

# Povezanost strukturnih i funkcijskih promjena u bolesnika sa sekundarnim glaukomom i distiroidnom orbitopatijom

---

Bagatin, Freja

Doctoral thesis / Disertacija

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:953486>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-02**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Freja Bagatin

**POVEZANOST STRUKTURNIH I  
FUNKCIJSKIH PROMJENA U  
BOLESNIKA SA SEKUNDARNIM  
GLAUKOMOM I DISTIROIDNOM  
ORBITOPATIJOM**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2021.



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Freja Bagatin

**POVEZANOST STRUKTURNIH I  
FUNKCIJSKIH PROMJENA U  
BOLESNIKA SA SEKUNDARNIM  
GLAUKOMOM I DISTIROIDNOM  
ORBITOPATIJOM**

DOKTORSKI RAD

Mentor: Prof. dr. sc. Renata Iveković, dr.med.

Zagreb, 2021.



University of Zagreb

School of Dental Medicine

Freja Bagatin

**CORRELATION BETWEEN  
STRUCTURAL AND FUNCTIONAL  
CHANGES IN PATIENTS WITH  
SECONDARY GLAUCOMA DUE TO  
DYSTHYROID ORBITOPATHY**

DOCTORAL DISSERTATION

Zagreb, 2021.

Rad je ostvaren u Klinici za očne bolesti KBC „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu.

Voditelj rada: prof.dr.sc. Renata Iveković, dr. med.

**Lektor hrvatskog jezika:** Marija Jurela, profesor hrvatskog i engleskog jezika

**Lektor engleskog jezika:** Marija Jurela, profesor hrvatskog i engleskog jezika

**Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu doktorskog rada:**

1. Doc.dr.sc. Zoran Vataavuk, predsjednik
2. Prof.dr.sc. Ivan Alajbeg, član
3. Izv.prof.dr.sc. Eugenia Tedeschi Reiner, član
4. Doc.dr.sc. Ivanka Petric Vicković, član
5. Prof.dr.sc. Robert Trotić, član
6. Doc.dr.sc. Božana Lončar Brzak, zamjena

**Datum obrane rada:** 10. 03.2021.

Rad sadrži: 140 stranica

34 tablice

10 slika

CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora poslijediplomskog doktorskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr.sc. Renati Iveković, dr. med., na stručnoj pomoći, sugestiji i savjetima pri izradi ove doktorske disertacije. Svojim entuzijazmom uvijek me poticala na daljnji rad.

Predstojniku Klinike za očne bolesti prof. dr. sc. Zoranu Vatavuku, dr. med, zahvaljujem na svestranoj podršci i motivaciji.

Cijenim trud svih svojih kolega i djelatnika Klinike za očne bolesti KBC Sestre milosrdnice, koji su doprinjeli izradi ovog rada.

## Sažetak

### **POVEZANOST STRUKTURNIH I FUNKCIJSKIH PROMJENA U BOLESNIKA SA SEKUNDARNIM GLAUKOMOM I DISTIROIDNOM ORBITOPATIJOM**

Gravesova orbitopatija (GO) je autoimuna upalna bolest koja može dovesti do sekundarnog porasta intraokularnog tlaka (IOT) te gubitka ganglijskih stanica i aksona mrežnice. Bolest je rijetka, a glaukom kao komplikacija još je rjeđi i nastaje drugačijim mehanizmom od primarnog glaukoma otvorenog kuta (POAG).

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost i narav strukturno-funkcijske (s-f) korelacije oštećenja vidnog živca i vidnog polja u bolesnika s GO-om, GO-om s povišenim IOT-om i bolesnika s POAG-om korištenjem Polar analize, alata vidnog polja Octopus 900 i optičke koherentne tomografije kao mogućnost dobivanja objektivne s-f mape koja će se moći koristiti u kliničkoj praksi. Također je istražena i uloga rizičnih čimbenika za razvoj povišenog IOT-a u bolesnika s GO-om.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su kako se kod POAG-a lokalizirani defekti vidnog polja nalaze u centralnoj i paracentralnoj regiji te u području nazalne stepenice, dok su ispadi u bolesnika s GO-om više nespecifični arkuatni i difuzni. Parametri glave vidnog živca kao što su prosječna debljina neuroretinalnog ruba, prosječni i vertikalni c/d omjeri te volumen ekskavacije papile mogu uspješnije detektirati početne promjene na glavi vidnog živca između GO i GO IOT skupine te bolje diferenciraju GO i GO IOT skupine u odnosu na prosječnu vrijednost RNFL-a. U skupini GO najjača korelacija s-f promjena pokazala se u sektoru 7, a u GO IOT-u u sektorima 1 i 7, dok je kod POAG-a, bila prisutna u 6 sektora (1,6,7, 8, 11 i 12). Povišene vrijednosti IOT-a kod GO ispitanika ukazuju na s-f oštećenja koja odgovaraju onima koja se javljaju kod ranog glaukoma.

Bolesnici u skupini GO IOT su bili u prosjeku 6 godina stariji, imali su više vrijednosti IOT-a, tanju rožnicu, veći c/d omjer, više vrijednosti egzoftalmometrije, nešto manji interkvartilni raspon BCVA, više stadije aktivnosti bolesti (CAS i NOSPECS) te su u prosjeku godinu dulje bolovali od bolesti štitnjače u odnosu na GO skupinu.

Pronađeno je kako vrijednosti Anti-TG povećavaju šansu za razvoj povišenog IOT-a. Pušenje se pokazalo kao važan čimbenik rizika za pojavu GO-a, no nije nađeno da bi bilo rizični čimbenik za porast IOT-a. Primjena RAI-a primijećena je u nešto većem, ali ne značajnom postotku u skupini GO IOT. Sistemna uporaba steroida, stres i komorbiditeti nisu se pokazali kao čimbenici rizika za razvoj povišenog IOT-a.

**Ključne riječi:** Gravesova oftalmopatija; Okularna hipertenzija; Glaukom; Otvoreni kut; Faktori rizika; Optička koherentna tomografija; Vidna polja; Ganglijske stanice mrežnice



## **Summary**

### **CORRELATION BETWEEN STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN PATIENTS WITH SECONDARY GLAUCOMA DUE TO DYSTHYROID ORBITOPATHY**

**Background:** Dysthyroid orbitopathy or Graves' orbitopathy (GO) is an autoimmune inflammatory disease, which can lead to a secondary rise in intraocular pressure (IOP) and consequent loss of retinal ganglion cells and axons of the retina. It is a rare disease, and glaucoma as a complication is even rarer, arising from a different mechanism than primary open-angle glaucoma (POAG). The study aims to correlate functional visual field changes with structural changes in the optic nerve using the Polar Analysis, a tool of the Octopus 900 visual field, and optical coherence tomography. The localization and the extent of structural-functional changes in patients with GO, GO with raised IOP, and POAG will be compared to determine if the elevation of IOP in GO causes significant changes and if the hypotensive therapy is always necessary. The existence of possible risk factors for the development of ocular hypertension in GO patients, and the formation of an objective structural-functional map that could be used to improve the ability of clinicians to diagnose, monitor, and treat glaucoma in GO patients will be explored as well.

**Patients and Methods:** The study included 182 subjects with GO and POAG without signs of other eye diseases that were divided into three groups. The first group consisted of 48 subjects (94 eyes) with a clinical presentation of mild to moderate GO and normal values of IOP. The second group included 50 subjects (97 eyes) with mild to moderate GO and IOP values > 21 mmHg. The third group consisted of 84 subjects (153 eyes) with POAG on antiglaucoma therapy. A complete ophthalmological examination (BCVA, IOP, CCT, exophthalmometry, gonioscopy) was performed on each subject, and the visual field was recorded using the G2 program of the Octopus 900 perimeter. Optical coherence tomography (OCT) measured the average retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) and RNFL thickness in 12 clock - hour sectors. Global visual field parameters and OCT parameters of the optic nerve head and macula between the three examined groups were analyzed. The Octopus Polar Analysis is divided into 12 sectors corresponding to the clock-hour RNFL thickness sectors obtained by OCT. The calculated damage in dB was correlated with the structural damage on OCT in the same region, in  $\mu\text{m}$ . Also, for each subject with GO, the index of disease activity based on clinical signs (CAS), the severity of the disease by NOSPECS and EUGOGO classification,

the concentration of thyroid hormones (fT3 and fT4), TSH and thyroid antibodies, thyroid function, duration of orbitopathy and thyroid disease and therapy of thyroid disease were analyzed. The possible existence of risk factors for the development of raised IOP in patients with GO such as smoking, stress, family history, and the presence of systemic diseases was investigated as well.

**Results** of this study showed that in POAG localized VP defects are mainly found in the central and paracentral region and the area of the nasal step, while VP defects in patients with orbitopathy, with or without IOP are more nonspecific, arcuate, and diffuse. Furthermore, the results show that optic nerve head parameters such as average neuroretinal rim thickness, average and vertical c/d ratios, and cup volume can more successfully detect initial changes at the optic nerve head between GO and GO IOP groups and better differentiate GO and GO IOP groups relative to the average RNFL value.

In the GO group, the strongest correlation of structural and functional changes was shown in sector 7, in the GO IOP in sectors 1 and 7, and in POAG, even in 6 sectors (1,6,7, 8, 11, and 12). The elevated IOP values in GO subjects can be associated with impaired structure and function, as they indicate s-f impairments corresponding to those occurring in early glaucoma. Most ocular factors for the development of glaucoma were positive in the GO IOP group, which also had a more severe clinical presentation. Patients in the GO IOP group were on average 6 years older, had higher IOP values, thinner cornea, higher c/d ratio, higher exophthalmometry values, slightly smaller interquartile range of BCVA, higher stages of disease activity (CAS and NOSPECS) and had been suffering from thyroid disease for an average of one year longer compared to the GO group. Anti-TG values were found to increase the chance of developing elevated IOP. Additionally, the results of the study show that smoking is an important risk factor for the occurrence of GO, because in the group of patients with GO and GO IOP smokers were significantly more present than in the general population. However, it cannot be argued that smoking was associated with an increase in IOP, as smokers were equally represented in the GO and GO-IOP groups. Systemic steroid use was not associated with elevated IOP in GO patients. The application of RAI was observed in a slightly higher but not significant percentage in the GO IOP group. Stress at the time of diagnosis of thyroid disease was significantly more prevalent in the GO group compared with GO IOP, confirming the observation that GO often manifests after emotional trauma, but has not been found to have an impact on IOP development. Most patients did not have other comorbidities such as diabetes, hypertension, hyperlipidaemia, depression, asthma, and

COPD, so this study could not confirm the association of these disorders with the occurrence of elevated IOP in patients with GO.

**Conclusion:** Given the finding of s-f correlations and risk factor analysis, in all patients with GO, regular measurements of IOP, an annual examination of the visual field and OCT should be performed, and in the presence of one or more risk factors, especially elevated IOP, antiglaucoma therapy should be introduced.

**Keywords:** Graves Ophthalmopathy; Ocular Hypertension; Glaucoma; Open-Angle; Risk Factors; Tomography; Optical Coherence; Visual fields; Retinal Ganglion Cells

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Definicija Gravesove orbitopatije.....	2
1.2. Epidemiologija Gravesove orbitopatije .....	3
1.2.1. Prevalencija glaukoma i okularne hipertenzije kod bolesnika s GO-om.....	4
1.3. Patogeneza Gravesove orbitopatije .....	5
1.3.1. Genetički čimbenici koji utječu na nastanak Gravesove orbitopatije.....	6
1.3.2. Okolišni čimbenici koji utječu na razvoj Gravesove orbitopatije.....	7
1.3.3. Patogeneza povišenja intraokularnog tlaka i razvoja glaukoma kod Gravesove orbitopatije.....	8
1.4. Klinička slika, tijek i klasifikacija Gravesove orbitopatije .....	10
1.4.1. Klinička slika Gravesove orbitopatije.....	10
1.4.2. Tijek Gravesove orbitopatije.....	12
1.4.3. Klasifikacija Gravesove orbitopatije.....	12
1.5. Dijagnostika Gravesove orbitopatije.....	14
1.5.1. Oftalmološka dijagnostika.....	14
1.5.2. Laboratorijska dijagnostika .....	14
1.5.3. Test na dvoslike prema Hess Lancasteru.....	16
1.5.4. Ultrazvučna dijagnostika.....	16
1.5.5. Kompjutorizirana tomografija, višeslojna kompjutorizirana tomografija i pozitronska emisijska tomografija.....	17
1.5.6. Magnetna rezonancija.....	19
1.6. Glaukom otvorenog kuta.....	19
1.6.1. Epidemiologija primarnog glaukoma otvorenog kuta.....	20
1.6.2. Patogeneza primarnog glaukoma otvorenog kuta.....	21
1.6.3. Genetička osnova primarnog glaukoma otvorenog kuta.....	23
1.6.4. Rizični čimbenici za nastanak primarnog glaukoma otvorenog kuta.....	23
1.6.5. Klinička slika glaukoma otvorenog kuta.....	25
1.6.6. Dijagnostika glaukoma otvorenog kuta.....	25
1.6.6.1. Strukturne promjene glave vidnog živca.....	25
1.6.6.1.1. Optička koherentna tomografija.....	27
1.6.6.2. Funkcijske promjene glave vidnog živca.....	30
1.6.6.2.1. Standardna automatizirana perimetrija.....	31

1.6.6.2.2. <i>Octopus</i> Polar Analiza.....	33
1.6.6.3. Odnos strukturnih i funkcijskih promjena u evaluaciji glaukoma.....	35
<b>2. HIPOTEZA I CILJEVI ISPITIVANJA.....</b>	<b>37</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE.....</b>	<b>39</b>
3.1. Ispitanici.....	40
3.2. Metode.....	41
3.3. Statistička obrada.....	44
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>46</b>
4.1. Klinička obilježja ispitivanih skupina bolesnika.....	47
4.2. Strukturno - funkcijske promjene.....	49
4.3. Rizični čimbenici za povišenje intraokularnog tlaka kod ispitanika s Gravesovom orbitopatijom.....	72
4.3.1. Obiteljska anamneza.....	72
4.3.2. Dob.....	72
4.3.3. Spol.....	73
4.3.4. Trajanje bolesti štitnjače i orbitopatije.....	74
4.3.5. Funkcija štitnjače, hormoni i antitireoidna protutijela.....	74
4.3.6. Liječenje.....	77
4.3.7. Ostali čimbenici rizika.....	77
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>79</b>
5.1. Klinička obilježja ispitivanih skupina bolesnika.....	80
5.2. Strukturno -funkcijske promjene u ispitivanim skupinama bolesnika.....	82
5.3. Rizični čimbenici za povišenje intraokularnog tlaka kod ispitanika s Gravesovom orbitopatijom.....	94
5.3.1. Obiteljska anamneza.....	94
5.3.2. Dob.....	95
5.3.3. Spol.....	95
5.3.4. Trajanje bolesti.....	96
5.3.5. Antitireoidna protutijela, hormoni i funkcija štitnjače.....	96
5.3.6. Liječenje.....	100
5.3.7. Ostali čimbenici rizika.....	100
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>103</b>
<b>7. POPIS LITERATURE.....</b>	<b>108</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS I POPIS OBJAVLJENIH RADOVA .....</b>	<b>138</b>

## Popis skraćenica

Anti-TG	antitijela na tireoglobulin
Anti-TPO	mikrosomna antitijela na tireoidnu peroksidazu
Anti-TSHR	autoantitijela na TSH receptore
AUC	površina ispod krivulje (engl. <i>area under the curve</i> )
BCVA	najbolje korigirana vidna oštrina na daljinu (engl. <i>best corrected visual acuity</i> )
c/d	površina ekskavacije/ površina papile (engl. <i>cup/disc</i> )
CAS	klinička aktivnost bolesti (engl. <i>Clinical Activity Score</i> )
CCT	središnja debljina rožnice (engl. <i>central corneal thickness</i> )
CFT	središnja debljina makule (engl. <i>central foveal thickness</i> )
CT	kompjutorizirana tomografija
dB	decibel
DON	distireoidna optička neuropatija
ET-1	endotelin-1
EUGOGO	(engl. <i>EUropean Group On Graves' Orbitopathy</i> )
EVT	episkleralni venski tlak
FD-OCT	OCT-temeljen na Fourierovoj jednadžbi (engl. <i>Fourier domain OCT</i> )
FDG	fluor-18-fluorodeoksiglukoza
GAG	glikozaminoglikani
GCC	kompleks ganglijskih stanica (engl. <i>ganglion cell complex</i> )
GCIPL	unutarnji pleksiformni sloj ganglijske stanice (engl. <i>ganglion cell inner plexiform layer</i> )
GDx	skenirajuća laserska polarimetrija
GO	Gravesova orbitopatija
GWAS	cjelogenomsko ispitivanje povezanosti (engl. <i>genome-wide association studies</i> )
HFA	<i>Humphrey Field Analyzer</i>
HLA-DR3	humani leukocitni antigen-DR3
HRT	konfokalna skenirajuća laserska tomografija (engl. <i>Heidelberg retinal tomography</i> )
HU	Hounsfieldove jedinice
IFN	interferon

IGF-IR	receptor za inzulinu sličan faktor rasta-1
IL	interleukin
ILM	unutarnja granična membrana (engl. <i>inner limitans membrane</i> )
IMR	unutarnji makularni prsten (engl. <i>inner macular ring</i> )
IOT	intraokularni tlak
IRF	regulatorni čimbenici interferona
KOPB	kronična opstruktivska plućna bolest
LATS	dugo djelujući stimulans štitnjače (engl. <i>long acting thyroid stimulant</i> )
LV	varijanca gubitka (engl. <i>loss variance</i> )
MD	srednja vrijednost ispada svih komparacijskih tablica (engl. <i>mean defect</i> )
MDB	(engl. <i>margin distance band</i> )
MRD	(engl. <i>margin to reflex distance</i> )
MRI	magnetna rezonancija (engl. <i>magnetic resonance imaging</i> )
MS	srednja vrijednost mjerenja osjetljivosti mrežnice (engl. <i>mean sensitivity</i> )
MSCT	višeslojna kompjutorizirana tomografija (engl. <i>multislice computed tomography</i> )
NRR	neuroretinalni rub
NTG	normotenzivni glaukom
OAG	glaukom otvorenog kuta (engl. <i>open angle glaucoma</i> )
OCT	optička koherentna tomografija
OHT	okularna hipertenzija
OMR	vanjski makularni prsten (engl. <i>outer macular ring</i> )
PET	pozitronska emisijska tomografija
POAG	primarni glaukom otvorenog kuta (engl. <i>primary open angle glaucoma</i> )
PP-RNFL	RNFL peripapilarne regije
PSD	standardna devijacija uzorka (engl. <i>pattern standard deviation</i> )
PTA	Polar trend analiza
RAI	radioaktivni jod
RAPD	relativni aferentni pupilarni defekt
RGC	ganglijske stanice mrežnice (ent. <i>retinal ganglion cells</i> )
RNFL	sloj živčanih vlakana mrežnice (engl. <i>retinal nerve fiber layer</i> )
RPE	retinalni pigmentni epitel

s-f	struktuno-funkcijski
SAP	standardna automatska perimetrija
SD-OCT	spektralni OCT (engl. <i>spectral-domain OCT</i> )
SLD	superluminiscentna diode
sLV	drugi korijen varijance gubitka (engl. <i>square root of Loss Variance</i> )
SNP	jednonukleotidni polimorfizam (engl. <i>single nucleotide polymorphism</i> )
SS-OCT	OCT uvjetovan uklanjanjem izvora (engl. <i>swept-source OCT</i> )
T3	trijodtironin
T4	tiroksin
TAO	oftalmopatija povezana sa štitnjačom, (engl. <i>thyroid-associated ophthalmopathy</i> )
TBII	imunoglobulini koji inhibiraju vezanje tireotropina (engl. <i>Thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins</i> )
TD-OCT	OCT uvjetovan vremenom (engl. <i>time-domain OCT</i> )
TED	tiroidna bolest očiju (engl. <i>thyroid eye disease</i> )
TG	tireoglobulin
TGI	imunoglobulini rasta štitnjače (engl. <i>thyroid growth immunoglobulin</i> )
TSH	tiroidni stimulirajući hormon
TSH-R	receptor za stimulaciju štitnjače (engl. <i>thyroid-stimulating hormone – receptor</i> )
TSI	imunoglobulini koji potiču štitnjaču (engl. <i>thyroid-stimulating immunoglobulin</i> )
VFI	indeks vidnog polja (engl. <i>visual field index, VFI</i> )
PERG	elektroretinografija uzorka (engl. <i>pattern electroretinography</i> )





### 1.1. Definicija Gravesove orbitopatije

Gravesova orbitopatija (GO), poznata je i pod nazivima distiroidna (endokrina) oftalmopatija/orbitopatija, Gravesova oftalmopatija, Gravesova bolest očiju, oftalmopatija povezana sa štitnjačom, (engl. *Thyroid-associated ophthalmopathy*, TAO), tiroidna bolest očiju (engl. *Thyroid eye disease*, TED), bolest očiju povezana sa štitnjačom (engl. *Thyroid-related eye disease*), tiroidni egzoftalmus ili Von Basedowljeva oftalmopatija. Izvorno je opisana kao dio Gravesove bolesti koja uključuje spomenutu orbitopatiju, hipertireozu i pretibijalne miksedeme. Povezanost bolesti štitnjače i egzoftalmusa već je gotovo 200 godina poznata kao klinički entitet. Znanstvenici iz različitih dijelova svijeta pripisuju prvi opis sindroma Calebua Parryju u Engleskoj, Robertu Jamesu Gravesu u Irskoj i Karlu Adolphu von Basedowu u Njemačkoj potkraj 18. ili početkom 19. stoljeća (1).

Oko 25%-50% bolesnika s Gravesovom bolešću ima klinički vidljive promjene na očima koje mogu biti različite težine (2). Preostali dio bolesnika je bez simptoma, a pažljivim kliničkim pregledom ne otkriva se očigledan znak GO-a. No u asimptomskoj skupini uočeno je da velika većina bolesnika ima povišen intraokularni tlak (IOT) pri pogledu prema gore kao i izraženiju proptozu u odnosu na zdrave ispitanike. Slikovne su studije pokazale kako 90% bolesnika ima promjene na kompjutoriziranoj tomografiji (CT) ili magnetskoj rezonanciji (MR) koje nisu klinički očite, pa je zaključeno da svi oboljeli od Gravesove bolesti imaju GO, bilo u kliničkom ili subkliničkom obliku (3).

Na temelju odrednica za razvoj GO-a - klinička aktivnost, imunoglobulini što inhibiraju TSH (tiroidni stimulirajući hormon ili tireotropin), trajanje simptoma i pušenje izrađen je i kvantitativni prediktivni model nazvan PREDIGO, kojim se može predvidjeti koji će bolesnici razviti kliničke znakove aktivnog GO-a (4).

Vremenska veza između pojave hipertireoze i razvoja oftalmoloških smetnji može biti različita. Orbitopatija se može pojaviti prije, istodobno s poremećajem rada štitnjače i u eutireozu koja slijedi nakon liječenja. Smatra se da se u 25% bolesnika GO-om pojavljuje prije početka hipertireoze, u oko 20% bolesnika pojavljivanje GO-a koincidira s hipertireozom, a njih 60% dobije GO tijekom prve godine od postavljanja dijagnoze bolesti štitnjače. Premda se orbitopatija obično razvije u razdoblju od 18 mjeseci nakon dijagnosticiranja Gravesove bolesti, GO se može pojaviti 10 godina prije i čak 20 godina poslije početka bolesti štitnjače (2).

Iako većina bolesnika s GO-om ima Gravesovu bolest, oko 5-10% ih ima Hashimotov tiroiditis u kojem su očne promjene često blage i izražene uglavnom kao retrakcija gornje

vjeđe, a oko 5-10% ih ima tzv. "eutiroidni" GO, tj. nema očitu pridruženu bolest štitnjače ili ima subkliničku hipotireozu. Orbitopatija se može pojaviti i kod nekih bolesnika s prolaznim tiroiditisom i rakom štitnjače.

Čak i u blažim oblicima GO snažno utječe na kakvoću života oboljelih osoba, kojima su ocjene za nju i za nekoliko bodova niže od onih u bolesnika sa šećernom bolešću, plućnim emfizemom i zatajenjem srca (5,6). Stoga je ključna prevencija rano otkrivanje i sprječavanje napredovanja orbitopatije.

Radi formiranja zajedničke strategije 1999. godine EUGOGO (the European Group On Graves' Orbitopathy) je izdao smjernice za dijagnostiku, kliničku obradu i liječenje različitih oblika GO-a (7, 8). U listopadu 2009. su međunarodni stručnjaci za GO, predstavnici stručnih organizacija i predstavnici bolesnika potpisali tzv. Amsterdamsku deklaraciju. Kao primarni ciljevi deklaracije ističu se smanjenje morbiditeta, poboljšanje kakvoće života oboljelih te prevencija razvoja GO-a kod osoba s visokim rizikom od obolijevanja (9).

## **1.2. Epidemiologija Gravesove orbitopatije**

Prevalencija GO-a varira u različitim studijama, zbog različitih čimbenika koji utječu na odabir uzorka i procjenu trajanja bolesti. Prirodni tijek GO-a je teško definirati, posebno u bolesnika s umjerenim do teškim oblikom, jer ovi bolesnici zahtijevaju brzu i modificirajuću terapiju što utječe na trajanje bolesti. Istraživanja su utvrdila da GO pokazuje trend smanjenja učestalosti i težine kliničke slike (10). Prevalencija GO-a u klinikama Zapadne Europe pala je s 57% u 1960. godini na 37% u 1990. godini. Ovaj trend opadanja vjerojatno je povezan s većom sviješću o GO-u u bolesnika s Gravesovom bolešću, kao i poboljšanim laboratorijskim testovima funkcije štitnjače, bržom i točnijom dijagnozom bolesti, ranim početkom liječenja te padom broja pušača. Stoga se za objektivnu procjenu prevalencije potrebno služiti recentnijim istraživanjima kojih je na većim populacijama malo (11). EUGOGO je nedavno proveo sveobuhvatno istraživanje kojem je bio cilj na temelju dostupne literature procijeniti prevalenciju GO-a i njegovih kliničkih inačica. Našli su samo tri europske populacijske studije koje su zadovoljavale kriterij da uključuju bolesnike zabilježene nakon 2005. godine. Na temelju incidencije Gravesovog hipertireoidizma u švedskoj populaciji incidencija GO-a procijenjena je na 0,42/10 000/ na godinu (incidencija blagog GO-a 0,32/10 000/ na godinu i umjereno teškog/ugrožavajućeg 0,10/10 000/ na godinu) (12). Zaletel i sur. utvrdili su prevalenciju Gravesove bolesti (2,08/10 000/ na godinu), na temelju koje se mogla procijeniti i slična incidencija GO-a (13). U populacijskoj studiji u Danskoj, provedenoj između 1992. i

2011. godine, incidencija umjerenog do teškog GO-a bila je 16,1 /1 000 000 na godinu (žene: 2,67; muškarci: 0,54) s medijanom dobi od 50 godina (14). Temeljem tih podataka procijenjeno je da je prevalencija za sve oblike GO-a u Europi oko 10 na 10 000 osoba. Riječ je većinom o blagim oblicima, dok je prevalencija umjerenih do teških oblika 2,96 - 4,45 na 10 000, a najtežih oblika 0,18 na 10 000. Prevalencija pojedinih kliničkih varijanti je vrlo mala: prevalencija GO-a povezanog s hipotireozom procijenjena je na 0,02–1,10/10 000, GO-a povezanog s dermopatijom 0,15/10,000, GO-a povezanog s akropahijom 0,03/10 000, asimetričnog GO-a 1,00–5,00/10 000, jednostranog GO-a 0,50–1,50/10 000 (15).

Tellez i sur. su pokazali da se prevalencija GO-a u Gravesovoj bolesti razlikuje s obzirom na etničku pripadnost te da Azijci imaju manju vjerojatnost za razvoj GO-a nego Europljani (7,7% naprama 42%) (16). Nasuprot tome, presječna studija provedena u Maleziji u skupinama malajskih, kineskih i indijskih bolesnika s Gravesovom bolešću pokazala je da prevalencija GO-a kod azijskih ispitanika od 34,7% odgovara prevalenciji u bijeloj rasi (17).

Iako se GO može pojaviti u svim starosnim skupinama, u prosjeku se javlja u dobi od 30 do 50 godina, a tijek bolesti je teži nakon 50. godine. GO i Gravesova bolest češći su 6 do 7 puta kod žena nego kod muškaraca (18).

#### 1.2.1. Prevalencija glaukoma i okularne hipertenzije kod bolesnika s GO-om

Povišenje IOT-a dobro je poznata komplikacija GO-a. Često je povišen IOT i posljedični glaukom kod takvih bolesnika zanemaren, jer je liječenje usmjereno na zbrinjavanje akutne proptoze, distireoidne optičke neuropatije (DON), diplopije, bolova i keratopatije. Uz to, mjerenja IOT-a mogu varirati ovisno o položaju bulbusa i usmjerenosti pogleda. Klasični opis porasta IOT-a za 1-15 mmHg zabilježen je pri pogledu prema gore uslijed neelastičnosti donjeg ravnog mišića zbog nastale fibroze i smanjene mogućnosti relaksacije prilikom djelovanja antagonista, što dovodi do kompresije bulbusa i povišenog IOT-a (19).

Procjenjuje se da se prevalencija okularne hipertenzije (OHT) kod ispitanika s GO-om kreće od 3,1-24%, a glaukoma otvorenog kuta (OAG, engl. *open angle glaucoma*) od 0,8-13% (20-23). Najnovija studija, koja je obuhvatila i najviše ispitanika, retrospektivno je analizirala medicinsku dokumentaciju 1 128-ero bolesnika s GO-om liječenih između 2009. i 2014. u bolnici u Koreji. OHT je imalo 6,8%, a 1,6% je imalo dijagnozu OAG-a. Kad su uzeti u obzir samo bolesnici s GO-om stariji od 40 godina, prevalencija OHT-a porasla je na 9,5%, a OAG-a na 3,4%. Prevalencija OHT-a u bolesnika s GO-om bila je veća, a prevalencija OAG-a je bila slična onoj u općoj populaciji i rasla je s dobi (23). Slični rezultati prikazani su u Namil

studiji opće populacije u Koreji, prevalencija OAG-a u populaciji  $\geq 40$  godina bila je 3,5% (24).

### 1.3. Patogeneza Gravesove orbitopatije

Iako patogeneza GO-a nije potpuno jasna, poznato je da je riječ o autoimunom poremećaju. Utvrđeno je da se autoimunost razvija protiv antigena zajedničkih štitnjači i orbiti. Protutijela usmjerena protiv folikularnih stanica štitnjače prepoznaju antigene epitope koje dijele tkiva što se nalaze u prostoru orbite. Važan čimbenik u ovoj imunološkoj reakciji je receptor za stimulaciju štitnjače (TSH-R) koji se također izražava u orbitalnim fibroblastima i preadipocitima. U slučajevima GO-a koji se javljaju mnogo godina nakon liječenja bolesti štitnjače, nema protutijela na TSH-R, što upućuje na to da veza između TSH-R protutijela i orbitopatije ne postoji u svim slučajevima, pa se traga za drugim antigenima. Drugi autoantigen bi mogao biti receptor za faktor rasta-1 sličan inzulinu (IGF-IR). IGF-IR je prekomjerno izražen u nekoliko tipova stanica u GO-u, uključujući fibroците i orbitalne fibroblaste, te formira fizički i funkcijski kompleks s TSH-R-om. Smatra se da bi inhibicija aktivnosti IGF-IR-a specifičnim monoklonskim protutijelima mogla ojačati indukciju TSH-specifične ekspresije gena u fibrocitima i pridonijeti smanjenju simptoma GO-a (25). Istraživanja prirode i značaja protutijela koja ciljaju druge antigene oka, mišiće i orbitalno vezivno tkivo uputila su na to da bi pokretački čimbenici u patogenezi oftalmopatije mogli biti i kalsequestrin koji vezuje kalcij (CASQ1) i orbitalni membranski fibroblastni antigen kolagen tipa XIII. (26-28).

Još nije dovoljno poznato zašto su vezivna tkiva koja čine sastav orbite osjetljiva na ovaj autoimuni proces. Reaktivni T limfociti što prepoznaju antigene koji su zajednički štitnjači i orbiti infiltriraju orbitu i perimizij ekstraokularnog mišića. To je potaknuto cirkulacijskim i lokalnim adhezijskim molekulama stimuliranim citokinima. Nakon infiltracije orbite s T limfocitima zajednički antigen prepoznaju T-stanični receptori na CD4 + T limfocitima (Th). Citokini koje izlučuju Th limfociti aktiviraju CD8 + limfocite i B stanice koje proizvode autoantitijela, što jača imunološku reakciju. Upalni medijatori koje otpuštaju upalne stanice stimuliraju preadipocite i fibroblaste, a to rezultira adipogenezom, proširenjem ekstraokularnih mišića i izlučivanjem glikozaminoglikana (GAG), posebno hondroitin sulfata i hijalurona. GAG-i privlače vodu i dovode do periorbitalnog edema. To rezultira povećanjem intraokularnog volumena, što izaziva proptozu, povisuje IOT i potiče vensku kongestiju i oticanje ekstraokularnih mišića. Proliferacija fibroblasta potaknuta citokinima također igra

ulogu u širenju orbitalnog sadržaja. Orbitalni fibroblasti uključuju preadipocite, koji se hormonskom stimulacijom pretvaraju u adipocite. Pokazano je da ove stanice pridonose povećanju volumena retroorbitalnog masnog tkiva (29-32).

Uz to se čini da bolesnici s GO-om kao skupina imaju širi lateralni orbitalni zid od uobičajenog. Pojedinačne anatomske varijacije u orbitalnoj konturi ili u venskim ili limfnim žilama mogu neke bolesnike s Gravesovom bolešću učiniti sklonijima razvoju klinički značajnog GO-a ili mogu objasniti asimetričnu zahvaćenost očiju kod nekih bolesnika. Uz to prisutnost visoke kratkovidnosti kod bolesnika s GO-om vodi do pogoršanja proptoze, iako kratkovidnost u općoj populaciji nije povezana s uočljivim egzoftalmosom (18).

### 1.3.1. Genetički čimbenici koji utječu na nastanak Gravesove orbitopatije

Uz autoimunost, poznato je da genetički i okolišni čimbenici utječu na etiopatogenezu GO-a. Studije blizanaca pokazale su da učestalost Gravesove bolesti kod monozičnih blizanaca iznosi do 30%, a smatra se da na rizik od razvoja GO-a otprilike 80% utječe genetika, a 20% okolišni čimbenici (33, 34). Mnoge su studije istraživale ulogu genetičkih čimbenika u razvoju GO-a. Na temelju kliničkih veza između GO-a i Gravesove bolesti, mislilo se da bi polimorfne varijacije u pojedinačnim genima ili skupinama gena, za koje se zna da su uključeni u autoimune reakcije u bolesti štitnjače, mogle predisponirati nastanku GO-a. Ispitivanja su usredotočena na imunomodulacijske gene kao što su humani leukocitni antigen-DR3 (*HLA-DR3*); citotoksični T limfocitni antigen (*CTLA-4*); interleukin-1 (*IL-1*) obitelj citokina; IL-23 receptor (*IL-23R*); *CD40* *PTPN22* i dr. (30, 34). Jednonukleotidni polimorfizam (SNP, engl. *single nucleotide polymorphism*) Crs733618Crs16840252 u genu *CTLA4* identificiran je kao mogući biomarker za nastanak GO-a u nekim etničkim skupinama (35). U bolesnika s GO-om dokazana je prisutnost polimorfizama u genu za tirozin fosfatazu koji utječu na TSH receptor i u genima za upalne citokine IL-13, IL-21 i IL-23. Uočen je i genski polimorfizam za transkripcijski regulator NF- $\kappa$ B1 povezan s razvojem i početkom oftalmopatije. Nedavno istraživanje u populaciji Han Kineza sugerira da su polimorfizmi gena *TNFSF15*, rs3810936 i rs4979462, povezani s osjetljivošću prema Gravesovoj bolesti i GO-u. Uz to rs3810936 može utjecati na aktivnost GO-a (36). Regulatorni čimbenici interferona (IRF) igraju ključnu ulogu u urođenom i adaptivnom imunološkom odgovoru. Gen *IRF7*, član obitelji IRF, potreban je za proizvodnju IFN tipa I i može regulirati imunološke reakcije ovisne o IFN-u tipa I. Nedavna su istraživanja pokazala da su polimorfizmi u genu *IRF7*

povezani s nastankom Gravesove bolesti i GO-a (37). Kao genetički biljeg za GO predložen je i SNP gena kalsequestrin-1 (38).

Ekspresijsko profiliranje orbitalnog tkiva i očnih fibroblasta kod bolesnika s GO-om otkrilo je značajno povećanu aktivnost nekoliko gena, uključujući one koji kodiraju induktore upale / fibroze *CYR61*, faktor rasta vezivnog tkiva (*CTGF*), inhibitor serin proteaze te inhibitor aktivatora plazminogena-1 (*PAI-1*) za koje se smatra da bi mogli biti odgovorni za početak /ili progresiju bolesti (39).

Svi ovi nalazi sugeriraju da GO ima složenu genetičku osnovu koja se, sukladno multifaktorskom tipu nasljeđivanja, sastoji od kombinacije velikog broja alela što predisponiraju razvoju bolesti i čimbenika okoline što zajedno određuje individualni rizik za svakog pojedinca. Nijedan od dosad otkrivenih polimorfizama ne nosi dovoljno velik rizik za razvoj GO-a da bi opravdao genetičko testiranje u kliničkoj praksi niti da bi mogao usmjeriti strategije prevencije ili liječenja bolesti.

### 1.3.2. Okolišni čimbenici koji utječu na razvoj Gravesove orbitopatije

U osoba koje imaju genetičku predispoziciju orbitopatiju mogu potaknuti okolišni čimbenici kao što su pušenje, stres, liječenje radioaktivnim jodom (RAI), disfunkcija štitnjače, prisutnost autoantitijela na TSH receptore (Anti-TSHR), terapija interleukinom i interferonom, infektivni uzročnici (18, 40).

Najjači čimbenik rizika je pušenje. Prevalencija pušača u bolesnika s Gravesovom bolešću i bolesnika s GO-om mnogo je veća nego u ostalim autoimunim ili neautoimunim poremećajima štitnjače (17, 41). Više studija je zaključilo da su Anti-TSHR uključeni u proces nastanka GO-a (42-45). Antitiroidni lijekovi i tireoidektomija ne utječu na progresiju orbitopatije, ali terapija RAI-om značajan je čimbenik rizika za razvoj ili pogoršanje GO-a, osobito kod pušača i u slučaju teške hipertireoze s povišenim Anti-TSHR-om. Nekoliko retrospektivnih kohortnih i randomiziranih ispitivanja utvrdilo je da je rizik od razvoja ili napredovanja GO-a nakon terapije RAI-om između 15% i 39% (18).

Drugi autoimuni poremećaji poput vitiliga, celijakije, lupusa, sarkoidoze ili reumatoidnog artritisa također se povezuju s GO-om (46).

### 1.3.3. Patogeneza povišenja intraokularnog tlaka i razvoja glaukoma kod Gravesove orbitopatije

Postoji veliki broj mehanizama koji navode na to da poremećaji štitnjače mogu uzrokovati razvoj glaukomskeg oštećenja (47). Mogući uzroci povišenja IOT-a uključuju sekundarno povišenje episkleralnog venskog tlaka (EVT) kao posljedice kongestije orbite (48), povećanje retrobulbarnog tlaka (49), restrikciju i kompresiju bulbusa kontrakcijom uvećanih i fibrotski promijenjenih ekstraokularnih mišića (20, 50), taloženje GAG-a u trabekularnoj mreži (51-53) te genetičku predispoziciju za bolest štitnjače i glaukom (39, 54). Zaključno, riječ je o sekundarnom glaukomu otvorenog kuta koji nastaje zbog začepljenja trabekuluma GAG-om te povećanja EVT-a kao posljedice generalnog povećanja venskog tlaka u orbiti. GO dovodi do upalne infiltracije i fibroze ekstraokularnih mišića i/ili intraorbitalnog sadržaja. Infiltracija i fibroza ekstrakularnih mišića, prilikom pokreta oka koji odstupaju od primarnog položaja, mogu dovesti do ultrakratkog povećanja IOT-a koji se objašnjava kompresijom bulbusa ekstraokularnim mišićima. Infiltracija i fibroza intraorbitalnog sadržaja (vezivno i masno tkivo, suzna žlijezda) mogu dovesti do dugoročnog porasta IOT-a kao posljedice intraorbitalne kompresije vena koja dovodi do povišenja EVT-a. Zajedno s retrobulbarnim tumorima GO pripada u kategoriju nevaskularnih uzroka povišenog EVT-a, za razliku od vaskularnog podrijetla poput sindroma gornje šuplje vene, tromboze kavernoznog sinusa, karotidno-kavernozne fistule, orbitalnih variksa, Sturge-Weberovog sindroma ili idiopatskih uzroka (55). Episkleralni venski sustav drenira se u prednju cilijarnu i gornju oftalmičku venu te preko njih u kavernozi sinus i unutarnju jugularnu venu. Episkleralna vaskulatura pokazuje morfološke posebnosti koje je razlikuju od ostalih krvnih žila. Sastoji se od nekoliko kapilara i brojnih arteriovenskih anastomoza te proširene mreže venula čiji zid čine kružne mišićne stanice (56). Uz to postoji nevjerojatno gusta vazokonstriktivna i vazodilatativna inervacija vena (57). Studije na životinjama pokazuju da je baš ta razrađena inervacija episklealnih anastomoza preduvjet za suptilne modulacije protoka krvi i posljedičnu dinamiku protoka očne vodice (58). EVT ostaje relativno konstantan tijekom dana. Normalne vrijednosti EVT-a su 8-10 mmHg. Povećavaju se kod položaja glavom prema dolje i u ležećem položaju te su praćene odgovarajućim povećanjem IOT-a (59). Abnormalno povišen EVT može uzrokovati kolaps Schlemmovog kanala i povećanje otpora otjecanju očne vodice. Drenaža očne vodice kroz konvencionalni put ovisna je o gradijentu tlaka između IOT-a i EVT-a. Svaki proces koji utječe na ovaj odvodni put kao rezultat strukturne, okluzivne ili kompresivne patologije može promijeniti IOT. Povećan orbitalni tlak u GO-u uzrokuje



povećani EVT koji naknadno uzrokuje povećani IOT (60, 61). Smatra se da je porast EVT-a od 1 mm Hg jednak porastu vrijednosti IOT-a za 1 mmHg, iako postoje studije koje sugeriraju da povišenje IOT-a može biti i veće, osobito u kroničnim slučajevima (62). Postoje dijagnostički modaliteti koji mjere EVT, ali se ne rabe rutinski (61). Dijagnoza povišenog EVT-a postavlja se na temelju kliničke slike dilatiranih i tortuotičnih episkleralnih vena, povišenog IOT-a koji uzrokuje promjene na vidnom živcu i vidnom polju karakteristične za OAG, te krvi u Schlemmovom kanalu vidljive na gonioskopiji. Lokalno liječenje usmjereno je na smanjenje produkcije očne vodice i povećanje uveoskleralnog odljeva. Beta- blokatori, inhibitori karboanhidraze i alfa-agonisti su prva linija u liječenju povišenog EVT-a. Ako medikamentozna terapija ne daje odgovor, trabekulektomija je odgovarajuća kirurška mogućnost. Oči s povišenim EVT-om izložene su većem riziku od sindroma uvealnog izljeva pa je potrebno spriječiti hipotoniju tijekom i nakon operacije (63, 64).

Poznato je kako je neposredni uzrok orbitopatije povećanje ekstraokularnih mišića, vezivnog i masnog tkiva orbite kao posljedica nakupljanja GAG-a praćenog edemom navedenih struktura, što vodi povećanju volumena orbitalnog masnog tkiva i mišića. Studije opisuju kako se GAG-i mogu nakupljati i intraokularno, u trabekularnoj mreži te da je i to jedan od uzroka povišenog IOT-a u ovih bolesnika. Naime, prekomjerno nakupljanje GAG-a unutar trabekularne mreže djeluje poput površinski aktivne tvari koja lijepi susjedne stanice. Taloženje GAG-a povećava IOT kao i otpor otjecanju očne vodice. U bolesnika s novodijagnosticiranom hipotireozom Smith i sur. su zamijetili da je 14/25 (56%) imalo poremećenu odvodnju očne vodice, a sistemna primjena hormona štitnjače rezultirala je eutiroidnim statusom i normalizacijom IOT-a kod svih bolesnika, osim kod jednog (65). Poznato je da kod hipotireoze dolazi do povećanog taloženja hijaluronske kiseline u koži (miksedem), srcu, plućima, crijevima i bubrezima (66). Nekoliko autora sugeriralo je da se višak ovog GAG-a također može taložiti u trabekularnoj mreži, što rezultira povećanim otporom u otjecanju očne vodice (67, 68). Studija Duncana i sur. pokazala je prisutnost funkcionalnih receptora hormona štitnjače u stanicama trabekularnog tkiva (69). Zabilježena je supresija sinteze hijaluronske kiseline u kožnim fibroblastima hormonom T3 (trijodtironin) (70). Nakon aplikacije hijaluronidaze periokularno ili intraokularno u pokusima na životinjama i ljudima, povećava se odljev očne vodice. Smatrano je da T3 može regulirati gen *MYOC*, što bi moglo donekle objasniti genetičku predispoziciju za bolest štitnjače i glaukom (71, 72). Recentnija metaanaliza potvrđuje značajnu povezanost hipotireoze i glaukoma, ali ne i obratno (73).

## 1.4. Klinička slika, tijek i klasifikacija Gravesove orbitopatije

### 1.4.1. Klinička slika Gravesove orbitopatije

Dijagnoza GO-a temelji se na simptomima i kliničkim znakovima. Najčešći očni **simptom** je tupa, duboka orbitalna bol ili nelagoda, koja pogađa 30% bolesnika. Dvoslike zapaža otprilike 17% bolesnika, osjećaj pijeska u oku, pojačano suženje ili fotofobija javljaju se kod 15-40% bolesnika, a zamagljen vid u njih 5-7,5% (74).

Jedan od najčešćih **kliničkih znakova** bolesti je **retrakcija vjeđa** koja se javlja u 75-90% bolesnika (75). Retrakcija vjeđa najvjerojatnije nastaje kombinacijom nekoliko mehanizama: pojačanom simpatičkom aktivnošću u Müllerovom mišiću, fibroznim promjenama retraktora i/ili gornjeg i donjeg ravnog mišića s kojima su retraktori povezani, hiperfunkcijom gornjeg i donjeg ravnog mišića kod zahvaćanja antagonističkog mišića te ožiljkavanjem između fascije suzne žlijezde i levatora, što rezultira karakterističnim lateralnim proširenjem. S retrakcijom je povezano prorijeđeno treptanje, poznato kao Stellwagov znak. Zaostajanje gornje vjeđe prilikom pogleda prema dolje (von Grafeov znak) također je jedan od ranih znakova GO-a. Javlja se unilateralno ili bilateralno u 50% bolesnika (76, 77). Uslijed tih promjena smanjena je zaštita prednjeg segmenta oka, a povećana je njegova izloženost sušenju i vanjskim utjecajima.

U ranoj, aktivnoj fazi bolesti prisutno je **zahvaćanje mekog tkiva**. Edem i volumno povećanje orbitalnog sadržaja dovode do smanjene venske drenaže i posljedičnog edema periorbite, vjeđa, spojnice, karunkule i/ili polumjesečastog nabora. Tome može pridonijeti i hernijacija orbitalnog masnog tkiva u vjeđe. Jedan od pokazatelja aktivnosti upale su hiperemija episkleralnih i konjunktivalnih krvnih žila, najizraženije iznad insercije zahvaćenog mišića, s tim da je karakteristično od limbusa odijeljena blijedom zonom. *Keratoconjunctivitis sicca limbi superior* javlja se kako u aktivnoj (upalnoj) tako i u inaktivnoj fazi bolesti. U aktivnoj fazi uzrokuje ga upalna infiltracija suzne žlijezde i smanjena sekrecija suza, a u inaktivnoj fazi posljedica je fibroznih promjena u suznoj žlijezdi. Obilježavaju ga papilarna reakcija tarzalne spojnice gornje vjeđe, hiperemija bulbarne spojnice u gornjem kvadrantu, točkasta epiteliopatija i filamenta na rožnici (30, 78, 79).

**Proptoza (egzoftalmus)** nastaje kao posljedica povećanja volumena orbitalnog sadržaja te posljedičnog povišenja retrobulbarnog tlaka koji potiskuje bulbus prema van. Volumen orbitalnog sadržaja u prosjeku iznosi 26 mL, a računa se da povećanje volumena za 4 mL dovodi do protruzije od 6 mm. Javlja se u 60% bolesnika (75). Najčešće se pojavljuje u

aktivnoj fazi bolesti i, premda češće manjeg stupnja, ostaje trajno prisutan u 70% slučajeva. Proptoza je oblik fiziološke dekompresije orbite i smatra se autoregulacijom prevencije oštećenja vidnog živca. Ovisi o otpornosti, tj. elastičnosti fibroznoga tkiva, osobito onog prednjeg orbitalnog septuma. Kod bolesnika s čvrstim prednjim orbitalnim septumom pomak i fiziološka dekompresija bulbusa znatno su manji, stoga je kod povećanja tlaka oštećenje vidnog živca znatno brže izraženo. Ako bolesnik nema veliku protruziju, a ima insuficijenciju bulbomotorike, treba imati na umu mogućnost razvoja kompresije optičkog živca. S druge strane, hiperelastičnost veziva može dovesti do subluksacije bulbusa, a to može rezultirati ekstremnim istezanjem vidnog živca (30).

**Restriktivna miopatija, (oftalmoplegija)** javlja se u 30-40% bolesnika (75). U aktivnoj, upalnoj fazi bolesti nastaje kao posljedica upalne infiltracije i edema ekstraokularnih mišića, koji vode do njihovog povećanja i zadebljanja bez zahvaćanja insercija na skleri. U inaktivnoj, kroničnoj fazi razvijaju se fibroza mišića i kontrakture koje uzrokuju insuficijenciju bulbomotorike. Posljedica takvih promjena u ekstraokularnim mišićima je gubitak binokularnog vida, odnosno nastanak dvoslika. Najčešće se javljaju ujutro nakon buđenja i kod umora. Dvoslike se mogu javljati u vertikalnoj i horizontalnoj ravnini, ovisno o tome koji su mišići zahvaćeni. Razlog različite zahvaćenosti pojedinih mišića još nije objašnjena. Tako je donji ravni mišić zahvaćen u 60% slučajeva i ograničava elevaciju zahvaćenog oka. Medijalni ravni mišić zahvaćen je u 40% slučajeva, dok su lateralni i gornji ravni mišić kao i oba kosa mišića rjeđe zahvaćeni (80). Radi lakšeg pamćenja, uvedena je mnemotehnička skraćena „**I'M SLO**“ (engl. **I**nferior, **M**edial, **S**uperior, **L**ateral and **O**blique muscle) za učestalost zahvaćanja EOM-a, u opadajućem redoslijedu učestalosti (81). Pokreti elevacije i abdukcije obično su najviše zahvaćeni (82). Unatoč proširenju ekstraokularnih mišića u GO-u, mišićna vlakna su normalna (30).

Nemogućnost potpunog zatvaranja oka, uzrokovana proptozom i retrakcijom vjeđa, smanjeno treptanje i promjene u fiziološkom sastavu suza pridonose prekomjernom gubitku vlage i narušavanju metabolizma rožnice, što dovodi do njenih strukturnih oštećenja, odnosno do **ekspozicijske keratopatije i ulkusa rožnice**.

Osim navedenog, jedna od komplikacija teškog egzoftalmusa je distenzija optičkog živca i **optikoneuropatija**. Ove se komplikacije javljaju u 3-5% bolesnika i pripadaju hitnim oftalmološkim stanjima (3). Optikoneuropatija ili oštećenje vidnog živca nastaje kao posljedica triju mehanizama: kompresijom zadebljanim ekstraokularnim mišićima u području apeksa orbite ili tekućinom u edemu mišićnih ovojnica, poremećajem cirkulacije u području

vidnog živca zbog povećanog retrobulbarnog tlaka te distenzijom vidnog živca kod teškog egzoftalmusa. Često je asimetrična (30%), stoga je važno uvijek ispitati relativni aferentni pupilarni defekt (RAPD), kolorni vid te vidno polje. Novija istraživanja upućuju na to da istežanje očnog živca nije značajan uzrok DON-a (83).

#### 1.4.2. Tijek Gravesove orbitopatije

GO je samoograničavajuća bolest koja ima tendenciju spontanog povlačenja unutar 3 do 36 mjeseci. U 90% slučajeva bolest ima benigni tijek, a oko 3-5% bolesnika ima tešku orbitopatiju (84). Rundle ju je opisao teoretskom krivuljom koja obuhvaća prirodni tijek GO-a u dvije različite faze (85). Nakon aktivne progresivne faze, koja obično traje između 6 i 18 mjeseci i u kojoj se izmjenjuju akutne epizode i spontane remisije, slijedi stabilizacija bolesti koju obilježavaju orbitalna fibroza i ožiljci (86). Kad bolesnici uđu u kroničnu fazu bolesti, kliničke manifestacije su obično stabilne, a autoimuni upalni odgovor je miran. No, kod nekih bolesnika dolazi do reaktivacije bolesti, u kojoj se imunološki odgovor vraća i ponovo uzrokuje aktivnu upalu s fluktuacijom kliničke slike. Ponovno aktiviranje upale događa se u otprilike 5 - 10% bolesnika.

#### 1.4.3. Klasifikacija Gravesove orbitopatije

Gravesova orbitopatija se dijeli na blagi, umjereni i teški/ugrožavajući oblik bolesti. Umjereni i teški/ugrožavajući oblik bolesti zahtijevaju liječenje koje se prilagođava ovisno o tome je li riječ o aktivnoj upalnoj bolesti ili je ona prešla u inaktivni, fibrozni oblik.

Dostupno je nekoliko klasifikacija za procjenu ozbiljnosti simptoma i znakova orbitopatije. Od 1969. godine primjenjuje se **NOSPECS klasifikacija** koja je mnemotehnički sustav za procjenu proširenosti bolesti (87). Ova klasifikacija procjenjuje sedam točaka (Tablica 1):

**Tablica 1.** Skraćena NOSPECS klasifikacija.

0. N (**n**one)= nema simptoma ni znakova bolesti
1. O (**o**nly)= samo znakovi bolesti ograničeni na gornju vjeđu (retrakcija vjeđa), nema simptoma
2. S (**s**oft tissue involvement )= zahvaćenost mekoga tkiva (znakovi i simptomi)
3. P (**p**roptosis)= proptoza (3 mm ili više)
4. E (**e**xtraocular muscles)= zahvaćanje ekstraokularnih mišića
5. C (**c**ornea involvement)= zahvaćanje rožnice
6. S (**s**ight loss)= gubitak vida, zahvaćanje vidnog živca

**CAS** (engl. *Clinical Activity Score*) određuje kliničku aktivnost bolesti, a temelji se na zbroju bodova koji se dodjeljuju s obzirom na postojanje pojedinog znaka ili simptoma bolesti. Ovu klasifikaciju, koja se u praksi najčešće primjenjuje, predstavili su Mourits i sur. 1989. godine (78, 88). Razvijena je za odabir liječenja, posebno za odlučivanje o tome treba li započeti s imunosupresivnom terapijom. Modificirana verzija objavljena je kako bi se olakšala procjena očnih promjena nakon liječenja orbitopatije (89). Ispitivani znakovi i simptomi prikazani su u Tablici 2. Za svaku od navedenih stavki, ako je prisutna, dodjeljuje se jedan bod. Ocjena kliničke aktivnosti  $\geq 3/7$  upućuje na aktivan status GO-a (84).

**Tablica 2.** Modificirani indeks aktivnosti bolesti (CAS) na osnovi kliničkih znakova.

1. tupi bol pritiska prisutna otprije 4 tjedna
2. bolnost bulbomotorike prisutna otprije 4 tjedna
3. crvenilo vjeđa
4. crvenilo spojnice najmanje u jednom kvadrantu
5. edem vjeđa
6. edem spojnice (kemoza)
7. edem karunkule i/ili polumjesečastog nabora

Nedavno predložena klasifikacija **VISA** (**V**ision, **I**nflammation, **S**trabismus, **A**ppearance), koju je predstavilo Međunarodno društvo za bolesti štitnjače, kombinira obje ljestvice u jednu i većinom se primjenjuje u SAD-u i Kanadi (84).

Prognoza i odabir najprikladnijeg liječenja za bolesnika ovisi o aktivnosti i težini bolesti. Stoga se aktivnost i težina GO-a trebaju temeljiti na standardiziranim kriterijima. EUGOGO preporučuje sljedeću klasifikaciju bolesnika s GO-om u odnosu na težinu bolesti:

1. **uznapredovali (ugrožavajući) oblik GO-a:** bolesnici s DON-om i/ili kornealnim oštećenjem. Ova kategorija zahtijeva hitnu intervenciju.
2. **umjereno teški oblik GO-a:** bolesnici koji imaju jedan ili više znakova ili simptoma: retrakciju vjeđe  $\geq 2$  mm, umjereno ili teško zahvaćanje masnog tkiva, egzoftalmus  $\geq 3$  mm, dvoslike
3. **blagi oblik GO-a:** bolesnici i imaju obično jedan ili više sljedećih simptoma: blaga retrakcija vjeđa ( $< 2$  mm), blago zahvaćanje masnog tkiva, egzoftalmus  $< 3$  mm, s prolaznim dvoslikama ili bez njih, blage promjene na površini rožnice (8).

Identificiranje i prepoznavanje ovih različitih fenotipova može usmjeriti liječenje npr. prema imunosupresiji ili dekompresiji te poboljšati prognozu GO-a (90).

## 1.5. Dijagnostika Gravesove orbitopatije

### 1.5.1. Oftalmološka dijagnostika

Dijagnoza GO-a je još i danas u velikoj mjeri klinička, temelji se na povijesti autoimune bolesti štitnjače (najčešće Gravesova bolest), pregledu oftalmologa i endokrinologa. Prvi oftalmološki pregled i praćenje moraju obuhvaćati: vidnu oštrinu i određivanje refrakcije, RAPD, ispitivanje kolornog vida, egzoftalmometriju Mouritsovim ili Hertelovim egzoftalmometrom, inspekciju vjeđa i mjerenje vjeđnog rasporka - visinu, MRD (engl. *Margin to Reflex Distance*), mogućnost zatvaranja oka, bulbomotoriku i kut škiljenja, Shirmerov test, biomikroskopski pregled, mjerenje IOT-a, ispitivanje kornealnog refleksa, pregled očne pozadine. Pritom treba usporediti jedno i drugo oko te uočiti eventualnu asimetriju. Temeljem tih nalaza bolest se klasificira u određeni stadij prema CAS i NOSPECS klasifikaciji.

Nakon toga, uz laboratorijsku obradu, odabiru se dodatne dijagnostičke pretrage kojima se ciljano ispituje funkcija vidnog živca i ekstraokularnih mišića. To uključuje: test na dvoslike prema Hess Lancasteru, ultrazvuk orbita i radioške slikovne metode CT/MRI.

### 1.5.2. Laboratorijska dijagnostika

Radom štitnjače upravljaju hipotalamus i hipofiza, ali i sama štitnjača i imunski sustav. Stoga je u postavljanju dijagnoze i praćenju odgovora na liječenje ključna biokemijska analiza hormona i antitijela štitnjače.

**Laboratorijski testovi** koji ispituju funkciju štitnjače obično uključuju testove TSH, T3 i T4. Mjerenje koncentracije TSH i slobodnih hormona štitnjače (fT3 i fT4) u krvi korisno je dijagnostičko sredstvo pri utvrđivanju poremećaja u radu štitnjače i drugih stanja uzrokovanih nedostatkom joda.

Ako se sumnja na bolest štitnjače, a rezultati TSH-a, fT3-a i fT4-a su u referentnim vrijednostima, potrebno je odrediti sljedeća protutijela:

1. Antitijela na TSH receptore (Anti-TSHR)
2. Mikrosomna antitijela na tireoidnu peroksidazu (Anti-TPO)
3. Antitijela na tireoglobulin (Anti-TG)

**Anti-TSHR** su protutijela usmjerena protiv receptora za mjesto vezivanja TSH -a. Mogu biti stimulirajuća i blokirajuća i, ovisno o njihovoj prevalenciji, možemo imati sliku hipotireoze ili hipertireoze. Postoje tri vrste autoantitijela protiv TSH receptora. Stimulirajuća antitijela nazvana i imunoglobulini koji potiču štitnjaču (engl. *Thyroid-Stimulating Immunoglobulin*, TSI), pripadaju obitelji IgG i vežu se na TSH receptore te izazivaju nekontroliranu stimulaciju stanica štitnjače. Potiču sintezu i izlučivanje tireoidnih hormona (T4 i T3), utječu na rast štitnjače, a povećana koncentracija hormona povratnom spregom suprimira izlučivanje hipofiznog TSH-a. Djeluju kao LATS (engl. *Long Acting Thyroid Stimulant*, dugo djelujući stimulans štitnjače). Njihovo poticajno djelovanje na štitnjaču traje čak 12 sati, za razliku od djelovanja TSH-a koji traje samo malo dulje od jednog sata (91). TSI-i su povišeni u 75-90% kod Gravesove bolesti, a što je vrijednost veća, to je bolest aktivnija (92). Druga vrsta autoantitijela protiv TSH receptora su imunoglobulini rasta štitnjače (engl. *Thyroid Growth Immunoglobulin*, TGI) koji potiču rast i proširenje folikula. Treća vrsta autoantitijela protiv TSH receptora su blokirajuća TBII protutijela, imunoglobulini koji inhibiraju vezanje tireotropina (engl. *Thyrotropin Binding Inhibitory Immunoglobulines*, TBII) koji inhibiraju prirodno vezanje između TSH i TSH receptora (TSHR) i sprječavaju njegov učinak na tireocit (93). Interakcija destruktivnih procesa te odnos stimulirajućih i blokirajućih protutijela na TSH receptore određuju tijek i prognozu bolesti (94). TSHR antitijela nalaze se u 90% bolesnika s Gravesovom bolešću, u 0 - 20% bolesnika s Hashimoto tireoiditisom i u 10 - 75% bolesnika s atrofičnim tiroiditisom (91).

**Mikrosomna antitijela na tireoidnu peroksidazu** (engl. *thyroid-peroxidase enzyme*) (**Anti-TPO**) su protutijela usmjerena na blokiranje enzima tiroidne peroksidaze koji je važan za oksidaciju joda, kako bi se mogao izravno vezati za aminokiselinu tirozin i proizvesti hormone štitnjače. Nazvan je mikrosomnim antigenom na temelju njegove unutarstanične lokalizacije. TPO antitijela pripadaju klasi imunoglobulina G, fiksiraju komplement te imaju sposobnost indukcije citotoksičnih promjena usmjerenih protiv tireocita. Prisutnost protutijela na tiroidnu peroksidazu u serumu upućuje na postojanje autoimune bolesti štitnjače. Njihov titar je povećan u više od 80% kod bolesnika s Gravesovom bolešću i Hashimotovim tireoiditisom (91).

**Antitijela na tireoglobulin (Anti-TG)**. Tireoglobulin je glikoproteinska molekula koju stvaraju stanice štitne žlijezde i izlučuju ga u folikule. Svaka molekula tireoglobulina sadrži molekule tirozina koje se udružuju s jodom u stvaranju hormona štitne žlijezde. TG antitijela pripadaju svim klasama imunoglobulina, ali su najčešće IgG. Ne vežu komplement i slabo se

vežu s antigenom drugih vrsta (95). Nalaze se u oko 50%-60% bolesnika s Gravesovom bolešću, u 70% kod Hashimoto tireoiditisa, mogu biti povišena u subakutnom tireoiditisu, kod nekih tumora (manji titar) te kod drugih autoimunih bolesti kao što su reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus itd. (91). Na razine Anti-TG-a i Anti-TPO-a značajno utječu spol, dob i sezona (96). Pokazuju sličnu fluktuaciju u serumu. Padaju nakon terapije metimazolom u liječenju Gravesove bolesti i rastu nakon aplikacije radioaktivnog joda. Razina Anti-TG-a i Anti-TPO-a smanjuje se tijekom trudnoće i povećava se u postporođajnom razdoblju. Unatoč sličnim imunološkim svojstvima i fluktuacijama u serumu kao odgovor na terapiju ili trudnoću, Anti-TPO-i su bolja mjera autoimunosti štitnjače od Anti-TG-a (95).

#### 1.5.3. Test na dvoslike prema Hess Lancasteru

Test na dvoslike prema Hess Lancasteru je test za ispitivanje pokretljivosti oka u devet smjerova pogleda, a osobito je koristan u dijagnostici paralitičkog strabizma.

#### 1.5.4. Ultrazvučna dijagnostika

Ultrazvuk orbita se dugi niz godina primjenjuje u dijagnostici, evaluaciji i praćenju GO-a, jer nalazi ultrazvuka mogu biti u korelaciji s aktivnošću bolesti. Njegova glavna prednost je u tome što je lako dostupan, ekonomičan, neinvazivan, neštetan te pouzdano otkriva patologiju u 2/3 prednje orbite. Pokazuje zadebljanje pojedinih ili svih ekstraokularnih mišića koje tipično šteti inserciji. Naime, tetivni dio mišića nije zahvaćen patološkim promjenama te je proširenje najuočljivije u središnjem dijelu, truhu mišića, suprotno miozitisu, gdje je on odebljan u cijeloj dužini. Osim ekstraokularnih mišića, ultrazvučno možemo utvrditi ekspanziju masnog tkiva, postojanje edema vidnog živca tzv. testom abdukcije 30°, uvećanje suzne žlijezde te *color doppler* ultrasonografijom proširenje orbitalnih vena (97).

Endokrinu miopatiju obilježava izražen unutarnji refleksivitet i heterogena unutarnja struktura. Takav ultrazvučni nalaz posljedica je histoloških promjena unutar mišića. U akutnoj fazi bolesti mišići su vretenasto prošireni, posebice u truhu, dok je tetiva intaktna. Niže su unutarnje ehogenosti i homogene građe zbog akumulacije upalnih stanica i tekućine te posljedičnog razdvajanja mišićnih niti. U kroničnoj fazi bolesti, zbog pregradnje unutar mišića, masne infiltracije i fibroznih promjena, povišene su i iregularne unutarnje ehogenosti. Kod GO-a je važno izmjeriti promjer kompleksa vidnoga živca i ovojnice na mjestu izlaska iz



očne jabučice. Granična vrijednost ove širine je 4,3 mm. Kad širina prijeđe 6 mm, može se očekivati DON.

UZV karakteristike GO-a prema Ossoinigu (98):

1. izostanak orbitalnog tumora
2. difuzno proširenje i grublja struktura orbitalnih mekih tkiva,
3. zadebljani ekstraokularni mišići, pretežno u srednjim i stražnjim dijelovima (tzv. kruškolikog oblika), obično zahvaćaju obje orbite
4. iregularno odebljanje mišićnih ovojnica
5. heterogena visokoreflektirajuća struktura odebljanih mišića
6. proširene ovojnice vidnog živca
7. proširenje suzne žlijezde

Ultrazvuk visoke rezolucije analizom struktura mekog tkiva orbite omogućuje dobar prikaz ukupnog tkiva supracilijarnog područja i retro-orbikularnog masnog tkiva u GO-u (99), a dinamički ultrazvuk može prikazati detaljno patologiju mišića retraktora donje vjeđe, patološko nakupljanje masti, razvoj fibroze i dinamičku analizu nastanka proptoze i retrakcije donje vjeđe u bolesnika u kroničnoj fazi periorbitopatije (100). Usprkos prednosti, ultrazvučni pregled ima i nedostataka. Ultrazvučni prikaz ograničen je na dubinu od ~ 2 cm i stoga ne dopušta vizualizaciju stražnjih struktura orbite, uključujući orbitalni vrh. Ultrazvuk je također ograničen u svojoj sposobnosti da prikaže koštane zidove orbite, a postoji i velika varijabilnost u mjerenjima između pojedinih istraživanja kao i u usporedbi s nalazima MRI-a (engl. *Magnetic Resonance Imaging* - MRI) (97, 101).

#### 1.5.5. Kompjutorizirana tomografija, višeslojna kompjutorizirana tomografija i pozitronska emisijska tomografija

CT/MSCT (engl. *Computed Tomography* - CT, *Multislice Computed Tomography* - MSCT) dijagnostička je pretraga koja daje trodimenzionalni prikaz (aksijalni, koronarni i sagitalni) anatomije orbite, kako koštanih struktura tako i mekih tkiva. Pregled je ugodan za bolesnika, traje kratko (20-ak minuta), prikazuje kosti i kalcifikate i ne postoje kontraindikacije za njegovo izvođenje. Mane su mu što je bolesnik izložen zračenju te što pretraga slabije prikazuje meka tkiva.

U skladu s preporukama EUGOGO-a dijagnostičko snimanje orbita pomoću MSCT-a (i MRI-a) preporučuje se:

1. kad je dijagnoza temeljena na kliničkim i/ili laboratorijskim nalazima nepouzdana

2. u slučaju unilateralne orbitopatije
3. sumnje na DON
4. u određivanju stupnja zadebljanja ekstraokularnih mišića
5. za praćenje progresije bolesti
6. kad je potrebno isključiti diferencijalno dijagnostičke dileme (npr. tumor, upalna bolest orbite)
7. kod planiranja operativnog zahvata kao što je dekompresija orbite (7)

Najvažnija karakteristika MSCT nalaza kod GO-a je fuziformno uvećanje ekstraokularnih mišića s normalnom insercijom tetiva na bulbus (102). Treba imati na umu da su insercije zahvaćene i zadebljane u 6,4% bolesnika, što su pokazale studije provedene na CT-u i MRI-u (103,104). Gustoća zadebljanog ekstraokularnog mišića u pravilu je niža od gustoće zdravog, a izražava se u tzv. Hounsfieldovim jedinicama (HU) (105). Uz mjerenje vrijednosti gustoće ekstraokularnih mišića, od najveće kliničke važnosti je izmjeriti planimetrijske (debljina, širina, površina) i volumetrijske promjere. Glavni argument za intravensku aplikaciju kontrastnog sredstva prilikom MSCT pregleda kod bolesnika s GO-om je vizualizacija krvnih žila, prvenstveno *v. ophthalmice superior* i *a. ophthalmicae*.

CT metoda se može primijeniti i za izračunavanje promjena volumena orbite nakon endoskopske orbitalne dekompresije (106), kao i za predviđanje razvoja distiroidne optikoneuropatije (107).

Razvojem softwera unaprijeđen je dijagnostički doseg MSCT-a koji može pomoći kliničkoj procjeni težine i aktivnosti GO-a, ali i praćenju liječenja, kao i odlukama o tome kad napustiti konzervativno i započeti operacijsko liječenje.

**Pozitronska emisijska tomografija (PET)** neinvazivna je dijagnostička metoda koja se primjenjuje kao sredstvo diferencijalne dijagnoze upalnih i malignih procesa, a nudi mogućnost izrade funkcijskih i metaboličkih procjena u slučajevima kad nema vidljivih strukturnih i/ili anatomskih promjena (108). Uloga PET-CT-a u otkrivanju, lokalizaciji i određivanju težine upalnih promjena u GO-u nije potpuno razjašnjena. Uočeno je da je unos FDG-a (fluor-18-fluorodeoksiglukoza) u ekstraokularne mišiće bolesnika s GO-om značajno povećan u odnosu na bolesnike bez GO-a (109, 110), no nije utvrđeno da bi se ova pretraga mogla primjenjivati u stupnjevanju i praćenju bolesnika kao ni usmjeravanju liječenja, jer ne korelira s kliničkim nalazom upale niti debljinom ekstraokularnih mišića (111).

### 1.5.6. Magnetna rezonancija

Sve anatomske parametre koje analiziramo CT-om, ispitujemo i MRI-om. MRI je bolji u procjeni mekih tkiva, identifikaciji ranih promjena u ekstraokularnim mišićima i razlikovanju slikovnih značajki aktivne i stabilne bolesti (112, 113). Zahvaćeni mišići su izointenzivnog ili slabo hiperintenzivnog signala u odnosu na normalne mišiće u T1 sekvenciji. Primjena kontrasta može pokazati smanjeno ili odgođeno povećanje mišića u usporedbi sa zdravim zbog oštećene mikrocirkulacije zbog venske staze ili kompresije intraorbitalnom masom (114). MRI u GO-u upućuje na aktivnost upale. Količina upalnog edema unutar ekstraokularnih mišića može se procijeniti mjerenjem T2 vremena relaksacije. Produljeno T2 vrijeme relaksacije znači aktivnu upalu i povezuje se s boljim odgovorom na protuupalno liječenje (115-117). Ovo je ujedno i diferencijalni znak prema upalnom miozitisu gdje nema masne infiltracije mišića (118, 119). Smanjeni signal kod kronične i stabilne faze bolesti podrazumijeva nizak sadržaj vode, infiltraciju masti i fibrotsku degeneraciju (114). Prednosti orbitalnog MRI-a kao metode dijagnosticiranja GO-a su da daje detaljan prikaz orbitalne anatomije, visok mekotkivni kontrast, tanke presjeke, potvrdu intersticijskog edema (ekstraokularni mišići, orbitalno masno tkivo), a bolesnik nije izložen ionizirajućem zračenju (118,119). Mane su lošija procjena koštanih struktura, smanjena mogućnost otkrivanja kalcifikacija u tkivu, potrebna bolesnikova suradnja i mirnoća, dugo vrijeme ispitivanja (dulje od 30 minuta), ne može se primijeniti u bolesnika s magnetnim stranim tijelima (npr. *pace-maker*) te je teško dostupna i skupa metoda (120).

### 1.6. Glaukom otvorenog kuta

Prema smjernicama Europskog glaukorskog društva iz 2014. godine glaukom *po patogenezi* može biti kongenitalan i stečen. Kongenitalni glaukom javlja se nakon rođenja ili u prve dvije godine života i najčešće je posljedica razvojnih anomalija prednjeg očnog kuta. Stečeni glaukom se može svrstati *prema etiologiji* u dvije kategorije: primarni ako je riječ o primarnoj bolesti oka i sekundarni ako je posrijedi komplikacija drugih očnih bolesti. Sekundarni glaukom može biti posljedica bolesti drugih organa ili organskih sustava poput GO-a, traume, određenih lijekova poput kortikosteroida, upale, tumora ili stanja poput disperzije pigmenta ili pseudoeksfolijacije. S obzirom na *anatomiju* razlikujemo glaukom otvorenog i zatvorenog kuta (121).

### **Primarni glaukom otvorenoga kuta**

Primarni glaukom otvorenoga kuta (engl. *Primary Open Angle Glaucoma*, POAG) kronična je, progresivna optikoneuropatija, u pravilu bilateralna i često asimetrična. To je najčešća vrsta glaukoma koja čini tri četvrtine (74%) svih slučajeva (122). Obilježava ga pojava u odrasloj dobi, IOT > 21 mmHg, gonioskopski otvoren kut normalnog izgleda, glaukomatozno oštećenje glave vidnog živca, karakterističan gubitak vidnog polja. Obično je asimptomatski sve do kasne bolesti, kad nastupa nepovratni gubitak vida, pa je nužno rano otkrivanje, što uključuje pravodobnu identifikaciju čimbenika rizika (123). Postoje dva klinička entiteta koja se smatraju varijantama POAG-a - normotenzivni glaukom (NTG) i okularna hipertenzija (OHT).

### **Sekundarni glaukom otvorenog kuta**

Sekundarni glaukom otvorenoga kuta nastaje kao komplikacija drugih bolesti oka. Na temelju mjesta opstrukcije otjecanja očne vodice može ga se podijeliti na:

1. pretrabekularni glaukom: otjecanje očne vodice opstruirano je membranom koja prekriva trabekulum. Membrana se može sastojati od fibrovaskularnog tkiva (neovaskularni glaukom), endotelnih stanica (iridokornealni endotelijalni sindrom), epitelnih stanica (urastanje epitela).
2. trabekularni glaukom: posljedica je začepljenja trabekuluma nakupinama pigmenta (pigmentni glaukom), pseudoeksfolijativnog materijala (PEX glaukom), eritrocita i degeneriranih eritrocita (traumatska hifema (*red cell*) i *ghost cell* glaukom), proteina, upalnih stanica, prednjih sinehija (kod hipertenzivnog uveitisa), makrofaga i lećnih proteina (fakolitički glaukom), zbog poremećaja trabekularnih niti (npr. herpes zoster iritis) ili ožiljka (posttraumatski glaukom)
3. posttrabekularni glaukom: kao posljedica povišenog episkleralnog venskog tlaka u GO-u, karotidokavernoznoj fistuli, Sturge-Weberovom sindromu, opstrukciji gornje šuplje vene.

#### 1.6.1. Epidemiologija primarnog glaukoma otvorenog kuta

Glaukom otvorenog kuta najčešći je oblik glaukoma. Prema rezultatima istraživanja koja su proveli Quigley i Broman 2006. godine, procjenjuje se da je 2010. godine broj oboljelih iznosio 44,7 milijuna ljudi, a vjeruje se da će se taj broj do 2020. povećati na 58,6 milijuna. Najčešće zahvaća populaciju Europe i Sjeverne Amerike, a nakon njih slijede Indija, Kina i Afrika. Rijetko se pojavljuje prije 50. godine života. Prema procjenama Svjetske zdravstvene

organizacije kao posljedica glaukoma otvorenog kuta 4,5 milijuna ljudi je slijepo, a drži se da će do 2020. taj broj porasti na 5,9 milijuna (122).

#### 1.6.2. Patogeneza primarnog glaukoma otvorenog kuta

Stvaranje očne vodice kontinuirani je proces koji je osnova hemodinamike oka. Očna vodica se stvara sekrecijom iz nepigmentiranih epitelnih stanica cilijarnih nastavaka cilijarnog tijela, ultrafiltracijom iz kapilara cilijarnih nastavaka i dijalizom na semipropusnim membranama. U glaukomu dolazi do smanjenja sposobnosti drenažnog sustava oka da eliminira više od 2,2 mL očne vodice u minuti, koja se u normalnim uvjetima proizvodi na razini cilijarnih nastavaka (124). Očna vodica protječe kroz prednju očnu sobicu i otječe na dva načina: 90% čini trabekularni (konvencionalni) put u kojem tekućina prolazi kroz trabekulum u Schlemmov kanal i drenira se u episkleralne vene. U 10% (25-57%) slučajeva otječe uveoskleralnim (nekonvencionalnim) putem, prolazi preko površine cilijarnog tijela u suprakoroidalni prostor i drenira se venskom cirkulacijom u cilijarnom tijelu, žilnici i skleri. Dio očne vodice drenira se i putem šarenice. Ravnoteža između stupnja sekrecije očne vodice u cilijarnom tijelu i stupnja otjecanja kroz dva neovisna puta određuje vrijednosti IOT-a. Stupanj otjecanja očne vodice ovisi o otporu u odvodnim kanalićima i razini EVT-a i proporcionalan je razlici IOT-a i EVT-a.

Iako patogeneza primarnog glaukoma otvorenog kuta nije potpuno poznata, uočeno je da je visina IOT-a povezana s propadanjem ganglijskih stanica mrežnice. Smatra se da glaukomoj optikoneuropatiji pridonose vaskularni i mehanički čimbenici.

**Mehanička teorija** naglašava važnost izravne kompresije na strukture vidnog živca. IOT može uzrokovati mehanički stres i direktno oštetiti živčane niti prilikom njihovog prolaska kroz laminu kribrozu. Jedan od glavnih kliničkih znakova glaukomske optikoneuropatije je stanjenje neuroretinalnog ruba koji anatomske najprije zahvaća inferiorni i superiorni pol glave vidnog živca zbog manje količine vezivnog tkiva na polovima, pa je vertikalno uvećanje ekskavacije važan znak glaukomske oštećenja. Stres i naprezanje uzrokovani IOT-om mogu dovesti do kompresije, deformacije i preuređenja lamine kribroze s posljedičnim mehaničkim oštećenjima aksona i poremećajem aksonskog transporta, što prekida retrogradnu isporuku bitnih trofičnih faktora u ganglijske stanice mrežnice iz njihove mete u mozgu, relejnih neurona lateralne genikulatne jezgre (125).

Nekoliko studija izvijestilo je o značajno nižem intrakranijskom tlaku u bolesnika s glaukomom u usporedbi sa zdravim ispitanicima, sugerirajući da nizak intrakranijski tlak

može rezultirati visokom razlikom tlaka preko lamine kribroze, a to utječe na fiziologiju i patofiziologiju glave optičkog živca djelovanjem mehaničke sile. Postavljena je hipoteza da neravnoteža između IOT-a i intrakranijskog tlaka, osim stvaranja mehaničkih sila na lamini kribrozi, može dovesti do opasne međusobne interakcije između očne tekućine i cerebrospinalne tekućine, što rezultira poremećenim ulaskom cerebrospinalne tekućine u subarahnoidni i perivaskularni prostor optičkog živca i posebno perivaskularni prostor koji okružuje središnju arteriju mrežnice, čime se inhibira limfatički klirens otpadnih produkata iz retrobulbarog ili retrolaminarnog dijela optičkog živca (126).

**Ishemijska teorija** usredotočena je na potencijalni razvoj ishemijskog oštećenja koje je posljedica smanjene perfuzije optičkog živca. Opskrbljenost glave vidnog živca krvlju ovisi o srednjoj vrijednosti krvnog tlaka u glavi vidnog živca, IOT-u, otporu u krvnim žilama i autoregulaciji. Smanjena perfuzija može biti posljedica visokih vrijednosti IOT-a na opskrbu živca krvlju ili poremećaja vaskularne autoregulacije.

Bez obzira na to koliko utječu mehanička ili vaskularna teorija, konačni rezultat glaukomske bolesti je programirana smrt ganglijskih stanica (apoptoza) izazvana nedostatkom trofičkih faktora. Rezultati niza eksperimenata sugeriraju da se smrt ganglijskih stanica mrežnice nakon izlaganja povišenom IOT-u odvija u dvije faze. Prva faza traje oko tri tjedna, s gubitkom od oko 12% ganglijskih stanica na tjedan. Vjeruje se da nakon toga slijedi druga, sporija faza gubitka neurona (127). Mehanizam gubitka ganglijskih stanica mrežnice u prvoj fazi je apoptoza, dok je u drugoj fazi gubitak neurona posljedica toksičnih učinaka primarnih degenerirajućih stanica (128). Apoptotička stanična smrt ganglijskih stanica pripisana je toksičnosti posredovanoj glutamatom, jer stanice mrežnice u hipoksičnim uvjetima oslobađaju tu aminokiselinu koja je esencijalni neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu i mrežnici. Kad se glutamat veže za ganglijsku stanicu, otvaraju se Ca- kanali i povećava se razina unutarstaničnog kalcija, što dovodi do pojačanog lučenja dušikovog oksida i oksidativnog stresa stanica (129). Uz smrt ganglijskih stanica mrežnice, čini se da je upalni odgovor ključni element u napredovanju i širenju glaukoma (130). Zamijećeno je da upalne lezije neurona postoje ne samo u mrežnici, nego i u središnjim vidnim putovima oboljelih od glaukoma (131). Oksidativni stres i upala usko su povezani patofiziološki procesi, pa tako oksidativno oštećenje i promijenjeni mehanizmi antioksidacijske zaštite imaju značajnu ulogu u patofiziologiji glaukomske neurodegeneracije. Proizvedeni slobodni radikali oksidiraju stanične komponente poput lipida i fosfolipida i to dovodi do peroksidacije lipida i potiče pojavu retinopatije (132).

### 1.6.3. Genetička osnova primarnog glaukoma otvorenog kuta

Da genetička osnova ima ulogu u nastanku glaukoma, opaženo je već davno kad je uočeno da se češće pojavljuje u pojedinim obiteljima. U Barbados studiji potvrđeno je kako povijest glaukoma u obitelji povećava rizik gotovo 2,5 puta (133). Vjerojatnost POAG-a kod bolesnika s obiteljskim opterećenjem procjenjuje se na 14 do 47%, a prevalencija je 5 do 20 puta veća (134-136). Uočeno je da je rana pojava glaukoma (prije 40. godine) češće povezana s monogenским (mendelskim) tipom nasljeđivanja, a pojava u starijoj dobi (nakon 40. godine) s multifaktorskim/poligenim tipom nasljeđivanja. Mendelski nasljedni glaukom čini samo oko 6% POAG-a (137). POAG koji se javlja u starijoj dobi nasljeđuje se u pravilu interakcijom mnogobrojnih genetičkih čimbenika malog učinka s čimbenicima okoline. Cjelogenomska asocijacijska ispitivanja (GWAS) u europskoj populaciji kavkaskog i azijskog etničkog podrijetla identificirala su više od 70 lokusa (npr. *ABCA1*, *AFAP1*, *GMDS*, *PMM2*, *TGFBR3*, *FNDC3B*, *ARHGEF12*, *GAS7*, *FOXCI*, *ATXN2*, *TXNRD2* itd.) povezanih s POAG-om i NTG-om. Ta povezanost je katkad zajednička cijeloj populaciji, ali može pokazivati i etničke specifičnosti (138). GWAS studije otkrivaju česte varijante (polimorfizme) koje su povezane s čimbenicima rizika od nastanka glaukoma, a objašnjavaju <5% nasljednosti POAG-a i NTG-a. Genetički čimbenici igraju važnu ulogu i kod rizičnih čimbenika za nastanak POAG-a (tzv. endofenotipovi) koji su opisani u idućem poglavlju.

### 1.6.4. Rizični čimbenici za nastanak primarnog glaukoma otvorenog kuta

Europsko glaukomsko društvo u svojim smjernicama iz 2014. godine među rizične čimbenike za nastanak glaukoma otvorenog kuta navodi IOT, dob, spol, etničko podrijetlo, obiteljsku anamnezu, debljinu centralnog dijela rožnice, miopiju i očni perfuzijski tlak. Čimbenici rizika za koje se sumnja su dijabetes, sistemski krvni tlak, migrene, Raynaudov sindrom, opstruktivna apneja pri spavanju i razni lijekovi (blokatori kalcijevih kanala,  $\alpha$ -blokeri, kortikosteroidi) (121). Od lokalnih čimbenika POAG se najčešće javlja ako postoji asimetrična ekskavacija (razlika veća od 0,2) između dva oka, ako su amplitude dnevne krivulje tlaka veće od 5 mmHg i ako je c/d omjer (engl. *cup/disc ratio*) veći od 0,3.

Vrijednost IOT-a najvažniji je čimbenik rizika za razvoj i progresiju glaukoma i ujedno jedini na koji možemo neposredno utjecati. U nekih se bolesnika glaukomska oštećenja javljaju iako je IOT manji od 21 mmHg (NTG). U drugih se pak unatoč visokim vrijednostima IOT-a (>21 mmHg) ne javljaju glaukomska oštećenja (OHT). To pokazuje da osim IOT-a važnu ulogu imaju i drugi čimbenici te da postoji individualna osjetljivost vidnog živca na razinu očnog

tlaka. U bolesnika s glaukomom IOT tijekom 24 sata može varirati za 10 mm Hg ili više. Većina bolesnika bez glaukoma pokazuje dnevnu fluktuaciju tlaka od 2-6 mm Hg. Opaženo je da i svakodnevne aktivnosti, poput nošenja torbe, čitanja u ležećem položaju mogu utjecati na vrijednosti IOT-a (139, 140). Brojni su autori predložili fluktuaciju tlaka kao nezavisni čimbenik rizika za oštećenje vidnog živca (141, 142). Rizik nastanka POAG-a raste s dobi. Europsko glaukomsko društvo u svojim smjernicama iz 2014. navodi da se rizik od progresije glaukoma povećava za 26% sa svakim novim desetljećem života (121). Populacijske studije širom svijeta su pokazale veću prevalenciju glaukoma kod pojedinih etničkih skupina. Istraživanja pokazuju češću pojavu POAG-a među stanovništvom Afrike i Europe, dok se kod stanovništva Azije češće javlja glaukom zatvorenog kuta (122). Kod bijelaca starijih od 40 godina zabilježena je prevalencija POAG-a između 1,1% i 2,1%. Prevalencija među crncima je 3 do 5 puta veća, s najmanje 4 puta većom vjerojatnošću sljepoće (143-146). Stanjenje centralne debljine rožnice (engl. *central corneal thickness*, CCT ) smatra se važnim rizičnim čimbenikom za nastanak POAG-a (147). Snižena vrijednost perfuzijskog tlaka oka također je jedan od rizika za pojavu glaukoma otvorenog kuta i vjeruje se da je usko povezana s liječenjem sistemske hipertenzije (133,148). Promjene očne perfuzije mogu uzrokovati prolaznu ili permanentnu ishemiju u strukturi vidnog živca. Jedna od teorija etiologije glaukoma je 'vaskularna hipoteza' zasnovana na pretpostavci da bi abnormalna perfuzija vidnog živca bila glavni uzrok glaukomatoznog oštećenja (149-151). Održavanje očnog perfuzijskog tlaka ovisi o složenom postupku autoregulacije koji uravnotežuje krvni tlak i IOT. Svi uvjeti koji dovode do oslabljene vaskularne autoregulacije, odnosno do nesposobnosti tkiva da regulira protok krvi u skladu sa svojim potrebama, nužno dovode do oštećenja tkiva (152-155). Vaskularna disregulacija može dovesti ne samo do kronično niske perfuzije, već i do nestabilne perfuzije sa širokim fluktuacijama. Te fluktuacije tlaka posebno su izražene noću, s noćnim padovima perfuzijskog tlaka, koje dovode do oksidativnog stresa i ishemije struktura vidnog živca i peripapilarne žilnice (153, 156). Neki autori smatraju da bi sistemska hipertenzija s mogućim mikrocirkulacijskim učincima na vidni živac mogla utjecati na razvoj glaukoma, ali postoje i suprotna mišljenja (157, 158). Nedavno objavljeni radovi sugeriraju važniju ulogu sistemske hipotenzije i vazospazma u patogenezi glaukoma na način da može predisponirati oštećenju vidnog živca smanjenom perfuzijom. Noćna hipotenzija uzrokuje propadanje vidnog polja i kod bolesnika koji su dobro medikamentozno regulirani (159). Epidemiološka ispitivanja upućuju na to da je visoka kratkovidnost čimbenik rizika od razvoja i progresije glaukoma (160, 161). Neke su studije zabilježile veću prevalenciju



POAG-a i povišenih srednjih IOT-a i kod osoba s dijabetesom tipa 2, no druge nisu uspjele dokazati ovu povezanost (162, 163). Toksični učinak teških metala povezan je s razvojem neurodegenerativnih i raznih očnih bolesti. S obzirom na sličnosti u patofiziologiji između glaukoma i nekih neurodegenerativnih poremećaja, smatra se da izloženost toksičnim učincima teških metala na radnome mjestu ili putem onečišćenja vode ili hrane može igrati ulogu u razvoju glaukoma (164).

#### 1.6.5. Klinička slika glaukoma otvorenog kuta

Glavni klinički parametri glaukomske bolesti su progresivni gubitak ganglijskih stanica i aksona mrežnice te stanjenje peripapilarnog RNFL-a (sloj živčanih vlakana mrežnice, engl. *retinal nerve fiber layer*). Oštećenje RNFL-a povezano je s odgovarajućim ireverzibilnim ispadima u vidnom polju. Stupanj strukturnog oštećenja i gubitka vidnog polja služi za ocjenu stadija, težine i progresije glaukomske bolesti (165 -167). Tijek bolesti je polagan i bez simptoma, s postupnim gubitkom perifernog vidnog polja, dok centralna vidna oštrina nestaje posljednja. Glavni znakovi POAG-a su: povišen IOT, dnevne fluktuacije IOT-a veće od 5 mmHg u 90% bolesnika, razlika IOT-a između dva oka veća od 5 mmHg, promjene u papili vidnog živca i vidnom polju, dok gonioskopija pokazuje normalan kut.

#### 1.6.6. Dijagnostika glaukoma otvorenog kuta

Dijagnostika glaukoma uključuje uzimanje anamneze, pretragu prednjeg očnog segmenta procjepnom svjetiljkom, Goldmanovu aplanacijsku tonometriju, pahimetriju, gonioskopiju, pregled očne pozadine s posebnim osvrtom na papilu vidnog živca, funkcijske pretrage – vidno polje i kvantitativne strukturne pretrage glave vidnog živca i sloja živčanih vlakana mrežnice.

##### 1.6.6.1. Strukturne promjene glave vidnog živca

Procjena strukturnih promjena glave vidnog živca od presudne je važnosti u dijagnozi POAG-a i nužna je u praćenju bolesnika. Detaljna analiza papile vidnog živca i peripapilarnog tkiva najčešće omogućava utvrđivanje ranih glaukopskih promjena i prije prvih ispada u vidnom polju (168). Većina normalnih očiju ima vertikalni **omjer ekskavacije i promjera papile vidnog živca** - c/d omjer  $\leq 0,3$ , a samo 2% ima taj odnos  $\geq 0,7$ . Kako živčana vlakna i potporno tkivo u glaukomu propadaju, dolazi do povećanja ekskavacije u vertikalnom smjeru. C/d omjer  $> 0,6$  ili razlika c/d omjera između desnog i lijevog oka  $> 0,2$  upućuje na

glaukomsko oštećenje vidnog živca (169). Progresijom bolesti ekskavacija postaje sve dublja, papila vidnog živca sve bljeđa, da bi u konačnoj fazi glaukoma postala potpuno blijeda. Tada govorimo o potpunoj glaukomskoj atrofiji vidnog živca.

**Neuroretinalni rub (NRR)** je tkivo između vanjskog ruba ekskavacije i ruba vidnog živca. Normalno je ružičaste boje i ima karakterističnu konfiguraciju: najdeblji je u donjem kvadrantu, potom u gornjem, zatim u nazalnom te na kraju temporalnom kvadrantu. Ova asimetrija je uzrokovana položajem središta glave vidnog živca koji je  $0,53 \pm 0,34$  mm horizontalno iznad foveje, pa veliki broj aksona napušta oko kroz relativno uski donji dio glave vidnog živca. Stoga je bolja vizualizacija sloja živčanih vlakana mrežnice u inferotemporalnoj regiji diska. Ovaj redoslijed je opisan kao ISNT pravilo (inferiorno, superiorno, nazalno, temporalno). Kao posljedica gubitka neuroretinalnog tkiva dolazi do razotkrivanja lamine kribroze i do vizualizacije njezinih pora, koje se progresijom bolesti počinju doimati kao točkice (eng. *laminar dot sign*).

Nakon identifikacije NNR-a i ekskavacije papile ispitivanje treba usmjeriti na **RNFL**. Odnos između gubitka ganglijskih stanica i stanjenja RNFL-a te oštećenja vidnog polja kao posljedice glaukoma trajna su tema istraživanja (170-173). RNFL je sastavljen od aksona ganglijskih stanica, astrocita, dijelova Müllerovih stanica kao i malog broja eferentnih vlakana nepoznate uloge. Aksoni ganglijskih stanica mrežnice konvergiraju u papilu vidnog živca formirajući papilomakularni, nazalni i temporalni snop. RNFL se najbolje prikazuje pri pregledu sa zelenim svjetlom kad se fokus svjetla usmjeri malo ispred krvnih žila. Na očnoj pozadini refleks aksona izgleda kao bijele linije, a glija reflektira manje svjetla i pojavljuje se kao tamne linije - ovaj kontrast čini strijatan izgled RNFL-a. Početno oštećenje RNFL-a u glaukomu može biti difuzno ili lokalizirano. Kod difuznog oštećenja dolazi do difuznog smanjenja svjetline RNFL-a, sa smanjenjem normalne razlike između gornjeg i donjeg pola mrežnice. Lokalizirani ispadi u sloju živčanih vlakana nalikuju na trokutaste fragmente s jasno ograničenom površinom, koji se protežu radijalno od glave vidnog živca i pružaju se periferno. Gubitak RNFL-a utječe na jasnoću, raspored i vizualizaciju peripapilarnih krvnih žila mrežnice koje postaju tamnije i oštrijih obrisa. Ova vrsta ispada može se uočiti kod 20% oboljelih od glaukoma (174).

Mala tzv. „*splinter*“ **krvarenja** (nalik na procjep, iverici) na glavi vidnog živca ili uz njezin rub upućuju na moguće glaukomske oštećenje. Ova krvarenja su plamičasta i najčešće se nalaze inferotemporalno uz sami rub glave vidnog živca. Procjenjuje se da je prevalencija

nalaza krvarenja na glavi vidnog živca zdravoj populaciji  $\leq 0,2\%$ , dok se u bolesnika s glaukomom javlja u 9-20% (175, 176).

Stanjenje neuroretinalnog tkiva i povećanje ekskavacije dovode do promjene položaja krvnih žila na papili vidnog živca. Najčešće se vidi dvostruka angulacija krvne žile gdje ona najprije ponire otraga, diže se uz strmi rub ekskavacije i ponovo zavija i izlazi van. Ovo savijanje krvne žile opisuje se kao „znak bajonete“ ili **ogoljenje**. Takve su promjene osobito važne tijekom pregleda i mogu upućivati na progresiju bolesti.

**Parapapilarna atrofija** može se podijeliti na dvije zone: prva,  $\alpha$ -zona s nepravilnim prstenom hiperpigmentacije i hipopigmentacije i druga,  $\beta$ -zona koja predstavlja korioretinalnu atrofiju s vidljivom sklerom i velikim krvnim žilama žilnice. Postojanje  $\beta$ -zone povezano je s većim rizikom od daljnje progresije glaukomske bolesti i općenito izraženijom glaukomsom optikoneuropatijom (177).

U današnje vrijeme strukturne promjene na glavi vidnog živca detektiramo klinički i slikovnim metodama kao što su skenirajuća laser polarimetrija (GDx), konfokalna skenirajuća laser tomografija (HRT) i optička koherentna tomografija (OCT). Slikovne automatizirane metode (GDx, HRT i OCT) objektivno dokumentiraju i kvantitativno mjere strukturne promjene glave vidnog živca i mrežnice.

#### 1.6.6.1.1. Optička koherentna tomografija

OCT je dijagnostička metoda prikaza dvodimenzionalnih ili trodimenzionalnih poprečno-presječnih slika ljudske mrežnice, vidnog živca i prednjih struktura oka. Osnovne prednosti OCT-a koje ga danas čine jednom od najvažnijih pretraga u svakodnevnom kliničkom i istraživačkom radu su činjenica da je neinvazivan, bezbolan, kratkotrajan, beskontaktno, može se ponavljati bez rizika, pouzdan je i visokoosjetljiv (178). OCT-om se postiže vizualizacija tkiva *in situ* i *in vivo*, u realnom vremenu, u visokoj rezoluciji od 5-10  $\mu\text{m}$  (179, 180). To mu omogućuje da formira transverzalnu dubinsku sliku (tomografiju) dijelova tkiva, slično transverzalnim uzorcima tkiva koji se promatraju pod mikroskopom, bez uzimanja uzorka kao u histologiji. Baš zbog toga OCT se može opisati kao neinvazivna metoda biopsije i histološkog presjeka mrežnice uživo (179).

Načelo na kojem se temelji OCT je niskokoherentna interferometrija koja mjeri rezultate dvaju kombiniranih svjetlosnih valova. Kako bi se točno odredile vrlo male udaljenosti ili debljine ispitivanih struktura, OCT aparat metodom interferetrije mjeri vremensko zaostajanje valova pri prolasku kroz različite strukture. Uređaji se služe niskokoherentnim

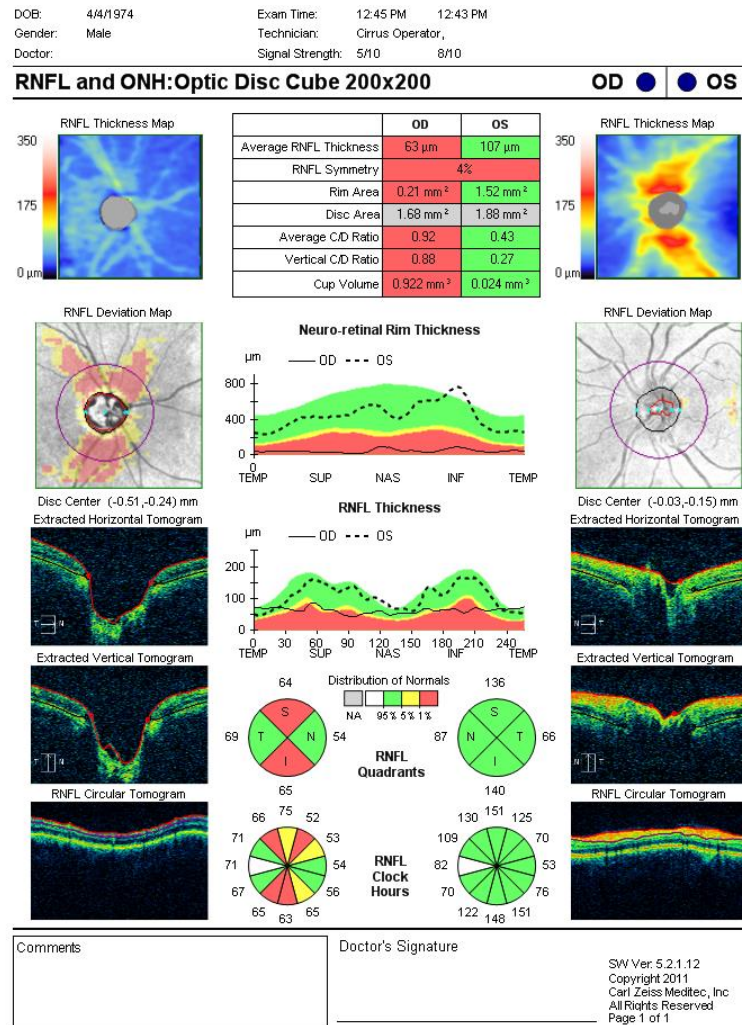
kontinuiranim snopom svjetlosti iz superluminiscentne diode (SLD) (181). Preporučena valna duljina ( $\lambda = 843 \text{ nm}$ ) pripada infracrvenom spektru, jer takva svjetlost najbolje prodire u tkivo, a nevidljiva je ljudskom oku. Emitirana svjetlosna zraka usmjerena je preko ciljanog tkiva. OCT sustav prikuplja informacije o odbijenoj svjetlosti i mjeri vrijeme kašnjenja na putu do tkiva i iz njega. Povratni signal svjetlosti iz dubljih dijelova tkiva ima veće vrijeme kašnjenja, jer svjetlosti treba više vremena da bi stigla do senzora, u usporedbi s onim koje se reflektira od plitkih slojeva (182, 183). Svjetlosne zrake iz OCT sonde prelaze preko cijele površine unaprijed programirane zone tkiva i pružaju brojne A skenove koji povezuju sliku. Dobiveni se podatci analiziraju i računalno obrađuju kako bi se dobio vizualni prikaz poprečnih presjeka mrežnice visoke rezolucije, detaljni prikaz strukture i kvantitativni podatci o debljini mrežnice i RNFL-a.

Promatrajući razvoj OCT tehnologije, OCT uređaji se mogu razdijeliti u tri skupine:

1. OCT uvjetovan vremenom (engl. *time-domain* OCT (TD-OCT))
2. Spektralni OCT (engl. *spectral-domain* OCT (SD-OCT)) ili OCT temeljen na Fourierovoj jednadžbi (engl. *Fourier domain* OCT (FD-OCT))
3. OCT uvjetovan uklanjanjem izvora (engl. *swept-source* OCT (SS-OCT))

TD-OCT je prva generacija OCT aparata i osnova je budućeg razvoja tehnologije. Kao što je gore spomenuto, OCT snimanje ovog tipa temeljilo se na niskokoherentnoj interferometriji, no kao referentna površina upotrijebljeno je zrcalo, što je uzrokovalo ograničenu brzinu snimanja, dopuštajući samo oko 400 A-skenova u sekundi, s aksijalnom rezolucijom od oko  $10 \mu\text{m}$ . (184). SD-OCT ili FD-OCT donose značajan napredak u tehnologiji snimanja (185-187). Eliminirana je potreba za pomicanjem osovine zrcala, a rezolucija i brzina su dodatno povećane. Umjesto pomičnog zrcala za snimanje se rabi spektrometar, a budući da se uporaba spektrometra temelji na Fourierovoj matematičkoj jednadžbi kako bi se stvorila slika, ova se tehnologija također naziva i *Fourier domain OCT* (185). Ovdje se za mjerenje spektralnih oscilacija u različitim slojevima tkiva primjenjuje širokopoljasni izvor svjetla i spektrometar s niskim gubitkom (engl. *low-loss spectrometer*). SD-OCT stvara slike koje drže zrcalo u istom položaju, registrirajući svo reflektirano svjetlo iz mrežnice u jednoj točki i jednom vremenskom intervalu (188). Upotreba spektralne tehnike uklanja potrebu za snimanjem dubine, te se stoga brzina snimanja dramatično povećava. Suvremeni SD-OCT-i postižu brzinu snimanja od 55 000 A- skenova u sekundi i omogućuju aksijalnu rezoluciju od  $5\text{-}7 \mu\text{m}$  (186). Veća brzina snimanja omogućuje prikupljanje 3D podataka, sastavljenih od niza transverzalnih optičkih presjeka, odnosno B-skenova. U SS-OCT sustavu izvor je brzo

podesiv uskopojasni laser dugih valnih duljina (1050 nm), a intenzitet raspršene svjetlosti bilježi fotodetektor (188). To čini razliku u odnosu na SD-OCT tehnologiju koja primjenjuje širokopojasni izvor svjetla i interferenciju detektira spektrometrom i posebnom vrstom kamere (189). Iako je SD-OCT tehnologija dominantna u svakodnevnoj praksi, SS-OCT ima svoje prednosti. Prije svega, posjeduje veću osjetljivost aparata pri većim dubinama snimanja, trodimenzionalan prikaz struktura u širokom polju skeniranja (engl. *wide-field scan*), ne zahtijeva spektrometar i posebnu vrstu kamere, što smanjuje složenost uređaja i cijenu. SS-OCT aparat postiže brzinu snimanja od 100 000 - 400 000 A- skenova u sekundi (190,191). Time se smanjuju pogreške snimanja uzrokovane pokretima oka te omogućuje bolja vizualizacija lokaliziranih patoloških promjena. Većina SS-OCT-a posjeduje ultravisoku rezoluciju od 1-1,3  $\mu\text{m}$ , što omogućuje dublje prodiranje svjetlosti u tkiva, bolju vizualizaciju rožnice i drugih elemenata prednjeg segmenta oka, detalja kao što su aksoni, lamina kribroza, krvne žile ili čak pojedinačne stanice mrežnice (186, 192, 193). Dosadašnja su istraživanja pokazala da se SS-OCT i SD-OCT zasad ne razlikuju u pogledu učestalosti, vrste i uzroka artefakata kod snimanja vidnog živca i makule u bolesnika s glaukomom i suspektnim glaukomom (190) (Slika 1).



Slika 1. Prikaz nalaza Cirrus OCT-a koji sadrži RNFL mapu debljine (engl. RNFL *thickness map*), kartu odstupanja (engl. RNFL *deviation map*), kartu odstupanja (engl. RNFL *deviation map*), horizontalni i vertikalni tomogram (engl. *extracted horizontal and vertical tomogram*), RNFL kružni tomogram (engl. RNFL *circular tomogram*), debljinu neuroretinarnog ruba (engl. *neuro-retinal rim thickness*), RNFL TSNIT graf, debljinu RNFL-a u četiri kvadranta (engl. RNFL *quadrants*) i debljinu RNFL-a u 12 linearnih (engl. RNFL *clock hours*) sektora.

#### 1.6.6.2. Funkcijske promjene glave vidnog živca

Funkcija vidnog živca klinički se procjenjuje ispitivanjem vidne oštine, kolornog vida, osjetljivosti na kontrast i zjeničnih reakcija. Uz to funkcijske promjene pratimo perimetrijom koja je važna za dijagnosticiranje, praćenje i procjenu učinkovitosti liječenja glaukoma i GO-a. Europsko udruženje glaukologa preporučuje uporabu standardne automatske perimetrije (SAP). To je statička kompjuterizirana pragovna perimetrija koja obuhvaća

centralno vidno polje i koja se služi bijelim podražajem na slabije osvijetljenoj bijeloj podlozi (169). Statistički značajna grješka vidnog polja kod glaukoma, uključuje tri ili više susjednih točaka označenih kao statistički abnormalne koje prate raspodjelu sloja živčanih vlakana mrežnice i posljedično abnormalni parametri vidnog polja (194). Intenzitet svjetla koji se reflektira na perimetrijskoj površini naziva se sjajnost i može se objektivno mjeriti svjetlosnim brojiлом. Izražava se u kandelama po metru u kvadratnom ( $\text{cd}/\text{m}^2$ ) ili starijom jedinicom, apostilbima (asb), koji odgovaraju  $0,31831 \text{ cd}/\text{m}^2$ . Automatski perimetri primjenjuju asb konvertirane u logaritamske jedinice decibele (dB) prema formuli:  **$\text{dB} = 10 \times \log(L \text{ max}/L)$**  (gdje je dB prag osjetljivosti, L max je najveća sjajnost koju perimetar može prikazati, a L je sjajnost podražaja na pragu, oba izražena u asb). Što je veći broj apostiliba potreban da se dosegne prag podražljivosti, to je osjetljivost retine manja. Logaritamska se ljestvica upotrebljava za adresiranje velikog raspona vrijednosti i za linearnije povezivanje tog raspona s vizualnom funkcijom. Napredak u računalnoj tehnologiji omogućuje kliničarima ranije otkrivanje glaukoma kao i kvantitativno praćenje gubitaka tijekom vremena. Računalna metoda je manje subjektivna, bolja u utvrđivanju oštećenja u središnjoj i intermedijarnoj zoni, rezultate testa je lakše analizirati, no zahtijeva visoku kooperativnost i usredotočenost ispitanika.

Kinetičku perimetriju rabimo samo kod velikih ispada u vidnom polju, gdje kompjuterizirani perimetri pokazuju središnji otok unutar  $10^\circ$  ili kad su rezultati tiskanog shematskog izvještaja gotovo crni, kod starijih bolesnika s lošom fiksacijom ili malim ostatkom vida, oštećenjima u perifernom dijelu vidnog polja (izvan središnje zone od  $30^\circ$ ) te ako imamo nedovoljno informacija o stanju vidnog polja, a u ostalim se slučajevima primjenjuje automatizirana perimetrija.

#### 1.6.6.2.1. Standardna automatizirana perimetrija

Perimetri *Octopus 900* (Haag- Streit AG, Koeniz-Berne, Switzerland) (OP) i *Humphrey Visual Field Analyser* (HFA) (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) dva su najčešće upotrebljavana standardna automatizirana perimetra (SAP) u Europi. Ispitna mjesta (algoritamski programi) trebaju biti prikladna za glaukom. Najčešće primjenjivani pragovni algoritmi su „*Dynamic Strategy*“ i „*TOP Strategy*“ Octopus perimetra te „*SITA standard*“ i „*SITA fast*“ Humphreyjeva perimetra. Perimetar Octopus u praćenju i dijagnostici glaukoma najčešće se služi pragovnim algoritmom „*Dynamic Strategy*“ koji traje 5-8 minuta po oku, a veličina koraka se prilagođava retinalnoj osjetljivosti (od 2 dB - oko normalnih vrijednosti, do 10 dB u

području slabije retinalne osjetljivosti). TOP algoritam znatno je brži (2-3 minute) jer se svaki odgovor bolesnika vrjednuje kao da je pet puta dao isti odgovor, jer su vrijednosti pragova susjednih točaka povezane (195).

Kod SAP-a programi se međusobno razlikuju s obzirom na raspored točaka na retini koje se testiraju. U različitim bolestima očekuju se različiti ispadi (npr. bolesti makule, dijabetes, glaukom, neurooftalmološka stanja). Test-lokacije su najgušće raspoređene na mjestima najčešćih ispada u određenim bolestima. Kako je najveći broj ganglijskih stanica mrežnice lokaliziran u centralnih 25-30<sup>0</sup> vidnog polja, najčešći programi za testiranje glaukoma pokrivaju središnjih 30<sup>0</sup> vidnoga polja. To su programi G1 i G2 Octopus perimetra, odnosno 30-2 i 24-2 Humphreyjeva perimetra. G uzorak dizajniran je tako da služi kao višenamjenski test i nudi izvrsnu kombinaciju između trajanja testa i točnosti (196). Sadrži 59 različitih lokacija unutar središnjih 30<sup>0</sup> vidnoga polja, a nalaze se u obrascu koji olakšava ne samo otkrivanje gubitka vida povezanog s glaukomom, nego i neurooftalmološke i makularne bolesti. Kako bi se maksimiziralo otkrivanje glaukomatoznog oštećenja vida, mjesta ispitivanja su raspoređena duž živčanih snopova mrežnice. G uzorak nudi visoku gustoću točaka u području nazalne stepenice i paracentralno (do razmaka od 2,8<sup>0</sup>), kako bi se olakšao postupak otkrivanja paracentralnih skotoma, koji su česti u glaukomu, ali katkad promašeni u drugim obrascima (197). Mnoga izvješća upućuju na to da se kod bolesnika s glaukomom u makuli pojavljuju strukturni i funkcijski deficiti (197, 198). Stoga se G program, sa svojih pet testnih točaka u fovei i ukupno 17 testnih točaka u makuli, usredotočuje na najvažnije područje vidne funkcije za čitanje i identifikaciju predmeta i omogućuje dodatno otkrivanje makularne bolesti.

U tijeku izvođenja testa mogu se pojaviti artefakti koji nastaju zbog raznih uzroka. Prilikom izvođenja testa treba obratiti pozornost na refrakcijske grješke. Ostali uzroci artefakata su zjenica uža od 3 mm, zatim ptoza i smetnje nosa.

### **Interpretacija nalaza standardne automatske perimetrije**

SAP procjenjuje jačinu osjetljivosti na različitim mjestima u vidnom polju, pri čemu su na različitim instrumentima dostupni različiti uzorci ispitivanja, koji se potom zbrajaju u jedan ili više globalnih indeksa poput prosječnog oštećenja (MD, engl. *mean defect*) i indeksa vidnog polja (VFI, engl. *visual field index*) (194). Octopus perimetar omogućuje statističku analizu rezultata pojedinačnog testiranja vidnog polja u obliku ispisa koji sadrži sljedeće mape vidnog polja: siva ljestvica, numerički prikaz vrijednosti, tablica usporedbe, korigirana tablica usporedbe, vjerojatnost, korigirana tablica vjerojatnosti i Bebiéova krivulja.



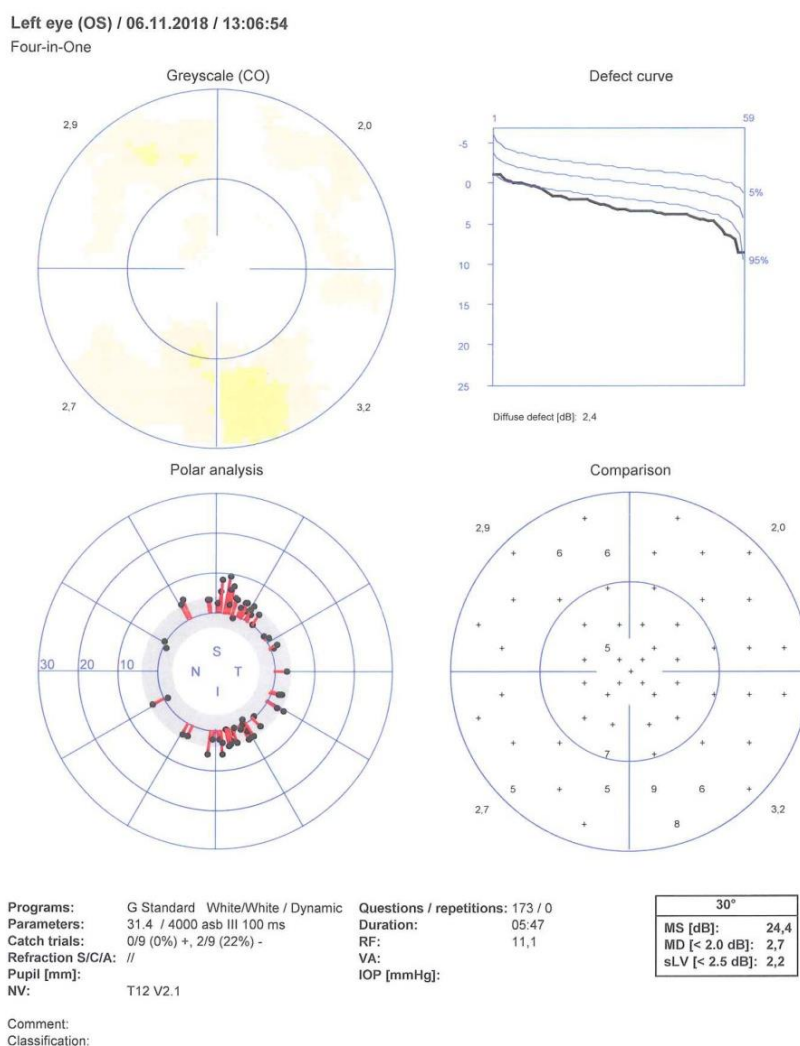
Najveći broj živčanih vlakana mrežnice nalazi se unutar središnjih 30°, stoga većina gubitka vidnog polja vidljivog u ranom i umjerenom glaukomu nastaje unutar središnjih 30°. Karakteristični obrasci gubitka vidnog polja kod glaukoma su: paracentralni skotom, nazalna stepenica, lučni skotom, temporalni klin, altitudinalni defekti te centralno suženje vidnog polja kod uznapredovalog glaukoma.

#### 1.6.6.2.2. Octopus Polar Analiza

Octopus Perimetrija sa softverom *EyeSuite* (Haag-Streit AG, Koeniz-Berne, Švicarska) jedna je od metoda perimetrije koja se primjenjuje u dijagnosticiranju glaukoma i za mjerenje glaukomske funkcijske progresije (199-201). Osim klasičnog prikaza nalaza vidnog polja, Softver *EyeSuite* sadrži dva alata posebno dizajnirana za glaukom i otkrivanje suptilnih glaukopskih promjena, analizu klastera i Polar analizu (202).

Analiza klastera temelji se na činjenici da se tipični glaukopski ispadi sastoje od nakupljanja susjednih lokacija u vidnom polju, koje odgovaraju distribuciji snopova živčanih vlakana mrežnice grupirane u 10 klastera. **Polar analiza** pruža informacije o tome gdje se strukturni ispadi mogu očekivati na vidnom živcu prikazivanjem rezultata vidnog polja pomoću strukturnih koordinata. Temelji se na poznatom odnosu između strukture i funkcije i služi se činjenicom da svaka test lokacija vidnog polja odgovara specifičnom retinalnom snopu živčanih vlakana u mrežnici (tj. defekt u gornjoj polovini vidnog polja odgovara defektu RNFL-a u donjoj polovini retine, a promjene u nazalnoj polovini vidnog polja anatomski odgovaraju oštećenju živčanih vlakana u temporalnoj polovini mrežnice).

Polar analiza se temelji na superpoziciji test lokacija G uzorka na Hoganovu RNFL mapu (203). U tablici usporedbe lokalna oštećenja su prikazana duž snopova živčanih niti koje ulaze u sastav vidnog živca. Živčana se vlakna projiciraju na glavi vidnog živca i ulaze pod određenim kutom. Softver utvrđuje kut ulaska svakog živčanog vlakna i služi mu za postavljanje svake testne lokacije kao crvene linije na prikazu Polar analize. Na taj su način lokalni defekti prikazani kao crvene linije dužina kojih je rangirana u ljestvici od 10, 20 i 30 dB-a. Lokalizacija linije označava odgovarajuću lokaciju oštećenja, a duljina linije pokazuje veličinu gubitka u dB-u, što je linija duža, to je oštećenje veće. Orijehtacija grafa je obrnuto zrcalna kako bi odgovarala anatomiji glave vidnog živca (Slika 2). Služeći se ovim grafičkim prikazom, rezultati vidnog polja mogu biti povezani sa strukturnim rezultatima, čime se mnogo lakše obavlja detaljna i točna usporedba oštećenog segmenta (Slika 3).

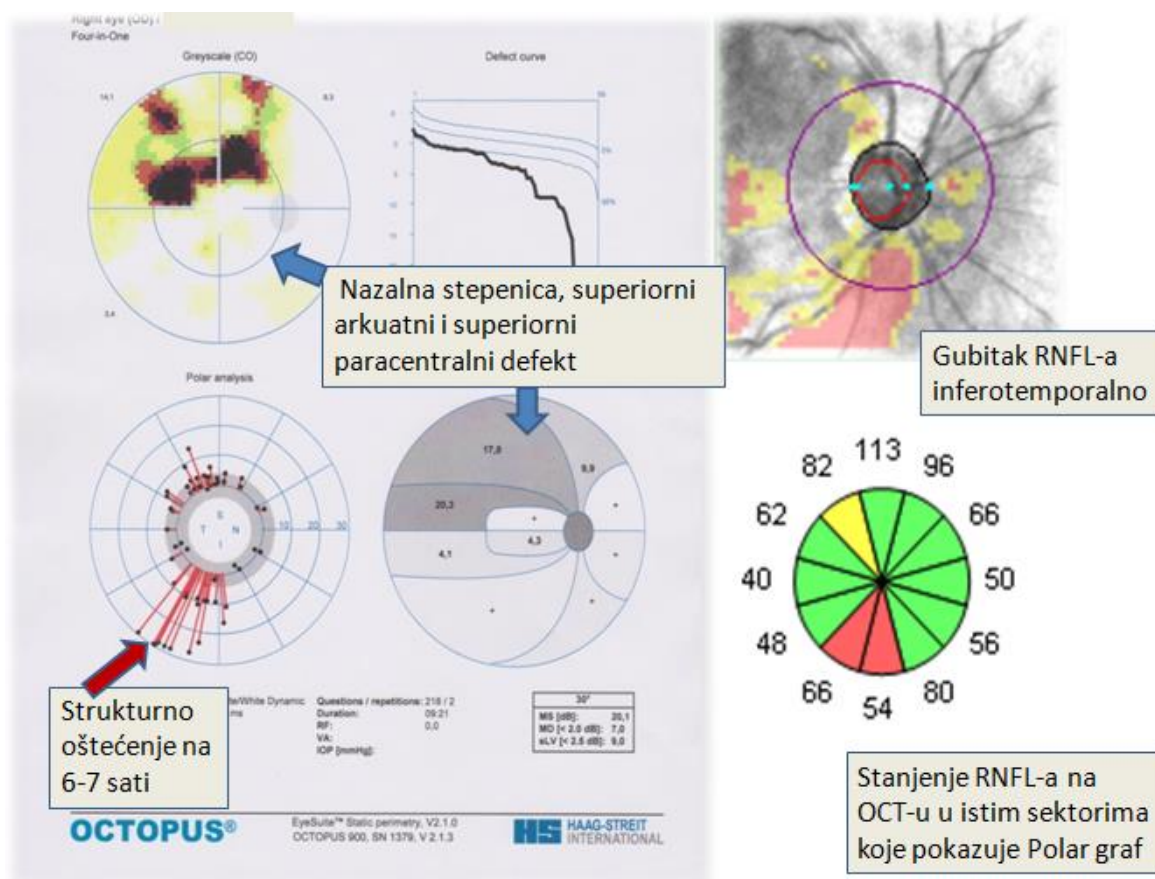


**OCTOPUS®**

EyeSuite™ Static perimetry, V3.1.0  
OCTOPUS 900, SN 1379, V 2.2.0 / 3.1.0

**HAAG-STREIT**  
INTERNATIONAL

Slika 2. Prikaz nalaza vidnog polja Octopus koji se koristi u ovom istraživanju, sadrži sivu ljestvicu, Bebiéovu krivulju, Polar analizu i tablicu usporedbe.



Slika 3. Prikaz odnosa strukturalnih i funkcijskih promjena. Polar analiza prikazuje gubitak osjetljivosti s mape usporedbe kao projekciju na vidni živac, te omogućava laku korelaciju sa strukturalnim rezultatima. Na slici je prikazana i analiza klastera.

### 1.6.6.3. Odnos strukturalnih i funkcijskih promjena kod glaukoma

Bolesti koje zahvaćaju različite regije duž vidnog puta, od mrežnice do korteksa, proizvode različite vrste oštećenja vidnog polja. Takva oštećenja možemo opisati lokacijom (centrocekalni, lučni skotom, hemianopsija, kvadrantopsija), dubinom (relativni ili apsolutni skotom), cjelovitošću (djelomični ili potpuni) i kongruentnošću (sličnost između dva oka). Prema tome, pregledom vidnog polja može se lokalizirati strukturalni deficit i utvrditi opseg temeljnih strukturalnih oštećenja. Glaukom pruža jedinstvenu mogućnost ispitivanja odnosa strukture i funkcije (s-f) zbog načina na koji su pogođeni slojevi živčanih vlakana mrežnice i vidni živac (204). Pitanje prethode li strukturalne promjene funkcijskim, jedno je od ključnih u dijagnozi, praćenju i terapiji glaukoma. Često se tvrdi da strukturalne nepravilnosti prethode promjenama vidnog polja u razvoju glaukoma. Sommer i sur. su na malom uzorku otkrili da su se promjene u RNFL-u pojavile 3-5 godina prije nego što je otkriveno oštećenje na vidnom

polju (205). Histološke studije su pokazale da se 25-35% ganglijskih stanica može izgubiti prije nego što se na SAP-u očituju ispadi u vidnom polju (206). No iako veliki gubitak ganglijskih stanica mrežnice prije statistički značajnih promjena vidnog polja podrazumijeva da strukturno oštećenje prethodi funkcijskom gubitku, o tome se još i sad raspravlja (207). Harwerth i sur. su pokazali kako rani funkcijski gubitak nije povezan s gubitkom ganglijskih stanica mrežnice (RGC, engl. *retinal ganglion cells*) u eksperimentalnom glaukomu. Naime, animalni modeli u njihovom istraživanju u prosjeku su pokazali funkcijski gubitak veći od - 6 dB-a na HFA, čak i kad je prosječni gubitak RGC-a bio minimalan, manji od 10%. U kasnijem istraživanju našli su kako su oštećenja vidnog polja prikazana na SAP-u proporcionalna gubitku živčanih stanica zbog glaukoma (208). Podatci iz velikih kliničkih ispitivanja pokazuju da perimetrijska oštećenja mogu prethoditi promjenama glave vidnog živca u 35% do 86% bolesnika (209-211). Ako strukturno propadanje prethodi funkcijskom pogoršanju, mjerenja strukturnih promjena mogu pomoći u predviđanju funkcijskog gubitka, a time omogućuju liječnicima da djeluju brže (212). Danas prevladava mišljenje da se promjene u strukturi i funkciji kod nekih bolesnika mogu dogoditi istodobno kao rezultat uobičajene uzročno-posljedične veze, ali manifestacija promjena ovisi o tome koje tehnike mjerenja rabimo i u kojem je stadiju glaukomska bolest (213), Slika 3. Prethodne studije su sugerirale da su slikovni aparati (OCT) prikladniji za otkrivanje napredovanja u relativno ranim fazama bolesti, dok SAP ranije otkriva promjene u slučajevima s uznapredovalim stadijem glaukomske bolesti (168, 214).

## **2. HIPOTEZA I CILJEVI ISPITIVANJA**

Hipoteza ovog istraživanja je da postoji povezanost između strukturnih promjena na vidnom živcu i funkcijskih promjena u vidnom polju u bolesnika s GO-om i povišenim IOT-om i da se ona razlikuje od one kod bolesnika s GO-om koji nemaju povišeni IOT i onih s POAG-om.

Cilj je ispitati korelaciju strukturnih promjena na vidnom živcu i funkcijskih promjena u vidnom polju usporedbom Polar analize vidnog polja Octopus 900 i OCT-a u bolesnika s GO-om s povišenim IOT-om i bez njega i u bolesnika s POAG-om.

Sekundarni ciljevi:

1. Utvrditi lokalizaciju i opseg strukturnih i funkcijskih ispada u ispitivanim skupinama i usporediti ih
2. Evaluirati novi alat vidnog polja Octopus, Polar analizu i mogućnost stvaranja objektivne strukturno-funkcijske mape koja će se moći upotrijebiti kako bi se poboljšala sposobnost kliničara da dijagnosticiraju, prate i liječe povišeni IOT kod bolesnika s GO-om
3. Na temelju dobivenih nalaza utvrditi je li nužna sustavna primjena hipotenzivne terapije u bolesnika s GO-om i IOT-om
4. Utvrditi moguće rizične čimbenike koji bi kod bolesnika s GO-om mogli pogodovati razvoju povišenog IOT-a

### **3. ISPITANICI I METODE**

Presječna, opservacijska studija uključila je 98-ero ispitanika s GO-m i 84-ero s POAG-om liječenih u subspecijalističkim ambulantomama Klinike za očne bolesti KBC-a „Sestre milosrdnice“. Oba oka ispitanika uključena su u istraživanje ako su zadovoljavala kliničke kriterije. Istraživanje je provedeno u razdoblju od travnja 2017. do siječnja 2019. godine. Odobrilo ga je Etičko povjerenstvo KBC-a „Sestre milosrdnice“ i Etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Svi ispitanici potpisali su pisani informirani pristanak za sudjelovanje. Prethodno im je objašnjena priroda ispitivanja koja je u skladu s Helsinškom deklaracijom. Sudjelovanjem nisu bili izloženi nikakvim dodatnim rizicima, štoviše, obavljena im je kompletna glaukomska obrada i, ovisno o rezultatima, provedeno je daljnje praćenje i liječenje.

### 3.1. Ispitanici

Ispitanici su razdijeljeni u tri skupine.

1. Prva skupina: 48-ero ispitanika (94 oka) s kliničkom slikom GO-a i prema EUGOGO klasifikaciji blagog i umjerenog stadija bolesti, s vrijednostima IOT-a od 10 -21 mmHg, s najboljom korigiranom vidnom oštrinom  $\geq 0,8$
2. Druga skupina: 50-ero ispitanika (97 očiju) s kliničkom slikom GO-a, prema EUGOGO klasifikaciji blagog i umjerenog stadija bolesti, izmjerenim vrijednostima IOT-a  $> 21$  mmHg, s najboljom korigiranom vidnom oštrinom  $\geq 0,8$
3. Treća skupina: 84-ero ispitanika (153 oka) s POAG-om, izmjerenim vrijednostima IOT-a  $> 21$  mmHg, s najboljom korigiranom vidnom oštrinom  $\geq 0,8$ , na antiglaukomoj terapiji

Isključujući kriteriji za sve skupine su:

- ispitanici mlađi od 18 i stariji od 90 godina,
- najbolja korigirana vidna oštrina lošija od 0,8 prema Snellenovim tablicama,
- refrakcijska grješka  $> \pm 5$  dioptrija, astigmatizam  $> \pm 2$  dioptrije,
- prethodne operacije i zahvati na oku,
- zamućenje u optičkim medijima prednjeg segmenta oka (rožnica, prednja očna sobica, leća),
- gonioskopski zatvoren očni kut,
- primjena steroida u posljednjih 6 mjeseci,
- DON,



- druge oftalmološke, sistemske i neurološke bolesti te uzimanje lijekova koji bi mogli utjecati na nalaz vidnog polja,
- Nepouzdan nalaz: VP-a (RF >10-15%,) i OCT-a (jačina signala < 6/10).

### 3.2. Metode

Dijagnoza GO-a postavljena je na temelju kliničke slike, karakterističnog nalaza kompjuterizirane tomografije, laboratorijskih i endokrinoloških nalaza. Isključeni su bolesnici s teškim, ugrožavajućim oblikom GO-a zbog nemogućnosti snimanja vidnog polja uslijed restrikcije pogleda i jake protruzije bulbusa.

Dijagnoza POAG-a temeljila se na povišenim vrijednostima IOT-a >21 mmHg, otvorenom očnom kutu na gonioskopiji, karakterističnim ispadima u vidnom polju potvrđenim na tri uzastopna snimanja, odgovarajućim strukturnim promjenama na glavi vidnog živca.

Svim ispitanicima uzeti su osnovni demografski i anamnestički podatci s obzirom na moguće rizične čimbenike koji bi mogli pogodovati razvoju glaukoma: dob, spol, anamneza sadašnjih i prijašnjih sistemskih i očnih bolesti, dosadašnje liječenje glaukoma i GO-a, te je obavljena kompletna glaukomska obrada koja uključuje: određivanje najbolje korigirane vidne oštine na daljinu (BCVA, engl. *best corrected visual acuity*) (optotipi prema Snellenu), mjerenje IOT-a (aplanacijska tonometrija prema Goldmannu s lokalnim anestetikom Tetracainom) i pahimetriju. Ispitanici kojima je IOT bio > 21 mmHg u tri naknadna mjerenja svrstani su u skupinu s "povišenim IOT-om". IOT je mjeren u primarnom položaju, pri čemu ispitanik nije pomicao bulbuse prema gore, jer bi to potencijalno moglo povisiti IOT. Mjerenje centralne debljine rožnice ili pahimetrija provedena je na aparatu Tomey em-4000 (Tomey corporation, Nagoya, Japan). Potom su obavljeni pregled prednjeg segmenta oka na biomikroskopu, gonioskopija (kontaktnom Goldmanovom trozrcalnom lupom nakon ukapanog lokalnog anestetika Tetracaina), pregled očne pozadine u midrijazi (indirektnom beskontaktnom lupom od +78D) te mjerenje protruzije bulbusa Mouritsovim egzoftalmometrom, koji eliminira grješku paralakse prilikom očitavanja vrijednosti mjerenja. Ispitanici s GO-om dodatno su klasificirani po NOSPECS i CAS klasifikaciji orbitopatije, određene su im vrijednosti hormona (TSH, fT3, fT4) i protutijela (Anti-TSHR, Anti-TPO, Anti-TG) štitnjače, uzeti anamnestički podatci: tiroidni status prilikom postavljanja dijagnoze GO-a, tiroidni status u vrijeme mjerenja IOT-a i glaukomske obrade, vrijeme trajanja bolesti štitnjače i vrijeme trajanja orbitopatije, obiteljska anamneza vezana za bolesti štitnjače i glaukom, dosadašnje

liječenje bolesti štitnjače (lijekovi, operacija, kortikosteroidi, radioaktivni jod) pušenje, stres, sistemne bolesti.

Radi određivanja promjena u vidnom polju svim bolesnicima je snimljeno kompjuterizirano vidno polje na uređaju Octopus 900 (Haag- Streit, Švicarska), primijenjen je glaukomijski G2 program (*dynamic strategy*, W-W, veličine test značke III, svjetlosne jakosti pozadine od 31,4 asb). Grafički ispis uključuje sivu ljestvicu, tablicu usporedbe, Bebiéovu krivulju i Polar analizu (Slika 2). Svim ispitanicima napravljeno je vidno polje s najbolje korigiranom vidnom oštrinom na oba oka ili na oku koje je ispunilo kriterije za uključenje u studiju. Svakom ispitaniku snimljeno je vidno polje uzastopno tri puta u razmaku od mjesec dana kako bi smanjili broj lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata. Treći nalaz vidnog polja je analiziran. Promatrane vrijednosti su dubina i lokalizacija defekata na Polar analizi, zatim MS (engl. *mean sensitivity*), MD (engl. *mean defect*) i sLV (engl. *square root of Loss Variance*).

Automatski perimetar Octopus daje nekoliko brojčanih parametara koji sažimaju rezultate ispitivanja vidnog polja u jednom broju:

1. MS: srednja vrijednost svih mjerenja osjetljivosti mrežnice, izražena u dB-u. Normalne vrijednosti ovise o dobi ispitanika.
2. MD: srednja vrijednost ispada svih komparacijskih tablica. Dopušteno je odstupanje od - 2 do + 2 dB-a.
3. sLV: rezultat devijacija svih mjerenih lokacija vrijednosti MD-a. Vrlo je osjetljiv pa je zato rani pokazatelj lokaliziranih funkcionalnih oštećenja. Povišena vrijednost sLV-a je ona iznad  $2,5 \text{ dB}^2$

Na Polar analizi lokalni defekti se prikazuju kao crvene linije dužina kojih je rangirana u ljestvici od 10, 20 i 30 dB-a u 12 jednakih sektora, a orijentacija je obrnuto zrcalna kako bi odgovarala prikazu na vidnom živcu. Jačina oštećenja unutar sektora ne izražava se numerički, stoga je ukupno oštećenje u dB-u u svakom od 12 sektora za svakog bolesnika izračunato manualno. Siva zona je spektar normalnih vrijednosti u decibelima (u rasponu od +4 dB-a do -4 dB-a). Zbrojene su ukupne vrijednosti ispada u decibelima za svaki pojedini sektor. Orijentacija Polar grafa je obrnuto zrcalna u odnosu na sivu ljestvicu kako bi odgovarala strukturnim promjenama na glavi vidnog živca. Stoga je izračunato oštećenje u dB-u uspoređeno sa strukturnim oštećenjem na OCT-u u istoj regiji, u mikronima ( $\mu\text{m}$ ) te je utvrđena korelacija za svako oko.

U ovom istraživanju riječ je o tzv. *event* analizi, vidnog polja, tj. utvrdit će se opseg i narav oštećenja u određenom trenutku i u kolikoj mjeri ona koreliraju sa strukturnim gubitkom u mikronima na istome mjestu verificiranom OCT-om.

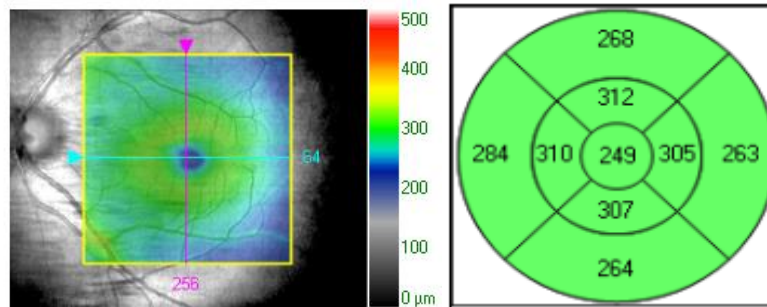
Spektralna optička koherentna tomografija snimljena je na uređaju Cirrus Spectral-domain, High definition OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA) software verzija 8.1.0.117, 2015. godina, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin), s valnom duljinom izvora svjetlosti od 840 nm i brzinom snimanja slike od 27 000 A-skenova u sekundi, aksijalnom rezolucijom od 5  $\mu$ m i transverzalnom rezolucijom u tkivu od 15  $\mu$ m. Jačina signala čitavog skena može biti u rasponu od 0 (slab) do 10 (jak). Snimke s jačinom signala manjom od šest nisu upotrijebljene za analizu.

Za analizu peripapilarne debljine sloja živčanih vlakana (RNFL) primijenjen je protokol koji skenira vidni živac u kvadratu veličine 6 x 6 mm sa 200 A x 200 B skenova u sekundi i rezolucijom od 5  $\mu$ m. Automatski se postavlja prsten fiksne veličine 3,46 mm koji se centrira na glavu vidnog živca. Instrument tada mjeri debljinu RNFL-a 360° oko vidnog živca. Rezultati daju prosječnu debljinu RNFL-a i debljinu po sektorima, jedan sa 12 jednakih sektora, svaki od po 30° i drugi s mjerenjima u četiri kvadranta (temporalni, superiorni, nazalni i inferiorni). Referentne vrijednosti debljine RNFL-a na OCT-u izražene u  $\mu$ m razlikuju se po kvadrantima i sektorima. U ovoj studiji analizirane su dobivene srednje vrijednosti debljine sloja živčanih vlakana i srednje vrijednosti debljine sloja živčanih vlakana unutar 12 sektora. Ove su vrijednosti korelirane s vrijednostima nalaza vidnog polja u dB-a. 12 sektora RNFL-a, kategorizirani su u smjeru kazaljke na satu za desno oko i u smjeru suprotnom od kazaljke na satu za lijevo oko, pri čemu je temporalni sektor postavljen na 9 sati. Na primjer, 12 sati odgovara superiornom sektoru, 3 sata nazalnom, 6 sati inferiornom, a 9 sati temporalnom sektoru vidnog živca u oba oka.

Kod svakog bolesnika analizirani su parametri vidnog živca kao što su debljina neuroretinalnog ruba (engl. *rim area*) koji je površina papile umanjena za površinu ekskavacije, površina papile (engl. *disc area*), prosječni *cup/disc* odnos (c/d) koji znači odnos površine ekskavacije i površine papile, vertikalni *cup/disc* odnos (V c/d) koji znači odnos najduže vertikalne linije duž ekskavacije i najduže vertikalne linije kroz papilu te volumen ekskavacije (engl. *cup volume*) prema softverskom algoritmu OCT-a.

Za analizu makularnog područja upotrijebljen je protokol 512A x 128B skanova koji formira mrežu od 6 x 6 mm, nakon čega se konstruira mapa prosječne debljine makule. Ova je mapa definirana studijom ranog liječenja dijabetičke retinopatije (ETDRS, engl. *Early Treatment*

*Diabetic Retinopathy Study*), a sadrži devet regija koje se primjenjuju za procjenu promjena u debljini makule tijekom dijabetičke retinopatije (Slika 4).



Slika 4. OCT mapa debljine makule sastoji se od sljedećih segmenata, koji su u skladu s anatomskim značajkama makule, i to: fovea - središnji krug, parafovea - prsten oko fovee, odnosno unutarnji makularni prsten i perifovea - odnosno vanjski makularni prsten.

Regije su smještene unutar triju koncentričnih prstenova promjera 1, 3 i 6 mm. Centralni prsten (unutar 1 mm) (CFT, engl. *central foveal thickness*), središnji/unutarnji (IMR, engl. *inner macular ring*, parafovea) i vanjski makularni prsten (OMR, engl. *outer macular ring*, perifovea). Unutarnji i vanjski makularni prstenovi podijeljeni su sa dvije dijagonalne linije na četiri kvadranta. Analizirana je debljina makule unutar svih devet sektora kako je prethodno opisano (215). Ručno je izračunata ukupna debljina unutarnjeg i vanjskog makularnog prstena i njihova srednja vrijednost za svakog bolesnika te CFT prema softveru OCT-a. Debljina makule mjerena je između unutarnje granične membrane (ILM, engl. *inner limitans membrane*) i retinalnog pigmentnog epitela (RPE).

### 3.3. Statistička obrada

Priprema podataka obavljena je pomoću računalnog tabličnog kalkulatora *Microsoft Office Excel*. Podatci su prikazani tablično i grafički. Kolmogorov-Smirnovljevim testom analizirana je raspodjela kontinuiranih numeričkih vrijednosti te su se shodno dobivenim podacima primijenili odgovarajući neparametrijski testovi. Kategorijske i nominalne vrijednosti su prikazane kroz odgovarajuće frekvencije i udjele te analizirane  $\chi^2$  testom, odnosno Fisherovim egzaktnim testom u slučajevima kad je bilo manje od 10 slučajeva u skupini. Kontinuirane vrijednosti prikazane su kroz medijane i interkvartilne raspone, a razlike između njih analizirane su Kruskal-Wallisovim testom kod usporedbi triju skupina, s popratnim *post-*

*hoc* Mann-Whitneyjevim U testom, kako bi se raščlanile značajne vrijednosti između pojedinih skupina. Značajne razlike su prikazane u Box i Whiskerovom plotu unutar kojeg su prikazane vrijednosti medijana, interkvartilnih raspona, minimalnih i maksimalnih vrijednosti te ekstremnih vrijednosti koje se od medijana razlikuju za više od tri interkvartilna raspona strukturnih i funkcijskih promjena za svaku ispitanu skupinu (GO, GO IOT i POAG). Statistički značajna povezanost (uz  $P < 0,05$ ) tumačena je za apsolutnu vrijednost rho koeficijenta od 0 do 0,3 kao slaba povezanost; za rho 0,3 do 0,6 kao srednje jaka povezanost; za rho veće od 0,6 kao vrlo dobra do izvrsna povezanost. Obavljena je multivarijatna analiza predikcije pripadnosti skupini s glaukomom kod ispitanika koji boluju od orbitopatije pomoću binarne logističke regresije. Vrijednosti dobivene na lijevim očima konvertirane su i prikazane kao vrijednosti dobivene na desnim očima, kako bi bile međusobno usporedive s obzirom na promatrane pozicije. Dobiveni intenziteti funkcijskih promjena prikazani su u originalnoj logaritamskoj mjeri dB-a s obzirom na to da su se u međusobnoj usporedbi i korelacijama primjenjivale neparametrijske metode. P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima. U analizi se rabila programska potpora IBM SPSS Statistics, verzija 25.0 (<https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software>).

#### **4. REZULTATI**

#### 4.1. Klinička obilježja ispitivanih skupina bolesnika

U istraživanje je uključeno 182-je ispitanika u dobi od 18 do 90 godina, 98-ero s GO-om i 84-ero s POAG-om bez znakova druge očne bolesti. Ispitanici su razdijeljeni u tri skupine. Prvu skupinu čine 48-ero ispitanika (94 oka) s kliničkom slikom blagog i umjerenog stadija GO-a i urednim vrijednostima očnog tlaka. Druga skupina uključuje 50-ero ispitanika (97 očiju) s kliničkom slikom blagog i umjerenog stadija GO-a i s izmjerenim vrijednostima IOT-a  $> 21$  mmHg. Treću skupinu čini 84-ero ispitanika (153 očiju) s POAG-om na antiglaukomojskoj terapiji.

Od kliničkih parametara ispitivane su vrijednosti IOT-a, CCT-a, egzoftalmometrije i BCVA. Kruskal-Wallisovim H testom izračunate su vrijednosti ispitivanih kliničkih parametara te su međusobno uspoređeni (Tablice 3 i 4).

Medijan vrijednosti IOT-a u skupini GO-a iznosio je 16 mmHg, u skupini GO IOT 24 mmHg te u skupini POAG 20 mmHg. Uočava se statistički značajna razlika u vrijednostima IOT-a između svih ispitivanih skupina ( $P < 0,001$ ), a najviše vrijednosti očnog tlaka zabiježene su u skupini GO IOT. Iako su u skupini POAG vrijednosti CCT-a bile niže u odnosu na GO skupine, *post hoc* analiza pokazala je kako razlike nisu bile značajne u odnosu na skupinu GO IOT ( $P = 0,086$ ), nego samo za skupinu GO. Skupina GO IOT imala je statistički značajno tanju rožnicu u odnosu na skupinu GO ( $P = 0,018$ ). Egzoftalmometrijom mjerimo protruziju bulbusa i očekivano vrijednosti medijana su bile veće u skupinama GO (18 mm) i GO IOT (20 mm) u odnosu na POAG (16 mm) gdje su bile u referentnom intervalu (13-19 mm). Mann - Whitneyjev U test pokazuje značajne razlike između svih triju skupina. Medijani BCVA-a su bili isti (1,0) u sve tri skupine, ali nisu interkvartilni rasponi. Najveći raspon (0,8-1,0) je u POAG-u, potom u skupini GO IOT (0,9-1,0), a najmanji u GO skupini (1,0-1,0). Najviše ispitanika u skupinama GO-a imalo je vidnu oštrinu 1,0, a najviše ispitanika u POAG skupini imalo je nešto lošiju vidnu oštrinu (0,8) u odnosu na druge dvije skupine. *Post hoc* analiza pokazala je značajne razlike u BCVA-u između svih triju analiziranih skupina.

**Tablica 3.** Opisna statistika ispitivanih kliničkih parametara i usporedba između ispitivanih skupina (Kruskal-Wallisov test).

Skupina	N	Min	Max	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
IOT (mmHg)	GO	94	10,00	20,00	14,00	16,00	17,00	<0,001
	GO IOT	97	21,00	28,00	22,00	24,00	26,00	
	POAG	153	10,00	26,00	18,00	20,00	22,00	
CCT (µm)	GO	94	465,00	617,00	531,00	555,00	575,50	<0,001
	GO IOT	97	433,00	658,00	521,75	541,50	563,25	
	POAG	153	450,00	669,00	506,00	535,00	558,50	
Egzoftalmometrija (mm)	GO	94	10,00	27,00	16,00	18,00	21,00	<0,001
	GO IOT	97	11,00	29,00	17,00	20,00	23,00	
	POAG	153	13,00	19,00	15,00	16,00	17,00	
BCVA	GO	94	0,80	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001
	GO IOT	97	0,80	1,00	0,90	1,00	1,00	
	POAG	153	0,80	1,00	0,80	1,00	1,00	

IOT- intraokularni tlak, CCT (engl. *central corneal thickness* - središnja debljina rožnice),

BCVA (engl. *best corrected visual acuity* - najbolje korigirana vidna oštrina)

**Tablica 4.** *Post-hoc* analiza razlika ispitivanih kliničkih parametara: Mann-Whitneyjev U test.

Post-hoc usporedbe	P vrijednosti		
	GO vs GO IOT	GO vs POAG	GO IOT vs POAG
IOT (mmHg)	<0,001	<0,001	0,001
CCT (µm)	0,018	<0,001	0,086
Egzoftalmometrija (mm)	0,002	<0,001	<0,001
BCVA	0,007	<0,001	0,005

IOT- intraokularni tlak, CCT (engl. *central corneal thickness* - središnja debljina rožnice),

BCVA (engl. *best corrected visual acuity* - najbolje korigirana vidna oštrina)

Stadij bolesti GO-a procijenjen je uporabom CAS-a i NOSPECS klasifikacije. Kliničke promjene s obzirom na parametre aktivnosti bolesti u obje klasifikacije upućuju na to da je u skupini GO IOT prisutna značajno veća težina bolesti (Tablica 5). U GO IOT skupini također



je bio značajno zastupljeniji umjereni stadij težine bolesti prema EUGOGO klasifikaciji (Tablica 6).

**Tablica 5.** Razlike u kliničkoj aktivnosti i proširenosti promjena s obzirom na parametre aktivnosti bolesti evaluirane CAS i NOSPECS klasifikacijom: Kruskal-Wallisov test.

Skupina	N	Min	Max	Centile			P
				25.	Medijan	75.	
CAS GO	94	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	<0,001
GO IOT	97	0,00	5,00	1,00	1,00	3,00	
NOSPECS GO	94	0,00	3,00	0,00	1,00	2,00	<0,001
GO IOT	97	0,00	3,00	1,00	2,00	3,00	

CAS (engl. *clinical activity score*)

**Tablica 6.** Razlike u klasifikaciji ozbiljnosti bolesti između ispitivanih skupina (EUGOGO Severity Classification):  $\chi^2$  test.

		Skupina				P
		GO		GO IOT		
		N	%	N	%	
Ozbiljnost	Blaga	83	88,3%	62	63,9%	<0,001
bolesti	Umjereni	11	11,7%	35	36,1%	

#### 4.2. Strukturno - funkcijske promjene

Svim ispitanicima je snimljeno kompjuterizirano vidno polje. Analizirani su pokazatelji vidnog polja koji sažimaju rezultate ispitivanja vidnog polja u jednom broju. Sve značajne razlike u vrijednostima MS, MD i sLV bile su između skupina POAG i GO, odnosno POAG-a i GO IOT-a. Razlike između skupina s orbitopatijom nisu bile statistički značajne (Tablice 7 i 8).

**Tablica 7.** Razlike u sumarnim pokazateljima vidnog polja u ispitivanim skupinama bolesnika: Kruskal-Wallisov test.

Skupina	N	Min	Max	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
MS (dB)	GO	94	5,70	28,30	21,70	23,90	25,28	<0,001
	GO IOT	97	11,30	27,20	19,95	23,00	24,45	
	POAG	153	0,20	27,30	17,10	21,10	24,00	
MD (dB)	GO	94	-0,40	19,70	2,08	3,30	5,33	<0,001
	GO IOT	97	-0,10	16,20	2,45	4,00	6,45	
	POAG	153	0,10	25,90	2,90	6,10	9,20	
sLV (dB)	GO	94	1,40	9,00	2,30	3,20	4,83	<0,001
	GO IOT	97	1,60	8,60	2,50	3,40	5,10	
	POAG	153	1,50	10,20	3,00	4,10	6,25	

MS (engl. *mean sensitivity*), MD (engl. *mean defect*), sLV (engl. *square root of Loss Variance*)

**Tablica 8.** *Post-hoc* testiranje razlika u sumarnim pokazateljima vidnog polja: Mann-Whitneyjev U test.

Post-hoc usporedbe	P vrijednosti		
	GO vs GO IOT	GO vs POAG	GO IOT vs POAG
MS (dB)	0,085	<0,001	0,001
MD (dB)	0,120	<0,001	0,001
sLV (dB)	0,262	<0,001	0,005

MS (engl. *mean sensitivity*), MD (engl. *mean defect*), sLV (engl. *square root of Loss Variance*)

U Tablici 9 analizirane su ispitivane skupine s obzirom na referentne vrijednosti nalaza vidnog polja, a dodatno su međusobno uspoređene u Tablici 10. U sve tri skupine 2/3 ispitanika imalo je patološki nalaz MD-a i sLV-a. Učestalost patoloških nalaza sLV-a značajno je veća u skupini POAG u odnosu na GO (P=0,006).

**Tablica 9.** Usporedba učestalosti parametara vidnog polja (referentne i patološke vrijednosti) u ispitivanim skupinama bolesnika.

		Skupina						P
		GO		GO IOT		POAG		
		N	%	N	%	N	%	
MD (dB)	Normalan nalaz (<2,0 dB)	21	22,30%	23	23,70%	21	13,70%	0,088
	Patološki nalaz (>=2,0 dB)	73	77,70%	74	76,30%	132	86,30%	
sLV (dB)	Normalan nalaz (<2,5 dB)	28	29,80%	22	22,70%	21	13,70%	0,009
	Patološki nalaz (>=2,5 dB)	66	70,20%	75	77,30%	132	86,30%	

MD (engl. *mean defect*), sLV (engl. *square root of Loss Variance*)

**Tablica 10.** Usporedba zastupljenosti patoloških nalaza vidnog polja u ispitivanim skupinama - međusobna usporedba s Bonferronijevom korekcijom.

		GO	GO IOT	POAG
MD (dB) skupine	Normalan nalaz (<2,0 dB)			
	Patološki nalaz (>=2,0 dB)			
sLV (dB) skupine	Normalan nalaz (<2,5 dB)	POAG (0,006)		
	Patološki nalaz (>=2,5 dB)			GO (0,006)

MD (engl. *mean defect*), sLV (engl. *square root of Loss Variance*)

Osim općih parametrara vidnog polja, analizirane su vrijednosti dobivene Polar analizom s obzirom na lokalizaciju pojedinačnih ispada u tri uspoređene ispitivane skupine. Polar analiza prikazuje pojedinačne ispade vidnog polja kao crvene linije duž opsega glave vidnog živca razdijeljene u 12 sektora. Manualno su zbrojene ukupne vrijednosti ispada u decibelima za svaki pojedini sektor.

Tablica 11 prikazuje lokalizaciju i opseg funkcijskih ispada u skupini oboljelih od GO-a koji imaju normalnu vrijednost IOT-a, GO-a s povišenim vrijednostima IOT-a i POAG-a. Značajne razlike zabilježene su na pozicijama 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11 i 12. Analizirajući medijane i interkvartilne raspone na navedenim pozicijama, najveći gubitci u dB-u zabilježeni su u skupini POAG, potom u skupini GO IOT, a onda u skupini GO.

Dodatne *post-hoc* analize između pojedinih skupina prikazane su u Tablici 12. Između skupina GO i GO IOT bilo je statistički značajnih razlika u funkcijskim promjenama na pozicijama 3 i 10, u skupini POAG u odnosu na skupinu GO na pozicijama 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11 i 12 i između skupine POAG i GO IOT na pozicijama 6, 7, 9 i 11.

**Tablica 11.** Razlike u lokalizaciji funkcijskih promjena u ispitivanim skupinama: Kruskal-Wallisov test.

Skupina	N	Min	Max	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
poz1 dbu	GO	94	0,00	254,00	0,00	12,50	33,25	0,056
	GO IOT	97	0,00	179,00	5,00	14,00	30,00	
	POAG	153	0,00	246,00	5,50	18,00	41,50	
poz2 dbu	GO	94	0,00	25,00	0,00	0,00	0,00	0,993
	GO IOT	97	0,00	26,00	0,00	0,00	0,00	
	POAG	153	0,00	27,00	0,00	0,00	0,00	
poz3 dbu	GO	94	0,00	50,00	0,00	0,00	0,00	0,008
	GO IOT	97	0,00	48,00	0,00	0,00	7,00	
	POAG	153	0,00	55,00	0,00	0,00	10,00	
poz4 dbu	GO	94	0,00	49,00	0,00	0,00	7,00	0,037
	GO IOT	97	0,00	37,00	0,00	0,00	7,00	
	POAG	153	0,00	55,00	0,00	0,00	10,50	
poz5 dbu	GO	94	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,104
	GO IOT	97	0,00	9,00	0,00	0,00	0,00	
	POAG	153	0,00	13,00	0,00	0,00	0,00	
poz6 dbu	GO	94	0,00	98,00	0,00	14,00	32,00	<0,001
	GO IOT	97	0,00	87,00	0,00	13,00	32,00	
	POAG	153	0,00	100,00	10,50	26,00	45,00	
poz7 dbu	GO	94	0,00	358,00	14,75	37,00	66,25	<0,001
	GO IOT	97	0,00	284,00	21,50	42,00	102,00	
	POAG	153	0,00	413,00	24,50	72,00	147,00	
poz8 dbu	GO	94	0,00	97,00	0,00	0,00	9,00	0,002
	GO IOT	97	0,00	110,00	0,00	0,00	20,00	
	POAG	153	0,00	205,00	0,00	6,00	34,00	
poz9 dbu	GO	94	0,00	60,00	0,00	0,00	12,00	0,001
	GO IOT	97	0,00	37,00	0,00	0,00	13,00	
	POAG	152	0,00	91,00	0,00	7,00	20,00	
poz10 dbu	GO	94	0,00	35,00	0,00	0,00	10,00	0,029
	GO IOT	97	0,00	41,00	0,00	6,00	14,00	
	POAG	153	0,00	90,00	0,00	7,00	19,00	
poz11 dbu	GO	94	0,00	188,00	0,00	7,00	22,25	0,004
	GO IOT	97	0,00	102,00	0,00	10,00	29,00	
	POAG	153	0,00	290,00	0,00	20,00	53,50	
poz12 dbu	GO	94	0,00	400,00	15,75	35,00	73,75	0,001
	GO IOT	97	0,00	293,00	28,00	45,00	86,50	
	POAG	153	0,00	516,00	24,50	67,00	136,00	

poz - pozicija, dbu - ukupni broj decibela u pojedinom sektoru

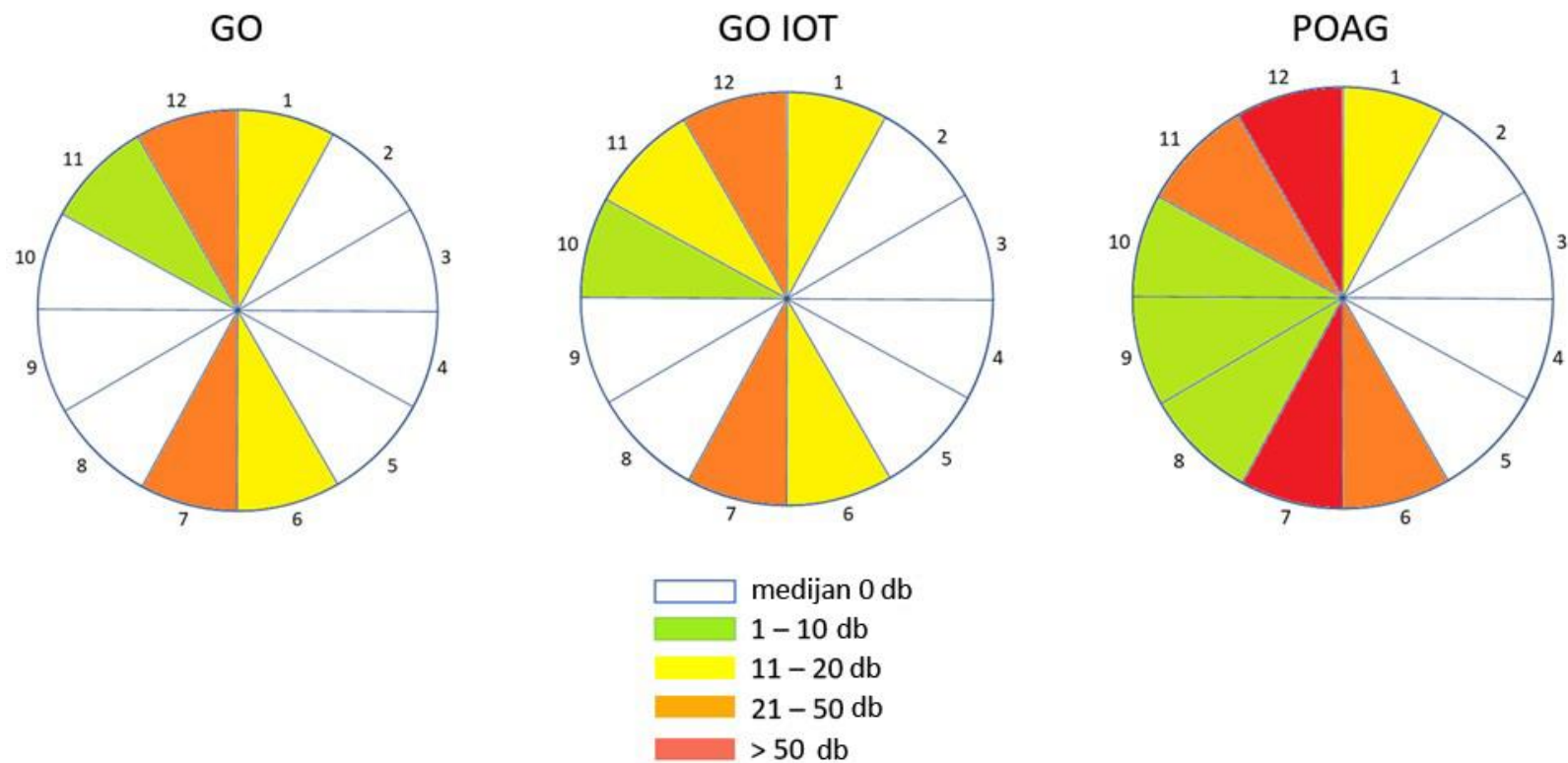
**Tablica 12.** *Post-hoc* testiranje razlika u lokalizaciji funkcijskih promjena među ispitivanim skupinama: Mann-Whitneyjev U test.

<i>Post-hoc</i> usporedbe	P vrijednosti		
	GO vs GO IOT	GO vs POAG	GO IOT vs POAG
poz1 dbu	0,225	0,019	0,237
poz2 dbu	0,979	0,914	0,927
poz3 dbu	0,042	0,002	0,320
poz4 dbu	0,473	0,015	0,109
poz5 dbu	0,062	0,052	0,670
poz6 dbu	0,844	<0,001	<0,001
poz7 dbu	0,202	<0,001	0,004
poz8 dbu	0,076	<0,001	0,066
poz9 dbu	0,310	<0,001	0,016
poz10 dbu	0,032	0,012	0,692
poz11 dbu	0,438	0,003	0,014
poz12 dbu	0,089	<0,001	0,056

poz - pozicija, dbu - ukupni broj decibela u pojedinom sektoru

Vizualno su prikazani medijani funkcijskih promjena u dB-u za svaku ispitivanu skupinu. Slika 5 prikazuje ispis Polar analize razdijeljene na 12 sektora gdje su gradacijom boja označene razine pojedinih funkcijskih promjena s obzirom na njihovu statističku distribuciju. U skupini GO sektori 11, 12, 1 te 6 i 7 imali su najveći prosječni broj dB-a, odnosno najviše funkcijskih ispada bilo je u tim segmentima. U skupni GO IOT prevladava slična podjela uz dodatni sektor 10. Skupina POAG pokazala je najviše oštećenja u sektorima 6, 7, 11 i 12, a potom u sektoru 1 i cijeloj temporalnoj polovini (sektori 8 - 10). Može se zaključiti kako je s porastom vrijednosti očnog tlaka bilo prisutno više oštećenja u vidnom polju, osobito u segmentima koji odgovaraju gornjem i donjem polu vidnog živca, što potvrđuje ISNT pravilo.

Svim ispitanicima snimljen je OCT. Mjereni su RNFL i ostali parametri vidnoga živca, debljina neuroretinalnog ruba, površina papile, prosječan i vertikalni c/d omjer, te volumen ekskavacije. Prosječna debljina RNFL-a iskazana u  $\mu\text{m}$  i ostali parametri vidnog živca uspoređeni su između triju ispitivanih skupina (Tablica 13 i Tablica 14).



**Slika 5.** Medijani funkcijskih promjena u dB-a u 12 kvadrantata u skupini oboljelih od GO-a koji imaju normalnu vrijednost IOT-a, GO-a s povišenim vrijednostima IOT-a (GO IOT) i POAG-a.

**Tablica 13.** Razlike u kliničkim promjenama s obzirom na parametre vidnog živca: Kruskal-Wallisov test.

Skupina	N	Min	Max	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
RNFL (µm)	GO	94	61,00	113,00	83,00	89,50	96,25	<0,001
	GO IOT	97	66,00	110,00	85,00	89,00	94,00	
	POAG	153	49,00	111,00	63,50	80,00	89,00	
Neuroretinalni rub (mm <sup>2</sup> )	GO	94	1,00	2,13	1,30	1,51	1,66	<0,001
	GO IOT	97	0,87	2,09	1,20	1,35	1,53	
	POAG	153	0,21	2,80	0,87	1,09	1,32	
Površina papile (mm <sup>2</sup> )	GO	94	1,12	2,85	1,66	1,85	2,08	0,327
	GO IOT	97	1,27	2,83	1,68	1,96	2,17	
	POAG	153	0,78	3,25	1,59	1,90	2,24	
Prosječni c/d	GO	94	0,07	0,70	0,30	0,40	0,55	<0,001
	GO IOT	97	0,12	0,71	0,40	0,50	0,62	
	POAG	153	0,05	0,93	0,56	0,65	0,74	
Vertikalni c/d	GO	94	0,06	0,66	0,30	0,40	0,51	<0,001
	GO IOT	97	0,09	0,74	0,41	0,50	0,60	
	POAG	153	0,05	0,91	0,55	0,62	0,75	
Volumen ekskavacije (mm <sup>3</sup> )	GO	94	0,00	0,66	0,02	0,06	0,15	<0,001
	GO IOT	97	0,00	0,51	0,03	0,09	0,23	
	POAG	153	0,00	1,43	0,14	0,25	0,40	

RNFL (engl. *retinal nerve fiber layer*), c/d (engl. *cup/disc*)

Razlike u kliničkim promjenama vidnog živca između ispitivanih skupina bile su značajne u većini promatranih parametara. Vrijednosti medijana debljine RNFL sloja su niže u skupini POAG u odnosu na dvije GO skupine ( $P < 0,001$ ) između kojih nema razlike ( $P = 0,907$ ). Medijan debljine neuroretinalnog ruba isto je niže vrijednosti u skupini POAG nego u skupinama GO i GO IOT ( $P < 0,001$ ). No i između dviju potonjih skupina također postoji značajna razlika, tj. neuroretinalni rub je u skupini GO IOT značajno tanji nego u skupini GO ( $P = 0,001$ ). Površina papile bila je podjednaka u sve tri ispitivane skupine, no prosječni i vertikalni c/d omjeri značajno su varirali, pri čemu je najveći bio u skupini POAG. Najviše vrijednosti c/d ekskavacije vidnog živca pronađene su u skupini POAG, potom u GO IOT-u, a najniže u skupini GO ( $P < 0,001$ ). Isto vrijedi i za volumen ekskavacije ( $P < 0,001$ ). Iz priloženog je vidljivo da parametri vidnog živca bilježe najjače promjene u skupini POAG a onda u skupini GO IOT (Tablice 13 i 14).



**Tablica 14.** *Post-hoc* testiranje razlika u kliničkim promjenama s obzirom na parametre vidnog živca: Mann-Whitneyjev U test.

Post-hoc usporedbe	P vrijednosti		
	GO vs GO IOT	GO vs POAG	GO IOT vs POAG
RNFL ( $\mu\text{m}$ )	0,907	<0,001	<0,001
Neuroretinalni rub ( $\text{mm}^2$ )	0,001	<0,001	<0,001
Površina papile ( $\text{mm}^2$ )	0,145	0,218	0,989
Prosječni c/d	<0,001	<0,001	<0,001
Vertikalni c/d	<0,001	<0,001	<0,001
Volumen ekskavacije ( $\text{mm}^3$ )	0,007	<0,001	<0,001

RNFL (engl. *retinal nerve fiber layer*), c/d (engl. *cup/disc*)

U Tablici 15 analizirane su ispitivane skupine s obzirom na referentne vrijednosti nalaza OCT-a, a dodatno su međusobno uspoređene u Tablici 16. Snižene vrijednosti RNFL-a i debljine neuroretinalnog ruba značajno su prisutnije u skupini POAG-a u odnosu na skupine GO i GO IOT ( $P < 0,001$ ). Debljina neuroretinalnog ruba u prosjeku je značajno nižih vrijednosti u skupini GO IOT u odnosu na GO ( $P = 0,004$ ), što je i za očekivati zbog viših vrijednosti očnog tlaka. U skupini POAG značajno su prisutnije povišene vrijednosti prosječnog c/d-a i vertikalnog c/d-a, kao i volumena ekskavacije u odnosu na skupine GO i GO IOT ( $P < 0,001$ ).

Prosječni i vertikalni c/d omjer te posljedična ekskavacija papile veći su u skupini GO IOT u odnosu na skupinu GO ( $P = 0,033$  i  $P = 0,002$ ) (Tablica 16).

Debljina peripapilarnog RNFL-a izmjerena OCT-om prikazana je i prema satima od 1-12 sati, tj. u 12 sektora. Razlike distribucije debljine RNFL-a glave vidnog živca u pojedinačnim sektorima s obzirom na lokalizaciju prikazane su u Tablici 17. Značajne razlike između skupina bile su prisutne na pozicijama 1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 11 i 12. Detaljnija *post-hoc* analiza prikazana je u Tablici 18. Između skupina GO i GO IOT nije bilo značajnih razlika u strukturnim promjenama, dok su se značajne razlike u pravilu odnosile na skupinu POAG u odnosu na skupinu GO (pozicije 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11 i 12) i GO IOT (pozicije 1, 2, 5, 6, 7, 10, 11 i 12).

**Tablica 15.** Usporedba parametara OCT-a (referentne vrijednosti i patološke vrijednosti) u ispitivanim skupinama bolesnika.

		Skupina						P
		GO		GO IOT		POAG		
		N	%	N	%	N	%	
RNFL ( $\mu\text{m}$ )	Snižene vrijednosti	8	8,50%	5	5,20%	64	41,80%	<0,001
	U referentnim vrijednostima	83	88,30%	91	93,80%	87	56,90%	
	Povišene vrijednosti	3	3,20%	1	1,00%	2	1,30%	
Neuroretinalni rub (mm <sup>2</sup> )	Snižene vrijednosti	11	11,70%	13	13,40%	85	55,60%	<0,001
	U referentnim vrijednostima	52	55,30%	71	73,20%	58	37,90%	
	Povišene vrijednosti	31	33,00%	13	13,40%	10	6,50%	
Prosječni c/d	Snižene vrijednosti	7	7,40%	1	1,00%	9	5,90%	<0,001
	U referentnim vrijednostima	77	81,90%	72	74,20%	48	31,40%	
	Povišene vrijednosti	10	10,60%	24	24,70%	96	62,70%	
Vertikalni c/d	Snižene vrijednosti	8	8,50%	6	6,20%	9	5,90%	<0,001
	U referentnim vrijednostima	78	83,00%	64	66,00%	53	34,60%	
	Povišene vrijednosti	8	8,50%	27	27,80%	91	59,50%	
Volumen ekskavacije (mm <sup>3</sup> )	Snižene vrijednosti	12	12,80%	4	4,10%	7	4,60%	<0,001
	U referentnim vrijednostima	73	77,70%	78	80,40%	84	54,90%	
	Povišene vrijednosti	9	9,60%	15	15,50%	62	40,50%	

RNFL (engl. *retinal nerve fiber layer*), c/d (engl. *cup/disc*)

**Tablica 16.** Usporedba zastupljenosti patoloških nalaza parametara OCT-a u ispitivanim skupinama - međusobna usporedba s Bonferronijevom korekcijom.

		GO	GO IOT	POAG
RNFL ( $\mu\text{m}$ )	Snižene vrijednosti			GO (<0,001) GO-IOT(<0,001)
	U referentnim vrijednostima	POAG (<0,001)	POAG (<0,001)	
	Povišene vrijednosti			
NRR ( $\text{mm}^2$ )	Snižene vrijednosti			GO (<0,001) GO-IOT(<0,001)
	U referentnim vrijednostima	POAG (0,023)	GO (0,030) POAG(<0,001)	
	Povišene vrijednosti	GO-IOT (0,004) POAG (<0,001)		
Prosječni c/d	Snižene vrijednosti			
	U referentnim vrijednostima	POAG (<0,001)	POAG (<0,001)	
	Povišene vrijednosti		GO (0,033)	GO (<0,001) GO-IOT (<0,001)
Vertikalni c/d	Snižene vrijednosti			
	U referentnim vrijednostima	GO-IOT(0,021) POAG (<0,001)	POAG (<0,001)	
	Povišene vrijednosti		GO (0,002)	GO (<0,001) GO-IOT (<0,001)
Volumen ekskavacije ( $\text{mm}^3$ )	Snižene vrijednosti			
	U referentnim vrijednostima	POAG (0,001)	POAG (<0,001)	
	Povišene vrijednosti			GO (<0,001) GO-IOT (<0,001)

RNFL (engl. *retinal nerve fiber layer*), NRR (neuroretinalni rub), c/d (engl. *cup/disc*)

**Tablica 17.** Razlike u lokalizaciji strukturnih promjena u ispitivanim skupinama: Kruskal-Wallisov test.

Skupina	N	Min	Max	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
poz1 brm	GO	94	48,00	172,00	79,00	101,50	128,25	0,001
	GO IOT	97	63,00	156,00	82,50	98,00	123,00	
	POAG	153	30,00	164,00	68,00	89,00	110,00	
poz2 brm	GO	94	43,00	163,00	77,00	92,00	104,00	<0,001
	GO IOT	97	57,00	145,00	81,00	98,00	110,50	
	POAG	153	17,00	134,00	65,00	78,00	94,50	
poz3 brm	GO	94	38,00	109,00	57,75	69,50	82,00	0,064
	GO IOT	97	44,00	100,00	57,00	68,00	81,00	
	POAG	153	30,00	143,00	55,00	63,00	75,00	
poz4 brm	GO	94	38,00	89,00	51,75	58,00	66,00	0,830
	GO IOT	97	36,00	98,00	51,00	59,00	67,00	
	POAG	153	26,00	109,00	50,00	59,00	68,00	
poz5 brm	GO	94	45,00	142,00	61,75	76,50	92,25	0,001
	GO IOT	97	17,00	150,00	65,50	78,00	98,00	
	POAG	153	33,00	153,00	54,50	68,00	85,00	
poz6 brm	GO	94	55,00	186,00	95,00	113,00	131,75	<0,001
	GO IOT	97	55,00	188,00	92,50	112,00	131,50	
	POAG	153	34,00	173,00	68,00	91,00	115,00	
poz7 brm	GO	94	42,00	177,00	109,75	129,50	150,00	<0,001
	GO IOT	97	67,00	184,00	106,00	125,00	143,50	
	POAG	153	40,00	181,00	80,00	111,00	131,00	
poz8 brm	GO	94	30,00	184,00	65,00	89,50	123,25	0,022
	GO IOT	97	37,00	200,00	53,00	80,00	121,00	
	POAG	153	27,00	166,00	54,00	71,00	103,50	
poz9 brm	GO	94	30,00	86,00	43,00	51,00	58,00	0,979
	GO IOT	97	32,00	86,00	44,00	50,00	58,50	
	POAG	153	25,00	103,00	42,00	52,00	61,50	
poz10 brm	GO	94	35,00	667,00	44,75	55,50	72,25	0,017
	GO IOT	97	37,00	124,00	47,00	58,00	71,50	
	POAG	153	14,00	112,00	43,00	52,00	66,00	
poz11 brm	GO	94	46,00	168,00	69,75	91,50	120,50	<0,001
	GO IOT	97	39,00	159,00	73,50	99,00	126,50	
	POAG	153	32,00	155,00	60,00	76,00	106,00	
poz12 brm	GO	94	12,00	181,00	98,75	119,00	137,50	<0,001
	GO IOT	97	57,00	162,00	100,50	117,00	133,00	
	POAG	153	21,00	170,00	75,00	95,00	117,50	

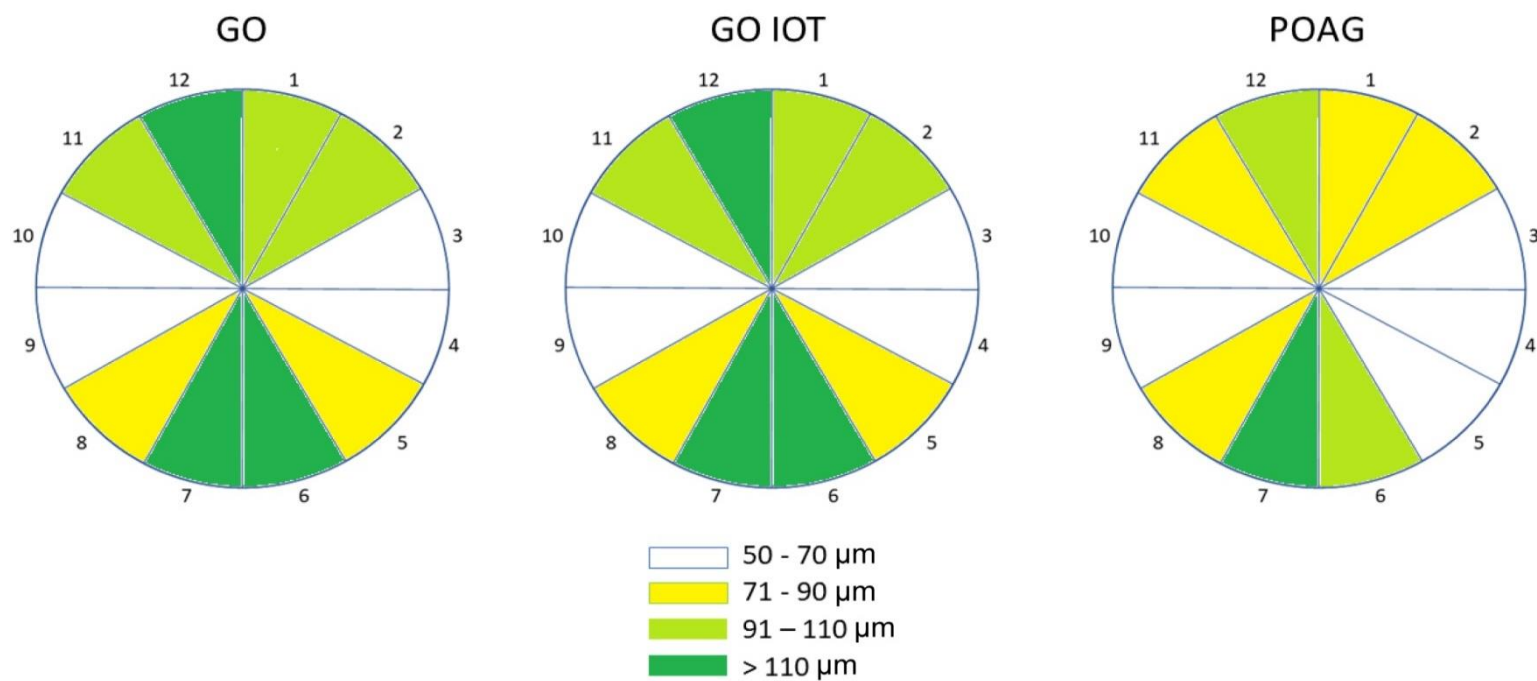
poz- pozicija, brm (skr. broj mikrona- prosječna debljina RNFL-a u pojedinom sektoru)

**Tablica 18.** *Post-hoc* testiranje razlika u strukturnim promjenama s obzirom na poziciju: Mann-Whitneyjev U test.

<i>Post-hoc</i> usporedbe	P vrijednosti		
	GO vs GO IOT	GO vs POAG	GO IOT vs POAG
poz1 brm	0,702	0,001	0,002
poz2 brm	0,098	<0,001	<0,001
poz3 brm	0,761	0,064	0,071
poz4 brm	0,632	0,941	0,564
poz5 brm	0,390	0,005	<0,001
poz6 brm	0,738	<0,001	<0,001
poz7 brm	0,285	<0,001	<0,001
poz8 brm	0,262	0,005	0,164
poz9 brm	0,797	0,899	0,961
poz10 brm	0,709	0,040	0,009
poz11 brm	0,327	0,001	<0,001
poz12 brm	0,520	0,000	<0,001

poz- pozicija, brm (broj mikrona- prosječna debljina RNFL-a u pojedinom sektoru)

Na Slici 6 grafički su prikazani medijani distribucije debljine RNFL-a glave vidnog živca raspoređeni po satima od 1 do 12 u tri ispitivane skupine bolesnika. Bojama su označene vrijednosti medijana debljine RNFL-a u  $\mu\text{m}$  s obzirom na njihovu statističku distribuciju. Nije bilo statistički značajne razlike između skupine GO i GO IOT, no u skupini POAG su niže prosječne vrijednosti medijana unutar segmenata, osobito u superiornom i inferiornom kvadrantu u odnosu na prve dvije skupine, što upućuje na to da su baš ovi kvadranti pogodni za dijagnostiku glaukoma.



**Slika 6.** Medijani debljine peripapilarnog RNFL-a u 12 sektora u skupini oboljelih od GO-a koji imaju normalnu vrijednost IOT-a, GO-a s povišenim vrijednostima IOT-a (GO IOT) i POAG-a u mikronima.

Korelacijski koeficijenti između oštećenja vidnog polja i oštećenja vidnog živca za svaku ispitanu skupinu prikazani su u Tablici 19. U skupini GO IOT postoje slabe značajne korelacije: negativna između MS-a i vertikalnog c/d-a i pozitivna između MD-a i vertikalnog c/d-a (tj. što je MD veći, to je veća vertikalna ekskavacija). U skupini POAG sve korelacije između oštećenja vidnog polja i vidnog živca, pozitivne kao i negativne, su značajne (narančastom bojom su označene srednje jake, a zelenom slabe korelacije).

**Tablica 19.** Korelacijski koeficijenti između oštećenja vidnog polja i oštećenja vidnog živca za svaku ispitanu skupinu.

		GO			GO IOT			POAG		
		MS (dB)	MD (dB)	sLV (dB)	MS (dB)	MD (dB)	sLV (dB)	MS (dB)	MD (dB)	sLV (dB)
RNFL (μm)	Korelacijski koeficijent	0,082	-0,105	-0,135	0,124	-0,107	-0,171	0,536	-0,533	-0,485
	P	0,435	0,315	0,196	0,228	0,296	0,094	<0,001	<0,001	<0,001
	N	94	94	94	97	97	97	153	153	153
Neuroretinalni rub (mm <sup>2</sup> )	Korelacijski koeficijent	-0,007	0,060	0,054	0,018	0,008	0,126	0,507	-0,481	-0,472
	P	0,949	0,568	0,604	0,857	0,937	0,217	<0,001	<0,001	<0,001
	N	94	94	94	97	97	97	153	153	153
Prosječni c/d	Korelacijski koeficijent	0,185	-0,146	-0,172	-0,129	0,092	0,003	-0,455	0,424	0,422
	P	0,074	0,160	0,098	0,207	0,372	0,979	<0,001	<0,001	<0,001
	N	94	94	94	97	97	97	153	153	153
Vertikalni c/d	Korelacijski koeficijent	0,145	-0,093	-0,116	-0,240	0,212	0,164	-0,480	0,453	0,446
	P	0,164	0,370	0,264	0,018	0,037	0,108	<0,001	<0,001	<0,001
	N	94	94	94	97	97	97	153	153	153
Volumen ekskavacije (mm <sup>3</sup> )	Korelacijski koeficijent	0,213	-0,161	-0,178	-0,152	0,114	0,022	-0,213	0,201	0,198
	P	0,039	0,121	0,086	0,138	0,265	0,830	0,008	0,013	0,014
	N	94	94	94	97	97	97	153	153	153

MS (engl. *mean sensitivity*), MD (engl. *mean defect*), sLV (engl. *square root of Loss Variance*), RNFL (engl. *retinal nerve fiber layer*), c/d (engl. *cup/disc*)

Za utvrđivanje povezanosti između strukturnih i funkcijskih promjena u skupinama GO, GO IOT i POAG izračunati su Spearmanovi koeficijenti korelacije rho (Tablice 20, 21, 22).

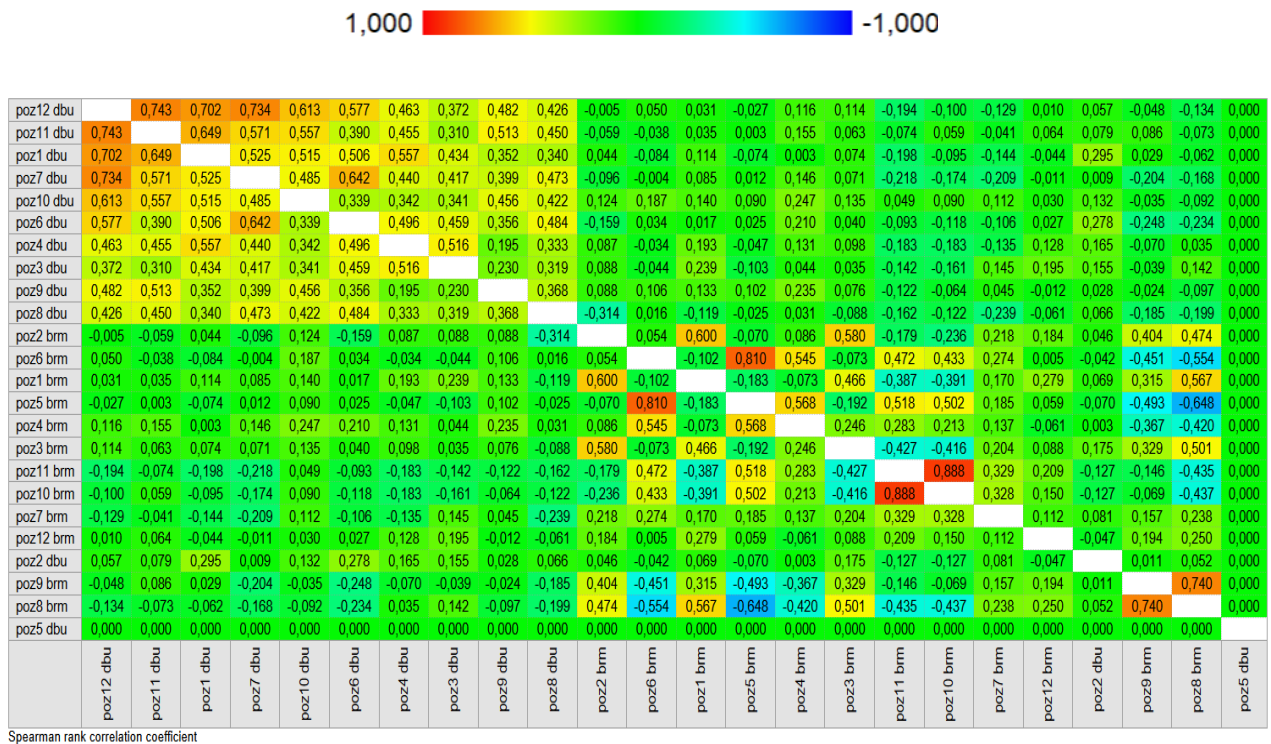
Na temelju prikazanih vrijednosti koeficijenata korelacije u skupini GO (rho = -0,209) uočava se statistički značajna negativna korelacija između strukturnih (debljina RNFL-a u mikronima) i funkcijskih (oštećenje vidnog polja u decibelima) promjena u sektoru 7 (P = 0,044) (Tablica 20). Korelogram između strukturnih i funkcijskih promjena u skupini GO prikazan je na Slici 7.

**Tablica 20.** Korelacijski koeficijenti između strukturnih i funkcijskih promjena u skupini GO.

		poz1 dbu	poz2 dbu	poz3 dbu	poz4 dbu	poz5 dbu	poz6 dbu	poz7 dbu	poz8 dbu	poz9 dbu	poz10 dbu	poz11 dbu	poz12 dbu
poz1	rho	0,114											
brm	P	0,273											
poz2	rho		0,046										
brm	P		0,657										
poz3	rho			0,035									
brm	P			0,741									
poz4	rho				0,131								
brm	P				0,210								
poz5	rho					NA							
brm	P												
poz6	rho						0,034						
brm	P						0,744						
poz7	rho							-0,209					
brm	P							0,044					
poz8	rho								-0,199				
brm	P								0,055				
poz9	rho									-0,024			
brm	P									0,819			
poz10	rho										0,090		
brm	P										0,389		
poz11	rho											-0,074	
brm	P											0,480	
poz12	rho												0,010
brm	P												0,924



Slika 7. Korelogram između strukturnih i funkcijskih promjena u skupini GO.



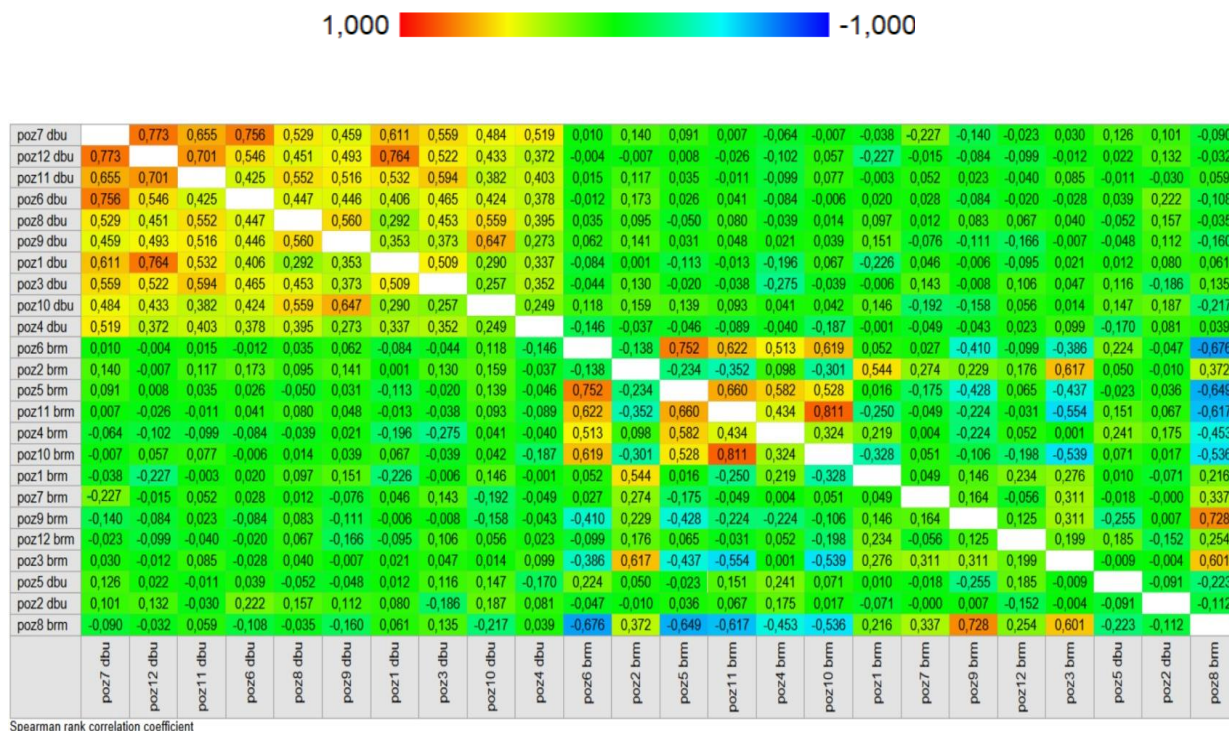
Unutar polja upisani su Spearmanovi koeficijenti korelacije rho. Bojama je istaknuta jačina korelacija - što su boje toplije (prema crvenoj), to su korelacije pozitivnije, dok hladnije boje (prema plavoj) upućuju na jače negativne korelacije (veća razina jedne vrijednosti je povezana s nižom razinom druge vrijednosti). Zelena boja upućuje na slabe korelacije koje mogu biti i pozitivne i negativne, a koje u pravilu nisu značajne te im je apsolutna vrijednost koeficijenta manja od 0,300.

Rezultati prikazani u Tablici 21 pokazuju da u skupini GO IOT postoji negativna korelacija između strukturnih i funkcijskih promjena u sektoru 1 ( $\rho = -0,226$ ,  $P = 0,026$ ) i u sektoru 7 ( $\rho = -0,227$ ,  $P = 0,026$ ). Slika 8 prikazuje korelogram između strukturnih i funkcijskih promjena u skupini GO IOT.

**Tablica 21.** Korelacijski koeficijenti između strukturnih i funkcijskih promjena u skupini GO IOT.

		poz1 dbu	poz2 dbu	poz3 dbu	poz4 dbu	poz5 dbu	poz6 dbu	poz7 dbu	poz8 dbu	poz9 dbu	poz10 dbu	poz11 dbu	poz12 dbu
poz1 brm	rho P	-0,226 0,026											
poz2 brm	rho P		-0,010 0,919										
poz3 brm	rho P			0,047 0,645									
poz4 brm	rho P				-0,040 0,697								
poz5 brm	rho P					-0,023 0,821							
poz6 brm	rho P						-0,012 0,906						
poz7 brm	rho P							-0,227 0,026					
poz8 brm	rho P								-0,035 0,734				
poz9 brm	rho P									-0,111 0,278			
poz10 brm	rho P										0,042 0,682		
poz11 brm	rho P											-0,011 0,918	
poz12 brm	rho P												-0,099 0,333

Slika 8. Korelogram između strukturnih i funkcijskih promjena u skupini GO IOT.



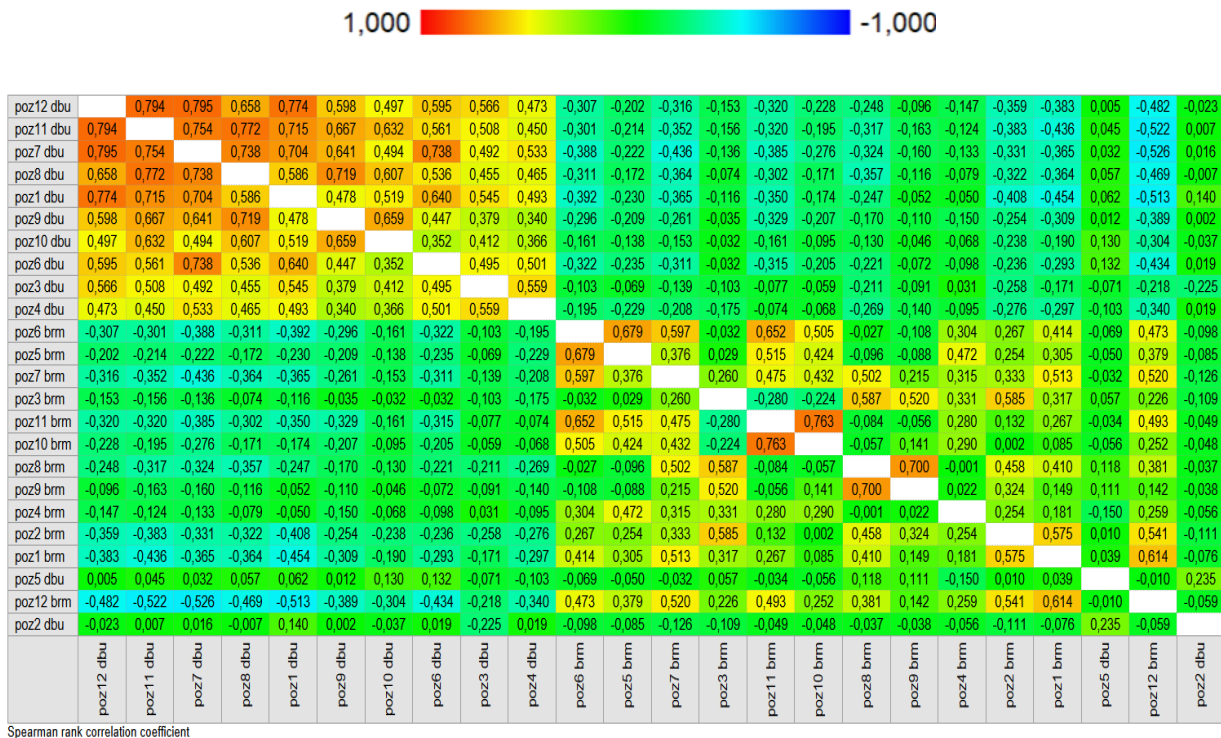
Unutar polja upisani su Spearmanovi koeficijenti korelacije rho. Bojama je istaknuta jačina korelacija. Što je boja toplija, to su korelacije pozitivnije, dok hladnije boje upućuju na jače negativne korelacije. Zelena boja upućuje na slabe korelacije koje mogu biti pozitivne i negativne a koje u pravilu nisu značajne te im je apsolutna vrijednost rho koeficijenta manja od 0,300.

Na Tablici 22 prikazani su korelacijski koeficijenti između strukturnih i funkcijskih promjena u skupini POAG. Postoji negativna korelacija između strukturnih (debljina RNFL-a u  $\mu\text{m}$ ) i funkcijskih (oštećenje vidnog polja u decibelima) promjena u sektoru 1 (rho= -0,454,  $P < 0,001$ ), 6 (Rho= - 0,322,  $P = 0,000$ ), 7 (rho = - 0,436,  $P = 0,000$ ), 8 (rho = - 0,357,  $P = 0,000$ ), 11 (rho = - 0,320,  $P = 0,000$ ) i 12 (rho = - 0,482,  $P = 0,000$ ).

**Tablica 22.** Korelacijski koeficijenti između strukturnih i funkcijskih promjena u skupini POAG.

		poz1 dbu	poz2 dbu	poz3 dbu	poz4 dbu	poz5 dbu	poz6 dbu	poz7 dbu	poz8 dbu	poz9 dbu	poz10 dbu	poz11 dbu	poz12 dbu
poz1 brm	rho p	-0,454 0,001											
poz2 brm	rho p		-0,111 0,173										
poz3 brm	rho p			-0,103 0,206									
poz4 brm	rho p				-0,095 0,244								
poz5 brm	rho p					-0,050 0,542							
poz6 brm	rho p						-0,322 0,001						
poz7 brm	rho p							-0,436 0,001					
poz8 brm	rho p								-0,357 0,001				
poz9 brm	rho p									-0,110 0,179			
poz10 brm	rho p										-0,095 0,244		
poz11 brm	rho p											-0,320 0,001	
poz12 brm	rho p												-0,482 0,001

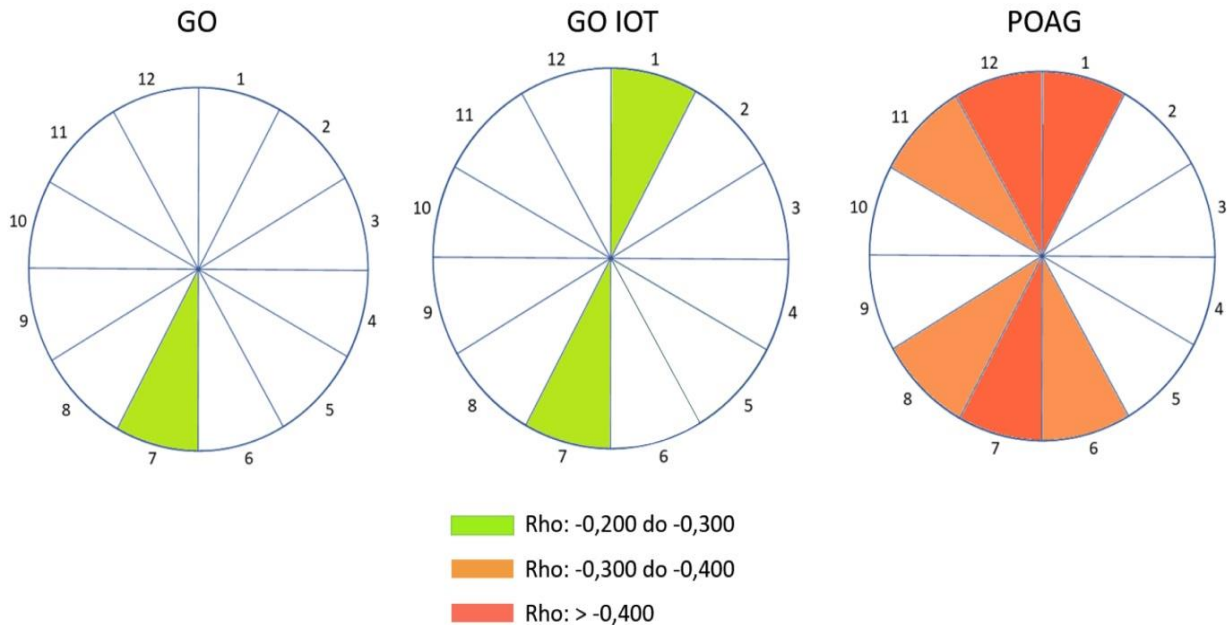
Slika 9. Korelogram između strukturnih i funkcijskih promjena u skupini POAG.



Korelogram između strukturnih i funkcijskih promjena u skupini POAG prikazan je na Slici 9. Unutar polja upisani su Spearmanovi koeficijenti korelacije rho. Bojama je istaknuta jačina korelacija - što su boje toplije, to su korelacije pozitivnije, dok hladnije boje upućuju na jače negativne korelacije. Zelena boja upućuje na slabe korelacije koje mogu biti i pozitivne i negativne, a koje u pravilu nisu značajne te im je apsolutna vrijednost rho koeficijenta manja od 0,300.

Strukturno- funkcijske mape međusobno značajnih korelacija između strukturnih i funkcijskih promjena prikazane su na Slici 10. Ovdje su naglašena samo ona polja u kojima su bile značajne međusobne korelacije između strukturnih i funkcijskih promjena. U skupini GO najjača korelacija pokazala se u sektoru broj 7, u skupini GO IOT u sektorima 1 i 7 te u skupinini POAG u sektorima 11 do 1 i 6 do 8. Dok u skupinama GO i GO IOT prevladava slaba negativna korelacija, u skupini POAG zahvaćeno je više sektora i prevladava srednje jaka negativna korelacija. Ove mape prikazuju odnos strukturnih i funkcijskih promjena u sve tri skupine i kako one koreliraju te nam vizualno prikazuju glavu vidnog živca i sektore na koje trebamo obratiti pozornost prilikom kliničkog pregleda i analize nalaza vidnog polja i OCT-a.

**Slika 10.** Strukturno- funkcijske mape značajnih korelacija između strukturnih i funkcijskih promjena po sektorima vidnog živca.



Distribucija frekvencija razlika prosječnog CFT-a (unutar 1 mm) i ukupne debljine IMT-a i OMT-a između triju ispitivanih skupina prikazana je u Tablici 23. Kruskal-Wallisovim testom nije pronađena statistički značajna razlika medijana debljine CFT-a ( $P=0,907$ ) među ispitivanim skupinama, no zabilježena je značajna razlika u vrijednostima medijana debljine IMT-a i OMT-a ( $P<0,001$ ). Medijan debljine makule u IMT-u iznosi  $318,75 \mu\text{m}$  u skupini GO i  $317,75 \mu\text{m}$  u skupini GO IOT te je statistički značajno viših vrijednosti od medijana debljine makule u unutarnjem prstenu u skupini POAG-a od  $308,75 \mu\text{m}$  ( $P<0,001$ ). OMT u GO skupini iznosi  $278,37 \mu\text{m}$ , u GO IOT skupini  $276 \mu\text{m}$  a najnižih je vrijednosti u POAG skupini,  $264 \mu\text{m}$  ( $P<0,001$ ). Mann-Whitneyjev U test pokazuje kako postoji statistički značajna razlika za vrijednosti IMT-a i OMT-a između skupina GO-a i POAG-a te GO IOT-a i POAG-a, no između dviju GO skupina nema statistički značajne razlike u navedenim parametrima (Tablica 24).

**Tablica 23.** Razlike u kliničkim promjenama s obzirom na parametre makule: Kruskal-Wallisov test.

Skupina	N	Min	Max	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
CFT (µm)	GO	94	211,00	327,00	243,00	259,00	275,00	0,907
	GO IOT	97	219,00	324,00	245,00	259,00	271,00	
	POAG	153	192,00	347,00	246,00	257,00	272,50	
IMT (µm)	GO	94	239,50	344,00	308,56	318,75	333,63	<0,001
	GO IOT	97	273,50	368,75	307,13	317,75	328,00	
	POAG	153	123,00	349,00	295,13	308,75	325,50	
OMT (µm)	GO	94	244,50	306,25	269,88	278,38	284,00	<0,001
	GO IOT	97	252,25	385,50	264,25	276,00	286,38	
	POAG	153	210,00	311,50	253,38	264,00	277,75	

CFT (engl. *central foveal thickness*), IMT (engl. *inner macular thickness*), OMT (engl. *outer macular thickness*)

**Tablica 24.** *Post-hoc* testiranje razlika u kliničkim promjenama s obzirom na parametre makule: Mann-Whitneyjev U test.

Post-hoc usporedbe	P vrijednosti		
	GO vs GO IOT	GO vs POAG	GO IOT vs POAG
CFT (µm)	0,619	0,797	0,889
IMT (µm)	0,377	<0,001	0,005
OMT (µm)	0,325	<0,001	<0,001

CFT (engl. *central foveal thickness*), IMT (engl. *inner macular thickness*), OMT (engl. *outer macular thickness*).

### 4.3. Rizični čimbenici za povišenje intraokularnog tlaka kod ispitanika s Gravesovom orbitopatijom

Kako bi se utvrdilo postoje li rizični čimbenici koji bi mogli pogodovati porastu IOT-a i razvoju glaukoma kod bolesnika s GO-om, uzeta je obiteljska anamneza te su ispitanici poznati rizični čimbenici povezani s nastankom povišenja IOT-a i glaukoma.

#### 4.3.1 Obiteljska anamneza

Obiteljska anamneza je bila pozitivna na bolesti štitnjače u oko trećine bolesnika u obje skupine (33,3% u GO-u i 28% u GO IOT-u), a u < od 10% bolesnika bila je pozitivna na pojavu glaukoma ili glaukoma i bolesti štitnjače (Tablica 25).

**Tablica 25.** Razlike u obiteljskoj anamnezi prikazane kroz kategorijske varijable između ispitanika u GO i GO IOT skupini.

		Skupina				P
		GO		GO IOT		
		N	%	N	%	
Obiteljska anamneza	Negativna	27	56,3%	28	56,0%	0,706
	Glaukom	2	4,2%	5	10,0%	
	Štitnjača	16	33,3%	14	28,0%	
	Glaukom + štitnjača	3	6,3%	3	6,0%	

#### 4.3.2. Dob

Medijan dobi svih ispitanika bio je 62,0 (52,0-69,0) godine. U skupini GO medijan dobi iznosi 55,5 godina, u skupini GO IOT 61,5 godinu i u trećoj skupini POAG medijan dobi bio je 65 godina. Postoji značajna razlika u distribuciji dobi između triju ispitivanih skupina ( $P < 0,001$ ). Skupina GO značajno je mlađa od ostalih dviju skupina, osobito od skupine POAG ( $P < 0,001$ ). Osobe oboljele od GO-a koje imaju povišeni IOT u prosjeku su 5-6 godina starije od osoba koje imaju samo GO, a one s POAG-om su u prosjeku starije za pet godina od osoba iz GO IOT skupine, odnosno 10 godina od osoba iz skupine GO (Tablice 26 i 27).



**Tablica 26.** Usporedba dobi ispitanika između ispitivanih skupina: Kruskal-Wallisov test,  $P < 0,001$ .

Skupina	N	Min	Max	Centile			P
				25.	Medijan	75.	
GO	48	22,00	81,00	45,50	55,50	63,50	<0,001
Dob ispitanika (godine) GO IOT	50	28,00	77,00	52,50	61,50	68,25	
POAG	84	18,00	90,00	57,25	65,00	73,00	

**Tablica 27.** Post-hoc analiza razlika dobi ispitanika u ispitivanim skupinama: Mann-Whitneyjev U test.

Post-hoc usporedbe	P vrijednosti		
	GO vs GO IOT	GO vs POAG	GO IOT vs POAG
Dob ispitanika (godine)	<0,001	<0,001	<0,001

#### 4.3.3. Spol

Razlike u spolu između svih ispitivanih skupina prikazane su u Tablici 28. U sve tri skupine većina ispitanika je bila ženskog spola. U GO skupini 43 (89,6%), u GO IOT 39 (78%) i u POAG skupini 60 (71,4%). Po spolu ispitanika nije se pokazala statistički značajna razlika između triju skupina ( $P=0,053$ ). Odnos žena naprema muškarcima u skupinama s GO-om (GO i GO IOT zajedno) bio je 5,12 : 1.

**Tablica 28.** Razlike u spolu između svih ispitivanih skupina:  $\chi^2$  test.

		Skupina						P
		GO		GO IOT		POAG		
		N	%	N	%	N	%	
Spol ispitanika	Muški	5	10,4%	11	22,0%	24	28,6%	0,053
	Ženski	43	89,6%	39	78,0%	60	71,4%	

#### 4.3.4 Trajanje bolesti štitnjače i orbitopatije

Kod ispitanika u prve dvije skupine koji boluju od GO-a ispitano je vrijeme trajanja bolesti štitnjače koje je iznosilo 4 godine u skupini GO i 5 godina u skupini GO IOT. Iako nije statistički značajno ( $P=0,431$ ), ispitanici koji su imali povišeni IOT u prosjeku su godinu dulje bolovali od bolesti štitnjače. Vrijeme trajanja orbitopatije bilo je u prosjeku podjednako u obje skupine, oko 2 godine ( $P=0,435$ ) (Tablica 29).

**Tablica 29.** Vrijeme trajanja bolesti štitnjače i orbitopatije: Kruskal-Wallisov test.

Skupina	N	Min	Max	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
Trajanje bolesti štitnjače (god)	GO	48	0,50	38,00	2,00	4,00	10,00	0,431
	GO IOT	50	0,50	30,00	2,88	5,00	13,00	
Vrijeme trajanja orbitopatije (god)	GO	48	0,50	13,00	1,00	2,00	3,00	0,435
	GO IOT	50	0,00	19,00	1,00	2,00	4,00	

#### 4.3.5. Funkcija štitnjače, hormoni i antitireoidna protutijela

U obje skupine većina ispitanika je u vrijeme postavljanja dijagnoze GO-a bila u hipertireozu (Tablica 30). Tiroidni status u vrijeme uključanja u studiju i u vrijeme mjerenja IOT-a se promijenio i pokazuje značajne razlike. U skupini GO većina ispitanika (52,1%) je bila u hipotireozu, a u skupini GO IOT većina ih je bila u eutireozu (56%), što je vjerojatno posljedica terapije (Tablica 30).

**Tablica 30.** Razlike u ispitivanim kategorijskim varijablama tiroidne funkcije između ispitanika u GO i GO IOT skupini.

		Skupina				P
		GO		GO IOT		
		N	%	N	%	
Tiroidna funkcija pri dijagnozi GO	Hipo	10	20,8%	14	28,0%	0,555
	Eu	6	12,5%	8	16,0%	
	Hiper	32	66,7%	28	56,0%	
Tiroidna funkcija u vrijeme uključanja u studiju i mjerenja IOT-a	Hipo	25	52,1%	17	34,0%	0,026
	Eu	14	29,2%	28	56,0%	
	Hiper	9	18,8%	5	10,0%	

Hipo- hipotireoza, Eu- eutireoza, Hiper- hipertireoza

Laboratorijske vrijednosti hormona i antitijela štitnjače analizirane su u vrijeme uključenja u studiju i uspoređene između dviju skupina ispitanika s GO-om (Tablica 31). U skupini GO su nađene nešto češće povišene vrijednosti fT3-a >6 pmol/L (P=0,014), te povišene vrijednosti Anti - TPO: 53,2% naprema 34,0% (P=0,008), u odnosu na skupinu GO IOT, premda je većina bolesnika u obje skupine bila u eutireozu ili hipotireozu.

**Tablica 31.** Razlike u laboratorijskim nalazima vezanim za aktivnost štitnjače s obzirom na ispitivane skupine u vrijeme uključenja u studiju.

		Skupine GO				P
		GO		GO IOT		
		N	%	N	%	
TSH skupine	<0,35 mIU/L	18	19,1%	10	10,3%	0,219
	0,35-4,94 mIU/L	70	74,5%	81	83,5%	
	>4,94 mIU/L	6	6,4%	6	6,2%	
fT3 skupine	<3,8 pmol/L	43	45,7%	40	41,2%	0,014
	3,8-6,0 pmol/L	35	37,2%	53	54,6%	
	>6 pmol/L	16	17,0%	4	4,1%	
fT4 skupine	<9,0 pmol/L	5	5,3%	8	8,2%	0,098
	9,0-19,0 pmol/L	69	73,4%	79	81,4%	
	>19,0 pmol/L	20	21,3%	10	10,3%	
Anti-TSHR skupine	Referentne vrijednosti *	42	44,7%	52	53,6%	0,217
	Povišene vrijednosti	52	55,3%	45	46,4%	
Anti- TPO skupine	Referentne vrijednosti*	44	46,8%	64	66,0%	0,008
	Povišene vrijednosti	50	53,2%	33	34,0%	
Anti-TG skupine	Referentne vrijednosti*	74	78,7%	78	80,4%	0,772
	Povišene vrijednosti	20	21,3%	19	19,6%	

TSH - tireostimulirajući hormon, tireotropin, fT3 - slobodna frakcija trijodtironina i fT4- slobodna frakcija tiroksina, Anti-TSHR- antitijela na TSH receptore, Anti-TPO- mikrosomalna antitijela na tireoidnu peroksidazu, Anti-TG- antitijela na tireoglobulin

\* referentne vrijednosti Anti-TSHR < 2 IU/L, Anti- TPO <34 kIU/L, Anti-TG <115 kIU/L

Binarni logistički regresijski model predikcije povišenog IOT-a kod ispitanika koji boluju od orbitopatije prikazan je u Tablici 32. Regresijski model je statistički značajan (P=0,001), opisuje 50,3% varijance zavisne varijable (povišenog IOT-a) te ispravno klasificira 81,5% ispitanika. Od svih rizičnih čimbenika koji su dio ovog regresijskog modela, kao značajni prediktori nastanka OHT-a u ispitanika koji boluju od orbitopatije izdvajaju se povišene

vrijednosti Anti-TG-a s omjerom vjerojatnosti (OR) od 21,0 i 95% intervalom pouzdanosti od 1,59 do 278,06 (P=0,021) te starija dob bolesnika s OR=1,08 (95% CI: 1,01 - 1,15; P=0,026); kontrolirano na utjecaj ostalih varijabli u regresijskom modelu.

To znači da ispitanici koji imaju povišene vrijednosti Anti-TG-a imaju 21 put veću vjerojatnost razvoja povišenog IOT-a (kontrolirano na multivarijantni utjecaj ostalih varijabli u regresijskom modelu). Druga značajna varijabla je dob - za svaku godinu starosti, vjerojatnost da će se razviti povišeni tlak raste 1,08 puta, odnosno 8%.

**Tablica 32.** Binarni logistički regresijski model predikcije povišenog IOT-a kod ispitanika koji boluju od orbitopatije.

<b>r<sup>2</sup>=50,3%; P=0,001</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>		<b>P</b>
		<b>Donji</b>	<b>Gornji</b>	
<b>Dob pacijenta (godine)</b>	<b>1,08</b>	<b>1,01</b>	<b>1,15</b>	<b>0,026</b>
Ženski spol	2,96	0,51	17,19	0,226
Pušenje	2,40	0,47	12,30	0,294
Arterijska hipertenzija	3,51	0,55	22,29	0,183
Dijabetes	1,36	0,11	16,57	0,812
Stres u vrijeme postavljanja dijagnoze bolesti štitnjače	0,90	0,18	4,37	0,892
Tiroidna funkcija u vrijeme dijagnoze GO: hipo				0,305
Tiroidna funkcija u vrijeme dijagnoze GO: eu	6,96	0,57	84,56	0,128
Tiroidna funkcija u vrijeme dijagnoze GO: hiper	2,97	0,36	24,14	0,309
TSH <0,35 mIU/L				0,498
TSH 0,35-4,94 mIU/L	2,62	0,26	25,96	0,411
TSH >4,94 mIU/L	0,77	0,04	14,84	0,860
fT3 <3,8 pmol/L				0,141
FT3 3,8-6,0 pmol/L	0,57	0,12	2,69	0,481
FT3 >6 pmol/L	22,95	0,89	591,99	0,059
fT4 <9,0 pmol/L				0,114
FT4 9,0-19,0 pmol/L	0,00	0,00		0,999
FT4 >19,0 pmol/L	0,00	0,00		0,999
Anti-TSHR povišene vrijednosti	0,41	0,11	1,52	0,184
Anti- TPO povišene vrijednosti	1,46	0,26	8,13	0,663
<b>Anti- TG povišene vrijednosti</b>	<b>21,00</b>	<b>1,59</b>	<b>278,06</b>	<b>0,021</b>

TSH - tireostimulirajući hormon, tireotropin, fT3 - slobodna frakcija trijodtironina i fT4- slobodna frakcija tiroksina, Anti-TSHR- antitijela na TSH receptore, Anti-TPO- mikrosomalna antitijela na tireoidnu peroksidazu, Anti-TG- antitijela na tireoglobulin

#### 4.3.6. Liječenje

Analiza vrste primijenjenog liječenja u ispitanika s GO-om i GO IOT-om nije pokazala značajne razlike. Najveći postotak ispitanika u obje skupine u vrijeme uključenja u studiju uzimalo je peroralnu terapiju. Trećina ispitanika u obje skupine liječena je operacijski (37,5% naprema 32%) ili kortikosteroidima (27,1% naprema 28%). Primjena RAI-a kao rizičan čimbenik za razvoj i težinu GO-a zamijećena je u nešto većem postotku u skupini GO IOT (24%), iako ne postoji statistički značajna razlika između dviju skupina ( $P=0,142$ ) (Tablica 33).

**Tablica 33.** Primjena terapije u ispitanika u skupinama GO i GO IOT.

		Skupina				P
		GO		GO IOT		
		N	%	N	%	
Terapija per os	Da	34	70,8%	25	52,1%	0,059
	Ne	14	29,2%	23	47,9%	
Operativni zahvat	Da	18	37,5%	16	32,0%	0,567
	Ne	30	62,5%	34	68,0%	
Kortikosteroidi	Da	13	27,1%	14	28,0%	0,919
	Ne	35	72,9%	36	72,0%	
Jod	Da	6	12,5%	12	24,0%	0,142
	Ne	42	87,5%	38	76,0%	

#### 4.3.7. Ostali čimbenici rizika

Ostali ispitivani čimbenici rizika prikazani su na Tablici 34. Pušenje je bilo ravnomjerno raspodijeljeno između dviju skupina (56,3% naprema 54%). Uočeno je da je stres u vrijeme postavljanja dijagnoze bolesti štitnjače bio značajnije zastupljeniji u skupini GO u usporedbi s GO IOT-om: 54,2% naprema 30,0%, ( $P=0,015$ ). Većina bolesnika u obje ispitivane skupine nije imala drugih komorbiditeta kao što su dijabetes, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, depresija, astma i kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB).

**Tablica 34.** Razlike u ispitivanim rizičnim čimbenicima prikazanih kroz kategorijske varijable između ispitanika u GO i GO IOT skupini.

		Skupina				P
		GO		GO IOT		
		N	%	N	%	
Pušenje	Da	27	56,3%	27	54,0%	0,823
	Ne	21	43,8%	23	46,0%	
Stres u vrijeme postavljanja dijagnoze bolesti štitnjače	Da	26	54,2%	15	30,0%	0,015
	Ne	22	45,8%	35	70,0%	
Dijabetes	Da	5	10,4%	4	8,0%	0,679
	Ne	43	89,6%	46	92,0%	
Arterijska hipertenzija	Da	11	22,9%	15	30,0%	0,427
	Ne	37	77,1%	35	70,0%	
Hiperlipidemija	Da	10	20,8%	6	12,0%	0,237
	Ne	38	79,2%	44	88,0%	
Depresija	Da	4	8,3%	4	8,0%	0,952
	Ne	44	91,7%	46	92,0%	
Astma/KOPB	Da	4	8,3%	1	2,0%	0,154
	Ne	44	91,7%	49	98,0%	

KOPB- kronična opstruktivna bolest pluća



GO i POAG dijele neke kliničke znakove kao što su povišeni IOT i oštećenja vidnog polja. Stoga kod bolesnika s GO-om dijagnoza POAG-a može biti izazovna. Čak i ako se u ovih bolesnika detektira IOT, pitanje je je li povišen IOT samo znak OHT-a ili i glaukoma. GO obilježavaju retrakcija i oticanje vjeđa, keratitis, proptoza, restriktivna miopatija, povišen IOT te smanjena vidna oštrina i u teškim slučajevima oštećenja vidnog živca. Dijagnoza POAG-a se postavlja klasičnom trijadom koju čine povišeni IOT s otvorenim kutom prednje sobice, glaukomska ekskavacija vidnog živca i karakteristični gubitak vidnog polja. Bolesnici s povišenim IOT-om, ali s normalnim vidnim poljem i c/d omjerom, klasificirani su kao da imaju OHT. Ova skupina bolesnika obično se samo redovito prati, a u slučajevima s visokim rizikom uključuje se antiglaukomska terapija nakon pomnog odmjeravanja prednosti i nedostataka. Prevalencija OAG-a, NTG-a i OHT-a među bolesnicima s GO-om je u rasponu od 0,8 % do 13,5 % (216, 217). Postoje studije koje pokazuju da je prevalencija glaukoma u bolesnika s patologijom štitnjače veća u usporedbi s normalnom populacijom (218). U skupini bolesnika s POAG-om brojne studije su pokazale karakteristične promjene u strukturi vidnog živca i makule, a potom i u ispadu funkcije, pa je cilj ovog istraživanja bio utvrditi te iste parametre i osobitosti oštećenja strukture i funkcije u skupinama GO-a s normalnim i povišenim očnim tlakom, jer su kod tih bolesnika podatci vrlo oskudni, a korelacije strukture i funkcije još nisu ispitivane. Smatralo se da bi se moglo utvrditi karakteristike strukturnih promjena na vidnom živcu i makuli te specifičnosti s-f korelacije koje bi mogle pomoći u razumijevanju patogeneze i praćenju bolesnika. Dosad objavljene studije koje su istraživale vrijednosti IOT-a te promjene debljine RNFL-a i glave vidnog živca kod ispitanika s GO-om, našle su više vrijednosti IOT-a i c/d omjera te tanju debljinu makule i RNFL-a u odnosu na zdravu populaciju (219-221).

Ova presječna, opservacijska studija uključila je 182-je ispitanika s GO-om i POAG-om. Prvu skupinu čine ispitanici s GO-om i urednim vrijednostima IOT-a (skupina GO), drugu ispitanici s GO-om i vrijednostima IOT-a > 21mmHg (skupina GO IOT) i treću skupinu čine ispitanici koji boluju od POAG-a (skupina POAG).

### **5.1. Klinička obilježja ispitivanih skupina bolesnika**

Vrijednost IOT-a najvažniji je čimbenik rizika za razvoj i progresiju glaukoma i ujedno jedini na koji možemo neposredno utjecati. Budući da je modificirajući, u ovom se radu željelo utvrditi koja je njegova uloga u razvoju sekundarnog glaukoma kod bolesnika s GO-om. Najviše vrijednosti medijana IOT-a izmjerene su u skupini GO IOT (24 mmHg), potom u skupini POAG (20 mmHg), a najniže u GO skupini (16 mmHg). U drugim ispitivanjima koja



su razmatrala skupine GO, GO IOT i POAG raspodjele prosječnih vrijednosti IOT-a varirale su oko vrijednosti nađenih u ovom radu (219-221).

Debljina rožnice je značajna varijabla u određivanju IOT-a. Deblja rožnica se opire indentaciji svojstvenoj gotovo svim metodama mjerenja IOT-a, uključujući aplanacijsku tonometriju i *airpuff* metodu. Ispitivanje utjecaja debljine rožnice na izmjerene vrijednosti IOT-a aplanacijskom tonometrijom kod OHT-a i NTG-a pokazalo je da se kod tanjih rožnica očitavaju niže, a kod debljih više vrijednosti IOT-a zbog instrumentalnog artefakta, što sugerira da bi CCT trebao biti osnova za algoritam korekcije IOT-a (222). Nije potpuno utvrđeno je li povećan rizik od glaukoma posljedica podcjenjivanja vrijednosti očnog tlaka kod tanjih rožnica ili je tanka rožnica čimbenik rizika neovisan o vrijednostima IOT-a (223). U ovom je radu nađeno da je CCT bio značajno niži kod bolesnika s POAG-om u usporedbi sa skupinom GO, dok je u usporedbi s GO IOT skupinom bio niži, ali ne značajno. Skupina GO IOT imala je statistički značajno tanju rožnicu u odnosu na skupinu GO. Slični su rezultati i u drugim studijama. Studija liječenja OHT-a provedena na 1300 ispitanika utvrdila je da su niže vrijednosti CCT-a snažan predskazujući čimbenik za razvoj glaukoma. Ispitanici koji su imali  $CCT \leq 555\mu m$  imali su tri puta veći rizik od razvoja OAG-a u usporedbi s ispitanicima koji su imali  $CCT > 588\mu m$  (224). Rezultati istraživanja Los Angeles Latino Eye Study (LALES) pokazuju veću incidenciju OAG-a među bolesnicima s tanjom rožnicom u odnosu na one s normalnom ili povećanom debljinom rožnice (225). Konuk i sur. u svojoj su studiji ispitivali debljinu rožnice kod GO ispitanika i onih zdravih. Pokazali su kako hipertireoza ili težina bolesti u GO-u ne mijenjaju CCT u odnosu na zdrave ispitanike (226). U ovom istraživanju u GO skupinama CCT vrijednosti nisu odstupale od normalnih.

GO je najčešći uzrok bilateralne i jednostrane proptoze u odraslih. Vrijednosti egzoftalmometrije značajno su se razlikovale između ispitivanih skupina. Veće vrijednosti protruzije bulbusa vidljive su u skupini GO IOT u odnosu na one GO i POAG, što može objasniti i više vrijednosti očnog tlaka u ovoj skupini. Slična su opažanja i u drugim studijama (23, 220).

Cilj ovog rada je bio otkriti rane promjene u RNFL-u, mnogo prije nego što je vid pogođen, pa su u studiju uključeni ispitanici s najmanjom vidnom oštrinom od 0,8 prema Snellenu. Medijani BCVA su bili isti u svih ispitanika, ali su se tri skupine razlikovale u interkvartilnim rasponima. Najbolju vidnu oštrinu imali su ispitanici u skupini GO, a najlošiju u skupini POAG (Tablice 3 i 4).

Stadij bolesti GO-a procjenjuje se CAS i NOSPECS klasifikacijama. GO započinje s aktivnom progresivnom fazom, a zatim prelazi u onu inaktivnu. CAS nam služi za otkrivanje

aktivnosti bolesti, a NOSPECS klasifikacija je mnemotehnički sustav kojim procjenjujemo njenu proširenost. Razlike u kliničkim promjenama s obzirom na parametre aktivnosti bolesti bile su značajne u obje klasifikacije. Svi su bolesnici imali bilateralni GO i medijan NOSPECS bodovne vrijednosti bolesnika u GO skupini bio je 1 (interkvartilni raspon 0-2), a u GO IOT skupini 2 (interkvartilni raspon 1-3) (Tablica 5). Vrijednost medijana CAS-a u GO skupini je 0 (interkvartilni raspon 0-1), a u GO IOT skupini 1 (interkvartilni raspon 1-3). EUGOGO preporučuje klasifikaciju bolesnika s GO-om u odnosu na težinu bolesti. Stoga su ispitanici podijeljeni prema ozbiljnosti bolesti u blage i umjerene. U GO IOT skupini je bio značajno zastupljeniji umjereni stadij težine bolesti, 36,1% u odnosu na 11,7% u skupini GO (Tablica 6). U drugim studijama također je opaženo da su težina i aktivnost bolesti veće kod bolesnika s GO-om koji imaju OHT. Tako Kim i sur. (23) nalaze da je u toj skupini prosječni CAS  $2,4 \pm 1,8$ , a Berhouzi i sur. (21) da je prevalencija aktivnog GO-a u očima s GO-om i OHT-om veća od očiju s GO i normalnim IOT-om, što pokazuje i rezultat CAS klasifikacije u naših bolesnika.

Akutnim porastom EVT-a IOT se može povećati omjerom jedan na jedan, a odnos je složeniji u kroničnim slučajevima. Kronično i trajno povišenje vrijednosti EVT-a uzrokovano je sekundarnim promjenama u orbitalnoj anatomiji ili sustavu odvodnje očne vodice. Stoga se povišen IOT može očekivati kod aktivne orbitopatije, a svaki dugotrajni porast IOT-a može biti povezan s napredovanjem glaukomske neuropatije. Ova se progresija očituje i u ovom istraživanju u analiziranim parametrima triju ispitivanih skupina, gdje su ispitanici u skupini GO IOT imali veću aktivnost bolesti. Dok je prosječan CAS u GO IOT skupini bio 1, kod onih s najvišim vrijednostima IOT-a ( $\geq 28$  mmHg) prosječni CAS je bio 2,8.

## **5.2. Strukturno - funkcijske promjene u ispitivanim skupinama bolesnika**

Cilj ove studije bio je ispitati korelaciju strukturnih promjena na vidnom živcu i funkcijskih promjena u vidnom polju usporedbom Polar analize i OCT-a u bolesnika s GO-om i u onih s POAG-om. SAP je postao klinički standard za dijagnosticiranje i praćenje bolesnika s glaukomom. Octopus Perimeter i Humphrey Field Analyzer (HFA) pripadaju najčešće primjenjivanim SAP perimetrima (227). Premda najčešća perimetrijska metoda, Octopus perimetar dosad nije bio dovoljno raširen u istraživanju strukture i funkcije kod glaukoma, a pogotovo kod GO-a. Većinom je primjenjivan HFA koji se bitno razlikuje od Octopusa (228). U nekim ranijim radovima o odnosu s-f promjena kod glaukoma pomoću Octopusa, regije vidnog polja su formirane prema anatomiji putova RNFL-a (228-230). U dva od njih, odnos s-f analiziran je samo za globalne parametre vidnog polja (228, 230). Treća je studija usporedila

16 RNFL sektora i 16 klastera Octopusa temeljenih na programu G2 (230). Jedino su Monsalve i sur. radili studiju sličnu ovoj, ali kod zdravih pojedinaca i bolesnika s glaukomom i utvrdili s-f odnos između ekvivalentnih područja vidnog polja dobivenih TOP strategijom Octopusa i debljine RNFL-a mjerene SD OCT-om u 12 kvadranta (231). Ispitivanja su pokazala da bi kombinacija funkcijskih i strukturnih testova mogla poboljšati točnost postavljanja dijagnoze glaukoma, no prava priroda s-f odnosa u glaukomu još nije poznata (207, 232). Rezultati nekih ispitivanja s-f odnosa OCT-om pokazali su da postoji visoka povezanost između globalnih parametara vidnog polja (MS, MD i sLV) i peripapilarnog RNFL-a (233, 234), čak i kod očiju s ranim glaukomom (235), dok druga ispitivanja nisu našla povezanost strukture i funkcije s progresijom glaukoma (236, 237), pa je to predmet daljnjih istraživanja.

Rijetke su studije koje uspoređuju odnos s-f promjena kod bolesnika s GO-om. Većina ih je gledala samo globalne parametre vidnog polja primjenom HFA-a, a dosad nije objavljena studija koja bi Octopus perimetrom i Polar analizom evaluirala funkcijske ispade vidnog polja u ovoj skupini ispitanika. Kako se nekoliko osnovnih tehničkih značajki (pozadinska osvijetljenost, trajanje podražaja, broj i distribucija ispitnih točaka te veličina testiranog središnjeg vidnog polja) razlikuju između Octopusa i HFA sustava, dobiveni se rezultati ne mogu izravno primijeniti na Octopus perimetar (200).

Prilikom analiziranja kompjuteriziranog vidnog polja u ovom radu praćene su vrijednosti globalnih parametara, a to su MS, MD i sLV. Navedeni pokazatelji daju sažetak stanja vidnog polja, korisni su za objektivnu procjenu i klasifikaciju ozbiljnosti bolesti te pomažu u procjeni progresije nalaza (238). MS je prosječna vrijednost svih izmjerenih vrijednosti retinalne osjetljivosti u dB-u, a budući da je ovisna o ispitanikovim godinama, ne postoji normalna vrijednost. Stoga je prilikom praćenja promjena u vidnom polju prikladnije analizirati MD vrijednost koja je neovisna o dobi i označava srednju vrijednost ispada svih komparacijskih tablica. Kod Octopus perimetra vrijednost MD-a postaje pozitivnija ako je oštećenje veće. Kod određivanja stadija glaukomske bolesti najvažniji čimbenik je stupanj oštećenja vidnog polja. Početno ili rano oštećenje vidnog polja postoji ako su vrijednosti MD-a  $\leq 6$  dB, umjereno oštećenje vidnog polja je u vrijednostima od 6 do 12 dB-a. Ako su MD vrijednosti  $\geq 12$  dB-a, to je uznapredovalo oštećenje. Ove se vrijednosti odnose na Octopus, a kod HFA-a su prikazi u negativnim vrijednostima (195). Nedavna studija je pokazala da kod ranog glaukoma MD otkriva promjene brže od ostalih globalnih indeksa (npr. VFI, *visual field index*) (239).

Ovo je istraživanje našlo da su vrijednosti medijana MS-a izmjerene u POAG skupini (21,10 dB) značajno niže od vrijednosti MS-a retine u skupinama GO-a i GO IOT-a (23,90 dB, 23,00 dB), dok između GO-a i GO IOT-a nije bilo statistički značajne razlike. Medijan vrijednosti MD-a vidnog polja, kao najvažniji parametar za interpretaciju rezultata u POAG skupini, bio je značajno viši (6,10 dB) u odnosu na skupine GO IOT (4,00 dB) i GO (3,30 dB). Između dviju skupina s GO-om nije bilo značajne razlike, no uzmemo li u obzir interkvartilne raspone, očito je da je u GO IOT skupini oštećenje vidnog polja nešto veće. U sve tri skupine medijani vrijednosti MD-a su bili  $\leq 6$  dB-a, što odgovara početnom ili ranom oštećenju vidnog polja (Tablica 7). Rezultati dosad jedinog istraživanja koje je uključivalo i ispitanike s GO IOT-om i POAG-om, a koje je provedeno na HFA-u usporedivi su s ovim rezultatima, jer se također nalazi da su vrijednosti MD-a kod glaukoma više u odnosu na skupinu ispitanika s orbitopatijom (219).

Dva vidna polja sa sličnim MD-om mogu izgledati potpuno drukčije, ovisno o tome postoji li difuzni ili lokalni gubitak. Stoga primjenjujemo dodatne globalne indekse kao što su sLV (engl. *square root of Loss Variance*, varijanca gubitka) kod Octopusa i PSD-a (engl. *Pattern standard deviation*, standardna devijacija uzorka) kod HFA-a. To su parametri koji mjere lokalnu prostornu varijabilnost vidnog polja i rani su indikator lokalnog oštećenja. Indeks sLV je visok u vidnim poljima gdje su primarno lokalizirani defekti i nizak u homogenim vidnim poljima u kojima je prisutan difuzni defekt (239). Zabilježene su razlike u distribuciji sLV-a između očiju s orbitopatijom i POAG-om. sLV očiju s POAG-om (4,10 dB) u prosjeku je značajno viših vrijednosti nego u GO (3,20 dB) i GO IOT skupini (3,40 dB) (Tablica 7). U skupini POAG lokalizirani defekti su se uglavnom nalazili u centralnoj i paracentralnoj regiji te u području nazalne stepenice, dok su ispadi u GO-u bili više nespecifični arkuatni i difuzni. Zbog pojačane izloženosti spojnice i rožnice, suhoće oka i prorijeđenog treptanja, nalaz vidnog polja kod GO bolesnika često pokazuje difuzne neglaukomske promjene te je teško razlikovati sekundarni kompresijski porast IOT-a od POAG-a.

Sve značajne razlike u vrijednostima MS-a, MD-a i sLV-a bile su između skupina POAG i GO, odnosno POAG i GO IOT. Razlike između skupina s orbitopatijom nisu bile značajne, što upućuje na to da su funkcijska oštećenja u skupini POAG izraženija u odnosu na ispitanike koji boluju od GO-a, bez obzira na prisutnost IOT-a (Tablica 8).

Kako bi se taj odnos dodatno istražio, analizirane su funkcijske promjene s obzirom na lokalizaciju. Ovo omogućuje *software* Octopusa prikazom Polar analize. Sve ispitivane točke vidnog polja i posljedični gubitak u dB-a prikazani su prateći vlakna RNFL-a tako da odgovaraju strukturi glave vidnog živca u 12 sektora. Značajne razlike između triju skupina

zabilježene su na pozicijama 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11 i 12. Analizirajući medijane i interkvartilne raspone na navedenim pozicijama, najveći gubitci u dB-a zabilježeni su u skupini POAG, potom u skupini GO IOT a onda u skupini GO (Tablica 11 i 12). Skupina POAG je najviše oštećenja pokazala u sektorima 6, 7, 11 i 12, a potom u sektoru 1 i cijeloj temporalnoj polovini (sektori 8-10). U skupini GO sektori 11, 12, 1 te 6 i 7 imali su najveći prosječni broj dB-a, odnosno najviše funkcijskih ispada. U skupni GO IOT prevladava ista podjela uz dodatno zahvaćen sektor 10. Sektor 10 odgovara inferonazalnom kvadrantu vidnog polja i prva je stepenica daljnjeg širenja oštećenja što ih vidimo u POAG-u, a koja uz sektor 10 obuhvaćaju i sektore 8 i 9 koji odgovaraju gornjoj periferiji. U svim ispitivanim skupinama od oštećenja je relativno bilo pošteđeno područje makule i centralne periferije.

Ovakva strukturna analiza još nije rađena kod GO-a, a samo je jedna studija ispitivala bolesnike s POAG-om primjenom Polar Trend Analize (PTA). Na 52-je ispitanika pokazano je da rezultati Polar analize dobro koreliraju sa strukturnim promjenama na OCT-u i pomažu identifikaciji oštećenja RNFL-a. Autori su pokazali da se kod glaukopskih očiju značajna progresija na Polar analizi dogodila pretežno u inferiornim, inferotemporalnim, superiornim i superotemporalnim peripapilarnim područjima. Ta mjesta odgovaraju onim dijelovima neuroretinalnog ruba i peripapilarnog RNFL-a za koje se zna da su najosjetljiviji kod glaukoma, a ista ta područja bila su zahvaćena i u ovom ispitivanju u skupini POAG. Navedeno je istraživanje pokazalo da PTA ranije upućuje na glaukopsko napredovanje od linearne regresijske analize parametara debljine RNFL-a i GCC-a (engl. *ganglion cell complex*) (240).

Dosad je OCT upotrebljavan za otkrivanje ranih promjena RNFL-a u pretkliničkim stadijima glaukoma, dijabetičkoj retinopatiji i u tek nekoliko studija kod GO-a (218, 220, 241). Važnost određivanja debljine RNFL-a u ranoj dijagnozi GO-a i glaukoma ne može se dovoljno naglasiti. Stanjivanje RNFL-a teoretski se može smatrati najranijom strukturnom promjenom koja se klinički može otkriti, jer se pokazalo da se stanjivanje RNFL-a događa čak šest godina prije gubitka vidnog polja (242). Kod GO-a analizom debljine RNFL-a i makule OCT-om možemo otkriti direktne posljedice orbitalne kongestije, optikoneuropatije, istežanja vidnog živca zbog proptoze te promjene zbog pojave sekundarnog glaukoma. Stoga je cilj ove studije bio otkriti promjene u debljini RNFL-a kod GO-a u ranoj fazi bolesti, prije nego što su vidljive kliničke promjene na vidnom živcu i prije nego što je zahvaćena centralna vidna oštrina. Procjena debljine RNFL-a peripapilarne regije (PP-RNFL) u ovoj studiji upućuje na to da je medijan prosječne debljine RNFL-a značajno manji u skupini POAG u odnosu na GO IOT i GO skupinu (Tablica 13), dok razlika u debljini RNFL-a između GO i GO IOT skupine

nije bila značajna (Tablica 14). Jedino istraživanje koje je uspoređivalo debljinu RNFL-a OCT-om kod zdravih ispitanika, onih s GO IOT-om i onih s POAG-om je spomenuta studija Fortea i sur. (219). U tom istraživanju oči s POAG-om su pokazale značajno stanjenje RNFL-a u usporedbi s GO IOT skupinom i zdravim očima, što je u skladu s rezultatima ove studije. Nisu otkrili značajno smanjenje debljine RNFL-a kod bolesnika s GO IOT-om u odnosu na zdrave ispitanike. Leung i sur. (237) utvrdili su srednju vrijednost RNFL-a kod skupina zdravih ljudi od  $97,23 \pm 26,67 \mu\text{m}$ . Ako njihove rezultate usporedimo s rezultatima ispitanika u dvije GO skupine u ovom radu, vidljivo je da je debljina PP-RNFL-a kod GO-a u prosjeku tanja u odnosu na zdravu populaciju. Mudgha i sur., Sayin i Sen. i sur. su u bolesnika s GO-om bez kliničkih znakova disfunkcije optičkog živca također našli stanjenje RNFL-a u odnosu na zdravu populaciju, osobito u inferiornom kvadrantu (218, 220, 241). To bi upućivalo na mogućnost da se oštećenje RNFL-a može odvijati nezavisno o IOT-u te da oštećenja RNFL-a postoje čak i kod klinički urednog nalaza. To podupiru nalazi ovog istraživanja u kojem nije nađeno da su globalna oštećenja RNFL-a bila značajnije prisutna kod bolesnika u GO IOT skupini u odnosu na one koji nisu imali povišen očni tlak. Može se pretpostaviti da oštećenju vidnog živca mogu pridonijeti drugi čimbenici. Primjerice, Chu i sur. su u svojoj studiji izvijestili da su slučajevi s Gravesovom hipertireozom imali višu razinu endotelina-1 (ET-1) u plazmi. ET-1, snažan vazokonstriktor, ishemijskim stresom može dovesti do smanjenja protoka krvi u glavi vidnog živca i PP-RNFL-a. Zaključili su da vaskularna insuficijencija može izazvati promjene u parametrima topografije vidnog živca čak i bez pojave povišenog IOT-a i sekundarnog glaukoma (243). Nasuprot ovim nalazima, Blum i sur. su istraživali debljinu RNFL-a kod GO-a bez povišenog IOT-a i pronašli su zadebljanje u odnosu na zdrave ispitanike (215). Moguća etiologija ovog zadebljanja je upalni proces. Zadebljanje RNFL-a može biti sekundarno upali i edemu koji postoje u orbiti kao rezultat bolesti štitnjače. Ova odstupanja se mogu nalaziti i u prirodnom tijeku bolesti: pacijent bi u različitim stadijima GO-a mogao pokazati širok raspon nalaza.

Denniss i sur. su razvili prilagođenu mapu koja povezuje područja vidnog polja i glave vidnog živca prema individualnoj anatomiji. Za opću kliničku uporabu predložili su jednostavnu shemu sektora od  $30^\circ$  oko vidnog živca (213). Utvrdili su kako uprosječenje podataka u većim sektorima može prikriti male, lokalizirane nedostatke RNFL-a. Sektorski RNFL parametri mogu povećati vjerojatnost otkrivanja lokaliziranih RNFL oštećenja kod glaukoma, no ovi su parametri često slabo reproducibilni zbog prosjeka mjerenja na relativno malim područjima (244-247). Stoga je u ovom radu, nakon analize ukupne debljine RNFL-a, napravljena daljnja

procjena dobivenih podataka na razini sektora, gdje je glava vidnog živca, pomoću softvera uređaja, razdijeljena prema satima od 1-12 sati, odnosno u 12 sektora (Tablica 17).

Značajne razlike u debljini sektorskog RNFL-a između skupina bile su na pozicijama 1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 11 i 12. Između skupina GO i GO IOT nije bilo značajnih razlika u strukturnim promjenama, dok su se značajne razlike u pravilu odnosile na skupine POAG i GO (pozicije 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11 i 12) i skupine POAG i GO IOT (pozicije 1, 2, 5, 6, 7, 10, 11 i 12) (Tablica 18). U skupini POAG nađene su niže prosječne vrijednosti medijana debljine RNFL-a unutar segmenata koji odgovaraju superiornom i inferiornom kvadrantu u odnosu na prve dvije skupine, što upućuje na to da su baš ovi kvadranti pogodni za dijagnostiku glaukoma. Na pozicijama 3, 4, i 9, koje lokacijski odgovaraju temporalnim i nazalnim polovinama vidnog živca, nije bilo statistički značajne razlike između skupina. Dobiveni rezultati se slažu s istraživanjem Parka i sur. koji su OCT-om istraživali dijagnostičku mogućnost diskriminacije glaukopskih očiju od zdravih. Analizirali su područja ispod krivulje (AUC engl. *area under the curve*), prosječne debljine, kvadrante i 12 sektora debljine RNFL-a i usporedili ih između 2 OCT-a (Stratus i Cirrus). Mjerenja debljine inferiornog kvadranta RNFL-a pokazala su najviši AUC, osobito sektori 6 i 7, a potom 11, 12 i 1, i to u ranim fazama glaukoma. Mjerenja Cirrus HD-OCT pokazala su značajne razlike u svim sektorima, osim sektora u nazalnom kvadrantu (3, 4 i 5) te temporalnog sektora 9, što je opaženo i analizom rezultata u ovom radu (248). Moguće objašnjenje zašto u nazalnim i temporalnim sektorima nema statistički značajne razlike između skupina vjerojatno leži u samoj anatomiji RNFL-a koji je u tim dijelovima najtanji, pa se ne detektiraju rane promjene. Uz to velike žile na glavi vidnog živca dominiraju u nazalnoj polovini, stoga su podatci s ove strane općenito manje precizni. Između skupina GO i GO IOT nije bilo značajnih razlika u sektornoj debljini RNFL-a. No analizom pojedinih slučajeva bolesnika koji su imali više vrijednosti IOT-a ( $\geq 28$  mmHg) utvrđeno je da su svi imali sektorska oštećenja RNFL-a, a to jasno upućuje na to da su izrazitije povišene vrijednosti IOT-a povezane sa strukturnim oštećenjima vidnog živca.

Studija iz 2016. godine istraživala je kod glaukoma sektorske debljine PP-RNFL-a u 4 kvadranta i u sektorima od 12 sati. Prema njihovim podacima prosječna debljina te superiorni i inferiorni sektori PP-RNFL-a pokazali su visoku sposobnost diskriminacije glaukopskih očiju bez obzira na stadij bolesti (rani vs umjereni do uznapredovali). Regije s najvišim AUC-om odgovarale su regijama s najdebljim RNFL-om (superiorni i inferiorni pol glave vidnog živca), a regije s najnižim AUC-om odgovarale su regijama s najtanjijim RNFL-om (temporalni i nazalni pol glave vidnog živca). Kao najdeblja područja RNFL-a, njegova inferotemporalna i superotemporalna debljina imale su visoke sposobnosti razlikovanja

glaukopskih očiju od normalnih, jer su se u ranim fazama mogle uočiti promjene u debljini (249). Ovaj je rezultat u skladu s zaključkom da su superiorne i inferiorne regije glave vidnog živca anatomske podložnije glaukopskom oštećenju, kao što potvrđuju i rezultati ovog istraživanja za skupinu POAG (250).

Ovi su rezultati prvi objavljeni podatci o raspodjeli strukturnih oštećenja RNFL-a po sektorima kod bolesnika s GO-om i onih s GO IOT-om, koji govore o osobitostima distribucije oštećenja u usporedbi s onom koja se javlja kod bolesnika s POAG-om.

Snimanje trodimenzionalnih slika glave vidnog živca omogućuje precizna i reproducibilna mjerenja parametara vidnog živca. Moguće prednosti i mane analize parametara vidnog živca su sljedeće: SD-OCT može odrediti prednju i stražnju granicu RNFL-a zbog promjena refleksivnosti na granici RNFL-staklasto tijelo i RNFL-unutarnji pleksiformni sloj (251). No kad je RNFL podvrgnut glaukopskim promjenama i stanjivanju, smanjuje se refleksivnost tkiva, što često otežava određivanje granice stražnjeg RNFL-a. Nasuprot tome, topografiju vidnog živca uvijek je lako odrediti OCT-om zbog oštrog promjene refleksivnosti između staklastog tijela i površine vidnog živca, čak i ako je prisutna glaukopska ekskavacija. Stoga topografija vidnog živca i novi parametri SD-OCT-a kao što je MDB (engl. *margin distance band*) mogu biti pouzdani u procjeni bolesnika s glaukomom i GO-m. S druge strane, struktura glave vidnog živca ima veću varijabilnost od RNFL-a zbog prisutnosti nagiba, veličine diska, polumjesečaste formacije ili peripapilarne atrofije. Moguće je da takvu varijabilnost neće potpuno uhvatiti algoritam interpolacije SD-OCT-a koji se primjenjuje za procjenu glave vidnog živca (252).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je najdeblji NRR imala skupina GO, potom značajno tanji GO IOT skupina, a najtanji je bio kod POAG-a (Tablica 13). Površina papile nije se razlikovala između skupina, a prosječni i vertikalni c/d omjeri bili su najveći u skupini POAG, pa u GO IOT i onda u GO skupini. U GO IOT skupini prosječan i vertikalni c/d kao i volumen ekskavacije bili su značajno veći u odnosu na skupinu GO (Tablica 14). Ovi su rezultati u skladu s nalazom Fortea i sur. koji su također našli veće vrijednosti c/d omjera kod ispitanika s POAG-om u odnosu na GO IOT i zdrave, te veću debljinu NRR u ispitanika s GO IOT-om u odnosu na POAG, ali u tom radu nisu analizirane vrijednosti kod GO ispitanika s normalnim tlakom (219). Neke su studije našle značajno veću površinu papile i c/d omjer u GO skupini u odnosu na zdrave kontrole (218, 220). Rezultati pokazuju da NRR, vertikalni i prosječni c/d omjeri te volumen ekskavacije mogu uspješnije detektirati početne promjene na glavi vidnog živca između GO i GO IOT skupine te da bolje diferenciraju GO i GO IOT skupine u odnosu na prosječnu vrijednost RNFL-a (Tablica 14).



Korisnost evaluacije OCT parametara vidnog živca kod glaukoma još nije dokraja definirana. Neke su studije pokazale da su ovi parametri inferiorni u odnosu na debljinu RNFL-a u detekciji glaukoma (252, 253), a drugi su izvijestili da su slični (248). U ovom istraživanju u skupini POAG svi su parametri vidnog živca i RNFL-a bili značajno smanjeni u odnosu na normalu i u odnosu na GO skupine.

Kako bi dodatno procijenili prethodno dobivene vrijednosti globalnih parametara vidnog polja i vidnog živca te uočene karakteristike između skupina, ispitani su korelacijski koeficijenti između navedenih parametara za svaku ispitanu skupinu (Tablica 19). Podatci su pokazali da kako MS opada, odnosno kako MD raste, tako se RNFL i debljina NRR-a stanjuju, a vertikalna ekskavacija vidnog živca tendira povećanju, što sugerira da gubitak ganglijskih stanica i njihovih aksona rezultira difuznim ili žarišnim oštećenjima vidnog polja u bolesnika s POAG-om. Suprotno tome, skupine GO i GO IOT ne prikazuju statistički značajnu povezanost između tih parametara, osim kod skupine GO IOT gdje postoji slaba negativna korelacija između MS-a i vertikalnog c/d-a i slaba pozitivna korelacija između MD-a i vertikalnog c/d-a (Tablica 19). Korelacije između globalnih parametara vidnog polja i vidnog živca izraženije su u skupini POAG u odnosu na GO IOT skupinu, dok u GO skupini korelacija nije nađena. Forte i sur. su u svojoj studiji također našli nisku korelaciju između stanjenja RNFL-a i oštećenja vidnog polja u GO IOT skupini, premda je u njihovoj studiji oštećenje RNFL-a bilo izraženije (219).

Cilj ove studije je bio ispitati korelaciju s-f promjena evaluacijom Polar analize i OCT-a u bolesnika s GO-om i u onih s POAG-om. Stoga smo promatrali strukturne promjene s lokaliziranim zonama debljine RNFL-a u odnosu na prisutnost i veličinu funkcijskih ispada. Softverski algoritam Octopusa omogućio je vizualizaciju ispada u vidnom polju interpretiranih na način da odgovaraju prikazu glave vidnog živca na OCT-u. U tom je smislu provedena korelacijska analiza između dobivenih vrijednosti debljine RNFL-a u 12 sektora oko glave vidnog živca i funkcijskih ispada prikazanih u 12 sektora Polar analize.

Promatrajući vrijednosti koeficijenta korelacije, u skupini GO je utvrđeno da postoji jasna negativna korelacija između stupnja oštećenja vidnog polja i debljine RNFL-a glave vidnog živca u sektoru 7 ( $P=0,044$ ). U ostalim sektorima 1-6 te 8-12 povezanost između dobivenih vrijednosti debljine RNFL-a i oštećenja vidnog polja nije značajna (Tablica 20, Slika 7).

Na osnovi prikazanih vrijednosti koeficijenata korelacije u skupini GO IOT postoji značajna negativna korelacija između oštećenja vidnog polja i debljine RNFL-a u sektoru 1 ( $\rho = -0,226$ ,  $P = 0,026$ ) i u sektoru 7 ( $\rho = -0,227$ ,  $P = 0,026$ ). Ovo potvrđuje povezanost sa

stvaranjem ili produbljanjem već prisutnih ispada vidnog polja, koji se javljaju najprije u zonama što odgovaraju superiornim i inferiornim vlaknima RNFL-a. U ostalim sektorima 2, 3, 4, 6, 8-12 odnos između dobivenih vrijednosti debljine RNFL-a i oštećenja VP-a nije značajan (Tablica 21, Slika 8).

U skupini POAG postoji jasan odnos između strukturnih i funkcijskih promjena u sektoru 1 ( $\rho = -0,454$ ,  $P < 0,001$ ), 6 ( $\rho = -0,322$ ,  $P = 0,000$ ), 7 ( $\rho = -0,436$ ,  $P = 0,000$ ), 8 ( $\rho = -0,357$ ,  $P = 0,000$ ), 11 ( $\rho = -0,320$ ,  $P = 0,000$ ) i 12 ( $\rho = -0,482$ ,  $P = 0,000$ ) okarakteriziran kao srednje jaka negativna korelacija. U ostalim sektorima 2, 3, 4, 5, 9 i 10 ne postoji značajna korelacija između dobivenih vrijednosti debljine RNFL-a i oštećenja vidnog polja, što se objašnjava činjenicom da su to segmenti koji uključuju nazalni i temporalni, te supero i inferonazalni kvadrant koji odgovaraju središnjim dijelovima vidnog polja, pa se ispadi u tim dijelovima ne očekuju sve do uznapredovalih stadija bolesti.

Predloženo je nekoliko teorija za neusklađenost u odnosu strukture i funkcije, kao što je u uvodu već spomenuta sugestija da je SAP relativno neosjetljiv na rane promjene u vidnom polju, zatim disfunkcija ganglijskih stanica mrežnice te važnost određivanja ispravne ljestvice (linearna vs logaritamska) za opisivanje odnosa gubitka strukture i oštećenja vidnog polja. Koncept "disfunkcije ganglijskih stanica", a ne njihove smrti, može objasniti zašto kod nekih bolesnika funkcijski ispadi prethode strukturnim promjenama. U ranim fazama oštećenja ganglijske stanice mogu postati nefunkcionalne, što dovodi do smanjenja osjetljivosti vidnog polja, premda je očuvana debljina RGC-a i njihovih aksona (232). Daljnji dokazi za disfunkciju RGC-a potječu iz studija elektrofiziologije. Istraživanja na PERG-u (engl. *pattern electroretinography*) pokazuju da je smanjenje signala RGC-a veće nego što se moglo predvidjeti iz mjerenja debljine RNFL-a (254) i da se funkcija ganglijskih stanica može barem djelomično obnoviti nakon smanjenja IOT-a u ranim stadijima glaukoma (255).

Nadalje, budući da je odnos između praga vidnog polja i broja odgovora ganglijskih stanica logaritamski, relativno se velik udio ganglijskih stanica (40-50%) mora izgubiti prije nego što mjerenje praga premaši normalnu varijabilnost i dosegne statističku značajnost (256). Stoga neke prethodne studije o odnosu s-f-a kod glaukoma smatraju kako mjerne jedinice u obje pretrage moraju biti iste (linearne ili logaritamske), jer su dB-i u logaritamskoj ljestvici a  $\mu\text{m}$  u linearnoj (232). No te su se studije služile ranijim verzijama OCT-a i najčešće su rađene na načelu linearnog modela, kad se ljestvica iz dB-a konvertira u onu linearnu (249). Novije istraživanje provelo je studiju u dB-a i  $\mu\text{m}$ -a, dobivši jednake rezultate. Smatralo se da održavanje vrijednosti perimetrijskih varijabli u dB-a i vrijednosti debljine makule u  $\mu\text{m}$ -a

omogućava intuitivniju interpretaciju podataka i njihovog odnosa (257). Prihvaćajući ovo tumačenje, ni u ovoj studiji nije konvertirana logaritamska ljestvica.

Kako bi se povezala mjerenja obavljena OCT-om na ili oko glave vidnog živca s regijama vidnog polja, potrebna je s-f mapa koja opisuje taj prostorni odnos. Ovisno o strategiji koja se primjenjuje, izrađene su različite s-f mape kako bi prikazale tu korelaciju (258). Gardiner i sur. izradili su topografsku mapu da bi istražili kako su sektori vidnog živca povezani s područjima SAP-a vidnog polja. Iako su neka područja (inferiorna i inferotemporalna) pokazala dobro podudaranje s predviđenim lokacijama vidnog polja, druga su područja pokazala slabiju povezanost (259). Slični su rezultati zabilježeni mjerenjem RNFL-a OCT-om s najjačim korelacijama između inferotemporalnog RNFL-a i superotemporalnog vidnog polja (260, 261). Garway-Heath i sur. su publicirali mapu, vrlo često citiranu u referentnoj literaturi, u kojoj su podijelili glavu vidnog živca i prema nalazu SAP-a u šest sektora i dokazali korelaciju između promjena pojedinih regija u SAP-u i RNFL defekata na OCT-u. Dobivena s-f karta, koja je postala najčešće upotrebljavana mapa u istraživanju strukture i funkcije, sastoji se od četiriju sektora od 40°, jednog sektora od 90° i jednog sektora od 110°. Garway-Heath i sur. preporučuju dijeljenje papile vidnog živca u šest fiksnih sektora kao kompromis između minimalne veličine sektora i broja točaka vidnog polja koje odgovaraju svakom sektoru (262). Novije studije ističu kako je korelacija lokacija u vidnom polju s prilično velikim sektorima na glavi vidnog živca glavno ograničenje ove mape. Postoje dva moguća problema s primjenom ovih šest fiksnih sektora: 1. mali ispadi RNFL-a mogu se izgubiti zbog uprosječenja unutar velikih sektora i 2. ako lokalizirani defekt RNFL-a leži na granici dvaju sektora, tada često nijedan od njih ne odražava defekt. Stoga neki autori predlažu uporabu manjih, prilagođenih sektora koji će poboljšati sposobnost otkrivanja lokaliziranih RNFL oštećenja (171, 213). Ballae Ganeshro i sur. su usporedili prilagođeni sektor vidnog živca od 30° koji odgovara točnoj lokaciji oštećenja RNFL-a na OCT-u u odnosu na G-H sektore. Primjena prilagođenih sektora od 30° pokazala je jaču korelaciju između nalaza vidnog polja i debljine RNFL-a, što upućuje na to da G-H sektori ne odražavaju nedostatke RNFL-a na odgovarajući način, jer uključuju i regije s normalnom debljinom (171). Na temelju sektorske mape od 30° (213) stvorena je s-f karta s objektivnim mjernim metodama koje se primjenjuju u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Mape na Slici 10 prikazuju s-f odnos u sve tri skupine i kako one koreliraju te nam vizualno prikazuju glavu vidnog živca i sektore na koje treba obratiti pozornost prilikom pregleda i analize nalaza vidnog polja i OCT-a.

Studije su pokazale da glaukomatozno oštećenje dovodi do gubitaka centralnog vidnog polja koji u ranim stadijima mogu ostati neopaženi (263-265). Kako se veliki dio ukupne makularne debljine sastoji od RNFL sloja, RGC-a i unutarnjeg pleksiformnog sloja, ovo je atraktivno područje za analizu strukturnih oštećenja. U makularnom području postoji manje varijabilnosti i nema čimbenika koji mogu utjecati na interpretaciju nalaza kao što su peripapilarna atrofija i poravnanje prstena za mjerenje oko vidnog živca te varijabilna vaskulatura glave vidnog živca. Algoritam protokola mjerenja makularne debljine OCT-om razlikuje se između triju makularnih zona: fovea, IMT (parafovea) i OMT (perifovea). U studiji iz 2018. godine autori su dokazali kako je puna debljina makule dobar dijagnostički parametar za glaukom te da osobito visoku sposobnost diskriminacije pokazuje OMT (AUC 0,853 kod Cirrus OCT-a) (266). Usporedba triju ispitivanih skupina u ovom radu pokazala je da među njima nema značajne razlike u centralnoj debljini makule, dok je IMT, a posebno OMT značajnije oštećen u skupini POAG u odnosu na skupine GO i GO IOT. Guedes i sur. (267) i Schmidt (268) su pokazali da je OMT onaj u kojem se mogu očekivati prva stanjenja kod glaukoma, što potvrđuju i rezultati ovog rada.

OCT mjerenja su pokazala da su slojevi neurosenzorne retine u IMT-u deblji nego u OMT-u. To može biti stoga što su unutarnji sektori makularnog područja povezani s papilomakularnim vlaknima koja su najdeblja i zadnja se oštećuju. Između skupina GO i GO IOT nije bilo značajne razlike u debljini makularnih prstenova.

Dosad je objavljeno samo nekoliko studija koje procjenjuju debljinu makule u bolesnika s GO-om (215, 220). Sayin i sur. su u svom istraživanju uspoređivali parametre RNFL-a, makule i vidnog živca između ispitanika s GO-om i zdravih. Pronašli su stanjenje makule u skupini GO u usporedbi s kontrolnom skupinom (220). Vrijednosti CFT-a u GO skupinama su i kod nas bile značajno smanjene u odnosu na prosječne vrijednosti objavljene u literaturi (269). Jedina studija koja je ispitala debljinu IMT-a i OMT-a između GO-a i zdravih upozorila je na nižu debljinu IMT-a u GO skupini u odnosu na zdrave. Nagađali su da bi to moglo biti uzrokovano stanjenjem GCC-a (215). To su nekoliko godina poslije dokazali Wu i sur. koji su upotrijebili OCT visoke rezolucije i koji je analizirao intraretinalne slojeve od RNFL-a do retinalnog pigmentnog epitela (270). Utvrdili su da su unutarnji slojevi makule, uključujući makularni NFL, GCIPL (engl. *ganglion cell inner plexiform layer*) kao i GCC značajno stanjeni u bolesnika s GO-om, s DON-om ili bez njega i da su vjerojatno odgovorni za stanjenje ukupne debljine makule. Mehanička kompresija mrežnice orbitalnim sadržajem, smanjena opskrba krvlju kao i sekundarno povećanje IOT-a smatrani su mogućim razlozima za atrofiju ganglijskih stanica, što rezultira stanjenjem makule u očima s GO-om (215). Slično

stanjivanje makule nalazimo u glaukomskim očima i u bolesnika s autoimunom retinopatijom zbog oštećenja mrežnice protutijelima. Budući da GO ima i imunološku komponentu, prisutnost auto-anti-retinalnih antitijela može igrati ulogu u stanjivanju mrežnice slično kao kod bolesnika s autoimunom retinopatijom (270).

IOT može imati vodeću ulogu u glaukوماتoznom oštećenju vida u POAG-u, što rezultira relativno difuznim ispadom u vidnom polju. Kod GO-a bi osim IOT-a mogli biti uključeni aspekti neovisni o IOT-u kao što su patofiziologija GO-a, vaskularna disfunkcija ili autoimuni čimbenici i stoga više uzrokovati lokalne ispade, što smo uočili analizom vidnog polja u ovoj skupini bolesnika. No baš se ti lokalizirani nedostaci RNFL-a mogu pripisati i ranom glaukomu i mogu zahtijevati antiglaukomatoznu terapiju. Stoga je važno odvojeno analizirati i skupinu GO-a u kojoj nema povišenja IOT-a.

U skupini GO najjača se korelacija strukturnih i funkcijskih promjena pokazala u sektoru 7, a u GO IOT-u u sektorima 1 i 7 te kod POAG-a čak u 6 sektora. Stoga možemo zaključiti kako su povišene vrijednosti IOT-a povezane sa s-f oštećenjima kod GO ispitanika. Naime, u ranijim fazama glaukoma javlja se lokalizirani gubitak stanica, baš u regijama, poput superotemporalnog i inferotemporalnog peripapilarnog kvadranta, i to generalno odgovara obrascu koji je dobijen na s-f mapi u skupini GO IOT (271).

Znamo da je za promjenu u vidnom polju dovoljno da strada jedna trećina živčanih vlakana, stoga treba imati na umu da svako stanjenje i njegovo proširenje na susjedni sektor kod dva uzastopna snimanja OCT-om može biti znak da je oštećenje napredovalo. S kliničkog aspekta najvažnije je pitanje kada započeti s liječenjem povišenog IOT-a kod GO-a. Nakon brojnih istraživanja glaukomske optikoneuropatije jasno je da je funkcijski ispad znak već odmaklih oštećenja na razini RGC-a i RNFL-a. Stoga je detekcija prvih promjena vrlo važan korak u dijagnostici GO-a. U ovom se radu pokazalo kako su parametri vidnog živca značajnije upućivali na strukturne promjene koje bi se mogle pripisati povećanim vrijednostima IOT-a u odnosu na debljinu RNFL-a. Stoga bi kod svih bolesnika s GO-om svakako trebalo provoditi redovito mjerenje IOT-a, godišnje pretrage vidnog polja i OCT-a, te čim se utvrdi povišeni IOT, uvesti antiglaukomsku terapiju prije pojave strukturnih promjena. Neke studije navode kako se u bolesnika s GO-om liječenje može razmotriti kod onih koji već u primarnom položaju imaju povišen IOT (272). Terapija prve linije u ovih su bolesnika lijekovi koji inhibiraju stvaranje očne vodice kao što su  $\beta$ -blokatori i inhibitori karboanhidraze. Istodobno liječenje intraorbitalne upalne komponente kortikosteroidima također može dovesti do smanjenja IOT-a (273). Iako su neke studije pokazale da orbitalna dekompresija može dovesti do smanjenja IOT-a (47), kiruršku dekompresiju u načelu treba uzeti u obzir samo u bolesnika

kojima je potrebna filtracijska operacija. To se radi da bi se smanjio EVT a isto tako i rizik od koroidalne efuzije i subkoroidalnog krvarenja tijekom ili nakon operacije glaukoma.

Na temelju ovog istraživanja razvidno je da liječenje treba provoditi sve dok je bolest aktivna i u višim stadijima (CAS iznad 2-3), a nakon smirivanja aktivnosti bolesti potrebno je revidirati terapiju uz nastavak praćenja bolesnika.

### **5.3. Rizični čimbenici za povišenje intraokularnog tlaka kod ispitanika s Gravesovom orbitopatijom**

Poznati čimbenici rizika za glaukom u općoj populaciji mogu biti očni (tj. povišeni IOT, tanja debljina rožnice, veliki c/d omjer, miopija), sistemski (dijabetes melitus, hipertenzija, hipotireoza, vazospazam) ili imaju neki drugi uzrok (starija dob, obiteljska povijest glaukoma, lijekovi poput kortikosteroida, rasa).

Analizirajući očne čimbenike koji pogoduju razvoju glaukoma, bolesnici u skupini GO IOT imali su više vrijednosti IOT-a, tanju rožnicu, veći c/d omjer, više vrijednosti egzoftalmometrije, nešto manji interkvartilni raspon BCVA-a i više stadije aktivnosti bolesti (CAS i NOSPECS) u odnosu na GO skupinu. Može se, dakle, zaključiti kako je većina očnih čimbenika za razvoj glaukoma bila pozitivna u skupini GO IOT koja je ujedno imala i težu kliničku sliku.

Rizik i ozbiljnost orbitopatije u bolesnika s Gravesovom bolešću mogu se povećati uz nekoliko drugih faktora, uključujući upotrebu duhana, genetičke čimbenike, vrstu liječenja hipertireoze, razine antitijela za TSH receptore, starosnu dob i stres (274). Stoga su ispitanici obiteljska anamneza kao i mogući rizični čimbenici u skupinama ispitanika s GO-om koji bi kod njih mogli pogodovati razvoju povišenog IOT-a.

#### **5.3.1. Obiteljska anamneza**

Ispitali smo obiteljsku anamnezu na glaukom i bolesti štitnjače u obitelji. U više od polovice ispitanika obiteljska anamneza je bila negativna na obje bolesti. No u obje skupine u dvije trećine slučajeva anamneza je bila pozitivna samo na bolesti štitnjače, a to podrazumijeva temeljnu genetičku predispoziciju. Vjerojatno je da je genetička predispozicija potrebna za razvoj GO-a i da čimbenici okoliša mogu utjecati na to hoće li genetički predisponirani subjekt napredovati do klinički očite bolesti. U studiji koja je ispitala prevalenciju glaukoma kod GO-a, pozitivna anamneza glaukoma u bliskih srodnika nije se značajno razlikovala između ispitanika s GO-om (4,3%) i kontrolne skupine zdravih ispitanika (6,7%), što je u skladu s nalazom ovog istraživanja (21).

### 5.3.2. Dob

Analiza ispitivanih skupina prema dobi pokazala je da su najmlađi ispitanici bili u skupini GO, što se i očekuje jer se GO najčešće javlja ranije od POAG-a. U 152-je novoopisanih bolesnika s GO-om iz osam EUGOGO centara njihova je prosječna dob bila 49 godina (275). U ovom radu u skupini ispitanika s GO-om medijan dobi iznosi 55,5 godina. U studiji provedenoj na 1280-ero ispitanika s GO-om, OHT je bio statistički značajno povezan s starijom dobi ( $\geq 45$  godina) (23). Isto je opaženo i u ovom radu, tj. pojava IOT-a zamijećena je u skupini bolesnika značajno starije dobi od one prisutne kod onih koji imaju GO bez evidentiranog IOT-a. U skupini GO IOT ispitanici su u prosjeku šest godina stariji u odnosu na GO skupinu, a u skupini POAG ispitanici su očekivano najstariji, desetak godina od onih u skupini GO, a oko pet godina od onih u skupini GO-IOT. Dobivene vrijednosti odgovaraju opažanju da rizik nastanka POAG-a raste s godinama starosti, što je nađeno i u *Barbados Eye Study* (133). Cedrone i sur. su izvijestili o porastu stope incidencije s 0,07 u dobi od 40 do 49 godina na 0,56 u dobi od 70 godina (275). Petogodišnji rizik od pojave POAG-a u studiji u Rotterdamu bio je 0,6 (0,12 na godinu), s povećanjem stope od 1 za osobe starije od 60 godina na 3 za one u dobi od 80 godina (276). Moguća su objašnjenja da starenje utječe na broj živčanih stanica mozga, kojih se oko 25% izgubi tijekom života, uključujući gubitak živčanih stanica mrežnice, zatim da u starijih osoba duže traje povišeni IOT ili da su u njih češće mikrovaskularne promjene u opskrbi vidnog živca.

Binarni regresijski model koji je primijenjen da bi se utvrdilo koja varijabla pretkazuje vjerojatnost povišenja IOT-a kod ispitanika koji boluju od orbitopatije uputila je na to da je rizični čimbenik dob - za svaku godinu starosti vjerojatnost da će doći do povišenja IOT-a raste 1,08 puta, odnosno 8%. Studije koje su izvijestile o značajnoj povezanosti između glaukoma i promjena na štitnjači imale su relativno starije sudionike nego istraživanja koja nisu pronašla tu vezu. Prosječna dob sudionika u tim istraživanjima bila je 63 do 70 godina. U starijoj dobi bolest štitnjače duže traje, a tiroidni hormoni i antitijela mogu utjecati na oko u dužem vremenskom razdoblju (278).

### 5.3.3. Spol

Poznato je da su žene mnogo sklonije autoimunim bolestima. Razlika u spolu je velika kod većine bolesti štitnjače, s prevalencijom žena od  $\geq 85\%$  (91), pa tako i u Gravesovoj bolesti, što se pripisuje biološkim i genetičkim osobitostima (279, 280). Omjer žena i muškaraca u bolesnika s blagom orbitopatijom je 9,3, u onih s umjerenom orbitopatijom 3,2, a u onih s teškom orbitopatijom 1,4. Muški spol i starija životna dob povezani su s težim oblikom

bolesti, možda zbog veće učestalosti pušenja (281). I kod muškaraca i kod žena zabilježen je bimodalni maksimum, iako se u muškaraca javlja pet godina kasnije (između 40. i 44. godine te 60. i 64. godine u žena te 45. i 49. godine te 65. i 69. godine kod muškaraca) (2). U ovom uzorku odnos između žena i muškaraca također daje značajnu prednost ženama bez statistički značajne razlike između skupina. Omjer između žena i muškaraca u GO-u bio je 5,12:1, što je slično studijama u Americi i Europi koje pokazuju veću prevalenciju GO-a kod žena, s omjerom između žena i muškaraca u rasponu od 4 : 1 do 14 : 1 (17). Kad govorimo o spolu kao faktoru rizika za POAG u literaturi nalazimo dvojake zaključke. Studije iz SAD-a (Baltimore Eye Survey, Eye Study Beaver Dam, Framingham Eye Study, Los Angeles Latino Eye Study) tvrde da spol nije značajan faktor rizika za razvoj glaukoma (282, 283). Suprotno tome, istraživanje čimbenika rizika za POAG u korejskoj populaciji utvrdilo je značajnu povezanost između muškog spola i POAG-a (284), dok je studija Early Manifest Glaucoma Trial (285) utvrdila kako je značajniji udio bolesnika s POAG-om ženskog spola (66%), što je u skladu i s našim opažanjem.

#### 5.3.4. Trajanje bolesti

Trajanje orbitopatije bilo je u prosjeku podjednako u obje skupine, oko 2 godine, što odgovara nalazima iz studije Akpolat i sur. ( $2,22 \pm 3,53$  godine) (286). Ispitanici koji su imali povišeni IOT u prosjeku su godinu dulje bolovali od bolesti štitnjače i imali su veći interkvartilni raspon. U studiji koja je obuhvatila 500 bolesnika s GO-om autori su utvrdili prevalenciju OHT-a i njegovu povezanost s napredovanjem do glaukomskeg oštećenja. Trajanje orbitopatije bio je jedini čimbenik koji je značajno korelirao s napredovanjem glaukomskeg oštećenja. Prosječno trajanje orbitopatije u bolesnika s OHT-om bilo je tri godine; oni kod kojih je postavljena sumnja na glaukom imali su aktivnu orbitopatiju prosječno osam godina, a oni koji su razvili pravi sekundarni glaukom imali su aktivnu orbitopatiju u prosjeku 12 godina (20). U studiji Kima i sur. trajanje GO-a od 6-24 mjeseca bilo je u pozitivnoj korelaciji s prevalencijom OHT-a u GO-u. Prevalencija POAG-a bila je povezana s muškim spolom i trajanjem GO-a  $\geq 60$  mjeseci ( $>5$  godina) (23).

#### 5.3.5. Antitreoidna protutijela, hormoni i funkcija štitnjače

Klinički signifikantna orbitopatija je česta i javlja se kod 50%, a ako se radi CT i do 90% bolesnika s hipertireozom. Bliski klinički i vremenski odnosi između Gravesove hipertireoze, GO-a kao i Gravesove dermopatije, upućuju na to da svi proizlaze iz jednog sistemskog procesa s promjenjivom ekspresijom u različitim organima (štitnjača, oči, koža). Očni



simptomi i hipertireoza obično se javljaju istodobno ili slijede jedan drugog unutar 18 mjeseci (286), a većina bolesnika ima blagu bolest s lokalnim očnim simptomima. Kod bolesnika s primarnom hipotireozom rjeđe se razvija GO, zabilježena je učestalost od 0,01 do 8,6% (15, 217). Na temelju rezultata ovog istraživanja, zbog heterogenog statusa funkcije štitnjače, u obje se skupine ne može reći da je njezina hipofunkcija ili hiperfunkcija povezana s povišenjem IOT-a.

Kod ispitanika u prve dvije skupine anamnestički je ispitana tiroidna funkcija prilikom postavljanja dijagnoze GO-a. U GO skupini 66,7%, ispitanika u vrijeme postavljanja dijagnoze bolesti bilo je u hipertireozu, 20% u hipotireozu te 12,5% u eutireozu. U GO IOT skupini 56% je bilo u vrijeme postavljanja dijagnoze bolesti u hipertireozu, 28% u hipotireozu te 16% u eutireozu. Također je ispitan tiroidni status u vrijeme uključivanja u studiju, odnosno u vrijeme mjerenja IOT-a. U obje skupine najmanji postotak ispitanika je imalo povišene vrijednosti tiroidnih hormona u serumu, u GO skupini 18,8% i u GO IOT skupini 10%, što je vjerojatno odraz uspješnosti liječenja. Eutireoza je bila značajnije zastupljena u skupini GO IOT (56,0%) u odnosu na skupinu GO (29,2%), što se također može povezati s dužim trajanjem liječenja. Hipotireoza je najznačajnija bila u skupini GO (52,1%). U ovoj skupini veći postotak ispitanika (70,8%) uzimao je peroralnu terapiju, predominantno levotiroksin. Veći udio hipotireoze može se objasniti dinamikom liječenja bolesti štitnjače, u većini slučajeva liječenjem RAI-om ili kirurškim uklanjanjem žlijezde, sa čime se često susrećemo u kliničkoj praksi (287). Budući da niska razina hormona štitnjače povećava rizik za razvoj ili pogoršanje GO-a, rana supstitucija hormona štitnjače s odgovarajućom titracijom doze važna je nakon tiroidektomije ili RAI-a (288). Osim liječenja, postoje i druga objašnjenja zašto GO može biti praćen sa hipotireozom ili hipertireozom. Jedno je da bi se hipertireoza i hipotireoza mogle pojaviti kod jednog bolesnika, ali u različito vrijeme zbog mogućnosti spontane tranzicije. Promjena blokirajućih antitijela u ona stimulirajuća bila bi drugo objašnjenje (217). Starrenburg i sur. smatrali su da različite koncentracije blokirajućih i stimulirajućih antitijela istodobno napadaju štitnjaču, što može uzrokovati hipotireozu ili hipertireozu (289). Prilikom postavljanja dijagnoze, za vrijeme dok bolesnici još nisu uzimali terapiju koja bi mogla modificirati status štitnjače, pacijenti s hipertireozom su bili podjednako zastupljeni u skupini GO i GO IOT, što bi moglo upozoriti na to da hipertireoza nije rizični čimbenik za povišenje IOT-a.

Hormoni mogu utjecati na razvoj glaukoma i IOT-a kroz razne mehanizme (278). Lee i sur. su sugerirali da je prevalencija glaukoma bila više nego udvostručena kod onih ispitanika koji su imali nadomjesnu terapiju tiroksinom (290). Laboratorijske vrijednosti hormona i antitijela

štitnjače analizirane su nakon uključanja u studiju. Kod većine ispitanika vrijednosti svih hormona štitnjače su bile u referentnom intervalu ili snižene. Studije su pokazale kako kultivirane stanice ljudskog trabekuluma eksprimiraju tri izoforme receptora tiroidnih hormona, vežu T3 s afinitetom sličnim onom u stanicama štitnjače i moduliraju proizvodnju hijaluronske kiseline u odgovoru na T3. Hijaluronska kiselina je inače prisutna u trabekularnoj mreži, gdje može pružiti značajan otpor otjecanju očne vodice kad je prisutna u prekomjernim količinama. Kod hipotireoze nadoknada T3-a smanjila je koncentraciju hijaluronske kiseline u staničnoj podlozi za 32-43% u usporedbi sa stanicama uzgojenim u odsutnosti T3-a. Ovi nalazi govore da trabekularna mreža ima sposobnost reagiranja na hormone štitnjače i da se kod neliječene hipotireoze hijaluronska kiselina prekomjerno akumulira u trabekularnoj mreži i / ili u očnoj vodici, uzrokujući opstrukciju protoka (69, 278). Alternativna teorija je da hijaluronska kiselina olakšava odljev očne vodice i da je njeno smanjenje u TM-u povezano sa starenjem i POAG-om (291).

U studiji provedenoj na 159-ero ispitanika s GO-om, aktivnost/težina GO-a i stupanj proptoze bili su povezani s vezanjem Anti-TSHR frakcije na inhibitorna antitijela (TBII, engl. *thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin*) (42). Anti-TSHR-i koji se mogu otkriti u serumu velike većine, ako ne i svih eutireoidnih bolesnika, izravno su povezani s težinom i aktivnošću bolesti i imaju prognostičku vrijednost za tijek GO-a (43). Dokazano je da je Anti-TSHR duže prisutan kod pušača i nakon terapije radioaktivnim jodom, te da serijska mjerenja Anti-TSHR-a mogu pomoći pri odluci o načinu liječenja bolesnika (44,45). U ovom istraživanju nije nađena povezanost između vrijednosti Anti-TSHR-a s težinom bolesti i s porastom tlaka, vjerojatno zato što su u studiju bili uključeni bolesnici s blažim oblicima GO-a. Isto tako nije utvrđeno da bi razina vrijednosti drugih parametara kao što su TSH, fT4 ili fT3 te tiroidnih protutijela u vrijeme uključanja u studiju bila povezana s povišenim IOT-om. To sugerira da disfunkcija štitnjače nije jedini čimbenik rizika za pojavu OHT-a i/ili glaukoma kod ovih bolesnika.

Binarni logistički regresijski model upotrijebljen je kako bismo dobili predikciju razvitka IOT-a kod ispitanika koji boluju od orbitopatije. Ovaj model je uključio sve rizične čimbenike i pokazao da ispitanici koji imaju povišene vrijednosti Anti-TG-a imaju 21 put veću vjerojatnost za razvoj povišenja IOT-a (kontrolirano na multivarijatni utjecaj ostalih varijabli u regresijskom modelu). Već je prije predloženo da bi Tg mogao imati ulogu u Gravesovoj oftalmopatiji. Moguće je da polimorfizmi Tg, u kombinaciji s eksplozivnom mješavinom joda, TPO-a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, potrebnim za sintezu hormona štitnjače, nehotice daju pokretač za autoimuni odgovor štitnjače (95).

Analiza podataka u ovom radu nije pokazala razlike u vrijednostima Anti-TSHR-a između GO skupina s IOT-om ili bez njega. Nije nađena povezanost viših vrijednosti Anti-TSHR-a s povišenim IOT-om, iako su njegove povišene vrijednosti povezane s većom aktivnošću bolesti. S druge strane, pronađeno je da vrijednosti Anti-TG-a kod ovih bolesnika povećavaju vjerojatnost za razvoj povišenog IOT-a. Jednu od hipoteza za objašnjenje nastanka GO-a formulirao je Joseph P. Kriss početkom 1970-ih. On je smatrao da je početni događaj u patogenezi GO-a taloženje i nakupljanje tireoglobulina (Tg) u orbitalnim tkivima, praćeno autoimunom reakcijom protiv Tg-a (292). Pokazana je značajna pozitivna povezanost između vrijednosti Tg-a u serumu i prisutnosti i ozbiljnosti orbitopatije u bolesnika s Gravesovom bolešću. U bolesnika s Gravesovom bolešću, ali ne i s Hashimotovim tireoiditisom, razina Tg-a je u korelaciji s titrovima serumskih TSHR antitijela, upućujući na to da se ne samo TSH, nego i Tg, mogu oslobađati iz štitne žlijezde tijekom tireoiditisa i vratiti se u orbitu, gdje postaju meta autoantitijela i citotoksičnih T limfocita (293). Predloženi patogenetski mehanizam Tg-a za GO je da se antitijela vežu za nativni tireoglobulin koji je vezan za orbitalne fibroblaste. Nakon toga proizvodnja imunoloških kompleksa na tireoglobulin / antitireoglobulin stimulira fibroblast pridonoseći orbitalnoj upali. Iako je učinak citotoksičnih antitijela, usmjerenih na Tg vezanih za stanice ekstraokularnih mišića ili orbitalne fibroblaste, jedan od mogućih mehanizama za pokretanje orbitalne upale, postoje i drugi potencijalni mehanizmi za reaktivnost protiv Tg-a (i drugih tiroidnih antigena) *in situ* u orbiti. Iako je poznato da orbitalni fibroblasti mogu *in vitro* potaknuti TSHR antitijela (27), što sugerira da je orbitalna fibroza i prekomjerna proizvodnja GAG-a (28,29) kod GO-a posljedica reakcije s TSHR-om, to bi također moglo biti rezultat reakcije između Anti-TG-a i Tg-a vezanog za orbitalne fibroblaste. Najvjerojatnije je da oba mehanizma pridonose orbitalnoj patologiji i kliničkim značajkama (294). Neke su studije dokumentirale značajno nižu učestalost aktivnog GO-a kod pozitivnih Anti-TG-a. Njihovi podatci sugeriraju neku vrstu "zaštitnog" učinka prisutnosti Anti-TG-a protiv aktivnog oblika GO-a (295). Goh i sur. su otkrili da je orbitopatija obično povezana s nižim titrovima Anti-TG i Anti-TPO antitijela kod bolesnika s Gravesovom bolešću u usporedbi s onima koji nisu imali promjene na očima. Iako su mislili da Anti-TG-i na neki način štite od orbitopatije, alternativno objašnjenje je da se protutijela u serumu smanjuju u cirkulaciji, jer ih apsorbira Tg koji se nalazi u orbitalnom tkivu (296). Drugi su autori otkrili kako nema razlike u titrovima Anti-TG i Anti-TPO antitijela kod bolesnika s Gravesovom bolešću s aktivnim očnim znakovima ili bez njih (oftalmopatija i / ili retrakcija vjeđa) (297). U ovom su se radu u skupini GO pokazale značajno povišene vrijednosti Anti-TPO-a: 53,2 % naprema 34,0 % u skupini GO IOT.

Jesu li Anti-TG-i i Anti-TPO-i doista uključeni u patogenezu GO-a i rizični čimbenici povišenja IOT-a ostaje da se utvrdi. Pod uvjetom da Anti-TG igra ulogu u etiopatogenezi GO-a, malo je vjerojatno da je jedini faktor. Anti-TG u orbitalnim tkivima može pogoršati kliničku sliku koju pokreću drugi mehanizmi i na taj način neposredno povišiti očni tlak.

### 5.3.6. Liječenje

Analizirana je i vrsta primijenjene terapije u ispitanika s GO-om. U svim varijablama nije bilo statistički značajnih razlika između ispitivanih skupina. Najveći broj ispitanika u obje skupine u vrijeme uključivanja u studiju uzimalo je peroralnu terapiju. Do 6 mjeseci prije uključivanja trećina ispitanika liječena je operativno ili kortikosteroidima. Kod 27 % (GO), odnosno 28 % (GO IOT) bolesnika propisani su sistemski kortikosteroidi za kontrolu aktivnog oblika GO-a. Slično našem opažanju, u studiji Behruzija i sur. 22 % ispitanika je primalo kortikosteroidnu terapiju (21). U Cockerhamovoj studiji, u vrijeme početne dijagnoze bolesti štitnjače, liječenje je uključivalo operaciju u 46 % ispitanika, liječenje RAI-om (45 %) ili terapiju propiltiouracilom (9 %) (20). Kod naših ispitanika primjena RAI-a je nešto veća u skupini GO IOT (24 %), ali ne značajno, pa rezultati ovog rada ne mogu potvrditi da je RAI značajan rizični čimbenik za povišenje IOT-a. Razvoj ili progresija GO-a nakon RAI-a može se objasniti pomoću dvaju mehanizama. Prvi je da oštećenje tireocita zračenjem rezultira oslobađanjem antigena štitnjače i aktivacijom autoimunih reakcija usmjerenih na orbitu, a drugi da RAI terapija može potaknuti izlučivanje TSH-a zbog brze indukcije hipotireoze, čime se stimulira proizvodnja tireocitnih antigena (298, 299). Rizik od RAI-om induciranog GO-a može se spriječiti u svih bolesnika s Gravesovom bolešću koja traje < 5 godina oralnom ili intravenoznom primjenom steroida. Takvo liječenje možda nije potrebno kod bolesnika s Gravesovom bolešću koja traje > 5 godina i koji su manje osjetljivi na antigenu stimulaciju (300).

### 5.3.7. Ostali čimbenici rizika

Thornton i sur. su pokazali snažnu vezu između pušenja cigareta i razvoja GO-a (44). Prema EUGOGO-u 40 % GO bolesnika su pušači. Lim i sur. su utvrdili da su pušači s Gravesovom bolešću u 2,75 puta većem riziku od nepušača za pojavu GO-a (45). U prospektivnoj studiji koja je obuhvatila 253-je bolesnika s Gravesovom bolešću pušenje cigareta je bilo u korelaciji sa 1,3-strukim porastom rizika od razvoja klinički evidentnog GO-a, i sa 2,6 puta i 3,1 puta većim rizikom od razvoja proptoze i diplopije (301). Rizik je proporcionalan broju popušanih cigareta u jednom danu. GO je češći i teži kod pušača, a oni češće ulaze u relapse. Štoviše,

pušenje dovodi do odgođenog i smanjenog odgovora na liječenje orbitopatije (302). Pušenje uzrokuje djelomičnu hipoksiju, koja stimulira orbitalne fibroblaste na sintezu GAG-a, a to pogoršava dodatni edem očnih mišića. Adipogeneza i proizvodnja GAG-a povećaju se kao odgovor na ekstrakt cigaretnog dima (303). Uz to se čini da pušenje cigareta kod bolesnika s GO-om povećava oksidativni stres, pa stoga može nepovoljno utjecati na biogenezu mitohondrija (304). Cjelogenomsko istraživanje ekspresije gena provedeno u uzorcima periferne krvi kod pušača, nepušača i bivših pušača pokazalo je različitu, ali reverzibilnu izraženost gena između pušača i nepušača (305). Istraživanja na monozigotnim blizancima potvrdila su da je riječ o uzročnoj povezanosti, tj. da pušenje uzrokuje DNA metilaciju i da epigenetički modificira genom (306). Pojedini SNP-i, poput onih unutar LFA-1/ICAM-1/GSK-3 $\beta$  puta, u kombinaciji s okolišnim čimbenicima rizika poput dobi, indeksa tjelesne mase, pušenja, stresa mogu pridonijeti riziku od nastanka GO-a, pa se razmatra mogućnost njihove primjene kao biomarkera (307).

U našem uzorku u skupinama GO (56,3 %) i GO IOT (54 %) registriran je veći postotak pušača od nepušača, znatno veći nego što je postotak pušača u Hrvatskoj (prema podacima HZJZ-a za 2014. i 2015. godinu svakodnevno puši 25% stanovnika, 20,8 % žena i 29,5 % muškaraca), a i veći od podataka EUGOGO-a, što podupire zaključak da je pušenje rizičan čimbenik za nastanak GO-a. No kako razlika između tih dviju skupina nije bila značajna, ne može tvrditi da je pušenje povezano s porastom vrijednosti IOT-a i optičkom neuropatijom.

Kod Gravesove bolesti simptomi se često manifestiraju nakon emocionalne traume (91). U našoj studiji stres u vrijeme postavljanja dijagnoze bolesti štitnjače bio je značajno zastupljeniji u skupini GO u usporedbi s GO IOT-om: 54,2 % naprema 30,0 %. Riječ je o anamnestičkom podatku koji se može tumačiti na više načina. Primjerice, da je stres primarno prisutan kao okidač GO-a, ali da ne utječe na razvoj IOT-a. Postoji mogućnost i da su u skupini GO IOT bolesnici možda manje navodili postojanje stresa, jer je bolest duže trajala pa su imali vremena za prilagodbu. U ostalim varijablama između skupina nije bilo statistički značajnih razlika i većina bolesnika nije imala drugih komorbiditeta kao što su šećerna bolest, hipertenzija, hiperlipidemija, depresija, astma i KOPB.

Jedna je studija istraživala povezanost između visokih vrijednosti kolesterola i GO-a. Rezultati su pokazali da su u usporedbi s oboljelima od Gravesove bolesti bez orbitopatije, bolesnici s GO-om imali više razine kolesterola ili LDL-kolesterola. Relativni rizik za razvoj GO-a bio je 1,47 u bolesnika s visokim ukupnim kolesterolom i 1,28 s povišenim LDL kolesterolom, što upućuje na to da bi hiperlipidemija mogla biti novi čimbenik rizika za GO (308, 309). Liječenje statinima povezuje se sa smanjenim rizikom od GO-a i to se pripisuje

protuupalnim, a ne hipolipemičkim učincima ovih lijekova. Velika longitudinalna kohortna studija provedena na 8404-ero bolesnika s dijagnosticiranom Gravesovom bolešću izvijestila je da je liječenje statinima povezano sa smanjenim rizikom za razvoj orbitopatije. Uporaba statina kroz 60 dana smanjila je rizik od pojave GO-a za 40% (310).

U novije vrijeme istraživanja upućuju na druge čimbenike rizika, kao što je nedostatak selena. Nedostatku selena najpodložnije su osobe izložene oksidacijskom stresu (pušenje, zagađenost). Studije su pokazale da su razine selena značajno niže kod bolesnika s Gravesovom bolešću i orbitopatijom u usporedbi s onima bez orbitopatije, kao i na povezanost između nižih vrijednosti selena i teže kliničke slike orbitopatije. Ovi nalazi sugeriraju potencijalnu ulogu nedostatka selena u nastanku GO-a (311-313), a primjena selena se pokazala učinkovitom kod bolesnika s blagim oblikom GO-a (314).

Povećana upotreba imunoloških lijekova u liječenju uznapredovalih malignih tumora identificirala je novi entitet - imunološku oftalmopatiju izazvanu lijekovima koja je slična GO-u, a koja je najčešće opisana uz inhibitore kontrolnih točaka, posebno uz ipilimumab, anticitotoksično antitijelo na antigen-4 (*CTLA4*), povezan s T-limfocitima koji se primjenjuje u liječenju karcinoma bubrežnih stanica i malignog melanoma (315-317). U skupini bolesnika s GO-om uključenim u ovo istraživanje nije bilo onih koji su uzimali imunološke lijekove.



Rijetke su studije koje su uspoređivale odnos strukturno - funkcijskih promjena kod bolesnika s GO-om. Većina ih je gledala samo globalne parametre vidnog polja primjenom HFA-a, a dosad nije objavljena studija koja bi analizirala pomoću Octopus perimetra i Polar analize funkcijske ispade vidnog polja u ovoj skupini ispitanika, pa je ovo prvo istraživanje te vrste.

Temeljem postavljenih ciljeva ispitivanja došlo se do sljedećih rezultata:

1. Cilj: Ispitati korelaciju strukturnih promjena na vidnom živcu i funkcijskih promjena u vidnom polju usporedbom Polar analize vidnog polja Octopus 900 i OCT-a u bolesnika s GO-om s povišenim IOT-om i bez njega i u bolesnika s POAG-om.

Analiza lokalizacije i opsega strukturnih i funkcijskih ispada u ispitivanim skupinama pokazala je:

- a. Sve značajne razlike u vrijednostima globalnih parametara VP-a, MS-a, MD-a i sLV-a bile su između skupina POAG i GO, odnosno POAG i GO IOT. Razlike između skupina s orbitopatijom su bile prisutne, ali nisu bile statistički značajne, što nas upućuje na to da su funkcijska oštećenja u skupini POAG izraženija u odnosu na ispitanike koji boluju od GO-a, bez obzira na postojanje povišenja IOT-a.
- b. Sektorska analiza prikazana putem Polar grafa pokazuje u skupini GO najviše funkcijskih ispada u sektorima 11, 12, 1 te 6 i 7. U skupni GO IOT prevladava ista podjela uz dodatno zahvaćen sektor 10. POAG skupina pokazuje najviše funkcijskih oštećenja u sektorima 6, 7, 11 i 12, a potom u sektoru 1 i cijeloj temporalnoj polovini (sektori 8-10). Sektor 10 odgovara inferonazalnom kvadrantu vidnog polja i prva je stepenica za daljnje širenje oštećenja što ih vidimo u POAG-u, a koja uz sektor 10 obuhvaćaju i sektore 8 i 9 koji odgovaraju gornjoj periferiji. Porastom vrijednosti očnog tlaka bilo je prisutno više oštećenja u vidnom polju, osobito u segmentima koji odgovaraju gornjem i donjem polu vidnog živca. U svim ispitivanim skupinama od oštećenja je relativno bilo pošteđeno područje makule i centralne periferije. U sve tri skupine nazalni i temporalni kvadranti (sektori 3, 4 i 9) glave vidnog živca pokazali su vrlo malo ili nikakvo oštećenje u ranom glaukomu i nisu u korelaciji s ijednom regijom VP-a.
- c. Kod POAG-a se lokalizirani defekti VP-a uglavnom nalaze u centralnoj i paracentralnoj regiji te u području nazalne stepenice, dok su ispadi u bolesnika s orbitopatijom, s IOT-om i bez njega, više nespecifični arkutani i difuzni.



- d. Ukupna debljina RNFL-a u bolesnika s GO-om bila je niža od normalnih vrijednosti, ali razlika u ukupnoj debljini RNFL-a između GO i GO IOT skupine nije bila statistički značajna. To bi upućivalo na mogućnost da se oštećenje RNFL-a može odvijati nezavisno od IOT-a te da oštećenja RNFL-a postoje čak i kod klinički urednog nalaza. No analizom pojedinih slučajeva bolesnika koji su imali više vrijednosti IOT-a ( $\geq 28$  mmHg) utvrđeno je da su svi imali sektorska oštećenja RNFL-a, što jasno upućuje na to da su izrazitije povišene vrijednosti IOT-a povezane sa strukturnim oštećenjima vidnog živca.
  - e. Debljina sektorskog RNFL-a u 12 ispitivanih kvadranta u skupinama GO i GO IOT bila je unutar normalnog raspona i između njih nije bilo značajnih razlika. U skupini POAG nađene su niže prosječne vrijednosti medijana debljine RNFL-a unutar segmenata koji odgovaraju superiornom i inferiornom kvadrantu u odnosu na prve dvije skupine, što upućuje na to da su baš ovi kvadranti pogodni za dijagnostiku glaukoma.
  - f. Prosječna debljina neuroretinalnog ruba bila je značajno tanja a prosječni i vertikalni c/d omjeri te volumen ekskavacije papile bili su značajno veći u skupini GO IOT u odnosu na skupinu GO. Rezultati pokazuju kako ovi parametri mogu uspješnije detektirati početne promjene na glavi vidnog živca između skupina GO i GO IOT te da njih bolje diferenciraju u odnosu na prosječnu vrijednost RNFL-a
  - g. Vrijednosti CFT-a u GO skupinama bile su značajno smanjene u odnosu na prosječne vrijednosti objavljene u literaturi, a između GO i GO IOT-a nije bilo značajne razlike u CFT-u ni u debljini IMT-a i OMT-a. Usporedba triju ispitivanih skupina pokazala je da među njima nema značajne razlike u CFT-u, dok su IMT, a posebno OMT značajnije stanjeni u skupini POAG u odnosu na skupine GO i GO IOT.
2. Cilj: Evaluirati novi alat vidnog polja Octopus, Polar analizu i mogućnost stvaranja objektivne strukturno-funkcijske mape kojom će se moći služiti za poboljšanje sposobnosti kliničara da dijagnosticiraju, prate i liječe povišeni IOT u bolesnika s GO-om
    - a. U skupini GO najjača korelacija strukturnih i funkcijskih promjena pokazala se u sektoru 7, a u GO IOT-u u sektorima 1 i 7 te kod POAG-a čak u 6 sektora (1,6,7, 8, 11 i 12). Možemo zaključiti kako se povišene vrijednosti IOT-a kod GO ispitanika mogu povezati s oštećenjima strukture i funkcije, jer upućuju na s-f oštećenja koja odgovaraju onima što se javljaju kod ranog glaukoma. Naime, u ranijim fazama glaukoma javlja se lokalizirani gubitak stanica, baš u regijama

poput superiornog i inferiornog peripapilarnog kvadranta, što odgovara obrascu koji je dobijen na s-f mapi u skupini GO IOT, upućujući na to da što je tlak viši i što dulje traje, to se više produbljuju prisutni ispadi i šire se na dodatne sektore.

3. Cilj: Utvrditi na temelju dobivenih nalaza je li nužna sustavna primjena hipotenzivne terapije u bolesnika s GO-om i IOT-om.
  - a. Analizirajući očne čimbenike koji pogoduju razvoju glaukoma, bolesnici u skupini GO IOT su bili u prosjeku 6 godina stariji u odnosu na ispitanike s urednim vrijednostima IOT-a, imali su više vrijednosti IOT-a, tanju rožnicu, veći c/d omjer, više vrijednosti egzoftalmometrije, nešto manji interkvartilni raspon BCVA-a i više stadije aktivnosti bolesti (CAS i NOSPECS) u odnosu na GO skupinu. Znači da se može zaključiti kako je većina očnih čimbenika za razvoj glaukoma bila pozitivna u GO IOT skupini koja je ujedno imala i težu kliničku sliku.
  - b. S obzirom na navedeno te na nalaz s-f korelacija kod svih bolesnika s GO-om treba provoditi redovito mjerenje IOT-a, godišnje pretrage vidnog polja i OCT-a, a uz prisutnost jednog ili više rizičnih čimbenika, odnosno povišenog IOT-a, uvesti antiglaukomsku terapiju. Razvidno je da liječenje treba provoditi sve dok je bolest aktivna i u višim stadijima, a nakon smirivanja aktivnosti bolesti potrebno je revidirati terapiju uz nastavak praćenja bolesnika.
4. Cilj: Utvrditi moguće rizične čimbenike koji bi kod bolesnika s GO-om mogli pogodovati razvoju povišenog IOT-a.
  - a. U skupini GO IOT ispitanici su u prosjeku šest godina stariji u odnosu na skupinu GO, a u skupini POAG ispitanici su očekivano najstariji, desetak godina u odnosu na skupinu GO, a oko pet godina u odnosu na skupinu GO-IOT. Sve navedeno potvrđuje dob kao rizičan čimbenik za nastanak IOT-a. Binarni logistički regresijski model je pokazao da za svaku godinu starosti vjerojatnost da će se razviti povišeni očni tlak raste 1,08 puta, odnosno 8%.
  - b. Ispitanici koji su imali povišeni IOT u prosjeku su godinu dulje bolovali od bolesti štitnjače.
  - c. Odnos između žena i muškaraca daje značajnu prednost ženama bez statistički značajne razlike između skupina. U GO skupinama omjer između žena i muškaraca je 5,12:1.
  - d. U obje skupine u 33,3 % (GO) i u 28 % (GO IOT) slučajeva anamneza je bila pozitivna na bolesti štitnjače, podrazumijevajući temeljnu genetičku predispoziciju. Obiteljska anamneza nije bila pozitivna na pojavu glaukoma.

- e. Na temelju rezultata ovog istraživanja, zbog heterogenog statusa funkcije štitnjače u obje skupine, ne može se reći da je njezina hipofunkcija ili hiperfunkcija povezana s povišenjem IOT-a.
- f. Nije pronađena povezanost između razine vrijednosti TSH-a ili razine fT3-a i fT4-a te tiroidnih antitijela u vrijeme uključanja u studiju i povišenja očnog tlaka kod GO-a, što upućuje na to da kod ovih bolesnika disfunkcija štitnjače nije neovisni čimbenik rizika za pojavu OHT-a i/ili glaukoma.
- g. Nije nađena povezanost viših vrijednosti Anti-TSHR-a s povišenim IOT-om, no pronađeno je da vrijednosti Anti-TG-a povećavaju vjerojatnost za razvoj povišenog IOT-a. Binarni logistički regresijski model je pokazao da ispitanici koji imaju povišene vrijednosti Anti-TG-a imaju 21 put veću vjerojatnost za razvoj povišenog IOT-a.
- h. Sistemna uporaba steroida nije bila povezana s povišenim IOT-om kod GO bolesnika. Primjena RAI-a zamijećena je u nešto većem ali ne značajnom postotku u skupini GO IOT (24 %).
- i. Rezultati studije pokazuju da je pušenje važan čimbenik rizika za pojavu GO-a, jer su pušači u skupini bolesnika s GO-om (56,3 %) i GO IOT-om (54 %) bili značajno više prisutni nego u općoj populaciji. No ne može se tvrditi da je pušenje povezano s povišenjem IOT-a, jer su pušači bili podjednako zastupljeni u skupini GO i GO-IOT.
- j. Stres u vrijeme postavljanja dijagnoze bolesti štitnjače bio je značajno zastupljeniji u skupini GO u usporedbi s GO IOT-om, što potvrđuje zapažanje da se GO često manifestira nakon emocionalne traume, ali nije utvrđeno da bi utjecao na razvoj IOT-a.
- k. Većina bolesnika nije imala drugih komorbiditeta kao što su dijabetes, hipertenzija, hiperlipidemija, depresija, astma i KOPB, pa ovo istraživanje nije moglo potvrditi povezanost ovih poremećaja s pojavom povišenog IOT-a kod bolesnika s GO-om.



1. Wémeau JL, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(6):599-607. doi: 10.1016/j.ando.2018.09.002
2. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(3):273-9. doi: 10.1016/j.beem.2011.10.005
3. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12(10):855-860. doi:10.1089/105072502761016476
4. Wiersinga W, Žarković M, Bartalena L, et al. Predictive score for the development or progression of Graves' orbitopathy in patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(6):635–643. doi:10.1530/EJE-18-0039
5. Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(3):359-70. doi: 10.1016/j.beem.2011.11.001
6. Delfino LC, Zunino A, Sapia V, Croome MDCS, Ilera V, Gauna AT. Related quality of life questionnaire specific to dysthyroid ophthalmopathy evaluated in a population of patients with Graves' disease. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(4):374-381. doi: 10.1590/2359-3997000000252
7. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Currò N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marinò M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):273-85. doi: 10.1530/EJE-07-0666
8. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5(1):9-26. doi: 10.1159/000443828
9. Perros P, Wiersinga WM. The Amsterdam Declaration on Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2010;20(3):245-6. doi: 10.1089/thy.2010.1618
10. Bartalena L, Masiello E, Magri F, et al. The phenotype of newly diagnosed Graves' disease in Italy in recent years is milder than in the past: results of a large observational longitudinal study. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(12):1445-1451. doi:10.1007/s40618-016-

0516-7

11. Perros P, Žarković M, Azzolini C, et al. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(11):1531-1535. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306733
12. Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(6):899-905. doi:10.1530/EJE-11-0548
13. Zaletel K, Gaberscek S, Pirnat E. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J*. 2011;52(5):615-621. doi:10.3325/cmj.2011.52.615
14. Laurberg P, Berman DC, Bülow Pedersen I, Andersen S, Carlé A. Incidence and clinical presentation of moderate to severe graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2325-2332. doi:10.1210/jc.2012-1275
15. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, Salvi M, Lazarus JH, Eckstein A, Pitz S, Boboridis K, Anagnostis P, Ayvaz G, Boschi A, Brix TH, Currò N, Konuk O, Marinò M, Mitchell AL, Stankovic B, Törüner FB, von Arx G, Zarković M, Wiersinga WM. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):72. doi: 10.1186/s13023-017-0625-1
16. Tellez M, Cooper J, Edmonds C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(3):291-294. doi:10.1111/j.1365-2265.1992.tb01445.x
17. Lim SL, Lim AK, Mumtaz M, Hussein E, Wan Bebakar WM, Khir AS. Prevalence, risk factors, and clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in multiethnic Malaysian patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2008;18(12):1297-1301. doi:10.1089/thy.2008.0044
18. Stan MN, Bahn RS. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2010;20(7):777-783. doi:10.1089/thy.2010.1634
19. Wiersinga WM, Prummel MF. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy--current understanding. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):501-503. doi:10.1210/jcem.86.2.7338
20. Cockerham KP, Pal C, Jani B, Wolter A, Kennerdell JS. The prevalence and implications of ocular hypertension and glaucoma in thyroid-associated orbitopathy. *Ophthalmology*. 1997;104(6):914-917. doi:10.1016/s0161-6420(97)30207-3

21. Behrouzi Z, Rabei HM, Azizi F, et al. Prevalence of open-angle glaucoma, glaucoma suspect, and ocular hypertension in thyroid-related immune orbitopathy. *J Glaucoma*. 2007;16(4):358–362. doi:10.1097/IJG.0b013e31802e644b
22. da Silva FL, de Lourdes Veronese Rodrigues M, Akaishi PM, Cruz AA. Graves' orbitopathy: frequency of ocular hypertension and glaucoma. *Eye (Lond)*. 2009;23(4):957–959. doi:10.1038/eye.2008.155
23. Kim JW, Ko J, Woo YJ, Bae HW, Yoon JS. Prevalence of Ocular Hypertension and Glaucoma as Well as Associated Factors in Graves' Orbitopathy. *J Glaucoma*. 2018;27(5):464–469. doi:10.1097/IJG.0000000000000942
24. Kim CS, Seong GJ, Lee NH, Song KC; Namil Study Group, Korean Glaucoma Society. Prevalence of primary open-angle glaucoma in central South Korea the Namil study. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1024–1030. doi:10.1016/j.ophtha.2010.10.016
25. Smith TJ J. Teprotumumab in thyroid-associated ophthalmopathy: rationale for therapeutic insulin-like growth factor-1 receptor inhibition. *Neuroophthalmol*. 2020;40(1):74-83. doi: 10.1097/WNO.0000000000000890
26. Wall JR, Lahooti H. Pathogenesis of thyroid eye disease--does autoimmunity against the TSH receptor explain all cases? *Endokrynol Pol*. 2010;61(2):222-227.
27. Smith TJ. Pathogenesis of Graves' orbitopathy: a 2010 update. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(6):414-421. doi:10.1007/BF03346614
28. Al-Ansari F, Lahooti H, Stokes L, Edirimanne S, Wall J. Correlation between thyroidal and peripheral blood total T cells, CD8+ T cells, and CD8+ T- regulatory cells and T-cell reactivity to calsequestrin and collagen XIII in patients with Graves' ophthalmopathy. *Endocr Res*. 2018;43(4):264-274. doi: 10.1080/07435800.2018.1470639
29. Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):142-50. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307399
30. Şahlı E, Gündüz K. Thyroid-associated ophthalmopathy. *Turk J Ophthalmol*. 2017;47(2):94-105. doi: 10.4274/tjo.80688
31. Huang Y, Fang S, Li D, Zhou H, Li B, Fan X. The involvement of T cell pathogenesis in thyroid-associated ophthalmopathy. *Eye (Lond)*. 2019;33(2):176-182. doi: 10.1038/s41433-018-0279-9
32. Łacheta D, Miśkiewicz P, Głuszko A, Nowicka G, Struga M, Kantor I, Poślednik KB, Mirza S, Szczepański MJ. Immunological Aspects of Graves' Ophthalmopathy. *Biomed Res Int*. 2019;2019:7453260. doi: 10.1155/2019/7453260

33. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):930-934. doi:10.1210/jcem.86.2.7242
34. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(1):101388. doi:10.1016/j.beem.2020.101388
35. Chen DP, Chu YC, Wen YH, Lin WT, Hour AL, Wang WT. Investigation of the Correlation between Graves' Ophthalmopathy and CTLA4 Gene Polymorphism. *J Clin Med.* 2019;8(11):1842. Published 2019 Nov 2. doi:10.3390/jcm8111842
36. Zhang M, Liu S, Xu J, Lv S, Fan Y, Zhang Y, Zhang Y, Wu Y, Su Y, Yu H, Song S, He J, Li H. TNFSF15 polymorphisms are associated with Graves' Disease and Graves' ophthalmopathy in a Han Chinese population. *Curr Eye Res.* 2019:1-8. doi: 10.1080/02713683.2
37. Yao Q, An X, Zhang J, Mu K, Li L, Song R, Sun P, Zhang JA. IRF7 gene variations confer susceptibility to autoimmune thyroid diseases and Graves' ophthalmopathy. *Int J Endocrinol.* 2019;2019:7429187. doi: 10.1155/2019/7429187.019.1705494
38. Lahooti H, Cultrone D, Edirimanne S, et al. Novel single-nucleotide polymorphisms in the calsequestrin-1 gene are associated with Graves' ophthalmopathy and Hashimoto's thyroiditis. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1731-1740. doi:10.2147/OPHT.S87972
39. Longo CM, Higgins PJ. Molecular biomarkers of Graves' ophthalmopathy. *Exp Mol Pathol.* 2019;106:1-6. doi: 10.1016/j.yexmp.2018.11.004
40. Khong JJ, Finch S, De Silva C, et al. Risk Factors for Graves' Orbitopathy; the Australian Thyroid-Associated Orbitopathy Research (ATOR) Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2711-2720. doi:10.1210/jc.2015-4294
41. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye (Lond).* 2007;21(9):1135-1145. doi:10.1038/sj.eye.6702603
42. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3464-3470. doi:10.1210/jc.2005-2813
43. Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ. A novel thyroid stimulating bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2123–2131.



44. Seo S, Sánchez Robledo M. Usefulness of TSH receptor antibodies as biomarkers for Graves' ophthalmopathy: a systematic review. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(12):1457-1468. doi: 10.1007/s40618-018-0945-6
45. Roos JCP, Paulpandian V, Murthy R. Serial TSH-receptor antibody levels to guide the management of thyroid eye disease: the impact of smoking, immunosuppression, radioiodine, and thyroidectomy. *Eye (Lond).* 2019;33(2):212-217. doi: 10.1038/s41433-018-0242-9
46. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Benvenga S, Antonelli A. The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease (with or without ophthalmopathy): Review of the literature and report of a large series. *Autoimmun Rev.* 2019;18(3):287-292. doi: 10.1016/j.autrev.2018.10.001
47. Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Deramo V, Sergott RC, Smith AF. Intraocular pressure changes after treatment for Graves' orbitopathy. *Ophthalmology.* 2001;108(1):145–150. doi:10.1016/s0161-6420(00)00477-2
48. Kalmann R, Mourits MP. Prevalence and management of elevated intraocular pressure in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(7):754–757. doi:10.1136/bjo.82.7.754
49. Otto AJ, Koornneef L, Mourits MP, Deen-van Leeuwen L. Retrobulbar pressures measured during surgical decompression of the orbit. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(12):1042–1045. doi:10.1136/bjo.80.12.1042
50. Fishman DR, Benes SC. Upgaze intraocular pressure changes and strabismus in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Neuroophthalmol.* 1991;11(3):162–165
51. Kahaly G, Förster G, Hansen C. Glycosaminoglycans in thyroid eye disease. *Thyroid.* 1998;8(5):429–432. doi:10.1089/thy.1998.8.429
52. Marinò M, Lisi S, Pinchera A, et al. Glycosaminoglycans provide a binding site for thyroglobulin in orbital tissues of patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid.* 2003;13(9):851–859. doi:10.1089/105072503322401041
53. van Zeijl CJ, Fliers E, van Koppen CJ, et al. Effects of thyrotropin and thyrotropin-receptor-stimulating Graves' disease immunoglobulin G on cyclic adenosine monophosphate and hyaluronan production in nondifferentiated orbital fibroblasts of Graves' ophthalmopathy patients. *Thyroid.* 2010;20(5):535–544. doi:10.1089/thy.2009.0447
54. Youngblood H, Hauser MA, Liu Y. Update on the genetics of primary open-angle

- glaucoma. *Exp Eye Res.* 2019;188:107795. doi:10.1016/j.exer.2019.107795
55. Haefliger IO, von Arx G, Pimentel AR. Pathophysiology of intraocular pressure increase and glaucoma prevalence in thyroid eye disease: a mini-review. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2010;227(4):292–293. doi:10.1055/s-0029-1245199
56. Carreon T, van der Merwe E, Fellman RL, Johnstone M, Bhattacharya SK. Aqueous outflow - A continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog Retin Eye Res.* 2017;57:108–133. doi:10.1016/j.preteyeres.2016.12.004
57. Selbach JM, Rohen JW, Steuhl KP, Lütjen-Drecoll E. Angioarchitecture and innervation of the primate anterior episclera. *Curr Eye Res.* 2005;30(5):337–344. doi:10.1080/02713680590934076
58. Selbach JM, Schönfelder U, Funk RH. Arteriovenous anastomoses of the episcleral vasculature in the rabbit and rat eye. *J Glaucoma.* 1998;7(1):50–57.
59. Arora N, McLaren JW, Hodge DO, Sit AJ. Effect of Body Position on Episcleral Venous Pressure in Healthy Subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(12):5151–5156. doi:10.1167/iovs.17-22154
60. Brubaker RF. Determination of episcleral venous pressure in the eye. A comparison of three methods. *Arch Ophthalmol.* 1967;77(1):110–114. doi:10.1001/archopht.1967.00980020112024;
61. Sit AJ, McLaren JW. Measurement of episcleral venous pressure. *Exp Eye Res.* 2011;93(3):291–298. doi:10.1016/j.exer.2011.05.003
62. Greslechner R, Oberacher-Velten I. Glaucoma due to elevated episcleral venous pressure. *Ophthalmologe.* 2019;116(5):423–429. doi:10.1007/s00347-018-0828-4
63. Rhee DJ, Gupta M, Moncavage MB, Moster ML, Moster MR. Idiopathic elevated episcleral venous pressure and open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(2):231–234. doi:10.1136/bjo.2007.126557
64. Marques SHM, Farinha C, Martins A, Faria P. Radius-Maumenee syndrome: a rare cause of glaucoma. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017223255. doi:10.1136/bcr-2017-223255
65. Smith KD, Tevaarwerk GJ, Allen LH. An ocular dynamic study supporting the hypothesis that hypothyroidism is a treatable cause of secondary open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol.* 1992;27(7):341–344.
66. Parving HH, Helin G, Garbarsch C, et al. Acid glycosaminoglycans in myxoedema. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1982;16(2):207–210. doi:10.1111/j.1365-2265.1982.tb03166.x
67. Becker B, Kolker AE, Ballin N. Thyroid function and glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1966;61(5 Pt 2):997–999. doi:10.1016/0002-9394(66)90215-7

68. Smith KD, Arthurs BP, Saheb N. An association between hypothyroidism and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1993;100(10):1580–1584. doi:10.1016/s0161-6420(93)31441-7
69. Duncan KG, Jumper MD, Ribeiro RC, et al. Human trabecular meshwork cells as a thyroid hormone target tissue: presence of functional thyroid hormone receptors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237(3):231–240. doi:10.1007/s004170050224
70. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev*. 1989;10(3):366–391. doi:10.1210/edrv-10-3-366
71. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science*. 1997;275(5300):668–670. doi:10.1126/science.275.5300.668;
72. Polansky JR, Fauss DJ, Zimmerman CC. Regulation of TIGR/MYOC gene expression in human trabecular meshwork cells. *Eye (Lond)*. 2000;14 ( Pt 3B):503–514. doi:10.1038/eye.2000.137
73. Thvilum M, Brandt F, Brix TH, Hegedüs L. The interrelation between hypothyroidism and glaucoma: a critical review and meta-analyses. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(8):759–767. doi:10.1111/aos.13412
74. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1994;92:477-588
75. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(3):284-290. doi:10.1016/s0002-9394(14)70276-4
76. Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(3):283-303. doi:10.1046/j.1365-2265.2001.01349.x
77. Cockerham KP, Hidayat AA, Brown HG, Cockerham GC, Graner SR. Clinicopathologic evaluation of the Mueller muscle in thyroid-associated orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2002;18(1):11-17. doi:10.1097/00002341-200201000-00003
78. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(8):639-644. doi:10.1136/bjo.73.8.639
79. Spierer A, Eisenstein Z. The role of increased intraocular pressure on upgaze in the assessment of Graves ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 1991;98(10):1491-1494.

doi:10.1016/s0161-6420(91)32100-6

80. Jordan DR, Anderson RL. Orbital decompression. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2000;16(2):167-168. doi:10.1097/00002341-200003000-00013
81. Fang ZJ, Zhang JY, He WM. CT features of exophthalmos in Chinese subjects with thyroid-associated ophthalmopathy. *Int J Ophthalmol*. 2013;6(2):146-149. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2013.02.07
82. Chong KKL, Lai THT, Chan R, Li C-lai, Young A. Thyroid eye disease: a 2017 update from the first thyroid eye clinic in Hong Kong. *Hong Kong J Ophthalmol* [Internet]. 2017Mar.27 [cited 2020Jul.15];21(1):11-8. Available from: <https://hkjo.hk/index.php/hkjo/article/view/227>
83. Rose GE, Vahdani K. Optic nerve stretch is unlikely to be a significant causative factor in dysthyroid optic neuropathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020;36(2):157-163. doi:10.1097/IOP.0000000000001501
84. Drui D, Du Pasquier Fediaevski L, Vignal Clermont C, Daumerie C. Graves' orbitopathy: Diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(6):656-664. doi:10.1016/j.ando.2018.08.005
85. Bartley GB. Rundle and his curve. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(3):356-358. doi:10.1001/archophthalmol.2011.29
86. Li Z, Cestari DM, Fortin E. Thyroid eye disease: what is new to know? *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(6):528-534. doi:10.1097/ICU.0000000000000529
87. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol*. 1977;83(5):725-727. doi:10.1016/0002-9394(77)90140-4
88. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy [published correction appears in *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47(5):632]. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(1):9-14. doi:10.1046/j.1365-2265.1997.2331047.x
89. Pinchera A, Wiersinga W, Glinoe D, Kendall-Taylor P, Koornneef L, Marcocci C, Schleusener H, Romaldini J, Niepominszcze H, Nagataki S, Izumi M, Inoue Y, Stockigt J, Wall J, Greenspan F, Solomon D, Garrity J, Gorman CA. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid*. 1992;2:235-236. doi:10.1089/thy.1992.2.235
90. Uddin JM, Rubinstein T, Hamed-Azzam S. Phenotypes of Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018;34(4S Suppl 1):S28-S33. doi:10.1097/IOP.0000000000001147
91. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid

- and Extra-Thyroidal Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:521. doi:10.3389/fimmu.2017.00521
92. Kahaly GJ, Wüster C, Olivo PD, Diana T. High Titers of Thyrotropin Receptor Antibodies Are Associated With Orbitopathy in Patients With Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2561–2568. doi:10.1210/jc.2018-02705
93. Perros P, Neoh C, Dickinson J. Thyroid eye disease. *BMJ.* 2009;338:b560. doi:10.1136/bmj.b560
94. Kahaly GJ, Diana T, Olivo PD. TSH receptor antibodies: relevance & utility. *Endocr Pract.* 2020;26(1):97–106. doi:10.4158/EP-2019-0363
95. McLachlan SM, Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid.* 2004;14(7):510-520. doi:10.1089/1050725041517057
96. Ma C, Li D, Yin Y, et al. Establishing thresholds and effects of gender, age, and season for thyroglobulin and thyroid peroxidase antibodies by mining real-world big data. *Clin Biochem.* 2019;74:36-41. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.08.011
97. North V S, Freitag SK. A Review of imaging modalities in thyroid-associated orbitopathy. *Int Ophthalmol Clin.* 2019;59(4):81-93. doi: 10.1097/IIO.0000000000000289
98. Ossoinig KC. Ultrasonic diagnosis of Graves' ophthalmopathy. In: Gorman CA, ed. *The Eye and Orbit in Thyroid Disease.* New York: Raven Press, 1984;185-211.
99. Chang SH, Papageorgiou KI, Ang M, King AJ, Goldberg RA. High-resolution ultrasound as an effective and practical tool to analyze eyebrow profile expansion in thyroid-associated periorbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2013;29(5):382-5. doi: 10.1097/IOP.0b013e31829bb12c
100. Rajabi MT, Papageorgiou K, Taban M, Hwang CJ, Hosseini SS, Rajabi MB, Goldberg RA. Ultrasonographic motion analysis of lower eyelid compartments in patients with chronic thyroid associated ophthalmopathy. *J Curr Ophthalmol.* 2017;29(4):310-317. doi: 10.1016/j.joco.2017.07.002
101. Cohen LM, Yoon MK. Update on current aspects of orbital imaging: CT, MRI, and ultrasonography. *Int Ophthalmol Clin.* 2019;59(4):69-79. doi: 10.1097/IIO.0000000000000288
102. Unsöld R, Newton TH, De Groot J. CT-evaluation of extraocular muscles - anatomic-CT-correlations. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1980;214(3):155-180. doi:10.1007/BF00414559
103. Ben Simon GJ, Syed HM, Douglas R, McCann JD, Goldberg RA. Extraocular muscle enlargement with tendon involvement in thyroid-associated orbitopathy. *Am J*

- Ophthalmol. 2004;137(6):1145-1147. doi:10.1016/j.ajo.2004.01.033
104. Starks VS, Reinshagen KL, Lee NG, Freitag SK. Visual field and orbital computed tomography correlation in dysthyroid optic neuropathy due to thyroid eye disease. *Orbit*. 2020;39(2):77-83. doi: 10.1080/01676830.2019.1600150
105. DenOtter TD, Schubert J. Hounsfield Unit. [Updated 2020 May 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547721/>
106. Schiff BA, McMullen CP, Farinhas J, et al. Use of computed tomography to assess volume change after endoscopic orbital decompression for Graves' ophthalmopathy. *Am J Otolaryngol*. 2015;36(6):729-735. doi:10.1016/j.amjoto.2015.06.005
107. Oropesa S1, Dunbar KE, Godfrey KJ, Callahan AB, Campbell AA, Kazim M. Predominant Contribution of Superior Rectus-Levator Complex Enlargement to Optic Neuropathy and Inferior Visual Field Defects in Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019;35(3):262-265. doi: 10.1097/IOP.0000000000001224.
108. Alavi A, Kung JW, Zhuang H. Implications of PET based molecular imaging on the current and future practice of medicine. *Semin Nucl Med*. 2004;34(1):56-69. doi:10.1053/j.semnuclmed.2003.09.007
109. García-Rojas L, Adame-Ocampo G, Alexánder E, Tovilla-Canales JL. 18-Fluorodeoxyglucose Uptake by Positron Emission Tomography in Extraocular Muscles of Patients with and without Graves' Ophthalmology. *J Ophthalmol*. 2013;2013:529187:1-4. doi: 10.1155/2013/529187
110. Uslu-Beşli L, Kabasakal L, Sağır S, Cicik E, Asa S, Sönmezoğlu K, Orbital fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with Graves' disease for evaluation of active inflammation. *Nucl Med Commun*. 2017;38(11):964-970. doi: 10.1097/MNM.0000000000000737
111. García-Rojas L, Adame-Ocampo G, Mendoza-Vázquez G, Alexánder E, Tovilla-Canales JL. Orbital positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging findings in Graves ophthalmopathy. *BMC Res Notes*. 2013;6:353. doi: 10.1186/1756-0500-6-353
112. Lo C, Ugradar S, Rootman D. Management of graves myopathy: Orbital imaging in thyroid-related orbitopathy. *J AAPOS*. 2018;22(4):256.e1–256.e9. doi:10.1016/j.jaapos.2018.06.002
113. Politi LS, Godi C, Cammarata G, et al. Magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging in the evaluation of thyroid-associated orbitopathy: getting below the

- tip of the iceberg. *Eur Radiol.* 2014;24(5):1118–1126. doi:10.1007/s00330-014-3103-3
114. Parmar H, Ibrahim M. Extrathyroidal manifestations of thyroid disease: thyroid ophthalmopathy. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008;18(3):527–ix. doi:10.1016/j.nic.2008.03.003
115. Mayer EJ, Fox DL, Herdman G, et al. Signal intensity, clinical activity and cross-sectional areas on MRI scans in thyroid eye disease. *Eur J Radiol.* 2005;56(1):20–24. doi:10.1016/j.ejrad.2005.03.027
116. Yokoyama N, Nagataki S, Uetani M, Ashizawa K, Eguchi K. Role of magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid.* 2002;12(3):223–227. doi:10.1089/105072502753600179
117. Zhou M, Shen L, Jiao Q, et al. Role of magnetic resonance imaging in the assessment of active thyroid-associated ophthalmopathy patients with long disease duration. *Endocr Pract.* 2019;25(12):1268–1278. doi:10.4158/EP-2019-0133
118. Kahaly GJ. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2001;145(2):107–118. doi:10.1530/eje.0.1450107
119. Hiromatsu Y, Kojima K, Ishisaka N, et al. Role of magnetic resonance imaging in thyroid-associated ophthalmopathy: its predictive value for therapeutic outcome of immunosuppressive therapy. *Thyroid.* 1992;2(4):299–305. doi:10.1089/thy.1992.2.299
120. Siakallis LC, Uddin JM, Miszkiel KA. Imaging Investigation of Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018;34(4S Suppl 1):S41-S51. doi:10.1097/IOP.0000000000001139.
121. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4. izd. 2014.
122. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262–7. doi:10.1136/bjo.2005.081224
123. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet.* 2004;363(9422):1711–1720. doi:10.1016/S0140-6736(04)16257-0
124. Mosaed S, Liu JH, Weinreb RN. Correlation between office and peak nocturnal intraocular pressures in healthy subjects and glaucoma patients. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(2):320–324. doi:10.1016/j.ajo.2004.09.062
125. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014;311(18):1901-11. doi:10.1001/jama.2014.3192
126. Wostyn P. Glaucoma as a dangerous interplay between ocular fluid and cerebrospinal fluid. *Med Hypotheses.* 2019;127:97-99. doi:10.1016/j.mehy.2019.04.008
127. WoldeMussie E, Ruiz G, Wijono M, Wheeler LA. Neuroprotection of retinal ganglion

- cells by brimonidine in rats with laser-induced chronic ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(12):2849-2855.
128. Levkovitch-Verbin H, Quigley HA, Martin KR, Valenta D, Baumrind LA, Pease ME. Translimbal laser photocoagulation to the trabecular meshwork as a model of glaucoma in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(2):402–410.
129. Sucher NJ, Lipton SA, Dreyer EB. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res.* 1997;37(24):3483–3493. doi:10.1016/S0042-6989(97)00047-3
130. Liu B, Neufeld AH. Expression of nitric oxide synthase-2 (NOS-2) in reactive astrocytes of the human glaucomatous optic nerve head. *Glia.* 2000;30(2):178–186. doi:10.1002/(sici)1098-1136(200004)30:2<178::aid-glia7>3.0.co;2-c
131. Mélik Parsadaniantz S, Réaux-le Goazigo A, Sapienza A, Habas C, Baudouin C. Glaucoma: A Degenerative Optic Neuropathy Related to Neuroinflammation? *Cells.* 2020;9(3). pii: E535. doi: 10.3390/cells9030535
132. Ahmad A, Ahsan H. Biomarkers of inflammation and oxidative stress in ophthalmic disorders. *J Immunoassay Immunochem.* 2020 Feb 11:1-15. doi: 10.1080/15321819.2020.1726774
133. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B; BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* 2008;115(1):85–93. doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.017.
134. Springelkamp H, Höhn R, Mishra A, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies novel loci that influence cupping and the glaucomatous process. *Nat Commun.* 2014;5:4883. doi:10.1038/ncomms5883
135. Gramer G, Weber BH, Gramer E. Results of a patient-directed survey on frequency of family history of glaucoma in 2170 patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(1):259–264. doi:10.1167/iovs.13-13020
136. Wróbel-Dudzińska D, Kosior-Jarecka E, Łukasik U, et al. Risk Factors in Normal-Tension Glaucoma and High-Tension Glaucoma in relation to Polymorphisms of Endothelin-1 Gene and Endothelin-1 Receptor Type A Gene. *J Ophthalmol.* 2015;2015:368792. doi:10.1155/2015/368792
137. Sears NC, Boese EA, Miller MA, Fingert JH. Mendelian genes in primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res.* 2019;186:107702. doi: 10.1016/j.exer.2019.107702
138. Genetics of Glaucoma in People of African Descent (GGLAD) Consortium, Hauser MA, Allingham RR, Aung T, Van Der Heide CJ, Taylor KD, Rotter JI, Wang SJ, Bonnemaier PWM, Williams SE, Abdullahi SM, Abu-Amero KK, Anderson MG, Akafo S, Alhassan



- MB, Asimadu I, Ayyagari R, Bakayoko S, Nyamsi PB, Bowden DW, Bromley WC, Budenz DL, Carmichael TR, Challa P, Chen YI, Chuka-Okosa CM, Cooke Bailey JN, Costa VP, Cruz DA, DuBiner H, Ervin JF, Feldman RM, Flamme-Wiese M, Gaasterland DE, Garnai SJ, Girkin CA, Guirou N, Guo X, Haines JL, Hammond CJ, Herndon L, Hoffmann TJ, Hulette CM, Hydera A, Igo RP Jr, Jorgenson E, Kabwe J, Kilangalanga NJ, Kizor-Akaraiwe N, Kuchtey RW, Lamari H, Li Z, Liebmann JM, Liu Y, Loos RJF, Melo MB, Moroi SE, Msosa JM, Mullins RF, Nadkarni G, Napo A, Ng MCY, Nunes HF, Obeng-Nyarkoh E, Okeke A, Okeke S, Olaniyi O, Olawoye O, Oliveira MB, Pasquale LR, Perez-Grossmann RA, Pericak-Vance MA, Qin X, Ramsay M, Resnikoff S, Richards JE, Schimiti RB, Sim KS, Sponsel WE, Svidnicki PV, Thiadens AAHJ, Uche NJ, van Duijn CM, de Vasconcellos JPC, Wiggs JL, Zangwill LM, Risch N, Milea D, Ashaye A, Klaver CCW, Weinreb RN, Ashley Koch AE, Fingert JH, Khor CC. Association of genetic variants with primary open-angle glaucoma among individuals with african ancestry. *JAMA*. 2019;322(17):1682-1691. doi: 10.1001/jama.2019.16161
139. Baser G, Karahan E, Bilgin S, Unsal U. Evaluation of the effect of daily activities on intraocular pressure in healthy people: is the 20 mmHg border safe? *Int Ophthalmol*. 2018;38(5):1963–1967. doi:10.1007/s10792-017-0684-2
140. Vera J, Redondo B, Molina R, Cárdenas D, Jiménez R. Acute Intraocular Pressure Responses to Reading: The Influence of Body Position [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. *J Glaucoma*. 2020;10.1097/IJG.0000000000001510. doi:10.1097/IJG.0000000000001510
141. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000;9(2):134–142. doi:10.1097/00061198-200004000-00002
142. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114(2):205–209. doi:10.1016/j.optha.2006.07.060
143. Javitt JC, McBean AM, Nicholson GA, Babish JD, Warren JL, Krakauer H. Undertreatment of glaucoma among black Americans. *N Engl J Med*. 1991;325(20):1418–1422. doi:10.1056/NEJM199111143252005
144. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;108(10):1779–1788. doi:10.1016/s0161-6420(01)00760-6
145. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and

- primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(8):1090–1095.  
doi:10.1001/archopht.1991.01080080050026
146. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(4):532–538.  
doi:10.1001/archopht.122.4.532
147. Kim JH, Rabiolo A, Morales E, Yu F, Afifi AA, Nouri-Mahdavi K, Caprioli J. Risk Factors for Fast Visual Field Progression in Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2019;207:268-278. doi: 10.1016/j.ajo.2019.06.019.
148. Grzybowski A, Och M, Kanclerz P, Leffler C, Moraes CG. Primary Open Angle Glaucoma and Vascular Risk Factors: A Review of Population Based Studies from 1990 to 2019. *J Clin Med.* 2020;9(3):761. doi:10.3390/jcm9030761
149. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(2):216–221. doi:10.1001/archopht.1995.01100020100038
150. Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20(2):73–78. doi:10.1097/ICU.0b013e32831eef82
151. Tham YC, Lim SH, Gupta P, Aung T, Wong TY, Cheng CY. Inter-relationship between ocular perfusion pressure, blood pressure, intraocular pressure profiles and primary open-angle glaucoma: the Singapore Epidemiology of Eye Diseases study. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(10):1402–1406. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311359
152. Orgül S, Gugleta K, Flammer J. Physiology of perfusion as it relates to the optic nerve head. *Surv Ophthalmol.* 1999;43 Suppl 1:S17–S26. doi:10.1016/s0039-6257(99)00009-0).
153. Grieshaber MC, Mozaffarieh M, Flammer J. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? *Surv Ophthalmol.* 2007;52(Suppl 2):S144–154.
154. Nicolela MT. Clinical clues of vascular dysregulation and its association with glaucoma. *Can J Ophthalmol.* 2008;43:337–341.
155. Konieczka K, Ritch R, Traverso CE, et al. Flammer syndrome. *EPMA J.* 2014;5(1):11. doi:10.1186/1878-5085-5-11
156. Paul S, Sarma P, Sangma CA, Tayab S. Re: Melgarejo et al.: Glaucomatous optic neuropathy associated with nocturnal dip in blood pressure: findings from Maracaibo Aging Study. *Ophthalmology.* 2019;126(2):e12. doi:10.1016/j.ophtha.2018.08.026
157. Deokule S, Weinreb RN. Relationships among systemic blood pressure, intraocular pressure, and open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol.* 2008;43(3):302–307.

doi:10.3129/i08-061

158. Cantor E, Méndez F, Rivera C, Castillo A, Martínez-Blanco A. Blood pressure, ocular perfusion pressure and open-angle glaucoma in patients with systemic hypertension. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:1511–1517. doi:10.2147/OPHTH.S165747
159. Leeman M, Kestelyn P. Glaucoma and Blood Pressure. *Hypertension.* 2019;73(5):944–950. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11507
160. Marcus MW, de Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2011;118(10):1989–1994.e2. doi:10.1016/j.ophtha.2011.03.012
161. Tan NYQ, Sng CCA, Jonas JB, Wong TY, Jansonius NM, Ang M. Glaucoma in myopia: diagnostic dilemmas. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(10):1347–1355. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313530
162. Jung Y, Han K, Park HL, Park CK. Type 2 diabetes mellitus and risk of open-angle glaucoma development in Koreans: An 11-year nationwide propensity-score-matched study. *Diabetes Metab.* 2018;44(4):328–332. doi:10.1016/j.diabet.2017.09.007
163. Behera UC, Bhattacharjee H, Das T, et al. Spectrum of Eye Disease in Diabetes (SPEED) in India: A prospective facility-based study. Report # 4. Glaucoma in people with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(Suppl 1):S32–S36. doi:10.4103/ijoo.IJO\_1948\_19
164. Vennam S, Georgoulas S, Khawaja A, Chua S, Strouthidis NG, Foster PJ. Heavy metal toxicity and the aetiology of glaucoma. *Eye (Lond).* 2020;34(1):129-137. doi: 10.1038/s41433-019-0672-z.)
165. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Komaroff E. Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15(2):102–106. doi:10.1097/00055735-200404000-00008
166. Keltner JL, Johnson CA, Anderson DR, et al. The association between glaucomatous visual fields and optic nerve head features in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology.* 2006;113(9):1603–1612. doi:10.1016/j.ophtha.2006.05.061
167. Wachtl J, Töteberg-Harms M, Frimmel S, Kniestedt C. A New Glaucoma Severity Score Combining Structural and Functional Defects. Systematische Einteilung des Glaukomstadiums unter Berücksichtigung struktureller und funktioneller Defekte. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2017;234(4):468–473. doi:10.1055/s-0042-123725
168. Miki A. Assessment of Structural Glaucoma Progression. *J Curr Glaucoma Pract.* 2012;6(2):62-67. doi:10.5005/jp-journals-10008-1108

169. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 1: British Journal of Ophthalmology 2017;101:1-72.
170. Erler NS, Bryan SR, Eilers PH, Lesaffre EM, Lemij HG, Vermeer KA. Optimizing structure-function relationship by maximizing correspondence between glaucomatous visual fields and mathematical retinal nerve fiber models. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(4):2350–2357.. doi:10.1167/iovs.13-12492
171. Ballae Ganeshrao S, Turpin A, Denniss J, McKendrick AM. Enhancing Structure-Function Correlations in Glaucoma with Customized Spatial Mapping. Ophthalmology. 2015;122(8):1695–1705. doi:10.1016/j.ophtha.2015.04.021
172. Nakanishi H, Akagi T, Suda K, et al. Clustering of Combined 24-2 and 10-2 Visual Field Grids and Their Relationship With Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(7):3203–3210. doi:10.1167/iovs.15-18798
173. Kita Y, Holló G, Saito T, Murai A, Kita R, Hirakata A. Circumpapillary microperimetry to detect glaucoma: a pilot study for sector-based comparison to circumpapillary retinal nerve fiber layer measurement. Int Ophthalmol. 2019;39(1):127–136. doi:10.1007/s10792-017-0796-8
174. O'Connor DJ, Zeyen T, Caprioli J. Comparisons of methods to detect glaucomatous optic nerve damage. Ophthalmology. 1993;100(10):1498–1503. doi:10.1016/s0161-6420(93)31450-8
175. Tomidokoro A, Iwase A, Araie M, Yamamoto T, Kitazawa Y. Population-based prevalence of optic disc haemorrhages in elderly Japanese. Eye (Lond). 2009;23(5):1032–1037. doi:10.1038/eye.2008.247
176. Wilde C, Poostchi A, Narendran R, et al. Prevalence of optic disc haemorrhages in an elderly UK Caucasian population and possible association with reticular pseudodrusen-the Bridlington Eye Assessment Project (BEAP): a cross-sectional study (2002-2006). Eye (Lond). 2019;33(4):580–586. doi:10.1038/s41433-018-0263-4
177. Teng CC, De Moraes CG, Prata TS, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. Beta-Zone parapapillary atrophy and the velocity of glaucoma progression. Ophthalmology. 2010;117(5):909–915. doi:10.1016/j.ophtha.2009.10.016
178. Bussel II, Wollstein G, Schuman JS. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. Br J Ophthalmol. 2014;98 Suppl 2(Suppl 2):ii15-ii19. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304326
179. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. Neoplasia. 2000;2(1-

- 2):9-25. doi:10.1038/sj.neo.7900071
180. Kim J, Brown W, Maher JR, Levinson H, Wax A. Functional optical coherence tomography: principles and progress. *Phys Med Biol*. 2015;60(10):R211-R237. doi:10.1088/0031-9155/60/10/R211
181. Kowalevycz A, Ko T, Hartl I, Fujimoto J, Pollnau M, Salathé R. Ultrahigh resolution optical coherence tomography using a superluminescent light source. *Opt Express*. 2002;10(7):349-353. doi:10.1364/oe.10.000349
182. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-1181. doi:10.1126/science.1957169
183. Nassif N, Cense B, Park B, et al. In vivo high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve. *Opt Express*. 2004;12(3):367-376. doi:10.1364/opex.12.000367
184. Hahn P, Migacz J, O'Connell R, Maldonado RS, Izatt JA, Toth CA. The use of optical coherence tomography in intraoperative ophthalmic imaging. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011;42 Suppl(0):S85-S94. doi:10.3928/15428877-20110627-08
185. Chen TC, Cense B, Pierce MC, et al. Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(12):1715-1720. doi:10.1001/archophth.123.12.1715
186. Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008;106:426-458.
187. Chen TC. Spectral domain optical coherence tomography in glaucoma: qualitative and quantitative analysis of the optic nerve head and retinal nerve fiber layer (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009;107:254-281.
188. Mwanza JC, Budenz DL. New developments in optical coherence tomography imaging for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(2):121-129. doi:10.1097/ICU.0000000000000452
189. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, et al. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(5):2425-2436. doi:10.1167/iovs.10-6312
190. Lee KM, Lee EJ, Kim TW, Kim H. Comparison of the Abilities of SD-OCT and SS-OCT in Evaluating the Thickness of the Macular Inner Retinal Layer for Glaucoma Diagnosis. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147964. doi:10.1371/journal.pone.0147964
191. Potsaid B, Baumann B, Huang D, et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per

- second. *Opt Express*. 2010;18(19):20029-20048. doi:10.1364/OE.18.020029
192. Srinivasan VJ, Adler DC, Chen Y, et al. Ultrahigh-speed optical coherence tomography for three-dimensional and en face imaging of the retina and optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(11):5103-5110. doi:10.1167/iovs.08-2127
193. Downs JC, Girkin CA. Lamina cribrosa in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(2):113-119. doi:10.1097/ICU.0000000000000354
194. Phu J, Khuu SK, Bui BV, Kalloniatis M. Application of Pattern Recognition Analysis to Optimize Hemifield Asymmetry Patterns for Early Detection of Glaucoma. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7(5):3. doi:10.1167/tvst.7.5.3
195. Bengtsson B, Patella VM, Heijl A. Prediction of glaucomatous visual field loss by extrapolation of linear trends. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(12):1610-1615. doi:10.1001/archophthalmol.2009.297
196. Sugimoto K, Schötzau A, Bergamin O, Zulauf M. Optimizing distribution and number of test locations in perimetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236(2):103-108. doi:10.1007/s004170050049
197. Hood DC, Nguyen M, Ehrlich AC, et al. A Test of a Model of Glaucomatous Damage of the Macula With High-Density Perimetry: Implications for the Locations of Visual Field Test Points. *Transl Vis Sci Technol*. 2014;3(3):5. doi:10.1167/tvst.3.3.5
198. Ehrlich AC, Raza AS, Ritch R, Hood DC. Modifying the Conventional Visual Field Test Pattern to Improve the Detection of Early Glaucomatous Defects in the Central 10°. *Transl Vis Sci Technol*. 2014;3(6):6.. doi:10.1167/tvst.3.6.6
199. Rowe FJ, Wishart M, Spencer S. Perimetry comparisons for Octopus G TOP and dynamic programmes versus Humphrey 24-2 SITA Fast and SITA Standard programmes. *Ophthalmology Reserach* 2014;2:24–42.
200. Naghizadeh F, Holló G. Detection of early glaucomatous progression with octopus cluster trend analysis. *J Glaucoma*. 2014;23(5):269-275. doi:10.1097/IJG.0b013e3182741c69
201. Holló G. Comparison of structure-function relationship between corresponding retinal nerve fibre layer thickness and Octopus visual field cluster defect values determined by normal and tendency-oriented strategies. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(2):150-154. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307759
202. Buerki E. Update Octopus Perimetrie 1. Teil: Die Polardarstellung der Gesichtsfelddaten. *Ophta*. 2006;7:9-12-
203. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddel JE. *Histology of the human eye: an atlas and textbook*. Philadelphia: WB Saunders; 1971., Racette, Lyne & Fischer, Monika & Bebie, Hans &

- Holló, Gábor & Johnson, Chris & Matsumoto, Chota. (2016). Visual Field Digest.
204. Phu J, Khuu SK, Yapp M, Assaad N, Hennessy MP, Kalloniatis M. The value of visual field testing in the era of advanced imaging: clinical and psychophysical perspectives. *Clin Exp Optom*. 2017;100(4):313-332. doi:10.1111/cxo.12551)
205. Sommer A, Miller NR, Pollack I, Maumenee AE, George T. The nerve fiber layer in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(12):2149-2156. doi:10.1001/archopht.1977.04450120055003
206. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(3):741-748.
207. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26(6):688-710. doi:10.1016/j.preteyeres.2007.08.001
208. Harwerth RS, Quigley HA. Visual field defects and retinal ganglion cell losses in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(6):853-859. doi:10.1001/archopht.124.6.853
209. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):701-830. doi:10.1001/archopht.120.6.701
210. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(1):48-56. doi:10.1001/archopht.121.1.48
211. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, et al. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2005;112(3):366-375. doi:10.1016/j.ophtha.2004.11.030)
212. Mohammadzadeh V, Rabiolo A, Fu Q, et al. Longitudinal Macular Structure-Function Relationships in Glaucoma [published online ahead of print, 2020 Jan 22]. *Ophthalmology*. 2020;S0161-6420(20)30065-8. doi:10.1016/j.ophtha.2020.01.023
213. Denniss J, Turpin A, McKendrick AM. Relating optical coherence tomography to visual fields in glaucoma: structure-function mapping, limitations and future applications. *Clin Exp Optom*. 2019;102(3):291-299. doi:10.1111/cxo.12844
214. Abe RY, Diniz-Filho A, Zangwill LM, et al. The Relative Odds of Progressing by Structural and Functional Tests in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT421–OCT428. doi:10.1167/iovs.15-18940
215. Blum Meirovitch S, Leibovitch I, Kesler A, Varssano D, Rosenblatt A, Neudorfer M.

- Retina and Nerve Fiber Layer Thickness in Eyes with Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(5):277-281.
216. Herzog D, Hoffmann R, Schmidtmann I, Pfeiffer N, Preussner PR, Pitz S. Is gaze-dependent tonometry a useful tool in the differential diagnosis of Graves' ophthalmopathy?. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(12):1737-1741. doi:10.1007/s00417-008-0922-4
217. Kashkouli MB, Pakdel F, Kiavash V, Heidari I, Heirati A, Jam S. Hyperthyroid vs hypothyroid eye disease: the same severity and activity. *Eye (Lond)*. 2011;25(11):1442-1446. doi:10.1038/eye.2011.186
218. Sen E, Berker D, Elgin U, Tutuncu Y, Ozturk F, Guler S. Comparison of optic disc topography in the cases with Graves disease and healthy controls. *J Glaucoma*. 2012;21(9):586-589. doi:10.1097/IJG.0b013e31822e8c4f
219. Forte R, Bonavolontà P, Vassallo P. Evaluation of retinal nerve fiber layer with optic nerve tracking optical coherence tomography in thyroid-associated orbitopathy. *Ophthalmologica*. 2010;224(2):116-121. doi:10.1159/000235925
220. Sayin O, Yeter V, Aritürk N. Optic Disc, Macula, and Retinal Nerve Fiber Layer Measurements Obtained by OCT in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Ophthalmol*. 2016;2016:9452687. doi:10.1155/2016/9452687
221. Pniakowska Z, Klysik A, Gos R, Jurowski P. Corneal biomechanical changes and intraocular pressure in patients with thyroid orbitopathy. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(3):439-443. doi:10.18240/ijo.2016.03.20
222. Sng CC, Ang M, Barton K. Central corneal thickness in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(2):120–126. doi:10.1097/ICU.000000000000033
223. Bayhan HA, Aslan Bayhan S, Can I. Comparison of central corneal thickness measurements with three new optical devices and a standard ultrasonic pachymeter. *Int J Ophthalmol*. 2014;7(2):302-308. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2014.02.19
224. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO; Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) Group. Central Corneal Thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2020;127(4S):S72–S81. doi:10.1016/j.ophtha.2020.01.028
225. Francis BA, Varma R, Chopra V, et al. Intraocular pressure, central corneal thickness, and prevalence of open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(5):741–746. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.048
226. Konuk O, Aktas Z, Aksoy S, Onol M, Unal M. Hyperthyroidism and severity of orbital disease do not change the central corneal thickness in Graves' ophthalmopathy. *Eur J*



- Ophthalmol. 2008;18(1):125-127.
227. Monsalve B, Ferreras A, Calvo P, et al. Diagnostic ability of Humphrey perimetry, Octopus perimetry, and optical coherence tomography for glaucomatous optic neuropathy. *Eye (Lond)*. 2017;31(3):443-451. doi:10.1038/eye.2016.251
228. Gonzalez-Hernandez M, Pablo LE, Armas-Dominguez K, de la Vega RR, Ferreras A, de la Rosa MG. Structure-function relationship depends on glaucoma severity. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(9):1195-1199. doi:10.1136/bjo.2008.154815
229. Cvenkel B, Kontestabile AS. Correlation between nerve fibre layer thickness measured with spectral domain OCT and visual field in patients with different stages of glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(4):575-584. doi:10.1007/s00417-010-1538-z
230. Naghizadeh F, Garas A, Vargha P, Holló G. Structure-function relationship between the octopus perimeter cluster mean sensitivity and sector retinal nerve fiber layer thickness measured with the RTVue optical coherence tomography and scanning laser polarimetry. *J Glaucoma*. 2014;23(1):11-18. doi:10.1097/IJG.0b013e318264cda2
231. Monsalve B, Ferreras A, Khawaja AP, Calvo P, Ara M, Fogagnolo P, Iester M. The relationship between structure and function as measured by OCT and Octopus perimetry. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(9):1230-5. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305888
232. Malik R, Swanson WH, Garway-Heath DF. 'Structure-function relationship' in glaucoma: past thinking and current concepts. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40(4):369-380. doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02770.x
233. Takagishi M, Hirooka K, Baba T, Mizote M, Shiraga F. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measurements using time domain and spectral domain optical coherence tomography, and visual field sensitivity. *J Glaucoma*. 2011;20(6):383-387. doi:10.1097/IJG.0b013e3181efb371
234. Nilforushan N, Nassiri N, Moghimi S, et al. Structure-function relationships between spectral-domain OCT and standard achromatic perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):2740-2748. Published 2012 May 9. doi:10.1167/iovs.11-8320
235. Hood DC, Tsamis E, Bommakanti NK, et al. Structure-Function Agreement Is Better Than Commonly Thought in Eyes With Early Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(13):4241-4248. doi:10.1167/iovs.19-27920
236. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al. Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma [published correction appears in *Arch Ophthalmol*. 2005 Sep;123(9):1206]. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(4):464-470.

doi:10.1001/archophth.123.4.464

237. Leung CK, Liu S, Weinreb RN, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma a prospective analysis with neuroretinal rim and visual field progression. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1551-1557.  
doi:10.1016/j.ophtha.2010.12.035
- Flammer J. The concept of visual field indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1986;224(5):389-392. doi:10.1007/BF02173350
238. Gardiner SK, Demirel S. Detecting Change Using Standard Global Perimetric Indices in Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2017;176:148-156. doi:10.1016/j.ajo.2017.01.013
239. Holló G, Naghizadeh F. Evaluation of Octopus Polar Trend Analysis for detection of glaucomatous progression. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(6):862-868.  
doi:10.5301/ejo.5000504
240. Mugdha K, Kaur A, Sinha N, Saxena S. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness profile in thyroid ophthalmopathy without optic nerve dysfunction. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(11):1634–1637. doi:10.18240/ijo.2016.11.16
241. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(1):77-83.  
doi:10.1001/archophth.1991.01080010079037
242. Chu CH, Lee JK, Keng HM, et al. Hyperthyroidism is associated with higher plasma endothelin-1 concentrations. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2006;231(6):1040-1043.
243. Mujat M, Chan R, Cense B, et al. Retinal nerve fiber layer thickness map determined from optical coherence tomography images. *Opt Express*. 2005;13(23):9480-9491.  
doi:10.1364/opex.13.009480
244. Leite MT, Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1334-1339.  
doi:10.1016/j.ophtha.2010.11.029
245. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, Choi EH, Hong S, Kim CY. Spectral-domain optical coherence tomography for detection of localized retinal nerve fiber layer defects in patients with open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(9):1121-1128.  
doi:10.1001/archophthalmol.2010.204
246. Hwang YH, Kim YY, Kim HK, Sohn YH. Ability of cirrus high-definition spectral-domain optical coherence tomography clock-hour, deviation, and thickness maps in detecting photographic retinal nerve fiber layer abnormalities. *Ophthalmology*. 2013;120(7):1380-1387. doi:10.1016/j.ophtha.2012.12.048.

247. Lee TH, Heo H, Park SW. Clinical Usefulness of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Glaucoma and NAION. *Chonnam Med J.* 2016;52(3):194-200. doi:10.4068/cmj.2016.52.3.194
248. Park SB, Sung KR, Kang SY, Kim KR, Kook MS. Comparison of glaucoma diagnostic Capabilities of Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(12):1603-1609. doi:10.1001/archophthalmol.2009.296
249. Wang X, Li S, Fu J, et al. Comparative study of retinal nerve fibre layer measurement by RTVue OCT and GDx VCC. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(4):509-513. doi:10.1136/bjo.2009.163493
250. Ventura LM, Sorokac N, De Los Santos R, Feuer WJ, Porciatti V. The relationship between retinal ganglion cell function and retinal nerve fiber thickness in early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(9):3904-3911. doi:10.1167/iovs.06-0161
251. Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Sample PA, Alencar LM, Medeiros FA. Comparison of different spectral domain optical coherence tomography scanning areas for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology.* 2010;117(9):1692-1699.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2010.01.031
252. Sung KR, Na JH, Lee Y. Glaucoma diagnostic capabilities of optic nerve head parameters as determined by Cirrus HD optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2012;21(7):498-504. doi:10.1097/IJG.0b013e318220dbb7
253. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Anderson DR; Cirrus Optical Coherence Tomography Normative Database Study Group. Ability of cirrus HD-OCT optic nerve head parameters to discriminate normal from glaucomatous eyes. *Ophthalmology.* 2011;118(2):241-8.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2010.06.036
254. Ventura LM, Porciatti V. Restoration of retinal ganglion cell function in early glaucoma after intraocular pressure reduction: a pilot study. *Ophthalmology.* 2005;112(1):20-27. doi:10.1016/j.ophtha.2004.09.002
255. Harwerth RS, Vilupuru AS, Rangaswamy NV, Smith EL 3rd. The relationship between nerve fiber layer and perimetry measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(2):763-773. doi:10.1167/iovs.06-0688)
256. Jaumandreu L, Muñoz-Negrete FJ, Oblanca N, Rebolleda G. Mapping the Structure-Function Relationship in Glaucoma and Healthy Patients Measured with Spectralis OCT and Humphrey Perimetry. *J Ophthalmol.* 2018;2018:1345409. doi:10.1155/2018/1345409
257. Torres LA, Hatanaka M. Correlating Structural and Functional Damage in Glaucoma. *J Glaucoma.* 2019;28(12):1079-1085. doi:10.1097/IJG.0000000000001346
258. Gardiner SK, Johnson CA, Cioffi GA. Evaluation of the structure-function relationship in

- glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(10):3712-3717. doi:10.1167/iovs.05-0266
259. Sánchez-Galeana CA, Bowd C, Zangwill LM, Sample PA, Weinreb RN. Short-wavelength automated perimetry results are correlated with optical coherence tomography retinal nerve fiber layer thickness measurements in glaucomatous eyes. *Ophthalmology.* 2004;111(10):1866-1872. doi:10.1016/j.ophtha.2004.04.017.
260. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, et al. Structure-function relationships using confocal scanning laser ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(7):2889-2895. doi:10.1167/iovs.05-1489
261. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology.* 2000;107(10):1809-1815. doi:10.1016/s0161-6420(00)00284-0
262. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res* 2013; 32: 1-21
263. Barišić F, Krolo I, Boršić M, Tomić Ž, Šimić Prskalo M, Novak Lauš K. Does early glaucoma affect the central 10 degrees of visual field? 13th Congress of Croatian Ophthalmology society with international participation, Umag 09th-12th May 2013. Abstract book, page 7.
264. Deshpande G, Bawankule P, Raje D, Chakraborty M, Gupta R. Structural evaluation of perimetrically normal and affected hemifields in open angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(10):1657-1662. doi:10.4103/ijo.IJO\_1755\_18
265. Lee SY, Bae HW, Seong GJ, Kim CY. Diagnostic Ability of Swept-Source and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography for Glaucoma. *Yonsei Med J.* 2018;59(7):887-896. doi:10.3349/ymj.2018.59.7.887
266. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology.* 2003;110(1):177-189. doi:10.1016/s0161-6420(02)01564-6
267. Schmidt U. Glaukomdiagnostik durch Makulatopografie [Macular thickness for glaucoma diagnosis]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2010;227(12):981-986. doi:10.1055/s-0028-1110003
268. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis). *Am J Ophthalmol.* 2009;148(2):266-271. doi:10.1016/j.ajo.2009.03.006
269. Wu Y, Tu Y, Wu C, et al. Reduced macular inner retinal thickness and microvascular density in the early stage of patients with dysthyroid optic neuropathy. *Eye Vis (Lond).*

- 2020;7:16. Published 2020 Mar 10. doi:10.1186/s40662-020-00180-9
270. Mota M, Vaz FT, Ramalho M, et al. Macular Thickness Assessment in Patients with Glaucoma and Its Correlation with Visual Fields. *J Curr Glaucoma Pract.* 2016;10(3):85-90. doi:10.5005/jp-journals-10008-1207
271. Haefliger IO, von Arx G, Pimentel AR. Pathophysiology of intraocular pressure increase and glaucoma prevalence in thyroid eye disease: a mini-review. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2010;227(4):292-293. doi:10.1055/s-0029-1245199
272. Nassr MA, Morris CL, Netland PA, Karcioglu ZA. Intraocular pressure change in orbital disease. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(5):519-544. doi:10.1016/j.survophthal.2009.02.023
273. Maheshwari R, Weis E. Thyroid associated orbitopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2012;60(2):87-93. doi:10.4103/0301-4738.94048
274. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(5):491-495. doi:10.1530/eje.0.1480491
275. Cedrone C, Mancino R, Ricci F, Cerulli A, Culasso F, Nucci C. The 12-year incidence of glaucoma and glaucoma-related visual field loss in Italy: the Ponza eye study. *J Glaucoma.* 2012;21(1):1–6. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182027796
276. de Voogd S. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam study. *Ophthalmology.* 2005;112(9):1487–1493. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.04.018
277. Won YS, Kim DY, Kim JM. Glaucomatous Optic Nerve Changes and Thyroid Dysfunction in an Urban South Korean Population. *J Ophthalmol.* 2017;2017:8280209. doi:10.1155/2017/8280209
278. Porcu E, Medici M, Pistis G, et al. A meta-analysis of thyroid-related traits reveals novel loci and gender-specific differences in the regulation of thyroid function. *PLoS Genet.* 2013;9(2):e1003266. doi:10.1371/journal.pgen.1003266
279. Bufalo NE, Dos Santos RB, Rocha AG, Teodoro L, Romaldini JH, Ward LS. Polymorphisms of the genes CTLA4, PTPN22, CD40, and PPARG and their roles in Graves' disease: susceptibility and clinical features [published online ahead of print, 2020 May 17]. *Endocrine.* 2020;10.1007/s12020-020-02337-x. doi:10.1007/s12020-020-02337-x
280. Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a

- combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38(4):367-372.  
doi:10.1111/j.1365-2265.1993.tb00516.x
281. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 1991;266(3):369-374.
282. Jiang X, Varma R, Wu S, et al. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2245-2253. doi:10.1016/j.ophtha.2012.05.030
283. Kim KE, Kim MJ, Park KH, et al. Prevalence, Awareness, and Risk Factors of Primary Open-Angle Glaucoma: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Ophthalmology*. 2016;123(3):532-541. doi:10.1016/j.ophtha.2015.11.004
284. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2144-2153. doi:10.1016/s0161-6420(99)90497-9
285. Akpolat C, Kurt MM, Yılmaz M, Ordulu F, Evliyaoglu F. Analysis of Foveal and Parafoveal Microvascular Density and Retinal Vessel Caliber Alteration in Inactive Graves' Ophthalmopathy. *J Ophthalmol*. 2020;2020:7643737. doi:10.1155/2020/7643737
286. Moreno M, de Lange P, Lombardi A, Silvestri E, Lanni A, Goglia F. Metabolic effects of thyroid hormone derivatives. *Thyroid*. 2008;18(2):239-253. doi:10.1089/thy.2007.0248
287. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(8):726-738.  
doi:10.1056/NEJMra0905750
288. Starrenburg-Razenber AJ, Castro Cabezas M, Gan IM, Njo TL, Rietveld AP, Elte JW. Four patients with hypothyroid Graves' disease. *Neth J Med*. 2010;68(4):178-180.
289. Lee AJ, Rochtchina E, Wang JJ, Healey PR, Mitchell P. Open-angle glaucoma and systemic thyroid disease in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *Eye (Lond)*. 2004;18(6):600-608. doi:10.1038/sj.eye.6700731
290. Johnson DH, Johnson M. How does nonpenetrating glaucoma surgery work? Aqueous outflow resistance and glaucoma surgery. *J Glaucoma*. 2001;10(1):55-67.  
doi:10.1097/00061198-200102000-00011
291. Marinò M, Chiovato L, Lisi S, Altea MA, Marcocci C, Pinchera A. Role of thyroglobulin in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the hypothesis of Kriss revisited. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(3):230-236. doi:10.1007/BF03345271
292. Wall JR, Lahooti H, El Kochairi I. Thyroid Peroxidase and Thyroglobulin Antibodies and Ophthalmopathy in Patients with Graves' disease, Hashimoto

- Thyroiditis and Transient Thyroiditis. *J Hum Endocrinol*. 2016;1: 002.  
DOI:10.24966/HE-9640/100002
293. Shanmuganathan T, Girgis C, Lahooti H, Champion B, Wall JR. Does autoimmunity against thyroglobulin play a role in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: a review. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:2271-2276. doi:10.2147/OPTH.S88444
294. Wojciechowska-Durczynska K, Zygmunt A, Matusiak A, Karbownik-Lewinska M, Lewinski A. Positive TgAbs in patients with Graves' orbitopathy are associated with lower risk of its active form - preliminary study. *Neuro Endocrinol Lett*. 2019;40(2):105-110.
295. Goh SY, Ho SC, Seah LL, Fong KS, Khoo DH. Thyroid autoantibody profiles in ophthalmic dominant and thyroid dominant Graves' disease differ and suggest ophthalmopathy is a multiantigenic disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(5):600-607. doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02033.x
296. Wall JR, Lahooti H, El Kochairi I, Lytton SD, Champion B. Thyroid-stimulating immunoglobulins as measured in a reporter bioassay are not detected in patients with Hashimoto's thyroiditis and ophthalmopathy or isolated upper eyelid retraction. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:2071-2076. Published 2014 Oct 9. doi:10.2147/OPTH.S67098
297. Sisson JC, Schipper MJ, Nelson CC, Freitas JE, Frueh BR. Radioiodine therapy and Graves' ophthalmopathy. *J Nucl Med*. 2008;49(6):923-930. doi:10.2967/jnumed.107.049437
298. Walsh JP, Dayan CM, Potts MJ. Radioiodine and thyroid eye disease. *BMJ*. 1999;319(7202):68-69. doi:10.1136/bmj.319.7202.68
299. Vannucchi G, Covelli D, Campi I, Currò N, Dazzi D, Rodari M, Pepe G, Chiti A, Guastella C, Lazzaroni E, Salvi M. Prevention of orbitopathy by oral or intravenous steroid prophylaxis in short duration Graves' disease patients undergoing radioiodine ablation: a prospective randomized control trial study. *Thyroid*. 2019;29(12):1828-1833. doi: 10.1089/thy.2019.0150
300. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45(4):477-481. doi:10.1046/j.1365-2265.1996.8220832.x
301. Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(6):773-776. doi:10.1136/bjo.87.6.773
302. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab*.

2007;92(1):59-64. doi:10.1210/jc.2006-1824

303. Yuksel N, Yaman D, Tugce Pasaoglu O, Pasaoglu H. The effect of smoking on mitochondrial biogenesis in patients with Graves ophthalmopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2020;36(2):172-177. doi: 10.1097/IOP.0000000000001514
304. Vink JM, Jansen R, Brooks A, Willemsen G, van Grootheest G, de Geus E, Smit JH, Penninx BW, Boomsma DI. Differential gene expression patterns between smokers and non-smokers: cause or consequence? *Addict Biol.* 2017;22(2):550-560. doi: 10.1111/ad
305. Li S, Wong EM, Bui M, Nguyen TL, Joo JE, Stone J, Dite GS, Giles GG, Saffery R, Southey MC, Hopper JL. Causal effect of smoking on DNA methylation in peripheral blood: a twin and family study. *Clin Epigenetics.* 2018;10:18. doi: 10.1186/s13148-018-0452-9. eCollection 2018.
306. Yang G, Fu Y, Lu X, Wang M, Dong H, Li Q. The interactive effects of genetic polymorphisms within LFA-1/ICAM-1/GSK-3 $\beta$  pathway and environmental hazards on the development of Graves' ophthalmopathy. *Exp Eye Res.* 2018;174:161-172. doi: 10.1016/j.exer.2018.05.022
307. Sabini E, Mazzi B, Profilo MA, et al. High Serum Cholesterol Is a Novel Risk Factor for Graves' Orbitopathy: Results of a Cross-Sectional Study. *Thyroid.* 2018;28(3):386-394. doi:10.1089/thy.2017.0430
308. Lanzolla G, Vannucchi G, Ionni I, et al. Cholesterol Serum Levels and Use of Statins in Graves' Orbitopathy: A New Starting Point for the Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;10:933. Published 2020 Jan 22. doi:10.3389/fendo.2019.00933
309. Stein JD, Childers D, Gupta S, et al. Risk factors for developing thyroid-associated ophthalmopathy among individuals with Graves disease. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(3):290-296. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.5103
310. Khong JJ, Goldstein RF, Sanders KM, et al. Serum selenium status in Graves' disease with and without orbitopathy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(6):905-910. doi:10.1111/cen.12392
311. Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders - essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(3):165-176. doi: 10.1038/s41574-019-0311-6
312. He M, Wang Y, Wang J, et al. The potential markers involved in newly diagnosed graves' disease and the development of active graves' orbitopathy. *Cytokine.* 2020;127:154998. doi:10.1016/j.cyto.2020.154998
313. Marinò M, Menconi F, Rotondo Dottore G, Leo M, Marcocci C. Selenium in Graves



hyperthyroidism and orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018 Jul/Aug;34(4S Suppl 1):S105-S110. doi: 10.1097/IOP.0000000000001136

314. Dalvin LA, Shields CL, Orloff M, Sato T, Shields JA. Checkpoint inhibitor immune therapy: systemic indications and ophthalmic side effects. *Retina.* 2018;38(6):1063-1078. doi: 10.1097/IAE.0000000000002181
315. Rhea L, Yoon JW, Jang S. T. Rapid development of Graves' ophthalmopathy after treatment with ipilimumab and recurrence with pembrolizumab in a patient with previously treated graves' disease. *J Oncol Pract.* 2018;14(12):747-749. doi: 10.1200/JOP.18.00442
316. Roos JCP, Moran C, Chatterjee VK, Jones J, Coles A, Murthy R. Immune reconstitution after alemtuzumab therapy for multiple sclerosis triggering Graves' orbitopathy: a case series. *Eye (Lond).* 2019;33(2):223-229. doi: 10.1038/s41433-018-0282-1.

## **8. ŽIVOTOPIS I POPIS OBJAVLJENIH RADOVA**

Dr. Freja Bagatin rođena je 24. prosinca 1982. u Zagrebu. Završila Klasičnu gimnaziju u Zagrebu. 2001. godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, a diplomirala 2007. Iste godine započinje liječnički staž u Domu zdravlja Zagreb - Centar, a državni ispit polaže godinu dana poslije. Početkom 2009. godine radi kao predavač stručnih predmeta (anatomija, fiziologija čovjeka) u razrednoj nastavi Zdravstvenog učilišta Zagreb. Od 2009. -2010. radi kao medicinski suradnik u farmaceutskoj tvrtki Pliva. U veljači 2010. započinje specijalizaciju iz oftalmologije na KBC-u „Sestre milosrdnice“. Godine 2011. - 2012. završila poslijediplomski specijalistički studij iz oftalmologije a od 2012. upisuje poslijediplomski doktorski studij Dentalna medicina na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Sudjeluje u nastavi iz predmeta medicinska genetika na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Specijalistički ispit iz oftalmologije položila je 2014. godine na Klinici za očne bolesti KBC-a "Sestre milosrdnice", gdje danas radi kao specijalistica oftalmologije. Iste godine polaže specijalistički ispit Europskog odbora za oftalmologiju (*European Bord of Ophthalmology Diploma (EBOD) Examination*) te stječe titulu *Fellow of the European Board of Ophthalmology (FEBO)*. Autorica je i koautorica više znanstvenih i stručnih radova, te je aktivno sudjelovala na domaćim i inozemnim kongresima. Kao stipendistica Europskog oftalmološkog društva boravila je na stručnom usavršavanju u University Eye Hospital of the Ludwig Maximilians University, Muenchen (Jedinica za glaukom, rožnicu te plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju). Članica je Hrvatskog oftalmološkog i optometrijskog društva (HOOD) i europskog društva za kataraktu i refraktivnu kirurgiju (ESCRS). Godine 2017. obranila temu doktorskog rada pod naslovom „Povezanost strukturnih i funkcijskih promjena u bolesnika sa sekundarnim glaukomom i distiroidnom orbitopatijom“.

- Bagatin F., Iveković R., Bobinec A. i sur. Kongenitalna alakrima u 17-mjesečnog dječaka: prikaz slučaja. *Paediatr Croat.* 2020;64:200-6. doi:10.13112/PC.2020.31
- Barisic F, Novak Laus K, Iveković R, Krolo I, Popovic Suic S, Sesar I, Simic Prskalo M, Tomic Z, Mandić Z. Prevalence of ocular surface disease in patients with glaucoma using topical antiglaucoma medications, *J Clin Exp Ophthalmol* 2014;5:334. doi: 10.4172/2155-9570.1000334
- Visnjić MB, Zrinsćak O, Barisić F, Iveković R, Laus KN, Mandić Z. Astigmatism and diagnostic procedures. *Acta Clin Croat.* 2012;51(2):285-8.
- Barisic F, Jurin Sicaja A, Malenica Ravlic M, Novak-Laus K, Iveković R, Mandic Z. Macular Thickness and Volume Parameters Measured Using Optical Coherence

Tomography (OCT) for Evaluation of Glaucoma Patients, Coll antropol. 2012;36(2):441-5

- Lugović Mihić L, Barišić F, Bulat V, Buljan M, Šitum M, Bradić L, Mihić J. Differential diagnosis of the scalp hair folliculitis. Acta Clin Croat. 2011;50(3):395-402
- Mihić LL, Tomas D, Situm M, Krolo I, Sebetić K, Sjerobabski-Masnec I, Barišić F. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens in a caucasian: diagnostic and therapeutic challenge. Acta Dermatovenerol Croat. 2011;19(2):98-102.
- Mandić Z, Novak-Laus K, Bojić L, Popović-Suić S, Ekert M, Dosen VM, Pelčić G, Clementi D, Dobutović D, Biuk D, Iveković R, Kovacic Z, Pavan J, Susić N, Geser MZ, Krolo I, Barisić F, Jurić-Miletić A, Dogan KK, Tomić M, Kovacević S. Safety and efficacy of monotherapy change to fixed combination (travoprost 0.004%/timolol 0.5%) in 6 months follow up period. Acta Clin Croat. 2010;49(4):411-9.





































































































































































































































































































































































































**Page 155 Results (contd.)**

- (X) Font TimesNewRomanPSMT is not embedded. Font TimesNewRomanPSMT can not be embedded because:  
Could not find matching font to embed
- (X) Font TimesNewRomanPSMT is not embedded. Font TimesNewRomanPSMT can not be embedded because:  
Could not find matching font to embed
- (X) Font TimesNewRomanPSMT is not embedded. Font TimesNewRomanPSMT can not be embedded because:  
Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font TimesNewRomanPSMT is not embedded. Font TimesNewRomanPSMT can not be embedded because:  
Could not find matching font to embed
- (X) Font TimesNewRomanPSMT is not embedded. Font TimesNewRomanPSMT can not be embedded because:  
Could not find matching font to embed
- (X) Font TimesNewRomanPSMT is not embedded. Font TimesNewRomanPSMT can not be embedded because:  
Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font TimesNewRomanPSMT is not embedded. Font TimesNewRomanPSMT can not be embedded because:  
Could not find matching font to embed - 32 more not displayed