

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ



THE MEDICAL FACULTY
UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

др Марко Контић

**УТИЦАЈ СЕЛЕКТИВНЕ ЛАСЕР ТРАБЕКУЛОПЛАСТИКЕ НА
ВИСИНУ ИНТРАОКУЛАРНОГ ПРИТИСКА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА
ГЛАУКОМОМ**

Докторска дисертација

ментор

Проф. др Мирјана Јанићијевић Петровић

Крагујевац, 2016.

САЖЕТАК

УВОД Редукција интраокуларног притиска (ИОП) још увек представља једини начин лечења глаукома. Селективна ласер трабекулопластика (СЛТ) је нова метода за ласерско снижавање ИОП-а. У страниј стручној литератури се наводи да се после примене СЛТ-а снижење интраокуларног притиска кретало у широком распону од 2,1 до 10,6mmHg односно од 12,1 до 39,9% у односу на почетну вредност. Такође у литератури не постоје поуздани подаци о поређењу ефеката СЛТ-а код пацијената са различитим облицима глаукома, односно о ефекту када се метода користи као иницијална или као додатна терапија.

МЕТОД У студију смо укључили пацијенте са примарним глаукомом отвореног угла, са псеудоексфолијативним глаукомом као и са пигментним глаукомом код којих је примењен СЛТ као иницијална и као додатна метода у лечењу. У студију је било укључено 126 пацијената (183 ока). Контроле су вршене пре интервенције, затим 1 сат, 7 дана, 1, 3, 6 и 12 месеци после интервенције.

РЕЗУЛТАТИ Процент успешности СЛТ-а, за шта смо сматрали редукцију ИОП-а од бар 20% 12 месеци после интервенције, кретао се од 58% у групи пацијената са псеудоексфолијативним глаукомом код којих је СЛТ коришћен као додатна до 77% код пацијената са примарним глаукомом отвореног угла код којих је СЛТ коришћен као иницијална метода у лечењу. Просечан проценат редукције ИОП-а по групама у односу на базну вредност, после 12 месеци се кретао од 23,2% до 27,8% и није постојала статистички значајна разлика између различитих врста глаукома. Процент редукције је био бољи код пацијената код којих је СЛТ коришћен као иницијална метода, али та разлика није достигла статистичку значајност. Најчешће компликације са којима смо се сусретали су биле постоперативни скок ИОП-а до кога је долазило у 10 до 18% случајева као и ћелијска реакција у предњој комори која се појављивала у 14 до 36% случајева. Висина базног интраокуларног притиска је била у корелацији са висином процента редукције ИОП-а.

ЗАКЉУЧАК Селективна ласер трабекулопластика је ефикасна и сигурна метода за снижавање интраокуларног притиска код пацијената са глаукомом. Ово истраживање је

показало да се СЛТ, осим као додатна, може користити као иницијална терапија у лечењу различитих врста глаукома и да иницијална медикаментна терапија глаукома може да се замени селективном ласер трабекулопластиком, посебно код пацијената који су показали интолеранцију на локалну медикаментну терапију као и лошу комплијансу, односно да се код недовољног ефекта медикаментне терапије лечење допуни СЛТ-ом и да се на тај начин одложи или избегне класична хируршка интервенција.

КЉУЧНЕ РЕЧИ Селективна ласер трабекулопластика (СЛТ), глауком отвореног угла, псеудоексфолијативни глауком, пигментни глауком, интраокуларни притисак (ИОП).

ABSTRACT

INTRODUCTION Intraocular pressure (IOP) reduction is the only way of treating glaucoma currently. Selective laser trabeculoplasty (SLT) is one of new laser methods for treatment of open angle glaucoma. In scientific literature we found that IOP lowering effect ranged from 2.1 to 10.6mmHg or from 12.1 to 39.9% compared to baseline after SLT. Also in the literature there are no reliable data on the effects of SLT compared in patients with various forms of glaucoma, or the effect when the method is used as initial or as additional therapy.

METHOD The aim of this study was to investigate the effects of initial or adjuvant SLT on IOP in patients with primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma and pigmentary glaucoma. One hundred and twenty six patients (183 eyes) were enrolled in the study. Outcomes were measured at baseline and at 1 hour, 7 days, 1, 3, 6 and 12 months after the intervention.

RESULTS The success rate of SLT (reduction of IOP of at least 20% from baseline) 12 months after the intervention ranged from 58% in the group of patients with pseudoexfoliative glaucoma in which the SLT is used as an adjuvant treatment, to 77% in patients with primary open angle glaucoma in which SLT was used as initial treatment. The mean percentage of IOP reduction compared to the baseline value after 12 months ranged from 23.2% to 27.8% and there was no statistically significant difference between the different types of glaucoma. The percentage of IOP reduction was better when SLT was used as the initial treatment, but the difference did not reach

statistical significance. The most common complications were transient postoperative IOP rise that occurred in 10 to 18% of cases, as well as the cell reaction in the anterior chamber, which appeared in the 14 to 36% of cases. Base intraocular pressure value was in correlation with the percent of reduction of IOP.

CONCLUSION The selective laser trabeculoplasty is an effective and safe method for lowering intraocular pressure in glaucoma patients. This research has shown that the SLT, except as adjuvant, may also be used as initial treatment for different types of glaucoma and initial medical treatment for glaucoma could be replaced by selective laser trabeculoplasty, especially in patients who show intolerance to local medical therapy and low compliance. Also many patients which cannot reach target IOP with medical therapy respond very well to adjuvant SLT and are able to postpone or avoid classic surgical intervention.

KEY WORDS Selective laser trabeculoplasty (SLT), open-angle glaucoma, Pseudoexfoliation glaucoma, pigmentary glaucoma, intraocular pressure (IOP).

САДРЖАЈ

Сажетак	2
Abstract	3
1. Увод.....	8
1.1 Историјат.....	11
1.1.1 Историја истраживања глаукома	11
1.1.2 Историја лечења глаукома код нас.....	13
1.1.3 Историја хируршког лечења глаукома.....	14
1.2 Дефиниција и класификација глаукома	16
1.3 Епидемиологија глаукома	18
1.4 Фактори ризика за настанак глаукома	20
1.5 Глауком и ИОП	22
1.6 Хидродинамика ока	24
1.6.1 Анатомија и физиологија стварања очне водике	25
1.6.2 Састав очне водике	29
1.6.3 Анатомија дренажног система ока	30
1.7 Промене у коморном углу код глаукома	36
1.8 Гониоскопија	38
1.9 Лечење глаукома	42

1.9.1 Циљеви терапије.....	46
1.9.2 Идеални лек	49
2. Примена ласера	50
2.1 Физика ласера.....	50
2.2 Шта је СЛТ	52
2.3 Механизам дејства СЛТ-а	53
2.4 Индикације и контраиндикације.....	55
3. Циљ истраживања.....	56
3.1 Главни циљеви	56
3.2 Радна хипотеза.....	56
4. Материјал и методе.....	57
4.1 Врста студије	59
4.2 Популација која се истражује	59
4.3 Узорковање	60
4.4 Варијабле које се мере у студији	60
4.5 Снага студије и величина узорка.....	60
4.6 Статистичка обрада података	61
5. Резултати.....	63
5.1 Пацијенти са примарним глаукомом отвореног угла.....	63
5.1.1 СЛТ примењен као иницијална терапија	63
5.1.2 СЛТ примењен као додатна терапија	72

5.2 Пацијенти са псеудоексфолијативним глаукомом	80
5.2.1 СЛТ примењен као иницијална терапија	80
5.2.2 СЛТ примењен као додатна терапија	88
5.3 Пацијенти са пигментним глаукомом	96
5.3.1 СЛТ примењен као иницијална терапија	96
5.3.2 СЛТ примењен као додатна терапија	104
5.4 Статистичка анализа	112
6. Дискусија	118
6.1 Ефикасност СЛТ-а	118
6.2 СЛТ као иницијална терапија	123
6.3 СЛТ као додатна терапија	124
6.4 Базни ИОП као фактор предвидљивости ефекта	125
6.5 Нежељени ефекти СЛТ-а.....	126
6.6 Место СЛТ-а у терапији глаукома	128
7. Закључак	130
Литература.....	131
8. Прилог.....	145

1. УВОД

Глауком представља скуп обољења која се испољавају различитим клиничким сликама, али код свих облика налазимо прогресивну оптичку неуропатију праћену одговарајућим функционалним променама. Структурне промене се најбоље сагледавају прегледом папиле очног живца, а функционалне испитивањем видног поља оболелих. Развој болести у каснијим фазама доводи до оштећења централног вида са очувањем периферног острвца у видном пољу које се у наредном периоду, ако се болесник не лечи, губи доводећи болесника у стање слепила. Слепило је и поред свих напредака у медицини и на почетку XXI века и даље иреверзибилно.

Глауком представља један од најчешћих узрока слепила у развијеним земљама света (1). Ово обољење је први узрок превентабилног слепила што указује на велики значај раног откривања глаукома али и адекватног лечења у превенцији тешких последица до којих доводи ова болест. Поред тога што се сваке године откривају нове могућности у раној дијагностици као и нове методе у лечењу глаукома и даље се ова болест налази у врху узрочника слепила. Савремена терапија глаукома код највећег броја болесника подразумева локалну медикаментну терапију. Овом врстом лечења постижу се веома добри резултати, али често нередовна примена лекова могла би да буде један од узрока још увек великог броја слепих особа од ове болести. У нашој земљи нема довољно података о броју слепих особа од глаукома, али се може сматрати да се тај број значајно не смањује и поред напретка свих терапијских облика који се примењују у лечењу глаукома. Обавеза да се лекови у облику капи, као најчешћи облик терапије глаукома, код нас али и у свету, свакодневно, доживотно користе, значајно оптерећује пацијенте. Посебно у условима све већих свакодневних обавеза, повећаног стреса на послу, изостављање појединих доза лека се веома често догађа, не само код старије популације већ и код млађих особа. И цена лека се мора узети у обзир када се процењују фактори за лошу комплијансу у лечењу глаукома.

Хирургија глаукома, и поред могућих компликација, примењује се код оних болесника где се другим методама не може постићи задовољавајући ефекат. Страх од могућих компликација хируршких интервенција често одлаже њихову примену што доприноси да болест брже напредује.

Вероватно је и касна примена хируршких интервенција један од узрока још увек великог броја слепих особа од ове болести.

Најзад, ласер терапија иако се примењује у лечењу примарног глаукома отвореног угла више деценија због недовољног и често пролазног ефекта није наишла на ширу примену. Захваљујући одговарајућом технолошком напретку последњих година ласер терапија најчешћег облика глаукома, примарног глаукома отвореног угла (POAG), добила је могућност да се ефикасније примењује уз минималне компликације.

Селективна ласер трабекулопластика (СЛТ) представља савремену методу за ласерско снижавање ИОП-а у којој се ласером таласне дужине 532nm селективно делује на пигментне ћелије трабекулума без термалног оштећења околних непигментованих ћелија односно структура трабекулума. Овакав начин деловања је могућ зато што пигментне ћелије имају већу моћ апсорпције ласерске енергије од околних ћелија трабекулума.

СЛТ се може примењивати само код оних облика глаукома код којих је коморни угао доступан гониоскопском прегледу односно када су сви елементи коморног угла видљиви. У њих спадају примарни глауком отвореног угла, болест непознате етиологије која је праћена повишеним очним притиском као и секундарни глаукоми, псеудоексфолијативни и пигментни, изазвани присуством псеудоексфолијативног односно пигментног материјала у коморном углу.

У страниј стручној литератури хипотензивни ефекат СЛТ-а кретао се у широком распону од 2,1 до 10,6mmHg односно од 12,1 до 39,9% од почетне вредности.

Такође у литератури постоје контроверзни подаци о поређењу ефеката СЛТ-а код пацијената са различитим облицима глаукома отвореног угла (2-4).

Разлог често различитих резултата, односно недовољног хипотензивног ефекта може се објаснити тиме што за СЛТ још увек не постоји утврђен протокол примене као ни строго одређене индикације у лечењу разних облика глаукома.

На ефикасност ове методе могу да утичу бројни фактори као што су:

- висина интраокуларног притиска пре интервенције
- степен пигментације угла који представља количину видљивог пигмента у трабекулуму, изражен у четири стадијума према класификацији по Шеју (Scheie).
- анатомски односи у коморном углу, пре свега ширина иридокорнеалног угла изражена у четири степена према класификацији по Шејферу (Schaffer), присуство гониосинехија и заосталих мезодермалних трака у коморном углу.
- присуство псеудоексфолијација које се виђају код пацијената са капсуларним глаукомом.
- претходно узимање локалне антиглаукомне терапије изражено бројем и врстом коришћених медикамената као и трајањем њихове примене(5).

Степен утицаја ових фактора није у потпуности дефинисан, односно њихов утицај на исход лечења СЛТ-ом није утврђен. Посебан клинички значај имају студије које се баве могућношћу замене локалне медикаментне терапије ласерском терапијом (6,7)

У нашој литератури нема публикованих радова који износе податке о резултатима лечења овом методом, о утицају ових фактора на хипотензивни ефекат као и на проценат компликација СЛТа.

Све наведене чињенице утичу да ова метода буде недовољно заступљена у свакодневној клиничкој пракси.

1.1 Историјат

1.1.1 Историјат истраживања глаукома

Још у Старој Грчкој пре више од 2000 година отац медицине Хипократ (460-370 п.н.е.) описује плаво зелену боју која се у виду слапова појављује у пределу зенице што по њему указује на слепило. Управо на основу изгледа пупиларног предела према грчкој речи Γλαύκος која означава плаво-зелену боју мора, ова болест добила је назив глауком. Ипак, Хипократ није правио разлику између катаракте и глаукома, а опис се односио на слепило које је давало празан поглед са сивкастим одсјајем у пределу зеница.

У дугој историји од времена Хипократа до средине XIX века о глаукому се веома мало знало. Читав низ очних обољења којима се није знао узрок, а међу којима се налазила и катаракта, означавана су као глауком. Прошло је још много векова док се глауком није диференцирао од других болести, посебно од катаракте.

Постоји само неколико записа који потичу из средњег века у којима арапски лекари дају неке описе глаукома.

Тако у X веку Ат Табари у „Хипократовим записима“ описује запаљење и повишен очни притисак код ових болесника.

Самс ад Дин од Каира 1348. описује стање ока које се карактерише великом тврдином, хемикранијом, смањењем вида и проширеном зеницом, али мисли да је то последица присуства неких материја у ретиналним крвним судовима. И поред доста добрих описа ове болести сазнања о начину настанка и лечења нису напредовала све до почетка XIX века.

Први детаљни опис болести даје Richard Banister 1622. у првој офталмологији *Banisters Breviary* где описује тврдину булбуса код глаукома. Banister је превео текст William Guillemea из 1585 „114 болести ока“ које су узете из старих списа Арапа и Грка.

Michel Brisseau 1709. указује на разлику између глаукома и катаракте али наводи да су основне промене у стакластом телу. Ово мишљење се одржало све до појаве могућности прегледа оптичког диска.

Тек 1818. године Antonie Pierre Demours дао је први опис глаукома и опис појаве прстенова дугиних боја око извора светлости. Неколико година касније (1823.) George James Guthrie увео је за ову болест назив глауком.

Наредних година сазнања о глаукому су се увећавала тако да 1830. William Mackenzie, аутор прве обимне студије из офталмологије на енглеском језику „Практичне расправе о болестима ока „наводи да је код глаукома очна јабучица увек тврђа него код здравих особа“. На овај начин се полако у истраживања у области глаукома уводи улога интраокуларног притиска.

Шкотски офталмолог W.Mackenzie је први предложио парацентезу као могући начин да се смањи тврдина ока код глаукома. Ипак тек са појавом генијалног Albrecht von Graefe који је користећи тек пронађени офталмоскоп (H. Helmholtz 1851.) дефинисао глауком као болест ока која се карактерише повишеним очним притиском, ексаваацијом папиле очног живца и испадима у видном пољу. Он износи и прву поделу глаукома на акутни инфламаторни, хронични конгестивни и трећи облик са амаурозом и тоталном ексаваацијом папиле очног живца. Von Graefe уводи и иридектомију, као прву хируршку интервенцију, у терапију глаукома (8). Да сваки глауком није праћен конгестијом нашао је Дондерс 1866, уводећи појам симплекс глаукома када постоји висок очни притисак без знакова конгестије.

Двадесети век донео је велики напредак у истраживању глаукома. Тако је 1938. године Jonas Friedenwald показао да се коморна течност активно ствара у цилијарним наставцима и да не представља једноставни дијализат плазме. Откривање водених вена које се спајају са Шлемовим (Schlemm) каналом допринело је бољем сагледавању и разумевању хидродинамике ока. (K.W. Ascher). Ото Баркан је проучавањем ембрионалних поремећаја у стварању предње очне коморе допринео упознавању механизма настанка конгениталног глаукома као и његовог лечења. Касније су се јављала бројна саопштења која су отварала пут ка бољем разумевању патогенезе болести као и проналажењу нових начина лечења.

Прегледом главе оптичког живца као и откривањем sup/disc односа и указивањем да је његово повећање знак прогресије болести направљен је велики напредак у дијагностици и праћењу глаукома (Mansour F.Armaly1969.). Годину дана касније (1970.) Stephen Drance указује на значај појаве хеморагија на папили очног живца у дијагностици и прогнози примарног глаукома отвореног угла. Овај аутор поставља и прву савремену дефиницију глаукома где се наводи да је то оптичка неуропатија. На овај начин се у први план стављају промене на очном живцу које за последицу имају функционалне промене у видном пољу.

Оснивач модерне глаукоматологије је свакако W. Leydhecker који је написао и први савремени уџбеник глаукоматологије (1960). На основу својих истраживања као и анализом светске литературе он је нашао да се глауком јавља код 1 до 2% становништва старијег од 40 година (9).

1.1.2 Историја истраживања глаукома код нас

Већ крајем XIX века у Србији су урађене прве операције глаукома. То је била иридектомија, а касније и ириденклеиза (Ј. Станковић 1896.) што је објављено у Српском архиву (10).

Доласком првог нашег офталмолога др Ђорђа Нешића са специјализације из Москве 1898. који је као војни лекар организовао лечење офталмолошких болесника у оквиру војног санитета почиње развој модерне офталмологије код нас.

Отварање првог кабинета за глауком на Очној клиници у Београду 1968, и првог Одељења за глауком 1969. (Д. Цветковић) допринели су бржем развоју глаукоматологије код нас (11). Од тада се ова област непрекидно развија пратећи сва светска истраживања и достигнућа из глаукоматологије. Тако је у Југославији до распада одржано десет конгреса посвећених глаукому на којима су утврђивани протоколи за дијагностику и лечење глаукома. Наши лекари су учествовали у оснивању Европског удружења за глауком и дали значајан допринос његовом развоју.

1.1.3 Историја хирушког лечења глаукома

Већ на почетку периода интензивног истраживања у области глаукома које започиње са радовима Албрехта фон Грефеа (Albrecht von Graefe), као и са упознавањем основних патогенетских механизма у настанку појединих врста глаукома започео је и развој хирургије глаукома са увођењем бројних хируршких метода.

Албрехт фон Грефе већ 1857. уводи хируршку иридектомију у лечење глаукома, додуше мислећи да се овом методом смањује продукција коморне течности. Ова метода се показала као веома ефикасна код ангуларних глаукома, иако није доводила до смањења продукције очне водиче. Трепанација склере коју је описао Argyll Robertson 1876, предња склеректомија (Louis De Wecker 1878), затим иридосклеректомија (Bader и Lagrange, 1903) представљале су почетак филтрационих операција у лечењу глаукома.

Повећање супрахороидалног отицања коморне течности, као и по Холту (Holth), смањење продукције очне водиче, постигнуто је циклодијализом коју је први увео Heine 1905. Даљи развој филтрационих операција имао је као циљ дозирано снижење ИОП-а, али и то да се ефекат што дуже одржава. Из тих разлога уведена је 1905. ириденклеиза по Холту. Касније је и Миодраг Станковић увео своју модификацију ове методе и она се дуги низ година примењивала у клиничкој пракси код нас и у свету као ириденклеиза по Holth-Станковићу.

Увођење трепана за прављење отвора на склери омогућило је да се филтрациони отвор стандардизује по величини. Ову методу је први применио енглески офталмолог R. Elliot и описао је 1909 у „Sclerocorneal trephining in the operative treatment of glaucoma“. Проблем затварања филтрационог отвора код неоваскуларног глаукома покушао је да реши офталмолог са Малте L. Preziosi предложивши да се отвор на склери који повезује предњу очну комору са субкоњунктивним простором направи термокаутером. Ова се метода користила до средине XX века, али због изражене постоперативне хипотоније сада се више не користи.

Meyer Schwickerat 1956. г. је описао иридотомију ксенонском лапом и на тај начин је ова метода почела да се примењује у превенцији и отклањању пупиларног блока.

У лечењу конгениталног глаукома направљен је велики помак после проналаска гониоскопије и увођења гониотомије аб интерно по О. Баркану 1936. Ова метода се уз извесне измене и данас користи.

Велики проблем фистулизирајућих операција глаукома била је постоперативна хипотонија изазвана прекомерном филтрацијом. Она је доносила веће проблеме и пацијенту и хирургу јер је доводила често до великог функционалног, али и анатомског оштећења ока. Увођење покривене трабекулектомије знатно је смањило постоперативну хипотонију. Код ове методе се на склери прави поклопац величине 4x3мм са базом на лимбусу, на 12h. који обухвата пола дебљине склере, а испод њега се прави мањи квадрат који ствара комуникацију са предњом комором, а захвата дубоке ламеле склере као и предео трабекулума. Фиксирањем на крају површног поклопаца - флапа добија се ограничена филтрација тако да се очна вода коз отвор на трабекулуму и дубоким ламелама дренара у простор испод површног поклопаца и постепено отиче у субкоњунктивални простор градећи филтрационо јастуче које регулише отицање очне воде, а тиме и ИОП. Ову методу описао је J.E. Cairns 1968, а значајну модификацију дао је J. Фронимоуполос (1970). Уз извесне модификације ова метода се и данас најчешће користи код одмаклих облика глаукома где је потребно велико снижење ИОПа. Да би се и овде смањила прејака филтрација отвор на дубоким деловима склере и трабекулума врши се посебним инструментом „панчом“ (punch) који омогућава да је величина филтрационог отвора увек истих димензија. Ова операција се у Србији ради од средине седамдесетих година и резултати су објављивани у разним домаћим и светским часописима (12). То је и сада најчешће примењивана антиглаукомна операција и код нас и у свету (13).

Велики корак у хирургији глаукома представљало је увођење дренажних импланта, односно система цевчица које се уграђују у предњу очну комору и одводе очну воду у субкоњунктивално пласиран колектор из којег се течност дифузно ослобађа. Ову методу у клиничку праксу увео је 1968. Anthony Molteno и она је у почетку била праћена бројним компликацијама, најчешће везаним за прекомерну филтрацију. Усавршавањем самих импланта добијени резултати су знатно бољи, тако да се метода и данас примењује код веома одмаклих случајева глаукома где је потребно снижење ИОП за 50% и више од почетне вредности ИОП-а.

Даљи напредак у хирургији глаукома омогућен је применом антимаболита интраоперативно код фистулизирајућих операција, као и постоперативно уколико дође до појаве јачег ожиљавања у пределу филтрационог јастучета. Ово модулирање процеса зарастања склералног флапа допринело је да се ефикасност ових операција повећа на 80%, а сама процедура од када је први пут уведена 1983. преживела је бројне модификације и побољшања. Даља истраживања у хирургији глаукома довела су до увођења читавог низа нових операција које се означавају као неперфорантне. Код ових операција се не отвара предња комора већ се филтрација врши кроз заостале дубоке ламеле склере што омогућава знатно мању филтрацију али и слабији ефекат. Дубока склеректомија са додатком импланта или без њега представља најчешће примењивану операцију из ове групе хируршких захвата.

1.2 Дефиниција и класификација глаукома

Све дефиниције и класификације глаукома су арбитрарне и циљ им је да обухвате што већи број болесника чије се структурне и функционалне промене могу подвести под заједнички термин глаукома. Сада се глауком дефинише као прогресивна оптичка неуропатија која се карактерише одређеним структурним променама на глави оптичког нерва као и у слоју нервних влакана. Болест је праћена карактеристичним променама у видном пољу које показују знаке прогресије. Повишени ИОП је раније улазио у дефиницију глаукома али се сада наводи само као фактор ризика.

Постоје бројне класификације глаукома, али и поред тога све досадашње класификације показују и бројне недостатке. Тако неки облици болести не припадају ни једној категорији или припадају истовремено већем броју категорија. Свака добра класификација има задатак да омогући лакше постављање дијагнозе, боље спровођење терапије, омогућавање лакшег праћења броја оболелих, упоређивања начина лечења у разним студијама као и у различитим установама.

Најшире прихваћена класификација дели све глаукоме на:

1. Примрне
2. Секундарне
3. Конгениталне

Примарни глаукоми представљају групу болести којима се прави узрок не зна, док су секундарни последица неког познатог обољења као што су запаљења, повреде, интрабулбарни тумори и др. У трећој групи се налази и најмањи број болесника, а она обухвата оне врсте глаукома који су изазвани наслеђем и поремећајима у ембрионалном развоју структура ока.

Примарни глаукоми обухватају највећи број болесника и деле се на ангуларне и примарне глаукоме отвореног угла. Дефиниција ангуларних глаукома се у историји значајно мењала тако да се овај облик означавао као конгестивни, инфламаторни, акутни и др.

Савремени приступ овом проблему показује да је у основи овог обољења иридотрабекуларна опструкција која доводи прво до функционалног блока угла, а касније и до органског блока (14) услед чега долази до скока ИОП и до одговарајућих промена на очном живцу као и у видном пољу. Класификација ангуларног глаукома према EGS (EGS Guidelines 4th edition) заснована је на степенима затварања иридокорнелног угла и дели затварање угла на:

- Суспектно примарно затварање угла. (primary angle closure suspect)
- Примарно затварање угла (primary angle closure)
- Примарни ангуларни глауком (primary angle closure glaucoma)

У зависности од начина испољавања затварања угла (angle closure) подела се може извршити на :

- Примарно суспектно затварање угла (primary angle closure suspect)
- Акутни напад затварања угла (Acute angle closure attack)
- Интермитентно затварање угла (Intermittent angle closure)

- Хронични ангуларни глауком (Chronic angle closure glaucoma)
- Стање после акутног напада (Status post angle closure attack)

Ова основана подела примарних глаукома је јасна, заснована на патогенетским механизмима, обухвата највећи број болесника и омогућава лакши дијагностички и терапијски приступ овој болести.

Постоји класификација која глаукоме дели на оне који су изазвани поремећајем унутрашњег тока очне водике и оне који су изазвани поремећајима спољашњег отицања очне водике.

Поремећаји унутрашњег протока очне водике су изазвани пупиларним блоком или скупом поремећаја у циркулацији који се означавају као малигни глауком. Глаукоми настали као последица отежаног отицања очне водике настају као последица поремећаја у трабекулуму (неоваскуларизација) или поремећаја у Шлемовом каналу, колекторним каналима, венском систему (повишен венски притисак).

Друга класификација (15,16) заснована је на клиничкој слици болести, месту опструкције које може да буде претрабекуларно, као што су задње синехије после запаљења, затим трабекуларни поремећај протока коморне течности (оштећења трабекулума) као и поремећај пост трабекуларног протока коморне течности код повећаног еписклералног венског притиска (каротико-кавернозна фистула). Такође се наводе поделе глаукома на основу узрока који је довео до пораста ИОП, посебно код секундарних глаукома. Тако се описују глаукоми изазвани променама на сочиву, обољењима ретине, узимањем неких лекова (стероидни глауком).

1.3 Епидемиологија глаукома

Глауком представља групу обољења која се карактерише прогресивном оптичком неуроптијом и која, ако се не лечи, доводи до слепила. Епидемиолошке студије показују да је глауком најчешћи узрок превентбилног слепила, а други узрок уопште слепила у развијеним земљама. Тако се у великим студијама доказује да је учесталост глаукома код

особа старијих од 40 година 1-2%. Са старашћу број особа са глаукомом се повећава тако да се код особа старијих од 80 година налази чак 10% болесника са глаукомом.

Примарни глауком отвореног угла (РОАГ) је најчешћи облик глаукома у Европи, Америци, док је глауком због затварања угла (РАСГ) чешћи у неким деловима Азије, или је једнак проценту броја РОАГ, на пример у Кини (17).

У нашој земљи се сматра да има око 50-60.000 болесника са глаукомом. На основу истраживања великих студија показало се да се од глаукома лечи тек половина болесника што указује да је број болесника од глаукома знатно већи него што се сматра према броју евидентираних болесника.

Глауком у свим својим облицима, као примарни, секундарни и конгенитални, представља други водећи узрок слепила и поред изванредних могућности за лечење код нас као и у најразвијенијим земаљама света(18). На нашим просторима учесталост примарног глаукома отвореног угла (РОАГ) је далеко најчешћа. У САД се процењује да има око 2.25 милиона особа старијих од 40 година који болују од глаукома(19,20) при томе око половина болесника остаје неоткривена све док промене не доведу до значајног смањења вида (21,22), Код нас нема података о овом односу али се предпоставља да је он сличан. Такође се процењује да око 10 милиона особа има ИОП преко 21mmHg и да ће око 10% тих особа добити глауком у наредних 10 година (23). Сматра се да уколико је ИОП виши већа је и вероватноћа да ће се чешће и брже развијати оптичка неуропатија. Такође се наводи да најмање један од 6 болесника са глаукомом (РОАГ) никада није имао повишен очни притисак, што указује да повишени ИОП није једини фактор који може да допринесе настанку глаукома (24,25).

Спровођењем добро контролисаних мултицентричних студија дошло се до веома драгоцених сазнања о повезаности ИОП и настанка глаукома, о раном испољавању глаукома, ефекту снижења ИОП-а на прогресију болести и др. Тако Ocular Hypertension treatment study (OHTS) и Early Manifest glaucoma trial (EMGT) показују значај ране дијагнозе и терапије глаукома. OHTS показује место и улогу фактора ризика као што су централна дебљина рожњаче (ССТ), узраст, очекивана дужина живота у доношењу одлуке за почетак и врсту терапије (26,27,28), EMGT указује да рано започињање лечења успорава прогресију

болести, као и да прогресија показује корелацију са висином ИОП-а (29,30). Ефекти различитих интервенција код глаукомних болесника са јасно испољеним оштећењима функције и структуре приказани су у Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS), Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) и Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (CNTGS) (31). CIGTS студија је показала да снижење ИОП-а медикаментном или хируршком терапијом доводи до очувања видног поља код већине болесника(32). AGIS је показала да се смањењем флукуација ИОП-а као и довођењем ИОП-а испод 15mmHg, односно испод 18mmHg у току 6 година праћења зауставља пропадање видног поља(33,34). Слично, CNTGS у рандомизираној студији код пацијената са нормотензивним глаукомом (NTG) који имају одмакле промене у видном пољу доказано је да снижењем ИОП за најмање 30% почетне вредности долази до стабилизације промена у видном пољу, али је појава катаракте честа (31).

1.4 Фактори ризика за појаву глаукома

Фактори ризика нису синоними за узроке глаукома. Постоје веома сложени односи између фактора ризика и настанка болести, између прогресије болести и појединих фактора који су још увек непознати, али се може сматрати на основу великих студија да је повишени ИОП најзначајнији фактор ризика у настанку и развоју глаукома.

Узраст игра важну улогу, тако што се учесталост болести повећава са старашћу. Позитивна породична анамнеза је такође значајан елемент у процени ризика за појаву глаукома. За системску хипертензију као и за дијабет нема доказа да су фактори ризика (35).

Утврђивање фактора ризика има великог значаја за рану дијагнозу ове болести што доприноси спречавању тешких последица по вид које настају по некад и поред адекватне терапије глаукома. Постоје многе контроверзе око улоге расе, припадности одређеним народима на учесталост глаукома (17,36). Тако бројне студије показују да је учесталост РОАГ у општој популацији одраслих особа 1-2% при чему се код особа црне расе преваленце увећава за четири пута (21).

Скрининг, као метод раног откривања болести ако обухвата само мерење ИОП-а, без увида у стање оптичког диска као и налаза видног поља, није адекватан метод ране дијагнозе, а када се у оквиру скрининга ураде и ови параметри, сам поступак проналажења оболелих постаје сувише скуп и компликован тако да се не исплати те се и не користи (37).

Много поузданије је да се свим особама које долазе за прве пресбиопне наочаре као и из других разлога код офталмолога уради комплетан офталмолошки преглед који обухвата тонометрију, офталмоскопију и по потреби периметрију.

Поред ИОП-а, пажљивим офталмолошким прегледом могу се открити и други локални фактори ризика као што су (38):

- Псеудоексфолијације
- Пигментни дисперзиони синдром
- Смањена централна дебљина рожњаче
- Миопија
- Хеморагије на оптичком диску
- Повећан $cup/disc$ однос
- Асиметрија екскавације диска

Општи фактори ризика су такође значајни за рано откривање глаукома:

- старост
- раса
- породична анамнеза
- дијастолни перфузиони притисак
- мигрена и периферни вазоспазам
- пол за ангуларни глауком
- алкохол
- пушење

Осим набројаних посебно се наводи вазоспастични синдром, артеријска хипотензија и др.

1.5 Глауком и ИОП

Подаци о истраживањима етиологије, клиничке слике и лечењу глаукома налазе се у скоро целокупној медицинској историји. Тако се још у старој Грчкој реч Γλαύκος од које потиче назив глауком односи, вероватно, на матурну катаракту или на едем рожњаче који је последица високог очног притиска.

Данас се под глаукомом подразумева читав низ клиничких слика при чему је код свих присутна карактеристична оптичка неуропатија са раличитим степеном ексакације и промена неуроретиналног обода главе очног живца уз одговарајуће промене у видном пољу. Тако се глауком посматра као карактеристичан скуп промена функције и структуре оптичког нерва.

Улога ИОП у настанку болести није довољно јасна и за разлику од времена када се у дефиницији глаукома на првом месту налазио повишени очни притисак који је само праћен структурним и функционалним променама на очном живцу, истраживања са краја двадесетог века и почетка 21. века показала су да је повишени очни притисак само најзначајнији фактор ризика у настанку ове болести.

Свакако, далеко најчешћи облик глаукома је примарни глауком отвореног угла (РОАГ) који представља мултифакторијално обољење оптичког нерва и карактерише се прогресивном атрофијом оптичког нерва и прогресивним губитком ганглијских ћелија ретине и њихових аксона уз отворен коморни угао.

За разлику од РОАГ, код секундарних глаукома као и код ангуларног глаукома повишени очни притисак је увек присутан. Колико је познато, примарни глаукоми нису удружени са неким системским или локалним обољењем које доводи до пораста отпора у дренажном систему ока. Сматра се да је пораст отпора у дренажном систему последица могуће генетске предиспозиције као и других фактора који су за сада још увек непознати.

Секундарни глаукоми који настају као последица промена неких других, познатих обољења која доводе до пораста ИОП, као што су интрабулбарни тумори, неоваскулаизација коморног угла, фиброза угла као последица повреда и др. доводе до развоја оптичке

неуропатије изазване повишеним ИОП-ом. Структурне и функционалне промене овакве неуропатије су идентичне код примарних и секундарних глаукома, према већини аутора. Иако је патогенеза примарних и секундарних глаукома различита, крајњи исход, атрофија очног живца, као и промене у видном пољу код примарних и секундарних глаукома су исти. Дакле, повишени очни притисак је код РОАГ фактор високог ризика за настанак болести док је код секундарних глаукома претходник функционалних и анатомских промена очног живца. Иако, овако изгледа да је улога у настанку оптичке неуропатије код РОАГ и секундарних глаукома различита, ипак је деловање на ИОП, односно снижавање ИОП-а једини поуздани начин лечења свих облика глаукома.

ИОП је одређен односом између количине створене очне воде и количине истекле очне воде из ока у јединици времена. Отицање је одређено отпором у дренажном систему ока као и висином еписклералног венског притиска.

Код глаукома пораст ИОП-а је изазван порастом отпора у дренажном систему, као основним механизмом, док се пораст стварања очне воде сматра само као теоријска могућност за настанак пораста ИОП-а.

Разматрање утицаја повишеног ИОП-а на настанак оптичке неуропатије је веома комплексно. Резистентност очног нерва на повишени очни притисак је веома различита и зависи од бројних фактора, као што су прокрвљеност папиле очног живца, интракапиларног притиска, функционалности крвотока папиле и способности да се прилагоди условима повишеног очног притиска. На то свакако утиче и стање крвних судова, локално као и опште. На овај начин се објашњава различита брзина прогресије структурних и функционалних промена при истим вредностима ИОП-а као и могућност да се и поред повишеног притиска у току праћења од више година не појаве знаци оптичке неуропатије (ОНТS), односно да се и поред нормалног ИОП-а појави глауком (31).

Из овога се може закључити да отпорност аксона нервних влакана очног живца одређује при ком ИОП-у ће се појавити функционалне и органске промене у току глаукома. Управо та висина ИОП-а при којој се неће јављати промене у току лечења глаукома се означава као циљни притисак, односно онај очни притисак који ће зауставити напредовање промена. Ипак, не може се рећи који је то притисак који ће код неког болесника потпуно сигурно, да

заустави напредовање промена, али се може поуздано рећи на основу бројних студија да ће се прогресија веома успорити или чак зауставити (34). Изражене флукуације ИОП- такође могу додатно да утиче на појаву прогресије што се види када и поред снижавања притиска не долази до заустављања промена у видном пољу и на папили очног живца (33).

1.6 Хидродинамика ока

Циркулација коморне течности унутар очне јабучице омогућава одржавање облика очне јабучице, провидност оптичких медија, допремање хранљивих састојака до структура ока, посебно у аваскуларним структурама као што су рожњача, сочиво, стакласто тело као и одвођење продуката метаболизма у овим структурама. Очна водица допрема глукозу, кисеоник, аминокиселине, одводи продукте метаболизма као што су млечна киселина, угљендиоксид и др. (39,40).

Очна водица има улогу у одбрани структура ока, односно у имунолошком одговору. Она помаже и одржавању ИОП-а у границама неопходним за нормално функционисање очних структура. Сматра се да очна водица настаје у цилијарним наставцима и да се сваког минута створи око 2-3 μ L.

Сложени механизми стварања коморне течности као и њеног отицања у систем опште циркулације представљају још увек загонетку која је у великом делу откривена, али ипак се сви елементи не познају. Управо у односу између стварања и отицања очне водиче ствара се хидростатски притисак којим течност делује на структуре и омотаче ока, а што се изражава заједничком резултантом, односно висином очног притиска.

Ако имамо у виду да се целокупна терапија глаукома заснива на довољном –адекватном снижавању ИОП-а то показује колико је значајно изучавање анатомије и физиологије стварања и отицања очне водиче односно хидродинамике.

1.6.1. Анатомија и физиологија стварања очне водице

Цилијарно тело заједно са ирисом гради предњу увеу. Цилијарни мишић гради спољашњи део цилијарног тела и на пресеку је у виду троугла који се састоји од три групе мишићних влакана са врхом постављеним према позади.

Најудаљенија, уздужна влакна се припајају на склерални гребен, прелазећи делом и на трабекулум. Средња радијална и унутрашња циркуларна влакна граде основу овога троугла и могу се видети гониоскопски као трака цилијарног тела. Унутра од цилијарног мишића налази се око 70 радијално постављених цилијарних наставака који се пружају према задњој комори. Ови наставци доспевају одмах из корена ириса стварајући цилијарни сулкус. Велики наставци (*processus major*) су дужине око 2мм и висине око 1мм, имају неправилну, наборану површину. Део парс плана прелази преко цилијарног мишића и шири се од цилијарних наставака до зупчасте линије (*ora serrata*). Сочивне зоне настају између непигментних епителних ћелија и имају припој на предњој и задњој капсули сочива.

Цилијарни наставци су места стварања очне водице. Хистолошки се сваки наставак – *processus* састоји од фиброваскуларног језгра и двоструког епителног слоја који прелази позади у парс плана. Оваква грађа омогућава процес стварања коморне течности који се састоји од ултрафилтрације плазме кроз капиларни ендотел што је праћено активном секрецијом коморне течности из цилијарног епитела у задњу очну комору.

Капилари цилијарног мишића имају ендотелни слој који је непропустљив за читав низ материја. Насупрот томе капилари цилијарних наставака имају већу пропустљивост захваљујући фенестрацијама које се састоје од циркуларних пора где су ћелијске мембране спојене.

Епител цилијарних наставака обезбеђује секрецију коморне течности и чини анатомску основу хематоокуларне баријере. Овај епител се састоји од два проста епителна слоја спојена апексима ћелија са базалном мембраном пигментног слоја који облажу задњу очну комору.

Пигментни епител кореспондира напред са предњим миоепителом ириса а позади са ретиналним пигментним епителом.

Пигментне епителне ћелије имају бројне меланозоме са умереним бројем митохондрија што указује на умерен метаболизам. Насупрот томе непигментне епителне ћелије великим делом леже на танкој базалној мембране са бројним прстоликим наставцима. Ове ћелије немају меланин али имају бројне митохондрије и екстензивнији rough endoplasmatic retinaculum што указује на интензивнији метаболизам у њима. Управо то и потврђује да се преко њих врши активно стварање очне водиче.

Специфични интерцелуларни спојеви се виђају на цилијарном епителу оба слоја. Они се састоје од накупина интрамембранозних протеина који се зову конексони и који формирају канале између ћелија омогућавајући јонима и малим молекулима као што су аминокиселине, шећери, нуклеотиди да се крећу између њих. На овај начин два слоја епителних ћелија функционишу као функционални синцицијум за стварање очне водиче.

Други тип ћелијских спојева, zonula occludens или tight junction постоји само између непигментних епителних ћелија близу њихових апикалних делова, стварајући хематоокуларну баријеру на апексима - врховима међућелијских пукотина (41,42).

Ови спојеви се састоје од система непрекидних анастомозирајућих линеарних нити које су спојене са ћелијским мембранама. Они формирају траке око епителних ћелија и спречавају пролазак макромолекула из строме у задњу комору. Ови tight junction, чине јаку селективну баријеру, спречавајући кретање макромолекула у задњу комору. Са друге стране омогућавају дифузију воде и малих молекула у задњу комору што помаже одржавању осмотског градијента кроз цилијарни епител.

Иницијално очна водича се ствара у цилијарним наставцима да би касније у контакту са рожњачом, дужицом, сочивом, стакластим телом при проласку из задње у предњу комору дошло до значајних промена у њеном саставу.

Позната су најмање три механизма којима се ствара очна водича:

1. Ультрафилтрација се обавља кроз фенестриране капиларе цилијарних наставака тако да ультрафилтрат доспева у строму ових наставака на основу специфичних особина

фенестра на капиларима цилијарних наставака. Овај ултрафилтрат садржи високе концентрације протеина плазме.

2. Дифузијом се ствара велики део течности.
3. Веома значајна количина очне водике, њен највећи део, настаје активним транспортом насупрот концентрационом градијенту.

Стварање очне водике почиње ултрафилтрацијом плазме из капилара цилијарних наставака а затим активним транспортом-секрецијом у задњу очну комору из цилијарног епитела,

+Ултрафилтрација подразумева филтрацију воде и у води растворених супстанци кроз ћелијску мембрану. Ово се обавља услед релативног осмотског и хидростатског градијента притисака који постоји у капиларима и строми цилијарних наставака

То је највероватнији механизам којим састојци плазме прелазе у строму цилијарних наставака, а онда се потискују у епител да би се активним транспортом из цилијарног епитела састојци транспортовали у задњу комору.

Капилари цилијарних наставака су необично пропустљиви тако да је и ултрафилтрат веома богат протеинима. Та вредност се креће око 60% од количине протеина у плазми(44).

Ултрафилтрација кроз цилијарни епител не утиче значајно на количину створене очне водике, али има веома значајно место у целокупном процесу стварања очне водике

Следећи корак у стварању очне водике после ултрафилтрације је активна секреција јона из непигментног слоја цилијарног епитела. Tight junction између ћелија непигментног цилијарног епитела омогућава да накупљање јона у међућелијским пукотинама ствара велики осмотски градијент услед кога ће вода да отиче у задњу комору(45).

Постоје вероватно неколико секреторних процеса одговорних за активни транспорт течности кроз цилијарни епител. Транспорт натријума је основни механизам за проток воде. Натријум се транспортује преко Na-K пумпе активацијом АТП аденозин трифосфата.

Присуство високих концентрација аденозинтрифосфатазе налази се у латералним интердигитацијама непигментног цилијарног епитела и указује на вероватно место

секреције очне водиче(46,47). Доказ улоге овог ензима у стварању очне водиче је и његова инхибиција оубаином која доводи до смањења продукције очне водиче (48).

Електро хемијски дисбаланс створен транспортом натријума коригован је негативно наелектрисаним јонима који прате натријум. Један од тих јона је бикарбонатни, а настаје уз помоћ ензима карбоанхидразе која катализује конверзију CO_2 и H_2O у HCO_3 . Овај ензим се налази у непигментном епителу (46). Примена инхибитора карбоанхидразе инхибише конверзију CO_2 и воде у HCO_3 што доводи до редукације стварања очне водиче. Поред тога карбоанхидраза учествује у одржавању рН који је важан за одржавање АТФ-азе.

Активни транспорт других јона такође може утицати на процес секреције очне водиче. Разлике између пигментних и непигментних ћелија омогућавају кретање течности између ових слојева стварајући услове за пасивни транспорт у задњу очну комору на основу разлике у осмотском градијенту преко специфичних јонских канала (49).

Под нормалним условима активна секреција-транспорт је одговорна за стварање око 80 до 90% укупно створене коморне течности (34).

Дифузија је пасивно прелажење супстанца кроз ћелијску мембрану према мањем концентрационом градијенту

Материје као што су кисеоник и глукоза које су неопходне за метаболизам сочива и рожњаче не транспортују се у очну водичу као део активне секреције. Оне пролазе хематоокуларну баријеру једноставном или олакшаном дифузијом. Потрошња ових материја доводи до стварања осмотског градијента који им омогућава дифузију у задњу комору, односно, очну водичу.

Природна регулација стварања очне водиче следи циркадијалне токове у организму нарочито одређене циркулишућим катехоламинима као и другим факторима.

Константна количина коморне течности је важна за елиминацију продуката метаболизма. На основу тога се сматра да значајна редукација стварања очне водиче може да доведе до оштећења структура ока повећањем концентрација штетних материја.

Свакако да је хидродинамика ока у зависности од опште циркулације као и од срчане функције имајући у виду да се на основу разлике у притисцима између васкуларног система и хидродинамског система обавља отицање или дренажа очне водике из ока.

Највећи утицај на висину ИОП-а има отпор у дренажном систему ока. Отицање очне водике највећим делом обавља се преко корнеосклералног трабекулума, Шлемовог канала, еписклералних вена до венског система.

Иако је овај конвенционални пут, преко корнеосклералног трабекулума и Шлемовог канала, најзначајнији јер обухвата и највећу количине очне водике, између 83 и 96%, важну улогу имају и неконвенционални путеви отицања који су посебно значајни за разумевање патогенезе глаукома, али још више за неке облике деловања терапије глаукома (50-53).

1.6.2 Састав очне водике

Утврђено је да постоје бројне разлике у саставу очне водике и плазме што указује да очна водика није ултрафилтрат плазме. Посебно се ове разлике испољавају у саставу протеина, вероватно због функције tight junction спојева хематоокуларне баријере(54).Уједно то потврђује да постоји специфични секреторни активни механизам којим се ствара очна водика. Тако се у очној водици налази ниска концентрација беланчевина и висока концентрација аскорбата.

Очна водика садржи мање од 1% протеина који се налазе у плазми. Изузетак представља трансферин који је у већој концентрацији у очној водици него у плазми (55).

Показано је да TGF β 2 може бити у већој концентрацији у очној водици пацијената са POAG него код здравих особа (56). Није јасно зашто ове разлике постоје, а ни каква им је улога.

Познато је да поремећаји хематоокуларне баријере значајно повећавају концентрацију протеина (посебно оних који учествују у коагулацији и фибринолизи).

TIGR или миоцилин протеин је имунохистохемијски локализован на унутрашњејем увеалном и предњем делу трабекулама код здравих очију. Овај протеин који се ослобађа излагањем културе трабекуларних ћелија глукортикоидима (57) је такође присутан у коморној течности човека (58).

Могућа функција ових протеина, посебно оних са малом молекулском тежином би била у регулисању отпора у дренажном систему пошто они делују на екстрацелуларни матрикс трабекулама(59).

1.6.3 Анатомија и физиологија дренажног система ока

Лимбус је део ока, на споју између склере и рожњаче при чему се са унутрашње стране склере налази склерални сулкус. На предњој ивици склералног сулкуса је Швалбеова (Schwalbe) линија. Склерални сулкус је дефинисан позади унутрашњом ивицом склералног гребена, напред предњим проширењем склере која делимично затвара задњи део сулкуса. Трабекуларна мрежа се налази између предње коморе и Шлемовог канала припајајући се напред на Швалбеову линију, а позади на склерални гребен и цилијарни мишић. Швалбеова линија представља једно избочење промера 50 до 150 микрона које се налази на целој циркумференцији и уједно представља завршни део мембране Десцемети. На овом месту се корнеални ендотел наставља трабекуларним ендотелом, а трабекулум се припаја на корнеалну строму. Сматра се да ћелије које се налазе на Швалбеовој линији стварају фосфолипидне материје које олакшавају отицање очне воде (60).

Склерални прстен је фиброзни прстен који се напред спаја са трабекулумом а позади са склером и делом цилијарног мишића. Сам прстен се састоји од колагена тип I и III и око 5% еластичних влакана кружно оријентисаних. Када се цилијарни мишић контрахује он повлачи склерални гребен према позади. Највеће ламеле у трабекулуму које се налазе према предњој комори су везане за гребен и при контракцији цилијарног мишића се ротирају унутра и пут назад. Услед овога се при грчу цилијарног мишића помера цео трабекулум пут унутра и позади што повећава интертрабекуларне просторе и лумен Шлемовог канала.

Претпоставља се да се око склералног гребена налазе и механо рецептори који могу да региструју притисак на склералном гребену при променама ИОП-а.

Трабекулум има облик троугла са врхом усмереним према Швалбеовој линији а базом према склералном гребену . Унутрашњи слојеви трабекулума се граниче са предњом комором и означавају се као увеални трабекулум. Нежне траке дужичних наставака-процесуса код неких особа су више изражени и полазе од предње површине дужице припајајући се на дубље делове увеалног трабекулума или на Швалбеову линију. Увеални трабекулум се напред припаја у пределу Швалбеове линије, а позади на цилијарно телу или корен дужице.

Следећи слој који је површнији је корнеосклерални трабекулум. Он се састоји од 8-14 паралелних слојева или ламела чија је дебљина од 5-12 микрона. Ламеле близу предње коморе су спојене са Швалбеовом линијом. Ове ламеле се даље пружају до склералног гребена. Лонгитудиналне тетиве влакана цилијарног мишића напред се припајају на задњи део корнеосклералног трабекулума као и на склерални гребен (61).

Унутрашње ламеле према предњој комори су дебље него оне ближе Шлемовом каналу. Ове ламеле су међусобно повезане цитоплазматичним наставцима (62).

Отицање очне водике обавља се кроз сложени трабекуларни систем који представља порозну, мрежасту структуру која се налази испред Шлемовог канала. Трабекуларна мрежа обухвата корнеосклералну, увеосклералну и јукстаканаликуларну мрежу. Корнеосклерални трабекулум представља централни и највећи део ове мреже, док увеосклерални део мреже обухвата периферни део, који формира латерални зид предње коморе. Ова се мрежа састоји од трабекуларних гредица између којих се налазе простори, поре, покривени ендотелним ћелијама. Уз сам Шлемов канал налази се јукстаканаликуларно ткиво.

У овој структури налазе се бројне ендотелне ћелије које чине унутрашњи зид Шлемовог канала. Ћелије су повезане дезмосомима и GAP спојевима тако да очна водика скоро слободно протиче између њих. На овим ћелијама се уочавају велике, гигантске вакуоле чија се величина мења што указује на њихову велику активност и способност активног транспорта. Веома сложени екстрацелуларни матрикс игра такође важну улогу у отицању очне водике.

Екстрацелуларни матрикс представља потпорну структуру која омогућава да у њој ћелије функционишу као јединствена структура ткива. Овај матрикс се састоји од специфичних макромолекула посебно распоређених тако да ткиву дају савитљивост и еластичност. Управо ова структура је веома подложна променама како у току живота, старења тако и у разним болестима. Претпоставља се да постоји активна повезаност између молекула матрикса, ћелијских мембрана и унутрашњих структура ћелија. На овај начин су све ћелијске функције регулисане променама у екстрацелуларном матриксу.

Главни састојци овог матрикса су колаген, еластин, протеоглигани. Постоји читав низ структура молекула који се налазе изван ћелија. Продукција ових макромолекула игра важну улогу у току живота ћелија које су у сталном контакту и интеракцији са својим екстрацелуларним матриксом. Компоненте екстрацелуларног матрикса су у непосредној зависности од присуства неких хормона, посебно фактора раста.

Екстрацелуларни матрикс обухвата базалне мембране и интерстицијални матрикс. Базалне мембране, односно базалне ламине су просечно дебеле око 100 nm и обезбеђују припој слоја ћелија, али и баријеру за филтрацију молекула, односно омогућавају interface између различитих ткива.

Интерстицијални матрикс је део везивног система и синтетизују га ћелије фибробласта. Овај матрикс окружује саме ћелије одвајајући их међусобно. Он се састоји од комплекса колагена, еластичних влакана, протеогликана, гликопротеина што чини основ ткивних структура.

Макромолекули екстрацелуларног матрикса (ЕСМ) имају као главни састојак фиброзни колаген. Ови макромолекули ЕСМ се могу груписати на разне начине дајући бројне врсте колагена који се може поделити на фиброзни, нефиброзни и филаментозни. Фиброзни колаген је карактеристичан за интерстицијални матрикс који обухвата колаген I, II, III, V и K.

Нефиброзни колаген, посебно IV учествује у изградњи базалних мембрана.

Филаментозни колаген обухвата тип VI, VII, VIII, IX који се налазе у интими великих крвних судова.

Поред колагена важну улогу игра и еластин који је фибриларни протеин и налази се у ЕСМ многих ткива. Ова еластична влакна имају две компоненте, једна је нерастворљива, аморфна материја, еластин, а друга је микрофибриларна компонента гликопротеин.

Унутрашња површина корнеосклералног трабекулума покривена је слојем ендотелних ћелија које нису континуирано повезане већ постоји дисконтинуитет како у слоју ћелија тако и у слоју базалних мембрана. Управо ове ендотелне ћелије су „потопљене“ у ЕСМ.

Спољашњи део трабекулума, односно његов јукстакаликуларни део чини значајан отпор отицању очне водиче. Смањење хидростатског притиска који постоји у предњој комори до вредности притиска који делује на зидове у Шлемовом каналу омогућиле су структуре које се налазе између предње коморе и Шлемовог канала. Пораст ИОП код РОАГ настаје као последица повећања отпора у трабекуларном систему, или јукстаканаликуларном ткиву. Функција трабекуларног система је да служи као филтер који се сам чисти уклањањем ћелијског дебрија, као и других партикула који ту доспеју. Трабекуларни систем служи и као вентил за једносмерно кретање очне водиче из ока, односно он спречава повратак очне водиче из Шлемовог канала у предњу комору. Ово је веома важна улога трабекулума јер се у Шлемовом каналу може наћи и крв.

ЕСМ који се налази у трабекулуму такође игра важну улогу у отицању очне водиче. Екстрацелуларни матрикс у трабекуларним гредицама као и у јукстаканаликуларном ткиву трабекулума игра важну улогу у настајању отпора отицању очне водиче. Експерименти су показали да перфузија и индукција трабекуларне матрикс металопротеиназе, ензима који је одговоран за покретање метаболичких процеса у екстрацелуларном матриксу трабекулума, доводи до повећања лакоће отицање очне водиче кроз трабекуларни систем (63). Насупрот овоме инхибиција матрикс металпротеиназе изазива повећање отпора у дренажном систему трабекулума. Ово указује да је метаболизам екстрацелуларног матрикса веома битан за нормално функционисање хомеостатских механизма за регулацију отпора у дренажном систему, односно регулацију ИОП-а.

Аморфни слој ткива који се налази уз сам канал показује особине базалне мембране и свакако доводи до највећег отпора. Управо у том региону су најизражајније промене код пацијената са примарним глаукомом отвореног угла (РОАГ). Спољашњи зид Шлемовог

канала је гладак и на њему се налазе бројни отвори одводних колекторних канала. Кроз ове канале очна водица отиче преко аквозних вена до еписклералних венских судова и даље до системске циркулације.

Притисак у трабекуларном систему је виши него у Шлемовом каналу који представља модификовани крвни суд тако да течност прелази у овај канал на основу разлике у притисцима, али и другим механизмима.

Корнеосклерални систем поред тога што својим отпором регулише висину ИОП-а као резултанту деловања између количине створене и количине дренаране, истекле очне водице у јединици времена, има и важну улогу да спречи рефлукс крви из венског система у предњу комору. На овај начин трабекулум представља и важан део хематоокуларне баријере што омогућава да је предња комора у оптичком смислу провидна.

Трабекулум има више веома важних функција као што су:

- Регулација отицања очне водице из предње коморе
- регулацији ИОП-а,
- обезбеђивање провидности предње коморе и
- способност да ендотелне ћелије које се налазе у њему фагоцитишу изумрле ћелије, и други продукте из предње коморе.

Пошто је градијент притисака променљив трабекулум представља и део суспензорног система Шлемовог канала. Суспензорни систем Шлемовог канала се састоји од цилијарног мишића и склералног гребена, трабекуларних ламела и јукстаканаликуларних ћелија које су везане са Шлемовим ендотелијумом преко сложеног система мреже цитоплазматских наставака.

Ови наставци потичу са површине ендотелијалних ћелија које покривају ламеле и спајају се у интертрабекуларном простору укључујући дезмозоме и GAP спојеве. Саме ламеле су распоређене на целој циркумференцији и паралелне су са лимбусом, распоређене су у 12 до 20 слојева. На њима се налазе отвори који су екваторијално оријентисани величине од 12-30 микрона при чему површније ламеле имају веће отворе док оне у дубљим слојевима имају мање отворе.

Ултраструктура трабекулума показује да су ламеле грађене од разних типова колагена, еластина, ламинина; фибронектина, хепарин сулфата, протеогликана. Најдубљи слој представљају ендотелне ћелије које покривају ламеле које су спојене дезмозомима при чему пукотине између ћелија омогућавају слободан проток очне водиче. Ове ендотелне ћелије имају јасно дефинисану базалну мембрану, за разлику од оних у Шлемовом каналу (64).

Простор између Шлемовог канала и корнеосклералног трабекулума означава се као јукстаканаликуларни део трабекулума. Овај део игра значјну улогу у настанку отпора отицању очне водиче. Дебљина јукстаканаликуларног слоја је од 2 до 20 микрона и он раздваја спољашње слојева корнеосклералног трабекулума од од унутрашњег зида Шлемовог канала. Звездасте ћелије у овом делу означавају се као јукстаканаликуларне или субендотелијалне или крибриформне ћелије. Поред ових ћелија ту се налази екстрацелуларни матрикс и еластична влакна (65).

Основна супстанца у овом делу је гликозамингликан који садржи хијалуронску киселину, хондроитин сулфат, дерматан сулфат, кератин сулфат и хепарин сулфат као и комплекс гликопротеина тип III, IV, и V колагена као и фибронектин (66). Фибронектин је повећан код старијих особа као и код особа са глаукомом (67).

Еластична влакна се припајају на унутрашњи зид Шлемовог канала и на цилијарни мишић, а цитоплазматски наставци јукстаканаликуларних ћелија се спајају са ендотелним ћелијама Шлемовог канала као и са ендотелијумом трабекуларних гредица. Јукстаканаликуларне ћелије имају функцију да везују ендотел унутрашњег зида Шлемовог канала са трабекуларним ламелама (68).

Шлемов канал је васкуларни синус који иде око целог булбуса, постављен у врху коморног угла, покривен је ендотелом. Канал је окружен склером, јукстаканаликуларним трабекулумом и склералним гребеном. Његов лумен је 190-370 микрона, али сам лумен зависи од висине ИОП, тако је код високог ИОП скоро одсутан. Код хипотоније када је канал триангуларан лумен је 50 микрона позади а на апексу је 5-10 микрона (69,70). Ендотел унутрашњег зида канала игра важну улогу у настанку отпора отицања очне водиче Ове ћелије покривају лумен и величине су од 20 до 50 микрона а дебљина им је од 0.2 микрона(62,71).

Сматра се да ендотелне ћелије Шлемовог канала имају другачије порекло него остале ендотелне ћелије, јукстаканаликуларне ћелије или ендотелне ћелије које покривају трабекуларне ламеле (72). Слој ендотелних ћелија унутрашњег зида Шлемовог канала није континуиран. Базална мембрана није довољно дефинисана и има бројне прекиде за спојеве са лимфатичним системом (71).

Спољашњи зид Шлемовог канала који чини једнослојни ендотел налаже на склерални зид и на њему се налазе бројни отвори колекторских каналића који одводе очну водицу до еписклералних венских судова и даље у општу циркулацију.

Отицање очне водице неконвенционалним путевима подразумева отицање преко цилијарног тела, вероватно између влакана цилијарног мишића, затим преко супрацилијарног и супрахороидалног простора затим уз цилијарне нерве, цилијарне крвне судове, вортикозне вене до опште циркулације. Овај пут први је открио у експерименталним условима на мајмунима Бил 1962, а на човеку 1971. (50). Он је показао да се део обележених беланчевина убризган у предњу комору нашао у цилијарном мишићу, увеји и склери. Мали молекули, као што су молекули флуоресцеина убризгани у предњу комору веома лако прелазе у цилијарно тело и даље у супрахороидални простор. Гониоскопски се ово уочава у траци цилијарног тела која се код отворених, широких коморних углова јасно види. Сматра се да на обим неконвенционалног пута отицања очне водице не утиче ИОП. Само отицање очне водице овим путем обавља се већим делом преко пасивног транспорта, али такође и активним транспортом.

1.7 Промене у коморном углу код глаукома

Код примарних глаукома отвореног угла (ПОАГ) промене у коморном углу су веома дискретне тако да се некада тешко разликују од промена које се налазе код здравих особа у току старења. На основу ових налаза постоје мишљења да се код глаукома (РОАГ) ради само о убрзаном процесу старења. Саме промене обухватају промене у екстрацелуларном матриксу трабекуларног система са нодуларном пролиферацијом колагена и

фрагментацијом са увијањем снопова колагених влакана. Такође је присутан и пораст гликозамингликана и пад хијалуронске киселине. Ендотелне ћелије трабекулума показују пенасте дегенеративне промене уз задебљање базалних мембране(73).

Ултраструктурне промене у јукстаканаликуларном систему такође су описане и сличне су променама у корнеосклералном трабекулуму код глаукома. Тако се овде виђа накупљање нефибриларног материјала, задебљање базалних мембране, промене у екстрацелуларним лизозомима, екстрацелуларном гликопротеину, фибронектину, као и еластину(74-77).

Промене на Шлемовом каналу се описују као колапс овог канала који је праћен синехијама у самом лумену. Ипак, ова хипотеза није доказана са сигурношћу и после више деценија од када је први пут изнесена. Такође присуство циновских вакуола у јукстаканаликуларним ендотелним ћелијама као и ендотелу Шлемовог канала указује на јаку активност ових структура, а у случају глаукома број ових вакуола се значајно смањује као и њихова величина (78).

Екстрацелуларни матрикс трабекуларних гредица као и јукстаканаликуларног ткива игра важну улогу у настанку отпора отицању очне водиче. Експерименти са енуклеисаним очима где је вршена перфузија трабекуларног ткива доводили су до смањења отпора за око 50% после феномена испирања гликозамингликана (79) .

Перфузија трабекуларне матриксметалпротеиназе, ензима који утиче на метаболизам у екстрацелуларном матриксу, доводи до повећања лакоће отицања очне водиче. Насупрот томе смањење овог ензима и следствено успоравање метаболизма смањује лакоћу отицања, односно повећава отпор у дренажном систему коморног угла. На основу овога може се предпоставити да метаболизам екстрацелуларног матрикса трабекулума има великог значаја у регулацији ИОП, посебно у ауторегулацији .

Метаболизам ЕСМ поред тога што утиче на ниво отпора у систему отицања очне водиче има значајан утицај и на отицање очне водиче неконвенционалним путевима.

Постоји читав низ фактора који утичу на повећање отпора отицању очне водиче, али још увек нема сигурних доказа за то. Један од тих фактора је свакако и ткивни фактор раста (TGF) који је полипептид са вишеструким ћелијским регулаторним функцијама. Он може

да инхибише пролиферацију епитела, индукује синтезу протеина у екстрацелуларном матриксу и стимулише раст мезенхималних ћелија. Пораст TGF β 2 нађен је у глаукомним очима што указује на могућност примене инхибитора TGF у циљу повећања лакоће отицања очне водиче.

1.8 Гониоскопија

Први пут коморни угао на живом човеку видео је А.Трантас још 1907.г. Он је вршећи идентификацију лимбуса код болесника са кератоглобусом видео структуре угла. Специфични облик закривљености рожњаче му је омогућио да добије директну слику угла. Код нормално закривљене рожњаче одбијена светлост од структура угла прелама се на површини између сузног филма и ваздуха где се добија тотална рефлексација. Ако се дода контактено сочиво преламање одбијене светлости се не врши на додирној површини сузни филм - ваздух већ светлосни зраци пролазе релативно оптички хомогене медије рожњача, сузни филм, контактено сочиво и одбијају се од огледала које се налази под углом од 62 степена и настављају до ока посматрача. Прве описе гониоскопског сочива дао је М. Salzmann 1914. да би пет година касније L. Коерпе урадио нацрт за прво сочиво које је могло да се користи у клиници. М.Троносо је омогућио да се угао посматра под увећањем као и да буде адекватно осветљен како би се сви елементи јасно видели.

На основу увида у коморни угао Н. Goldmann је направио још 1938. прву класификацију свих глаукома на:

1. Глаукоме са отвореним углом
2. Глаукоми због затварања угла
3. Секундарни глаукоми са променама у углу (неоваскуларизација, гониосинеије)
4. Конгенитални глаукоми.

Ипак, много година касније, Н. Goldmann је (1968). увео гониопризму за посматрање угла која се и данас примењује. Ово сочиво за преглед коморног угла има пречник додирне површине 12мм, а у њему се налази огледало под углом од 62 степена. Контактна површина сочива је стрмија него сама рожњача тако да стављање вискозне течности (4% метилцелулозе) која има сличан индекс преламања светлости као и рожњача и само сочиво омогућава да се светлост не прелама на овим додирним површинама већ да непреломљена доспева до огледала.

Првобитно Голдманово контактнo сочиво имало је три огледала али је касније модификовано са једним, односно два, огледала уз употребу антирефлексног премаза што омогућава да се знатно већи део угла сагледа при извођењу ласерских интервенција у коморном углу. Због велике додирне површине овим сочивом се веома стабилизује булбус за време ласерске интервенције тако да се и сада користи.

За све интервенције које се раде на коморном углу неопходан је детаљан преглед структура које граде иридокорнеални угао .

Постоје више метода којима се могу сагледати структуре угла, али за клинику најзначајнија је свакако гониоскопија. Поред ње драгоцене податке даје и ултразвучна биомикроскопија и ОСТ предњег сегмента. Поред тога што су ове методе далеко скупље и компликованије за извођење, оне ипак не могу да замене гониоскопију тако да она и даље остаје златни стандард за преглед коморног угла. Од када је први пут уведана у клиничку праксу гониоскопија представља незаменљиви део сваког клиничког прегледа глаукомних пацијената. На основу ње се одређује да ли се ради о примарном глаукому отвореног угла или затвореног угла или пак о секундарним глаукомима. Посебно важно место гониоскопији припада у дијагностици и терапији конгениталних глаукома. Коморни угао представља угао између унутрашње површине рожњаче и предње површине дужице при чему је врх угла иза корнеосклералног трабекулума тако да се одводни систем очне водике управо налази у систему који је смештен у овом простору.

Елементи коморног угла који се виде при постављеном гониоскопском контактном сочиву су следећи.

1. Швалбеова линија представља периферну ивицу Десцететове мембране и види се као беличастаседефаста линија, испод које се налази корнеосклерални трабекулум.
2. корнеосклерални трабекулум у виду широког прстена испуњава предео врха угла . Ова структура је напред лако пигментована , док је позади преко Шлемовог канала јаче пигментовна пошто је и ту највећи проток течности па је и највеће таложeње пигмента.
3. Следећа структура је склерални гребен који представља кружну проминенцију склере, односно задњу границу унутрашњег склералног канала (sulcus) у којем се налази Шлемов канал.
6. Испод тога се налази трака цилијарног тела где се припаја корен ириса код већине људи. Ова трака је мрке боје.

Описане структуре угла се не могу видети при директном посматрању предње коморе на спалт лампи. Да би се ове структуре виделе неопходно је да се отклони укупна унутрашња рефлексија светлости, а за то се користе гониоскопска сочива за директну или индиректну гониоскопију. Директна гониоскопија омогућава увид у изглед угла када се користи Коепев гониоскоп за који је довољно да се употреби физиолошки раствор за контакт између рожњаче и предње површине гониоскопског сочива. Слично овоме сочиву је и Барканово које има додатну дршку и лакше се са њиме манипулише. За увељичавање слике користи се биомикроскоп или операциони микроскоп. Ове методе су погодне за извођење хируршких интервенција у коморном углу јер приказују угао најприближније стварном стању угла. Ипак опрема за ову врсту гониоскопије се у амбулантама ретко користи тако да је имају само офталмохируршки центри.

Много чешће се користе индиректни гониоскопи који користе интерно постављено огледало које рефлектује светлост са угла дајући обрнуту слику. Најчешће примањивано сочиво је Голдманово које омогућава јако добар увид у коморни угао, иако је добијена слика обрнута у односу на стварну слику. За примену овог гониоскопа потребно је да се користи метилцелулоза којом се попуњава простор између рожњаче и сочива.

Веома је погодно Голдманово сочиво са једним огледалом јер се једноставно манипулише њиме, али се може користити и са три огледала, посебно ако се гледа и очно дно. Употреба ових гониоскопа је једноставна и услед великог пречника додирне површине (12мм) они

чврсто држе булбус па су невољни покрети веома ограничени. Такође њиме се може видети цела циркумференција што је веома погодно за извођење ласертрабекулопластике. Недостатак ових сочива је што се не може вршити динамичка гониоскопија, а такође они могу да стварањем вакуума између сочива и предње површине ока доведу до отварања угла које није право, реално стање у углу. Цајсово (Zeiss) и Поснерово (Posner) сочиво имају знатно мању додирну површину (9мм) тако да је могуће да се користи само физиолошки раствор или пак само сузни филм као интерфејс између рожњаче и сочива. Ова сочива су веома практична за амбулантни рад, не изазивају непријатни осећај који остаје после примене хипервискозних течности на површини ока. Услед мале додирне површине са рожњачом лака компресија сочива код динамичке гониоскопије доводи до отварања коморног угла ако не постоје гониосинехије. Динамичка гониоскопија веома је важна у дијагностици ангуларног глаукома.

Прегледом коморног угла потребно је да се утврди:

1. Ниво где се припаја корени део дужице
2. Облик периферног профила дужице
3. Ширина угла
4. Степен пигментације угла
5. Присуство иридотрабекуларног блока са или без синехија

У току гониоскопског прегледа посебно је важно да се утврди да ли је коморни угао отворен или је затворен. Ако је угао отворен танак сноп светлости који преко Швалбеове линије прелази преко трабекулума, склералног гребена и преко дела цилијарног тела наставља се преко предње површине дужице. Некада се сви елементи угла не виде али се на основу паралактичног померања светлости линија на дужици не наставља на светлосну линију на трабекулуму што говори да светлост осветљава део угла који се директно не види, за разлику од блока угла или затвореног угла када се светлосни сноп са Швалбеове линије или дела трабекулума одмах пребацује на предњу површину дужице без паралактичног померања. Поред процењивања да ли је угао отворен или затворен процењује се и степен отворености угла. Овде користимо разне поделе, али најчешће се користи подела по

Шејферу (Schaffer) по којој се затворен угао означава као ширина угла 0 степени, а широк отворен 4 када је ширина угла 45 степени.

Прегледом угла може се открити и присуство иридотрабекуларног контакта кореног дела дужице и трабекулума при чему је важно да се утврди да ли контакт постоји, на коликом делу циркумференције се налази као и да ли постоје синехије или не, односно да ли се ради о реверзбилном или иреверзбилном блоку угла.

Гониоскопија даје и важан податак о степену пигментације угла што може да укаже на врсту глаукома, на претходне интервенције у углу, или повреде. Прегледом угла могу се утврдити и многи ембрионални поремећаји угла који се виђају код конгениталних форми глаукома.

1.9 Лечење глаукома

Глауком представља читав низ по клиничкој слици, току, и прогнози различитих обољења али којима је заједничко постојање оптичке неуропатије у чијој основи се налази прогресивно пропадање ретиналних ганглијских ћелија. Ове промене виђамо на папили очног живца и у слоју нервних влакана ретине.

Функционални поремећаји се испољавају у виду испада у видном пољу, смањењу оштрине вида што уколико се не лечи води слепилу. Када се користе софистициране методе конфокалне ласерске офталмоскопије (HRT) и оптичке кохерентне томографије (ОСТ), скенинг ласер полариметрија (GDx) може се доказати да органске промене на папили очног живца знатно претходе променама у видном пољу. Сматра се да је за појаву првих промена у видном пољу потребно да дође до губитка чак 40% нервних влакана очног живца што указује на могућност постојања препериметријског глаукома као стадијума у развоју примарног глаукома отвореног угла.

ОНТS је прва велика студија која је показала да се код особа које имају окуларну хипертензију са нормалним налазом видног поља и одступањима у налазу ХРТ конверзија у глауком знатно брже одвија него код оних које те промене на папили немају.

У настанку глаукома веома важну улогу играју фактори ризика који се морају открити и евидентирати како би се на основу њих проценило какав је ризик да се болест развије, односно да дође до њене прогресије. Ови фактори ризика обухватају наслеђе, узраст, присуство псеудоексфолијација на предњој капсули сочива, на пупиларном рубу, у коморном углу, појачану пигментацију у углу са присуством накупине пигмента на ендотелу рожњаче у облику Крукенберговог вретена. Смањена дебљина рожњаче, мала папила очног живца као и присутна екскавација такође представљају факторе ризика за РОАГ.

Посебно за дијагнозу и прогнозу глаукома важно је да се утврди присуство фактора везаних за васкуларни систем. Код особа са вазоспастичним синдромом, мигреном, поремећајима периферне циркулације као што је Раунауд синдром, много чешће ће окуларна хипертензија прећи у примарни глауком, а и прогресија болести биће знатно бржа. Ипак, најзначајнији фактор ризика је повишени интраокуларни притисак. Са порастом ИОП-а расте и ризик за конверзију окуларне хипертензије у РОАГ као и брзина прогресије болести.

Грађа ока, као што је узан коморни угао, плитка предња комора, мали предње задњи дијаметар очне јабучице, висока хиперметропија представљају предиспозицију за развој ангуларног глаукома. Откривање ових анатомских односа на предњем сегменту ока може да укаже на могући развој ангуларног глаукома и пре него што су се знаци болести испољили.

Када се поставља питање започињања лечења глаукома најједноставније је да се оно започне када постоје сви знаци глаукома, а то су промене у видном пољу и на папили очног живца уз повишен очни притисак. Али, ако се чека да се испоље сви знаци болести доћи ће до озбиљних, иреверзибилних промена како функционалних тако и органских. Зато је доношење одлуке за започињање терапије веома сложен процес који захтева утврђивање објективног статуса као и откривање свих фактора ризика укључујући и факторе везане за наслеђе. Посебно треба размотрити стања код којих је очни притисак виши од статистички нормалне вредности (22mmHg) али не постоје промене на папили очног живца и у видном пољу, као и оне код којих је ИОП испод те границе али постоје функционалне и органске промене. Често за постављање дијагнозе у таквим случајевима је неопходно време праћења за које се таквим особама поставља дијагноза суспектног глаукома и промене се веома

пажљиво прате. Ова се дијагноза може поставити само ако се располаже довољно осетљивим методама за откривање раних промена у видном пољу и на очном живцу. Свакако треба имати у виду и жељу и спремност пацијента да сарађује јер уколико постоји сумња да ће долазити на редовне контроле треба се раније одредити за постављање дијагнозе глаукома и тиме започети лечење. Управо су велике мултицентричне студије омогућиле да се дилема око започињања терапије код окуларне хипертензије или код нормотензивног глаукома лакше разреши. Степен ризика за развој болести треба узимати у корелацији са очекиваном дужином живота као и са чињеницом да је за настанак функционалних сметњи које утичу на квалитет живота потребно одређено време које ако је дужи од очекиване дужине живота чини да је започињање лечења непотребно.

Израчунавање степена ризика за настанак глаукома може се поједноставити и убрзати применом ризик калкулатора који узимајући у обзир низ фактора ризика дају могући степен ризика код одређене особе.

Као најважнији фактор ризика узима се повишени очни притисак. Гранична вредност се сматра да је 21mmHg зато што је просечна вредност ИОП-а код здравих особа 16mmHg, а са 2 SD више тај притисак износи 21mmHg. Према нормалној дистрибуцији требало би да 2,5% здравих особа има ИОП преко 21mmHg, међутим тај проценат је знатно виши и износи око 4,5% - 7%. Ипак, број особа који ће добити глауком од ових 4,5% - 7% са повишеним притиском је мали и износи око 10%. Све ово указује да ИОП није параметар на основу којег се може поставити дијагноза глаукома. Свакако ово указује да је повишен ИОП важан фактор ризика који се мора увек озбиљно разматрати при одлучивању о започињању терапије, али ипак увек уз анализу видног поља као и папиле очног живца. Само тако улога повишеног очног притиска добија своје место у процењивању индикација за терапију окуларне хипертензије и глаукома. Посебно значајан ентитет представља нормотензивни глауком код којег вредности ИОП-а могу да буду ниже од 21mmHg, али и ниже од 15mmHg, уз напредовање промена на папили очног живца као и у видном пољу.

Велике мултицентричне студије су показале да је снижење ИОП-а ефикасан метод за успоравање или заустављање прогресије промена на папили очног живца и у видном пољу. Управо на тим закључцима се заснива савремена терапија глаукома којој је још увек једини начин деловања снижење ИОП-а. Тако је не само код особа са хипертензивним глаукомом

већ и код оних са нормотензивним глаукомом показано да снижење ИОП доводи до успоравања прогресије промена на очном живцу и у видном пољу (The Collaborative Normal Tension Glaucoma Study).

The Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS 2001.) показала је да се код особа са окуларном хипертензијом значајно снижава проценат конверзије у глауком уколико се ИОП снизи.

The Early Manifest Glaucoma Study (EMGS 2001.) показала је такође да се редукцијом ИОП-а смањује степен оштећења у раној фази болести

Симптоматологија код највећег броја болесника са глаукомом, посебно са примарним глаукомом отвореног угла је веома дуго оскудна тако да став да се лечење започне тек када се сви симптоми испоље довело би до настанка значајних промена које су могле да се правовременом терапијом избегну.

Појава симптома као што су болови, изненадни и јаки, или постепени у виду притиска уз нагло замућење вида са појавом дугиних боја око извора светлости, карактеришу акутни атак као и ангуларне глаукоме у разним стадијума болести.

Некада се болесници са веома високим очним притиском код пигментног и псеудоексфолијативног глаукома жале да осећају извесну напетост па и болове у оку. Појава дугиних боја се може видети и код едема рожњаче изазваног наглим скоком ИОП-а и код секундарних и других форми глаукома. Ипак, треба имати у виду да се ови халои могу јавити и код поремећаја у сузном филму, замућења у медијима. Посебно у завршној фази болести свих облика глаукома јављају се јаки болови везани за кератопатију са дефектима епитела.

Испаде у видном пољу болесници ретко сами примећују и обично тек са падом централног вида почињу да се жале на сметње у виду.

Пре започињања лечења болесника са глаукомом веома је важно да се узму од болесника анамнестички подаци о претходном лечењу, како глаукома тако и евентуалних других очних болести.

Веома је битно имати податке о општем здравственом стању болесника . Посебно је важно да ли болесник болује од артеријске хипертензије, дијабета, астме, бубрежне инсуфицијенције, мигрене и других вазоспастичких болести, болести централног нервног система. Ови подаци су важни како за избор медикаментне терапије глаукома тако и за процену очекиване прогресије болести.

Посебно је важно да се при узимању анамнестичких података обрати пажња на постојање алергија на разне лекове као и начин на који се она испољавала. Свакако да треба имати у виду да болесници често кажу и за уобичајене сметње које се јављају непосредно после апликације појединих капи, као што је пецкање, да су алергични на дати лек. Како је алергија на лековиту супстанцу далеко ређа него на конзерванс и друге додатке сваку субјективну сметњу треба посебно размотрити као и могућност да се у циљу избегавања нежељених ефеката промени или изостави конзерванс или други додаци лека.

Пре започињања лечења болесника са глаукомом неопходно је урадити комплетан офталмолошки преглед који обухвата одређивање оштрине вида, клинички преглед предњег и задњег сегмента, преглед оптичког диска уз помоћ лупе од 90 диоптрија, гониоскопију, мерење дебљине рожњаче (пахиметрија). Свакако да је потребно да се уради преглед видног поља као и када је могуће да се направи снимак папиле очног живца или да се коришћењем неке од имиџинг техника одреди његова топографија како би се касније једноставније пратили бројни параметри оптичког диска.

1.9.1 Циљеви терапије глаукома

Основни циљ лечења глаукома је да се сачува видно поље и централна оштрина вида тако да се не мења квалитет живота болесника. Ово се често не може постићи код одмаклих стадијума болести пошто су оштећења на оптичком живцу у току глаукома иреверзибилна. Да би се ови циљеви постигли лечење глаукома се одвија у смислу

1. Постизања циљног притиска, што се остварује медикаментном, ласер терапијом или хируршким лечењем глаукома.

2. Поправљања перфузије оптичког диска најчешће се постиже снижавањем ИОП-а али и деловањем на побољшање периферне циркулације

3. Неуропротекција има за циљ повећавање отпорности ганглијских ћелија ретине и њихових аксона на токсичне агенсе који делују у току глаукома.

Заустављање напредовања оштећења остаје главни задатак терапије глаукома, а за сада је снижавање ИОП једини поуздани начин лечења глаукома.

Пропадање ретиналних ганглијских ћелија може да буде иницијално изазвано исхемијом која може да има бројне узроке као што су вазоспазми, измењени крвни судови у пределу очног живца, низак перфузиони притисак, повишени ИОП за васкуларни систем оптичког диска. Пропадање аксона ганглијских ћелија које доводи до смрти ганглијских ћелија ретине, праћено је ослобађањем бројних супстанци које токсично делују на локалне здраве ћелије. На овај начин болест може да напредује иако је почетно повишени ИОП као узрок почетног оштећења отклоњен. Ово секундарно оштећење по систему домино ефекта се наставља ослобађањем високих концентрација глутамата. То је ексцитативни неуротрансмитер који у високим концентрацијама делује токсичано. Ту се ослобађа и ендотелин 1 који доводи до вазоконстрикције и локалне исхемије ретине.

Неуропротекција је усмерена на прекидање ексцитотоксичних каскада, као што је блокада рецептора који изазивају ћелијску смрт када ганглијска ћелија доспе у контакт са глутаматом. Класичан фармаколошки приступ за ово је блокирање NMDA субтип глутамат рецептора са специфичним антагонистима. Пораст концентрације ових супстанци се виђа код експерименталних животиња у току развоја глаукома и овако се објашњава напредовање болести код болесника код којих се и поред потребног снижења ИОП-а прогресија промена наставља. Да би се спречио развој секундарних оштећења код глаукома примена антагониста ових токсичних супстанци могла би да заустави зачарани круг изазван почетним скоком ИОП-а и почетним оштећењима ганглијских ћелија ретине. Тако би примена мемантина, антагонисте глутамата (блокатора NMDA+ рецептора) могла да заустави или успори овај неповољни ток болести. На овај начин су ове супстанце у експерименталним условима на животињама показале неуропротективно дејство.

Мемантин се већ дуго времена користи у лечењу Алцхајмерове болести која има сличну патогенезу као и оштећења код глаукома.

На основу претклиничких студија доказано је у експериментима на животињама да давање бримонидина повећава резистентност оптичког нерва на повишени очни притисак(80). Ипак постоје бројни радови у којима се оспорава овај ефекат.

Још увек је најчешћи облик лечења глаукома отвореног угла локална медикаментна терапија док је хируршка терапија резервисана за болеснике којима се, другим начинима лечења не може зауставити прогресија промена.

SIGTS показала је да је проценат очувања видног поља у току 5 година праћења болесника са POAG био исти код медикаментне и код хируршке терапије глаукома. Утицај медикаментне терапије на коњунктиву изазива ћелијске промене и доприноси нешто већем степену ожиљавања код особа код којих је после медикаментне терапије примењена хируршка интервенција (81).Примена лекова без конзерванса или избором различитих конзерванса овај ефекат се смањује тако да медикаментна терапија има и даље најзначајније место у лечењу глаукома. Изостављањем бензалконијум хлорида смањују се промене на вежњачи, рожњачи али и на унутрашњим деловима ока као што је коморни угао (82).

Лекови који се користе у глакоматологији најчешће се користе у облику капи. Много ређе и обично за кратко време они се користе и у виду системске апликације, пероралним и интравенским путем. Интраокуларне ињекције лекова се у последње време све више користе док се субкоњунктивалне много ређе. Пошто се највећи број лекова апликује у облику капи које се при апликацији мешају са сузама веома је битно да се особине раствора лека веома прилагоде особинама сузног филма како у смислу рН, осмоларности, вискозности. Да би се продужило време контакта лека и површине ока додавање супстанци које ово време продужују, као што су поливинил алкохол или метилцелулоза морају бити добро дозирани. Свакако да и заштита од контаминације лекова мора да буде веома поуздана и она обухвата низ мера како у самом справљању лекова, тако и у њиховом чувању и апликацији. За сада највише примењивани конзерванс је бензалконијум хлорид који показује високи степен поузданости у заштити лекова од контаминације али и носи низ нежељених ефеката који се нарочито код посебно осетљивих особа, посебно после дуже

употребе, веома снажно испољавају на предњој површини ока. Услед низа субјективних и објективних промена које настају као последица деловања овог конзерванса велики број болесника се нередовно лечи или самоиницијативно искључује неке од лекова на краће или дуже време.

1.9.2 Идеални лек за лечење глаукома

Болесници од лекара очекују идеалан лек за лечење глаукома који ће им поуздано очувати квалитет живота, сачувати вид, оштрину вида и видно поље. Али болесници желе и лек који ће једноставно апликовати, који им неће изазивати субјективне сметње, естетске промене, односно лек који неће утицати на њихове свакодневне обавезе као и на њихову комуникацију са околином. Веома важно место припада и цени лека јер ако је висока може значајно да утиче на комплијансу лека. И најбољи лек који се нередовно узима или се уопште не узима неће деловати и неће довести до жељених резултата. Поред свих настојања истраживача из највећих светаких центара као и помоћи фармацеутске индустрије још увек смо далеко од идеалног лека.

2. ПРИМЕНА ЛАСЕРА У ЛЕЧЕЊУ ГЛАУКОМА

2.1 Физика ласера

Појачање светлости стимулисаном емисијом зрачења чини основ идеје ласерске технике али и самог назива ласера (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation.) За своја истраживања у овој области Ch. Townes, N. Basov и A. Prohorov. 1964. године су добили Нобелову награду

Емитовање кванта енергије или фотона дешава се када електрон пређе на нижи енергетски ниво, односно када пређе са више на нижу путању. Насупрот овоме када електрон пређе на виши енергетски степен он апсорбује фотон. При апсорпцији енергије фотона атом доспева у побуђено стање. А. Ајнштајн је увео појам фотона као појавног облика светлости.

Сваки фотон има енергију пропорционалну фреквенцији светлости коју репрезентује, а обрнуто пропорционалу таласној дужини. Ослобођени фотони треба да буду исте енергије односно таласне дужине као и фотони које ће емитовати атоми при преласку из побуђеног у основно стање и тада ће ослобођена светлост бити монохроматска и високо кохерентна.

На основу ових сазнања 1954.г. конструисани су први уређаји за појачавање микроталасног зрачења. Први гасни CO₂ ласер конструисан је 1966. г. Касније су конструисани бројни типови ласера са чврстим супстанцама као активном средином. Сви ови ласери се називају оптичким јер углавном покривају видљиви део спектра.

Ласерски сноп који је изохроматски, кохерентан, поларизован и у зависности од инструмента може да буде континуиран, непрекидан или испрекидан, дисконтинуиран, пулсни. Континуирани ласерски сноп се може уз помоћ електронских прекидача брзо и прецизно да прекида. Ови импулсе могу да буду веома кратки у наносекундама. (10^{-9} sec.) Када су појединачни веома кратки и снажни означавају се као Q switched.

Таласна дужина фотона зависи од врсте атома или молекула који формирају активни медиј у оквиру ласерског извора. У медицини се користе таласне дужине из ултраљубичастог дела

спектра као што је то код Егзајмер ласера па све до инфрацрвеног дела спектра као што је то код CO₂ ласера. Егзајмер ласери имају ултраљубичасти део спектра и то од 193nm код аргонфлуорида до 308nm код ксенонхлорида.

Излаз континуираног снопа као и понављаног пулсног снопа се мери у ватима као квоцијент из тоталне енергије у јединици времена. Појединачни пулсни талас се мери у џулима (J) по пулсном таласу.

Фотони из ласерског извора пролазе или се апсорбују у циљном ткиву у зависности од таласне дужине фотона и пигментних хроматофора ткива. Дејство на ткиво се постиже изазивањем топлотне енергије. Ако дејство довољно дуго траје доводи до коагулације ткива. Ово је уобичајена реакција ткива на континуирани ласерски снап, као и на репетитивни, поновљени нискоенергетски, пулсни ласерски, где је интервал између пулсних таласа довољно кратак тако да таргетирано ткиво не стигне да се охлади пре него што стигне следећи талас. Насупрот овима Q-switched и егзајмер пулсни ласер ослобађа огроман број фотона на месту деловања у току кратког времена. Ако је довољно фотона ослобођено електрони се откачињу од молекула што доводи до јонизације и до микроексплозије са Q-switched ласерским снопом, односно до фотохемијске аблације са егзајмер ласерским светлосним снопом. Ако је Q-switched дејство довољно снажно долази до дисрупције.

Две основне врсте реакције ткива на апсорпцију фотона су коагулација и дисрупција. Управо на томе се заснива дејство ласера у лечењу глаукома.

Ласер трабекулопластика се користи у снижавању интраокуларног притиска више од 30 година. Прву публикацију о ласер трабекулопластици су објавили Вајс и Витер 1979. године (83). Ова процедура се иницијално изводила аргон ласером и стога је и названа аргон ласер трабекулопластика.

Током времена се утврдило да и неки други ласери као на пример криптонски (84), диодни или frequency-doubled Nd:YAG ласер када се користе за трабекулопластику дају сличне резултате у редукцији ИОП-а као и аргон ласер (85).

Трабекулопластика има неколико предности у односу на медикаментну терапију од којих је свакако најважнија могућност снижавања интраокуларног притиска независно од

комплијансе пацијента. Слаба комплијанса је вероватно и највећи изазов у медикаментном лечењу пацијената са глаукомом.

Постоји велики број отежавајућих фактора за добру адхеренцу који су удружени са глаукомном популацијом, као што су старија животна доб, цена медикамената, компликован режим стављања капи и лоша техника стављања капи (86). Слаба комплијанса је посебно присутна када пацијент ставља више од једне врсте капи и један је од главних чинилаца који доводе до слабе контроле ИОП-а (87).

Ласер трабекулопластика укидањем или смањењем броја локалних медикамената које пацијент користи може да доведе до боље контроле ИОП-а, смањења како системских нежељених ефеката као што су кардиоваскуларни и респираторни нежељени ефекти и депресија, тако и локалних као што су дерматитис на кожи капака, промене у сузном филму, тегобе приликом апликације капи, нестабилност сузног филма, субкоњунктивална фиброза, коњунктивална инфламација и промене на површини рожњаче, на њеном епителу па и на ендотелу (6,88,89)

Осим тога, избегавањем или одлагањем потребе за филтрационом операцијом, ласер трабекулопластика може да спречи настанак бројних раних компликација, као што су хипотонија, плитка предња комора, цурење филтрационог јастучета и аблација хороидеа као и касних компликација као што су настанак и прогресија катаракте и ендофталмитис (102,103) .

И са финансијске тачке гледишта СЛТ делује као добра алтернатива (7,90).

2.2 Шта је селективна ласер трабекулопластика

1983. године Андерсон и Периш су открили да селективна апсорпција оптичког-видљивог зрачења може да доведе до оштећења, фототермолизе, само пигментованих ћелија у ткиву које се састоји од више различитих типова ћелија (92).

Ова теорија о селективној фототермолизи која је први пут примењена у дерматологији, омогућила је лакше извођење трабекулопластике јер више није било важно да се прецизно циљање трабекулума јер су у ствари особине ткива одредиле селективност дејства ласерске енергије.

Селективна ласер трабекулопластика се заснива на овом концепту и могућа је зато што пигментоване ћелије трабекулума имају већу моћ апсорпције ласерске енергије од ћелија које их окружују. Последица тога је да кратки пулс ласерске енергије загрева и термално оштећује само пигментоване ћелије трабекулума док околне ћелије немају довољно времена да приме количину енергије која би довела до њиховог оштећења (94).

Ово сазнање први су у пракси описали Латина и Парк (20,95)

СЛТ је добио одобрење за употребу америчке Администрације за храну и лекове 2002. године. Он користи 532nm Q-switched Nd:YAG ласер који ослобађа кратак пулс енергије у трајању од само 3ns који ограничава могућност претварања енергије у топлоту.

Трансмисиона електронска микроскопија је показала да СЛТ доводи до разарања меланинских гранула и руптура лизозомских мембрана у пигментованим ћелијама трабекулума, уз одсуство ултраструктурних оштећења околних, непигментованих ћелија (96).

2.3 Механизам дејства СЛТ-а

Бројне теорије су биле предложене да би се објаснио механизам дејства СЛТ-а(97).

Теорија која тренутно има највише присталица је биолошка теорија која претпоставља да је снижење интраокуларног притиска последица ћелијских активности стимулираних ласерском енергијом.

Као последица трабекулопластике долази до повећања броја и активности макрофага у трабекулуму који доводе до ремоделовања екстрацелуларног матрикса што омогућава повећање отицања очне водике из ока(98).

Друге публикације су сугерисале да ласер трабекулопластика индукује експресију и секрецију интерлеукина 1 бета (IL-1бета) као и фактора некрозе тумора алфа (TNF α) у оквиру првих осам сати после интервенције(99). Ови цитокини затим утичу на повећање експресије трабекуларног стромелизина. Претпоставља се да ово иницира ремоделовање јукстаканаликуларног екстрацелуларног матрикса, највероватнијег места највећег отпора отицању очне водике и на тај начин доводи до смањења интраокуларног притиска. Алварадо је показао да се број моноцита/макрофага значајно повећава после СЛТ-а а моноцити повећавају могућност отицања и проводљивост ендотелних ћелија Шлемовог канала(100).

Он је такође показао да СЛТ као и простагландини регулише пропустљивост у културама ћелија Шлемовог канала тако што индукује разлагање интерцелуларних веза(101).

СЛТ је три пута повећао проводљивост у ћелијама Шлемовог канала што иде у прилог хипотези да простагландини и СЛТ имају сличан механизам дејства. Алварадо је у свом раду још скренуо пажњу на улогу интерцелуларних веза у регулисању трансендотелијалног протока течности кроз ћелије Шлемовог канала, за које се претпоставља да су последња контролна тачка која регулише излазак очне водике из интраокуларног простора у венски дренажни систем и која на тај начин практично регулише интраокуларни притисак(102).

У хистопатолошкој студији на кадаверским очима приказана је коагулативна некроза трабекулума која настаје после АЛТ-а док такве промене нису примећене после СЛТ-а на корнеосклералном и увеалном трабекулуму (103). Осим тога аутори наводе да изгледа да СЛТ доводи до пуцања интрацитоплазматских пигментних гранула и дисрупције трабекуларних ендотелних ћелија. Ова студија подржава теорију да је механизам дејства СЛТ-а пре биолошки него механички.

2.4 Индикације и контраиндикације за СЛТ

Индикације за лечење СЛТ-ом су сличне као и индикације за употребу аргон ласер трабекулопластике (104) и оне обухватају пацијенте са:

- новооткривеним глаукомом отвореног угла
- глаукомом отвореног угла код којих под пуном медикаментном терапијом нисмо постигли циљни ИОП
- глаукомом отвореног угла код којих очекујемо лошу комплијансу или лоше подношење лекова
- псеудоексфолијативним и пигментним глаукомом

Такође треба напоменути да су се скокови ИОП-а после кератопластике успешно лечили СЛТ-ом (105) који је постао важан метод у снижавању ИОП-а код секундарних глаукома после перфоративне кератопластике (106).

Осим овога неке студије су показале да скок ИОП-а после интравитреалне ињекције триамцинолона може бити спречен употребом СЛТ-а пре апликације лека (107) или да може бити лечен применом СЛТ-а после ињекције (105)

Тренутне контраиндикације обухватају:

- инфламаторне/увеитичне глаукоме
- конгениталне глаукоме
- глаукоме код којих није могућа визуелизација трабекулума

Супротно ранијим мишљењима Хо и сарадници (108) су постигли значајна снижења ИОП-а код пацијената са ангуларним глаукомом, са функционалном базалном иридотомијом код којих је довољан део коморног угла био видљив и доступан.

3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

1. Главни циљеви

1. Утврдити утицај СЛТ-а на висину интраокуларног притиска код пацијената са примарним глаукомом отвореног угла као иницијалне и као додатне терапије
2. Утврдити утицај СЛТ-а на висину интраокуларног притиска код пацијената са псеудоексфолијативним глаукомом као иницијалне и као додатне терапије
3. Утврдити утицај СЛТ-а на висину интраокуларног притиска код пацијената са пигментним глаукомом као иницијалне и као додатне терапије

2. Радна хипотеза

1. Применом селективне ласер трабекулопластике се постиже снижење ИОП-а за 15%-25% од базног ИОП-а.
2. Не постоји значајна разлика у вредности хипотензивног ефекта селективне ласер трабекулопластике код пацијената са различитим врстама глаукома отвореног угла.
3. Хипотензивни ефекат већи је у случају примене селективне ласер трабекулопластике као иницијалне терапије него као додатне терапије.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

У студију је, на основу улазних критеријума и прорачуна величине групе, укључено 126 болесника код којих је, применом СЛТ-а, третирано 183 ока. Од сваког испитаника, пре укључивања у студију добијен је пристанак у писаној форми. Сви болесници су подељени у три групе:

1. болесници са примарним глаукомом отвореног угла
 - a. СЛТ примењен као иницијална терапија
 - b. СЛТ примењен као додатна терапија
2. болесници са псеудоексфолијативним глаукомом
 - a. СЛТ примењен као иницијална терапија
 - b. СЛТ примењен као додатна терапија
3. болесници са пигментним глаукомом
 - a. СЛТ примењен као иницијална терапија
 - b. СЛТ примењен као додатна терапија

Свим болесницима пре интервенције урађен је клинички преглед који обухвата биомикроскопски преглед предњег сегмента, преглед иридокорнеалног угла методом гониоскопије по Голдману (Goldmann) са проценом ширине и степена пигментације угла и утврђивањем присуства псеудоексфолијација и гониосинехија, пахиметрију којом се уз помоћ ултразвука одређује централна дебљина рожњаче изражена у микрометрима и испитивање видног поља методом компјутеризоване периметрије. Такође, извршен је преглед оптичког диска уобичајеним клиничким методама.

Код свих болесника пре интервенције апликован је локални анестетик у облику капи (тетракаин 0.5%). Интервенција је извођена на Клиници за очне болести Војномедицинске академије у Београду, Ellex Tango Nd: YAG ласер емитером таласне дужине 532nm са величином спота од 400μm, пулсном енергијом од 0.3 до 2.6mJ и експозицијом (трајање пулса) од 3ns.

Код свих болесника користило се Latina СЛТ сочиво, а печати су пласирани по целој ширини трабекулама. Ласерска енергија иницијално је подешена на 0.8mJ и појединачни печат је стављен на 12h. Ако је дошло до кавитације са појавом мехурића енергија је смањена за 0.1mJ док нису нестали мехурићи при апликацији печата. Са том енергијом је даље настављено стављање печата. Трабекулум је третиран целом циркумференцијом од 360 степени са 100 печата који се међусобно нису преклапали. После интервенције болесници су добијали нестероидни антифлогистик 3x дневно у трајању од три дана.

Контролни прегледи који су обухватили стандардни клинички преглед и апланациону тонометрију извођени су један сат, седам дана, месец дана и три месеца, 6 месеци и годину дана после интервенције.

Критеријуми за укључивање у студију су били:

1. Болесници са примарним глаукомом отвореног угла
2. Болесници са пигментним глаукомом
3. Болесници са псеудоексфолијативним глаукомом
4. Болесници код којих није претходно извршена антиглаукомна хируршка интервенција
5. Болесници који не болују од акутних или хроничних запаљења ока
6. Болесници са оштрином вида ≥ 0.1
7. У студију су укључени болесници који могу и који су мотивисани да долазе на редовне контроле

8. Болесници код којих је измерен ИОП виши од циљног интраокуларног притиска (израчунатог уз помоћ Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study Formula) а $\leq 30\text{mmHg}$
9. Болесници који су потписали писмену сагласност за учешће у студији

Критеријуми за искључење из студије:

1. Болесници који су престали да долазе на контролне прегледе
2. Болесници код којих је у току периода праћења постављена индикација за класичну хируршку интервенцију а припадали су групи пацијената код којих је СЛТ примењен као додатна терапија
3. Болесници код којих је у току периода праћења постављена индикација за увођење локалне медикаментне терапије а припадали су групи пацијената код којих је СЛТ примењен као иницијална терапија

4.1 ВРСТА СТУДИЈЕ

Клиничка, проспективна, нерандомизована, интервентна студија. Активности и испитивања планирана протоколом била су спроведена на Клиници за очне болести Војномедицинске академије у периоду од 2011. до 2015. године.

4.2 ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

Истраживање је вршено на групи пацијената са примарним глаукомом отвореног угла, на болесницима са псеудоексфолијативним глаукомом и болесницима са пигментним

глаукомом. Сви болесници су били пунолетни, припадници оба пола којима је постављена индикација за примену селективне ласер трабекулопластике, на основу упутства Европског удружења за глауком (Terminology and guidelines for glaucoma III, 2008.) Сви пацијенти су праћени најмање годину дана.

4.3 УЗОРКОВАЊЕ

У студију су били укључени сви болесници, по редоследу доласка, којима је постављена индикација за примену ласер трабекулопластике, на основу упутства Европског удружења за глауком (Terminology and guidelines for glaucoma III, 2008.) и који испуњавају улазне критеријуме.

4.4 ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ

Висина интраокуларног притиска, у одређеним терминима после примењених третмана, коришћена је као зависна варијабла.

Као независне варијабле коришћене су висина базног интраокуларног притиска пре ласерске интервенције, тип глаукома и примена ове методе као иницијалне односно додатне терапије.

4.5 СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Прелиминарни резултати су указивали да је средња вредност ИОП-а, код болесника са глаукомом отвореног угла, којима је постављена индикација за примену ласер

трабекулопластике, на основу упутства Европског удружења за глауком (Terminology and guidelines for glaucoma III.2008.) око 24mmHg уз стандардну девијацију од 4 mmHg.

У нашем испитивању ове вредности представљају почетне, базне вредности и по дизајну одговарају тзв. „Trials with Self-Controls“. У односу на ове вредности, очекивали смо, иницијалном применом СЛТ-а, повећано снижење ИОП-а од око 10% после годину дана праћења, у односу на групе које су иницијално третиране медикаментном терапијом а додатно СЛТ-ом. На основу изнетих података, величина узорка одређивана је применом т-теста за зависна обележја. С обзиром на потребу да се изучи утицај СЛТ-а код болесника са различитим типовима глаукома, израчунати број третираних очију (24) је утростручен. Уз снагу студије од 0,8 (80%) и вероватноћу грешке првог типа ($\alpha=0,05$), произилази да минималан потребан број елемената (очију) износи 72. Процена величине узорака извршена је применом комерцијалног софтвера GPower3.1.

4.6 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Основна анализа праћених параметара је извршена путем стандардних параметара дескриптивне статистике (средња вредност \pm стандардна девијација-СД) или путем регистрације учесталости појаве неких обележја (фреквенција).

У зависности од врсте и типа поређења (унутар група, између две или више група) и нормалности расподеле података коришћен је Студентов т-тест (алтернативно Mann-Whitney U тест или Wilcoxon тест) односно различити модалитети анализе варијансе (алтернативно Kruskal-Wallis тест или Friedman-ov тест).

Поређење дистрибуција фреквенција различитих група извршено је путем χ^2 теста. Могућа повезаност праћених параметара утврђена је применом Pearson-ове корелационе анализе. Значајност разлика испитиваних обележја прихватала се на нивоу $p<0,05$.

Као успех у редукцији ИОП-а после 12 месеци сматрали смо редукцију од 20% или већу у односу на базни интраокуларни притисак. Као неуспех смо означили оне случајеве код

којих је дошло до мање редукције или није дошло до редукције интраокуларног притиска и ти пацијенти су упућени на друге врсте лечења.

За статистичку анализу користили смо комерцијални статистички софтвер SPSS 17.0.

5.РЕЗУЛТАТИ

Као што је раније наведено, сви болесници који су учествовали у студији били су подељени у три групе на основу врсте глаукома који су имали, а затим је свака група била подељена на две подгрупе на основу тога да ли је пацијентима СЛТ рађен као иницијална, односно као додатна терапија.

Циљ је био да се утврди утицај селективне ласер трабекулопластике на висину интраокуларног притиска као и утицај година, пола и базног интраокуларног притиска на хипотензивни ефекат СЛТ-а.

Студију је укупно завршило 105 пацијената односно 154 ока.

5.1 ПАЦИЈЕНТИ СА ПРИМАРНИМ ГЛАУКОМОМ ОТВОРЕНОГ УГЛА

5.1.1. СЛТ примењен као иницијална терапија

У групи пацијената са примарним глаукомом отвореног угла, код којих смо селективну ласер трабекулопластику користили као иницијалну терапију било је 14 болесника (19 очију). Код пет пацијената интервенција је урађена на оба ока, а код 9 на једном оку. У овој групи било је седам пацијената мушког пола и седам женског пола. По очима које су третиране 9 је припадало особама мушког пола а 10 особама женског пола.

Основне демографске карактеристике пацијената из ове групе приказане су у табели 1.1. Просечна старост пацијената из ове групе је износила 71,26 година ($SD=6,79$) док је просечни базни интраокуларни притисак износио 22,63mmHg ($SD=2,45$).

На првом контролном прегледу 1 сат након интервенције, вредности интраокуларног притиска су се спустиле на 20,68mmHg (SD=4,67), после седам дана просечне вредности ИОП-а су пале на 18,32 (SD=2,89). Редукција интраокуларног притиска остала је стабилна и један месец после СЛТ-а, а просечне вредности ИОП-а су износиле 15,68mmHg (SD=1,20). Следећа контрола је била 3 месеца након СЛТ-а, а затим 6 месеци и 12 месеци после интервенције.

Просечне вредности ИОП-а на овим контролама, као и проценат редукције су приказани у табелама 1.2. и 1.3 и графикону 1.1.

Упоредили смо средње вредности базног ИОП-а и средње вредности ИОП-а после 12 месеци уз помоћ Т теста за зависне узорке и та разлика је високо статистички значајна ($p < 0,001$).

У ову групу пацијената иницијално је било укључено 22 ока. Након интервенције код 3 ока није дошло до постизања задовољавајућег интраокуларног притиска и они су у неком тренутку током 12 месеци праћења искључени из студије и упућени на друге видове лечења.

Као што је раније наведено редукцију интраокуларног притиска од 20% и већу сматрали смо успехом. У овој групи код три ока није дошло до редукције ИОП-а, а код још два ока долази до редукције али мање од 20%. На основу овога види се да је метода била успешна у 17 случајева (77,3%), а неуспешна у 5 случајева (22,7%) када се узму у обзир и пацијенти који су искључени из студије због упућивања на неки други вид лечења.

Просечан број печата који смо користили у овој групи износио је 100,79(SD=5,32) а просечна снага је била 0,95mJ (SD=0,22).

Анализама које смо извршили у овој групи пацијената нисмо пронашли никакву корелацију између година живота пацијента и ефекта СЛТ-а. Такође нисмо успели да пронађемо статистички значајну повезаност између пола пацијента и ефекта СЛТ-а на висину интраокуларног притиска.

Корелација између висине базног ИОП и висине процента редукције у овој групи пацијената је $r=0,58$, $p < 0,01$ што представља снажну повезаност (табела 1.4, графикон 1.2).

Када је у питању безбедност СЛТ-а у овој групи пацијената, примећена је блага ћелијска реакција у предњој комори код 3 ока (14,58%) 1 сат после интервенције. На контролном прегледу 7 дана после интервенције нису уочени знакови инфламације ни код једног пацијента. Сви пацијенти су добили нестероидне антиинфламаторне лекове у облику капи за очи после интервенције у трајању од 7 дана.

Осим овога један пацијент је навео осећај пецкања и нелагоде у пределу ока у току интервенције који се смањило са смањењем снаге СЛТ-а. Ниједан пацијент се није жалио на бол после интервенције.

Скокови ИОП-а већи од 5mmHg 1 сат после интервенције су забележени код 2 ока (10,53%) нису запажени на контролном прегледу 7 дана после СЛТ-а.

Табела 1.1 Основне карактеристике пацијената из групе 1.1 – пацијенти са примарним глаукомом отвореног угла код којих је СЛТ примењен као иницијална терапија.

Карактеристика		Укупно
Број	Пацијената	14
	Очију	19
Старост (године)	Средња вредност	71,26
	SD	6,79
	Минимум	61
	Максимум	80
Базни ИОП (ммHg)	Средња вр.	22,63
	SD	2,45
	Минимум	19
	Максимум	28

ИОП – интраокуларни притисак; SD – стандардна девијација; Средња вр. – средња вредност

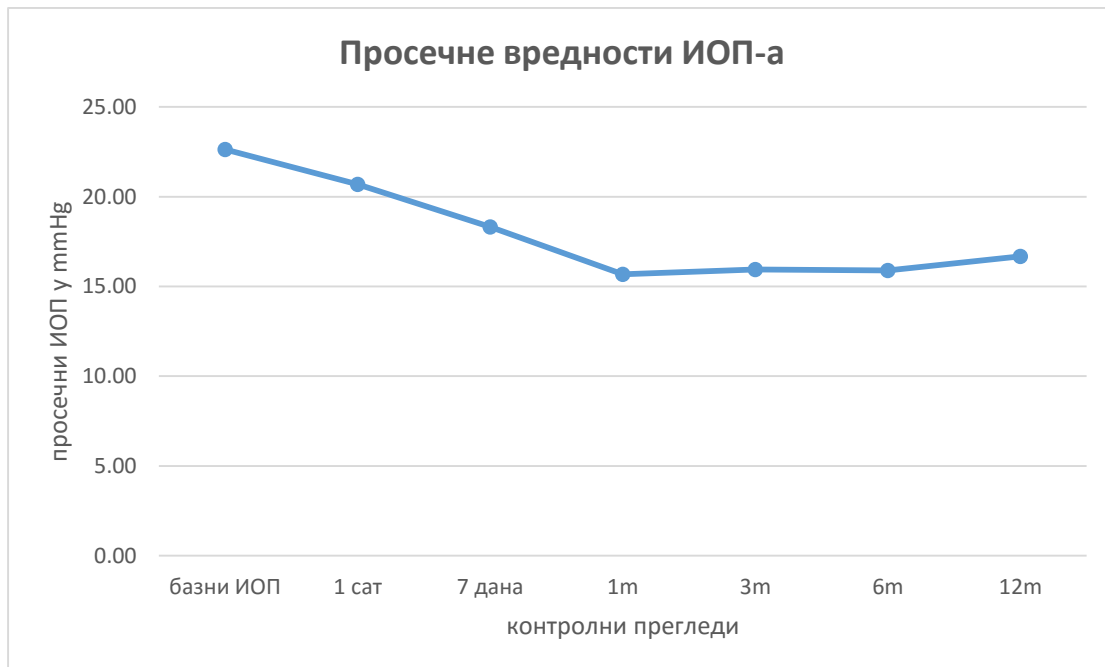
Табела 1.2 Вредности интраокуларног притиска током периода праћења код пацијената из групе 1.1

Временски период	Средња вредност mmHg	SD mmHg	Минимум mmHg	Максимум mmHg
Базна вредност	22,63	2,45	19	28
1 сат	20,73	4,75	14	29
7 дана	18,31	2,89	13	26
1 месец	15,68	1,20	13	17
3 месеца	15,94	2,07	13	19
6 месеци	15,89	1,94	12	18
12 месеци	16,68	1,63	14	19

Табела 1.3 Редукција интраокуларног притиска током периода праћења код пацијената из групе 1.1

Временски период	Редукција ИОП-а	
	mmHg	%
1 сат	1,95	8,60
7 дана	4,32	19,07
1 месец	6,95	30,70
3 месеца	6,68	29,53
6 месеци	6,74	29,77
12 месеци	5,95	26,28

Графикон 1.1 Просечне вредности висине интракуларног притиска на контролним прегледима код пацијената са примарним глаукомом отвореног угла код којих смо СЛТ применили као иницијалну методу.



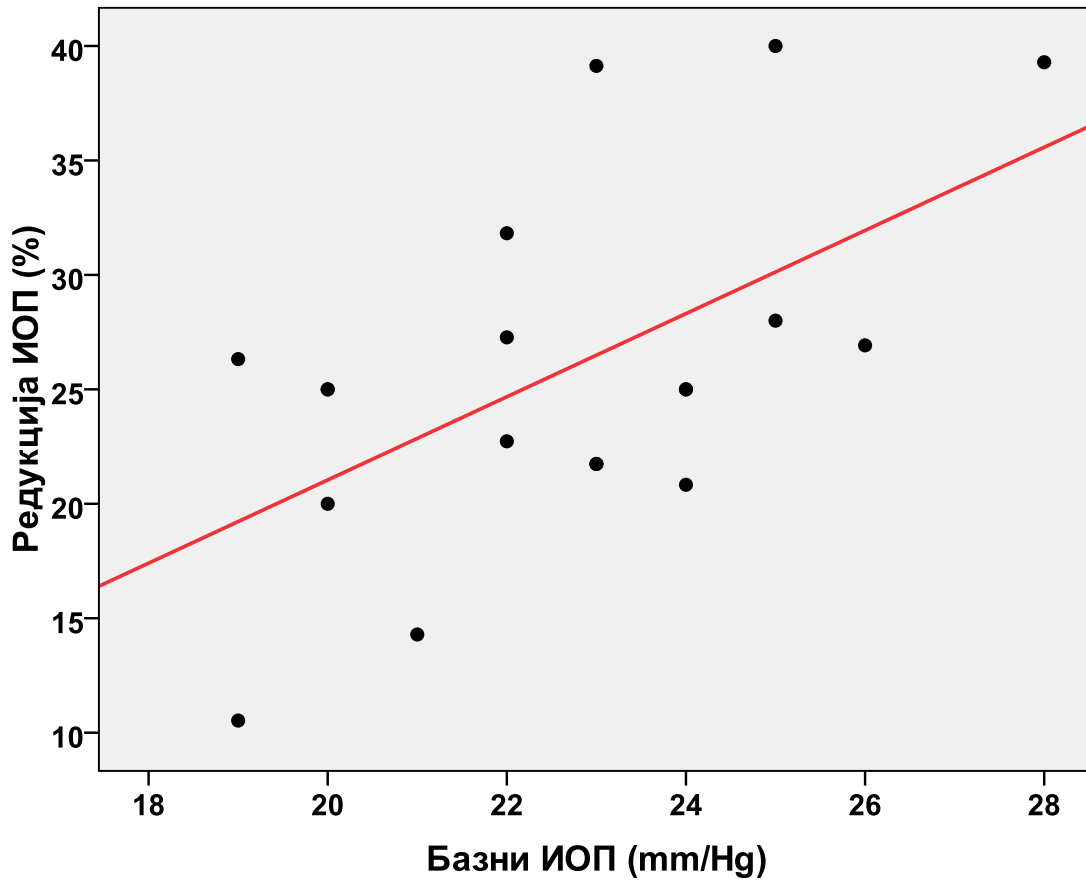
Табела 1.4 Утицај висине базног ИОП-а на проценат редукције

Пирсонова корелација

	Базни ИОП	Процент редукције
Pearson Correlation	1	.577**
Базни ИОП Sig. (2-tailed)		.010
N	19	19
Pearson Correlation	.577**	1
Редукција Sig. (2-tailed)	.010	
N	19	19

** . Корелација је значајна за $p < 0,01$

Графикон 1.2 Утицај висине базног интраокуларног притиска на висину процента редуkcије



5.1.2. СЛТ примењен као додатна терапија

У групи пацијената са примарним глаукомом отвореног угла, код којих смо селективну ласер трабекулопластику применили као додатну терапију било је 45 болесника (52 ока). Код 7 пацијената интервенција је урађена на оба ока, а код 38 на једном оку. У овој групи пацијената био је 21 пацијент мушког пола и 24 пацијента женског пола, гледано по очима 25 односно 27.

Сви пацијенти који су укључени у ову групу су имали интраокуларни притисак који је прелазио њихов циљни ИОП, одређен према смерницама Европског удружења (EGS Terminology and guidelines for glaucoma III, 2008), и до укључења у студију су били на максималној локалној медикаментној терапији коју су могли да толеришу.

Основне демографске карактеристике пацијената из ове групе приказане су у табели 2.1. Просечна старост пацијената из ове групе је износила 73,83 (SD=5,95) док је просечни базни интраокуларни притисак износио 22,27 (SD=3,30).

Просечан број печата који смо користили у овој групи износио је 101,48 (SD=5,72) а просечна снага је била 0,97mJ (SD=0,18).

На првом контролном прегледу 1 сат након интервенције, вредности интраокуларног притиска су се спустиле на 19,94 (SD=5,48), после седам дана просечне вредности ИОП-а су пале на 17,50 (SD=2,07). Редукција интраокуларног притиска је остала стабилна и један месец после СЛТ-а и просечне вредности ИОП-а су износиле 16,46 (SD=1,98). Следећа контрола је била 3 месеца након СЛТ-а, а затим 6 месеци и 12 месеци после интервенције. Просечне вредности ИОП-а на овим контролама, као и проценат редукције су приказани у табелама 2.2. и 2.3 и графикону 2.1.

Упоредили смо средње вредности базног ИОП-а и средње вредности ИОП-а после 12 месеци уз помоћ Т теста за зависне узорке и та разлика је високо статистички значајна ($p<0,001$).

У ову групу пацијената иницијално је било укључено 58 очију. Након интервенције код 6 очију није дошло до постизања задовољавајућег интраокуларног притиска и они су у неком тренутку током 12 месеци праћења искључени из студије и упућени на друге видове лечења, што је подразумевало хируршко лечење и увођење системске терапије.

Тако да у овој групи код 6 очију није дошло до редукције ИОПа, а код још 13 долази до редукције али мање од 20% што значи да смо постигли успех код 67,25% пацијената.

Нисмо пронашли никакву корелацију између година живота пацијента и ефекта СЛТ-а. Такође нисмо успели да пронађемо статистички значајну повезаност између пола пацијента и ефекта СЛТ-а на висину интраокуларног притиска.

Корелација између висине базног ИОП и висине процента редукције у овој групи пацијената износи $r=0,34$, $p<0,05$ што представља умерену повезаност (табела 2.4, графикон 2.2).

Када је у питању безбедност СЛТ-а у овој групи пацијената, примећена је блага ћелијска реакција у предњој комори код 8 очију (15,38%) 1 сат после интервенције. На контролном прегледу 7 дана после интервенције нису уочени знакови инфламације ни код једног пацијента. Сви пацијенти су добили нестероидне антиинфламаторне лекове у облику капи за очи после интервенције у трајању од 7 дана.

Осим овога неколико пацијента је навело осећај пецкања и нелагоде у пределу ока у току интервенције које се смањило са смањењем снаге СЛТ-а. Ниједан пацијент се није жалио на бол после интервенције.

Скокови ИОП-а већи од 5mmHg 1 сат после интервенције су забележени код 7 очију (13,46%) нису запажени на контролном прегледу 7 дана после СЛТ-а.

Табела 2.1 Основне карактеристике пацијената из групе 1.2

Карактеристика		Укупно
Број	Пацијената	45
	Очију	52
Старост (године)	Средња вредност	73,83
	SD	5,95
	Минимум	61
	Максимум	85
Базни ИОП (ммHg)	Средња вр.	22,27
	SD	3,30
	Минимум	18
	Максимум	30

ИОП – интраокуларни притисак; SD – стандардна девијација; Средња вр. – средња вредност

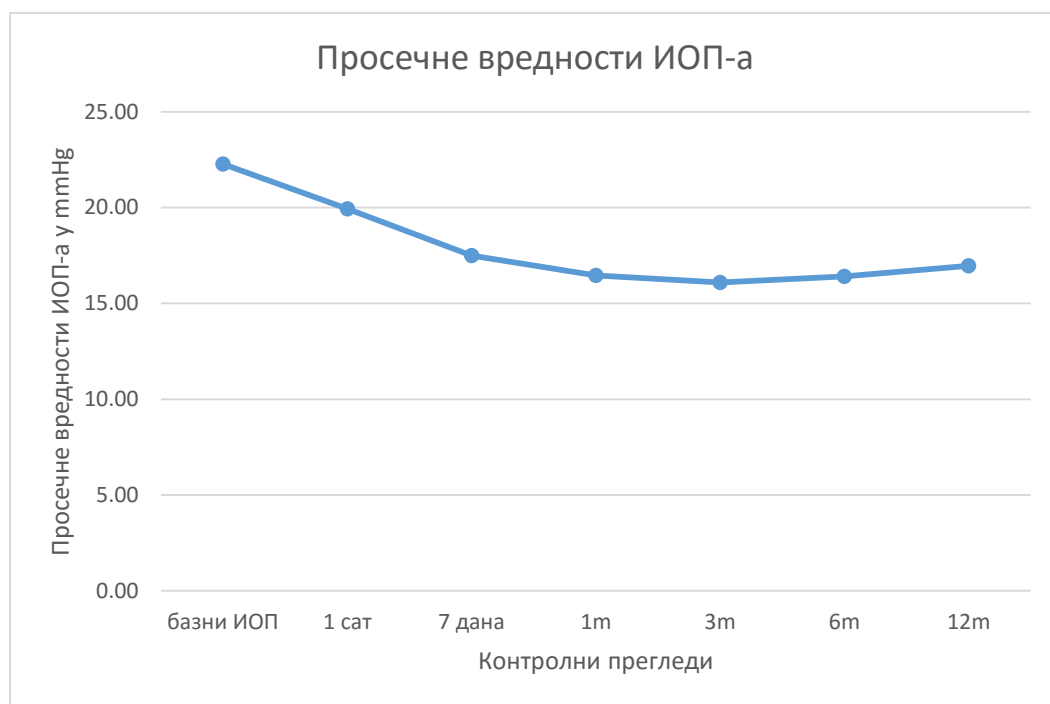
Табела 2.2 Вредности интраокуларног притиска током периода праћења код пацијената из групе 1.2 – пацијенти са примарним глаукомом отвореног угла код којих је СЛТ примењен као додатна терапија

Временски период	Средња вредност mmHg	SD mmHg	Минимум mmHg	Максимум mmHg
Базна вредност	22,27	3,30	18	30
1 сат	19,94	5,49	11	35
7 дана	17,50	2,07	11	23
1 месец	16,46	1,98	10	23
3 месеца	16,10	1,78	12	20
6 месеци	16,40	1,87	11	21
12 месеци	16,96	1,85	14	25

Табела 2.3 Редукција интраокуларног притиска током периода праћења код пацијената из групе 1.2

Временски период	Редукција ИОПа	
	mm Hg	%
1 сат	2,33	10,48
7 дана	4,77	21,42
1 месец	5,81	26,08
3 месеца	6,17	27,72
6 месеци	5,86	26,34
12 месеци	5,31	23,84

Графикон 2.1 Просечне вредности висине интракуларног притиска на контролним прегледима.



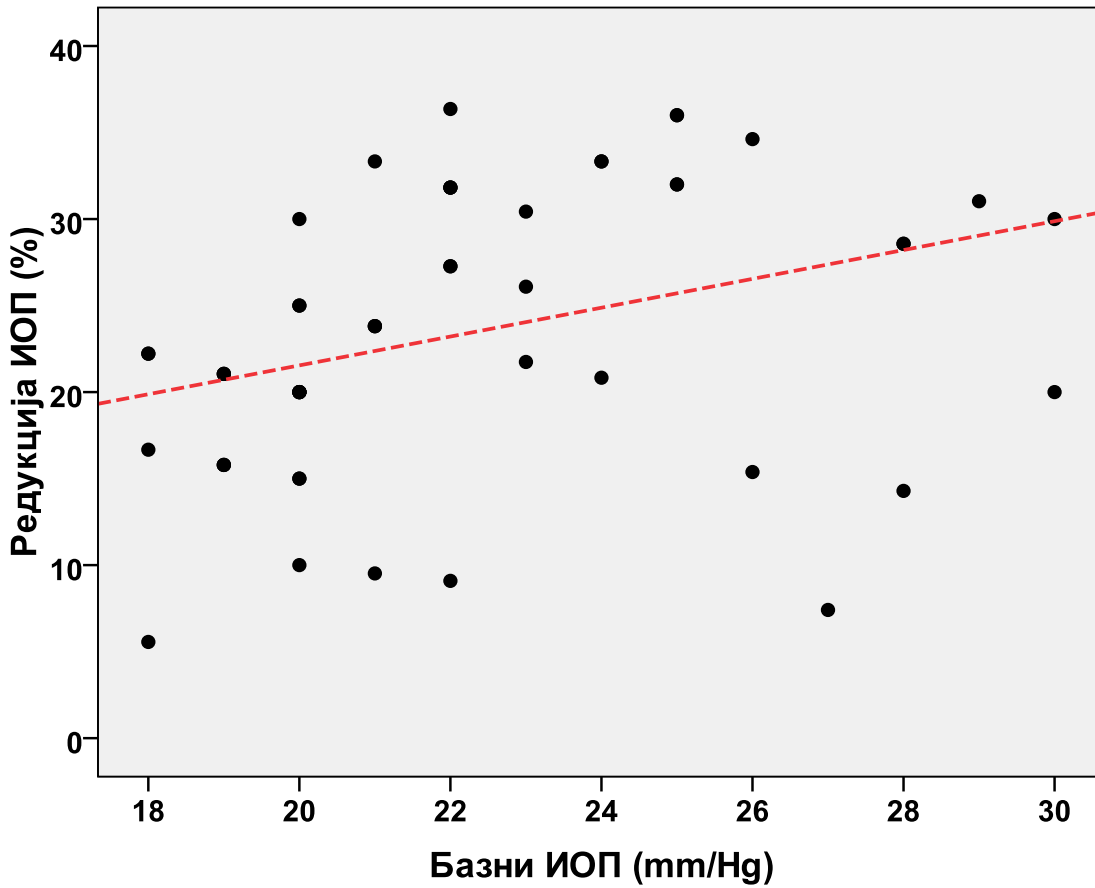
Табела 2.4 Утицај висине базног ИОП-а на проценат редукције

Пирсонова корелација

		Базни ИОП	Редукција %
Базни ИОП	Pearson Correlation	1	.341*
	Sig. (2-tailed)		.013
	N	52	52
Процент редукције	Pearson Correlation	.341*	1
	Sig. (2-tailed)	.013	
	N	52	52

*. Корелација значајна за $p < 0,05$.

Графикон 2.2 Утицај висине базног интраокуларног притиска на висину процента редуkcије



Укупна успешност код пацијената са примарним глаукомом отвореног угла износила је 70%. СЛТ је показао нешто боље резултате када се користи као иницијална терапија код пацијената са примарним глаукомом отвореног угла, али та разлика није била статистички значајна.

5.2 ПАЦИЈЕНТИ СА ПСЕУДОЕКСФОЛИЈАТИВНИМ ГЛАУКОМОМ

5.2.1. СЛТ примењен као иницијална терапија

У групи пацијената са псеудоексфолијативним глаукомом, код којих смо селективну ласер трабекулопластику користили као иницијалну терапију било је 18 болесника (26 очију). Код 8 пацијената интервенција је урађена на оба ока, а код 10 на једном оку. У овој групи било је 11 пацијената мушког пола и седам женског пола. По очима које су третиране, 16 је припадало особама мушког пола а 10 особама женског пола.

Основне демографске карактеристике пацијената из ове групе приказане су у табели 3.1. Просечна старост пацијената из ове групе је износила 69,85 (SD=5,29) док је просечни базни интраокуларни притисак износио 23,04 (SD=2,93).

Просечан број печата који смо користили у овој групи износио је 100,57(SD=4,39) а просечна снага је била 0,95mJ (SD=0,18).

На првом контролном прегледу 1 сат након интервенције, вредности интраокуларног притиска су се спустиле на 21,73 (SD=4,01), после седам дана просечне вредности ИОП-а су пале на 17,58 (SD=2,56). Један месец после СЛТ-а просечне вредности ИОП-а су износиле 16,35 (SD=1,94). Следећа контрола је била 3 месеца након СЛТ-а, а затим 6 месеци и 12 месеци после интервенције. Просечне вредности ИОП-а на овим контролама, као и проценат редукције су приказани у табелама 3.2. и 3.3 и графикону 3.1.

Упоредили смо средње вредности базног ИОП-а и средње вредности ИОП-а после 12 месеци уз помоћ Т теста за зависне узорке и та разлика је високо статистички значајна ($p < 0,001$).

У ову групу пацијената иницијално је било укључено 32 ока. након интервенције код 6 очију није дошло до постизања задовољавајућег интраокуларног притиска и они су у неком тренутку током 12 месеци праћења искључени из студије и упућени на друге видове лечења.

Код још 5 очију долази до редукције ИОП-а али мање од 20%. На основу овога види се да је метода била успешна у 21 случају (65,62%) а неуспешна у 11 случајева (34,38%)

Није пронађена никаква корелација између година живота пацијента и ефекта СЛТ-а. Такође нисмо успели да пронађемо статистички значајну повезаност између пола пацијента и ефекта СЛТ-а на висину интраокуларног притиска.

Корелација између висине базног ИОП и висине процента редукције у овој групи пацијената је $r=0,47$, $p < 0,05$ што представља умерену повезаност (табела 3.4, графикон 3.2).

Када је у питању безбедност СЛТ-а у овој групи пацијената, примећена је блага ћелијска реакција у предњој комори код 6 очију (23,18 %) 1 сат после интервенције. На контролном прегледу 7 дана после интервенције нису уочени знакови инфламације ни код једног пацијента. Сви пацијенти су добили нестероидне антиинфламаторне лекове у облику капи за очи после интервенције у трајању од 7 дана.

Осим овога два пацијента су навела осећај пецкања и нелагоде у пределу ока у току интервенције које се смањило са смањењем снаге СЛТ-а. Ниједан пацијент се није жалио на бол после интервенције.

Скокови ИОП-а већи од 5mmHg 1 сат после интервенције су забележени код 3 ока (11,54%), а нису запажени на контролном прегледу 7 дана после СЛТ-а.

Табела 3.1 Основне карактеристике пацијената из групе 3.1 – пацијенти са псеудоексфолијативним глаукомом код којих смо СЛТ применили као иницијалну методу.

Карактеристика		Укупно
Број	Пацијената	18
	Очију	26
Старост (године)	Средња вр.	69,85
	SD	5,29
	Минимум	61
	Максимум	78
Базни ИОП (ммHg)	Средња вр.	23,04
	SD	2,93
	Минимум	18
	Максимум	30

ИОП – интраокуларни притисак; SD – стандардна девијација; Средња вр. – средња вредност

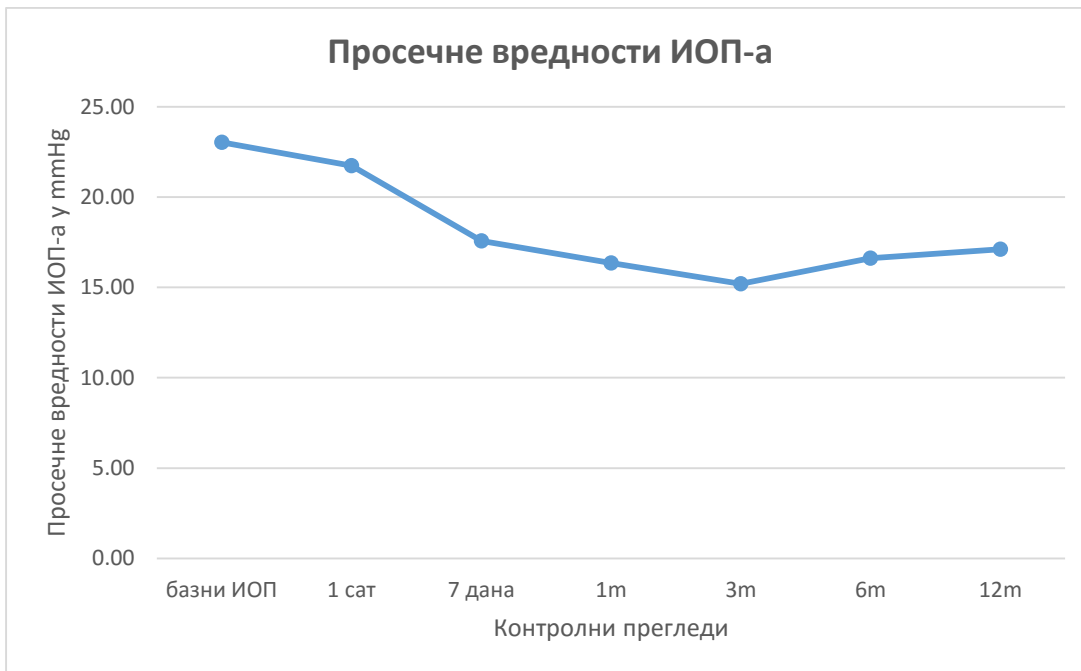
Табела 3.2 Вредности интраокуларног притиска током периода праћења код пацијената из групе 3.1

Временски период	Средња вредност mmHg	SD mmHg	Минимум mmHg	Максимум mmHg
Базна вредност	23,04	2,93	18	30
1 сат	21,73	4,01	17	30
7 дана	17,58	2,56	12	23
1 месец	16,35	1,94	13	19
3 месеца	15,19	2,15	11	20
6 месеци	16,62	2,12	12	20
12 месеци	17,12	2,08	13	21

Табела 3.3 Редукција интраокуларног притиска током периода праћења код пацијената из групе 3.1

Временски период	Редукција ИОПа	
	mm Hg	%
1 сат	1.30	5.67
7 дана	5.46	23.70
1 месец	6.69	29.04
3 месеца	7.84	34.05
6 месеци	6.42	27.88
12 месеци	5.92	25.71

Графикон 3.1 Просечне вредности висине интракуларног притиска на контролним прегледима



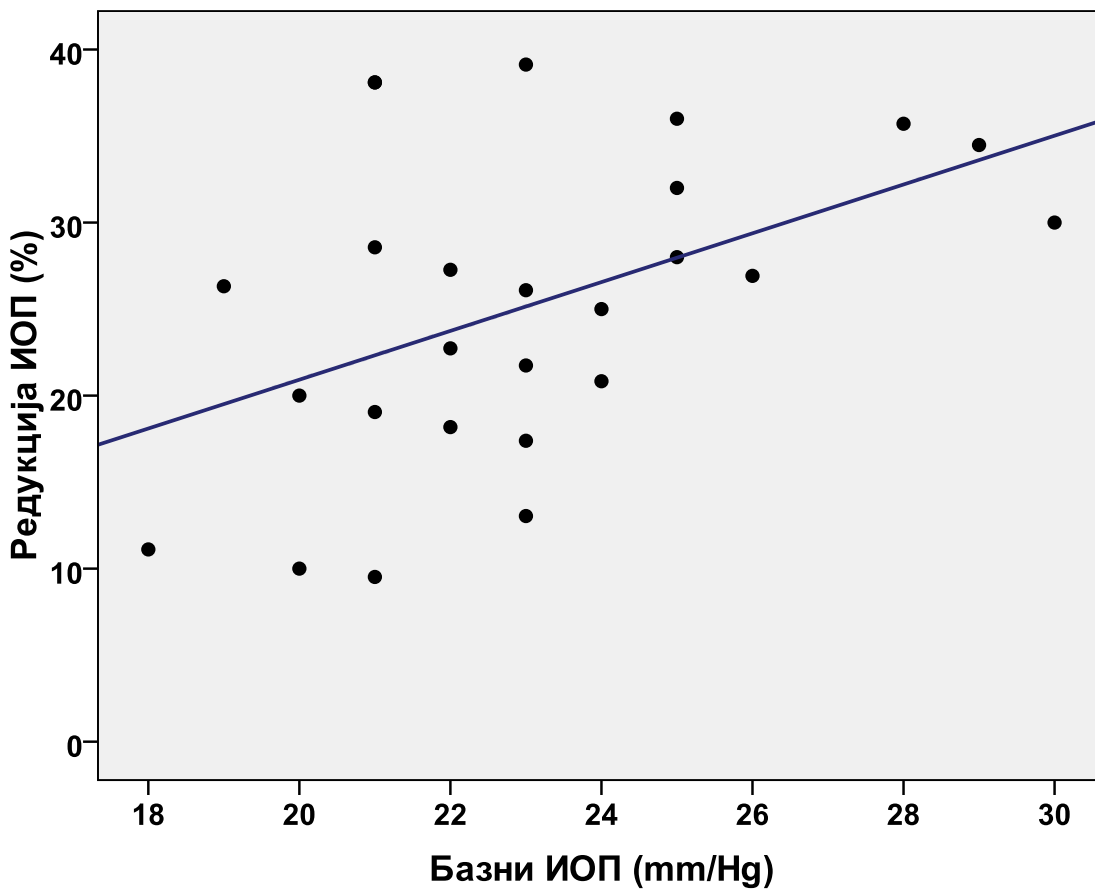
Табела 3.4 Корелација између висине базног интраокуларног притиска у mmHg и процента редукције ИОП-а после СЛТ-а

Пирсонова корелација

		Базни ИОП	Редукција
Базни ИОП	Pearson Correlation	1	.466*
	Sig. (2-tailed)		.017
	N	26	26
Редукција %	Pearson Correlation	.466*	1
	Sig. (2-tailed)	.017	
	N	26	26

*. Корелација је значајна за $p < 0,05$

Графикон 3.2 Утицај висине базног интраокуларног притиска на висину процента редуkcије



5.2.2. СЛТ примењен као додатна терапија

У овој групи пацијената са псеудоексфолијативним глаукомом селективну ласер трабекулопластику смо користили као додатну терапију код пацијената код којих под пуном локалном медикаментном терапијом нисмо постигли задовољавајући ефекат. У групи је било 16 болесника (24 ока). Код 8 пацијената интервенција је урађена на оба ока, а код 8 на једном оку. У овој групи било је осам пацијената мушког пола и осам женског пола. По очима које су третиране, 13 је припадало особама мушког пола а 11 особама женског пола.

Основне демографске карактеристике пацијената из ове групе приказане су у табели 4.1. Просечна старост пацијената из ове групе је износила 72,92 (SD=4,74) док је просечни базни интраокуларни притисак износио 22,79 (SD=3,09).

На првом контролном прегледу 1 сат након интервенције, просечна вредност интраокуларног притиска је износила 22,54 (SD=4,35), после седам дана просечне вредности ИОП-а су пале на 18,21 (SD=3,06). Један месец после СЛТ-а просечне вредности ИОП-а су износиле 16,54 (SD=2,25). Следећа контрола је била 3 месеца након СЛТ-а, а затим 6 месеци и 12 месеци после интервенције. Просечне вредности ИОП-а на овим контролама, као и проценат редукције су приказани у табелама 4.2. и 4.3 и графикону 4.1.

Упоредили смо средње вредности базног ИОП-а и средње вредности ИОП-а после 12 месеци уз помоћ Т теста за зависне узорке и та разлика је високо статистички значајна ($p < 0,001$).

У ову групу пацијената иницијално је било укључено 29 очију. након интервенције код 5 очију није дошло до постизања задовољавајућег интраокуларног притиска и они су у неком тренутку током 12 месеци праћења искључени из студије и упућени на друге видове лечења.

Код још 7 очију долази до редукције ИОП-а, али мање од 20%. На основу овога види се да је метода била успешна у 17 случајева (58,62%) а неуспешна у 12 случајева (41,38%)

И у овој групи пацијената нисмо пронашли никакву корелацију између година живота пацијента и ефекта СЛТ-а као ни статистички значајну повезаност између пола пацијента и ефекта СЛТ-а на висину интраокуларног притиска.

Корелација између висине базног ИОП и висине процента редукције и у овој групи пацијената је показала високу повезаност $r=0,77$, $p<0,01$ (табела 4.4 и графикон 4.2).

Просечна снага ласера коришћена у овој групи пацијената је износила $0,98\text{mJ}$ ($SD=0,19$). Просечан број ласерских печата износио је $100,37$.

Сви пацијенти у овој групи су били на максимално толерисаној локалној медикаментној терапији за снижавање ИОП-а.

Када је у питању безбедност СЛТ-а у овој групи пацијената, примећена је блага ћелијска реакција у предњој комори код 7 очију ($29,16\%$) 1 сат после интервенције. На контролном прегледу 7 дана после интервенције нису уочени знакови инфламације ни код једног пацијента. Сви пацијенти су добили нестероидне антиинфламаторне лекове у облику капи за очи после интервенције у трајању од 7 дана.

Осим овога један пацијент је навео осећај пецкања и нелагоде у пределу ока у току интервенције које се смањило са смањењем снаге СЛТ-а. Ниједан пацијент се није жалио на бол после интервенције.

Скокови ИОП-а већи од 5mmHg 1 сат после интервенције су забележени код 3 ока ($12,50\%$) нису запажени на контролном прегледу 7 дана после СЛТ-а.

Табела 4.1 Основне карактеристике пацијената из групе 4.1

Карактеристика		Укупно
Број	Пацијената	16
	Очију	24
Старост (године)	Средња вредност	72,92
	SD	4,74
	Минимум	65
	Максимум	83
Базни ИОП (ммHg)	Средња вр.	22,79
	SD	3,09
	Минимум	18
	Максимум	29

ИОП – интраокуларни притисак; SD – стандардна девијација; Средња вр. – средња вредност

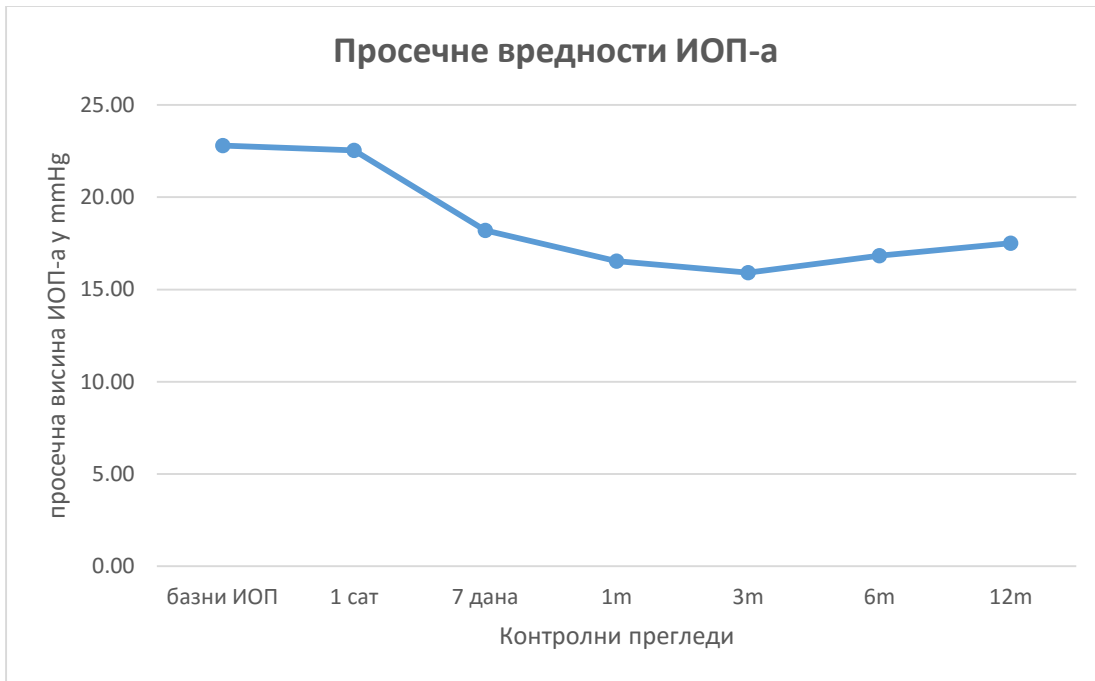
Табела 4.2 Вредности интраокуларног притиска током периода праћења код пацијената из групе 4.1 – пацијенти са псеудоексфолијативним глаукомом код којих је СЛТ примењен као додатна терапија

Временски период	Средња вредност mmHg	SD mmHg	Минимум mmHg	Максимум mmHg
Базна вредност	22,79	3,09	18	29
1 сат	22,54	4,35	14	29
7 дана	18,21	3,06	12	23
1 месец	16,54	2,25	12	21
3 месеца	15,92	2,15	12	21
6 месеци	16,83	1,74	14	20
12 месеци	17,50	1,47	15	21

Табела 4.3 Редукција интраокуларног притиска током периода праћења код пацијената из групе 4.1

Временски период	Редукција ИОПа	
	mm Hg	%
1 сат	0,25	1,10
7 дана	4,58	20,11
1 месец	6,25	27,42
3 месеца	6,88	30,16
6 месеци	5,96	26,14
12 месеци	5,29	23,22

Графикон 4.1 Просечне вредности висине интраокуларног притиска на контролним прегледима.



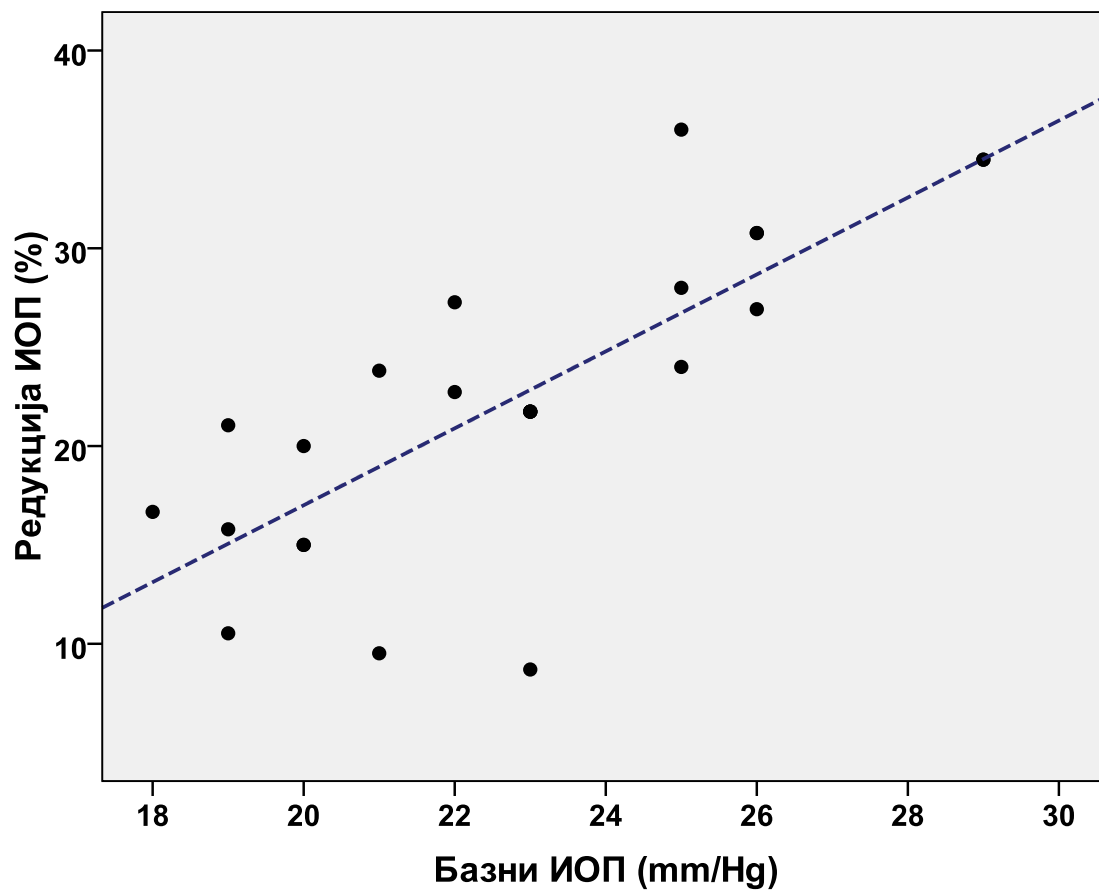
Табела 4.4 Корелација између висине базног ИОП-а и процента редукције

Пирсонова корелација

	Базни ИОП	Редукција
Pearson Correlation	1	.775**
Базни ИОП Sig. (2-tailed)		.000
N	24	24
Pearson Correlation	.775**	1
Редукција Sig. (2-tailed)	.000	
N	24	24

** . Корелација је значајна за $p < 0,01$

Графикон 4.2 Утицај висине базног интраокуларног притиска на висину процента редуkcије



5.3 ПАЦИЈЕНТИ СА ПИГМЕНТНИМ ГЛАУКОМОМ

5.3.1. СЛТ примењен као иницијална терапија

У групи пацијената са пигментним глаукомом, код којих смо селективну ласер трабекулопластику користили као иницијалну терапију било је 11 болесника (17 очију). Код 6 пацијената интервенција је урађена на оба ока, а код 5 на једном оку. У овој групи било је 8 пацијената мушког пола и три женског пола. По очима које су третиране, 12 је припадало особама мушког пола, а 5 особама женског пола.

Основне демографске карактеристике пацијената из ове групе приказане су у табели 5.1. Просечна старост пацијената из ове групе је износила 43,65 година ($SD=7,01$), док је просечни базни интраокуларни притисак износио 23,71 ($SD=2,37$).

На првом контролном прегледу 1 сат након интервенције, вредности интраокуларног притиска су износиле 22,94 ($SD=4,28$), после седам дана просечне вредности ИОП-а су пале на 18,59 ($SD=2,90$). Један месец после СЛТ-а просечне вредности ИОП-а су износиле 16,18 ($SD=2,30$). Следећа контрола је била 3 месеца након СЛТ-а, а затим 6 месеци и 12 месеци после интервенције. Просечне вредности ИОП-а на овим контролама, као и проценат редукције су приказани у табелама 5.2. и 5.3 и графикону 5.1.

Упоредили смо средње вредности базног ИОП-а и средње вредности ИОП-а после 12 месеци уз помоћ Т теста за зависне узорке и та разлика је високо статистички значајна ($p<0,001$).

У ову групу пацијената иницијално је било укључено 22 ока. Након интервенције код 5 очију није дошло до постизања задовољавајућег интраокуларног притиска и они су у неком тренутку током 12 месеци праћења искључени из студије и упућени на друге видове лечења.

Код још 2 ока долази до редукције ИОП-а али мање од 20%. На основу овога види се да је метода била успешна у 15 случајева (68,18%) а неуспешна у 7 случајева (31,82%)

И у овој групи пацијената нисмо пронашли никакву корелацију између година живота пацијента и пола са ефектом СЛТ-а.

Корелација између висине базног ИОП и висине процента редукције у овој групи пацијената је $r=0,29$ и није показала значајност (табела 5.4 и графикон 5.2).

Просечна снага ласера је износила 0,63mJ (SD=0,12) а просечан број печата 74,11 (SD=8,92)

У овој групи пацијената, примећена је блага ћелијска реакција у предњој комори код 6 очију (35,29 %) 1 сат после интервенције. На контролном прегледу 7 дана после интервенције нису уочени знакови инфламације ни код једног пацијента. Сви пацијенти су добили нестероидне антиинфламаторне лекове у облику капи за очи после интервенције у трајању од 7 дана.

Осим овога три пацијента су навела осећај пецкања и нелагоде у пределу ока у току интервенције које се смањило са смањењем снаге СЛТ-а. Ниједан пацијент се није жалио на бол после интервенције.

Скокови ИОП-а већи од 5mmHg 1 сат после интервенције су забележени код 3 ока (17,64%), али нису запажени на контролном прегледу 7 дана после СЛТ-а.

Табела 5.1 Основне карактеристике пацијената из групе 5.1 – пацијенти са пигментним глаукомом код којих смо СЛТ применили као иницијалну методу

Карактеристика		Укупно
Број	Пацијената	11
	Очију	17
Старост (године)	Средња вредност	43,65
	SD	7.01
	Минимум	29
	Максимум	54
Базни ИОП (ммHg)	Средња вр.	23,71
	SD	2,37
	Минимум	20
	Максимум	28

ИОП – интраокуларни притисак; SD – стандардна девијација; Средња вр. – средња вредност

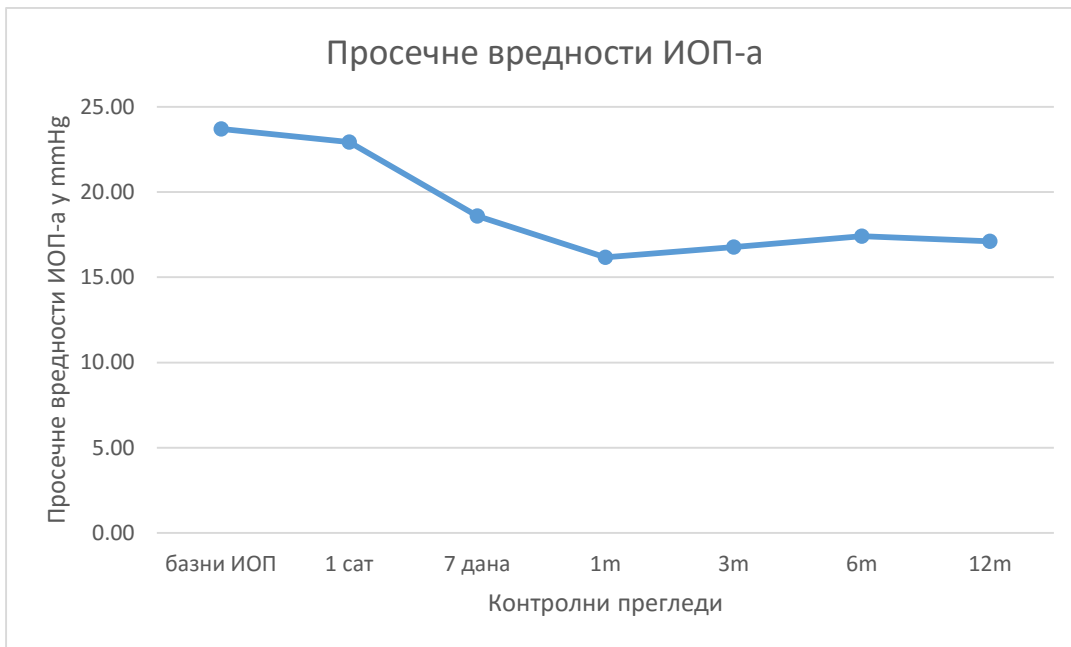
Табела 5.2 Вредности интраокуларног притиска током периода праћења код пацијената из групе 5.1

Временски период	Средња вредност mmHg	SD mmHg	Минимум mmHg	Максимум mmHg
Базна вредност	23,71	2,37	20	28
1 сат	22,94	4,28	17	31
7 дана	18,59	2,90	12	23
1 месец	16,18	2,30	13	21
3 месеца	16,76	2,17	13	21
6 месеци	17,41	2,15	13	21
12 месеци	17,12	2,12	12	20

Табела 5.3 Редукција интраокуларног притиска током периода праћења код пацијената из групе 5.1

Временски период	Редукција ИОПа	
	mm Hg	%
1 сат	0,76	3,23
7 дана	5,12	21,59
1 месец	7,53	31,76
3 месеца	6,94	29,28
6 месеци	6,29	26,55
12 месеци	6,59	27,79

Графикон 5.1 Просечне вредности висине интракуларног притиска на контролним прегледима

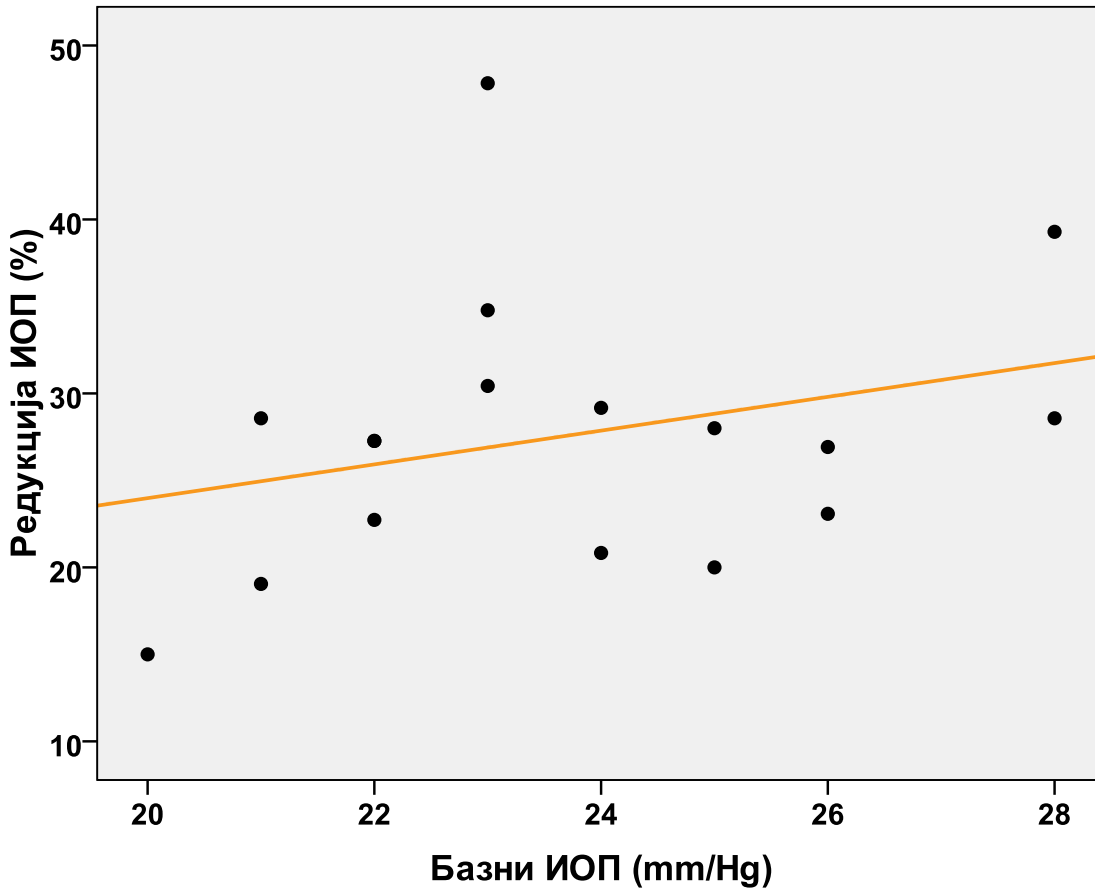


Табела 5.4 Корелација између висине базног ИОП-а и процента редукције

Пирсонова корелација

		Базни ИОП	Редукција
Базни ИОП	Pearson Correlation	1	.292
	Sig. (2-tailed)		.256
	N	17	17
Редукција	Pearson Correlation	.292	1
	Sig. (2-tailed)	.256	
	N	17	17

Графикон 5.2 Утицај висине базног интраокуларног притиска на висину процента редуkcије



5.3.2. СЛТ примењен као додатна терапија

У групи пацијената са пигментним глаукомом селективну ласер трабекулопластику смо користили као додатну терапију код пацијената код којих под пуном локалном медикаментном терапијом нисмо постигли задовољавајући ефекат. У групи је било 11 болесника (16 очију). Код 5 пацијената интервенција је урађена на оба ока, а код 6 на једном оку. У овој групи било је 7 пацијената мушког пола и 4 женског пола. По очима које су третиране, 11 је припадало особама мушког пола а 5 особама женског пола.

Основне демографске карактеристике пацијената из ове групе приказане су у табели 6.1. Просечна старост пацијената из ове групе је износила 50,06 година (SD=7,13) док је просечни базни интраокуларни притисак износио 22,94mmHg (SD=2,17).

На првом контролном прегледу 1 сат након интервенције, просечна вредност интраокуларног притиска је износила 22,69 (SD=4,29), после седам дана просечне вредности ИОП-а су пале на 18,63 (SD=3,22). Један месец после СЛТ-а просечне вредности ИОП-а су износиле 17,06 (SD=1,81). Следећа контрола је била 3 месеца након СЛТ-а, а затим 6 месеци и 12 месеци после интервенције. Просечне вредности ИОП-а на овим контролама, као и проценат редукције су приказани у табелама 6.2. и 6.3 и графикону 6.1.

Упоредили смо средње вредности базног ИОП-а и средње вредности ИОП-а после 12 месеци уз помоћ Т теста за зависне узорке и та разлика је високо статистички значајна ($p < 0,001$).

У ову групу пацијената иницијално је било укључено 20 очију. Након интервенције у 4 случаја није дошло до постизања задовољавајућег интраокуларног притиска и они су у неком тренутку током 12 месеци праћења искључени из студије и упућени на друге видове лечења.

Код још 3 ока долази до редукције ИОП-а, али мање од 20%. На основу овога види се да је метода била успешна у 13 случајева (65,0%) а неуспешна у 7 случајева (35,0%)

Ни у овој групи пацијената нисмо пронашли никакву корелацију између година живота и пола пацијената и ефекта СЛТ-а.

Корелација између висине базног ИОП и висине процента редукције у овој групи пацијената је $r=0,336$, што не представља високу повезаност (табела 5.4 и графикон 6.2).

Просечна снага ласера коришћена у овој групи пацијената је износила $0,62\text{mJ}$ ($SD=0,12$). Просечан број ласерских печата износио је $71,93$.

Када је у питању безбедност СЛТ-а у овој групи пацијената, примећена је ћелијска реакција у предњој комори код 5 очију ($31,25\%$) 1 сат после интервенције. На контролном прегледу 7 дана после интервенције нису уочени знакови инфламације ни код једног пацијента. Сви пацијенти су добили нестероидне антиинфламаторне лекове у облику капи за очи после интервенције у трајању од 7 дана. Ниједан пацијент се није жалио на бол после интервенције.

Скокови ИОП-а већи од 5mmHg 1 сат после интервенције су забележени код 2 ока ($12,50\%$) нису запажени на контролном прегледу 7 дана после СЛТ-а. Код једног пацијента постоперативно долази до скока ИОП-а који се није могао регулисати ни системском медикаментном терапијом и пацијент је одмах упућен на хируршко лечење.

Табела 6.1 Основне карактеристике пацијената из групе 6.1 – пацијенти са пигментним глаукомом код којих смо СЛТ применили као додатну терапију

Карактеристика		Укупно
Број (%)	Пацијената	11
	Очију	16
Старост (године)	Средња вредност	50,06
	SD	7,13
	Минимум	35
	Максимум	61
Базни ИОП (ммHg)	Средња вр.	22,94
	SD	2,17
	Минимум	19
	Максимум	27

ИОП – интраокуларни притисак; SD – стандардна девијација;

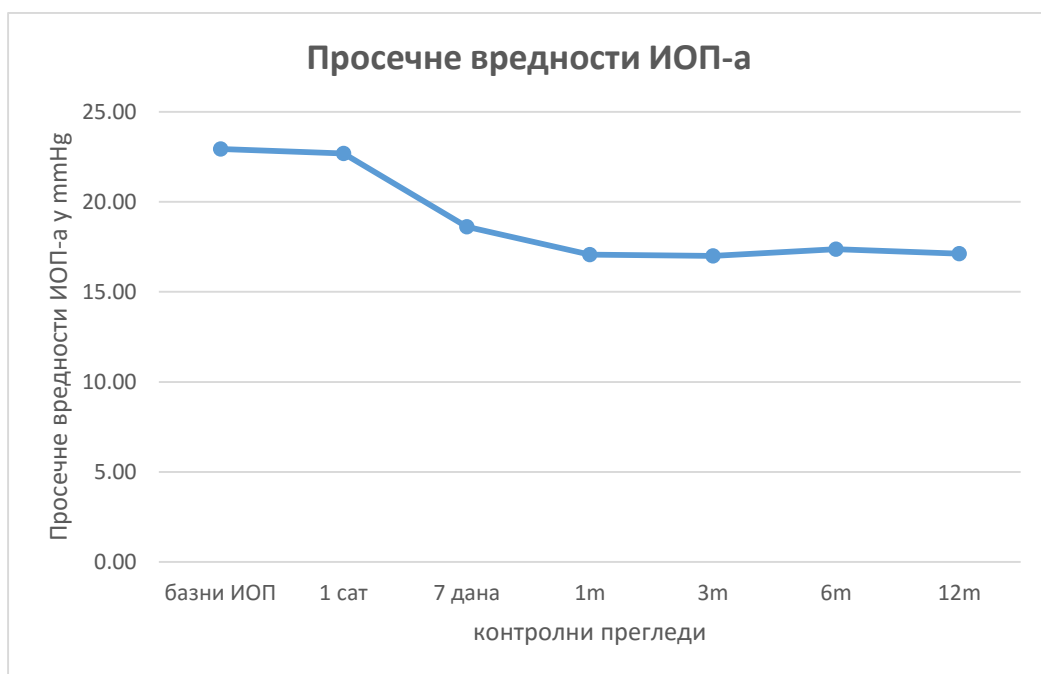
Табела 6.2 Вредности интраокуларног притиска током периода праћења код пацијената из групе 6.1

Временски период	Средња вредност mmHg	SD mmHg	Минимум mmHg	Максимум mmHg
Базна вредност	22,94	2,17	19	27
1 сат	22,69	4,29	15	33
7 дана	18,63	3,22	13	24
1 месец	17,06	1,81	14	20
3 месеца	17,00	1,41	15	19
6 месеци	17,38	2,00	13	21
12 месеци	17,13	1,71	14	20

Табела 6.3 Редукција интраокуларног притиска током периода праћења код пацијената из групе 6.1

Временски период	Редукција ИОПа	
	mm Hg	%
1 сат	0.25	1.09
7 дана	4.31	18.80
1 месец	5.87	25.61
3 месеца	5.93	25.88
6 месеци	5.56	24.25
12 месеци	5.81	25.34

Графикон 6.1 Просечне вредности висине интраокуларног притиска на контролним прегледима

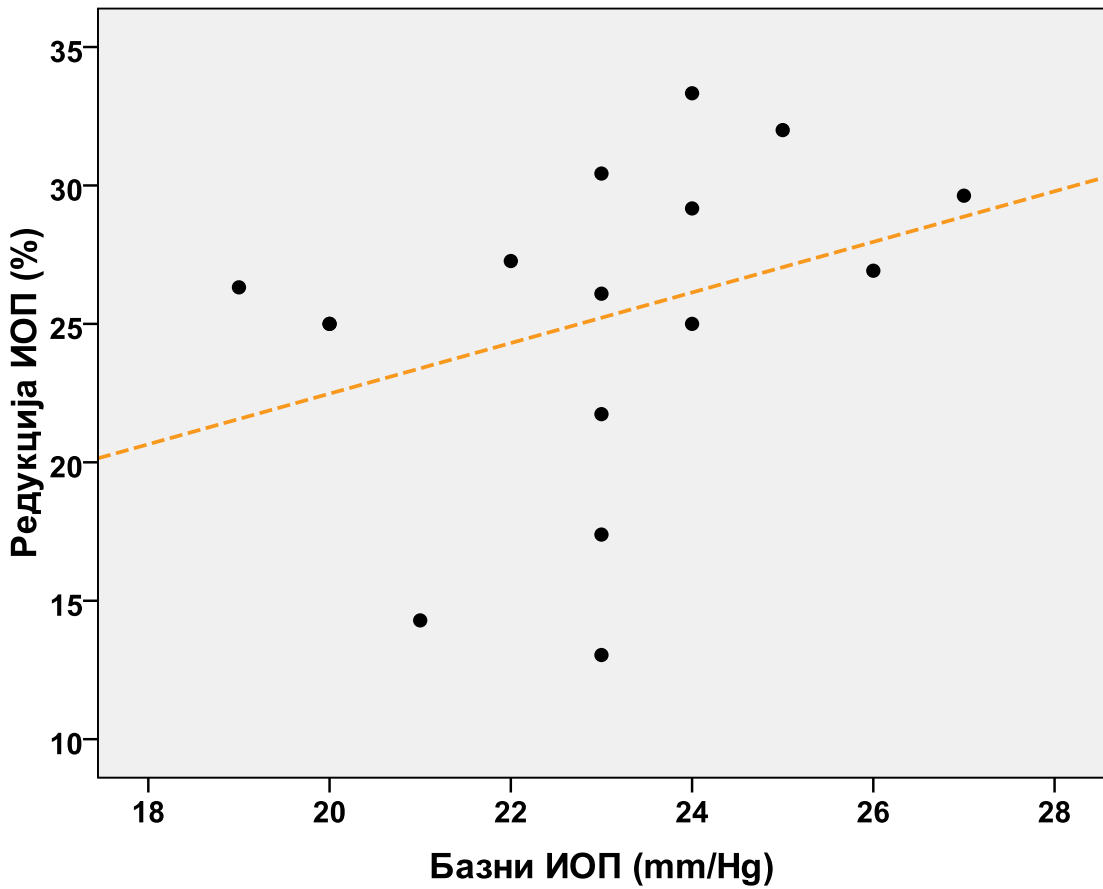


Табела 6.4 Корелација између висине базног ИОП-а и процента редукције

Пирсонова корелација

		Базни ИОП	Редукција
	Pearson Correlation	1	.336
Базни ИОП	Sig. (2-tailed)		.203
	N	16	16
	Pearson Correlation	.336	1
Редукција	Sig. (2-tailed)	.203	
	N	16	16

Графикон 6.2 Утицај висине базног интраокуларног притиска на висину процента редуkcије



5.4

СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Када се користи као иницијална терапија у лечењу глаукома селективна ласер трабекулопластика даје боље резултате у односу на случајеве када се користи као додатна терапија, посебно у групи пацијената са примарним глаукомом отвореног угла, ипак та разлика није статистички значајна (Табела 7.1, 7.2, 7.3)

Табела 7.1 Утицај СЛТ-а на висину ИОП-а код испитаника оболелих од примарног глаукома отвореног угла глаукома у односу на исход

Третман		Редукција ИОП		Укупно
		< 20%	≥ 20%	
ПОАГ (ини)	Н	5	17	22
	%	22,7	77,3	100,0
ПОАГ (дод)	Н	19	39	58
	%	32,8	67,2	100,0
Укупно	Н	24	56	80
	%	30,0	70,0	100,0
Поређење дистрибуција		$\chi^2 = 0,36; p = 0,54$		

ПОАГ – примарни глауком отвореног угла; ини – иницијална терапија; дод – додатна терапија

Табела 7.2 Утицај СЛТ-а на висину ИОП-а код испитаника оболелих од псеудоексфолијативног глаукома у односу на исход

Третман		Редукција ИОП		Укупно
		< 20%	≥ 20%	
ПЕХ (ини)	Н	13	19	32
	%	40,6	59,4	100,0
ПЕХ (дод)	Н	12	17	29
	%	41,4	58,6	100,0
Укупно	Н	25	36	61
	%	41,0	59,0	100,0
Поређење дистрибуција	$\chi^2 = 0,04; p = 0,84$			

ПЕХ – псеудоексфолијативни глауком ; ини – иницијална терапија; дод – додатна терапија

Табела 7.3 Утицај СЛТ-а на висину ИОП-а код испитаника оболелих од псеудоексфолијативног глаукома у односу на исход

Третман		Редукција ИОП		Укупно
		< 20%	≥ 20%	
ПГ (ини)	Н	7	15	22
	%	31,8	68,2	100,0
ПГ (дод)	Н	7	13	20
	%	35,0	65,0	100,0
Укупно	Н	14	28	42
	%	33,3	66,7	100,0
Поређење дистрибуција	$\chi^2 = 0,01; p = 0,91$			

ПГ – пигментни глауком; ини – иницијална терапија; дод – додатна терапија

Статистичком анализом смо утврдили да нема значајних разлика у ефекту СЛТ-а између типова глаукома. Најслабији ефекат после 12 месеци постигнут је у групи са псеудоексфолијативним глаукомом (Табела 7.4).

Табела 7.4 Збирна, анализа успеха између типова глаукома

Типови глаукома		Редукција ИОП		Укупно
		< 20%	≥ 20%	
ПИГ	Н	14	28	42
	%	33,3	66,7	100,0
ПОАГ	Н	24	56	80
	%	30,0	70,0	100,0
ПЕХ	Н	25	36	61
	%	41,0	59,0	100,0
+Укупно	Н	63	120	183
	%	34,4	65,6	100,0
Поређење дистрибуција	$\chi^2 = 1,87; p = 0,39$			

Посматрано укупно за све пацијенте, различитих глаукома код којих је СЛТ примењиван како као иницијална тако и као додатна терапија, постоји статистички значајна корелација између висине базног ИОП-а и процента редукције ИОП-а после селективне ласер трабекулопластике, $r=0,46$, значајно за $p<0,01$. (Табела 7.5 и графикон 7.1).

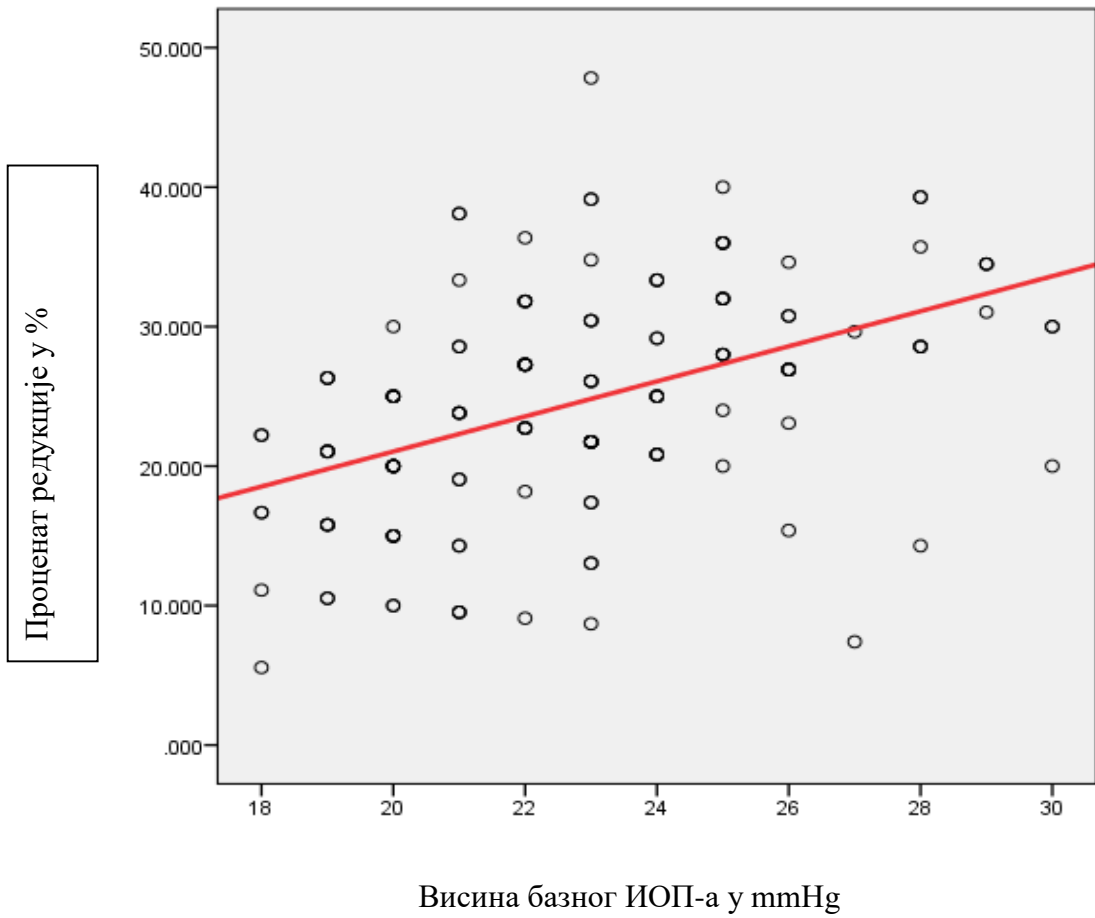
Табела 7.5 Корелација између висине базног ИОП-а и процента редукције код свих пацијената који су завршили студију.

Пирсонова корелација

	Базни ИОП	редукција
Pearson Correlation	1	.460**
Базни ИОП Sig. (2-tailed)		.000
N	154	154
Pearson Correlation	.460**	1
Редукција Sig. (2-tailed)	.000	
N	154	154

** . Корелација је значајна за $p<0,01$.

Графикон 7.1 Утицај висине базног интраокуларног притиска на висину процента редуције код свих пацијената који су завршили студију



6. ДИСКУСИЈА

Познато је да је снижавање интраокуларног притиска за сада једини начин лечења глаукома (34,109). Редукција ИОП-а може се постићи медикаментном, ласерском или хируршком терапијом. Ласерска терапија се још увек најчешће користи као додатна терапија у лечењу глаукома, односно у ситуацијама када под пуном медикаментном терапијом не можемо да постигнемо задовољавајући интраокуларни притисак. Последњих година све више се размишља о употреби ласера као иницијалне терапије глаукома, односно употребе ласера и код пацијената код којих је ИОП добро регулисан локалном медикаментном терапијом, а у циљу смањења броја или потпуног укидања локалне терапије. На овај начин смањују се чести споредни ефекти капи и побољшава квалитет живота пацијената.

У овој студији покушали смо да утврдимо утицај селективне ласер трабекулопластике на висину интраокуларног притиска код пацијената са различитим врстама глаукома отвореног угла, када се ова метода примени као иницијална метода у лечењу односно када се ова метода примени као додатна, након неуспешне медикаментне терапије.

Према радној хипотези очекивали смо да се постигне редукција ИОП-а од 15% до 25% у односу на базне вредности. Осим тога очекивали смо да не постоји значајна разлика у хипотензивном ефекту код пацијената са различитим врстама глаукома и да ће ефекат бити бољи ако се метода примени као иницијална метода у лечењу.

6.1 Ефикасност СЛТ-а

Прву публикацију о резултатима селективне ласер трабекулопластике су објавили Латина и сарадници (110) који су у свом раду приказали просечно снижење од 6,0 mmHg ($p < 0,001$) код очију код којих је претходно рађена аргон ласер трабекулопластика, као и просечно снижење од 5,8 mmHg ($p < 0,001$) код очију које су претходно лечене локалном

медикаментном терапијом. У овом истраживању редуција ИОП-а од 3 и више mmHg је постигнута код 70% очију.

У до сада објављеним студијама успешност СЛТ-а се кретала од 40 до 84% (94,112-118). Разлог за различите резултате у успешности СЛТ-а се може тражити и у чињеници да дефиниција успешности није у свим истраживањима иста. Ми смо се определили за најчешћу дефиницију у литератури, а то је редуција ИОП-а од 20% или већа у односу на базне вредности, 12 месеци после ласерске терапије.

Процент успешности у нашој студији се после 12 месеци кретао од 77,3% до 58,62%. Навећи проценат успешности је добијен у групи пацијената са примарним глаукомом отвореног угла, када се СЛТ примењивао као иницијална терапија. Најслабији резултат је забележен у групи у којој се код пацијената са псеудоексфолијативним глаукомом СЛТ примењивао као додатна терапија. Процент успешности у осталим групама није много варирао и кретао се између 65% и 68%, с тим да је бољи резултат код све три врсте глаукома био у групама код којих је СЛТ коришћен као иницијална терапија, али та разлика није достигла статистичку значајност.

Иако код пацијената са псеудоексфолијативним глаукомом у почетку СЛТ даје највећи хипотензивни ефекат, касније долази до постепеног повећавања притиска вероватно као последице даљег накупљања псеудоексфолијативног материјала у коморном углу што за последицу има отежано отицање очне водиче и повећање интраокуларног притиска.

Сајин и сарадници (119) су у свом раду о утицају СЛТ-а на висину ИОП-а код пацијената код којих под пуном локалном медикаментном терапијом није постигнут одговарајући ИОП нису пронашли разлику у хипотензивном ефекту између пацијената који су користили један или више медикамената. Такође, њихова студија није показала да постоји повезаност дужине лечења пацијента, односно дужине трајања апликација локалне медикаментне терапије на резултат СЛТ-а. У групи пацијената ових аутора постигнута је успешност, коју су дефинисали као редуцију од 20% или већу после 12 месеци, код 64,5% пацијената.

Неке студије (120) су показале нешто слабији проценат успешности, око 50%, у периоду од 2 године.

Бројне студије су приказале ефикасност СЛТ-а кроз проценат редукције ИОП-а. У овим студијама проценат редукције се кретао од 12,1-39,9% (2,1 до 10,6mmHg) уз период праћења који се кретао од 1 до 72 месеца. (114,118,121-123.)

Кано и сарадници су пратили 67 очију и просечна редукција је била 4,4mmHg, са процентом успешности од 64,6% 6 месеци после интервенције (они су постављали печате на 180 степени, половина циркумференције угла)(112).

Грачнер и сарадници (122) су постигли редукцију ИОП-а за 5,66mmHg односно 25,2% у односу на базне вредности после 6 месеци, а Цвенкел (118) 4,4mmHg односно 17,1% редукције после 12 месеци с тим да је код 62% пацијената забележена редукција од 3mmHg или више после 12 месеци.

Редукција интраокуларног притиска се у нашим групама просечно кретала од 23,22% у групи пацијената са псеудоексфолијативним глаукомом код којих је СЛТ примењен као додатна терапија до 27,79% код пацијената са пигментним глаукомом код којих је СЛТ примењен као иницијална терапија. Редукција ИОП-а је била нешто боља у групама са новооткривеним глаукомом код којих претходно није коришћена никаква терапија.

Са друге стране највећи проценат редукције је остварен у групи која је имала највиши базни интраокуларни притисак, чија је висина један од најважнијих предиктора успешности СЛТ-а.

Гледано по групама различитих врста глаукома није било значајне разлике у проценту редукције током 12 месеци, с тим да је ипак нешто слабији резултат забележен код пацијената са псеудоексфолијативним глаукомом.

Наша студија сагласна је са неким налазима у стручној литератури (124-126) у којима се наводи да је редукција ИОП-а код псеудоексфолијативног глаукома слична као и код осталих облика глаукома отвореног угла. У овој групи наших пацијената иницијално је постигнут нешто већи проценат редукције ИОП-а у односу на пацијенте са примарним глаукомом отвореног угла. Ипак ова разлика, која је забележена и када се СЛТ примењивао као иницијална и када се примењивао као додатна терапија, није достигла статистичку значајност. Међутим, проценат успешности је код пацијената са псеудоексфолијативним

глаукомом после првих 6 месеци одговарао оном у осталим групама, да би у даљем праћењу дошло до постепеног смањења тако да је код наших пацијената после 12 месеци тај проценат износио око 65%, односно око 58% успеха када је коришћен као иницијална односно додатна терапија. Могући разлог за поновни скок притиска код ових пацијената могао би се тражити и у чињеници да се псеудоексфолијативни материјал и даље ствара и поред регулисања ИОП-а што доводи до даљег нагомилавања овог материјала у коморном углу, до отежаног отицања очне водике и до повећања интраокуларног притиска.

Доста уједначен проценат успешности у нашим групама је, по нашем мишљењу, последица критеријума укључења где у студију нису укључени пацијенти код којих је базни интраокуларни притисак прелазио 30 mmHg, као и пацијенти који су користили системски инхибиторе угљене анхидразе или им је претходно урађена хируршка интервенција. Тај критеријум је постављен због потребе да се код пацијената са изразито високим интраокуларним притиском често користе комбиновани начини лечења који обухватају више локалних медикамената, системске лекове за редукацију ИОП-а, ласер или класичну хируршку интервенцију.

СЛТ је код наших пацијената показао добре резултате када се користио као иницијална терапија. Његова примена на овај начин искључује утицај комплијансе и адхеренце на лечење. Постоји веома мали број публикованих радова о примени СЛТ-а као иницијалне терапије код новооткривених пацијената са примарним глаукомом отвореног угла, псеудоексфолијативним глаукомом, као и код пацијената са окуларном хипертензијом и аутори су приказали добре резултате у периоду праћења од 30 месеци (126,127) до 5 година (128).

Сонг и сар. су (114) у свом раду приказали повезаност успешности СЛТа са бројем медикамената које су пацијенти претходно узимали, па су највећи проценат неуспеха од 73% забележили код пацијената који су били на 4 медикамента, а најмањи проценат неуспеха од 50% код пацијената који нису претходно примали никакву терапију, што није одговарало нашим резултатима.

Са друге стране шведски аутори Чен и сарадници у свом раду (113) су изнели резултате у којима су повећан степен пигментације као и повећана количина псеудоексфолијативног материјала били повезани са већим процентом успеха после СЛТ-а.

У нашој студији пацијенти са псеудоексфолијативним глаукомом су у почетку боље реаговали на СЛТ и проценат редукције је код њих био нешто нижи после 12 месеци. Ови резултати су у складу са резултатима у литератури који говоре да се ефикасност СЛТ-а, као и учесталост и врста компликација, не разликују када се ова метода примењује код пацијената са примарним глаукомом отвореног угла и код пацијената са псеудоексфолијативним глаукомом (2,124-126,129,).

Просечна редукција ИОП-а код пацијената са псеудоексфолијативним глаукомом која се може видети код других аутора је 31,5% после 12 месеци (124), 16,6% после 16 месеци (2) и 31,4% после 18 месеци (129).

Тренутно у свету постоји мали број студија у којима се наводе веома различити резултати. Тако када је у питању успешност СЛТ-а код ових пацијената у литератури се може пронаћи да је редукција од 20% и већа постигнута у 64% пацијената после 18 месеци (129), 47% после 36 месеци (130) као и 74% после 30 месеци (126). Такође псеудоексфолијативни глауком није био фактор ризика за настанак компликација после интервенције (2,124-126).

Дијагноза пигментног глаукома или већи степен пигментације коморног угла немају утицај на успешност СЛТ-а (2,116,131). Са друге стране, пацијенти са јако пигментованим коморним углом, изгледа да имају већи ризик од продужених постоперативних скокова притиска. У нашој студији пацијенти са пигментним глаукомом су имали највећи проценат редукције ИОП-а после СЛТ-а, али су и њихове вредности базног интраокуларног притиска биле највише.

Мао и сарадници (132) су у свом раду изнели мишљење да дуготрајно излагање трабекулума повишеним вредностима ИОП-а може да има негативан утицај на резултате СЛТ-а.

Велике разлике у хипотензивном ефекту добијене у различитим студијама могу се донекле објаснити разликама у дизајну студија, као и постојањем многих фактора који утичу на резултат СЛТ-а, као што су (133) врста глаукома, степен отворености коморног угла, део

циркумференције угла на који су апликовани печати, раније лечење глаукома, врста и број медикамената које је пацијент користио као и период током кога их је користио пре СЛТ-а.

У свим групама наших пацијената примећено је да је тек после месец дана долазило до стабилизације процента редукције ИОП-а који се код већине пацијената одржавао до краја периода праћења. Ово указује да би код ових пацијената требало сачекати са корекцијом терапије током овог иницијалног периода.

6.2 СЛТ као иницијална терапија

Нерандомизоване, проспективне студије које су спровели Меламед и сар. (116) и Мекилрајт и сар. (111) испитивале су употребу селективне ласер трабекулопластике као иницијалне терапије у лечењу глаукома. Они су код својих пацијената постигли снижење интраокуларног притиска од око 30% у односу на базне вредности. Овај степен редукције ИОП-а се може упоредити са хипотензивним ефектом простагландина (134). У обе студије средња редукција ИОП-а се кретала око 8mmHg.

Новије проспективне, рандомизоване клиничке студије које су поредиле хипотензивни ефекат СЛТ-а у односу на локалну медикаментну терапију, када се примењују као иницијална терапија у лечењу глаукома, су показале да је редукција ИОП-а у обе групе била слична после годину дана праћења. Поред тога у овим студијама је примећено да је било више потребе за корекцијом терапије у групи пацијената на медикаментној терапији (135)

У нашој студији када је СЛТ био примењен као иницијална терапија, постигнута је редукција интраокуларног притиска од 26,28% или 5,95mmHg код пацијената са примарним глаукомом отвореног угла. Код пацијената са капсуларним глаукомом постигнута је редукција од 25,71% или 5,92mmHg, а код пацијената са пигментним глаукомом 27,79% или 6,59mmHg. Успешност лечења, дефинисана као редукција ИОПа од 20 и више процената у односу на базни ИОП, а без употребе додатне локалне медикаментне терапије за снижавање интраокуларног притиска постигнута је у 77,30% случајева код пацијената са примарним

глаукомом отвореног угла и код 65,62% пацијената са псеудоексфолијативним глаукомом односно код 68,18% пацијената са пигментним глаукомом.

Ови резултати показују да је селективна ласер трабекулопластика била подједнако ефикасна у редукцији интраокуларног притиска као иницијална терапија код пацијената са примарним глаукомом отвореног угла, пацијената са капсуларним глаукомом и код пацијената са пигментним глаукомом, међутим проценат успешности после 12 месеци код пацијената са капсуларним глаукомом био је нижи него код осталих пацијената. Такође, селективна ласер трабекулопластика је код све три врсте глаукома дала боље резултате када се применила као иницијална метода у лечењу иако та разлика није била статистички значајна.

На основу ових резултата може се рећи да би улога СЛТ-а као иницијалне терапије у лечењу глаукома могла да буде далеко већа него што је то данас случај код нас а и у свету. Повећањем броја ласера за селективну ласер трабекулопластику као и проширивање знања из ове области међу лекарима примарне и секундарне здравствене заштите ће сигурно довести до много шире примене ове методе као иницијалне терапије у лечењу глаукома.

6.3 СЛТ као додатна терапија у лечењу глаукома

СЛТ се још увек користи најчешће као додатна терапија у лечењу глаукома где се може користити као допуна медикаментној терапији или као замена за један или више локално примењених антиглаукомних лекова.

Наши резултати показују да је проценат редукције интраокуларног притиска већи код пацијената код којих се СЛТ примењује као иницијална терапија у односу на оне код којих се користи као додатна терапија. Ипак и када се користио као додатна терапија СЛТ је у нашој студији довео до редукције ИОП-а за око 23%.

6.4 Базни ИОП као фактор предвидљивости ефекта

Резултати нашег истраживања су показали да је базни ИОП био поуздан фактор за процену снижења ИОП-а код пацијената са примарним глаукомом отвореног угла и код пацијената са псеудоексфолијативним глаукомом, као и када је СЛТ био примењен као иницијална и као додатна терапија. Висина базног ИОП-а није се показала као добар предиктор код пацијената са пигментним глаукомом. Разлог вероватно лежи и у чињеници да код ових пацијената лакше долази до инфламације после ласерске терапије и да имамо чешће скокове ИОП-а. До сада је објављен мали број радова који су изучавали ово питање код пацијената са псеудоексфолијативним глаукомом а у литератури нисмо успели да пронађемо овакво истраживање код пацијената са пигментним глаукомом.

У до сада објављеној литератури може се такође наћи да је висина базног ИОП-а, и код СЛТ-а и код АЛТ-а, једини фактор на основу кога можемо да предвидимо хипотензивни ефекат ових метода (5,136-138). Као и у нашој студији и у овим студијама је пронађено да је висок базни ИОП био у значајној корелацији са висином апсолутног снижења ИОП-а. Осим тога у овим студијама није пронађен утицај пола и година на ову повезаност. Такође, Кано и сарадници (112) су у свом раду пронашли да постоји корелација између висине базног ИОП-а и успешности интервенције. Осим тога њихово истраживање је показало да друге варијабле као што су године, пол, претходна аргон ласер трабекулопластика или пигментација угла, нису значајни као прогностички фактори за успех СЛТ-а.

На крају можемо закључити да је висина базног интраокуларног притиска добар прогностички фактор за проценат редукције ИОП-а код пацијената са примарним глаукомом отвореног угла. Наше истраживање показује да је базни ИОП добар предиктор и за успех СЛТ-а код пацијената са псеудоексфолијативним глаукомом, али да се није показао као предиктор успеха код пацијената са пигментним глаукомом. Због релативно малог броја пацијената и малог броја студија до сада објављених у свету, посебно када су у питању пацијенти са пигментним глаукомом, очекујемо да се ови закључци тек потврде у будућности.

6.5 Нежељени ефект СЛТ-а

Најчешћа компликација селективне ласер трабекулопластике као и аргон ласер трабекулопластике (139) је пролазни скок интраокуларног притиска. Скок ИОП-а, већи од 5mmHg се код наших пацијената просечно јављао између 10 и 18% случајева. Ова компликација најчешће се виђала код пацијената са пигментним глаукомом.

У радовима Сајина и сарадника као и Нагар и сар. (119,140) скок ИОП-а је нађен код око 25% пацијената што је било више него у нашој студији. У литератури се још могу пронаћи и подаци о пролазном скоку притиска већем од 10 mmHg који се јављао у 12% случајева, односно већем од 5 mmHg чак код 34% случајева (110, 140-143). Верујемо да је разлог тој разлици примена минималне снаге ласера коју смо користили и која је у току рада константно оптимизирана.

Постоперативни скокови ИОП-а нису показали никакву повезаност са неким дугорочним променама и компликацијама и обично пролазе у року од неколико дана само уз праћење или уз додатну антиглаукомну терапију (144).

Скокови ИОП-а су приказани у скоро свим објављеним студијама које су се бавиле селективном ласер трабекулопластиком, без обзира да ли је пре или после интервенције пацијентима апликована антиглаукомна терапија.

У једној студији, у четири случаја, код пацијената са јако пигментованим трабекулумом, дошло је до значајног скока интраокуларног притиска и у три од ова четири случаја морала је да се уради филтрациона операција (145).

У нашем истраживању имали смо само један овакав случај, код пацијента са пигментним глаукомом код кога се после интервенције јавља скок притиска, који није могао да се реши општом и локалном медикаментном терапијом и код кога смо касније морали да урадимо трабекулектомију.

Претпоставља се да је степен пигментације коморног угла заслужан за ове скокове интраокуларног притиска, јер код ових пацијената долази до веће апсорпције ласерске енергије и до већих оштећења трабекулума него код осталих пацијената. Због свега овога код ових пацијената се користи нешто мања количина енергије при апликацији печата, а

такође се поставља и мањи број печата. И поред тога, као што је горе наведено, имали смо пацијента код кога је дошло до продуженог повећања интраокуларног притиска што је захтевало класичну хируршку интервенцију. Ово нам указује да код примене ове методе код пацијената са пигментним глаукомом морамо бити посебно опрезни и да се они морају у постоперативном периоду редовно контролисати и поред мање енергије и броја печата који се код њих постављају.

Пролазна реакција у предњој комори може да се види после СЛТ-а иако у нешто мањој мери него код АЛТ-а (93). Ћелијска реакција у предњој комори код наших пацијената је виђана најмање у групи примарног глаукома отвореног угла у око 15%, затим нешто више код пацијената са псеудоексфолијативним глаукомом у око 25% и највише у групи са пигментним глаукомом у преко 30%. Ови резултати се могу донекле објаснити повећаном склоношћу пацијената са псеудоексфолијативним синдромом према инфламацији као и повећаној апсорпцији ласерске енергије код пацијената са израженом пигментацијом у коморном углу.

Ајала у свом раду (146) указује на мању ћелијску реакцију када се третира само једна четвртина циркумференције трабекулума, али се тада добија знатно слабији хипотензивни ефекат (147).

Други могући споредни ефекти који се виђају код ове интервенције, као што су црвенило, бол и замагљен вид су такође описани као ретки, пролазни и без секвела у свим студијама (148-153). Такве резултате забележили смо и ми у нашој студији.

У неким истраживањима примећене су и пролазне промене на корнеалном ендотелу које нису имале утицај на број ендотелних ћелија, као ни на видну оштрину (154). У нашем истраживању нисмо имали ниједан случај компликација од стране рожњаче. Верујемо да је то последица употребе минималне количине енергије по пулсу.

У литератури су ретко описиване компликације као што су опекотине на рожњачи, гониосинехије, рефлуксно крварење из Шлемовог канала или хифема (155,156). Забележен

је и један случај билатералног дифузног ламеларног кератитиса после СЛТ-а код пацијента коме је претходно урађена ЛАСИК интервенција (157).

На крају, може се рећи да су компликације после СЛТ-а ретке као и да су њихови ефекти ретко трајни.

6.6 Место СЛТ-а у терапији глаукома

Осим што се ради о безбедној и ефикасној методи која није зависна од комплијансе, може се рећи да је једна од најважнијих особина СЛТ-а могућност понављања интервенције.

Хонг и сарадници (158) су први приказали да СЛТ може бити поновљен код пацијената код којих је првобитно дао добре резултате у редукцији ИОП-а, а код којих је у току каснијег лечења дошло до поновног скока ИОП-а. И примарни и наредни третман су дали значајну редукцију ИОП-а, а између ове две интервенције није било значајне разлике.

Поред ових предности СЛТ технички није тежак за извођење, пре свега због мање прецизности која се тражи у постављању печата па је погодан и за офталмологе који имају мање искуства са гониоскопијом и интервенцијама у коморном углу.

Анализе трошкова су показале да су трошкови лечења пацијената селективном ласер трабекулопластиком значајно мањи од трошкова који су потребни за лечење пацијената локалном медикаментном терапијом (159). Истраживања су показала да трошкови лечења пацијената латанопростом превазилазе трошкове лечења селективном ласер трабекулопластиком већ после 13,1 месеци (160). Осим тога СЛТ је више економски исплатив од простагландина са 75% адхеренце и на крају током 5 година лечења укупни трошкови су најнижи за пацијенте лечене овом методом, у поређењу са медикаментима односно класичном хируршком методом ($p < 0,001$) (189).

Тејлор је у свом раду (161) приказао да је СЛТ када је примењен као иницијална метода у лечењу глаукома чак и када га касније прати медикаментна и хируршка терапија и даље са финансијског аспекта исплативији од медикаментног односно хируршког лечења.

Селективна ласер трабекулопластика се још увек, код већине аутора користи као додатна терапија у лечењу глаукома и због тога је поуздано утврђивање њеног хипотензивног ефекта када се примењује у овој фази лечења као и када се примењује као иницијална терапија од великог значаја за њено позиционирање у алгоритму лечења пацијената са глаукомом

7. ЗАКЉУЧАК

- СЛТ доводи до значајне редукције интраокуларног притиска код болесника са примарним глаукомом отвореног угла када се користи као иницијална односно као додатна терапија.
- Код болесника са псеудоексфолијативним глаукомом постиже се значајна редукција ИОП-а, али овај ефекат показује тенденцију смањења у току праћења.
- СЛТ даје значајно снижење ИОП-а код пацијената са пигментним глаукомом, било да се користи као иницијална или додатна терапија, али код ових пацијената постоји могућност значајног скока ИОП-а после интервенције.
- Не постоји значајна разлика у ефекту СЛТ-а на висину ИОП-а код пацијената са различитим врстама глаукома.
- Иако је степен редукције ИОП-а нешто већи код пацијената код којих се ова метода користи као иницијална, та разлика није статистички значајна.
- СЛТ може успешно да се користи као иницијална терапија или као додатак или замена за медикаментну терапију у лечењу глаукома.
- СЛТ је позудана метода која се једноставно изводи и ретко је праћена компликацијама.
- Висина базног интраокуларног притиска показала се као поуздан предиктор успешности селективне ласер трабекулопластике код пацијената са примарним глаукомом отвореног угла као и код пацијената са псеудоексфолијативним глаукомом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *The British Journal of Ophthalmology*. 2006; 90(3):262-267.
2. Koucheiki B, Hashemi H. Selective laser trabeculoplasty in the treatment of open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2012; 21(1):65-70
3. Kara N, Altan C, Yuksel K, Tetikoglu M. Comparison of the efficacy and safety of selective laser trabeculoplasty in cases with primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. *Kaohsiung J Med Sci*. 2013; 29(9):500-4.
4. Ayala MJ. Glaucoma. Long-term Outcomes of Selective Laser Trabeculoplasty (SLT) Treatment in Pigmentary Glaucoma Patients. *Ophthalmology*. 2013; 23(2):65
5. Bruen R, Lesk MR, Harasymowycz P. Baseline Factors Predictive of SLT Response: A Prospective Study. *J Ophthalmol*. 2012;2012:642869.
6. Servat JJ, Bernardino CR. Effects of common topical antiglaucoma medications on the ocular surface, eyelids and periorbital tissue. *Drugs Aging* 2011; 28(4):267-282.
7. Jampel HD, Solus JF, Tracey PA, Gilbert DL, Loyd TL, Jefferys JL et al. Outcomes and bleb-related complications of trabeculectomy. *Ophthalmology* 2012; 119(4):712-722
8. Graefe von A, Über der Iridectomie bei Glaukom und über den glaukomatösen Process, *Arch fur Ophthalmol*. 1857;3:456-60
9. Leydhecker W. *Das Glaukom*. Berlin: Springer Verlag, 1960.
10. Stanković J, Antiglaukomatozna iridektomija kod hroničnog inflamatornog glaukoma, *Srpski arhiv*, 1896;224
11. Blagojević M, Cvetković D, Prilog za istoriju klinike za očne bolesti "Prof. dr Djordje Nešić", Klinički centar Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, 1986
12. Cvetković D, Dodić Stepanović V, Kontić Dj, Henotova Senćanć P. Goniorepanation in der Behandlug des kongenitalen Glaukoms. *Fortschr. Ophthalmol*. 1983; 80(4):301-303
13. Cvetković D, Kontić Dj, Hentova Senćanić P, Dodić Stepanović V. Trepanotrabekulektomija - postoperativne komplikacije. *jugoslov oftalmol arhiv*. 1986; 24(3-4):205-210.

14. Foster P, He M, Liebmann J. Epidemiology, classification and mechanism. In: Weinreb RN, editor: Angle closure and angle closure glaucoma, The Hague, Kugler, pp 1–20. 2006
15. Shields MB, Ritch R, Krupin T: Classifications of the glaucomas. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, editors: The glaucomas, 2nd edn. St Louis, Mosby, 1996.
16. Spaeth GL. A new classification of glaucoma including focal glaucoma, *Surv Ophthalmol.* 1994; 38:S9-17.
17. Wadhwa SD, Higginbotham EJ. Ethnic differences in glaucoma: prevalence, management and outcome, *Curr Opin Ophthalmol*, 2005;16:101-6.
18. Oliver JE. Blindness and glaucoma. Comparison of patients progressing to blindness from glaucoma with patients maintaining vision. *Am J Ophthalmol* 2002;133:764-6
19. Wilson RS. Epidemiology of glaucoma. In: Epstein DL Allingham RR, Schuman JS, editors: Chandler and Grant's glaucoma, 4th edn. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997.
20. Eye Diseases Prevalence Research Group: Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the US, *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):532-8.
21. Tielsch JM. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey, *JAMA.* 1991;266(3):369-74.
22. Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:83-91.
23. Quigley HA. Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension, *Arch Ophthalmol* 1994;112:644-49.
24. Sommer A, Tielsh JM, Katz J. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans, *Arch Ophthalmol* 1991;109(8):1090-5.
25. Sommer A. Diagnosis and treatment of the glaucomas, *Community Eye Health* 1996;9(17):14-16
26. Kass M. Ocular Hypertension Treatment Study; a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of POAG, *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):701-13.

27. Gordon M. The Ocular Hypertension Treatment Trial: baseline factors that predict the onset of POAG, *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):714-20.
28. Lee BL, Wilson WR. Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) commentary, *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14:74-7.
29. Heijl A. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial, *Arch Ophthalmol* 2002;120(10):1268-79
30. Leske MC. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial, *Arch Ophthalmol* 2003;121(1):48-56
31. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group: Natural history of normal-tension glaucoma, *Ophthalmology* 2001;108:247-53
32. Lichter P. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery, *Ophthalmology* 2001;108:1943-56
33. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation. A risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study, *Ophthalmology* 2008;115:1123–29.
34. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators, *Am J Ophthalmol* 2000;130(4):429–40.
35. Tielsch J. Hypertension, perfusion pressure, and POAG: a population-based assessment, *Arch Ophthalmol* 1995;113:216-21
36. Racette L. Primary open-angle glaucoma in blacks: a review, *Surv Ophthalmol* 2003;48(3):295-313.
37. Boivin JF, McGregor M, Archer C. Cost effectiveness of screening for primary open angle glaucoma, *J Med Screen* 1996;3(3):154-63.
38. American Academy of Ophthalmology. Primary open-angle glaucoma: preferred practice pattern, San Francisco, The Academy, 2005.
39. Green K, Pederson JE. Aqueous humor formation. *Exp Eye Res* 1973;16:273-86.
40. Reddy VN. Dynamics of transport systems in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:1000-18.

41. Raviola G. The structural basis of the blood–ocular barriers. *Exp Eye Res (suppl)* 1977;25:27-63
42. Smith RS. Ultrastructural studies of the blood– aqueous barrier, I: transport of an electron dense tracer in the iris and ciliary body of the mouse. *Am J Ophthalmol* 1971;71:1066-77.
43. Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev* 1975;55:383–417
44. Bill A. Capillary permeability to and extravascular dynamics of myoglobin, albumin and gammaglobulin in the uvea. *Acta Physiol Scand* 1968;73:204–219
45. Farahbakhsh NA, Fian GL. Volume regulation of nonpigmented cells from ciliary epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:934-44
46. Lutjen-Drecoll E, Lonnerholm G, Eichhorn M. Carbonic anhydrase distribution in the human and monkey eye by light and electron microscopy. *Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983;220:285-91.
47. Berggren L. Effect of composition of medium and metabolic inhibitors on secretion in vitro by the ciliary processes of the rabbit eye. *Invest Ophthalmol* 1965;4:83-90.
48. Cole DR. Effects of some metabolic inhibitors upon the formation of the aqueous humour in rabbits. *Br J Ophthalmol* 1960;44:739-50.
49. Helbig H, Korbmacher C, Wohlfarth J, et al. Electrical membrane properties of a cell clone derived from human nonpigmented ciliary epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:882-9.
50. Bill A, Phillips CI: Uveoscleral drainage of aqueous humour in human eyes, *Exp Eye Res* 1971;12(3):275-81
51. Toris CB. Aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients, *J Glaucoma* 2002;11:253-8.
52. Jocson VL, Sears ML: Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes. Results after obstruction of Schlemm’s canal, *Arch Ophthalmol* 1971;86:65-71
53. Toris CB, et al: Aqueous humor dynamics in the aging human eye, *Am J Ophthalmol* 1999;127:407-412.
54. Gaasterland DE, Pederson JE, MacLellan HM, Reddy VN. Rhesus monkey aqueous humor composition and a primate ocular perfusate. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:1139-50

55. Tripathi RC, Borisuth NS, Tripathi BJ, Gotsis SS. Quantitative and qualitative analyses of transferrin in aqueous humor from patients with primary and secondary glaucomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2866-73.
56. Tripathi RC, Li J, Chan WF, Tripathi BJ. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF-beta(sb2). *Exp Eye Res* 1994;59:723-27.
57. Polansky JR. Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. *Ophthalmologica* 1997;211:126-139.
58. Russell P, Tamm ER, Grehn FJ, Picht G, Johnson M. The presence and properties of myocilin in the aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:983-6.
59. Sit AJ, Gong H, Ritter N, Freddo TF, Kamm RD, Johnson M. The role of soluble proteins in generating aqueous outflow resistance in the bovine and human eye. *Exp Eye Res* 1997;64:813-21.
60. Raviola G: Schwalbe line's cells: a new cell type in the trabecular meshwork of *Macaca mulatta*, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22:45-56
61. de Kater AW, Shahsafaei A, Epstein DL. Localization of smooth muscle and nonmuscle actin isoforms in the human aqueous outflow pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:424-29.
62. Holmberg AS: Schlemm's canal and the trabecular meshwork. an electron microscopic study of the normal structure in man and monkey (*Cercopithecus ethiops*), *Documentia Ophthalmologica* 1965;29:339-52
63. Bradley JMB, Vranka J, Colvis CM, et al. Effect of matrix metalloproteinase activity on outflow in perfused human organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2649-58
64. Stamer WD, Roberts BC, Howell DN, Epstein DL. Isolation, culture, and characterization of endothelial cells from Schlemm's canal *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(10):1804-12.
65. Sit AJ, Coloma FM, Ethier CR, Johnson M. Factors affecting the pores of the inner wall endothelium of Schlemm's canal. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(8):1517-25.
66. Gabelt BT, Kaufman PL: Aqueous humor dynamics. In: Kaufman PL, Alm A, editors: *Adler's physiology of the eye*, 3rd edn, St Louis, Mosby, 2003.

67. Babizhayev MA, Brodskaya MW: Fibronectin detection in drainage outflow system of human eyes in ageing and progression of open-angle glaucoma, *Mech Ageing Dev* 1989;47:145-57.
68. Johnstone MA. Pressure-dependent changes in nuclei and the process origins of the endothelial cells lining Schlemm's canal, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:44-51.
69. Johnstone MA, Grant WM: Pressure-dependent changes in structure of the aqueous outflow system in human and monkey eyes, *Am J Ophthalmol* 1973;75:365-83.
70. Van Buskirk EM: Anatomic correlates of changing aqueous outflow facility in excised human eyes, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22:625-32.
71. Raviola R, Raviola E: Paracellular route of aqueous outflow in the trabecular meshwork and canal of Schlemm, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21:52-72
72. Coupland SE, Penfold PL, Billson FA: Histochemical survey of the anterior segment of the normal human foetal and adult eye, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:533-40.
73. Li Y, Yi Y. Histochemical and electron microscopic studies of the trabecular meshwork in primary open-angle glaucoma. *Eye Sci* 1985;1:17.
74. Alvarado JA, Yun AJ, Murphy CG. Juxtacanalicular tissue in primary open angle glaucoma and in nonglaucomatous normals. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1517-28
75. Rohen JW. Presence of matrix vesicles in the trabecular meshwork of glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1982;218:171-6
76. Rohen JW. Why is intraocular pressure elevated in chronic simple glaucoma? *Ophthalmology* 1983;90:758-65
77. Umihira J, Nagata S, Nohara M. Localization of elastin in the normal and glaucomatous human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:486-94
78. Nesterov AP, Batmanov YE. Trabecular wall of Schlemm's canal in the early stage of primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1974;78:639-47
79. Sawaguchi S, Lam TT, Yue BUJT, Tso MOM. Effects of glycosaminoglycan degrading enzymes on bovine trabecular meshwork in organ culture. *J Glaucoma* 1993;2(2):80-6.
80. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S. Low-Pressure Glaucoma Study Group: A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual

function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(4):671-81

81. Baudouin C. Mechanisms of failure in glaucoma filtering surgery: a consequence of antiglaucomatous drugs? *Int J Clin Pharmacol Res.* 1996;16(1):29-41.
82. Kahook MY, Noecker RJ. Comparison of corneal and conjunctival changes after dosing of travoprost preserved with sofZia, latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride, and preservative-free artificial tears. *Cornea.* 2008;27(3):339-343.
83. Wise JB, Witter SL. Argon laser therapy for open-angle glaucoma. A pilot study. *Arch Ophthalmol* 1979;97(2):319-322
84. Spurny RC, Lederer CM Jr. Krypton laser trabeculoplasty. A clinical report. *Arch Ophthalmol* 1984;102(11):1626-28.
85. Guzey M, Arslan O, Tamcelik N, Satici A. Effects of frequency-doubled Nd:YAG laser trabeculoplasty on diurnal intraocular pressure variations in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica* 1999;213(4):214-218.
86. Tsai JC. A comprehensive perspective on patient adherence to topical glaucoma therapy. *Ophthalmology (Suppl)* 2009;116(11):30S-36S.
87. Robin AL, Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology* 2005;112(5):863-8
88. Ergin A, Ornek K, Güllü R, Bulcun E, Ekici M, Ekici A. Effects of timolol and latanoprost on respiratory and cardiovascular status in elderly patients with glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25(5):463-6
89. Han JA, Frishman WH, Wu Sun S, Palmiero PM, Petrillo R. Cardiovascular and respiratory considerations with pharmacotherapy of glaucoma and ocular hypertension. *Cardiol Rev* 2008;16(2):95-108.
90. Solus JF, Jampel HD, Tracey PA, Gilbert DL, Loyd TL, Quigley HA. Comparison of limbus-based and fornix-based trabeculectomy: success, bleb-related complications and bleb morphology. *Ophthalmology* 2012;119(4):703-711.
91. Stein JD, Kim DD, Peck WW, Giannetti SM, Hutton DW. Cost effectiveness of medications compared with laser trabeculoplasty in patients with newly diagnosed open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2012;130(4):497-505.

92. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precisemicrosurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983;220(4596):524-527.
93. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Castillo A, Matilla M, Macias JM, Benitez-del-Castillo JM, et al. Selective vs argon laser trabeculoplasty: hypotensive efficacy, anterior chamber inflammation and postoperative pain. *Eye*. 2004;19:498–502.
94. Realini T. Selective laser trabeculoplasty: a review. *J Glaucoma* 2008;17(6):497-502.
95. Latina MA, Park C. Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies of pulsed and CW laser interactions. *Exp Eye Res* 1995;60(4):359-371
96. Holz HA, Lim MC. Glaucoma lasers: a review of the new techniques. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16(2):89-93.
97. Stein JD, Challa P. Mechanisms of action and efficacy of argon laser trabeculoplasty and selective laser trabeculoplasty. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(2):140-145
98. Melamed S, Pei J, Epstein DL. Short-term effect of argon laser trabeculoplasty in monkeys. *Arch Ophthalmol* 1985;103(10):1546-1552.
99. Bradley JM, Anderssohn AM, Colvis CM, Parshley DE, Zhu XH, Ruddat MS et al. Mediation of laser trabeculoplasty-induced matrix metalloproteinase expression by IL-1beta and TNF alpha. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(2):422-430.
100. Alvarado JA, Katz LJ, Trivedi S, Shifera AS. Monocyte modulation of aqueous outflow and recruitment to the trabecular meshwork following selective laser trabeculoplasty. *Arch Ophthalmol* 2010;128(6):731-737.
101. Alvarado JA, Iguchi R, Martinez J, Trivedi S, Shifera AS. Similar effects of selective laser trabeculoplasty and prostaglandin analogs on the permeability of cultured Schlemm canal cells. *Am J Ophthalmol* 2010;150(2):254-264.
102. Epstein DL, Rohen JW. Morphology of the trabecular meshwork and inner-wall endothelium after cationized ferritin perfusion in the monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(1):160-171.
103. Kramer TR, Noecker RJ. Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes. *Ophthalmology* 2001;108(4):773-779.
104. Latina MA. Selective laser trabeculoplasty-180-degree treatment. *J Glaucoma* 2007;16(2):274-275.

105. Baser E, Seymenoglu R. Selective laser trabeculoplasty for the treatment of intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone injection. *Can J Ophthalmol* 2009;44(3):21.
106. Nakakura S, Imamura H, Nakamura T. Selective laser trabeculoplasty for glaucoma after penetrating keratoplasty. *Optom Vis Sci* 2009;86(4):404-406.
107. Bozkurt E, Kara N, Yazici AT, Yuksel K, Demirok A, Yilmaz OF, et al. Prophylactic selective laser trabeculoplasty in the prevention of intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetate injection. *Am J Ophthalmol* 2011;152(6):976-981.
108. Ho CL, Lai JS, Aquino MV, Rojanapongpun P, Wong HT, Aquino MC et al. Selective laser trabeculoplasty for primary angle closure with persistently elevated intraocular pressure after iridotomy. *J Glaucoma* 2009;18(7):563-566.
109. Becker-Shaffer's . *Diagnosis and Therapy of the Glaucomas*. 6th ed. 1989.
110. Latina MA, Sibayan SA, Shin DH, Noecker RJ, Marcellino G. Q-switched 532-nm Nd:YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty): a multicenter, pilot, clinical study. *Ophthalmology*. 1998;105(11):2082-8
111. McIlraith I, Strasfeld M, Colev G, Hutnik CML. Selective laser trabeculoplasty as initial and adjunctive treatment for open-angle glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 2006;15(2):124–30.
112. Kano K, Kuwayama Y, Mizoue S, Ito N. Clinical results of selective laser trabeculoplasty. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1999;103(8):612–6.
113. Chen E, Golchin S, Blomdahl S. A comparison between 90 degrees and 180 degrees selective laser trabeculoplasty. *Journal of Glaucoma*. 2004;13(1):62–5.
114. Song J, Lee PP, Epstein DL, et al. High failure rate associated with 180° selective laser trabeculoplasty. *Journal of Glaucoma*. 2005;14(5):400–8.
115. Sihota R. Lasers in primary open angle glaucoma. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2011;59(suppl.1):S114–7.
116. Melamed S, Ben Simon GJ, Levkovitch-Verbin H. Selective laser trabeculoplasty as primary treatment for open-angle glaucoma: a prospective, nonrandomized pilot study. *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(7):957–60

117. Gračner T, Pahor D, Gračner B. Efficacy of selective laser trabeculoplasty in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2003;220(12):848–52.
118. Cvenkel B. One-year follow-up of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Ophthalmologica*. 2004;218(1):20–25.
119. Sayin N, Alkin Z, Ozkaya A, et al. Efficacy of Selective Laser Trabeculoplasty in Medically Uncontrolled Glaucoma. *ISRN Ophthalmology*. 2013;2013:975281.
120. Bovell AM, Damji KF, Hodge WG, Rock WJ, Buhrmann RR, Pan YI. Long-term effects on the lowering of intraocular pressure: selective laser or argon laser trabeculoplasty? *Can J Ophthalmol* 2011;46(5):408-13.
121. Lanzetta P, Menchini U, Virgili G. Immediate intraocular pressure response to selective laser trabeculoplasty. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(1):29–32.
122. Gračner T, Falez M, Gračner B, Pahor D. Long-term follow-up of selective laser trabeculoplasty in primary open-angle glaucoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2006;223(9):743–47.
123. Weinand FS, Althen F. Long-term clinical results of selective laser trabeculoplasty in the treatment of primary open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16(1):100–4.
124. Goldenfeld M, Geyer O, Segev E, Kaplan-Messas A, Melamed S. Selective laser trabeculoplasty in uncontrolled pseudoexfoliation glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011;42(5):390-3.
125. Ayala M, Chen E. Comparison of selective laser trabeculoplasty (SLT) in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1469-73.
126. Shazly TA, Smith J, Latina MA. Long-term safety and efficacy of selective laser trabeculoplasty as primary therapy for the treatment of pseudoexfoliation glaucoma compared with primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2010;5:5-10
127. Leahy KE, White AJ. Selective laser trabeculoplasty: current perspectives. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2015;9:833-41.
128. Lai JS, Chua JK, Tham CC, Lam DS. Five-year follow up of selective laser trabeculoplasty in Chinese eyes. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004;32(4):368–72.

129. Gracner T. Intraocular pressure response of capsular glaucoma and primary open-angle glaucoma to selective Nd: YAG laser trabeculoplasty: a prospective, comparative clinical trial. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12(4):287–92.
130. Gracner T, Gracner B, Pahor D. Comparative study of the efficacy of selective laser trabeculoplasty for pseudoexfoliation glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Zdrav Vestn.* 2004;73:439–43.
131. Hodge WG, Damji KF, Rock W, Buhrmann R, Bovell AM, Pan Y. Baseline IOP predicts selective laser trabeculoplasty success at 1 year post-treatment: results from a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(9):1157–60.
132. Mao J, Pan XJ, McIlraith I, Strasfeld M, Colev G, Hutnik C. Development of a prediction rule to estimate the probability of acceptable intraocular pressure reduction after selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma,* 2008;17(6) 449–54.
133. Goyal S, Beltran-Agullo L, Rashid S, et al. Effect of primary selective laser trabeculoplasty on tonographic outflow facility: a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(11):1443–47.
134. van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology* 2005;112(7):1177-85.
135. Katz LJ, Steinmann WC, Kabir A, Molineaux J, Wizov SS, Marcellino G. Selective laser trabeculoplasty versus medical therapy as initial treatment of glaucoma: a prospective, randomized trial. *J Glaucoma* 2012;21(7):460-468.
136. Heijl A, Peters D, Leske MC, Bengtsson B. Effects of argon laser trabeculoplasty in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Am J Ophthalmol* 2011;152(5):842-8.
137. Tzimis V, Tze L, Ganesh J, Muhsen S, Kiss A, Kranemann C, Birt CM. Laser trabeculoplasty: an investigation into factors that might influence outcomes. *Can J Ophthalmol* 2011;46(4):305-9.
138. Johnson PB, Katz LJ, Rhee DJ. Selective laser trabeculoplasty: predictive value of early intraocular pressure measurements for success at 3 months. *Br J Ophthalmol* 2006;90(6):741-3.

139. Greenfield DS, Liebmann JM, Ritch R. Brimonidine: a new alpha2-adrenoreceptor agonist for glaucoma treatment. *J Glaucoma*. 1997;6(4):250-8.
140. M. Nagar, A. Ogunyomade, D. P. S. O'Brart, F. Howes, and J. Marshall, "A randomised, prospective study comparing selective laser trabeculoplasty with latanoprost for the control of intraocular pressure in ocular hypertension and open angle glaucoma," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 89, no. 11, pp. 1413–1417, 2005.
141. Gracner T. Intraocular pressure response to selective lasertrabeculoplasty in the treatment of primary open-angleglaucoma. *Ophthalmologica* 2001;215(4):267-270.
142. Glaucoma Laser Trial Research Group. The Glaucoma LaserTrial. I. Acute effects of argon laser trabeculoplasty onintraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1989;107(8):1135-42.
143. Damji KF, Shah KC, Rock WJ, Bains HS, Hodge WG.Selective laser trabeculoplasty vs argon laser trabeculoplasty:a prospective randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 1999;83(6):718-22.
144. Barkana Y, Belkin M. Selective laser trabeculoplasty. *SurvOphthalmol* 2007;52(6):634-54.
145. Harasymowycz PJ, Papamatheakis DG, Latina M, De LeonM, Lesk MR, Damji KF. Selective laser trabeculoplasty (SLT) complicated by intraocular pressure elevation in eyes withheavily pigmented trabecular meshworks. *Am J Ophthalmol* 2005;139(6):1110-13.
146. Ayala M, Landau Högbeck I, Chen E. Inflammation assessment after selective laser trabeculoplasty (SLT) treatment. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(4):306-9.
147. Shibata M, Sugiyama T, Ishida O, Ueki M, Kojima S, Okuda T, et al.. Clinical results of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma in Japanese eyes: comparison of 180 degree with 360 degree SLT. *J Glaucoma*. 2012;21(1):17-21.
148. Acott TS, Samples JR, Bradley JMB, Bacon DR, Bylsma SS, Van Buskirk EM. Trabecular repopulation by anterior trabecular meshwork cells after laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol*. 1989;107(1):1–6.
149. Martow E, Hutnik CM, Mao A. SLT and adjunctive medical therapy: a prediction rule analysis. *J Glaucoma*. 2011;20(4):266–270.

150. Gracner T. Intraocular pressure response of capsular glaucoma and primary open-angle glaucoma to selective Nd: YAG laser trabeculoplasty: a prospective, comparative clinical trial. *Eur J Ophthalmol*. 2002;12(4):287–92.
151. Klamann MK, Maier AK, Gonnermann J, Ruokonen PC. Adverse effects and short-term results after selective laser trabeculoplasty. *J Glaucoma*. 2014;23(2):105–8.
152. Realini T, Charlton J, Hettlinger M. The impact of anti-inflammatory therapy on intraocular pressure reduction following selective laser trabeculoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009;41(1):100–103.
153. Mahdy MA. Efficacy and safety of selective laser trabeculoplasty as a primary procedure for controlling intraocular pressure in primary open angle glaucoma and ocular hypertensive patients. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2008;8(1):53–8.
154. White AJ, Mukherjee A, Hanspal I, Sarkies NJ, Martin KR, Shah P. Acute transient corneal endothelial changes following selective laser trabeculoplasty. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013;41(5):435-41.
155. Damji KF, Bovell AM, Hodge WG, Rock W, Shah K, Buhrmann R, Pan YI. Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty: results from a 1-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(12):1490-94.
156. Rhee DJ, Krad O, Pasquale LR. Hyphema following selective laser trabeculoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40(5):493-494.
157. Holz H, Pirouzian A. Bilateral diffuse lamellar keratitis following consecutive selective laser trabeculoplasty in LASIK patient. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(5):847-849.
158. Hong BK, Winer JC, Martone JF, Wand M, Altman B, Shields B. Repeat selective laser trabeculoplasty. *J Glaucoma* 2009;18(3):180-3.
159. Seider MI, Keenan JD, Han Y. Cost of selective laser trabeculoplasty vs topical medications for glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2012;130(4):529-30.
160. Cantor LB, Katz LJ, Cheng JW, Chen E, Tong KB, Peabody JW. Economic evaluation of medication, laser trabeculoplasty and filtering surgeries in treating patients with glaucoma in the US. *Curr Med Res Opin* 2008;24(10):2905-18.
161. Taylor HR. Glaucoma: where to now? *Ophthalmology* 2009;116(5):821-2.

ПРИЛОГ

8.1 КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број:
РБ

Идентификациони број:
ИБР

Тип документације: Монографска документација
ТД

Тип записа: Текстуални штампани материјал
ТЗ

Врста рада: Докторска дисертација
ВР

Аутор: Марко Контић
АУ

Ментор/коментор: Проф. др Мирјана Јанићијевић Петровић
МН

Наслов рада: Утицај селективне ласер трабекулопластике
на висину интраокуларног притиска код
НР пацијената са глаукомом

Језик публикације: ЛП	српски	
Језик извода: ЛИ	српски/енглески	
Земља публиковања: ЗП	Србија	
Уже географско подручје: УГП	Србија	
Година: ГО	2016	
Издавач: ИЗ	ауторски репринт	
Место и адреса: МС	Светозара Марковића 69, Крагујевац, Србија	
Физички опис рада: ФО		Број поглавља 8 / страница 155 / слика 0 / табела 29 / графикона 13 / референци 161
Научна област:	Медицина	
Научна дисциплина: ДИ	Офталмологија	
Предметна одредница/ кључне речи ПО	Глауком, очни притисак, селективна ласер трабекулопластика, примарни глауком отвореног угла, капсуларни глауком, пигментн глауком, иницијална терапија, додатна терапија	
УДК		

Чува се: У библиотеци Медицинског факултета у Крагујевцу,
Светозара Марковића 69

ЧУ

Важна напомена:

МН

Извод:

ИД Редукција интраокуларног притиска (ИОП) представља још увек једини начин лечења глаукома. Селективна ласер трабекулопластика (СЛТ) је нова метода за ласерско снижавање ИОП-а. У страниј стручној литератури се наводи да се после примене СЛТ-а снижење интраокуларног притиска кретало у широком распону од 2,1 до 10,6mmHg односно од 12,1 до 39,9% у односу на почетну вредност. Такође у литератури не постоје поуздани подаци о поређењу ефеката СЛТ-а код пацијената са различитим облицима глаукома, односно о ефекту када се метода користи као иницијална или као додатна терапија. У студију смо укључили пацијенте са примарним глаукомом отвореног угла, са псеудоексфолијативним глаукомом као и са пигментним глаукомом код којих је примењен СЛТ као иницијална и као додатна метода у лечењу. У студију је било укључено 126 пацијената (183 ока). Контроле су вршене пре интервенције, затим 1 сат, 7 дана, 1, 3, 6 и 12 месеци после интервенције. Процент успешности СЛТ-а, за шта смо сматрали редукцију ИОП-а од бар 20% 12 месеци после интервенције, кретао се од 58% у групи пацијената са псеудоексфолијативним глаукомом код којих је СЛТ коришћен као додатна до 77% код пацијената са примарним глаукомом отвореног угла код којих је СЛТ коришћен као иницијална метода у лечењу. Просечан проценат редукције ИОП-а по групама у односу на базну вредност, после 12 месеци се кретао од 23,2% до 27,8% и није постојала статистички значајна разлика између различитих врста глаукома. Процент редукције је био бољи код пацијената код којих је СЛТ коришћен као иницијална метода, али та разлика није достигла статистичку значајност. Најчешће компликације са којима смо се сусретали су биле постоперативни скок ИОП-а до кога је долазило у 10 до 18% случајева као и ћелијска реакција у предњој комори која се појављивала у 14 до 36% случајева. Висина базног интраокуларног притиска је била у корелацији са висином процента редукције ИОП-а. Селективна ласер трабекулопластика је ефикасна и сигурна метода за снижавање интраокуларног притиска код пацијената са глаукомом. Ово истраживање је показало да се СЛТ, осим као додатна, може користити као иницијална терапија у лечењу различитих врста глаукома и да иницијална медикаментна терапија глаукома може да се замени селективном ласер трабекулопластиком, посебно код пацијената који су показали интолеранцију на локалну медикаментну терапију као и лошу комплијансу, односно да се код недовољног ефекта медикаментне терапије лечење допуни СЛТ-ом и да се на тај начин одложи или избегне класична хируршка интервенција.

Датум прихватања теме од стране ННВ:
ДП

24.09.2014.

Датум одбране:
ДО

Чланови комисије: Проф. др Мирослав Вукосављевић, Проф. др Светлана Јовановић,
доц. др Сунчица Срећковић
КО

8.2 KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICINE KRAGUJEVAC

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Documentation type:

DT

Monograph documentation

Type of record:

TR

Textual printed material

Contents code:

CC

PhD Thesis

Author:

AU

Marko Kontic

Menthor/co-mentor

MN

Prof. dr Mirjana Janicijevic Petrovic

Title:

TI

Language of text:

LT

The effect of selective laser trabeculoplasty on
intraocular pressure in glaucoma patients

Serbian

Language of abstract:

Country of publication:

CP

Serbian/English

Serbia

Locality of publication:

LP

Publication year:

2016.

PY

Publisher: Author's reprint
PU

Publication place: Svetozara Markovića 69, Kragujevac
PP

Physical description parts 8 /
pages 155 /
images 0 /
tables 29 /
graphs 13 /
references 161

PD

Scientific field: Medicine
SF

Scientific discipline: Ophthalmology
SD

Subject/key words: Selective laser trabeculoplasty, SLT, Glaucoma
pseudoexfoliativum , glaucoma pigmentary,
primary open angle glaucoma

SKW

UDC

Holding data: ' Library of the Faculty of Medicine,
Svetozara Markovića 69, Kragujevac

HD

Note:
N

Abstract:

AB Intraocular pressure (IOP) reduction is the only way of treating glaucoma currently. Selective laser trabeculoplasty (SLT) is one of new laser methods for treatment of open angle glaucoma. In scientific literature we found that IOP lowering effect ranged from 2.1 to 10.6mmHg or from 12.1 to 39.9% compared to baseline after SLT. Also in the literature there are no reliable data on the effects of SLT compared in patients with various forms of glaucoma, or the effect when the method is used as initial or as additional therapy.

The aim of this study was to investigate the effects of initial or adjuvant SLT on IOP in patients with primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma and pigmentary glaucoma. One hundred and twenty six patients (183 eyes) were enrolled in the study. Outcomes were measured at baseline and at 1 hour, 7 days, 1, 3, 6 and 12 months after the intervention.

The success rate of SLT (reduction of IOP of at least 20% from baseline) 12 months after the intervention ranged from 58% in the group of patients with pseudoexfoliative glaucoma in which the SLT is used as an adjuvant treatment, to 77% in patients with primary open angle glaucoma in which SLT was used as initial treatment. The mean

percentage of IOP reduction compared to the baseline value after 12 months ranged from 23.2% to 27.8% and there was no statistically significant difference between the different types of glaucoma. The percentage of IOP reduction was better when SLT was used as the initial treatment, but the difference did not reach statistical significance. The most common complications were transient postoperative IOP rise that occurred in 10 to 18% of cases, as well as the cell reaction in the anterior chamber, which appeared in the 14 to 36% of cases. Base intraocular pressure value was in correlation with the percent of reduction of IOP.

The selective laser trabeculoplasty is an effective and safe method for lowering intraocular pressure in glaucoma patients. This research has shown that the SLT, except as adjuvant, may also be used as initial treatment for different types of glaucoma and initial medical treatment for glaucoma could be replaced by selective laser trabeculoplasty, especially in patients who show intolerance to local medical therapy and low compliance. Also many patients which cannot reach target IOP with medical therapy respond very well to adjuvant SLT and are able to postpone or avoid classic surgical intervention.

Accepted by the Scientific Board on: 24. Sept. 2014.

ASB

Defended on:

DE

Thesis defended board

(Degree/name/surname/title/faculty)

DB MD PhD Miroslav Vukosavljević, Prof. dr, Medical faculty, Military medical academy

MD PhD Svetlana Jovanović, Prof. dr, Medical faculty, University of Kragujevac

MD PhD Suncica Sreckovic, Doc dr, Medical faculty, University of Kragujevac

8.6 ИНДЕТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Марко Контић
Датум и место рођења: 01.11.1973. Панчево
Садашње запослење: Клиника за очне болести ВМА, Медицински факултет ВМА
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: Утицај селективне ласер трабекулопластике на висину интраокуларног притиска код пацијената са глаукомом
Број страница: 156
Број слика: -
Број библиографских података: 161
Установа и место где је рад израђен: Клиника за очне болести ВМА
Научна област (УДК):
Ментор: проф. др Мирјана Јанићијевић Петровић
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 11.06.2014.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 23.09.2014.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: Проф. др Мирјана Јанићијевић Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, председник Проф. др Мирослав Вукосављевић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Офталмологија, члан Доц. др Сунчица Срећковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, члан
Комисија за оцену докторске дисертације: Проф. др Мирослав Вукосављевић, Проф. др Светлана Јовановић, доц. др Сунчица Срећковић
Комисија за одбрану докторске дисертације: Проф. др Мирослав Вукосављевић, Проф. др Светлана Јовановић, доц. др Сунчица Срећковић
Датум одбране дисертације:

ОБРАЗАЦ 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Потписник др Марко Контић

Број одлуке и датум прихватања: 24.09.2014. године

ИЗЈАВЉУЈЕМ да је докторска дисертација под називом "Утицај селективне ласер трабекулопластике на висину интраокуларног притиска код пацијената са глаукомом":

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација ни у целини, ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио ауторска права нити користио интелектуалну својину других лица.

У Крагујевцу, 25.01.2016. године

Потпис аутора др Марко Контић _____

ОБРАЗАЦ 2. ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ
ВЕРЗИЈЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Име и презиме аутора: Марко Контић

Број одлуке и датум прихватања: 24. 09. 2014. године

Студијски програм: Докторске академске студије

Наслов рада: Утицај селективне ласер трабекулопластике на висину
интраокуларног притиска код пацијената са глаукомом

Ментор: Проф. др Мирјана Јанићијевић Петровић

ИЗЈАВЉУЈЕМ да је штампана верзија докторске дисертације истоветна
електронској верзији коју сам предао за објављивање на порталу
ДИГИТАЛНОГ РЕПОЗИТОРИЈУМА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ.

ДОЗВОЉАВАМ да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског
звања доктора наука, као што су: име и презиме, година и место рођења, датум
одбране рада. Ови лични подаци могу се објавити мрежним станицама
дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама
универзитета у Крагујевцу.

У Крагујевцу, 25. 01. 2016. године

Потпис аутора др Марко Контић _____

ОБРАЗАЦ 3.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

ОВЛАШЋУЈЕМ Универзитетску библиотеку да у дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом " Утицај интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са тешком формом акутног панкреатитиса", која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative commons), за коју сам се одлучио:

1. Ауторство
2. Ауторство-некомерцијално
3. Ауторство-некомерцијално-без прераде
4. **Ауторство-некомерцијално-делити под истим условима**
5. Ауторство-без прераде
6. Ауторство-делити под истим условима

У Крагујевцу, 25. 01. 2016. године

Потпис аутора др Марко Контић _____