvi, tako i u očnoj vodici i suzama kod ispitanika sa PEX sindromom u odnosu na po godinama mešovane zdrave kontrole, podržavajući

moću etiološku ulogu homocisteina u PEX sindromu i PEX glaukomu (Schlötzer-Schrehardt, 2015)

U ovoj studiji najveći procenat ispitanika koji je konzumirao kafu je bio iz PEXG grupe (86,7%) a statistički značajna razlika je postojala u odnosu na zdrave kontrole koje su imale najmanji procenat konzumacije kafe (73,8%). Između ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika u dnevnom broju popijenih kafa.

Navike vezane za ishranu mogu da variraju na osnovu geografskog područja. Interesantno je da je konzumacija kafe najveća u Skandinavskim zemljama i prosečna upotreba je 10 šoljica kafe dnevno po čoveku. Takođe, zemlje gde je konzumacija kafe velika su Turska i Grčka. Ove zemlje imaju i veliku prevalenciju PEX sindroma. Postoje dokazi da konzumacija kafe dovodi do povećanja homocisteina (Urgert i sar. 2000; Grubben i sar. 2000). Podaci ukazuju da upotreba kafe sa kofeinom više od šoljice dnevno u poređenju na one ispitanike koji ne piju kafu sa kofeinom, povećava nastanak PEX glaukoma za 66% (Pasquale i sar. 2012). Rađena je analiza kod žena sa pozitivnom porodičnom anamnezom za glaukom o potencijalnom riziku česte upotrebe kafe za PEX sindrom i PEX glaukom. Ovi podaci ukazuju na to da postoji nepoznata reakcija na nivou geni – faktori sredine koji dovode do toga da preterana količina upotrebe kafe predstavlja rizik za PEX sindrom.

Što se tiče konzumacije čaja i alkohola, u studiji nije bilo razlike između pacijenata sa novootkrivenim PEX glaukomom i ostalih ispitanika.

Upotreba folata kroz voće i povrće razlikuje se od regiona do regiona. Interesantni su rezultati studije *Reykjavik Eye Study* da su ispitanici koji su konzumirali veće količine voća i povrća imali manji rizik za nastanak PEX sindroma (Arnarsson, 2009). Meta analiza svetske literature navodi da smanjen nivo serumskih folata (što je povezano sa povećanim nivoom homocisteina u krvi) je povezan sa povećanom incidencijom PEX sindroma i PEX glaukoma (Xu i sar. 2012). Studija koja se bavila problemom ishrane i rađena je u SAD, pronašla je da manje od polovine zdravih ispitanika koji su dobijali dnevnu potrebu folata (400 mikrograma po danu) u poređenja sa učesnicima koji su dobijali 217 – 282 mikrograma dnevno i onih koji su dobili visoku dozu folata (654 – 839 mikrograma po danu) su imali smanjen rizik za 25% da razviju PEX sindrom ili PEX glaukom (Kang i sar. 2014).

U ovoj studiji nije bilo razlike između ispitanika sa novootkrivenim PEX glaukomom u odnosu na ostale kontrolne grupe što se tiče konzumacije mesa, ribe, mleka i mlečnih proizvoda, skrobnih namirnica, zelenog i mahunastog povrća, citrusnog i koštunjavog voća. Razlika je uočena u upotrebi ostalog voća u odnosu na ispitanike sa novootkrivenim POAG – om. Treba naglasiti da je razlike takođe bilo u konzumaciji maslinovog ulja, pacijenti sa PEX glaukomom su statistički najmanje konzumirali maslinovo ulje u odnosu na ostale grupe. Slično je i sa lanom, najmanji procenat je bio u PEX grupi, a razlika je postojala u odnosu na zdrave kontrole i ispitanike sa PEX sindromom. Upotreba soje se statistički značajno razlikovala jedino u odnosu na ispitanike sa PEX sindromom, koji su je više konzumirali od pacijenata sa PEX glaukomom. Što se tiče upotrebe suplemenata, zdrave kontrole su ih značajno više koristili od PEXG grupe.

Već smo pomenuli povezanost povišenih vrednosti homocisteina kod ispitanika sa PEX sindroma i PEX glaukoma. U ovoj studiji nije određivana vrednost homocisteina ali jeste vrednost vitamina B12 i folata jer su razne studije pokazale značajno niže vrednosti vitamina B12 i folata kod pacijenata sa PEX glaukomom (Roedl i sar. 2007, Türkcü i sar. 2013). U ovoj studiji, vrednost folata je bila niža kod ispitanika sa PEX glaukomom, ali bez statistički značajne razlike dok se vrednosti vitamina B12 nije razlikovala među grupama. Studija Cumurcu i saradnika (2006) se slaže sa rezultatima ove studije, oni nisu pronašli statistički značajnu razliku u vrednostima vitamina B12 između pacijenata sa PEX - om i bez PEX - a.

Prilikom interpretiranja rezultata ovog istraživanja, veoma je važno istaći nedostatke ove studije. S obzirom na to da smo hteli otkriti vreme postavljanja dijagnoze PEX glaukoma i primarnog glaukoma otvorenog ugla, za POAG pacijente nismo birali ispitanike mešovane po godinama i polu u odnosu na pacijente sa PEX glaukomom. Prisustvo sistemskih bolesti i problemi sa sluhom su zabeleženi na osnovu intervjuja sa ispitanikom i uvidom u medicinsku dokumentaciju, a ne na osnovu kliničkog pregleda. Treba napomenuti da možda nisu otkriveni neki subklinički slučajevi sa PEX-om koji bi se otkrili samo histološkim metodama. Pacijenti koji su imali šećernu bolest i koji su uzimali antikoagulantnu terapiju nisu isključeni iz studije kao što je već objašnjeno, a prisustvo šećerne bolesti i upotreba ovih lekova je standardizovana u regresionom modelu. Sa druge strane nije bilo razike između

ispitanih grupa što se tiče prisustva šećerne bolesti i upotrebe antikoagulantne terapije tako da isključivanje ovih pacijenata iz studije ne bi uticalo na rezultate.

6. ZAKLJUČCI

1. Klinička slika PEX glaukoma se razlikuje od kliničke slike POAG na prvom pregledu. Kod većine slučajeva sa PEX glaukomom postoji već značajno oštećenje na glavi očnog živca i u vidnom polju u trenutku postavljanja dijagnoze. Kod PEX glaukoma postoji veći stepen oštećenja nego kod primarnog glaukoma otvorenog ugla u vreme postavljanja dijagnoze, tj. postoji veći stepen oštećenja na glavi očnog nerva i izraženije promene u vidnom polju. Oči sa PEX glaukomom su imale više vrednosti srednjeg IOP-a i maksimalnih vrednosti intraokularnog pritiska nego oči iz POAG grupe. Pseudoeksfolijativni glaukom se razlikuje od primarnog glaukoma otvorenog ugla time što je asimetričan u velikom broju slučajeva , 42,2% pacijenata sa novodijagnostikovanim PEX glaukomom imalo je unilateralni pseudoeksfolijativni glaukom, pri čemu je levo oko bilo češće zahvaćeno dok je u grupi PEXS bilo 33,9% pacijenata sa unilateralnim PEX sindromom. PEX materijal je unilateralno zabeležen u 38,7% svih PEX ispitanika.
2. Pacijenti sa PEX glaukomom su bili stariji u proseku 8 godina od pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla u vreme postavljanja dijagnoze. Pacijenti sa PEX materijalom koji su učestvovali u ovoj studiji bili su statistički značajno stariji od onih koji nisu imali PEX materijal. U ovoj studiji, pacijenti sa jednostranim PEX glaukomom bili su mlađi u odnosu na obostrano obolele pacijente u proseku za 5 godina. Oni su bili pretežno muškog pola (57,1%), i sa češćom pozitivnom porodičnom anamnezom za glaukom. Pacijenti sa PEX glaukomom bili su iste starosti kao ispitanici sa PEX sindromom.
3. PEXG i POAG grupe imale su veći procenat muškaraca , 65,1%, odnosno 55,0% dok su ispitanici sa PEX sindromom bile uglavnom žene (54,2%). U PEXG grupi, muškarci su bili nešto mlađi od žena sa izraženijim stepenom oštećenja. U odnosu na pacijente sa POAG, PEXG pacijenti su imali manji procenat ispitanika sa pozitivnom porodičnom anamnezom za glaukom (13,3% prema 32,5%). Što se tiče obrazovanja , većina učesnika je imala srednjoškolsko i niže obrazovanje, i to je najveći procenat bio u PEXG grupi , naročito u poređenju sa pacijentima iz POAG grupe.

4. 32,1% očiju u grupi sa PEXG je imalo uzan, okludibilan ili zatvoreni ugao, u odnosu na preostalih 67,9% očiju koje su imale otvoren ugao. U grupi sa PEX sindromom, bio je statistički značajno manji procenat (21,6%) očiju sa uzanim ili okludibilnim uglom u odnosu na grupu sa pseudoeksfolijativnim glaukomom. Što se tiče boje dužice , rezultati su pokazali veću učestalost tamno obojenih dužica u grupi sa PEX-om u poređenju sa grupom bez PEX-a. Nasuprot tome, u grupi sa PEX glaukomom, dužice svetlije boje bile su statistički značajno češće nego u grupi sa PEX sindromom, ali se boja dužice nije pokazala kao faktor rizika za nastanak PEX glaukoma. Katarakta je bila češća u grupi u sa pseudoeksfolijativnim glaukomom u odnosu na grupu sa POAG i zdravu kontrolnu grupu, dok u odnosu sa PEXS grupom nije bila statistički značajne razlike. Nuklearna katarakta je bila najčešća kod ispitanika sa PEX glaukomom i PEX sindromom. Fakodoneza je bila statistički značajno češća u grupi sa novootkrivenim pseudoeksfolijativnim glaukomom, dok sa druge strane nije bila prisutna u očima sa POAG i u zdravoj kontrolnoj grupi. Fakodoneza je statistički bila značajno češća u grupi sa PEX glaukomom nego u grupi očiju sa PEX sindromom (25,2% naspram 5,2%).
5. U ovoj studiji, stepen pigmentacije je bio izraženiji kod PEXG i PEXS pacijenata u odnosu na one koji nisu imali pseudoeksfolijacije. Oči sa PEXG imale su veći stepen pigmentacije u odnosu na oči sa PEXS. Nezahvaćene oči pacijenata sa jednostranim novodijagnostikovanim PEXG i PEXS imali su manji stepen pigmentacije. Centralna debljina rožnjače u očima sa PEXG bila je tanja nego u kontrolnoj zdravoj grupi, ali bez statističke razlike i prilično slične debljine u odnosu na oči sa POAG i PEXS. Srednja površina papile ocnog nerva je bila najmanja u očima sa PEXS, dok je u grupi PEXG bila manja u odnosu na oči sa POAG i zdrave kontrole ali bez statistički značajne razlike. Nije bilo razlike u prosečnoj debljini sloja nervnih vlakana između PEXG očiju i POAG kao ni između PEXS očiju u odnosu na zdrave kontrole.
6. Osim prisustva PEX materijala na prednjoj kapsuli sočiva i/ili na pupilarnom rubu, povišen IOP, uzan ili okludibilan ugao, više pigmentovan ugao prednje očne komore, fakodoneza i slabo širenje zenice su bili faktori rizika za PEX glaukom.

7. Samo je istorija infarkta miokarda bila statistički češća kod pacijenata sa PEXG u poređenju sa normalnom kontrolom (9,6% naspram 2,4%) od svih kardiovaskularnih bolesti. Što se tiče prisustva šećerne bolesti, uočeno je manja učestalost ove bolesti kod ispitanika sa PEX glaukomom i PEX sindromom u odnosu na ispitanike sa POAG i zdrave kontrole ali bez statistički značajne razlike. Kod pacijenata sa PEX glaukoma bila je povećana učestalost Alzhajmerove bolesti. U ovoj studiji gubitak sluha bio je statistički češći kod pacijenata sa PEXG i PEXS nego kod ispitanika bez PEX-a.
8. Kod pacijenata sa PEX glaukomom uočene su morfološke vaskularne promene kapilara na noktima pregledane metodom kapilaroskopije.
9. Pacijenti sa PEX glaukomom imali su smanjen broj trombocita i povećanu zapreminu trombocita u odnosu na zdrave kontrole i pacijente sa POAG. Ispitivani parametri hemograma koji su se odnosili na bele i crvene krvne ćelije, nisu se statistički značajno razlikovali između PEXG grupe i ostalih kontrolnih grupa. Odnos neutrofila i limfocita kod ispitanika sa PEX glaukomom i PEX sindromom je bio viši u odnosu na pacijente sa POAG i zdrave kontrole ali bez statistički značajne razlike. Pacijenti sa novootkrivenim PEX glaukomom u ovoj studiji nisu se razlikovali od ostalih kontrola po nalazima krvi što se tiče biohemijskih analiza i faktora zapaljenja.
10. U ovoj studiji, koncentracija heparan sulfata je u serumu novootkrivenih pacijenata sa PEX glaukomom bila značajno viša u odnosu na onu kod novootkrivenih POAG pacijenata i zdravih kontrola. Slično tome, koncentracije hondroitin sulfata su kod novootkrivenih PEXG pacijenata bile povišene u odnosu na zdrave kontrole kao i ispitanike sa POAG-om i PEX sindromom ali je statistički značajna razlika bila jedino između PEXG i zdrave kontrole. Ne postoji povezanost heparan sulfata i hondroitin sulfata i kliničkih oftalmoloških parametara kod ispitanika sa PEX glaukom, PEX sindromom i POAG. Takođe, nije zabeležena povezanost između serumskih koncentracija HS i CS i stepena oštećenja kod novodijagnostikovanog PEX glaukoma i POAG, izraženog preko indeksa stepena uznapređovalosti glaukoma kao što su vertikalni C/D, Hodapova klasifikacija i MD. Heparan sulfat je adekvatan dijagnostički test za poređenje PEXG pacijenata sa zdravim kontrolama kao i sa svim kontrolama zajedno dok

je hondroitin sulfat adekvatan dijagnostički test za poređenje PEXG pacijenata sa zdravim kontrolama.

11. Najveći procenat ispitanika ove studije koji ranije nikad nije bio kod oftalmologa su pacijenti sa novodijagnostikovanim PEX glaukomom, njih 37,3%, u grupi POAG njih 18,7%, kod ispitanika sa PEX sindromom njih 20,3% i namanje je bilo zdravih kontrola (13,1%) koji ranije nikad nisu bili kod oftalmologa. Takođe, najveći broj ispitanika koji nije išao redovno na kontrole kod oftalmologa je upravo u grupi PEXG, čak 81,9% te je postojala statistički značajna razlika u odnosu na ispitanike sa PEX sindromom (52,5%) i zdrave kontrole (58,3%).
12. U ovoj studiji najveći procenat ispitanika koji je konzumirao kafu je bio iz PEXG grupe (86,7%) a statistički značajna razlika je postojala u odnosu na zdrave kontrole koje su imale najmanji procenat konzumacije kafe (73,8%). Što se tiče konzumacije čaja i alkohola, u studiji nije bilo razlike između pacijenata sa novootkrivenim PEX glaukomom i ostalih ispitanika. U ovoj studiji nije bilo razlike između ispitanika sa novootkrivenim PEX glaukomom u odnosu na ostale kontrolne grupe što se tiče konzumacije mesa, ribe, mleka i mlečnih proizvoda, skrobnih namirnica, zelenog i mahunastog povrća, citrusnog i koštunjavog voća. Razlika je uočena u upotrebi ostalog voća u odnosu na ispitanike sa novootkrivenim POAG-om. Razlika je bila i u konzumaciji maslinovog ulja, pacijenti sa PEX glaukomom su statistički najmanje konzumirali maslinovo ulje u odnosu na ostale grupe. Slično je i sa lanom, najmanji procenat je bio u PEX grupi, a razlika je postojala u odnosu na zdrave kontrole i ispitanike sa PEX sindromom. Upotreba soje se značajno razlikovala jedino u odnosu na ispitanike sa PEX sindromom, koji su je više konzumirali od pacijenata sa PEX glaukomom. Što se tiče upotrebe suplemenata, zdrave kontrole su ih značajno više koristili od PEXG grupe.
13. U ovoj studiji, vrednost folata u krvi je bila niža kod ispitanika sa PEX glaukomom ali bez statistički značajne razlike u odnosu na ostale grupe dok se vrednosti vitamina B12 u krvi nije razlikovala među grupama.

7. LITERATURA

1. Aasved, H., 1973. Incidence of defects in the pigmented pupillary ruff in eyes with and without fibrilopathia epitheliocapsularis (so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation of the anterior lens capsule). *Acta Ophthalmologica*, 51(5), pp.710–715.
2. Aboobakar, I.F., Johnson, W.M., Stamer, W.D., Hauser, M.A. & Allingham, R.R., 2017. Major review: Exfoliation syndrome; advances in disease genetics, molecular biology, and epidemiology. *Experimental Eye Research*, 154, pp.88–103.
3. Adkins, J.N., Varnum, S.M., Auberry, K.J., Moore, R.J., Angell, N.H., Smith, R.D., et al., 2002. Toward a human blood serum proteome: analysis by multidimensional separation coupled with mass spectrometry. *Molecular & Cellular Proteomics*, 1(12), pp.947–955.
4. Altomonte, L., Zoli, A., Galossi, A., Mirone, L., Tulli, A., Martone, F.R., et al., 1995. Microvascular capillaroscopic abnormalities in rheumatoid arthritis patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 13(1), pp.83–86.
5. Anastasopoulos, E., Founti, P. & Topouzis, F., 2015. Update on pseudoexfoliation syndrome pathogenesis and associations with intraocular pressure, glaucoma and systemic diseases. *Current Opinion in Ophthalmology*, 26(2), pp.82–89.
6. Anderson, N.L., Polanski, M., Pieper, R., Gatlin, T., Tirumalai, R.S., Conrads, T.P., et al., 2004. The human plasma proteome: a nonredundant list developed by combination of four separate sources. *Molecular & Cellular Proteomics*, 3(4), pp.311–326.
7. Andrikopoulos, G.K., Alexopoulos, D.K. & Gartaganis, S.P., 2014. Pseudoexfoliation syndrome and cardiovascular diseases. *World Journal of Cardiology*, 6(8), pp.847–854.
8. Arnarsson, A., Damji, K.F., Sasaki, H., Sverrisson, T. & Jonasson, F., 2009. Pseudoexfoliation in the reykjavik eye study: five-year incidence and changes in related ophthalmologic variables. *American Journal of Ophthalmology*, 148(2), pp.291–297.

9. Arnarsson, A., Damji, K.F., Sverrisson, T., Sasaki, H. & Jonasson, F., 2007. Pseudoexfoliation in the Reykjavik Eye Study: prevalence and related ophthalmological variables. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 85(8), pp.822–827.
10. Arnarsson, A., 2009. Epidemiology of exfoliation syndrome in the in the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmologica*, 87 Thesis 3, pp.1-17.
11. Asano, N., Schlötzer-Schrehardt, U. & Naumann, G.O., 1995. A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*, 102(9), pp.1279–1290.
12. Astrom, S., Stenlund, H. & Linden, C., 2007. Incidence and prevalence of pseudoexfoliations and open-angle glaucoma in northern Sweden: II. Results after 21 years of follow-up. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 85(8), pp.832–837.
13. Atalar, P.T., Atalar, E., Kilic, H., Abbasoglu, O.E., Ozer, N., Aksoyek, S., et al., 2006. Impaired systemic endothelial function in patients with pseudoexfoliation syndrome. *International Heart Journal*, 47(1), pp.77–84.
14. Aydin, D., Kusbeci, T., Uzunel, U.D., Orsel, T. & Yuksel, B., 2016. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex Thickness in Unilateral Exfoliation Syndrome Using Optical Coherence Tomography. *Journal of Glaucoma*, 25(6), pp.523–527.
15. Baba, H., 1983. Histochemical and polarization optical investigation for glycosaminoglycans in exfoliation syndrome. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 221(3), pp.106–109.
16. Barchetta, I., Riccieri, V., Vasile, M., Stefanantoni, K., Comberiat, P., Taverniti, L. & Cavallo, M.G., 2011. High prevalence of capillary abnormalities in patients with diabetes and association with retinopathy. *Diabetic Medicine*, 28(9), pp.1039–1044.
17. Bartholomew, R.S., 1970. Phakodonesis. A sign of incipient lens displacement. *The British Journal of Ophthalmology*, 54(10), pp.663–666.
18. Bozic, M., Sencanic, P.-H., Spahic, G., Kontic, D., Markovic, V., Marjanovic, I., et al., 2010. Is nail fold capillaroscopy useful in normotensive and primary open angle glaucoma? A pilot study. *Current Eye Research*, 35(12), pp.1099–1104.

19. Bradley, J.M.B., Kelley, M.J., Zhu, X., Anderssohn, A.M., Alexander, J.P. & Acott, T.S., 2001. Effects of mechanical stretching on trabecular matrix metalloproteinases. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 42(7), pp.1505–1513.
20. Brooks, A.M. & Gillies, W.E., 1983. Fluorescein angiography and fluorophotometry of the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. *The British Journal of Ophthalmology*, 67(4), pp.249–254.
21. Brooks, A.M. & Gillies, W.E., 1987. The development of microneovascular changes in the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Ophthalmology*, 94(9), pp.1090–1097.
22. Burkhard, H., Rosch, S., Ramer, R., Tamm, R.E., Brune, K. 2005. Latanoprost induces matrix metalloproteinases-1 expression in human non pigmented ciliary epithelial cells through a cyclooxygenase-2-dependent mechanism. *FASEB J*, 19, pp.1929-31.
23. Cahill, M., Early, A., Stack, S., Blayney, A.W. & Eustace, P., 2002. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *Eye (London, England)*, 16(3), pp.261–266.
24. Cao, Y., Wei, H., Pfaffl, M.W. & Da, B., 2003. [Effect of transforming growth factor beta 2 on phagocytosis in cultured bovine trabecular meshwork cells]. *Der Ophthalmologe*, 100(7), pp.535–538.
25. Carpel, E.F., 1988. Pupillary dilation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *American Journal of Ophthalmology*, 105(6), pp.692–694.
26. Chavakis, T., Bierhaus, A., Al-Fakhri, N., Schneider, D., Witte, S., Linn, T., et al., 2003. The pattern recognition receptor (RAGE) is a counterreceptor for leukocyte integrins: a novel pathway for inflammatory cell recruitment. *The Journal of Experimental Medicine*, 198(10), pp.1507–1515.
27. Chen, H., Chen, L.J., Zhang, M., Gong, W., Tam, P.O.S., Lam, D.S.C. & Pang, C.P., 2010. Ethnicity-based subgroup meta-analysis of the association of LOXL1 polymorphisms with glaucoma. *Molecular Vision*, 16, pp.167–177.
28. Chu, S.G., Becker, R.C., Berger, P.B., Bhatt, D.L., Eikelboom, J.W., Konkle, B., et al., 2010. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a

- systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(1), pp.148–156.
29. Cortes, S. & Cutolo, M., 2007. Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases. *Acta Reumatologica Portuguesa*, 32(1), pp.29–36.
30. Cousins, C.C., Kang, J.H., Bovee, C., Wang, J., Greenstein, S.H., Turalba, A., et al., 2017. Nailfold capillary morphology in exfoliation syndrome. *Eye (London, England)*, 31(5), pp.698–707.
31. Cumurcu, T., Cumurcu, B.E., Celikel, F.C. & Etikan, I., 2006. Depression and anxiety in patients with pseudoexfoliative glaucoma. *General Hospital Psychiatry*, 28(6), pp.509–515.
32. Cumurcu, T., Sahin, S. & Aydin, E., 2006. Serum homocysteine, vitamin B 12 and folic acid levels in different types of glaucoma. *BMC Ophthalmology*, 6(1), p.6.
33. Cursiefen, C., Hammer, T., Kuchle, M., Naumann, G.O. & Schlotzer-Schrehardt, U., 2001. Pseudoexfoliation syndrome in eyes with ischemic central retinal vein occlusion. A histopathologic and electron microscopic study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 79(5), pp.476–478.
34. Cutolo, M., Pizzorni, C., Secchi, M.E. & Sulli, A., 2008. Capillaroscopy. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 22(6), pp.1093–1108.
35. Dvorak-Theobald, G., 1954. Pseudo-exfoliation of the lens capsule: relation to true exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and role in the production of glaucoma capsulocuticulare. *American Journal of Ophthalmology*, 37(1), pp.1–12.
36. Djordjević-Jocić J., Zlatanović G., Veselinović D., Jovanović P., Djordjević V., Zvezdanović L., et al. 2012. Transforming growth factor beta1, matrix-metalloproteinase-2 and its tissue inhibitor in patients with pseudoexfoliation glaucoma/syndrome. *Vojnosanitetski Pregled*, 69(3), pp.231-6.
37. Djordjevic-Jocic J, Jovanovic P., Bozic M., Tasic A., Rancic Z. 2012. Prevalence and early detection of abdominal aortic aneurysm in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Current Eye Research*, 37(7), pp.617-23.

38. Ekstrom, C., 1987. Prevalence of pseudoexfoliation in a population of 65-74 years of age. *Acta Ophthalmologica*, 182(S182), pp.9–10.
39. Ekstrom, C. & Kilander, L., 2014. Pseudoexfoliation and Alzheimer's disease: a population-based 30-year follow-up study. *Acta Ophthalmologica*, 92(4), pp.355–358.
40. Forsius, H., 1988. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmologica*, 184, pp.71–85.
41. Freissler, K., Kuchle, M. & Naumann, G.O., 1995. Spontaneous dislocation of the lens in pseudoexfoliation syndrome. *Archives of Ophthalmology*, 113(9), pp.1095–1096.
42. Gabelt, B.T. & Kaufman, P.L., 2005. Changes in aqueous humor dynamics with age and glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*, 24(5), pp.612–637.
43. Gasparyan, A.Y., Ayvazyan, L., Mikhailidis, D.P. & Kitas, G.D., 2011. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Current Pharmaceutical Design*, 17(1), pp.47–58.
44. Gawaz, M., Langer, H. & May, A.E., 2005. Platelets in inflammation and atherogenesis. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(12), pp.3378–3384.
45. Ghanem, A.A., Arafa, L.F. & El-Baz, A., 2011. Connective tissue growth factor and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 in patients with exfoliative glaucoma. *Current Eye Research*, 36(6), pp.540–545.
46. Ghosh, M. & Speakman, J.S., 1974. The iris in senile exfoliation of the lens. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 9(3), pp.289–297.
47. Gillies, W.E. & Brooks, A.M., 1988. The presentation of acute glaucoma in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology*, 16(2), pp.101–106.
48. Gillies, W.E. & Brooks, A.M. V, 2002. Central retinal vein occlusion in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 30(3), pp.176–187.
49. Gonzalez-Iglesias, H., Alvarez, L., Garcia, M., Escibano, J., Rodriguez-Calvo, P.P., Fernandez-Vega, L. & Coca-Prados, M., 2014. Comparative proteomic study in serum of patients with primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *Journal of Proteomics*, 98, pp.65–78.

50. Grubben, M.J., Boers, G.H., Blom, H.J., Broekhuizen, R., de Jong, R., van Rijt, L., et al., 2000. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(2), pp.480–484.
51. Hahnenberger, R., 1984. Anisocoria in untreated unilateral open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmologica*, 62(1), pp.135–141.
52. Harju, M., Kurvinen, L., Saari, J. & Vesti, E., 2008. Blood flow in the peripapillary retina in exfoliation glaucoma. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 36(8), pp.738–743.
53. Hentova-Sencanic, P., 2015. *Primarni glaukom sa zatvorenim uglom: Golubovic S. Jovanovic M. Oftalmologija - udzbenik za studente medicine. Drugo izdanje.*, Beograd: CIBID.
54. Hietanen, J., 2000. Exfoliation syndrome in patients operated for abdominal aortic aneurysm. *Acta Ophthalmologica*, 78, p.290.
55. Hietanen, J., Soisalon-Soininen, S., Kivela, T. & Tarkkanen, A., 2002. Evaluation of the clinical association between exfoliation syndrome and abdominal aortic aneurysm. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 80(6), pp.617–619.
56. Hollo, G., Lakatos, P. & Farkas, K., 1998. Cold pressor test and plasma endothelin-1 concentration in primary open-angle and capsular glaucoma. *Journal of Glaucoma*, 7(2), pp.105–110.
57. Hollo, G., 2018. Vascular Dysfunction in Exfoliation Syndrome. *Journal of Glaucoma*, 27, pp.S72–S74.
58. Hollo, G., 2014. Exfoliation syndrome and systemic cardiovascular diseases. *Journal of Glaucoma*, 23(8), pp.S9–S11.
59. Hollo, G., Katsanos, A. & Konstas, A.G., 2015. Management of exfoliative glaucoma: challenges and solutions. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 9, pp.907–919.
60. Holló, G., Konstas, A.G.P., 2015. Exfoliation syndrome: a systemic disease. In: Holló G, Konstas AGP, eds. *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma*, 3rd ed. Savona: PubliComm, pp.121–130.

61. Holopainen, J.M., Moilanen, J.A.O., Sorsa, T., Kivela-Rajamaki, M., Tervahartiala, T., Vesaluoma, M.H. & Tervo, T.M.T., 2003. Activation of matrix metalloproteinase-8 by membrane type 1-MMP and their expression in human tears after photorefractive keratectomy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44(6), pp.2550–2556.
62. Huang, S.H., Adamis, A.P., Wiederschain, D.G., Shima, D.T., Shing, Y. & Moses, M.A., 1996. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor. *Experimental Eye Research*, 62(5), pp.481–490.
63. Huflejt, M.E., Preiss, J.S., Thomson, J.E., Gils, I.M. & Vuskovic, M.I., 2014. Glycomics, extracellular matrix, and anti-glycan antibodies in exfoliation syndrome. *Journal of Glaucoma*, 23(8), pp.S24–S29.
64. Inoue, K., Okugawa, K., Oshika, T. & Amano, S., 2003. Morphological study of corneal endothelium and corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 47(3), pp.235–239.
65. Irkec, M., 2006. Exfoliation and carotid stiffness. *The British Journal of Ophthalmology*, 90(5), pp.529–530.
66. Irkec, M., 2015. Clinical features of exfoliative glaucoma. In G. Hollo & A. G. P. Konstas, eds. *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma*. Savona, Italy: Publicomm Srl, pp. 153–158.
67. Janciauskiene, S. & Krakau, T., 2003. Alzheimer's peptide and serine proteinase inhibitors in glaucoma and exfoliation syndrome. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 106(3), pp.215–223.
68. Jonas, J.B. & Papastathopoulos, K.I., 1997. Optic disk appearance in pseudoexfoliation syndrome. *American Journal of Ophthalmology*, 123(2), pp.174–180.
69. Kamel, K., Bourke, L. & O'Brien, C., 2018. Clinical and Laboratory Biomarkers for Pseudoexfoliation Syndrome. *Journal of Glaucoma*, 27, pp.S111–S113.
70. Kang, J.H., Loomis, S.J., Wiggs, J.L., Willett, W.C. & Pasquale, L.R., 2014. A prospective study of folate, vitamin B6, and vitamin B12 intake in relation to exfoliation glaucoma or suspected exfoliation glaucoma. *JAMA Ophthalmology*, 132(5), pp.549–559.

71. Kang, J.H., Loomis, S., Wiggs, J.L., Stein, J.D. & Pasquale, L.R., 2012. Demographic and geographic features of exfoliation glaucoma in 2 United States-based prospective cohorts. *Ophthalmology*, 119(1), pp.27–35.
72. Karagiannis, D., Kontadakis, G.A., Klados, N.E., Tsoumpris, I., Kandarakis, A.S., Parikakis, E.A., et al., 2015. Central retinal vein occlusion and pseudoexfoliation syndrome. *Clinical Interventions in Aging*, 10, pp.879–883.
73. Kee, C., Son, S. & Ahn, B.H., 1999. The relationship between gelatinase A activity in aqueous humor and glaucoma. *Journal of Glaucoma*, 8(1), pp.51–55.
74. Knorr, H.L., Junemann, A., Handel, A. & Naumann, G.O., 1991. [Morphometric and qualitative changes in corneal endothelium in pseudoexfoliation syndrome]. *Fortschritte der Ophthalmologie*, 88(6), pp.786–789.
75. Koliakos, G.G., Schlotzer-Schrehardt, U., Konstas, A.G., Bufidis, T., Georgiadis, N. & Dimitriadou, A., 2001. Transforming and insulin-like growth factors in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. , 239(7), pp.482–487.
76. Komosinska-Vassev, K., Olczyk, K., Kozma, E.M., Olczyk, P., Wisowski, G. & Winsz-Szczotka, K., 2005. Alterations of glycosaminoglycan metabolism in the development of diabetic complications in relation to metabolic control. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 43(9), pp.924–929.
77. Konstas, A.G.P., Mantziris, D.A., Stewart W.C., 1997. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Archives of Ophthalmology*, 115(2), pp.182-5.
78. Konstas, A.G.P., Hollo, G., Astakhov, Y.S., Teus, M.A., Akopov, E.L., Jenkins, J.N. & Stewart, W.C., 2006. Presentation and long-term follow-up of exfoliation glaucoma in Greece, Spain, Russia, and Hungary. *European Journal of Ophthalmology*, 16(1), pp.60–66.
79. Konstas, A.G.P., Hollo, G. & Ritch, R., 2010. Exfoliative glaucoma. In P. N. Schacknow & R. J. Samples, eds. *The Glaucoma Book. A Practical, Evidence-Based Approach to Patient Care*. New York, NY: Springer, pp. 507–516.
80. Konstas, A.G.P., Tsatsos, I., Kardasopoulos, A., Bufidis, T. & Maskaleris, G., 1998. Preoperative features of patients with exfoliation glaucoma and primary

- open-angle glaucoma. The AHEPA study. *Acta Ophthalmologica*, 76(2), pp.208–212.
81. Konstas, A.G.P., Koliakos, G.G., Karabatsas, C.H., Liakos, P., Schlotzer-Schrehardt, U., Georgiadis, N. & Ritch, R., 2006. Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humour of patients with exfoliative glaucoma. *Experimental Eye Research*, 82(2), pp.319–322.
 82. Kozobolis, V.P., Detorakis, E.T. & Tsilimbaris, M.K., 1997. Correlation between age-related macular degeneration and pseudoexfoliation syndrome in the population of Crete (Greece). *Arch Ophthalmol* 117:664-9, 1999Jonas JB, Papastathopoulos KI: Optic disk appearance in pseudoexfoliation syndrome. *American Journal of Ophthalmology*, 123, pp.174–180.
 83. Kozobolis, V.P., Glynatsis, M., Labiris, G., Katsanos, A., Fanariotis, M., Koukoula, S., et al., 2010. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with exfoliation, exfoliative glaucoma, and primary open angle glaucoma. *European Journal of Ophthalmology*, 20(1), pp.142–148.
 84. Krause, U., Helve, J. & Forsius, H., 1973. Pseudoexfoliation of the lens capsule and liberation of iris pigment. *Acta Ophthalmologica*, 51(1), pp.39–46.
 85. Kuchle, M., Viestenz, A., Martus, P., Handel, A., Junemann, A. & Naumann, G.O., 2000. Anterior chamber depth and complications during cataract surgery in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *American Journal of Ophthalmology*, 129(3), pp.281–285.
 86. Kurtul, B.E., Kurtul, A., Altiaylik Ozer, P., Kabatas, E.U. & Ertugrul, G.T., 2015. Serum Lipid Levels in Pseudoexfoliation Syndrome. *Seminars in Ophthalmology*, 000, pp.1–4.
 87. Kurtul, B.E., Ozer, P.A. & Kabatas, E.U., 2016. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in pseudoexfoliation syndrome. *Eye (London, England)*, 30(8), pp.1045–1048.
 88. Labiris, G., Katsanos, A., Fanariotis, M., Zacharaki, F., Chatzoulis, D. & Kozobolis, V.P., 2010. Vision-specific quality of life in Greek glaucoma patients. *Journal of Glaucoma*, 19(1), pp.39–43.
 89. Lai, W.K.C. & Kan, M.Y., 2015. Homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 67(1), pp.1–12.

90. Lamari, F.N., Theocharis, A.D., Asimakopoulou, A.P., Malavaki, C.J. & Karamanos, N.K., 2006. Metabolism and biochemical/physiological roles of chondroitin sulfates: analysis of endogenous and supplemental chondroitin sulfates in blood circulation. *Biomedical Chromatography*, 20(6–7), pp.539–550.
91. Layden, W.E., 1982. Exfoliation syndrome. In R. Ritch & M. B. Shields, eds. *The Secondary Glaucomas*. St. Louis: Mosby Co, pp. 99–120.
92. Layden, W.E. & Shaffer, R.N., 1974. Exfoliation syndrome. *American Journal of Ophthalmology*, 78(5), pp.835–841.
93. Li, X., Lan, Y., He, Y., Liu, Y., Luo, H., Yu, H., et al., 2017. Heparan Sulfate and Chondroitin Sulfate Glycosaminoglycans Are Targeted by Bleomycin in Cancer Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 43(3), pp.1220–1234.
94. Lindberg, J.G., 1917. Kliniska undersokningar over depigmentering av pupillarranden och genomlysbarhet av iris vid fall av,alderstarr samit i normala ogon hos gamla personer [Clinical studies of depigmentation of the pupillary margin and transillumination of the iris in cases of senile cataract and also in normal eyes in the aged] [MD]. Helsingfors, Thesis
95. Lindberg, J.G., 1998. Clinical investigations on depigmentation on the papillary border and translucency of the iris in cases of senile cataract and normal eyes in elderly persons. *Acta Ophthalmologica*, 67:190 (sSuppl.),pp.1-96
96. Linner, E., Popovic, V., Gottfries, C.G., Jonsson, M., Sjogren, M. & Wallin, A., 2001. The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 79(3), pp.283–285.
97. Liu, X., Zhao, Y., Gao, J., Pawlyk, B., Starcher, B., Spencer, J.A., et al., 2004. Elastic fiber homeostasis requires lysyl oxidase-like 1 protein. *Nature Genetics*, 36(2), pp.178–182.
98. Lu, H., McDowell, L.M., Studelska, D.R. & Zhang, L., 2010. Glycosaminoglycans in Human and Bovine Serum: Detection of Twenty-Four Heparan Sulfate and Chondroitin Sulfate Motifs Including a Novel Sialic Acid-modified Chondroitin Sulfate Linkage Hexasaccharide. *Glycobiology Insights*, 2010(2), pp.13–28.

99. Malling, B., 1923. Untersuchungen uber das Verhaltnis zwischen Iridocyclitis und Glaukom. *Acta Ophthalmologica*, 1(1–2), pp.97–130.
100. Manfredi, A., Sebastiani, M., Cassone, G., Pipitone, N., Giuggioli, D., Colaci, M., et al., 2015. Nailfold capillaroscopic changes in dermatomyositis and polymyositis. *Clinical Rheumatology*, 34(2), pp.279–284.
101. Mangalpally, K.K.R., Siqueiros-Garcia, A., Vaduganathan, M., Dong, J.-F., Kleiman, N.S. & Guthikonda, S., 2010. Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: differential responses to aspirin in vitro. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 30(3), pp.251–262.
102. Maricq, H.R., 1981. Wide-field capillary microscopy. *Arthritis and Rheumatism*, 24(9), pp.1159–1165.
103. Massberg, S., Schulz, C. & Gawaz, M., 2003. Role of platelets in the pathophysiology of acute coronary syndrome. *Seminars in Vascular Medicine*, 3(2), pp.147–162.
104. McNally, S. & O'Brien, C.J., 2014. Metabolomics/Proteomics strategies used to identify biomarkers for exfoliation glaucoma. *Journal of Glaucoma*, 23(8), pp.S51–S54.
105. Mikropoulos, D.G., Mallini, P., Michopoulou, A., Giannopoulos, T., Arranz-Marquez, E., Koliakos, G.G. & Konstas, A.G.P., 2013. Asymmetric dimethyloarginin (ADMA) concentration in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome or exfoliative glaucoma. *Current Eye Research*, 38(2), pp.266–270.
106. Moreno Montanes, J., Alcolea Paredes, A. & Campos Garcia, S., 1989. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in the northwest of Spain. *Acta Ophthalmologica*, 67(4), pp.383–385.
107. Moreno-Montanes, J., Quinteiro Alonso, A., Alvarez Serna, A. & Alcolea Paredes, A., 1990. [Exfoliation syndrome: clinical study of the irido-corneal angle]. *Journal Francais d'Ophthalmologie*, 13(4), pp.183–188.
108. Muscari, A., Puddu, G.M., Cenni, A., Silvestri, M.G., Giuzio, R., Rosati, M., et al., 2009. Mean platelet volume (MPV) increase during acute non-lacunar ischemic strokes. *Thrombosis Research*, 123(4), pp.587–591.

109. Musch, D.C., Shimizu, T., Niziol, L.M., Gillespie, B.W., Cashwell, L.F. & Lichter, P.R., 2012. Clinical characteristics of newly diagnosed primary, pigmentary and pseudoexfoliative open-angle glaucoma in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *The British Journal of Ophthalmology*, 96(9), pp.1180–1184.
110. Naumann, G.O., Kuchle, M., Schonherr, U. & Group, T.E.E.I., 1989. [Pseudoexfoliation syndrome as a risk factor for vitreous loss in extra-capsular cataract extraction]. *Fortschritte der Ophthalmologie*, 86(6), pp.543–545.
111. Naumann, G.O., Schlotzer-Schrehardt, U. & Kuchle, M., 1998. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology*, 105(6), pp.951–968.
112. Ohtsuka, T., 1997. Nailfold capillary abnormalities in patients with Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *British Journal of Dermatology*, 136(1), pp.94–96.
113. Ozgonul, C., Sertoglu, E., Mumcuoglu, T., Ozge, G. & Gokce, G., 2015. Prediction of Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma by Using Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio. *Ocular Immunology and Inflammation*, 000, pp.1–6.
114. Paliobei, V.P., Psillas, G.K., Mikropoulos, D.G., Haidich, A.-B., Constantinidis, J. & Konstas, A.G.P., 2011. Hearing Evaluation in Patients with Exfoliative and Primary Open-Angle Glaucoma. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 145(1), pp.125–130.
115. Park, H.-Y.L., Park, S.-H., Oh, Y.-S. & Park, C.K., 2011. Nail bed hemorrhage: a clinical marker of optic disc hemorrhage in patients with glaucoma. *Archives of Ophthalmology*, 129(10), pp.1299–1304.
116. Pasquale, L.R., Borrás, T., Fingert, J.H., Wiggs, J.L. & Ritch, R., 2016. Exfoliation syndrome: assembling the puzzle pieces. *Acta Ophthalmologica*, 94(6), pp.e505–e512.
117. Pasquale, L.R., Hanyuda, A., Ren, A., Giovingo, M., Greenstein, S.H., Cousins, C., et al., 2015. Nailfold capillary abnormalities in primary open-angle glaucoma: a multisite study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(12), pp.7021–7028.

- 118.Pasquale, L.R., Wiggs, J.L., Willett, W.C. & Kang, J.H., 2012. The Relationship between caffeine and coffee consumption and exfoliation glaucoma or glaucoma suspect: a prospective study in two cohorts. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(10), pp.6427–6433.
- 119.Pasquale, L.R., 2015. Environmental factors in relation to exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. In: Holló G, Konstas AGP, eds. *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma*, 3rd ed. Savona: PubliComm, pp.95–106.
- 120.Pothacharoen, P., Teekachunhatean, S., Louthrenoo, W., Yingsung, W., Ong-Chai, S., Hardingham, T. & Kongtawelert, P., 2006. Raised chondroitin sulfate epitopes and hyaluronan in serum from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Osteoarthritis and Cartilage*, 14(3), pp.299–301.
- 121.Praveen, M.R., Shah, S.K., Vasavada, A.R., Diwan, R.P., Shah, S.M., Zumkhawala, B.R. & Thomas, R., 2011. Pseudoexfoliation as a risk factor for peripheral vascular disease: a case-control study. *Eye (London, England)*, 25(2), pp.174–179.
- 122.Prum, B.E., Rosenberg, L.F., Gedde, S.J., Mansberger, S.L., Stein, J.D., Moroi, S.E., et al., 2016. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern((R)) Guidelines. *Ophthalmology*, 123(1), pp.41-P111.
- 123.Puska, P., 2015. Development of exfoliative glaucoma. In G. Hollo & A. G. P. Konstas, eds. *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma*. Savona, Italy: Publicomm Srl, pp. 133–136.
- 124.Puska, P., 1994. Lens opacity in unilateral exfoliation syndrome with or without glaucoma. *Acta Ophthalmologica*, 72(3), pp.290–296.
- 125.Puska, P.M. & Tarkkanen, A.H., 2001. Changes in visual acuity and refraction in the exfoliation syndrome. A five-year follow-up study. *European Journal of Ophthalmology*, 11(3), pp.245–251.
- 126.Puska, P., Vasara, K., Harju, M. & Setala, K., 2000. Corneal thickness and corneal endothelium in normotensive subjects with unilateral exfoliation syndrome. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 238(8), pp.659–663.

127. Puska, P.M., 2002. Unilateral exfoliation syndrome: conversion to bilateral exfoliation and to glaucoma: a prospective 10-year follow-up study. *Journal of Glaucoma*, 11(6), pp.517–524.
128. Quigley, H.A. & Broman, A.T., 2006. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *The British Journal of Ophthalmology*, 90(3), pp.262–267.
129. Repo, L.P., Naukkarinen, A., Paljarvi, L. & Terasvirta, M.E., 1996. Pseudoexfoliation syndrome with poorly dilating pupil: a light and electron microscopic study of the sphincter area. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 234(3), pp.171–176.
130. Ritch, R., 2001. Perspective on exfoliation syndrome. *Journal of Glaucoma*, 10(5), pp.S33–S35.
131. Ritch, R., 1994. Exfoliation syndrome—the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *Journal of Glaucoma*, 3(2), pp.176–177.
132. Ritch, R. & Schlotzer-Schrehardt, U., 2001. Exfoliation syndrome. *Survey of Ophthalmology*, 45(4), pp.265–315.
133. Ritch, R., 2015. From exfoliation syndrome to exfoliative glaucoma. In G. Hollo & A. G. P. Konstas, eds. *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma*. Savona, Italy: Publicomm Srl, pp. 19–23.
134. Ritch, R., Prata, T.S., de Moraes, C.G. V, Vessani, R.M., Costa, V.P., Konstas, A.G.P., et al., 2010. Association of exfoliation syndrome and central retinal vein occlusion: an ultrastructural analysis. *Acta Ophthalmologica*, 88(1), pp.91–95.
135. Ritch, R., Schlötzer-Schrehardt, U. & Konstas, A.G.P., 2003. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? *Progress in Retinal and Eye Research*, 22(3), pp.253–275.
136. Roedl, J.B., Bleich, S., Reulbach, U., Rejdak, R., Naumann, G.O., Kruse, F.E., et al., 2007. Vitamin deficiency and hyperhomocysteinemia in pseudoexfoliation glaucoma. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria)*, 114(5), pp.571–575.
137. Ross, J.S., Symmans, W.F., Pusztai, L. & Hortobagyi, G.N., 2005. Pharmacogenomics and clinical biomarkers in drug discovery and development. *American Journal of Clinical Pathology*, 124, pp.S29–S41.

138. Ruprecht, K.W., Hoh, G., Guggenmoos-Holzmann, T. & Naumann, G.O., 1985. [Pseudoexfoliation syndrome. Clinical and statistical studies]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 187(1), pp.9–13.
139. Schlotzer-Schrehardt, U., 2015. Genetics in exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. In G. Hollo & A. G. P. Konstas, eds. *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma*. Savona, Italy: Publicomm Srl, pp. 57–78.
140. Schlotzer-Schrehardt, U., Dorfler, S. & Naumann, G.O., 1992. Immunohistochemical localization of basement membrane components in pseudoexfoliation material of the lens capsule. *Current Eye Research*, 11(4), pp.343–355.
141. Schlotzer-Schrehardt, U., Kuchle, M., Hofmann-Rummelt, C., Kaiser, A. & Kirchner, T., 2000. [Latent TGF-beta 1 binding protein (LTBP-1); a new marker for intra- and extraocular PEX deposits]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 216(6), pp.412–419.
142. Schlotzer-Schrehardt, U. & Naumann, G.O., 2015. Morphology of exfoliation syndrome. In G. Hollo & A. G. P. Konstas, eds. *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma*. Savona, Italy: Publicomm Srl, pp. 35–42.
143. Schlotzer-Schrehardt, U., Zenkel, M., Kuchle, M., Sakai, L.Y. & Naumann, G.O., 2001. Role of transforming growth factor-beta1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. *Experimental Eye Research*, 73(6), pp.765–780.
144. Schlotzer-Schrehardt, U., 2012. Pseudoexfoliation syndrome: the puzzle continues. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*, 7(3), pp.187–189.
145. Schlotzer-Schrehardt, U., Lommatzsch, J., Kuchle, M., Konstas, A.G.P. & Naumann, G.O.H., 2003. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44(3), pp.1117–1125.
146. Schlotzer-Schrehardt, U. & Naumann, G.O.H., 2006. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *American Journal of Ophthalmology*, 141(5), pp.921–937.

- 147.Schumacher, S., Schlotzer-Schrehardt, U., Martus, P., Lang, W. & Naumann, G.O., 2001. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *Lancet*, 357(9253), pp.359–360.
- 148.Sekeroglu, M.A., Bozkurt, B., Irkeç, M., Ustunel, S., Orhan, M. & Saracbası, O., 2008. Systemic associations and prevalence of exfoliation syndrome in patients scheduled for cataract surgery. *European Journal of Ophthalmology*, 18(4), pp.551–555.
- 149.Shingleton, B.J., Heltzer, J. & O’Donoghue, M.W., 2003. Outcomes of phacoemulsification in patients with and without pseudoexfoliation syndrome. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 29(6), pp.1080–1086.
- 150.Song, Y., Song, Y.J. & Ko, M.K., 2009. {A} study of the vascular network of the iris using flat preparation. *Korean Journal of Ophthalmology*, 23(4), pp.296–300.
- 151.Souza, E.J. do R.E. & Kayser, C., 2015. [Nailfold capillaroscopy: relevance to the practice of rheumatology]. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 55(3), pp.264–271.
- 152.Sunde, O.A., 1956. On the so-called senile exfoliation of the anterior lens capsule; a clinical and anatomical study. *Acta Ophthalmologica*, 45, pp.1–85.
- 153.Tarkkanen, A., 1962. Pseudoexfoliation of the lens capsule. A clinical study of 418 patients with special reference to glaucoma, cataract, and changes of the vitreous. *Acta Ophthalmologica*, 71, pp.1–98.
- 154.Tarkkanen, A., 2015. History of exfoliation syndrome. In G. Hollo & A. G. P. Konstas, eds. *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma*. Savona, Italy: Publicomm Srl, pp. 9–14.
- 155.Tarkkanen, A.H.A. & Kivela, T.T., 2015. Comparison of primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma at diagnosis. *European Journal of Ophthalmology*, 25(2), pp.137–139.
- 156.Tarkkanen, A. & Kivela, T., 2004. Cumulative incidence of converting from clinically unilateral to bilateral exfoliation syndrome. *Journal of Glaucoma*, 13(3), pp.181–184.

157. Terreri, M.T., Andrade, L.E., Puccinelli, M.L., Hilario, M.O. & Goldenberg, J., 1999. Nail fold capillaroscopy: normal findings in children and adolescents. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 29(1), pp.36–42.
158. Teuchner, B., Orgul, S., Ulmer, H., Haufschild, T. & Flammer, J., 2004. Reduced thirst in patients with a vasospastic syndrome. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 82(6), pp.738–740.
159. Thomas, A.J., Kalaria, R.N. & O'Brien, J.T., 2004. Depression and vascular disease: what is the relationship? *Journal of Affective Disorders*, 79(1–3), pp.81–95.
160. Thorleifsson, G., Magnusson, K.P., Sulem, P., Walters, G.B., Gudbjartsson, D.F., Stefansson, H., et al., 2007. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*, 317(5843), pp.1397–1400.
161. Topouzis, F. & Anastasopoulos, E., 2009. Incidence of pseudoexfoliation syndrome. *American Journal of Ophthalmology*, 148(2), pp.181–182.
162. Topouzis, F., Coleman, A.L., Harris, A., Koskosas, A., Founti, P., Gong, G., et al., 2008. Factors associated with undiagnosed open-angle glaucoma: the Thessaloniki Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*, 145(2), pp.327–335.
163. Topouzis, F., Harris, A., Wilson, M.R., Koskosas, A., Founti, P., Yu, F., et al., 2009. Increased likelihood of glaucoma at the same screening intraocular pressure in subjects with pseudoexfoliation: the Thessaloniki Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*, 148(4), p.606–613.e1.
164. Topouzis, F., Wilson, M.R., Harris, A., Founti, P., Yu, F., Anastasopoulos, E., et al., 2011. Risk factors for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in the Thessaloniki eye study. *American Journal of Ophthalmology*, 152(2), p.219–228.e1.
165. Tosun, M., Erdurmus, M., Bugdayci, G., Celebi, S. & Alcelik, A., 2012. Aqueous humour and serum concentration of asymmetric dimethyl arginine in pseudoexfoliation syndrome. *The British Journal of Ophthalmology*, 96(8), pp.1137–1140.

166. Turkcu, F.M., Koz, O.G., Yarangumeli, A., Oner, V. & Kural, G., 2013. Plasma homocysteine, folic acid, and vitamin B12 levels in patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, and normotensive glaucoma. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 49(5), pp.214–218.
167. Turkcu, F.M., Yuksel, H., Sahin, A., Cinar, Y., Yuksel, H., Cingu, K., et al., 2014. Mean platelet volume in pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *European Journal of Ophthalmology*, 24(1), pp.71–75.
168. Urgert, R., van Vliet, T., Zock, P.L. & Katan, M.B., 2000. Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(5), pp.1107–1110.
169. Ventura, A.C., Bohnke, M. & Mojon, D.S., 2001. Central corneal thickness measurements in patients with normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, or ocular hypertension. *The British Journal of Ophthalmology*, 85(7), pp.792–795.
170. Visontai, Z., Merisch, B., Kollai, M. & Hollo, G., 2006. Increase of carotid artery stiffness and decrease of baroreflex sensitivity in exfoliation syndrome and glaucoma. *The British Journal of Ophthalmology*, 90(5), pp.563–567.
171. Visontai, Z., Horvath, T., Kollai, M. & Hollo, G., 2008. Decreased cardiovagal regulation in exfoliation syndrome. *Journal of Glaucoma*, 17(2), pp.133–138.
172. Vogt, A., 1923. Flaumige weisse Pupillarsaumauflagerungen nach Trepanatio. , 79, pp.389–394.
173. Vogt, A., 1925. Ein neues Spaltlampenbild des Pupillengebietes: Hellblauer Pupillensaumfilz mit Hautchenbildung auf der Linsenvorderkapsel. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 75, pp.1–12.
174. Wei, W., Ninonuevo, M.R., Sharma, A., Danan-Leon, L.M. & Leary, J.A., 2011. A comprehensive compositional analysis of heparin/heparan sulfate-derived disaccharides from human serum. *Analytical Chemistry*, 83(10), pp.3703–3708.
175. Weinreb, R.N., Aung, T., Medeiros, F.A., 2014. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 14;311(18), pp.1901-11.
176. Welge-Lussen, U., May, C.A. & Lutjen-Drecoll, E., 2000. Induction of tissue transglutaminase in the trabecular meshwork by TGF-beta1 and TGF-beta2. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 41(8), pp.2229–2238.

177. Xu, F., Zhang, L. & Li, M., 2012. Plasma homocysteine, serum folic acid, serum vitamin B12, serum vitamin B6, MTHFR and risk of pseudoexfoliation glaucoma: a meta-analysis. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 250(7), pp.1067–1074.
178. Yalaz, M., Othman, I., Nas, K., Eroglu, A., Homurlu, D., Cikintas, Z. & Ashouri, A., 1992. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmologica*, 70(2), pp.209–213.
179. Yang, A., Pizzulli, L. & Luderitz, B., 2006. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. *Thrombosis Research*, 117(4), pp.371–377.
180. Yazgan, S., Celik, U., Kaldm, H., Ayar, O. & Akdemir, M.O., 2016. Plateletcrit in Ocular Pseudoexfoliation Syndrome. *Eye & Contact Lens*, 42(5), pp.328–332.
181. Yoneda, K., Nakano, M., Mori, K., Kinoshita, S. & Tashiro, K., 2007. Disease-related quantitation of TGF-beta3 in human aqueous humor. *Growth Factors (Chur, Switzerland)*, 25(3), pp.160–167.
182. Yue, B., 2014. Biology of the extracellular matrix: an overview. *Journal of Glaucoma*, 23(8), pp.S20–S23.
183. Yuksel, N., Pirhan, D., Altintas, O. & Caglar, Y., 2010. Systemic high-sensitivity C-reactive protein level in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Journal of Glaucoma*, 19(6), pp.373–376.
184. Zenkel, M., Krysta, A., Pasutto, F., Juenemann, A., Kruse, F.E. & Schlotzer-Schrehardt, U., 2011. Regulation of lysyl oxidase-like 1 (LOXL1) and elastin-related genes by pathogenic factors associated with pseudoexfoliation syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(11), pp.8488–8495.
185. Zenkel, M. & Schlotzer-Schrehardt, U., 2014. Expression and regulation of LOXL1 and elastin-related genes in eyes with exfoliation syndrome. *Journal of Glaucoma*, 23(8), pp.S48–S50.
186. Zenkel, M. & Schlötzer-Schrehardt, U., 2014. The composition of exfoliation material and the cells involved in its production. *Journal of Glaucoma*, 23(8), pp.S12--S14.

SPISAK SKRAĆENICA

PEXG – pseudoeksfolijativni glaukom

POAG (primary open-angle glaucoma) – primarni glaukom otvorenog ugla

PACG (primary angle closure glaucoma) – primarni glaukom zatvorenog ugla

ZK – zdrave kontrole

PEXS – pseudoeksfolijativni sindrom

PEXM – pseudoeksfolijativni materijal

NKVO – najbolja korigovana vidna oštrina

LP (light perception) – percepcija svetlosti

NLP (no light perception) – slepilo ili amaurozu

IOP – intraokularni pritisak

SE – sferni ekvivalent

D – dioptriya

K – keratometrijska vrednost

CCT – centralna debljina rožnjače

SV – srednja veličina

SD – standardna devijacija

MD (mean deviation) – indeks prosečnog gubitka

PSD (pattern standard deviation) – sumirana važnost lokalnih defekata

vC/D (vertical cup to disc ratio) – vertikalni odnos prečnika ekskavacije i prečnika papile

mC/D (mean cup to disc ratio) – srednji odnos prečnika ekskavacije i prečnika papile

GAG – glikozaminoglikani

HS – heparan sulfat

CS – hondroitin sulfat

MMP – metaloproteinaze matriksa

PLT (platelet count) – broj trombocita

MPV (mean platelet volume) – prosečna zapremina trombocita

PDW (platelet distribution width) – mera za uniformnost veličine trombocita

PCT (total platelet mass) – plateletkrit, totalna zapremina trombocita

BIOGRAFIJA KANDIDATA

Vesna Marić (Babić) je rođena 13. aprila 1977. godine u Kninu, R. Hrvatska.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je upisala 1995 godine, a diplomirala 31. maja 2002 godine sa prosečnom ocenom 9,54. Bila je stipendista tokom čitavog perioda studiranja od strane Republičke fondacije za naučni podmladak i razvoj, Zahumska 14, Beograd.

Specijalistički ispit iz oftalmologije položila je 29. januara 2010. godine sa odličnom ocenom.

Od 2010. godine stalno je zaposlena na Klinici za očne bolesti, Kliničkog centra Srbije u Beogradu, na odeljenju za glaukom. Od 2016. godine radi kao asistent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, na katedri za oftalmologiju.

2010. godine završila je Specijalističke akademske studije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu sa prosečnom ocenom 9,18 i odbranila završni specijalistički akademski rad pod nazivom „Chlamydia trachomatis kao uzročnik infekcije prednjeg segmenta oka“ pod mentorstvom Prof. dr Slobodanka Đukić - mentor, Prof. dr Milenko Stojković – komentor.

Član je Udruženja glaukomatologa Srbije, Srpskog lekarskog društva i Udruženja oftalmologa Srbije. Edukaciju je obavljala u poznatim inostranim Klinikama kao što je Moorfields Eye Hospital u Londonu, Velika Britanija 2017. godine i Univerzitetskoj Klinici u Hamburgu-Eppendorf u Nemačkoj 2012. godine. Učesnik je na mnogim domaćim i inostranim kongersima kao autor i koautor naučnih i stručnih radova. Autor je i koautor radova objavljenih u naučnim časopisima koji se citiraju na *PubMed*-u.

Aktivni je predavač na mnogim stručnim predavanjima u sklopu Kontinuirane medicinske edukacije.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisana Vesna Marić

broj upisa EP-10/11

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Ispitivanje prediktora za nastanak pseudoeksfolijativnog glaukoma

- 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.

U Beogradu, 25.03.2019.

Potpis doktoranda

Vesna Marić
Vesna Marić

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Vesna Marić

Broj upisa EP-10/11

Studijski program Epidemiologija

Naslov rada Ispitivanje prediktora za nastanak pseudoeksfolijativnog glaukoma

Mentor Prof. dr Anita Grgurević



Komentor Doc. Dr Marija Božić



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, 25.03.2019.


Vesna Marić

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

Ispitivanje prediktora za nastanak pseudoeksfolijativnog glaukoma

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, 25.03.2019.

Vesna Marić
Vesna Marić

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.