

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

DOKTORSKA DISERTACIJA

**EVALUACIJA SPEKTRALNE ANALIZE
INTRAOKULARNOG PRITISKA
MERENOG DINAMIČNOM
KONTURNOM TONOMETRIJOM KOD
PRIMARNOG I KAPSULARNOG
GLAUKOMA**

MARIJA M. BOŽIĆ

Beograd, 2012

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

DOCTORAL DISERTATION

**EVALUATION OF SPECTRAL ANALYSIS
OF INTRAOCULAR PRESSURE
MEASURED BY DYNAMIC CONTOUR
TONOMETRY IN PRIMARY AND
EXOLIATIVE GLAUCOMA**

MARIJA M. BOŽIĆ

Belgrade, 2012

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

MENTOR

**Dr Milenko Stojković, doc., Medicinski fakultet u
Beogradu**

**ČLANOVI KOMISIJE ZA OCENU I ODBRANU
DOKTORSKE DISERTACIJE**

**Dr Paraskeva Hentova-Senćanić, vanr. prof., Medicinski
fakultet Univerziteta u Beogradu**

**Dr Vujica Marković, doc., Medicinski fakultet
Univerziteta u Beogradu**

**Dr Miroslav L. Dukić, red. prof., Elektrotehnički fakultet
Univerziteta u Beogradu**

ABSTRACT

PURPOSE. To investigate the spectral content of intraocular pressure pulse wave by advanced spectral signal processing of continuous intraocular pressure readings obtained by dynamic contour tonometry.

PATIENTS AND METHODS. A non-interventional case control study included 20 healthy subjects, 20 previously untreated primary open angle glaucoma patients, 10 previously untreated primary close angle glaucoma patients, 10 previously untreated exfoliative glaucoma patients and 20 previously untreated low tension glaucoma patients. The continuous intraocular pressure reading obtained by dynamic contour tonometry was submitted to Fast Fourier Transform signal analysis and further statistical data processing.

RESULTS. The spectral components of the intraocular pressure pulse wave were discerned up to the fifth harmonic. Highly statistically significant difference was found in the first harmonic amplitude between the control group and the primary open angle glaucoma group ($p < 0.1$), between the primary open angle glaucoma group and the exfoliative glaucoma group ($p < 0.1$) and between the primary close angle glaucoma group and exfoliative glaucoma group ($p < 0.5$). Glaucoma patients had significantly higher ocular pulse volume values.

CONCLUSIONS. It is possible to determine spectral components of the intraocular pressure pulse wave up to the fifth harmonic by a spectral analysis of dynamic contour tonometry continuous readings. We found that high ocular pulse amplitude values in primary open angle glaucoma group was associated with high harmonics amplitude, which indicates low rigidity of blood vessels.

KEY WORDS: Intraocular pressure, Glaucoma, Spectral analysis.

REZIME

CILJ. Ciljevi našeg istraživanja bili su utvrđivanje spektralnog sadržaja impulsnog talasa intraokularnog pritiska kod bolesnika obolelih od različitih oblika glaukoma u odnosu na zdrave osobe, kao i utvrđivanje eventualnih razlika u spektralnog sadržaju impulsnog talasa intraokularnog pritiska između grupa ispitanika obolelih od različitih tipova glaukoma (primarnog glaukoma otvorenog ugla glaukoma, primarnog glaukoma zatvorenog ugla, normotenzivnog glaukoma i kapsularnog glaukoma) u odnosu na kontrolnu grupu (zdravih u pogledu nebolelosti od glaukoma) i međusobno.

PACIJENTI I METODE. Studija dizajnirana po tipu studije slučajeva i kontrola obuhvatila je 20 zdravih osoba, 20 novootkrivenih, prethodno nelečenih osoba obolelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla, 10 obolelih od primarnog glaukoma zatvorenog ugla, 10 obolelih od kapsularnog glaukoma, 20 obolelih od normotenzivnog glaukoma. Kontinuirani zapis intraokularnog pritiska dobijen dinamičnom konturnom tonometrijom podvrgnut je brzom Furijeovoj transformaciji i dodatnom statističkom analiziranju.

REZULTATI. Spektralne komponente talasa intraokularnog pritiska određene su do petog harmonika. Statistički značajne razlike, testirane analizom varijanse, za vrednosti amplitude prvog harmonika pokazane su između kontrolne grupe i grupe primarnog glaukoma otvorenog ugla ($p < 0.1$), između grupe primarnog glaukoma otvorenog ugla i kapsularnog glaukoma ($p < 0.1$), kao i između grupe primarnog glaukoma zatvorenog ugla i kapsularnog glaukoma ($p < 0.5$). Ubedljivo viši prvi harmonici registrovani u grupi primarnog glaukoma otvorenog ugla. Osobe obolele od glaukoma imale su značajno više vrednosti okularne pulsne amplitude.

ZAKLJUČAK. Spektralnom analizom zapisa dobijenog dinamičnom konturnom tonometrijom moguće je odrediti spektralne komponente pulsnog talasa

intraokularnog pritiska do petog harmonika. Statistički značajno više bile su amplitude prvog harmonika u grupi osoba obolelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla. Zidovi krvni sudovi osoba obolelih od glaukoma sa visokim vrednostima intraokularnog pritiska lako osciliraju, iako se nalaze pod dejstvom povišenog pritiska unutar zatvorenog sistema kao što je očna jabučica, odnosno njihov rigiditet je nizak.

KLJUČNE REČI: intraokularni pritisak, glaukom, spektralna analiza.

NAUČNA OBLAST: Medicina

UŽA NAUČNA OBLAST : Oftalmologija

SADRŽAJ

1. UVOD	10
1.1 DEFINICIJA GLAUKOMA	10
1.2 TEORIJE O NASTANKU GLAUKOMNE OPTIČKE NEUROPATIJE	11
1.3 VASKULARIZACIJA OKA	13
1.4 DEJSTVO LOKALNIH ANTIGLAUKOMATOZNIH MEDIKAMENATA NA PROTOK KRVI U OKU	14
1.5 DEJSTVO SISTEMSKIH LEKOVA NA PROTOK KRVI U OKU	16
1.6 OKULARNA PERFUZIJA KOD GLAUKOMA	16
1.7 FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK GLAUKOMA	18
1.8 INTRAOKULARNI PRITISAK	19
1.9 SKLERALNI RIGIDITET	21
1.10 BITNE RANDOMIZIRANE KLINIČKE STUDIJE	22
1.11 TONOMetriJA	23
1.11.1 GOLDMANN-OVA APLANACIONA TONOMetriJA	24
1.11.2 ISTORIJA KONTINUIRANOG MERENJA IOP-A	25
1.11.3 DINAMIČKA KONTURNA TONOMetriJA	25
1.11.4 INDIKACIJE ZA PRIMENU DCT METODE TONOMetriJE	29
1.11.5 PREDNOSTI DCT METODE TONOMetriJE	30
1.11.6 NEDOSTACI DCT METODE TONOMetriJE	30
1.11.7 POSTUPAK MERENJA KOD DCT TONOMetriJE	30
2. PRINCIPI SPEKTRALNE ANALIZE	34
2.1 PRINCIPI SPEKTRALNE ANALIZE IOP	37
2.2 SPEKTRALNA ANALIZA PERIODIČNIH SIGNALA	38
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	44
4. BOLESNICI I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA	46

4.1 DIZAJN STUDIJE	46
4.2 CENTAR STUDIJE	46
4.3 IZBOR ISPITANIKA	46
4.4 KONTROLNA GRUPA	48
4.5 VREMENSKE ODREDNICE STUDIJE	48
4.6 KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE GLAUKOMA	49
4.6.1 KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE PRIMARNOG GLAUKOMA OTVORENOG UGLA	49
4.6.2 KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE PRIMARNOG GLAUKOMA ZATVORENOG UGLA	49
4.6.3 KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE NORMOTENZIVNOG GLAUKOMA	49
4.6.4 KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE KAPSULARNOG GLAUKOMA	49
4.6.5 KRITERIJUMI ZA DEFINISANJE GLAUKOMNE ESKAVACIJE	50
4.6.6 KRITERIJUMI ZA DEFINISANJE ISPADA U KOMPJUTERIZOVANOM VIDNOM POLJU	50
4.6.7 KRITERIJUMI ZA DEFINISANJE NORMALNOG NALAZA KOMPJUTERIZOVANOG VIDNOG POLJA	50
4.6.8 KRITERIJUMI ZA ANALIZU HRT II NALAZA	51
4.7 DIJAGNOSTIČKI PROTOKOL	52
4.8 SPEKTRALNA ANALIZA REZULTATA MERENJA DCT	56
4.9 STATISTIČKA ANALIZA	60
5. REZULTATI	62
5.1 DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA	62
5.2 OFTALMOLOŠKE I SISTEMSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA	63
5.3 ANALIZA HARMONIKA	67
6. DISKUSIJA	73
6.1 MOGUĆNOSTI UTVRĐIVANJA VASKULARNOG STATUSA KAO FAKTORA RIZIKA U ETIOPATOGENEZI GLAUKOMA	75
6.2 ZNAČAJ SPEKTRALNE ANALIZE BIOLOŠKIH FENOMENA	76
6.3 DOSADAŠNJA SAZNANJA O SPEKTRALNOM SADRŽAJU IOP-A	77
6.4 ODABIR ISPITANIKA SA NOVOOTKRIVENIM GLAUKOMOM	77
6.5 ZNAČAJ FILTRIRANJA KONTINUIRANOG ZAPISA IOP-A ZA SPEKTRALNU ANALIZU	78

6.6 ZNAČAJ PRAVILNOG ODABIRA U SMISLU SISTEMSKIH KARAKTERISTIKA TESTIRANIH ISPITANIKA ZA ANALIZU HARMONIKA	79
6.7 ULOGA SPEKTRALNE ANALIZE U DEFINISANJU LOKALNOG VASKULARNOG STATUSA KOD GLAUKOMA	79
6.8 ZNAČAJ OPA U DIJAGNOSTICI I LEČENJU OBOLELIH OD GLAUKOMA	81
6.9 OKULARNI I SISTEMSKI FAKTORI KOJI UMAJU UTICAJA NA OPA	83
7. ZAKLJUČCI	86
LITERATURA	91
SPISAK SLIKA	99
SPISAK TABELA	101
BIOGRAFIJA AUTORA	102

1. UVOD

1.1 DEFINICIJA GLAUKOMA

Glaukom je hronična, bilateralna, ali često asimetrična, progresivna optička neuropatija koja nastaje kao posledica odumiranja ganglijskih ćelija retine i njihovih aksona, a manifestuje se karakterističnim nalazom na glavi očnog živca i, takodje, karakterističnim ispadima u vidnom polju (EGS, 2008). Morfološke promene na glavi vidnog živca se najčešće ispoljavaju u formi istanjivanja neuroretinalnog oboda, bledila i progresivnog povećavanja ekskavacije i nazivaju se glaukomnom optičkom neuropatijom (GON). Defekti u sloju nervnih vlakana retine prethode uočljivim promenama na glavi vidnog živca, a defekti u vidnom polju se detektuju tek kada je već 40% aksona nepovratno izgubljeno (Airaksinen PJ, i sar 1982, Quigley HA, i sar 1989).

Persijski lekar Ali ibn Rabban at-Tabari (810-861 C.E.) prvi put je opisao glaukom kao bolest koja može dovesti do slepila, a povezana je sa povišenim intraokularnim pritiskom (Medeiros F, i sar 2007). Po novijim definicijama, glaukom nastaje kao posledica dejstva više udruženih lokalnih i sistemskih faktora, ali se visina intraokularnog pritiska (IOP) i dalje smatra najznačajnijim faktorom rizika (Meyerhof M, i sar 1921). Rezultati Baltimore Eye Survey (Sommer A, i sar 1991) kao i Barbados Eye Study (Leske MC, i sar 1995) pokazali su da je IOP bitan faktor povezan sa povećanom prevalencom i incidencom glaukoma.

Procene Svetske Zdravstvene organizacije su da trenutno od glaukoma u svetu boluje oko 70 miliona ljudi, a da je od njih čak 4.5 miliona slepo (prvenstveno zbog primarnog glaukoma otvorenog ugla, najčešće forme ove bolesti). Glaukom je jedan od najčešćih uzroka preventabilnog slepila u svetu, jer iako su oštećenja vezana za

glaukom ireverzibilna, pravilno lečenje ih može sprečiti ili ublažiti (WHO, 2010). Smatra se da glaukom u svim društvima nije dijagnostikovano u onom procentu u kome je realno u populaciji prisutan. Procene su da se u zemljama sa razvijenom zdravstvenom kulturom samo 50% populacije obolelih od glaukoma zaista i leči. Za Srbiju ne postoje precizni podaci, ali su procene da trenutno od glaukoma boluje od 60.000 do 100.000 osoba.

1.2 TEORIJE O NASTANKU GLAUKOMNE OPTIČKE NEUROPATIJE

GON, najčešća optička neuropatija, karakteriše se progresivnim gubitkom ganglijskih ćelija retine, uključujući i njihove aksone, remodeliranjem glave očnog živca i tipičnim ispadima u vidnom polju (Gupta i sar 1999). GON nije bolest, već krajnji rezultat više udruženih, do sada još u potpunosti neutvrđenih celularnih i subcelularnih procesa i dejstva brojnih faktora odgovornih za promene u ganglijskim ćelijama retine koje vode ka njihovoj ubrzanoj apoptozi.

Za objašnjenje nastanka GON trenutno postoji više teorija (mehanička, vazogena, toksična, kombinovana).

Povišen IOP i vaskularna disregulacija izazivaju inicijalni, primarni insult tokom razvoja glaukomatozne atrofije. Prvo što nastaje je opstrukcija aksoplazmatskog transporta u aksonima ganglijskih ćelija retine u predelu lamine kribroze, promene u mikrocirkulaciji upravo na nivou lamine kribroze i promene u laminarnoj glijii i vezivnom tkivu. Faktori za koje se smatra da dovode do sekundarnog insulata su ekscitotoksično oštećenje izazvano glutamatom ili glicinom oslobođenim iz oštećenih neurona i oksidativno oštećenje prouzrokovano preteranom produkcijom azot-monoksida (NO). Međutim, bez obzira na to šta je primarni, a šta sekundarni faktor, krajnji rezultat je disfunkcija i smrt ganglijskih ćelija retine koji vode ka ireverzibilnom gubitku vida (Kaushik i sar 2003).

Do skoro se smatralo da povišen IOP igra glavnu ulogu u apoptozi ganglijskih ćelija retine, čemu u prilog najviše govori činjenica da njegovo snižavanje dovodi do usporavanja progresije degenerativnih promena. Ipak, među osobama obolelim od glaukoma samo jedna trećina do jedna polovina ima povišene vrednosti IOP-a u ranim stadijumima bolesti, a 30-40% osoba obolelih od glaukoma sa ispadima u vidnom polju

dobije dijagnozu glaukoma bez povišenih vrednosti IOP-a ili normotenzivnog glaukoma. Ipak, čak i kod osoba obolelih od normotenzivnog glaukoma jasno su dokazani povoljni efekti dodatnog snižavanja IOP-a (Collaborative Normal-tension glaucoma study group, 1998). Zato se vrednost IOP viša od 21 mmHg može smatrati bitnim, ali ne i jedinim faktorom odgovornim za oštećenje očnog živca. Upravo mehanička teorija pretpostavlja da je GON direktna posledica delovanja povišenog IOP-a koji oštećuje laminu kribrozu i aksone ganglijskih ćelija retine (Yan i sar, 1994). Dokaz da je povišeni IOP dovoljan da dovede do oštećenja glave očnog živca predstavljaju primeri kongenitalnog glaukoma, akutnog glaukoma (primarnog glaukoma zatvorenog ugla) ili neki tipovi sekundarnog glaukoma. Po mehaničkoj teoriji, povišeni IOP dovodi do izduživanja, rastezanja i kolapsa vlakana koja čine laminu kribrozu, kao i do njenog pomeranja put nazad. Aksoni ganglijskih ćelija retine tokom tog procesa bivaju oštećeni ili direktno ili indirektno.

Prema vaskularnoj teoriji, povišeni IOP takođe dovodi do poremećaja u snabdevanju tkiva krvlju, što dovodi do ishemije i odumiranja ćelija, odnosno smanjenog protoka krvi kroz oko, koji kao posledicu daje GON (Flammer i sar, 1994).

Naučni dokazi da su anomalije protoka krvi u oku u velikoj meri odgovorne za nastanak ovog oboljenja, što je osnova vaskularne teorije patogeneze ove bolesti, sve su ubedljiviji (Martinez i sar, 2002) i dosta njih direktno ukazuje na udruženost vaskularne insuficijencije i glaukoma. Takođe je ubedljivo dokazano je da je glaukom udružen sa migrenom, perifernim vaskularnim anomalijama, odnosno perifernom i cerebralnom vaskularnom disregulacijom (Gass i sar, 1997; O'Brien i sar, 1999).

Za patogenezu glaukoma bitnim se smatraju i promene u dinamici protoka očne vodice, koje su posledica dešavanja na nivou trabekuluma, gde su opisane citoskeletalne promene u ćelijama, promenjena celularnost i promene u ekstracelularnom matriksu (Clark i sar, 1995; Alvarado i sar, 1984).

Najverovatnije je, međutim, da je u većini slučajeva za nastanak glaukomne optičke neuropatije odgovorno više faktora u međusobnoj kombinaciji.

Bez obzira na etiologiju i patogenetski mehanizam nastanka glaukoma, snižavanje vrednosti IOP-a i dalje ostaje vodeća linija terapije, iako su danas priznate i mogućnosti drugih farmakoloških načina borbe, a pre svega farmakološke modulacije

protoka krvi kroz oko.

1.3 VASKULARIZACIJA OKA

U kratkom osvrtu na vaskularizaciju oka naglasićemo da je reč o složenom sistemu, jer postoji potreba da se izvrši snabdevanje različitih okularnih struktura, a da se ne naruše putevi prenosa vizuelnih informacija. Protok krvi u oku je strogo regulisan, kako bi se napravila što savršenija adaptacija na metaboličke potrebe koje se menjaju u zavisnosti od zahteva funkcije koju ovaj organ ima, kako bi se kompenzovale varijacije u perfuzionim pritiscima i kako bi se održavala konstantna temperatura zadnjeg pola oka (Alm i sar, 1973; Delaey i sar, 2000).

Retinalna cirkulacija liči umnogome na cirkulaciju mozga, sa razlikom što ne postoji njena autonomna inervacija. Takođe, retinalna cirkulacija se karakteriše niskim nivoom protoka i visokom iskoristljivošću kiseonika. Ova cirkulacija ima autoregulaciju, odnosno, jedan određen deo protoka je nezavisan od perfuzionog pritiska (Grunwald i sar, 1982; Riva i sar, 1981; Rassam i sar, 1996). Takođe, dokazano je da sem miogene regulacije, endotelijalne ćelije igraju glavnu ulogu u lokalnoj regulaciji (Haefliger i sar, 1992; Meyer i sar, 1993; Haefliger i sar, 1994; Meyer i sar, 1995; Haefliger i sar, 2001; Orgul i sar 1999). Faktori koji učestvuju u ovoj regulaciji su : parcijalni pritisak kiseonika i ugljen dioksida, hormoni (angiotenzin-II) i lokalni metaboliti (adenozin-diofosfat) (Stefansson i sar, 1988).

Za razliku od retinalne cirkulacije, horoidalnu cirkulaciju karakteriše vrlo visok protok i niska iskoristljivost kiseonika. Horoidalni protok krvi čini oko 85% ukupnog protoka u oku. Regulacija horoidalnog protoka je vrlo važna za održavanje temperature i volumena oka (Flugel i sar, 1994; Flugel-Koch i sar, 1996). Loša autoregulacija čini da je horoidalni protok krvi mnogo zavisniji od perfuzionog pritiska (Delaey i sar, 2000; Geiser i sar, 2000). Takođe je poznato da horoidea ima i bogatu autonomnu inervaciju (Chou i sar, 2000; Steinle i sar, 2000).

Što se tiče snabdevanja krvlju glave očnog živca, površni slojevi su ishranjeni preko malih grana a.centralis retinae, a prelaminarni region, tj. mala zona ispred lamine kribroze uglavnom se snabdeva krvlju od grana rekurentnih horoidalnih arteriola i aa.ciliares posteriores breves (Hayreh i sar, 1996; Hayreh i sar, 2001; Onda i sar, 1995).

Izgleda da je glava optičkog nerva jedini deo centralnog nervnog sistema koji nema klasičnu krvno-moždanu barijeru, što uz činjenicu da je difuzija u nekoj meri moguća i iz okolne horoidee, čini ovaj nerv posebno osetljivim na cirkulišuće molekule kao što su endotelin-1 i angiotenzin II (Flammer i sar, 1998, Hofman i sar, 2001).

1.4 DEJSTVO LOKALNIH ANTIGLAUKOMATOZNIH MEDIKAMENATA NA PROTOK KRVI U OKU

Većina antiglaukomatoznih medikamenata koristi se na taj način što se aplikuje direktno u oko. Međutim, samo se mala frakcija aplikovane doze leka apsorbuje direktno kroz rožnjaču, vežnjaču i skleru, a veća frakcija se apsorbuje u sistemsku cirkulaciju. Penetracija kroz rožnjaču smatra se primarnim putem kojim medikament dospeva do prednjeg segmenta posle lokalne aplikacije, dok je put vežnjača/sklera važniji za dolazak medikamenta do tkiva zadnjeg segmenta. Efekti koje lokalno aplikovani medikamenti mogu imati na protok krvi u oku istraživani su u više studija, od kojih je većina izvođena na životinjskim modelima, pa zaključci ne moraju apsolutno važiti i za humano oko.

Ovde ćemo navesti neke od dokazanih efekata antiglaukomatoznih lekova na protok krvi u oku:

- **PILOKARPIN** – parasimpatikomimetik koji deluje direktno na neuromuskularnom spoju. Holinergička stimulacija cilijarnog mišića izaziva trakciju skleranog grebena, čime se menja konfiguracija trabekuluma, dolazi do pojačanog oticanja očne vodice i posledičnog snižavanja IOP-a (Drance i sar, 1971; Fellman i sar 1990). Jedina studija koja se bavila proučavanjem efekata pilokarpina kod osoba obolelih od glaukoma pokazala je da ovaj medikament nema direktnih efekata na protok krvi u oku (Claridge i sar, 1993);
- **TIMOLOL** – prvi beta blokator koji je upotrebljen rutinski za lečenje glaukoma, i ostaje zlatni standard u kliničkoj praksi i dijagnostici glaukoma, sa kojim se svi novi antiglaukomatozni lekovi upoređuju. U većini eksperimentalnih studija dokazano je njegovo vazokonstriktorno dejstvo na

prednju uveju, ali slični rezultati nisu mogli biti reprodukovani u studijama izvedenim na osobama obolelim od glaukoma, niti je mogao biti pokazan sličan efekat na vaskularizaciju zadnjeg segmenta oka. Naprotiv, većina studija pokazala je zamenarljive efekte na retinalnu ili cirkulaciju glave optičkog živca (Harris i sar, 1995; Trew i sar, 1991);

- **BETAKSOLOL** – hipoteza da ovaj selektivni beta blokator može da dovede do povećanja protoka krvi u oku, pre svega izbegavanjem vazokonstrikcije koju inače izazivaju neselektivni beta blokatori, testirana je u više studija. Studija Altan-Yargiogly (Altan-Yargiogly i sar 2001) pokazala je značajno snižavanje indeksa otpora u arteriji centralis retine kod pacijenata posle mesec dana lečenja betaksololom;
- **APRAKLONIDIN** – relativno selektivni α_2 agonista koji ispoljava minimalne sistemske kardiovaskularne efekte. Kod pacijenata obolelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla pokazani su potencijalno štetni efekti na retrobulbarnu cirkulaciju posle jednog meseca korišćenja ovog leka (Avunduk i sar, 2001);
- **BRIMONIDIN** – veći broj studija potvrdio je da ne postoji uticaj ovog medikamenta na retinalni, horoidalni niti na protok krvi u glavi vidnog živca;
- **ANALOZI PROSTAGLANDINA** – studija Georgopoulosa (Georgopoulos i sar, 2002), pokazala je statistički značajno povećanje OPA, kao pulsatilnog protoka krvi kroz oko, posle samo nedelju dana korišćenja ovog medikamenta. Međutim studija Liu (Liu i sar, 2002) nije mogla da potvrdi zaključke ranije studije, odnosno kada je analizom dodatno uračunato snižavanje IOP-a, utvrđeno je da latanoprost nije doveo do značajnog povećanja pulsatilnog protoka krvi kroz oko;
- **INHIBITORI UGLJENE ANHIDRAZE** – većina studija praktično nije dokazala značajne promene u protoku krvi oku. Interesantno je naglasiti, da niska pH vrednost ovog medikamenta možda izaziva neprijatnost prilikom korišćenja kapi, ali može imati ulogu u lokalnom snižavanju pH vrednosti i posledičnom povećavanju protoka krvi kroz oko.

1.5 DEJSTVO SISTEMSKIH LEKOVA NA PROTOK KRVI U OKU

Što se tiče efekata sistemski upotrebljenih lekova na protok krvi u oku, do sada su najviše ispitivani vazoaktivni lekovi:

- **BLOKATORI KALCIJUMSKIH KANALA** – uprkos statistički značajnom padu dijastolnog krvnog pritiska i perfuzionog pritiska, felodipin nije dao značajne promene u retinalnoj, horoidalnoj ili cirkulaciji glave očnog živca (Schocket i sar, 1999). Nekoliko studija je pokazalo povoljne efekte blokatora kalcijumskih kanala na retrobulbarni protok krvi kod osoba obolelih od glaukoma, ali sve te studije su bile nerandomizirane i ne-maskirane;
- **GINKGO BILOBA** –neke studije pokazale su povolje efekte na protok krvi u arteriji oftalmici (Chung i sar, 1999);
- **MAGNEZIJUM** – poznat i kao “prirodni blokator kalcijumovih kanala”. Studija Gaspar (Gaspar i sar, 1995) pokazala je statistički značajno poboljšanje perifernog protoka krvi kao i tendenciju poboljšanja nalaza vidnog polja;

Sa aspekta patogeneze pogoršanja GON, bitno je znati da upotreba nekih medikamenata u lečenju sistemske hipertenzije može značajno pogoršati stanje kod glaukoma otvorenog ugla. Ovo je posebno izraženo ako postoje periodi noćnog pada sistemskog pritiska. Hayreh i koautori su utvrdili da pacijenti koji u lokalnoj terapiji koriste beta blokatore, kao i osobe kojima je kao internistička terapija propisan oralni beta-blokator, imaju veće noćne padove krvnog pritiska.

1.6 OKULARNA PERFUZIJA KOD GLAUKOMA

U principu, nalazi različitih studija koje su se bavile proćavanjem protoka krvi kroz oko kod glaukoma teško se mogu sumirati iz više razloga : jer su korišćene različite metode procene ove funkcije u oku, pa su na taj način procenjivani i različiti aspekti očne cirkulacije, jer su poređeni različiti tipovi glaukoma u različitim stadijumima razvoja bolesti, a takođe su u nekim korišćeni provokacioni testovi, dok u

drugima to nije bio slučaj. Ipak, velika većina objavljenih studija pokazuje smanjenje okularne perfuzije kod osoba obolelih od glaukoma.

Protok krvi kroz oko smanjuje se sa napredovanjem oštećenja, ali je činjenica da se smanjenje protoka javlja kako u ranim, tako i u odmaklim fazama bolesti (Michelson i sar, 1998). Redukcija protoka krvi u oku zahvata njegove različite delove, uključujući i glavu vidnog živca (Harju i sar, 2001), horoideju (Yin i sar, 1997) i retinalnu cirkulaciju, ali i retrobulbarni deo i čak i periferne zone protoka. Što se tiče tipa glaukoma, kao što je i očekivano, poremećaji u protoku krvi generalno su naglašeniji kod normotenzivnog glaukoma (Drance i sar, 2001).

Studije slične našoj imaju opravdanje, jer sem naučnih dokaza, postoji veći broj indirektnih znakova koji pokazuju da je, bar kod nekih osoba obolelih od glaukoma, protok krvi u oku izmenjen. Pored promena u konjunktivalnim kapilarima, postoje i znaci lokalne vazokonstrikcije retine, povećane prevalencije hemoragija na glavi očnog živca, povećane prevalencije venske tromboze i glioznih alteracija. Sem toga, dokazana je i povećana prevalenca ishemičnih lezija i u drugim organima – problemi sa sluhom, tiha ishemija miokarda kao i pojava malih ishemičnih lezija u mozgu (Susanna i sar, 1992; Waldmann i sar, 1996).

Iako su dokazi da je protok krvi kroz oko kod osoba obolelih od glaukoma redukovan nesumnjivi, postavlja se pitanje da li su ove promene samo posledica glaukomatozne bolesti ili postoji primarna vaskularna komponenta koja potencijalno može biti umešana u patogenezu glaukomne optičke neuropatije (GON) ili čak i u disregulaciju formiranja i oticanja očne vodice. Činjenica je da povišeni IOP dovodi do redukcije protoka krvi u oku, posebno ako postoji i poremećaj autoregulacije, kao što je dokazano da i snižavanje IOP-a dovodi do poboljšanja protoka krvi u oku (Trible i sar, 1994). U atrofičnom tkivu (kao kod GON) broj krvnih sudova je redukovan, a time i protok krvi (Quigley i sar, 1984).

Ipak, mogućnost da je redukcija protoka krvi u oku sekundarni fenomen je malo verovatna, iz više razloga : prvo, ona nije ograničena samo na oko, već se može utvrditi i u retrobulbarnim tkivima, pa čak i na periferiji. Drugo, kod nekih osoba obolelih od glaukoma redukcija u protoku krvi prethodi glaukomatoznoj optičkoj neuropatiji. Takođe, malo je verovatno da su promene u protoku krvi posledica samo visokog IOP-a,

jer su ove promene čak i u većoj meri izražene kod normotenzivnog glaukoma, nego kod glaukoma sa visokim vrednostima IOP-a.

Što se tiče potencijalnih uzroka redukcije protoka krvi kroz oko, teoretski postoje tri mogućnosti:

- povećana rezistencija protoku krvi;
- smanjeni perfuzioni pritisak;
- povećana viskoznost krvi.

U literaturi nema puno dokaza o povećanoj viskoznosti krvi kod osoba obolelih od glaukoma, dok su druga dva navedena potencijalna uzroka u više studija jasno dokazana.

Teoretski, potencijalni uzrok, ili faktor koji može doprineti nastanku glaukoma je i arterioskleroza. Međutim, rezultati studija koje su se bavile ovim problemom nisu u toj meri ubedljivi, ili su čak i kontroverzni. Dok je utvrđeno da je povišeni IOP u manjoj meri udružen sa sistemskom hipertenzijom, dokazano je da je GON u jakoj korelaciji sa sistemskom hipotenzijom (Teilsch i sar, 1995). Iako je protok krvi u oku redukovan kod glaukoma, arterioskleroza verovatno nije glavni uzrok ove redukcije i vrlo verovatno nije jedan od vodećih faktora rizika za razvoj GON (Pillunat i sar, 1999). Ovome u prilog govori i činjenica da se incidenca javljanja najčešćeg oblika glaukoma – primarnog glaukoma otvorenog ugla, poslednjih godina sve više pomera ka mlađoj populaciji (noviji faktori rizika jesu godine starosti, ali preko 40, a na kao ranije, preko 60), koja realno nema arteriosklerozu izraženu u značajnoj meri kao starija populacija.

1.7 FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK GLAUKOMA

Glaukom je neizlečiva bolest, a cilj lečenja je očuvanje vidne funkcije i očuvanje kvaliteta života obolele osobe (EGS, 2008). Poznavanje i prepoznavanje faktora rizika jako su bitni za ranu dijagnostiku ove bolesti i pravovremeno započinjanje njenog lečenja.

Najubedljivi faktori rizika za ispoljavanje najčešćeg oblika glaukoma – primarnog glaukoma otvorenog ugla, su utvrđeni u više stotina studija obavljenih na

velikom broju ispitanika, i oni su:

- IOP (viši od 21 mmHg);
- godine starosti (preko 40);
- rasa (posebno ugrožene osobe afro-karipskog porekla);
- pozitivna porodična anamneza u smislu glaukoma (posebno direktni potomci);
- miopija;
- tanja rožnjača (centralna debljina rožnjače manja od 500 μm);
- niži okularni perfuzioni pritisak;
- sistemska hipertenzija;
- sistemska hipotenzija i posebno nokturalna hipotenzija;
- dijabetes.

1.8 INTRAOKULARNI PRITISAK

Naveli smo da i pored više drugih bitnih faktora rizika za ispoljavanje glaukoma, povišen IOP ostaje jedan od glavnih, i praktično jedini okularni faktor rizika na koji je moguće delovati. Normalne vrednosti IOP-a kreću se od 10 do 21 mmHg, sa prosekom u opštoj populaciji od 16 ± 3 mmHg.

Statistički, povišen IOP ne znači automatski dijagnozu glaukoma, kao što i IOP u granicama normale ne znači da glaukoma nema. U postavljanju dijagnoze glaukoma, sem visine IOP-a, vodimo se pre svega stanjem glave vidnog živca i sloja nervnih vlakana retine, kao i rezultatima funkcionalnih testova (pre svega kompjuterizovanog vidnog polja). Međutim da li ćemo i kada postaviti dijagnozu glaukoma, kao i da li ćemo propisati odgovarajuću terapiju, u velikoj meri zavisi od preciznosti u određivanju intraokularnog pritiska. Uloga IOP-a u postavljanju dijagnoze glaukoma razlikuje se, međutim, od njegove uloge u lečenju ove bolesti. Zbog velikog inter- i intraindividualnog variranja, jedno merenje IOP-a preko normalnih granica, nema veliku vrednost. Zato su i razvijeni takozvani kalkulatori rizika za nastanak glaukoma,

koji oslikavaju složenost ovog problema.

Poznato je da visinu intraokularnog pritiska određuje balans između stvaranja očne vodice i njenog oticanja, kao i visina episklernalnog venskog pritiska. Ova međusobna povezanost više faktora koji determinišu visinu intraokularnog pritiska može se izraziti i relacijom,

$$IOP = F/C + P_v - U,$$

u kojoj F predstavlja dinamiku stvaranja očne vodice izraženu u mikrolitrima u minutu, C je lakoća oticanja očne vodice takođe izražena u mikrolitrima u minutu na milimetar živinog stuba. P_v predstavlja episklernalni venski pritisak izražen u milimetrima živinog stuba, a U označava stepen oticanja očne vodice svim kanalima koji zavise od visine IOP.

Može se reći da proces stvaranja očne vodice ima dve komponente : hidrostatsku (pasivno curenje tečnosti iz krvi) i sekretornu (pre svega aktivni transport natrijuma i drugih jona kroz cilijarni epitel).

Očna vodica se proizvodi u cilijarnom telu, odnosno u cilijarnim nastavcima, koji se sastoje od fibrovaskularnog jezgra pokrivenog dvoslojnim epitelom. Epitel na samom vrhu cilijarnog nastavka sadrži ugljenu anhidrazu i Na-K-ATP-azu koje omogućavaju aktivno stvaranje očne vodice. Zatim očna vodica cirkuliše kroz oko i napušta ga na dva načina :

- konvencionalnim putem – kroz trabekularni sistem, u Šlemov kanal i zatim u episklernalne krvne sudove;
- uveoskleranim putem – apsorpcijom u uvealna tkiva.

Očna vodica prolazi kroz jukstakanalikularni deo trabekularnog sistema i unutrašnji zid Šlemovog kanala kroz mikropore i gigantske vakuole čije stvaranje zavisi od visine pritiska. Oko 30 spoljnih kolektorskih kanala sprovodi očnu vodicu od spoljašnjeg zida Šlemovog kanala preko površine sklere i zatim u duboki sklernalni pleksus do dubokih sklernalnih vena i na kraju do episklernalnih vena.

U fiziološkim uslovima, 70-95% ukupnog oticanja očne vodice odigrava se kroz trabekularni sistem i na ovo oticanje visina pritiska ima uticaj.

Uveoskleralni protok smatra se nezavisnim od visine pritiska.

1.9 SKLERALNI RIGIDITET

Poznato je da promene u IOP-u nastaju kao odgovor na promene u intravaskularnom i ekstravaskularnom tečnom sadržaju oka i da zavise od elastičnih karakteristika omotača oka, a posebno rožnjače i sklere. Otpor koji oko pruža promeni oblika usled promena intraokularnog pritiska je definicija skleralnog rigiditeta. Pošto se smatra da je od svih omotača oka sklera najrigidnija, podrazumeva se da je okularni rigiditet praktično jednak skleralnom. Uticaj skleralnog rigiditeta posebno je izražen na vrednosti IOP-a dobijene impresionom metodom, pa se u vreme kada je ova metoda merenja IOP-a bila najčešće u upotrebi, njemu posvećivalo i najviše pažnje. Za određivanje skleralnog rigiditeta koristi se metoda diferencijalne tonometrije sa različitim tegovima uz korišćenje Friedenwaldovog nomograma.

Skleralni rigiditet, međutim nije konstantna vrednost, već na njega utiču hemodinamske i hidrodinamske promene u oku. Smatra se da je normalna vrednost skleralnog rigiditeta 0.0215.

Odnos između pritiska i volumena oka potpada pod zakonitosti ponašanja tečnosti pod pritiskom. Iz praktičnih razloga, može se smatrati da su tečnosti u oku nestišljive. Ovo se odnosi na unutrašnje strukture i tkiva oka, od koji neka mogu da se šire, skupljaju ili menjaju oblik, ali, u suštini ove minimalne promene se dešavaju unutar samog oka i ukupan volumen bez obzira na njih ostaje isti. U okviru tih spoljnih granica, tečnosti u oku vrše pritisak u svim pravcima jednak pritisku koji se vrši na njih. Zidovi elastičnog suda koji sadrži tečnost koja je pod pritiskom, takođe vrše podjednak pritisak na samu tečnost u sudu. Unutar oka, IOP je determinisan rezistencijom koju pružaju rožnjača, sklera i druge ograničavajuće strukture (to jest omotači oka) širenju volumena koji zauzima sadržaj očne jabučice. Na taj način, promene u IOP-u nastaju od promena u volumenu sadržaja očne jabučice i određene su novim otporom koji pružaju rožnjača i sklera. Iz činjenice da je sadržaj oka nestišljiv, proizlazi da na volumen oka ne utiču promene u intraokularnom pritisku. Promene u IOP-u dakle mogu nastati ili iz razloga dodavanja ili oduzimanja tečnog sadržaja očne jabučice.

Ekstravaskularne tečnosti u oku se nalaze pod uniformnim pritiskom koji je

jednak IOP-u. U intraokularnim krvnim sudovima ili drugim membranama koje su ispunjene tečnošću, pritisak može biti i drugačiji od vrednosti IOP-a, jer intravaskularni pritisak predstavlja ravnotežu između IOP-a, pritiska u zidu krvnog suda, kao i hidrostatskog i osmotskog pritiska unutar krvnog suda. Promena u volumenu u okviru vaskulature može promeniti ravnotežu sila unutar vaskulature i proizvesti novi unutrašnji vaskularni pritisak, ali promene u vaskularnom volumenu istovremeno proizvode podjednake promene u volumenu sadržaja očne jabučice. Ova promena u sadržaju očne jabučice će dovesti do novog IOP-a koji je u ravnoteži sa novim pritiskom u rožnjači i skleri, koji sa druge strane odgovara novom volumenu. Iz ovoga proizlazi da će promena u IOP-u nastati zbog promene u volumenu krvi u oku, kao i da će ovako nastala promena zavisiti od otpora koji pružaju rožnjača i sklera širenju. Tako je promena u IOP-u koja nastaje od uvođenja bolusa tečnosti u oko nezavisna od toga da li se promena u volumenu dešava u ili van intraokularnog vaskularnog sistema. Odgovor IOP-a na promene zapremine zavisice samo od elastičnih karakteristika rožnjače, sklere i drugih delova omotača oka, odnosno od skleralnog rigiditeta (Silver i sar, 2000).

S obzirom na to da je kolor dopler ultrazvučnim ispitivanjima kod nekih bolesnika obolelih od glaukoma utvrđeno postojanje povišenih indeksa rezistencije u oftalmičkoj arteriji, a. centralis retine i aa.ciliares posteriores breves, može se pretpostaviti da redukovani harmonici nadjeni u nekim studijama kod bolesnika obolelih od glaukoma mogu biti direktno povezani sa njihovim vaskularnim statusom. Ipak, IOP impuls koji se ovde analizira, ne odražava direktno pritisak unutrašnje vaskularizacije oka. Ove pulsacije, iako potiču od intraokularnih krvnih sudova, zavise od promena volumena ovih krvnih sudova (a ne od promena pritiska u njima), dimenzija oka i od elasticiteta omotača očne jabučice. Ne treba zanemariti i mogućnost uticaja skleralnog rigiditeta na eventualne razlike u spektralnom sadržaju ispitivanih osoba.

1.10 BITNE RANDOMIZIRANE KLINIČKE STUDIJE

Pre objavljivanja rezultata Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (Anderson DR i sar, 2003) nije bilo poznato da li su statistički normalne vrednosti IOP-a uopšte povezane sa nastankom glaukomatoznog oštećenja očnog živca i sa karakterističnim ispadima u vidnom polju. Tokom studije je postalo jasno da su

oštećenja znatno slabije napredovala kod pacijenata kod kojih je postignuto sniženje IOP-a za 30%. Kao faktori rizika tada su definisani – ženski pol, migrenozne glavobolje, kao i hemoragije na glavi očnog živca. Takođe, zaključak ove studije je bio i da su prirodni tok, kao i odgovor na primenjenu antiglaukomatoznu terapiju izrazito varijabilni, i da se lečenje mora individualizovati pre svega u odnosu na stadijum bolesti i brzinu napredovanja, a posebno ako gorepomenuti faktori rizika nisu prisutni.

Cilj Ocular Hypertension Treatment Study (Gordon MO i sar, 1999) bio je da se odredi da li snižavanje IOP-a farmakološkim sredstvima može dovesti do prevencije glaukoma, kao i da se definišu faktori rizika za nastanak glaukoma. Lokalno primenjeni hipotenzivni lekovi pokazali su se kao efikasni u odlaganju ili sprečavanju nastanka primarnog glaukoma otvorenog ugla kod osoba koje su inače imale povišen IOP u oko 50% slučajeva. Rezultati ove studije pokazuju da medikamentozna terapija osoba sa IOP-om od 24 mmHg smanjuje rizik od nastanka primarnog glaukoma otvorenog ugla za 60%. Faktori koji su se u rezultatima ove studije iskristalisali kao predviđajući za razvoj primarnog glaukoma otvorenog ugla bili su : godine starosti, rasa (afro-amerikanci), pol (muški), veći vertikalni odnos ekskavacija/veličina glave očnog živca, veći horizontalni odnos ekskavacija/veličina glave vidnog živca, viši IOP, srčana oboljenja, manja centralna debljina rožnjače.

U zaključku studija Early Manifest Glaucoma Trial (Leske MC I sar, 1999) nalazi se jedna od najcitiranijih tvrdnji iz oblasti glaukoma uopšte – da rizik za progresiju glaukoma pada za oko 10% sa svakim milimetrom snižavanja IOP- u odnosu na početnu vrednost. Ova studija je već poznatim faktorima rizika dodala i niži okularni sistolni perfuzioni pritisak, kao i nizak sistemski krvni pritisak.

Sem gore pomenutih randomiziranih studija, više desetina drugih studija, u kojima su istraživanja obavljena na ubedljivo velikom uzorku, donela su nepobitne dokaze da je visina IOP-a zaista bitan faktor za nastanak i progresiju glaukoma.

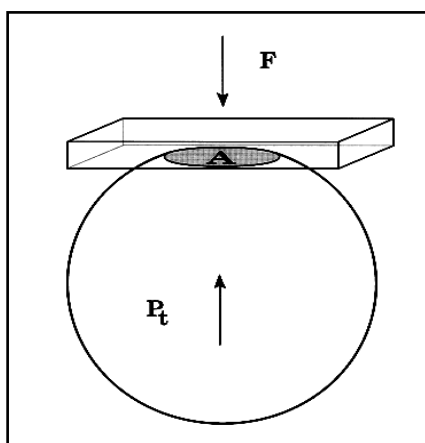
1.11 TONOMetriJA

Uz ubedljive dokaze o značaju visine IOP-a za ispoljavanje i tok glaukoma kao hronične bolesti, postavilo se i pitanje preciznosti merenja ovog parametra. Danas se visina IOP-a može proceniti palpacijom ili manje-više precizno izmeriti manometrijom i

tonometrijom.

1.11.1 GOLDMANN-OVA APLANACIONA TONOMetriJA

Goldmanova aplanaciona tonometrija (GAT) je zlatni standard u merenju IOP-a (Eddy i sar, 1983; Nemesure i sar, 2007), i predstavlja metodu sa kojom se sve ostale metode merenja IOP-a i dalje porede. GAT je metoda koju je uveo Goldman 1954. godine (Moses i sar, 1958; Goldmann i sar 1957). Zasniva na Imbert-Fick-ovom zakonu (aplanaciona sila na idealnu sferu primenjuje se kao aplanacija na rožnjaču) i mnogo je preciznija od ranije korišćenih indentacionih metoda. Princip aplanacione tonometrije šematski je prikazan na Sl.1.11.1.



Sl.1.11.1. - Princip aplanacione tonometrije.

GAT daje precizne vrednosti visine IOP-a sa varijacijama od 11% među ispitivačima i 9% varijacija za više merenja koje izvodi isti ispitivač (Dielemans i sar, 1994). Ova metoda ostaje zlatni standard jer je jednostavna i široko rasprostranjena i omogućava poređenje i ranijih merenja drugih ispitivača. Takođe, dobro su poznati mogući izvori grešaka kod GAT-a (zadržavanje daha ili Valsalva manevar, pritisak na bulbus prstima ispitivača, stezanje kapaka...), i poznato je da na vrednosti IOP-a dobijene GAT-om utiču centralna debljina rožnjače, zakrivljenost rožnjače, njena struktura i aksijalna dužina bulbusa (Whitackre i sar, 1993). GAT daje vrlo preciznu informaciju o trenutnoj visini IOP-a. Ovo se praktično može smatrati i jednom od retkih mana ove metode (uz činjenicu da na rezultate merenja utiču i karakteristike kornealne biomehanike i niz drugih okularnih i sistemskih faktora) - činjenica da merenjem IOP-a

uz pomoć GAT dobijamo presek vrednosti IOP-a u trajanju od 1-2 sekunde, takoreći statičku vrednost, dok IOP ipak predstavlja dinamičku pojavu.

Bolji uvid u kretanje vrednosti IOP-a može se dobiti nekom od kontinuiranih metoda registrovanja, kao što je dinamička konturna tonometrija.

1.11.2 ISTORIJAT KONTINUIRANOG MERENJA IOP-A

Ako se u istoriji glaukomatologije vratimo unazad, ideje o kontinuiranom merenju IOP-a bile su prisutne i mnogo ranije. Pretečom ideje o kontinuiranom merenju IOP-a može se smatrati i nalaz Sidler-Huguenin, iz 1898. godine, da postoje cirkardijalne promene IOP-a. Kontinuirano merenje IOP-a sprovodi se već oko 50 godina, a u te svrhe korišćeni su elektrotonometar, pneumotonometar, Schiotz-ov impresioni tonometar, itd.

Kontinuiranim merenjem IOP-a može se smatrati i tonografija. Tonografska kriva je nazubljena linija koja ima različite oscilacije. Prema brzini i amplitudi na njoj se mogu razlikovati:

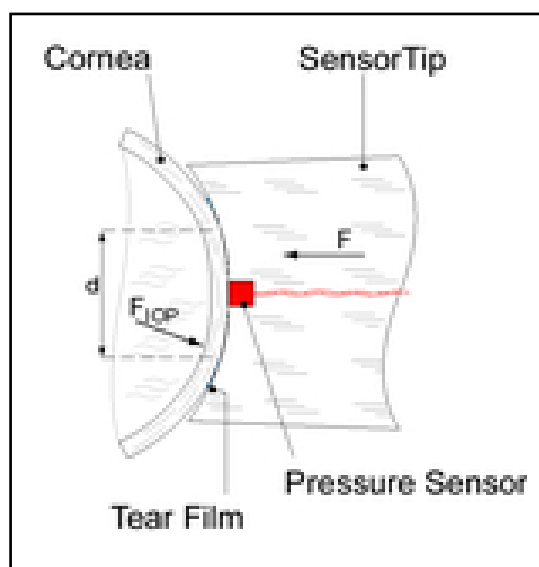
- pulsne oscilacije – sa frekvencijom od 1 do 1.2 Hz i amplitudom od 1 do 3 mmHg. Na frekvenciju i amplitudu ovih oscilacija utiče srčana radnja, kao i stanje kardiovaskularnog sistema;
- oscilacije sporije frekvencije (0.25Hz), porekla od respiratornih pokreta. Ove oscilacije nisu posledica direktnih respiratornih pokreta, već promena u venskom pritisku, koje su uobičajene pri inspirijumu i ekspirijumu, a dovode do promena u visini IOP-a;
- promene IOP-a kao posledica vazomotornih, ritmičkih promena na krvnim sudovima, tzv. Hering-Traubeovi talasi.

Današnji značaj tonografije je skroman, ali studije iz ove oblasti donele su dosta informacija o hemodinamici i hidrodinamici oka.

1.11.3 DINAMIČKA KONTURNA TONOMETRIJA

Dinamička konturna tonometrija (Dynamic Contour Tonometry, DCT ili Pascal) je jedna od novijih metoda merenja IOP, a bazira se na Paskalovom principu ("pritisak

na zatvoreni sud prenosi se podjednako na sve zidove suda”). Princip merenja IOP-a dinamičkim konturnim tonometrom prikazan je na Sl.1.11.2.



Sl.1.11.2. - Princip merenja intraokularnog pritiska dinamičnim konturnim tonometrom.

Metoda se smatra izrazito preciznom i reproducibilnom, i na nju ne utiču karakteristike kornealne biomehanike (Kotecha i sar, 2005), što je prednost u odnosu na GAT.

Dinamički konturni tonometar (Swiss Microtechnology AG, Port, Switzerland) je digitalni kontaktni tonometar treće generacije koji meri pulsatilni IOP direktno i kontinuirano. DCT meri IOP 100 puta u sekundi, a rezultati se digitalizuju i čuvaju. Ugrađeni mikroprocesor određuje IOP i njegove pulsatilne fluktuacije uzrokovane srčanim radom pacijenta. DCT meri direktno dinamičke impulsne fluktuacije u IOP-u koje se mogu koristiti za dalju analizu intraokularnog pritiska.

Aparat dinamički konturni tonometar prikazan je na Sl.1.11.3.

DCT je samo-kalibrišući aparat koji se montira na standardni oftalmološki biomikroskop, Sl.1.11.4.

Metoda merenja IOP-a dinamičnim konturnim tonometrom zasniva se na principu usaglašenih kontura glave tonometra i rožnjače, tako da glava tonometra preuzima ulogu omotača bulbosa. Na taj način direktno se meri sila koja se prenosi na omotače bulbosa, a koja potiče od intraokularnog pritiska.



Sl.1.11.3. - Dinamički konturni tonometar (preuzeto sa sajta www.ziemergroup.com).



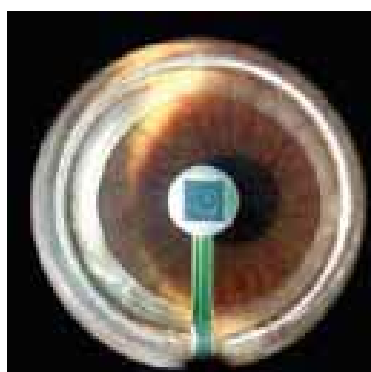
Sl.1.11.4. - Postupak fiksiranja dinamičkog konturnog tonometra na biomikroskop (preuzeto sa sajta www.ziemergroup.com).

Metod merenja IOP-a dinamičkim konturnim tonometrom komercijalno je dostupan od 2004. godine. DCT meri dinamičke pulsativne fluktuacije IOP-a direktno, pomoću piezoelektričnog senzora dijametra 1.2 mm ugrađenog u vrh kontaktne glave tonometra. Prečnik zakrivljenosti glave tonometra je 10.5 mm, a dijametar kontaktne površine je 7 mm. Glava DCT je slična glavi GAT i proizvodi konstantnu apozicionu silu od 1 g. Da bi se obezbedila sterilnost kontaktnog dela tonometra, na njegov vrh se za svakog pacijenta postavlja silikonski omotač za jednokratnu upotrebu, Sl.1.11.5.

Izgled kardijačnih krugova dobijenih merenjem IOP-a dinamičkim konturnim tonometrom, kako se vide kroz okulare biomikroskopa, prikazan je na Sl.1.11.6.

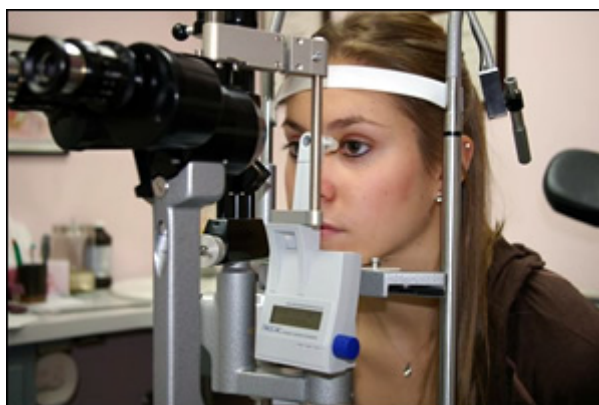


Sl.1.11.5. - Silikonski vrh glave dinamičkog konturnog tonometra (preuzeto sa sajta www.ziemergroup.com).



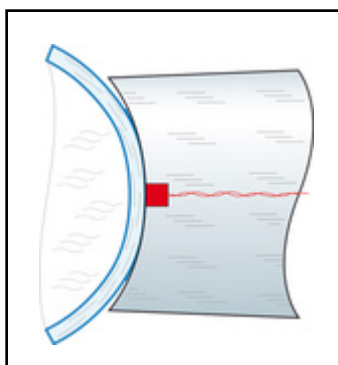
Sl.1.11.6. - Kardijačni krugovi dobijeni merenjem IOP-a metodom dinamičke konturne tonometrije (preuzeto sa sajta www.ziemergroup.com).

Merenje IOP-a Paskalovim tonometrom je dinamičko (kontinuirano) i ne zavisi od biomehaničkih karakteristika rožnjače. Za merenje se koristi centralno postavljen piezorezistentan nastavak osetljiv na promene pritiska. Postupak merenja prikazan na Sl.1.11.7.



Sl.1.11.7. - Postupak merenja IOP-a metodom dinamičke konturne tonometrije (preuzeto sa sajta www.ziemergroup.com).

Karakterističan zvuk se emituje kada se nastavak DCT-a nađe u pravilnom položaju u kontaktu sa rožnjačom. Ovaj način merenja podrazumeva stvaranje sila sa spoljašnje strane rožnjače koje odgovaraju silama koje stvara intrakameralni pritisak. Osnova DCT je u hipotetičnom obliku (konturi) rožnjače koji se postigne kada je pritisak na obe strane rožnjače jednak. Raspodela sile koja je potrebna da se rožnjača prilagodi toj hipotetičkoj konturi daje ravnotežu raspodeli sile koju generiše IOP. Vrh tonometra koji na sebi nosi tu hipotetičnu konturu i koji dodiruje rožnjaču menja njen oblik u željenu konturu. Distribucija sila između vrha tonometra i rožnjače odgovara distribuciji sila koje generiše IOP. Princip dinamičke konturne tonometrije šematski je prikazan na Sl.1.11.8.



Sl.1.11.8. - Šematski prikaz principa DCT.

Na taj način, senzor za pritisak koji je centralno i konkavno postavljen na vrh tonometra precizno, transkornealno meri pritisak u oku. Zahvaljujući posebno dizajniranom softveru, kontinuirano očitavanje IOP-a (100 puta u sekundi) može da se podvrgne dodatnoj analizi.

1.11.4 INDIKACIJE ZA PRIMENU DCT METODE TONOMETRIJE

Jedna od prednosti dinamičke konturne tonometrije je što pokriva onaj spektar promena pre svega na rožnjači, gde nije moguće primeniti Goldmanovu aplanacionu tonometriju, odnosno gde ova metoda daje neprecizne rezultate merenja. To su :

- keratokonus, keratoglobus;
- visok astigmatizam rožnjače;

- rožnjača posle refraktivnih operacija (LASIK, LASEK, PRK);
- rožnjača izmenjena posle povreda (hemijskih, termičkih, mehaničkih).

1.11.5 PREDNOSTI DCT METODE TONOMETRIJE

Prednostima DCT metode merenja IOP-a mogu se smatrati sledeće:

- tonometar se lako montira na standardni oftalmološki biomikroskop;
- ne postoji mogućnost prenošenja infekcije, zbog silikonskog vrha za jednokratnu upotrebu;
- direktno meri IOP;
- numerički rezultati se direktno očitavaju na LCD ekranu, a moguće ih je odštampati ili memorisati u elektronskoj formi;
- ne zahteva kalibraciju;
- automatsko dobijanje rezultata prosečnog dijastolnog IOP-a, kao i vrednosti amplitude okularnog pulsa (OPA, Ocular Pulse Amplitude), koja predstavlja razliku između srednjeg sistolnog i dijastolnog IOP-a;
- aparat radi na punjive baterije, tako da ne zahteva izvor električne energije.

1.11.6 NEDOSTACI DCT METODE TONOMETRIJE

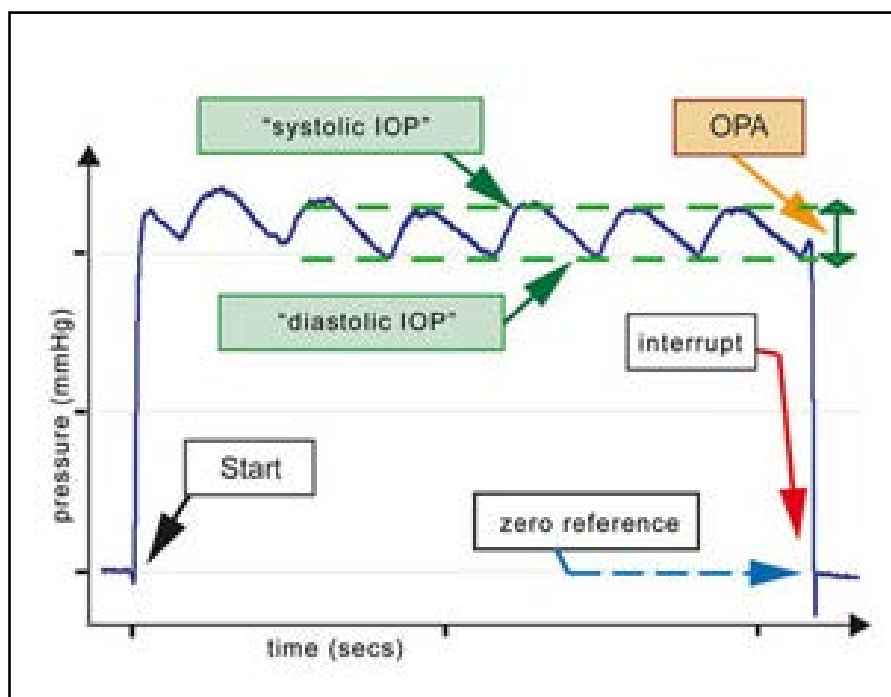
DCT je novija metoda merenja IOP-a, koja već ima svoje mesto u oftalmologiji, ali moramo biti svesni i njenih nedostataka :

- rezultati nisu reproducibilni;
- produženo vreme kontakta glave tonometra i rožnjače;
- skuplja za upotrebu od GAT.

1.11.7 POSTUPAK MERENJA KOD DCT TONOMETRIJE

Sama tehnika merenja je slična onoj kod Goldmanove aplanacione tonometrije – pacijent drži oba oka otvorena, mirno diše i fiksira u daljinu ispred sebe. Pošto se radi o

kontaktnoj metodi, neophodna je upotreba lokalnog anestetika. Karakterističan signal – tri kratka jednobrazna zvučna signala označavaju završetak merenja. Rezultati IOP-a izraženog u mmHg se očitavaju na LCD ekranu tonometra. Takođe se automatski očitava i vrednost okularne pulsne amplitude (OPA), izražene u mmHg. Šematizovano objašnjenje okularne pulsne amplitude dato je na Sl.1.11.9.



Sl.1.11.9. - Šematski prikaz zapisa DCT i vrednosti OPA (preuzeto sa sajta www.ziemergroup.com).

Ocena kvaliteta svakog merenja se prikazuje na digitalnom displeju (Sl.1.11.10.), takođe, a kvalitet merenja DCT-jem se klasifikuje od Q1 (što je optimum) do Q5 (neprihvatljivi rezultati merenja, neprecizni).



Sl.1.11.10. - Izgled LCD displeja DCT-ja posle završenog merenja.

Na osnovu detaljnog pregleda literature, nije utvrđeno da postoje ranije rađene studije koje su se bavile istraživanjem spektralnog sadržaja pulsa IOP-a na osnovu zapisa dobijenih pomoću dinamičke konturne tonometrije, ili potencijalnim razlikama u harmonicima između različitih tipova glaukoma. Do sada je objavljeno samo nekoliko studija o spektralnoj analizi talasa IOP-a dobijenog drugim metodama, ali se ni jedna od ovih studija nije se bavila spektralnom analizom vrednosti IOP-a kod različitih tipova ili stadijuma glaukoma.

Jezgro našeg ispitivanja bio je spektralni sadržaj talasa IOP-a kod grupa osoba obolelih od različitih tipova glaukoma, odnosno kod različitih patogenetskih mehanizama nastanka glaukoma. Ispitivanja i analize koje smo sproveli su obuhvatila osobe sa novotkrivenim sledećim tipovima glaukoma:

- **Primarni glaukom otvorenog ugla.** Ovaj tip glaukoma po definiciji predstavlja grupu hroničnih progresivnih neuropatija optikusa, koje kao zajedničku karakteristiku imaju morfološke promene na glavi očnog živca i u sloju nervnih vlakana retine, a u odsustvu bilo kojih drugih očnih bolesti ili kongenitalnih anomalija. Progresivno odumiranje gPCAGlijskih ćelija retine i gubitak vidnog polja udružene su sa ovim promenama (EGS Guidelines, 2008). Dobro poznati faktori rizika za nastanak ovog oblika glaukoma su visok IOP (osobe koje imaju IOP viši od 26 mmHg imaju 13 puta viši rizik dobijanja POAG nego osobe sa nižim IOP-om), starost (osobe starije od 40 godina), rasa (posebno osobe afričkog porekla), osobe sa pozitivnom porodičnim anamnezom, dijabetes (skoro duplo veći rizik), miopija;
- **Primarni glaukom zatvorenog ugla.** Jedna od glavnih karakteristika ovog tipa glaukoma je zatvoren prednjekomorni ugao, koji se definiše kao prisustvo iridotrabekularnog kontakta. Gonioskopija i ultrazvučna biomikroskopija su standardne tehnike za dijagnostiku ovog tipa glaukoma. Posledica je bliskog kontakta struktura prednjeg segmenta oka, pa se zato češće sreće kod očiju sa manjim prednje-zadnjim dijametrom. Ovako blizak kontakt irisa i trabekuluma može mehanički dovesti do blokiranja puta oticanja očne vodice, ali su moguće i periferne prednje sinehije i ireverzibilne degenerativne promene u samom trabekulumu. Iz definicije

nastanka ovog tipa glaukoma vidi se i značaj dijagnostike, jer od nje praktično zavisi terapijski pristup (koji se značajno razlikuje za primarni glaukom otvorenog i primarni glaukom zatvorenog ugla);

- **Kapsularni glaukom – ili eksfolijativni glaukom**, je forma sekundarnog glaukoma otvorenog ugla uzrokovanog bolešću oka. Kod ovog oblika glaukoma abnormalni fibrilo-granularni protein (eksfolijativni materija) se proizvodi u oku, ali i u drugim tkivima u organizmu. Varijacije gena LOXL1 imaju vrlo jaku udruženost sa eksfolijativnim sindromom, kao i sa eksfolijativnim glaukomom, gde dolazi do akumuliranja eksfolijativnog materijala i pigmentnih granula u trabekulumu, što dovodi do smanjivanja oticanja očne vodice i značajnog porasta IOP-a. Kapsularni glaukom se razvije kod oko 1/3 osoba koje imaju eksfolijativni sindrom u desetogodišnjem periodu. Bolest se obično ispoljava kod starije populacije (starije od 60 godina), često je bilateralna, ali asimetrična, IOP bude značajno viši nego kod POAG slučajeva, na prednjem segmentu oka vide se karakteristične beličaste promene. Ovaj tip glaukoma često je udružen sa nuklearnom kataraktom, promenama u irisu (gubitak pigmenta u centralnim zonama, kao i pigmentovanim granulama u komornom uglu, oslabljenim zonolama, fakodonezom, subluksacijom intraokularnog sočiva i posledičnim komplikacijama pri operaciji katarakte. Prednjekomorni ugao je kod kapsularnog glaukoma često uzak, ili čak i zatvoren (EGS guidelines, 2008),
i
- **Normotenzivni glaukom**. Kod ovog tipa glaukom drugi faktori rizika (sem visine IOP-a) imaju veći značaj u nastanku GON. Vrednosti IOP-a kod ovih bolesnika uvek se kreću u granicama „statističke normale“. Za većinu obolelih od ovog tipa glaukoma vaskularni faktori su značajni (hipotenzija, vaskularna disregulacija...). Po nekim klasifikacijama, primarni glaukom otvorenog ugla dogovorno je podeljen na glaukom sa visokim i glaukom sa normalnim IOP-om, mada je više verovatno da normotenzivni glaukom predstavlja poseban entitet (EGS Guidelines, 2008).

2. PRINCIPI SPEKTRALNE ANALIZE

Signali predstavljaju određene fizičke procese i u sebi nose informaciju o karakteristikama posmatranih procesa. Otuda je jasno da je prvi korak u izdvajanju željene informacije detaljno proučavanje svih osobina posmatranih signala koji se kao električni ili parametarski procesi mogu pojaviti u vrlo složenim formama. Stoga, analiza signala treba da ukaže na sve njihove bitne karakteristike koje u potpunosti definišu taj proces.

Svi signali se, saglasno njihovoj prirodi, mogu klasifikovati u dve grupe: deterministički signali i slučajni signali. I jedni i drugi mogu se predstaviti vremenskim funkcijama ili statističkim parametrima, čijom se matematičkom analizom dolazi do određenih saznanja o karakteristikama posmatranih signala.

Determinističkim signalima nazivaju se proizvoljni signali koji mogu biti zadani u vidu neke definisane vremenske funkcije. Kao primer mogu da posluže povorka impulsa različitih talasnih oblika koji predstavljaju električnu aktivnost srčanog mišića, eksponencijalna funkcija koja predstavlja odziv fotosenzora na svetlosnu pobudu, napon sinusoidalnog oblika i niz drugih. Njihova ključna osobina je da se na osnovu definisane vremenske funkcije može analizirati ponašanje procesa u prošlosti i sagledati njegovo ponašanje u budućnosti.

Slučajnim signalima nazivaju se oni signali kod kojih se promene vrednosti neke njihove veličine, koja se posmatra u vremenu, ne mogu unapred precizno odrediti. Ukoliko se slučajan signal predstavi nekom vremenskom funkcijom, njena osnovna karakteristika je da su vrednosti te funkcije poznate u prošlosti, ali nepoznate u budućnosti. Otuda se slučajni signali mogu jedino opisati njihovim statističkim parametrima, kao što su funkcija gustine verovatnoće, momenti itd.

U ispitivanju osobina determinističkih signala koristi se harmonijska analiza funkcija koje predstavljaju takve signale. Harmonijska analiza zasniva se na teoriji Furijeovih redova i Furijeove transformacije. U vezi sa ovim metodama, deterministički signali dele se u dve grupe: periodične i aperiodične signale. Za prvu se primenjuje analiza pomoću Furijeovih redova, a za drugu Furijeova transformacija.

Kada je reč o periodičnim funkcijama poznato je da se svaka takva funkcija, bez obzira na složenost njenog talasnog oblika, uvek može razložiti u Furijeov red. Na taj način, dobija se predstava te funkcije u domenu učestanosti, odnosno njen spektar. Posmatrana periodična funkcija (signal) predstavljena je beskonačnom sumom prostoperiodičnih (sinusoidalnih) oscilacija čije su amplitude i faze različite, a učestanosti svake od njih predstavljaju celobrojni umnožak osnovne učestanosti razlagane periodične funkcije. Drugim rečima, skup brojeva koji predstavljaju te umnoške i skup njima pripadajućih amplitude i faza, u potpunosti definišu analiziranu vremensku funkciju u domenu učestanosti. Razlaganjem složenog periodičnog signala na beskonačan skup prostih prostoperiodičnih funkcija, moguće je sprovesti pojedinačnu analizu tih funkcija da bi se, zatim, primenom teoreme o superpoziciji izvršila sinteza osobina posmatranog periodičnog signala. Ovakva analiza periodičnih signala naziva se spektralnom analizom.

Teorija trigonometrijskih redova datira još od početka 18-og veka, kada su matematičari koristili ove redove u raznim astronomskim izračunavanjima. Euler¹ je 1729. godine formulisao problem interpolacije kao određivanje funkcije u proizvoljnoj tački. 1751. godine Euler je predstavio funkciju φ , koja je opisivala određeno kretanje planeta, u formi trigonometrijskog reda. Euler je, takodje, objavio i formule za izračunavanje koeficijenata reda preko integrala funkcije, i može se reći da je 1751. godine funkcija prvi put predstavljena trigonometrijskim redom.

Tih godina, d'Alembert², Lagrange³ i Bernoulli⁴ su u svojim istraživanjima došli

¹ L. Euler, 1707-1783

² J.P. d'Alembert, 1717-1783

³ J.L. Lagrange, 1736-1813

⁴ D. Bernoulli, 1700-1782

do sličnih rezultata. Interesantno je da ni Euler ni LagrPCAGe nisu pomenuli da su neke od funkcija koje su razmatrali bile aperiodične. Tek kasnije, iz pisma koje je LagrPCAGe poslao d'Alembert -u 1768., može se zaključiti da su ovo primetili u kontekstu nekih drugih problema. Dvadeset godina kasnije, 1777. god., Euler je odredio koeficijente trigonometrijskog reda razvoja trigonometrijske funkcije metodom koja se i danas koristi.

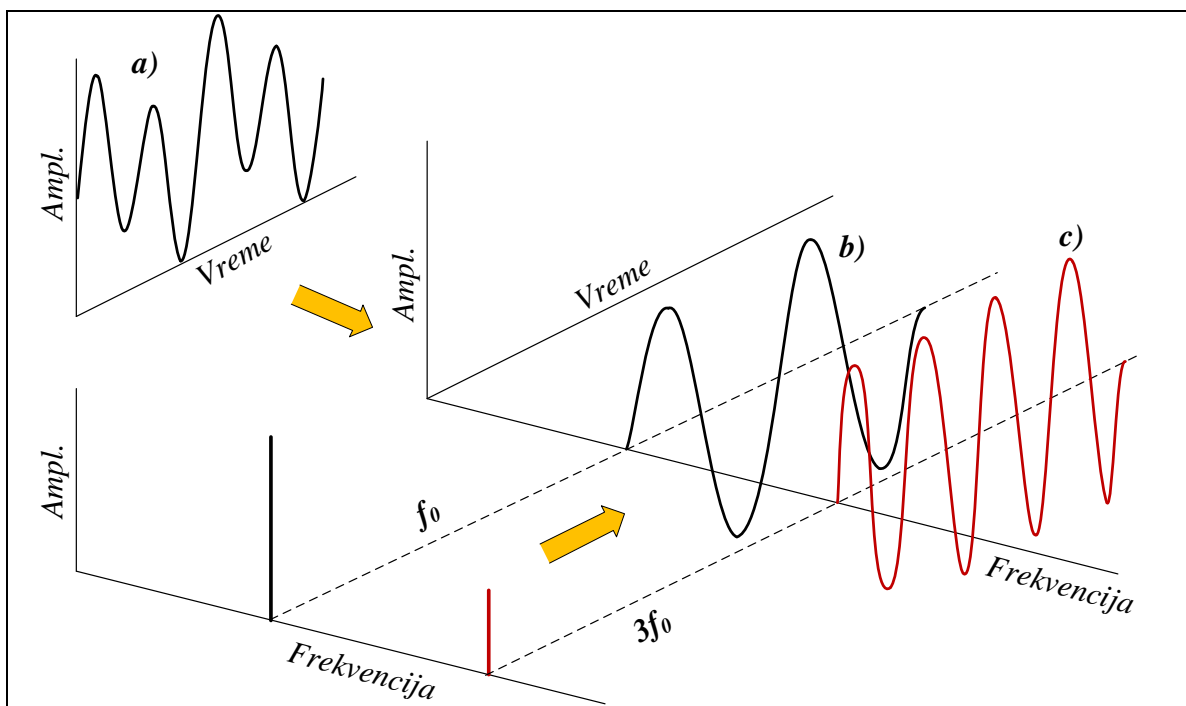
Treba istaći da se u svim navedenim istraživanjima vide primeri trigonometrijskih redova raznih funkcija, ali fundamentalno pitanje o mogućnosti predstavljanja proizvoljne funkcije trigonometrijskim redom ostalo je nerešeno sve do radova J. B. Fouriera (1768-1830).

Glavni doprinosi Furijeja su u oblasti matematičke fizike. Proučavao je prenos toplote između dve sredine različitih temperatura, što je bilo bitno u proizvodnji oružja, i time jako važan problem za francusku vojsku. Na istom problemu je radio i Newton, koji je pronašao aproksimaciju brzine hlađenja objekta u odnosu na razliku temperatura između objekta i okoline. Ono što Newton nije uspeo da odredi je prostorna brzina hlađenja, jer ona zavisi od više nezavisno promenljivih, npr. od oblika, toplotne provodnosti, i površinske raspodele temperature. Furije je ovaj problem rešio, pokazujući da početna raspodela temperature može biti predstavljena preko beskonačne sume sinusnih i kosinusnih članova, odnosno Furijeovim redom.

Danas je Furijeova transformacija ključna u spektroskopiji, posmatranju radioaktivnih izvora i merenju nivoa radijacije, u merenjima elektromagnetnih, optičkih, nuklearnih magnetnih i raznih drugih fenomena. U svim ovim izračunavanjima Furijeova transformacija je neophodna da bi se iz osnovnih podataka odredio spektar signala.

Spektralna i Furijeova analiza se danas veoma mnogo koriste i od velike su važnosti u mnogim oblastima moderne nauke i tehnologije, posebno u domenu savremenih IC (*Information & Communications*) tehnologija.

Na Sl.2.1. prikazan je primer transformacije složenog signala a) u vidu dva prostoperiodična signala b) i c).

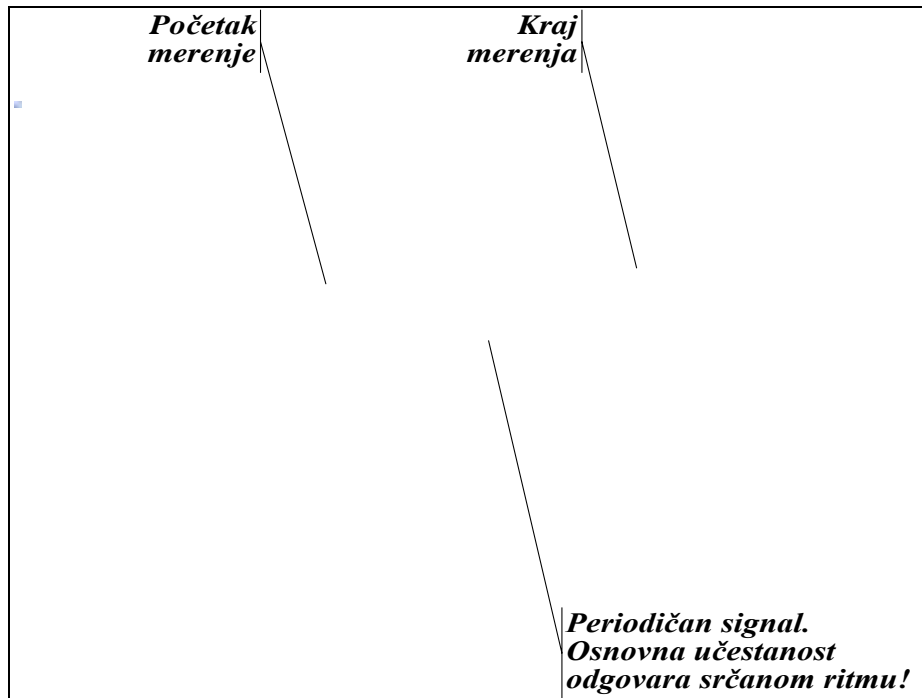


Sl.2.1. - Složeni signal a) može se razložiti u sumu dva prostoperiodična signala b) i c), prvi i treći harmonik.

2.1 PRINCIPI SPEKTRALNE ANALIZE IOP

Primenom spektralne analize, metodom FFT (Fast Fourier Transform, ili brza Furijeova transformacija), na impuls IOP-a, kao rezultat se mogu dobiti parametri svih spektralnih komponenti kao što su učestanosti, amplitude, srednja snaga itd. Drugim rečima, IOP impuls može biti analiziran u spektralnom domenu, pri čemu su njegove spektralne komponente jasno determinisane. Primera radi, kada se analizira jednostavni sinusoidalni signal, on sadrži samo jednu spektralnu komponentu na odgovarajućoj osnovnoj učestanosti. U slučaju krvnog pritiska, ova učestanost je srčana frekvencija. Ako se kompleksniji signali, kao što je IOP impuls, razviju u Furijeov red, uočava se postojanje niza spektralnih komponenti koje se nazivaju harmonici i čiji su osnovni parametri učestanost, amplituda, srednja snaga itd.

Kontinuirani zapis izmerenog IOP podvrgnut je FFT analizi signala i daljoj statističkoj obradi podataka. Primer grafičkog zapisa kontinuiranog merenja IOP-a korišćenjem DCT prikazan je na Sl.2.1.1.



Sl.2.1.1. - Izveštaj DCT merenja. Preuzeto sa sajta www.ziemergroup.com.

2.2 SPEKTRALNA ANALIZA PERIODIČNIH SIGNALA

Neka je dat periodičan signal $u(t) = u(t+T)$, čija je perioda T . Ako je ispunjen Dirichle-ov uslov,

$$\int_{-T/2}^{T/2} |u(t)| dt < \infty, \quad \text{ili} \quad \int_{-T/2}^{T/2} |u(t)|^2 dt < \infty,$$

odnosno ako je energija periodičnog signala $u(t)$ na intervalu jedne periode konačna, signal $u(t)$ može se predstaviti kompleksnim Fourier-ovim redom na sledeći način:

$$u(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} U_n e^{jn\omega_0 t}, \quad n = 0, \pm 1, \pm 2, \dots,$$

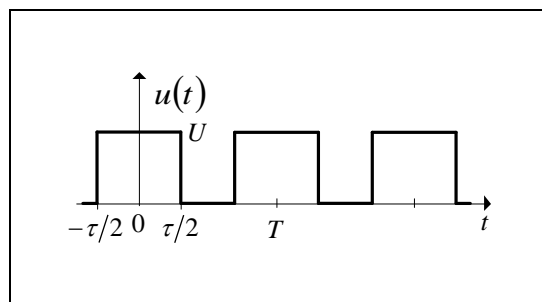
gde je $\omega_0 = 2\pi f_0 = 2\pi/T$ osnovna kružna učestanost signala i U_n kompleksni koeficijent Fourier-ovog reda:

$$U_n = \frac{1}{T} \int_{-T/2}^{T/2} u(t) e^{-jn\omega_0 t} dt = |U_n| e^{j\theta_n}, \quad n = 0, \pm 1, \pm 2, \dots$$

Veličina $|U_n|$ predstavlja amplitudski, a θ_n fazni spektar signala $u(t)$, pri čemu indeks n definiše redni broj harmonika signala $u(t)$

Kompleksni spektar sadrži i negativne vrednosti učestanosti harmonika! Fizički to nema smisla, a posledica je kompleksne predstave signala. Osnovni zaključak koji proizlazi iz spektralne analize periodičnih signala je da su amplitudski i fazni spektri ovih signala diskretni. To znači da će u spektru postojati spektralne komponente isključivo na učestanostima koje su celobrojni umnožak učestanosti osnovnog harmonika. Pri tome, amplitudski spektar je parna, a fazni spektar je neparna funkcija učestanosti.

Neka je dat signal $u(t)$ u obliku periodične povorke pravougaonih impulsa, prikazan na Sl.2.1.2.



Sl.2.1.2. - Periodičan signal, čija je perioda T .

Periodična povorka pravougaonih impulsa može se predstaviti Fourier-ovim redom

$$u(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} U_n e^{jn\omega_0 t}, \quad \omega_0 = \frac{2\pi}{T},$$

gde kompleksni koeficijent Fourireovog reda ima vrednost

$$U_n = \frac{1}{T} \int_{-\tau/2}^{\tau/2} U e^{-jn\omega_0 t} dt = U \frac{\tau}{T} \frac{\sin(n\omega_0 \tau/2)}{n\omega_0 \tau/2} = |U_n| e^{j\theta_n}$$

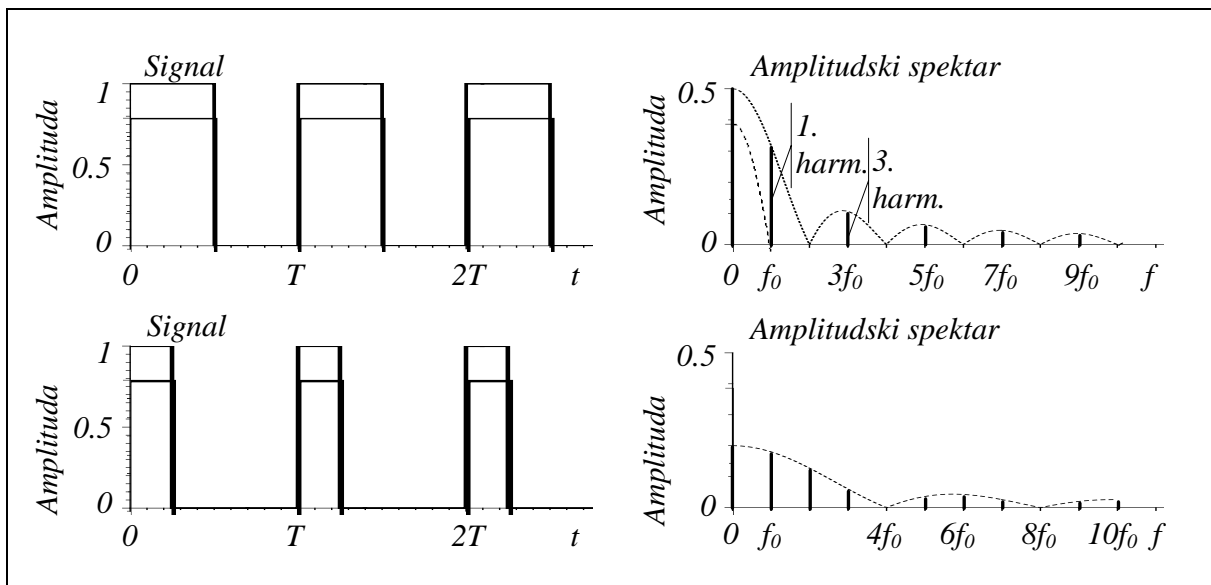
Amplitudski i fazni spektar signala $u(t)$ određeni su izrazima,

$$|U_n| = U \frac{\tau}{T} \left| \frac{\sin(n\omega_0 \tau/2)}{n\omega_0 \tau/2} \right|$$

$$\theta_n = \begin{cases} \pi, & (2k-1)\frac{2\pi}{\tau} < |\omega| < 2k\frac{2\pi}{\tau}, \quad k=1,2,\dots \\ 0, & \text{za ostale vrednosti } \omega \end{cases}$$

pri čemu jednosmerna komponenta signala $u(t)$ ima vrednost $a_o = U(\tau/T)$.

Amplitudski spektri signala $u(t)$, za slučaj kada je $\tau = T/2$ i za $\tau = T/4$, prikazani su na Sl.2.1.3. Analizom oblika spektra jasno se može uočiti da su položaji spektralnih komponenti, kao i njihove amplitude u direktnoj zavisnosti od trajanja impulsa signala. Broj spektralnih komponenti (harmonika) u posmatranom opsegu učestanosti povećava se sa smanjivanjem trajanja impulsa uz opadanje njihovih amplituda. Ako bi, primera radi, prikazani signali predstavljali promenu IOP, na osnovu slike (sadržaja) spektra direktno se može izvući informacija o rigiditetu struktura oka koje utiču na promenu IOP.

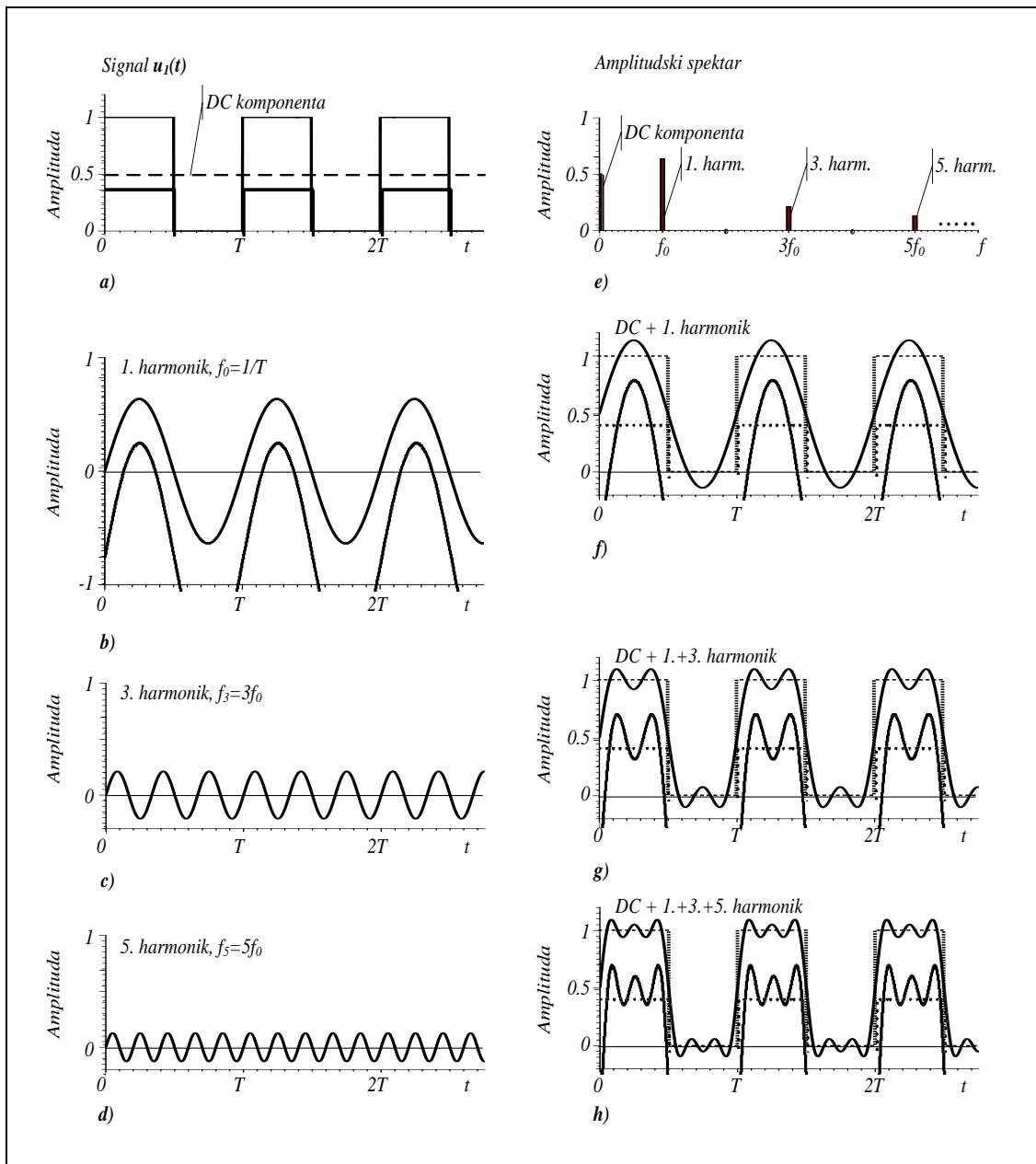


Sl.2.1.3. - Amplitudski spektrar periodičnog signala $u(t)$, prikazanog na Sl.2.1.2.

Na Sl.2.1.4. i Sl.2.1.5. prikazana su dva različita složena periodična signala, kako u vremenskom tako i u spektralnom domenu, sa ciljem da se ukaže na razliku između spektara idealizovane promene i realne promene IOP.

Signal na Sl.2.1.4. je povorka pravougaonih impulsa koji predstavljaju idealizovanu promenu IOP, kako bi moglo da se šematizovano prikaže, ako bismo

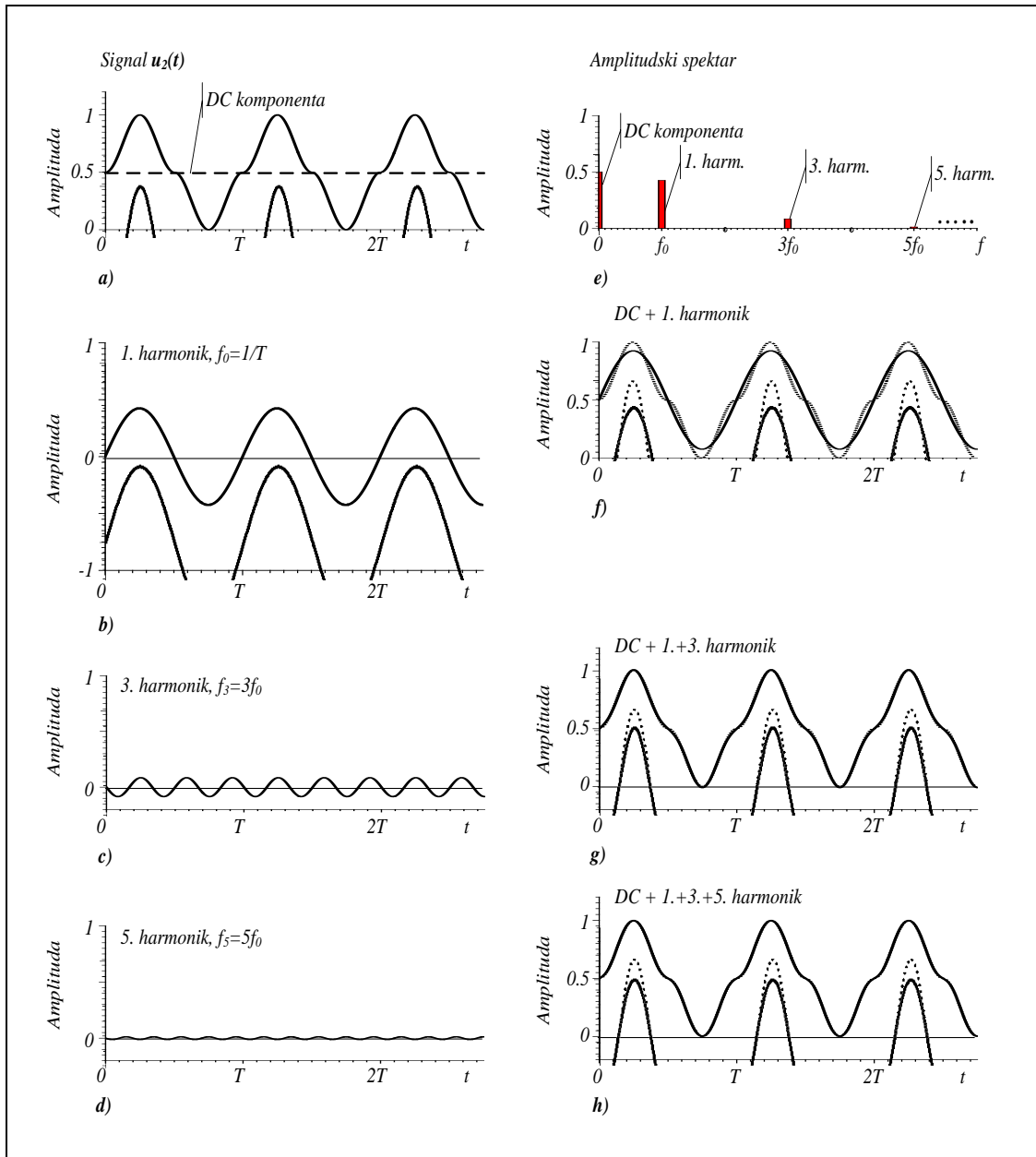
eliminirali postojanje rigiditeta struktura oka i druge faktore. Na osnovu analize spektra ovog signala jasno se uočavaju istaknuti neparni harmonici. Odsustvo parnih harmonika znači da je signal u jednoj periodi simetričan, što se i vidi iz njegovog vremenskog oblika. Drugi, veoma važan, zaključak koji sledi iz analize spektra signala sa Sl.2.1.5. je da je za sintezu polaznog signala potreban veći broj harmonika, slike f), g) i h).



Sl.2.1.4. – prikaz sinteze složenog signala oblika idealne povorke periodičnih impulsa.

Sa druge strane na Sl.2.1.5. prikazan je signal koji odgovara realnim promenama IOP:

$$u_2(t) = \begin{cases} 0.5 + \cos^2 \frac{2\pi}{T} \left(t - \frac{T}{4} \right), & 0 < t < \frac{T}{2} \\ 0.5 \cos^2 \frac{2\pi}{T} \left(t - \frac{3T}{4} \right), & \frac{T}{2} < t < T \end{cases}$$



Sl.2.1.5.– prikaz sinteze signala koji odgovara realnoj promeni IOP-a

Poredjenjem oblika signala $u_1(t)$ i $u_2(t)$ lako se uočava da signal $u_2(t)$ odgovara promenama IOP koje su realne jer nema brzih promena IOP, što je, sa druge strane, posledica većeg rigiditeta okularnih struktura. Treba, takodje, istaći da je sadržaj spektra

ovog signala znatno skromniji u odnosu na spektar signala sa Sl.2.1.4. Pri tome je istaknut samo prvi harmonik i on dovoljno dobro opisuje sam signal, slika f). Treći harmonik je značajno potisnut u odnosu na prvi, dok su harmonici višeg reda zanemarljivi.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi našeg istraživanja bili su:

- da se ispita potencijal spektralne obrade signala dobijenih dinamičnom konturnom tonometrijom za definisanje spektralnog sadržaja talasa intraokularnog pritiska;
- da se ispituju mogućnosti dodatnih analiza dobijenih vrednosti intraokularnog pritiska novijom metodom merenja intraokularnog pritiska – dinamičnom konturnom tonometrijom;
- da se ispita značaj i upotrebljivost dobijenog kontinuiranog zapisa intraokularnog pritiska u dužem vremenskom periodu u jednom novom svetlu, mimo dosadašnjeg uobičajenog posmatranja visine intraokularnog pritiska kao jedne statičke vrednosti, takoreći preseka ove dinamičke vrednosti;
- da se uz pomoć brze Furijeove transformacije kontinuiranog zapisa intraokularnog pritiska dobijenog metodom DCT utvrdi spektralni sadržaj pulsog talasa intraokularnog pritiska pre svega kod zdravih osoba (u pogledu nebolelosti od glaukoma);
- da se utvrdi spektralni sadržaj pulsog talasa intraokularnog pritiska osoba sa novootkrivenim, ranije nelečenim različitim tipovima primarnog i sekundarnog glaukoma – i to kod primarnog glaukoma otvorenog ugla, primarnog glaukoma zatvorenog ugla, normotenzivnog glaukoma i kapsularnog glaukoma, takođe uz pomoć spektralne analize kontinuiranog zapisa intraokularnog pritiska dobijenog metodom DCT;

- da se potvrde ili negiraju moguće razlike u spektralnom sadržaju pulsno­g talasa intraokularnog pritiska kod očiju sa različitim tipovima novootkrivenog glaukoma – odnosno da se pre svega testiraju razlike u amplitudi determinisanih harmonika između očiju sa primarnim glaukomom otvorenog ugla, primarnim glaukomom zatvorenog ugla, normotenzivnim glaukomom i kapsularnim glaukomom;
- da se poređenjem razlike u amplitudi harmonika testira hipoteza da postoji jasna razlika u spektralnom sadržaju pulsno­g talasa intraokularnog pritiska između zdravih osoba i osoba obolelih od različitih oblika glaukoma, a koja se može smatrati predskazujućim faktorom za razvoj ove bolesti;
- da se na indirektan način, na osnovu dodatne analize spektralnog sadržaja pulsno­g talasa intraokularnog pritiska, dodatno proceni stanje vaskularizacije oka kod zdravih osoba (u pogledu nebolelosti od glaukoma);
- da se na indirektan način, na osnovu dodatnih analiza spektralnog sadržaja pulsno­g talasa intraokularnog pritiska, proceni stanje vaskularizacije oka obolelog od glaukoma, što je od posebnog značaja u dijagnostici, a posebno u terapiji ove bolesti.
- da se na osnovu spektralne analize kontinuiranog zapisa variranja vrednosti intraokularnog pritiska dobijenog metodom dinamične konturne tonometrije zaključi da li pretpostavljeni različiti patogenetski mehanizmi koji dovode do nastanka kako primarnih tako i jednog oblika sekundarnog glaukoma, odnosno primarnog glaukoma otvorenog ugla, primarnog glaukoma zatvorenog ugla, normotenzivnog glaukoma i kapsularnog glaukoma (po mehaničkoj, vazogenoj, toksičnoj i kombinovanoj teoriji) imaju uticaja na spektralni sadržaj ovog fiziološkog parametra.

4. BOLESNICI I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

4.1 DIZAJN STUDIJE

Ova studija je dizajnirana po tipu studije slučajeva i kontrola i obavljena je na Klinici za očne bolesti Kliničkog centra Srbije. U studiju su biti uključeni konsekutivni bolesnici, ambulantno pregledani u Kabinetu za glaukom Klinike, kao i bolesnici primljeni na kliničko ispitivanje i lečenje zbog sumnje na postojanje primarnog glaukoma otvorenog ugla, primarnog glaukoma zatvorenog ugla, normotenzivnog glaukoma ili kapsularnog glaukoma.

4.2 CENTAR STUDIJE

Studija je realizovana na Prvom odeljenju Klinike za očne bolesti Kliničkog centra Srbije, odnosno odeljenju za glaukom i u pripadajućoj ambulanti za glaukom. Svi osnovni i dodatni oftalmološki pregledi (uzimanje vidne oštine, pregled na biomikroskopu, GAT, DCT, gonioskopija, pregled očnog dna, određivanje centralne debljine rožnjače - CCT) su obavljeni u ambulanti ili u kliničkom delu odeljenja za glaukom, a HRT II testiranje i kompjuterizovano vidno polje, u odgovarajućim Kabinetima Klinike za očne bolesti Kliničkog centra Srbije. Merenje krvnog pritiska obavljano je takođe u ambulanti, ili bolničkom delu Prvog odeljenja Klinike za očne bolesti Kliničkog centra Srbije.

4.3 IZBOR ISPITANIKA

Ispitanici koji su učestvovali u studiji su podeljeni u pet grupa: KG kontrolna

grupa, POAG – grupa primarni glaukom otvorenog ugla, PCAG – grupa primarni glaukom zatvorenog ugla, PEX – grupa kapsularni glaukom i NTG – grupa normotenzivni glaukom. U KG, POAG i NTG grupi bilo je po 20 ispitanika, a u PCAG i PEX grupama po 10.

Za evaluaciju dobijenih podataka odabirano je po jedno oko svakog ispitanika, i to kod grupa obolelih od glaukoma ono sa manje odmaklim promenama u vidnom polju. U kontrolnoj grupi oči su birane metodom slučajnog uzorka.

Svi pregledi su rađeni u cilju postavljanja (ili eliminisanja) pretpostavljene dijagnoze glaukoma, tokom njihove prve posete Klinici, a zatim je ordinirana odgovarajuća terapija. Studiju je odobrio Etički komitet Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a rađena je po principima Helsinške deklaracije. Svaki od ispitanika uključenih u studiju dao je pismeni pristanak za učešće.

U regrutaciji ispitanika korišćeni su sledeći kriterijumi:

- **zajednički uključujući kriterijum:**

- moguće prisustvo početne katarakte,
- vidna oštrina preko 0.5,
- refrakciona anomalija : hipermetropija $\leq +6.0$ dioptrija i miopija ≤ -6 dioptrija.

- **isključujući kriterijumi:**

- dosadašnja antiglaukomna lokalna i/ili sistemska terapija, dosadašnja sistemska antihipertenzivna terapija (zbog mogućnosti delovanja medikamenata na protok krvi u oku),
- prisustvo drugih oftalmoloških oboljenja koja bi uticala na tačnost merenja IOP-a (oboljenja rožnjace, ožiljci rožnjace),
- prisustvo inflamatornih oboljenja oka ili oboljenja zadnjeg segmenta oka,
- abnormalna morfologija glave vidnog živca koja sprečava precizno određivanje ekskavacije glave vidnog živca,

- ranija intrabulbarna operacija (katarakte ili glaukoma).

4.4 KONTROLNA GRUPA

Kontrolnu grupu je činilo 20 ispitanika koji su došli na Kliniku za očne bolesti KCS zbog drugih problema koji nisu sumnja na glaukom ili dijagnostikovani glaukom.

Kriterijumi uključenja za kontrolnu grupu, na jednom ili na oba oka:

- presenilna i senilna katarakta;
- sindrom suvog oka;
- poremećaji položaja kapaka;
- benigni tumori kapaka;
- zamućenja u staklastom telu.

Isključujući kriterijumi za kontrolnu grupu:

- postojanje glaukoma;
- prisustvo drugih oboljenja koja bi uticala na tačnost merenja IOP-a;
- dosadašnja sistemska antihipertenzivna terapija (zbog mogućnosti delovanja medikamenata na protok krvi u oku);
- prisustvo drugih oftalmoloških oboljenja koja bi uticala na tačnost merenja IOP-a (oboljenja rožnjace, ožiljci rožnjace);
- prisustvo inflamatornih oboljenja oka ili oboljenja zadnjeg segmenta oka;
- abnormalna morfologija glave vidnog živca koja sprečava precizno određivanje ekskavacije glave vidnog živca;
- ranija intrabulbarna operacija (katarakte ili glaukoma).

4.5 VREMENSKE ODREDNICE STUDIJE

Ispitanici su uključivani u studiju u periodu od 01.04. 2010. do 30.06. 2012. godine.

Kod svih ispitanika osnovni i dodatni oftalmološki pregledi obavljani su istog dana, ili u roku od sedam dana po prvom pregledu.

4.6 KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE GLAUKOMA

4.6.1 KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE PRIMARNOG GLAUKOMA OTVORENOG UGLA

Kriterijumi za postavljanje dijagnoze primarnog glaukoma otvorenog ugla (POAG grupa) bili su:

- IOP merenje preko 21 mmHg u ponovljenim merenjima (najčešće dnevna kriva IOP-a, a najmanje 3 odvojena merenja u različitim periodima dana);
- gonioskopski srednje širok i otvoren komorni ugao, bez podataka ili znakova koji govore u prilog zatvaranju ugla ili sekundarnog glaukoma, i
- prisustvo ekskavacije glave optičkog živca i/ili karakterističnih ispada u vidnom polju.

4.6.2 KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE PRIMARNOG GLAUKOMA ZATVORENOG UGLA

Kriterijumi za postavljanje dijagnoze primarnog glaukoma zatvorenog ugla (PCAG grupa) bili su identični prethodno navedenim, ali sa nalazom uskog, delimičnog ili potpuno zatvorenog ugla gonioskopski.

4.6.3 KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE NORMOTENZIVNOG GLAUKOMA

Kriterijumi za postavljanje dijagnoze normotenzivnog glaukoma (NTG grupa) bili su isti kao za primarni glaukom otvorenog ugla, sa ponovljenim merenjima IOP-a koja nisu prelazila 21 mmHg.

4.6.4 KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE KAPSULARNOG GLAUKOMA

Kapsularni glaukom (PEX grupa) je dijagnostikovao na osnovu tipičnog nalaza

pseudoeksfolijativnog materijala na rožnjači, komornom uglu ili/i prednoj kapsuli sočiva i vrednostima IOP-preko 21 mmHg u ponovljenim merenjima.

4.6.5 KRITERIJUMI ZA DEFINISANJE GLAUKOMNE EKSKAVACIJE

Kriterijumi za definisanje glaukomne ekskavacije bili su : asimetrija c/d odnosa između dva oka ≥ 0.2 , istanjenje neuroretinalnog oboda, urezi u neuroretinalnom obodu, hemoragije na glavi vidnog živca ili prisustvo defekata u sloju nervnih vlakana retine. Standardni HRT II Moorfields izveštaj korišćen je za određivanje karakteristika glave vidnog živca svakog od ispitanika.

4.6.6 KRITERIJUMI ZA DEFINISANJE ISPADA U KOMPJUTERIZOVANOM VIDNOM POLJU

Osobe obolele od glaukoma koje su uključene u studiju imale su defekt u vidnom polju tipičan za glaukom, definisan kao glaucoma hemifield test (GHT) van normalnih vrednosti i pattern standard deviation (PSD) u granicama od $P < .05$ za lošije oko i normalan GHT i PSD $P > 0.05$ za drugo oko.

4.6.7 KRITERIJUMI ZA DEFINISANJE NORMALNOG NALAZA KOMPJUTERIZOVANOG VIDNOG POLJA

Kriterijumi za definiciju normalnog nalaza kompjuterizovanog vidnog polja (kontrolna grupa) bili su odsustvo jednog ili više klastera tri ili više susednih lokacija gubitka senzitivnosti od >5 dB ispod Hamfrijeve baze normalnih podataka ili jednu lokaciju sa gubitkom senzitivnosti >10 dB u svakoj polovini vidnog polja.

Karakteristike nalaza kompjuterizovanog vidnog polja predstavljene su u Tab.4.6.1.

Tab.4.6.1. - Indeksi kompjuterizovanog vidnog polja Humprey za testirane grupe subjekata (dB, decibel).

	POAG	PCAG	PEX	NTG	p vrednost
Mean	-4.97 (1.29)	-5.76 (2.10)	-5.25 (1.71)	-4.91 (1.23)	0.11

	POAG	PCAG	PEX	NTG	p vrednost
deviation (dB)	-5.52 do - 0.19	-7.13 do - 0.22	-6.23 do - 0.78	-5.15 do - 0.61	
Pattern standard deviation (dB)	4.20 2.6 do 5.1	5.01 2.8 do 7.3	7.39 5.1 do 10.39	5.20 4.2 do 7.3	0.23

Nije bilo statistički značajnih razlika u indeksima kompjuterizovanog vidnog polja Humphrey među testiranim grupama, što govori o tome da su u proseku osobe obolele od različitih tipova glaukoma otkrivane u sličnim stadijumima bolesti, pa je i poređenje među grupama na taj način bilo objektivizirano.

4.6.8 KRITERIJUMI ZA ANALIZU HRT II NALAZA

Karakteristike HRT II nalaza među testiranim grupama ispitanika prikazane su u Tab.4.6.2.

Tab.4.6.2. - HRT II karakteristike testiranih ispitanika. C/d odnos – cup disc, RNFL – retinal nerve fibre layer, CSM cup shape measure, HVC, height variation contour.

Parametar HRT	POAG	PCAG	PEX	NTG	p
c/d odnos	0.478±0.083	0.421±0.07	0.497±0.077	0.459±0.081	1.00
RNFL debljina	0.165±0.035	0.170±0.031	0.159±0.042	0.177±0.039	1.00
CSM	-0.102	-0.194	-0.116	-0.195	1.00
HVC	0.232	0.238	0.481	0.428	1.00

Normalan nalaz	2	0	0	2	0.02
Granični nalaz	6	4	3	5	0.03
Patološki nalaz	12	6	7	13	0.01

Kontrolna grupa (KG grupa) je mečovana po godinama starosti, polu i srčanom pulsnu sa grupama ispitanika. Rezultati IOP merenja, HRT II nalaza i vidnog polja bili su normalni kod svih ispitanika kontrolne grupe i ni jedan od njih nije imao u anamnezi ili u trenutku ulaska u studiju bilo koji od oftalmoloških poremećaja sem početne katarakte, refraktivne anomalije, sindroma suvog oka ili problema sa kopcima (ektropijum, entropijum).

4.7 DIJAGNOSTIČKI PROTOKOL

Kod svih ispitanika primenjen je opsežan, originalno konstruisan dijagnostički protokol, koji je prikazan na narednim stranama (28-30). Protokol obuhvata detaljne informacije o demografskim podacima, ličnoj i porodičnoj anamnezi, kao i nalazu svih osnovnih i dodatnih oftalmoloških pregleda koji su u okviru istraživanja rađeni.

1.	PACIJENT	
2.	Ime i prezime	
3.	Datum rođenja	
4.	Profesija	
5.	Grupa	
6.	LIČNA ANAMNEZA	

7.	Lekovi u sistemske terapiji				
8.	OFTALMOLOŠKA ANAMNEZA				
9.	Porodična oftalmološka anamneza				
10	VOD, TOD, FOD, CCT OD				
11	GO OD				
12	VOS, TOS, FOS, CCT OS				
13	GO OS				
14	KVP				
15	HRT				
16	NAPOMENE				

Takođe, za svakog ispitanika koji je uključen u studiju, odnosno za oko koje je uzimano za analizu, posebno su skenirani i memorisani štampani izveštaji kompjuterizovanog vidnog polja po Humphrey i HRT izveštaja, kako bi kasnije bili dostupni za detaljnu analizu. Formirani su posebni elektronski fajlovi za svaku ispitivanu grupu.

Posle uzimanja oftalmološke i opšte anamneze, radjen je kompletan oftalmološki pregled koji je obuhvatao sledeće:

- odredjivanje vidne oštine sa i bez korekcije (Snellen);
- pregled prednjeg segmenta na biomikroskopu (BM 900, Haag-Streit, Switzerland);

- pregled očnog dna i glave vidnog živca indirektno (lupa +78Dpt na biomikroskopu);
- određivanje centralne debljine rožnjace ultrazvučnim pahimetrom (Palm Scan AP 2000, Ophthalmic ultrasound, 2007, Micro Medical Devices Inc. Calabasas, CA, 91302 USA);
- merenje IOP-a DCT metodom (Pascal dynamic contour tonometer; Swiss Microtechnology AG, Port, Switzerland);
- merenje IOP-a aplanacionom metodom (Goldmann aplanacioni tonometar, Haag-Streit, Koniz, Switzerland);
- pregled kompjuterizovanog vidnog polja (Humphrey Field Analyzer Model 745i, 2005 Carl Zeiss Meditec Inc Dublin CA USA), korišćenjem programa 24-2, strategija Sita standard. Svim ispitanicima urađeno je 24-2 full threshold ili Swedish interactive threshold algorithm (SITA) kompjuterizovano vidno polje, a samo pouzdani nalazi vidnog polja (gubitak fiksacije $\leq 33\%$ i lažno pozitivni ili lažno negativni odgovori $\leq 20\%$) su prihvaćeni za analizu.
- HRT (HRT II, Heidelberg Retinal Tomography II, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Za analizu su prihvatani samo HRT snimci adekvatnog kvaliteta (SD srednje topografske slike od 20 μm do 30 μm).

Svi pregledi su obavljani od strane jednog ispitivača (M.B.). Iđentičan protokol je poštovan za sve ispitanike koji su učestvovali u studiji:

- ispitanici su popunili upitnik o prethodnim bolestima i eventualnim medicinskim tretmanima (takođe su uzimani i podaci o porodičnoj anamnezi za relevantna oboljenja – glaukom, hipertenzija, dijabet), a zatim je meren krvni pritisak 3 puta zaredom, sa minimalnim vremenskim razmakom od 5 minuta između dva merenja (Omron M3 intellisense, automatski manometar, Omron Healthcare, Kyoto, Japan) i beležena je srednja vrednost krvnog pritiska;

- proveravana je refrakcija ispitanika, a zatim je vršen detaljan pregled na biomikroskopu kao i pregled fundusa. Pregledana su oba oka, iako su podaci za samo jedno oko uzimani za potrebe studije;
- merenja su rađena sledećim redosledom : DCT, GAT, pahimetrija. Posle lokalne anestezije rožnjače (Sol.Tetracaini Chloridi 1.0% oculoguttae, Klinički centar Srbije, Apoteka i medicinsko snabdevanje), rađeno je merenje IOP-a dinamičkom konturnom tonometrijom (DCT, Pascal, Ziemer Ophthalmic System AG, Switzerland).

U našoj studiji nismo prihvatili merenja dinamičkom konturnom tonometrijom koja su imala oznaku kvaliteta Q3-Q5. Prosečno vreme merenja za sve ispitanike koji su ušli u studiju bilo je 8.6 sekundi.

Za dalju analizu rezultata korišćena je verzija 1.3 Data Wizard PC Software (Ziemer Ophthalmic System AG, Switzerland). Ovaj softver automatski registruje, izračunava i memoriše vrednosti IOP, OPA, srčanog pulsa i dužinu merenja IOP-a.

Za Goldmanovu aplanacionu tonometriju korišćen je biomikroskop (Haag-Streit, Switzerland) sa kalibrisanim Goldmanovim tonometrom. Posle lokalne anestezije rožnjače pomoću sol. Tetracain hlorid (Sol.Tetracaini Chloridi 1.0% oculogittae, Klinički centar Srbije, Apoteka i medicinsko snabdevanje), suzni film je prebojen 0.5% natrijum-fluoresceinom, kako bi se jasnije videla aplanirana površina koja se uz pomoć prizme tonometra razdvaja u dve polukružne linije. Korišćeni su štapići natopljeni 0.5% natrijum-fluoresceinom (Fluorescein natrii reagens strips steril, Klinički centar Srbije, Centralna apoteka). Postupak bojenja rožnjače sa fluoresceinskim štapićima bio je sledeći:

- vrh fluoresceinskog štapića na kome se nalazi sasušeni fluorescein je stavljen na vežnjaču donjeg forniksa. Ispitaniku je zatim naloženo da trepne 1-2 puta, kako bi se fluorescein rastvorio u suzama i ravnomerno rasporedio po površini rožnjače;
- odgovarajuća aplanacija rožnjače je postignuta kada se polukružne fluorescentne linije koje je organičavaju dodiruju unutrašnjim stranama. Širina fluorescentnih polukrugova u poziciji kontakta treba da bude 1/10 prečnika

aplanacione površine, ili 0.3 mm. Posmatranje i određivanje momenta aplanacije vrši se uz pomoć biomikroskopa i plavog koballtnog svetla.

IOP je meren aplanaciono tri puta i izračunata je srednja vrednost IOP-a. DCT i GAT su rađeni u sedećem položaju. DCT merenja su tokom studije rađena prva, 15 minuta pre aplanacione tonometrije, da na njihove vrednosti ne bi uticalo prethodno urađeno aplanaciono merenje.

Za određivanje centralne debljine rožnjače korišćen je ultrazvučni pahimeter (Palm Scan AP 2000, Ophthalmic ultrasound, 2007, Micro Medical Devices Inc. Calabasas, CA, 91302 USA). Vršena su tri uzastopna merenja i na displeju pahimetra su očitavane vrednosti centralne debljine rožnjače izražene u μm .

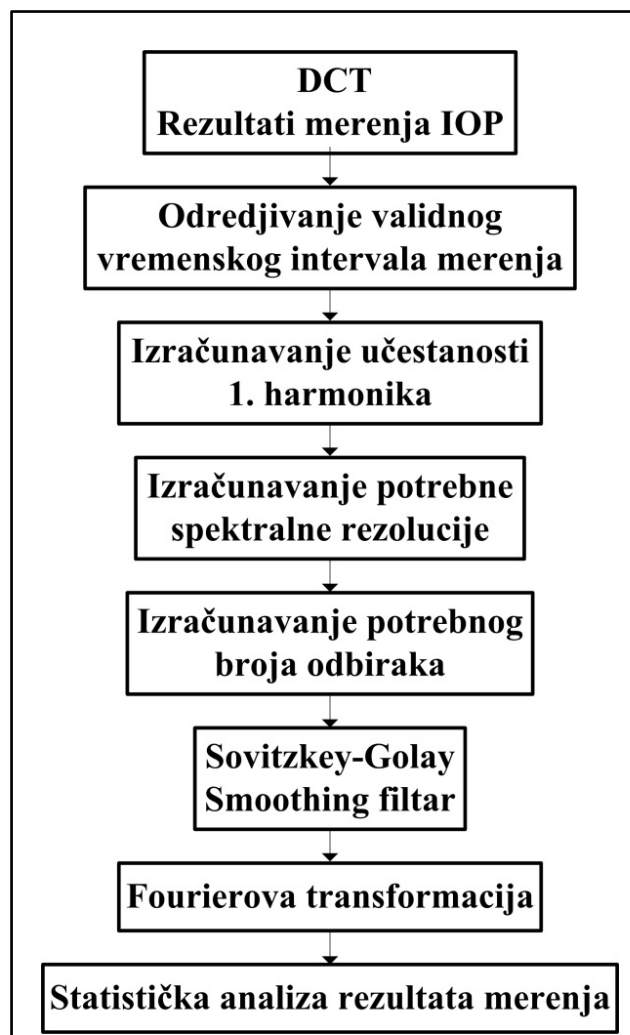
Lokalni anestetik koji je korišćen za DCT, GAT i CCT merenja pripada grupi derivata p-aminobenzojeve kiseline. Ukapavana je po jedna kap dva puta u razmaku od jednog minuta u konjunktivalnu kesicu. Dejstvo anestetika je nastupalo brzo, unutar jednog minuta i trajalo je oko 20 minuta. Posle ukapavanja dolazilo je do kratkotrajnog osećaka peckanja i diskretne prolazne hiperemije konjunktive.

4.8 SPEKTRALNA ANALIZA REZULTATA MERENJA DCT

Na Sl.4.8.1. prikazan je proces prikupljanja i analize rezultata merenja IOP pomoću DCT.

Oscilatorne promene IOP-a su periodične, sa periodom koji odgovara srčanom ritmu. U 95% testiranih ispitanika u ovoj studiji puls (srčani ritam) je bio u granicama od 55 ppm do 90 ppm. Period uzorkovanja kod DCT-a je $T_s = 0.01 \text{ sec}$, što znači da je merenje IOP-a vršeno svakih $T_s = 0.01 \text{ sec}$. Potrebni vremenski interval za merenje IOP-a određen je na sledeći način : frekvencija prvog (fundamentalnog) harmonika (f_1) periodičnih oscilatornih IOP promena izračunat je kao,

$$f_1 = \frac{\text{broj otkucaja srca u minutu}}{60} [Hz].$$



Sl.4.8.1 - Proces analize rezultata merenja IOP-a.

Spektralna rezolucija je definisana kao broj spektralnih komponenti u periodu oscilatornih promena IOP-a. U našoj studiji vrednost odabrane rezolucije je,

$$\Delta f = \frac{f_1}{n} = \frac{f_1}{4}$$

gde $n=4$ predstavlja broj spektralnih komponenti u odnosu na odabranu spektralnu rezoluciju. Ako je N broj tačaka IOP merenja potreban za spektralnu analizu, frekvencija spektralne komponente je frekvencija opsega koja odgovara vrednosti prvog harmonika je:

$$f_n = \frac{1}{NT_s} n = \frac{1}{N \cdot 0.01} 4 = \frac{400}{N} [Hz].$$

Zato, da bismo izračunali vrednost prvog harmonika f_1 , broj tačaka u kojima je merenje obavljeno mora biti:

$$N = \frac{400}{f_1}.$$

S obzirom na maksimalni i minimalni očekivani puls, neophodna dužina intervala merenja je određena kao,

$$N_{\min} = \frac{400}{f_{1,\max}} = \frac{400}{90 \text{ ppm}/60} = 267 \Rightarrow \Lambda_{\min} = 267 \times 0.01 = 2.67 [\text{sec}]$$
$$N_{\max} = \frac{400}{f_{1,\min}} = \frac{400}{55 \text{ ppm}/60} = 436 \Rightarrow \Lambda_{\max} = 436 \times 0.01 = 4.36 [\text{sec}]$$

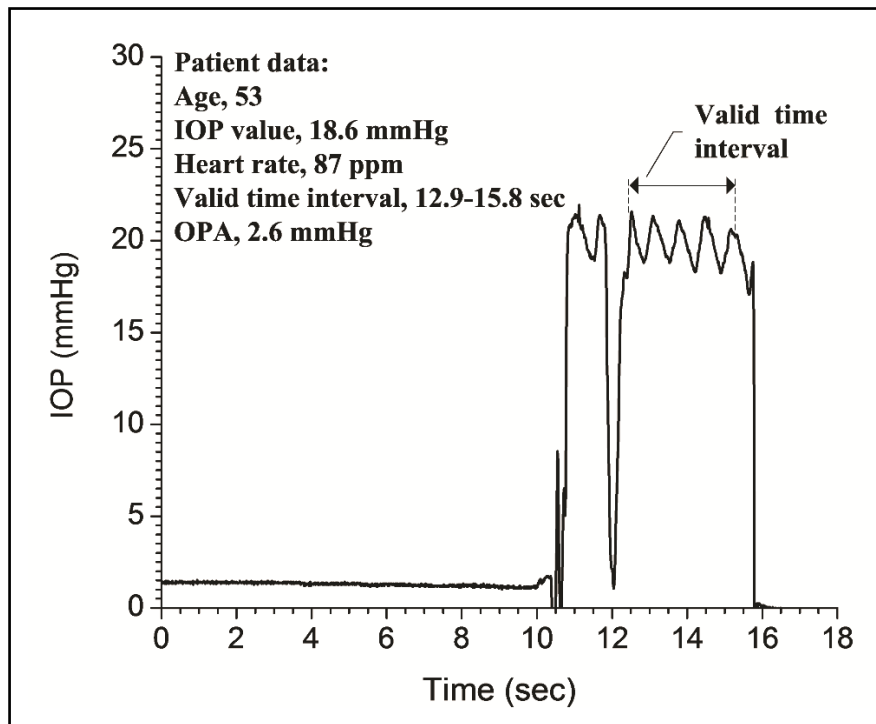
gde Λ_{\min} i Λ_{\max} predstavljaju minimalno potrebni i maksimalno dovoljni vremenski interval merenja.

Sledeći korak u analiziranju je filtriranje, kojim se izbegavaju iregularnosti koje vode poreklo od procesa merenja, kao što su mikro pokreti DCT piezo-rezistentnog senzora, pokreti oka i drugo. Sovitzky–Golay metod filtriranja podataka je izabran jer se ovom metodom vrši lokalna polinomialna regresija stepena k , u seriji vrednosti od najmanje $k+1$ tačaka, koje se tretiraju kao da su podjednako udaljenje, a kako bi se odredila filtrirana vrednost svake tačke (Ratzlaff i sar. 1989). Koristili smo polinome drugog i trećeg reda.

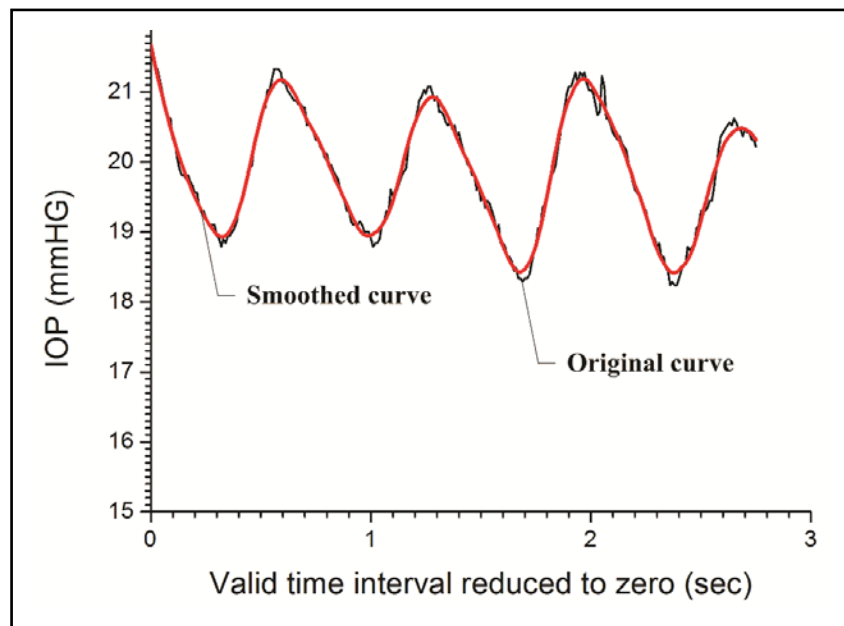
Glavna prednost ovog pristupa je da se njime čuvaju karakteristike distribucije kao što su relativni maksimum, minimum i širina, koje se obično gube drugim metodama filtriranja.

Primer originalnog IOP merenja dobijenog metodom DCT je prikazan na Sl.4.8.2.

Na Sl.4.8.3. prikazane su promene IOP talasa i njegov oblik posle procesa filtriranja.



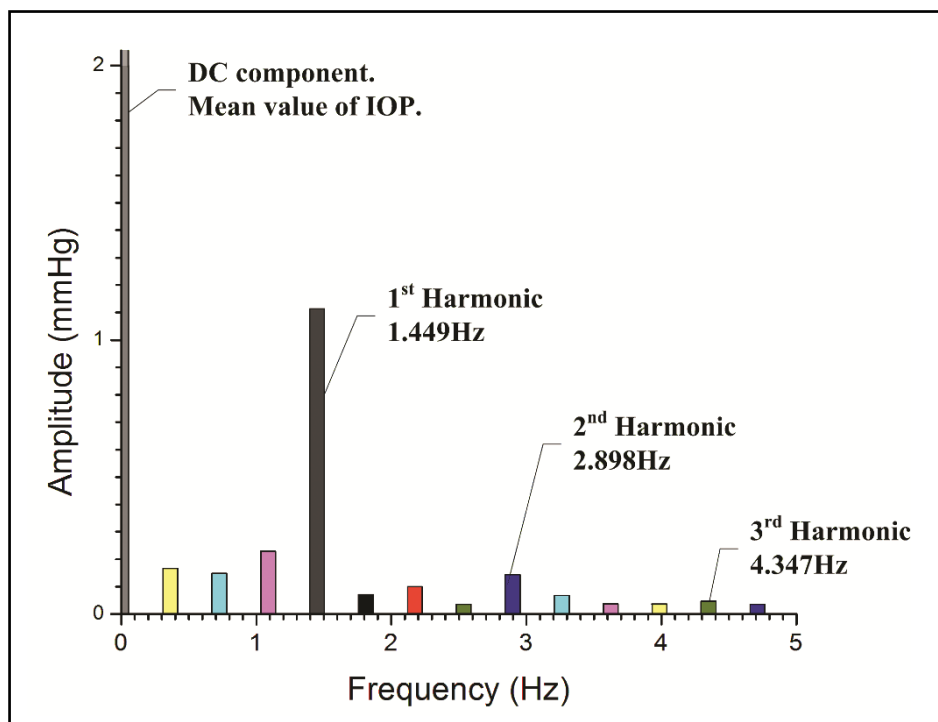
Sl.4.8.2. - Primer originalnog merenja IOP-a DCT metodom.



Sl.4.8.3.- Promeme IOP talasa i njegov oblik posle filtriranja.

Lako se može uočiti da proces filtriranja (Sovitzkey-Golay metod) eliminiše nepravilnosti koje nastaju tokom procesa IOP merenja.

Korespondirajući amplitudski spektar prikazan je na Sl.4.8.4. sa jasno označenim prvim, drugim i trećim harmonikom.



Sl.4.8.4. - Amplitudski spektar.

Pošto je izvedena Furijeova transformacija, izračunate su amplitude prvog, drugog, trećeg, četvrtog i petog harmonika.

Analiza numeričkih vrednosti radjena je klasičnim metodama opisne statistike, aritmetičkom sredinom, medijanom od srednjih vrednosti, a od mera varijabiliteta standardnom devijacijom, koeficijentom varijacije i standardnom greškom, kao i minimalnom i maksimalnom vrednošću. Metode analitičke statistike (analiza varijanse) korišćene su za analizu podataka i procenu značajnosti razlike među grupama. Vrednost $p < 0.05$ smatrana je statistički značajnom.

Vrednosti IOP-a dobijene DCT metodom analizirane su FFT, da bi se odredile njihove spektralne komponente. Standardni IOP parametri (amplituda impulsa, srednja snaga i pulsatilni protok krvi kroz oko) takodje su registrovani u cilju dalje analize. Sva merenja dobijena DCT metodom uključena su u FFT i na taj način je određen procenat snage talasa koji zauzimaju drugi, treći, četvrti i peti harmonik.

4.9 STATISTIČKA ANALIZA

Analiza numeričkih vrednosti radjena je klasičnim metodama opisne statistike,

χ^2 test (za analizu podataka u okviru grupa) i t test (za analizu među grupama), aritmetičkom sredinom, medijanom od srednjih vrednosti, a od mera varijabiliteta standardnom devijacijom, koeficijentom varijacije i standardnom greškom, kao i minimalnom i maksimalnom vrednošću. Metode analitičke statistike (analiza varijanse) korišćene su za analizu podataka i procenu značajnosti razlike među grupama, uz kontrolu potencijalnih konfaunding faktora (uzrast, pol). Vrednost $p < 0.05$ smatrana je statistički značajnom.

5. REZULTATI

5.1 DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

U studiju je uključeno 60 ispitanika za koje se posle odgovarajućih pregleda utvrdilo da imaju jedan od oblika glaukoma : primarni glaukom otvorenog ugla, primarni glaukom zatvorenog ugla, kapsularni glaukom i normotenzivni glaukom, kao i 20 ispitanika koji su činili kontrolnu grupu. Grupe su označene sledećim skraćenicama : primarni glaukom otvorenog ugla POAG; primarni glaukom zatvorenog ugla PCAG; kapsularni glaukom PEX; normotenzivni glaukom NTG; kontrolna grupa KG. Raspon godina svih testiranih ispitanika kretao se od 32 do 84 godina. Ukupno u studiji je učestvovala 51 žena (63.75%).

Demografske karakteristike ispitanika koji su uključeni u studiju predstavljene su u Tab.5.1.1.

Tab.5.1.1. - Demografske karakteristike ispitanika.

Parametar	Kontrolna Grupa	POAG Grupa	PCAG Grupa	PEX grupa	NTG grupa	p-vred.
broj ispitanika	20	20	10	10	20	
Starost (godine±SD)	60.5±12.82	61.4±11.38	63.2±11.32	66.8±12.12	61.7±8.13	0.752

Parametar	Kontrolna Grupa	POAG Grupa	PCAG Grupa	PEX grupa	NTG grupa	p-vred.
pol (M/Ž)	12/8	14/6	7/3	6/4	12/8	

Nije bilo statistički značajne razlike u starosti ni polu između ispitanika.

Ni jedan od ispitanika nije bolovao od kardiovaskularnih oboljenja (hipertenzija, poremećaji srčanog ritma...), ni od dijabetesa melitusa, niti su koristili sistemsku terapiju u te svrhe.

5.2 OFTALMOLOŠKE I SISTEMSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

Oftalmološke karakteristike ispitanika – visina IOP-a merena metodama GAT i DCT, centralna debljina rožnjače, OPA vrednosti, kao i vrednosti pulsa i sistemskog krvnog pritiska prikazane su u Tab.5.2.1.

Tab.5.2.1. -Oftalmološke i sistemske karakteristike ispitanika. GAT – Goldman aplanaciona tonometrija, DCT – Dinamička konturna tonometrija, CCT – Centralna debljina rožnjače, OPA – Okularna pulsna amplituda, TA – Arterijska tenzija.

Parametar (srednja vrednost ± SD)	Kontrolna grupa	POAG Grupa	PCAG Grupa	PEX grupa	NTG grupa	p vrednost
GAT (mmHg)	16.5±2.42	24.9±3.78	26.7±3.15	27.6±2.53	14.6±1.45	0.03
DCT (mmHg)	15.7±4.02	22.7±4.76	25.1±2.29	25.2±9.17	15.7±2.39	0.02
CCT (μ)	557.5±39.21	552.4±31.40	557.6±29.21	560±20.2	549.1±32.82	0.7
OPA (mmHg)	2.6±0.75	4.1±1.26	3.4±0.78	2.6±0.46	3.1±0.89	0.02
Puls (/min)	70.5±8.7	73.2±10.4	77.4±9.2	72.1±9.7	67.0±8.98	0.6
TA (mmHg)	126±9.43	128±11.55	139±10.4	127±9.18	115±9.44	0.04

Najviše vrednosti IOP-a merene GAT metodom utvrđene su kod grupe sa kapsularnim glaukomom, a najniže kod grupe sa normotenzivnim glaukomom.

Vrednosti IOP-a dobijene metodom GAT u grupi POAG kretale su se od 23 do 28 mmHg, u PCAG grupi od 24 do 30 mmHg, u PEX grupi od 25 do 32 mmHg, u NTG grupi od 12 do 21 mmHg, a za KG opseg ovih vrednosti bio je od 14 do 20 mmHg.

Postojala je statistički značajna razlika između testiranih grupa u vrednostima IOP dobijenim DCT metodom (ANOVA, $p=0.03$).

Vrednosti IOP-a dobijene metodom DCT kretale su se u opsegu od 21.9 do 26.7 mmHg za POAG grupu, od 23.6 do 28.7 mmHg za PCAG grupu, 24.5 do 34.6 mmHg za PEX grupu i 11.7 do 19.6 mmHg za NTG grupu. U KG vrednosti su bile od 12.2 do 18.5 mmHg.

Najviše vrednosti IOP-a dobijene metodom DCT bile su u PEX grupi, a najniže u NTG grupi.

Poređenjem vrednosti IOP-a dobijenog na dva načina merenja, uočljive su ranije opisane razlike (DCT vrednosti su po pravilu niže, $p=0.02$), koje su posledica razlika u metodama, odnosno činjenice da se radi o dvema metodama merenja IOP-a koje su bazirane na drugačijim principima. IOP meren DCT definiše se kao dijastolni intraokularni pritisak, o čemu mora da se vodi računa prilikom poređenja vrednosti sa onima dobijenim aplanacionim Goldmanovim tonometrom.

Rezultati analiziranja razlika u vrednostima IOP-a dobijenim DCT metodom prikazani su u Tab.5.2.2.

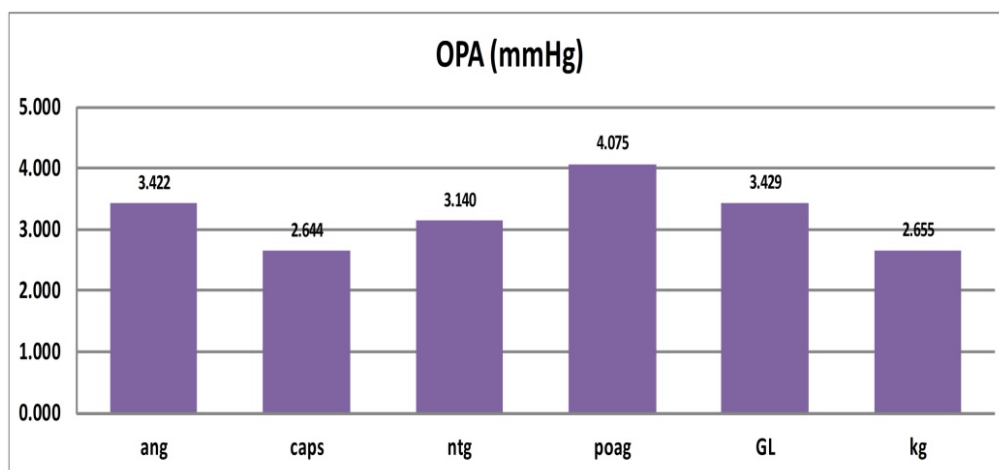
Tab.5.2.2.- Poređenje IOP vrednosti dobijene metodom DCT među grupama testiranih subjekata.

Poređenje IOP vrednosti dobijene metodom DCT	Razlike među grupama (ANOVA)
KG/POAG	$p<0.5$
KG/PCAG	$p<0.1$

KG/PEX	p<0.1
KG/NTG	p=1.00
POAG/PCAG	p=1.00
POAG/PEX	p=1.00
POAG/NTG	p<0.1
PCAG/NTG	p=1.00
PEX/NTG	p=1.00

OPA vrednosti kretale su se u intervalu od 2.4 mmHg do 7.3 mmHg u POAG grupi, 2.0 do 4.7 mmHg u PCAG grupi, od 2.0 do 3.5 mmHg u PEX grupi, odnosno od 1.7 do 4.8 mmHg u NTG grupi. Vrednosti parametra OPA za KG bile su u opsegu od 1.3 do 3.8 mmHg.

Vrednosti parametra OPA bile su više kod ispitanika sa glaukomom nego kod testiranih zdravih subjekata, a najviše u grupi sa POAG. Rezultati prikazani na Sl.5.2.1.



Sl.5.2.1. - OPA vrednosti testiranih grupa subjekata.

Rezultati poređenja OPA vrednosti među testiranim grupama, analizom varijanse, prikazani su u Tab.5.2.3. Statistički razlika definisana je između kontrolne

grupe i grupe primarnog glaukoma otvorenog ugla ($p=0.000$), odnosno primarnog glaukoma otvorenog ugla i kapsularnog glaukoma ($p=0.0017$).

Tab.5.2.3.– Poređenje vrednosti OPA među grupama.

Poređenje OPA vrednosti među grupama	Razlika, P vrednost (ANOVA)
KG/POAG	$p<0.1$
KG/PCAG	$p=1.00$
KG/PEX	$p=1.00$
KG/NTG	$p=1.00$
POAG/PCAG	$p=1.00$
POAG/PEX	$p<0.1$
PCAG/PEX	$p=1.00$
PCAG/NTG	$p=1.00$
PEX/NTG	$p=1.00$

Ispitanici su mečovani po vrednostima pulsa, ali ne i po vrednostima krvnog pritiska, odnosno, postojala je diskretna statistički značajna razlika u ovom parametru ($p=0.04$). Rezultati prikazani u Tab.5.2.3. Grupa ispitanika sa dijagnostikovanim normotenzivnim glaukomom imala je nešto niže vrednosti krvnog pritiska, što i jeste deo definicije ovog tipa glaukoma, a čime se izbegao izbor ispitanika iz ove grupe koji bi imali predominantni neki drugi etiološki faktor, ne-vaskularne geneze.

5.3 ANALIZA HARMONIKA

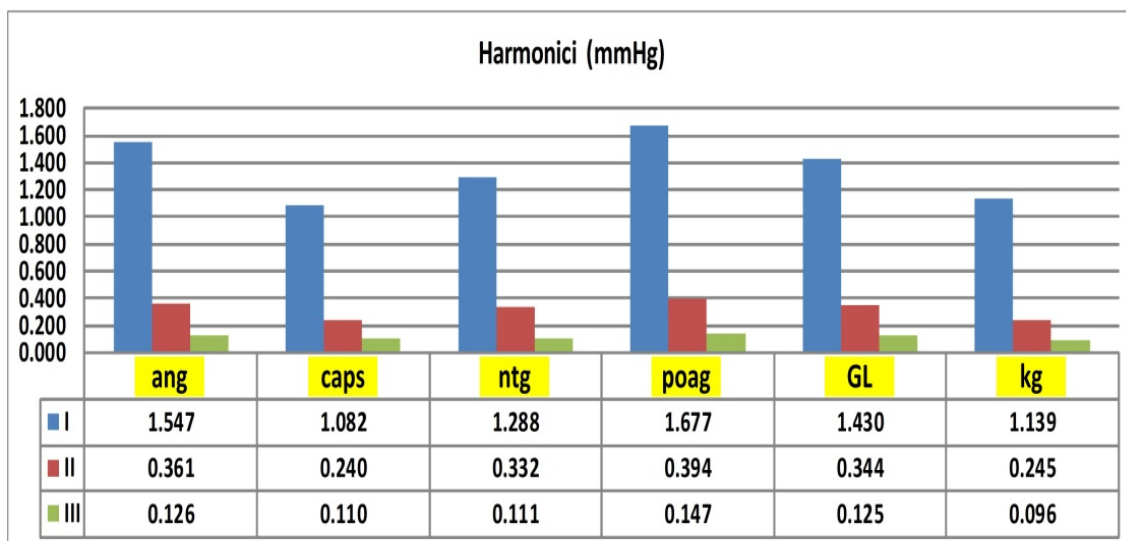
Tab.5.3.1. prikazuje vrednosti prvog, drugog i trećeg harmonika u mmHg za

testirane grupe subjekata.

Tab.5.3.1. - Vrednosti amplitude prvog, drugog, trećeg, četvrtog i petog harmonika za testirane grupe subjekata.

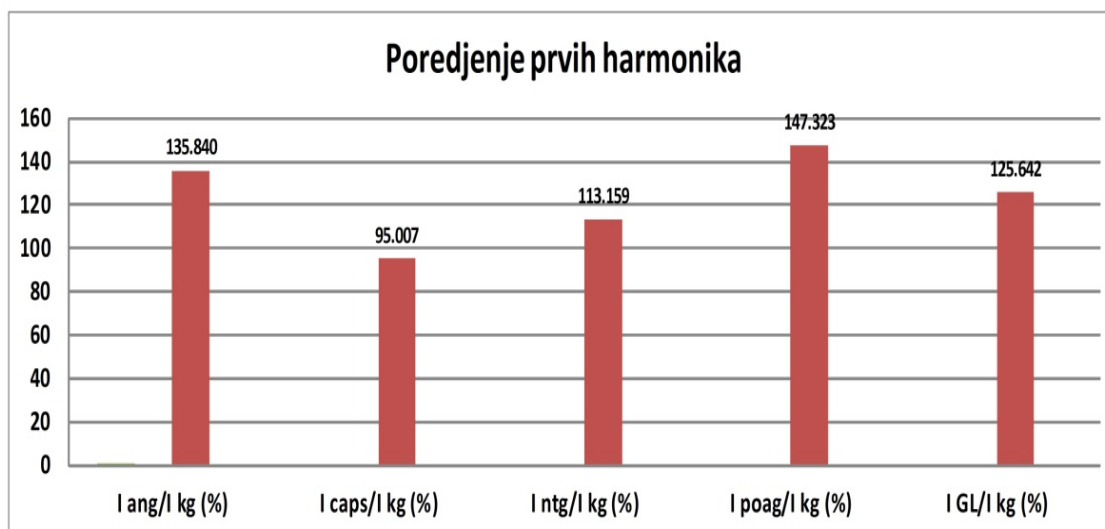
Grupa	KG	POAG	PCAG	PEX	NTG	p
Prvi harmonik (mmHg±SD)	1.139±0.27	1.677±0.62	1.547±0.41	1.082±0.21	1.217±0.32	<0.1
Drugi harmonik (mmHg±SD)	0.245±0.14	0.394±0.26	0.361±0.185	0.240±0.112	0.317±0.183	1.0
Treći harmonik (mmHg±SD)	0.096±0.05	0.147±0.12	0.126±0.09	0.110±0.06	0.111±0.06	1.0
Četvrti harmonik (mmHg±SD)	0.058±0.04	0.100±0.05	0.060±0.04	0.070±0.06	0.070±0.05	1.0
Peti harmonik (mmHg±SD)	0.048±0.03	0.080±0.07	0.058±0.03	0.053±0.03	0.047±0.04	1.0

Grafički prikaz vrednosti prva tri harmonika za svaku testiranu grupu posebno dat je na Sl.5.3.1.

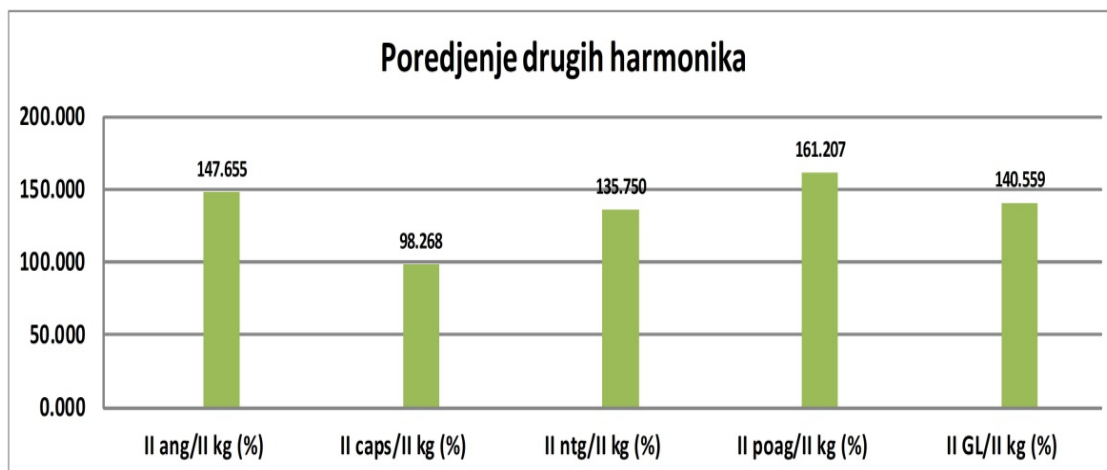


Sl.5.3.1. - Poređenje prvog, drugog i trećeg harmonika među grupama.

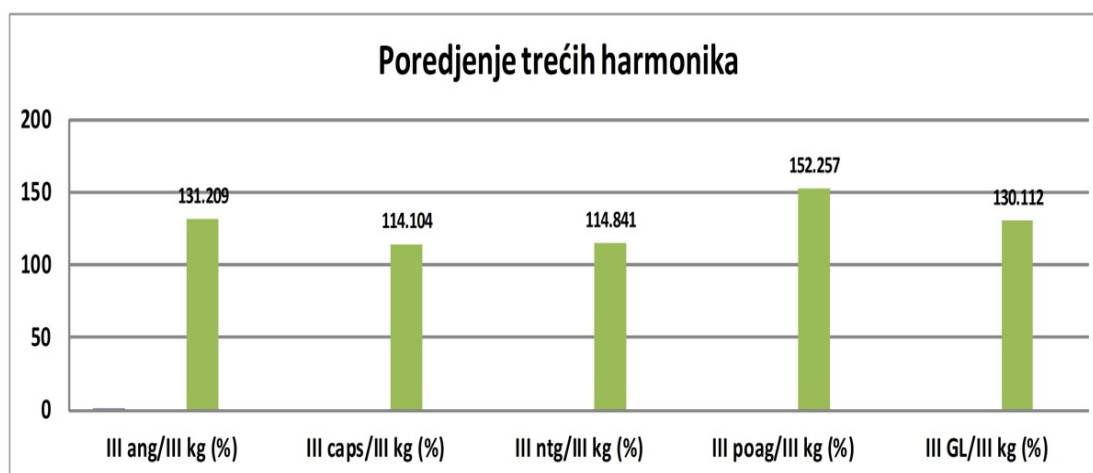
Poređenje posebno prvih, drugih i trećih harmonika među grupama grafički je prikazano na Sl.5.3.2., Sl.5.3.3. i Sl.5.3.4.



Sl.5.3.2. - Poređenje prvih harmonika među testiranim grupama.



Sl.5.3.3. - Poređenje drugih harmonika među testiranim grupama.



Sl.5.3.4. - Poređenje trećih harmonika među testiranim grupama.

Spektralna analiza kontinuiranog zapisa IOP pulsno talasa u našoj studiji pokazala je da se spektralne komponente mogu determinisati do petog harmonika, ali dalja statistička analiza pokazala je značajne razlike među grupama za vrednosti amplitude prvog harmonika.

Statistički značajne razlike, testirane analizom varijanse, za vrednosti amplitude prvog harmonika pokazane su između kontrolne grupe i grupe primarnog glaukoma otvorenog ugla ($p < 0.1$), između grupe primarnog glaukoma otvorenog ugla i kapsularnog glaukoma ($p < 0.1$), kao i između grupe primarnog glaukoma zatvorenog ugla i kapsularnog glaukoma ($p < 0.5$). Rezultati prikazani u Tab.5.3.2.

Razlike su bile u smeru viših amplituda harmonika u korist grupe sa višim

vrednostima IOP-a. Analiza varijanse nije pokazala postojanje razlika u amplitudama drugog, trećeg, četvrtog i petog harmonika između testiranih grupa.

Tab.5.3.2. - Poređenje amplituda harmonika među grupama (ANOVA).

Harmonici	Prvi	Drugi	Treći	Četvrti	Peti
Poređenje među grupama i p vrednost (ANOVA)	KG/POAG p<0.1	Nema razlike	Nema razlike	Nema razlike	Nema razlike
	POAG/PEX p<0.1	Nema razlike	Nema razlike	Nema razlike	Nema razlike
	PCAG/PEX p<0.1	Nema razlike	Nema razlike	Nema razlike	Nema razlike

6. DISKUSIJA

Osnovni cilj našeg istraživanja bio je da utvrdimo koliko se dodatnih informacija o karakteristikama nekoliko grupa obolelih od različitih oblika glaukoma u odnosu na grupu neobolelih od glaukoma može dobiti iz tzv. napredne analize talasa (pre svega spektralne analize Furijeovom transformacijom) dobijenih oscilacijama intraokularnog pritiska merenog kontinuirano (tokom nekoliko desetina sekundi) dinamičkim konturnim tonometrom. U literaturi se već teoretisalo o tome koliki je relativni uticaj rigiditeta zida očne jabučice, a koliki srčanog rada na oscilacije u talasu intraokularnog pritiska, ali su dosadašnji eksperimentalni rezultati retki, na srednje velikim grupama pacijenata (ako su istraživanja izvođena skromnom tehnologijom koja ne omogućava finiju analizu signala), odnosno na veoma malim grupama ispitanika u jedinom istraživanju koje je tehnološki nešto modernije (Evans i sar, 2002). GAT koji je usled svoje konstrukcije (principa rada) potencijalno najosetljiviji merni instrument za otkrivanje finih oscilacija u okviru osnovnog oscilatornog talasa očnog pritiska (očne pulsne amplitude-OPA) nije do sada korišćen kao izvor informacija za spektralnu analizu IOP.

Stoga je i drugi cilj našeg istraživanja bio da se, nezavisno od statusa ispitanika u pogledu obolezlosti od glaukoma ma kog tipa, utvrdi koliko je harmonika moguće ekstrahovati iz osnovnog pulsog talasa dobijenog DCT-om metodom Furijeove transformacije i dodatnim naprednim tehnikama analize signala, tj. koliko je zbog šuma u signalu (usled tehničkih karakteristika samog aparata, ali i zbunjujućih faktora iz samih tkiva i organa), odabranog trajanja pojedinačnog kontinuiranog merenja IOP, i same matematičke analize signala, moguće dobiti harmonika iz pojedinih merenja, tako da se ovi ekstrahovani harmonici (tj. njihove amplitude i karakteristični trenutak i

interval pojavljivanja) mogu smatrati dovoljno precizno izmerenim i pouzdano izmerenim (ponovljivim, pod istim uslovima merenja, uz dogovorom određeni podnošljivi stepen odstupanja).

Ovo je studija dizajnirana po tipu studije slučajeva i kontrola.

Ovaj tip poređenja uvek se vrši po za sve grupe istim karakteristikama slučaja odabranim samim kreiranjem istraživačkog plana, da po mišljenju kretora plana istraživanja najbolje, u okviru mogućnosti izabrane metode istraživanja, opišu slučajeve u vezi istraživanog oboljenja.

Karakteristike (kriterijumi za poređenje) osoba iz eksperimentalne (oboleli od nekog tipa glaukoma) i kontrolne grupe (neooboleli od glaukoma) koje smo smatrali relevantnim i dovoljnim za naše istraživanje (i, u okviru odabrane metodologije, pouzdano utvrđljivim i, za mnoge od njih, pouzdano merljivim) bili su : visina IOP-a, vrednosti OPA, vrednosti CCT, određeni parametri dobijeni funkcionalnim ispitivanjem – kompjuterizovanim vidnim poljem, kao i parametri dobijeni HRT analizom glave vidnog živca.

Dizajn studije je bio takav da fokusira harmonijsku analizu sadržaja pulsnog talasa intraokularnog pritiska. Studijom je u periodu od nešto više od dve godine obuhvaćeno ukupno 80 osoba, a za 60 od njih je u toku pregleda koji su iskorišćeni za analizu, utvrđeno da boluju od jednog od testiranih oblika glaukoma, i zatim im je propisana odgovarajuća terapija.

Prevalenca glaukoma u opštoj svetskoj populaciji je velika (trenutno od glaukoma u svetu boluje oko 70 miliona osoba), i mnogo naučnog rada se ulaže u otkrivanje patogenetskih mehanizama nastanka ove bolesti, definisanje relevantnih faktora rizika, razvijanje novih metoda rane dijagnostike i još efikasnijih metoda lečenja, ali ipak savremena medicinska literatura ne obiluje radovima na temu spektralne analize impulsnog talasa IOP-a.

Cilj naše studije je bilo utvrđivanje spektralnog sadržaja IOP pulsnog talasa kod osoba sa novootkrivenim glaukomom različite etiologije, kao i njihovo poređenje sa zdravim ispitanicima. Analiziran je kontinuirani zapis IOP-a dobijen metodom dinamičke konturne tonometrije. Spektralnom analizom raščlanjen je periodični fenomen – (u našem slučaju pulsni talas IOP-a), u niz sinusoidalnih funkcija, od kojih je

svaka definisana određena jedinstvenim vrednostima amplitude i faze. Metodama napredne obrade signala definisali smo spektralne komponente pulsog talasa IOP-a do petog harmonika.

6.1 MOGUĆNOSTI UTVRĐIVANJA VASKULARNOG STATUSA KAO FAKTORA RIZIKA U ETIOPATOGENEZI GLAUKOMA

Poznato je da su upravo male varijacije u vrednosti IOP-a udružene sa srčanim radom manifestacija intraokularnog vaskularnog pulsiranja tokom kardiačnog ritma. Male razlike u vrednosti IOP-a tokom kratkih vremenskih perioda (intervala) merenih u sekundama ili delovima sekundi, smatraju se posledicom otkucaja srca (ritmične promene pritiska u srcu) prenesenih preko zidova progresivno manjih krvnih sudova do onih u oku, a zatim i na zid očne jabučice (Bynke i sar, 1967).

Shodno ovoj teoriji, ovaj IOP pulsni talas može se koristiti u proceni vaskularnog statusa u oku glaukomatoznih bolesnika, pa je tako, na velikoj grupi osoba obolelih od glaukoma dokazano postojanje sniženih IOP impulsnih amplituda i redukovano impulsnog protoka krvi, u poredjenju sa normalnim kontrolama (Fontana i sar, 1998).

Dinamička konturna tonometrija je lako izvodljiva metoda, dosta pristupačna za svakodnevnu praksu i ne zahteva puno vremena za obuku. Pri tome ova metoda se sa aspekta pacijenta bitno ne razlikuje od zlatnog standarda u tonometriji – GAT, jer ne zahteva ni previše vremena, niti izaziva poseban diskomfor ni pacijentu ni oftamologu pri izvođenju. Zahvaljujući softverskom rešenju proizvođača dinamične konturne tonometrije, prebacivanje rezultata zapisa sa osnovne jedinice koja meri IOP i njihovo skladištenje je vrlo jednostavna i kratkotrajna procedura. Dobijeni zapisi se mogu štampati ili čuvati u za to predviđenim bazama podataka, a zatim su moguće dalje analize dobijenog materijala.

Osnovni cilj našeg istraživanja bio je pokušaj da se pronade jasna razlika u spektralnom sadržaju pulsog talasa IOP-a između zdravih osoba i osoba obolelih od različitih oblika glaukoma, koja bi potencijalno mogla da nam pomogne u razlikovanju osoba koje su u povećanom riziku da razviju GON u nekom trenutku u budućnosti.

6.2 ZNAČAJ SPEKTRALNE ANALIZE BIOLOŠKIH FENOMENA

Spektralna analiza koju smo primenili na kontinuirani zapis IOP-a naših ispitanika je opštepoznata i prihvaćena metoda analiziranja periodičnih fenomena, koja je do sada najviše primene imala u oblasti kardiovaskularne medicine, odnosno u analiziranju spektra krvnog pritiska. Ova analiza je, međutim, nedovoljno eksploatisana u oftalmologiji uopšte, a posebno u glaukomatologiji, pa treba naglasiti da se na osnovu nje može relativno jednostavno, doduše indirektno, dosta zaključiti o stanju vaskularizacije u oku osobe obolele od glaukoma.

Teorija, analiza i projektovanje signala i sistema igraju značajnu ulogu u gotovo svim oblastima elektrotehnike kao i u mnogim drugim naučnim oblastima. U širem smislu, i IOP se može smatrati svojevrsnim signalom, biološkim.

Pod *signalima* podrazumevamo sve ulaze i izlaze, kao i unutrašnje funkcije koje ovi sistemi obrađuju ili proizvode, (bili oni analogni ili digitalni) kao što su pritisak, temperatura, napon, intenzitet, proticanje ili neproticanje struje u kolu, pomeraj...

Zbog velikog broja različitih vrsta i raznolikosti prirode navedenih signala, teško je dati jednu opštu definiciju signala. Jedna od definicija je da je **signal svaki vremenski promenljivi fizički fenomen ili pojava koja sa sobom nosi informaciju**. Ovaj iskaz je delimično tačan, jer vrlo često pod signalima podrazumevamo i funkcije koje za nezavisnu promenljivu nemaju vreme, a ponekada kao signale možemo posmatrati i kompleksne funkcije koje nisu u tesnoj vezi sa fizičkim pojavama. Međutim, ono što svakako jeste zajedničko za sve ono što pod širokim pojmom signala podrazumevamo, je informacija.

Niz metoda i algoritama u matematičkoj karakterizaciji i definiciji variranja bioloških fenomena pomažu u dubljem razumevanju biološke realnosti i pomažu u zadovoljavanju povećanih operativnih potreba. Neki od bioloških signala se mogu lako predstaviti modelima, sa direktnim vizuelnim monitoringom, ali drugi su toliko kompleksni da se za njihovu analizu moraju primenjivati složenije metode. Većina ovih signala se može analizirati primenom Furijeove analize, koja je primenljiva praktično uvek kada signal pokazuje neku vrstu organizacije u domenu vremena.

6.3 DOSADAŠNJA SAZNAJNA O SPEKTRALNOM SADRŽAJU IOP-A

Do sada je iz ove oblasti – spektralna analiza IOP-a - publikovana jedna studija, koja se bavila spektralnom analizom zapisa dobijenog pomoću pneumotonometra (Evans i sar, 2002). Metodom aplanacione pneumotonometrije meri se IOP na osnovu pritiska gasa freona koji je potreban da se izvrši aplanacija određene površine rožnjače. Prolazak gasa freona kroz plastični tubus, čija površina se naslanja na rožnjaču, u momentu aplanacije površine rožnjače je onemogućen, usled čega dolazi do povećanja pritiska u sistemu gasa aparata. Na osnovu visine ovog pritiska određuje se i visina intraokularnog pritiska.

Evans je uspeo da metodom FFT razloži pulsni talas IOP-a do četvrtog harmonika i zaključio je da osobe obolele od glaukoma imaju niže vrednosti amplitude drugog, trećeg i četvrtog harmonika pulsa IOP impulsa, u poredjenju sa normalnim kontrolama. Ova studija međutim nije pokazala razlike u amplitudi impulsa, njegovoj srednjoj snazi i pulsatilnom protoku krvi kroz oko. Ozbiljnim ograničenjem ove studije može se smatrati i to što je izvedena na malom uzorku (10 osoba obolelih od glaukoma i 10 normalnih kontrola). Takođe, testirane osobe obolele od glaukoma nisu bile jasno razdvojene po tipu glaukoma u ovoj studiji, niti je bio jasno definisan stadijum bolesti u kome su se nalazile u trenutku kada je kontinuirano merenje IOP-a obavljano. Prosečan interval merenja u Evans-ovoj studiji uniformno je određen za svih 20 ispitanika, na 10 sekundi, tokom kojih je zabeleženo 8 srčanih impulsa.

6.4 ODABIR ISPITANIK SA NOVOOTKRIVENIM GLAUKOMOM

Naša studija delimično je koncipirana na sličan način kao gorepomenuta Evansova, sa razlikom što se pri planiranju dizajna naše studije vodilo računa o isključivanju svih ometajućih faktora za koje je isključivanje bilo moguće, a u cilju dobijanja što realnijih i pouzdanih podataka. U našu studiju regrutovano je ukupno 80 ispitanika oba pola, usaglašeni po godinama starosti, polu i posebno odabranim oftalmološkim i sistemskim karakteristikama. Strogo se vodilo računa o tome da se grupe formiraju na osnovu pretpostavljenih etioloških faktora za glaukom, tako da smo jasno imali četiri odvojene grupe testiranih subjekata – primarni glaukom otvorenog i

zatvorenog ugla, kapsularni glaukom i normotenzivni glaukom.

Vodili smo računa o tome da subjekti čije nalaze smo poredili budu u približno ujednačenim stadijumima razvoja GON, odnosno da se poređenja ne vrše istovremeno na početnim i odmaklim slučajevima, zbog poznatih implikacija na protok krvi u oku koje odmakli stadijumi glaukoma sa sobom nose.

Za određivanje spektralnog sadržaja pulsog talasa IOP-a koristili smo napredniju metodu analize, uz filtriranje podataka Savitzkey-Golay metodom. Prednosti ove metode analize i filtriranja su u dobijanju realnih i "čistih" rezultata, sa svođenjem neželjenih artefakata i "šuma" na minimum, a sa očuvanjem originalnosti zapisa u maksimalnoj meri.

Sve navedene razlike u dvema studijama mogu biti uzroci razlika u rezultatima analize.

6.5 ZNAČAJ FILTRIRANJA KONTINUIRANOG ZAPISA IOP-A ZA SPEKTRALNU ANALIZU

Dobro su poznati faktori koji mogu imati uticaja na intraokularni pritisak. Sem onih faktora koje bismo mogli podvesti pod tehničke i mehaničke (kao što su centralna debljina rožnjače, skleralni rigiditet, tehničke karakteristike različitih vrsta tonometara...) poznato je da postoje sezonske varijacije IOP, kao i varijacije u zavisnosti od cirkardijalnog pulsog talasa i respiracije. Dnevna kriva IOP-a (profil IOP-a), koristi se kako bi se stekao bolji uvid u širinu dijapazona IOP-a kojem je dato oko izloženo.

U našoj studiji za analizu kontinuiranog zapisa IOP-a selektovani su njegovi uniformni delovi koji zaista odražavaju promene pulsog talasa IOP-a, a dodatnom upotrebom Savitzkey-Golay filtriranja rezultata eliminisan je uticaj neželjenog "šuma" (mikropokreti oka, odvajanje sonde od rožnjače, promene nastale zbog respiracija...), odnosno isključivani su drugi ritmični procesi koji bi mogli da imaju uticaja na rezultat analize.

6.6 ZNAČAJ PRAVILNOG ODABIRA U SMISLU SISTEMSKIH KARAKTERISTIKA TESTIRANIH ISPITANIKA ZA ANALIZU HARMONIKA

Mečovanje ispitanika u svim testiranim grupama u našoj studiji obavljeno je u odnosu na godine starosti, pol i srčanu frekvenciju. Grupa ispitanika sa normotenzivnim glaukomom u našoj studiji imala je nešto niže vrednosti krvnog pritiska, kao što je i očekivano ($p=0.04$), i na taj način se izbeglo pomeranje testiranih pacijenata obolelih od normotenzivnog glaukoma ka onima koji imaju predominantne etiološke faktore nevaskularne geneze.

Studija koja je prvo odredila spektralni sadržaj pulsog talasa IOP-a (Evans i sar, 2002) uz pomoć pneumotonometra, nije uzela u obzir činjenicu da je upotreba sistemskih antihipertenzivnih lekova značajan konfaunfing faktor, pa to može biti jedan od uzroka razlike u rezultatima između pomenute studije i naše.

6.7 ULOGA SPEKTRALNE ANALIZE U DEFINISANJU LOKALNOG VASKULARNOG STATUSA KOD GLAUKOMA

Rezultati naše studije pokazali su da se brzo Furijeovom transformacijom spektar pulsog talasa IOP-a može razložiti do petog harmonika. Dalja analiza pokazala je da su statistički značajno viši prvi harmonici kod osoba obolelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla. Razlike su jasno definisane među sledećim testiranim grupama : kontrolna grupa i primarni glaukom otvorenog ugla, primarni glaukom otvorenog ugla i kapsularni glaukom i primarni glaukom zatvorenog ugla i kapsularni glaukom.

Rezultati naše studije ukazuju na to da se na osnovu spektralne analize kontinuiranog zapisa IOP-a može jasno razlikovati zdrava osoba od osobe koja boluje od glaukoma.

Analiza spektralnog sadržaja, u ovom slučaju očnog pritiska, nudi i mnogo više od prostog razlikovanja zdrave osobe od osobe obolele od glaukoma. Radi lakšeg izvođenja paralele između analiza vršenih na sistemskom krvnom pritisku i na IOP-u, treba naglasiti da se viši harmonici impulsa arterijskog pritiska mogu koristiti za

određivanje vaskularnog otpora, koji zavisi od dimenzija i viskoelastičnosti arterije, fizičkih karakteristika krvi i talasa koji se reflektuju od distalnijih delova arterijskog stabla. Vaskularni otpor je blisko povezan sa vaskularnom rezistencijom na promene. Otpor se definiše kao rezistencija osciliranju i radi se o osobini koja je više zavisna od frekvencije nego od vremena. Otpor, sa kojim se često rezistencija pogrešno poistovećuje, je ograničen striktno na neoscilatorne ili stabilne fenomene. Na osnovu svega napred rečenog, rezistencija se može smatrati otporom pri frekvenciji nula.

Potvrda ovog objašnjenja i rezultata naše studije, može se donekle naći u studijama sa kolor Doppler ultrazvučnim nalazima koji su pokazali da neki bolesnici od glaukoma imaju povećane indekse rezistencije u oftalmičnoj arteriji, arteriji centralis retine i arterijama cilijares posteriores breves, u određenim situacijama (Harris i sar, 1994). Na osnovu ovoga se može objasniti i činjenica da su i harmonici u grupama sa povišenim IOP-om takođe visoki. Očigledno je da sem povišenog pritiska u samom oku i drugi vaskularni faktori imaju svog udela u ponašanju krvnih sudova, to jest visina harmonika govori o ipak očuvanom elasticitetu zida krvnog suda.

Ipak, važno je naglasiti da puls pritiska koji smo u ovoj studiji analizirali ne predstavlja bukvalno pritisak u unutrašnjoj vaskulaturi oka. Pulsacije, mada inicijalno vode poreklo od intraokularnih krvnih sudova, zavise pre svega od promene volumena istih ovih krvnih sudova, a ne od promene pritiska unutar njih, takođe i od dimenzija oka, kao i od elasticiteta omotača oka (Silver i sar, 2000). Tako se razlike utvrđene u našoj studiji delimično mogu objasniti i razlikama u skleralnom rigiditetu.

U vezi sa vaskularnim statusom osobe obolele od glaukoma, i potrebe da se ova bolest posmatra sa šireg aspekta od običnog fluktuiranja vrednosti IOP-a, važno je napomenuti da, iako cilj ove studije nije bio da se ispita stepen distorzije svakog harmonika u njegovoj propagaciji, spektralna analiza pulsa IOP-a može nam dati druge vredne informacije. Naime, neke od ranije objavljenih studija pokazale su da spektralna analiza pulsno talasa očnog pritiska može ukazati na stepen stenozе ipsilateralne karotidne arterije (Best M i sar, 1974). Sa novijim, sofisticiranijim tehničkim mogućnostima, danas možemo retrogradno, na osnovu spektralne analize impulsa IOP, na takoreći rutinskim oftalmološkim pregledima saznati više o stanju drugih delova vaskularnog sistema, odnosno napraviti svojevrsni skrining koji će pomoći u ranoj ili

pravovremenoj dijagnostici drugih vaskularnih stanja i oboljenja.

6.8 ZNAČAJ OPA U DIJAGNOSTICI I LEČENJU OBOLELIH OD GLAUKOMA

Iako je i dalje klinički relativno teško izmeriti protok krvi u oku, postoje metode koje omogućavaju oftalmolozima da procene hemodinamske karakteristike u samom vaskularnom sistemu oka, kao i iza njega, i koje više nisu u domenu istraživačke medicine, već imaju svoje značajno mesto i u dijagnostici i praćenju obolelih osoba. Ipak, još uvek nije jasno koji deo vaskulature oka je najrelevantniji u patogenezi glaukoma. Najverovatnije je da je reč o krvnim sudovima porekla iz horoideje koji daju dotok krvi delu očnog nerva (Flammer i sar, 2009). Ovde je posebno značajna dinamička konturna tonometrija, ne samo kao još jedan način prostog merenja visine IOP-a, već kao metoda koja nam omogućava analizu periodične krivulje promena IOP-a u funkciji vremena, a takođe nam automatski daje i vrednost koja predstavlja razliku između sistolnog i dijastolnog pritiska, OPA ili Ocular Pulse Amplitude (amplituda okularnog impulsa). GAT i dalje ostaje zlatni standard u tonometriji, odnosno metoda sa kojom se sve ostale metode merenja IOP-a porede, a dinamički konturni tonometar je oftalmološki dijagnostički aparat koji će direktno izmeriti intraokularni pritisak, ali koji će nam dati i nekoliko informacija više, koje nam mogu pomoći u bržoj i boljoj dijagnostici i praćenju naših bolesnika. (Kanngiesser i sar, 2005). Visina IOP-a dobijena DCT metodom je rezultat ravnoteže koju ostvaruju IOP, rigiditet rožnjace, adheziona sila suznog filma i apoziciona sila tonometra. OPA, vrednost koju nam automatski pri svakom merenju daje DCT, ne pruža direktnu informaciju o protoku krvi u očnom živcu, ali predstavlja indirektan indikator horoidalne perfuzije koji reflektuje stanje u protoku krvi kroz oko, i u vezi je sa srčanim ritmom u funkciji vremena (Punjabi i sar, 2006).

Misli se da su vrednosti OPA u vezi sa sledeća dva važna faktora za protok krvi u oku: punjenjem intrabulbarnih krvnih sudova i rigiditetom okularnih struktura (Von Schulthess i sar, 2006). Ispunjenost horoidalnih krvnih sudova povezana je sa vaskularnim snabdevanjem glave optičkog živca, jer ova vaskularizacija potiče iz istog izvora - aa.ciliares posteriores breves. Zato je moguće da OPA indirektno daje podatke o stanju perfuzije glave optikusa. Tome u prilog govore i podaci iz studije kojom je

dokazano da su niže vrednosti OPA povezane sa odmaklijim glaukomatoznim oštećenjima (Weizer i sar, 2007).

Rezultati naše studije pokazali su najviše vrednosti, odnosno statistički značajno više vrednosti OPA u POAG grupi, što odgovara nalazima i ranijih studija. Takođe, prema rezultatima naše studije, visoke OPA vrednosti su udružene sa višim amplitudama harmonika iste grupe testiranih subjekata – POAG. Ovo može da znači da rigiditet zidova krvnih sudova nije visok, kako bi se očekivalo, već upravo suprotno – nizak (fleksibilan zid krvog suda će lakše oscilovati).

U traženju objašnjenja za ovaj fenomen, navešćemo zaključke studije Grieshaber i koautora, da OPA vrednosti koje nam daje DCT kod zdravih osoba nisu u korelaciji sa krvnim pritiskom i amplitudom, već da postoji redukcija direktnog efekta koji varijacije krvnog pritiska mogu imati na OPA vrednost, za šta su odgovorni regulacioni mehanizmi u karotidnom sistemu kao i drugi faktori (skleralni rigiditet, npr.). Drugim rečima, OPA vrednosti nisu izraz puke atenuacije talasa krvnog pritiska koji stiže od karotide do oka.

Više studija imalo je za cilj analizu OPA vrednosti kod osoba obolelih od glaukoma. Schwenn je zaključio da postoji pad vrednosti OPA kod osoba obolelih od NTG, koji može biti posledica redukovanoog pulsatilnog protoka krv u oku. Međutim, u proceni validnosti parametra kao što je OPA, bitna je činjenica da na njegove vrednosti utiče visina IOP-a. OPA se povećava sa porastom vrednosti IOP-a kod različitih tipova glaukoma, njene najviše vrednosti registruju se kod okularne hipertenzije, a najniže kod zdravih osoba (Schwenn i sar, 2002). Rezultati naše studije su u skladu sa pređašnjim, jer su na našem uzorku najviše vrednosti OPA bile kod POAG grupe. Statističkom analizom na našem uzorku nismo utvrdili značajne razlike u vrednostima OPA između kontrolne grupe i normotenzivne grupe, čak ni između grupa sa izrazito viskom vrednostima IOP (PCAG) i NTG, ali su ove razlike registrovane između KG i POAG, kao i POAG i PEX.

Najverovatnije je da je mehanizam promena OPA koje su u korelaciji sa promenama visine IOP sličan onom kod sistemskog krvnog pritiska, gde su više vrednosti sistolnog pritiska udružene sa višim pulsom pritiska (Punjabi i sar, 2006).

Novije studije nisu pokazale značajnu korelaciju između sistemskih

hemodinamskih parametara i OPA (Choi i sar, 2010). Iz njihovih zaključaka se vidi da je OPA ipak primarno merilo IOP-a i da postoje određena ograničenja u tumačenju ovog indeksa kao hemodinamskog parametra. Jedan od dokaza ovoj tvrdnji dala je i studija Aykan-a i saradnika, čiji zaključak je da OPA vrednosti ostaju stabilne tokom drastičnih hemodinamskih promena, kao što je Valsalva manevar (Aykan i sar, 2010).

Rezultati studije obavljene na vrlo velikom broju ispitanika, u kojoj je vršeno poređenje pulsatilnog protoka krvi kod pacijenata sa normotenzivnim glaukomom i zdravih osoba, jasno su pokazali da postoji značajna redukcija amplitude okularnog impulsa, volumena impulsa i pulsatilnog protoka krvi kod ovih osoba (James i sar, 1991).

Perkins je utvrdio da su vrednosti OPA kod normotenzivnog glaukoma i miopije iznenađujuće niske (Perkins i sar, 1981). Na osnovu svojih daljih studija, Perkins je zaključio da pacijenti sa normotenzivnim glaukomom ustvari ne predstavljaju homogenu populaciju, već da među njima ima osoba sa dokazano redukovanim horoidalnim protokom krvi i osoba koje imaju vrednosti amplitude impulsa slične onima kod primarnog glaukoma otvorenog ugla (Perkins i sar, 1984). Izrazito niske vrednosti OPA takođe su utvrđene kod očiju posle trabekulektomije (von Schules i sar, 2006; Kniestedt i sar 2006).

U zaključku većine studija koje su se bavile ovom tematikom, pa i naše, treba naglasiti, da OPA vrednosti mogu potencijalno biti značajne za diagnostiku i praćenje osoba obolelih od glaukoma, ali samo kada su vrednosti IOP-a iznad normalnih vrednosti. Činjenica da se ne mogu precizirati razlike u OPA vrednostima između zdravih subjekata i osoba obolelih od NTG, može biti limitirajući faktor u korišćenju OPA vrednosti kao čvrstog dokaza prisustva NTG kod novodijagnostikovanih bolesnika.

6.9 OKULARNI I SISTEMSKI FAKTORI KOJI UMAJU UTICAJA NA OPA

Pri proceni uloge koju bi OPA vrednost mogla da ima u postavljanju dijagnoze i praćenju obolelih od glaukoma, vrlo je komplikovano izdvojiti koje promene OPA vrednosti odgovaraju pulsatilnom protoku krvi u horoidalnoj vaskulaturi, a koje su posledica drugih brojnih okularnih i sistemskih konfauding faktora. Glavni poznati

konfauding faktori su inicijalni IOP, volumen oka, srčana frekvencija i upotreba lokalnih i sistemskih medikamenata. Neki od pomenutih konfauding faktora u studijama se mogu izbeći pažljivim odabirom ispitanika, odnosno definisanjem faktora isključivanja iz studije (upotreba lokalnih i sistemskih medikamenata), ali neke od njih (kao što je visina IOP-a), prosto moramo prihvatiti, jer predstavljaju sastavni deo definicije glaukoma.

Da bismo maksimalno objektivizirali rezultate naše studije, kao kriterijum za isključivanje postavljena je upotreba lokalnih antiglaukomatoznih medikamenata i sistemskih antihipertenziva, čime je izbegnut njihov uticaj na protok krvi u oku, IOP i OPA (Dielemans i sar, 1995; Leighton i sar, 1972).

Ipak, direktna poređenja različitih studija o talasu pulsa IOP-a, odnosno OPA vrednostima, moraju se izvoditi vrlo pažljivo, jer su preciznost i pouzdanost različitih metoda kojima se do datih podataka dolazi od krucijalne važnosti. DCT se može porediti sa GAT, naravno uzimajući u obzir tehničke karakteristike svake metode posebno i inter- i intraobzerver varijabilnosti. Možda je još važnija za evaluaciju okularne hemodinamike činjenica da DCT reprodukuje manometrijski kontrolisan IOP sa visokom pouzdanošću.

Drugo objašnjenje za rezultate naše studije, odnosno za razliku u našim i rezultatima slično koncipirane Evans-ove studije, može ležati u činjenici da su pri ovakvim analizama signala mogući artefakti koji će značajno promeniti dobijene rezultate. Stabilnost zapisa kontinuiranog merenja IOP-a pomoću DCT-ja pokazuje da sam proces merenja nije značajno narušio normalnu fiziologiju IOP-a u oku na kome je merenje izvršeno. Poznato je da na spektralne komponente Furijeove transformacije u velikoj meri mogu da utiču preseki ciklusa koji se analizira, jer u završnu analizu ulaze delovi talasa, a ne ceo talas. Ako uzorak koji se analizira ne sadrži tačan broj ciklusa, uvođenje parcijalnih ciklusa može dovesti do stvaranja slike lažnih harmonika koji u stvari nisu prisutni u spektru realnog talasa. Upravo stoga pre prednost, nego mana naše studije, je kraći interval koji je analiziran, jer je pažljivo, za svaki slučaj posebno biran zapis talasa IOP-a, pri čemu se posebno vodilo računa o tome da do „presecanja“ ciklusa ne dodje.

Jedna od prednosti naše studije je i mečovanje testiranih subjekata po srčanoj

frekvenciji, jer ova karakteristika determiniše broj IOP pulsnih talasa koji se dešavaju tokom intervala merenja, a kako nije bilo značajnih razlika u pulsnu ispitanika, pretpostavlja se da je za svakog posebno analiziran dovoljan i objektivni broj ciklusa.

Kao što smo već pomenuli, ranije studije su pokazale značajne razlike između osoba obolelih od glaukoma i zdravih osoba u pulsnom volumenu oka, OPA i pulsatilnom protoku krvi kroz oko. Rezultati naše studije su u skladu sa ranijim istraživanjima, i uz to ih dodatno potkrepljuju nalazi razlika u harmonicima. Kada se u okviru dizajna jedne studije ovakvog tipa uradi dobro mečovanje ispitanika, posebno u vezi sa sistemskim faktorima koji mogu uticati na pulsni talas IOP-a, harmonijski sadržaj pulsni talasa IOP-a može biti i bolji indikator abnormalnosti protoka krvi u oku kod osoba obolelih od glaukoma, čak i od vrednosti pulsni volumena, OPA ili pulsatilni protoka krvi kroz oko.

7. ZAKLJUČCI

Osnovni zaključci koji se mogu izvući na osnovu rezultata sprovedenih istraživanja su sledeći:

- 1. Moguće je odrediti spektralne komponente impulsa intraokularnog pritiska uz pomoć kontinuiranog zapisa dobijenog dinamičnom konturnom tonometrijom. Metodom brze Furijeove transformacije, uz filtriranje podataka metodom Sovitzkey-Golay, razdvojili smo pulsni talas intraokularnog pritiska na pet harmonika, što do sada nije postignuto ni u jednoj studiji koja se bavila ovom tematikom. Razlaganjem pulsnog talasa intraokularnog pritiska na harmonike omogućuje se njegova detaljnija analiza, u odnosu na analizu njegove statične vrednosti, dobijene jednokratnim merenjem u datom trenutku.**
- 2. Novootkriveni, ranije nelečeni bolesnici oboleli od primarnog glaukoma otvorenog ugla sa visokim vrednostima IOP-a imaju više amplitude prvog harmonika, Poređenjem amplituda prvih pet harmonika među grupama novootkrivenih osoba obolelih od glaukoma – i to primarnog glaukoma otvorenog ugla, primarnog glaukoma zatvorenog ugla, kapsularnog glaukoma i normotenzivnog glaukoma, sa kontrolnom grupom zdravih osoba, utvrđena je statistički značajna razlika.**
- 3. Novootkriveni, ranije nelečeni bolesnici oboleli od primarnog glaukoma otvorenog ugla imaju značajno više vrednostima okularne pulsne amplitude. Vrednosti okularne pulsne amplitude bitne su za rano otkrivanje i praćenje osoba obolelih od glaukoma, ali samo kod slučajeva sa statistički višim vrednostima intraokularnog pritiska.**

4. Udruženost značajno viših amplituda prvih harmonika i viših vrednosti okularne pulsne amplitude kod osoba obolelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla govori o tome da su značajne oscilacije bile detektovane čak i kada je ispitivano oko bilo pod uticajem visokih vrednosti intraokularnog pritiska. Stoga, rigiditet krvnih sudova ovih osoba mora biti nizak. Da se krvni sudovi kod glaukoma sa visokim vrednostima IOP-a (primarnog glaukoma otvorenog ugla, primarnog glaukoma zatvorenog ugla i kapsularnog glaukoma) nalaze samo pod uticajem visokih vrednosti IOP-a ovakav rezultat ne bi mogao da se očekuje, odnosno tada bi rigiditet zidova krvnih sudova u svim ovim podgrupama glaukoma bio visok (kod normotenzivnog glaukoma nizak), a amplitude harmonika posledično niske (a kod normotenzivnog glaukoma visoke).
5. Vaskularna komponenta u genezi primarnog glaukoma otvorenog ugla ima značajnu ulogu, ali se na osnovu naših rezultata može tvrditi i da neurodegenerativna komponenta geneze ima verovatno veći značaj za nastanak normotenzivnog glaukoma. Naši rezultati govore u prilog činjenici da su hemodinamske promene bitan faktor rizika ne samo za normotenzivni glaukom, već i za glaukom sa visokim vrednostima IOP-a.
6. Nema specifičnih razlika među spektralnim komponentama kod zdravih osoba i osoba obolelih od različitih tipova glaukoma.
7. Kod oslanjanja na analizu pulsnog talasa IOP-a od koje tražimo odgovore na pitanje kakvo je stanje protoka krvi u oku, ne smemo zanemariti sistemske faktore. Uvek u evaluaciji zdravih osoba sa sumnjom na početni glaukomni proces ili kod lečenja i praćenja osoba obolelih od glaukoma treba da imamo u vidu karakteristike njihovog vaskularnog sistema kao celine, a posebno krvnog pritiska i srčane frekvencije.
8. Bez obzira na otvaranje novih aspekata dijagnostike glaukoma, ostaje neumitna činjenica da je snižavanje IOP-a jedini opšteprihvaćeni i

dokazani način lečenja glaukoma uopšte, pa i normotenzivnih slučajeva. Rezultati ove studije su samo u određenoj meri naglasili već prepoznatu potrebu razvoja antiglaukomne terapije u pravcu modulacije protoka krvi kroz oko.

SPISAK SKRAĆENICA

IOP	- Intraokularni pritisak
GAT	- Goldmann-ova aplanaciona tonometrija
OPA	- Okularna pulsna amplituda
GON	- Glaukomna optička neuropatija
DCT	- Dinamička konturna tonometrija
FFT	- Fast Fourier Transform (brza Furijeova transformacija)
CCT	- Centralna debljina rožnjače (central corneal thickness)
HRT	- Heidelberg Retinal Tomography
SITA	- Swedish interactive threshold algorithm
GHT	- Glaucoma hemifield test
PSD	- Pattern standard deviation
TA	- Tensio arterialis
RNFL	- Retinal nerve fibre layer
CSM	- Cup shape measure
HVC	- Height variation contour
ANOVA	- Analiza varijanse
KG	- Kontrolna grupa
POAG grupa	- Grupa sa primarnim glaukomom otvorenog ugla
PCAG grupa	- Grupa sa primarnim glaukomom zatvorenog ugla

PEX grupa - Grupa sa kapsularnim glaukomom

NTG grupa - grupa sa normotenzivnim glaukomom

LITERATURA

- [1] Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res.* 1973;15:15-29.
- [2] Altan-Yarcioglu R, Turder G, Akdol S, Izgi B. The effects of beta-blockers on ocular blood flow in patients with primary open PCAGle glaucoma : a color dopler imaging study. *Eur J Ophthalmol.* 2001;11:37-46.
- [3] Anderson DR. Collaborative normal tension glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003;14:86–90.
- [4] Avunduk AM, Sari A, Akyol N, Ozturk O, Kapicioglu Z, erdol H, Imamoglu HI. The one-month effects of topical betaxolol, dorzolamide and apraclonidine on ocular blood flow velocities in patients with newly diagnosed primary open PCAGle glaucoma. *Ophthalmologica.* 2001; 215:361-365.
- [5] Best M, Rogers R. Techniques of ocular pulse analysis in carotid stenosis. *Arch Ophthalmol* 1974;92:54-58.
- [6] Bynke HG, Schele B. On the origin of the ocular pressure pulse. *Ophthalmologica* 1967; 153:29-36.
- [7] Chou PI, Lu DW, Chen JT. Bilateral superior cervical gPCAGliectomy increases choroidal blood flow in the rabbit. *Ophthalmologic.* 2000; 214:421-425.
- [8] Chung HS, Harris A, Krisinsson JK, Ciulla TA, Kagemann C, Ritch R. Ginkgo biloba extracts increases ocular blood flow velocity. *J Ocul Pharmacom Ther.* 1999;15:233-240.
- [9] Claridge KG. The effect of topical pilocarpine on pulsatile ocular blood flow. *Eye.* 1993; 507-510.

- [10] Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998;126:498-505.
- [11] Delaey C, Van De Voorde J. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res.* 2000;32:249-256.
- [12] Dielemans I, Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Reliability of intraocular pressure measurement with the Goldmann applanation tonometer in epidemiological studies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1994;32:141-144.
- [13] Doyle A, Lachkar Y: Comparison of dynamic contour tonometry with goldman applanation tonometry over a wide range of central corneal thickness. *J Glaucoma* 2005; 14:288—292.
- [14] Drance S, Anderson DR, Schulyer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:699-742.
- [15] Drance SM, Nash PA. The dose response of human intraocular pressure to pilocarpine. *Can J Ophthalmol.* 1971;6:9-13.
- [16] Eddy DM, Sanders LE, Eddy JF. The value of screening for glaucoma with tonometry. *Surv Ophthalmol.* 1983;28:194-205.
- [17] Ericson LA: Twenty-four hourly variations of the aqueous flow; examinations with perilimbal suction cup. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1958; 37(Suppl 50):1—95.
- [18] European glaucoma society. Introduction. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 3rd edition. Savona, Italy:DOGMA Srl;2008; 11-31.
- [19] Evans DE, Hosking SL, Embleton SL, Morgan AJ, Jimmy DB. Spectral content of the intraocular pressure pulse wave : glaucoma patients versus normal subjects. *Graef's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:475-480.
- [20] Fellman RL, Starita RJ, Ocular and systemic side effects of topical cholinergic and anticholinesterase drugs. In Sherwood, MB, Spaeth GL (Eds), *Complications of Glaucoma Therapy*, Slack Incorporated, Thorofare, pp 5-18.
- [21] Flammer J, Orgul S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:359-21.

- [22] Flammer J, Orgul S. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Prog Rein Eye Res.* 1998;17:267-289.
- [23] Flugel C, Tamm ER, Mayer B, Lutjen-Drecoll E. Species differences in choroidal vasodilative innervation : evidence for specific intrinsic nitreergic and vip-positive neurons in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:592-599.
- [24] Flugel-Koch C, May CA, Lutjen-Drecoll E. Presence of a contractile cell network in the human choroid. *Ophthalmologica.* 1996;210:296-302.
- [25] Fontana L, Poinosawmy D, Bunce CV, O'Brien C, Hitchings R. Pulsatile blood flow investigation in asymmetric normal tension glaucoma and normal subjects. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:731-736.
- [26] Gaspar AZ, Gasser P, Flammer J. the influence of magnesium on visual field and peripheral vasospasm in glaucoma. *Ophthalmologica.* 1995;209:11-13.
- [27] Geiser MH, Riva CE, Dorner GT, Diermann U, Luksch A, Schmetterer L. Response of choroidal blood flow in the foveal region to hyperoxia and hyperoxia-hypercapnia. *Curr Eye Res.* 2000; 21:669-676.
- [28] Georgopoulos GT, Diestelhorst M, Fisher R, Ruokonen P, Krieglstein GK. The short-term effect of latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80:54-58
- [29] Goldmann H, Schmidt T [Applanation tonometry]. *Ophthalmologica.* 1957;134:221-242.
- [30] Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:573–583.
- [31] Grunwald JE, Riva CE, Stone RA, Keates EU, Petrig BL, Retinal autoregulation in open-PCAGle glaucoma. *Ophthalmology.* 1984;91:1690-1694.
- [32] Haefliger IO, Flammer J, Beny JL, Luscher T. Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation. *Profg Retin Eye Res.*2001;20:209-225.
- [33] Haefliger IO, Flammer J, Luscher TF. Nitric oxide and endothelin-1-1 are important regulators of human ophthalmic artery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*1992;33:2340-2343.

- [34] Haefliger IO, Meyer P, Flammer J, Luscher TF. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation : a new concept in ophthalmology? *Surv Ophthalmol.* 1994;39:123-132.
- [35] Harju M, Vesti E. Blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in exfoliation syndrome with unilateral glaucoma or ocular hypertension. *Graefes Clin Exp Ophthalmol.* 2001;239:271-277.
- [36] Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL, Shoemaker JA, Martin BJ. Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:642–649.
- [37] Harris A, Spaeth GL, Sergorr RC, Katz Lj, Cantor LB, Martin BJ. Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1995;120:168-175.
- [38] Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Beta-blocker eyedrops and nocturnal arterial hypotension. *Am J Ophthalmol.* 1999;128:301–309.
- [39] Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head. *Ophthalmologica.* 1996;210:285-295.
- [40] Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it – myth and reality. *Prog Retin Eye res.* 2001;20:191-221.
- [41] Hofman P, Hoyng P, vanderWerf F, Vrensen GF, schlingemann RO. Lack of blood-brain barrier properties in microvessels of the prelaminar optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:859-901.
- [42] Horwich H, Breinin GM: Phasic variations in tonography. *Arch Ophthalmol* 1954;51:687.
- [43] Kampeter BA, Jonas JB: Dynamic contour tonometry for intraocular pressure measurement. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 318—320.
- [44] Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YC. Dynamic contour tonometry : presentation of a new tonometer. *J Glaucoma* 2005;14:344-350.
- [45] Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA: Intraocular pressure measurements using dynamic contour tonometry after laser in situ keratomileusis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44:3790-3794.
- [46] Kniestedt C, Lin S, Choe J, et al: Clinical comparison of contour and applanation

- tonometry and their relationship to pachymetry. Arch Ophthalmol 2005; 123:1532-1537.
- [47] Kniestedt C, Lin S, Choe J, et al: Correlation between intraocular pressure, central corneal thickness, stage of glaucoma, and demographic patient data: prospective analysis of biophysical parameters in tertiary glaucoma practice populations. J Glaucoma 2006; 15:91—97.
- [48] Kotecha A, White E, Schlottmann PG, Garwaz-Heath DF. Intraocular pressure measurement precision with the Goldmann applanation, dynamic contour, and ocular response analyzer tonometers. Ophthalmology. 2010 Jan 30 (Epub ahead of print)
- [49] Kotecha A, White ET, Shewry JM, et al: The relative effects of corneal thickness and age on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. Br J Ophthalmol. 2005; 89:1572-1575.
- [50] Leske MC, Connell Am, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open-PCAGle glaucoma. The Barbados Eye Study. Arch Ophthalmol. 1995;113:918-924.
- [51] Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. Ophthalmology. 1999;106:2144–2153.
- [52] Liu CJ, Ko YC, Cheng CY, Chou JC, Hsu WM, Liu JH. Effect of latanoprost 0.0005% and brimonidine tartarate 0.2% on pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma. Br J Ophthalmol. 2002;86:1236-1239.
- [53] Martinez A, Sanchez M. Ocular blood flow and glaucoma. Br J Ophthalmol. 2008;92:1301-2.
- [54] Medeiros F, Brandt J et al. IOP as a risk factor for glaucoma development and progression In Weinreb R, Brandt J, Garway-Heath D et al. Intraocular pressure. Kugler Publications. Amsterdam, The Netherlands. 2007; 59-74.
- [55] Meyer P, Flammer J, Luscher TF. Endothelium-dependent regulation of the ophthalmic microcirculation in the perfused porcine eye:role of nitric oxide and endothelin-1s. Invest Ophthalmol Vis Sci.1993;34:3614-3621.
- [56] Meyer P, Flammer J, Luscher TF. Local action of the renin PCAGiotensin system and PCAGiotensin receptor antagonists. Invest Ophthalmol Vis Sci.

- 1995;36:555-562.
- [57] Meyerhof M. Ali at-Tabari's "Paradise of Wisdom". One of the oldest Arabic Compendiums of Medicine. Cambridge: Cambridge University Press; 1921: 37-40.
- [58] Michelson G, LPCAGhans MJ, Harazny J. Visual field defect and perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open PCAGle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1998;236:80-85.
- [59] Michelson G, Welzenbach J, Pal I, Harazny J. Autonomic full field analysis of perfusion images gained by scanning laser Doppler flowmetry. Br I Ophthalmol. 1998;82:1294-1300.
- [60] Moses RA. The Goldmann applanation tonometer. Am J Ophthalmol. 1958;46:865-869.
- [61] Nemesure B, Honkanen R, Hennis A, WU SY, Leske MC. Incident open-PCAGle glaucoma and intraocular pressure. Ophthalmology. 2007;114:1810-1815.
- [62] Onda E, CioffiGA, Bacon DR, van Buskirk EM. Microvasculature of the human optic nerve. Am J Ophthalmol. 1995;120:92-102.
- [63] Orgul S, Gugleta K, Flammer J. Physiology of perfusion as it relates to the optic nerve head. Surv Ophthalmol. 1999;43:S17-S26.
- [64] Perkins ES, Phelps CD. Ocular pulse curve in glaucoma without hypertension. Klin Monatsbl Augenheilkd 1984; 184: 303-304.
- [65] Perkins ES: The ocular pulse. Curr Eye Res 1981;1:19—23.
- [66] Pillunat LE. Ocular blood flow endpoints. Eur J Ophthalmol. 1999;9:S44-S47.
- [67] Quigley HA, Hofman RM, Addicks EM, Green WR. Blood vessels of the glaucomatous optic disc in experimental primate and human eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1984;25:918-931.
- [68] Rassam SM, Patel V, Chen HC, Kohner EM. Regional retinal blood flow and vascular autoregulation. Eye. 1996;10:331-337.
- [69] Ratzlaff K.L., Johnson J.T.: Computation of Two-Dimensional Polynomial Least-Squares Convolution Smoothing Integers, Anal. Chem. 1989, 61(11):

1303-1305.

- [70] Riva CE, Sinclair SH, Grunwald JE, Autoregulation of retinal circulation in response to decrease of perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981;21:34-38.
- [71] Schmidt KG, Rućkman AV, Mittag TW, et al: Reduced ocular pulse amplitude in low tension glaucoma is independent of vasospasm. *Eye* 1997;11:485—488.
- [72] Schmidt KG, von Ruckmann A, Mittag TW. Ocular pulse amplitude in ocular hypertension and open-PCAGle glaucoma. *Ophthalmologica* 1998; 212:5-10.
- [73] Schneider E, Grehn F: Intraocular pressure measurement comparison of dynamic contour tonometry and goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma* 2006; 15:2-6.
- [74] Schocket LS, Grunwald JE, Dupont j. Effect of oral felodipine on ocular circulation. *Int Ophthalmol.*1999;23:79-84.
- [75] Schwenn O, Troost R, Vogel A, et al: Ocular pulse amplitude in patients with open PCAGle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:981-984.
- [76] Silver DM, Geyer O. Pressure-volume relation for the living human eye. *Curr Eye Res.* 2000;20:115-120.
- [77] Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open PCAGle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1090-1095.
- [78] Stefansson E, Wagner HG, Seida M. Retinal blood flow and its autoregulation measured by intraocular hydrogen clearance. *Exp Eye Res.* 1988;47:669-678.
- [79] Steinle JJ, Krizsan-Abgas D, Smith PG. Regional regulation of choroidal blood flow by autonomic innervation in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;279:R202-R209.
- [80] Susanna R, Basseto FL. Hemorrhage of the optic disc and neurosensorial dysacusia. *J Glaucoma.*1992;1:248-253.
- [81] Trew DR, Smith SE. Postural studies in pulsatile ocular blood flow : chronic open PCAGle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1991;75:71-75.

- [82] Tribble JR, Costa VP, Sergott RC, Spaeth GL, Smith M, Wilson RP, Katz LJ, Moster MR, Schmidt CM. The influence of primary open PCAGle glaucoma upon the retrobulbar circulation : baseline, postoperative and reproducibility analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994;245-265.
- [83] Von Schulthess SR, Kaufmann C, Bachmann LM, et al. Ocular pulse amplitude after trabeculectomy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:46-51.
- [84] von Schulthess SR, Kaufmann C, Bachmann LM, et al: Ocular pulse amplitude after trabeculectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244:46—51.
- [85] Waldmann E, Gasser P, Dubler B, Huber C, Flammer J. Silent myocardial ischemia in glaucoma and cataract patients. *Graefes arch Clin Exp Ophthalmol.* 1996;234:595-598.
- [86] Weizer JS, Asrani S, Stinnett SS, Herfin LW. The clinical utility of dynamic contour tonometry and ocular pulse amplitude. *J Glaucoma* 2007;16(8):700-3.
- [87] Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol.* 1993, 38:1-30.
- [88] Yan DB, Coloma FM, Metheetrairut A, Trope GE, Heathcote JG, Ethier CR. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* 1994;78:643-648.
- [89] Yin ZQ, Vaegan MTJ, Beaumont P, Sarks S. Widespread choroidal insufficiency in primary open PCAGle glaucoma. *J Glaucoma.* 1997;6:23-32.

SPISAK SLIKA

Sl.1.11.1. - Princip aplanacione tonometrije.	24
Sl.1.11.2. - Princip merenja intraokularnog pritiska dinamičnim konturnim tonometrom.	26
Sl.1.11.3. - Dinamički konturni tonometar (preuzeto sa sajta www.ziemergroup.com).	27
Sl.1.11.4. - Postupak fiksiranja dinamičkog konturnog tonometra na biomikroskop (preuzeto sa sajta www.ziemergroup.com).	27
Sl.1.11.5. - Silikonski vrh glave dinamičkog konturnog tonometra (preuzeto sa sajta www.ziemergroup.com).	28
Sl.1.11.6. - Kardijačni krugovi dobijeni merenjem IOP-a metodom dinamičke konturne tonometrije (preuzeto sa sajta www.ziemergroup.com).	28
Sl.1.11.7. - Postupak merenja IOP-a metodom dinamičke konturne tonometrije (preuzeto sa sajta www.ziemergroup.com).	28
Sl.1.11.8. - Šematski prikaz principa DCT.	29
Sl.1.11.9. - Šematski prikaz zapisa DCT i vrednosti OPA (preuzeto sa sajta www.ziemergroup.com).	31
Sl.1.11.10. - Izgled LCD displeja DCT-ja posle završenog merenja.	31
Sl.2.1. - Složeni signal a) može se razložiti u sumu dva prostoperiodična signala b) i c), prvi i treći harmonik.	37
Sl.2.1.1. - Izveštaj DCT merenja. Preuzeto sa sajta www.ziemergroup.com .	38
Sl.2.1.2. - Periodičan signal, čija je perioda T.	39
Sl.2.1.3. - Amplitudski spektar periodičnog signala $u(t)$, prikazanog na Sl.2.1.2.	40
Sl.2.1.4. – prikaz sinteze složenog signala oblika idealne povorke periodičnih impulsa.	41
Sl.2.1.5.– prikaz sinteze signala koji odgovara realnoj promeni IOP-a	42
Sl.4.8.1 - Proces analize rezultata merenja IOP-a.	57
Sl.4.8.2. - Primer originalnog merenja IOP-a DCT metodom.	59
Sl.4.8.3.- Promeme IOP talasa i njegov oblik posle filtriranja.	59

Sl.4.8.4. - Amplitudski spektar.	60
Sl.5.2.1. - OPA vrednosti testiranih grupa subjekata.	66
Sl.5.3.1. - Poređenje prvog, drugog i trećeg harmonika među grupama.	70
Sl.5.3.2. - Poređenje prvih harmonika među testiranim grupama.	70
Sl.5.3.3. - Poređenje drugih harmonika među testiranim grupama.	71
Sl.5.3.4. - Poređenje trećih harmonika među testiranim grupama.	71

SPISAK TABELA

Tab.4.6.1. - Indeksi kompjuterizovanog vidnog polja Humprey za testirane grupe subjekata (dB, decibel).	50
Tab.4.6.2. - HRT II karakteristike testiranih ispitanika. C/d odnos – cup disc, RNFL – retinal nerve fibre layer, CSM cup shape measure, HVC, height variation contour.	51
Tab.5.1.1. - Demografske karakteristike ispitanika.	62
Tab.5.2.1. -Oftalmološke i sistemske karakteristike ispitanika. GAT – Goldman aplanaciona tonometrija, DCT – Dinamička konturna tonometrija, CCT – Centralna debljina rožnjače, OPA – Okularna pulsna amplituda, TA – Arterijska tenzija.	64
Tab.5.2.2.- Poređenje IOP vrednosti dobijene metodom DCT među grupama testiranih subjekata.	65
Tab.5.2.3.– Poređenje vrednosti OPA među grupama.	67
Tab.5.3.1. - Vrednosti amplitude prvog, drugog, trećeg, četvrtog i petog harmonika za testirane grupe subjekata.	69
Tab.5.3.2. - Poređenje amplituda harmonika među grupama (ANOVA).	72

BIOGRAFIJA AUTORA

ASS MR SC MED DR MARIJA BOŽIĆ

Dr MARIJA BOŽIĆ (rodjena MILOVIĆ) rodjena je 11.05.1971. godine.

Medicinski fakultet u Beogradu upisala je školske 1989/90. godine, a diplomirala 23.12.1994. godine, sa prosečnom ocenom 9.10 (devet i deset) i ocenom na diplomskom ispitu 10 (deset). Dužina studiranja – 5.5 godina.

Tokom studija radila je kao student demonstrator na Katedri za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, školske 1991/92. i 1992/93. godine.

Bila je stipendista Republičke fondacije za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka.

Specijalizaciju iz oftalmologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisala 1996. godine, a specijalistički ispit položila sa odličnom ocenom 25.04.2000. godine.

Na Medicinskom fakultetu u Beogradu, grupa oftalmologija, magistrirala je 28.03.2002. godine sa temom "Promene na ekstraokularnim mišićima u bolesnika sa Grejvsovom oftalmopatijom".

Završila je Jugoslovensku školu ultrazvuka (primena ultrazvuka u oftalmologiji) u Kragujevcu, 1998. godine, a zatim se praktično usavršavala u ovoj oblasti na Institutu za očne bolesti KCS, gde i sada aktivno učestvuje u radu ultrazvučnog kabineta.

Od 2000. godine zaposlena je na neodredjeno vreme na Institutu za očne bolesti Kliničkog Centra Srbije, kao lekar specijalista oftalmolog, na odeljenju za glaukom. U svakodnevnom kliničkom radu bavi se dijagnostikom, medikamentom, laser i hirurškom terapijom glaukoma (uključujući i noviju dijagnostičku metodu HRT, lasersku

konfokalnu oftalmoskopiju, od početka njenog korišćenja na našoj klinici 1999. godine) kao i hirurškim metodama operacije katarakte (ICCE, ECCE, fakoemulzifiakcija), izolovano ili kombinovano sa operacijama protiv glaukoma i hirurškim zbrinjavanjem povreda oka na urgentnim dežurstvima.

Kao stipendista Evropskog oftalmološkog društva, provela je mesec dana na Moorfields Eye Hospital u Londonu, krajem 2000. godine.

Učestvovala je na 6 th Update Ophthalmology Course u Sofiji, 2001. godine, kao i na 10 th Update Ophthalmology Course u Beogradu, 2005. godine.

Završila je kurs fakoemulzifikacije januara 2002. godine u Ljubljani.

Provela je mesec dana na usavršavanju na odeljenju za glaukom Moorfields Eye Hospital, u Londonu, oktobra 2002. godine.

Održala više predavanja po pozivu na temu glaukoma u zemlji.

Učestvovala u prevodjenju sa engleskog jezika udžbenika Interne medicine (grupa autora – Sesil), poglavlje o okularnim manifestacijama HIV infekcija.

Tokom školske 2003/04. godine, na poziv šefa katedre oftalmologije, volonterski povremeno vodila studentske vežbe iz oftalmologije.

Za asistenta na Katedri oftalmologije Medicinskog fakulteta u Beogradu izabrana je 28.02.2007. godine, a reizabrana juna 2012. godine.

Oktobra 2009. godine učestvovala je na međunarodnom simpozijumu „Current concepts in glaucoma management“ u Istanbulu, januara 2010. godine na „Moorfields International Glaucoma Symposium“ održanom u Londonu, a juna 2010. godine na međunarodnom simpozijumu „Achieving exceptional glaucoma management“ u Budimpešti. Aprila 2011. godine završila je OCT kurs u Rovinju, Hrvatska.

Marta 2010. godine održala je predavanje za lekare opšte medicine u Domu zdravlja Banovo Brdo, sa temom „Otvorite oči pred glaukomom“, u okviru akcije Nedelja borbe protiv glaukoma.

Maja 2010. godine učestvovala je kao predavač po pozivu na međunarodnom simpozijumu o glaukomu održanom u Beogradu, sa temom „Kapilaroskopija u dijagnostici i prognozi glaukoma“.

Decembra 2011. godine održala je predavanje po pozivu na Medjunarodnom specijalističkom kursu „Vidni živac kod glaukoma“.

Tokom 2010/2011 školske godine bila je mentor u dva studentska rada koji su učestvovali na Kongresu studenata medicine i stomatologije, pod nazivom „Centralna debljina rožnjače kod obolelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla i kapsularnog glaukoma“ i „Komplijansa kod glaukoma“.

Tokom 2011/2012 školske godine bila je mentor za studentski rad „Klinički profil glaukomnog bolesnika u Srbiji“, koji je prezentovan na Kongresu studenata medicine i stomatologije.

Učestvovala je u pisanju praktikuma iz oftalmologije za studente medicine.

Predstavnik je Klinike za očne bolesti KCS u podružnici Srpskog lekarskog društva u KCS.

Učestvovala kao autor i koautor na više desetina medjunarodnih i nacionalnih naučnih skupova.

Autor je više radova iz oblasti glaukomatologije i primene ultrazvuka u oftalmologiji u vodećim oftalmološkim i medicinskim časopisima u Srbiji i svetu.

Doktorska disertacija pod naslovom ”Evaluacija spektralne analize intraokularnog pritiska intraokularnog pritiska merenog dinamičkom konturnom tonometrijom kod primarnog i kapsularnog glaukoma“ prijavljena je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2010. godine.

Član je Udruženja oftalmologa Srbije.

Sekretar je Udruženja glaukomatologa Srbije.

Član je Medjunarodnog udruženja glaukomatologa (IGS).

Član je Udruženja književnika Srbije.

Govori engleski jezik.

Udata je i majka dva deteta.