



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI  
MEDICINSKI FAKULTET



**Lejla Muhamedagić**

**ZNAČAJ MIKROPULSNE LASER  
TRABEKULOPLASTIKE U LIJEČENJU PRIMARNOG  
GLAUKOMA OTVORENOG UGLA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2022.



UNIVERSITY OF BANJA LUKA  
FACULTY OF MEDICINE



**Lejla Muhamedagić**

**THE SIGNIFICANCE OF A MICROPULSE LASER  
TRABECULOPLASTY IN THE TREATMENT OF A  
PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2022.

**Mentor:** Prof. dr Milka Mavija, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

**Naslov doktorske disertacije:** Značaj mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju primarnog glaukoma otvorenog ugla

**Rezime:** Primarni glaukom otvorenog ugla (POAG) je najčešći tip glaukoma. To je hronična, progresivna optička neuropatija kod koje se javljaju karakteristična oštećenja optičkog nerva, defekti sloja retinalnih nervnih vlakana i posljedični gubitak vidnog polja u odsustvu drugih okularnih oboljenja ili kongenitalnih anomalija. Postizanje ciljnog intraokularnog pritiska (IOP) u liječenju glaukoma je primarni zadatak svake uspješene antiglaukomske terapije. Metode liječenja POAG su medikamentozna, laser i hirurška terapija. Mikropulsna laser trabekuloplastika (MLT) je novija metoda laser trabekuloplastike (LT). Mikropulsni laser ima diskontinuiranu lasersku zraku koja je iscijepkana u mnogo sitnih, ponavljajućih impulsa, male energije, razdvojenih kratkim periodima odmora koji tretiranom trabekularnom tkivu daju vremena da se oporavi. U odnosu na ranije metode laser trabekuloplastike MLT nudi potencijalno veću sigurnost, uz manje komplikacija, a ima sličnu efikasnost.

Glavni cilj ove 24-mjesečne prospektivne, intervencijske kliničke studije bio je utvrditi efikasnost POAG primjenom MLT kod pacijenata kod kojih primjenom lokalne antiglaukomske terapije nisu postignute vrijednosti ciljnog IOP. Studija je obuhvatila 80 ispitanika (80 očiju) oboljelih od POAG, podijeljenih u četiri skupine u zavisnosti od tipa prethodno primjenjivane topikalne medikamentozne terapije.

Prosječna vrijednost IOP prije MLT u prvoj skupini pacijenata, koji su koristili topikalne analoge prostaglandina, iznosila je 24,5 mmHg i na kraju istraživanja došlo je do smanjenja IOP za 22,24% u odnosu na bazni IOP prije MLT ( $p<0,001$ ), te prema protokolu istraživanjama samo ova grupa ispitanika imala je uspješan ishod MLT. U drugoj skupini ispitanika, koji su koristili topikalne beta-blokatore, prosječna vrijednost IOP prije MLT iznosila je 24,35 mmHg, a na kraju praćenja IOP se smanjio se za 16,01% ( $p<0,001$ ), te je ishod MLT bio djelomično uspješan. Prosječna vrijednost IOP prije MLT u trećoj skupini ispitanika, koji su koristili dvojnu terapiju topikalnim analogima prostaglandina i beta-blokatorima, bila je 24,25 mmHg, a na kraju istraživanja u ovoj grupi pacijenata IOP je smanjen za 6,39% ( $p<0,001$ ), te se tretman MLT smatra neefikasnim. Kod četvrte skupine pacijenata koji su koristili trojnu terapiju topikalnim analogima prostaglandina, beta-blokatorima i inhibitorima karboanhidraze prosječna vrijednost IOP prije MLT bila je najviša od svih ispitivanih grupa i iznosila je 28,7 mmHg, a na kraju istraživanja došlo je do povećanja IOP za 2,26% ( $p<0,001$ ), te je MLT također bio neefikasan.

Tretman MLT u liječenju pacijenata sa POAG ima veći efekat na smanjenje IOP kod pacijenata koji su prethodno liječeni topikalnom antiglaukomskom monoterapijom u odnosu na

efekat smanjenja IOP kod pacijenata koji su liječeni topikalnom dvojnom ili trojnom antiglaukomskom terapijom. Radna hipoteza u potpunosti je potvrđena.

**Ključne riječi:** primarni glaukom otvorenog ugla (POAG), liječenje POAG, mikropulsna laser trabekuloplastika (MLT)

**Naučna oblast:** Oftalmologija

**Naučno polje:** Medicina

**Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifrarniku:** B620

Tip odabrane licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za način korištenja sadržaja disertacije: autorstvo – nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima

**Menthor:** Prof. dr Milka Mavija, Professor, Faculty of Medicine, University of Banja Luka

**Doctoral thesis:** The significance of a micropulse laser trabeculoplasty in the treatment of a primary open angle glaucoma

**Summary:** A primary open angle glaucoma (POAG) is the most frequent type of glaucoma. It is a chronic, progressive optical neuropathy where characteristic damages to the optical nerve occur, as well as defects of the retinal nerve layers and a consequential loss of a visual field in absence of other ocular diseases or congenital anomalies. The achievement of a target intraocular pressure (IOP) in glaucoma treatment is a primary task of every successfully completed antiglaucoma therapy. Treatment methods of POAG are medical, laser and surgery therapy. A micropulse laser trabeculoplasty (MLT) is a newer laser trabeculoplasty (LT) method. A micropulse laser has a continuous-wave laser beam, chopped into a train of short, repetitive, low energy pulses separated by a brief rest period which allows the tissue to cool between laser pulses. In relation to former laser trabeculoplasty methods, MLT offers a potentially greater safety with fewer complications and with similar efficiency.

The main goal of this 24-month prospective, intervention clinical study was to determine the POAG efficiency by using the MLT in case of patients where no values of target IOP were achieved by using a local antiglaucoma therapy. The study included 80 examinees (80 eyes), suffering from POAG, divided into four groups, depending on the type of formerly applied topical medicamentous therapy.

The mean IOP at baseline, prior to MLT, in the first group of patients using prostaglandin analogs was 24.5 mmHg, and at the end of follow-up IOP decreased for 22.24% in relation to the baseline prelaser IOP ( $p<0.001$ ), and according to the research protocol this group of examinees had a successful outcome of MLT. In the second group of examinees using topical beta-blockers, the mean baseline prelaser IOP was 24.35 mmHg, and at the end of follow-up IOP decreased for 16.01% ( $p<0.001$ ), and the outcome of MLT was partially successful. In the third group of examinees using both prostaglandin analogs and beta-blockers, the mean baseline prelaser IOP was 24.25 mmHg, and at the end of follow-up IOP for this group of patients decreased for 6.39% ( $p<0.001$ ), and the MLT treatment considered inefficient. In case of the fourth group of patients using a triple therapy with prostaglandin analogs, beta-blockers and carbonic anhydrase inhibitors, the mean baseline prelaser IOP was the highest in case of all examined groups and it was 28.7 mmHg. At the end of follow-up IOP increased for 2.26% ( $p<0.001$ ) and MLT for this group was inefficient as well.

MLT treatment in curing patients with POAG has greater effect to IOP reduction in case of patients that were formerly treated with a topical antiglaucoma monotherapy in relation to the effect of IOP reduction in case of patients treated with topical double or triple antiglaucoma therapy. A working hypothesis was completely confirmed.

**Key words:** primary open angle glaucoma (POAG), POAG treatment, micropulse laser trabeculoplasty (MLT)

**Scientific area:** Ophthalmology

**Scientific field:** Medicine

**Classification code for the scientific area by CERIF codebook:** B620

**Type of the selected license (Creative Commons) how to use the content of the dissertation:** autorship - non commercial - share like

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. Primarni glaukom otvorenog ugla (Primary open-angle glaucoma, POAG) .....	2
1.1.1. Dijagnostika primarnog glaukoma otvorenog ugla .....	3
1.1.1.1. Oftalmološki pregled .....	3
1.1.1.2. Testiranje vidnog polja (perimetrija) .....	5
1.1.1.3. Imidžing dijagnostika .....	6
1.1.1.4. Provokativni test pijenja vode .....	7
1.1.2. Liječenje primarnog glaukoma otvorenog ugla .....	8
1.1.2.1. Medikamentozna antiglaukomska terapija .....	8
1.1.2.1.1. Lokalna antiglaukomska terapija .....	9
1.1.2.1.2. Sistemska antiglaukomska terapija .....	11
1.1.2.2. Potencijalne terapijske opcije u liječenju POAG .....	12
1.1.2.3. Hirurško liječenje glaukoma .....	12
1.1.2.4. Laser trabekuloplastika .....	12
1.1.2.4.1. Argon laser trabekuloplastika (Argon Laser Trabeculoplasty, ALT) .....	13
1.1.2.4.2. Selektivna laser trabekuloplastika (Selective Laser Trabeculoplasty, SLT) .....	13
1.1.2.4.3. Mikropulsna laser trabekuloplastika (Micropulse Laser Trabeculoplasty, MLT) .....	14
<b>2. HIPOTEZA I CILJEVI RADA .....</b>	<b>17</b>
2.1. Hipoteza .....	17
2.2. Ciljevi istraživanja .....	17
<b>3. ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>19</b>
3.1. Ispitanici .....	19
3.2. Metode .....	21
3.2.1. Preoperativni klinički oftalmološki pregled .....	21
3.2.2. Klinički oftalmološki pregled .....	21
3.2.3. Operativna intervencija - mikropulsna laser trabekuloplastika (MLT) .....	21
3.2.4. Postoperativno praćenje i prikupljanje podataka .....	22
3.2.5. Dijagnostička oprema za sprovodenje istraživanja .....	23
3.2.6. Plan rada i vremenska dinamika .....	24
3.2.7. Statistička obrada podataka .....	27
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>28</b>
4.1. Grupe ispitanika .....	28

4.1.1. Analiza ispitanika prema spolu .....	28
4.1.2. Analiza ispitanika prema starosti .....	29
4.1.3. Dužina trajanja POAG .....	30
4.2. Ciljni intraokularni pritisak .....	31
4.3. Analiza intraokularnog pritiska (IOP).....	32
4.3.1. Analiza IOP prije MLT .....	32
4.3.2. Analiza IOP po grupama tokom 24-mjesečnog praćenja.....	33
4.3.3. Prikaz IOP prije i 24 mjeseca nakon MLT u zavisnosti od tipa terapije kojom su tretirani	39
4.3.4. Razlike u vrijednostima IOP prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT .....	40
4.4. Analiza nekorigovane vidne oštchine .....	42
4.4.1. Analiza nekorigovane vidne oštchine prije MLT .....	42
4.4.2. Analiza nekorigovane vidne oštchine po grupama tokom 24-mjesečnog praćenja.....	43
4.5. Analiza korigovane vidne oštchine.....	48
4.5.1. Analiza korigovane vidne oštchine prije MLT .....	48
4.5.2. Analiza korigovane vidne oštchine po grupama tokom 24-mjesečnog praćenja .....	49
4.6. Analiza biomikroskopskog statusa prednjeg segmenta oka .....	54
4.6.1. Analiza biomikroskopskog statusa prednjeg segmenta oka prije MLT .....	54
4.6.2. Analiza biomikroskopskog statusa prednjeg segmenta oka po grupama tokom 24-mjesečnog praćenja.....	55
4.7. Analiza nalaza kompjuterizovanog vidnog polja .....	59
4.7.1. Analiza nalaza kompjuterizovanog vidnog polja prije MLT .....	59
4.7.2. Analiza nalaza kompjuterizovanog vidnog polja po grupama tokom 24-mjesečnog praćenja .....	60
4.8. Analiza veličine ekskavacije PNO metodom kliničke stereobiomikroskopije .....	65
4.8.1. Analiza veličine ekskavacije PNO metodom kliničke stereobiomikroskopije prije MLT ..	65
4.8.2. Analiza veličine ekskavacije PNO metodom kliničke stereobiomikroskopije po grupama tokom 24-mjesečnog praćenja.....	66
4.9. Analiza ekskavacije PNO, izražene kroz odnos površine ekskavacije u odnosu na površinu optičkog diska (E/D), utvrđene OCT .....	71
4.9.1. Analiza E/D (odnos površine ekskavacije i površine optičkog diska) prije MLT utvrđene OCT .....	71
4.9.2. Analiza E/D (odnos površine ekskavacije i površine optičkog diska) po grupama utvrđene OCT tokom 24-mjesečnog praćenja.....	72
4.10. Analiza debljine sloja retinalnih nervnih vlakana (retinal nerve fiber layer, RNFL) ....	78

4.10.1. Analiza debljine RNFL prije MLT.....	78
4.10.2. Analiza debljine RNFL po grupama tokom 24-mjesečnog praćenja .....	79
4.11. Odnos između terapije koja je isključena nakon MLT i nastavka korištenja terapije.....	85
4.12. Biomikroskopska analiza postoperativne inflamatorne reakcije.....	86
4.13. Efikasnost MLT.....	88
<b>5. DISKUSIJA.....</b>	<b>89</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>120</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>122</b>
<b>SPISAK KORIŠTENIH ABREVIJACIJA.....</b>	<b>134</b>
<b>BIOGRAFIJA.....</b>	<b>136</b>

## **1. UVOD**

Glaukom predstavlja grupu oboljenja multifaktorijalne kompleksne etiologije, koje karakteriše progresivna optička neuropatija, sa degeneracijom ganglijskih ćelija retine i njihovih aksona, te posljedičnim atrofičnim promjenama vidnog živca, uz specifične promjene u vidnom polju i irreverzibilan gubitak funkcije vida [1].

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO), nakon katarakte, glaukom je drugi uzrok sljepoće, ali je glaukom u isto vrijeme i prvi uzrok irreverzibilnog gubitka vida u svijetu [2-4]. Tokom 2020. godine u cijelom svijetu je registrovano 52,7 miliona pacijenata oboljelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla (primary open-angle glaucoma, POAG), od čega je 7,8 miliona oboljelih u Evropi. Procjenjuje se da će se u 2040. godini broj oboljelih od POAG širom svijeta povećati na 79,8 miliona, što je povećanje od 51,4%, uglavnom kod pacijenata iz Afrike i Azije. Smatra se da uz svakog registrovanog pacijenta oboljelog od glaukoma postoji još jedan neregistrovan slučaj pacijenta oboljelog od ove bolesti [5].

U našoj državi, kao i u državama u okruženju još uvijek nema zvaničnih statističkih podataka, niti organizovanog kolektovanja podataka o ovom oboljenju, jer ne postoji centralni nacionalni registar. Zbog tihe progresije bolesti u početnom stadijumu glaukoma, u razvijenim zemljama i do 50% oboljelih osoba nisu ni svjesni svog oboljenja, dok u nerazvijenim zemljama čak 90% pacijenta ne znaju da imaju glaukom u ranoj fazi ove bolesti [6]. Nažalost, većina pacijenata i u našoj zemlji se otkriva onda kada glaukom već dovede do značajnog gubitka vidne funkcije i tada je već kasno da se preduzme liječenje koje bi ovim pacijentima obezbijedilo dobru vidnu funkciju. Vidna funkcija je usko povezana sa kvalitetom života pacijenta, jer je kvalitet života značajno smanjen ako pacijent ima teža glaukomska oštećenja i gubitak vidne funkcije. Zbog toga je glaukom veoma važan socioekonomski problem, ne samo za pacijenta i njegovu porodicu, nego i za društvo u cjelini [1,7,8].

Prema smjernicama Evropskog udruženja glaukomatologa (European Glaucoma Society, EGS), glaukom se klasificira na primarni i sekundarni oblik na osnovu nalaza gonioskopije, analize optičkog diska/papile optičkog nerva (papilla nervi optici, PNO), promjena u vidnom polju, te glavnih faktora rizika (intraokularni pritisak, dob, lokalni i sistemske vaskularne faktore rizika, sniženi dijastolički perfuzijski pritisak, rasa) [9].

Tako razlikujemo pet osnovnih oblika glaukoma:

- primarni kongenitalni glaukom,
- primarni glaukom otvorenog ugla,

- sekundarni glaukom otvorenog ugla,
- primarni glaukom zatvorenog ugla,
- sekundarni glaukom zatvorenog ugla [9].

## **1.1. Primarni glaukom otvorenog ugla (Primary open-angle glaucoma, POAG)**

Primarni glaukomi otvorenog ugla su hronične, progresivne optičke neuropatijske bolesti kod kojih se javljaju karakteristična oštećenja optičkog nerva (optic nerve, ON), defekti sloja retinalnih nervnih vlakana (retinal nerve fibre layer, RNFL) i posljedični gubitak vidnog polja u odsustvu drugih okularnih oboljenja ili kongenitalnih anomalija [1,9,10]. Ovaj oblik glaukoma predstavlja najčešći tip glaukoma.

Faktori koji utiču na pojavu i nastanak POAG su: visina intraokularnog pritiska (IOP), dob, spol, rasa, pozitivna porodična anamneza na glaukom, genetske mutacije, pseudoeksfolijacije (pseudoexfoliation, PEX), centralna debljina rožnjače (central corneal thickness, CCT), miopija, okularni perfuzioni pritisak [11-13]. Drugi faktori koji se dovode u vezu sa povećanim rizikom za nastanak i razvoj glaukoma otvorenog ugla, kao što to su diabetes, sistemska krvni pritisak, migrene, Raynaud sindrom i opstruktivna apnea u snu još uvijek su predmet razmatranja [9].

Podaci o početnoj dijagnozi POAG kod ambulantnih pacijenata još uvijek su vrlo ograničeni zbog toga što POAG ima tendenciju da napreduje sporo, pacijenti su često asimptomatski sve dok bolest ne dostigne uznapredovalu fazu [10]. Na primjer, jedna indijska studija je objavila da se 98,5% slučajeva POAG dijagnosticira u uznapredovaloj fazi [14]. Slične podatke (93% slučajeva) objavila je druga japanska studija [15]. Stoga su rano otkrivanje i liječenje ključni za sprečavanje oštećenja vida uzrokovanih glaukom [16]. Iz tih razloga je uspostavljena Svjetska nedelja glaukoma koja se svake godine održava tokom druge sedmice mjeseca marta, sa ciljem podizanja svijesti čitave zajednice o značaju glaukoma, kao veoma važnog uzroka sljepila uz skrining pregledi široke populacije u svrhu ranog otkrivanja i liječenja glaukoma.

Među brojnim faktorima rizika koji dovode do razvoja glaukoma najviše je proučavan intraokularni pritisak (intraocular pressure, IOP). Povišene vrijednosti IOP su najčešće dovođene u vezu sa nastankom POAG kroz brojna istraživanja [17]. Jasno je da se rizik za nastanak POAG kontinuirano povećava sa porastom visine IOP. Međutim, bez obzira na definisane referentne vrijednosti IOP u visini 10-21 mmHg, ne može se sa sigurnošću kod

svakog pacijenta diferencirati visina IOP kojom bi se označio početak razvoja glaukoma. Brojni pacijenti koji imaju glaukom imaju normalne vrijednosti IOP, u granicama ovih referentnih vrijednosti. Pretpostavlja se da su brojni drugi faktori, prvenstveno faktori koji utiču na perfuziju papile optičkog nerva, utiču na nastanak normotenzivnog glaukoma [18]. Zbog toga, vrijednost IOP kod mnogih pacijenata nije dovoljno samo sniziti na normalnu vrijednost. Postizanje ciljnog IOP u liječenju glaukoma je primarni zadatak svake uspješne antiglaukomske terapije [19].

Ciljni IOP predstavlja onu vrijednost IOP pri kojoj postoji najmanja vjerovatnoća za nastanak ili progresiju oštećenja vidnog polja ili vidnog živca uzrokovanim visinom IOP. Ciljni IOP se određuje individualno tj. za svakog pacijenta i za svako oko pojedinačno na osnovu vrijednosti IOP prije započetog liječenja, u zavisnosti od stanja optičkog živca (strukturalna i funkcionalna oštećenja PNO i RNFL), stadijuma glaukomske bolesti, stepena progresije glaukoma, životne dobi bolesnika i prisustva ostalih faktora rizika za nastanak glukoma [9]. Uobičajeno pravilo je da se IOP snizi najmanje za 20% kod ranog glaukomskog oštećenja, za 30% u skupini umjerenog uznapredovalih, a više od 40% u teških oblika glaukoma. Kod uznapredovalih glaukoma, gdje postoje evidentna strukturalna i funkcionalna oštećenja, kod mladih i kod pacijenata srednje životne dobi, po nekim autorima poželjno je smanjenje IOP za čak 50% prosječnog startnog IOP [13]. Ciljni IOP se mora kontinuirano i kritički preispitivati tokom praćenja svih pacijenta oboljelih od POAG, i to za svako oko posebno, upravo u zavisnosti od pomenutih strukturalnih i funkcionalnih oštećenja, postojanja drugih faktora rizika, očekivane životne dobi pacijenta, opterećnosti terapijom [9].

Uobičajeno pravilo je da što je veći IOP, potrebno je njegovo veće sniženje [11]. Postoje brojne formule za izračunavanje ciljnog IOP, a za precizno izračunavanje ciljnog IOP najčešće se koristi formula koju su izdefinisali Clement i saradnici [11]:

$$\text{Ciljni IOP} = \left( 1 - \frac{\text{Reference IOP} + \text{Visual field score}}{100} \times \text{Reference IOP} \right)$$

### **1.1.1. Dijagnostika primarnog glaukoma otvorenog ugla**

Početna procjena POAG podrazumijeva: istoriju bolesti pacijenta (oftalmološka, opšta i porodična anamneza), uz identifikovanje svih faktora rizika za nastanak POAG i kompletan detaljan oftalmološki pregled.

#### **1.1.1.1. Oftalmološki pregled**

Oftalmološki pregled pri ispitivanju na POAG je fokusiran na sljedeće elemente:

- Određivanje vidne oštrine i stanja refrakcije. Na početku svakog oftalmološkog pregleda pacijenata sa POAG ili sumnjom na POAG potrebno je precizno određivanje naturalne i najbolje korigovane vidne oštrine na daljinu i na blizinu.
- Biomikroskopski pregled prednjeg segmenta oka pruža uvid u anatomske odnose elemenata prednjeg segmenta oka i omogućava jasno razlikovanje POAG od drugih oblika glaukoma, pri čemu se poseban akcenat daje na dubinu prednje komore, gonioskopski nalaz sa procjenom stepena otvorenosti i pigmentacije iridokornealnog ugla. Takođe, ovim pregledom se prepoznaju sekundarni mehanizmi nastanka povišenog IOP kao što su pigmentni disperzionalni sindrom sa prisutnim Krükenberg-ovim vretenom, prisustvo pseudoeksfolijacija, i/ili transiluminacijom uočljivih defekata irisa, neovaskularizacija irisa ili upalnih procesa.
- Mjerenje intraokularnog pritiska (IOP) je slijedeća etapa u pregledu pacijenta sa POAG. Normalne vrijednosti IOP predstavljaju statistički opis raspona vrijednosti IOP u populaciji. Za našu populaciju normalne vrijednosti IOP se kreću od 10 do 21 mmHg. Međutim ovaj raspon vrijednosti visine IOP nije primjenjiv na svakog pacijenta pojedinačno i na svako oko pojedinačno. Dnevne varijacije IOP i visoka varijabilnost IOP među individuama, pa i na desnom i lijevom oku pojedinačno kod istog pacijenta su ograničenja za korištenje ovog parametra za otkrivanje glaukoma. Uz to, IOP prati cirkadijalni ritam, tako da su najviše vrijednosti IOP zabilježene ujutro između osam i jedaneast sati, a najniže vrijednosti IOP su obično od ponoći do dva sata ujutro, ali se ni ovaj obrazac ne može primijeniti na svakog oboljelog pacijenta i svako pojedinačno oko kod istog pacijenta [20]. Taj cirkadijalni ritam zavisi od ritma spavanja i brojnih drugih faktora. Uobičajeno dnevne amplitude vrijednosti IOP mogu varirati od tri do pet mmHg, a taj raspon je veći kod bolesnika s neliječenim glaukom. Zlatni standard mjerenja IOP danas je još uvijek Goldmannova aplanaciona tonometrija [9].
- Gonioskopija predstavlja osnovnu i obaveznu tehniku pregleda kod svih bolesnika suspektnih na glaukom. Pregled se vrši pomoću kontaktne indirektne gonioskopske lupe i podrazumijeva evaluaciju iridokornealnog komornog ugla, identifikovanje elemenata komornog ugla, analizu njihovih međusobnih odnosa, stepen otvorenosti komornog ugla, isključivanje mogućnosti zatvaranja ugla (angularni glaukom), stepen pigmentacije, kao i drugih mogućih sekundarnih uzroka povećanja IOP.
- Pregled zadnjeg segmenta oka izvodi se metodom direktnе ili indirektne oftalmoskopije, kojom se analizira cijelo očno dno sve do krajnje periferije, a u cilju dijagnostike i praćenja POAG sa posebnom pažnjom usmjerrenom na papilu optičkog nerva (papilla nervi optici, PNO) i sloj retinalnih nervnih vlakana (retinal nerve fiber layer, RNFL).

U svakodnevnoj kliničkoj praksi pregled PNO u okviru skrininga na glaukom se vrši uz pomoć biomikroskopa i indirektne nekontaktne lupe koja omogućava stereobiomikroskopski pregled fundusa. Takav trodimenzionalni prikaz PNO i parapapilarne regije omogućava procjenu dubine ekskavacije, istanjenja neuroretinalnog oboda, procjenu debljine RNFL, strmosti zidova ekskavacije ili insercije PNO. Međutim, ove metode su subjektivne i ovise o vještini ispitivača sa prisutnim velikim varijacijama u tumačenju dobijenih nalaza [21]. Pregled direktnom oftalmoskopijom daje veće uvećanje, ali se za dijagnostiku glaukoma danas rijetko primjenjuje u kliničkoj praksi, jer ne omogućava trodimenzionalnost vida ispitivača, oftalmologa. Danas se u analizi PNO i RNFL u kliničkoj praksi dijagnostike i evaluacije glaukoma mnogo češće koriste imidžing tehnologije snimanja i analize PNO i RNFL, tehnikom optičke koherentne tomografije PNO i makule sa analizom sloja ganglijskih ćelija retine (ganglion cell layer, GCL), koje daju objektivan status PNO, sa preciznim mjeranjem debljine RNFL i GCL. Ova tehnika pregleda ne zavisi od iskustva ispitivača i vrste aparata koji se koristi pri snimanju, omogućava veliku preciznost koja se izražava u mikrometrima, može se ponavljati više puta sa jednakom preciznošću, što je veoma važno u evaluaciji glaukoma i praćenju pacijenta tokom dugog vremenskog perioda [22].

- Pahimetrija je metoda mjeranja debljine rožnjače. Dobijeni podaci o debljini centralne rožnjače (central corneal thickness, CCT) imaju značajnu ulogu u korekciji vrijednosti IOP. Normalna debljina centralne rožnjače je 520-540 mikrometara [23]. Ako je debljina rožnjače veća, IOP može biti prividno povišen, dok ako je rožnjača tanja, izmjerena vrijednost IOP biće niža nego što je njegova stvarna vrijednost. Ovakve pahimetrijom korigovane vrijednosti IOP su od posebnog značaja u pravovremenom otkrivanju i liječenju POAG [13].

### **1.1.1.2. Testiranje vidnog polja (perimetrija)**

Perimetrija je bitna u kliničkom radu za ranu detekciju abnormalnosti i dalje praćenje progresije glaukoma. Dvije osnovne metode ispitivanja vidnog polja (VP) su kinetička i statička perimetrija. U savremenoj kliničkoj praksi se koristi standardna automatizovana perimetrija (standard automated perimetry, SAP), koja podrazumijeva statičku kompjuterizovanu pragovnu perimetriju centralnih 30° vidnog polja, koja se izvodi sa uobičajenim bijelim stimulusom na bijeloj pozadini kupole perimetra i unaprijed definisanim softverskim parametrima perimetra. Ova metoda i dalje predstavlja „zlatni standard“ u ispitivanju funkcionalnog statusa kod glaukoma. Humphrey-ev perimetar, Octopus i Optopol perimetar su perimetri koji se najčešće koriste u evropskim zemljama, te prikazuju dobijene rezultate na sličan način [24]. Dobijeni podaci se prikazuju i analiziraju kroz indekse pouzdanosti, globalne indekse i grafičke prikaze.

Indeksi pouzdanosti oslikavaju stepen do kojega su pacijentovi rezultati pouzdani i analiziraju se prije svih ostalih parametara. Od globalnih indeksa, analiziraju se indeks srednjeg defekta (Mean defect, MD), koji je neovisan o starosnoj dobi, te prezentuje ukupnu devijaciju vidnog polja u poređenju sa normalnim nalazom i kvadratni korijen indeksa varijanse gubitka (square root of Loss variance, sLV), koji prikazuje stepen razlike jedne do druge ispitivane tačke i upućuje na prisustvo lokalizovanih skotoma. Mjerna jedinica oba indeksa je decibel (dB). Iako je SAP osjetljiva i specifična za otkrivanje funkcionalnog gubitka VP, ona ipak ima nekoliko značajnih ograničenja, jer može dijagnostikovati glaukomski gubitak vida tek kada je već nastupio ireverzibilni gubitak više od 40% nervnog tkiva retine [25]. Također, test ovisi o subjektivnom odgovoru pacijenta i interpretaciji ljekara, te postoji sklonost visokim kratkoročnim i dugoročnim fluktuacijama. Ovaj nezaobilazni izvor pogreške zahtijeva više retestiranja radi poboljšanja pouzdanosti tehnike i samim tim odgađa prepoznavanje glaukomskih oštećenja [26]. U testiranju vidnog polja razvijene su i nove metode kao što su kratkotalasna automatizovana perimetrija, perimetrija sa udvostručavanjem frekvencije i trepereća (engl. flicker) perimetrija, sa nadom da će stimulacija ganglijskih ćelija retine moći da prepozna glaukomska oštećenja vidnog polja ranije nego uobičajena SAP [27].

Na osnovu smjerica EGS-a iz 2020. godine stepen oštećenja vidnog polja se koristi kao jedan od kriterija pri određivanju stepena glaukomske bolesti [9]. Mills i sur. (2006) prikazuju sistem klasifikacije glaukoma (GSS – Glaucoma Staging System) – modificiranu Hodapp-Parrish-Anderson klasifikaciju (skalu) oštećenja vidnog polja, i to kao: rano glaukomsko oštećenje sa  $MD < -6$  dB, umjерено glaukomsko oštećenje sa  $MD$  od  $-6$  do  $-12$  dB i uznapredovalo glaukomsko oštećenje sa  $MD > -12$  dB [28].

Rano glaukomsko oštećenje predstavlja unilateralan gubitak manji od polovine vidnog polja. Umjерeno glaukomsko oštećenje predstavlja unilateralan gubitak veći od polovine vidnog polja ili gubitak manji od polovine vidnog polja na oba oka. Uznapredovalo glaukomsko oštećenje predstavlja bilateralan gubitak veći od polovine vidnog polja na oba oka.

Srednja vrijednost defekta (engl. MD, Mean Defect) pokazuje prosječnu razliku u osjetljivosti između normalne vrijednosti, vrijednosti korigovane u odnosu na dob i izmjerene vrijednosti za sve testirane tačke [29]. Upravo je MD veoma koristan pokazatelj vidnog polja na perimetru Optopol (Optopol Technology, USA) koji se koristio za svrhe ovog istraživanja.

#### **1.1.1.3. Imidžing dijagnostika**

Danas se koriste različite metode imidžing dijagnostike za dokumentovanje i analizu PNO i RNFL. Kolor i red-free stereofotografija su dugo vremena bile jedine metode za

dokumentovanje statusa PNO, ali se danas rjeđe koriste u kliničkoj praksi, jer je analiza stereoskopskih fotografija PNO subjektivna metoda gotovo kao i oftalmoskopija sa prisutnim velikim varijacijama u tumačenju dobijenih nalaza čak i među ekspertima [21].

Zbog potrebe da se dijagnoza glaukoma postavi ne samo što ranije već i na što objektivniji način zadnjih godina su razvijene nove automatizovane metode imidžing tehnologije, kao što su optička koherentna tomografija (optical coherence tomography, OCT), skening laser polarimetrija (scanning laser polarimetry, SLP) i konfokalna skening laser oftalmoskopija (confocal scanning laser ophthalmoscopy, CSLO). Prve dvije tehnologije (OCT i SLP) su prvenstveno razvijene za evaluaciju RNFL, dok je CSLO razvijena za trodimenzijalnu kvantitativnu analizu i klasifikaciju oblika PNO, a takođe može da omogući informacije o RNFL, posebno evaluacijom visine i oblika konturne linije ili kvalitativnom analizom slike refleksije peripapilarnog područja [30].

- Optička koherentna tomografija (optical coherence tomography, OCT) je neinvazivna, nekontaktna dijagnostička metoda koja ima visok stepen senzitivnosti i specifičnosti u dijagnozi glaukoma i praćenju efekta terapije. Metoda nosi i popularan naziv „optičku biopsiju“, jer omogućava snimanje PNO i svih slojeva makularne retine in situ i in vivo, u realnom vremenu, bez prethodne pripreme pacijenta. Uz to, OCT može otkriti glaukom prije nego što nastanu promjene u vidnom polju, kod tzv. preperimetrijskog glaukoma. Zbog toga OCT u savremenoj oftalmološkoj praksi ima nezamjenjivu ulogu u dijagnostici glaukoma, jer se ovom metodom mogu precizno i jasno detektovati glaukomske promenje na PNO i RNFL, a uz to nam omogućava direktni uvid u učinak antiglaukomatozne terapije i progresiju oboljenja [31].

- Heidelberg retinalna tomografija (Heidelberg Retinal Tomography, HRT) je imidžing metoda konfokalne skening laser oftalmoskopije koja omogućava mjerjenje niza stereometrijskih parametara PNO i daje procjenu vjerovatnoće da li se radi o normalno strukturisanoj ili strukturno izmijenjenoj PNO. Uz pomoć laserskog skenera dobija se trodimenzionalna slika papile optičkog živca i nervnih vlakana okolne retine, čija analiza omogućava ranu dijagnostiku i praćenje napredovanja glaukomske promjene, kao i praćenje efikasnosti terapije glaukoma i potrebe njenog eventualnog korigovanja u cilju osiguravanja najboljih rezultata liječenja [32].

#### **1.1.1.4. Provokacijski test pijenja vode**

Iako se smatralo da provokacijski test pijenja vode ima nisku senzitivnost i specifičnost, on se i danas koristi u dijagnostici glaukoma [33]. Ovaj test obuhvata nulto mjerjenje IOP prije pijenja litre tečnosti i potom četiri uzastopna mjerjenja IOP na svakih 15 minuta i smatra se

pozitivnim ako je nastupilo povećanje IOP od 30% ili više u odnosu na nulto mjerjenje. Novije studije su pokazale vezu između rezultata provokacijskog testa pijenja vode i stepena glaukomskog oštećenja kao i progresije glaukoma [34]. Uočena je i značajna veza između pikova IOP detektovanih pri testu pijenja vode i vrijednosti IOP pri testu dnevne krive, pri čemu je test pijenja vode prepostavljen kao alternativna metoda za provjeru kontrole IOP kod pacijenata sa verifikovanim glaukomom i na terapiji antiglaukomskim lijekovima [35].

### **1.1.2. Liječenje primarnog glaukoma otvorenog ugla**

Primarni cilj savremene antiglaukomske terapije predstravlja očuvanje funkcije vida i kvaliteta života kod glaukomskih pacijenata. Smanjenje IOP je jedini faktor rizika na koji se može uticati, a samim tim uticati i na progresiju toka bolesti. Ipak, cilj liječenja glaukoma ne podrazumijeva samo tretiranje IOP, nego liječenje i pristup pacijentu u cjelini kako bi mu omogućili maksimalnu korist od terapije uz minimalno neželjenih nuspojava. Današnje metode liječenja glaukoma su medikamentozna antiglaukomska terapija, laser terapija i hirurško operativno liječenje. Liječenje je dominantno usmjereno na regulisanje povišenog IOP, i protočnost tj. dinamiku očne vodice, te neuroprotektivno djelovanje na nivou retinalnih ganglijskih ćelija [9,36].

#### **1.1.2.1. Medikamentozna antiglaukomska terapija**

Osnovna načela u medikamentoznom liječenju pacijenata oboljelih od glaukoma podrazumijevaju da je već pri samoj dijagnostici glaukoma uz utvrđivanje početnih vrijednosti IOP potrebno utvrditi i vrijednost ciljnog IOP. Medikamentozna antiglaukomska terapija treba sniziti IOP do izračunate prepostavljene vrijednosti ciljnog IOP, nakon čega slijedi kontinuirano praćenje pacijenta. Idealno bi bilo da se svakom pacijentu napravi individualna dnevna krivulja IOP sa mjerenjem IOP svaka tri sata tokom 24 sata, koja nam daje informacije o maksimalnoj dnevnoj vrijednosti, kao i o samoj fluktuaciji IOP. Ali, u svakodnevnoj kliničkoj praksi to je teško izvodljivo i nepraktično, te se IOP danas kod pacijenata koji su suspektni na glaukom mjeri tri puta tokom dana. To nam pomaže u određivanju vrijednosti ciljnog IOP i u donošenju odluke koja skupina antiglaukomskih lijekova bi bila adekvatna u sniženju IOP [9,37]. U liječenju glaukoma mogu se korisiti lijekovi lokalnog i sistemskog djelovanja.

##### **1.1.2.1.1. Lokalna antiglaukomska terapija**

Postoji nekoliko osnovnih grupa topikalnih antiglaukomskih lijekova koji djeluju različitim mehanizmima.

- Analozi prostaglandina, kao što su latanoprost, bimatoprost, travoprost i unoproston, su novija grupa lokalnih antiglaukomskih lijekova s jedinstvenim mehanizmom djelovanja, koji se dominatno oslanja na povećanje uveoskleralnog oticanja očne vodice uz posljedično smanjenje IOP. Primjena ove skupine lijekova kao prve linije terapije u liječenju glaukoma posljedica je njihove superiornosti u smislu djelotvornosti, prikladnog režima doziranja jedanput dnevno i dobrog sigurnosnog profila. Naime, za razliku od drugih antiglaukomskih lijekova, analozi prostaglandina mogu sniziti IOP čak i do 50%, u odnosu na početnu predterapijsku vrijednost IOP. Nekoliko je kliničkih studija pokazalo visoku efikasnost u odnosu na ostale antiglaukomske lijekove u snižavanju IOP, jer je kod značajnog broja pacijenata već primjenom samih analoga prostaglandina došlo do postizanja ciljnog IOP [38]. Uz to analozi prostaglandina ne uzrokuju kardiovaskularne ili respiratorne nuspojave. Veliki broj pacijenata sa POAG, koji započinju liječenje ovim lijekovima, postižu dobru komplijansu i rijetko prekidaju liječenje ovim lijekovima [37]. Ipak, analozi prostaglandina imaju i neželjena dejstva, pa tako kod 30% pacijenata povećavaju pigmentaciju irisa i periorbitalne regije, te ubrzavaju rast trepavica, a među rijetka neželjena dejstva spada i cistoidni edem makule. Ipak, korist njihove primjene nadilazi potencijalne rizike primjene ovog lijeka [39].

- Beta-adrenergični antagonisti, kao što su timolol, levobunolol i betaksolol, smanjuju produkciju očne vodice, te mogu sniziti IOP za 20 do 30 %, u odnosu na početnu vrijednost IOP prije terapije [40]. Od njihovog uvođenja u terapiju 1979. godine, beta-adrenergički antagonisti su postali prva linija terapije u liječenju većine oblika glaukoma. Ti topikalni lijekovi smanjuju stvaranje očne vodice blokadom beta receptora u irisu i cilijarnom tijelu uz posljedično smanjenje IOP. Obzirom na selektivnost, razlikuju se selektivni beta-1 blokatori (betaksolol, atenolol i metoprolol) i neselektivni beta-blokatori (timolol maleat, kartelol, labetalol, nadolol, metipranolol itd.). Slične su efikasnosti u smislu snižavanja IOP, ali se razlikuju obzirom na druga farmakološka svojstva. Ova skupina lijekova ima određene prednosti u odnosu na npr. simpaticomimetike ili holinergičke lijekove. Naime, može se koristiti kao monoterapija, a za razliku od navedenih lijekova, učinak na veličinu zjenice i akomodaciju je minimalan, te ne izazivaju poremećaj oštine vida i lokalnu hiperemiju kao holinergici. Također, imaju značajan aditivni učinak, te se mogu kombinovati s drugim antiglaukomskim lijekovima. Nakon lokalne primjene, beta-blokatori se općenito dobro podnose. Ipak, budući da podliježu sistemskoj resopciji, mogu izazvati nuspojave od strane kardiovaskularnog i respiratornog sistema kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, sinusnom bradikardijom, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća ili astmom. Lokalne

nuspojave vezane uz primjenu beta-blokatora su žarenje, bockanje, pečenje, crvenilo očiju, svrbež, suzenje i gubitak senzitivnosti rožnjače [41,42].

- Simpatikomimetici:  $\alpha$ -adrenergični agonisti kao topikalni brimonidin imaju dvojno djelovanje, smanjuju produkciju očne vodice i povećavaju njen protok. Manje selektivni topikalni simpatikomimetici kao adrenalin (snižava IOP oko 15-25%) i dipivefrin (snižava IOP 20-24%) povećavaju protok očne vodice najvjerojatnije preko receptora beta 2-agonističkog djelovanja, snižavaju IOP smanjenjem dotoka krvi u cilijarno tijelo i izravnim receptor ovisnim smanjenjem proizvodnje očne vodice [41,42].
- Parasimpatikomimetici – topikalni miotici, npr. pilokarpin, izazivaju miozu i pojačavaju drenažu očne vodice. Prosječno smanjuju IOP do 20%, ali se više ne smatraju prvom terapijskom linijom u liječenju glaukoma zbog kratkotrajnog učinka (četiri do šest sati), te brojnih nuspojava [43]. U glaukomu zatvorenog ugla ovi lijekovi dovode do kontrakcije sfinktera pupile, te na taj način uklanjuju pupilarni blok i obliteraciju iridokornealnog ugla, dok u glaukomu otvorenog ugla kontrakcija cilijarnog mišića, tj. njegovih longitudinalnih vlakana vrši istezanje trabekularnog područja i poboljšava trabekularno oticanje. Direktni holonomimetici izravno stimuliraju parasimpatičke receptore u oku, dok indirektni inhibiraju enzim acetilholinesterazu (ACh) [41].
- Topikalni inhibitori karboanhidraze na tržištu su od 1995. godine. Oni snižavaju IOP smanjivanjem proizvodnje očne vodice inhibicijom enzima karboanhidraze u cilijarnom tijelu. Lokalno ukapani dorzolamid i brinzolamid snižavaju IOP oko 19-23%. Sistemske nuspojave su minimalne, u poređenju s onima nakon oralne primjene inhibitora karboanhidraze. Međutim, opisane su lokalne nuspojave, uključujući i edem rožnjače, smanjenje vidne oštine, te alergijske reakcije [44].

Prva terapijska linija u liječenju POAG danas podrazumijeva korištenje lokalnih antiglaukomskih lijekova iz grupe beta-antagonista ili analoga prostaglandina. Drugu terapijsku liniju čine  $\alpha$ -agonisti ili lokalni inhibitori karboanhidraze, dok se holonomimetici smatraju trećom linijom terapijskog izbora [9]. Iako lokalna primjena antiglaukomskih lijekova smanjuje rizik sistemskih nuspojava, ipak njihova dugotrajna primjena može dovesti do sistemskih i/ili lokalnih nuspojava, te imaju određene nedostatke uključujući troškove, fizičke prepreke aplikacije lijekova (tremor, artritis), neophodnost svakodnevne i doživotne aplikacije lijekova.

- Kombinovana dvojna ili trojna lokalna antiglauomska terapija indicirana je kada monoterapija nije dovoljna za smanjenje ili kontrolu IOP. Kombinacija lijekova ovisi i o mehanizmu antihipertenzivnog djelovanja, te stoga treba koristiti komplementarne lijekove u

sniženju IOP. U medikamentoznom liječenju POAG danas se daje prednost fiksnoj kombinaciji lokalnih antiglaukomskih lijekova, zbog činjenice da u jednoj kapi ovih lijekova postoje dva učinkovita lijeka, što je ne samo efikasnije već i praktičnije rješenje. Dostupne fiksne kombinacije lokalnih antiglaukomskih lijekova na tržištu sa timololom 0,5% kao nepromjenjivom komponentom su sa brimonidinom 0,2%, dorzolamidom 2%, travaprostom 0,004%, latanoprostom 0,005% ili bimatoprostom 0,03%. Fiksne kombinacije sa latanoprostom su: latanoprost+timolol, latanoprost+inhibitori karboanhidraze i latanoprost+dipivefrin. Primjenom fiksne kombinacije lokalnih antiglaukomskih lijekova u odnosu na monoterapiju latanoprostom postiže se dodatno sniženje IOP. Klinička ispitivanja su pokazala da se fiksne kombinacije lokalnih antiglaukomskih lijekova općenito dobro podnose i da se njihovom primjenom postiže snižavanje IOP za 10-25% kod bolesnika s POAG ili okularnom hipertenzijom, uključujući i pacijente kod kojih se kontrola pritiska ne postiže primjenom monoterapije [40,45].

#### **1.1.2.1.2. Sistemska antiglaukomska terapija**

U slučaju da primjena lokalne antiglaukomske terapije ne postigne odgovarajući efekat u ostvarivanju ciljnog IOP uključuju se i sistemski antiglaukomski medikamenti.

- Sistemske inhibitori karboanhidraze (acetazolamid i metazolamid) nakon peroralne primjene, snižavaju IOP smanjenjem produkcije očne vodice. Na tržištu su dostupne tablete acetazolamida (125 mg i 250 mg), koji se primjenjuje tri puta dnevno i metazolamida (25 i 50 mg), koje se primjenjuju dva ili tri puta dnevno. Metazolamid je potentniji od acetazolamida, a indiciran je u pacijenata s POAG kod kojih se IOP ne može kontrolisati s acetazolamidom ili lokalnim lijekovima. Zbog svoje liposolubilnosti i niskog vezanja za proteine plazme, metazolamid 50 puta bolje prolazi krvno-moždanu barijeru od acetazolamida. Oba lijeka mogu uzrokovati određene nuspojave (gastrointestinalne tegobe, parestezije u nožnim prstima, umor, depresiju, bubrežne kamence, trombocitopeniju, agranulocitozu i aplastičnu anemiju) [41].

- Osmotske tvari (npr. glicerin, manitol, urea) povećavaju osmotski pritisak u plazmi, uslijed čega nastaje privlačenje vode iz tkiva u plazmu. Voda se povlači i iz intraokularnih struktura u horoidalne i retinalne sudove, zatim u periokularne sudove što dovodi do značajnog smanjenja IOP.

- Mješovita skupina npr. forskolin, etakrinska kiselina, steroidni antagonisti, kanabinoidi, inhibitori enzima konverzije angiotenzina, atrijski natriuretski peptid i neuroprotektivni lijekovi imaju manji značaj u snižavanju IOP.

Većina lijekova djeluje na dinamiku očne vodice i snižavanje IOP tako što smanjuje

produkцију оčne vodice u cilijarnom tijelu ili povećava oticanje očne vodice putem trabekularne mreže ili uveoskleralnim putem [41].

#### **1.1.2.2. Potencijalne terapijske opcije u liječenju POAG**

U toku je intenzivno istraživanje novijih, naprednijih terapijskih antiglaukomskih opcija. Idealan lijek u budućnosti će biti onaj koji će najefikasnije snižavati IOP sa najmanje aplikacija i najmanje nuspojava, uz direktno protektivno djelovanje na nivou PNO. Današnja istraživanja se usmjeravaju ka primjeni nanotehnologija u liječenju glaukoma i lijekova koji će inducirati regeneraciju aksona, što će biti važan korak i u terapiji glaukomske atrofije PNO [46].

#### **1.1.2.3. Hirurško liječenje glaukoma**

Hirurško liječenje glaukoma se primjenjuje u onim slučajevima kod kojih raspoloživim lijekovima nije postignuta kompenzacija glaukoma. Odluka za operaciju donosi se ne samo na osnovu visine IOP, već kroz praćenje kliničkog toka bolesti u određenom periodu. Rijetko kada se ta odluka donosi na osnovu jednog pregleda ili kratkotrajnog perioda liječenja pacijenta. Izuzetak čine određene forme glaukoma kod kojih je etiopatogeneza očigledna i gdje je hirurško liječenje jedina prava terapijska opcija (npr. sekundarni glaukom fakogenog porijekla ili kongenitalni glaukom). Postoje različite klasifikacije operacija glaukoma, ali se one uglavnom klasificiraju na filtracione i fistulizirajuće operacije. Poznato je da hirurgija POAG nosi određene rizike uz značajnu stopu neuspjeha u postizanju ciljnog IOP, kao i ubrzan kataraktogeni proces, te mogućnost inflamacije. Upravo zbog toga su laserske hirurške metode liječenja u odnosu na konvencionalnu hirurgiju glaukoma danas sve prisutnije u savremenom liječenju POAG [47,48].

#### **1.1.2.4. Laser trabekuloplastika**

Laser trabekuloplastika (LT) je procedura kojom se povećava oticanje očne vodice, a samim tim se smanjuje IOP [49]. Pouzdanost primjene LT se može uporediti sa lokalnim antiglaukomskim kapima u smislu djelotvornosti i kvaliteta života [50]. Međutim, kod LT nema zabrinutosti vezanih za komplijansu ili nuspojave lijekova [51,52].

##### **1.1.2.4.1. Argon laser trabekuloplastika (Argon Laser Trabeculoplasty, ALT)**

Argon laser trabekuloplastika je uvedena u liječenje glaukoma od strane Wiese i Wittera 1979. godine [53]. Ova metoda je do današnjeg dana zadržala svoj značaj, te se primjenjuje kod POAG sa dovoljno pigmentovanim trabekulumom koji može da apsorbuje energiju argon

lasera. Nakon identifikacije prostora trabekuluma, aplikuju se laserski pečati fokusirani na dio trabekuluma neposredno ispred Schlemovog kanala. Postupak aplikacije laserskih pečata započinje sa minimalnom snagom pečata, uz postepeno pojačavanje snage, do pojave ograničenog bljedila, ili malog mjeđurića na tretiranom mjestu, što se smatra potrebnim intenzitetom laserske energije da izazove lokalizovanu opeketinu površnih slojeva trabekuluma i da dovede do nastanka ožiljka. Operativne i postoperativne komplikacije su rijetke, ali je potrebno obratiti pažnju na moguće tranzitorno povećanje IOP, kao i znakove blagog iritisa, što se uspješno rješava antiinflamatornom terapijom. Nakon godinu dana od učinjene ALT, kod polovine pacijenata mora se ponoviti ALT ili filtraciona operacija [54]. Kanski i saradnici ističu da ALT omogućava bolju terapijsku kontrolu i odlaže ili čak eliminiše potrebu za filtrirajućim operacijama, ali sa druge strane ALT može uzrokovati prevelike ožiljke na trabekularnoj mreži i periferne prednje sinehije [55]. ALT nije postao primarni izbor liječenja kod POAG zbog neželjenih efekta, uključujući skokove IOP u ranom post-ALT periodu, lokalne ožiljke trabekularne mreže, periferne prednje sinehije i smanjeni efekat ALT nakon ponovljenog tretmana. Uglavnom se koristi kao pomoćna terapija, naročito kod pacijenta sa loše kontrolisanim IOP [56].

#### **1.1.2.4.2. Selektivna laser trabekuloplastika (Selective Laser Trabeculoplasty, SLT)**

Selektivna laser trabekuloplastika je neinvazivna metoda liječenja glaukoma otvorenog ugla, uvedena od strane Latina i Parka 1995. godine. Ova metoda liječenja POAG koristi Nd: YAG laser koji selektivno djeluje na pigmentne ćelije trabekuluma iridokornealnog ugla. SLT laser koristi posebnu pulsnu tehniku primjene laserskih zraka male energije u vrlo kratkim vremenskim razmacima. Tretman se započinje minimalnom snagom pečata, uz njihovo postepeno pojačavanje, do pojave sitnih mjeđurića („šampanjac mjeđurići“) na mjestu laserskih opeketina, a potom se snaga primjenjenog laserskog zraka smanjuje u koracima od po 0,1 mJ, sve dok nema više vidljivih mjeđurića. Na taj način laser za selektivnu trabekuloplastiku djeluje isključivo na pigmentne ćelije trabekuluma, a da pri tome ne ošteće okolne ćelije iridokornealnog ugla [57-60]. Selektivna laser trabekuloplastika trenutno u svim kliničkim ispitivanjima daje bolje rezultate POAG u odnosu na argon laser trabekuloplastiku. Uz to, SLT u postoperativnom praćenju dovodi do manje inflamacije prednjeg segmenta oka i manjeg tranzitornog porasta IOP [61-65]. Nedavno multicentrično, randomizirano, kontrolisano ispitivanje je pokazalo da SLT treba biti tretman prve linije za POAG [66]. Efekat SLT traje između 1 i 5 godina, a ponekad i duže i može se ponavljati bez štetnih efekata. Selektivna laser trabekuloplastika primijenjena kao prva terapijska opcija tretmana POAG u jednom aktu

liječenja dovodi do sniženja IOP za čak 30% u odnosu na vrijednosti preoperativnog IOP [67]. I ALT i SLT su efikasne terapijske metode kod 80-85% liječenih pacijenata oboljelih od POAG, sa postizanjem smanjenja srednje vrijednosti IOP za 20 do 25% [68].

Liječenje POAG je izazovan, težak i ozbiljan zadatak za svakog oftalmologa, gdje je značajna, pa i presudna borba za svaki milimetar živinog stuba u snižavanju intraokularnog pritiska u svakodnevnoj kliničkoj praksi, što potvrđuju i smjernice EGS-a [69].

#### **1.1.2.4.3. Mikropulsna laser trabekuloplastika (Micropulse Laser Trabeculoplasty, MLT)**

U posljednjih nekoliko godina, uvedene su nove metode i tehnike laser trabekuloplastike, kao što su mikropulsna laser trabekuloplastika (MLT), titan-safir laser trabekuloplastika (T-SLT) i pattern scanning laser trabekuloplastika (PLT). Ove metode su slične efikasnosti u poređenju sa SLT ili ALT, ali nude potencijalno veću sigurnost, uz manje komplikacija, uključujući i manju postoperativnu inflamaciju, kao i manji tranzitorni porast IOP nakon primjene lasera [70].

Inače, mikropulsni laser sistemi se koriste u oftalmologiji u kliničkoj praksi već dvadesetak godina i to na retini, najčešće u liječenju dijabetičkog makularnog edema (Diabetic macular edema, DME). Luttrull, je 2012. godine objavio rezultate desetogodišnjeg praćenja efekata tretmana DME mikropulsnim laserom kod 160 pacijenata, te ne navodi niti jedno značajno irreverzibilno oštećenje retine nakon deset godina od ponovljene laserske terapije [71]. Mikropulsnu laser tehnologiju je prva razvila Iridex kompanija. Mikropulsni laser ima diskontinuiranu lasersku zraku koja je iscjecpvana u mnogo malih, sitnih, kratkotrajućih i ponavlajućih impulsa, koji su veoma male energije, a razdvojeni su kratkim periodima odmora koji daje tkivu vremena da se oporavi („odmori“ i „ohladi“, a da ne „izgori“) između laserskih zraka. Prilikom izvođenja laser trabekuloplastike u tretmanu POAG ne dolazi do porasta temperature tretiranog trabekularnog i okolnog tkiva, a u izostanku termičkih oštećenja trabekuluma, nema ni trajnog oštećenja tkiva formiranim ožiljkom. MLT omogućava kontrolisano toplinsko izlaganje laserskoj energiji sa skraćenjem vremenske ekspozicije i radnog ciklusa lasera. Vremenska ekspozicija, odnosno trajanje izlaganja laseru se odnosi na ukupnu dužinu vremena tokom kojeg se laserska energija isporučuje, uključujući i razdoblja odmora, a radni ciklus označava postotak vremena tokom kojeg laser isporučuje energiju u odnosu na period odmora [72]. Na primjer, za vrijeme trajanja pulsa od 2 milisekunde s radnim ciklusom od 15%, laserska energija će se primjenjivati tokom 0,3 milisekunde nakon čega slijedi razdoblje od 1,7 milisekunde odmora. Ovaj uzorak će se ponoviti za navedeno trajanje. Ne samo

da se MLT razlikuje od ostalih LT prema korištenju pulsnog 15% radnog ciklusa u odnosu na kontinuirani laserski talas kod ALT i SLT sa 100% radnog ciklusa, nego i prema ultrasturkturnim promjenama koje uzrokuju ALT i SLT u odnosu na MLT. To razlikuje MLT od konvencionalnih kontinuiranih laserskih talasa kod ALT, koji uzrokuje mehanička oštećenja i ožiljke na trabekularnoj mreži. Mehanizam dejstva novog oblika mikropulsne laser trabekuloplastike stimulira ćelijsku biohemiju kaskadu procesa putem otpuštanja citokina, uz povećano oticanje očne vodice sa smanjenjem oštećenja tkiva [73,74]. MLT kontroliše toplinsku elevaciju i ne uzrokuje vidljiva koagulativna oštećenja trabekularne mreže, uz očuvan terapijski efekat [75]. Zbog kraćeg trajanja laserske energije, MLT ne dovodi do vidljivih anatomske promjene na trabekularnoj mreži za razliku od opekomine, koji uzrokuje ALT, što se može potvrditi elektronskim mikroskopom. MLT je stoga „vrlo nježan“ tretman za glaukom i može se prema potrebi ponoviti nakon četiri mjeseca. Histološki, ALT uzrokuje ožiljke na trabekularnoj mreži, SLT selektivno uništava ćelije pigmentiranog dijela trabekularne mreže, dok MLT ne dovodi do ćelijskog uništenja i stvaranja ožiljaka [76]. Sve su to razlozi zbog kojih se tretman MLT može u liječenju pacijenata sa POAG bezbjedno ponavljati više puta u razmacima od četiri mjeseca. U drugoj fazi kliničke studije sa 12 mjesечnim praćenjem Fea i saradnici pokazali su obećavajuće rezultate nakon primjene MLT. U toj studiji 20 bolesnika tretirano je MLT laserom talasne dužine 810 nm na trabekularnu mrežu na  $180^\circ$  cirkumferencije iridokornealnog ugla,  $200 \mu\text{m}$  veličine laserskog spota, sa 2000 mW snage, u trajanju 200 ms sa 15% radnog ciklusa i 70-84 laserskih spotova. Tretman MLT u ovoj studiji je bio uspješan kod 15 bolesnika (75%), sa prosječnim smanjenjem IOP od 20% nakon 12 mjeseci od tretmana. Kod pet pacijenata (25%) MLT nije dao značajan efekat, i to kod četiri pacijenata već u prvoj sedmici, a kod jednog pacijenta nakon šest mjeseci nije došlo do smanjenja IOP. Fea i saradnici prijavili su jednog pacijenta s pigmentnim glaukomom koji je imao značajan porast IOP uz pojavu umjerene inflamacije u prednjoj komori nakon MLT liječenja. Ipak, IOP se normalizirao nakon tri dana uz primjenu lokalnih antinflamatornih nesteroidnih lijekova. Inače, MLT se dobro podnosio, osim osjećaja topline koji je prijavljen u četiri pacijenta (20%). U literaturi do sada nema prijavljenih kasnih komplikacija nakon primjene MLT [77]. I Rantala je u svojoj studiji iz 2012. godine utvrdio sigurnost primjene MLT kod pacijenata sa POAG [78]. Prospektivna randomizirana studija iz 2008. godine pokazala je signifikativno smanjenje visine IOP i minimalnu inflamatornu reakciju prednjeg segmenta oka u grupi pacijenta gdje je primijenjen MLT u odnosu na grupu pacijenta gdje je primijenjen SLT [79].

Prospektivna pilot studija iz Poljske je pokazala efikasnost primjene MLT kod pacijenata sa POAG, gdje je došlo do smanjenja visine IOP i do 20% bez inflamatorne reakcije oka mjesec dana nakon primjene MLT [80].

MLT ima prednosti nad SLT osobito kod bolesnika s većim rizikom od skoka IOP nakon LT, kao što su oni s vrlo pigmentiranim trabekularnom mrežom [81]. Nakon MLT intervencije, kao i nakon svake oftalmološke laserske intervencije, uobičajena je pojava blage do umjerene postoperativne inflamacije sa pojmom celularnih elemenata i Tyndallovog fenomena u prostoru prednje očne komore, koja iščezava već tokom prvih sedam dana nakon intervencije i uglavnom se tretira ukapavanjem lokalnih antiinflamatornih lijekova.

Tehnika mikropulsnog lasera, koja dijeli lasersku energiju na kratke impulse uključivanja i isključivanja umjesto na kontinuirani val, iako je učinkovita još uvijek nije toliko zastupljena kao SLT u kliničkoj praksi [50].

U budućnosti će biti potrebne nove kliničke studije i istraživanja, koje će procijeniti dugoročne benefite ovih novih metoda laser trabekuloplastike. Njihovi početni obećavajući rezultati nude oboljelim od glaukoma dodatne, sigurnije oblike liječenja POAG sa smanjenjem potrebe za korištenje medikamenata u doživotnoj terapiji POAG. Bilo bi idealno da se urade studije, koje bi uključivale pacijente sa POAG koji nikada nisu koristili antiglaukomske lijekove, kako bi se utvrdila efikasnost primjene MLT kao jedine terapije, ali ovakva postavka studije nije izvodiva u svakodnevnoj kliničkoj praksi. MLT je pokazala ohrabrujuće rezultate u ranim studijama u liječenju POAG, a veće multicentrične studije su u toku.

## **2. HIPOTEZA I CILJEVI RADA**

### **2.1. Hipoteza**

Tretman mikropulsne laser trabekuloplastike (MLT) u liječenju pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla prethodno liječenih samo lokalnom antiglaukomskom monoterapijom ima veći efekat na smanjenje intraokularnog pritiska u odnosu na primjenu MLT u liječenju pacijenata prethodno liječenih lokalnom dvojnom, trojnom ili kombinovanom (fiksnom) antiglaukomskom terapijom.

### **2.2. Ciljevi istraživanja**

Kako bi ispitali hipoteze postavili smo slijedeće ciljeve istraživanja:

#### **Glavni cilj:**

Utvrđiti efikasnost liječenja primarnog glaukoma otvorenog ugla (Primary open-angle glaucoma, POAG) primjenom mikropulsne laser trabekuloplastike (Micropulse laser trabeculoplasty, MLT) kod pacijenata kod kojih primjenom lokalne antiglaukomske terapije nisu postignute vrijednosti ciljnog intraokularnog pritiska (IOP).

#### **Ostali ciljevi:**

Za svakog ispitanika (za svako oko) uključenog u studiju, tj. za ispitanike u obje grupe istraživanja:

1. Utvrđiti vrijednost ciljnog IOP, te utvrđiti vrijednosti postojećeg IOP prije MLT tretmana, te nakon 24 sata, nakon sedam dana, te na svakih mjesec dana tokom svih dvadeset četiri mjeseca praćenja od učinjenog MLT tretmana.
2. Utvrđiti naturalnu i najbolje korigovanu vidnu oštrinu i analizirati biomikroskopski stanje prednjeg segmenta oka (notirati stepen zamućenja leće i eventualno druge promjene na prednjem segmentu oka) prije MLT tretmana, te nakon jedan, četiri, osam, dvanaest i dvadeset četiri mjeseca od učinjenog MLT tretmana.
3. Analizirati biomikroskopski stanje postoperativne inflamacije nakon učinjenog MLT tretmana nakon dvadeset četiri sata, te nakon sedam, četrnaest dana i mjesec dana od učinjene MLT procedure.
4. Analizirati stereobiomikroskopijom promjene na zadnjem segmentu oka i morfološke parametre iridokornealnog ugla metodom gonioskopije prije MLT tretmana, te nakon jedan, četiri, osam, dvanaest i dvadeset četiri mjeseca od učinjenog MLT tretmana.
5. Analizirati parametre centralne debljine rožnjače, kompjuterizovanog vidnog polja, optičke kohorentne tomografije papile optičkog živca (papillae nervi optici, PNO) i sloja

retinalnih nervnih vlakana (retinal nerve fibre layer, RNFL) prije MLT tretmana, te nakon četiri, osam, dvanaest i dvadeset četiri mjeseca od primjene MLT tretmana.

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

#### **3.1. Ispitanici**

Istraživanje predstavlja prospektivnu, intervencijsku kliničku studiju, kojom je obuhvaćeno 80 ispitanika (80 očiju) oboljelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla (POAG) i koji su stariji od 40 godina. Svi pacijenti uključeni u ovo istraživanje su imali verifikovan POAG prije više od 12 mjeseci i do primjene mikropulsne laser trabekuloplastike (MLT) liječeni su kontinuirano medikamentozno, primjenom topikalnih antiglaukomskih lijekova uz redovno praćenje. Istraživanje je sprovedeno u ZU Očna poliklinika „Dr. Sefić“ u Sarajevu tokom perioda od dvadeset četiri mjeseca. Očna poliklinika „Dr. Sefić“ je savremeno opremljena oftalmološka ustanova koja posjeduje svu savremenu opremu koja je neophodna za izvođenje ovog istraživanja.

Svi ispitanici uključeni u istraživanje su pacijenti oboljeli od POAG koji na primijenjenu lokalnu antiglaukomsку terapiju nisu postigli ciljne vrijednosti IOP. Ispitanici su podijeljeni u dvije grupe ujednačene po broju, bez obzira na spol i životnu dob ispitanika.

Prvu grupu sačinjavalo je 40 ispitanika (očiju) sa POAG koji su liječeni samo lokalnom antiglaukomskom monoterapijom (analozi prostaglandina ili beta-blokatori), ali kod kojih nije postignut ciljni IOP, te je stoga urađen MLT, kako se ne bi morala uvesti dodatna antiglaukomska lokalna terapija. Ova grupa je podijeljena u dvije podgrupe. Jednu podgrupu sačinjavalo je 20 ispitanika (očiju) liječenih topikalnim analozima prostaglandina, a drugu podgrupu sačinjavalo je 20 ispitanika (očiju) liječenih topikalnim beta-blokatorima.

Drugu grupu sačinjavalo je 40 ispitanika (očiju) sa POAG, koji su liječeni dvojnom ili trojnom lokalnom antiglaukomskom terapijom i kod kojih nisu postignute vrijednosti ciljnog IOP. Ova grupa je podijeljena u dvije podgrupe. Jednu podgrupu sačinjavalo je 20 ispitanika (očiju) liječenih dvojnom lokalnom antiglaukomskom terapijom (topikalno analozima prostaglandina i beta-blokatorima). Drugu podgrupu sačinjavalo je 20 ispitanika (očiju) liječenih trojnom lokalnom antiglaukomskom terapijom (topikalno analozima prostaglandina, beta-blokatorima i inhibitorima karboanhidraze). Ovim ispitanicima urađen je MLT sa intencijom postizanja ciljnog IOP, budući da se korištenjem dvojne ili trojne lokalne antiglaukomske terapije nije uspio postići ciljni IOP.

Svi ispitanici su dobrovoljno uključeni u studiju, te su nakon detaljnog usmenog i pismenog informisanja o svrsi i načinu sprovodenja istraživanja dali saglasnost za uključivanje u studiju i istu potvrđili potpisivanjem Informisanog pristanka. Protokol ove studije poštuje načela Helsinške deklaracije. Ispitanici su u bilo kom trenutku ispitivanja mogli odustati od daljeg učestvovanja u istraživanju.

**Kriterijumi za uključenje u studiju:**

1. Pacijenti sa jasno dokazanim POAG prema kriterijumima EGS, oba spola, stariji od 40 godina;
2. Pacijenti sa POAG koji sa uključenom lokalnom antiglaukomskom terapijom nisu postigli ciljni IOP;
3. Pacijenti čije vrijednosti IOP pod lokalnom antiglaukomskom terapijom ne prelaze preko 30 mmHg;
4. Pacijenti čiji stepen otvorenosti iridokornealnog ugla nije manji od trećeg stepena po Shafferu i čiji stepen pigmentacije iridokornealnog ugla analiziran metodom gonioskopije nije veći od drugog stepena po Schei-u unutar  $> 270$  stepeni cirkumferencije komornog ugla;
5. Pacijenti sa najboljom korigovanom vidnom oštrinom  $\geq 0,5$ .

**Kriterijumi koji ne dozvoljavaju uključenje u studiju:**

1. Pacijenti sa prethodnim intraokularnim hirurškim i laserskim intervencijama;
2. Pacijenti sa traumatskim, inflamatornim ili drugim degenerativnim oboljenjima prednjeg i/ili zadnjeg segmenta oka;
3. Pacijenti sa uznapredovalim glaukomskim promjenama u vidnom polju prema kriterijumima EGS-a;
4. Pacijenti čija je korekcijska ametropijska greška  $> 3$  Dsph i/ili  $> 1$  Dcyl;
5. Pacijenti koji su funkcionalni ili anatomske monokulusi iz bilo kojih razloga;
6. Pacijenti kod kojih se zbog lošije providnosti optičkih medijuma tretiranog oka (zamućenja rožnjače, leće i staklastog tijela) ne može uraditi kvalitetna imidžing dijagnostika, pahimetrija i kompjuterizovano vidno polje;
7. Pacijenti sa sistemskim autoimunim, neurološkim i psihijatrijskim oboljenjima;
8. Pacijentice koje su trenutno gravidne i/ili su u periodu laktacije i/ili planiraju trudnoću unutar posmatranog razdoblja;
9. Pacijenti kod kojih se ne može očekivati dobra saradnja prilikom izvođenja tretmana MLT;
10. Pacijenti dezorientisani u prostoru, vremenu i prema ličnostima.

Zahvaljujući dobro urađenoj selekciji ispitanika i dobro postavljenim kriterijima za uključivanje i isključivanje u studiju nijedan od ispitanika nije odustao tokom istraživanja.

## **3.2. Metode**

### **3.2.1. Preoperativni klinički oftalmološki pregled**

Svim ispitanicima uključenim u istraživanje uzeta je detaljna anamneza (opšta i oftalmološka), nakon čega je obavljen kompletan detaljan oftalmološki pregled u cilju preciznog definisanja cjelokupnog oftalmološkog statusa i svih parametara vezanih za dalje praćenje. Za svakog ispitanika se već prilikom uključivanja u studiju izračunao ciljni IOP, prije primjene MLT. Ovaj ciljni IOP za svakog ispitanika služio je kao klinička referenca za korekciju antiglaukomskih lijekova (dodavanje ili redukovanje terapije) nakon MLT ili za ponavljanje MLT tretmana, sa ciljem da se postigne i održi ciljni IOP, koji neće dovesti do dalje progresije toka bolesti.

### **3.2.2. Klinički oftalmološki pregled**

Klinički oftalmološki pregled ispitanika obavljen je jedan dan prije planirane MLT intervencije i obuhvatio je:

- autorefraktometriju i određivanje naturalne i najbolje korigovane vidne oštchine;
- pregled prednjeg i zadnjeg segmenta oka metodama stereobiomikroskopije;
- mjerjenje intraokularnog pritiska (IOP) Goldmannovim aplanacionim tonometrom;
- pregled iridokornealnog ugla gonioskopskom lupom sa jasnom verifikacijom stepena otvorenosti i pigmentacije iridokornealnog ugla;
- pahimetrijsko mjerjenje centralne debljine rožnjače (central corneal thickness, CCT);
- kompjuterizovanu perimetriju;
- optičku kohorentnu tomografiju PNO i RNFL.

### **3.2.3. Operativna intervencija - mikropulsna laser trabekuloplastika (MLT)**

Neposredno prije MLT intervencije pacijentu je ponovno izmjerena IOP. Preoperativna priprema bolesnika podrazumijevala je ukapavanje lokalnog anestetika u oko planirano za tretman. Nakon toga je na to oko pozicionirana gonioskopska lupa Latina SLT gonio laser (USA, Bellevue, WA), upravo namijenjena za ovu vrstu laserskih intervencija, uz imerziju 1% metilcelulozom kako bi se obezbijedila jasna i precizna vizualizacija svih elemenata iridokornealnog ugla, preko koje je fokusiran laserski snop. Koristio se, komercijalno dostupan, laserski uređaj mikropulsne tehnologije (IRIDEX Corporation, Mountain View, CA, SAD), sa 15% radnog ciklusa, laserski sistem DiodeTrue-Yellow, talasne dužine 577nm (Iridex 577 Laser, IQ577 TM, IridexCor), kojeg je U.S. Food and Drug Administration (FDA), odobrila za

laser trabekuloplastiku, transskleralnu ciklofotokoagulaciju i druge diodne laserske tretmane očiju.

Svim ispitanicima urađen je MLT tretman od strane istog oftalmohirurga, koji iza sebe ima već više od 500 uspješno urađenih MLT intervencija (S.S.K.). Laserski zraci su pod kontrolom biomikroskopa pažljivo fokusirani na prednji dio trabekularne mreže, te su aplicirani na inferiornih 180° trabekuluma. Postavke lasera koje su korištene za MLT tretman:

- Talasna dužina: 577 nm
- Vrijeme trajanja: 300 ms
- Snaga: do 1000 mW
- Vrijeme ciklusa: 15% trajanja, 85% odmor
- Veličina laserskog spota: 300 µm
- Obim tretiranog trabekuluma: 180° u inferiornoj polovini iridokornealnog ugla
- Broj aplikovanih pečata: do 120 konfluentnih aplikacija (shots)

Nakon svakog tretmana notiraо se ukupan broj primijenjenih laserskih aplikacija i energija lasera. Postoperativno, neposredno nakon MLT intervencije je svim pacijentima u tretirano oko ukapan oftalmološki rastvor nesteroidnog antiinflamatornog lijeka (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) i biomikroskopski je analizirana inflamatorna reakcija prednjeg segmenta oka tretiranog oka.

### **3.2.4. Postoperativno praćenje i prikupljanje podataka**

Postoperativno praćenje ispitanika obavilo se nakon jedan, sedam i četrnaest dana od urađene intervencije MLT, te svakih mjesec dana do isteka perioda praćenja u trajanju od dvije godine od početne MLT intervencije.

Prvi postoperativni dan nakon dvadeset četiri sata od učinjene MLT intervencije izmјeren je IOP i biomikroskopski je analizirana postoperativna inflamatorna reakcija prednjeg segmenta tretiranog oka. Pacijenti su tokom narednih sedam dana do slijedećeg kontrolnog pregleda ukapavali u tretirano oko oftalmološki rastvor NSAID. U slučaju odsutne inflamatorne reakcije prednjeg segmenta oka sedmog postoperativnog dana kapi NSAID su isključene, a u slučaju postojanja inflamacije tretman NSAID se nastavio tokom narednih sedam dana i pacijent je ponovno kontrolisan nakon sedam dana.

Tokom narednog postoperativnog perioda kontrolni pregledi su se obavljali svakih mjesec dana do isteka dvadeset četiri mjeseca od urađene intervencije MLT, kada se svim

ispitanicima provjeravala vidna oštrina i postignute vrijednosti IOP u odnosu na vrijednosti ranije definisanog ciljnog IOP tretiranog oka.

Uz to, na kontrolnim pregledima nakon jedan, četiri, osam, dvanaest i dvadeset četiri mjeseca od urađene MLT intervencije uz provjeru vidne oštine i IOP, analizirao se biomikroskopski status prednjeg i zadnjeg segmenta oka, mjerena je centralna debljina rožnjače, analizirano je kompjuterizovano vidno polje, nalaz optičke kohorentne tomografije PNO i RNFL, te gonioskopski nalaz tretiranog oka. Kod ispitanika kod kojih se primjenom tretmana MLT postigao ciljni IOP isključena je lokalna antiglaukomska terapija. U slučajevima nepostizanja ciljnih vrijednosti IOP ponovljena je MLT intervencija nakon čeriri mjeseca od prethodne MLT intervencije. Ovi ispitanici su dodatno praćeni kroz kontrolne preglede 24 sata nakon ponovljenog MLT, te sedam dana i mjesec dana nakon ponovljenog MLT tretmana, isto kao i nakon prve MLT procedure, gdje im se analizirao postignuti IOP i inflamatorna reakcija prednjeg segmenta oka, sa uključivanjem odgovarajuće antiinflamatorne terapije. Tokom cijelog perioda trajanja studije IOP je mjerен u jutarnjim časovima, u terminu između 8.30 i 9.30 sati kako bi se smanjio uticaj efekta dnevnih varijacija IOP.

Po završetku planiranog perioda praćenja ispitanika vrednovao se uspjeh učinjenog MLT tretmana. Uspješnim odgovorom na primijenjenu MLT intervenciju smatralo se smanjenje IOP za  $\geq 20\%$  u odnosu na početni IOP prije MLT, djelomičnim odgovorom smatralo se smanjenje IOP za 11-19% u odnosu na bazni IOP, a primjena MLT se smatrala neefikasnom kod pacijanata koji su nakon MLT tretmana imali smanjenje IOP za < od 10% u odnosu na početne vrijednosti IOP.

Preoperativna i postoperativna evaluacija i praćenje ispitanika podrazumijevaju korištenje standardizovane dijagnostičke opreme.

Za određivanje naturalne i najbolje korigovane vidne oštine korišten je optotip sa standardnim Snellenovim tablicama. Za biomikroskopski pregled prednjeg i zadnjeg segmenta oka korišten je Haag Streit BQ 900 biomikroskop, a za stereobiomikroskopsku oftalmoskopiju na midrijatičnu zjenicu ispitanika korištena je nekontaktna Volk superfield lupa. Za gonioskopiju korištena je kontaktna lupa za indirektnu gonioskopiju specifične namjene za izvođenje laser trabekuloplastike (gonioskopska lupa Latina, SLT-gonio laser), a za mjerenje IOP korišten je aplanacioni tonometar po Goldmannu. Za ispitivanje vidnog polja koristio se kompjuterizovani automatski perimetar Optopol PTS 1000. Za analizu optičke koherentne tomografije radila se spektralna optička kohorentna tomografija 3D (SOCT 3D) PNO i RNFL korištenjem aparata Optopol SOCT Copernicus, Reichert, a za mjerenje centralne debljine rožnjače koristio se pahimetar na aparatu Allegro Oculzyer Alcon.

### **3.2.5. Plan rada i vremenska dinamika**

Istraživanje je sprovedeno tokom perioda od dvadeset četiri mjeseca.

#### **Faza 1. – Uključivanje u studiju**

Svi ispitanici su prije uključivanja u studiju bili jasno pismeno i usmeno informisani o cilju i protokolu istraživanja. Tom prilikom su im se detaljno objasnile sve faze istraživanja, te im je pročitano pripremljeno pismeno obavještenje o načinu sprovođenja studije i očekivanjima u postoperativnom periodu. Nakon toga su svoj pristanak za učešće u istraživanju potvrdili potpisivanjem Informisanog pristanka za učesnike u kliničkom istraživanju pod nazivom „Mikropulsna laser trabekuloplastika u liječenju primarnog glaukoma otvorenog ugla“. U studiju su uključeni samo oni ispitanici sa POAG koji su u potpunosti ispunjavali zadate kriterijume za uključivanje u istraživanje.

#### **Faza 2. – Preoperativne dijagnostičke analize i testovi**

Ispitanicima je uzeta detaljna opšta i oftalmološka anamneza, nakon čega je urađen detaljan oftalmološki pregled koji je obuhvatio:

- određivanje naturalne i najbolje korigovane vidne oštirine, autorefraktometrija;
- biomikroskopski pregled prednjeg segmenta oka;
- stereobiomikroskopski pregled zadnjeg segmenta oka;
- mjerjenje IOP metodom aplanacione tonometrije;
- pregled iridokornealnog ugla metodom indirektne gonioskopije sa analizom morfologije ugla i jasnom verifikacijom stepena otvorenosti iridokornealnog ugla
- pahimetrijsko mjerjenje centralne debljine rožnjače;
- analizu kompjuterizovane perimetrije;
- analizu optičke kohorentne tomografije PNO i RNFL.

Za svakog ispitanika prema svim navedenim parametrima izračunao se ciljni IOP.

#### **Faza 3. – Terapijski laserski tretman**

Svim ispitanicima se neposredno pred primjenu MLT izmjerio IOP. Nakon toga im je u lokalnoj, topikalnoj anesteziji urađen MLT, uz korištenje Latina SLT gonioskopske laser lupe, upravo namjenjene za ovu vrstu laserskih intervencija i uz imerziju 1% metilcelulozom, prema navedenom protokolu. Prilikom svakog tretmana MLT zabilježio se ukupan broj primjenjenih laserskih aplikacija i korištena energija lasera. Neposredno po izvođenju MLT tretmana pacijentima je uključena lokalna terapija NSAID.

Prve tri faze su sprovedene u periodu od 01. juna do 31. jula 2017. godine.

#### Faza 4. – Postoperativno praćenje

- Prvi kontrolni pregled kod svih ispitanika obavio se nakon 24 sata od učinjenog tretmana MLT i tada je izmjerena IOP, te biomikroskopski analizirana postoperativna inflamatorna reakcija prednjeg segmenta oka. Prvi kontrolni pregled je sproveden u periodu od 02. juna do 01. avgusta 2017. godine, ovisno od vremenskog perioda kada je primjenjen, tj. učinjen MLT.
- Drugi kontrolni pregled obavljen je nakon sedam dana od MLT tretmana i podrazumijevao je mjerjenje IOP i analizu inflamatorne reakcije prednjeg segmenta oka. Sa iččezavanjem znakova postoperativne inflamacije isključena je lokalna terapija NSAID. Drugi kontrolni pregled sproveden je od 07. juna do 07. avgusta 2017. godine, ovisno od vremenskog perioda kada je primijenjen, tj. učinjen MLT.
- Treći kontrolni pregled obavljen je nakon mjesec dana od učinjene intervencije MLT. Svim ispitanicima utvrđila se naturalna i najbolja korigovana vidna oštrina; izmjerena je IOP; biomikroskopskim pregledom analiziralo se stanje prednjeg i zadnjeg segmenta oka; analizirali su se morfološki parametri iridokornealnog ugla metodom gonioskopije. Nakon evaluacije svih ovih parametara isključila se antiglaukomska terapija kod ispitanika kod kojih su postignute vrijednosti ciljnog IOP. Treći kontrolni pregled sproveden je u periodu od 01. jula do 31. avgusta 2017. godine.
- Četvrti kontrolni pregled obavljen je četiri mjeseca nakon učinjene intervencije MLT. Svim ispitanicima je ponovno utvrđena naturalna i najbolja korigovana vidna oštrina; izmjerena IOP; biomikroskopski se analiziralo stanje prednjeg i zadnjeg segmenta oka; analizirali su se morfološki parametri iridokornealnog ugla metodom gonioskopije, kao i na prethodnom kontrolnom pregledu. Uz to su se pahimetrijski analizirali parametri centralne debljine rožnjače; analizirali su se parametri kompjuterizovnog vidnog polja; analizirao se nalaz optičke kohorentne tomografije PNO i NFL. Kod ispitanika kod kojih se primjenom tretmana MLT postiglo značajno smanjenje IOP i kod kojih se primjenom MLT postigao ranije definisani ciljni IOP isključila se lokalna antiglaukomska terapija. Kod ispitanika kod kojih prvim MLT tretmanom nije postignut ciljni IOP u prethodnom periodu praćenja, ponovio se MLT tretman. Ovi ispitanici su dodatno praćeni kroz kontrolne preglede 24 sata nakon ponovljenog MLT, te sedam dana i mjesec dana nakon ponovljenog MLT tretmana, isto kao i nakon prve MLT procedure, gdje im se analizirao postignuti IOP i inflamatorna reakcija prednjeg segmenta oka, sa uključivanjem odgovarajuće antiinflamatorne terapije. Ova faza sprovedena je u periodu od 01. oktobra do 31. decembra 2017. godine.

- Peti kontrolni pregled obavljen je nakon osam mjeseci od učinjene intervencije MLT. Tada su se svim ispitanicima ponovno obavili isti dijagnostički postupci kao na četvrtom kontrolnom pregledu. Ponovno se isključila antiglaukomska terapija kod ispitanika kod kojih se MLT tretmanom postiglo željeno smanjenje IOP u odnosu na bazne vrijednosti i koji su primjenom MLT postigli ciljni IOP. Kod ispitanika kod kojih prvim ili drugim MLT tretmanom nije postignut ciljni IOP, ponovljen je MLT tretman, pa su ti ispitanici dodatno praćeni kroz kontrolne preglede 24 sata nakon ponovljenog MLT, te sedam dana i mjesec dana nakon ponovljenog MLT tretmana, isto kao nakon prethodne MLT procedure, gdje im se analizirao postignuti IOP i inflamatorna reakcija prednjeg segmenta oka, sa uključivanjem odgovarajuće antiinflamatorne terapije. Ova faza sprovedena je u periodu od 01. februara do 30. aprila 2018. godine.

- Šesti kontrolni pregled obavljen je dvanaest mjeseci nakon učinjene MLT intervencije. Ovaj pregled obuhvatio je izvođenje istih dijagnostičkih postupaka i analizu svih parametara kao prilikom četvrtog i petog kontrolnog pregleda. Ponovno se evaluirao značaj i efikasnost učinjenog MLT tretmana i kod onih ispitanika kod kojih se postiglo adekvatno smanjenje IOP u odnosu na bazne vrijednosti i kod kojih se primjenom MLT postigao ciljni IOP isključila se lokalna antiglaukomska terapija. Kod ispitanika kojima se primjenom ponovljenog tretmana MLT nije postiglo značajno smanjenje IOP ordinirala se adekvatna antiglaukomska terapija prema savremenim smjernicama EGS. Ova faza sprovedena je u peroidu od 01. juna do 31. jula 2018. godine.

- Sedmi završni kontrolni pregled obavljen je nakon dvadeset četiri mjeseca od učinjene intervencije MLT. Ovaj pregled obuhvatio je izvođenje istih dijagnostičkih postupaka i analizu svih parametara kao prilikom prethodnih kontrolnih pregleda. Ponovno se evaluirao značaj i efikasnost učinjenog MLT tretmana i kod onih ispitanika koji su postigli adekvatno smanjenje IOP u odnosu na bazne vrijednosti i koji su primjenom MLT postigli ciljni IOP isključila se lokalna antiglaukomska terapija. Kod ispitanika kojima se primjenom ponovljenog tretmana MLT nije postiglo značajno smanjenje IOP ordinirala se adekvatna antiglaukomska terapija prema savremenim smjernicama EGS. Na ovom završnom kontrolnom pregledu za svakog ispitanika donešen je definitivan zaključak o efikasnosti ranije učinjenog MLT tretmana u postizanju ciljnog IOP. Ova faza sprovedena je u periodu od 01. juna do 31. jula 2019. godine.

### **3.2.6. Statistička obrada podataka**

Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost (X) i standardna devijacija (SD) za varijable koje su imale normalnu raspodjelu, te kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)

za varijable koje nisu pratile normalnu raspodjelu. Normalnost raspodjele varijabli testirala se Shapiro-Wilkov testom.

Za varijable koje su pratile normalnu raspodjelu u komparativnoj analizi nezavisnih varijabli korišten je ANOVA test, odnosno Student-ov t test. Za zavisne varijable koje su pratile normalnu raspodjelu koristio se upareni t- test ili jednofaktorska ANOVA kod ponovljenih mjerena zavisno od broja ponovljenih mjerena.

Za varijable koje nisu pratile normalnu raspodjelu u komparativnoj analizi nezavisnih varijabli koristio se Kruskal–Wallis test, odnosno Mann-Whitney U test. Za zavisne varijable koje nisu pratile normalnu raspodjelu korišten je Wilcoxon test ili Friedmanov test zavisno od broja ponovljenih mjerena.

U analizi zavisnosti između kategorijskih varijabli koristio se Hi-kvadrat test, odnosno Fisherov egzaktni test. Stepen korelacije odredio se metodom po Pearsonu, odnosno Spermanu. Vrijednosti  $p < 0,05$  su smatrane statistički signifikantnim.

Svi podaci obrađeni su korištenjem statističkog softverskog paketa SPSS 21.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA), uz tabelarni i grafički prikaz korištenjem Microsoft Office Excell i Word 2019 programa.

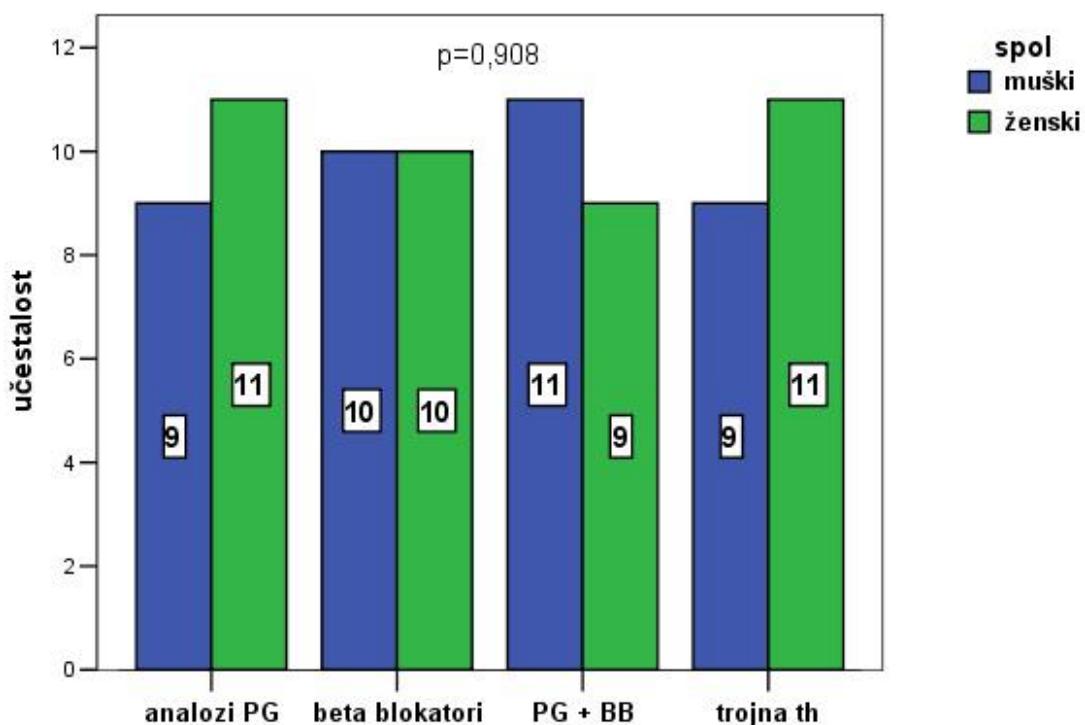
## 4. REZULTATI

### 4.1. Grupe ispitanika

Uzorak je obuhvatio 80 ispitanika (80 očiju) starijih od 40 godina, koji imaju primarni glaukom otvorenog ugla (POAG). Ispitanici su podijeljeni u dvije grupe ujednačene po broju, bez obzira na spol i životnu dob ispitanika. Svaka grupa je podijeljena na 2 podgrupe od po 20 ispitanika (očiju).

#### 4.1.1. Analiza ispitanika prema spolu

U grupi pacijenata koji su u terapiji POAG koristili kapi topikalnih analoga prostaglandina, u grupi pacijenata koji su koristili topikalne analoge prostaglandine i beta-blokatore, te u grupi pacijenata sa trojnom topikalnom antiglaukomskom terapijom broj ženskih ispitanika je iznosio 11, a muških 9. U grupi pacijenata koji su koristili u terapiji POAG topikalne beta-blokatore broj i ženskih i muških ispitanika je iznosio 10. Nije utvrđena značajna razlika u spolnoj distribuciji pacijenata koji imaju primarni glaukom otvorenog ugla (POAG) u ovisnosti o vrsti kapi koje su koristili ( $p=0,908$ ) (slika 1).



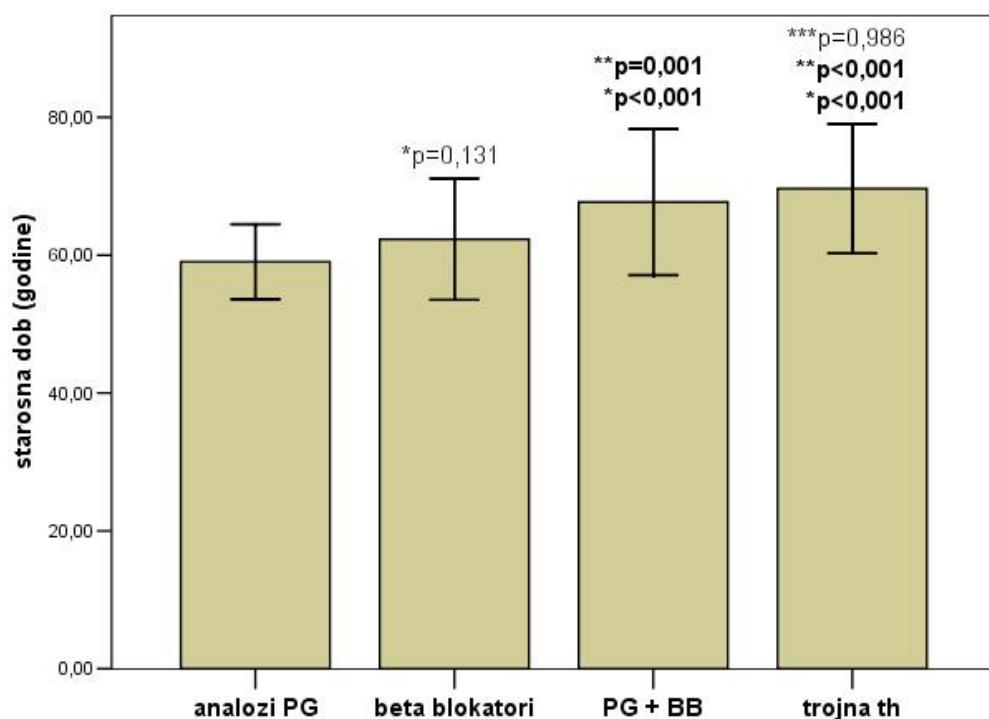
Slika 1. Spolna distribucija pacijenata koji imaju primarni glaukom otvorenog ugla

Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N)

$p$  –vjerojatnost; analozi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina ( $n=20$ ); beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore ( $n=20$ ); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $n=20$ ); trojna th – pacijenti na trojnoj terapiji ( $n=20$ )

#### 4.1.2. Analiza ispitanika prema starosti

Starosna dob pacijenata koji su koristili topikalne analoge prostaglandina iznosila je  $59,05 \pm 2,72$  godina i nije se značajno razlikovala od starosne dobi pacijenata koji su koristili topikalne beta-blokatore  $62,30 \pm 4,40$  godina ( $p=0,131$ ). Starosna dob pacijenata koji su koristili topikalne analoge prostaglandina i beta-blokatore iznosila je  $67,00 \pm 5,31$  godina i bila je statistički značajno viša od starosne dobi pacijenata koji su koristili topikalne analoge prostaglandina ( $p<0,001$ ), kao i od starosne dobi pacijenata koji su koristili topikalne beta-blokatore ( $p<0,001$ ). Starosna dob pacijenata na trojnoj antiglaukomskoj topikalnoj terapiji iznosila je  $69,65 \pm 4,70$  godina i bila je statistički značajno viša od starosne dobi pacijenata koji su koristili topikalne analoge prostaglandina ( $p<0,001$ ), kao i od starosne dobi pacijenata koji su koristili topikalne beta-blokatore ( $p<0,001$ ), ali se nije značajno razlikovala od starosne dobi pacijenata koji su koristili topikalne analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $p=0,986$ ) (slika 2).



Slika 2. Starosna dob pacijenata koji imaju primarni glaukom otvorenog ugla (POAG)

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna greška srednje vrijednosti ( $\bar{X} \pm SD$ )  
 $p$  – vjerovatnost; analogi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina ( $n=20$ ); beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore ( $n=20$ ); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $n=20$ ); trojna th – pacijenti na trojnoj terapiji ( $n=20$ ); \* u odnosu na pacijente koji su koristili analoge prostaglandina; \*\* u odnosu na pacijente koji su koristili beta-blokatore; \*\*\* u odnosu na pacijente koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore

#### 4.1.3. Dužina trajanja POAG

Dužina trajanja POAG nakon uspostavljanja dijagnoze kraće od 4 godine nalazimo kod 35% ispitanika. Kod 40% ispitanika dužina trajanja POAG je između 4 i 8 godina, dok kod 25% ispitanika POAG traje duže od 8 godina (tabela 1).

*Tabela 1. Distribucija pacijenata na osnovu dužine vremena od kada im je dijagnostikovan POAG*

	I grupa Analoz prostaglandina	II grupa Beta- blokatori	III grupa Dvojna terapija	IV grupa Trojna terapija	UKUPNO
< 4 godine	13	12	3	0	28 (35%)
Od 4 do 8 godina	7	8	9	8	32 (40%)
> 8 godina	0	0	8	12	20 (25%)
<b>UKUPNO</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>80 (100%)</b>

*Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N), te kao procentualne vrijednosti (%)*

## 4.2. Ciljni intraokularni pritisak

Vrijednosti postavljenog ciljnog IOP kod 28,75% ispitanika iznosile su od 12 do 16 mmHg, kod 33,75% ispitanika vrijednosti ciljnog IOP su se kretale u intervalu od 16,1 do 18 mmHg, dok su vrijednosti ciljnog IOP 18,1 do 21 mmHg postavljene kod 37,50% ispitanika (tabela 2).

**Tabela 2.** Vrijednosti ciljnog IOP

	N=80	%
<b>12 – 16 mmHg</b>	23	28,75
<b>16,1 – 18 mmHg</b>	27	33,75
<b>18,1 – 21 mmHg</b>	30	37,50

Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N), te kao procentualne vrijednosti (%)

**Tabela 2 a.** Vrijednosti ciljnog IOP prema grupama

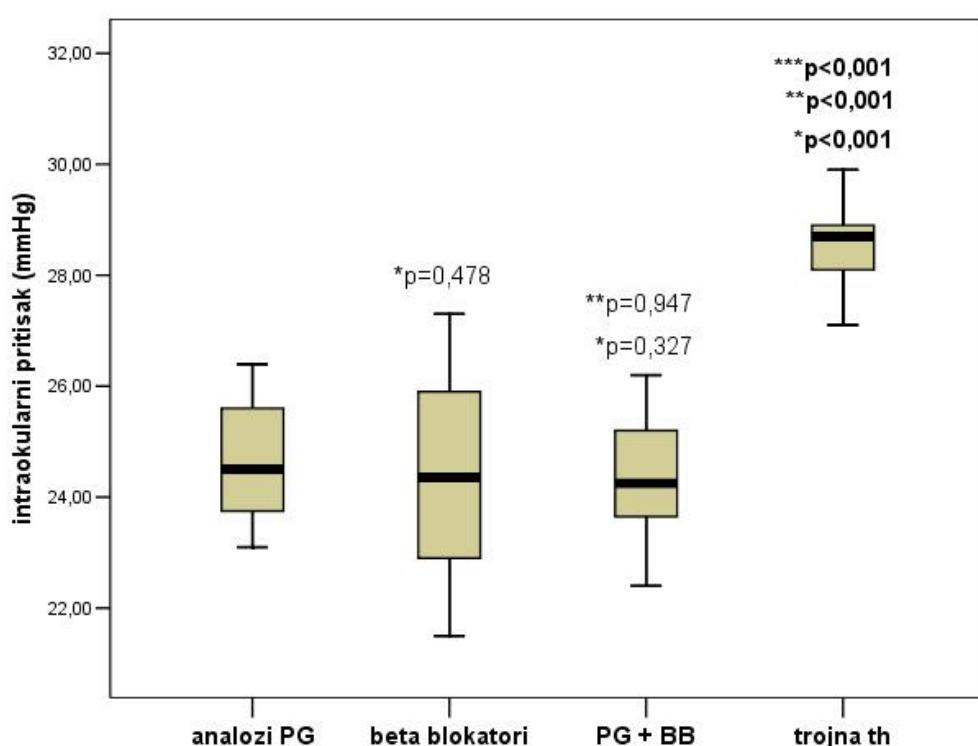
	I GRUPA	II GRUPA	III GRUPA	IV GRUPA	UKUPNO
<b>12 – 16 mmHg</b>	0	0	11 (13,75%)	12 (15%)	23 (28,75%)
<b>16,1 – 18 mmHg</b>	4 (5%)	6 (7,5%)	9 (11,25%)	8 (10%)	27 (33,75%)
<b>18,1 – 21 mmHg</b>	16 (20%)	14 (17,5%)	0	0	30 (37,5%)

Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N), te kao procentualne vrijednosti (%)

### 4.3. Analiza intraokularnog pritiska (IOP)

#### 4.3.1. Analiza IOP prije MLT

Najviša vrijednost IOP zabilježena je kod pacijenata koji su prije MLT koristili trojnu antiglauksku topikalnu terapiju i vrijednost njihovog IOP iznosila je 28,7 mmHg (27,95-28,9) i bila je značajno viša od vrijednosti IOP zabilježene kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo topikalne analoge prostaglandina, kod kojih je IOP bio 24,5 mmHg (23,72-25,65) ( $p<0,001$ ), zatim od vrijednosti IOP zabilježene kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo topikalne beta-blokatore 24,35 mmHg (22,9-26,0) ( $p<0,001$ ), kao i od vrijednosti IOP zabilježene kod pacijenata koji su prije MLT koristili i topikalne analoge prostaglandina i beta-blokatore, kod kojih je IOP iznosio 24,25 mmHg (23,62-25,25) ( $p<0,001$ ). Vrijednost intraokularnog pritiska kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo topikalne analoge prostaglandina, samo beta-blokatore ili dvojnu antiglauksku terapiju (topikalne analoge prostaglandina i beta-blokatore) nije se statistički značajno razlikovala (slika 3).



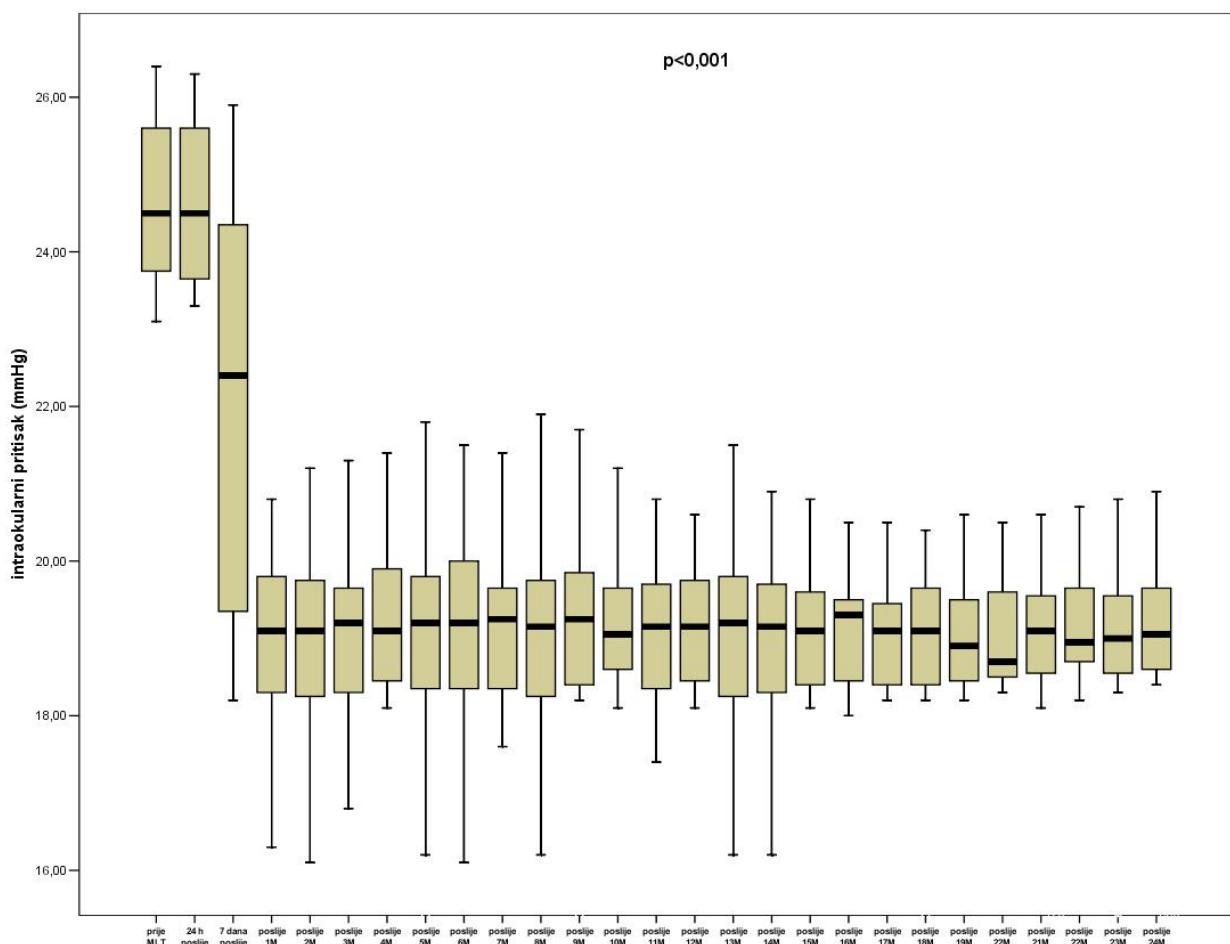
Slika 3. Vrijednost intraokularnog pritiska prije MLT kod pacijenata sa primarnim glaukom otvorenog ugla (POAG)

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)

$p$  – vjerovatnost; analogi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina ( $n=20$ ); beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore ( $n=20$ ); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $n=20$ ); trojna th – pacijenti koji su koristili trojnu terapiju ( $n=20$ ); \* u odnosu na pacijente koji su primali analoge prostaglandina; \*\* u odnosu na pacijente koji su koristili beta-blokatore; \*\*\* u odnosu na pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore

#### 4.3.2. Analiza IOP po grupama tokom 24-mjesečnog praćenja

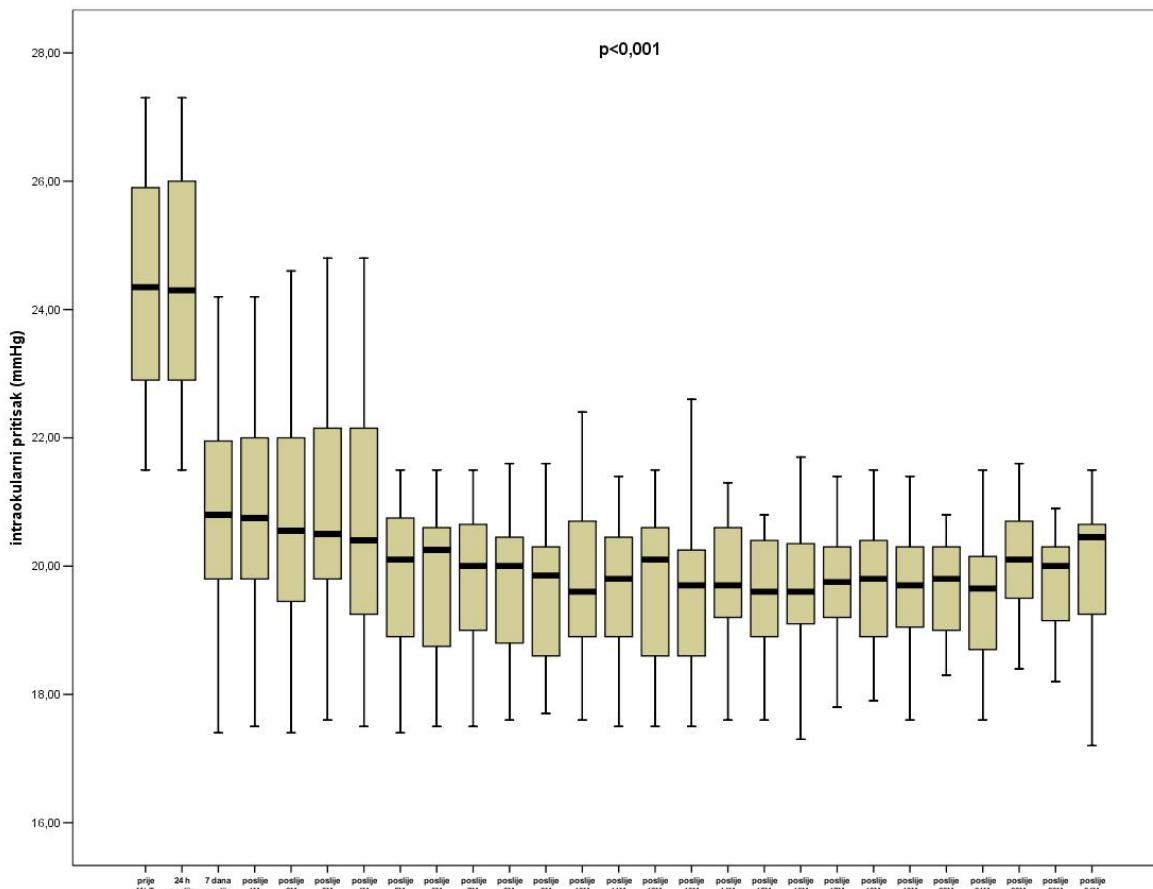
Vrijednost intraokularnog pritiska prije MLT u grupi ispitanika koji su koristili topikalne analoge prostaglandina iznosila je 24,5 mmHg (23,72-25,65). Prvi značajan pad IOP registrovan je 7 dana nakon učinjenog MLT kada je iznosio 22,4 mmHg (19,12-24,37). Nakon 1 mjeseca vrijednost IOP bila je 19,1 mmHg (18,3-19,85), a vrijednost 24 mjeseca nakon MLT iznosila je 19,05 mmHg (18,6-19,67). Pad IOP u periodu praćenja u grupi pacijenata koji su koristili topikalne analoge prostaglandina bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (slika 4).



*Slika 4. Trend mijenjanja vrijednosti intraokularnog pritiska u 24-mjesečnom periodu praćenja nakon MLT kod pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina*

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

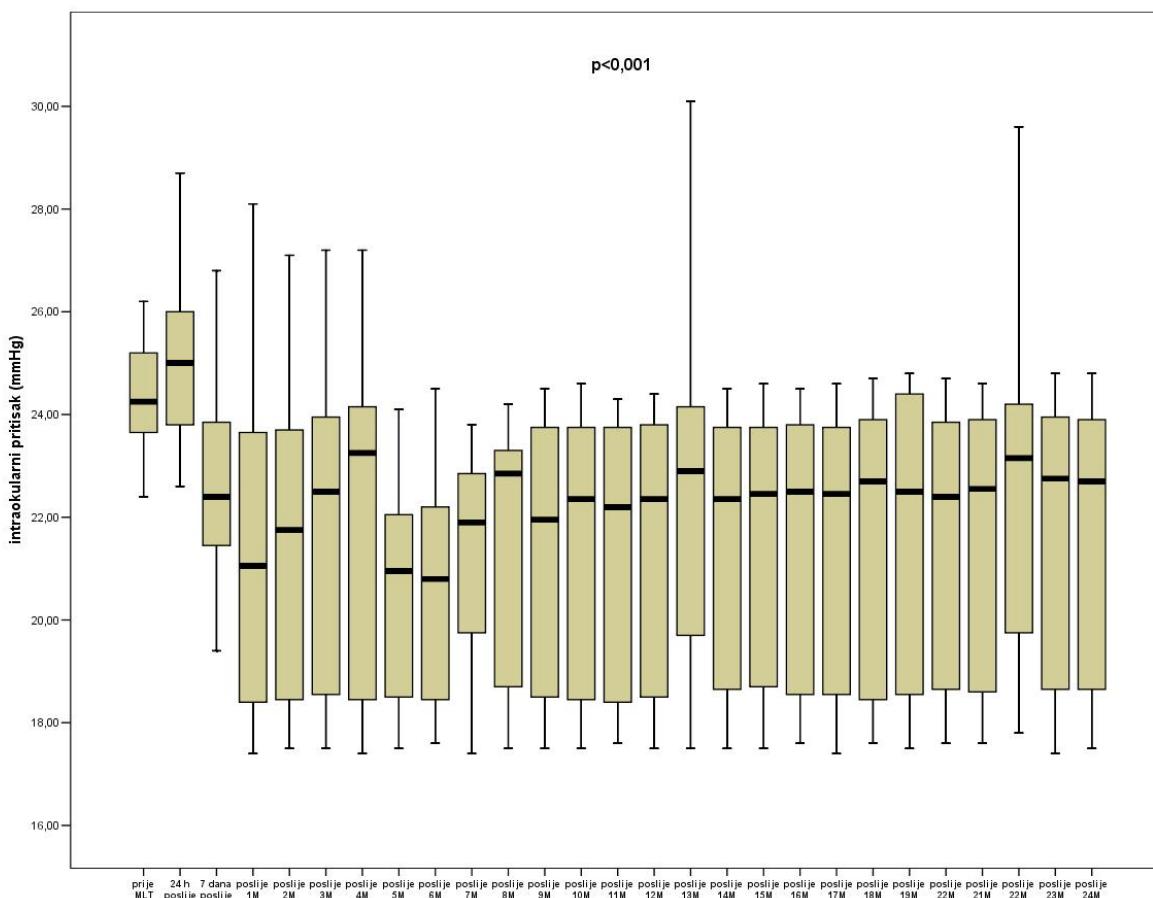
Vrijednost IOP prije MLT u grupi pacijenata koji su koristili topikalne beta-blokatore iznosila je 24,35 mmHg (22,9-26). Prvi značajan pad registrovan je 7 dana nakon učinjenog MLT kada je vrijednost iznosila 20,8 mmHg (19,65-22,17). Vrijednost IOP 24 mjeseca nakon MLT iznosila je 20,45 mmHg (19,22-20,67). Pad IOP u periodu praćenja u grupi pacijenata koji su koristili topikalne beta-blokatore bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (slika 5).



**Slika 5.** Trend mijenjanja vrijednosti intraokularnog pritiska u 24-mjesečnom periodu praćenja nakon MLT kod pacijenata koji su koristili beta-blokatore

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

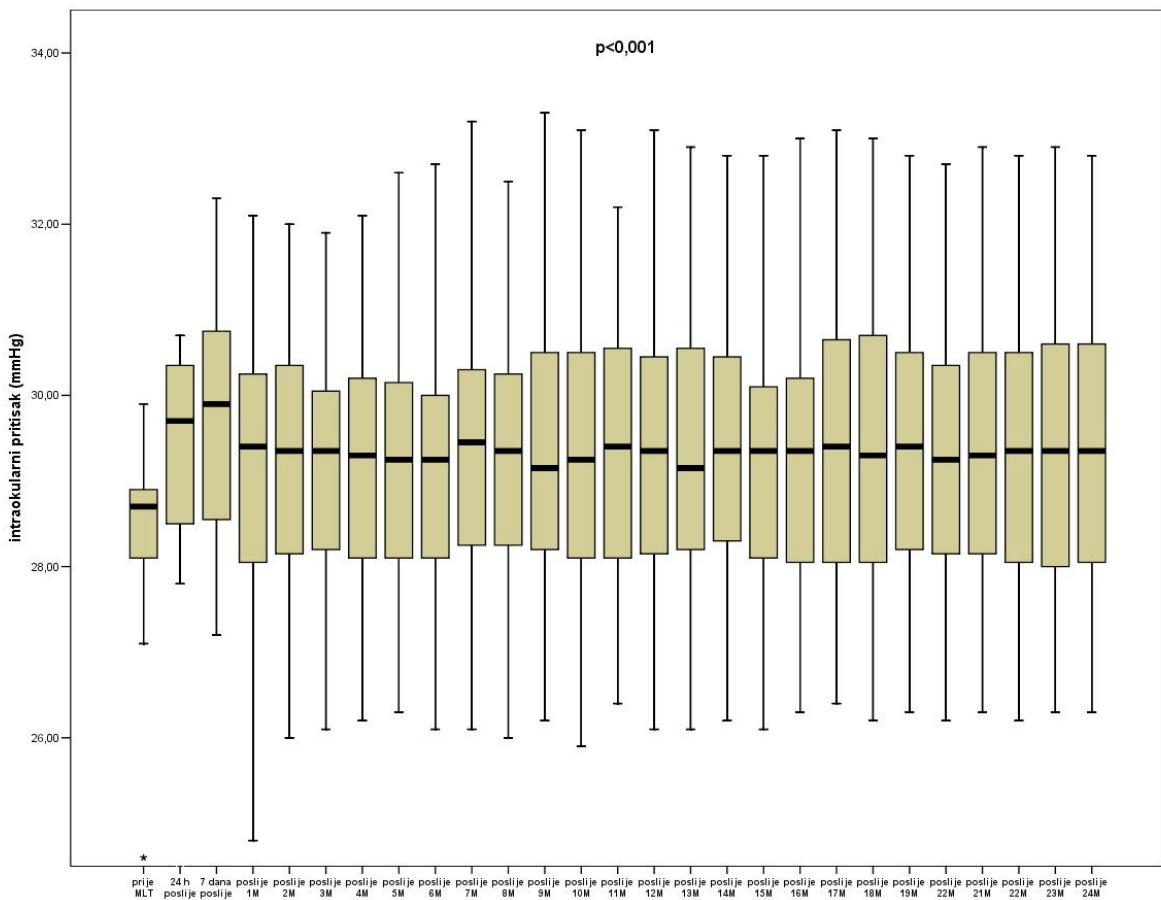
Vrijednost IOP prije MLT u grupi pacijenata koji su topikalno koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore iznosila je 24,25 mmHg (23,62-25,25), a 24 sata nakon MLT IOP je porastao na prosječnu vrijednost 25 mmHg (23,8-26,2). Prvi značajan pad registrovan je 7 dana nakon učinjenog MLT kada je vrijednost iznosila 21,05 mmHg (18,35-23,87). Vrijednost IOP 24 mjeseca nakon MLT iznosila je 22,7 mmHg (18,57-23,9). Pad IOP u periodu praćenja u grupi pacijenata koji su koristili topikalno analoge prostaglandina i beta-blokatore bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (slika 6).



**Slika 6.** Trend mijenjanja vrijednosti intraokularnog pritiska u 24-mjesečnom periodu praćenja nakon MLT kod pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

Vrijednost IOP prije MLT u grupi pacijenata koji su koristili trojnu antiglaukomsku topikalnu terapiju iznosila je 28,7 mmHg (27,95-28,9), a 24 sata nakon MLT IOP je porastao na vrijednost 29,7 mmHg (27,95-30,42). Trend rasta nastavljen je i u slijedećem mjerenu, odnosno 7 dana nakon MLT na vrijednost 29,9 mmHg (28,52-30,77). Vrijednost IOP 24 mjeseca nakon MLT iznosila je 29,35 mmHg (27,87-30,65). Trend mijenjanja vrijednosti IOP u periodu praćenja u grupi pacijenata koji su koristili trojnu antiglaukomsku topikalnu terapiju bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (slika 7).



**Slika 7.** Trend mijenjanja vrijednosti intraokularnog pritiska u 24-mjesečnom periodu praćenja nakon MLT kod pacijenata koji su koristili trojnu terapiju

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

Prosječne vrijednosti IOP bile su najniže tokom svih perioda praćenja u grupi pacijenata koji su koristili topikalne analoge prostaglandina, a najviše vrijednosti zabilježene su u skupini pacijenata koji su koristili trojnu antiglaukomsku topikalnu terapiju. Utvrđena razlika za svaki period mjerjenja intraokularnog pritisaka između ispitivanih grupa bila je statistički signifikantna ( $p<0,001$ ) (tabela 3).

**Tabela 3.** Vrijednosti intraokularnog pritiska u periodu praćenja između ispitivanih grupa pacijenata

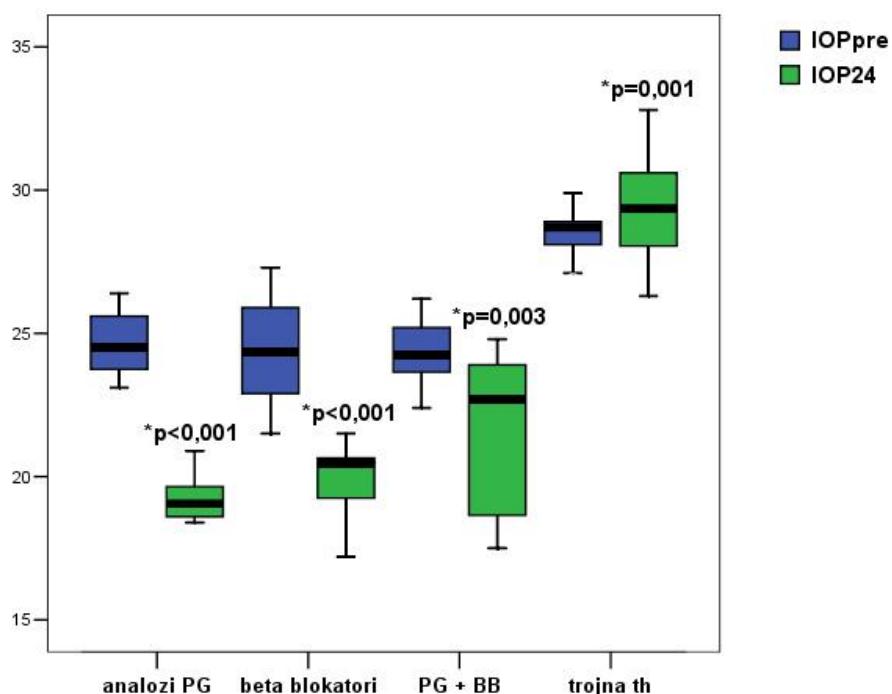
Varijabla	Grupa Analozi PG (n=20)	Grupa Beta-blokatori (n=20)	Grupa PG + BB (n=20)	Grupa Trojna th (n=20)	p
<b>IOP prije MLT (mmHg)</b>	24,5 (23,72- 25,65)	24,35 (22,9- 26)	24,25 (23,62- 25,25)	28,7 (27,95- 28,9)	<0,001
<b>IOP 24 sata nakon MLT (mmHg)</b>	24,5 (23,62- 25,6)	24,35 (22,9- 26,1)	25 (23,8- 26,2)	29,7 (27,95- 30,42)	<0,001
<b>IOP 7 dana nakon MLT (mmHg)</b>	22,4 (19,12- 24,37)	20,8 (19,65- 22,17)	22,4 (21,37- 23,87)	29,9 (28,52- 30,77)	<0,001
<b>IOP 1 mjesec nakon MLT (mmHg)</b>	19,1 (18,3- 19,85)	20,75 (19,65- 22,25)	21,05 (18,35- 23,87)	29,4 (27,87- 30,27)	<0,001
<b>IOP 2 mjeseca nakon MLT (mmHg)</b>	19,1 (18,22- 19,77)	20,55 (19,37- 22,3)	21,75 (18,37- 23,85)	29,35 (27,97- 30,37)	<0,001
<b>IOP 3 mjeseca nakon MLT (mmHg)</b>	19,2 (18,25- 19,67)	20,5 (19,75- 22,42)	22,5 (18,47- 24,12)	29,35 (28- 30,12)	<0,001
<b>IOP 4 mjeseca nakon MLT (mmHg)</b>	19,1 (18,42- 19,9)	20,4 (19,07- 22,47)	23,25 (18,32- 24,17)	29,3 (27,95- 30,25)	<0,001
<b>IOP 5 mjeseci nakon MLT (mmHg)</b>	19,2 (18,32- 19,8)	20,1 (18,85- 20,77)	20,95 (18,45- 22,12)	29,25 (27,9- 30,17)	<0,001
<b>IOP 6 mjeseci nakon MLT (mmHg)</b>	19,2 (18,32- 20,1)	20,25 (18,72- 20,6)	20,8 (18,42- 22,35)	29,25 (27,95- 30,05)	<0,001
<b>IOP 7 mjeseci nakon MLT (mmHg)</b>	19,25 (18,27- 19,67)	20 (18,85- 20,67)	21,9 (19,22- 22,87)	29,45 (28,07-30,3)	<0,001
<b>IOP 8 mjeseci nakon MLT (mmHg)</b>	19,15 (18,17- 19,77)	20 (18,8- 20,47)	22,85 (18,65- 23,4)	29,35 (28,02- 30,32)	<0,001
<b>IOP 9 mjeseci nakon MLT (mmHg)</b>	19,25 (18,35- 19,87)	19,85 (18,6- 20,3)	21,95 (18,45- 23,77)	29,15 (28,05-30,5)	<0,001
<b>IOP 10 mjeseci nakon MLT (mmHg)</b>	19,05 (18,55- 19,67)	19,6 (18,8- 20,7)	22,35 (18,42- 23,77)	29,25 (27,95- 30,55)	<0,001
<b>IOP 11 mjeseci nakon MLT (mmHg)</b>	19,15 (18,3- 19,75)	19,8 (18,9- 20,47)	22,2 (18,35- 23,82)	29,4 (28- 30,57)	<0,001

<b>IOP 12 mjeseci</b>	19,15	20,1 (18,5-20,65)	22,35	29,35	
<b>nakon MLT (mmHg)</b>	(18,42-19,77)	(18,45-23,8)	(28,02-30,47)	<0,001	
<b>IOP 13 mjeseci</b>	19,2	19,7 (18,5-20,27)	22,9	29,15	
<b>nakon MLT (mmHg)</b>	(18,17-19,8)	(19,15-24,17)	(28,05-30,57)	<0,001	
<b>IOP 14 mjeseci</b>	19,15	19,7 (19,2-20,65)	22,35	29,35	
<b>nakon MLT (mmHg)</b>	(18,25-19,7)	(18,57-23,7)	(28,15-30,47)	<0,001	
<b>IOP 15 mjeseci</b>	19,1	19,6 (18,8-20,4)	22,45	29,35	
<b>nakon MLT (mmHg)</b>	(18,35-19,6)	(18,7-23,82)	(27,95-30,2)	<0,001	
<b>IOP 16 mjeseci</b>	19,3	19,6 (19-20,42)	22,5	29,35	
<b>nakon MLT (mmHg)</b>	(18,42-19,5)	(18,52-23,8)	(27,87-30,25)	<0,001	
<b>IOP 17 mjeseci</b>	19,1	19,75 (19,2-20,35)	22,45	29,4 (27,82-30,67)	<0,001
<b>nakon MLT (mmHg)</b>	(18,35-19,52)	(18,52-23,7)			
<b>IOP 18 mjeseci</b>	19,1	19,8 (18,8-20,4)	22,7	29,3 (27,77-30,8)	<0,001
<b>nakon MLT (mmHg)</b>	(18,35-19,67)	(18,37-23,9)			
<b>IOP 19 mjeseci</b>	18,9	19,7 (18,97-20,3)	22,5	29,4 (27,95-30,55)	<0,001
<b>nakon MLT (mmHg)</b>	(18,37-19,55)	(18,47-24,4)			
<b>IOP 20 mjeseci</b>	18,7 (18,5-	19,8 (18,85-20,3)	22,4	29,25	
<b>nakon MLT (mmHg)</b>	19,65)	(18,57-23,87)	(27,92-30,37)	<0,001	
<b>IOP 21 mjesec</b>	19,1	19,65 (18,7-20,27)	22,55	29,3 (27,97-30,6)	<0,001
<b>nakon MLT (mmHg)</b>	(18,52-19,57)	(18,55-24)			
<b>IOP 22 mjeseca</b>	18,95	20,1 (19,4-20,7)	23,15	29,35	
<b>nakon MLT (mmHg)</b>	(18,7-19,67)	(19,27-24,2)	(27,87-30,55)	<0,001	
<b>IOP 23 mjeseca</b>	19 (18,52-	20 (19,12-20,3)	22,75	29,35 (27,8-30,65)	<0,001
<b>nakon MLT (mmHg)</b>	19,57)	(18,62-23,9)			
<b>IOP 24 mjeseca</b>	19,05	20,45 (19,22-20,67)	22,7	29,35	
<b>nakon MLT (mmHg)</b>	(18,6-19,67)	(18,57-23,9)	(27,87-30,65)	<0,001	

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna greška srednje vrijednosti ( $\bar{X} \pm SD$ )  
 $p$  – vjerovatnost; IOP - intraokularni pritisak; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika; Analizi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina ( $n=20$ ); Beta-blokatori - pacijenti koji su koristili beta-blokatore ( $n=20$ ); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $n=20$ ); Trojna th - pacijenti koji su koristili trojnu terapiju ( $n=20$ )

#### 4.3.3. Prikaz IOP prije i 24 mjeseca nakon MLT u zavisnosti od tipa terapije kojom su tretirani

Vrijednost IOP prije MLT u grupi pacijenata koji su koristili topikalne analoge prostaglandina iznosila je 24,5 mmHg (23,72-25,65), dok je 24 mjeseca nakon tretmana iznosila je 19,05 mmHg (18,60-19,65) i bila je statistički značajno niža u odnosu na vrijednosti prije MLT ( $p<0,001$ ). Vrijednost IOP prije MLT u grupi pacijenata koji su koristili topikalne beta-blokatore iznosila je 24,35 mmHg (22,9-26), dok 24 mjeseca nakon tretmana njegova vrijednost iznosila je 20,45 mmHg (19,22-20,65) i bila je statistički značajno niža u odnosu na vrijednosti prije MLT ( $p<0,001$ ). Vrijednost IOP prije MLT u grupi pacijenata koji su primali i topikalne analoge prostaglandina i beta-blokatore iznosila je 24,25 mmHg (23,62-25,25), dok je 24 mjeseca nakon tretmana iznosila 22,70 mmHg (18,65-23,90) i bila je statistički značajno niža u odnosu na vrijednosti prije MLT ( $p=0,003$ ). Vrijednost IOP prije MLT u skupini pacijenata koji su primali trojnu antiglaukomsku topikalnu terapiju iznosila je 28,7 mmHg (27,95-28,9), dok 24 mjeseca nakon tretmana vrijednost je iznosila 29,35 mmHg (27,87-30,65) i bila je statistički značajno viša u odnosu na vrijednosti prije MLT ( $p=0,001$ ) (slika 8).



*Slika 8. Vrijednosti intraokularnog pritiska prije i 24 mjeseca nakon MLT u zavisnosti od tipa terapije kojom su tretirani*

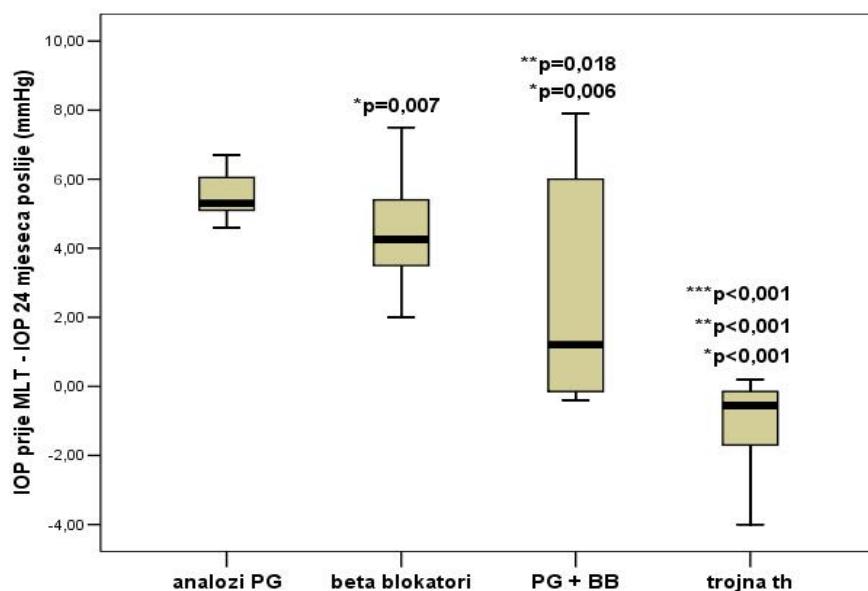
Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)

$p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika; analogi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina ( $n=20$ ); beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore ( $n=20$ ); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $n=20$ ); trojna th – pacijenti koji su koristili trojnu terapiju ( $n=20$ )

#### 4.3.4. Razlike u vrijednostima IOP prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT

Najveća razlika u vrijednostima IOP prije MLT i 24 mjeseca nakon učinjenog MLT zabilježena je u grupi pacijenata koji su koristili topikalne analoge prostaglandina. Ovi pacijenti su 24 mjeseca od učinjenog MLT imali prosječno sniženje IOP za 5,3 mmHg (5,1-6,07) i ova razlika je statistički značajna. Pacijenti koji su koristili topikalne beta-blokatore su nakon 24 mjeseca od učinjenog MLT imali sniženje IOP za 4,25 mmHg (3,35-5,45) ( $p=0,007$ ). Pacijenti koji su koristili i topikalne analoge prostaglandina i beta-blokatore su ostvarili smanjenje IOP za 1,2 mmHg (0,17-6,3) ( $p=0,006$ ) nakon 24 mjeseca od učinjenog MLT. Pacijenti koji su koristili trojnu antiglaukomsku terapiju su nakon 24 mjeseca od učinjenog MLT nisu imali sniženje IOP, i njihov IOP je u tom periodu bio prosječno viši za 0,55 mmHg (0,12-1,75) ( $p<0,001$ ).

Zabilježena je i statistički značljivo veća vrijednost razlike IOP prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT u skupini pacijenata koji su koristili topikalne beta-blokatore u odnosu na pacijente koji su koristili i topikalne analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $p=0,018$ ), kao i u odnosu na pacijente koji su koristili trojnu antiglaukomsku topikalnu terapiju ( $p<0,001$ ). Pacijenti koji su koristili i topikalne analoge prostaglandina i beta-blokatore imali su signifikantno višu razliku u vrijednostima IOP prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT u odnosu na pacijente koji su koristili trojnu antiglaukomsku topikalnu terapiju ( $p<0,001$ ) (slika 9).



**Slika 9. Razlika u vrijednostima IOP prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT**  
**Rezultati su prikazani kao mediana i interkvartilni interval (25-75 percentila)**  
 $p$  – vjerovatnost; analozi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina ( $n=20$ ); beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore ( $n=20$ ); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $n=20$ ); trojna th – pacijenti koji su koristili trojnu terapiju ( $n=20$ ); \* u odnosu na pacijente koji su koristili analoge prostaglandina; \*\* u odnosu na pacijente koji su koristili beta-blokatore; \*\*\* u odnosu na pacijente koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore

**Tabela 4.** Promjene IOP nakon MLT izražene u procentima u periodu praćenja u zavisnosti od tipa terapije kojom su tretirani

Varijabla	Grupa Analozi PG (n=20)	Grupa Beta-blokatori (n=20)	Grupa PG + BB (n=20)	Grupa Trojna th (n=20)	p
<b>24 sata nakon MLT</b>	0	0	+3,09	+3,48	<0,001
<b>7 dana nakon MLT</b>	-8,57	-14,58	-7,63	+4,18	<0,001
<b>1 mjesec nakon MLT</b>	-22,04	-14,78	-13,19	+2,44	<0,001
<b>6 mjeseci nakon MLT</b>	-21,63	-16,84	-14,23	+1,92	<0,001
<b>12 mjeseci nakon MLT</b>	-20,40	-17,45	-7,83	+2,26	<0,001
<b>24 mjeseca nakon MLT</b>	-22,24	-16,01	-6,39	+2,26	<0,001

*Rezultati su prikazani u procentima (%)*

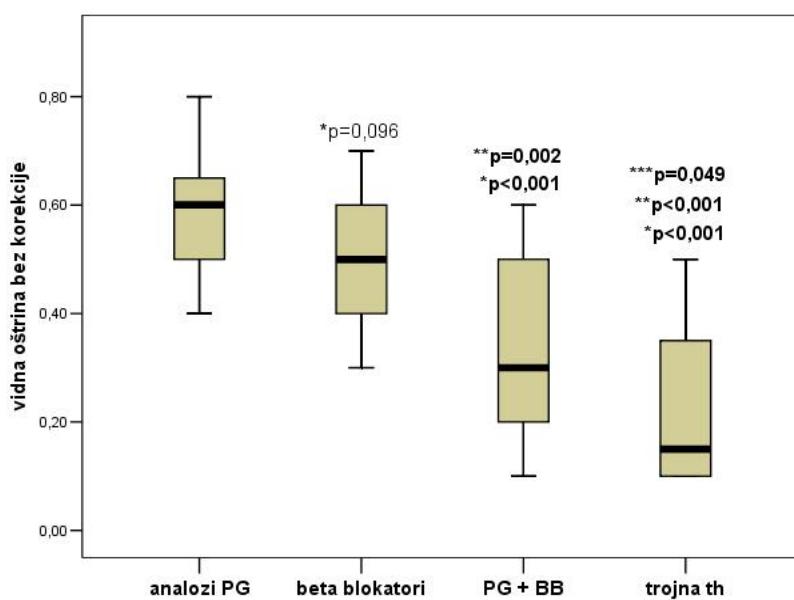
*p – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika; Analozi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina (n=20); Beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore (n=20); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore (n=20); Trojna th – pacijenti koji su koristili trojnu terapiju (n=20)*

U prvoj grupi ispitanika koji su koristili topikalne analoge prostaglandina 24 mjeseca nakon MLT došlo do smanjenja IOP za 22,24% u odnosu na početne vrijednosti IOP, a u grupi pacijenata koji su koristili topikalne beta-blokatore došlo do smanjenja IOP za 16,01% u odnosu na bazni IOP. U grupi pacijenata koji su koristili dvojnu antiglauksku topikalnu terapiju prije MLT vrijednosti IOP 24 mjeseca nakon tretmana smanjile su se za 6,39%, dok su se vrijednosti IOP nakon istog vremenskog perioda povećale za 2,26% kod pacijenata koji su prije MLT bili na trojnoj antiglaukskoj topikalnoj terapiji (tabela 4).

## 4.4. Analiza nekorigovane vidne oštchine

### 4.4.1. Analiza nekorigovane vidne oštchine prije MLT

Najniža vrijednost nekorigovane vidne oštchine zabilježena je kod pacijenata koji su prije MLT koristili trojnu antiglaukomsku topikalnu terapiju i iznosila je 0,15 (0,1-0,37) i bila je značajno niža od vrijednosti nekorigovane vidne oštchine kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo topikalne analoge prostaglandina kod kojih su vrijednosti bile 0,6 (0,5-0,67) ( $p<0,001$ ), te od vrijednosti nekorigovane vidne oštchine kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo topikalne beta-blokatore 0,5 (0,4-0,6) ( $p<0,001$ ), kao i od vrijednosti nekorigovane vidne oštchine kod pacijenata koji su prije MLT koristili i topikalne analoge prostaglandina i topikalne beta-blokatore 0,3 (0,2-0,5) ( $p=0,049$ ). Vrijednost nekorigovane vidne oštchine kod pacijenata koji su prije MLT koristili i topikalne analoge prostaglandina i topikalne beta-blokatore bila je značajno niža od vrijednosti nekorigovane vidne oštchine kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo topikalne analoge prostaglandina ( $p<0,001$ ), kao i od vrijednosti nekorigovane vidne oštchine kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo topikalne beta-blokatore ( $p=0,002$ ). Vrijednost nekorigovane vidne oštchine kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo topikalne analoge prostaglandina i topikalne beta-blokatore nije bila statistički značajna ( $p=0,096$ ) (slika 10).



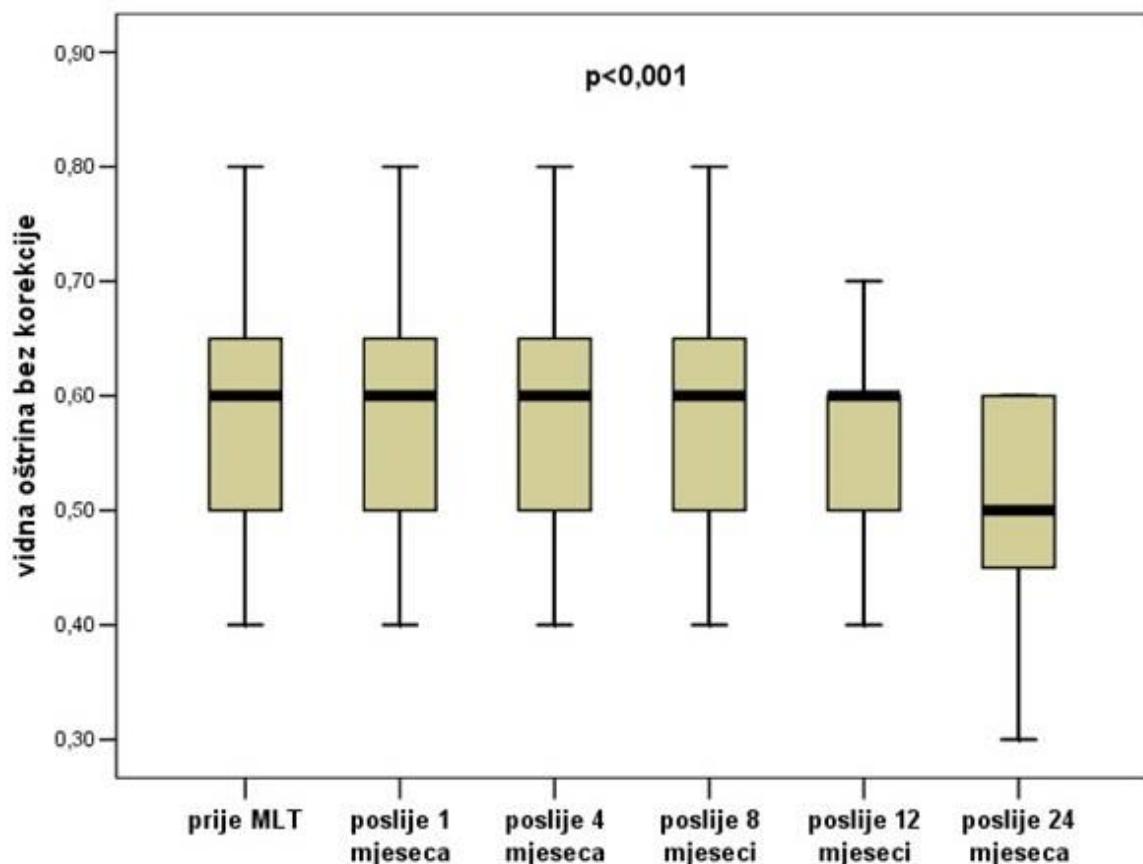
**Slika 10.** Vrijednost nekorigovane vidne oštchine kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla prije MLT

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)

$p$  – vjerovatnost; analozi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina ( $n=20$ ); beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore ( $n=20$ ); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $n=20$ ); trojna th – pacijenti koji su koristili trojnu terapiju ( $n=20$ ); \* u odnosu na pacijente koji su primali analoge prostaglandina; \*\* u odnosu na pacijenti koji su primali beta-blokatore; \*\*\* u odnosu na pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore

#### 4.4.2. Analiza nekorigovane vidne oštrine po grupama tokom 24-mjesečnog praćenja

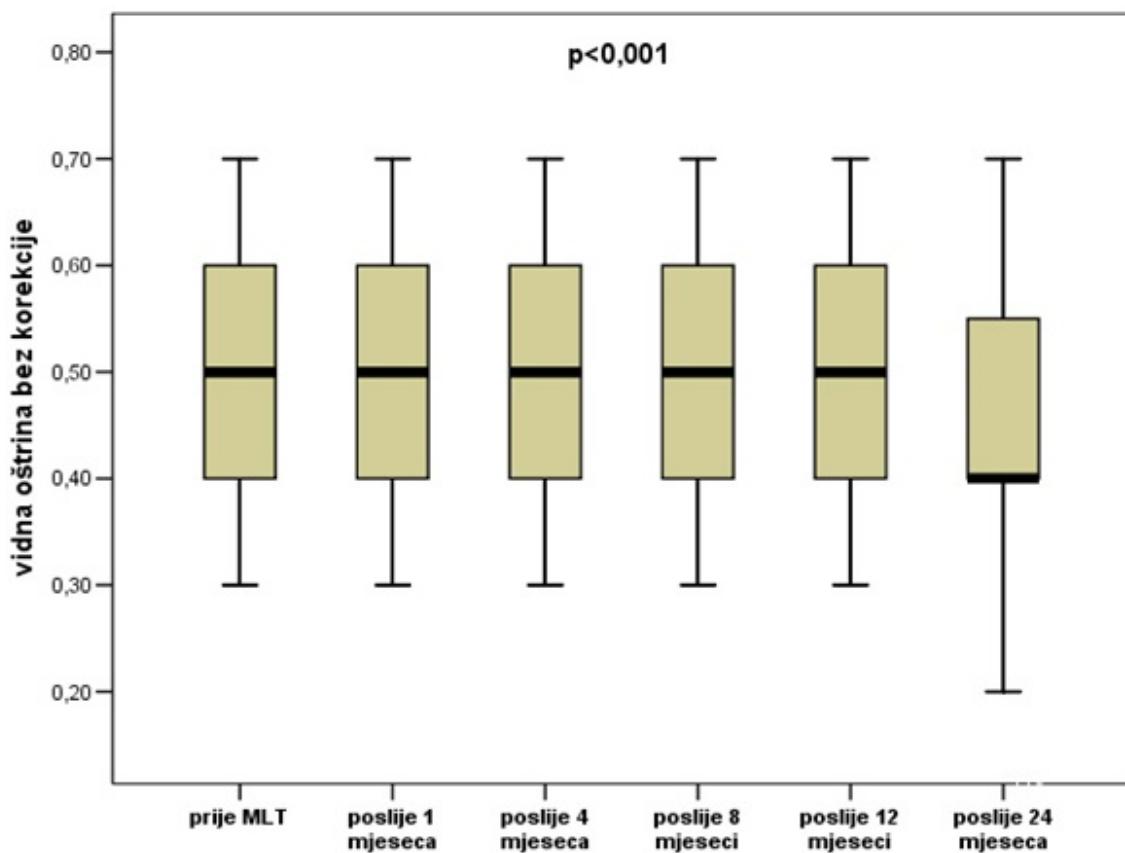
Kod pacijenata koji su koristili samo topikalne analoge prostaglandina nekorigovana vidna oštrina prije MLT, te 1, 4 i 8 mjeseci poslije MLT iznosila je 0,6 (0,50-0,67), te 0,6 (0,50-0,60) 12 mjeseci poslije MLT. Nekorigovana vidna oštrina 24 mjeseca poslije MLT iznosila je 0,5 (0,42-0,60). Trend mijenjanja nekorigovane vidne oštrine u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (slika 11).



*Slika 11. Nekorigovana vidna oštrina kod pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina u vremenskim intervalima*

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

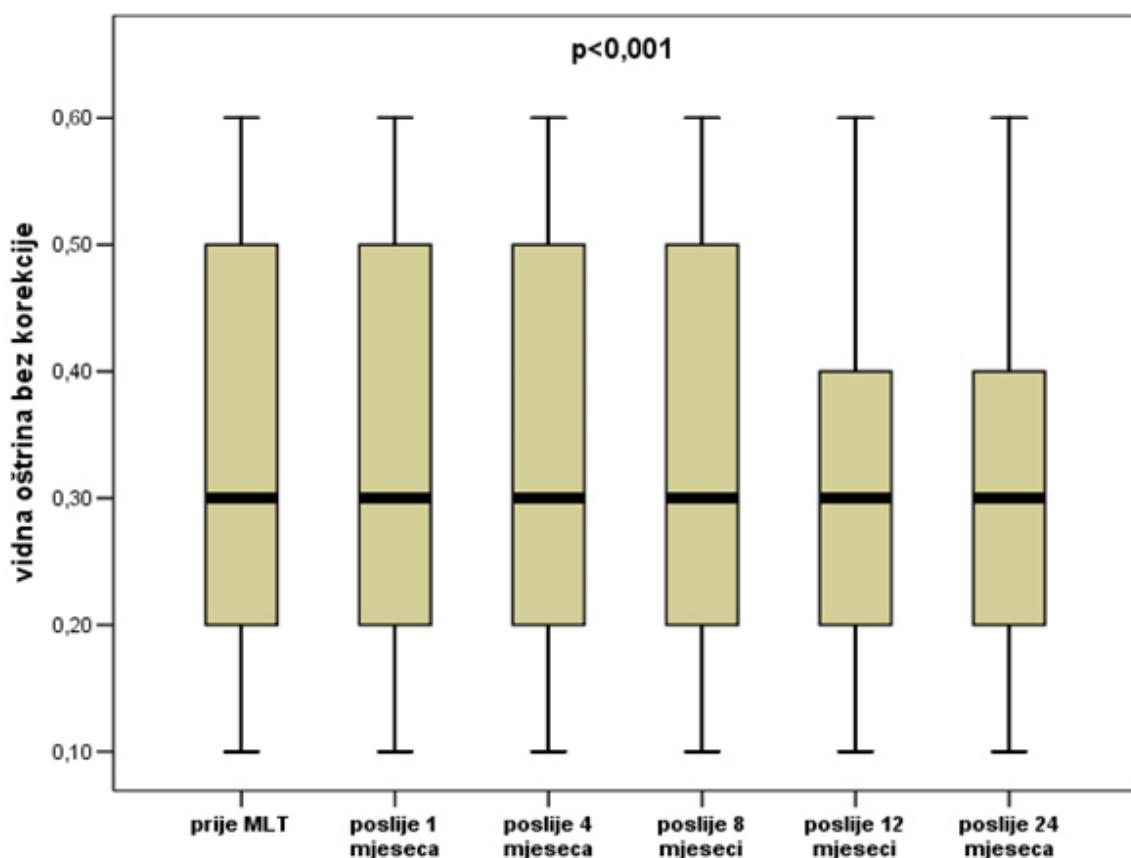
Kod pacijenata koji su koristili samo topikalne beta-blokatore nekorigovana vidna oštrina prije MLT, te 1, 4, 8 i 12 mjeseci poslije MLT iznosila je 0,5 (0,4-0,60), dok 24 mjeseca poslije MLT vidna oštrina iznosila je 0,4 (0,4-0,57). Trend mijenjanja nekorigovane vidne oštrine u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan u ovoj grupi ( $p<0,001$ ) (slika 12).



*Slika 12. Nekorigovana vidna oštrina kod pacijenata koji su koristili beta-blokatore u vremenskim intervalima*

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

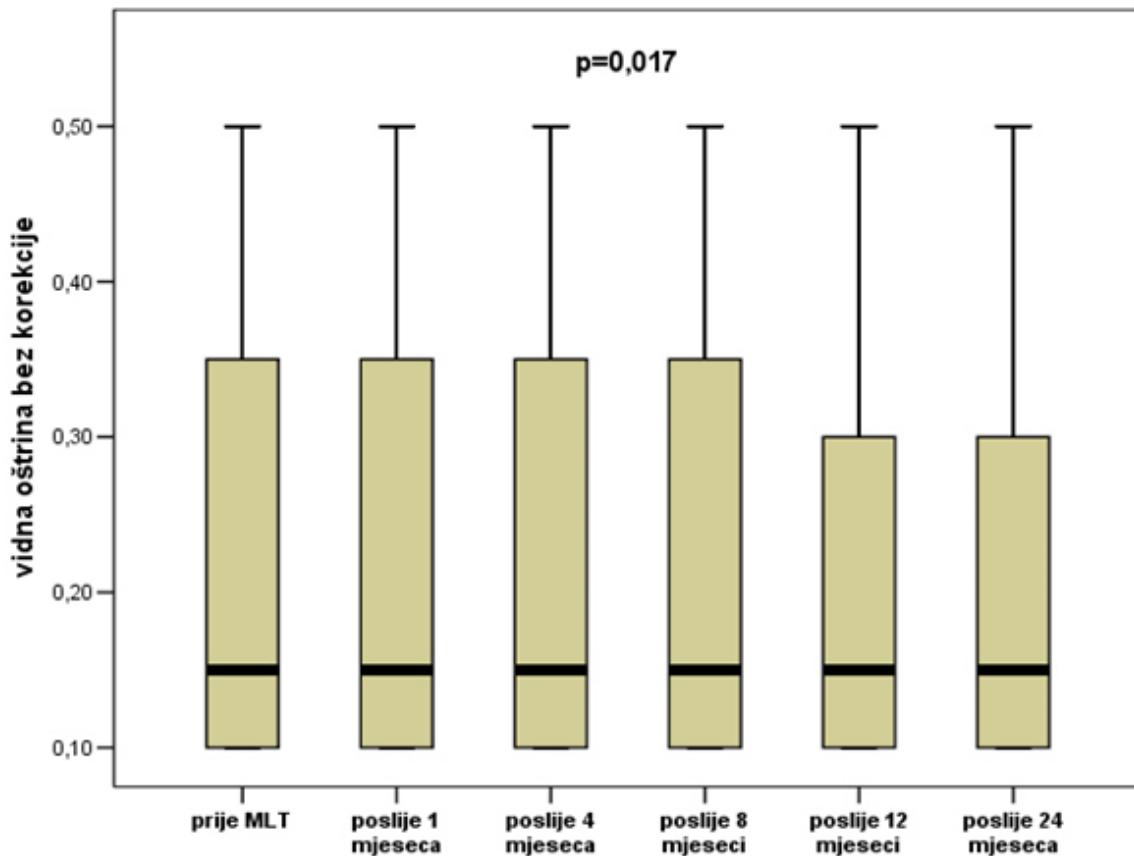
Kod pacijenata koji su koristili dvojnu antiglaukomsku topikalnu terapiju (analoge prostaglandina i beta-blokatore) nekorigovana vidna oštrina prije MLT, te 1, 4 i 8 mjeseci poslije MLT iznosila je 0,3 (0,20-0,50), a 12 i 24 mjeseca poslije MLT vidna oštrina iznosila je 0,3 (0,20-0,40). Trend mijenjanja nekorigovane vidne oštine u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan u ovoj grupi ( $p<0,001$ ) (slika 13).



**Slika 13.** Nekorigovana vidna oštrina kod pacijenata koji su koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore u vremenskim intervalima

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

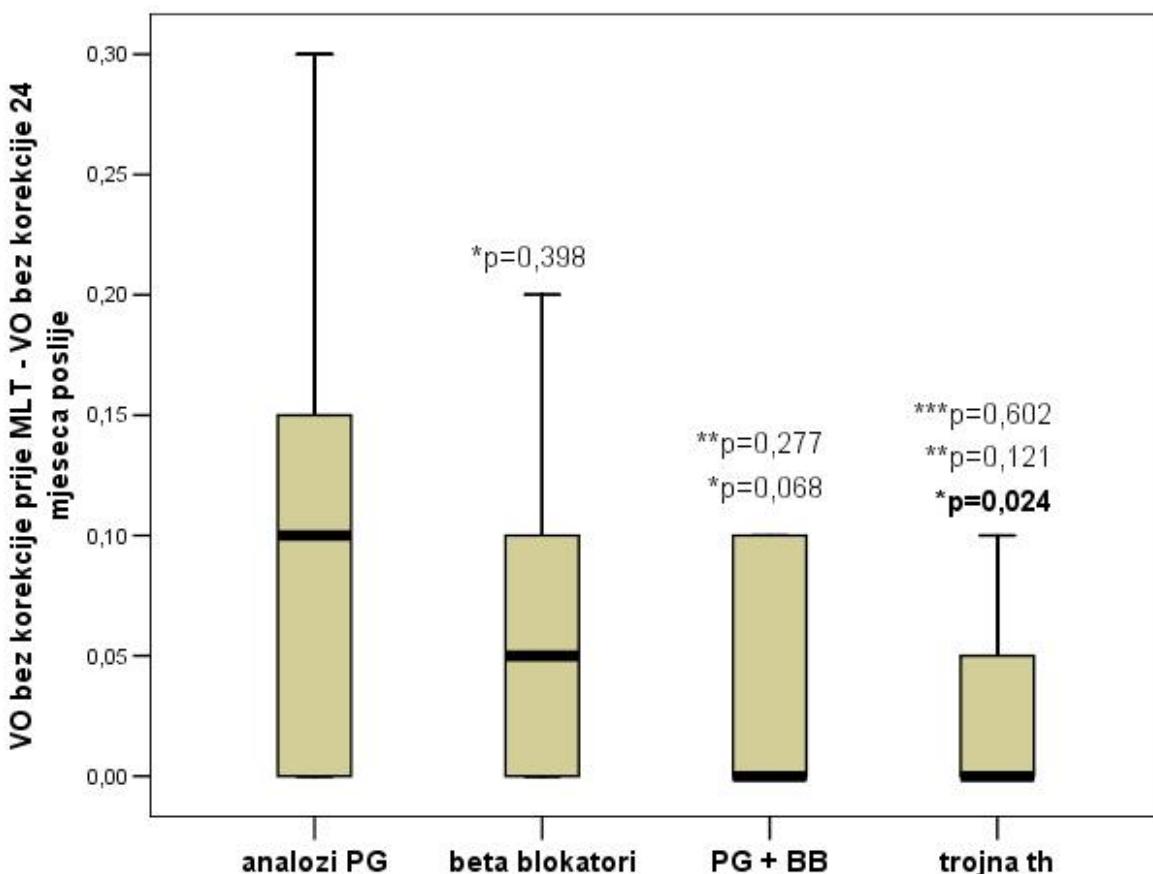
Kod pacijenata koji su koristili trojnu antiglaukomsku topikalnu terapiju nekorigovana vidna oštrina prije MLT, te 1, 4 i 8 mjeseci poslije MLT iznosila je 0,15 (0,10-0,37), kao i 12 i 24 mjeseca poslije MLT 0,15 (0,10-0,30). Trend mijenjanja nekorigovane vidne oštine u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan u ovoj grupi ( $p=0,017$ ) (slika 14).



**Slika 14.** Nekorigovana vidna oštrina kod pacijenata koji su koristili trojnu terapiju u vremenskim intervalima

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

Najveća razlika u vrijednostima nekorigovane vidne oštine prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT zabilježena je u skupini pacijenata koji su koristili topikalne analoge prostaglandina 0,1 (0-0,17) i bila je statistički značajno viša od vrijednosti razlike nekorigovane vidne oštine prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT kod pacijenata koji su koristili trojnu antiglaukomsku topikalnu terapiju 0 (0-0,075) ( $p=0,024$ ). Razlika u vrijednostima nekorigovane vidne oštine prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT u skupini pacijenata koji su koristili topikalne beta-blokatore iznosila je 0,05 (0-0,1), dok u skupini pacijenata koji su koristili i topikalne analoge prostaglandina i topikalne beta-blokatore vrijednost je iznosila 0 (0-0,1). Između ostalih grupa razlike u vrijednostima vidne oštine bez korekcije prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT nisu bile statistički signifikantne (slika 15).



Slika 15. Razlika u vrijednostima nekorigovane vidne oštine prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT

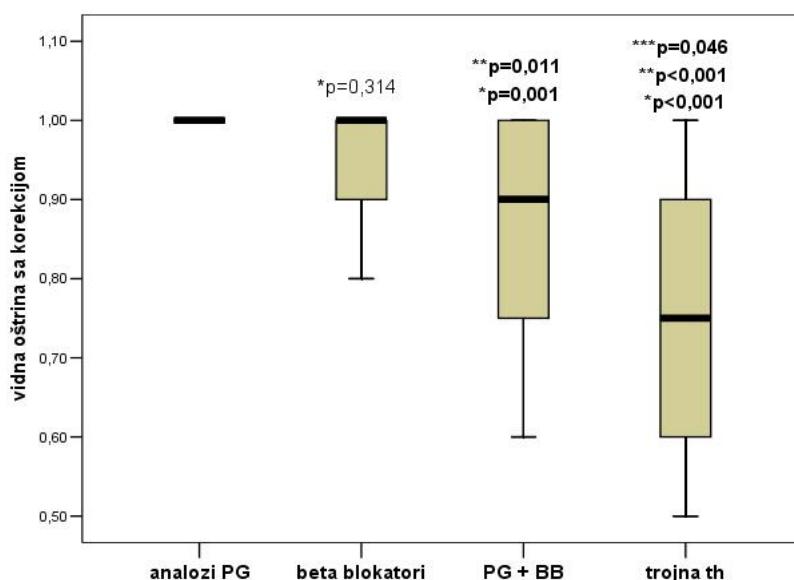
Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)

$p$  – vjerovatnost; VO – vidna oština; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika; analogi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina ( $n=20$ ); beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore ( $n=20$ ); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $n=20$ ); trojna th – pacijenti koji su koristili trojnu terapiju ( $n=20$ ); \* u odnosu na pacijente koji su koristili analoge prostaglandina; \*\* u odnosu na pacijente koji su koristili beta-blokatore; \*\*\* u odnosu na pacijente koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore

## 4.5. Analiza korigovane vidne oštrine

### 4.5.1. Analiza korigovane vidne oštrine prije MLT

Najniža vrijednost korigovane vidne oštrine zabilježena je kod pacijenata koji su prije MLT koristili trojnu antiglaukomsku topikalnu terapiju i iznosila je 0,75 (0,60-0,90) i bila je značajno niža od vrijednosti korigovane vidne oštrine kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo topikalne analoge prostaglandina koja je iznosila 1,0 (1,0-1,0) ( $p<0,001$ ), od vrijednosti korigovane vidne oštrine kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo topikalne beta-blokatore koja je iznosila 1,0 (0,9-1,0) ( $p<0,001$ ), kao i od vrijednosti korigovane vidne oštrine kod pacijenata koji su prije MLT koristili topikalne analoge prostaglandina i topikalne beta-blokatore koja je iznosila 0,9 (0,72-1,0) ( $p=0,046$ ). Vrijednost korigovane vidne oštrine kod pacijenata koji su prije MLT koristili i topikalne analoge prostaglandina i topikalne beta-blokatore bila je značajno niža od vrijednosti korigovane vidne oštrine kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo topikalne analoge prostaglandina ( $p=0,001$ ), kao i od vrijednosti korigovane vidne oštrine kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo topikalne beta-blokatore ( $p=0,011$ ). Vrijednost korigovane vidne oštrine kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo topikalne analoge prostaglandina i topikalne beta-blokatore nije bila statistički značajna ( $p=0,314$ ) (slika 16).



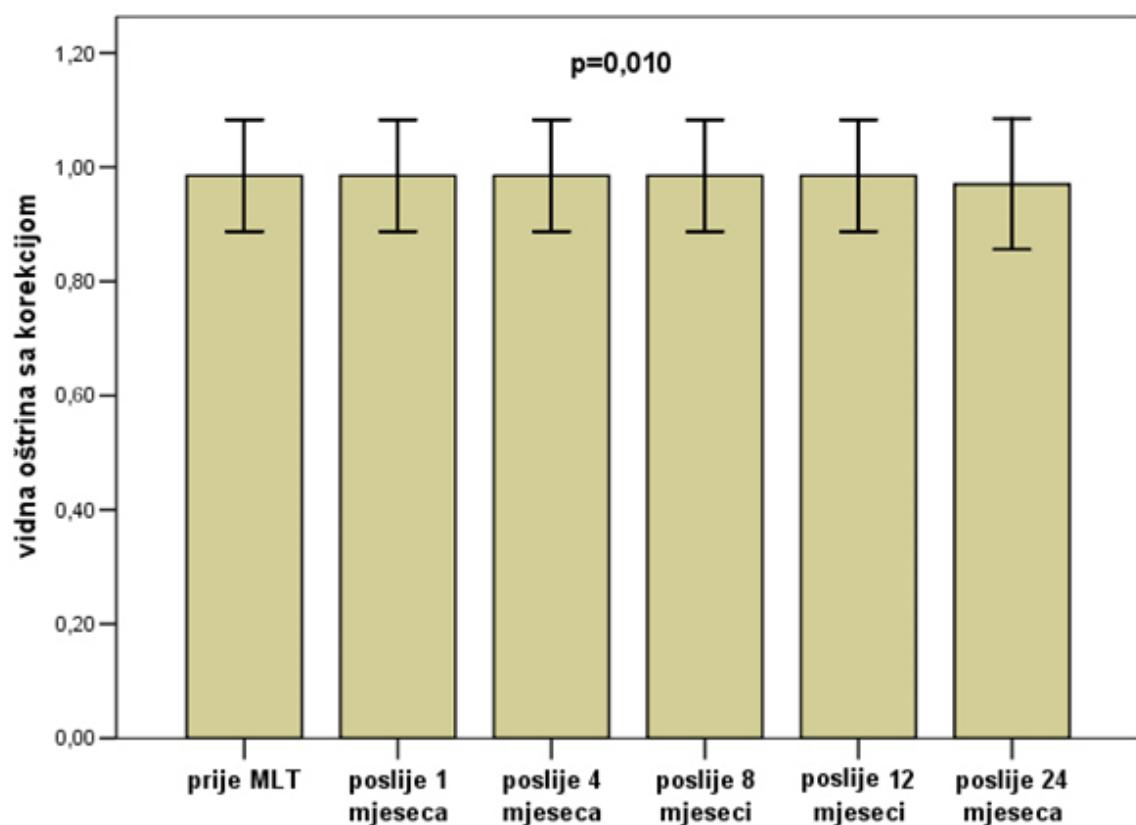
**Slika 16.** Vrijednost korigovane vidne oštrine kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla prije MLT

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)

$p$  – vjerovatnost; analozi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina ( $n=20$ ); beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore ( $n=20$ ); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $n=20$ ); trojna th – pacijenti koji su koristili trojnu terapiju ( $n=20$ ); \* u odnosu na pacijente koji su koristili analoge prostaglandina; \*\* u odnosu na pacijenti koji su koristili beta-blokatore; \*\*\* u odnosu na pacijenti koji su primali primali analoge prostaglandina i beta-blokatore

#### 4.5.2. Analiza korigovane vidne oštrine po grupama tokom 24-mjesečnog praćenja

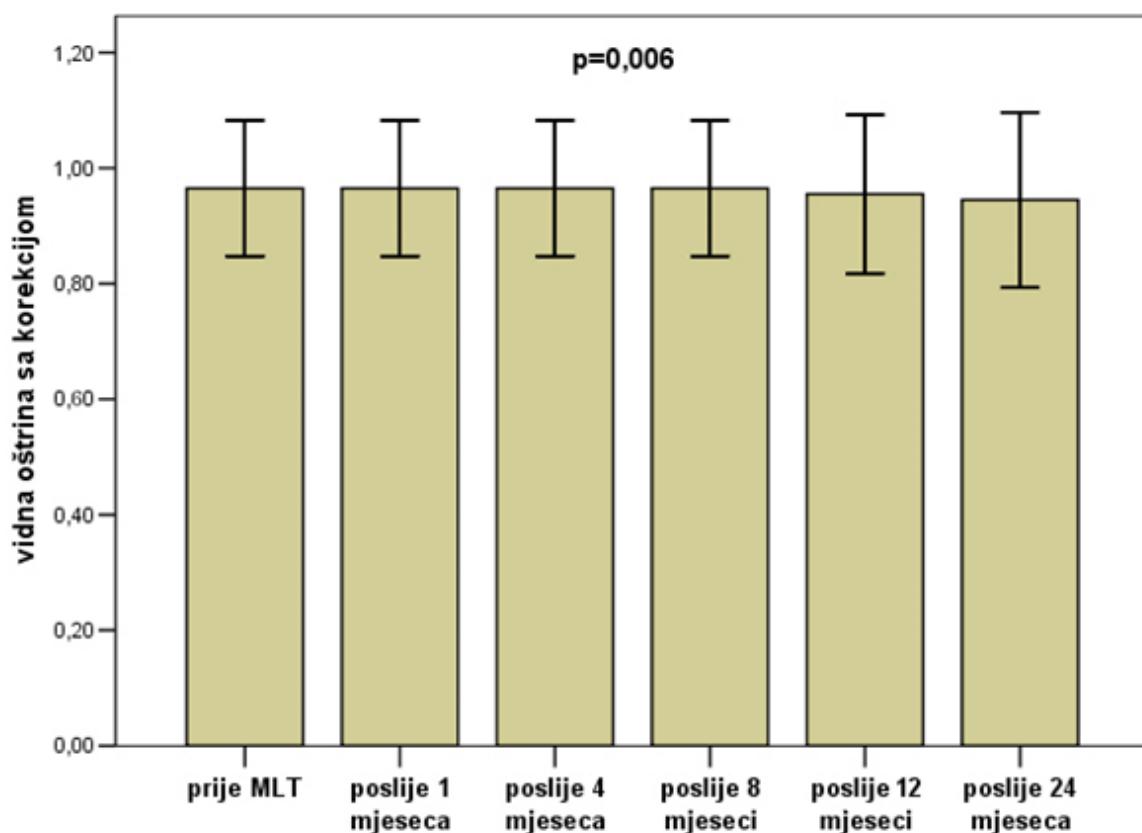
Kod pacijenata koji su koristili samo analoge prostaglandina korigovana vidna oštrina prije MLT, te 1, 4 i 8 mjeseci poslije MLT iznosila je  $0,59 \pm 0,10$ , dok je 12 mjeseci poslije MLT iznosila  $0,57 \pm 0,09$ . Korigovana vidna oštrina 24 mjeseca poslije MLT iznosila je  $0,49 \pm 0,11$ . Trend mijenjanja korigovane vidne oštrine u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p=0,010$ ) (slika 17).



*Slika 17. Korigovana vidna oštrina kod pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina u vremenskim intervalima*

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna greška srednje vrijednosti ( $\bar{X} \pm SD$ )  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

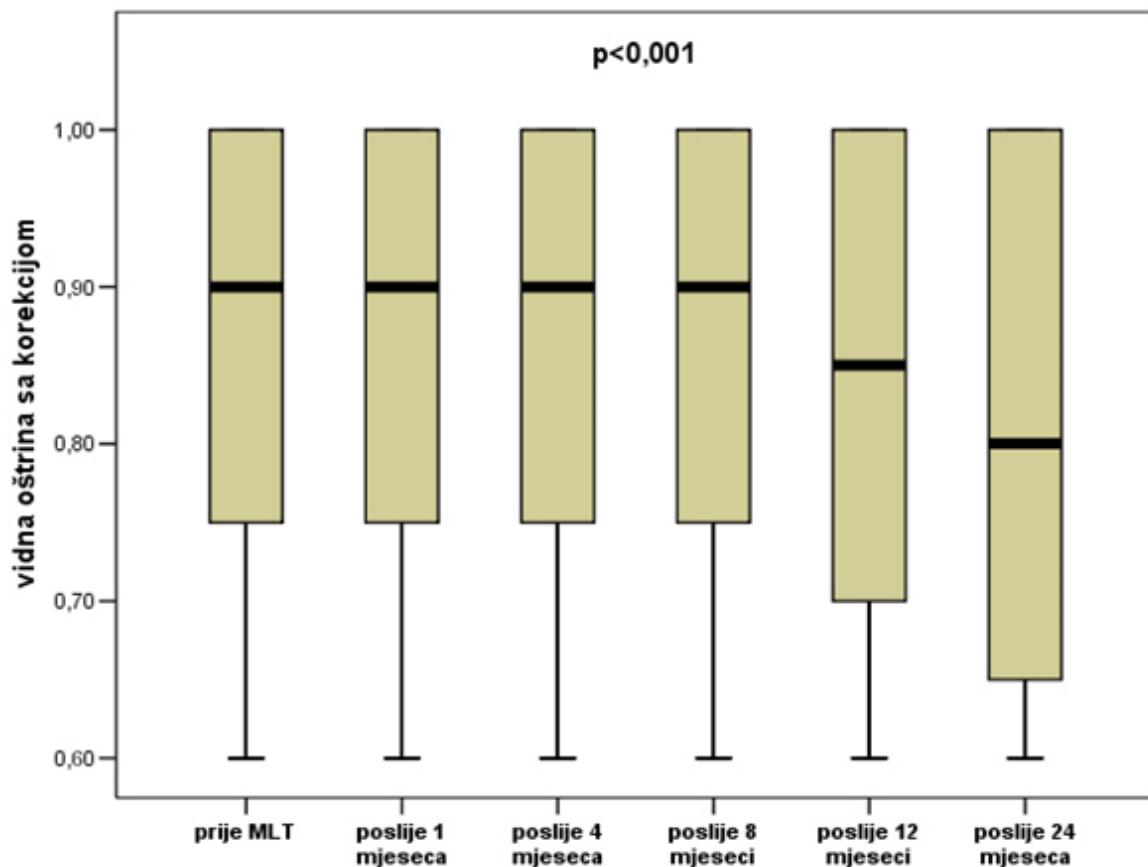
Kod pacijenata koji su koristili samo beta-blokatore korigovana vidna oštrina prije MLT, te 1, 4 i 8 mjeseci poslije MLT iznosila je  $0,52 \pm 0,17$ , dok 12 mjeseci poslije MLT je iznosila  $0,50 \pm 0,17$ . Korigovana vidna oštrina 24 mjeseca poslije MLT iznosila je  $0,45 \pm 0,19$ . Trend mijenjanja korigovane vidne oštine u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p=0,006$ ) (slika 18).



*Slika 18. Korigovana vidna oštrina kod pacijenata koji su koristili beta-blokatore u vremenskim intervalima*

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna greška srednje vrijednosti ( $\bar{X} \pm SD$ )  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

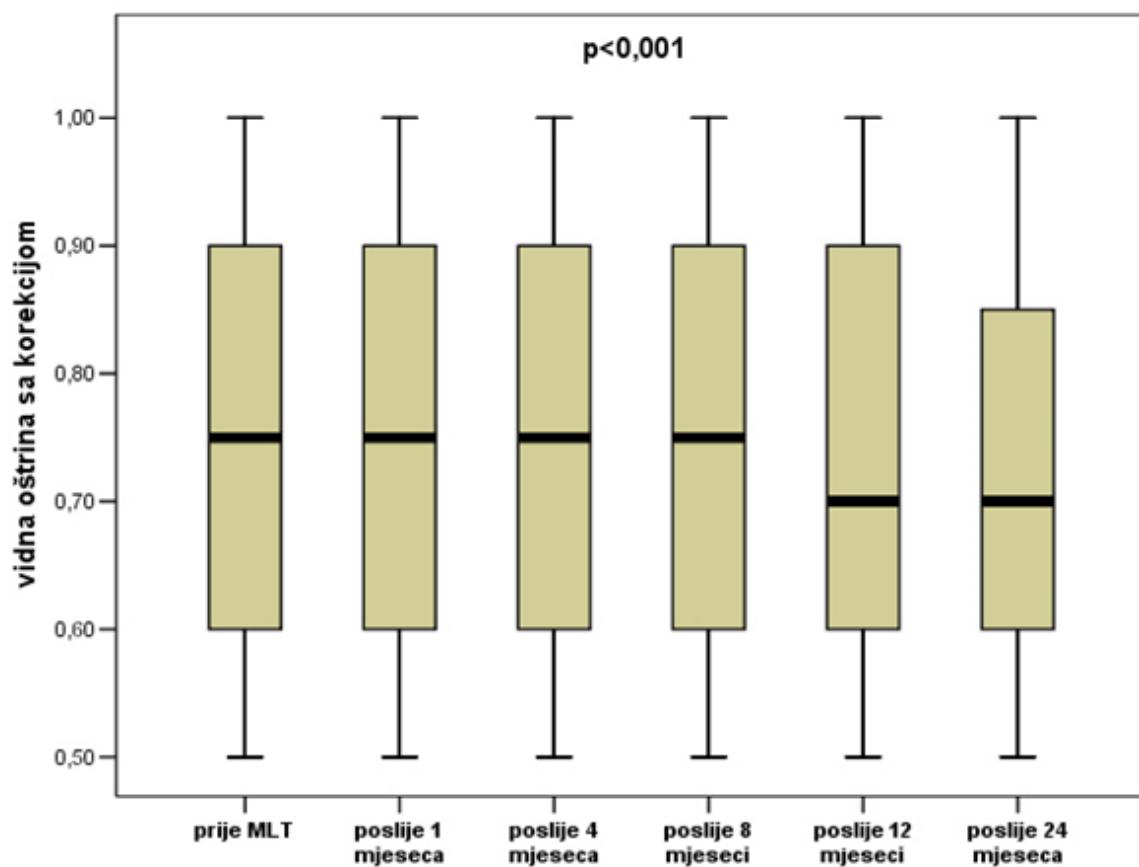
Kod pacijenata koji su koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore korigovana vidna oštrina prije MLT, te 1, 4 i 8 mjeseci poslije MLT iznosila je 0,9 (0,72-1,0), dok je 12 mjeseci poslije MLT iznosila 0,85 (0,7-1,0). Korigovana vidna oštrina 24 mjeseca poslije MLT iznosila je 0,8 (0,62-1,0). Trend mijenjanja korigovane vidne oštine u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (slika 19).



**Slika 19.** Korigovana vidna oštrina kod pacijenata koji su koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore u vremenskim intervalima

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

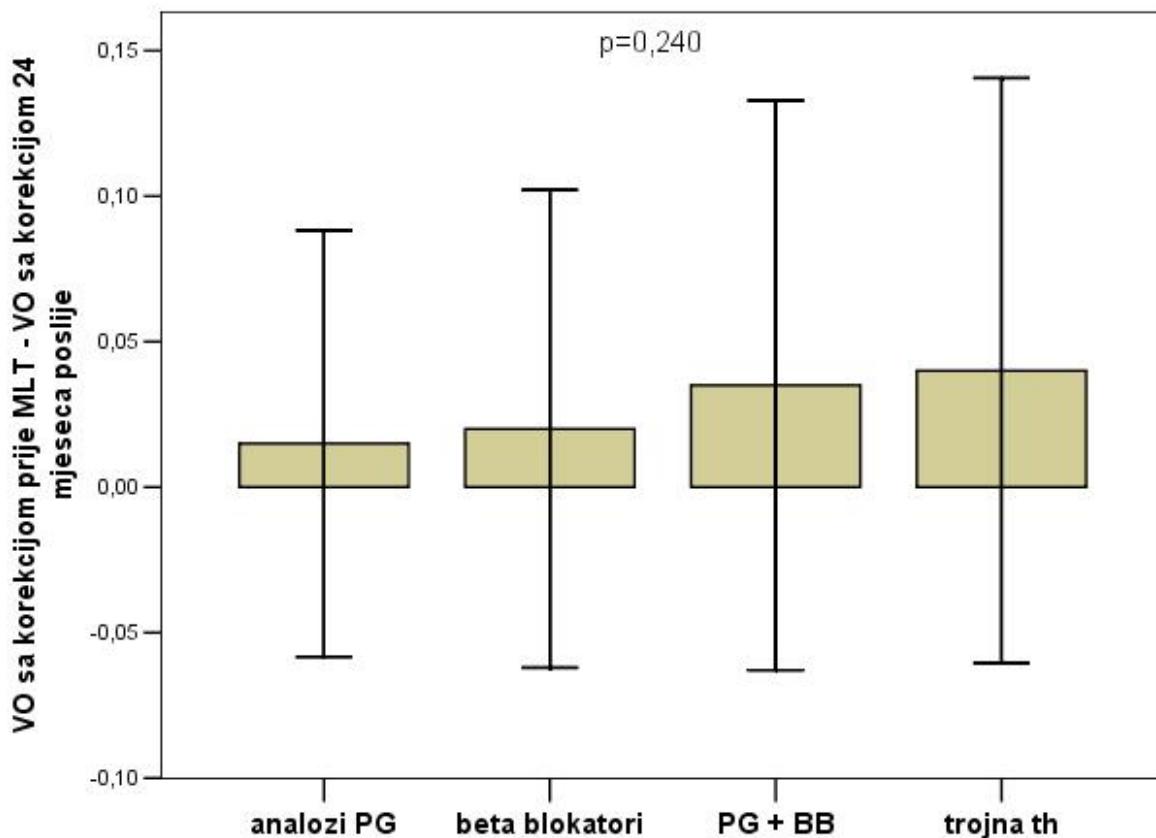
Kod pacijenata koji su koristili trojnu terapiju korigovana vidna oštrina prije MLT, te 1, 4 i 8 mjeseci poslije MLT iznosila je 0,75 (0,60-0,90), dok je 12 mjeseci poslije MLT iznosila 0,70 (0,60-0,90). Korigovana vidna oštrina 24 mjeseca poslije MLT iznosila je 0,70 (0,60-0,87). Trend mijenjanja korigovane vidne oštirine u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (slika 20).



**Slika 20.** Korigovana vidna oštrina kod pacijenata koji su koristili trojnu terapiju u vremenskim intervalima

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

Razlika u vrijednostima korigovane vidne oštrine prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT u skupini pacijenata koji su koristili analoge prostaglanidna iznosila je  $0,015 \pm 0,03$ , u skupini pacijenata koji su koristili beta-blokatore iznosila je  $0,02 \pm 0,04$ . Razlika u vrijednostima korigovane vidne oštrine prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT u skupini pacijenata koji su koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore iznosila je  $0,03 \pm 0,04$ , dok je u skupini pacijenata koji su koristili trojnu terapiju iznosila  $0,04 \pm 0,05$ . Između ispitivanih grupa razlike u vrijednostima korigovane vidne oštrine prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT nisu bile statistički signifikantne ( $p=0,240$ ) (slika 21).



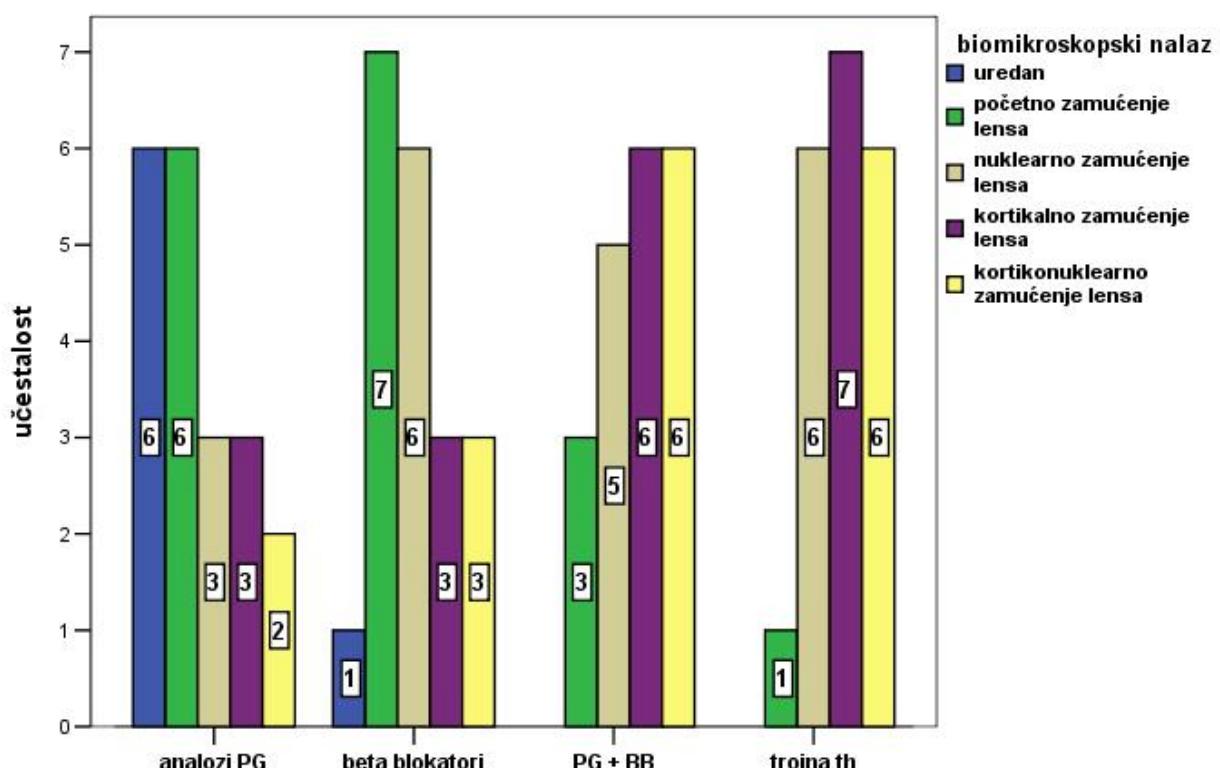
**Slika 21.** Razlika u vrijednostima korigovane vidne oštrine sa korekcijom prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna greška srednje vrijednosti ( $\bar{X} \pm SD$ )  
 $p$  – vjerovatnost; VO – vidna oštrina; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika; analogi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina ( $n=20$ ); beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore ( $n=20$ ); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $n=20$ ); trojna th - pacijenti koji su koristili trojnu terapiju ( $n=20$ )

## 4.6. Analiza biomikroskopskog statusa prednjeg segmenta oka

### 4.6.1. Analiza biomikroskopskog statusa prednjeg segmenta oka prije MLT

Najveća učestalost urednog biomikroskopskog nalaza prije MLT zabilježena je u grupi pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla koji su prije MLT koristili samo analoge prostaglandina sa učestalošću od 6 pacijenata. Niti jedan uredan biomikroskopski nalaz nije zabilježen u skupini pacijenata koji su prije MLT koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore, kao ni u skupini pacijenata koji su prije MLT koristili trojnu terapiju. Najveća učestalost početnog zamućenje leće sa učestalošću od 7 zabilježena je u grupi pacijenata koji su prije MLT primali samo beta-blokatore. Kortikonuklearno zamućenje leće sa učestalošću od 6, što je i bilo najviše zabilježeno je u grupi pacijenata koji su prije MLT koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore, kao i u skupini pacijenata koji su prije MLT koristili trojnu terapiju. (slika 22)



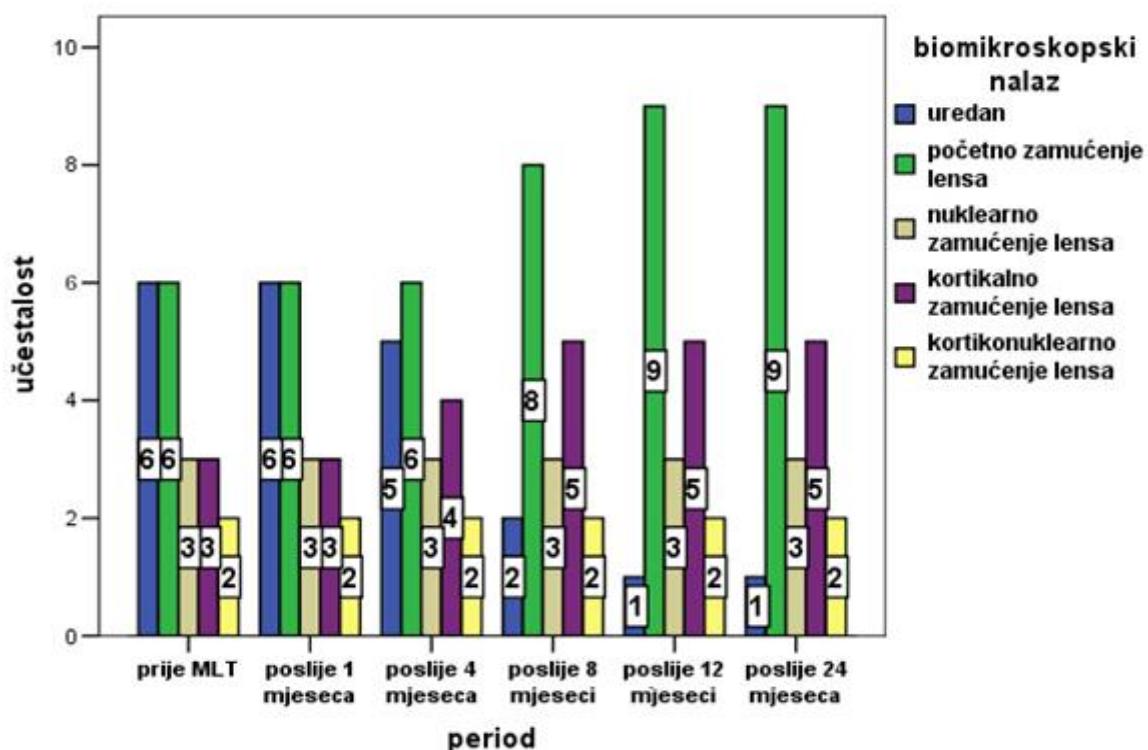
Slika 22. Biomikroskopski status pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla prije MLT

Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N)

p –vjerojatnost; analogi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina (n=20); beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore (n=20); PG + BB – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore (n=20); trojna th – pacijenti koji su koristili trojnu terapiju (n=20)

#### 4.6.2. Analiza biomikroskopskog statusa prednjeg segmenta oka po grupama tokom 24-mjesečnog praćenja

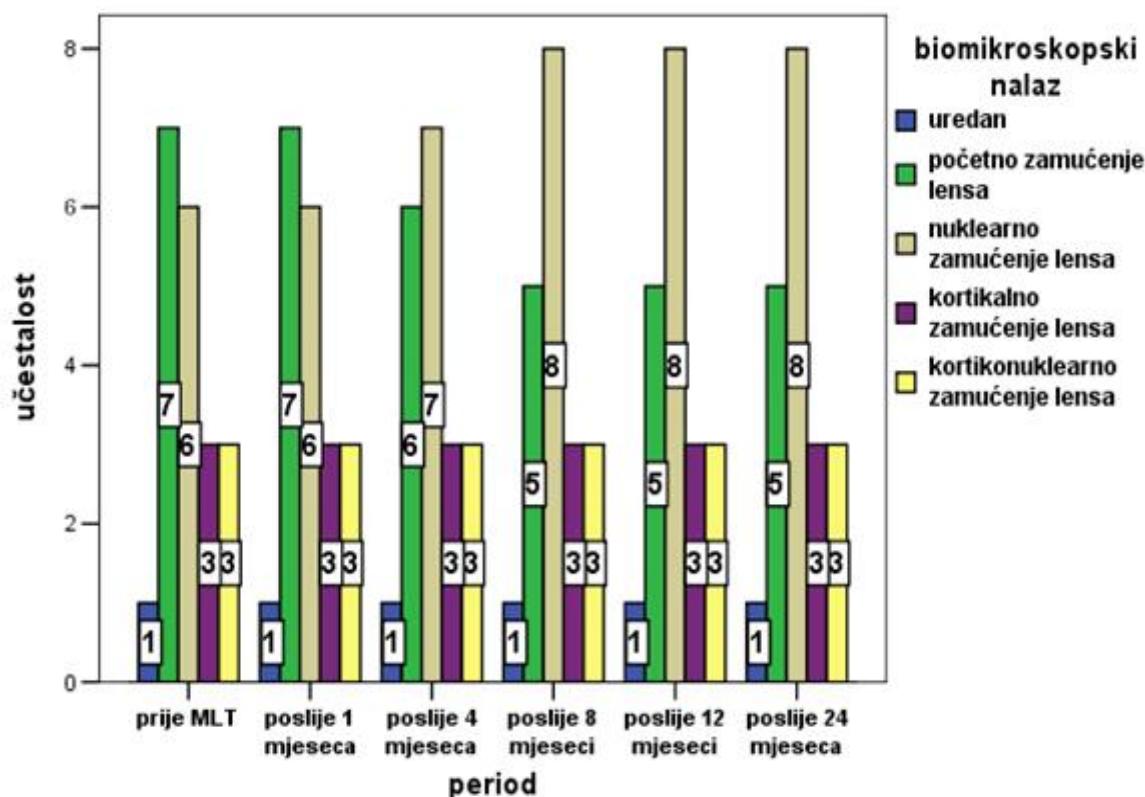
U skupini pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina nalaz se mijenjao na način da je prije MLT, 6 pacijent imalo uredan nalaz, 6 pacijenata početno zamućenje leće, po 3 pacijenata nuklearno i kortikalno zamućenje leće, dok su 2 pacijenta imala kortikonuklearno zamućenje leće. Biomikroskopski nalaz 24 mjeseca poslije MLT od ukupno 20 pacijenata samo 1 pacijent je imalo uredan nalaz, 9 pacijenata je imalo početno zamućenje leće, 3 pacijenata je imalo nuklearno zamućenje leće, 5 pacijenata je imalo kortikalno zamućenje leće, dok su 2 pacijenta imala kortikonuklearno zamućenje leće (slika 23).



*Slika 23. Trend mijenjanja biomikroskospkog statusa u vremenskim intervalima kod pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina*

Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N)  
MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

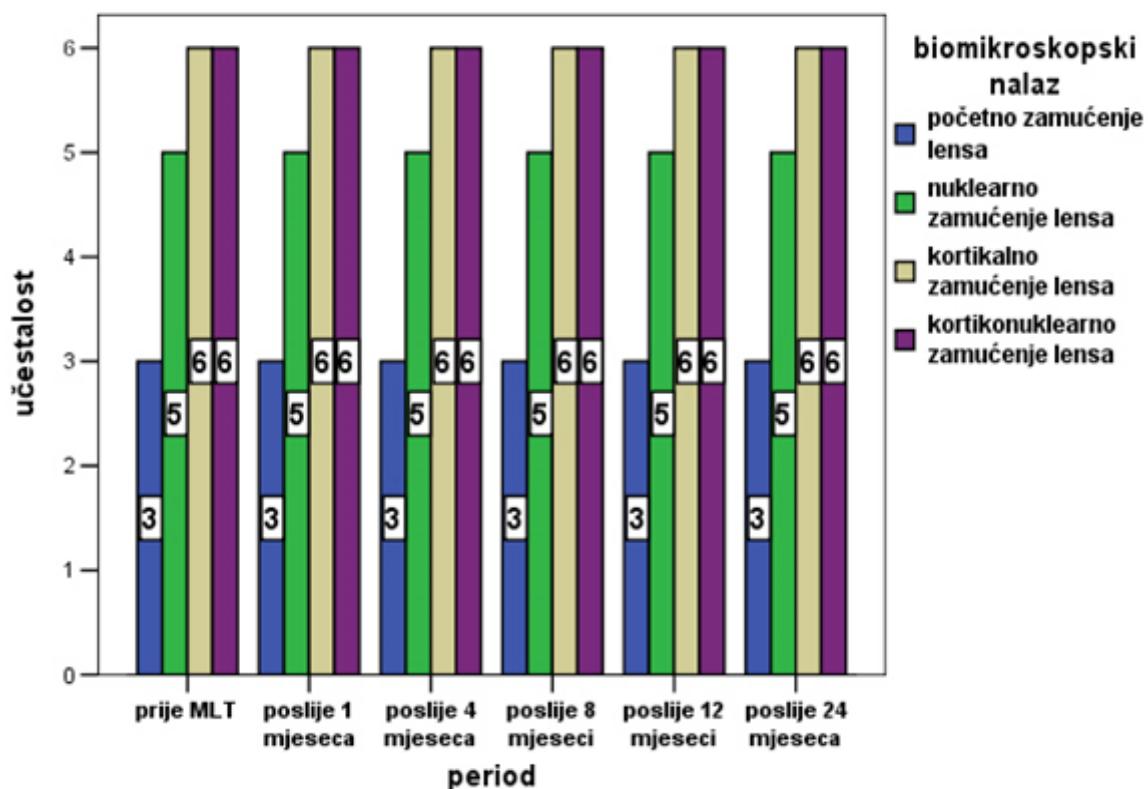
U skupini pacijenata koji su koristili beta-blokatore biomikroskopski nalaz se mijenja na način da je prije MLT 1 pacijent imao uredan nalaz, 7 pacijenata početno zamućenje leće, 6 pacijenata nuklearno zamućenje leće, dok su po 3 pacijenta imala kortikalno i kortikonuklearno zamućenje lensa. Biomikroskopski nalaz 24 mjeseca poslije MLT bio je uredan kod 1 pacijenta od ukupno 20 pacijenata, 5 pacijenata je imalo početno zamućenje leće, 8 pacijenata je imalo nuklearno zamućenje leće, dok su po 3 pacijenta imala kortikalno i kortikonuklearno zamućenje leće (slika 24).



*Slika 24. Trend mijenjanja biomikroskospkog statusa u vremenskim intervalima kod pacijenata koji su koristili beta-blokatore*

Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N)  
MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

U skupini pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore biomikroskopski nalaz se nije mijenjao u periodu od prije MLT pa 24 mjeseca poslije MLT. Od ukupno 20 pacijenata, njih 3 je imalo početno zamućenje leće, 5 pacijenata je imalo nuklearno zamućenje leće, dok je po 6 pacijenata je imalo kortikalno i kortikonuklearno zamućenje leće (slika 25).

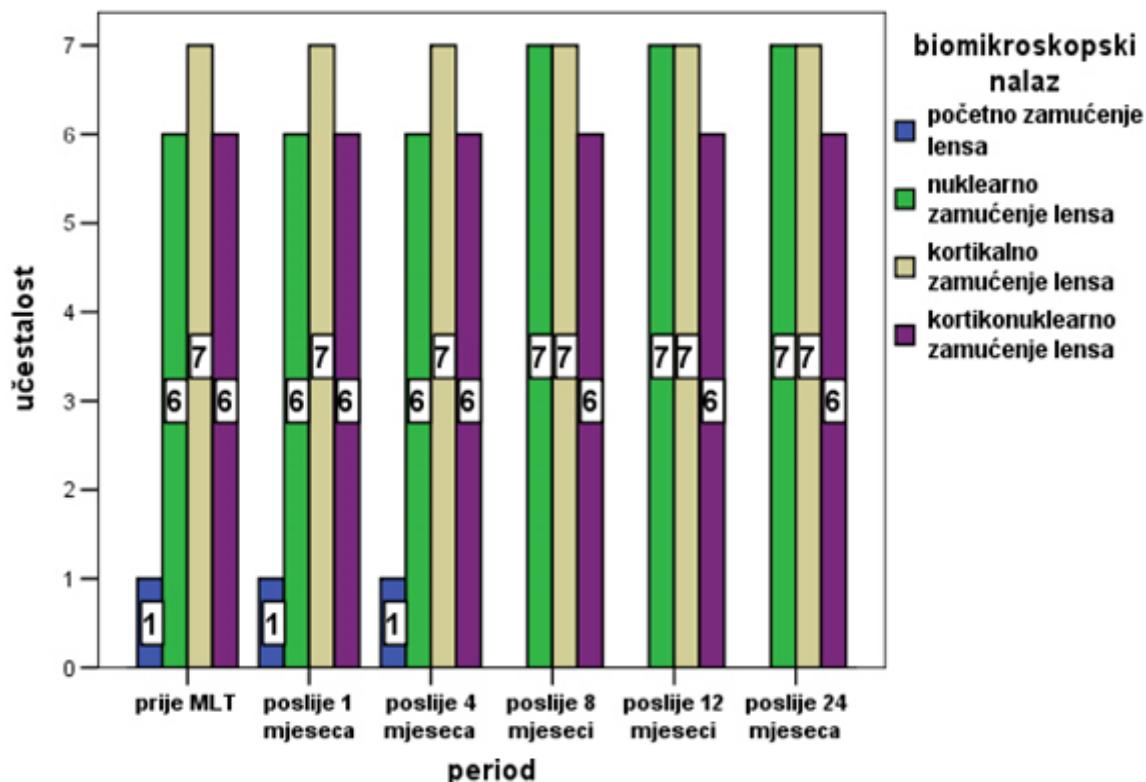


**Slika 25.** Trend mijenjanja biomikroskospkog statusa u vremenskim intervalima kod pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore

Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N)

MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

U skupini pacijenata koji su koristili trojnu terapiju prije MLT, te 1 i 4 mjeseca nakon MLT početno zamućenje leće imao je 1 pacijent, po 6 pacijenata nuklarano i kortikonuklearno zamućenje leće, dok je 7 pacijenata imalo samo kortikalno zamućenje lensa. Nakon 8 mjeseci 1 pacijenet koji je imao uredan nalaz prešao je u kategoriju nuklearnog zamućenja lensa. Ovakva distribucija zadržana je i 12 i 24 mjeseca nakon MLT (slika 26).



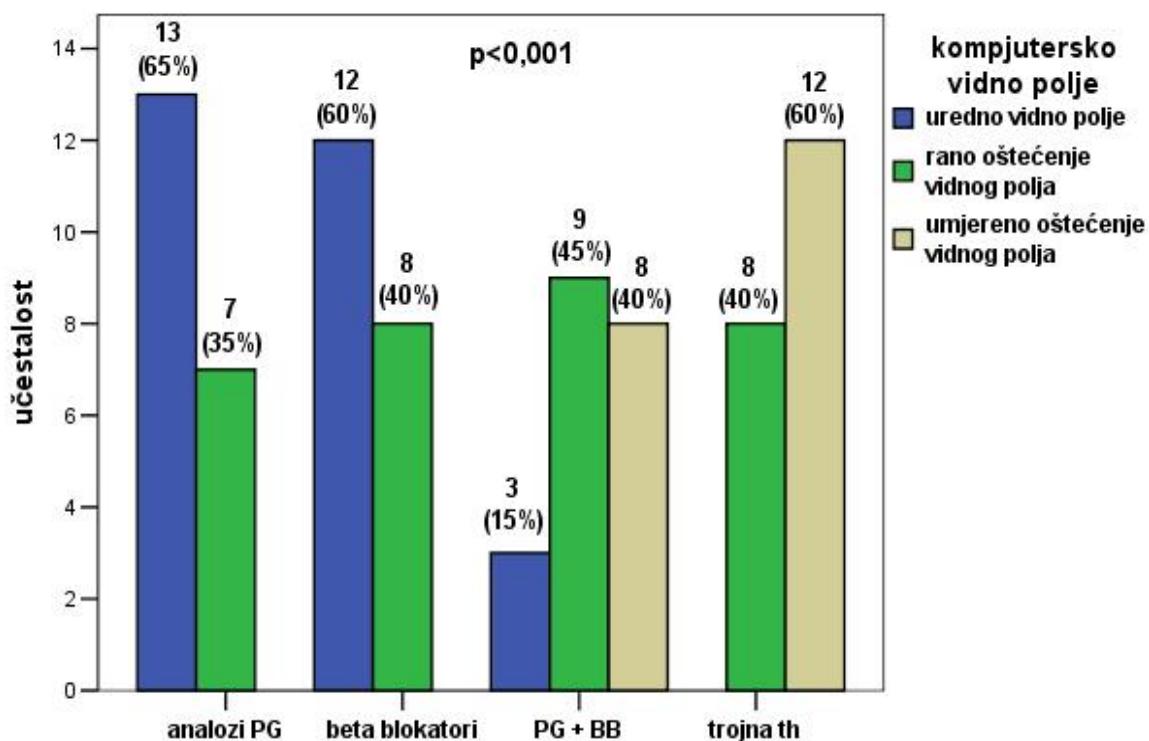
*Slika 26. Trend mijenjanja biomikroskospkog statusa u vremenskim intervalima kod pacijenata koji su koristili trojnu terapiju*

Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N)  
MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

## 4.7. Analiza nalaza kompjuterizovanog vidnog polja

### 4.7.1. Analiza nalaza kompjuterizovanog vidnog polja prije MLT

Najveća učestlost urednog nalaza kompjuterizovanog vidnog polja prije MLT zabilježena je u grupi pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla koji su prije MLT koristili samo analoge prostaglandina sa učestalošću od 13 (65%) pacijenata. Niti jedan uredan nalaz kompjuterizovanog vidnog polja nije zabilježen u skupini pacijenata koji su prije MLT koristili trojnu terapiju. Najveća učestalost umjerenog oštećenja vidnog polja zabilježena je u skupini pacijenata koji su prije MLT koristili trojnu terapiju sa učestalošću od 12 (60%) pacijenata. Umjereno oštećenje vidnog polja zabilježeno je i u skupini pacijenata koji su prije MLT koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore sa učestalošću od 8 (40%) pacijenata. Utvrđena razlika u učestalošću javljanja umjerenog oštećenja vidnog polja prema ispitivanim skupinama bila je statistički signifikantna ( $p<0,001$ ) (slika 27).

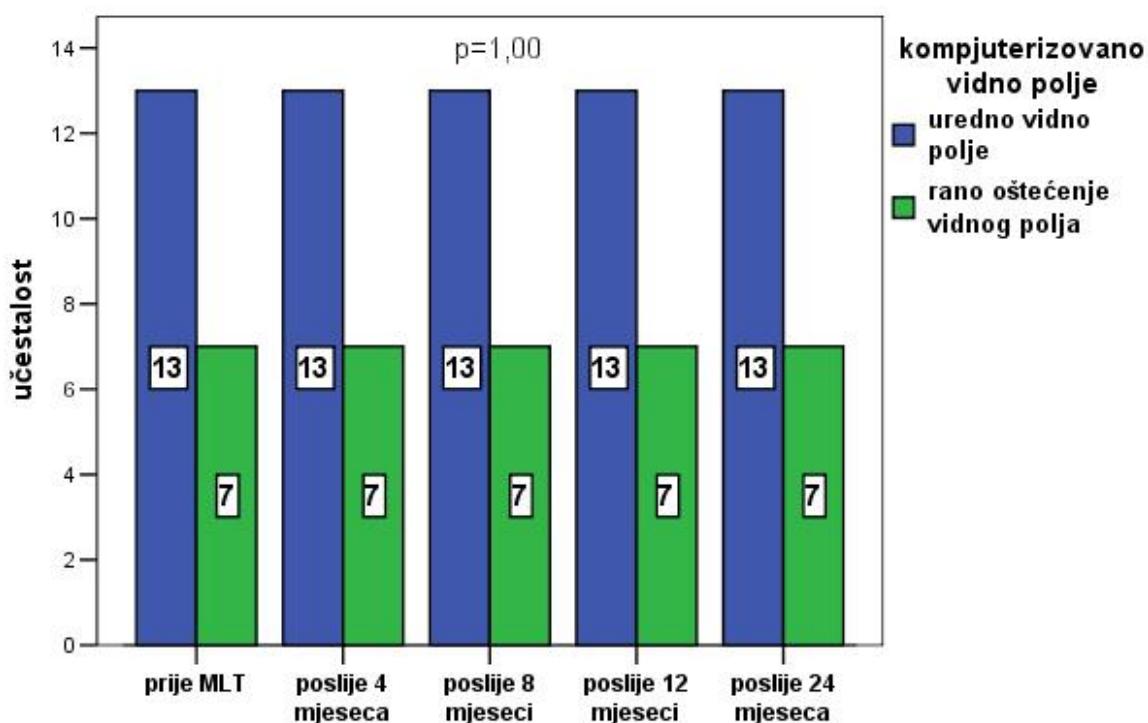


Slika 27. Nalaz kompjuterizovanog vidnog polja kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla prije MLT

Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N), te kao procentualne vrijednosti (%)  
 $p$ -vjerojatnost; analogi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina ( $n=20$ ); beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore ( $n=20$ ); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $n=20$ ); trojna th – pacijenti koji su koristili trojnu terapiju ( $n=20$ )

#### 4.7.2. Analiza nalaza kompjuterizovanog vidnog polja po grupama tokom 24-mjesečnog praćenja

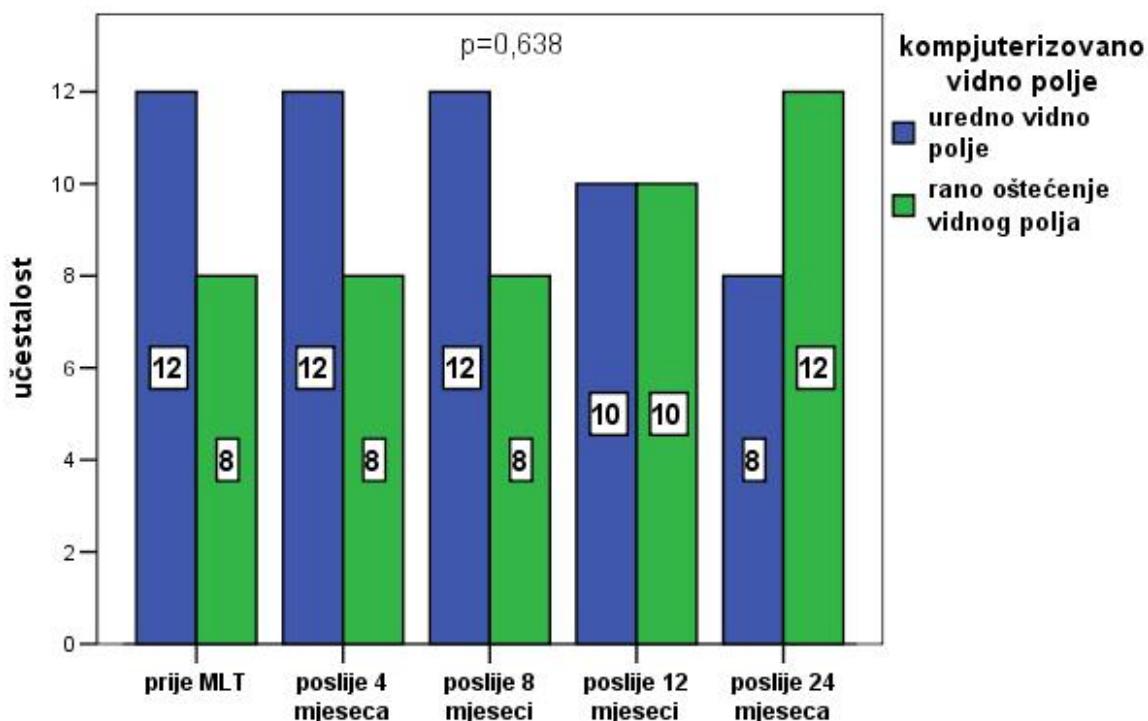
Nalaz kompjuterizovanog vidnog polja kod pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina prije MLT nije se mijenjao u periodu praćenja i imao je distribuciju od 13 pacijenata sa urednim vidnim poljem i 7 pacijenata sa ranim oštećenjem vidnog polja ( $p=1,00$ ) (slika 28).



*Slika 28. Trend mjenjanja nalaza kompjuterizovanog vidnog polja u vremenskim intervalima kod pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina*

Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

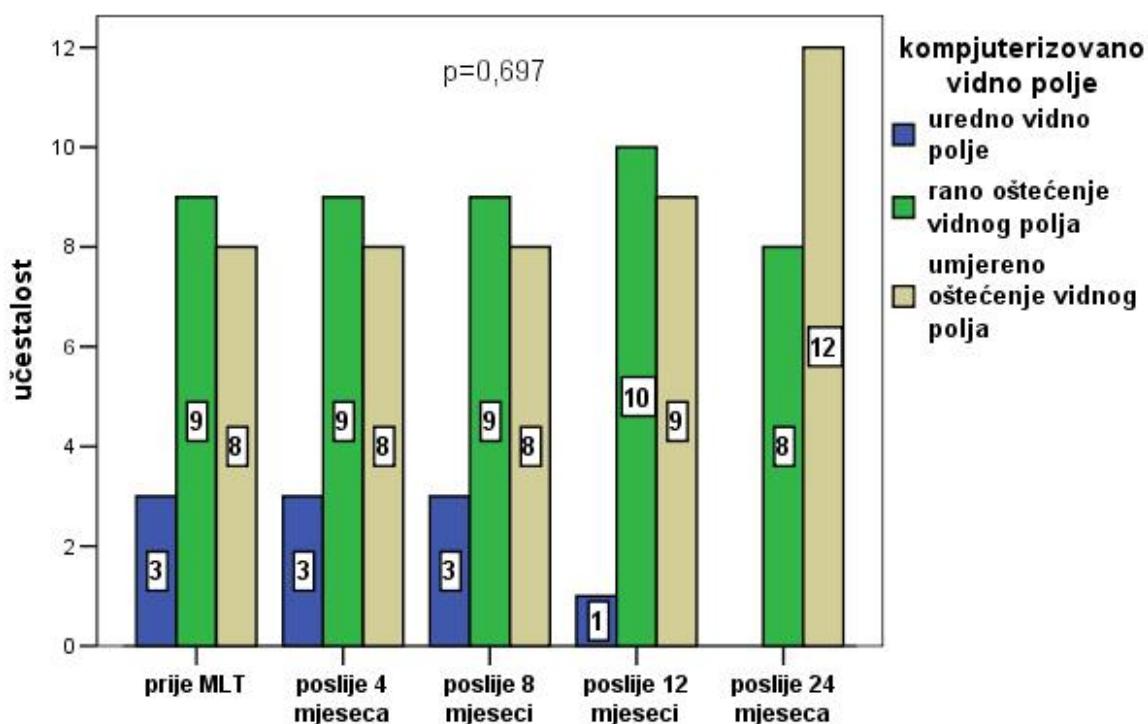
Od ukupno 20 pacijenata koji su koristili beta-blokatore prije MLT njih 12 je imalo uredno vidno polje, dok ostalih 8 rano oštećenje vidnog polja. Ista distribucija je bila 4 i 8 mjeseci nakon MLT, dok 12 mjeseci nakon MLT po 10 pacijenata je imalo uredno vidno polje i rano oštećenje vidnog polja. Uredno vidno polje 24 mjeseca nakon MLT imalo je 8 pacijenata, dok je ostalih 12 imalo rano oštećenje vidnog polja, a trend mijenjanja nalaza vidnog polja u vremenu nije bio statistički signifikantan ( $p=0,638$ ) (slika 29).



*Slika 29. Trend mijenjanja nalaza kompjuterizovanog vidnog polja u vremenskim intervalima kod pacijenata koji su koristili beta-blokatore*

*Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika*

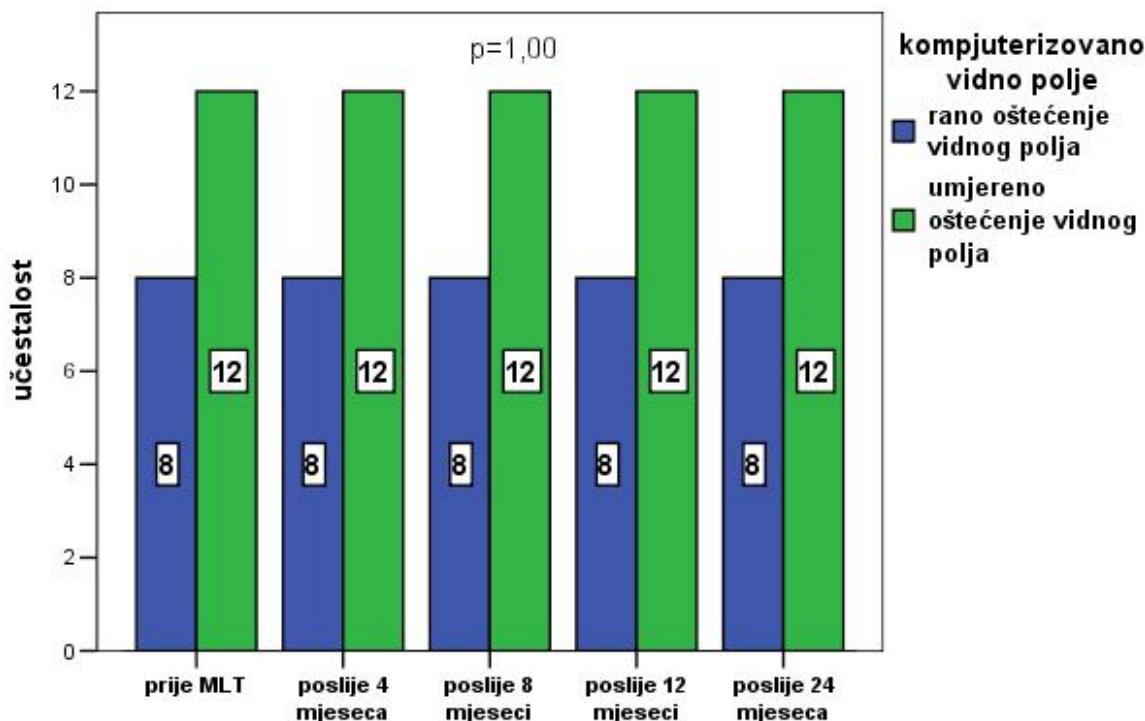
Od ukupno 20 pacijenata koji su koristili i analoage prostaglandina i beta-blokatore prije MLT njih 3 je imalo uredno vidno polje, 9 pacijenata rano oštećenje vidnog polja, a ostalih 8 pacijenata umjерeno oštećenje vidnog polja. Ista distribucija je bila 4 i 8 mjeseci nakon MLT, dok je 12 mjeseci nakon MLT 1 pacijenat imao uredno vidno polje, 10 pacijenata rano oštećenje vidnog polja, a ostalih 9 umjерeno oštećenje vidnog polja. Rezultati 24 mjeseca nakon MLT pokazuju da je 8 pacijenata imalo rano oštećenje vidnog polja, dok je ostalih 12 umjерeno oštećenje vidnog polja, a trend mjenjanja nalaza vidnog polja u vremenu nije bio statistički signifikantan ( $p=0,697$ ) (slika 30).



*Slika 30. Trend mjenjanja u vremenskim intervalima nalaza kompjuterizovanog vidnog polja kod pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore*

Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

Nalaz kompjuterizovanog vidnog polja kod pacijenata koji su koristili trojnu terapiju nije se mijenjao u periodu praćenje i imao je distribuciju od 8 pacijenata sa ranim oštećenjem vidnog polja i 12 pacijenata sa umjerenim oštećenjem vidnog polja ( $p=1,00$ ) (slika 31).



**Slika 31.** Trend mjenjanja u vremenskim intervalima nalaza kompjuterizovanog vidnog polja kod pacijenata koji su koristili-trojnu terapiju

Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

Uredan nalaz vidnog polja u skupini pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina prije MLT zabilježen je kod 13 (65%) pacijenata, u skupini pacijenata koji su koristili beta-blokatore 12 (60%), u skupini koji su koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore 3 (15%), dok je 0 (0%) u skupini pacijenata koji su koristili trojnu terapiju. Isti nalaz zadržan je i kod ostalih mjerena, odnosno 4, 8, 12 i 24 mjeseca nakon MLT u skupini pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina, te skupini pacijenata koji su koristili trojnu terapiju prije MLT. U ostale 2 skupine pacijenata došlo je do pogoršanja nalaza 24 mjeseca nakon MLT. Utvrđena razlika u nalazu kompjuterizovanog vidnog polja prije i nakon svih mjerena poslije MLT između posmatranih grupa bila je statistički signifikantna ( $p<0,001$ ), što je prikazano u tabeli 5.

**Tabela 5. Distribucija kompjuterizovanog vidnog polja kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla u periodima praćenja (prije i nakon MLT)**

Varijabla	Grupa Analozi PG (n=20)	Grupa Beta-blokatori (n=20)	Grupa PG + BB (n=20)	Grupa Trojna th (n=20)	p
<b>KVP prije MLT (uredan/rano oštećenje/umjereni oštećenje)</b>	13 (65%) 7 (35%) 0 (0%)	12 (60%) 8 (40%) 0 (0%)	3 (15%) 9 (45%) 8 (40%)	0 (0%) 8 (40%) 12 (60%)	<0,001
<b>KVP 4 mjeseca nakon</b>					
MLT (uredan/rano oštećenje/umjereni oštećenje)	13 (65%) 7 (35%) 0 (0%)	12 (60%) 8 (40%) 0 (0%)	3 (15%) 9 (45%) 8 (40%)	0 (0%) 8 (40%) 12 (60%)	<0,001
<b>KVP 8 mjeseci nakon</b>					
MLT (uredan/rano oštećenje/umjereni oštećenje)	13 (65%) 7 (35%) 0 (0%)	12 (60%) 8 (40%) 0 (0%)	3 (15%) 9 (45%) 8 (40%)	0 (0%) 8 (40%) 12 (60%)	<0,001
<b>KVP 12 mjeseci nakon</b>					
MLT (uredan/rano oštećenje/umjereni oštećenje)	13 (65%) 7 (35%) 0 (0%)	10 (50%) 10 (50%) 0 (0%)	1 (5%) 10 (50%) 9 (45%)	0 (0%) 8 (40%) 12 (60%)	<0,001
<b>KVP 24 mjeseca nakon</b>					
MLT (uredan/rano oštećenje/umjereni oštećenje)	13 (65%) 7 (35%) 0 (0%)	8 (40%) 12 (60%) 0 (0%)	0 (0%) 8 (40%) 12 (60%)	0 (0%) 8 (40%) 12 (60%)	<0,001

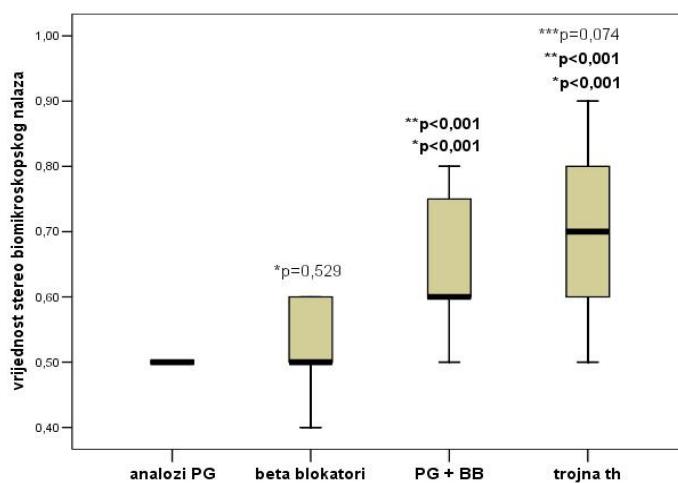
Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N), te kao procentualne vrijednosti (%)  
 $p$  – vjerovatnost; KPV - kompjuterizovano vidno polje; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika; Analozi PG - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina (n=20); Beta-blokatori - pacijenti koji su koristili beta-blokatore (n=20); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore (n=20); Trojna th - pacijenti koji su koristili trojnu terapiju (n=20)

## 4.8. Analiza ekskavacije PNO metodom kliničke stereobiomikroskopije

### 4.8.1. Analiza ekskavacije PNO metodom kliničke stereobiomikroskopije prije MLT

Najveća ekskavacija, evidentirana subjektivnom metodom kliničke stereoskopske biomikroskopije, zabilježena je kod pacijenata koji su prije MLT koristili trojnu terapiju i iznosila je 0,7 (0,6-0,8) i bila je značajno veća od vrijednosti ekskavacije kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo analoge prostaglandina 0,5 (0,5-0,5) ( $p<0,001$ ), kao i od vrijednosti ekskavacije kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo beta-blokatore 0,5 (0,5-0,6) ( $p<0,001$ ). Veličina ekskavacije kod pacijenata koji su prije MLT koristili dvojnu terapiju i veličina ekskavacije kod pacijenata koji su prije MLT tretirani trojnom antiglaukomskom terapijom je bila 0,6 (0,6-0,77), bez statistički značajne razlike između ove dvije grupe pacijenata ( $p=0,074$ ).

Veličina ekskavacije PNO, evidentirane metodom stereobiomikroskopije, kod pacijenata koji su prije MLT koristili i dvojnu antiglaukomsku topikalnu terapiju (i analoge prostaglandina i beta-blokatore) bila je značajno veća u odnosu na veličinu ekskavacije PNO kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo analoge prostaglandina ( $p<0,001$ ), kao i od veličine ekskavacije PNO kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo beta-blokatore ( $p<0,001$ ). Razlika veličine ekskavacije PNO, evidentirane metodom stereobiomikroskopije, kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo analoge prostaglandina u odnosu na pacijente tretirane beta-blokatorima nije bila statistički značajna ( $p=0,529$ ) (slika 32).



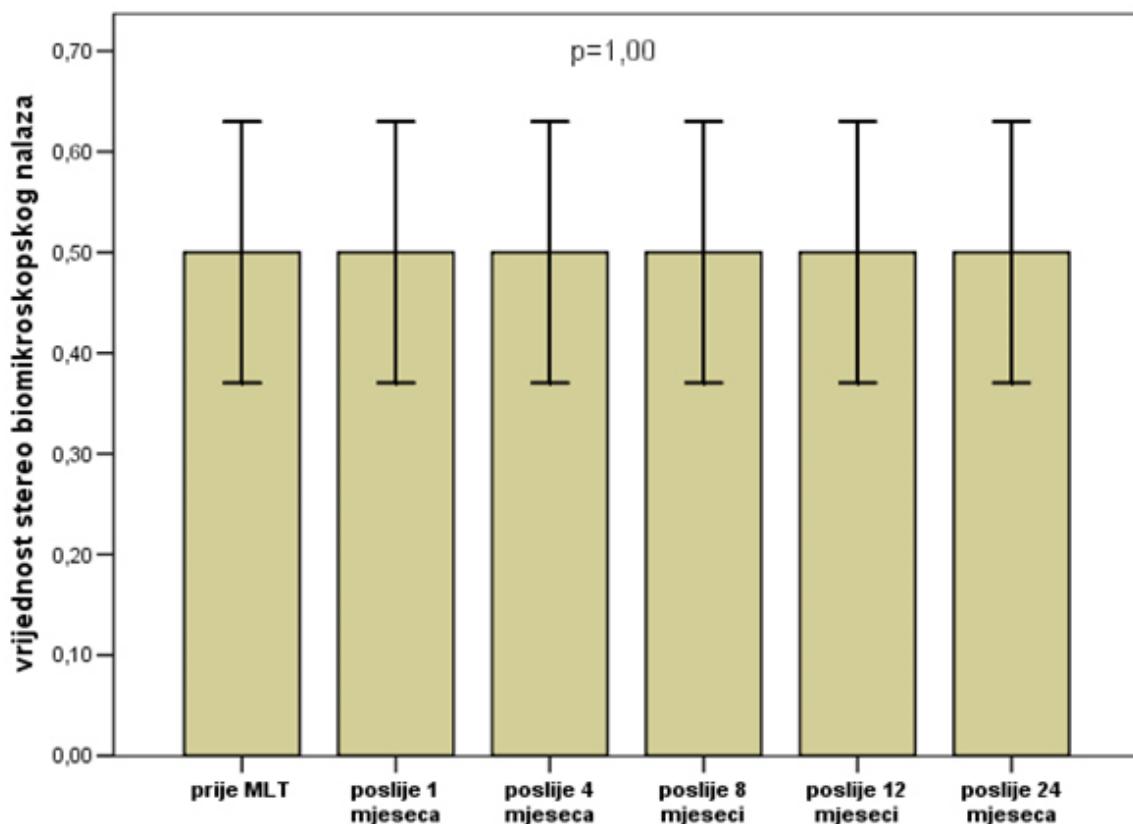
Slika 32. Veličina ekskavacije PNO evidentirane metodom kliničke stereobiomikroskopije, kod pacijenata sa POAG prije MLT

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)

$p$  – vjerovatnost; analozi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina ( $n=20$ ); beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore ( $n=20$ ); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $n=20$ ); trojna th – pacijenti koji su koristili trojnu terapiju ( $n=20$ ); \* u odnosu na pacijente koji su koristili analoge prostaglandina; \*\* u odnosu na pacijenti koji su koristili beta-blokatore; \*\*\* u odnosu na pacijenti koji su koristili primari analoge prostaglandina i beta-blokatore

#### 4.8.2. Analiza ekskavacije PNO metodom kliničke stereobiomikroskopije po grupama tokom 24-mjesečnog praćenja

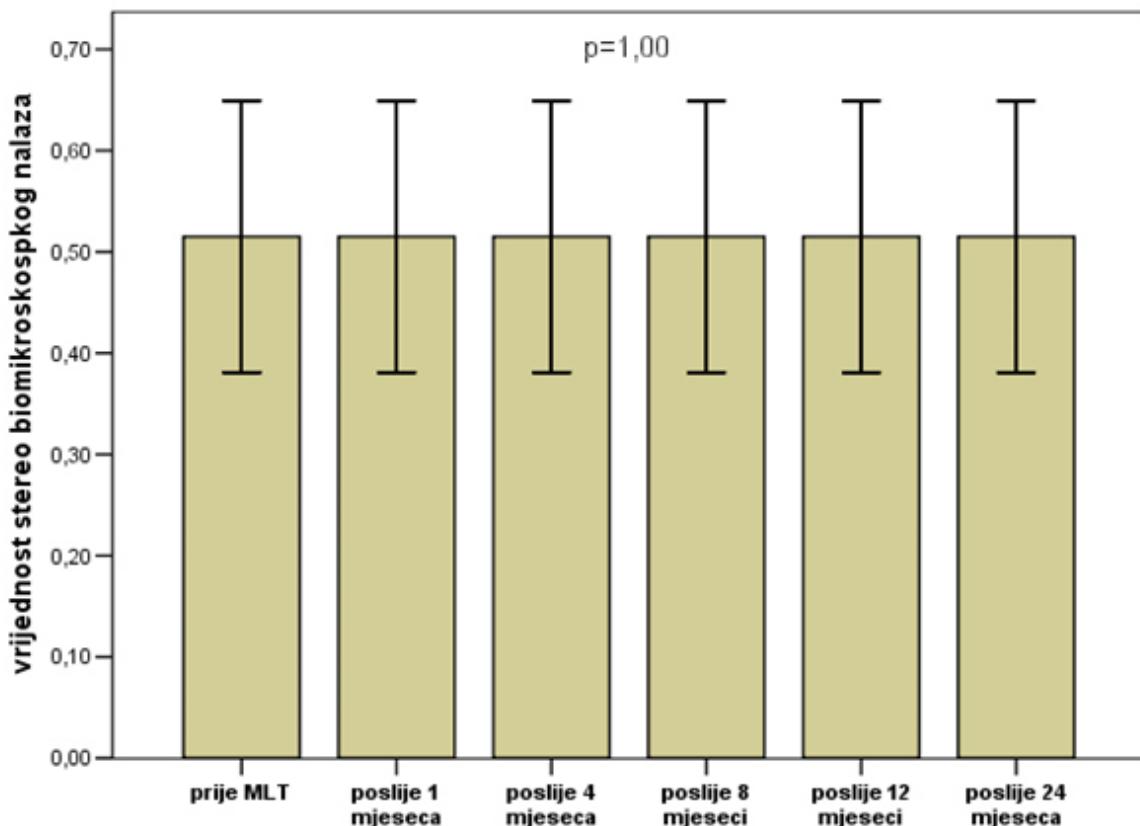
Prosječna veličina ekskavacije PNO, izražena kroz odnos površine ekskavacije u odnosu na površinu optičkog diska (vrijednost E/D), evidentirana metodom kliničke stereobiomikroskopije, u skupini pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina prije MLT i tokom svih vremenskih intervala, tokom kojih se nije mijenjala, iznosila je  $0,50 \pm 0,06$ , i statistički nije signifikantno ( $p=1,00$ ) prikazana je na slici 33.



*Slika 33. Trend mijenjanja vrijednosti E/D (odnos površine ekskavacije i površine optičkog diska), evidentirane metodom kliničke stereobiomikroskopije, u vremenskim intervalima kod pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina*

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna greška srednje vrijednosti ( $\bar{X} \pm SD$ )  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

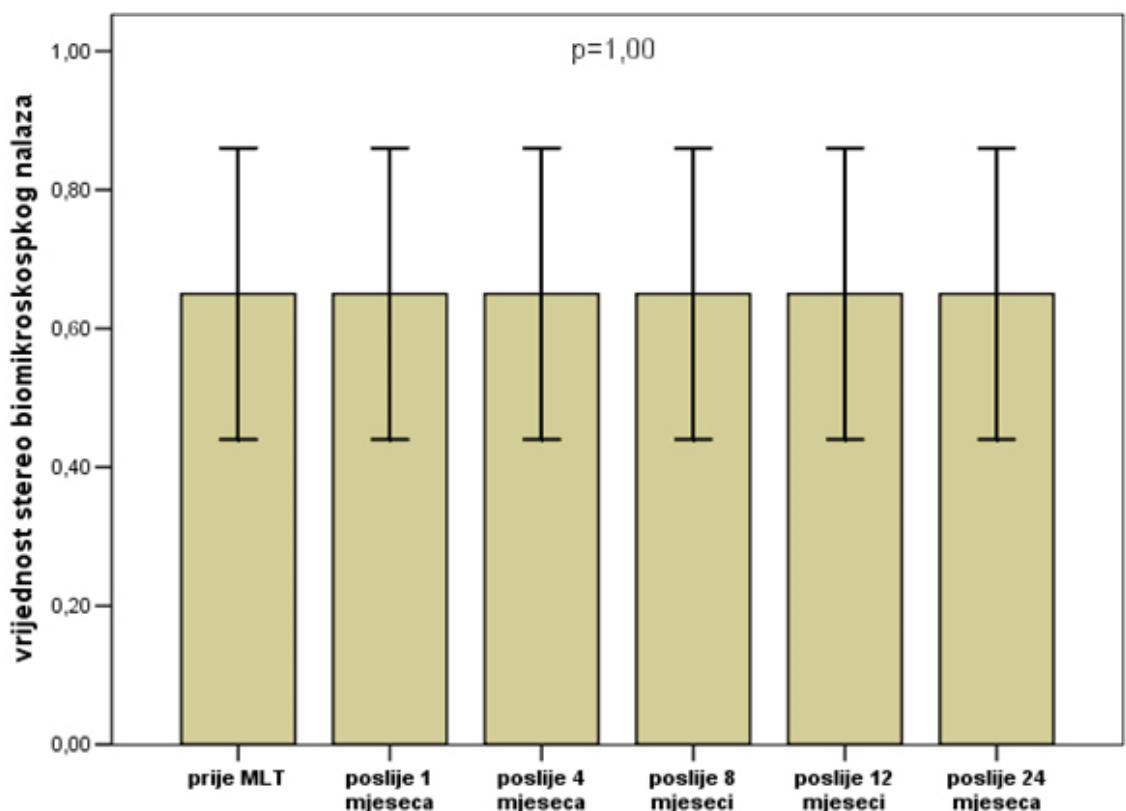
Prosječna vrijednost E/D, evidentirana metodom kliničke stereobiomikroskopije, u skupini pacijenata koji su koristili beta-blokatore prije MLT i tokom svih vremenskih intervala, tokom kojih se nije mijenjala, iznosila je  $0,51 \pm 0,06$ , i statistički nije signifikantno ( $p=1,00$ ) prikazana je na slici 34.



**Slika 34.** Trend mijenjanja vrijednosti E/D (odnos površine ekskavacije i površine optičkog diska), evidentirane metodom kliničke stereobiomikroskopije, u vremenskim intervalima kod pacijenata koji su koristili beta-blokatore

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna greška srednje vrijednosti ( $\bar{X} \pm SD$ )  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

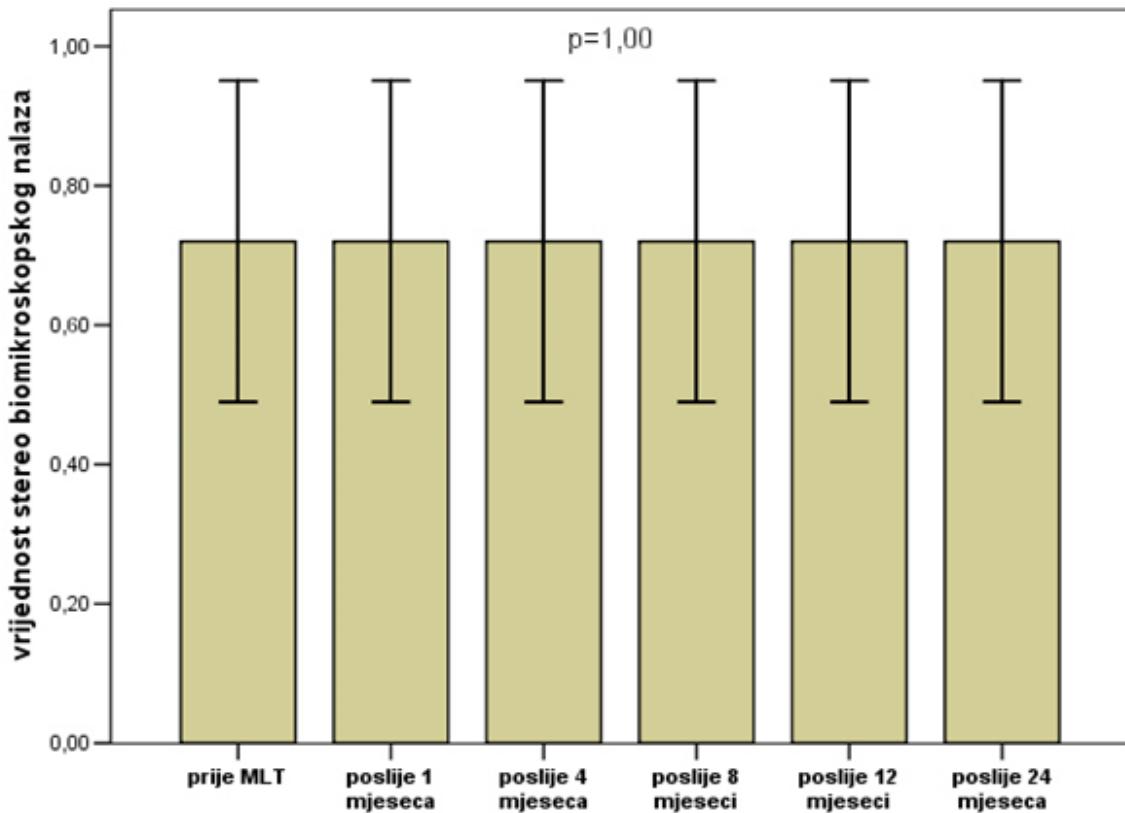
Prosječna veličina ekskavacije, vrijednost E/D, evidentirana metodom kliničke stereobiomikroskopije, u skupini pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore prije MLT i tokom svih vremenskih intervala, tokom kojih se nije mijenjala, iznosila je  $0,65 \pm 0,10$ , i statistički nije signifikantno ( $p=1,00$ ) prikazana je na slici 35.



*Slika 35. Trend mijenjanja vrijednosti E/D (odnos površine ekskavacije i površine optičkog diska), evidentirane metodom kliničke stereobiomikroskopije, u vremenskim intervalima kod pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore*

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna greška srednje vrijednosti ( $\bar{X} \pm SD$ )  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

Prosječna veličina ekskavacije, izražena kroz vrijednost odnosa E/D, evidentirana metodom kliničke stereobiomikroskopije, u skupini pacijenata koji su koristili trojnu terapiju prije MLT i tokom svih vremenskih intervala, tokom kojih se nije mijenjala, iznosila je  $0,72 \pm 0,11$ , i statistički nije signifikantno ( $p=1,00$ ) prikazana je na slici 36.



**Slika 36.** Trend mijenjanja vrijednosti E/D (odnos površine ekskavacije i površine optičkog diska), evidentirane metodom kliničke stereobiomikroskopije, u vremenskim intervalima kod pacijenata koji su koristili trojnu terapiju

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna greška srednje vrijednosti ( $\bar{X} \pm SD$ )  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

Vrijednosti odnosa E/D, evidentirane metodom kliničke stereobiomikroskopije, bile su najniže tokom svih perioda praćenja u skupini pacijenata koji su primali analoge prostaglandina, a najviše vrijednosti odnosa E/D zabilježene su u skupini pacijenata koji su primali trojnu terapiju. Utvrđena razlika za svaki period praćenja odnosa E/D, evidentirana metodom kliničke stereobiomikroskopije, između ispitivanih grupa bila je statistički signifikantna ( $p<0,001$ ) (tabela 6).

**Tabela 6.** Vrijednosti E/D (odnos površine ekskavacije i površine optičkog diska), evidentirane metodom kliničke stereobiomikroskopije, u periodu praćenja između ispitivanih grupa pacijenata

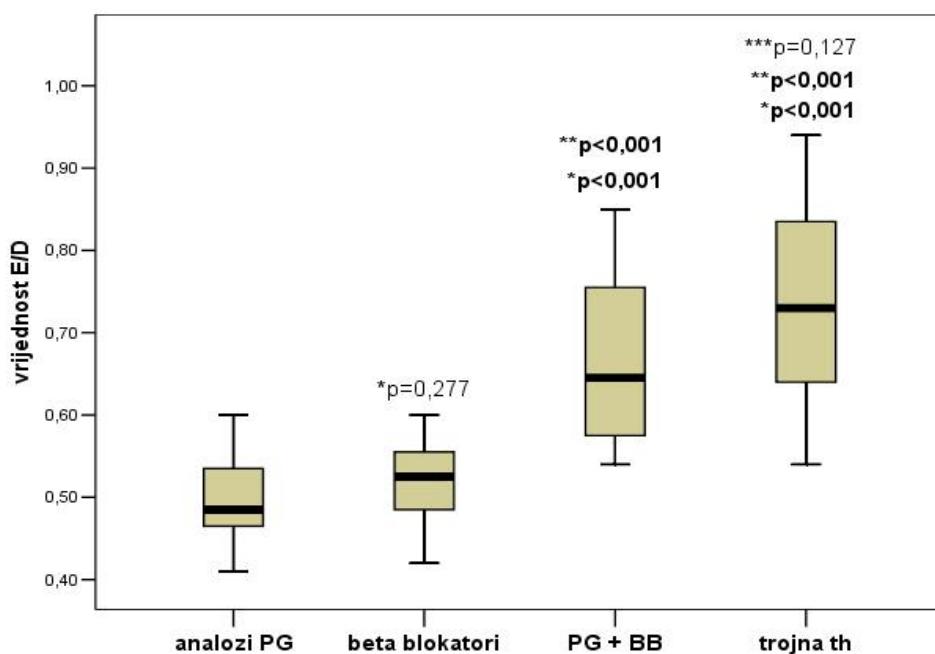
Varijabla	Grupa Analozi PG (n=20)	Grupa Beta-blokatori (n=20)	Grupa PG + BB (n=20)	Grupa Trojna th (n=20)	p
<b>stereo BMN prije MLT</b>	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,5-0,6)	0,6 (0,6-0,77)	0,7 (0,6-0,8)	<0,001
<b>stereo BMN 1 mjesec nakon MLT</b>	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,5-0,6)	0,6 (0,6-0,77)	0,7 (0,6-0,8)	<0,001
<b>stereo BMN 4 mjeseca nakon MLT</b>	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-0,6)	0,6 (0,6-0,77)	0,7 (0,6-0,8)	<0,001
<b>stereo BMN 8 mjeseci nakon MLT</b>	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-0,6)	0,6 (0,6-0,77)	0,7 (0,6-0,8)	<0,001
<b>stereo BMN 12 mjeseci nakon MLT</b>	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-0,6)	0,6 (0,6-0,77)	0,7 (0,6-0,8)	<0,001
<b>stereo BMN 24 mjeseca nakon MLT</b>	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-0,6)	0,6 (0,6-0,77)	0,7 (0,6-0,8)	<0,001

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standaradna greška srednje vrijednosti ( $\bar{X} \pm SD$ )  
 $p$  – vjerovatnost; stereo BMN - stereo biomikroskopski nalaz; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika; Analozi PG - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina (n=20); Beta-blokatori - pacijenti koji su koristili beta-blokatore (n=20); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore (n=20); Trojna th - pacijenti koji su koristili trojnu terapiju (n=20)

## **4.9. Analiza ekskavacije PNO, izražene kroz odnos površine ekskavacije u odnosu na površinu optičkog diska (E/D), utvrđene OCT**

### **4.9.1. Analiza E/D (odnos površine ekskavacije i povšine optičkog diska) prije MLT utvrđene OCT**

Najviša vrijednost E/D zabilježena je kod pacijenata koji su prije MLT koristili trojnu terapiju i iznosila je 0,73 (0,63-0,83) i bila je značajno viša od vrijednosti E/D kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo analoge prostaglandina 0,48 (0,46-0,53) ( $p<0,001$ ), od vrijednosti E/D kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo beta-blokatore 0,52 (0,48-0,55) ( $p<0,001$ ), ali statistički neznačajno viša od vrijednosti E/D kod pacijenata koji su prije MLT koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore 0,64 (0,57-0,77) ( $p=0,127$ ). Vrijednost E/D kod pacijenata koji su prije MLT koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore bila je značajno viša od vrijednosti E/D kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo analoge prostaglandina ( $p<0,001$ ), kao i od vrijednosti E/D kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo beta-blokatore ( $p<0,001$ ). Vrijednost E/D kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo analoge prostaglandina i beta-blokatore nije bila statistički značajna ( $p=0,277$ ) (slika 37).

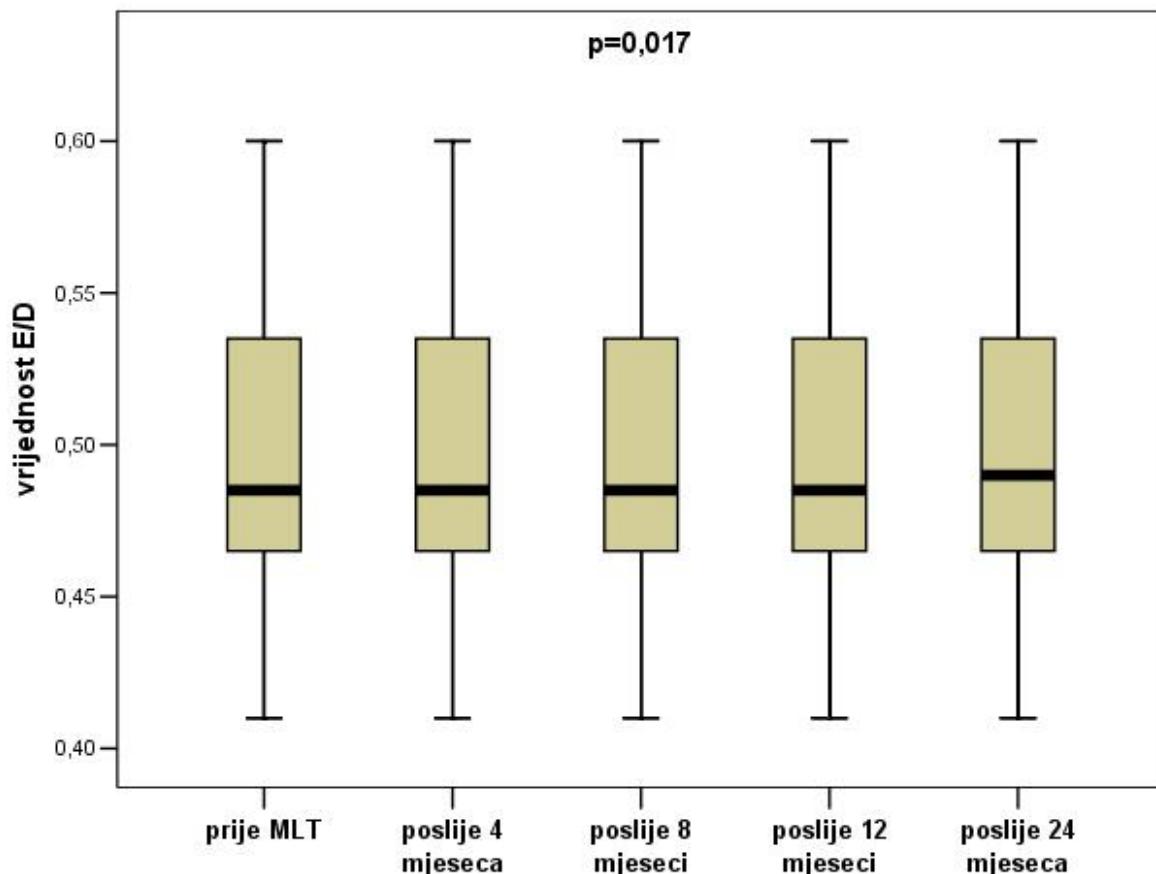


**Slika 37.** Vrijednost E/D (odnos površine ekskavacije i povšine optičkog diska) kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla prije MLT

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; analogi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina ( $n=20$ ); beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore ( $n=20$ ); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $n=20$ ); trojna th – pacijenti koji su koristili trojnu terapiju ( $n=20$ ); \* u odnosu na pacijente koji su koristili analoge prostaglandina; \*\* u odnosu na pacijenti koji su koristili beta-blokatore; \*\*\* u odnosu na pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore; E/D - odnos ekskavacije i optičkog diska

#### 4.9.2. Analiza E/D (odnos površine ekskavacije i povšine optičkog diska) po grupama utvrđene OCT tokom 24-mjesečnog praćenja

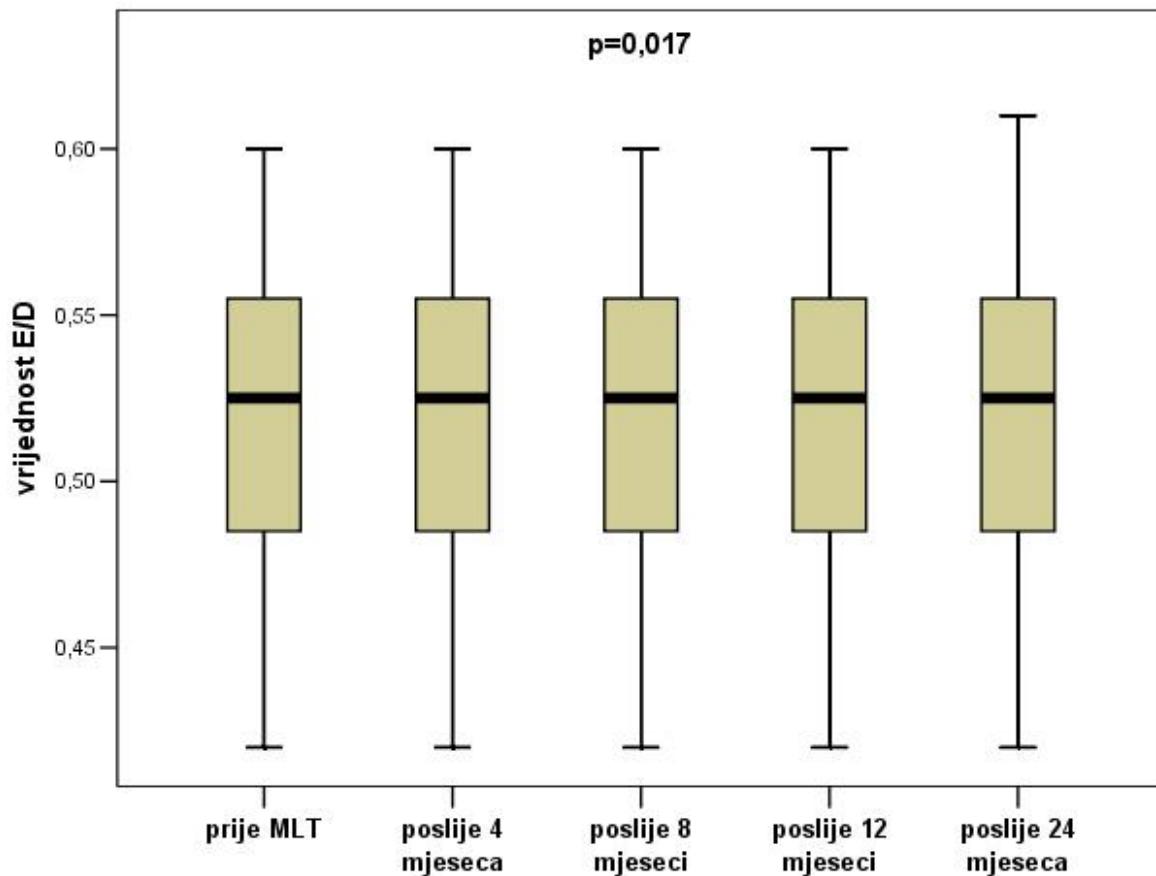
Kod pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina vrijednost E/D prije MLT, te 4, 8 i 12 mjeseci poslije MLT iznosila je 0,48 (0,46-0,53), dok je 24 mjeseca poslije MLT iznosila je 0,49 (0,46-0,55). Trend mijenjanja vrijednosti E/D u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p=0,017$ ) (slika 38).



*Slika 38. Vrijednost E/D (odnos površine ekskavacije i povšine optičkog diska) kod pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina u vremenskim intervalima*

*Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
p – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika*

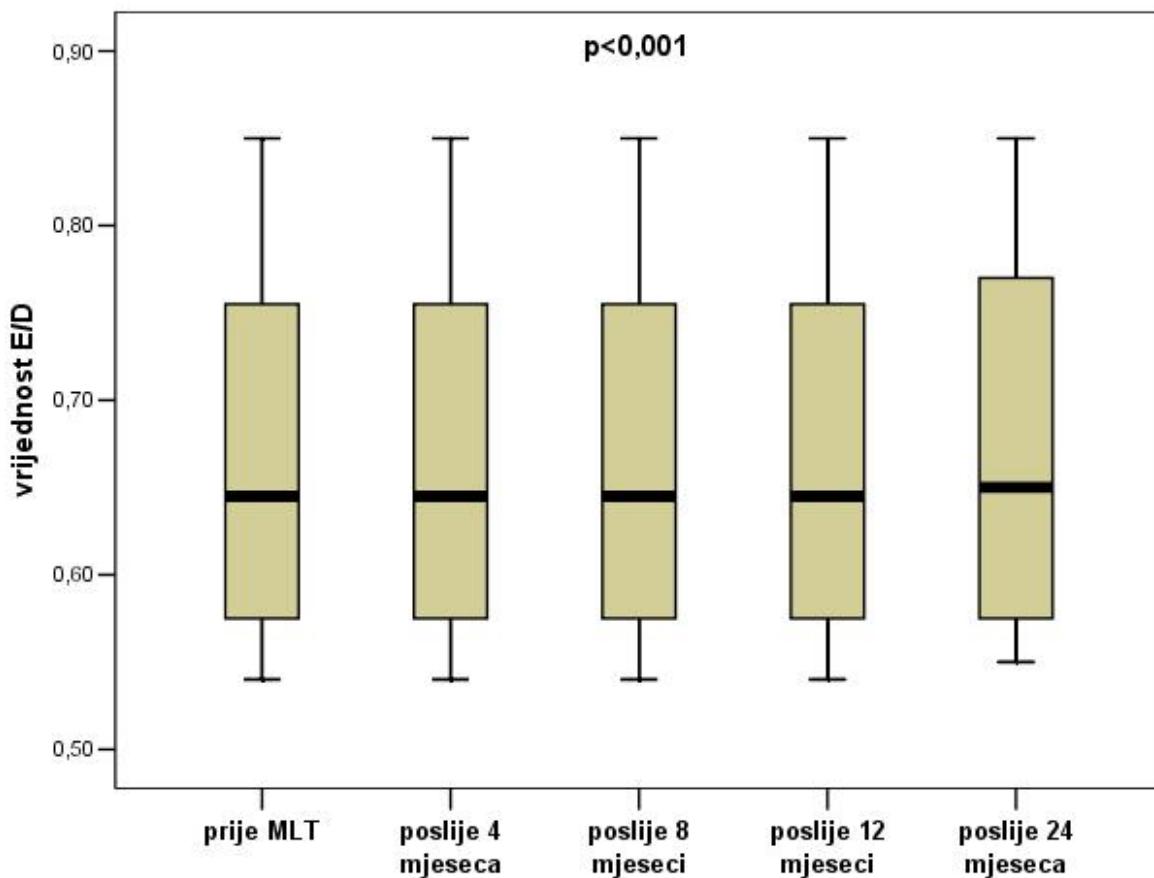
Kod pacijenata koji su koristili beta-blokatore vrijednost E/D prije MLT, te 4, 8 i 12 mjeseci poslije MLT iznosila je 0,52 (0,48-0,55), dok je vrijednost E/D 24 mjeseca poslije MLT iznosila 0,53 (0,48-0,56). Trend mijenjanja vrijednosti E/D u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p=0,017$ ) (slika 39).



**Slika 39.** Vrijednost E/D (odnos površine ekskavacije i povšine optičkog diska) kod pacijenata koji su koristili beta-blokatore u vremenskim intervalima

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

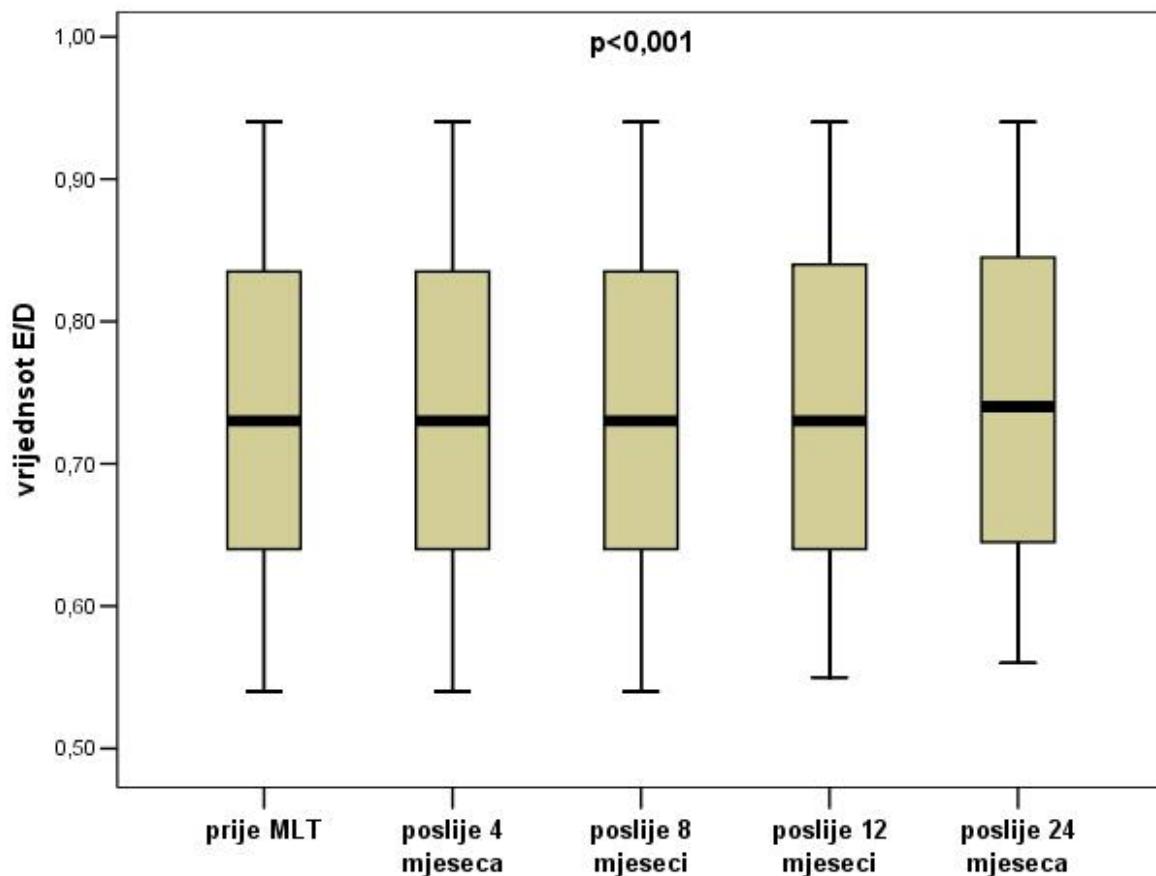
Kod pacijenata koji su koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore vrijednost E/D prije MLT, te 4, 8 i 12 mjeseci poslije MLT iznosila je 0,64 (0,57-0,77), dok je 24 mjeseca poslije MLT vrijednost iznosila 0,65 (0,57-0,79). Trend mijenjanja vrijednosti E/D u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (slika 40).



**Slika 40.** Vrijednost E/D (odnos površine ekskavacije i površine optičkog diska) kod pacijenata koji su koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore u vremenskim intervalima

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

Kod pacijenata koji su primali trojnu terapiju vrijednost E/D prije MLT, te 4 i 8 mjeseci poslije MLT iznosila je 0,73 (0,63-0,83). Vrijednost E/D 12 mjeseci poslije MLT iznosila je 0,73 (0,63-0,84), dok 24 mjeseca poslije MLT iznosila 0,74 (0,64-0,84). Trend mijenjanja vrijednosti E/D u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (slika 41).



**Slika 41.** Vrijednost E/D (odnos površine ekskavacije i površine optičkog diska) kod pacijenata koji su koristili trojnu terapiju u vremenskim intervalima

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

Vrijednosti E/D bila su najniže tokom svih perioda praćenja u skupini pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina, a najviše vrijednosti zabilježene su u skupini pacijenata koji su primali trojnu terapiju. Utvrđena razlika za svaki period mjerjenja E/D između ispitivanih grupa bila je statistički signifikantna ( $p<0,001$ ) (tabela 7).

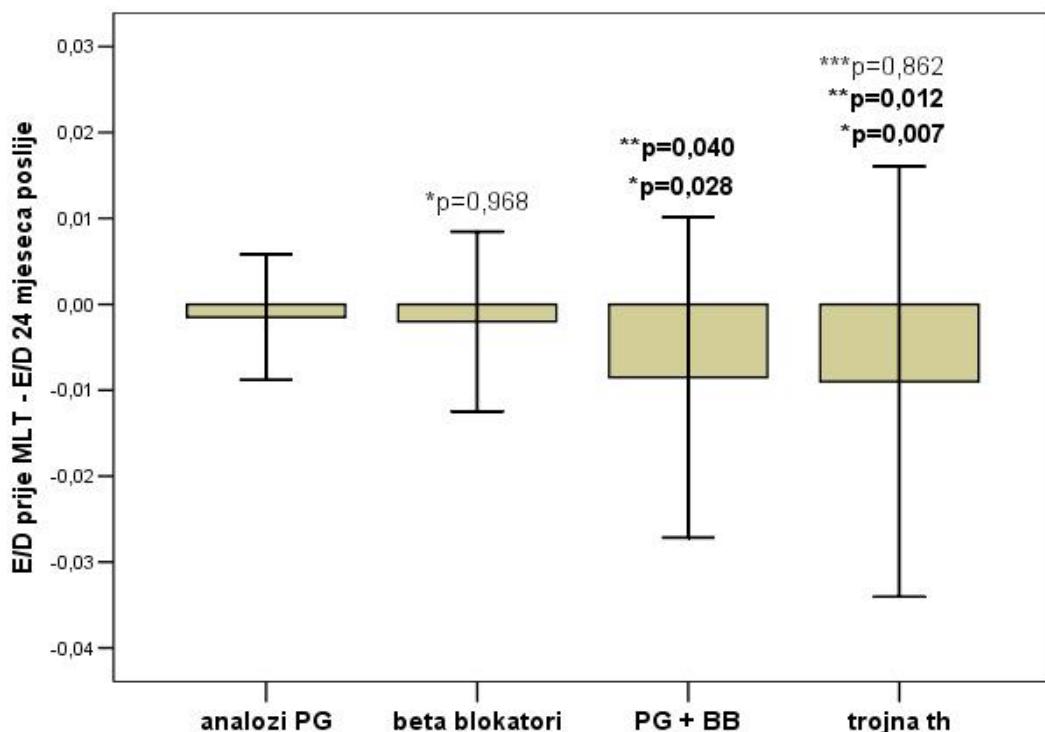
**Tabela 7.** Vrijednosti E/D (odnos površine ekskavacije i površine optičkog diska) u periodu praćenja između ispitivanih grupa pacijenata

Varijabla	Grupa Analozi PG (n=20)	Grupa Beta-blokatori (n=20)	Grupa PG + BB (n=20)	Grupa Trojna th (n=20)	p
E/D prije MLT	0,48 (0,46-0,53)	0,52 (0,48-0,55)	0,64 (0,57-0,77)	0,73 (0,63-0,83)	<0,001
E/D 4 mjeseca nakon MLT	0,48 (0,46-0,53)	0,52 (0,48-0,55)	0,64 (0,57-0,77)	0,73 (0,63-0,83)	<0,001
E/D 8 mjeseci nakon MLT	0,48 (0,46-0,53)	0,52 (0,48-0,55)	0,64 (0,57-0,77)	0,73 (0,63-0,83)	<0,001
E/D 12 mjeseci nakon MLT	0,48 (0,46-0,53)	0,52 (0,48-0,55)	0,64 (0,57-0,77)	0,73 (0,63-0,84)	<0,001
E/D 24 mjeseca nakon MLT	0,49 (0,46-0,53)	0,52 (0,48-0,55)	0,65 (0,57-0,79)	0,74 (0,64-0,84)	<0,001

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna greška srednje vrijednosti ( $\bar{X} \pm SD$ )  
 $p$  – vjerovatnost; E/D - odnos ekskavacije i optičkog diska; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika; Analozi PG - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina (n=20); Beta-blokatori - pacijenti koji su koristili beta-blokatore (n=20); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore (n=20); Trojna th - pacijenti koji su koristili trojnu terapiju (n=20)

Najveća razlika u vrijednostima E/D prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT zabilježena je u skupini pacijenata koji su primali trojnu terapiju  $-0,009 \pm 0,12$  i bila je statistički značajno veća od vrijednosti razlike E/D prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT kod pacijenata koji su primali analoge prostaglandina  $-0,0015 \pm 0,003$  ( $p<0,001$ ), te u odnosu na pacijente koji su primali beta-blokatore  $-0,002 \pm 0,005$  ( $p=0,012$ ), ali nesignifikatno viša u odnosu od vrijednosti razlike E/D prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT kod pacijenata koji su primali i analoge prostaglandina i beta-blokatore  $-0,008 \pm 0,009$  ( $p=0,862$ ). Vrijednosti razlike E/D prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT kod pacijenata koji su primali i analoge prostaglandina i beta-blokatore bila je statistički značajno viša od vrijednosti razlike E/D prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT kod pacijenata

koji su primali analoge prostaglandina ( $p=0,028$ ), kao i u odnosu na pacijente koji su primali beta-blokatore ( $p=0,040$ ). Između pacijenata koji su primali analoge prostaglandina i pacijenta koji su primali beta-blokatore razlike u vrijednostima RNFL prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT nisu bile statistički signifikantne ( $p=0,968$ ) (slika 42).



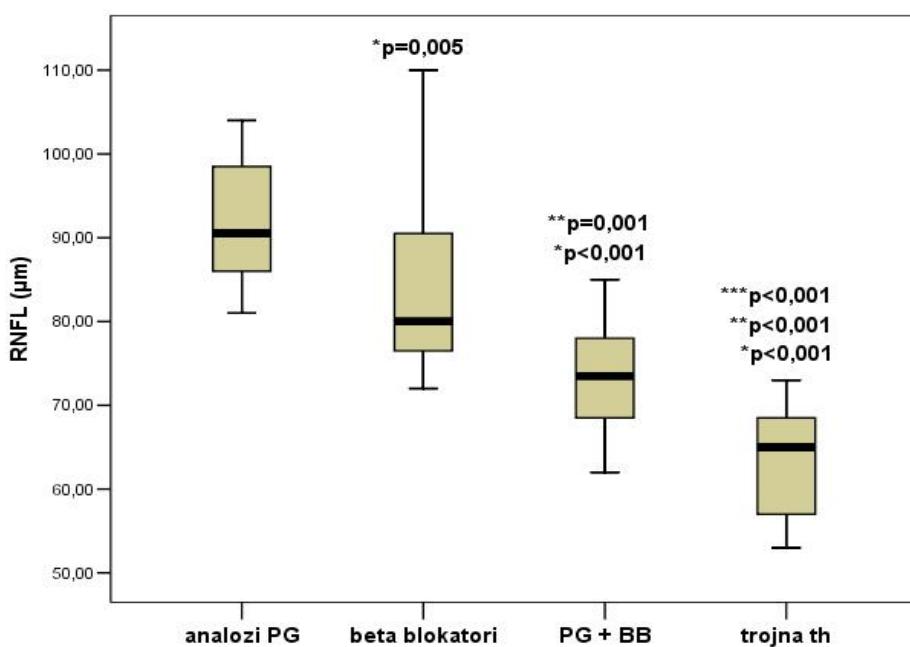
**Slika 42.** Razlika u vrijednostima E/D (odnos površine ekskavacije i površine optičkog diska) prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna greška srednje vrijednosti ( $\bar{X} \pm SD$ )  
 $p$  – vjerovatnost; E/D - odnos ekskavacije i optičkog diska; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika; analogi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina ( $n=20$ ); beta-blokatori - pacijenti koji su koristili beta-blokatore ( $n=20$ ); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $n=20$ ); trojna th – pacijenti koji su koristili trojnu terapiju ( $n=20$ ); \* u odnosu na pacijente koji su koristili analoge prostaglandina; \*\* u odnosu na pacijente koji su koristili beta-blokatore; \*\*\* u odnosu na pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore

## 4.10. Analiza debljine sloja retinalnih nervnih vlakana (retinal nerve fiber layer, RNFL)

### 4.10.1. Analiza debljine RNFL prije MLT

Najveće istanjenje RNFL mjereno optičkom koherentnom tomografijom zabilježeno je kod pacijenata koji su prije MLT koristili trojnu terapiju i iznosilo je 65 µm (57-68,75), te je bilo značajno veće od istanjenja RNFL kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo analoge prostaglandina, gdje je RNFL iznosio 90,5 µm (86-98,75) ( $p<0,001$ ), od vrijednosti RNFL kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo beta-blokatore 80 µm (76,25-90,75) ( $p<0,001$ ), kao i od vrijednosti RNFL kod pacijenata koji su prije MLT koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore 73,5 µm (68,25-78,0) ( $p<0,001$ ). Vrijednost RNFL kod pacijenata koji su prije MLT koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore bila je značajno niža od vrijednosti RNFL kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo analoge prostaglandina ( $p<0,001$ ), kao i od vrijednosti RNFL kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo beta-blokatore ( $p=0,001$ ). Vrijednost RNFL kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo beta-blokatore bila je statistički značajno niža od vrijednosti RNFL kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo analoge prostaglandina ( $p=0,005$ ) (slika 43).



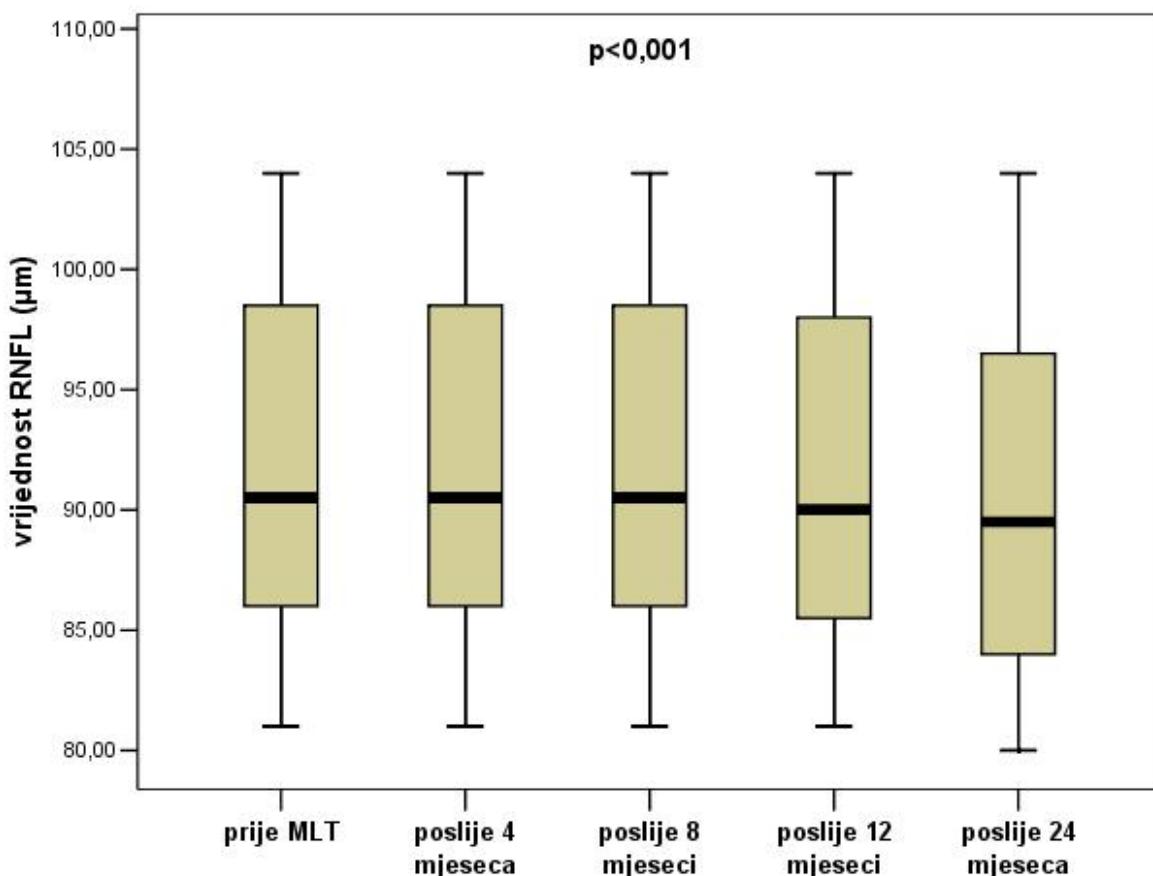
Slika 43. Vrijednost RNFL (debljina retinalnih nervnih niti) kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla prije MLT

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)

$p$  – vjerovatnost; analizi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina ( $n=20$ ); beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore ( $n=20$ ); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $n=20$ ); trojna th – pacijenti koji su koristili trojnu terapiju ( $n=20$ ); \* u odnosu na pacijente koji su koristili analoge prostaglandina; \*\* u odnosu na pacijenti koji su koristili beta-blokatore; \*\*\* u odnosu na pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore; RNFL - debljina retinalnih nervnih niti

#### 4.10.2. Analiza debljine RNFL po grupama tokom 24-mjesečnog praćenja

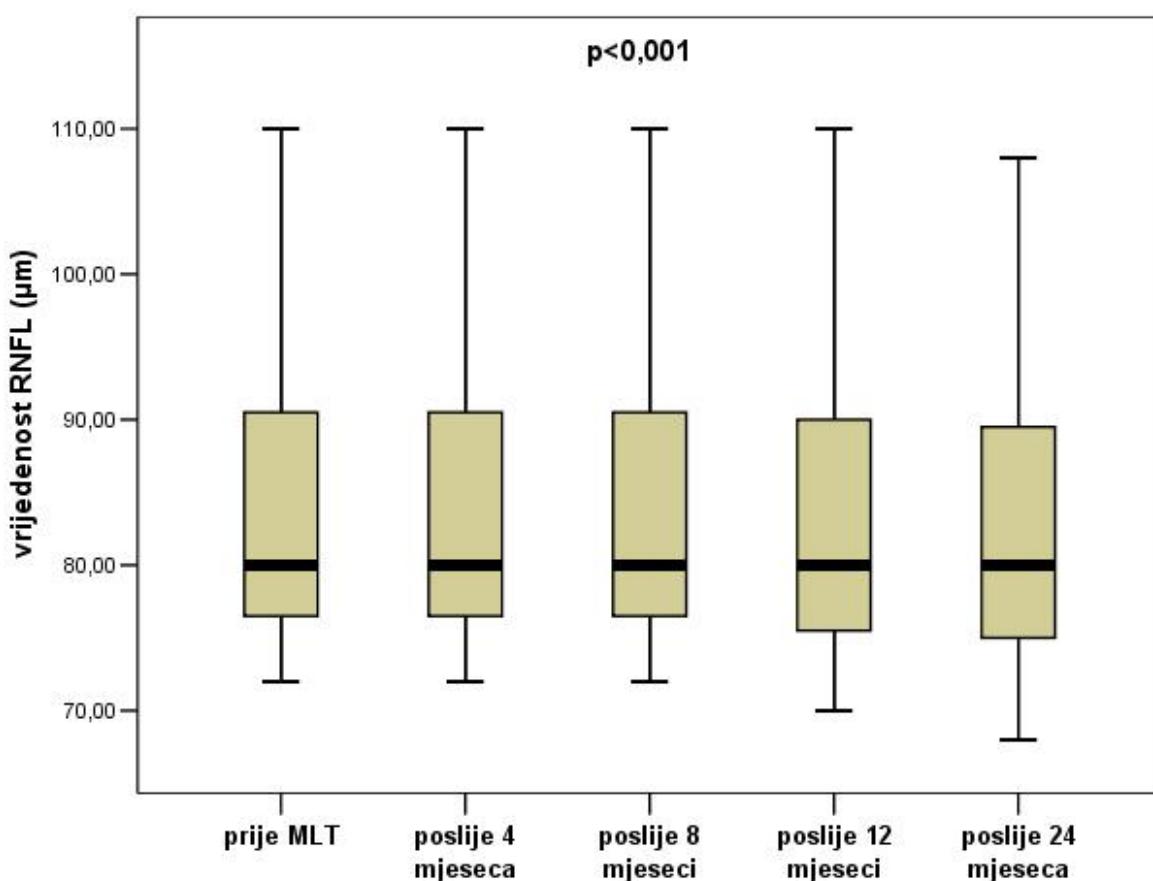
Kod pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina vrijednost debljine RNFL prije MLT, te 4, i 8 mjeseci poslije MLT iznosila je  $90 \mu\text{m}$  (86-98,75), dok je 12 mjeseci poslije MLT iznosila  $90 \mu\text{m}$  (85,25-98,0). Vrijednost debljine RNFL 24 mjeseca poslije MLT iznosila je  $89,5 \mu\text{m}$  (83,5-97,25). Trend mijenjanja vrijednosti debljine RNFL u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (slika 44).



*Slika 44. Vrijednost RNFL (debljina retinalnih nervnih niti) kod pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina u vremenskim intervalima*

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

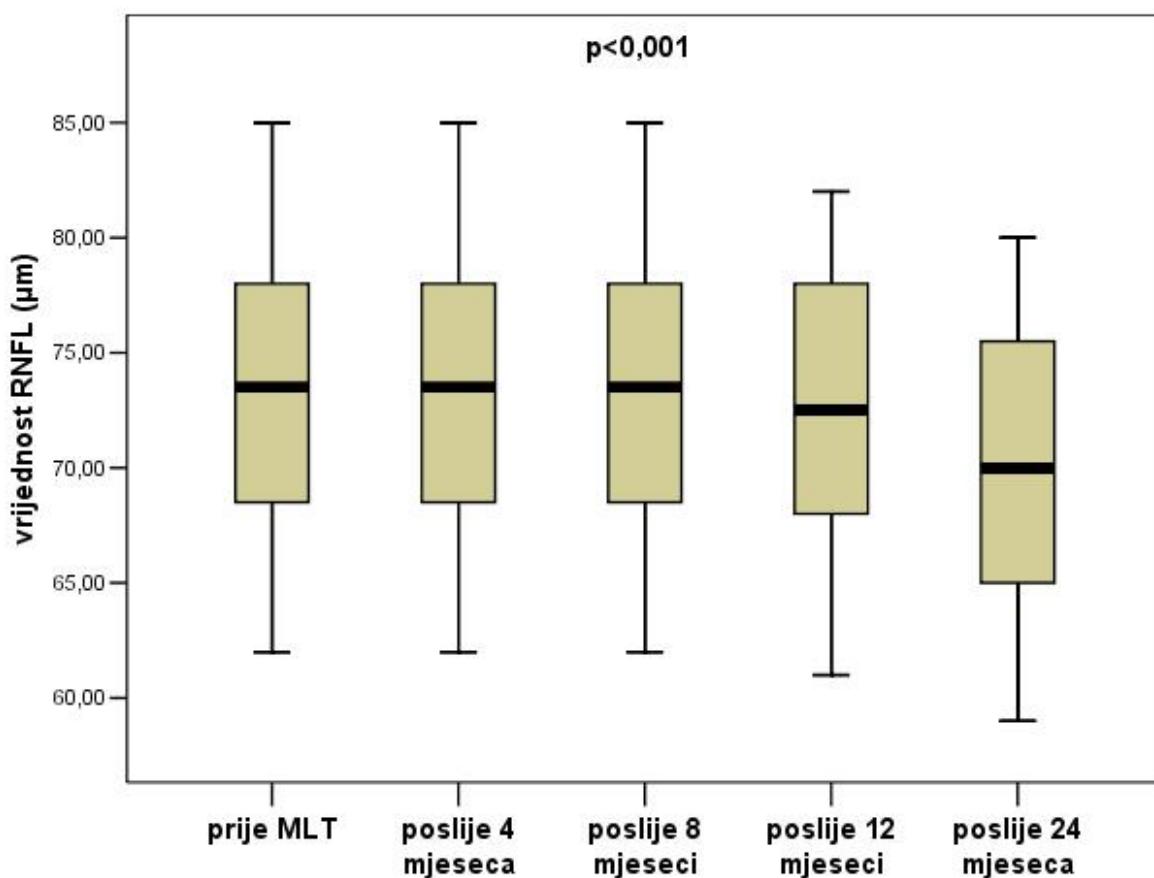
Kod pacijenata koji su koristili beta-blokatore vrijednost RNFL prije MLT, te 4, i 8 mjeseci poslije MLT iznosila je  $80 \mu\text{m}$  (76,25-90,75), dok 12 mjeseci poslije MLT vrijednost je iznosila  $80 \mu\text{m}$  (75,25-90,0). Vrijednost RNFL 24 mjeseca poslije MLT iznosila je  $80,0 \mu\text{m}$  (75,0-89,75). Trend mijenjanja vrijednosti RNFL u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (slika 45).



**Slika 45.** Vrijednost RNFL (debljina retinalnih nervnih niti) kod pacijenata koji su koristili bet- blokatore u vremenskim intervalima

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

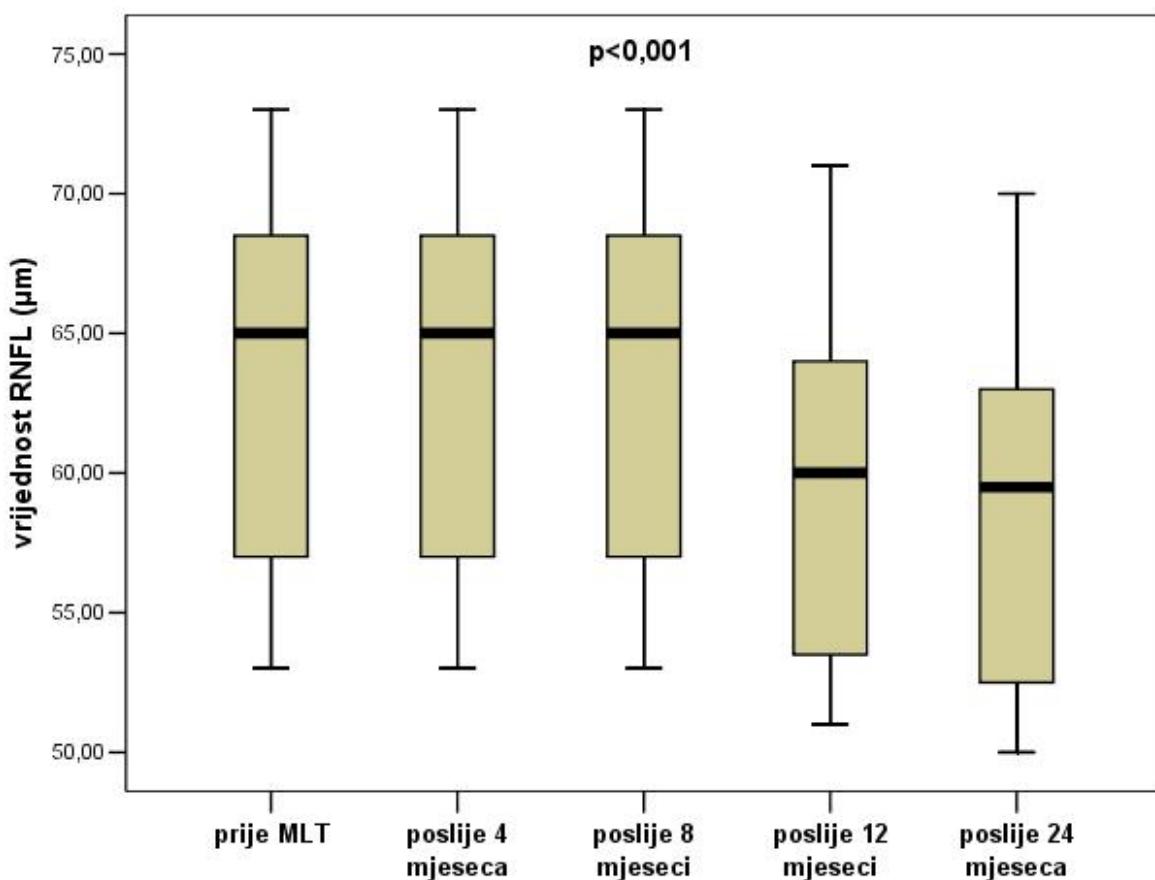
Vrijednost RNFL kod pacijenata koji su primali i analoge prostaglandina i beta-blokatore prije MLT, te 4, i 8 mjeseci poslije MLT iznosila je  $73,5 \mu\text{m}$  (68,25-78,0), dok je 12 mjeseci poslije MLT vrijednost iznosila  $72,5 \mu\text{m}$  (68,0-75,75). Vrijednost RNFL 24 mjeseca poslije MLT iznosila je  $70,0 \mu\text{m}$  (65,0-75,75). Trend mijenjanja vrijednosti RNFL u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (slika 46).



**Slika 46.** Vrijednost RNFL (debljina retinalnih nervnih niti) kod pacijenata koji su koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore u vremenskim intervalima

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

Kod pacijenata koji su koristili trojnu terapiju vrijednost RNFL prije MLT, te 4, i 8 mjeseci poslije MLT iznosila je  $65,0 \mu\text{m}$  ( $57,0$ - $68,75$ ), dok je 12 mjeseci poslije MLT iznosila  $60,0 \mu\text{m}$  ( $53,25$ - $64,0$ ). Vrijednost RNFL 24 mjeseca poslije MLT iznosila je  $59,5 \mu\text{m}$  ( $51,75$ - $63,5$ ). Trend mijenjanja vrijednosti RNFL u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (slika 47).



**Slika 47.** Vrijednost RNFL (debljina retinalnih nervnih niti) kod pacijenata koji su koristili trojnu terapiju u vremenskim intervalima

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)  
 $p$  – vjerovatnost; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

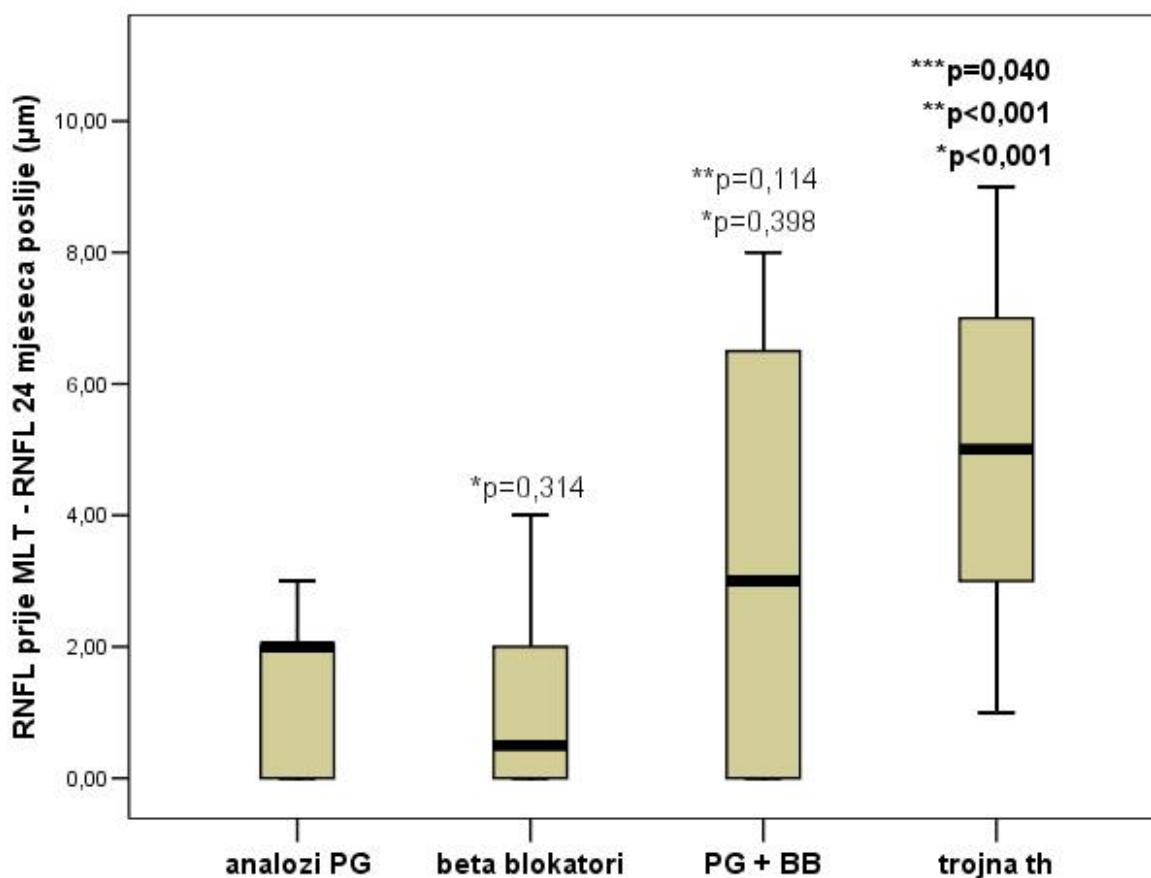
Vrijednosti debljine RNFL bile su najviše tokom svih perioda praćenja u skupini pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina, a najniže vrijednosti debljine RNFL zabilježene su u skupini pacijenata koji su primali trojnu terapiju. Utvrđena razlika za svaki period mjerjenja debljine RNFL između ispitivanih grupa bila je statistički signifikantna ( $p<0,001$ ) (tabela 8).

**Tabela 8.** Vrijednosti debljine RNFL u periodu praćenja između ispitivanih grupa pacijenata

Varijabla	Grupa Analozi PG (n=20)	Grupa Beta-blokatori (n=20)	Grupa PG + BB (n=20)	Grupa Trojna th (n=20)	p
<b>RNFL prije MLT</b>	90,5 (86-98,75)	80 (76,25-90,75)	73,5 (68,25-78)	65 (57-68,75)	<0,001
<b>RNFL 4 mjeseca nakon MLT</b>	90,5 (86-98,75)	80 (76,25-90,75)	73,5 (68,25-78)	65 (57-68,75)	<0,001
<b>RNFL 8 mjeseci nakon MLT</b>	90,5 (86-98,75)	80 (76,25-90,75)	73,5 (68,25-78)	65 (57-68,75)	<0,001
<b>RNFL 12 mjeseci nakon MLT</b>	90,95±7,14	83,55±10,57	71,0±6,50	59,90±6,37	<0,001
<b>RNFL 24 mjeseca nakon MLT</b>	89,6±7,22	82,85±10,25	70,1±6,66	58,4±6,31	<0,001

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna greška srednje vrijednosti ( $\bar{X} \pm SD$ )  
 $p$  – vjerovatnost; RNFL - debljina retinalnih nervnih niti; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika; Analozi PG - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina (n=20); Beta-blokatori - pacijenti koji su koristili beta-blokatore (n=20); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore (n=20); Trojna th - pacijenti koji su koristili trojnu terapiju (n=20)

Najveća razlika u vrijednostima debljine RNFL prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT zabilježena je u skupini pacijenata koji su primali trojnu terapiju i iznosila je  $5 \mu\text{m}$  (3-7), te je bila statistički značajno viša od vrijednosti razlike u debljini RNFL prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT pacijenata koji su primali analoge prostaglandina  $2 \mu\text{m}$  (0-2) ( $p<0,001$ ), u odnosu na pacijente koji su primali beta-blokatore  $0,5 \mu\text{m}$  (0-2) ( $p<0,001$ ), kao i od vrijednosti razlike u debljini RNFL prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT pacijenata koji su primali i analoge prostaglandina i beta-blokatore  $3 \mu\text{m}$  (0-6,75) ( $p=0,040$ ). Između ostalih grupa razlike u vrijednostima debljine RNFL prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT nisu bile statistički signifikantne (slika 48).



**Slika 48.** Razlika u vrijednostima RNFL (debljina retinalnih nervnih niti) prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila)

$p$  – vjerovatnost; RNFL - debljina retinalnih nervnih niti; MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika  
 analozi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina ( $n=20$ ); beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore ( $n=20$ ); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore ( $n=20$ ); trojna th – pacijenti koji su korisili trojnu terapiju ( $n=20$ ); \* u odnosu na pacijente koji su koristili analoge prostaglandina; \*\* u odnosu na pacijenti koji su koristili beta-blokatore; \*\*\* u odnosu na pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore

#### **4.11. Odnos između terapije koja je isključena nakon MLT i nastavka korištenja terapije**

Kod 43 ispitanika koji su postigli ciljni IOP nakon tretmana MLT isključena je topikalna antiglaukomska terapija koju su koristili prije MLT tretmana. U grupi ispitanika koji su prije MLT koristili samo analoge prostaglandina terapija je isključena kod 17 (85%) pacijenata, a preostala 3 (15%) pacijenata su nastavili koristiti analoge prostaglandina i nakon izvođenja MLT. U grupi ispitanika koji su prije izvođenja MLT koristili samo beta-blokatore terapija je isključena kod 16 (80%) pacijenata, a 4 (20%) pacijenata su i nakon izvođenja MLT nastavili koristiti topikalne beta-blokatore. U grupi pacijenata koji su prije izvođenja MLT koristili dvojnu topikalnu terapiju ova terapija je isključena kod 10 (50%) pacijenata, a jednak broj pacijenata 10 (50%) je i nakon izvođenja MLT nastavio koristiti dvojnu topikalnu terapiju. Međutim, svih 20 (100%) pacijenata koji su koristili trojnu terapiju prije MLT nastavilo je koristiti istu terapiju i nakon tretmana, što je prikazano u tabeli 9.

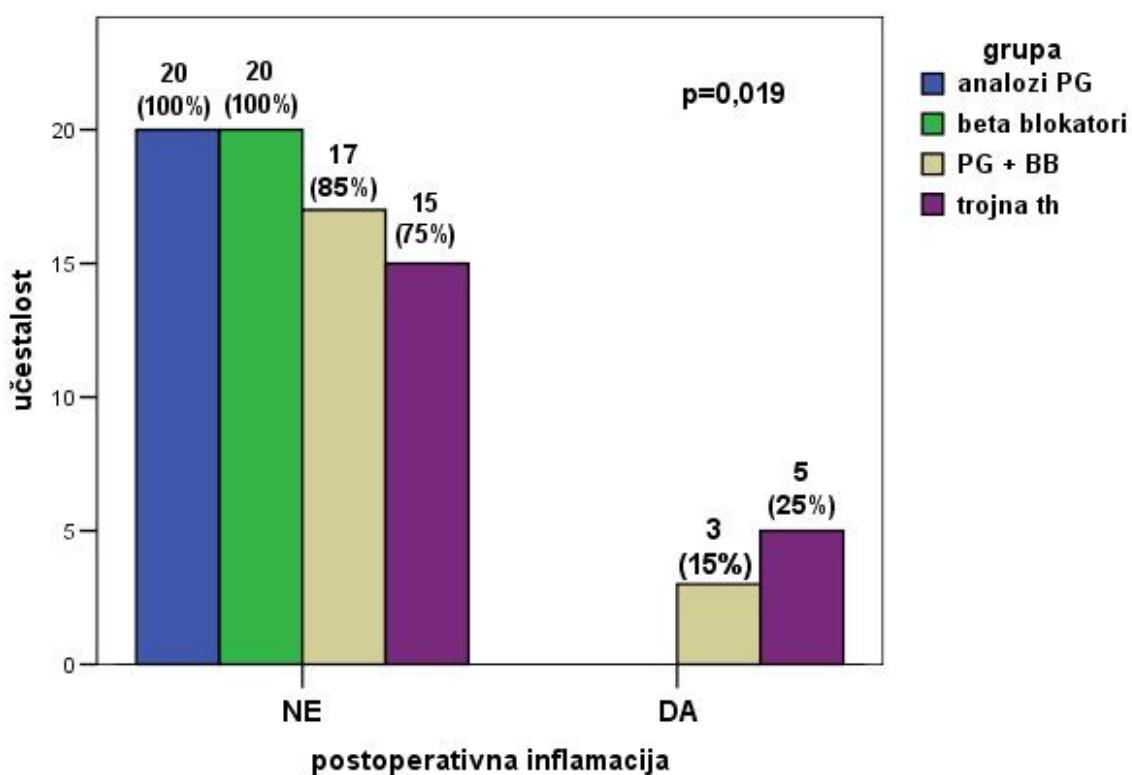
**Tabela 9.** Broj ispitanika kojima je isključena terapija nakon MLT

<b>Varijabla</b>	<b>TERAPIJA ISKLJUČENA NAKON MLT</b>	<b>NASTAVAK KORIŠTENJA TERAPIJE NAKON MLT</b>
<b>Grupa Analozi PG (n=20)</b>	17 (85%)	3 (15%)
<b>Grupa Beta-blokatori (n=20)</b>	16 (80%)	4 (20%)
<b>Grupa PG + BB (n=20)</b>	10 (50%)	10 (50%)
<b>Grupa Trojna th (n=20)</b>	0 (0%)	20 (100%)

Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N), te kao procentualne vrijednosti (%)  
 MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika; Analozi PG - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina (n=20); Beta-blokatori - pacijenti koji su koristili beta-blokatore (n=20); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore (n=20); Trojna th - pacijenti koji su koristili trojnu terapiju (n=20)

#### 4.12. Biomikroskopska analiza postoperativne inflamatorne reakcije

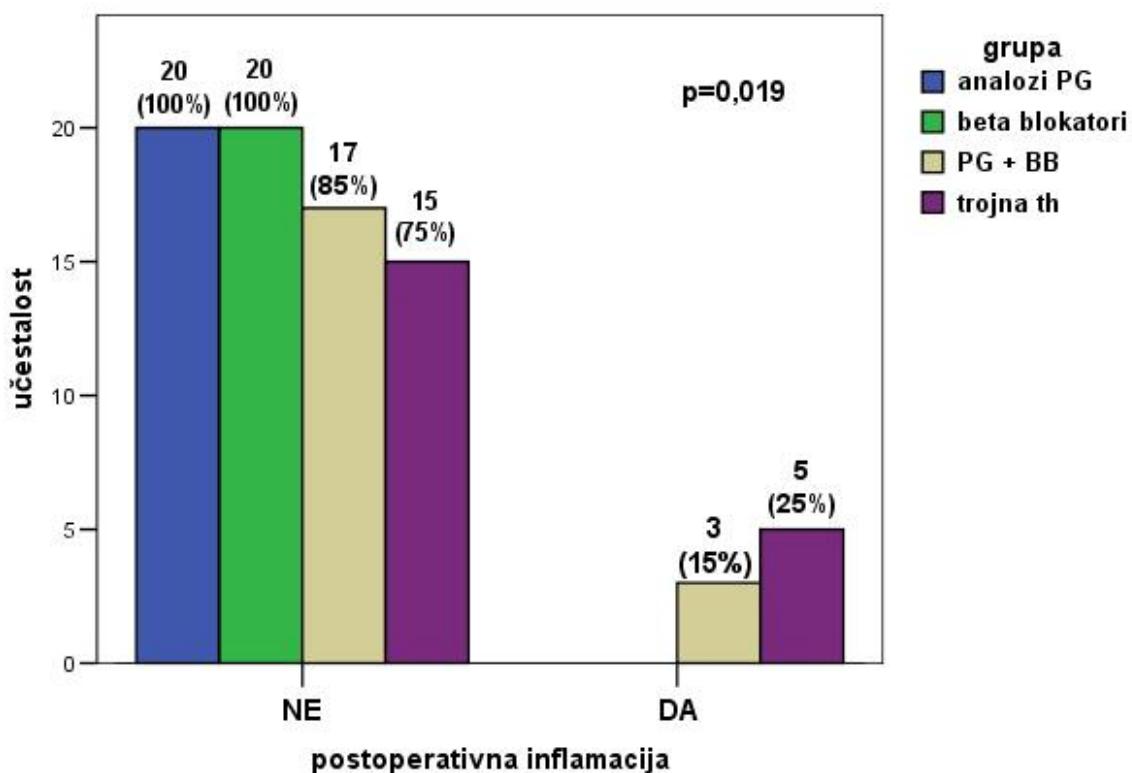
U skupini pacijenata koji su koristili samo analoge prostaglandina ili samo beta-blokatore nije bio zabilježen niti jedan slučaj postoperativne inflamacije 24 sata nakon MLT. U skupini pacijenata koji su koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore zabilježena su 3 (15%) slučaja ove grupe javljanja postoperativne inflamacije. U skupini pacijenata koji su koristili trojnu terapiju zabilježeno je 5 (25%) slučajeva ove grupe javljanja postoperativne inflamacije. Utvrđena je statistički značajna zavisnost javljanja postoperativne inflamacije 24 sata nakon MLT u ovisnosti od terapije prije MLT tretmana ( $p=0,019$ ) (slika 49).



**Slika 49.** Biomikroskopska analiza postoperativne inflamatorne reakcije u ispitivanim grupama 24 sata nakon MLT

Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N), te kao procentualne vrijednosti (%)  
 $p$  – vjerovatnost; analogi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina (n=20); beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore (n=20); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore (n=20); trojna th – pacijenti koji su koristili trojnu terapiju (n=20); MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

U skupini pacijenata koji su koristili samo analoge prostaglandina ili samo beta-blokatore nije bio zabilježen niti jedan slučaj postoperativne inflamacije 7 dana nakon MLT. U skupini pacijenata koji su koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore zabilježena su 3 (15%) slučaja javljanja postoperativne inflamacije. U skupini pacijenata koji su kapali trojnu terapiju zabilježeno je 5 (55%) slučajeva javljanja postoperativne inflamacije. Utvrđena je statistički značajna zavisnost javljanja postoperativne inflamacije 7 dana nakon MLT u ovisnosti od terapije prije MLT tretmana ( $p=0,019$ ) (slika 50).



*Slika 50. Biomikroskopska analiza postoperativne inflamatorne reakcije u ispitivanim grupama 7 dana nakon MLT*

Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N), te kao procentualne vrijednosti (%)  
 $p$  – vjerovatnost; analogi PG – pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina (n=20); beta-blokatori – pacijenti koji su koristili beta-blokatore (n=20); PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore (n=20); trojna th – pacijenti koji su koristili trojnu terapiju (n=20); MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika

#### 4.13. Efikasnost MLT

MLT je bio najefikasniji (80%) u grupi ispitanika koji su koristili analoge prostaglandina prije samog tretmana, dok je u grupi koji su koristili trojnu terapiju MLT bio neefikasan kod svih ispitanika (100%), što je prikazano u tabeli 10.

**Tabela 10. Efiaksnost MLT 24 mjeseca nakon sprovedenog tretmana**

Varijabla	EFIKASAN MLT TRETMAN	DJELOMIČNO EFIKASAN MLT TRETMAN	NEEFIKASAN MLT TRETMAN
<b>Grupa Analozi PG (n=20)</b>	16 (80%)	4 (20%)	0 (0%)
<b>Grupa</b>			
<b>Beta-blokatori (n=20)</b>	9 (45%)	9 (45%)	2 (10%)
<b>Grupa PG + BB (n=20)</b>	6 (30%)	13 (65%)	1 (5%)
<b>Grupa Trojna th (n=20)</b>	0 (0%)	0 (0%)	20 (100%)

*Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi (N), te kao procentualne vrijednosti (%)*

*MLT - mikropulsna laser trabekuloplastika*

*Analozi PG - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina (n=20)*

*Beta-blokatori - pacijenti koji su koristili beta-blokatore (n=20)*

*PG + BB - pacijenti koji su koristili analoge prostaglandina i beta-blokatore (n=20)*

*Trojna th - pacijenti koji su koristili trojnu terapiji (n=20)*

## **5. DISKUSIJA**

Glaukom predstavlja skupinu neurooptikopatija, koje karakteriše progresivna degeneracija ganglijskih ćelija retine i njihovih aksona, što dovodi do karakterističnih strukturnih promijena na papili optičkog nerva (papilla nervi optici, PNO), sa posljedičnim irreverzibilnim gubitkom funkcije vida. Zbog velikog socio-ekonomskog značaja glaukoma i činjenice da je ovo oboljenje na globalnom nivou drugi vodeći uzrok sljepila, sa gotovo 80 miliona oboljelih u svijetu u toku su brojna istraživanja sa ciljem njegovog pravovremenog otkrivanja i liječenja [7]. Također, činjenica da je kod 10% oboljelih od glaukoma u svijetu evidentirano legalno sljepilo na oba oka stavlja ovo oboljenje u fokus oftalmoloških interesovanja sa ciljem iznalaženja novih terapijskih modaliteta liječenja [82].

Glaukom je oboljenje koje ima kompleksnu, multifaktorijsalu prirodu nastanka, a jedini faktor na koji se može uticati jeste intraokularni pritisak. Glavni cilj liječenja glaukoma je sniženje intraokularnog pritiska (IOP) kako bi se zaustavilo oštećenje ganglijskih ćelija retine i posljedični gubitak vidnih funkcija.

Uz sve dostupne konzervativne i hirurške metode liječenja glaukoma, laser trabekuloplastika se izdvojila kao metoda izbora u liječenju primarnog glaukoma otvorenog ugla (POAG). Laser trabekuloplastika je postala široko dostupna metoda liječenja tokom protekle tri decenije kroz dvije tehnologije primjene: argon laser trabekuloplastika (ALT) i selektivna laser trabekuloplastika (SLT). Brojna dosadašnja istraživanja su potvrdila efikasnost oba ova terapijska modaliteta primjene lasera u liječenju POAG [53,63,83]. I argon i selektivna laser trabekuloplastika u liječenju POAG dovode do snižavanja vrijednosti intraokularnog pritiska. Međutim, s vremenom je dokazano da i ALT i SLT dovode do nastanka ćelijske destrukcije na mjestu primjene u trabekulumu iridokornealnog ugla, kao i do nekroze okolnog tkiva, sa nastankom kasnijeg fibroznog ožiljavanja na tretiranom oku [84]. Na mjestu primjene ALT i SLT dolazi do akumulacije toplotne energije u trabekularnoj mreži iridokornealnog ugla, koje kod nekih pacijenata uz opisane povrede trabekuluma može dovesti i do nastanka komplikacija. Najčešće komplikacije nakon ALT su akutni rani i kasni postoperativni skokovi intraokularnog pritiska, periferne prednje sinehije, pa i oštećenje endotela rožnjače, kao posljedica termalnog oštećenja okolnog tkiva tretiranog oka [85]. Istraživanja su pokazala da je SLT jednako efikasan kao i ALT i konzervativni tretman antiglaukomskim lijekovima u tretmanu POAG [86]. Međutim, kod velikog broja očiju tretiranih primjenom SLT mogu se razviti ozbiljne komplikacije, kao što je akutni iritis (u 83% slučajeva), periferne prednje

sinehije (u 1-3% slučajeva), te sindrom prevelike pigmentne disperzije, hifema i cistoidni makularni edem [11-13,87-91].

Današnji, novi modalitet liječenja pacijenata oboljelih od POAG predstavlja mikropulsna laser trabekuloplastika (MLT). Ubrzan razvoj tehnoloških dostaču na polju primjene laserske energije u oftalmologiji doveo je do veće kliničke primjene primjene MLT, te je tokom poslednjih godina ova tehnologija primjene laserske energije postala metoda izbora u tretmanu POAG i okularne hipertenzije[92].

Mikropulsna laser trabekuloplastika je pokazala sličnu efikasnost u snižavanju IOP tretiranog oka u poređenju sa lokalnim antiglaukomskim lijekovima, kao i u poređenju sa ranijim metodama laser trabekuloplastike (ALT i SLT), ali bez njihovih neželjenih dejstava i ublažavanje nuspojava. Naime, MLT ne dovodi ni do čelijske destrukcije trabekularne mreže, ni do nekroze okolnog tkiva, niti do stvaranja ožiljaka [93].

Primjenom mikropulsnih laserskih sistema u oftalmologiji se postigao značajan savremeni tehnološki iskorak u odnosu na primjenu laserskih sistema sa kontinuiranim talasom laserskog impulsa. Za razliku od konvencionalnih laserskih sistema, gdje se energija lasera isporučuje u kontinuiranom talasu (100%) sa velikim oslobađanjem toplotne energije, kod mikropulsnih laserskih sistema energija lasera se isporučuje u koloni mikroimpulsa. Ovi mikroimpulsi se odnose na ekspoziciju laserskog zračenja, odnosno predstavljaju vrijeme kad je laser uključen (*“on time”*) i razdvojeni su vremenom kad je laser isključen (*“off time”*). Na tržištu su dostupni mikropulsni laserski sistemi koji rade sa 5, 10 i 15% radnog ciklusa (*duty cycle, DC*). Radni ciklus označava upravo vrijeme uključenog lasera. U praksi to znači da će ukoliko ekspoziciju laserskog zračenja podesimo na 200 ms, a DC na 5% vrijeme laserskog zračenja po svakom aplikovanom pečatu iznositi 0,1 ms (100  $\mu$ s). Preostalih 1,9 ms (1.900  $\mu$ s) se odnosi na vrijeme kada nema laserskog zračenja i kada se tkivo hlađi i odmara. Ukoliko je DC podešen na 10% u odnosu na 200 ms onda je *on time* 0,2 ms (200  $\mu$ s), a *off time* 1,8 ms (1.800  $\mu$ s). Kad je DC podešen na 15% od 200 ms, tada je *on time* 0,3 ms (300  $\mu$ s), a *off time* 1,7 ms (1.700  $\mu$ s). To faktički znači da se tretirano tkivo zagrijava samo dok je laser aktivran, odnosno samo tokom *on time* vremena, dok se u vrijeme odmora, tokom *off time* vremena tretirano tkivo trabekularne mreže hlađi između impulsa. Ovako kratko vrijeme izlaganja laserskom zračenju smanjuje mogućnost termičkog oštećenja tretiranog tkiva. Pri tome, dejstvo lasera prilikom aplikovanja laserskih pečata se zadržava samo na mjestu djelovanja mikropulsnog lasera. Zbog toga prilikom mikropulsne laser trabekuloplastike dejstvo lasera ostaje samo na nivou čelija trabekularne mreže i ne oštećuje okolne dijelove trabekularne mreže i iridokornealnog ugla tretiranog oka. Dakle, vrijeme isporuke lasera se kod mikropulsnih

laserskih sistema mjeri u mikrosekundama. Među retinolozima, koji mikropulsnim laserom tretiraju i najosjetljivije tkivo retine unutar makule, pa čak i transfovealno, gdje su od fotoreceptora smješteni samo čepići, za ovu vrstu najdelikatnijih laserskih intervencija u oftalmologiji je generalno prihvaćen naziv *mikropulsna laserska fotostimulacija ili fotostimulacija mikropulsnim laserom*, umjesto laserska fotokoagulacija [94].

Mikropulsna laserska trabekuloplastika se koristi u liječenju POAG kao dodatna terapijska procedura uz korištenje antiglaukomskih kapi prije glaukomskih operacija. MLT ima prednosti u poređenju sa ranije korištenim laserskim metodama (ALT i SLT). Trenutne smjernice Američke akademije za oftalmologiju (AAO) predlažu nekoliko scenarija u kojima je laser trabekuloplastika odgovarajuća terapija prve linije, posebno kod pacijenata koji neredovno i nepravilno koriste antiglauomske kapi, kao i kod pacijenata sa slabom tolerancijom na iste [6,95]. Po bi bilo kada bi se u kliničkoj praksi nakon otkrivanja POAG koristila laserka terapija kao primarna terapijska procedura i prije same medikamentozne i hirurške terapije. Međutim, u svakodnevnoj kliničkoj praksi gore navedeno se rijetko ili nikako primjenjuje.

Lee i saradnici su kroz svoje istraživanje vezano za troškove laser trabekuloplastike u odnosu na primjenu topikalne antiglauomske operacije ustanovili da postoji veoma dobra ušteda troškova ukoliko se ako se laser trabekuloplastika koristi kao primarna terapija u tretmanu glaukoma otvorenog ugla umjesto topikalnih antiglaukomskih lijekova. Seider i saradnici utvrdili da je prema američkim planovima zdravstvenog osiguranja primarni tretman SLT jeftiniji od korištenja većine orginalnih i generičkih lijekova [96].

MLT ima sličnu efikasnost u poređenju sa SLT ili ALT, ali nudi potencijalno veću sigurnost, manje komplikacija, uključujući manju postoperativnu inflamaciju, intraoperativni bol i manji tranzitorni porast IOP nakon primjene lasera [56,70,97].

Mehanizam LT još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Histološki, ALT uzrokuje vidljive promjene, uključujući koagulaciju, skupljanje uz istezanje okolnog tkiva i ožiljke na trabekularnoj mreži [46,48,55,61,67]. SLT cilja na intracelularni melanin i aktivira makrofage [98], te selektivno oštećuje i uništava pigmentirane ćelije trabekuluma iridokornealnog ugla, a da ne uništava okolne ćelije, zbog čega je i nazvan "selektivnim", a histološke studije pokazale su manja koagulativna oštećenja i strukturne promjene trabekularne mreže u odnosu na ALT [55,68]. To može izazvati postoperativnu upalu i skokove IOP. MLT, s druge strane, ne dovodi do vidljivih histoloških oštećenja trabekularne mreže [81,99].

Cilj MLT je podsticanje biološkog odgovora unutar ćelija trabekularne mreže uz istovremeno smanjenje oštećenja tkiva [56,76,99]. Postoje različite teorije koje u potpunosti ne

objašnjavaju mehanizam djelovanja MLT. Ipak, danas najprihvatljivija i najnovija teorija se zasniva na celularnoj biohemijskoj reakciji. Nevidljive laserske aplikacije proizvode blage fotermalne efekte koji mogu pokrenuti „terapijsku“ ćelijsku kaskadu ne uzrokujući klinički vidljiva oštećenja na trabekularnoj mreži [47], te komplikacije tokom ili nakon laserske terapije. To bi mogao biti razlog zašto je MLT smanjio IOP, ali bez vidljivih promjena za razliku od ALT i SLT gdje su opisana oštećenja okolnog tkiva uslijed većeg fotermalnog efekta [32,41-43,56,75,81].

Mikropulsni laser je dizajniran da produkuje multiple kratke opekotine koje su fokusirane na pigmentovane ćelije trabekuluma, sa minimalnom difuzijom toplotne u okolne strukture iridokornealnog ugla. Ćelije trabekuluma sadrže melanin u svojim melanocitima, što im daje veliku moć apsorpcije lasera. Trebamo imati na umu da se mehanizam dejstva mikropulsnog lasera zasniva na dopremanju laserskih impulsa koji su kraćeg trajanja od vremena toplotne relaksacije trabekularnih ćelija. Pri tome se dejstvo mikropulsnog lasera sa kratkim povećanjem temperature tokom „on“ faze ograničava isključivo na selektivno dejstvo na podražene ćelije trabekuluma. Toplotna energija se zadržava samo u pigmentovanom dijelu ćelija trabekuluma, bez širenja prema ostalim segmentima iridokornealnog ugla i bez širenja prema rožnjači i prema irisu. Zbog svih ovih razloga, dejstvo mikropulsnih lasera je po tipu fotermalnog selektivnog dejstva direktno na pigmentovani dio ćelija trabekuluma. Već dugo je poznato da žuti laseri sa talasnom dužinom od 577 nm imaju maksimum apsorpcije od strane oksigehemoglobina i melanina, a zanemarivu apsorpciju od strane makularnog ksantofila. Ovo omogućava gusti raspored pečata na malom prostoru sa smanjenjem snage i trajanja laserskog zračenja, pa čak i tretmanu makule transfovealnu distribuciju pečata. Selektivnim subletalnim oštećenjem pigmentovanih ćelija trabekuluma mikropulsni laseri ne dovode do termičkih oštećenja trabekuluma. Zbog velike gustine aplikovanih pečata na nivou pigmentovanih ćelija trabekuluma kod primjene mikropulsnih laserskih tretmana, dolazi do izražaja maksimalizacija efikasne površine. Konfluentnim laserskim pečatima se tretira čitavo područje pigmentovanog trabekuluma, što daje i maksimalizaciju terapijskog odgovora od strane podraženih ćelija trabekularne mreže.

U tretmanu oboljenja retine odavno je poznato da tokom konvencionalne laserske fotokoagulacije kontinuiranim laserskim talasom glavni terapijski efekti u proizvodnji citokina potiču iz onih ćelija retinalnog pigmentnog epitela koje se nalaze na rubu tradicionalnih laserskih pečata, odnosno iz onih ćelija retinalnog pigmentnog epitela koje jesu pogodjene, ali nisu potpuno destruisane termičkim laserskim efektima. Te ćelije retinalnog pigmentnog epitela sa ruba laserskih pečata u od-govoru na ovakav subletalni hipertermijski stres tokom lasera

produkuju proteine toplotnog šoka (Heat shock proteins, HSP) [100]. Tokom mikropulsnog lasera, sve tretirane ćelije retinalnog pigmentnog epitela proizvode HSP protein, koji dovodi do imunomodulacije metabolizma retinalnog pigmentnog epitela i obnavljanja funkcije ovih ćelija, te normalizuje produkciju citokina i na taj način smanjujući hroničnu inflamaciju u retini. U mikropulsnom laseru, najvažniji je HSP 70, koji se produkuje u uslovima termičkog, ishemijskog i oksidativnog stresa. Dokazano je da je produkcija HSP 70 povećana kod većeg broja impulsa mikropulsnog lasera (visokog denziteta) i da suprimira produkciju vaskularnog endoteljnog faktora rasta i placentarnog faktora rasta [101,102].

Ova retinološka saznanja o mehanizmu dejstva mikropulsnih lasera u tretmanu oboljenja makule su veoma značajna i korisna i u tretmanu glaukoma mikropulsnim laserom. Proteini toplotnog šoka koji se produkuju u retini, produkuju se i u trabekulumu tokom dejstva mikropulsnog lasera prilikom primjene MLT [103].

Mikropulsna laser trabekuloplastika predstavlja delikatniji tip laserskog tretmana u liječenju POAG u odnosu na primjenu ALT i SLT. Kod MLT se koristi mikroimpulsni laserski talas (sa 15% radnog ciklusa), a kod ALT i SLT kontinuirani laserski talas (sa 100% radnog ciklusa).

Vrijeme trajanja isporuke lasera se mjeri u mikrosekundama kod MLT, a kod primjene ALT i SLT vrijeme trajanja isporuke lasera se mjeri u milisekundama. Kod MLT se energija lasera isporučuje u koloni mikroimpulsa, pri čemu se korištenjem 15% radnog ciklusa isporuke energije lasera obezbjeđuje i hlađenje tretiranog tkiva sve do sledećeg mikroimpulsa laserske energije. Ovi ponavljajući mikroimpulsi isporuke lasera kod primjene MLT omogućavaju period hlađenja tkiva između impulsa. Na taj način je obezbijeđeno svojevrsno odmaranje tkiva i vraćanje temperature tretiranog tkiva u normalne vrijednosti između pojedinih mikroimulsa. Pri tome je očuvan terapijski efekat trabekuloplastike, a neželjeni efekti MLT svedeni na minimum. U izostanku nakupljanja toplotne energije na tretiranom tkivu trabekularne mreže iridokornealnog ugla izostaje i koagulaciona nekroza. To je razlog zbog kojeg nema klinički vidljivog oštećenja trabekuluma, ali postoji jasan klinički efekat primjene MLT koji se ogleda u sniženju IOP na tretiranom oku [56,76,81,104].

Dokazana klinička efikasnost primjene MLT u tretmanu POAG, ali u izostanku klinički vidljivih oštećenja iridokornealnog ugla su među iskusnim kliničkim oftalmolozima doveli do popularizovanja ove metode u cijelom svijetu, ali u isto vrijeme i do ustručavanja i premišljanja među oftalmolozima sa nedovoljnim kliničkim iskustvom. Naime, u odsustvu bljedila trabekularne mreže na mjestu aplikovanog laserskog pečata prilikom izvođenja mikropulsne laser trabekuloplastike oftalmohirurg nema kliničku vizuelizaciju aplikovanog pečata. Zbog

toga se tretman MLT povjerava oftalmohirurzima koji već imaju dokazano veliko kliničko iskustvo u prethodnom izvođenju ALT ili SLT, kao što je učinjeno i u našem istraživanju. Kod ALT prilikom aplikacije laserskih pečata stvaraju se jasna okrugla područja bljedila na području aplikacije na trabekularnoj mreži. Ta područja ograničenog bljedila na pigmentovanom dijelu trabekuluma iridokornealnog ugla tretiranog oka su područja koagulacione nekroze, čija se klinička vizuelizacija postiže stereobiomikroskopijom iridokornealnog ugla korištenjem gonioskopske lupe. Histološki, ova područja koagulacione nekroze na mjestu svakog aplikovanog laserskog pečata na trabekularnom tkivu nakon izvođenja ALT su područja udubljenja koja podsjećaju na kratere dubine 60-70 mikrometara u trabekularnoj mreži sa rastezanjem i izbjeljivanjem tkiva oko svakog kratera. Na taj način se svako tretirano mjesto ALT jasno može vizuelizovati i klinički i elektronskom mikroskopijom [76].

Prilikom aplikacije laserkih pečata tokom MLT izostaju sve biomikroskopski vidljive promjene na trabekulumu, što predstavlja svojevrstan klinički izazov. Tretman MLT se osim nišanskog laserskog zraka (*aiming beam*) oslanja na vještina oftalmohirurga koji izvodi ovu vrstu laserske intervencije i koji tokom tretmana mora u svakom trenutku biti siguran koje područje trabekuluma je već tretirao, jer laserski pečati nisu vidljivi. Pri tome je kao prilikom izvođenja mikropulsne laserske fotostimulacije retine koja se izvodi na makuli, pa čak i na foveoli najidealnije da se oftalmohirurg pridržava pravila sektorastog tretmana.

Pravilo sektorskog tretmana MLT podrazumijeva da se prvo započne sa tretmanom jednog sektora pigmentovanog područja trabekularne mreže (najčešće u horizontalnom meridianu na 3 ili 9h) koji obuhvata područje od  $30^\circ$  (odnosno područje jednog sata na časovniku) i nakon završetka MLT tretmana tog područja prelazi se na sledećih  $30^\circ$ , idući zdesna na lijevo (na sledeće područje od jednog sata na časovniku). Na taj način se bez obzira na nepostojanje kliničke vizuelizacije mjesta laserskog pečata neće propustiti ni jedno područje trabekuluma u tretmanu MLT. Upravo na taj način smo i aplikovali laserske pečate MLT u našem istraživanju služeći se unaprijed definisanim postavkama lasera na inferiornih  $180^\circ$ .

Ishod i uspjeh liječenja POAG tretmanom MLT zavisi od vještine oftalmohirurga. Upravo iz tog razloga u našoj studiji odabrali smo jednog oftalmohirurga, koji je izveo sve laserske tretmane ispitanika, kako bi se izbjegle eventualne greške koje bi uticale na rezultate istraživanja. To isto su uradili i Hong i saradnici u svom istraživanju iz 2019. godine [75], kao i Fea i saradnici iz 2008. godine koji su izabrali samo jednog iskusnog operatera [77]. Međutim, Kakihara i saradnici u svom radu iz 2021. godine navode da su u njihovom dvogodišnjem istraživanju učestvovala tri subspecijalista iz oblasti glaukoma, koji su radili MLT. Naveli su da uspjeh samog zahvata zavisi od kliničkog iskustva i stručnosti operatera, te da se

učinkovitost može poboljšati ako je izvodi ljekar sa dovoljno iskustva u izvođenju MLT tretmana [49]. U našem istraživanju iskustvo oftalmohirurga koji je izvodio sve MLT tretmane (S.S.K.) je bazirano na prethodnom iskustvu u izvođenju tretmana ALT (više od 400 intervencija), te na prethodnom iskustvu istog oftalmohirurga koji je prije početka ove studije uspješno izveo samostalno > 500 MLT intervencija u liječenju pacijenata oboljelih od POAG i okularne hipertenzije.

Istraživanja su pokazala da prilikom tretmana POAG primjenom SLT isporuka veće količine ukupne primijenjene laserske energije, uz primjenu većeg broja laserskih pečata dovodi do većeg smanjenja IOP bez trajnih promjena na rožnjači [105,106].

Kod MLT ne postoje dokazi o optimalnom broju laserskih spotova. Rukovodeći se istraživanjima primjene mikropulsnih lasera u tretmanu oboljenja makule jasno je da pečati trebaju biti konfluentni, pa da se čak i oko 20% aplikovanih pečata trebaju preklapati u cilju postizanja biološkog terapijskog efekta tretirane makule, pa se ovo pravilo viskokog denziteta primjene mikropulsnog laserskog tretmana primjenjuje i u aplikaciji laserskih pečata na trabekulumu prilikom izvođenja MLT [94].

Abouhussein je u svome istraživanju iz 2016. godine [56], te Lee i saradnici u 2015. godini [81] su koristili snagu lasera za MLT od 1000 mW, talasne dužine 577 nm rukovodeći se rezultatima studije Ahmeda [107]. Ahmed i sar. su izvijestili svoje iskustvo u korištenju MLT sa valnom dužinom od 532 nm kod pacijenata s glaukomom otvorenog ugla, koristeći laserski spot veličine 300  $\mu\text{m}$ , trajanja od 300 ms i radnog ciklusa od 15% [107]. Također, poredili su učinak korištenja različitih postavki snage od 300 mW (13 očiju), 700 mW (14 očiju) i 1000 mW (18 očiju). Rezultati su pokazali da snaga od 1000 mW dovodi do najvećeg smanjenja IOP u 1. i 4. mjesecu. Sugerisali su da će primjena veće snage lasera pružiti dugotrajniji učinak tretmana MLT [56,81,107].

To je činilo i osnovu našeg protokola tretmana MLT u liječenju pacijenata oboljelih od POAG. Primijenjen je mikropulsni laser talasne dužine od 577 nm, uz vrijeme trajanja (eksponiciju) od 300 ms, sa snagom od 1000 mW, uz radni ciklus 15% i veličinu laserskog spota od 300  $\mu\text{m}$ , na obimu tretiranog trabekuluma od  $180^\circ$  u inferiornoj polovini iridokornealnog ugla, sa do 120 konfluentnih aplikacija (shots) laserskih pečata po jednoj seansi MLT. Prosječno smo po jednom sektoru od  $30^\circ$  (sektor od jednog sata na časovniku) aplikovali po 20 konfluentnih pečata, počinjući od jednog horizontalnog meridijana (na 3 ili na 9 h, u zavisnosti od toga da li tretiramo desno oko) i završavajući tretman na suprotnoj strani pigmentovanog trabekuluma u donjoj polovini iridokornealnog ugla. U tretmanu desnog oka MLT je započinjao aplikacijom laserskih pečata u sektoru na 3 h i završavao u sektoru na 9 h,

a u tretmanu lijevog oka MLT je započinjao aplikacijom laserskih pečata u sektoru na 9 h i završavao u sektoru na 3 h. Nakon svakog tretmana notiran je ukupan broj primjenjenih laserskih aplikacija i korištena energija lasera. Kod pacijenata kojima prva seansa nije dovela do značajne redukcije IOP i do postizanja ciljnog IOP mikropulsna laser trabekuloplastika je ponovljena nakon 4 mjeseca, kada su laserski pečati MLT aplikovani i u gornjoj polovini trabekuluma iridokornealnog ugla na preostalih 180°, odnosno na cjelokupnih 360°.

Pojedini istraživači su aplicirali laserske pečate prilikom primjene MLT na 180° ili 360°. Fea i saradnici [77], Rantala [78], Detry Morel i saradnici [79], Babalola [108] također su koristili laserske zrake na inferiornih 180° trabekularne mreže. Korelacija između obima tretiranog tkiva trabekuluma iridokornealnog ugla, izražena u stepenima tretirane trabekularne mreže i uspjeha laser trabekuloplastike u tretmanu POAG dokumentirana je za SLT u radu Nagar i saradnika, gdje je utvrđeno da je najbolja efikasnost laserske terapije apliciranjem zraka na 360°, u odnosu na 180°, te 90° [109].

U prvim istraživanjima počevši od 2008. godine različiti istraživači (Fea i saradnici [77], Rantala i Välimäki [78], Babalola [108], Detry-Morel i saradnici [79] su koristili diodne lasere talasne dužine 810 nm. Detry-Morel i saradnici, u njihovom randomiziranom prospektivnom ispitivanju iz 2008. godine, utvrdili su da diodni laser talasne dužine 810 nm nije posebno usmjeren na pigment u trabekularnoj mreži, što uzrokuje smanjen učinak MLT [79]. Međutim, talasna dužina od 577 nm je vjerovatno ima bolji uticaj na pigmentiranu trabekularnu mrežu.

Chudoba i saradnici [80] pokrenuli su 2014. godine pilot istraživanje korištenjem MLT na inferiornoj trabekularnoj mreži talasne dužine 577 nm. Lee i saradnici u svome istraživanju iz 2015. godine [81], kao i Abramowitz i saradnici 2018. godine [110] također su koristili mikropulsni laser talasne dužine 577 nm. Pozitivna iskustva ovih autora su nam dala podsticaj da i mi u našem istraživanju koristimo mikropulsni laser talasne dužine od 577 nm. Inače, kroz brojna istraživanja je dokazano da ova talasna dužina od 577 nm, koja pripada „žutim“ laserima daje najbolji efekat na pigment retinalnog pigmentnog epitela, biostimulativnim efektima ptigmenta, te se smatra da zbog toga ima i najveći efekat na pigment trabekuluma iridokornealnog ugla [94].

U tretmanu POAG za MLT koristi se mikropulsni laserski sistem sa primjenom 15% radnog ciklusa. U našem istraživanju smo koristili upravo ovaj radni ciklus uz ekspoziciju laserskom zračenju od 300 ms. To znači da se tokom ovog radnog ciklusa i navedenog trajanja ekspozicije pigmentovani dio trabekuluma tretira u trajanju od 0,45 ms (450 µs) *on time*, dok je vrijeme odmora i hlađenja trabekularnog tkiva trajalo 2,55 ms (2.550 µs) *off time*.

Svi ispitanici uključeni u naše istraživanje su ispitanici oboljeli od POAG koji na

primjenjenu lokalnu antiglaukomsku terapiju nisu uspostavili ciljne vrijednosti IOP. Naš uzorak je obuhvatio 80 ispitanika (80 očiju) starijih od 40 godina, koji su u zavisnosti o vrste primjenjenih antiglaukomskih lokalnih terapeutika podijeljeni u dvije grupe, ujednačene po broju, bez obzira na spol i životnu dob ispitanika. Svaka grupa je podijeljena na 2 podgrupe od po 20 ispitanika (očiju). Nije bilo razlike u spolnoj distribuciji pacijenata koji imaju primarni glaukom otvorenog ugla (POAG) u ovisnosti o vrsti kapi koje su koristili.

U prvoj grupi je bilo 40 ispitanika (40 očiju) sa POAG koji su liječeni samo lokalnom antiglaukomskom monoterapijom (analozi prostaglandina ili beta-blokatori), ali kod kojih na primjenu ovih lokalnih terapeutika nije postignut ciljni IOP, te im je urađen tretman MLT, kako se ne bi morala uvesti dodatna antiglauomska lokalna terapija. U zavisnosti od vrste korištene topikalne antiglauomske monoterapije ova grupa podijeljena je u dvije podgrupe. Prvu podgrupu je činilo 20 očiju liječenih analozima prostaglandina, a drugu podgrupu sačinjavalo je 20 očiju liječenih beta-blokatorima.

Drugu grupu ispitanika uključenih u istraživanje je sačinjavalo 40 pacijenata (40 očiju) sa POAG, koji su liječeni dvojnom ili trojnom lokalnom antiglaukomskom terapijom i koji na terapiju primjenom ovih topikalnih terapeutika nisu postigli ciljni IOP. U zavisnosti od vrste korištene topikalne antiglauomske terapije i ova grupa ispitanika je podijeljena u dvije podgrupe. Prvu podgrupu ispitanika sačinjavalo je 20 očiju liječenih dvojnom lokalnom antiglaukomskom terapijom (analozima prostaglandina i beta-blokatorima). Drugu podgrupu činilo je 20 očiju liječenih trojnom lokalnom antiglaukomskom terapijom (analozi prostaglandina, beta-blokatori i inhibitori karboanhidraze). I kod svih ispitanika druge grupe urađen je MLT sa ciljem postizanja ciljnog ciljni IOP, budući da se korištenjem dotadašnje dvojne ili trojne lokalne antiglauomske terapije nije uspio postići ciljni IOP.

U našem istraživanju grupu ispitanika su ujednačene prema frekvenciji spola, odnosno nema statistički značajne razlike u distribuciji spolova između različitih grupa ispitanika. U sistematskom pretraživanju literature kroz najveći broj istraživanja dostupni su podaci da žene nešto češće obolijevaju od POAG, mada nije dokazan uticaj spola na nastanak, progresiju i tretman POAG. Ipak, kroz brojne studije je dokazano i da se kod žena generalno postiže sigurnija terapijska komplijansa i odgovornost za primjenu terapeutika tokom cjeloživotnog liječenja svih oblika glaukoma, pa i POAG [111-113].

Uticaj životne dobi na nastanak, tok i progresiju POAG je jasno dokazan u brojnim istraživanjima. U našem istraživanju uočili smo da su ispitanici koji su koristili dvojnu terapiju (analoge prostaglandina i beta-blokatore) i trojnu terapiju (analoge prostaglandina, beta-blokatore i inhibitore karboanhidraze) prije tretmana MLT statistički signifikantno stariji u

odnosu na grupe ispitanika koji su koristili samo jednu vrstu kapi (analoge prostaglandina ili beta-blokatore). Međutim, nije bilo statistički signifikantne razlike u starosti između pacijenata koji su koristili dvojnu i trojnu terapiju. Brojne studije su dokazale da je starija životna dob kod tretiranih pacijenata povoljan prediktivni faktor uspjeha laser trabekuloplastike, kao i veći početni IOP prije terapijske laser trabekuloplastike [114-116]. Međutim, druge studije su utvrdile da starost, pigmentacija trabekularne mreže i tip glaukoma nemaju značajan uticaj na ishod same laser trabekuloplastike [117-122]. Doduše, kriterijumi uključivanja u ove studije nisu bili dovoljno ujednačeni i teško se moglo uspostaviti komparativno istraživanje ovako dobijenih rezultata. Uz to, većina ranije sprovedenih istraživanja liječenja POAG tretmanom MLT su obuhvatala manji broj ispitanika, sa uglavnom 30-40 uključenih pacijenata (očiju sa POAG), tako da je ovo naše istraživanje jedino do sada publikovano istraživanje koje obuhvata ovako veliki broj ispitanika sa POAG koji su tretirani MLT i praćeni tokom ovako dugog vremenskog perioda [81-115].

Već je rečeno da je intraokularni pritisak (IOP) jedini faktor na kojeg možemo uticati u liječenju glaukoma. Pri tome je najvažnije utvrditi vrijednosti individualnog ciljnog IOP za svakog ispitanika i svako oko uključeno u studiju. Postizanje ciljnog IOP je jasan cilj je svake efikasne terapije glaukoma [43]. Ciljni IOP je gornja granična vrijednost IOP izražena u milimetrima živinog stuba, za koju se očekuje da će biti kompatibilna s dovoljno sporom progresijom glaukoma da se održi kvalitet života vezan za vidne funkcije u očekivanom životnom vijeku bolesnika. To znači da ciljni IOP predstavlja onu vrijednost IOP pri kojoj postoji najmanja vjerovatnoća za nastanak ili progresiju oštećenja vidnog živca i vidnog polja uzrokovanim visinom IOP. Ciljni IOP se određuje individualno, tj. za svakog pacijenta i za svako oko pojedinačno na osnovu vrijednosti IOP prije započetog liječenja, u zavisnosti od postojećih strukturalnih i funkcionalnih oštećenja optičkog živca, stadijuma oštećenja vidnog polja, odnosno stadijuma glaukomske bolesti, stepena progresije glaukoma, životne dobi bolesnika i prisustva svih ostalih faktora rizika za nastanak glukoma [9]. Uobičajeno pravilo je da što je veći IOP, potrebno je njegovo veće sniženje [11]. U svakodnevnoj kliničkoj praksi precizno izračunavanje ciljnog IOP prema ranije definisanim formulama je prilično kompleksno. Stoga je, prema konsenzusu i donešenim smjernicama EGS, postavljeno uobičajeno okvirno pravilo da se IOP snizi najmanje za 20% kod ranog glaukomskog oštećenja, za 30% u skupini umjerenouznapredovalih, a za više od 40% u slučaju teških glaukomskih oštećenja. Kod uznapredovalih glaukoma, gdje postoje evidentna strukturalna i funkcionalna oštećenja, kod mladih i kod pacijenata srednje životne dobi, po nekim autorima poželjno je smanjenje IOP za čak 50% prosječnog startnog IOP [13]. Uz to, ciljni IOP se mora kontinuirano

i kritički preispitivati tokom praćenja pacijenta oboljelih od POAG, upravo u zavisnosti od pomenutih strukturalnih i funkcionalnih oštećenja, postojanja drugih faktora rizika, očekivane životne dobi pacijenta, opterećnosti terapijom [9]. Ipak, za potrebe ovog istraživanja za svakog pacijenta i svako oko tretirano mikropulsnim laser tretmanom već prilikom uključivanja pacijenta u istraživanje precizno je izračunat ciljni IOP prema ranije pomenutoj Clementovoj formuli [11], jer ovakvo istraživanje zahtijeva potpunu tačnost, autentičnost, vjerodostojnost i validnost. Većina drugih istraživanja su koristila samo navedeno okvirno pravilo smjernica EGS. Ovi principi egzaktnog mjerjenja i praćenja su primjenjeni i na sve ostale parametre koji su posmatrani tokom dvogodišnjeg perioda.

Kod najvećeg broja ispitanika uključenih u naše istraživanje, odnosno kod 37,50% ispitanika (očiju) definisane su vrijednosti ciljnog IOP u visini od 18,1 – 21,0 mmHg. Za 33,75% očiju definisane su vrijednosti ciljnog IOP u visini od 16,1 – 18,0 mmHg, dok je vrijednost ciljnog IOP u visini 12,0 – 16,0 mm Hg definisana za 28,75% naših ispitanika (očiju).

Mjerenje IOP smo obavljali uvijek u isto vrijeme u jutarnjim časovima u terminu između 08:30 i 09:30 i to prije izvođenja intervencije MLT, a potom nakon 24 sata i 7 dana od učinjene MLT, te na svakih mjesec dana tokom sljedeće 2 godine praćenja nakon primjenjenog MLT tretmana. Radi lakšeg upoređivanja naših rezultata sa rezultatima drugih istraživanja u diskusiji smo poseban akcenat stavili na vrijednosti IOP nakon 24 sata, 7 dana, 1, 6, 12 i 24 mjeseca od izvođenja procedure MLT.

Prosječna vrijednost IOP prije MLT u prvoj skupini pacijenata našeg istraživanja, koji su koristili analoge prostaglandina, iznosila je 24,5 mmHg (23,72-25,65) i vrijednost IOP ostala je nepromijenjena 24h nakon tretmana. Prvi značajan pad IOP registrovan je 7 dana nakon učinjenog MLT kada se prosječna vrijednost smanjila za 8,57% i iznosila je 22,4 mmHg (19,12-24,37). Taj pad IOP se zadržao na sljedećim mjeranjima, te su se prosječne vrijednosti IOP nakon 1, 6 i 12 mjeseci od sprovedene procedure MLT smanjile za 22,04%, 21,63%, odnosno 20,40% u odnosu na vrijednosti prije MLT. Na kraju 24-mjesečnog praćenja prosječna vrijednost IOP smanjila se za 22,24% u odnosu na bazni IOP prije MLT i iznosila je 19,05 mmHg (18,6-19,67).

U našoj drugoj skupini ispitanika, koji su koristili beta-blokatore prije MLT, prosječna vrijednost IOP prije MLT iznosila je 24,35 mmHg (22,9-26). Kao i u prvoj skupini ispitanika prosječna vrijednost IOP 24h nakon MLT ostala je nepromijenjena. Prvi značajan pad (14,58%) registrovan je također 7 dana nakon učinjenog MLT kada je njegova prosječna vrijednost iznosila 20,8 mmHg (19,65-22,17). Pad IOP se nastavio i dalje, te je na mjeranjima nakon 1 i 6 mjeseci od učinjenog MLT uočeno prosječno smanjenje IOP za 14,78%, odnosno 16,84% u

odnosu na vrijednosti prije MLT, te smanjenja za 17,45% nakon 12 mjeseci što je bilo i najveće smanjenje IOP u ovoj skupini. Prosječna vrijednost IOP nakon 24 mjeseca od izvođenja MLT smanjila se za 16,01% u odnosu na početno mjerjenje IOP prije MLT i iznosila je 20,45 mmHg (19,22-20,67).

Prosječna vrijednost IOP prije MLT u trećoj skupini ispitanika koji su koristili dvojnu terapiju (analoge prostaglandina i beta-blokatore) iznosila je 24,25 mmHg (23,62-25,25), a 24 sata nakon MLT IOP je porastao za 3,09%, te je prosječna vrijednost iznosila 25 mmHg (23,8-26,2). Prvi značajan pad registrovan je 7 dana nakon učinjenog MLT kada je iznosio 21,05 mmHg (18,35-23,87), tj. došlo je do smanjena IOP za 7,63% u odnosu na bazni IOP. Na mjerjenjima 1 i 6 mjeseci nakon MLT prosječne vrijednosti IOP su se i dalje smanjivale za 13,19%, tj. 14,23% u odnosu na vrijednosti prije MLT. Trend pada se nije nastavio na slijedećim mjerjenjima i prosječna vrijednost nakon 12 mjeseci od učinjenog MLT bila je za 7,83% manja u odnosu na početne vrijednosti prije MLT. Na kraju istraživanja, tj. 24 mjeseca nakon MLT, prosječna vrijednost IOP se smanjila samo za 6,39% u odnosu na baznu vrijednost IOP prije MLT i iznosila je 22,7 mmHg (18,57-23,9).

Kod četvrte grupe pacijenata uključenih u naše istraživanje, koji su koristili trojnu terapiju, prosječna vrijednost IOP prije MLT bila je najviša od svih ispitivanih grupa i iznosila je 28,7 mmHg (27,95-28,9). Nakon 24 sata od izvedenog MLT IOP je porastao za 3,48% i prosječna vrijednost iznosila je 29,7 mmHg (27,95-30,42). Trend rasta nastavljen je i u slijedećem mjerenu, odnosno 7 dana nakon izvođenja MLT, kada je prosječna vrijednost IOP porasla 4,18% u odnosu na početnu vrijednost prije MLT i iznosila je 29,9 mmHg (28,52-30,77), te je bila najviša od svih mjerena u toj grupi. Prosječne vrijednosti IOP 1 i 6 mjeseci nakon MLT su se povećale za 2,44%, odnosno 1,92% u odnosu na bazni IOP. Na slijedećem mjerenu, 12 mjeseci nakon MLT, prosječna vrijednost IOP povećala se za 2,26% u odnosu na početni IOP prije MLT, što se zadržalo i na kraju istraživanja, 24 mjeseca nakon MLT, te je iznosila 29,35 mmHg (27,87-30,65).

Poređenjem svih ispitivanih skupina pacijenata uključenih u naše istraživanje najniže vrijednosti IOP nakon učinjenog MLT tokom svih termina u dvogodišnjem periodu praćenja su ostvarene u skupini pacijenata koji su su koristili analoge prostaglandina. Najviše vrijednosti IOP nakon učinjenog MLT tokom čitavog dvogodišnjeg perioda praćenja zabilježene su u skupini pacijenata koji su su koristili trojnu terapiju.

U prospektivnom istraživanju Abouhusseina u koje je uključeno 30 pacijenata (očiju) sa POAG, kod kojih je primijenjena mikropulsna laser trabekuloplastika, korištenjem mikropulsnog lasera talasne dužine 577 nm prosječan IOP na početku istraživanja iznosio je

18,07±1,91 mmHg, a pacijenti su za liječenje svog POAG koristili beta-blokatore, analoge prostaglandina, inhibitore karboanhidraze i alfa agoniste. Nakon primijenjene MLT u ovom istraživanju ostvaren je brz i značajan pad IOP koji se zadržao tokom posmatranog perioda praćenja. Pacijenti su u ovom istraživanju obavljali kontrolna mjerena IOP nakon jednog dana, jedne sedmice, jednog mjeseca, tri mjeseca i na kraju šest mjeseci od učinjenog MLT. Na kraju šestomjesečnog perioda praćenja ovi pacijenti su ostvarili sniženje IOP nakon učinjenog MLT i njihov prosječan IOP je iznosio 14,17±1,56 mmHg. Pri tom je najveće sniženje IOP u tom istraživanju zabilježeno nakon jednog mjeseca od učinjenog MLT, kada je IOP bio niži za 25,27% u odnosu na bazne vrijednosti, a najmanje sniženje IOP za 12,17% je zabilježeno nakon 24 sata od učinjenog MLT. Abouhussein je zaključio da MLT nudi siguran i efikasan tretman za snižavanje IOP kod pacijenata liječenih od POAG [56]. Ipak, ovaj autor nije poredio ostvarivanje snižavanja vrijednosti IOP nakon učinjenog MLT u odnosu na ranije korištene lijekove za liječenje POAG, ni prema vrsti primijenjenih topikalnih antiglaukomskih lijekova, ni prema broju korištenih terapeutika, a svi pacijenti su nakon primjene MLT nastavili da koriste dotadašnje terapeutike tokom posmatranog perioda praćenja od 6 mjeseci. Uz to, odnosu na naše istraživanje, kada poredimo prosječne vrijednosti baznog IOP prije primjene MLT u istraživanju Abouhusseina ispitanici su imali niže bazne vrijednosti IOP prije MLT u odnosu na bazne vrijednosti IOP kod naših ispitanika, gdje su najviše bazne vrijednosti IOP od 28,7 mmHg zabilježene u grupi ispitanika koji su koristili trojnu terapiju. Uz to, ovaj autor nije definisao vrijednosti ciljnog IOP za svakog pacijenta i svako oko ponaosob i moguće je da je kod nekih pacijenata uključenih u to istraživanje već na primjenu topikalnih terapeutika bio postignut ciljni pritisak, pa je MLT rađen kao dopunska, adjuvantna terapija u tretmanu MLT. Naše istraživanje je obuhvatilo isključivo one pacijente kod kojih i pored redovnog korištenja topikalne antiglaukomske terapije nije postignut odgovarajući ciljni IOP prije izvođenja terapijske procedure MLT.

Druga prospektivna studija Lee i saradnika obuhvatila je 48 pacijenata (očiju) sa POAG, gdje je korišten mikropulsni laser talasne dužine 577 nm, primijenjen sa istim parametrima laserskog sistema (vrijeme trajanja 300 ms, snaga 1000 mW, radni ciklus 15%, veličina laserskog spota 300 μm) sa isporukom konfluentnih aplikacija lasera na svih 360° cirukumferencije trabekularne mreže iridokornealnog ugla, kao i u našem istraživanju i kao u istraživanju Abouhusseina. Lee i saradnici su kod ispitanika uključenih u njihovo istraživanje izmjerili bazne vrijednosti IOP prije MLT 18,5±3,0 mmHg. U njihovom istraživanju je najveće sniženje IOP za čak 31,4 % zabilježeno nakon 24 sata od izvođenja MLT, kada je srednja vrijednost IOP iznosila 12,7±3,2 mmHg [81].

Hong i saradnici u retrospektivnom istraživanju obavljenom na 72 oka, koristeći mikropulsni laser talasne dužine 532 nm, primjenom konfuzlnih pečata na 360° cirukumferencije trabekularne mreže iridokornealnog ugla utvrdili da je prosječna bazna vrijednost IOP prije MLT iznosila  $20,6 \pm 5,9$  mmHg, a srednja vrijednost IOP 2 sata nakon laserske terapije bila je gotovo ista, sa prosječnim IOP od 20,8 mmHg. U njihovom istraživanju nakon 24 sata od izvedene MLT procedure prosječan IOP je iznosio  $17,9 \pm 4,4$  mmHg, te je bio stabilan do 24 sedmice praćenja [75].

Fea i saradnici u svojoj studiji koja je obuhvatila 20 ispitanika (očiju) sa POAG, koristeći mikropulsni laser talasne dužine 810 nm na inferiornih 180° cirukumferencije trabekularne mreže iridokornealnog ugla 24 sata nakon učinjenog MLT ustanovili smanjenje IOP u odnosu na početnu baznu vrijednost za 20,9%. U ovom istraživanju bazni IOP prije MLT iznosio je 25 mmHg i vrijednosti su se smanjivale do kraja 12-mjesečnog praćenja [77].

Valera-Cornejo i saradnici su sproveli retrospektivno istraživanje na 30 ispitanika (očiju) sa POAG, gdje je korišten mikropulsni laser talasne dužine 532 nm, a pacijenti su praćeni tokom 19 mjeseci. Prosječan IOP prije izvođenja MLT bio je 15,6 mmHg, a 24 sata nakon učinjene procedure MLT vrijednost IOP je smanjena za 10,3% . U ovoj studiji je postignuto smanjenje IOP za  $\geq 20\%$  u 7 (35%) i 7 (41%) očiju nakon 3 mjeseca i pri posljednjem praćenju, međutim samo 17 ispitanika je praćeno do kraja studije [104].

U našem istraživanju nije nađeno smanjenje visine IOP nakon 24 sata od izvođenja procedure MLT. Visina IOP u našem istraživanju je ostala ista u grupi pacijenata na monoterapiji, a u grupama pacijenata koji su koristili dvojnu i trojnu terapiju došlo je čak i do povećanja visine IOP u grupama ispitanika.

Lee i saradnici su koristili mikropulsni laser talasne dužine 577 nm i postigli su smanjenje IOP nakon 7 dana od učinjenog MLT za 26,5% u odnosu na bazne vrijednosti IOP prije MLT [81].

U našem istraživanju u istom vremenskom periodu došlo je do značajnog smanjenja IOP od 7,63% do 14,58% kod pacijenata na monoterapiji i kod pacijenata na dvojnoj terapiji, dok kod pacijenata koji su koristili trojnu terapiju, došlo do povećanja IOP sedam dana nakon učinjenog MLT za 4,18% u odnosu na bazne vrijednosti IOP prije MLT.

Fea i saradnici na kontrolnom pregledu mjesec dana nakon učinjenog MLT bilježe prosječan procenat smanjenja IOP u odnosu na bazne vrijednosti iznosio je 23,8%, što je bilo i najveće smanjenje IOP u ovom 12-mjesečnom istraživanju [77].

Također, Abouhussein navodi da je najveći procenat smanjenja IOP u njegovom istraživanju zabilježen 1 mjesec nakon MLT, koji je za 22,14% bio niži u odnosu na početne vrijednosti [56].

Slične rezultate smo dobili i u našem istraživanju. Kod naših ispitanika vrijednosti IOP nakon mjesec dana od učinjenog MLT su se smanjile redom za 22,04%, 14,78% i 13,19% u grupama pacijenata koji su koristili samo analoge prostglandina, samo beta-blokatore, te dvojnu terapiju. Međutim, kod ispitanika koji su koristili trojnu terapiju došlo je do povećanja IOP za 1,92%.

U istraživanju Valera-Cornejo i saradnika vrijednost IOP 1 mjesec nakon MLT smanjen je za samo 4,4 % [104].

U istraživanju Abouhusseina evidentirano je smanjenje IOP nakon šest smjeseci od učinjenog MLT za 21,58% u odnosu na bazne vrijednosti IOP prije MLT i prosječne vrijednosti IOP iznosile su  $14,17 \pm 1,56$  mmHg [56].

U istraživanju Honga i saradnika ostvareno je smanjenje IOP nakon šest smjeseci od učinjenog MLT za 19,9% u odnosu na bazne vrijednosti IOP prije MLT [75].

U istraživanju Fea i saradnika vrijednosti IOP nakon jednog mjeseca od učinjenog MLT su počele lagano rasti, tako da je smanjenje IOP 6 mjeseci nakon MLT iznosilo 22,2%. Kod ispitanika u ovoj studiji je vrijednost IOP nakon 12 mjeseci od učinjene MLT bila niža za 21,3% u odnosu na bazne vrijednosti IOP prije MLT, te je prosječna vrijednost IOP kod 15 očiju, koja su praćena do kraja istraživanja iznosila 19,5 mmHg [77].

Vrijednosti IOP u istraživanju Lee i saradnika su se nakon 7 dana od učinjenog MLT počele lagano povećavati, te su 1 mjesec i 6 mjeseci nakon MLT vrijednosti IOP bile snižene za 22,2%, te 19,5% u odnosu na bazni IOP, a je prosječna vrijednost IOP na kraju 6-mjesečnog praćenja iznosila  $14,9 \pm 2,5$  mmHg [81].

Vrijednosti IOP u istraživanju Valera-Cornejo i saradnika je nakon 6 mjeseci od učinjenog MLT bila smanjena za 7,7% u odnosu na bazne vrijednosti IOP prije MLT [104].

U našem istraživanju vrijednosti IOP nakon 6 mjeseci od učinjenog MLT su se smanjile za 21,63%, 16,84% i 14,23% redom u grupama pacijenata koji su koristili samo analoge prostglandina, samo beta-blokatore, te dvojnu terapiju. Kod ispitanika koji su koristili trojnu terapiju došlo je do povećanja IOP za 1,92% nakon 6 mjeseci od učinjenog MLT u odnosu na bazne vrijednosti IOP.

U posljednjem praćenju istraživanja Valera-Cornejo i saradnika, 19 mjeseci nakon učinjenog MLT vrijednosti IOP su naglo snižene, i za 17,9% su niže u odnosu na bazni IOP prije MLT. Neki pacijenti su odustali tokom praćenja, tako da je samo 17 očiju bilo na kraju

istraživanja, od početnih 30, te je to možda razlog zašto je došlo do naglog sniženja vrijednosti IOP na kraju praćenja [104].

U našem istraživanju svih 80 pacijenata (očiju) je praćeno sve sve do kraja istraživanja. Na kraju 24-mjesečnog praćenja pacijenata vrijednosti IOP u odnosu na bazni IOP prije učinjenog MLT su smanjene od 6,39% do 22,24% u tri ispitivane grupe: u grupi pacijenata na monoterapiji (beta-blokatorima ili analozima prostaglandina) i grupi pacijenata na dvojnoj terapiji. U četvrtoj ispitivanoj grupi - kod pacijenata na trojnoj terapiji topikalnim antiglaukomskim lijekovima vrijednosti IOP su se nakon 24 mjeseca od učinjenog MLT povećale za 2,26% u odnosu na bazni IOP prije MLT.

Prednost našeg istraživanja u odnosu ostala dostupna istraživanja je leži u činjenici da je ovim istraživanjem obuhvaćen najveći broj ispitanika (80 očiju), da su ispitanici uključeni kroz pažljivo ujednačene odabrane kriterijume, da je vrijeme praćenja ispitanika nakon učinjene MLT trajalo duže i da tokom svih 24 mjeseca praćenja niko od naših ispitanika nije odustao od učešća u studiji sve do kraja studije.

Uz to, u našem istraživanju je ispitanicima iz sve četiri grupe pacijenata kod kojih nije postignut zadovoljavajući IOP predložen ponovni MLT 4 mjeseca, odnosno 8 mjeseci nakon prvog tretmana. Pojedini pacijenti su i nakon MLT morali nastaviti koristiti antiglaukomsku terapiju koju su koristili prije MLT, jer nije postignut ciljni IOP. U prvoj grupi pacijenata kod 3 (15%) pacijenta preporučen je ponovo MLT. Međutim, ovi pacijenti nisu pristali na ponovni MLT tretman, te im je ponovo uključena terapija analozima prostaglandina. U drugoj grupi pacijenata kod 5 (25%) pacijenata predložen je ponovo MLT, od čega je kod jednog pacijenta (5%) ponovljen MLT nakon 8 mjeseci, a ostala 4 (20%) pacijenta nisu pristala na ponovljeni MLT tretman, te im je ponovo uključena ponovo terapija beta-blokatorima. Kod 13 pacijenata (65%) treće grupe ponovjen je tretman MLT, a kod 10 od njih uključena je opet dvojna terapija nakon ponovljenog MLT budući da nije postignut odgovarajući IOP. U četvrtoj grupi kod svih 20 (100%) pacijenata predložen je ponovni MLT. Tretman je odbilo 12 (60%) pacijenata, te im je ponovo uključena trojna terapija koju su primali i prije MLT. Samo 8 (40%) pacijenata iz četvrte grupe je pristalo na ponavljanje MLT tretmana, te im je MLT ponovljen dva puta (4. i 8. mjesec nakon prvog MLT). Međutim, i nakon ponovljenog MLT nije postignut ciljni IOP, te im je ponovo uključena trojna terapija.

Na vrijednosti intraokularnog pritiska značajan uticaj ima debljina centralne rožnjače (central corneal thickness, CCT). Mjerenje CCT se može ostvariti korištenjem ultrazvučnih ili optičkih metoda pahimetrije i ima značajnu ulogu u kalkulaciji vrijednosti izmjerенog IOP u ovakvim istraživanjima. Normalna debljina centralne rožnjače je 520-540 mikrometara. Ako je

debljina rožnjače veća, IOP može biti prividno povišen, dok ako je rožnjača tanja, izmjerena vrijednost IOP biće niža nego što je njegova stvarna vrijednost. Zbog toga smo za sve izmjerene vrijednosti IOP obavezno dodavali korekcioni faktor prema definisanim tablicama usklađenim prema vrijednostima dobijene pahimetrije [123]. Centralnu debljinu rožnjače mjerili smo pomoću pahimetra na aparatu Allegro Oculzyer Alcon. Srednja vrijednost CCT kod naših ispitanika prije MLT iznosila je  $522 \pm 42.6$   $\mu\text{m}$ . U skladu sa izmjerrenom CCT dodavali smo korekcioni faktor u vrijednosti od -1,5 do + 3,5 mmHg na izmjerene vrijednosti svakog IOP tokom cjelokupnog perioda praćenja svih ispitanika. Na kontrolnim pregledima nakon 4, 8, 12 i 24 mjeseca od učinjene MLT također je mjerena CCT i nije bilo statistički signifikantne razlike u odnosu na početne vrijednosti CCT.

Makri i saradnici u svome radu iz 2020. godine također navode da između ostalog nije došlo do promjene vrijednosti CCT 6 mjeseci nakon MLT kod pacijenata sa POAG i sa pseudoeksfolijativnim glaukomom. U svome istraživanju koristili su mikropulsni laser talasne dužine 532 nm na  $360^\circ$  cirkumferencije trabekularne mreže iridokornealnog ugla [124]. Međutim, Lee i saradnici u radu iz 2014. godine navode da je kod pacijenata kod kojih je rađena SLT intervencija došlo do statistički značajnog smanjenja CCT od 1% 1 sedmicu nakon SLT u poređenju sa početnim vrijednostima, ali nije bilo statistički signifikantne razlike između CCT na početku i 1 mjesec nakon SLT [105].

U ostaloj dostupnoj literaturi autori su mjerili CCT samo prije izvođenja laser trabekuloplastike. Na osnovu navedenog možemo zaključiti da je mjereno CCT dovoljno učiniti samo prije izvođenja tretmana laser trabekuloplastike.

Gonioskopija je tehnika pregleda kojom se vizuelizuje iridokornealni ugao. Pregled iridokornealnog ugla se smatra zlatnim standardom u dijagnostici oblika i tipa glaukoma i nezaobilazan je dio pregleda kod svakog pacijenta oboljelog od glaukoma. Gonioskopski pregled omogućava utvrđivanje stepena otvorenosti, pigmentacije, prisustva goniosinehija, pseudoeksfolijacija, patoloških krvnih sudova, eventualne recesije, stranih tijela, tumora i drugih patoloških supstrata unutar iridokornealnog ugla. Gonioskopija se izvodi biomikroskopskim pregledom, najčešće uz korištenje indirektne troogledalne lupe po Goldmannu, upotrebom krajnje perifernog ogledala, postavljenog pod uglom od  $59^\circ$ , mada se mogu koristiti i druge slične lupe ove namjene, pa i posebne gonioskopske lupe sa dva, četiri i više ogredala. U posljednje vrijeme u upotrebi i automatska digitalna gonioskopija, koja daje objektivizaciju nalaza kroz digitalnu goniografiju 16 dobijenih sektora iridokornealnog ugla [125]. Uz to, sve više se zagovara primjena digitalne gonioskopije bazirane na primjeni trodimenzionalnog OCT prednjeg segmenta oka [126]. U našem istraživanju za pregled

iridokornealnog ugla koristili smo biomikroskop uz upotrebu specifične gonioskopske lufe za analizu, koja omogućava odličnu vizuelizaciju i tretman laser trabekuloplastike. Analizom gonioskopije utvrdili smo treći ili četvrti stepen otvorenosti iridokornealnog ugla po Shafferovoj klasifikaciji, odnosno utvrđen je srednje otvoren ugao stepena 3 ili pak široko otvoren ugao stepena 4 prije izvođenja MLT kod svih pacijenata uključenih u istraživanje. Kod najvećeg broja naših pacijenata (87,5%) utvrđen je treći stepen otvorenosti iridokornealnog ugla po Shafferu, dok je 12,5% pacijenata imalo četvrti stepen otvorenosti iridokornealnog ugla po Shafferu u više od 270° cirkumferencije ugla. Prema stepenu pigmentacije iridokornealnog ugla kod naših ispitanika (očiju) verifikovan je slabo ili srednje pigmentovan ugao, prema klasifikaciji pigmentacije po Scheiu stepena 0-2 prije izvođenja MLT. Ovakav stepen otvorenosti i ovakav stepen pigmentacije iridokornealnog ugla je uobičajen nalaz kod očiju sa POAG [127]. Nalaz gonioskopije se nije mijenjao nakon izvođenja MLT tokom čitavog perioda istraživanja kod svih ispitanika. Gonioskopija je obavezujuća za svaku hiruršku i lasersku intervenciju u tretmanu glaukoma [128]. Druga istraživanja su se samo osvrnula na uobičajen gonioskopski nalaz sa otvorenošću ugla stepena 1 po Shafferu u više od 270° cirkumferencije ugla kod pacijenata sa POAG prije izvođenja procedure MLT [81].

Detaljna analiza biomikroskopskog statusa prednjeg segmenta oka je podrazumijevala detaljan pregled svih struktura prednjeg segmenta oka i vršena je prilikom uključivanja svakog ispitanika u naše istraživanje, uz praćenje biomikroskopskog nalaza nakon izvođenja MLT i to 24 sata nakon izvedene intervencije MLT, te nakon 1, 4, 8, 12 i 24 mjeseca od izvedene intervencije MLT. Odsusvo patološkog nalaza pri biomikroskopiji prednjeg segmenta oka je zabilježeno samo u grupi pacijenata sa POAG koji su prije MLT koristili samo monoterapiju analogima prostaglandina. U drugim grupama ispitanika tokom posmatranog perioda praćenja u trajanju od 24 mjeseca došlo je do postepenog blagog napredovanja postojećih sočivnih zamućenja u skupini pacijenata koji su prije MLT koristili i analoge prostaglandina i betablokatore, kao i u skupini pacijenata koji su prije MLT koristili trojnu terapiju. Međutim, ova utvrđena razlika biomikroskopskog nalaza prije MLT između posmatranih grupa i 24 mjeseca nakon MLT nije statistički signifikantna. Obzirom na to da su pacijenti uključeni u naše istraživanje životne dobi 56-74 godine razvoj katarakte je uobičajen za tu životnu dob. Najstarija grupacija pacijenata je bila na trojnoj antiglaukomskoj topikalnoj terapiji i oni su bili životne dobi  $69,65 \pm 4,70$  godina. Stoga, češći razvoj katarakte u ovoj skupini pacijenata i vezujemo za njihovu životnu dob, a ne za kataraktogeno dejstvo mikropulsnog lasera. Ovaj naš stav je potkrijepljen i kroz literaturu, gdje razvoj katarakte nije vezan za samu intervenciju MLT, nego za godine života pacijenta [129]. Kod pacijenata koji su tokom dužeg vremenskog

perioda na tretmanu analozima prostaglandina može se očekivati tamnija prebojenost i razvoj hipertrihoze trepavica, kao i tamnije prebojavanje kapaka i irisa [130], ali kod naših pacijenata sa POAG ni ove promjene nisu utvrđene. Vjerovatno da razlog za to leži u činjenici da je najveći broj pacijenata analoge prostaglandina koristio u tretmanu POAG u periodu kraćem od 4 godine.

Biomikroskopska analiza prednjeg segmenta oka je podrazumijevala i praćenje intraoperativnih i postoperativnih komplikacija. U našem istraživanju nije bilo intraoperativnih komplikacija tretmana mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju pacijenata oboljelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla. Vjerujemo da je razlog za to da su za tretman MLT odabrani pacijenti koji ostvaruju dobru saradnju i da je ovaj tretman primijenio iskusni oftalmohirurg koji je pažljivo pratio svaki aplikovani laserski pečat na trabekulumu. Ni drugi autori nisu zabilježili pojavu intraoperativnih komplikacija tokom svojih istraživanja primjene MLT u tretmanu POAG i okularne hipertenzije.

Postoperativno su kod svakog tretiranog pacijenta biomikroskopski analizirane inflamatorne reakcije, kako u prednjoj komori, tako i u iridokornealnom uglu i na irisu. Nakon MLT intervencije, kao i nakon svake oftalmološke laserske intervencije, uobičajena je pojava blage do umjerene postoperativne inflamacije sa pojavom celularnih elemenata i Tyndallovog fenomena u prostoru prednje očne komore, koja iščezava već tokom prvih sedam dana nakon intervencije i uglavnom se tretira ukapavanjem lokalnih antiinflamatornih lijekova. Abouhussein u svom istraživanju navodi da nije bilo značajnijih komplikacija nakon MLT i da nakon prvih 7 dana od učinjene intervencije u tečnosti prednje komore nisu primjećene upalne ćelije, kao ni bilo kakve druge inflamatorne reakcije prednjeg segmenta oka. U njegovom istraživanju tokom 6-mjesečnog praćenja, ni na jednom ispitivanom oku tretiranom MLT nisu se razvile periferne prednje sinehije [56].

Fea i saradici su naveli osjećaj nelagode i pečenja tretiranog oka u dva oka (kod jednog ispitanika), a osjećaj topote u oku kod četiri oka (kod tri ispitanika). Liječenje je završeno bez ikakvih komplikacija. Nakon jednogodišnjeg praćenja nijedan pacijent nije imao periferne prednje sinehije [77]. U našem istraživanju pacijenti se nisu žalili na pojavu peckanja i bolnosti u tretiranom oku, ali je kod većine pacijenata, kao uostalom i kod standardne stereobiomikroskopije koja zahtijeva upotrebu kontaktnih lupa (pri pregledu iridokornealnog ugla, pri pregledu fundusa) uvijek prisutan osjećaj nelagode izazvan samim prisustvom lupe na oku i imerzionog gela koji dovodi do prolaznog kratkotrajnog zamagljenja vida nakon tretmana i iščezava za 5-10 minuta nakon ispiranja oka fiziološkim rastvorom.

Lee i saradnici su utvrdili da nakon tretmana MLT kod većine tretiranih pacijenata nije bilo potrebno uključivanje antiinflamatornih lijekova, jer i nije bilo znakova inflamacije, a samo 7,5% ispitanika u njihovom istraživanju je imalo inflamatornu reakciju u prednjoj komori kao dio postoperativnih komplikacija. Nakon 6 mjeseci ovi istraživači su utvrdili da je samo kod jednog ispitanika (2,1%) bilo potrebno ponoviti tretman MLT [81].

Nije bilo skokova IOP ili drugih laserskih komplikacija u istraživanju Hong Y. i saradnika [75], kao i kod Valera-Cornejo i saradnika [104].

U našem istraživanju nije bio zabilježen niti jedan slučaj postoperativne inflamacije 24 sata nakon MLT u prve 2 grupe ispitanika, koji su koristili samo analoge prostaglandina ili samo beta-blokatore. Međutim, u grupi ispitanika koji su koristili dvojnu terapiju zabilježena su 3 slučaja (3,75% od ukupnog broja ispitanika) javljanja postoperativne inflamacije, a u grupi ispitanika koji su koristili trojnu terapiju zabilježeno je 5 (6,25% od ukupnog broja ispitanika) slučajeva javljanja postoperativne inflamacije, što je zabilježeno i 7 dana nakon MLT. U svim ovim zabilježenim slučajevima evidentirano je prisustvo celularnih elemenata i Tyndallovog fenomena prvog do drugog stepena gradacije u tečnosti prednje komore. Pojava celularnih elemenata u tečnosti prednje komore ne označava uvijek prisustvo inflamacije i uobičajena je nakon svih intraokularnih i hirurških intervencija, odnos se na prisustvo disperzije pigmenta i u blagim slučajevima ne zahtijeva uključivanje terapeutika. Pojava Tyndallovog fenomena pojava blage do umjerene postoperativne inflamacije sa pojavom celularnih elemenata i Tyndallovog fenomena u prostoru prednje očne komore, koja iščezava već tokom prvih sedam dana nakon intervencije i uglavnom se tretira ukapavanjem lokalnih nesteroidnih antiinflamatornih lijekova tokom narednih 7 dana. U našem istraživanju nije zabilježen nijedan slučaj ozbiljnije postoperativne inflamacije, koja bi zahtijevala upotrebu kortikosteroidnih preparata, pa čak ni u slučajevima ponovljene MLT na istom oku kod istog ispitanika. U odnosu na argon laser i selektivnu laser trabekuloplastiku koje sa sobom mogu da nose i nastanak akutnog iritisa u velikom broju slučajeva [87], perifernih goniosinehija, nastanak posteriornih iridolentalnih sinehija [131], nastanak hifeme, cistoidnog makularnog edema, postoperativnog iznenadnog povišenja IOP, oštećenja endotela rožnjače, pa čak i nastanak hipopiona [132] mikropulsna laser trabekuloplastika je sigurna i bezbjedna metoda snižavanja IOP u liječenju POAG [57,133].

U skladu sa očekivanjima, u našem istraživanju najlošiji nalaz nekorigovane i najbolje korigovane vidne oštine su imali oni ispitanici koji su bili u grupi ispitanika koji su koristili trojnu topikalnu terapiju antiglaukomskim lijekovima u tretmanu POAG prije MLT. Ove vrijednosti su bile statistički signifikantno niže od ostalih grupa ispitanika. Razlog za to leži u

činjenici da su pacijenti koji ukapavaju topikalnu trojnu antiglaukomsku terapiju svakako i pacijenti koji su najstarije životne dobi u odnosu na pacijente iz ostalih grupa u našem istraživanju, koji često imaju i incipijentnu kataraktu. Uz to, pacijenti koji su na trojnoj antiglaukomskoj terapiji u tretmanu POAG imaju i najduži „glaukomski staž“, sa najlošijim nalazom komjuterizovane perimetrije.

Vrijednosti debljine retinalnih nervnih vlakana (retinal nerve fiber layer, RNFL) su precizno izmjerene metodom optičke koherentne tomografije kod svih pacijenata uključenih u naše istraživanje. Najveće istanjenje RNFL zabilježeno je kod pacijenata koji su prije MLT koristili trojnu lokalnu antiglaukomsku terapiju i iznosilo je  $65 \mu\text{m}$  (57-68,75). Ovaj rezultat je bio i očekivan, jer su ovi pacijenti imali i najduže trajanje glaukomskog oboljenja i najviše bazne vrijednosti IOP. Rezultat debljine RNFL ove grupe pacijenata je statistički signifikantan u odnosu na sve ostale grupe pacijenata već pri samom uključivanju u istraživanje, prije izvođenja intervencije MLT. Naime, u grupi pacijenata koji su prije MLT koristili samo analoge prostaglandina vrijednosti debljine RNFL su iznosile  $90,5 \mu\text{m}$  (86-98,75) ( $p<0,001$ ); vrijednost debljine RNFL kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo beta-blokatore je iznosila  $80 \mu\text{m}$  (76,25-90,75) ( $p<0,001$ ); vrijednost debljine RNFL kod pacijenata koji su prije MLT koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore  $73,5 \mu\text{m}$  (68,25-78,0) ( $p<0,001$ ). Uz to, vrijednost debljine RNFL kod pacijenata koji su prije MLT koristili i analoge prostaglandina i beta-blokatore bila je značajno niža od vrijednosti debljine RNFL kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo analoge prostaglandina ( $p<0,001$ ), kao i od vrijednosti debljine RNFL kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo beta-blokatore ( $p=0,001$ ). Utvrđeno je da je i vrijednost debljine RNFL kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo beta-blokatore bila statistički značajno niža od vrijednosti debljine RNFL kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo analoge prostaglandina ( $p=0,005$ ). Mjerenje debljine peripilarnih RNFL optičkom koherentnom tomografijom daje objektivnu i pouzdanu procjenu glaukomatoznog oštećenja vidnog živca [134].

U našem istraživanju uočen je trend mijenjanja vrijednosti debljine RNFL u vremenskim intervalima na kontrolnim pregledima koje smo obavljali 4, 8, 12 i 24 mjeseca od učinjene MLT u odnosu na bazne vrijednosti mjerene prije MLT. Taj trend je uočen u svim grupama i on je statistički signifikantan za sve grupe pacijenata. Ipak, najveća razlika u vrijednostima RNFL prije MLT i nakon 24 mjeseca od učinjenog MLT zabilježena je u skupini pacijenata koji su koristili trojnu antiglaukomsku terapiju i iznosila je  $5 \mu\text{m}$  (3-7), te je bila statistički značajno viša od vrijednosti razlike RNFL prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT pacijenata koji su primali analoge prostaglandina  $2 \mu\text{m}$  (0-2) ( $p<0,001$ ), u odnosu na pacijente koji su primali beta-

blokatore  $0,5 \mu\text{m}$  (0-2) ( $p<0,001$ ), kao i od vrijednosti razlike RNFL prije MLT i 24 mjeseca nakon MLT pacijenata koji su primali i analoge prostaglandina i beta-blokatore  $3 \mu\text{m}$  (0-6,75) ( $p=0,040$ ).

Kod pacijenata u našem istraživanju više vrijednosti IOP su povezane sa bržim gubitkom debljine RNFL tokom njihovog cjelokupnog vremena praćenja. To se posebno odnosi na pacijente kojima je u cilju postizanja kompenzacije POAG uključena trojna antiglaukomska topikalna terapija. Vrijednosti IOP su u ovoj grupi pacijenata bile statistički značajno više i prije izvođenja MLT i periodu praćenja u trajanju od 24 mjeseca. Smanjenje debljine RNFL je upravo i naizraženije u ovoj grupi pacijenata.

Mjerenje debljine RNFL se smatra vrlo pouzdanim biomarkerom za procjenu efikasnosti antiglaukomske terapije koja se koristi u snižavanju IOP i usporavanju progresije bolesti. Ova važna uloga RNFL kao biomarkera progresije glaukoma je dokazana kroz brojne studije [135-137].

Očekivano, i ekskavacija papile optičkog diska izražena kroz vrijednost E/D (odnos površine ekskavacije i površine optičkog diska) bila je statistički značajno veća kod pacijenata koji su bili na trojnoj terapiji topikalnim antiglaukomskim lijekovima u tretmanu POAG u odnosu na ostale ispitivane grupe pacijenata. Treba napomenuti da su u našem istraživanju u analizu uzete i vrijednosti odnosa E/D su utvrđene subjektivnom i objektivnom metodom optičke koherentne tomografije. Ove vrijednosti odnosa E/D su prvo analizirane subjektivnom metodom stereoskopske biomikroskopije fundusa korištenjem indirektne kontaktne lupe po Goldmannu i korištenjem indirektne nekontaktne Volk lupe. Bez obzira na veliko kliničko iskustvo istraživača u svakodnevnim pregledima stereobiomikroskopije fundusa kod glaukomskih pacijenata, ova subjektivna metoda se u oko 85% slučajeva podudarala sa objektivnom analizom odnosa E/D validizovana metodom optičke koherentne tomografije. Najveća ekskavacija PNO izražena mjeranjem odnosa E/D, evaluirana metodom kliničke stereobiomikroskopije fundusa evidentirana je kod pacijenata koji su prije MLT koristili trojnu antiglaukomsku terapiju i iznosila je 0,7. Evidentna je statistički signifikantna razlika u odnosu na ovaj parametar posmatranja u odnosu na sve ostale grupe pacijenata. Ekskavacija PNO u drugim grupama pacijenata je iznosila prosječno 0,53. Praćenjem ekskavacije PNO evidentirane metodom kliničke stereobiomikroskopije fundusa na svim kontrolnim pregledima nakon 1, 4, 8, 12 i 24 mjeseca od primijenjenog tretmana MLT nije došlo do povećanja ekskavacije papile optičkog diska u odnosu na bazne vrijednosti E/D. Ovaj rezultat govori u prilog efikasnosti MLT u snižavanju IOP i postizanju dugoročne stabilnosti odnosa E/D u liječenju POAG.

Analizom glaukomske ekskavacije PNO preciznim mjeranjem odnosa E/D objektivnom metodom optičke koherentne tomografije PNO najveća ekskavacija je zabilježena kod pacijenata koji su prije MLT koristili trojnu antiglaukomsku topikalnu terapiju i prosječno je iznosila 0,73 za ovu grupu pacijenata. U odnosu na ostale grupe pacijenata postoji signifikantna razlika u veličini ekskavacije PNO u odnosu na vrstu i broj primijenjenih lokalnih antiglaukomskih terapeutika, te je najmanja ekskavacija izražena kroz odnos E/D 0,48 mjerena OCT evidentirana kod pacijenata koji su prije MLT koristili samo analoge prostaglandina. Ujedno, ova grupa pacijenata je imala i statistički signifikantno najmanje vrijednosti IOP tokom vremena praćenja nakon urađene MLT.

Praćenjem ekskavacije PNO evidentirane objektivnom metodom optičke koherentne tomografije PNO na svim kontrolnim pregledima nakon 1, 4, 8 i 12 mjeseci od primijenjenog tretmana MLT primijećeno je da nije došlo do povećanja ekskavacije papile optičkog diska u odnosu na bazne vrijednosti E/D u svim grupama pacijenata. Ipak na poslednjem kontrolnom pregledu nakon 24 mjeseca od učinjene intervencije MLT evidentirano je manje povećanje ekskavacije u odnosu na baznu vrijednost za grupu pacijenata koji su na trojnoj topikalnoj antiglaukomskoj terapiji. U ovoj grupi pacijenata na kraju druge godine praćenja uočeno je povećanje ekskavacije odnosu na E/D 0,74, u odnosu na bazne vrijednosti koje su iznosile 0,73 što je statistički signifikantno povećanje. Ovaj rezultat govori u prilog nedovoljnoj efikasnosti MLT u postizanju dugoročne stabilnosti odnosa E/D kod pacijenata koji u liječenju POAG koriste trojnu topikalnu antiglaukomsku terapiju.

Navedene rezultate nismo mogli uporediti sa dostupnom literaturom, jer drugim istraživačima to nije bio cilj istraživanja. Sva istraživanja drugih autora su koncipirana samo na opšte dejstvo primijenjene antiglaukomske terapije i efekat sniženja intraokularnog pritiska, bez obzira da li se radilo o dejstvu konzervativne terapije, laserskih intervencija ili operativnih hirurških procedura [27].

Naše istraživanje je jedino do sada objavljeno istraživanje koje je obuhvatilo ne samo dejstvo mikropulsne laser trabekuloplastike na vrijednosti intraokularnog pritiska, nego i na sve aspekte strukturnih i funkcionalnih oštećenja kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla koji su tretirani MLT.

Promjene debljine RNFL mjerene OCT upućuju na strukturalna oštećenja optičkog nerva kod glaukoma i upozoravaju na funkcionalna oštećenja koja mogu biti prije uočena nego što nastanu ispadi u vidnom polju [138-140].

U našem istraživanju svim ispitanicima je urađeno kompjuterizovano vidno polje na perimetru Optopol PTS 1000. Vidno polje je testirano prije mikropulsne laser trabekuloplastike,

te nakon 1, 4, 8, 12 i 24 mjeseca od učinjene MLT. Stepen oštećenja vidnog polja je veoma važan u određivanju stepena progresije glaukomske bolesti [141]. Na osnovu smjernica EGS-a iz 2020. godine usvojen je jedinstven sistem klasifikacije glaukoma (GSS – Glaucoma Staging System), koji obuhvata modificiranu Hodapp-Parrish-Anderson klasifikaciju (skalu) oštećenja vidnog polja. Ova klasifikacija, između ostalog, obuhvata i analizu srednjeg defekta senzitivnosti retine u testnim tačkama vidnog polja. Srednja vrijednost defekta (engl. MD, Mean Defect) pokazuje prosječnu razliku u osjetljivosti između normalne vrijednosti senzitivnosti, vrijednosti korigovane senzitivnosti u odnosu na dob i izmjerene vrijednosti senzitivnosti za sve testirane tačke. Srednja vrijednost defekta senzitivnosti je veoma koristan pokazatelj vidnog polja i analizirana je kroz Hodapp-Parrish-Anderson skalu oštećenja vidnog polja. Prema analizi MD glaukomska oštećenja vidnog polja su klasifikovana na: rano glaukomsko oštećenje sa  $MD < -6$  dB, umjерено glaukomsko oštećenje sa  $MD$  od  $-6$  do  $-12$  dB i uznapredovalo glaukomsko oštećenje sa  $MD > -12$  dB [142]. Rano glaukomsko oštećenje vidnog polja predstavlja unilateralan gubitak manji od polovine vidnog polja. Umjерeno glaukomsko oštećenje predstavlja unilateralan gubitak veći od polovine vidnog polja ili gubitak manji od polovine vidnog polja na oba oka. Uznapredovalo glaukomsko oštećenje predstavlja bilateralan gubitak veći od polovine vidnog polja na oba oka.

Precizni kriterijumi Hodapp-Parrish-Anderson skale oštećenja vidnog polja sadržavaju mnogo više detalja. Prema ovim kriterijumima rani defekti podrazumijevaju da srednje odstupanje indeksa senzitivnosti nije veće od od  $-6$  dB na dijagramu devijacije šablonu; da je  $<25\%$  zapaženih svjetlosnih stimulusa u vidnom polju u depresiji ispod nivoa od 5% i da je  $<15\%$  zapaženih svjetlosnih stimulusa u vidnom polju depresivno ispod nivoa od 1%, te da nema ni jedne tačke senzitivnosti unutar centralnih  $5^\circ$  vidnog polja čija je senzitivnost  $<15$  dB. Kriterijumi za umjereni defekt u vidnom polju podrazumijevaju da je srednje odstupanje senzitivnosti od  $-6$  dB do  $-12$  dB na dijagramu odstupanja šablonu, da je  $<50\%$  zapaženih svjetlosnih stimulusa u vidnom polju depresivno ispod nivoa od 5% i da je  $<25\%$  zapaženih svjetlosnih stimulusa u vidnom polju depresivno ispod nivoa od 1%, da nema ni jedne tačke senzitivnosti unutar centralnih  $5^\circ$  vidnog polja čija je senzitivnost  $<0$  dB i da je u testiranom vidnom polju evidentirano samo jedno polupolje koje sadrži tačku čija je senzitivnost  $<15$  dB unutar  $5^\circ$  od tačke fiksacije. Kriterijumi za ozbiljno, uznapredovalo oštećenje, defekt u testiranom vidnom polju podrazumijevaju da je srednje odstupanje senzitivnosti veće od  $-12$  dB na dijagramu devijacije, da je  $>50\%$  zapaženih svjetlosnih stimulusa u vidnom polju depresivno ispod nivoa od 5% ili da je  $>25\%$  zapaženih svjetlosnih stimulusa u vidnom polju depresivno ispod nivoa od 1%, da unutar centralnih 5% vidnog polja postoji bilo koja tačka čija

je senzitivnost  $\leq 0$  dB ili da u oba polupolja testiranog vidnog polja postoji tačka ili tačke čija je senzitivnost  $<15$  dB unutar  $5^\circ$  od tačke fiksacije [143].

U našem istraživanju svim pacijentima je urađeno kompjuterizovano vidno polje već prilikom uključivanja u istraživanje, te na kontrolnim pregledima nakon 4, 8, 12 i 24 mjeseca od izvođenja mikropulsne laser trabekuloplastike. Klasifikacija oštećenja u vidnom polju je izvršena prema modificiranoj Hodapp-Parrish-Anderson skali oštećenja vidnog polja, koja je opšte prihvaćena od strane EGS.

U grupi pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina u terapiji POAG prije MLT 65% pacijenata je imalo uredan nalaz, a 35% pacijenata je imalo rano glaukomsko oštećenje vidnog polja. Tokom čitavog perioda praćenja 4, 8, 12 i 24 mjeseca nakon učinjene MLT nije došlo do promjene nalaza vidnog polja.

U grupi pacijenata koji su koristili beta-blokatore u terapiji POAG prije MLT njih 60% je imalo uredno vidno polje, dok je kod ostalih 40% evidentirano rano oštećenje vidnog polja. Ovakav nalaz vidnog polja je ostao i na kontrolnim pregledima nakon 4 i 8 mjeseci od učinjene MLT, a nakon 12 mjeseci od učinjene MLT kod 10% ovih pacijenata je došlo do pogoršanja nalaza u vidnom polju, te je podjednak broj pacijenata u ovoj grupi imao uredno vidno polje i rano oštećenje vidnog polja. Na kraju istraživanja, nakon 24 mjeseca od učinjene MLT vidno polje je ostalo u granicama fiziološkog nalaza kod 40% pacijenata, dok je kod preostalih 60% pacijenata u ovoj grupi imalo rano oštećenje vidnog polja.

U grupi pacijenata koji su u terapiji POAG prije MLT koristili dvojnu antiglaukomsku topikalnu terapiju analozima prostaglandina i beta-blokatorima 15% ovih pacijenata je imalo uredno vidno polje, 45% pacijenata je imalo rano glaukomsko oštećenje u vidnom polju, a 40% pacijenata umjereno oštećenje u vidnom polju prije tretmana MLT. Ovakav nalaz vidnog polja je perzistirao i na kontrolnim pregledima nakon 4 i 8 mjeseci od učinjene MLT, a nakon 12 mjeseci od učinjene MLT došlo je do pogoršanja nalaza u vidnom polju kod 10% pacijenata. Na kraju istraživanja, nakon 24 mjeseca od učinjene MLT došlo je do dodatnog pogoršanja vidnog polja, te je kod 40% pacijenata evidentirano glaukomsko rano oštećenje vidnog polja, a kod 60% ovih pacijenata umjereno oštećenje vidnog polja kod pacijenata koji su bili na topikalnoj dvojnoj antiglaukomskoj terapiji.

U grupi pacijenata koji su u terapiji POAG prije MLT koristili trojnu antiglaukomsku topikalnu terapiju analozima prostaglandina, beta-blokatorima i inhibitorima karboanhidraze nije bilo pacijenata koji su imali uredan, fiziološki nalaz vidnog polja, dok je 40% pacijenata imalo rano glaukomsko oštećenje vidnog polja, a 60% pacijenata umjereno oštećenje vidnog

polja. Na svim učinjenim kontrolnim pregledima nakon 4, 8, 12 i 24 mjeseca od učinjene MLT nalaz vidnog polja u ovoj grupi pacijenata se nije mijenjao.

U istraživanju Abouhusseina koji je vidno polje kod pacijenata testirao prije MLT kod pacijenata koji su u tretmanu POAG koristili topikalnu antiglaukomsku terapiju beta-blokatorima, analozima prostaglandina, inhibitorima karboanhidraze i alfa agonistima prema Hodapp-Anderson-Parrish skali zabilježeno je rano glaukomsko oštećenje. Praćenjem pacijenata obuhvaćenih njegovim istraživanjem nakon 6 mjeseci od urađene MLT nije evidentirana progresija glaukomskih oštećenja u vidnom polju. Međutim, ovaj autor je obuhvatio analizu kod značajno manjeg broja pacijenata (30 pacijenata) i kontrolno vidno polje je testirano samo nakon 6 mjeseci od učinjene MLT [56]. Ipak, prema velikim kliničkim multicentričnim istraživanjima, progresija glaukomskih oštećenja kod pacijenata na adekvatnoj antiglaukomskoj terapiji je signifikantna uglavnom nakon godinu dana primjene te terapije, bilo da se radilo o konzervativnom tretmanu, laserskoj intervenciji ili operativnoj hirurškoj intervenciji [9,144,145].

U istraživanju Fea i saradici uključeni su ispitanici sa POAG kod kojih je bilo prisutno umjерено glaukomsko oštećenje vidnog polja prema Hodapp-Anderson-Parrish skali. Ovi autori su testirali kontrolno vidno polje kod svojih ispitanika i nakon 12 mjeseci od učinjene MLT nisu evidentirani znaci progresije u vidnom polju [77]. Smatramo da je i u ovom istraživanju uzorak od 20 pacijenata (očiju) nedovoljno veliki, kao i da istraživanje koje je pratilo progresiju glaukomskih oštećenja u vidnom polju treba biti ostvareno ne samo na većoj grupi pacijenata, nego i kroz duži vremenski interval praćenja, kao što je to ostvareno u dvogodišnjem praćenju naših 80 pacijenata (očiju). Sagledavanje svih strukturalnih i funkcionalnih oštećenja na papili očnog nerva zahtijeva veliki broj ispitanika i duži period kontinuiranog praćenja.

Prije MLT intervencije svi naši ispitanici su koristili topikalnu antiglaukomsku medikamentoznu terapiju u vidu monoterapije analozima prostaglandina ili beta-blokatorima; ili u vidu dvojne terapije analozima prostaglandina i beta-blokatorima ili u vidu trojne terapije analozima prostaglandina, beta-blokatorima i inhibitorima karboanhidraze. Prosječan broj različitih vrsta terapeutika koji su naši ispitanici ukapavali u tretirano oko prije MLT intervencije iznosio je 1,75. Na kraju našeg istraživanja, nakon 24 mjeseca od izvođenja MLT taj broj se statistički signifikantno smanjio za 38,28% i iznosio je 1,08. Važno je napomenuti da je čak 53,75% ispitanika prestalo koristiti terapiju nakon MLT, 8,75% koristilo je samo jednu vrstu terapeutika, a 12,5% naših ispitanika dvojnu terapiju. Procenat ispitanika koji su koristili

trojnu terapiju prije MLT ostao je isti i nakon završenog istraživanja, i iznosio je 25% od ukupnog broja ispitanika.

Kod 85% naših ispitanika koji su prije MLT tretmana u liječenju svog POAG koristili antiglaukomsku topikalnu terapiju analogima prostaglandina postignut je ciljni IOP i topikalna terapija im je isključena u periodu između 1. i 4. mjeseca nakon sprovedenog tretmana mikropulsne laser trabekuloplastike. Kod 75 % naših ispitanika koji su koristili beta-blokatore prije MLT tretmana i kod kojih je nakon sprovedenog tretmana mikropulsne laser trabekuloplastike postignut ciljni IOP je također isključena topikalna terapija u periodu između 1. i 4. mjeseca nakon sprovedenog tretmana, a dok je kod jednog ispitanika (5%) iz ove grupe pacijenata, kod kojeg je nakon 4. mjeseca ponovljen MLT, terapija isključena nakon 2 mjeseca od ponavljanja tretmana mikropulsne laser trabekuloplastike.

U grupi ispitanika koji su u liječenju POAG koristili dvojnu terapiju analogima prostaglandina i beta-blokatorima prije izvođenja MLT kod 35% ovih ispitanika isključena je terapija beta-blokatorima u periodu između 1. i 3. mjeseca kada je postignut ciljni IOP, dok se kod 15% ispitanika kod kojih je ponovljen tretman MLT, nakon 4 mjeseca od prvog tretmana, terapija beta-blokatorima je također isključena, ali tek nakon 2 mjeseca od ponovljenog MLT tretmana, tj. 6 mjeseci nakon početnog tretmana mikropulsne laser trabekuloplastike. Razlog zbog kojeg su ovim pacijentima isključeni beta-blokatori iz dalje terapije POAG, a ne analozi prostaglandina leži u činjenici da analozi prostaglandina djeluju snažnije na redukciju IOP, a uz to smanjuju dnevne fluktuacije IOP bolje od drugih lijekova protiv glaukoma [146].

U meta-analizi randomiziranih kliničkih ispitivanja u koja je uključeno 6953 pacijenta i koja procjenjuju efekat najčešće korištenih topikalnih antiglaukomskih lijekova na snižavanje IOP kod pacijenata sa POAG ustanovljeno je smanjenje IOP u odnosu na početnu vrijednost za -23% za betaksolol 0,5%; za -27% za timolol 0,5%; za -22% za dorzolamid 2,0%; za -17% za brinzolamid 1,0%; za -25% za brimonidin 0,2%; za -31% za latanoprost 0,005%; za -31% za travoprost 0,004%; za -33% za bimatoprost 0,03%; i konačno za -5% za placebo [147].

Drugi razlog zbog kojeg su pacijentima u našem istraživanju koji su prije primjene mikropulsne laser trabekuloplastike koristili dvojnu antiglaukomsku terapiju u liječenju POAG ostavljeni terapeutici topikalnim analogima prostaglandina, a isključeni topikalni beta-blokatori nakon urađene MLT leži u činjenici da analozi prostaglandina u poređenju sa beta-blokatorima dovode do prilično ujednačenog cirkadijalnog smanjenja IOP, sa malim fluktuacijama, što je veoma važno u nadzoru ostvarivanja ciljnog IOP [148].

Uz to, topikalni beta-blokatori se u tretmanu POAG najčešće moraju primjenjivati dva puta dnevno, dok se analozi prostaglandina ukapavaju u konjunktivalni sakus samo jednom

dnevno, u večernjim satima, pred spavanje. Stoga, čak i komoditet pacijenta u terapijskom izboru tretmana hroničnih oboljenja koji zahtijevaju doživotno liječenje, kao što je liječenje POAG nije zanemariv i donosi dobru komplijansu.

U grupi ispitanika koji su u liječenju POAG koristili trojnu terapiju topikalnim analogima prostaglandina, beta-blokatorima i inhibitorima karboanhidraze prije izvođenja tretmana mikropulsne laser trabekuloplastike nije postignut ciljni IOP. Čak i nakon dva ponovljena tretmana MLT ciljni IOP nije postignut ni kod jednog pacijenta, tako da su svi ispitanici nastavili koristiti istu terapiju i nakon MLT tretmana. Svim onim ispitanicima gdje nije postignut ciljni IOP i nakon ponovljenih MLT preporučen je operativni zahvat sa izvođenjem hirurške procedure filtracione operacije. Kod pacijenata uključenih u naše istraživanje koji su prije izvođenja MLT bili na trojnoj antiglaukomskoj terapiji u liječenju POAG mikropulsna laser trabekuloplastika se nije pokazala dovoljno uspješnom, jer nije dovela do dodatnog snižavanja IOP, te nije ni ostavljena mogućnost za isključivanje makar jednog topikalnog antiglaukomskog lijeka. Pri tome treba napomenuti da su naši pacijenti koji su na trojnoj antiglaukomskoj terapiji upravo oni pacijenti koji imaju i najviše bazne i kontrolne vrijednosti intraokularnog pritiska, najduže trajanje glaukomske bolesti, najizraženije stanjenje RNFL, najveću ekskavaciju PNO, kao i najizraženija oštećenje u vidnom polju.

Hong i saradnici u svome istraživanju iz 2019. godine navode da je broj vrsta kapi prije MLT bio  $1,7 \pm 1,4$ , uključujući beta-blokatore,  $\alpha_2$  agoniste, prostaglandine i inhibitore karboanhidraze. Šest mjeseci nakon MLT broj vrsta kapi koje su pacijenti koristili iznosio je  $1,5 \pm 1,4$ , što predstavlja smanjenje od 11,76% [75]. Lee i saradnici u radu iz 2015. godine su naveli da je prosječan broj vrsta kapi koje su njihovi pacijenti koristili iznosi 2,8, te se taj broj smanjio za 17,9% 3 mjeseca nakon MLT, a 21,4% nakon 6 mjeseci i iznosio je 2,2 vrste kapi [81].

Po završetku planiranog perioda praćenja ispitanika, 24 mjeseca nakon MLT, ocjenio se finalni efekat i uspjeh učinjenog MLT tretmana. Prema protokolu našeg istraživanja, uspješnim odgovorom na primjenu MLT se smatralo smanjenje IOP za 20% i više u odnosu na početni IOP prije MLT. Djelomično uspješnim odgovorom se smatralo smanjenje IOP za 11-19% u odnosu na početni IOP, a primjena MLT se smatra se neefikasnom kod pacijenata koji su nakon tretmana MLT imali smanjenje IOP za manje od 10% u odnosu na početne vrijednosti IOP. Prema tome, u našem istraživanju uspješan ishod MLT bio je se samo u grupi pacijenata koji su koristili analoge prostaglandina, jer je 24 mjeseca nakon MLT prosječno došlo do smanjenja IOP za 22,24% u odnosu na početne vrijednosti IOP. U toj grupi po završetku planiranog praćenja vrijednosti IOP kod 80% naših ispitanika (16 očiju) došlo je do smanjenja IOP više od

20% u odnosu na početne vrijednosti. Djelomičan uspjeh tretmana MLT bio je ostvaren u skupini pacijenata koji su koristili beta-blokatore, gdje je prosječno došlo do smanjenja IOP za 16,01% u odnosu na početni IOP, a kod 45% ispitanika (9 očiju) vrijednosti IOP su se smanjile više od 20%. Neefikasan tretman bio je u skupini pacijenata koji su koristili dvojnu i trojnu terapiju prije samog MLT, gdje su se vrijednosti IOP 24 mjeseca nakon tretmana prosječno smanjile za 6,39% u grupi koji su koristili dvojnu terapiju, dok su se vrijednosti IOP nakon istog vremenskog perioda povećale prosječno za 2,26% kod pacijenata koji su prije MLT bili na trojnoj terapiji. Interesantna činjenica je da smo u skupini pacijenta koji su koristili dvojnu terapiju prije MLT imali djelomičan uspjeh MLT nakon 1 mjesec, te 6 mjeseci nakon samog laserskog tretmana, jer je došlo do smanjenja IOP za 13,19%, odnosno 14,23% u odnosu na početni IOP. Kod 30% ispitanika (6 očiju) u skupini pacijenata sa dvojnom terapijom desilo se sniženje IOP više od 20% u odnosu na početni IOP, dok u grupi pacijenata sa trojnom terapijom nije bilo sniženja IOP više od 20% koje je bilo kriterij za ocjenjivanje uspešnosti tretmana.

Lee i saradnici su utvrdili da je kod 73% očiju tretman bio uspješan, tj. došlo do smanjenja IOP više od 20% [81]. Te vrijednosti su bile u skladu sa rezultatima istraživanja Fea i saradnika, koji su naveli da je 75% liječenih pacijenata imalo smanjenje IOP, pri čemu je 60% pacijenata imalo smanjenje IOP više od 20% [77]. Lee i saradnici su naveli da bi razlog zašto su njihovi rezultati bolji u odnosu na istraživanje Fea i saradnika moglo biti povezano s njihovom upotrebom 577 nm MLT lasera na čitavoj cirkumferenciji iridokornealnog ugla od 360°. Korelacija između opsega tretmana ugla i uspjeha lasera dobro je dokumentirana za SLT, pri čemu je tretman od 360° najpovoljniji, nakon čega slijedi tretman od 180°, a zatim 90° [81]. U istraživanju Valero-Corneja i saradnika kod 41% (7 očiju) je došlo do smanjenja IOP više od 20%, sa prosječnim smanjenjem IOP od 17,9% [104].

Ipak, iz perspektive uspješnosti učinjene mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju pacijenata sa POAG može se razmatrati i odgađanje operativne hirurške procedure fitracione operacije u tretmanu naših bolesnika.

U slučajevima kod kojih tretmanom mikropulsne laser trabekuloplastike nismo postigli adekvatno sniženje IOP da bismo mogli isključiti topikalnu antiglaukomsku terapiju smatramo da smo uspjeli postići dugoročnu stabilizaciju funkcionalnih oštećenja u vidnom polju tretmanom mikropulsne laser trabekuloplastike. Kod bolesnika koji su na dugotrajnoj trojnoj antiglaukomskoj terapiji u liječenju POAG tretman mikropulsnom laser trabekuloplastikom se može smatrati pomoćnim, adjuvantnim terapijskim sredstvom.

Na osnovu praćenja svih navedenih rezultata u našem istraživanju jasno je da je tretman MLT efikasniji ukoliko se ranije primjeni u terapiji glaukoma otvorenog ugla, dok su pacijenti

još na monoterapiji. I ovo istraživanje će malo doprinjeti da se paradigma i protokoli u liječenju glaukoma promijene u budućnosti. Poželjno bi bilo kada bi se u kliničkoj praksi, odmah nakon postavljanja dijagnoze glaukoma otvorenog ugla, laserska terapija koristila kao primarna terapijska procedura prije same medikamentozne i hirurške terapije, što bi dovelo do značajnih ušteda zdravstvenog sistema (cijena antiglaukomskih lijekova), smanjili bi se neželjeni efekti ovih lijekova, te bi se povećao kvalitet života pacijenata. Međutim, u svakodnevnoj kliničkoj praksi gore navedeno se rijetko ili nikako primjenjuje. Također, trebamo imati na umu da tretman MLT nije definitivan terapijski tretman, te se zahvat može ponoviti, jer daje minimalna oštećenja na trabekulumu iridokornealnog ugla.

Tretman mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju primarnog glaukoma otvorenog ugla ne dovodi do klinički vidljivih promjena na nivou trabekularne mreže iridokornealnog ugla, te uspjeh i konačan ishod ovog tretmana zavisi ne samo od svih parametara na oku tretiranog pacijenta, nego i od vještine oftalmohirurga koji izvodi ovaj tretman. Upravo iz tog razloga u našem istraživanju sve tretmane mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju primarnog glaukoma otvorenog ugla je izvodio jedan oftalmohirurg, kako bi se izbjegle eventualne greške koje bi uticale na rezultate ovog istraživanja. Budući da se u tretmanu MLT koristi mikroopulsni laserski talas (15% radnog ciklusa), a ne kontinuirani laserski talas (100% radnog ciklusa), samim tim je MLT sigurna metoda sa manjim postoperativnim i postlaserskim komplikacijama.

U našem protokolu istraživanja su definisani parametri za tretman MLT: talasna dužina od 577 nm, vrijeme ekspozicije 300 ms, snaga 1000 mW, radni ciklus 15%, veličina laserskog spota 300  $\mu$ m, stepen tretmana 360° konfluentnih aplikacija (120 shots). U budućnosti bi se trebalo provesti novo istraživanje sa individualizovanim prilagođavanjem parametara MLT za tretman pacijenata oboljelih od POAG, sa većim brojem ispitanika, uz duži vremenski period praćenja i identificiranje „idealnog“ pacijenta za MLT tretman.

Poseban naučni doprinos našeg istraživanja u savremenoj oftalmologiji je sumiran u činjenici da je naše istraživanje prvo publikованo istraživanje efikasnosti tretmana mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju pacijenata oboljelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla koje je sprovedeno u ovako dugom (dvogodišnjem) vremenskom periodu postoperativnog praćenja sa najvećim brojem ispitanika (80) uključenim u istraživanje.

Dodatni naučni doprinos ovog istraživanja počiva u činjenici da je naše istraživanje prvo publikованo istraživanje koje je objedinilo dejstvo tretmana mikropulsnom laser trabekuloplastikom na vrijednosti intraokularnog pritiska, na efikasnost u postizanju ciljnog

intraokularnog pritiska, kao i na sve aspekte progresije strukturnih i funkcionalnih oštećenja kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla.

Smatramo da bi u kliničkoj praksi u što skorijoj budućnosti trebalo doći do promjene poretku u terapijskim protokolima liječenja pacijenata oboljelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla i pacijenata oboljelih od okularne hipertenzije. Bilo bi poželjno kada bi se već nakon jasne verifikacije ovih oboljenja kod pacijenata umjesto uključivanja topikalne medikamentozne antiglaukomske terapije uradila mikropulsna laser trabekuloplastika kao prvi terapijski modalitet liječenja.

## **6. ZAKLJUČCI**

Na osnovu dobijenih rezultata u našem istraživanju izvedeni su sljedeći zaključci:

- Tretman mikropulsne laser trabekuloplastike predstavlja sigurnu i bezbjednu metodu u liječenju pacijenata oboljelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla.
- Komplikacije tretmana mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju pacijenata oboljelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla su minimalne.
- Intraoperativnih komplikacija tretmana mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju pacijenata oboljelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla nema.
- Postoperativne komplikacije tretmana mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju pacijenata oboljelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla su rijetke i svedene su na blage ili umjerene postoperativne intraokularne inflamacije.
- Tretman mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju pacijenata oboljelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla nema kataraktogeno dejstvo. Razvoj katarakte je vezan za stariju životnu dob pacijenata uključenih u naše istraživanje i nije vezan za dejstvo mikropulsnog lasera.
- Tretman mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju primarnog glaukoma otvorenog ugla ne dovodi do promjene centralne debljine rožnjače i gonioskopskog nalaza na iridokornealnom uglu tretiranog oka.
- Efikasnost mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju pacijenata oboljelih od primarnog glaukoma otvorenog ugla zavisi od dužine trajanja glaukoma, visine preoperativnog intraokularnog pritiska i vrijednosti ciljnog intraokularnog pritiska.
- Tretman mikropulsne laser trabekuloplastike je uspješniji kod pacijenata čije glaukomsko oboljenje oka traje kraće, kod kojih su preoperativne vrijednosti intraokularnog pritiska niže, kao i kod pacijenata kod kojih su vrijednosti ciljnog intraokularnog pritiska niže.
- Tretman mikropulsne laser trabekuloplastike se može koristiti kao jedina vrsta tretmana već prilikom verifikacije primarnog glaukoma otvorenog ugla ili kao adjuvantna terapija u liječenju ovog oboljenja uz upotrebu medikamentozne topikalne antiglaukomske terapije.
- Tretman mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju primarnog glaukoma otvorenog ugla dovodi do usporavanja progresije svih strukturnih oštećenja optičkog nerva, jer omogućava očuvanje debljine sloja retinalnih nervnih vlakana i usporavanje progresije ekskavacije papile optičkog nerva u periodu praćenja tokom dvije godine nakon primijenjenog tretmana.

- Tretman mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju primarnog glaukoma otvorenog ugla dovodi do usporavanja progresije funkcionalnih oštećenja optičkog nerva, jer dovodi do usporavanja oštećenja vidnog polja i vidne oštine u periodu praćenja tokom dvije godine nakon primijenjenog tretmana.
- Tretman mikropulsne laser trabekuloplastike je najuspješniji kod pacijenata koji su preoperativno u liječenju primarnog glaukoma otvorenog ugla koristili topikalnu antiglaukomsku monoterapiju analozima prostaglandina, jer su ovi pacijenti ujedno i pacijenti čije glaukomsko oboljenje traje najkraće.
- Tretman mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju primarnog glaukoma otvorenog ugla može obezbijediti ciljne vrijednosti intraokularnog pritiska i isključivanje antiglaukomske monoterapije analozima prostaglandina kod većine pacijenata uključenih u naše istraživanje.
- Tretman mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju primarnog glaukoma otvorenog ugla može se ponavljati više puta u cilju snižavanja intraokularnog pritiska i postizanja ciljnih vrijednosti intraokularnog pritiska.
- Tretman mikropulsne laser trabekuloplastike nije uspješan kod pacijenata koji su preoperativno u liječenju primarnog glaukoma otvorenog ugla koristili trojnu kombinovanu topikalnu antiglaukomsku terapiju analozima prostaglandina, beta-blokatorima i inhibitorima karboanhidraze, jer se kod ovih pacijenata ne postižu ciljne vrijednosti intraokularnog pritiska i njihovo glaukomsko oboljenje traje najduže.

**U odnosu na postavljenu hipotezu, ovo istraživanje je pokazalo slijedeće:**

Tretman mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla ima veći efekat na smanjenje intraokularnog pritiska kod pacijenata koji su prethodno liječeni topikalnom antiglaukomskom monoterapijom u odnosu na efekat smanjenja intraokularnog pritiska kod pacijenata koji su prethodno liječeni topikalmom dvojnom ili trojnom antiglaukomskom terapijom.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da je radna hipoteza u potpunosti potvrđena.

## **7. LITERATURA**

1. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(1):86-93.
2. Sun Y, Chen A, Zou M, Zhang Y, Jin L, Li Y et al. Time trends, associations and prevalence of blindness and vision loss due to glaucoma: an analysis of observational data from the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ Open.* 2022;12(1):e053805.
3. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health.* 2021;9(2):e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7. Epub 2020 Dec 1. Erratum in: *Lancet Glob Health.* 2021;9(4):e408.
4. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017;5:e1221-e1234.
5. Allison K, Patel DG, Greene L. Racial and Ethnic Disparities in Primary Open-Angle Glaucoma Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e218348.
6. Chan EW, Chiang PP, Wong TY, Saw SM, Loon SC, Aung et al. Impact of glaucoma severity and laterality on vision-specific functioning: the Singapore Malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(2):1169–75.
7. Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus.* 2020;12(11):e11686.
8. Cook C, Foster P. Epidemiology of glaucoma: what's new? *Can J Ophthalmol.* 2012;47(3):223-6.
9. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol.* 2021 Jun;105(Suppl 1):1-169.
10. Zhu W, Kong X, Huang Y, Fu M, Shen X, Wang F et al. Agreement of Optic Nerve Head Evaluation of Primary Open-Angle Glaucoma Between General Ophthalmologists and Glaucoma Specialists. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021;14:1815-22.
11. Clement CI, Bhartiya S, Shaarawy T. New perspectives on target intraocular pressure. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(6):615-26.

12. Abu-Amero K, Kondkar AA, Chalam KV. An Updated Review on the Genetics of Primary Open Angle Glaucoma. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):28886-911.
13. Rashid RF, Farhood QK. Measurement of central corneal thickness by ultrasonic pachymeter and oculus pentacam in patients with well-controlled glaucoma: hospital-based comparative study. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:359-64.
14. Vijaya L, George R, Paul PG, Baskaran M, Arvind H, Raju P et al. Prevalence of open-angle glaucoma in a rural south Indian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(12):4461-7.
15. Iwase A, Suzuki Y, Araie M; Tajimi Study Group. Characteristics of undiagnosed primary open-angle glaucoma: the Tajimi Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2014;21(1):39-44.
16. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet.* 2004;363(9422):1711–20.
17. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in Adults-Screening, Diagnosis, and Management: A Review. *JAMA.* 2021;325(2):164-74.
18. Lešták J, Pitrová Š, Marešová K. Highlights of hypertensive and normotensive glaucoma. *Cesk Slov Oftalmol.* 2020;76(5):222-5.
19. Lusthaus J, Goldberg I. Current management of glaucoma. *Med J Aust.* 2019; 210(4): 180-7.
20. Tan S, Yu M, Baig N, Chan PP, Tang FY, Tham CC. Circadian Intraocular Pressure Fluctuation and Disease Progression in Primary Angle Closure Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(8):4994-5005.
21. Gaasterland DE, Blackwell B, Dally LG, Caprioli J, Katz LJ, Ederer F et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 10. Variability among academic glaucoma subspecialists in assessing optic disc notching. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2001;99:177-85.
22. Tatham AJ, Medeiros FA. Detecting Structural Progression in Glaucoma with Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 2017;124(12S):S57-S65.
23. Mello PR, Meirelles SH, Moraes Júnior HV. Correlação entre a espessura corneana central e o comprimento axial ocular nos portadores de glaucoma e em olhos normais [Correlation between central corneal thickness and axial length in patients with glaucoma and normal eyes]. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(4):497-502.
24. Rowe FJ, Czanner G, Somerville T, Sood I, Sood D. Octopus 900 Automated Kinetic Perimetry versus Standard Automated Static Perimetry in Glaucoma Practice. *Curr Eye Res.* 2021;46(1):83-95.
25. Mariottini EB, Jammal AA, Berchuck SI, Shigueoka LS, Tavares IM, Medeiros FA. An objective structural and functional reference standard in glaucoma. *Sci Rep.* 2021;11(1):1752.

26. Yu M, Lin C, Weinreb RN, Lai G, Chiu V, Leung CK. Risk of Visual Field Progression in Glaucoma Patients with Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Thinning: A 5-Year Prospective Study. *J Optom.* 2016;16:20-5.
27. Wu Z, Medeiros FA. Recent developments in visual field testing for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(2):141-6.
28. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegertel LR et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol.* 2006; 141(1):24-30.
29. Weber J. Praktische Aspekte der Perimetrie beim Glaukom [Practical aspects of glaucoma perimetry]. *Ophthalmologe.* 2013;110(11):1045-50.
30. Mansouri K, Leite MT, Medeiros FA, Leung CK, Weinreb RN. Assessment of rates of structural change in glaucoma using imaging technologies. *Eye (Lond).* 2011;25(3):269-77.
31. Grewal DS, Tanna AP. Diagnosis of glaucoma and detection of glaucoma progression using spectral domain optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24:150–61.
32. Ulas F, Dogan U, Kaymaz A, Celik F, Celebi S. Evaluation of subjects with a moderate cup to disc ratio using optical coherence tomography and Heidelberg retina tomograph 3: impact of the disc area. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(1):3-8.
33. Roth JA. Inadequate diagnostic value of the water-drinking test. *Br J Ophthalmol* 1974;58:55–61.
34. Susanna R, Vessani RM, Sakata L, Zacarias LC, Hatanaka M. The relation between intraocular pressure peak in the water drinking test and visual field progression in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1298–301.
35. Caiado RR, Badaro E, Kasahara N. Intraocular pressure fluctuation in healthy and glaucomatous eyes: a comparative analysis between diurnal curves in supine and sitting positions and the water drinking test. *Arq Bras Oftalmol.* 2014;77(5):288-92.
36. Cheema A, Chang RT, Srivastava A, Singh K. Update on the Medical Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2016;5(1):51-8.
37. Marshall LL, Hayslett RL, Stevens GA. Therapy for Open-Angle Glaucoma. *Consult Pharm.* 2018;33(8):432-45.
38. Hommer A. Review of preserved and preservative-free prostaglandin analogues for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Today (Barc).* 2010;46(6):409-16.

39. Lin L, Zhao YJ, Chew PT, Sing CC, Wong HT, Yip LW et al. Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother*. 2014;48(12):1586-93.
40. Aptel F, Denis P. Balancing efficacy and tolerability of prostaglandin analogues and prostaglandin-timolol fixed combinations in primary open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(10):1949-58.
41. Toris CB. Pharmacotherapies for glaucoma. *Curr Mol Med*. 2010;10(9):824–40.
42. Servat JJ, Bernardino CR. Effects of common topical antiglaucoma medications on the ocular surface, eyelids and periorbital tissue. *Drugs Aging*. 2011;28(4):267–82.
43. Parikh RS, Parikh SR, Navin S, Arun E, Thomas R. Practical approach to medical management of glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2008;56(3):223–30.
44. Stankiewicz A, Wierzbowska J, Siemiatkowska A, Fuksinska B, Robaszkiewicz J, Zegadio A at al. The additive effect of dorzolamide hydrochloride (Trusopt) and a morning dose of bimatoprost (Lumigan) on intra-ocular pressure and retrobulbar blood flow in patients with primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(10):1307–11.
45. Yuan F, Zhihong L, Xinghuai S. Fixed-combination treatments for intraocular hypertension in Chinese patients – focus on bimatoprost-timolol. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:2617-25.
46. Colafrancesco V, Parisi V, Sposito V, Rossi S, Russo MA, Coassin M et al. Ocular application of nerve growth factor protects degenerating retinal ganglion cells in a rat model of glaucoma. *J Glaucoma*. 2011;20(2):100–8.
47. Skalicky SE, Lew HR. Surgical outcomes of combined trabeculectomy-cyclodialysis for glaucoma. *J Glaucoma*. 2015;24(1):37-44.
48. Moisseiev E, Zunz E, Tzur R, Kurtz S, Shemesh G. Standard Trabeculectomy and EXPRESS Miniature Glaucoma Shunt: A Comparative Study and Literature Review. *J Glaucoma*. 2015;24(6):410-6.
49. Kakihara S, Hirano T, Imai A, Kurenuma T, Chiku Y, Murata T. Micropulse laser trabeculoplasty under maximal tolerable glaucoma eyedrops: treatment effectiveness and impact of surgical expertise. *Int J Ophthalmol*. 2021;14(3):388-92.
50. Samples JR, Singh K, Lin SC, Francis BA, Hodapp E, Jampel HD et al. Laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma: a report by the American academy of ophthalmology. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2296–302.
51. Tsang S, Cheng J, Lee JW. Developments in laser trabeculoplasty. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):94-7.

52. 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 Chic Ill.* 2012;130(4):497–505.
53. Shaw E, Gupta P. Laser Trabeculoplasty. 2022 Jan 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
54. Ilveskoski L, Taipale C, Tuuminen R. Selective laser trabeculoplasty in exfoliative glaucoma eyes with prior argon laser trabeculoplasty. *Acta Ophthalmol.* 2020 Feb;98(1):58-64.
55. Wang H, Cheng JW, Wei RL, Cai JP, Li Y, Ma XY. Meta-analysis of selective laser trabeculoplasty with argon laser trabeculoplasty in the treatment of open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol.* 2013;48(3):186-92.
56. Abouhussein MA. Micropulse laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma. *Delta J Ophthalmol.* 2016;17:80-4.
57. Garg A, Gazzard G. Selective laser trabeculoplasty: past, present, and future. *Eye (Lond).* 2018 May;32(5):863-876. doi: 10.1038/eye.2017.273. Epub 2018 Jan 5. Erratum in: *Eye (Lond).* 2020;34(8):1487.
58. Kennedy JB, SooHoo JR, Kahook MY, Seibold LK. Selective Laser Trabeculoplasty: An Update. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2016;5:63-9.
59. Tang M, Fu Y, Fu MS, Fan Y, Zou HD, Sun XD et al. The efficacy of low-energy selective laser trabeculoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2011;42:59-63. Erratum in: *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2011;42(1):59.
60. Zhou Y, Aref AA. A Review of Selective Laser Trabeculoplasty: Recent Findings and Current Perspectives. *Ophthalmol Ther.* 2017;6:19-32.
61. McAlinden C. Selective laser trabeculoplasty (SLT) vs other treatment modalities for glaucoma: systematic review. *Eye (Lond).* 2014;28:249–58.
62. Melamed S, Ben Simon GJ, Levkovich-Verbin H. Selective laser trabeculoplasty as primary treatment for open-angle glaucoma: a prospective, nonrandomized pilot study. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:957–60.
63. Juzych MS, Chopra V, Banitt MR, Hughes BA, Kim C, Goulas MT et al. Comparison of long-term outcomes of selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2004;111:1853–9.
64. 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: hypertensive efficacy, anterior chamber inflammation, and postoperative pain. *Eye (London).* 2004;18:498–502.

65. Leahy KE, White AJ. Selective laser trabeculoplasty: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:833-41.
66. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Garg A, Vickerstaff V, Hunter R et al. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and Glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10180):1505–16.
67. Katz LJ, Steinmann WC, Kabir A, Molineaux J, Wizov SS, Marcellino G at al. Selective laser trabeculoplasty versus medical therapy as initial treatment of glaucoma: a prospective, randomized trial. *J Glaucoma*. 2012;21(7):460-8.
68. Wong MO, Lee JW, Choy BN, Chan JC, Lai JS. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2015;60(1):36-50.
69. Waisbord M, Katz LJ. Selective laser trabeculoplasty as a first-line therapy: a review. *Can J Ophthalmol*. 2014;49(6):519-22.
70. Aquino MC, Barton K, Tan Am, Sng C, Li X, Loon SC et al. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2015;43(1):40-6.
71. Luttrull JK, Sramek C, Palanker D, Spink CJ, Musch DC. Long-term safety, high-resolution imaging, and tissue temperature modeling of subvisible diode micropulse photocoagulation for retinovascular macular edema. *Retina*. 2012;32:375-86.
72. Mavija M. Laser u tretmanu dijabetičkog makularnog edema. In: Mavija M. Dijabetički makularni edem. Banjaluka: Univerzitet u Banjoj Luci, 2020;185-235.
73. Alvarado JA, Alvarado RG, Yeh RF, Franse-Carman L, Marcellino GR, Brownstein MJ. A new insight into the cellular regulation of aqueous outflow: how trabecular meshwork endothelial cells drive a mechanism that regulates the permeability of Schlemm's canal endothelial cells. *Br J Ophthalmol* 2005;89(11):1500–5.
74. Sun CQ, Chen TA, Deiner MS, Ou Y. Clinical Outcomes of Micropulse Laser Trabeculoplasty Compared to Selective Laser Trabeculoplasty at One Year in Open-Angle Glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:243-51.
75. Hong Y, Song SJ, Liu B, Hassanpour K, Zhang C, Loewen N. Efficacy and safety of micropulse laser trabeculoplasty for primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(5):784–8.
76. Fudemberg SJ, Myers JS, Katz LJ. Trabecular meshwork tissue examination with scanning electron microscopy: a comparison of MicroPulse Diode Laser (MLT), Selective Laser (SLT),

and Argon Laser (ALT) Trabeculoplasty in Human Cadaver Tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:1236.

77. Fea AM, Bosone A, Rolle T, Brogliatti B, Grignolo FM. Micropulse diode laser trabeculoplasty (MDLT): A phase II clinical study with 12 months follow-up. *Clin Ophthalmol.* 2008;2(2):247–52.
78. Rantala E, Valimaki J. Micropulse diode laser trabeculoplasty-180-degree treatment. *Acta Ophthalmologica.* 2012;90(5):441-4.
79. Detry-Morel M, Muschart F, Pourjavan S. Micropulse Laser (810 nm) versus argon laser trabeculoplasty in the treatment of open angle glaucoma: comparative short-term safety and efficacy profile. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 2008;308:21-8.
80. Chudoba T, Sempinska Szewczyk J, Filipiak E Malukiewicz G, Shein A. Micropulse 577 nm laser trabeculoplasty--a prospective pilot study. *Klin Oczna.* 2014;116(3):174-9.
81. Lee JW, Yau GS, Yick DW, Yuen CY. MicroPulse Laser Trabeculoplasty for the Treatment of Open-Angle Glaucoma. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(49):e2075.
82. Moroi SE, Reed DM, Sanders DS, Almazroa A, Kagemann L, Shah N et al. Precision medicine to prevent glaucoma-related blindness. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019;30(3):187-98.
83. Schlotte T. Stellenwert der selektiven Lasertrabekuloplastik (SLT) [Status of Selective Laser Trabeculoplasty (SLT)]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2017;234(11):1362-71.
84. Lowry EA, Greninger DA, Porco TC, Naseri A, Stamper RL, Han Y. A Comparison of Resident-performed Argon and Selective Laser Trabeculoplasty in Patients With Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma.* 2016;25(3):e157-61.
85. Kent SS, Hutnik CM, Birt CM, Damji KF, Harasymowycz P, Si F et al. A randomized clinical trial of selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in patients with pseudoexfoliation. *J Glaucoma.* 2015;24(5):344-7.
86. De Keyser M, De Belder M, De Belder S, De Groot V. Where does selective laser trabeculoplasty stand now? A review. *Eye Vis (Lond).* 2016;3:10.
87. Song J. Complications of selective laser trabeculoplasty: a review. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:137-43
88. Ma A, Yu SWY, Wong JK. Micropulse laser for the treatment of glaucoma: A literature review. *Surv Ophthalmol.* 2019;64(4):486-97.
89. Wang W, He M, Zhou MW, Zhang XL. Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in patients with open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(12):e84270.

90. Meyer JJ, Lawrence SD. What's new in laser treatment for glaucoma? *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(2):111–7.
91. Tsang S, Cheng J, Lee JW. Developments in laser trabeculoplasty. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):94–7.
92. Greslechner R, Spiegel D. Die Lasertrabekuloplastik in der modernen Glaukomtherapie – ein Überblick [Laser Trabeculoplasty in Modern Glaucoma Therapy - a Review]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2019;236(10):1192-1200.
93. Zhou R, Sun Y, Chen H, Sha S, He M, Wang W. Laser Trabeculoplasty for Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2021;229:301-13.
94. Mavija M. Mikropulsni laseri u tretmanu oboljenja retine. In: Stefanović I, Kovačević I, editors. *Bolesti retine- dijagnostika i terapija*. Beograd: Univerzitet u Beogradu, 2020;75-83.
95. Prum BE Jr, Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern® Guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):41-111.
96. Seider MI, Keenan JD, Han Y. Cost of selective laser trabeculoplasty vs topical medications for glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(4):529–30.
97. Ingvoldstad DD, Krishna R, Willoughby L. Micropulse diode laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in the treatment of open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:123.
98. Kagan DB, Gorfinkel NS, Hutnik CM. Mechanisms of selective laser trabeculoplasty: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014;42:675–81.
99. Fudemberg SJ, Myers JS, Katz LJ. Trabecular meshwork tissue examination with scanning electron microscopy: a comparison of micropulse diode laser (MLT), selective laser (SLT), and argon laser (ALT) trabeculoplasty in human cadaver tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:1236.
100. Sramek C, Mackanos M, Spitler R, Leung LS, Nomoto H, Contag CH et al. Non-damaging retinal phototherapy: Dynamic range of heat shock protein expression. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1780–7.
101. Inagaki K, Shuo T, Kataura K, Ebihara N, Murakami A, Ohkoshi K. Sublethal photo-thermal stimulation with a micropulse laser induces heat shock protein expression in ARPE-19 cells. *J Ophthalmol*. 2015;2015:729792.

102. Mavija M. Mikropulsni laseri u tretmanu DME. In: Laser u tretmanu dijabetičkog makularnog edema. In: Mavija M. Dijabetički makularni edem. Banjaluka: Univerzitet u Banjoj Luci, 2020;209-22.
103. Luttrull JK, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev.* 2012;8:274-84.
104. Valera-Cornejo DA, Loayza-Gamboa W, Herrera-Quiroz J, Alvarado-Villacorta R, Cordova-Crisanto L, Valderrama-Albino V et al. Micropulse Trabeculoplasty in Open Angle Glaucoma. *Adv Biomed Res.* 2018;7:156.
105. Lee JW, Chan JC, Chang RT, Singh K, Liu CC, Gangwani R et al. Corneal changes after a single session of selective laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma. *Eye (Lond).* 2014;28(1):47-52.
106. Lee JW, Wong MO, Liu CC, Lai JS. Optimal selective laser trabeculoplasty energy for maximal intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2015; 24(5):e128-31.
107. Ahmed I, Gossage D, Vold S. With years of SLT data, why consider MLT?. *Glaucoma Today* 2013; September/October:1–2.
108. Babalola OE. Micropulse diode laser trabeculoplasty in Nigerian patients. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1347–51.
109. Nagar M, Ogunyomade A, O'Brart DP, Howes F, Marshall J. A randomised, prospective study comparing selective laser trabeculoplasty with latanoprost for the control of intraocular pressure in ocular hypertension and open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(11): 1413-7.
110. Abramowitz B, Chadha N, Kouchouk A, Alhabshan R, Belyea DA, Lamba T. Selective laser trabeculoplasty vs micropulse laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:1599-604.
111. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081-90.
112. Gupta D, Chen PP. Glaucoma. *Am Fam Physician.* 2016;93(8):668-74.
113. Zhang N, Wang J, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep.* 2021;11(1):13762.
114. Ayala M, Enping C. Predictive factors of success in selective laser trabeculoplasty (SLT) treatment. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:573–6.

115. Hirabayashi MT, Rosenlof TL, An JA. Comparison of successful outcome predictors for MicroPulse® laser trabeculoplasty and selective laser trabeculoplasty at 6mo. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1001–9.
116. Martow E, Hutnik C, Mao A. SLT and adjunctive medical therapy: a prediction rule analysis. *J Glaucoma*. 2011;20(4):266–70.
117. Aydin Kurna S, Sonmez AD, Yamic M, Altun A. Long-term results of micropulse laser trabeculoplasty with 577-nm yellow wavelength in patients with uncontrolled primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *Lasers Med Sci*. 2022.
118. Bruen R, Lesk M, Harasymowycz P. Baseline factors predictive of SLT response: a prospective study. *J Ophthalmol*. 2012;642869.
119. Mao A, Pan X, McIlraith I, Strasfeld M, Coley G, Kutnik 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.
120. Gracner T, Naji M, Hudovernik M, Gracner B, Pahor D. [Predictive factors of successful selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma]. *Klin Monbl Augenheikd*. 2007;224(12):922–6.
121. Chun M, Gracitelli C, Lopes F, Biteli L, Ushida M, Prata T. Selective laser trabeculoplasty for early glaucoma: analysis of success predictors and adjusted laser outcomes based on the untreated fellow eye. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:206.
122. Koucheki B, Hashemi H. Selective laser trabeculoplasty in the treatment of open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2012;21(1):65–70.
123. Kohlhaas M, Boehm AG, Spoerl E, Pürsten A, Grein HJ, Pillunat LE. Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(4):471–6.
124. Makri OE, Plotas P, Christopoulou E, Georgakopoulos CD. Effect of a single session of micropulse laser trabeculoplasty on corneal endothelial parameters. *Clin Exp Optom*. 2020;103(4):479-83.
125. Cutolo CA, Bonzano C, Scotto R, Iester M, Bagnis A, Pizzorno C et al. Moving beyond the Slit-Lamp Gonioscopy: Challenges and Future Opportunities. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(12):2279.
126. Li F, Yang Y, Sun X, Qiu Z, Zhang S, Tun TA et al. Digital Gonioscopy Based on Three-dimensional Anterior-Segment OCT: An International Multicenter Study. *Ophthalmology*. 2022;129(1):45-53.

127. Faschinger C, Hommer A. Gonioscopy. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012.
128. Lim R. The surgical management of glaucoma: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(2):213-31.
129. Sandhu S, Damji KF. Laser Management of Glaucoma in Exfoliation Syndrome. *J Glaucoma*. 2018;27(1):S91-S94.
130. DI Staso S, Agnifili L, Cecanneccchia S, DI Gregorio A, Ciancaglini M. In Vivo Analysis of Prostaglandins-induced Ocular Surface and Periocular Adnexa Modifications in Patients with Glaucoma. *In Vivo*. 2018;32(2):211-20.
131. De Leon MI, Ortega Santana JF. Selective laser trabeculoplasty vs micropulse laser trabeculoplasty for the treatment of open angle glaucoma and ocular hypertension. *Int. J. Res.* 2017;14:30-4.
132. Koenig LR, Kovacs KD, Gupta MP, Van Tassel SH. Hypopyon following selective laser trabeculoplasty. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2020;18:100675.
133. Gambini G, Carlà MM, Caporossi T, De Vico U, Savastano A, Baldascino A et al. Spotlight on MicroPulse Laser Trabeculoplasty in Open-Angle Glaucoma: What's on? A Review of the Literature. *Vision (Basel)*. 2022;6(1):8.
134. Renard JP, Fénolland JR, Giraud JM. Glaucoma progression analysis by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT). *J Fr Ophtalmol*. 2019;42(5):499-516.
135. Diniz-Filho A, Abe RY, Zangwill LM, Gracitelli CP, Weinreb RN, Girkin CA et al. Association between Intraocular Pressure and Rates of Retinal Nerve Fiber Layer Loss Measured by Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2058-65.
136. Jammal AA, Thompson AC, Mariottini EB, Estrela T, Shigueoka LS, Berchuck SI et al. Impact of Intraocular Pressure Control on Rates of Retinal Nerve Fiber Layer Loss in a Large Clinical Population. *Ophthalmology*. 2021;128(1):48-57.
137. Jammal AA, Thompson AC, Mariottini EB, Urata CN, Estrela T, Berchuck SI et al. Rates of Glaucomatous Structural and Functional Change From a Large Clinical Population: The Duke Glaucoma Registry Study. *Am J Ophthalmol*. 2021;222:238-47.
138. Brusini P. OCT Glaucoma Staging System: a new method for retinal nerve fiber layer damage classification using spectral-domain OCT. *Eye (Lond)*. 2018;32(1):113-9.
139. Liu WW, McClurkin M, Tsikata E, Hui PC, Elze T, Celebi ARC et al. Three-dimensional Neuroretinal Rim Thickness and Visual Fields in Glaucoma: A Broken-stick Model. *J Glaucoma*. 2020;29(10):952-63.

140. Badlani V, Shahidi M, Shakoor A, Edward DP, Zelkha R, Wilensky J. Nerve fiber layer thickness in glaucoma patients with asymmetric hemifield visual field loss. *J Glaucoma*. 2006;15(4):275-80.
141. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet*. 2017;390(10108):2183-93.
142. Brusini P. Global Glaucoma Staging System (GGSS): A New Method to Simultaneously Assess the Severity of Both Functional and Structural Damage in Glaucoma. *J Clin Med*. 2021;10(19):4414.
143. De Moraes CG, Sun A, Jarukasetphon R, Rajsekhar R, Shi L, Blumberg DM et al. Association of Macular Visual Field Measurements With Glaucoma Staging Systems. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(2):139-45.
144. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(13):225-34.
145. Marín-Franch I, Artes PH, Turpin A, Racette L. Visual Field Progression in Glaucoma: Comparison Between PoPLR and ANSWERS. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10(14):13.
146. Konstas AG, Quaranta L, Bozkurt B, Katsanos A, Garcia-Feijoo J, Rossetti L at al. 24-h Efficacy of Glaucoma Treatment Options. *Adv Ther*. 2016;33(4):481-517. Erratum in: *Adv Ther*. 2016;33(4):518.
147. 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.
148. Liu JH, Kripke DF, Weinreb RN. Comparison of the nocturnal effects of once-daily timolol and latanoprost on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:389–95.

## **SPISAK KORIŠTENIH ABREVIJACIJA**

<b>AAO</b>	Američka akademija za oftalmologiju
<b>Ach</b>	Acetilholinesteraza
<b>ALT</b>	Argon Laser Trabeculoplasty (argon laser trabekuloplastika)
<b>CCT</b>	Central corneal thickness (centralna debljina rožnjače)
<b>CSLO</b>	Confocal scanning laser ophthalmoscopy (konfokalna skening laser oftalmoskopija)
<b>dB</b>	Decibel
<b>DME</b>	Diabetic Macular edema (dijabetički makularno edem)
<b>EGS</b>	Europen Glaucoma Society (Evropsko udruženje glaukomatologa)
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GSS</b>	Glaucoma Staging System (sistem klasifikacije glaukoma)
<b>HRT</b>	Heidelberg Retinal Tomography (Heidelberg retinalna tomografija)
<b>IOP</b>	Intraokularnog pritisak
<b>LT</b>	Laser Trabeculoplasty (laser trabekuloplastika)
<b>MD</b>	Mean defect (srednja vrijednost defekta)
<b>MLT</b>	Micropulse Laser Trabeculoplasty (mikropulsna laser trabekuloplastika)
<b>NSAID</b>	Non-steroidal anti-inflammatory drug (nesteroidni antiinflamatorični lijek)
<b>OCT</b>	Optical coherence tomography (optička koherentna tomografija)
<b>ON</b>	Optic nerve (optički nerv)
<b>PEX</b>	Pseudoexfoliation (pseudoksfolijacija)
<b>PLT</b>	Pattern scanning trabekuloplastika
<b>PNO</b>	Papilla nervi optici (optički disk/papila optičkog nerva)
<b>POAG</b>	Primary open-angle glaucoma (primarni glaukom otvorenog ugla)

<b>RNFL</b>	Retinal nerve fibre layer (retinalna nervna vlakna)
<b>SAP</b>	Standardno automatizovana perimetrija
<b>SLP</b>	Scanning laser polarimetry (skening laser polarimetrija)
<b>SLT</b>	Selective Laser Trabeculoplasty (selektivna laser trabekuloplastika)
<b>sLV</b>	Square root of Loss Variance (kvadratni korjen indeksa varijanse gubitka)
<b>SOCT 3D</b>	Spektralna optička kohorentna tomografija 3D
<b>T-SLT</b>	Titan-safir laser trabekuloplastika
<b>VOBK</b>	Vidna oštrina bez korekcije
<b>VOSK</b>	Vidna oštrina sa korekcijom
<b>VP</b>	Vidno polje
<b>WHO</b>	World Health Organization (Svjetska zdravstvena organizacija)

## BIOGRAFIJA

Lejla Muhamedagić je rođena 1979. godine u Zenici. Osnovnu i srednju školu završila je u Zenici, a Medicinski fakultet u Sarajevu. Zaposlena je u JU Dom zdravlja Kantona Sarajevo, OJ Specijalističko-konsultativna djelatnost, u Oftalmološkoj službi od 2014. godine. Prije toga radila je u JU Zavod za medicinu rada i sportsku medicinu Zeničko-dobojskog kantona u Zenici od 2005. godine. Specijalistički ispit iz oblasti oftalmologija odbranila je 2010. godine. Juna 2013. godine odbranila je magistarski rad na temu „Uticaj rada na blizinu i fizičke aktivnosti na progresiju miopije u studentskoj populaciji“ na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Sarajevu i stekla naučni stepen magistar medicinskih nauka.

Autor je i koautor više stručnih i naučnih publikacija prezentovanih na domaćim i međunarodnim kongresima, kao i radova objavljenih u stručnim časopisima od državnog i međunarodnog značaja. Učesnik je mnogih stručnih sastanaka, radionica i kongresa. Od 2012. do 2014. godine bila je član redakcionog odbora časopisa Medicinski bilten Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona.

Koautor je dvije knjige iz oblasti oftalmologije, „OCT angiografija u kliničkoj praksi“ i „OCT angiography“.

## Izjava 1

### IZJAVA O AUTORSTVU

**Izjavljujem  
da je doktorska disertacija**

"Značaj mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju primarnog glaukoma otvorenog ugla"

"The significance of amicropulse laser trabeculoplasty in the treatment of a primary open angle glaucoma"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cijelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci, maj 2022.

Potpis doktoranta

Muhamedagić Ljilja

## Izjava 2

### **Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom**

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom

"Značaj mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju primarnog glaukoma otvorenog ugla"

koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

Doktorsku disertaciju sa svim prilozima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo-nekomercijalno
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade
- 4. Autorstvo - nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima**
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci, maj 2022.

Potpis doktoranta

Muhamedagić Lejla

### Izjava 3

#### **Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije**

Ime i prezime autora                   Lejla Muhamedagić

Naslov rada                               Značaj mikropulsne laser trabekuloplastike u liječenju primarnog glaukoma otvorenog ugla

Mentor                                      Prof. dr Milka Mavija

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju sam predala za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci, maj 2022. godine

Potpis doktoranta

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Muhamedagić Lejla".