

Utjecaj morfologije druzna na sloj fotoreceptora u senilnoj makularnoj degeneraciji

Mandić, Krešimir

Doctoral thesis / Disertacija

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:888381>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-27**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Krešimir Mandić

**Utjecaj morfologije druza na sloj
fotoreceptora u senilnoj makularnoj
degeneraciji**

DISERTACIJA



Zagreb, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Krešimir Mandić

**Utjecaj morfologije druza na sloj
fotoreceptora u senilnoj makularnoj
degeneraciji**

DISERTACIJA

Zagreb, 2017.

Disertacija je izrađena na Klinici za očne bolesti, KBC Zagreb, Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu
Voditelj rada: prof. dr. sc. Nenad Vukojević

Hvala mojoj supruzi i djeci koji su moj najveći motiv u životu, pa tako i za pisanje ove disertacije.

Hvala mom ocu koji me uvijek poticao i pokazivao mi svojim primjerom vrijednosti bi trebao usvojiti.

Hvala majci na ljubavi i podršci koju mi je pružala svih ovih godina školovanja.

Hvala mentoru na nesebičnoj potpori koju mi pruža od prvog dana rada na Klinici.

Sadržaj

1. UVOD I SVRHA RADA.....	1
1.1. Epidemiologija SMD-a.....	1
1.2. Klasifikacija, klinička slika, tijek i liječenje bolesti.....	2
1.3. Anatomija mrežnice.....	4
1.4. Promjene mrežnice u starijoj životnoj dobi.....	6
1.4.1. Promjene neuralne mrežnice u starijoj životnoj dobi.....	7
1.4.2. Promjene stanica retinalnog pigmentnog epitela u starijoj životnoj dobi.....	7
1.4.3. Promjene Bruchove membrane (BrM) u starijoj životnoj dobi.....	8
1.4.4. Promjene žilnice u starijoj životnoj dobi.....	9
1.5. Promjene mrežnice kod ranog SMD-a.....	10
1.6. Čimbenici rizika za nastanak i progresiju bolesti.....	11
1.7. Uloga genetike u nastanku bolesti.....	12
1.7.1. Sustav komplementa.....	13
1.7.2. Transport lipida i remodeliranje ekstracelularnoga matriksa.....	15
1.8. Uloga upale, paraupale i imunosti u nastanku bolesti.....	16
1.9. Molekularna razina nastanka SMD-a.....	18
1.10. Nastanak bolesti – mogući model.....	19
1.11. Prevencija nastanka i progresije bolesti.....	20
1.12. Važna istraživanja i radovi koji su prethodili istraživanju.....	21
1.13. Optička koherentna tomografija (OCT).....	23
1.14. Svrha istraživanja.....	25
2. HIPOTEZA I CILJ RADA.....	26
2.1. Hipoteza rada.....	26
2.2. Ciljevi rada.....	26
3. ISPITANICI I METODE.....	27
3.1. Ispitanici.....	27
3.1.1. Randomizacija i kriteriji za uključanje u istraživanje.....	27
3.1.2. Isključujući kriteriji.....	27
3.2. Postupak i metode.....	28
3.3. Statističke metode.....	32

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	34
4.1. Distribucija po dobi i spolu u skupini ispitanika sa „suhom“ SMD	34
4.2. Odnos vrijednosti debljine središnje mrežnice (CRT) na početku istraživanja prema dobi i spolu u skupini ispitanika sa „suhom“ SMD.....	35
4.3 Odnos vrijednosti CRT-a na početku i na kraju istraživanja prema spolu kod skupine ispitanika sa „suhom“ SMD	37
4.4. Odnos ukupnog broja druza prema spolu i dobi kod skupine ispitanika sa „suhom“ SMD na početku istraživanja.....	40
4.5. Razlika u broju i distribuciji druza po obliku, reflektivitetu, homogenosti i stupnjevima atrofije elipsoidne zone na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ SMD.....	43
4.6. Odnos stupnja atrofije elipsoidne zone fotoreceptora i homogenosti druza na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ SMD	47
4.7. Odnos stupnja atrofije elipsoidne zone i reflektiviteta druza na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ SMD	50
4.8. Odnos stupnja atrofije elipsoidne zone i oblika druza na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ SMD.....	53
4.9. Odnos stupnja atrofije elipsoidne zone prema visini i širini druza te debljini vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ SMD	56
4.10. Prikaz broja i distribucije druza s obzirom na stupanj atrofije elipsoidne zone na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ SMD	62
4.11. Distribucija očiju koje su imale barem jednu druza 0. stupnja atrofije elipsoidne zone i očiju koje nisu imale nijednu druza 0. stupnja atrofije ni na početku ni na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ SMD.....	63
4.12. Usporedba vidne oštine, kolornog vida, kontrastne osjetljivosti, vrijednosti CRT-a na početku istraživanja i dobi između skupine ispitanika sa „suhom“ SMD i kontrolne skupine	71
5. RASPRAVA	76
5.1. Spol, dob.....	77
5.2. Debljina središnje mrežnice (eng. CRT)	77
5.3. Ukupan broj druza	79
5.4. Oblik, homogenost, reflektivitet.....	80
5.5. Grupiranje druza prema stupnju atrofije elipsoidne zone.....	80

5.6. Visine družica i debljine vanjskog nuklearnog sloja.....	81
5.7. Odnos visine, širine i vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora prema stupnjevima atrofije elipsoidne zone.....	81
5.8. Razlike između očiju kod kojih postoji povećanje broja družica s atrofijom fotoreceptora (stupanj atrofije elipsoidne zone 0) i očiju kod kojih nema družica s atrofijom fotoreceptora (stupanj atrofije elipsoidne zone 3)	84
6. ZAKLJUČAK	86
7. SAŽETAK	88
8. SUMMARY	90
9. POPIS LITERATURE	92
10. ŽIVOTOPIS	108

Popis kratica

- AREDS – eng. Age related eye disease study
- AGE – eng. advanced glycation end products
- Anti VEGF – eng. anti vascular endothelial growth factor
- BrM – eng. Bruch membrane
- CEP – eng. carboxyethylpyrole
- CHF – eng. complement factor H
- CNV – eng. choroidal neovascularisation
- CRT – eng. central retinal thickness
- ECM – eng. extracelullar matrix
- HDL – eng. high density lipoprotein
- LDL – eng. low density lipoprotein
- MMP – matriksmetaloproteinaze
- PUVA – eng. polyunsaturated fatty acids
- OCT – eng. optical coherence tomography
- RPE – eng. retinal pigment epithelium
- SMD – senilna makularna degeneracija

1. UVOD I SVRHA RADA

Senilna makularna degeneracija (SMD) progresivna je multifaktorijalna neurodegenerativna bolest i jedan od glavnih uzroka nepovratnog gubitka vida u razvijenome svijetu. Smatra se da oko 10 % populacije starije od 65 godina ima neki oblik senilne makularne degeneracije. Pacijenti oboljeli od SMD-a primjećuju smanjenje vidne oštine, iskrivljenje slike ili prisutnost tamnih „područja“ u središnjemu dijelu vidnoga polja (skotomi). Posljedično tomu, SMD ima značajan utjecaj na smanjenje dnevnih aktivnosti (čitanje, vožnja automobilom), ali i smanjenje kvalitete života (1).

1.1. Epidemiologija SMD-a

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2004. godine, SMD je treći uzrok sljepoće na svijetu (8,7 %). Prvi je siva mrena (47,8%) zbog mnogobrojnog stanovništva u „slabije razvijenim“ zemljama, ali u razvijenijom svijetu SMD je vodeći uzrok sljepoće. Tomu u prilog govori i istraživanje Friedmana iz 2004. godine, u kojemu je pokazano da je SMD odgovorna za čak 54 % sljepoće u SAD-u (2,3). Vrlo zanimljiv podatak, koji potvrđuje ove brojke o prevalenciji, dobije se uspoređujući pojavnost SMD-a s ostalim bolestima. Tako, prema jednom američkom istraživanju, ispada da je broj oboljelih od SMD-a približan broju oboljelih od zloćudnih bolesti (4). Da se radi o ozbiljnom problemu s potencijalom da postane još ozbiljniji, s obzirom da populacija globalno stari, govore u prilog i statističke analize predviđanja porasta prevalencije SMD-a, prema kojima će do 2040. godine 288 milijuna ljudi bolovati od SMD-a (5).

Podaci o prevalenciji SMD-a u raznim istraživanjima razlikuju se od studije do studije. Ponajprije, ovisno o dizajnu istraživanja. Naime, istraživači su različito grupirali ispitanike prema dobnim skupinama i koristili različite sustave gradacije bolesti. Današnje brojke o prevalenciji proizlaze iz velikih populacijskih istraživanja kao što su *AREDS*, *EUREYE*, *Rotterdamska*, *Beaver Dam* ili *Blue Mountains* studija, koje su uključivale i po nekoliko tisuća ispitanika te su pratile bolesnike od 5 do 20 godina. Takve, velike studije, izuzetno su vrijedne iz više razloga. One, ne samo da su osigurale epidemiološke podatke o SMD-u, već su rasvijetlile i niz drugih aspekata bolesti, kao što je prirodni tijek bolesti ili faktore rizika za nastanak i progresiju bolesti te učinkovitost raznih opcija liječenja.

Prema Kleinovom istraživanju na populaciji državljana Sjedinjenih Američkih Država iz 2010. godine, 9,8 % populacije starije od 65 godina ima neki oblik SMD-a (6). S podacima Kleinovog istraživanja podudaraju se i podaci nastali na istraživanju australske populacije, u kojoj 13,6 % stanovništva starijih od 49 godina ima znakove ranog SMD-a (7). Za razliku od dviju, prethodno spomenutih studija, podaci se nešto razlikuju u ovoj, za nas, možda najzanimljivijoj studiji. Radi se o *EUREYE* studiji (*The European Eye Study*) iz 2006. godine, iz koje su Augood i suradnici objavili podatak kako se znakovi ranog SMD-a mogu pronaći u 36 % europske populacije starije od 65 godina. Ova multicentrična studija obuhvaćala je 7 europskih zemalja (Norveška, Estonija, Velika Britanija, Francuska, Italija, Grčka i Španjolska), te je istraživala pojavnost SMD-a kod 5000 pojedinaca starijih od 65 godina. Ispitanici su većinom bili bijelci rođeni u zemlji u kojoj je provedeno istraživanje (8). U tom istraživanju, geografska atrofija nađena je u 1,2 % ispitanika, dok je prisutnost neovaskularne membrane potvrđena u 2,3 %, što se slaže s većinom sličnih ispitivanja (9, 10, 11).

No, da to nije samo bolest starije populacije pokazuje istraživanje Korba i suradnika, koji su zaključili da 3,8 % populacije mlađe od 45 godina ima rani oblik SMD-a, što je posebno važno jer se radi o radno aktivnom stanovništvu (9). Buittendijk je u svojem radu 2013. godine objedinio tri najveće epidemiološke studije o incidenciji SMD-a (*Rotterdamsku*, *The Beaver Dam Eye Study* i *Blue Mountains Eye Study*), koje su zajedno uključivale 10000 ljudi starijih od 50 godina. Rezultate svoga istraživanja slikovito je prikazao kroz slijedeće brojke : od tih 10000 ljudi, 6300 sudionika nije imalo značajke SMD-a, 3300 je imao rani oblik bolesti, dok uznapredovali oblik bolesti razvilo je 360 ljudi (12).

Istraživanje prevalencije među raznim etničkim skupinama na području Sjedinjenih Američkih Država pokazalo je da razlika među skupinama postoji. Istraživanje na 6100 ispitanika u dobi između 45 i 85 godina, razotkrilo je da bijelci imaju najvišu prevalenciju SMD-a od 5,4 %, slijede ih Latinoamerikanci sa 4,2 %, dok najnižu incidenciju od 2,2 % imaju Afroamerikanci (13).

1. 2. Klasifikacija, klinička slika, tijek i liječenje bolesti

Danas postoji više klasifikacija bolesti, no najčešće se koriste samo dvije. Prva je gradacija bolesti prema *AREDS* studiji. Prema toj klasifikaciji smatra se da SMD ne postoji ukoliko u makuli nema druzi ili ukoliko postoji tek nekoliko malih druzi (manje od 63 mikrona). Rani stadij SMD-a postoji ukoliko u makuli postoji više malih druzi, nekoliko srednje velikih

druza (63 – 125 mikrona) ili ukoliko postoje abnormalnosti RPE-a. Srednje teški stadij bolesti karakteriziran je brojnim družama srednje veličine, barem jednom velikom družom (veća od 125 mikrona), ili geografskom atrofijom RPE-a izvan foveole). Uznapredovali oblik bolesti podrazumijeva postojanje neovaskularne membrane ili geografske atrofije, koja uključuje foveolu (14).

Druga, jednostavnija klasifikacija dijeli SMD na dvije forme bolesti; „suhu“ i „vlažnu“. „Suha“ forma podrazumijeva postojanje abnormalnosti RPE-a, družama ili atrofije RPE-a. Ukupno 80 % oboljelih od SMD-a imaju „suhu“ formu bolesti, koja je ujedno i lakši oblik bolesti. Pacijenti sa „suhom“ formom, ovisno o opsegu bolesti, mogu imati više ili manje izražene smetnje oštine vida, kontrastne osjetljivosti i kolornog vida. Prirodni tijek „suhe“ forme SMD-a je takav da bolest može polagano napredovati i samim time uzrokovati daljnji postepeni pad kvalitete vida ili, što je nepovoljnija varijanta, prijeći u prognostički lošiji „vlažni“ oblik bolesti.



Slika 1: Fotografija „suhe“ SMD



Slika 2: Fotografija „vlažne“ SMD

U slučaju dijagnoze „suhe“ forme, konkretan oblik izlječenja ne postoji. Prema kliničkom izgledu bolesti, klasificira ih se u pripadajući stadij bolesti, te ukoliko se procijeni da se radi o srednje teškom ili uznapredovalom obliku bolesti, preporučuje se dnevni unos vitamina i antioksidansa prema sastavu iz *AREDS II* studije. Pokazalo se da ta kombinacija vitamina i antioksidanasa za 25 % smanjuje rizik od progresije u uznapredovali oblik bolesti u razdoblju od 5 godina (14). Takvi se pacijenti naručuju na kontrolu jedanput do dva puta godišnje te im se preporučuje samokontrola uz pomoć Amslerove tablice, jedanput tjedno. U slučaju da pacijent sa „suhom“ formom primijeti simptome kao što su gubitak oštine dijela vidnoga polja ili iskrivljenje slike, upućuje ga se na raniju kontrolu, ne bi li se što ranije

dijagnosticirala moguća „vlažna“ forma bolesti. U slučaju potvrde dijagnoze „vlažne“ forme, bolest se pokušava zaustaviti uz pomoć intravitrealnih aplikacija inhibitora angiogeneze, tzv. *anti vascular endothelial growth factor* lijekova (anti VEGF).

1.3. Anatomija mrežnice

Mrežnica je unutarnja, od tri ovojnice oka i smatra se izdankom mozga. Sastoji se od fotoreceptora (čunjića i štapića) i stanica koje su dio vidnoga puta (ganglijske, bipolarne). Te tri vrste stanica čine i tri neurona vidnoga puta. Horizontalne i amakrine stanice, koje se također nalaze u mrežnici, nazivaju se interneuronima, a služe za pojačavanje ili smanjivanje signala. Potporni sustav mrežnice sastoji se od Müllerovih stanica, smještenih u vanjskoj i unutarnjoj graničnoj membrani; astrociti, koji se nalaze u sloju živčanih vlakana i mikroglije, koja se nalazi u svim slojevima mrežnice. Mrežnicu možemo podijeliti na dva osnovna dijela: neurosenzorni dio i sloj retinalnog pigmentnog epitela (RPE), koji su međusobno vrlo čvrsto povezani. Neurosenzorna mrežnica sastoji se od 9 slojeva. Od unutrašnjosti oka pa prema stanicama RPE-a, neurosenzorni dio mrežnice sastoji se od sljedećih slojeva: unutarnja granična membrana, sloj retinalnih živčanih vlakana, sloj ganglijskih stanica, unutarnji pleksiformni sloj, unutarnji nuklearni sloj, vanjski pleksiformni sloj, vanjski nuklearni sloj, vanjska granična membrana i sloj fotoreceptora (15, 16).

Mrežnica se anatomski može podijeliti na područje žute pjegice sa stražnjim polom i perifernu mrežnicu. Svjetlo koje dopire do središnjega dijela mrežnice, a koje nazivamo žutom pjegom ili makulom, uz pomoć fotoreceptora koji se tamo nalaze, pretvara se u kemijski signal koji zatim neuronima putuje do okcipitalnoga dijela kore mozga, gdje se stvara slika. Žuta pjega, koja u prosjeku ima promjer oko 6 mm, ima poseban raspored fotoreceptora, pogotovo u samome središtu, koje se naziva foveolom. Foveola promjera 0,8 mm, po mnogočemu je najvažniji dio žute pjegice. Posebna je po rasporedu fotoreceptora, jer tamo dominiraju čunjići, u odnosu na štapiće. Čunjići, za razliku od štapića, zahtijevaju više svjetla kako bi proizveli signal. Kod ljudi postoje tri vrste čunjića (crveni, zeleni i plavi), koji se razlikuju prema mogućnosti odgovora na tri različite valne duljine. Takva svojstva čunjića omogućuju realizaciju naših najviših vidnih zahtjeva, kao što su čitanje, razlikovanje raznih struktura u prostoru te raspoznavanje boja (17). Smatra se kako čunjića ima oko 6 milijuna te su većinom smješteni u središnjem dijelu mrežnice, dok su štapići, kojih ima 120 milijuna, smješteni u perifernoj mrežnici. Za razliku od čunjića, štapići su vrlo osjetljivi te je za njihovu aktivaciju

potreban vrlo mali broj fotona. Štapići sadrže vidne pigmente rodopsin i odgovorni su za periferni vid, te vid u sumrak i noću (18).

Štapići i čunjići, odnosno fotoreceptori specijalizirani su tipovi neurona sa sposobnošću fototransdukcije. U njihovim unutarnjim segmentima nalaze se brojni mitohondriji potrebni za vrlo bogate metaboličke zahtjeve fotoreceptora. Štoviše, poznato je da su fotoreceptori stanice s najvećim zahtjevom za kisikom, u odnosu na sve ostale stanice u tijelu (19). Vanjski segmenti fotoreceptora sadrže brojne na svjetlo osjetljive fotopigmente, koji se nakon susreta s fonom svjetlosti moraju regenerirati, a za to je potrebna velika energija. Da bi fotoreceptori mogli dobivati potrebu energiju i uredno je iskorištavati, oni sami moraju savršeno funkcionirati, kao i sve njihove pomoćne strukture. To se prvenstveno odnosi na stanice retinalnog pigmentnog epitela (RPE), Bruchovu membranu (BrM) i žilnicu.

Stanice retinalnog pigmentnog epitela imaju oblik kocke i poslagane su u jedan red, koji neurosenzornu retinu odvaja od Bruchove membrane. Jedna od mnogobrojnih funkcija RPE-a jest apsorpcija svjetla uz pomoć pigmenta melanosoma kojim štiti mrežnicu od toksičnog utjecaja svjetla. RPE je važan faktor u održavanju imunološke privilegiranosti oka jer lučenjem immunosupresorskih supstanci, kao i raznih čimbenika rasta važnih za uredno funkcioniranje endotela koriokapilarisa, održava homestazu važnu za uredno funkcioniranje mrežnice. Svojim apikalnim dijelovima RPE stanice obavijaju i fagocitiraju vanjske dijelove fotoreceptora. Procjenjuje se da stanice RPE-a dnevno fagocitiraju oko 10 % vanjskih segmenata fotoreceptora (20). Dio materijala se nakon fagocitoze reciklira nazad za potrebe fotoreceptora i izgradnju novih vanjskih segmenata, dok se ostali dio (razni ioni, voda i završni metabolički proizvodi) premješta prema Bruchovoj membrani i dalje odstranjuje kroz žilnicu, točnije kroz koriokapilaris. Materijal koji se nije uspio ni reciklirati ni odstraniti u koriokapilaris, zaostaje u RPE stanicama, gdje se nakuplja i formira lipofuscin (21). Osim fagocitoze, RPE stanice bitne su jer svojim lateralnim stranama uz pomoć dezmosoma, mikrofilamentima i zonulama *occludens* formiraju vanjsku hemato-okularnu barijeru i time „štite“ fotoreceptore od nepovoljnih čimbenika iz žilnice. Istovremeno, stanice RPE-a propuštaju dostavu kisika i hranjivih tvari (omega 3 masne kiseline) fotoreceptorima, koji o toj dostavi ovise (22). RPE stanice neophodne su i za *vidni ciklus*. To je proces u kojemu se foton pretvara u električni signal u mrežnici. Vidni se ciklus odvija uz pomoć G proteinskih receptora koji se nazivaju opsinima, a koji sadrži 11 cis retinal. Kada foton pogodi 11 cis retinal dolazi do procesa fotoizomerizacije prilikom koje se transformira u 11 trans retinal koji mijenja strukturu opsina, čime se pokreće kaskada zatvaranja GMP kanala i hiperpolarizacije fotoreceptora. Nakon izomerizacije i razdvajanja od opsina, sav se trans

retinal reducira u trans retion te putuje u stanice RPE-a da bi se ponovno „napunio“. Prvo prolazi esterifikaciju, zatim konverziju u 11 cis retinol uz pomoć RPE 65 izomerhidrolaze, da bi se na kraju oksidirao u 11 cis retinal. U takvome obliku putuje u vanjski segment fotoreceptora, gdje ponovno biva vezan za opsin, čime zajedno tvore novi funkcionalni pigment – rodopsin (23). Poznato je da stanice RPE-a stvaraju i luče mnoge faktore rasta neophodnih za izgradnju i održavanje, kako fotoreceptora, tako i koriokapilarisa. Prema do danas objavljenim istraživanjima, minimalno 6 takvih faktora proizvode RPE stanice: transformirajući faktor beta (TGF- β), faktor rasta sličan inzulinu (IGF-I), cilijarni neutrotropni faktor (CNTF), faktor rasta trombocita (PDGF), vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), faktor rasta epitela leće (LEDGF), faktor rasta pigmentnog epitela (24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32).

Ispod stanica retinalnog pigmentnog epitela nalazi se Bruchova membrana (BrM), lamilarna struktura sačinjena od ekstracelularnog matiksa (ECM), točnije od kolagena i elastina. BrM, slično kao i RPE, predstavlja neophodan put kojim žilnica opskrbljuje fotoreceptore hranjivim tvarima, ali i put kojim se odvoze tvari koje više ne služe fototransdukciji.

Da bi mrežnica kao metabolički izuzetno zahtjevno tkivo mogla uredno funkcionirati potrebna je savršena vaskularna opskrba svih njenih slojeva. Za to su zaslužna dva odvojena sustava opskrbe mrežnice. Unutarnje 2/3 mrežnice, točnije od unutarnje limitans membrane do vanjskoga pleksiformnoga sloja opskrbljuju se pomoću krvnih žila mrežnice. Vanjska 1/3 mrežnice nema krvne žile te se opskrbljuje preko koriokapilarisa iz kojega hranjive tvari dobiva zahvaljujući visokom perfuzijskom tlaku žilnice (16).

1.4. Promjene mrežnice u starijoj životnoj dobi

Kod promjena mrežnice u starijoj dobi radi se o strukturalnim, ali klinički nevidljivim promjenama žute pjege kod populacije starije od 65 godina. Te promjene ne uključuju promjene svojstvene oboljelima od SMD-a (druze, abnormalnosti RPE).

U svojem konceptu starenja tkiva Zeally i De Grey pokušali su mehanizme starenja razvrstati po kategorijama. Smatraju da postoje sedam različitih mehanizama: akumulacija vanstaničnog i unutarstaničnog debrisa, očvršćivanje tkiva, otpornost na smrt stanice, mitohondrijski defekt, pojačana proliferacija stanica (vidljivo kod zloćudnih tumora) i gubitak stanica (apoptoza, nekroza) (33). Vidljivo je da se gotovo svi mehanizmi starenja mogu primijeniti i na promjene koje zahvaćaju starenje mrežnice.

1.4.1. Promjene neuralne mrežnice u starijoj životnoj dobi

Stanice neuralne mrežnice, kao i potporne stanice, podvrgnute su remodeliranju kao posljedici starenja oka. Uočeno je da se dendritička vlakana značajno produžuju i zgušnjavaju i to prije svega u perifernoj mrežnici. Smatra se da je razlog tomu pokušaj prilagodbe na smanjivanje broja sinapsi koji se neminovno događa sa starenjem, a sve s ciljem održavanja kvalitetne funkcije vida (34). Također, istraživanja su pokazala da prilikom starenja oka na perifernim dijelovima mrežnice dolazi do smanjenja broja fotoreceptora i stanica RPE-a u podjednakom omjeru, dok se na području žute pjege prvenstveno smanjuje broj štapića, i to za 30 %, dok broj čunjića ostaje isti. S druge strane, novija imunohistokemijska istraživanja otkrivaju da se degeneracija čunjića izvan foveolarnoga područja događa već u 22. godini života (35). Ne može se sa sigurnošću ustanoviti uzročno posljedična veza kod promjena fotoreceptora i okolnih struktura kod SMD-a. Naime, neki istraživači poput Curucia smatraju da se degeneracija fotoreceptora događa prije promjena u RPE-u i Bruchovoj membrani, dok druga istraživanja naginju mišljenju da degeneracija fotoreceptora nastaje kao posljedica poremećaja upravo u RPE-u i sloju Bruchove membrane (36, 37).

1.4.2. Promjene stanica retinalnog pigmentnog epitela u starijoj životnoj dobi

Kod starije populacije nađeno je da RPE stanice nakupljaju lipofucin, materijal sa svojstvom autofloresceriranja. Lipofucin je ostatak metaboliziranih retinoida iz vanjskih dijelova fotoreceptora. Lipofucin većinom čini A2E komponentna koja je po mnogim istraživanjima toksičnog učinka na RPE-u. Naime, lipofucin se u prisutnosti plavoga svjetla pokazao kao generator reaktivnih kisikovih radikala koji direktno ili aktivacijom sustava komplementa pridonosi oštećenju RPE stanica i nastanku SMD-a (38, 39, 40, 41, 42). Osim nakupljanja lipofucina, kod promjena vezanih uz starenje stanica retinalnog pigmentnog epitela, pokazalo se da postoji smanjeni broj melanosoma te da se ukupni broj stanica RPE-a smanjuje (43). Za smanjenje broja RPE stanica smatra se da je djelomično odgovorna apoptoza uzrokovana nakupljanjem toksičnih supstanci, a djelomično i oksidativni stres (44). Autofagocitoza je jedna od najvažnijih funkcija RPE stanica, koja se također pokazala insuficijentnom u starijoj dobi. Naime Wang i suradnici su 2009.godine objavili rad u kojemu je povećano oštećenje mitohondrijske DNA radi starenja dovedeno u vezu sa smanjenim kapacitetom lizosoma kultiviranih RPE stanica. To je u konačnici dovelo do povećanja egzocitoze nepotpuno razgrađenog unutarstaničnog materijala za koji se pokazalo da može izazvati aktivaciju komplementa te koji je dokazan u strukturama druzi kod donorskih očiju (45).

1.4.3. Promjene Bruchove membrane (BrM) u starijoj životnoj dobi

Istraživanja na donorskim očima pokazala su da s godinama raste ukupna količina lipida u Bruchovoj membrani (BrM). Štoviše, istraživanja su pokazala da se u uzorcima BrM ljudi mlađih od 50 godina nalazi vrlo malo ili nimalo lipida, dok je kod ljudi starijih od 50 godina porast ukupne količine lipida eksponencijalan. Dodatne su analize sastava lipida pokazale da se pretežno radi o fosfolipidima i da je manje od 50 % u formi fosfadil kolin lipida. Time su potvrđena ranija razmišljanja da se kod lipida u Bruhovoj membrani ne radi o lipidima koji potječu iz plazme, već se radi o lipidima koji su sintetizirani, i to najvjerojatnije od strane RPE-a (46). Nakupljanje lipoproteina u BrM-u smatra se jednim od ključnih patoloških događaja u nastanku SMD-a, jer se vjeruje da zadebljanje membrane dovodi do otežanog protoka nutrijenata i posljedično potencijalne upale (47).

Bruchova membrana debljine od 2 do 4 mikrona, struktura sačinjena je od ekstracelularnog matriksa. BrM je ključan za prohod nutrijenata od žilnice prema stanicama RPE-a, ali je također vrlo važan i za diferencijaciju, proliferaciju i migraciju stanica (48, 49). Sastoji se od 5 slojeva. Dva vanjska zapravo su bazalne membrane endotela odnosno RPE stanica, s njihove unutarnje strane nalaze se slojevi kolagena (pretežno tip I i III), a u sredini je sloj elastina. Elastični sloj BrM-a ključan je za patogenezu „vlažne“ forme SMD-a. U tom se sloju s godinama nakupljaju bazofilna vlakna, koja se s vremenom kalcificiraju, radi čega elastični sloj gubi svoju elastičnost. Destrukcija elastina dovodi do otpuštanja proteina koji imaju snažni angiogenetski potencijal. Bez obzira na dob, elastični je sloj u žutoj pjegi 3 do 6 puta tanji i 5 puta porozniji, nego na ostalim dijelovima mrežnice (50, 51). Ključnu ulogu u stalnom izgrađivanju ekstracelularnog matriksa (ECM) imaju metaloproteinaze (MMP) koje mogu razgraditi sve elemente ECM-a (49). Aktivnost metaloproteinaza (MMP) nadziru inhibitori metaloproteinaza (TIMP). Odnos MMP/TIMP odgovoran je za regulaciju angiogeneze, upalnih reakcija, apoptoze i drugih sličnih procesa. Poremećaj odnosa metaloproteinaza i njihovih inhibitora dokazan je u brojnim bolestima kao što su reumatoidni artritis, srčane bolesti, bolesti krvnih žila, ulkus, multipla skleroza, ali i brojnim očnim bolestima oka kao npr. epiretinalna membrana, pseudoksfolijativni sindrom, proliferativna dijabetička retinopatija i SMD (49, 52, 53, 54). Stanice RPE-a kontroliraju sintezu svih elemenata BrM-a: kolagena tipa I i tipa IV, laminina, kao i metaloproteinaze i njihove inhibitore (55). Kod SMD-a je nađen poremećaj aktivnosti MMP- 2 i MMP- 9 koji su regulirani od strane TIMP- 1 i TIMP- 2. Konkretno, radi se o smanjenoj aktivnosti MMP- 2, posljedica čega je nakupljanje kolagena IV i zadebljanje BrM-a (55, 56). Zanimljivo je

istraživanje aktivnosti TIMP- 3 u prisustvu plavoga svjetla, kada je uočena smanjena aktivnost TIMP- 3. U konačnici je, radi smanjene aktivnosti TIMP- 3 došlo do povećanja količine kolagena u BrM-u i razvoja ranog SMD-a (57). Kao rezultat dugogodišnjeg nakupljanja kolagena i lipida u stanica RPE-a i ECM-a, dolazi do formiranja bazalnih linearnih i lamilarnih depozita, što za posljedicu ima daljnje zadebljanje samog BrM-a i do 3 puta. Nakupine bazalnih lamilarnih depozita svojim povećavanjem mogu odvojiti RPE od ECM-a i time dodatno smanjuju propusnost BrM-a, čime još više kompromitiraju funkciju stanica RPE-a i stanica fotoreceptora (58, 59, 60). Nastaje začarani krug u kojemu zadebljani BrM može pojačati proces stvaranja lipofucina i inicirati upalu za koju se zna da ima važnu ulogu u nastanku bolesti (61, 62, 63, 63).

Osim zadebljanja Bruchove membrane uzrokovanog nakupljanjem lipida, uočila se i važnost krajnjih proizvoda uznapredovale glikolizacije (AGE) u procesu starenja strukture oka. Krajnji proizvodi uznapredovale glikolizacije od ranije se povezuju s bolestima vezanim uz starenje, kao što su reumatoidni artritis, osteoartritis i osteoporoza. Što se tiče promjena oka u procesu starenja, njihova povećana koncentracija uočena je u RPE-u, druzama i vanstaničnom matriksu žilnice, dok se njegova povećana koncentracija u Bruchovoj membrani, prema istraživanju Glenna i suradnika, povezuje s promjenom proteoma RPE-a, što u konačnici dovodi do slabljenja funkcije RPE-a (64, 65).

1.4.4. Promjene žilnice u starijoj životnoj dobi

Uloga žilnice kod promjena vezanih uz stariju dob ostala je kontraverzna. Uz pomoć EDI (enhanced depth imaging) OCT-a uočeno je smanjenje debljine žilnice u starijoj populaciji, no s druge strane istraživanja koja su se bavila usporedbom debljine žilnice kod pacijenata oboljelih od SMD-a u usporedbi s kontrolnom skupnom pokazala su da nema razlike u debljini žilnice između tih dviju skupina (66, 67).

Oko 1990-ih, odnosno u doba prije nastanka OCT-a visoke rezolucije objavljeno je nekoliko zanimljivih radova koji su se bavili promjenama žilnice kod SMD-a. Zaključili su da se promjer žila koriokapilarisa i srednje velikih žila žilnice smanjuje s godinama, što za posljedicu ima smanjenje volumena i protoka krvi kroz žilnicu. No, i dalje nije jasno dovodi li takva vaskularna insuficijencija do akumulacije debrisa na razini Bruchove membrane što bi posljedicu moglo imati smanjenu mogućnost transporta preko nje, odnosno formiranje druzi (68, 69).

1.5. Promjene mrežnice kod ranog SMD-a

Dok se kod promjena vezanih uz stariju dob, kliničkim pregledom žute pjege ne uočavaju nikakve promjene, kod promjena vezanih uz ranu fazu SMD-a kod oboljelih su vidljive abnormalne promjene pigmenta i druze, koje dovode do pada oštrine i kvalitete vida.

Smatra se da je većina klinički vidljivih promjena pigmenta kod SMD-a događaj na razini RPE-a, prije nego u mrežnici ili žilnici, a poznato je da disfunkcija RPE-a može uzrokovati propadanje fotoreceptora.

Druze su nakupine ekstracelularnog materijala smještenog između BrM-a i RPE-a i postaju vidljive kada bazalni depoziti svojom veličinom dosegnu 25 do 30 mikrometara (70). Formiranje druzi unutar ECM-a traje godinama. To je kompleksan multifaktorijski proces, što je vidljivo iz njihova sastava. U druzima ima fosfolipida, glikolipida, kolesterola, zasićenih i nezasićenih masnih kiselina, 130 vrsta raznih proteina, debrisa koji potječe od RPE-a, lipofuscina, amiloida beta, apolipoproteina, albumina, inhibitora metaloproteinaze, raznih produkata oksidacije, raznih faktora upale, komponenata komplementa, imunoglobulina, te proteina akutne faze vitronektina i fibrinogena (47, 71, 72, 73). Za većinu komponenti druzi zna se od kuda potječu, iako i na tom području postoje određene nesuglasice. Danas je još nepotpuno poznat mehanizam nastanka druzi. Postoje istraživanja koja sugeriraju da druze nastaju kao posljedica nepotpuno razgrađenog materijala od strane RPE-a koji se ne može transportirati preko Bruchove membrane u koriokapilaris. Drugi pak naglašavaju važnost kronične upale niskog intenziteta i aktivacije komplementa u nastajanju druzi (74, 75). Crabb i suradnici u svom istraživanju sastava druzi detektirali su karboksietil pirol (CEP) dodatak proteinima, koji nastaju kao produkt oksidacije lipida kojih u izobilju ima u vanjskim segmentima fotoreceptora (71). Potvrdu tog razmišljanja dobili su Hollyfield i suradnici kada su uspjeli izazvati promjene svojstvene SMD-u kod očiju miševa kojima su inicirali CEP. Koliko bi potencijalno važnu ulogu mogao imati CEP potvrđuje i rad Gu i suradnika u kojemu su detektirali antitijela na CEP-u u perifernoj krvi kod pacijenata oboljelih od SMD-a, što bi se moglo iskoristiti kao jedan od markera za postojanje SMD-a (76). Međutim, nisu su sve druze jednako opasne za progresiju SMD-a u uznapredovali stadij bolesti. Brojna istraživanja potvrdila su da druze kojih ima malo brojem i promjera su manjeg od 63 mikrona rijetko uzrokuju progresiju bolesti, dok sasvim suprotno vrijedi za veće i brojnije druze (14, 77).

Zanimljivo je istaknuti sličnost nekih neurodegenerativnih bolesti kao što su Alzheimerova ili Parkinsonova bolest sa SMD-om. Naime, kod svih tih bolesti dolazi do nenormalnog nakupljanja. Kod Alzheimerove bolesti to su senilni plakovi formirani od beta amiloida, kod Parkinsonove bolesti Lewijeva tjelešca, a kod SMD-a druze. Štoviše, disfunkcije mitohondrija i oksidativni stres nađeni su kod svih triju bolesti (78, 79).

1.6. Čimbenici rizika za nastanak i progresiju bolesti

Činjenica da 3,8 % populacije mlađe od 45 godina ima SMD, odnosno čak 25 % populacije starije od 85 godina, govori da je starija dob najznačajniji čimbenik rizika za razvoj bolesti (9, 10, 11).

Istraživanje Keina i suradnika iz 1997. godine otkrilo je da žene u dobnoj skupini od 75 godina i više imaju 2,2 puta veći rizik za pojavu ranog oblika SMD-a, u odnosu na muškarce, što čini ženski spol u toj dobnoj skupini također jednim od čimbenika rizika (11).

Od mnogobrojnih okolišnih čimbenika koji su se istraživali u zadnjih 20 godina, jedino se za pušenje u svim istraživanjima nepobitno dokazalo da statistički značajno povećava rizik od nastanka bolesti i to za 2 do 3 puta u odnosu na nepušače (80, 81, 82, 83). Cigarete obiluju toksičnim supstancama koje pogoduju aterosklerozi, disregulaciji endotelnih stanica i angiogenezi, dok razni oksidativni spojevi pridonose stvaranju slobodnih kisikovih radikala, za koje se vjeruje da oštećuju stanice RPE-a (84).

Meta analizom dostupnih istraživanja, pokazano je da se redovito konzumiranje alkohola, koje podrazumijeva konzumaciju više od 3 alkoholna pića na dan, snažno povezuje s razvojem SMD-a (85).

Zbog oksidativnog stresa kao jedne od ključnih karika u nastanku bolesti, puno je radova koji su ispitali utjecaj izloženosti suncu i nastanka SMD-a. Revizija i analiza istraživanja na tu temu potvrdila je činjenicu da je izloženost suncu uistinu rizični čimbenik nastanka bolesti (86).

S obzirom na vrlo visoku prevalenciju sive mrežnice u životnoj dobi kada je i prevalencija SMD-a visoka, mnogo je radova koji su se bavili utjecajem operacije mrežnice na progresiju bolesti. Što se tiče progresije „suhe“ forme, većina recentnih istraživanja govori u prilog tomu da operacija sive mrežnice ne uzrokuje progresiju „suhe“ forme (87), ali s druge strane analiza prospektivnih kohortnih studija govori u prilog činjenici da je operacija sive mrežnice značajan rizik faktor za progresiju SMD-a u uznapredovali oblik bolesti. U rezultatima iste analize

objavljeno je kako nije utvrđena povezanost hipertenzije, šećerne bolesti i povišenog *body mass indexa* (BMI) s progresijom SMD-a u uznapredovali oblik bolesti (88, 89).

Činjenica da druze i Bruchova membrana imaju visoki udio lipida, potaklo je ranijih godina brojne istraživače na otkrivanje povezanosti visine lipida u serumu i SMD-a, ali danas se na osnovi meta-analize provedene na podacima iz triju najvećih populacijskih istraživanja smatra da povišeni lipidi u serumu nisu rizičan čimbenik ni za nastanak ni za progresiju bolesti (90, 91).

Iako su rezultati nekih istraživanja sugerirali povezanost dalekovidnosti s pojavom SMD-a, u meta-analizi objavljenj 2013. godine ističu da se trenutno, iako povezanost između refraktivne greške i SMD-a postoji, ne može ustanoviti njihov međusobni odnos (92, 93).

1.7. Uloga genetike u nastanku bolesti

Genetska istraživanja obogatila su naše razumijevanje kompleksnih degenerativnih bolesti, pa tako i razumijevanje nastanka SMD-a. U prilog genetici kao vrlo važnom čimbeniku za razvoj bolesti, govori podatak iz istraživanja Shahida i suradnika iz 2012. godine da blizanci ili djeca oboljelih od SMD-a imaju čak 12 puta veći rizik za razvoj bolesti (94, 95, 96).

Godine 2005. prvi je put otkriven gen koji se dovodi u vezu s nastankom SMD-a. Radi se o komplement faktoru H (CHF), genu koji regulira aktivnost komplementa (97). Nakon njegovog otkrića uslijedila su brojna genska istraživanja te se do danas otkrilo još 19 rizičnih genskih lokusa, a vjerojatno ih se može u sljedećim godina očekivati i više. Smatra se da je tih 20 lokusa odgovorno za 40 do 60 % nasljednosti kod SMD-a. Radi se zapravo o genima koji utječu na 5 biološki relevantnih puteva:

- a) aktivacija komplementa i imunološki odgovor,
- b) transport lipida,
- c) remodeliranje ekstracelularnog matriksa,
- d) angiogenezu i
- e) preživljavanje stanica što uključuje apoptozu, popravak DNA i odgovor na stres.

Prema istraživanjima, većina oboljelih ima više rizičnih alela za razvoj bolesti, dok u isto vrijeme, brojni pojedinci s tim istim alelima ne razviju bolest za svoga života (98, 99, 100, 101).

1.7.1. Sustav komplementa

Sustav komplementa jedan je od glavnih komponenata imunološkog sustava i sastoji se od 40 proteina i stanica odgovornih za prepoznavanje stranih stanica, uklanjanje staničnog debrisa, komunikaciju i aktivaciju raznih komponenti imunološkog sustava. Postoje tri puta za aktivaciju sustava komplementa. Iako je za svaki od triju puteva aktivacije potreban drugi stimulus, sva tri puta završavaju enzimatskom kaskadom koja rezultira lizom bakterija ili virusa, ili opsonizacijom (102).

Sustav komplementa snažan je sustav s velikom mogućnošću pojačavanja upalne reakcije uz pomoć kaskadne aktivacije enzima za čiji se potencijalno destruktivni učinak već duže vrijeme zna. S ciljem postizanja kontrole neželjene reakcije postoji više mehanizama regulacije aktivnosti sustava komplementa. Aktivacija prekursora obično je vezana uz prisustvo mikroorganizama, dok se aktivirani fragmenti vežu u blizini ili se brzo hidroliziraju, čime je ostvarena prva linija kontrole protiv nekontrolirane reakcije prema domaćinovima antigenima. Nadalje, da bi se spriječila aktivnost komplementa protiv proteina stanica domaćina i da bi se omogućilo razlikovanje stranih od domaćih antigena, postoji grupa regulatornih proteina za svaki od triju puteva aktivacije. Regulacija klasičnoga puta pod kontrolom je C1 inhibitora, odnosno inhibitora serinske proteaze (103). U regulaciji alternativnoga puta najvažniju ulogu ima komplement faktor H (104). Da su nastanak SMD-a i sustav komplementa usko povezani, jasno je iz brojnih radova objavljenih o toj temi, a moguće ih je razvrstati u tri grupacije.

Prvoj skupini dokaza koje potvrđuju povezanost komplementa i SMD-a pripadaju brojna istraživanja koja su pokazala povišene sustavne vrijednosti komponenti komplementa kod pacijenata oboljelih od SMD-a. Tako su iz periferne krvi pacijenta oboljelih od SMD-a izolirali povišene vrijednosti vitronektina, C3a, C5a, C5b-9, CFH i CRP (105, 106, 107).

U drugoj skupini, istraživači su uz pomoć imunohistokemijskih i proteomskih istraživanja potvrdili postojanje povišenih koncentracija komponenata komplementa u mnogim područjima donorskih očiju oboljelih od SMD-a. Povišene vrijednosti komplementa nađene u vitreusu, družama, Bruchovoj membrani i žilnici oboljelih od SMD-a (76, 108, 109). Druze sadrže gotovo sve proteine alternativnog puta aktivacije komplementa kao i njihove produkte aktivacije. Komplement faktor H kao središnji protein u alternativnom sustavu u očima pacijenata oboljelih od SMD-a ima značajno manji afinitet vezanja za Bruchovu membranu, a to bi za posljedicu moglo imati nekontroliranu aktivaciju sustava komplementa (72, 76, 82, 110, 111).

Treća skupina istraživanja koja povezuje SMD i sustav komplementa bazirana je na istraživanjima genoma blizanaca i obitelji, te ona jasno pokazuju da postoji povećana sklonost

obolijevanju od SMD-a kod pojedinaca s pozitivnom obiteljskom anamnezom. Radi se o varijacijama genskih lokusa za komponentu komplementa H, C2, C3, B i HTRA1, kod kojih je ustanovljen pojačan ili smanjen rizik za nastankom SMD-a.

Polimorfizam za komplement faktor H (CFH)

Zanimljiva je činjenica da su mozak i mrežnica jedini organi osim jetre koji su u stanju proizvoditi komponente komplementa (112), prvenstveno je tu važna mogućnost samostalne proizvodnje CFH-a što za cilj ima zaštitu od nekontrolirane aktivacije komplementa. Ekspresija CFH-a dokazana je u optičkom živcu, leći, cilijarnom tijelu, bjeoočnici i RPE-u (113, 114). U slučaju mutacije CFH-a dolazi do njegovog manjka i nekontrolirane aktivacije alternativnog sustava komplementa. Jedan od najčešćih polimorfizama CFH-a je rs 1061170, gdje je na 402. kodonu tirozin zamijenjen histidinom. Time se smanjuje afinitet za vezanje C reaktivnog proteina što za posljedicu ima smanjeno vezanje CFH-a za stanični debrisi i njegovo inkompletno odstranjivanje. Nedostatno odstranjenje staničnog debrisa dovodi do pojačane upale na razini RPE-a i koriokapilarisa (104, 115). Pokazalo se da heterozigoti imaju 2,5 puta, a homozigoti 7,4 puta veći rizik za razvoj geografske atrofije ili „vlažne“ forme SMD-a (96, 115, 116, 117, 118, 119). Sličnu povezanost sa uznapredovalom formom SMD-a ima i polimorfizam rs 1410996. Slijedom toga, osobe s genotipom koji sadrži oba polimorfizma imaju čak 15 puta veći rizik za razvoj SMD-a (120).

Polimorfizam za gen ARMS2 (Age-related maculopathy susceptibility 2) i HTRA1 (High-Temperature Requirement Factor A1)

ARMS 2 kodira protein za koji se potpuna funkcija još ne zna, ali je poznato da je njegova transkripcija najviša u slojevima RPE-a i žilnice. Na ARMS 2 genskom lokusu smješten je polimorfizam rs 10490924 kod koje je zbog zamjene baza došlo do zamjene alanina za serin. Heterozigiti s tim alelom imaju 2,7 puta, a homozigoti 8,2 puta veći rizik za razvoj uznapredovale SMD (120, 121, 122, 123, 124, 125).

HTRA1 gen regulira razgradnju ekstracelularnog matriksa (ECM) što olakšava drugim enzimima, prvenstveno kolagenazama i matriksmetaloproteinazama pristup njihovim supstratima. Pretjerana ekspresija narušava integritet Bruchove membrane, što olakšava prodor CNV-a. Heterozigoti s tim alelom imaju 2,2 puta, a homozigoti 8,7 puta veći rizik za razvoj uznapredovalog SMD-a (123).

Polimorfizam za komplement faktor B, C2 i C3

Komplement faktor B aktivira alternativni put, a komplement C2 klasični put aktivacije komplementa. Značajna ekspresija CFB-a i C2 postoji u neurosenzornom dijelu mrežnice, RPE-u i žilnici. CHB je nađen u družama, Bruchovoj membrani i žilnici. Do sada su evidentirana tri polimorfizma za C2 i jedan polimorfizam za CFB-u, koji su povezani sa smanjenim rizikom za SMD (126).

C3 sudjeluje u klasičnom i alternativnom putu aktivacije. Njegov polimorfizam (rs 223099) također se pokazao rizičnim za razvoj SMD-a. Heterozigoti imaju 1,7 puta rizik, a homozigoti 2,6 puta veći rizik za razvoj bolesti (127, 128, 129).

1.7.2. Transport lipida i remodeliranje ekstracelularnoga matriksa

U mrežnici su RPE stanice ključne za održavanje kolesterolske homeostaze. One kontroliraju unos i odvoz kolesterola. Poznato je da stanice RPE-a mogu same sintetizirati kolesterol, ali i da ga mogu preuzeti iz žilnice putem LDL i HDL lipoproteina. Kod SMD-a u Bruchovoj membrani dolazi do stvaranja nakupina kolesterola, u obliku lipoproteina koji se smatraju citotoksičnima, odnosno mogućim uzrokom upale i aktivacije komplementa (130, 131). Iako će zasigurno biti potrebna daljnja istraživanja da bi se bolje razumio genetsko-klinički odnos, u zadnjim genskim istraživanjima identificirana su 4 gena povezana s HDL-om kao rizičnim čimbenicima za razvoj SMD-a. Radi se o jetrenoj lipazi (LIPC), transportnom proteinu kolesterolskog estera (CETP), ABCA1 te lipidnoj lipazi (LPL) (132, 133).

Inhibitori matriks metaloproteinaza (TIMP3) odgovorni su za razgradnju ekstracelularnog matriksa, ali i za inhibiciju angiogeneze blokirajući vezanje VEGF-a na receptore VEGFR2. Njegova mutacija od ranije je poznata kao uzročnik Sorsby makulopatije, no u zadnje se vrijeme dovodi u vezu sa SMD-om, iako njegova konkretna uloga u etiopatogenezi SMD-a do danas ostaje kontroverzna (132).

Unatoč ogromnom stečenom znanju o ulozi gena u patofiziologiji SMD-a, i dalje ostaje pitanje kako iskoristiti to znanje za konkretnu dobrobit pacijenata. Na osnovi do sada pronađenih 20 gena, postoje radovi koji više ili manje pouzdano izračunavaju rizik od nastanka SMD-a kod određenog pojedinca, ali njihov nedostatak je neuzimanje u obzir i drugih rizičnih faktora bolesti npr. pušenje. Selldon i suradnici 2009. godine djelomično su ispravili taj nedostatak jer u svom radu izračunavaju rizik nastanka SMD-a u kojemu uzimaju u obzir njima tada dostupne podatke okolišnih i genetskih varijabli. Unatoč sve kvalitetnijim genetskim testiranjima, ostaje pitanje racionalnosti njihove skupe upotrebe, jer prema danas dostupnim podacima, 50 % oboljelih od SMD-a nisu nosioci rizičnih markera.

1.8. Uloga upale, *paraupale* i imunosti u nastanku bolesti

Mrežnica je vrlo sofisticirana struktura kod koje i najmanji poremećaj može dovesti do značajnog oštećenja funkcije, odnosno oštećenja vida. Upravo zato, oko je strukturirano tako da bi mrežnicu štitilo od vanjskih i unutarnjih štetnih čimbenika. Mrežnica predstavlja imunološki privilegirano tkivo iz više razloga. Kada govorim o fizičkoj barijeri, unutarnja hematookularna barijera, koju čini čvrste veze između endotelnih stanica i vanjska hematookularna barijera koju formiraju RPE stanice, osiguravaju da cirkulirajuće molekule i stanice ne mogu slobodno prodrijeti do tkiva mrežnice. S druge strane, uz pomoć procesa imunološkog ignoriranja hematookularna barijera odvaja antigene mrežnice od ostatka organizma te tako izbjegava aktivaciju T stanica (134, 135). Osim toga, u mrežnici ne postoji limfni sustav. Drugi mehanizam koji čuva imunološku privilegiranost mrežnice sastoji se od neuralnih stanica mrežnice i RPE stanica. Te stanice posjeduju razne receptore kojima suprimiraju aktivaciju komplementa, mikroglije i makrofaga, kao i sposobnost smanjenja aktivacije T stanice (136, 137, 138).

Postoje 4 razine dokaza o važnosti upale kod SMD-a. Prva razina: upalne molekule, uključujući vitronektin, amiloid A/P, faktor X, protrobmin, imunoglobulini, HLA-DR, proteini komplementa dokazani su u druzama. Druga razina: stanice imunološkog sustava, kao što su makrofagi, limfociti i mastociti također su detektirani kod SMD-a. Treća razina: polimorfizam raznih gena povezanih s imunološkim sustavom povezani su s nastankom SMD-a (CHF, C2/CFB, C3...). Četvrta razina: lezije nalik SMD-u izazvane su kod životinja uz pomoć manipulacije genima vezanim uz imunološki sustav (100, 101, 139, 140, 141, 142). Glavna je uloga upale zaštita domaćina od nepogodnih egzogenih i endogenih utjecaja i održavanje homeostaze. Difunkcija ili disregulacija imunološkog sustava dovodi do upale ili autoimunih bolesti. Medzhitov je 2008. godine u časopisu *Nature* postavio tezu o *paraupali* kao uzroku mnogih kroničnih bolesti. Njegovo razmišljanje, godinu dana kasnije Xu i suradnici pokušali su iskoristiti za objašnjavanje uloge upale u patogenezi SMD-a. Kod klasične upale, infekcija i ozljeda tkiva nalaze se na jednom kraju zbivanja koja uzrokuje upalu i oni su okidači za aktiviranje leukocita i proteina plazme na mjesto upale. S druge strane, stres tkiva ili njegova malfunkcija slično tome induciraju odgovor koji Medzhitov naziva *paraupalaom*. Radi se odgovoru koji se pretežno zasniva na aktivaciji makrofazima, a nalazi se negdje između klasičnog upalnog odgovora i bazalne homeostaze. Njegov je cilj pokušaj vraćanja funkcije tkiva u funkcionalno stanje, odnosno vraćanje u stanje homeostaze.

Paraupala može postati kronična ili se pretvoriti u klasičnu upalu, ukoliko stanje stresa tkiva ili njegova malfunkcija potraje duže vrijeme (143).

Starenje podrazumijeva akumulaciju oksidativnog stresa, što se na mrežnici očituje nakupljanjem oksidiranih lipoproteina i slobodnih radikala koji oštećuju neuralne i stanice RPE-a. Taj se događaj smatra inicijatorima za nastanak *paraupale* s ciljem popravka štete i održavanjem homeostaze. Kod zdrave osobe, imunološki sustav trebao bi pokrenuti učinkovitu *paraupalu* i držati je pod kontrolom u cilju očuvanja zdravlja oka koje stari. No, ukoliko dođe do disregulacije *paraupale* radi genetske predispozicije ili utjecaja okolišnih čimbenika, stvaraju se uvjeti za nastanak SMD-a (144). Disregulacija *paraupale* može se promatrati na 3 razine: disregulacija na razini stanica, na razini mrežničkog imunološkog sustava i na razini imunološkog sustava organizma. Disregulacija *paraupale* na razini stanica dokazana je kod RPE stanica. Jedan od primjera je aktivacija NLRP3 inflamasona koja se dokazala kod geografske atrofije i „vlažne“ forme SMD-a (145). *In vitro* studije pokazale su da se NLRP3 inflamom u RPE stanicama može aktivirati u pomoć raznih supstanci prisutnih u oku zahvaćenim promjenama vezanim uz starost, kao što su AluRNA, A2E, lipofuscin, ili oksidirani lipoproteini (146). Ovisno o stimulusu aktivacija NLRP3 infanosoma u RPE stanicama dovela je do aktivacije i Il-18 i/ili Il- β . No i dalje se sa sigurnošću ne može detektirati točno o kojim se uzročnicima aktivacije infanosoma radi. Moguće je da se radi o AluRNA-u koji je pronađen kod oboljelih od SMD-a, dok kod zdravih ispitanika nije detektiran. Mogući uzročnik je i povišena količine A2E kod oboljelih u usporedbi sa zdravima ili pak disfunkcija autofaga koja rezultira akumulacijom toksičnih molekula i slobodnih kisikovih radikala. Aktivacija mikroglialnih stanica i sustava komplementa smatra se dijelom *paraupale* na razini mrežničkog imunološkog sustava kod oka koje „stari“. Kod SMD-a je uočena smanjena ekspresija CHF, CD46 i CD59 od strane RPE stanica, što za posljedicu ima smanjenu mogućnost obrane stanica mrežnice i RPE stanica od strane sustava komplementa (107). Aktivacija makrofaga vrlo je važna u patologiji SMD-a. Postoje 2 skupine makrofaga: M1 i M2. M1 podskupinu makrofaga koji proizvode pro-inflamatorne i anti-angiogenetske čimbenike mogu se aktivirati uz pomoć IFN- γ , dok se M2 makrofazi koji proizvode protuupalne i pro-angiogenetske čimbenike mogu aktivirati uz pomoć citokina Il-12, Il-23 i Il 10. Kod starenja se mijenja odnos M1 i M2 makrofaga u korist M2, što ima protektivnu antiinflamatornu zadaću kupiranja oksidativnog stresa (147). Migracija makrofaga od žilnice prema Bruchovoj membrani uočena je prilikom formiranja druzi i bazalnih lamilarnih depozita (148). Migracija makrofaga regulirana je sustavom kemokina. Istraživanjem na miševima uočeno je da s deficijencijom sustava kemokina CCL2 ili CCR2 koji se nalazi na

monocitima, oni razvijaju kliničku sliku sličnu onoj kod ljudskog SMD-a (142). Moguće je, dakle, da disregulacija sustava kemokina radi genetskih ili epigenetskih razloga dovede do disregulirane *paraupale*.

Mikroglia (makrofazi središnjega živčanoga sustava) također migriraju prilikom starenja. Kod „mladih“ očiju nalaze se u unutarnjim slojevima mrežnice, dok se kod „starijih“ očiju premještaju se ispod mrežnice, gdje fagocitiraju lipofuscin, što se smatra protetktivnim učinkom (144). S druge strane, zbog bliskog kontakta s RPE-om, mikroglia proizvodi proupalne faktore povezane s nastankom SMD-a. Također, *in vitro* studije pokazale su kako mikroglia može uzrokovati degeneraciju fotoreceptora.

Brojne su poveznice SMD-a i disregulacije imunološkog sustava na razini čitavog organizma. Starenje je povezano s aktivacijom sustavnog imunološkog sustava niskog intenziteta, te se engleski termin *inflammaging* često koristi kako bi se opisao taj fenomen. Brojna su istraživanja pokazala postojanje povišenih koncentracija komponenata komplementa (c3a, Bb, C4aC5a), CRP-a, pentraksina i mrežničnih protutijela u plazmi (105, 106, 107).

C reaktivni protein (CRP) je protein akutne faze i smatra se nespecifičnim serumskim biomarkerom za subkliničku upalu, koja aktivira sustav komplementa. Više istraživanja pokazala su da se povišene vrijednosti CRP-a mogu smatrati rizičnim čimbenikom ne samo za razvoj SMD-a, već i kardiovaskularnih te šećerne bolesti. Smatra se da CRP olakšava vezanje komplementa za strane i oštećene stanice i potpomaže fagocitozu od strane makrofaga koji ispoljavaju receptor za CRP (118). CRP je otkriven i u sastavu druza te depozitima ispod RPE-a.

1.9. Molekularna razina nastanka SMD-a

Slobodni su radikali reaktivne kemijske molekule koje sadrže kisik i uzrokuju pojavu oksidativnog stresa. Učinak oksidativnog stresa ovisi o jačini oštećenja koje uzrokuju slobodni radikali te staničnom odgovoru na oštećenje. Slobodni radikali nastaju u gotovo svim stanicama organizma. Formiraju se kod osnovnih metaboličkih procesa, kao i u stresnim situacijama kao što je hipoksija. Generirati ih mogu vanjski fizički ili kemijski faktori (UV zračenje ili svjetlo) kao i mitohondriji, odnosno citosolni enzimi (149).

Od svih molekula na koje mogu djelovati, lipidi su najosjetljiviji na djelovanje slobodnih radikala. Sve membrane stanica sadrže nezasićene masne kiseline (PUFA), koje metaboliti kisika lako oštete. Peroksidacijom PUFA-e nastaju slobodni radikali koji započinju kaskadu

reakcija, koje oštećuju i nuklearnu i mitohondrijsku DNA. Mitohondrijska DNA pogotovo je osjetljiva na djelovanje radikala jer, za razliku od nuklearne, nije zaštićena histonima (149).

Mrežnica je u usporedbi s ostalim tkivima vrlo sklona proizvodnji slobodnih radikala. S druge strane, zbog visoke metaboličke aktivnosti, velike potrošnje kisika, visokog udjela nezasićenih masnih kiselina (PUFA) te izloženosti sunčevim zrakama, RPE stanice (mitohondriji) su posebno osjetljive na oksidativni stres (79). Kao što je poznato, RPE stanice fagocitiraju vanjske segmente fotoreceptora koji su bogati sa PUFA-om i vitaminom A. Dio materijala nakon fagocitoze reciklira se za potrebe fotoreceptora i izgradnju novih vanjskih segmenata, dok se ostali dio premješta prema Bruchovoj membrani i dalje odstranjuju kroz koriokapilaris. Materijal koji se nije uspio ni reciklirati ni odstraniti u koriokapilaris zaostaje u RPE stanicama, gdje se nakuplja i formira lipofuscin (21). Lipofuscin je zapravo generičko ime za heterogenu skupinu retinoida, lipida, peroksida i proteina nastalih iz nerazgrađenih završnih produkata fagocitoze (150). Lipofuscin je stalno izložen visokim koncentracijama tlakovima kisika (70 mm Hg) i bijelom svjetlu (400 – 700 nm), stvarajući tako idealne uvjete za stvaranje slobodnih radikala koji oštećuju stanične proteine i lipidne membrane. Komponenta lipofuscina, nazvana A2E, posebna je po tome što sudjeluje u apoptozi RPE stanica uz pomoć plavog svjetla. Naime, pokazano je da se generira više slobodnih radikala kada su granule A2E izložene plavom svjetlu, za razliku od crvenog ili bijelog svjetla (151). Dva važna istraživanja također podržavaju značaj oksidativnog oštećenja u patogenezi bolesti. Prvi rad odnosi se na Stenbergera i suradnike koji su pokazali kako glutation može zaštititi kultivirane RPE stanice od slobodnih radikala, a drugi je dobro poznata epidemiološka *AREDS* studija, u kojoj je pokazano da uzimanje antioksidansa smanjuje progresiju u uznapredovali oblik bolesti (14, 152).

Da se ne radi isključivo o oksidativnom stresu, već da je kod nastanka bolesti prisutna i upala koju inducira lipofuscin, govore brojna istraživanja koja su na *in vitro* modelu uspjela pokazati kako lipofuscin, točnije A2E, inhibira autofage, blokira lizosomne enzime i stimulira produkciju upalnih kemokina i citokina kod RPE stanica (153, 154, 155, 156).

1.10. Nastanak bolesti – mogući model

Opsežna klinička ispitivanja karakteristika bolesnika, genetska istraživanja, *in vitro* istraživanja na RPE-u i raznim drugim stanicama, istraživanja na životinjama i donorskim očima donijela su nam pregršt informacija o SMD-u, ali i dalje ne postoji jedna jasna teorija koja objašnjava sve kompleksne degenerativne procese kod SMD-a. Kao i kod ostalih

neurodegenerativnih bolesti, postoji mnogo molekularnih i staničnih mehanizama odgovornih za nastanak bolesti, pogotovo kod SMD-a, jer su kod te bolesti u patogenezu upletene i stanice fotoreceptora i stanice koje im pružaju podršku, odnosno RPE stanice i žilnica. Štoviše, nastanak SMD-a dovodi se u vezu s njihovim poremećenim odnosom zbog narušene kontrole protoka nutrijenata i metabolita u oba smjera.

Fritsche i suradnici su u svom radu 2014. godine objavili do sada najobuhvatniji, ali i najlogičniji model nastanka bolesti. Naravno da ne nude odgovore na sva pitanja o etiologiji SMD-a, ali objedinjujući saznanja o genetici i biologiji bolesti predlažu *multi hit threshold* model nastanka bolesti. Napominju da se rizične genske varijante nasljeđuju, te da jedan gen nije dovoljan za nastanak bolesti.

Najznačajniji rizični čimbenik za razvoj bolesti je dob. Ta činjenica sugerira da bolest počinje onda kada fiziološko oštećenje struktura potpomognuto s drugim čimbenicima rizika (npr. pušenje, alkohol, sunce) prijeđe određenu granicu. Smatra se da se stupanj fiziološkog oštećenje može modificirati s naslijeđenim rizičnim genima i okolišnim faktorima, a da okidač za nastanak bolesti mogu biti kronične upalne reakcije ili imunološki odgovor na infekcije (157).

1.11. Prevencija nastanka i progresije bolesti

S obzirom na visoku pojavnost bolesti i značajnu implikaciju SMD-a na vid i kvalitetu života, logično je razmišljati o načinima kako spriječiti nastanak, odnosno progresiju bolesti. S tom idejom, u zadnjih 20-ak godina, provedeno je više epidemioloških studija s ciljem istraživanja utjecaja konzumiranja raznih vrsta prehrambenih namirnica na tijek bolesti.

Najvažnijim istraživanjem na području prevencije progresije bolesti pokazala se *AREDS* studija, koja u svim rezultatima jasno pokazuje da dnevni unos vitamina C (500 mg), vitamina E (400 i.j.), beta karotena (15 mg) i 8 mg cinka, smanjuje rizik za 25 % od progresije u uznapredovale oblike bolesti. Ovakav učinak odnosio se na razdoblje od 5 godina, kod bolesnika koji su u nalazu imali srednje teški ili uznapredovali oblik bolesti na jednome oku (14). Ubrzo je uslijedila i *AREDS II* studija u kojoj je izbačen beta karoten, a dodane omega 3 masne kiseline, lutein i zeksantin. Pokazalo se da je ta formula jednako učinkovita kao i ona prva, ali vjerojatno sigurnija za pušače s obzirom da je uklonjen beta karoten. U podskupini ispitanika koji su koristili formulu s nižim unosom luteina i zeksantina, *AREDS II* formula pokazala se za 20 % učinkovitijom od originalne formule (158).

Godine 2007. objavljeno je prospektivno istraživanje u kojemu je dokazno da unošenje hrane manjeg glikemijskog indeksa povoljno utječe na usporenje progresije SMD-a (159). Učinkovitost povećanog unosa omega 3 masnih kiselina u prevenciji nastanka i smanjenju progresije SMD-a pokazala se u *AREDS* i *US Twin* studijama (160, 161). Učinak prehrane ribom na rizik SMD-a zanimljiv je s obzirom na činjenicu da ribe obiluju omega 3 masnim kiselinama. Pokazalo se da prehrana koja makar jedanput tjedno sadrži ribu, smanjuje vjerojatnost nastanka i progresije SMD-a, iako efekt nije toliko snažan u usporedbi s ispitanicima koji su uzimali samo omega 3 masne kiseline (162, 163, 164). Ta činjenica sugerira da je povoljni utjecaj omega 3 kiselina iz ribe bio smanjen radi interakcije s drugim komponentama, vjerojatno omega 6 masnim kiselinama (165).

S obzirom na činjenicu da se druze sastoje pretežno od lipida, brojni istraživači pokušavali su ustanoviti postoji li povoljan učinak statina na nastanak i tijek SMD-a. Nadanja o tome poprilično su se smanjila nakon objava dviju meta analiza 2014. i 2015. godine, koje zaključuju da ne postoje dostatni dokazi da uzimanje statina, kao ni različite vrijednosti kolesterola u plazmi, imaju bilo kakvu ulogu u prevenciji ili sprječavanju napredovanja SMD-a (90, 91). Ti zaključci zapravo i nisu toliko iznenađujući s obzirom na činjenicu da je analiza sastava lipida u Bruchovoj membrani otkrila kako je izvor lipida primarno celularnog (vjerojatno od strane RPE), a ne plazmatskog porijekla (166).

Možemo zaključiti da se već oboljelim bolesnicima u srednje teškom i uznapredovalom stadiju bolesti preporuča konzumacija vitamina i antioksidansa prema *AREDS II* studiji, dok se svim osobama starije dobi preporučuje prehrana manjeg glikemijskog indeksa, povećan unos omega 3 masnih kiselina, ograničena izloženost suncu, prestanak pušenja i smanjenje konzumacije alkohola, u cilju sprječavanja nastanka bolesti. U područjima u kojima je dostupno, a pogotovo kod osoba u bliskom srodstvu s oboljelima, kao oblik prevencije u obzir dolazi i genetsko testiranje (167, 168).

1.12. Važna istraživanja i radovi koji su prethodili istraživanju

Kada se radi presjek važnih istraživanja koja su prethodila našem istraživanju, granica između dvaju razdoblja postavlja se 1990-ih godina, kada se javljaju prvi uređaji za optičku koherentnu tomografiju (OCT uređaji), odnosno 2000-ih kada se pojavljuju prvi OCT uređaji visoke rezolucije.

Prije razvoja OCT-a druze su se kod SMD-a na osnovi kliničkog nalaza razlikovale po veličini (male, srednje i velike) te po njihovoj granici (tvrde, meke i konfluirajuće). Mnogi i

danas vrlo vrijedni podaci o SMD-u proizašli su iz velikih populacijskih istraživanja, kao što su *AREDS*, *EUREYE*, *Rotterdamska*, *Beaver Dam* ili *Blue Mountains* studija, koje su uključivale i po nekoliko tisuća ispitanika i praćenje od 5 do 20 godina. Takve su velike studije osigurale vrijedne epidemiološke podatke o SMD-u, rasvijetlile i druge aspekte bolesti te učinkovitost raznih opcija liječenja (7, 8, 14, 81). Budući da za vrijeme provođenja tih istraživanja nije bilo mogućnosti snimanja žute pjege s OCT uređajem, svi zaključci donosili su se na osnovi snimki kolor fotografija ili nalaza fluoresceinske angiografije. S obzirom da su kolor fotografije metoda kojom nije moguće pratiti diskretne promjene druzi kod „suhe“ forme bolesti, iz tog razdoblja nije ni bilo puno istraživanja koja bi pratila „suhu“ formu bolesti. U primarnom je interesu bio prelazak iz „suhog“ u „vlažni“ oblik bolesti.

Početak 2000-ih godina i pojavom OCT-a visoke rezolucije počela je nova era u istraživanju svih bolesti makularnoga područja. Glavna je razlika između kolor fotografija i OCT-a ta što OCT, osim što omogućava uvid u izgled samih druzi, omogućava uvid u odnos druzi prema okolnim strukturama mrežnice i retinalnog pigmentnog epitela. Sa sigurnošću se danas može tvrditi da je OCT nezaobilazni dio dijagnostike bolesti stražnjeg oćnog segmenta pa tako i senilne makularne degeneracije (169, 170). Veliki napredak u razvrstavanju raznih karakteristika druzi prema znaćjkama na OCT nalazu učinila je grupa autora predvoćenih s Khanifarom 2008. godine, kada su druze razvrstali prema obliku, reflektivitetu, homogenosti i postojanju hiperrefleksiviteta iznad druzi. Iako je istraživanje bilo raćeno na relativno malom uzorku od 21 oka, uspjeli su detektirati ukupno 17 razlićitih vrsta druzi. Ustanovili su da je najćešći oblik druze: konveksan, homogen, srednjeg unutarnjeg reflektiviteta i bez postojanja reflektiviteta iznad druze (171, 172). Iako se još ne zna priroda odnosa druze i sloja fotoreceptora, više istraživanja potvrdilo je stanjenje vanjskoga nuklearnog sloja fotoreceptora iznad druzi u ćak 92 – 97 % (173, 174). Kroz brojna prospektivna i retrospektivna istraživanja prirodnoga tijeka druzi pokazalo se da su druze podložne izrazitim promjenama što se tiće njihove visine, širine i površine koje zauzimaju u makuli. Zanimljivo je napomenuti da se procesi u kojima se druze formiraju i resorbiraju dogaćaju istovremeno, što neki autori objašnjavaju kao znak aktivnosti bolesti SMD-a (175). S obzirom da pojava „vlažne“ forme uzrokuje nagli, a ćesto i ireverzibilni gubitak vidne funkcije, objavljena su mnoga istraživanja na temu konverzije „suhe“ u „vlažni“ oblik bolesti (176, 177). Pokazalo se da, što su druze u prosjeku šire, te što zauzimaju više površine makule, to je vjerojatnost konverzije u „vlažni“ oblik bolesti veća (178, 179). Zanimljivi su rezultati De Sisternesesa iz 2014. godine, gdje je naćeno da je u razdoblju od 5 godina, 1 od 9 oćiju koje su bolovale od druziformne „suhe“ forme SMD-a, prešlo u „vlažan“ oblik bolesti (180).

Zahvaljujući svojoj brzini, jednostavnosti upotrebe i mogućnosti u detaljan uvid svih struktura žute pjege, OCT je olakšao interpretiranje nalaza žute pjege mnogim oftalmolozima koji su ranije od te interpretacije zazirali, a istraživačima širom otvorio vrata za nove spoznaje o svim aspektima žute pjege.

1.13. Optička koherentna tomografija (OCT)

Optička koherentna tomografija temelji se na interferometriji niske koherentnosti. U konvencionalnoj interferometriji s dugačkim duljinama koherentnosti (npr. laser interferometriji), interferencija svjetlosti javlja se na udaljenosti od nekoliko metara. Kod OCT-a, interferencija je skraćena na udaljenosti od mikrometara, zahvaljujući korištenju izvora svjetlosti širokih propusnosti (tj. izvora koji emitiraju svjetlost u širokom rasponu frekvencija). Takvo svjetlo mogu proizvesti superluminescentne diode ili laser s iznimno kratkim impulsima (femtosekundni laser). Bijela je svjetlost primjer širokopojasnog izvora niže snage.

Optička koherentna tomografija tehnika je kojom se može vizualizirati prozirni ili neprozirni materijali ispod površine i to u ekvivalentnoj rezoluciji mikroskopa male snage. Ova se metoda slikovito može nazvati *optičkim ultrazvukom*, uz pomoć koje se mogu prikazati refleksije unutar tkiva kao slojeviti presjeci.

OCT je pobudio interes među medicinskom zajednicom, jer pruža puno veću rezoluciju morfologije tkiva (bolje od 10 mikrometara) u odnosu na druge metode slikovnog prikaza poput magnetske rezonancije ili ultrazvuka.

Brojne su prednosti OCT-a. On omogućuje vizualizaciju tkiva u realnome vremenu u gotovo mikroskopskoj rezoluciji. Ne koristi ionizirajuće zračenje, a za snimanje nije potrebna nikakva priprema, osim širenja zjenica (iako je moguće većinu snimki napraviti i bez širenja).

OCT omogućuje visoku razlučivost, jer se temelji na svjetlu, a ne na zvuku ili radijskoj frekvenciji. Optički snop usmjeren je na tkivo, a mali dio ovog svjetla koje se reflektira od tkiva ispod površine prikuplja se. Poznato je da se većina svjetla ne odbija, već rasipa pod velikim kutom. U konvencionalnom kreiranju slike, ta difuzno raspršena svjetlost pridonosi stvaranju pozadine koja zaklanja sliku. Međutim, u OCT-u, tehnika nazvana interferometrija koristi se za snimanje optičke duljine puta primljenih fotona koja omogućuje odbacivanje većine fotona koji se raspršuju više puta prije otkrivanja. Tako OCT može izgraditi jasne 3D

slike uzoraka odbacujući pozadinski signal, a prikupljajući svjetlosti reflektirane izravno s površine od interesa.

U skupini neinvazivnih 3D pretraga koje su nam danas dostupne u medicini, OCT spada u kategoriju *eho-pretraga* sličnim ultrazvuku. Ostale slikovne tehnike, kao što su kompjuterizirana tomografija, magnetske rezonance ili pozitronemisijaska tomografija ne koriste princip eho-lokacije.

Tehnika korištena kod OCT-a ograničena je na slikovni prikaz 1 do 2 mm ispod površine u biološkom tkivu, jer na većim dubinama udio je svjetlosti koja bježi bez rasipanja premalen da bi se mogao detektirati. Nisu potrebne nikakve pripreme biološkog uzorka koji se snima, a slike se mogu dobiti bez kontakta s tkivom koje se snima. Također je važno napomenuti da je energija emitirana iz instrumenata niska. Koristi se, za oko sigurna valna duljina blizu infracrvene, radi čega oštećenja tkiva nisu vjerojatna.

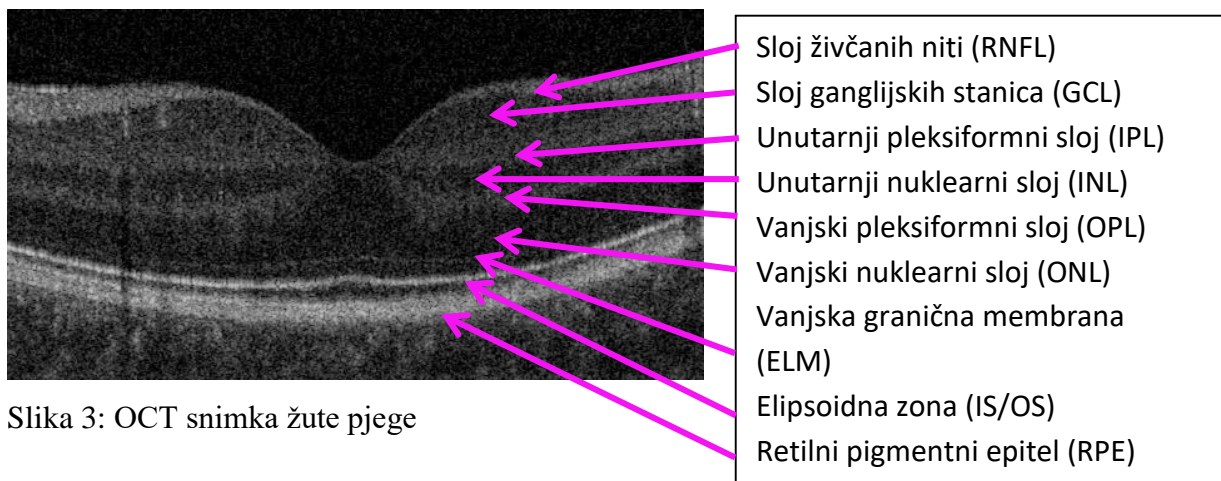
Gledajući povijest, prvi OCT uređaji zasnivali su se na *time domain* tehnologiji, koja je omogućavala otprilike 400 A-skenova u sekundi, uz pomoć 6 radijalnih snimaka udaljenih 30 stupnjeva. Posljedica toga bila je nedovoljna kvaliteta snimaka i mogući izostanak uočavanja patoloških promjena.

OCT novije generacije, odnosno *spectral domain* OCT omogućuje skeniranje oko 20000 do 40000 skenova u sekundi. Ova povećana brzina i broj skeniranja smanjuje artefakt uzrokovanih pokretom oka, poboljšava rezoluciju i smanjuje mogućnost za neuočavanje patoloških promjena. Dok je većina starijih (*time domain*) OCT uređaja precizna od 10 do 15 mikrona, noviji *spectral domain* OCT uređaji približili su se rezoluciji od 3 mikrona.

U oftalmologiji OCT uređaji, kao nezaobilazni dio dijagnostike, koriste se kod svih bolesti žute pjege, kao što su: makularni edem raznih etiologija, vitreomakularne trakcije, ruptura žute pjege, druze, atrofije i brojnih drugih stanja. OCT je i važan dio dijagnostike bolesti vidnog živca te se vrlo često koristi u otkrivanju i praćenju glaukoma, ali i raznih drugih neglaukomskih bolesti kao što su: edem, atrofija, kolobom i razne druge bolesti vidnoga živca. Osim na stražnjem dijelu oka, OCT je vrlo koristan i u prednjem dijelu oka. Njime se može mjeriti debljina rožnice, ali i vizualizirati kut između rožnice i šarenice, što je osobito korisno kod dijagnostike i praćenja glaukoma zatvorenog tipa. Odnedavno su uz pomoć OCT-a učinjene i prve snimke suzne žlijezde. Osim u oftalmologiji, OCT je pronašao svoje mjesto i u kardiologiji i dermatologiji.

Zbog činjenice da OCT koristi svjetlosne valove (za razliku od ultrazvuka koji koristi zvučne valove) zamućenje optičkih medija može ometati u stvaranju optimalne slike. Kao rezultat toga, u slučajevima krvarenja staklastoga tijela, izražene sive mrežne ili zamućenja rožnice,

kvaliteta OCT snimke smanjuje se proporcionalno zamućenju medija. Kao i kod većine dijagnostičkih testova, suradnja pacijenta je nužna. Pacijent pokretima može značajno smanjiti kvalitetu slike. S novim uređajima (*spectral domain*), vrijeme skeniranja znatno je kraće, što je dovelo do manjeg artefakata vezanih uz pokrete oka i omogućilo uvid u stanje oka i kod pacijenata kod kojih je i standardni pregled na biomikroskopu radi slabe suradnje bio nedostatan (181, 182, 183).



Slika 3: OCT snimka žute pjege

1.14. Svrha istraživanja

Novija istraživanja „suhe“ forme SMD-a koja uključuju OCT snimke visoke rezolucije do sada su se bavila epidemiologijom druzi, grupiranjem druzi s obzirom na njihovu strukturu, usporedbom s autofluorescencijom i fundus fotografijom i pronalaženjem karakteristika druzi sklonih prelasku u uznapredovale forme bolesti. Također, objavljeni su radovi o stanjenju sloja fotoreceptora kod „suhe“ forme SMD-a u usporedbi sa zdravim očima, ali pregledom dostupne literature do sada nisu provedena istraživanja koja bi kroz određeno vremensko razdoblje pratila odnos morfologije druzi i posljedično oštećenje sloja fotoreceptora.

Svrha je ovoga istraživanja uz pomoć OCT-a ustanoviti koje morfološke karakteristike druzi dovode do znatnije progresije oštećenja sloja fotoreceptora te kolika je progresija atrofije fotoreceptora u razdoblju od 2 godine. Time bismo dobili uvid u još jedan aspekt „suhe“ forme SMD-a. Vjerujemo kako bi se saznanja iz ovoga istraživanja mogla iskoristiti za bolje predviđanje tijeka bolesti „suhe“ forme SMD-a kod pojedinog bolesnika, uzimajući u obzir njegove individualne karakteristike druzi, dobivene pomoću OCT snimaka.

2. HIPOTEZA I CILJ RADA

2.1. Hipoteza rada

Hipoteza je ovoga istraživanja da druze svojom visinom uzrokuju atrofiju fotoreceptora kod „suhe“ forme senilne makularne degeneracije.

2.2. Ciljevi rada

Glavni cilj istraživanja:

- ustanoviti odnos visine druzi i atrofije fotoreceptora

Sekundarni ciljevi istraživanja:

- ispitati odnos središnje debljine žute pjege (CRT) prema dobi i spolu ispitanika
- ispitati odnos ukupnog broja druzi prema dobi i spolu ispitanika
- utvrditi razlike u morfološkim karakteristikama druzi prema ukupnom broju, obliku, reflektivitetu, homogenosti, visini, širini i debljini vanjskog nuklearnog sloja u razdoblju od 2 godine
- utvrditi razlike između homogenosti, reflektiviteta, oblika, visine, širine i debljine vanjskog nuklearnog sloja između druzi među različitim stupnjevima atrofije fotoreceptora (stupanj atrofije elipsoidne zone)
- ispitati prevalenciju očiju sa SMD-om kod kojih postoje druze s atrofijom sloja fotoreceptora (stupanj 0 atrofije elipsoidne zone) i utvrditi promjenu njihovog broja u razdoblju od 2 godine
- ustanoviti kretanje broja druzi koje su povezane s atrofijom fotoreceptora (stupanj atrofije elipsoidne zone) u razdoblju od 2 godine
- usporediti morfološke karakteristike druzi, koje nisu povezane s atrofijom fotoreceptora, s karakteristikama druzi koje su povezane s atrofijom fotoreceptora iznad druzi
- omogućiti bolesniku preciznije predviđanje tijeka njegove bolesti

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Ovo prospektivno istraživanje provedeno je na Klinici za očne bolesti KBC Zagreb u trajanju od 3 godine i uključuje 2 skupine ispitanika. Prvu skupinu sačinjava 27 pacijenata kojima je dokazano postojanje „suhe“ forme SMD-a. Drugu skupinu čine 31 zdravi ispitanik sa sličnim epidemiološkim karakteristikama kao i prva skupina.

3.1.1. Randomizacija i kriteriji za uključenje u istraživanje

Bolesnicima kojima je na pregledu očne pozadine u ambulantama Očne poliklinike, KBC Zagreb uz pomoć indirektno oftalmoskopije postavljena sumnja na „suhi“ druziformni oblik senilne makularne degeneracije, upućeni su kao dio standardne dijagnostike „suhe“ forme SMD-a na OCT snimanje makule oba oka. Svi su bolesnici, prije OCT snimanja, bili podvrgnuti širenju zjenica uz pomoć jedne kapi tropikamida i jedne kapi fenilefrin hidroklorida u razmaku od 10 minuta. Nakon skeniranja ispitivač je analizirao sve presjeke OCT skena makule oba oka. Ukoliko bi bolesnik ispunjavao kriterije za uključenje u studiju, bilo mu je predloženo sudjelovanje u istraživanju, te bi mu bio ponuđen *Informirani pristanak za sudjelovanje u kliničkom istraživanju* prethodno odobren od strane *Etičkog povjerenstva* KBC Zagreb. Uključujući kriteriji bili su potvrda „suhe“ druziformne senilne makularne degeneracije na OCT uređaju bez obzira na broj i veličinu druza, uz uvjet da je kvaliteta OCT snimke bila 5 ili više.

3.1.2. Isključujući kriteriji

Isključujući su faktori bili prisutnost bilo koje druge bolesti makule (npr. epiretinalna membrana, edem makule itd.), prisutnost bilo koje druge očne bolesti (glaukom, neurooptikopatija itd.) ili postojanje bilo kakvog zamućenja optičkih medija, radi kojega je kvaliteta snimke bila manja od 5 (zamućenje rožnice, izražena siva mrežnica, opaciteti vitreusa itd.)

3.2. Postupak i metode

Nakon potpisivanja *Informiranog pristanaka* bolesnici koji su željeli sudjelovati u ispitivanju bili su podvrgnuti slijedećim testovima: uzimanje vidne oštine uz pomoć Snellenove tablice, testiranje kontrastne osjetljivost uz pomoć Pelli Robsonovog testa, te testiranje kolornog vida uz pomoć Ishihara tablica. Nadalje, pacijentima je učinjen kompletan pregled prednjeg segmenta oka na biomikroskopu Hagg Streit BM 900, te pregled stražnjeg segmenta oka uz pomoć nekontaktne Volkove leće od 90 D. Fotografija očne pozadine i autoflorescencija učinjena je na Zeissovom uređaju Visucam nm/fa. Skeniranje očne pozadine optičkom koherentnom tomografijom izvršeno je na aparatu Optopol Copernicus (luminiscentna dioda, 840 nm, spectral domain OCT, 25000 skenova u sekundi, aksijalna rezolucija 6 mikrona, transverzalna 12 mikrona). Bolesnicima je objašnjeno korištenje Amslerovih tablica uz pomoć koje su jednom tjedno provjeravali svoju vidnu funkciju. U slučaju da su primijetili iskrivljenje slike na Amslerovoj tablici ili nagliji pad vidne oštine bolesnicima je savjetovana ranija kontrola. Nakon godinu dana, bolesnici su učinili kontrolni pregled koji je uključivao pregled očne pozadine indirektnom oftalmoskopijom, a nakon 2 godine pregled je uključivao pregled očne pozadine i kontrolno skeniranje makule uz pomoć istog OCT uređaja.

Ispitanicima je u kontrolnoj skupini učinjen isti opseg pretraga kao i sudionicima iz prve skupine, te im je također ponuđen *Informirani pristanak* koji su morali potpisati ukoliko su željeli sudjelovati u istraživanju.

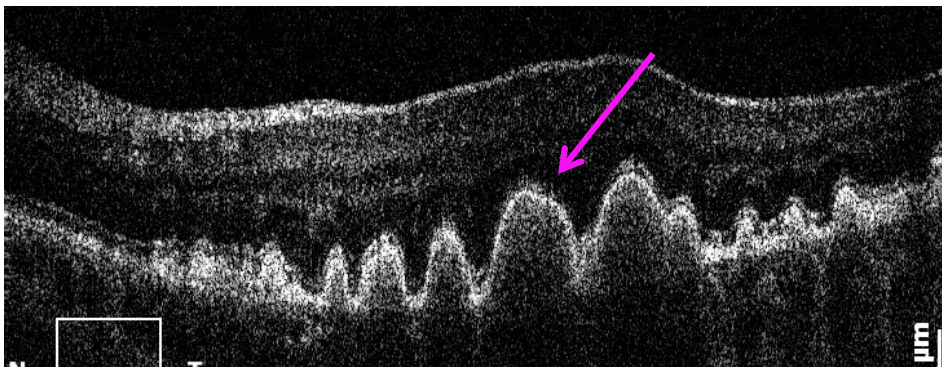
Prilikom snimanja druzi na OCT aparatu kod svakog bolesnika sa „suhom“ formom senilne makularne degeneracije skenirali smo područje makule uz pomoć 3D makularnog moda koji koristi 200 paralelnih B skenova u širini od 6 mm s ishodištem u foveoli. Na OCT snimkama analizirali smo sve druze, i to njihove slijedeće karakteristike:

1. sveukupni broj druzi
2. visina druzi
3. širina druzi
4. debljina sloja fotoreceptora (vanjski nuklearni sloj – od RPE-a do vanjskog pleksiformnog sloja)
5. stupanj atrofije fotoreceptora (3. stupanj atrofije elipsoidne zone – elipsoidna zona u potpunosti se nalazi iznad druze, 2. stupanj atrofije elipsoidne zone – elipsoidna zona prisutna u više od 50 % iznad druze, 1. stupanj atrofije elipsoidne zone – elipsoidna zona prisutna je u manje od 50 % iznad druze, 0. stupanj atrofije elipsoidne zone – elipsoidna zona nije prisutna iznad druze). Slike 4,5,6.

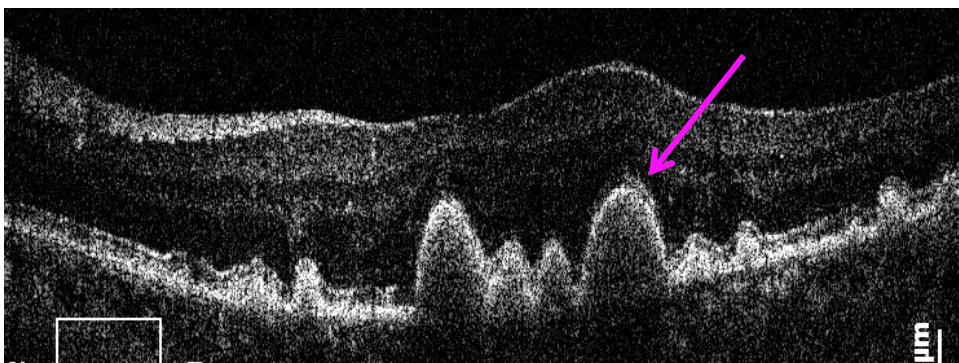
6. homogenost druzna (homogene i nehomogene). Slika 8,9.
7. reflektivitet druzna (niski – jednakog ili manjeg reflektiviteta od fotoreceptora, srednji – jačeg reflektiviteta od fotoreceptora, ali manjeg od RPE-a, visoki – jednak ili veći reflektivitet od RPE-a). Slika 10,11,12.
8. oblik druzna (konveksan, konkavan, nazubljen) Slika 13,14.
9. postojanje hiperrefleksnog žarišta iznad druzna
10. debljina središnje mrežnice (CRT)

Kod snimanja OCT makule, kod sudionika u kontrolnoj skupini analizirane su vrijednosti CRT-a.

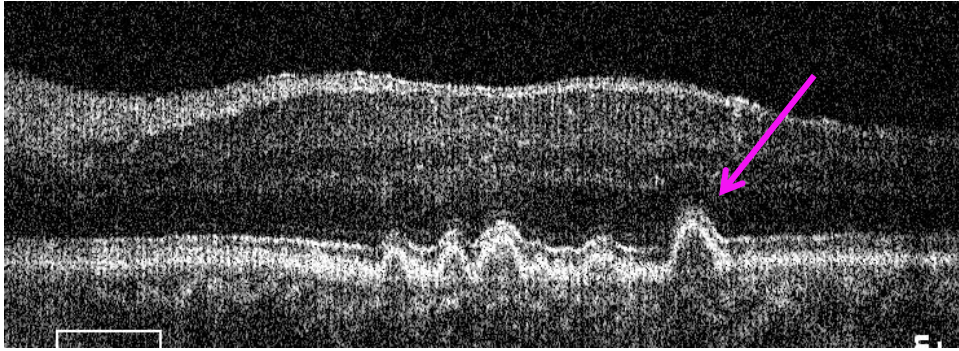
Nakon 2 godine kontrolno snimanje kod obje skupina uz pomoć OCT-a učinjeno je kroz isto ishodište kao i prilikom prvoga snimanja.



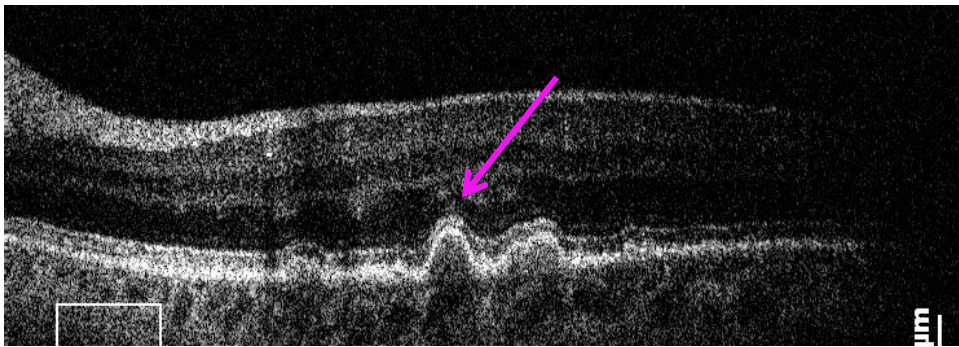
Slika 4: Stupanj atrofije elipsoidne zone 0 (potpuna atrofija)



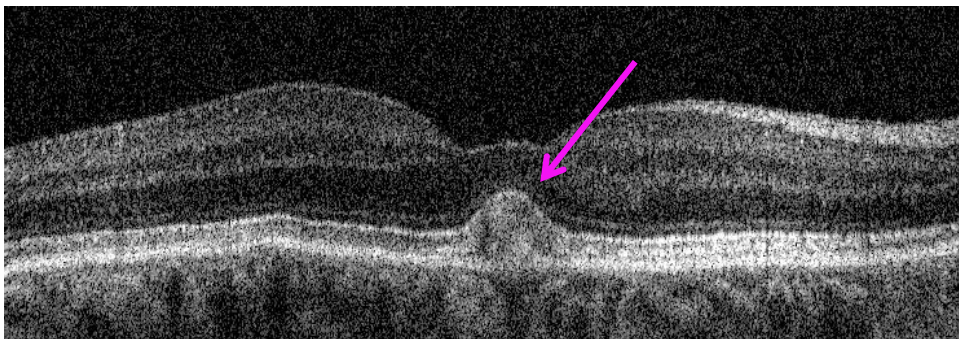
Slika 5: Stupanj atrofije elipsoidne zone 1



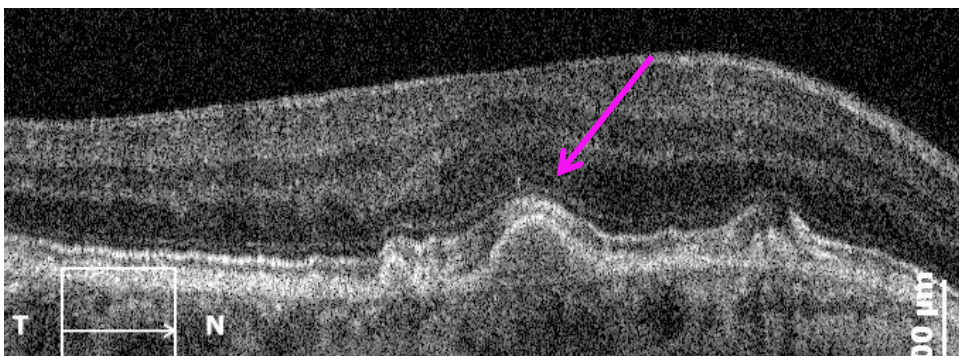
Slika 6: Stupanj atrofije elipsoidne zone 2



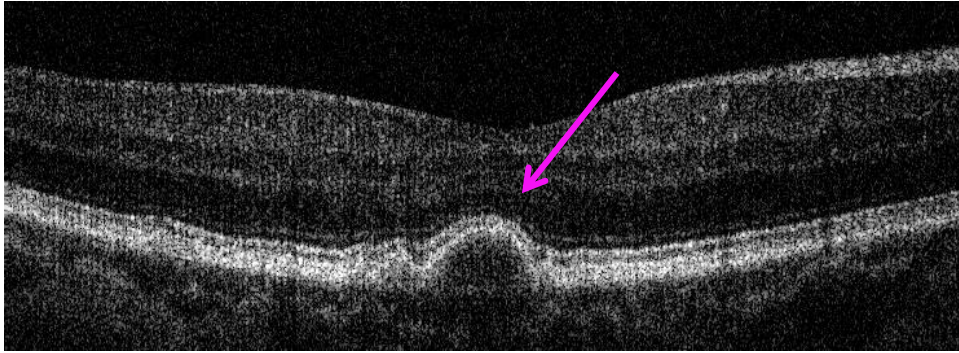
Slika 7: Stupanj atrofije elipsoidne zone 3 (bez atrofije)



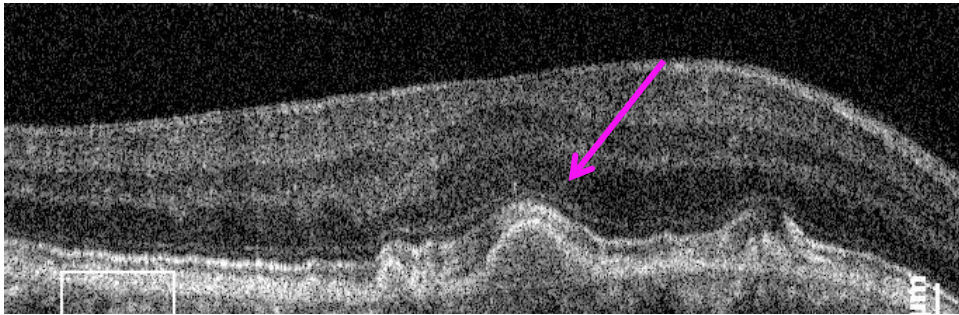
Slika 8: Druza nehomogenog sastava



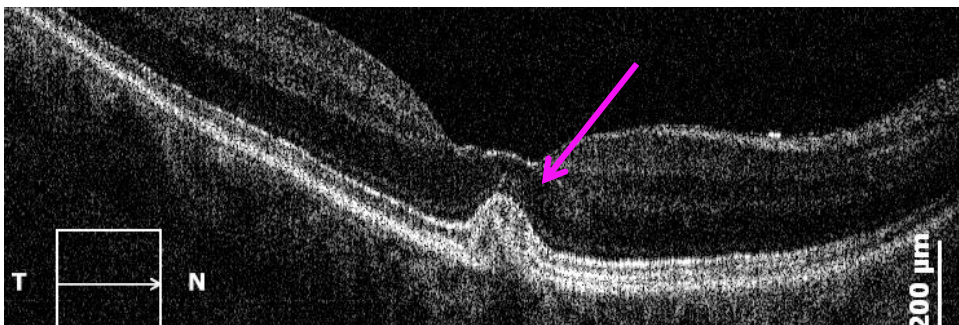
Slika 9: Druza homogenog sastava



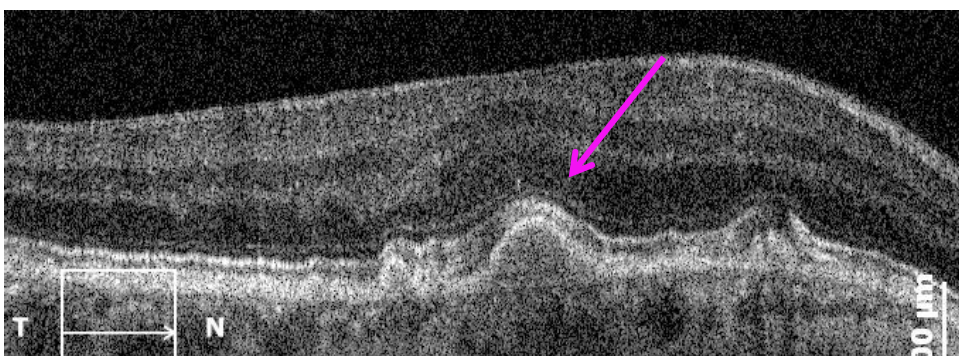
Slika 10: Druza niskoga reflektiviteta



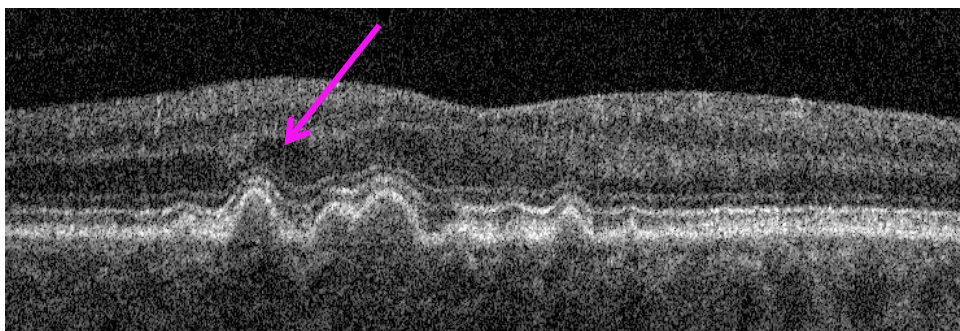
Slika 11: Druza srednjega reflektiviteta



Slika 12: Druza visokoga reflektiviteta



Slika 13: Druza zaobljenoga oblika



Slika14: Druza špičastoga oblika

3.3. Statističke metode

Za sve analizirane varijable napravljena je deskriptivna statistika. U svim statističkim testovima razina značajnosti od 5 % smatrana je statistički značajnom.

Razlika dobi po spolu testirana je Studentovim t testom. Pearsonovim koeficijentom korelacije kvantificirana je mjera povezanosti između dobi i CRT-a, dobi i broju druzi na početku istraživanja, te između CRT-a i broja druzi na početku istraživanja.

Studentovim t testom testirana je i jednakost CRT-a na početku istraživanja po spolu.

Analizom varijance ponovljenih mjerenja testirana je razlika CRT-a na početku i na kraju istraživanja uz efekt spola i interakcije spola i vremena istraživanja.

Studentovim t testom testirana je jednakost broja druzi na početku istraživanja po spolu.

Razlika u broju druzi na početku i na kraju istraživanja testirana je testom parova.

Razlike u broju druzi s obzirom na njihov oblik, reflektivitet, homogenost i stupnja atrofije elipsoidne zone s obzirom na vrijeme istraživanja testirano je χ^2 testom. Pošto se pokazala statistički značajna razlika u broju druzi po stupnjevima atrofije elipsoidne zone i vremenu istraživanja, testom proporcija testirano je za koje stupnjeve atrofije elipsoidne zone postoji statistički značajna razlika u broju druzi na početku i na kraju istraživanja.

Razlike u broju druzi s obzirom na oblik druzi i stupanj atrofije elipsoidne zone testirani su pomoću χ^2 testa, a Cochran-Mantel-Haenszelovim testom testirala se razlika s obzirom na vrijeme istraživanja.

Razlike u broju druzi s obzirom na reflektivitet druzi i stupanj atrofije elipsoidne zone testirani su pomoću χ^2 testa, a Cochran-Mantel-Haenszelovim testom testirala se razlika s obzirom na vrijeme istraživanja.

Razlike u broju druzi s obzirom na homogenost druzi i stupanj atrofije elipsoidne zone testirani su pomoću Fisherovog egzaktnog testa, pošto nije bio zadovoljen uvjet da je

očekivani broj družu po ćeliji veći od 5, a Cochran-Mantel-Haenszelovim testom testirala se razlika s obzirom na vrijeme istraživanja.

Dvofaktorskom analizom varijance uspoređene su visina i širina družu te debljina vanjskog nuklearnog sloja i to za efekt stupnja atrofije elipsoidne zone, vremena istraživanja i njihove interakcije koja nam daje odgovor ponašaju li se promatrani parametri približno jednako prema stupnjevima atrofije elipsoidne zone na početku i na kraju istraživanja.

Testiranje broja očiju koje su imale barem jednu družu 0. stupnja atrofije elipsoidne zone i ostalih očiju na početku i na kraju istraživanja provedena je McNemarovim testom.

Usporedba širine i visine družu, CRT-a, ukupnog broja družu i dobi na početku istraživanja kod očiju kod kojih je došlo do povećanja broja družu 0. stupnja atrofija elipsoidne zone na kraju istraživanja s očima u kojima ni na početku ni na kraju istraživanja nisu bile prisutne družu 0. stupnja atrofije elipsoidne zone, testirana je Studentovim t testom ili ukoliko nije bio zadovoljen uvjet homogenosti varijance Mann-Whitneyevim testom. Razlika po spolu testirana je Fisherovim egzaktnim testom.

Usporedba vidne oštrine, kolornog vida, kontrastne osjetljivosti, CRT-a na početku istraživanja te dobi ispitanika i kontrolne skupine testirana je Studentovim t testom ili Mann-Whitneyevim testom ukoliko nije bio zadovoljen uvjet homogenosti varijance.

Svi su grafički prikazi napravljeni koristeći EXCEL i statistički program STATISTICA 8.3. Sve statističke analize rađene su statističkom paketu STATISTICA 8.3. (184, 185, 186).

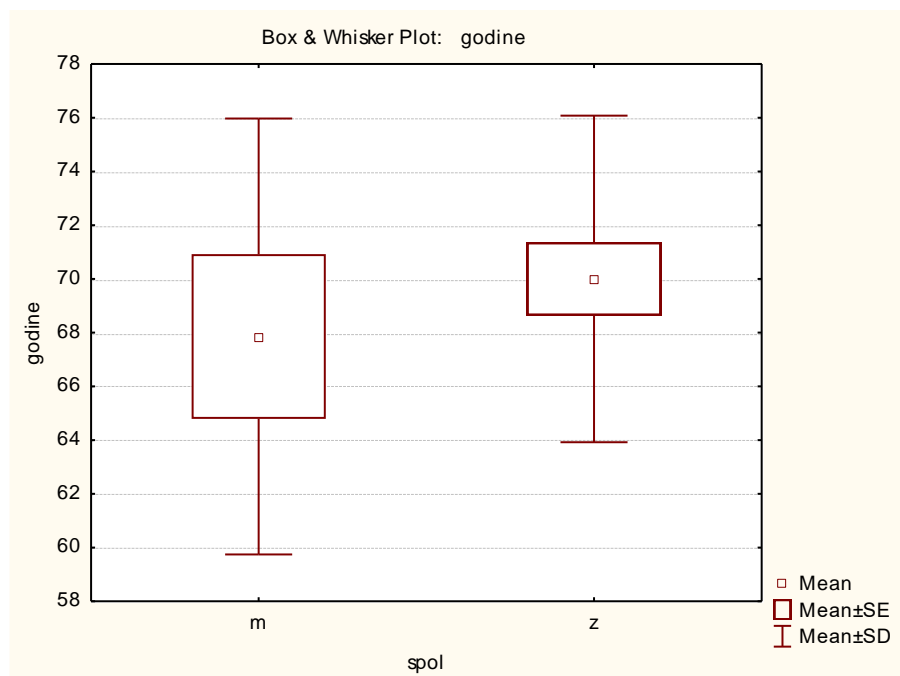
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

4.1. Distribucija po dobi i spolu u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a

U grupi pacijenata koji boluju od SMD-a ukupno je sudjelovalo 27 ispitanika. Od njih 27, ženskih je ispitanika bilo 20, a muških 7. Od mogućih 54 očiju, radi ranije navedenih isključujućih kriterija, uključena su samo 44 oka. Točnije, kod 6 od 20 žena, te kod 4 od 7 muškaraca, uključeno je samo po jedno oko.

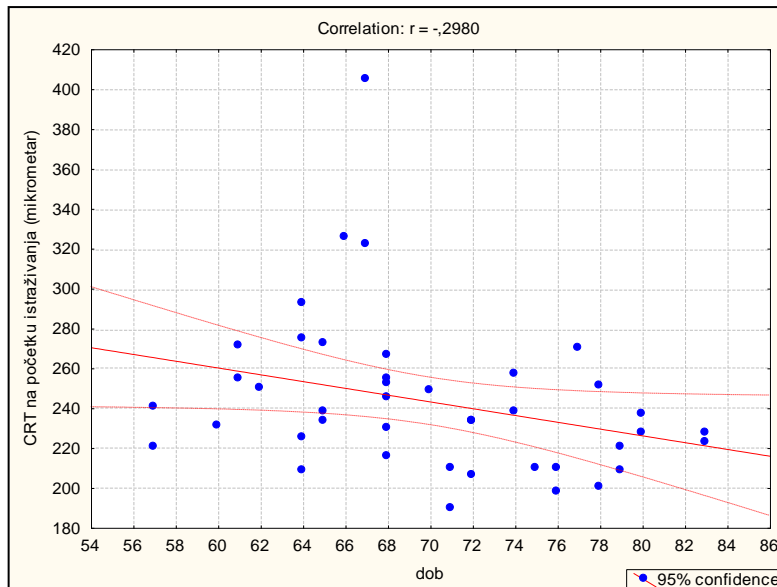
Prosječna dob muškaraca bila je 68 godina, dok je prosječna dob žena bila 70 godina. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u dobi muškaraca ($N=7$; $67, 86\pm 8, 11$) i žena ($N=20$; $70, 25\pm 6, 26$), ($t=-0,81$, $p=0,43$).

Grafikon 1: Odnos dobi i spola ispitanika u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.



4.2. Odnos vrijednosti debljine središnje mrežnice (CRT) na početku istraživanja prema dobi i spolu u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a

Grafikon 2: Odnos vrijednosti CRT-a na početku istraživanja prema dobi u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.



CRT – eng. central retinal thickness (hrv. debljina središnje mrežnice)

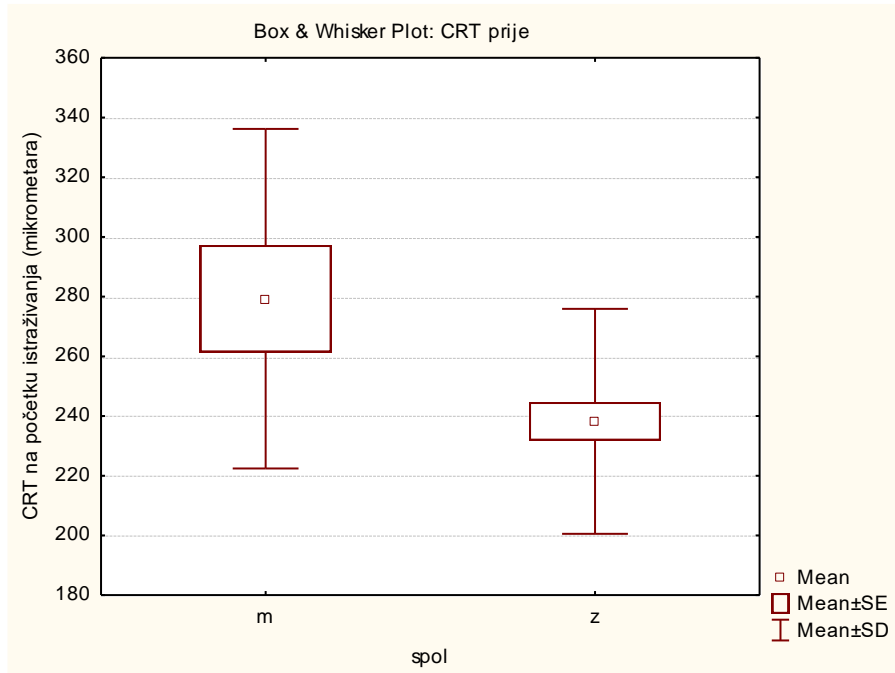
Uspoređujući dob i vrijednosti CRT-a na početku istraživanja ustanovljena je njihova negativna korelacija ($r = -0,298$) koja se nije pokazala statistički značajnom. Takvi rezultati sugeriraju da što je pacijent sa „suhom“ formom SMD-a stariji, ima niže vrijednosti CRT-a, odnosno tanju žutu pjegu.

Tablica 1: Deskriptivna statistika za vrijednosti CRT-a na početku istraživanja po spolu u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.

		N	CRT na početku istraživanja	
			AS	SD
Ukupno		44	247,55	45,50
Spol	m	10	279,30	56,87
	ž	34	238,21	37,68

CRT – eng. central retinal thickness (hrv. debljina središnje mrežnice), AS – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija

Grafikon 3: Grafički prikaz aritmetičke sredine (Mean), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) CRT-a na početku istraživanja po spolu u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.



CRT – eng. central retinal thickness (hrv. debljina središnje mrežnice)

Prosječna debljina središnje mrežnice (CRT) kod muškaraca na početku istraživanja iznosila je 279,30 mikrometara (SD 56,87 mikrometara), dok je prosječan CRT kod žena bio statistički značajno manji, te iznosio 238,21 mikrometara (SD 37,68 mikrometara), ($t=2,69$; st. sl.=42; $p=0,0103$). Iz tih podataka može se zaključiti da žene sa „suhom“ formom SMD-a imaju tanju žutu pjegu u odnosu na muškarce s istom bolesti.

4.3 Odnos vrijednosti CRT-a na početku i na kraju istraživanja prema spolu kod skupine ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a

Tablica 2: Deskriptivna statistika za vrijednosti CRT-a na početku i na kraju istraživanja po spolu u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.

		N	CRT na početku istraživanja		CRT na kraju istraživanja	
			AS	SD	AS	SD
Ukupno		44	247,55	45,50	248,91	42,83
Spol	m	10	279,30	56,87	276,20	42,81
	z	34	238,21	37,68	240,88	39,98

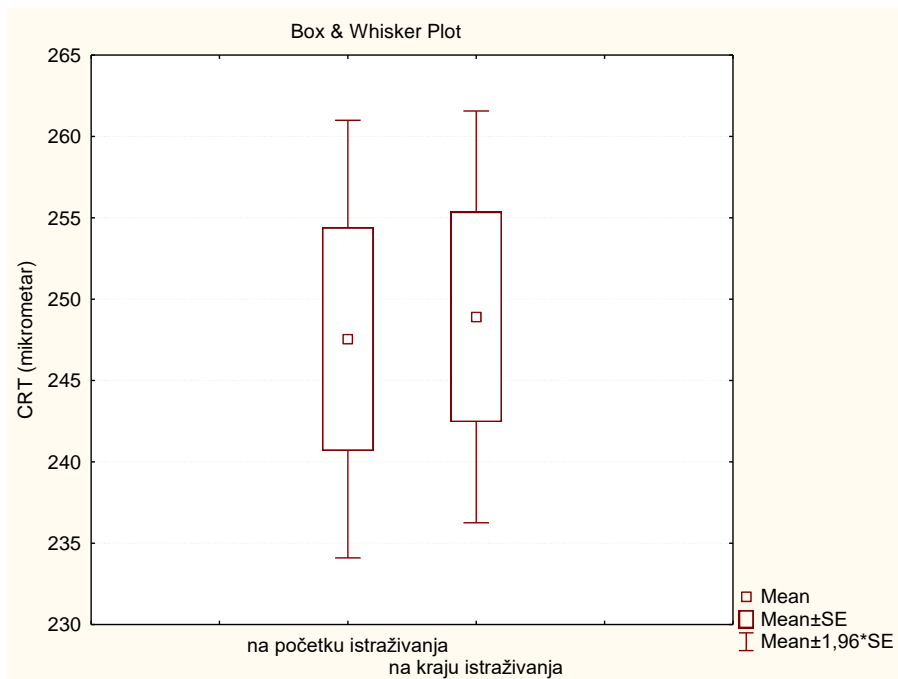
CRT – eng. central retinal thickness (hrv. debljina središnje mrežnice), AS – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija

Tablica 3: Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za CRT s obzirom na vrijeme istraživanja i spolu u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.

	MS	F	P
Spol	22559	6,769	0,0128
Vrijeme istraživanja (prije/poslije)	1	0,006	0,9410
prije/poslije*spol	129	1,030	0,3159

MS – varijanca, F – vrijednost, p – eng. probability (hrv. vjerojatnost)

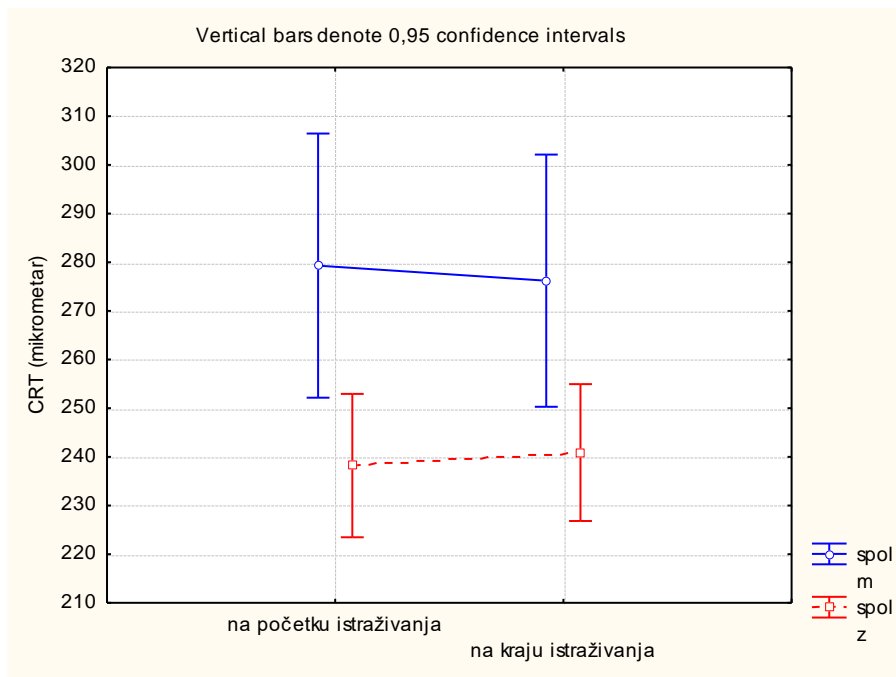
Grafikon 4: Grafički prikaz aritmetičke sredine, standardne pogreške i standardne devijacije CRT-a na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.



CRT – eng. central retinal thickness (hrv. debljina središnje mrežnice)

Uspoređujući prosječne vrijednosti CRT-a na početku i na kraju istraživanja, može se zaključiti da nema statistički značajne razlike u vrijednostima CRT-a. Iz toga proizlazi da se vrijednosti CRT-a značajno ne mijenjaju u razdoblju od 2 godine kod pacijenata sa „suhom“ formom SMD-a.

Grafikon 5: Aritmetičke sredine i 95 % intervali pouzdanosti za CRT na početku i na kraju istraživanja, s obzirom na spol u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.



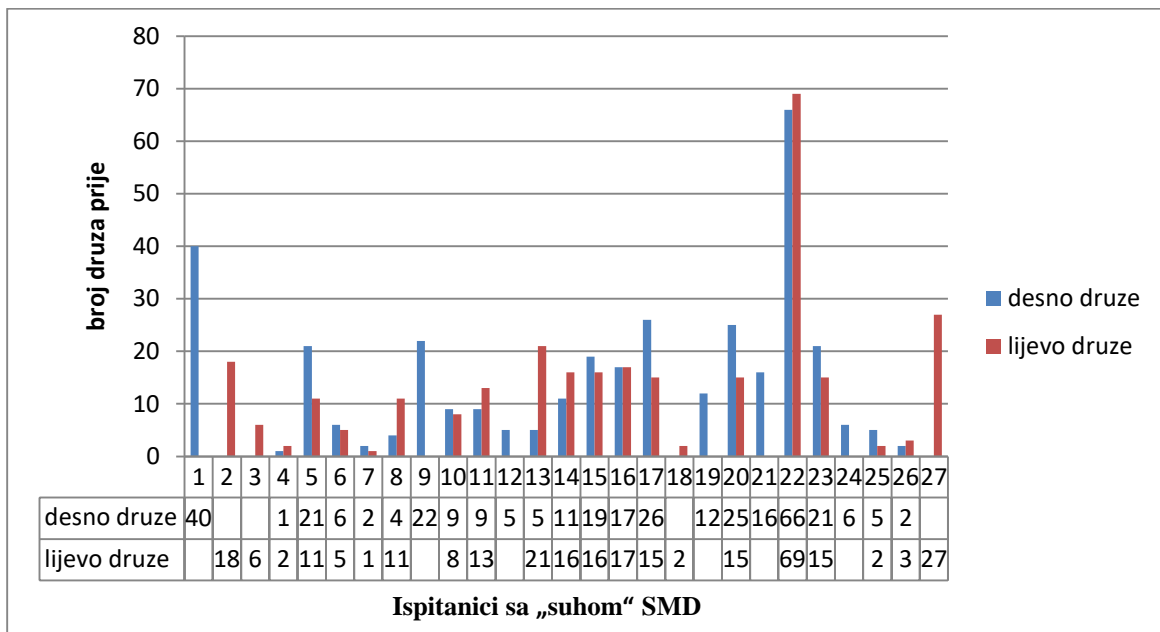
CRT – eng. central retinal thickness (hrv. debljina središnje mrežnice)

Postoji statistički značajna razlika u vrijednostima CRT-a po spolu. Žene imaju niže vrijednosti CRT-a od muškaraca na početku i na kraju istraživanja.

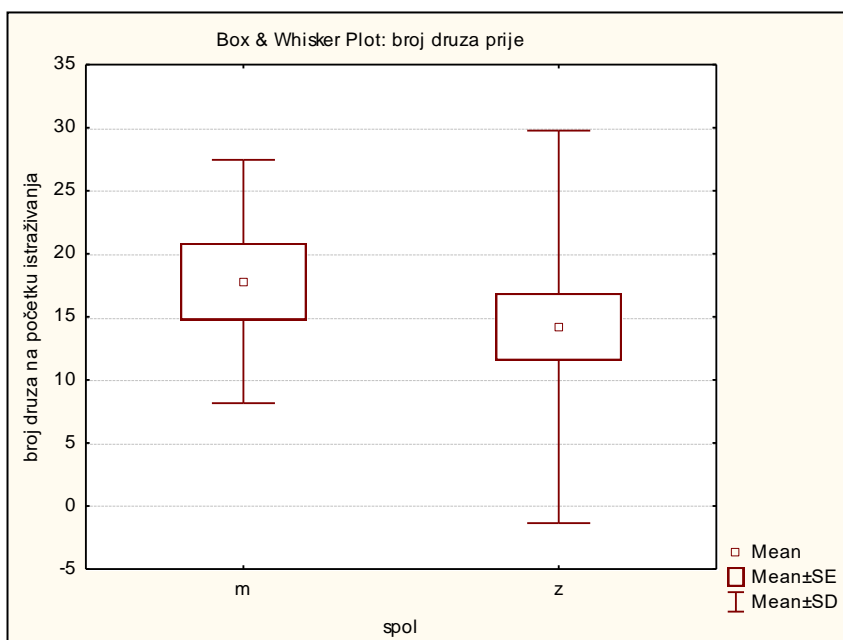
Interakcija između spola i vrijednosti CRT-a na početku i na kraju istraživanja nije statistički značajna, što nam ukazuje na činjenicu da se CRT u razdoblju od 2 godine ponaša približno jednako po spolu.

4.4. Odnos ukupnog broja druza prema spolu i dobi kod skupine ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a na početku istraživanja

Grafikon 6: Stupčasti prikaz ukupnoga broja druza po oku na početku istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.

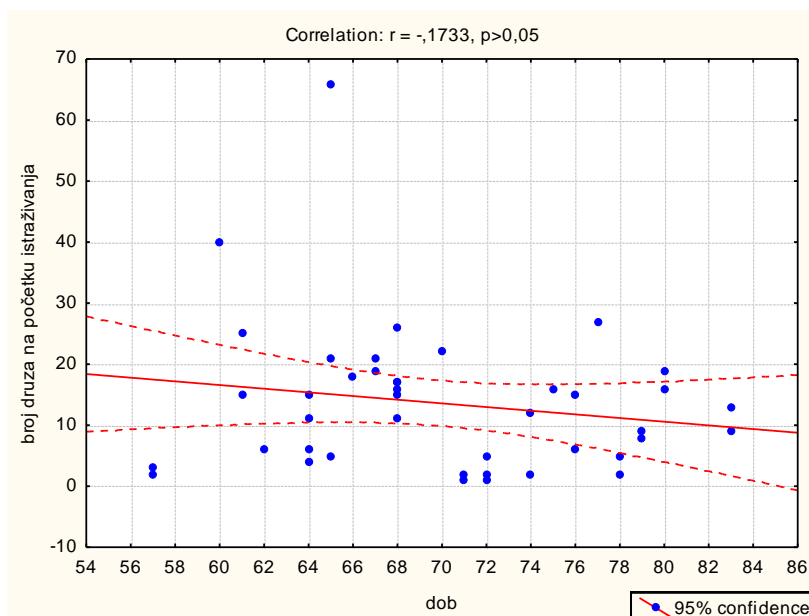


Grafikon 7: Grafički prikaz aritmetičke sredine, standardne pogreške i standardne devijacije ukupnog broja druza kod skupine ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a na početku istraživanja po spolu.



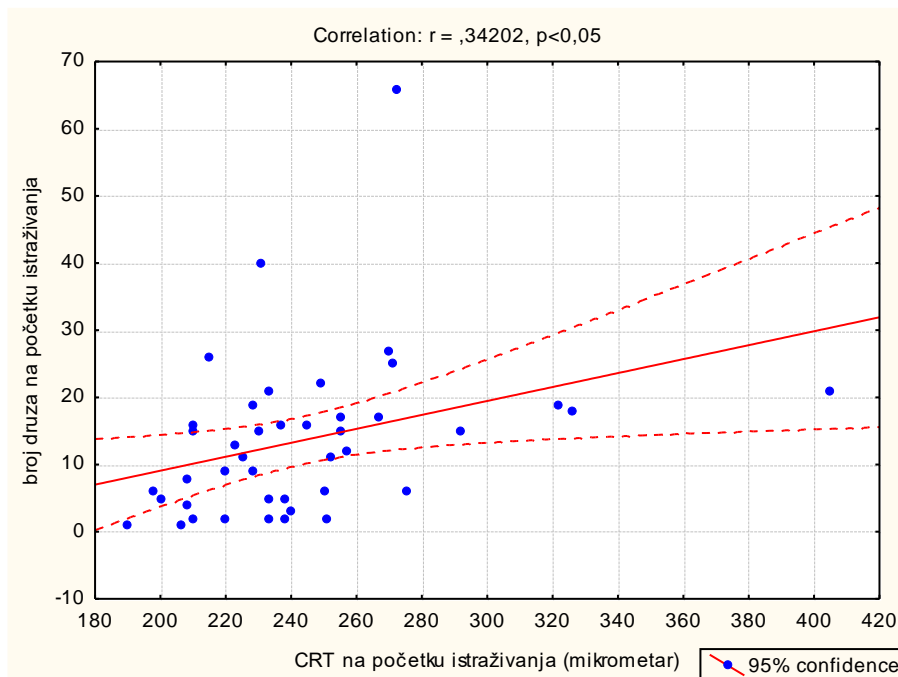
Prosječan broj druza na početku istraživanja kod muških je ispitanika iznosio $17,8 \pm 9,65$ druza, dok je kod žena iznosio $14,2 \pm 15,56$ druza. Analizom ukupnoga broja druza na početku istraživanja i spola ustanovilo se da ne postoji statistički značajna razlika u broju druza između muškaraca i žena ($t=0,689$; st. sl.=42; $p=0,494$). Muškarci i žene koji boluju od „suhe“ fome SMD-a imaju približno isti broj druza u makularnom području.

Grafikon 8: Grafički prikaz odnosa dobi i ukupnog broja druza na početku istraživanja u skupini bolesnika ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.



Korelacija između dobi i broja druza na početku istraživanja iznosi $-0,173$ i nije statistički značajna. Ta nam korelacija sugerira da što je pacijent sa „suhom“ formom SMD-a stariji, ima manji broj druza u makularnom području.

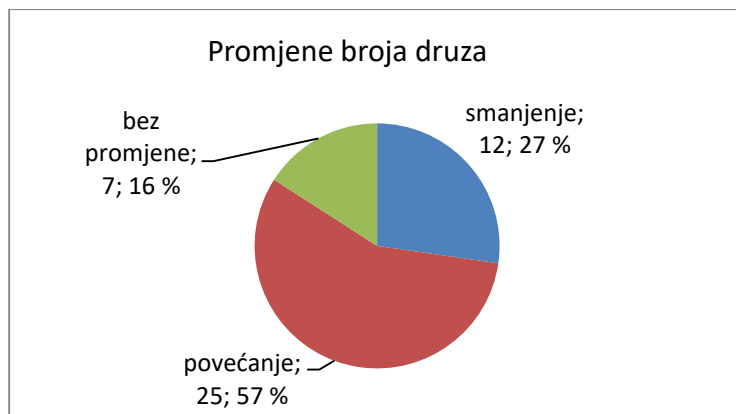
Grafikon 9: Grafički prikaz odnosa ukupnog broja druza i vrijednosti CRT-a na početku istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.



Korelacija je između vrijednosti CRT-a i broja druza na početku istraživanja pozitivna i iznosi $r=0,342$ što nam govori da povećanjem broja druza raste i vrijednost CRT-a. Taj je rezultat statistički značajan i sugerira nam da što pacijent sa „suhom“ formom SMD-a ima veći broj druza u makularnom području, to će vjerojatnije imati deblju žutu pjegu.

4.5. Razlika u broju i distribuciji druza po obliku, reflektivitetu, homogenosti i stupnjevima atrofije elipsoidne zone na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a

Grafikon 10: Grafički prikaz (strukturni krug) udjela promjene ukupnog broja druza u razdoblju od 2 godine u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.



Od ukupno 44 oka, u razdoblju od 2 godine, 57 % (25 očiju) imalo je povećanje ukupnog broja druza. U 27 % (12 očiju) ukupan broj druza se smanjio, dok je u 16 % (7 očiju) ostao isti. Dakle, kod prosječnog pacijenta sa „suhom“ formom SMD-a, u razdoblju od 2 godine, doći će do porasta ukupnog broja druza.

Grafikon 11: Aritmetička sredina i 95 % interval pouzdanosti procjene broja druza na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.



Postoji statistički značajna razlika (test parova) u broju druza na početku istraživanja ($15,02 \pm 14,41$) u odnosu na broj druza na kraju istraživanja ($17,45 \pm 18,63$). Prosječno, razlika iznosi $2,43 \pm 7,15$, ($t = -2,25$; $p = 0,029$). Dakle, kod prosječnog pacijenta sa „suhom“ formom SMD-a ukupan broj druza povećao se za 2 druze u razdoblju od 2 godine.

Tablica 4: Tablica frekvencija i rezultati χ^2 testa za oblik, homogenost, reflektivitet i stupanj atrofije elipsoidne zone svih druža na početku i na kraju istraživanja ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.

		Na početku istraživanja		Na kraju istraživanja		Ukupno		Test proporcija	χ^2 test
		n	%	n	%	n	%		
Oblik	Zaobljeni	378	59,62	423	54,37	801	56,73	$\chi^2=3,92$; p=0,047	
	Špičasti	256	40,38	355	45,63	611	43,27		
	Ukupno	634	100,00	778	100,00	1412	100,00		
Reflektivitet	Nisko	76	12,03	75	9,63	151	10,70	$\chi^2=5,62$; p=0,060	
	Srednje	530	83,86	685	87,93	1215	86,11		
	Visoko	26	4,11	19	2,44	45	3,19		
	Ukupno	632	100,00	779	100,00	1411	100,00		
Homogenost	Homogene	619	98,25	760	97,56	1379	97,87	$\chi^2=0,803$; p=0,370	
	Nehomogene	11	1,75	19	2,44	30	2,13		
	Ukupno	630	100,00	779	100,00	1409	100,00		
Elipsoidnost	3	476	75,08	451	57,89	927	65,61	P<0,001 P=0,0104 P=0,0004 P<0,0001	$\chi^2=5$ 8,84; p<0,0 01
	2	87	13,72	139	17,84	226	15,99		
	1	54	8,52	106	13,61	160	11,32		
	0	17	2,68	83	10,66	100	7,08		
	Ukupno	634	100,00	779	100,00	1413	100,00		

Na početku istraživanja druže su bile zaobljenog oblika u 59,62 %, dok su druže špičastog oblika bile prisutne u 40,38 % slučajeva. Nakon 2 godine statistički značajno se mijenja odnos zaobljenih i špičastih druža, kada se postotak zaobljenih druža smanjuje na 54,37 %, dok se postotak špičastih druža povećava na 45,63 %.

Na početku istraživanja druže su većinom bile srednje visokog reflektiviteta (83,86 %), dok su druže niskog (12,03 %) i visokog reflektiviteta (4,11 %) bile rjeđe zastupljene. Nakon 2 godine raspodjela je bila slična, odnosno nije bila statistički značajno različita. Najčešće su bile druže srednje visokog reflektiviteta (87,93 %), dok su druže niskog (9,63 %) i visokog reflektiviteta (2,44 %) bile rjeđe zastupljene.

Na početku istraživanja druze su pravilu bile homogenog sastava (98,25 %), dok su druze nehomogenog sastava bile vrlo rijetke (1,75 %). Nakon 2 godine nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji, te su i dalje prevladavale homogene druze (97,56 %), u odnosu na nehomogene (2,44 %).

Od ukupno 634 druzi analiziranih na početku istraživanja, njih 476 (75,08 %) pripada u 3. stupanj atrofije elipsoidne zone, 87 (13,72 %) u 2. stupanj atrofije, 54 (8,52 %) u 1. stupanj atrofije te 17 (2,68 %) u 0. stupanj atrofije elipsoidne zone. Nakon dvije godine od ukupno 779 druzi, njih 451 (57,89 %) pripadalo je u 3. stupanj atrofije elipsoidne zone, 139 (17,84 %) u 2. stupanj atrofije, 106 (13,61 %) u 1. stupanj atrofije te čak 83 (10,66 %) u 0. stupanj atrofije elipsoidne zone.

Iz ovih podataka može se zaključiti da u razdoblju od 2 godine dolazi do statistički značajne promjene u distribuciji druzi prema stupnju atrofije elipsoidne zone fotoreceptora i to za svaku od skupina druzi s obzirom na stupanj atrofije (test proporcija). Iz podataka je vidljivo da je nakon razdoblja od 2 godine došlo do povećanja broja druzi 0., 1. i 2. stupnja atrofije elipsoidne zone, dok se broj druzi 3. stupnja atrofije elipsoidne zone (druze s očuvanim slojem fotoreceptora) smanjio. Ovi rezultati sugeriraju da kod pacijenta sa „suhom“ formom SMD-a s trajanjem bolesti dolazi do povećanja broja druzi koje su povezane s atrofijom fotoreceptora i smanjenja broja druzi koje imaju očuvan sloj fotoreceptora.

4.6. Odnos stupnja atrofije elipsoidne zone fotoreceptora i homogenosti druzna na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a

Tablica 5: Tablica frekvencija i rezultati Fisherovog egzaktnog testa i Cochran-Mantel-Haenszelovog testa za homogenost druzna prema stupnju atrofije elipsoidne zone na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.

		Stupanj atrofije elipsoidne zone					Fisherov		
N=1409		Homogenost	0	1	2	3	Ukupno	Egzaktni test	
Broj druzna	Na početku istraživanja	Homogeni	17	53	81	468	619	$\chi^2=16,01$; st.sl.=3, p=0,011	Cochran-Mantel-Haenszel $\chi^2=10,18$; st.sl.=3, p=0,017
Postotak kolone			100,00%	100,00%	93,10%	98,94%			
Postotak reda			2,75%	8,56%	13,09%	75,61%			
Ukupni postotak			2,70%	8,41%	12,86%	74,29%	98,25%		
		Nehomogeni	0	0	6	5	11		
			0,00%	0,00%	6,90%	1,06%			
			0,00%	0,00%	54,55%	45,45%			
			0,00%	0,00%	0,95%	0,79%	1,75%		
		Ukupno	17	53	87	473	630		
			2,70%	8,41%	13,81%	75,08%	100,00%		
	Na kraju istraživanja	Homogeni	80	103	134	443	760	$\chi^2=2,17$; st.sl.=3, p=0,398	
			96,39%	97,17%	96,40%	98,23%			
			10,53%	13,55%	17,63%	58,29%			
			10,27%	13,22%	17,20%	56,87%	97,56%		
		Nehomogeni	3	3	5	8	19		
			3,61%	2,83%	3,60%	1,77%			
			15,79%	15,79%	26,32%	42,11%			
			0,39%	0,39%	0,64%	1,03%	2,44%		
	Ukupno	83	106	139	451	779			
		10,65%	13,61%	17,84%	57,89%	100,00%			

Na početku istraživanja ukupno je 17 družica imalo 0. stupanj atrofije elipsoidne zone (družice s potpunom atrofijom fotoreceptora), te su sve bile homogenog sastava. Nakon 2 godine prisutno je bilo ukupno 83 družica sa 0. stupnjem atrofije, od kojih je 96,39 % bilo homogenog sastava, dok je samo 3,61 % bilo nehomogenog sastava.

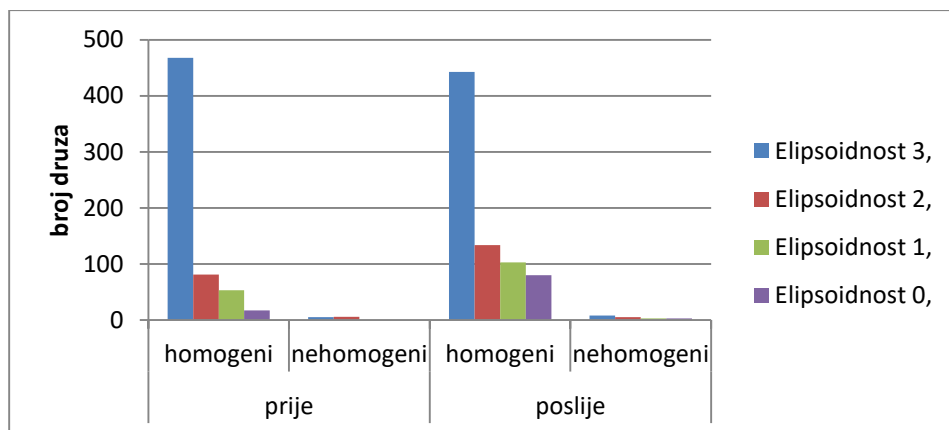
Na početku istraživanja ukupno je 53 družica imalo 1. stupanj atrofije elipsoidne zone te su sve bile homogenog sastava. Nakon 2 godine prisutno je bilo ukupno 106 družica sa 1. stupnjem atrofije, od kojih je 97,17 % bilo homogenog sastava, dok je samo 2,83 % bilo nehomogenog sastava.

Od ukupno 87 družica koje su na početku istraživanja imale 2. stupanj atrofije elipsoidne zone, 93,10 % bile su homogenog, a samo 6,90 % nehomogenog sastava. Nakon 2 godine bilo je prisutno ukupno 139 družica sa 2. stupnjem atrofije, od kojih je 96,40 % bilo homogenog sastava, dok je samo 3,60 % bilo nehomogenog sastava.

Od ukupno 473 družica koje su na početku istraživanja imale 3. stupanj atrofije elipsoidne zone (očuvan sloj fotoreceptora), 98,94 % bile su homogenog, a samo 1,06 % nehomogenog sastava. Nakon 2 godine bilo je prisutno ukupno 451 družica sa 3. stupnjem atrofije, od kojih je 98,23 % bilo homogenog sastava, dok je samo 1,77 % bilo nehomogenog sastava.

Zanimljivo je izdvojiti da postoji statistički značajna razlika u distribuciji homogenih i nehomogenih družica prema stupnju atrofije elipsoidne zone na početku istraživanja. Vidljivo je da je na početku istraživanja postotak homogenih družica prema stupnju atrofije elipsoidne zone i 0, 1, 2 i 3 iznosio: 2,75 %, 8,56 %, 13,09 % i 75,61 %, dok je kod nehomogenih družica raspodjela po stupnjevima atrofije elipsoidne zone iznosila 0,00 %, 0,00 %, 54,55 % i 45,45 % ($\chi^2=16,01$; st. sl.=3, $p=0,011$). Također, statistički je značajna razlika u distribuciji homogenih i nehomogenih družica prema stupnju atrofije elipsoidne zone na početku i na kraju istraživanja. ($\chi^2=10,18$; st. sl.=3, $p=0,017$)

Grafikon 12: Stupčasti prikaz broja druza s obzirom na homogenost druza i stupanj atrofije elipsoidne zone na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.



4.7. Odnos stupnja atrofije elipsoidne zone i reflektiviteta druzna na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a

Tablica 6: Tablica frekvencija broja druzna i rezultati Fisherovog egzaktnog testa i Cochran-Mantel-Haenszelovog testa za reflektivitet druzna po stupnju atrofije elipsoidne zone na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.

		Stupanj atrofije elipsoidne zone					Fisherov egzaktni test					
N=1411		0	1	2	3	Ukupno						
Broj druzna	Prije	Niski	2	6	12	56	76	$\chi^2=5,49$;st.sl.=6, p=0,338	Cochran-Mantel-haenszel $\chi^2=72,13$;st.sl.=6, p<0,0001			
Postotak kolone			12,50%	11,11%	13,79%	11,79%						
Postotak reda			2,63%	7,89%	15,79%	73,68%						
Ukupni postotak			0,32%	0,95%	1,90%	8,86%	12,03%					
		Srednji	13	45	68	404	530					
			81,25%	83,33%	78,16%	85,05%						
			2,45%	8,49%	12,83%	76,23%						
		Visoki	1	3	7	15	26					
			6,25%	5,56%	8,05%	3,16%						
			3,85%	11,54%	26,92%	57,69%						
		Ukupno	0,16%	0,47%	1,11%	2,37%	4,11%					
			16	54	87	475	632					
		Poslije	Niski	27	20	11	17			75	$\chi^2=90,99$;st.sl.=6, p<0,0001	
				32,53%	18,87%	7,91%	3,77%					
				36,00%	26,67%	14,67%	22,67%					
				3,47%	2,57%	1,41%	2,18%			9,63%		
	Srednji		50	85	124	426	685					
			60,24%	80,19%	89,21%	94,46%						
			7,30%	12,41%	18,10%	62,19%						
	Visoki		6,42%	10,91%	15,92%	54,69%	87,93%					
			6	1	4	8	19					
			7,23%	0,94%	2,88%	1,77%						
	Ukupno		31,58%	5,26%	21,05%	42,11%						
			0,77%	0,13%	0,51%	1,03%	2,44%					
			83	106	139	451	779					
			10,65%	13,61%	17,84%	57,89%	100,00%					

Od ukupno 16 družica koje su na početku istraživanja imale 0. stupanj atrofije elipsoidne zone (potpuna atrofija sloja fotoreceptora), 12,50 % su bile niskog reflektiviteta, 81,25 % srednjeg, a 6,25 % visokog reflektiviteta. Nakon 2 godine, od 83 družice koje su imale 0. stupanj atrofije, 32,53 % bile su niskog reflektiviteta, 60,24 % srednjeg, a 7,23 % visokog reflektiviteta.

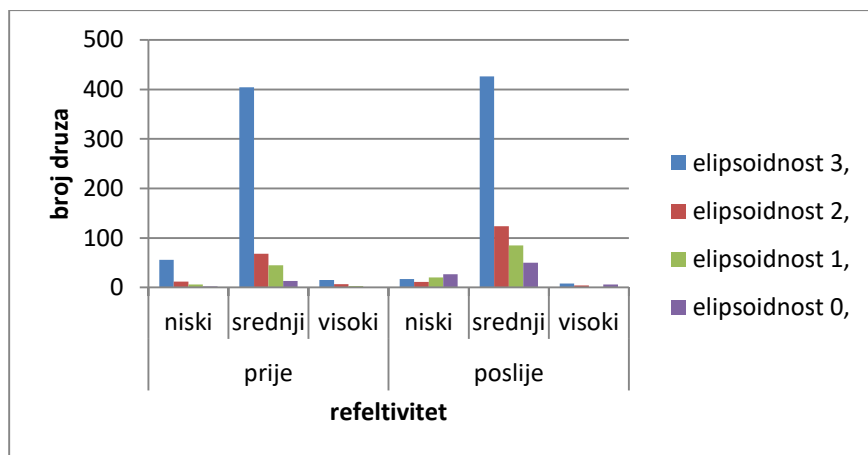
Od ukupno 54 družica koje su na početku istraživanja imale 1. stupanj atrofije elipsoidne zone, 11,11 % bile su niskog reflektiviteta, 83,33 % srednjeg, a 5,56 % visokog reflektiviteta. Nakon 2 godine, od 106 družica koje su imale 1. stupanj atrofije, 18,87 % bile su niskog reflektiviteta, 80,19 % srednjeg, a 0,95 % visokog reflektiviteta.

Od ukupno 87 družica koje su na početku istraživanja imale 2. stupanj atrofije elipsoidne zone, 13,79 % bile su niskog reflektiviteta, 78,16 % srednjeg, a 8,05 % visokog reflektiviteta. Nakon 2 godine, od 139 družice koje su imale 2. stupanj atrofije, 7,91 % bile su niskog reflektiviteta, 89,21 % srednjeg, a 2,88 % visokog reflektiviteta.

Od ukupno 475 družice koje su na početku istraživanja imale 3. stupanj atrofije elipsoidne zone (očuvan sloj fotoreceptora), 11,79 % bile su niskog reflektiviteta, 85,05 % srednjeg, a 3,16 % visokog reflektiviteta. Nakon 2 godine, od 451 družice koje su imale 3. stupanj atrofije, 3,77 % bile su niskog reflektiviteta, 94,46 % srednjeg, a 1,77 % visokog reflektiviteta.

Zanimljivo je istaknuti da postoji statistički značajna razlika u distribuciji reflektiviteta družica prema stupnjevima atrofije elipsoidne zone na kraju istraživanja. Postotak družica s obzirom na podjelu na niski, srednji i visoki reflektivitet za družice 0. stupnja atrofije elipsoidne zone iznosi: 36,0 %, 7,30 % i 31,58 %, za 1. stupanj atrofije: 26,67 %, 12,41 % i 5,26 %, za 2. stupanj atrofije: 14,67 %, 18,10 % i 21,05 %, te za 3. stupanj atrofije: 22,6 %, 62,19 % i 42,11 %. ($\chi^2=90,99$; st. sl.=6, $p<0,0001$). Također, postoji statistički značajna razlika u distribuciji reflektiviteta prema stupnjevima atrofije elipsoidne zone na početku i na kraju istraživanja. ($\chi^2=72,13$; st. sl.=6, $p<0,0001$)

Grafikon 13: Stupčasti prikaz broja druza s obzirom na reflektivitet druza i stupanj atrofije elipsoidne zone na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.



4.8. Odnos stupnja atrofije elipsoidne zone i oblika druza na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a

Tablica 7: Tablica frekvencija broja druza i rezultati χ^2 testa i Cochran-Mantel-Haenszelovog testa s obzirom na oblik druza i stupanj atrofije elipsoidne zone na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.

		Stupanj atrofije elipsoidne zone					
N=1412		Oblik	0	1	2	3	Ukupno
Broj druza	Na početku istraživanja	Zaobljeni	13	39	54	272	378
Postotak od kolone			76,47%	72,22%	62,07%	57,14%	
Postotak od reda			3,44%	10,32%	14,29%	71,96%	
Ukupni postotak			2,05%	6,15%	8,52%	42,90%	59,62%
		Špičasti	4	15	33	204	256
			23,53%	27,78%	37,93%	42,86%	
			1,56%	5,86%	12,89%	79,69%	
			0,63%	2,37%	5,21%	32,18%	40,38%
		Ukupno	17	54	87	476	634
			2,68%	8,52%	13,72%	75,08%	100,00%
	Na kraju istraživanja	Zaobljeni	55	68	72	228	423
			67,07%	64,15%	51,80%	50,55%	
			13,00%	16,08%	17,02%	53,90%	
			7,07%	8,74%	9,25%	29,31%	54,37%
		Špičasti	27	38	67	223	355
			32,93%	35,85%	48,20%	49,45%	
			7,61%	10,70%	18,87%	62,82%	
			3,47%	4,88%	8,61%	28,66%	45,63%
	Ukupno	82	106	139	451	778	
		10,54%	13,62%	17,87%	57,97%	100,00%	

$\chi^2=6,997$; st.sl.=3; p=0,072

Cochran-Mantel-Haenszel $\square_2=19,104$; st.sl.=3, p=0,0003

$\chi^2=12,438$; st.sl.=3; p=0,006

Od ukupno 17 družica koje su na početku istraživanja imale 0. stupanj atrofije elipsoidne zone (potpuna atrofija fotoreceptora), 76,47 % bile su zaobljenog oblika, a 23,53 % špičastog. Nakon 2 godine, od 82 družice koje su imale 0. stupanj atrofije, 67,07 % su bile zaobljenog, a 32,93 % špičastog oblika.

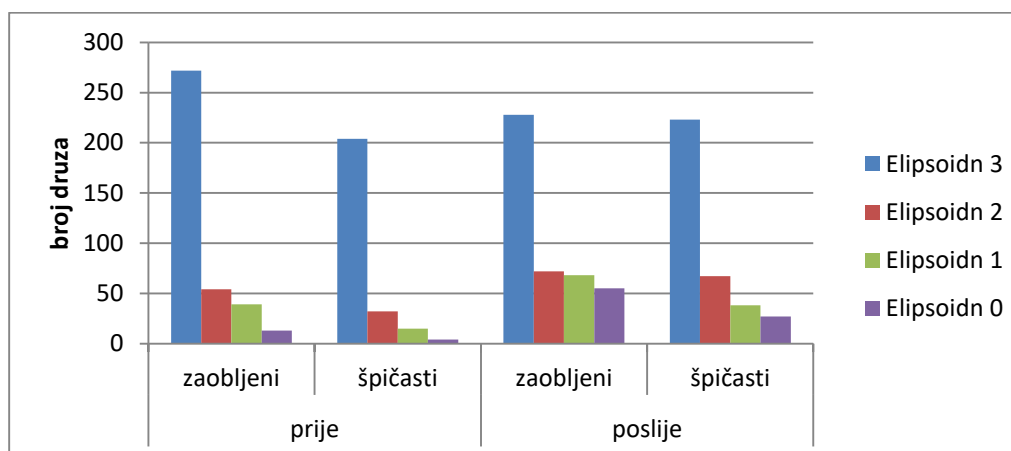
Od ukupno 54 družica koje su na početku istraživanja imale 1. stupanj atrofije elipsoidne zone, 72,22 % bile su zaobljenog oblika, a 27,78 % špičastog. Nakon 2 godine, od 106 družica koje su imale 1. stupanj atrofije, 64,15 % bile su zaobljenog, a 35,85 % špičastog oblika.

Od ukupno 87 družica koje su na početku istraživanja imale 2. stupanj atrofije elipsoidne zone, 62,07 % bile su zaobljenog oblika, a 37,93 % špičastog. Nakon 2 godine, od 139 družica koje su imale 2. stupanj atrofije, 51,80 % bile su zaobljenog, a 48,20 % špičastog oblika.

Od ukupno 476 družica koje su na početku istraživanja imale 3. stupanj atrofije elipsoidne zone (očuvani sloj fotoreceptora), 57,14 % bile su zaobljenog oblika, a 42,86 % špičastog. Nakon 2 godine, od 451 družica koje su imale 3. stupanj atrofije, 50,55 % bile su zaobljenog, a 49,45 % špičastog oblika.

Zanimljivo je istaknuti da postoji statistički značajna razlika u distribuciji oblika družica prema stupnjevima atrofije elipsoidnih zona na kraju istraživanja. Postotak družica s obzirom na podjelu na zaobljeni i špičasti oblik za družice 0. stupnja atrofije elipsoidne zone iznosi: 13,00 %, 32,93 % za 1. stupanj atrofije: 16,08 %, 35,85 %, za 2. stupanj atrofije : 17,02 %, 48,20 % te za 3. stupanj atrofije: 53,90 %, 49,45 % ($\chi^2=12,438$; st. sl.=3; $p=0,006$). Također, postoji statistički značajna razlika u distribuciji oblika družica prema stupnjevima atrofije elipsoidne zone na početku i na kraju istraživanja. ($\chi^2=19,104$; st. sl.=3, $p=0,0003$).

Grafikon 14: Stupčasti graf broja druza s obzirom na oblik druza i stupanj atrofije elipsoidne zone na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.



4.9. Odnos stupnja atrofije elipsoidne zone prema visini i širini druza te debljini vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a

Tablica 8: Deskriptivna statistika i rezultati analize varijance za visinu i širinu druza i debljinu vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.

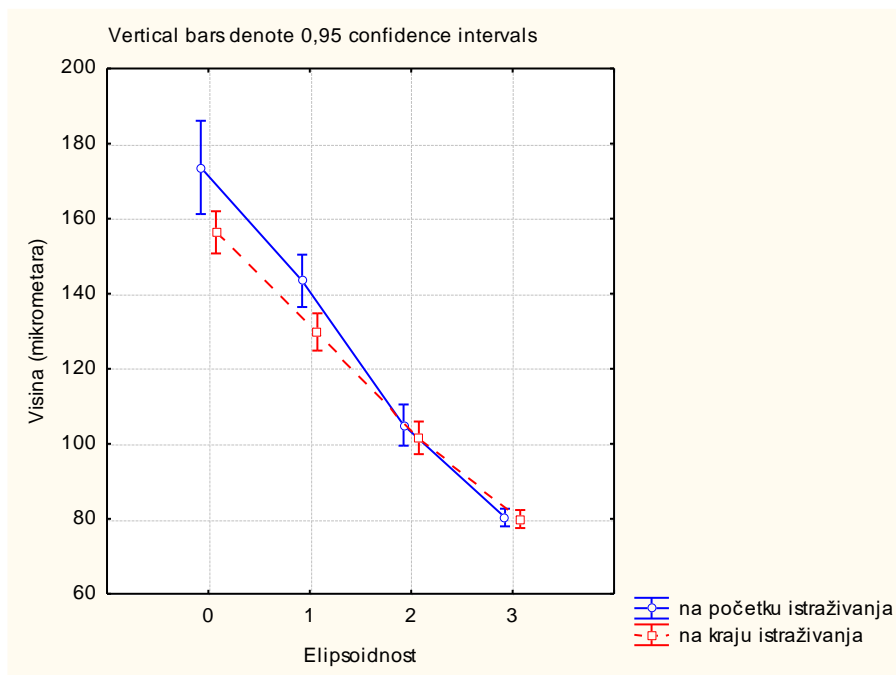
		N	Visina		Širina		Debljina vanjskog nuklearnog sloja	
			AS	St.dev.	AS	St.dev.	AS	St.dev.
Ukupno		1413	95,53	36,19	286,54	137,98	97,16	26,80
Na početku istraživanja		634	91,60	32,94	269,16	128,23	98,67	27,81
Na kraju istraživanja		779	98,73	38,36	300,69	143,98	95,93	25,90
Stupanj atrofije elipsoidne zone	0	100	159,29	47,80	448,26	255,32	68,73	32,96
	1	160	134,40	38,14	396,41	189,57	85,27	28,68
	2	226	102,89	29,77	295,62	105,81	94,35	27,61
	3	927	80,15	18,37	247,92	82,15	102,96	22,47
Prije	0	17	173,65	38,29	480,12	225,84	65,71	30,25
	1	54	143,43	43,27	421,70	251,08	86,07	37,76
	2	87	104,98	28,35	286,61	98,15	92,66	30,34
	3	476	80,34	18,34	241,13	79,58	102,37	24,43
Poslije	0	83	156,35	49,21	441,73	261,72	69,35	33,62
	1	106	129,80	34,57	383,52	148,67	84,86	22,93
	2	139	101,59	30,66	301,27	110,30	95,40	25,81
	3	451	79,94	18,42	255,08	84,27	103,58	20,21
ANOVA	Vrijeme istraživanja		F=14,50;p<0,001		F=1,28;p=0,259		F=0,54;p=0,464	
	Stupanj atrofije elipsoidne zone		F=361,87;p<0,001		F=112,13;p<0,001		F=54,06;p<0,001	
	Vrijeme istraživanja*stupanj atrofije elipsoidne zone		F=4,15; p=0,006		F=2,617;p=0,049		F=0,223;p=0,880	

Prosječna je visina druze na početku istraživanja iznosila 91,60 mikrometra (SD 32,94), dok je nakon 2 godine iznosila 98,73 mikrometra (SD 38,36). Iz tih se podataka može zaključiti da u razdoblju od 2 godine dolazi do statistički značajnog porasta u visini druzi. ($F=14,50$; $p<0,001$). Ti nam podaci sugeriraju da kod prosječnog pacijenta sa „suhom“ formom SMD-a u razdoblju od 2 godine dolazi do povećanja prosječne visine druzi, odnosno da druze s vremenom, u prosjeku postaju više.

Prosječna je širina druze na početku istraživanja iznosila 269,16 mikrometara (SD 128,23), dok je nakon 2 godine iznosila 300,69 mikrometara (SD 143,98). Ti nam podaci sugeriraju da kod prosječnog pacijenta sa „suhom“ formom SMD-a u razdoblju od 2 godine dolazi do povećanja prosječne širine druzi, odnosno da druze s vremenom, u prosjeku postaju šire, ali se ne radi o statistički značajnom proširenju.

Prosječna je debljina vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora na početku istraživanja iznosila 98,67 mikrometara (SD 27,81), dok je nakon 2 godine iznosila 95,93 mikrometara (SD 25,90) iz čega se može zaključiti da u razdoblju od 2 godine dolazi do smanjenja prosječne debljine vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora, ali se ne radi o statistički značajnom smanjenju.

Grafikon 15: Aritmetičke sredine i 95 % intervali pouzdanosti procjene visine druzi po stupnju atrofije elipsoidne zone na početku i na kraju istraživanja kod skupine ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.



Prosječna je visina druzi 0. stupnja atrofije elipsoidne zone iznosila 173,65 mikrometara (SD 38,29) na početku istraživanja, a 156,35 mikrometara (SD 49,21) na kraju istraživanja.

Prosječna je visina druzi 1. stupnja atrofije elipsoidne zone iznosila 143,43 mikrometara (SD 43,27) na početku istraživanja, a 129,80 mikrometara (SD 34,57) na kraju istraživanja.

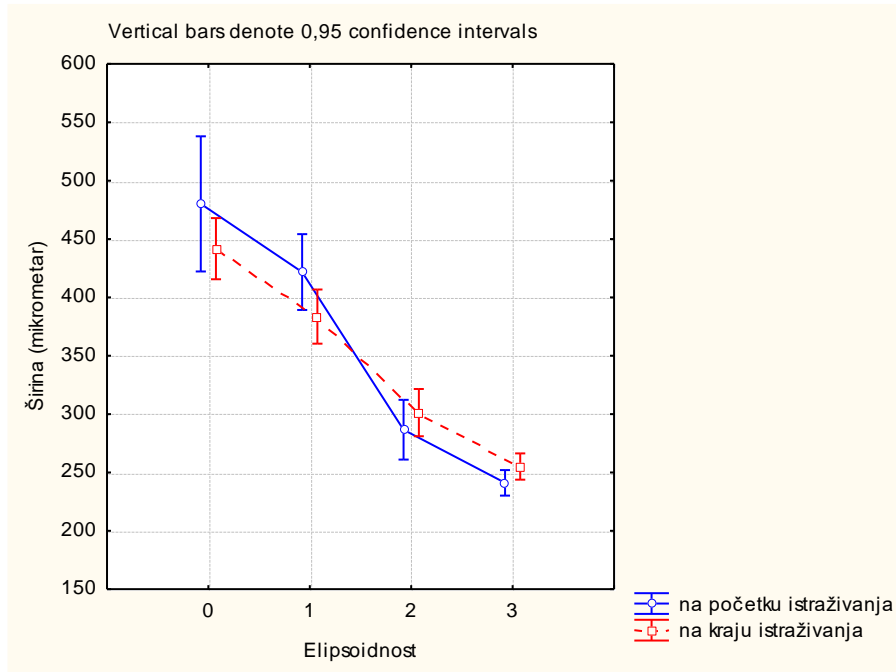
Prosječna je visina druzi 2. stupnja atrofije elipsoidne zone iznosila 104,98 mikrometara (SD 28,35) na početku istraživanja, a 101,59 mikrometara (SD 30,66) na kraju istraživanja.

Prosječna je visina druzi 3. stupnja atrofije elipsoidne zone iznosila 80,34 mikrometara (SD 18,34) na početku istraživanja, a 79,94 mikrometara (SD 18,42) na kraju istraživanja.

Analiza visine druzi i stupnjeva atrofije elipsoidne zone pokazuje da postoji statistički značajna razlika u visini druzi i to među svim stupnjevima atrofije elipsoidne zone. Što je druzi viša, to je njezin stupanj atrofije elipsoidne zone niži. Iz tih se podataka može zaključiti da što je druzi kod pacijenta sa SMD-om viša, to je viši stupanj atrofije fotoreceptora iznad druze.

Iz grafa 15, kao i iz tablice 8, vidljivo je da je interakcija na početku i na kraju istraživanja sa stupnjem atrofije elipsoidne zone statistički značajna za visinu. To ukazuje na činjenicu da se vrijednosti visine druzi ne ponašaju približno jednako prema stupnjevima atrofije elipsoidne zone. Kod druzi 0. i 1. stupnja atrofije elipsoidne zone, visina druzi statistički je veća na početku istraživanja, nego na kraju istraživanja, dok je visina kod druzi 2. i 3. stupnja atrofije približno jednaka na početku i na kraju istraživanja.

Grafikon 16: Aritmetičke sredine i 95 % intervali pouzdanosti procjene širine druze po stupnju atrofije elipsoidne zone na početku i na kraju istraživanja kod skupne bolesnika sa „suhom“ formom SMD-a.



Prosječna je širina druze 0. stupnja atrofije elipsoidne zone, iznosila 480,12 mikrometara (SD 225,85) na početku istraživanja, a 441,73 mikrometara (SD 261,72) na kraju istraživanja.

Prosječna je širina druze 1. stupnja atrofije elipsoidne zone iznosila 421,70 mikrometara (SD 251,08) na početku istraživanja, a 383,52 mikrometara (SD 148,67) na kraju istraživanja.

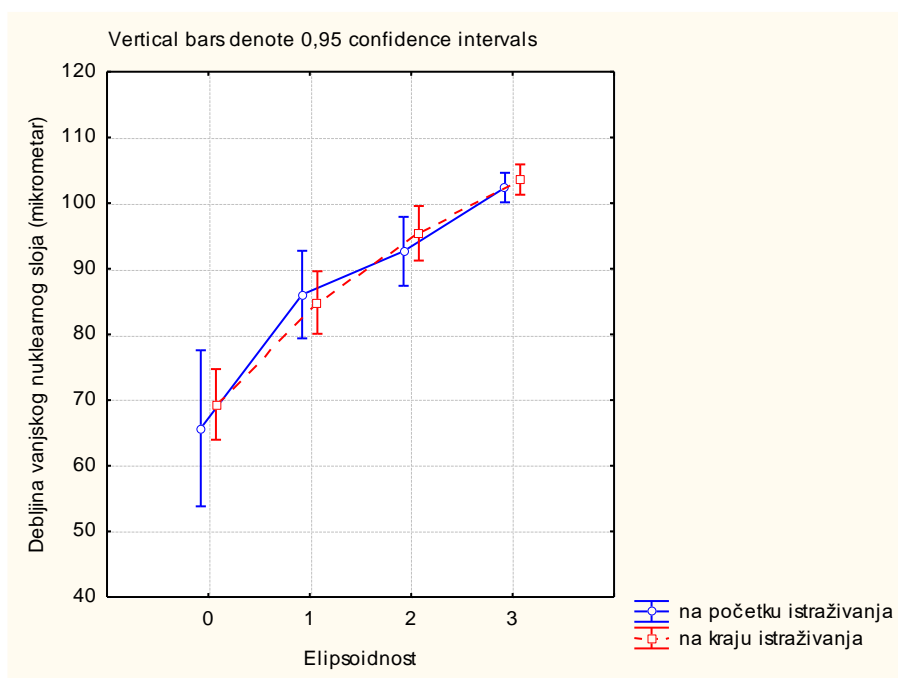
Prosječna je širina druze 2. stupnja atrofije elipsoidne zone iznosila 286,61 mikrometara (SD 98,15) na početku istraživanja, a 301,27 mikrometara (SD 110,30) na kraju istraživanja.

Prosječna je širina druze 3. stupnja atrofije elipsoidne zone iznosila 241,13 mikrometara (SD 79,58) na početku istraživanja, a 255,08 mikrometara (SD 84,27) na kraju istraživanja.

Analiza širine druze i stupnjeva atrofije elipsoidne zone pokazuje da postoji statistički značajna razlika u širini druze, i to među svim stupnjevima atrofije elipsoidne zone. Što je druze šira, to je njezin stupanj atrofije niži. Iz tih se podataka može zaključiti da što je druze kod pacijenta sa SMD-om šira, to je izraženiji stupanj atrofije fotoreceptora iznad druze.

Iz grafa 16, kao i tablice 8, vidljivo je da je interakcija na početku i na kraju istraživanja sa stupnjem atrofije elipsoidne zone statistički značajna za širinu. To ukazuje na činjenicu da se vrijednosti širine druzi ne ponašaju približno jednako po stupnjevima atrofije elipsoidne zone. Širina je veća kod druzi 0. i 1. stupnja atrofije na početku istraživanja, u usporedbi s vrijednostima na kraju istraživanja. Situacija je obrnuta kod druzi 2. i 3. stupnja atrofije, gdje su na kraju istraživanja vrijednosti širine veće nego na početku.

Grafikon 17: Aritmetičke sredine i 95 % intervali pouzdanosti procjene debljine vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora druzi prema stupnju atrofije elipsoidne zone na početku i na kraju istraživanja kod skupine ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.



Prosječna je debljina vanjskog nuklearnog sloja kod druze 0. stupnja atrofije elipsoidne zone iznosila 65,71 mikrometara (SD 30,25) na početku istraživanja, a 69,35 mikrometara (SD 33,62) na kraju istraživanja.

Prosječna je debljina vanjskog nuklearnog sloja kod družice 1. stupnja atrofije elipsoidne zone iznosila 86,07 mikrometara (SD 37,76) na početku istraživanja, a 84,86 mikrometara (SD 22,93) na kraju istraživanja.

Prosječna je debljina vanjskog nuklearnog sloja kod družice 2. stupnja atrofije elipsoidne zone iznosila 92,66 mikrometara (SD 30,34) na početku istraživanja, a 95,40 mikrometara (SD 25,81) na kraju istraživanja.

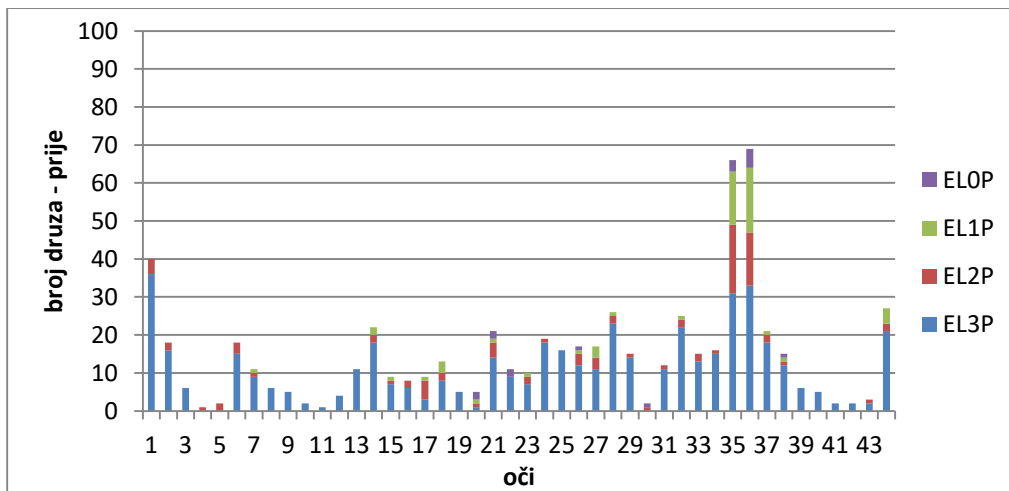
Prosječna je debljina vanjskog nuklearnog sloja kod družice 3. stupnja atrofije elipsoidne zone iznosila 102,37 mikrometara (SD 24,43) na početku istraživanja, a 103,58 mikrometara (SD 20,21) na kraju istraživanja.

Analiza debljine nuklearnog sloja i stupnjeva atrofije elipsoidne zone pokazuje da postoji statistički značajna razlika u debljini nuklearnog sloja među svim stupnjevima atrofije. Dakle, družice koje imaju izraženiju atrofiju elipsoidne zone fotoreceptora, imaju i izraženiju atrofiju vanjskog nuklearnog sloja.

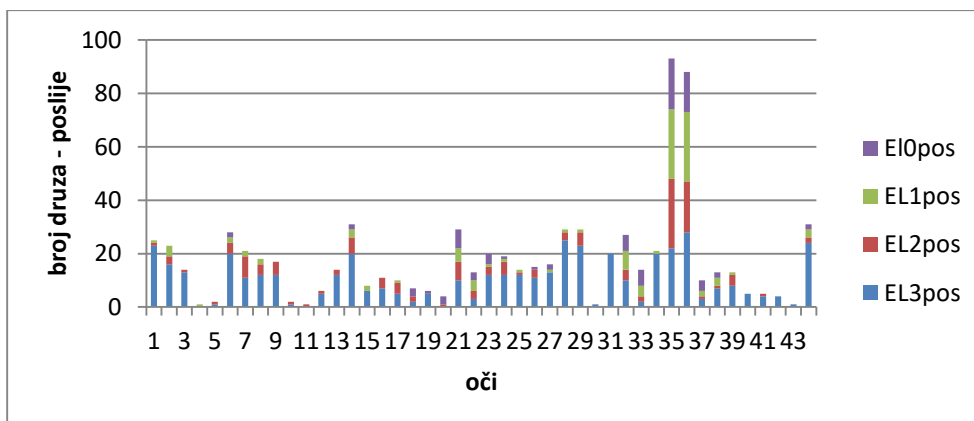
Interakcija debljine nuklearnog sloja na početku i na kraju istraživanja sa stupnjevima atrofije elipsoidne zone nije statistički značajna.

4.10. Prikaz broja i distribucije druza s obzirom na stupanj atrofije elipsoidne zone na početku i na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a

Grafikon 18: Stupčasti grafikon broja druza svih očiju prema stupnju atrofije elipsoidne zone na početku istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.

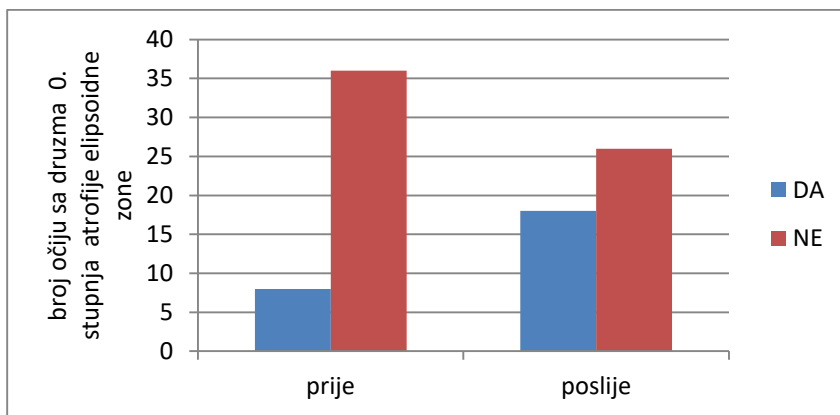


Grafikon 19: Stupčasti grafikon broja druza svih očiju prema stupnju atrofije elipsoidne zone na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.



4.11. Distribucija očiju koje su imale barem jednu družu 0. stupnja atrofije elipsoidne zone i očiju koje nisu imale nijednu družu 0. stupnja atrofije ni na početku ni na kraju istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a

Grafikon 20: Stupčasti graf broja očiju koje su imale bar jednu družu 0. stupnja atrofije elipsoidne zone i očiju koje nisu imale nijednu družu 0. stupnja atrofije ni na početku ni na kraju istraživanja.

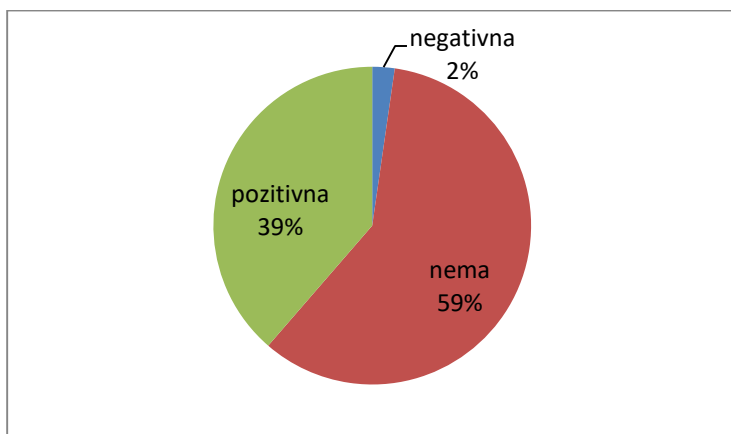


Tablica 9: Tablica frekvencija broja očiju koje su imale bar jednu družu 0. stupnja atrofije elipsoidne zone i očiju koje nisu imale nijednu družu 0. stupnja atrofije ni na početku ni na kraju istraživanja i rezultati McNemar testa.

	Na početku istraživanja		Na kraju istraživanja		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Oči koje su imale barem jednu družu 0. stupnja atrofije elipsoidne zone						
DA	8	18,18	18	40,91	26	29,55
NE	36	81,82	26	59,09	62	70,45
Ukupno	44	100	44	100	88	100
McNemar	$\chi^2=0,833$;st.sl.=1;p=0,004					

Postoji statistički značajna razlika u broju očiju koje imaju barem jednu družu 0. stupnja atrofije elipsoidne zone na početku istraživanja, u odnosu na broj družu koje imaju barem 1 družu 0. stupnja atrofije elipsoidne zone na kraju istraživanja. Na početku istraživanja od ukupno 44 očiju, 8 očiju (18,18 %) imalo je barem jednu družu 0. stupnja atrofije elipsoidne zone, dok su na kraju istraživanja takve družu pronađene u čak u 18 očiju, odnosno u 40,91 %.

Grafikon 21: Grafički prikaz (strukturni krug) udjela očiju prema promjeni broja družu sa 0. stupnjem atrofije elipsoidne zone u razdoblju od 2 godine u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.



Tablica 10: Tablica frekvencija očiju prema promjeni broja družu sa 0. stupnjem atrofije elipsoidne zone u razdoblju od 2 godine u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a.

Promjena atrofije	Broj očiju	%
Negativna	1	2,27
Nema	26	59,09
Pozitivna	17	38,64
Ukupno	44	100

Analizom 44 oka prema kriteriju postojanja promjene broja družu sa 0. stupnjem atrofije elipsoidne zone u razdoblju od 2 godine vidljivo je sljedeće: kod 26 očiju (59,09 %) nije došlo do promjene broja družu sa stupnjem elipsoidnosti 0. Kod 1 oka (2,27%) došlo je do

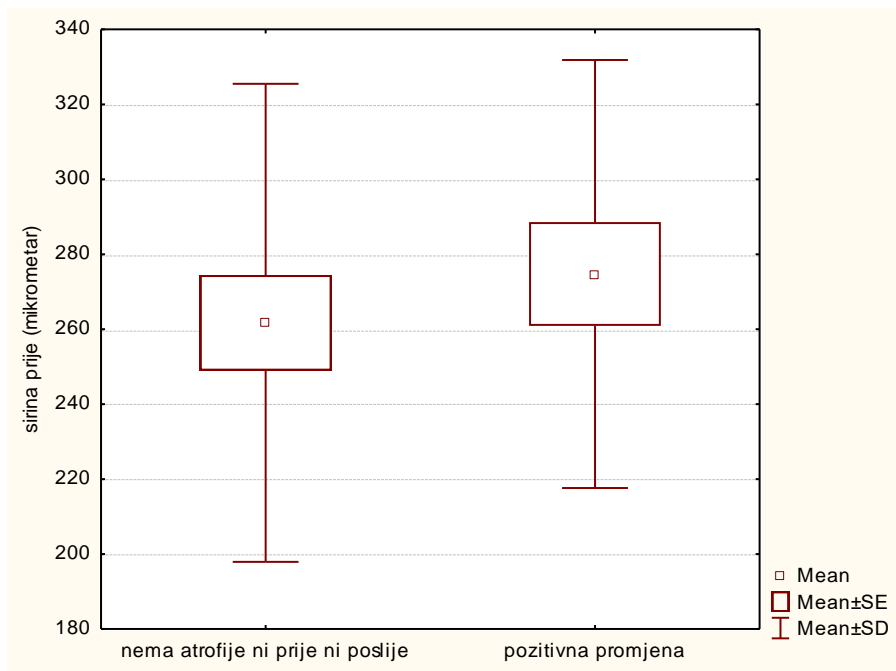
smanjenja broja druze, a kod 17 očiju (38,64%) došlo je do povećanja broja druze sa 0. stupnjem atrofije.

Tablica 11: Deskriptivna statistika i usporedba vrijednosti širine, visine, CRT-a i ukupnog broja druze na početku istraživanja između očiju kod kojih je došlo do povećanja broja druze 0. stupnja atrofije elipsoidne zone na kraju istraživanja i očiju u kojima ni na početku ni na kraju istraživanja druze 0. stupnja atrofije elipsoidne zone nisu bile prisutne.

Na početku istraživanja	Oči kod kojih je došlo do povećanja broja druze 0. stupnja atrofije			Oči kod kojih ni na početku ni na kraju istraživanja druze 0. stupnja atrofije nisu bile prisutne			test	p
	N	AS	Std.Dev.	N	AS	Std.Dev.		
Širina	17	274,73	57,10	25	261,7	63,78	t=-0,67	0,502
Visina	17	92,71	18,48	25	79,29	10,51	Z=-2,73	0,006
CRT	15	262,20	44,05	25	232,00	34,19	t=-2,43	0,020
Broj druze	17	22,82	17,89	25	10,16	9,15	Z=-3,22	0,001
Dob	17	68,41	6,30	25	70,44	7,42	t=0,923	0,362
Spol	4	23,53%	Muškarci	6	24%	Muškarci	Fisher Exact test	0,999
	13	76,47%	Žene	19	76%	Žene		

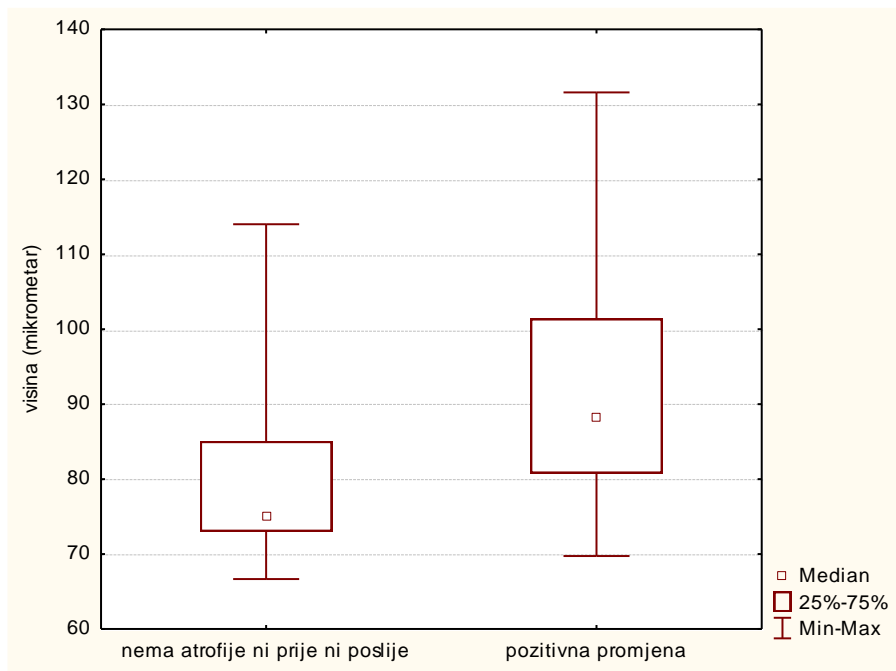
CRT – eng. Central retinal thickness, (hrv. debljina središnje mrežnice)

Grafikon 22: Grafički prikaz aritmetičke sredine, standardne pogreške i standardne devijacije širine na početku istraživanja kod očiju kod kojih je došlo do povećanja broja druze 0. stupnja atrofije elipsoidne zone na kraju istraživanja i kod očiju u kojima ni na početku ni na kraju istraživanja druze 0. stupnja atrofije elipsoidne zone nisu bile prisutne.



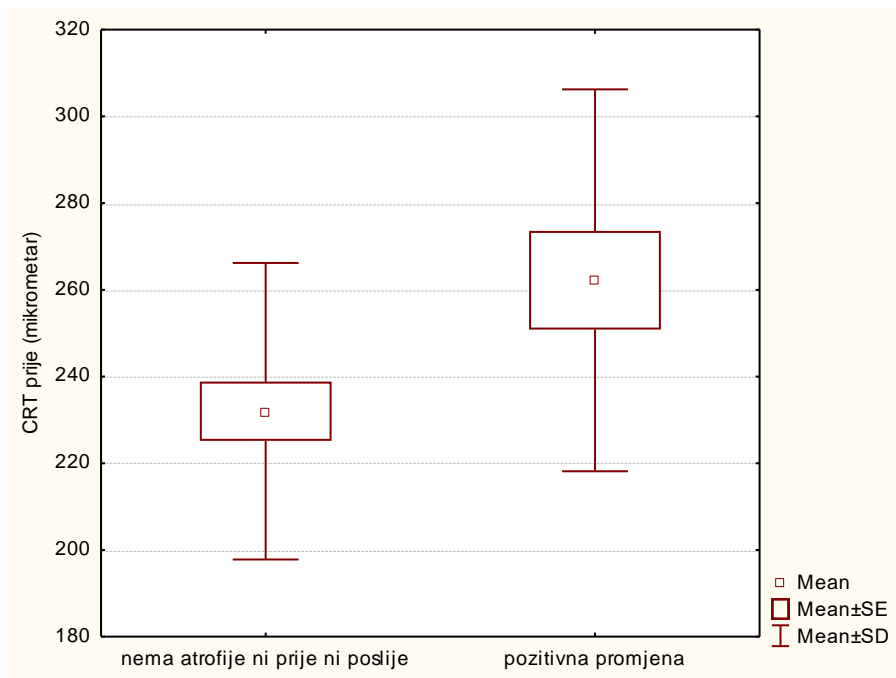
Prosječna vrijednosti širine druze na početku istraživanja kod očiju koje su imale povećanje broja druze 0. stupnja atrofije elipsoidne zone u razdoblju od 2 godine iznosi 274,73 mikrometra (SD 57,10), dok je prosječna vrijednost širine druze kod očiju kod kojih druze 0. stupnja atrofije nisu bile prisutne 261,7 mikrometara (SD 63,78). Vrijednosti prosječne širine druze na početku istraživanja kod očiju koje su imale povećanje broja druze 0. stupnja atrofije u razdoblju od 2 godine veće su od prosječne vrijednosti širine druze kod očiju kod kojih takve druze nisu bile prisutne, ali se ne radi o statistički značajnoj razlici.

Grafikon 23: Grafički prikaz aritmetičke sredine, standardne pogreške i standardne devijacije visine druza na početku istraživanja kod očiju kod kojih je došlo do povećanja broja druza 0. stupnja atrofije elipsoidne zone na kraju istraživanja i kod očiju u kojima ni na početku ni na kraju istraživanja druze 0. stupnja atrofije elipsoidne zone nisu bile prisutne.



Prosječna vrijednosti visine druza na početku istraživanja kod očiju koje su imale povećanje broja druza 0. stupnja atrofije elipsoidne zone u razdoblju od 2 godine iznosi 92,71 mikrometra (SD 18,48), dok je prosječna vrijednost visine druza kod očiju kod kojih takvih druza nije bilo 79,29 mikrometra (SD 10,51). Može se zaključiti da je visina druza kod pacijenata koji su imali povećanje broja druza 0. stupnja atrofije elipsoidne zone, statistički značajno viša, nego visina druza kod pacijenata kod kojih takve druze nisu bile prisutne ni na početku ni na kraju istraživanja.

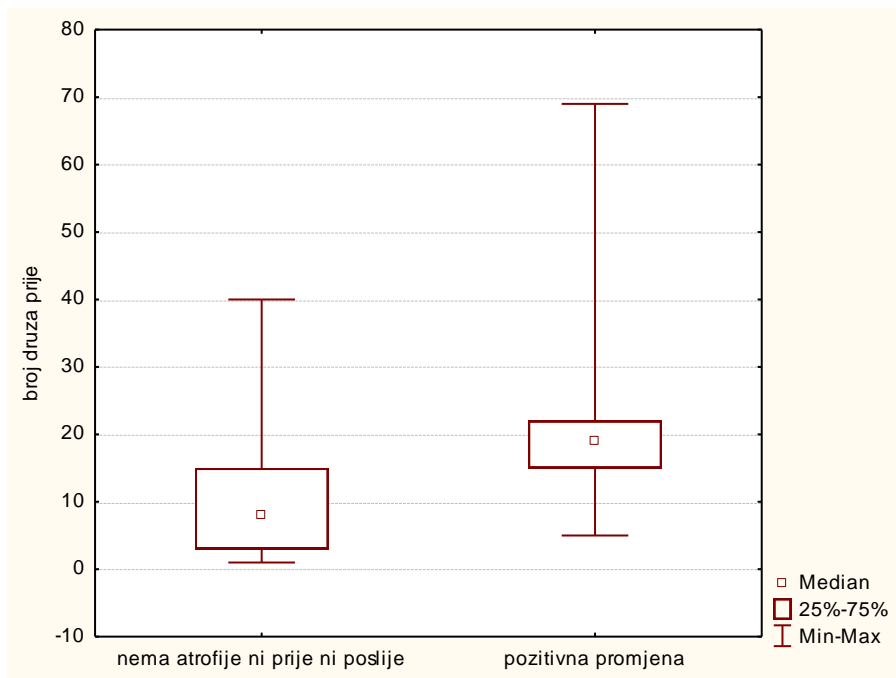
Grafikon 24: Grafički prikaz aritmetičke sredine, standardne pogreške i standardne devijacije vrijednosti CRT-a na početku istraživanja kod očiju kod kojih je došlo do povećanja broja druze 0. stupnja atrofije elipsoidne zone na kraju istraživanja i kod očiju u kojima ni na početku ni na kraju istraživanja druze 0. stupnja atrofije elipsoidne zone nisu bile prisutne.



CRT – eng. Central retinal thickness, (hrv. debljina središnje mrežnice)

Prosječna vrijednosti CRT-a na početku istraživanja kod očiju koje su imale povećanje broja druze 0. stupnja atrofije elipsoidne zone u razdoblju od 2 godine iznosi 262,20 mikrometra (SD 44,05), dok je prosječna vrijednost CRT-a kod očiju kod kojih takve druze nisu bile prisutne 232,00 mikrometara (SD 34,19). Može se zaključiti da je vrijednost CRT-a kod pacijenata koji su imali povećanje broja druze 0. stupnja atrofije elipsoidne zone, statistički značajno viša, nego visina druze kod pacijenata kod kojih takve druze nisu bile prisutne ni na početku ni na kraju istraživanja.

Grafikon 25: Grafički prikaz aritmetičke sredine, standardne pogreške i standardne devijacije ukupnog broja druza na početku istraživanja kod očiju kod kojih je došlo do povećanja broja druza 0. stupnja atrofije elipsoidne zone na kraju istraživanja i očiju u kojima ni na početku ni na kraju istraživanja druze 0. stupnja atrofije elipsoidne zone nisu bile prisutne.



Prosječan ukupni broj druza na početku istraživanja kod očiju koje su imale povećanje broja druza 0. stupnja atrofije elipsoidne zone u razdoblju od 2 godine iznosi 22,82 (SD 17,89), dok je prosječan ukupni broj druza kod očiju kod kojih takve druze nisu bile prisutne 10,16 (SD 9,15). Može se zaključiti da je ukupan broj druza kod pacijenata koji su imali povećanje broja druza 0. stupnja atrofije elipsoidne zone, statistički značajno veći nego ukupan broj druza kod pacijenata kod kojih druze nisu bile prisutne ni na početku ni na kraju istraživanja.

Grafikon 26: Grafički prikaz aritmetičke sredine, standardne pogreške i standardne devijacije dobi na početku istraživanja kod pacijenata kod čijih je očiju došlo do povećanja broja druze 0. stupnja atrofije elipsoidne zone na kraju istraživanja s dobi pacijenata kod čijih očiju ni na početku ni na kraju istraživanja druze 0. stupnja atrofije elipsoidne zone nisu bile prisutne.



Prosječna dob na početku istraživanja kod pacijenata kod čijih je očiju došlo do povećanja broja druze 0. stupnja atrofije elipsoidne zone u razdoblju od 2 godine iznosila je 68,42 godina (SD 6,30), dok je prosječna dob pacijenata s očima kod kojih takve druze nisu bile ni na početku ni na kraju istraživanja iznosila 70,44 (SD 7,42) godina. Ne radi se o statistički značajnoj razlici.

4.12. Usporedba vidne oštine, kolornog vida, kontrastne osjetljivosti, vrijednosti CRT-a na početku istraživanja i dobi između skupine ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a i kontrolne skupine

Kontrolna skupina sastojala se od 31 osobe: 21 žene (67,7%) i 10 muškaraca (32,3%), odnosno ukupno 54 očiju.

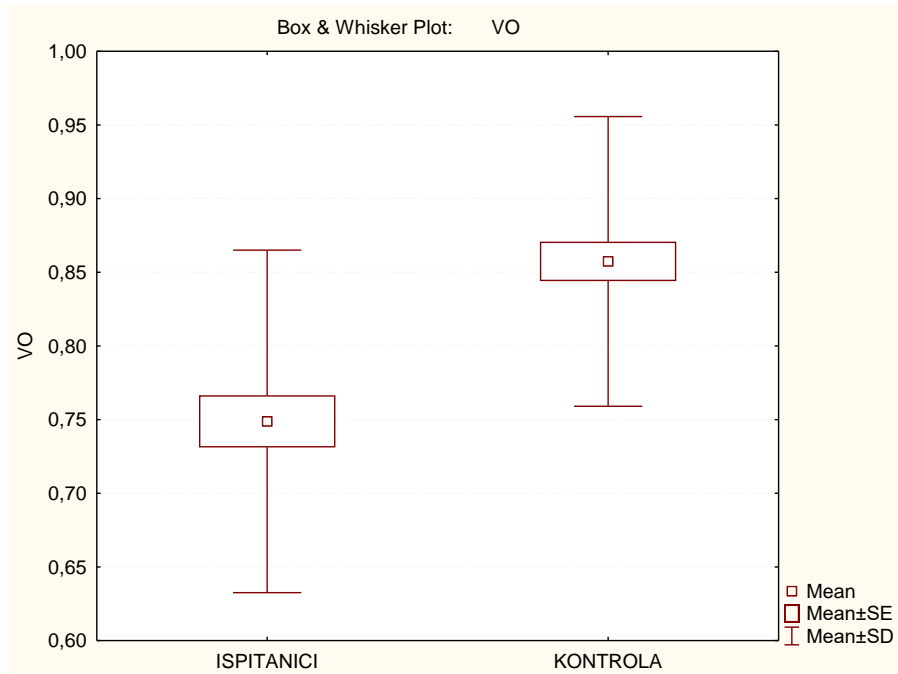
Tablica 12: Deskriptivna statistika i usporedba vidne oštine, kolornog vida, kontrastne osjetljivosti, CRT-a na početku istraživanja i dobi između skupine ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a i kontrolne skupine.

	Ispitanici sa „suhom“ formom SMD-a			Kontrolna skupina			t-value	p
	N	AS	Std.Dev.	n	AS	Std.Dev.		
Dob	27	69,44	6,56	31	69,94	3,34	Z=-0,57	0,5774
Vidna oštrina	43	0,75	0,12	54	0,86	0,10	t=-4,98	<0,0001
Kolorni vid	39	18,08	1,09	54	19,09	0,96	t=-4,77	<0,0001
Kontrastna osjetljivost	43	1,54	0,18	54	1,68	0,12	Z=-3,90	<0,0001
CRT na početku istraživanja	44	247,55	45,50	54	239,54	20,21	Z=0,149	0,8807

CRT – eng. Central retinal thickness, (hrv. debljina središnje mrežnice)

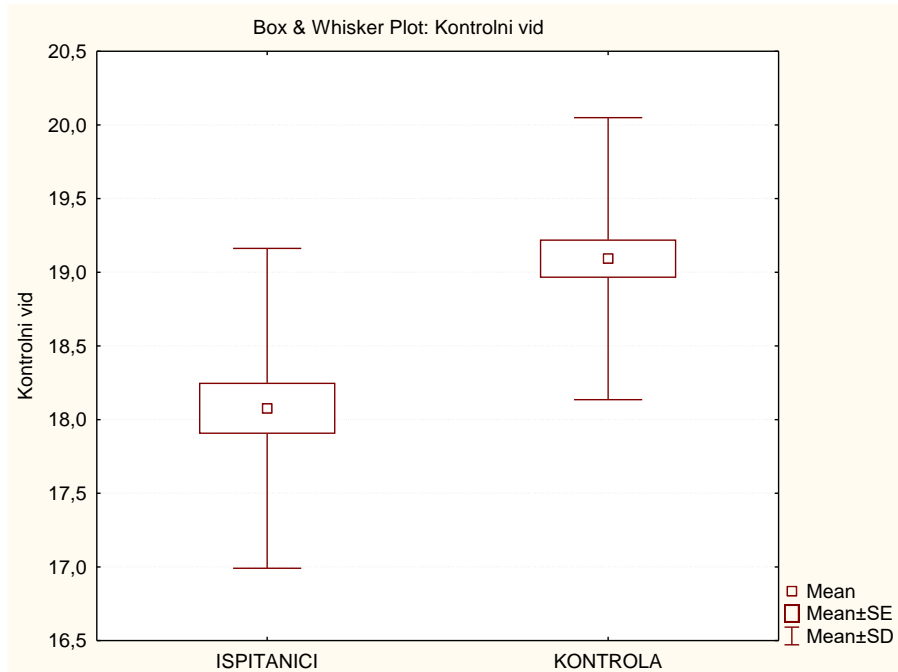
Prosječna dob u skupini bolesnika iznosila je 69,44 godine (SD 6,56), dok je prosječna dob kontrolne skupine iznosila je 69,94 godine (SD 3,34 god) Ne postoji statistički značajna razlika u dobi između ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a i kontrolne skupine (tablica 12)

Grafikon 27: Grafički prikaz aritmetičke sredine, standardne pogreške i standardne devijacije vidne oštine za skupinu ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a i kontrolnu skupinu.



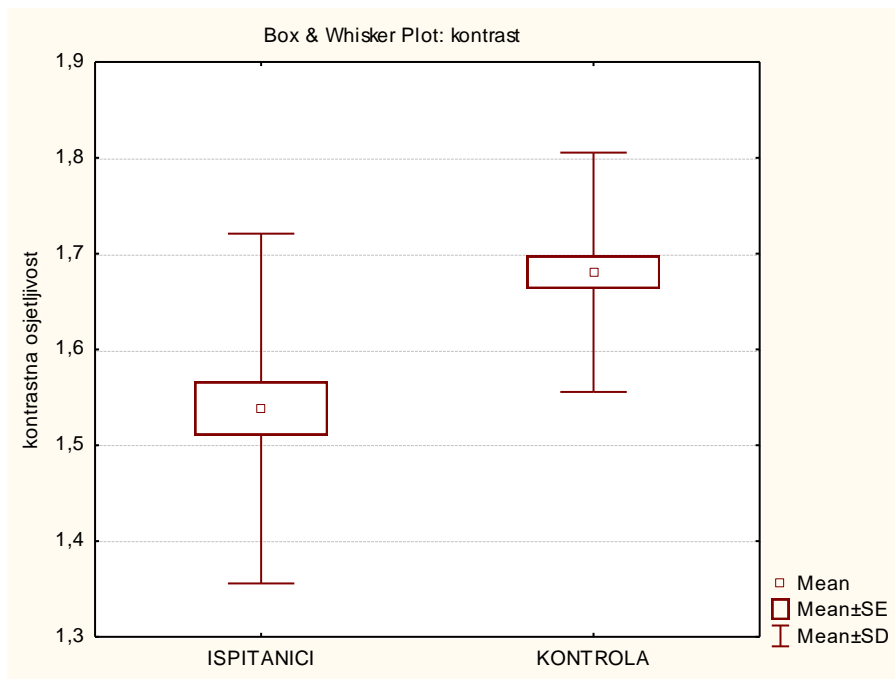
Prosječna vidna oština mjerena na Snellenovim tablicama u skupini bolesnika iznosila je 0,75 (SD 0,12), dok je kod kontrolne skupine bila statistički viša i iznosila je 0,86 (SD 0,10). Ispitanici koji nisu bolovali od SMD-a imali su statistički značajno bolju vidnu oštinu od pacijenata sa SMD-om.

Grafikon 28: Grafički prikaz aritmetičke sredine, standardne pogreške i standardne devijacije kolornog vida za skupinu ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a i kontrolnu skupinu.



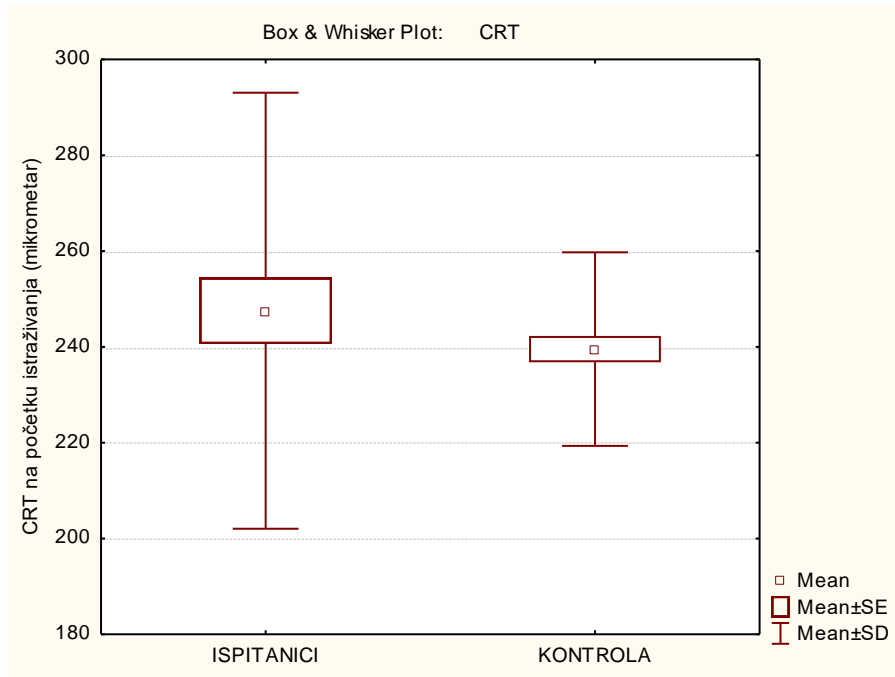
Prosječna vrijednost kolornog vida mjerena na Ishihara tablicama u skupini bolesnika iznosila je 18,08 (SD 1,09), dok je kod kontrolne skupine bila statistički viša i iznosila 19,09 (SD 0,96). Ispitanici koji nisu bolovali od SMD-a imali su statistički značajno bolji kolorni vid od pacijenata sa SMD-om.

Grafikon 29. Grafički prikaz aritmetičke sredine, standardne pogreške i standardne devijacije kontrastne osjetljivosti za skupinu ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a i kontrolnu skupinu.



Prosječna vrijednost kontrastne osjetljivosti mjerene na Pelli Robsonovu testu u skupini ispitanika sa „suhom“ SMD iznosila je 1,548 (SD 0,18), dok je kod kontrolne skupine bila statistički viša i iznosila 1,68 (SD 0,12). Ispitanici koji nisu bolovali od SMD-a imali su statistički značajno bolju kontrastnu osjetljivost od pacijenata sa SMD-om.

Grafikon 30: Grafički prikaz aritmetičke sredine, standardne pogreške i standardne devijacije CRT-a na početku istraživanja za skupinu ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a i kontrolnu skupinu.



Prosječna vrijednost CRT-a na početku istraživanja u skupini ispitanika sa „suhom“ formom SMD-a iznosila je 247,55 mikrometra (SD 45,50), dok je kod kontrolne skupine bila niža, ali ne statistički značajno te je iznosila 239,54 (SD 20,21). Ispitanici koji nisu bolovali od SMD-a imali su tanje žute pjege od pacijenata sa SMD-om.

5. RASPRAVA

Senilna makularna degeneracija (SMD) progresivna je multifaktorijalna neurodegenerativna bolest i jedan od glavnih uzroka nepovratnog gubitka vida u razvijenom svijetu (2, 3). Starija dob, ženski spol, pušenje, konzumacija alkohola i izloženost suncu faktori su rizika za nastanak bolesti (9, 10, 11, 80, 81, 85). Komplement faktor H i još 19 gena dovode se u vezu s nastankom bolesti (97). Ukupno 80 % oboljelih od SMD-a imaju „suhu“ formu bolesti, a ostalih 20 % boluju od „vlažne“ forme bolesti. Kod „suhe“ forme, konkretan oblik izlječenja ne postoji. Takve se bolesnike prema kliničkom izgledu bolesti klasificira u pripadajući stadij bolesti, te ukoliko se procijeni da se radi o srednje teškom ili uznapredovalom obliku bolesti, preporučuje se dnevni unos vitamina i antioksidansa prema sastavu iz *AREDS II* studije. Bolesnike sa „suhom“ formom SMD-a naručuje se na kontrolu jedanput do dva puta godišnje te im se preporučuje samokontrola uz pomoć Amslerove tablice jedanput tjedno. U manjem broju slučajeva tijekom vremena dolazi do prelaska iz „suhog“ u „vlažni“ oblik bolesti, što bolesnici obično primjećuju kao gubitak oštine dijela vidnog polja ili iskrivljenje slike (177, 178, 179). Danas se takve bolesnike tretira pomoću intravitrealnih aplikacija anti VEGF. Kod promjena vezanih uz ranu fazu „suhe“ forme SMD-a kod oboljelih su vidljive abnormalne promjene pigmenta i druze, koje dovode do pada oštine i kvalitete vida. Druze su nakupine ekstracelularnog materijala smještenih između Bruchove membrane i retinalnog pigmentnog epitela koje postaju vidljive kada bazalni depoziti svojom veličinom dosegnu 25 do 30 mikrometara (71). Formiranje druzi traje godinama. To je kompleksan multifaktorijalan proces što je vidljivo iz njihova sastava. Danas se smatra da druze nastaju kao posljedica kronične upale niskog intenziteta i aktivacije komplementa (75, 76).

Početak 2000-ih godina i pojavom OCT-a visoke rezolucije počela je nova era u istraživanju svih bolesti makularnog područja. Glavna razlika između kolor fotografija i OCT-a je ta, što OCT osim što omogućuje uvid u izgled samih druzi, omogućuje uvid u odnos druzi prema okolnim strukturama mrežnice i retinalnog pigmentnog epitela. Do danas su objavljeni brojni radovi koji su se bavili istraživanjem druzi sa raznih aspekata bolesti. Radi ozbiljnih implikacija na pad kvalitete vida i kvalitete života, kao i zbog potrebe za što ranijim liječenjem kod prelaska iz „suhe“ u „vlažnu“ formu bolesti, većina istraživača bazirala je svoja istraživanja prema otkrivanju rizičnih morfoloških karakteristika druzi sklonih navedenoj konverziji, dok se manji broj radova bavio istraživanjem isključivo „suhe“ forme.

Danas s OCT nalazom možemo bolesniku potvrditi da se radi o „suhoj“ formi bolesti, ali mu možemo pružiti relativno malo informacija o onome što ga najviše zanima, a to je očekivani tijek njegove bolesti. Rezultati ovoga istraživanja mogli bi djelomično rasvijetliti i taj vrlo važan, ali još uvijek nedovoljno istražen dio bolesti „suhe“ forme SMD-a.

Druze su u ranijim istraživanjima, prema značajkama na OCT nalazu, razvrstane prema obliku, reflektivitetu, homogenosti i postojanju hiperrefleksiviteta iznad druzi. Vodeći se tim kriterijima uspješno se detektirati ukupno 17 različitih vrsta druzi. Ustanovljeno je da je najčešći oblik druzi: konveksan, homogen, srednjeg unutarnjeg reflektiviteta i bez postojanja reflektiviteta iznad druzi (171,172).

Objavljeno je više radova koji su potvrdili atrofiju vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora i elipsoidne zone iznad druzi, no pretraživanjem literature nismo pronašli nijedan koji se bavio istraživanjem međudnosa morfologije samih druzi i posljedične atrofije fotoreceptora i upravo je ta činjenica bila poticaj ovom istraživanju.

5.1. Spol, dob

U našoj grupi ispitanika bolesnika oboljelih od SMD-a ukupno je sudjelovalo 27 ispitanika. Od njih 27, ženskih ispitanika je bilo 20, a muških 7. Distribucija spola u našem uzorku na strani je ženskog spola, što se slaže s ranijim istraživanjima (11).

Jasno je da je dob najznačajniji faktor rizika za nastanak SMD-a, a to smo potvrdili i u našem ispitivanju. Prosječna dob muškaraca u grupi bolesnika bila je 68 godina, dok je prosječna dob žena bila 70 godina. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u dobi između spolova.

5.2. Debljina središnje mrežnice (eng. CRT)

Debljina središnjega dijela mrežnice (CRT) jedan je od najvažnijih i među najčešće korištenim kategorijama opisa stanja žute pjege. Ta je vrijednost od izuzetne važnosti kod dijagnostike i praćenja gotovo svake bolesti makularnog područja, kao što su npr. „vlažna“ forma SMD-a, atrofična forma SMD-a, dijabetički makularni edem ili edem makule nakon okluzivnih bolesti venskog sustava mrežnice. S obzirom da je „suha“ forma SMD-a poprilično sporo napredujuća bolest, ne postoji puno istraživanja koja su se bavila

istraživanjima odnosa CRT-a i „suhe“ forme SMD-a, pogotovo ne kroz dulje vremensko razdoblje.

Uspoređujući dob i vrijednosti CRT-a na početku istraživanja ustanovili smo da postoji negativna korelacija. Iako rezultat nije pokazao statističku značajnost, radi se o vrlo zanimljivom podatku, koji sugerira da što je pacijent sa „suhom“ formom SMD-a stariji, ima niže vrijednosti CRT-a, odnosno tanju žutu pjegu. Ovaj bi podatak mogao biti posljedica prirodnog tijeka „suhe“ forme SMD-a u kojoj s godinama dolazi do sve češće pojave atrofije u makularnom području.

Prosječan CRT kod muškaraca u grupi bolesnika na početku istraživanja iznosio je 280 mikrometara, dok je prosječan CRT kod žena bio statistički značajno manji, te je iznosio 238 mikrometara. Prosječan CRT kod muškaraca u kontrolnoj grupi na početku istraživanja iznosio je 264 mikrometara, dok je prosječan CRT kod žena bio statistički značajno manji, te je iznosio 230 mikrometara. U obje je skupine ispitanika vidljiva statistički značajna razlika u debljini žute pjege među spolovima. Iako je iz ranijih radova na zdravim ispitanicima poznato da žene imaju tanju žutu pjegu od muškaraca, do sada nisu objavljeni podaci o tome kako žene sa „suhom“ formom SMD-a imaju statistički značajno niže vrijednosti CRT-a (187, 188, 189, 190). Iako ne znamo razlog toj razlici u vrijednosti CRT-a, neki autori sugeriraju da bi tanje žute pjege kod žena mogle biti uzrokovane hormonalnim promjenama u menopauzi te čak smatraju ženski spol rizičnim faktorom za razvoj drugih bolesti žute pjege kao npr. epiretinalne membrane (191). Iako nije dosegao statističku značajnost, zanimljiv je podatak iz Beaver Damove studije u kojoj se debljina makule kod žena koje nisu uzimale estrogen pokazala u prosjeku za 4 mikrometra deblja nego kod žena koje su ga uzimale (188). Moguće je da ova razlika u debljini makule među spolovima ima značajne implikacije na vidnu funkciju, te bi se trebala uzeti u obzir prilikom očitavanja OCT nalaza.

Druga zanimljiva korelacija CRT-a kod bolesnika sa „suhom“ formom SMD-a odnosi se na ukupan broj druza. Naime uspoređujući CRT s ukupnim brojem druza na početku istraživanja, ustanovili smo njihov pozitivan odnos, što znači da što bolesnik ima veći broj druza to ima i više prosječne vrijednosti CRT-a. Takav rezultat možemo objasniti anatomskim odnosom druze prema slojevima mrežnice koji se nalaze iznad druze. Naime, ukoliko se druze nađe u samoj foveoli (mjesto mjerenja CRT-a) ona će uzrokovati povećanje vrijednosti CRT-a jer se će se „visina“ druze uračunati u vrijednost CRT-a. Što ima više druza općenito, to je i veća šansa za pojavu druze i u foveoli, čime će se povećati mjerene vrijednosti CRT-a.

Uspoređujući prosječne vrijednosti CRT-a na početku i na kraju istraživanja u skupini bolesnika sa SMD-om, može se zaključiti da nema statistički značajne razlike u vrijednostima

CRT-a iz čega proizlazi i očekivani zaključak da se vrijednosti CRT-a značajnije ne mijenjaju u razdoblju od 2 godine kod pacijenata sa „suhom“ formom SMD-a. Također, interakcija između spola i vrijednosti CRT-a na početku i na kraju istraživanja nije statistički značajna, što nam ukazuje na činjenicu da se vrijednosti CRT-a u razdoblju od 2 godine bitnije ne mijenjaju ni kod muškaraca ni kod žena. To je zapravo i očekivani podatak jer su u našoj grupi bolesnika nakon 2 godine svi bolesnici ostali u istom stadiju bolesti, tj. u „suhom“ formi bolesti.

5.3. Ukupan broj druza

U želji da dobijemo što objektivnije rezultate našeg istraživanja, u skupinu bolesnika uključili smo sve one koji su na kliničkom pregledu imali druze, bez obzira na njihov broj i veličinu. Bolesnik s najmanjim brojem druza imao je na početku istraživanja samo 2 druze u makularnom području, dok je bolesnik s najvećim brojem druza imao 68 druza. Prosječan broj druza na početku istraživanja kod muških je ispitanika iznosio 18 druza, dok je kod žena iznosio 14 druza. Analizom ukupnog broja druza na početku istraživanja i spola ustanovilo se da ne postoji statistički značajna razlika u broju druza između muškaraca i žena iz čega se može zaključiti da muškarci i žene koji boluju od „suhe“ forme SMD-a imaju približno isti broj druza u makularnom području.

Korelacija između dobi i broja druza na početku istraživanja iznosi $-0,173$ i nije statistički značajna. Ona nam sugerira da što je pacijent sa „suhom“ formom SMD-a stariji, to ima manji broj druza u makularnom području. I ovaj bi se podatak mogao pokušati objasniti prirodnim tijekom „suhe“ forme SMD-a u kojoj s godinama dolazi do smanjivanja broja druza i češće pojave atrofije u makularnom području.

Usporedbom ukupnog broja druza na početku i na kraju istraživanja dobili smo sljedeće podatke: od ukupno 44 oka, u razdoblju od 2 godine, 57 % očiju imalo je povećanje broja druza, u 27 % očiju broj se druza smanjio, dok je kod 16 % očiju ukupan broj druza ostao isti. Prevedeno u kliničku praksu, kod većine bolesnika sa „suhom“ formom SMD-a u razdoblju od 2 godine doći će do porasta ukupnog broja druza. Štoviše, uzimajući u obzir sve oči, bez obzira je li došlo do povećanja, smanjenja ili je ukupni broj druza ostao isti, postoji statistički značajna razlika u ukupnom broju druza na početku i na kraju istraživanja. U prosjeku ta razlika iznosi 2 druze, što znači da se kod prosječnog bolesnika može očekivati porast od 2 druze po oku u razdoblju od 2 godine.

5.4. Oblik, homogenost, reflektivitet

Uspoređujući oblik druzna na početku i na kraju istraživanja dobili smo statistički značajnu razliku u distribuciji oblika druzna. Na početku istraživanja druze su bile zaobljenog oblika u 60 %, dok su druze špičastog oblika bile prisutne u 40 % očiju. Nakon 2 godine i dalje su prevladavale druze zaobljenog oblika, iako s nešto manjim udjelom od 54 %, dok se postotak špičastih druzna povećao na 46 %. S obzirom da postoji statistička značajnost, iz navedenih rezultata može se zaključiti da druze s vremenom mijenjaju oblik, tj. da iz zaobljenih prelaze u špičaste.

Na početku istraživanja druze su većinom bile homogenog sastava (98 %), srednje visokog reflektiviteta (84 %), dok su druze niskog (12 %) i visokog reflektiviteta (4 %) bile rjeđe zastupljene. Nakon 2 godine druze su i dalje sličnih morfoloških karakteristika što se tiče homogenosti i reflektiviteta. Možemo zaključiti da se kod prosječnog bolesnika sa „suhom“ formom SMD-a u razdoblju od 2 godine ne dolazi do značajnih promjena u distribuciji druzna po kriteriju homogenosti i reflektiviteta.

5.5. Grupiranje druzna prema stupnju atrofije elipsoidne zone

Jedna od glavnih ideja ovog istraživanja bila je istražiti utjecaj različitih morfoloških karakteristika druzna na stupanj atrofije fotoreceptora. Naime, jasno je da su fotoreceptori neophodni za urednu funkciju vida, iz čega proizlazi da je njihova atrofija povezana sa smanjenjem vidne funkcije. OCT visoke rezolucije omogućio nam je, između ostalog, direktan uvid u stanje vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora, kao i stanje spoja vanjskog i unutarnjeg segmenta fotoreceptora – ranije zvan IS/OS sloj, a u novije vrijeme elipsoidna zona. Rad Oстера i suradnika objavljen 2012. godine, u kojemu je prikazana gradacija atrofije elipsoidne zone fotoreceptora, dao nam je poticaj za istraživanje utjecaja raznih morfoloških karakteristika druzna na atrofiju fotoreceptora kao i promjene koje se događaju na tom području u razdoblju od 2 godine (192).

Na početku istraživanja 76 % druzna pripadalo je u 3. stupanj atrofije elipsoidne zone, 9 % u 2. stupanj atrofije, 14 % u 1. stupanj atrofije, a samo 3 % u 0. stupanj atrofije elipsoidne zone. Nakon dvije godine dolazi do statistički značajne promjene u distribuciji druzna prema

stupnju atrofije elipsoidne zone i to za svaku od skupina druzi s obzirom na stupanj atrofije. U 3. stupnju atrofije elipsoidne zone 2 godine nakon početka istraživanja nalazimo 58 % druzi u, 18 % u 2. stupnju atrofije, 14 % u 1. stupnju atrofije te čak 11 % u 0. stupnju atrofije elipsoidne zone. Iz ovih se podataka može zaključiti da je u razdoblju od 2 godine došlo do povećanja broja druzi 0., 1., i 2. stupnja atrofije elipsoidne zone, dok se broj druzi 3. stupnjem atrofije elipsoidne zone smanjio. Ovi rezultati sugeriraju da kod pacijenta sa „suhom“ formom SMD-a trajanjem bolesti dolazi do povećanja broja druzi koje imaju izraženiju atrofiju fotoreceptora i smanjenja broja druzi koje imaju očuvane fotoreceptore, a to bi mogao biti uzrok slabljenju vidnih funkcija kod bolesnika s dugotrajnom „suhom“ formom bolesti.

5.6. Visine druzi i debljine vanjskog nuklearnog sloja

Analizom visina druzi u razdoblju od 2 godine došli smo do važnih saznanja. Naime, prosječna visina druzi na početku istraživanja iznosila je 92 mikrometra, dok je nakon 2 godine iznosila 99 mikrometra, iz čega se može zaključiti da u razdoblju od 2 godine dolazi do statistički značajnog porasta u visini druzi. Drugim riječima, kod prosječnog bolesnika sa „suhom“ formom SMD-a u razdoblju od 2 godine, druzi statistički značajno rastu u visinu.

Iako nije pokazalo statističku značajnost, analiza vrijednosti vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora pokazala je da je prosječna vrijednost debljine vanjskog nuklearnog sloja na kraju istraživanja manja nego na početku istraživanja.

Podaci o rastu prosječne visine druzi i smanjenju, odnosno atrofiji vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora u razdoblju od 2 godine, govore u prilog teoriji da zbog rasta druzi dolazi do sve većeg pritiska na sloj fotoreceptora, koji se radi toga stanjuje, odnosno atrofira, što bi moglo objasniti slabljenje vidnih funkcija kod pacijenata s dugotrajnom „suhom“ formom SMD-a.

5.7. Odnos visine, širine i vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora prema stupnjevima atrofije elipsoidne zone

Iako se već dugo zna da su druzi rizični čimbenik za progresiju SMD-a, još uvijek se malo zna o njihovom utjecaju na okolne strukture mrežnice. Radi se o vrlo kompleksnom odnosu fotoreceptora, RPE, Bruchove membrane i druzi koji je do danas ostao nerazjašnjen. Unazad više desetaka godina objavljena su mnoga istraživanja na tu temu, ali niti jedno koje bi u

potpunosti razjasnilo složenu etiopatogenezu. Zaključci određenih istraživanja na donorskim očima pacijenata oboljenih od „suhe“ druziformne forme SMD-a sugeriraju da se radi o inicijalnoj degeneraciji fotoreceptora. Naime Curcio je u svom istraživanju uočio degeneraciju fotoreceptora i to ponajprije štapića u odsutstvu degeneracije RPE stanica (36). S druge strane postoje brojna istraživanja koja pokazuju da je degeneracija fotoreceptora posljedica promjena u Bruchovoj membrani, formiranja druzi ili degeneracije RPE stanica (38,39,40).

Druze bi na fotoreceptore mogle utjecati direktno sa svojim rastom i tako narušiti njihov strukturalni integritet ili indirektno tako da svojim prisustvom kompromitiraju funkciju RPE stanica koje su neophodne za uredno funkcioniranje samih fotoreceptora. Pokazalo se da druze mogu otežati normalnu difuziju metabolita između fotoreceptora i koriokapilarisa. Time dolazi do povećanog stvaranja debrisa uz RPE stanice čime se ugrožava dostava kisika, glukoze i ostalih potrebnih nutrijenata za održavanje uredne funkcije RPE i vanjskih segmenta fotoreceptora (38,39,40,193).

Postojanje degeneracije RPE stanica iznad druzi dokazano je u više istraživanja (194,195). Nerijetko degradacija sloja RPE stanica rezultira u direktnom kontaktu fotoreceptora i druzi te narušava krhku mikrookolinu potrebnu za uredno funkcioniranje fotoreceptora. Određena istraživanja pokazala su da degeneracija RPE stanica može dovesti do apoptoze fotoreceptora (196, 197).

Johnson je u svom istraživanju 2003.g. primjetio da u područjima mrežnice iznad druzi postoji pomak opsina sa njegove pozicije u vanjskim segmentima fotoreceptora prema unutrašnjim segmentima (198). 2 godine kasnije isti je autor objavio nastavak svog istraživanja koje je uključivalo imunohistološku obradu i analizu elektronskim mikroskopom 18 donorskih očiju pacijenata oboljelih od suhe SMD (199). Imunohistološke analize otkrile su smanjene razine proteina potrebnih za uredno funkcioniranje sinapse, dok su geneske analize pokazale smanjenu ekspresiju gena koji kodiraju proteine sinapse. Elektroska mikroskopija područja iznad druzi pokazala je smanjenu gustoću fotoreceptora iznad druzi ali i u području uz druze.

Hipotezu našeg istraživanja testirali smo analizom visine druzi i stupnja atrofije elipsoidne zone fotoreceptora. Pokazalo se da postoji statistički značajna razlika u visini druzi i stupnju atrofije fotoreceptora i to među svim zonama atrofije elipsoidne zone. Prevedeno u kliničku praksu, to bi značilo da što je druzi kod bolesnika sa SMD-om viša, to ona značajnije uzrokuje atrofiju fotoreceptora iznad druzi. Takav rezultat potvrđuje našu hipotezu da druze svojim rastom u visinu uzrokuju pritisak, a time i atrofiju sloja fotoreceptora, koji se nalazi iznad druzi.

Drugi zanimljivi podatak koji se tiče visine druza jest visina druza s obzirom na stupanj atrofije fotoreceptora u razdoblju od 2 godine. Naime, iz rezultata (graf 15 i tablica 8) vidljivo je da je interakcija na početku i na kraju istraživanja sa zonom elipsoidnosti statistički značajna za visinu druza. To ukazuje na mogućnost da se vrijednosti visine druza ne ponašaju približno jednako po zonama atrofije elipsoidne zone. Kod druza koje su povezane s atrofijom fotoreceptora (stupanj atrofije elipsoidne zone 0 i 1), visina druza statistički je veća na početku istraživanja nego na kraju istraživanja, dok je visina kod druza kod kojih je atrofija fotoreceptora manje izražena (stupanj atrofije elipsoidne zone 2 i 3) približno jednaka na početku i na kraju istraživanja. Ovi bi se podaci mogli objasniti prirodnim razvojem druza. Naime, druze koje su na početku istraživanja više i koje su povezane s izraženijom atrofijom fotoreceptora (stupanj atrofije elipsoidne zone 0 i 1) nalaze se blizu svojih maksimalnih vrijednosti što se tiče visine, nakon čega slijedi njihova involutivna faza (109), što rezultira u smanjenju njihove prosječne visine druza.

Povezanost sličnu vezi atrofije fotoreceptora i visine, pronašli smo i između stupnja atrofije elipsoidne zone i širine druza. Analiza tih dviju varijabli pokazala je da postoji statistički značajna razlika u širini druza, i to među svim zonama elipsoidnosti. Što je druza kod ispitanika bila šira, to je njezin stupanj atrofije elipsoidne zone bio niži. Prevedeno u kliničku praksu, to bi značilo da što je druza kod pacijenta sa SMD-om šira, to ona značajnije uzrokuje atrofiju fotoreceptora iznad druze. Također, interakcija na početku i na kraju istraživanja sa zonom elipsoidnosti pokazala je statističku značajnost za širinu, što znači da se vrijednosti širine druza ne ponašaju približno jednako po zonama elipsoidnosti. Širina je veća kod druza stupnja atrofije elipsoidne zone 0 i 1 na početku istraživanja, u usporedbi s vrijednostima na kraju istraživanja. Situacija je obrnuta kod druza stupnja atrofije elipsoidne zone 2 i 3, gdje su na kraju istraživanja vrijednosti širine veće nego na početku. I ovaj bi se rezultat mogao objasniti prirodnim razvojem druza. Druze koje imaju manje vrijednosti širine (kojima je svojstven očuvani sloj fotoreceptora) na kraju istraživanja imaju veće vrijednosti širine jer se većinom nalaze u evolutivnoj fazi razvoja, dok širinom veće druze (kojima je svojstvena izraženija atrofija fotoreceptora) prolaze kroz involutivnu fazu, radi čega im se prosječna širina nakon 2 godine smanjuje.

Analiza odnosa debljine nuklearnog sloja fotoreceptora i stupnjeva elipsoidnosti druza pokazuje da postoji statistički značajna razlika u debljini nuklearnog sloja među svim zonama elipsoidnosti. Što druza ima niži stupanj atrofije elipsoidne zone, to je debljina njezinog vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora manja. S obzirom na ranije rezultate analize odnosa visine i stupnja atrofije elipsoidne zone i debljine nuklearnog sloja, ovaj je rezultat očekivan

te također govori u prilog nastanka atrofije fotoreceptora kao posljedice rasta druze u visinu i posljedičnog pritiska na sloj fotoreceptora.

Podaci ovog istraživanja pokazali su da druze svojom visinom i širinom uzrokuju odsutnost elipsoidne zone fotoreceptora. Međutim s obzirom da se OCT ne pruža histološke informacije o atrofiji slojeva mrežnice pa tako niti fotoreceptora, već prikazuje samo prisutnost ili odsutnost elipsoidne zone na određenom presjeku OCT snimke, oprezni smo u kvalifikaciji promjena koje su uz pomoć OCT-a vidljive.

Naime Hartman i suradnici 2012.g. objavili su vrlo značajno istraživanje u kojem su pokazali da se kod odsustva elipsoidne zone iznad druze, nakon razdoblja od 2 godine, u većini slučajeva dolazi do ponovne pojave elipsoidne zone. No unatoč ponovnom prisustvu elipsoidne zone za očekivati je, da je kompresija fotoreceptora od strane druzi tijekom razdoblja u kojem elipsoidna zona nije bila vidljiva ostavila trajne posljedice na njihovo funkcioniranje (197,200).

5.8. Razlike između očiju kod kojih postoji povećanje broja druzi s atrofijom fotoreceptora (stupanj atrofije elipsoidne zone 0) i očiju kod kojih nema druzi s atrofijom fotoreceptora (stupanj atrofije elipsoidne zone 3)

Da bismo lakše mogli predočiti dinamiku kretanja procesa bolesti u očima kod kojih postoje druze povezane s atrofijom fotoreceptora (0. stupanja atrofije elipsoidne zone), u drugom dijelu istraživanja pokušali smo utvrditi postotak očiju u skupini bolesnika kod kojih je u razdoblju od 2 godine došlo do povećanja broja takvih druzi. Rezultat je pokazao da postoji statistički značajna razlika. U razdoblju od 2 godine broj očiju kod kojih su nađene druze povezane s atrofijom fotoreceptora narastao je sa 18 % na 40 %. Još važnije bilo je analizirati koje su karakteristike očiju kod kojih postoji povećanje broja druzi koje su povezane s atrofijom fotoreceptora, u odnosu na skupinu očiju kod kojih takve druze nisu bile prisutne ni na početku ni na kraju istraživanja. Drugim riječima, analizirali smo odnos prosječne širine, visine, ukupnog broja druzi, spola i dobi između tih dviju skupina očiju. Analiza je pokazala da su oči kod kojih je došlo do povećanja broja druzi povezanih s atrofijom fotoreceptora, u odnosu na skupinu očiju kod kojih takve druze nisu bile prisutne ni na početku ni na kraju istraživanja, imaju statistički značajno više vrijednosti visine, CRT-a i ukupnog broja druzi. Prevedeno u kliničku praksu, to bi značilo da ukoliko kod pojedinog pacijenta sa „suhom“ formom SMD-a, na OCT nalazu verificiramo više vrijednosti CRT-a, više vrijednosti visina

druza te veći ukupan broj druza, možemo očekivati intenzivniju progresiju atrofije fotoreceptora, a s tim vjerojatno i intenzivniju progresiju pada vidne funkcije.

Implikacije ovih rezultata uistinu su značajne iz više razloga. Većini oftalmologa interpretacija OCT nalaza druza kod „suhe“ forme SMD-a važna je samo radi isključenja postojanja znakove „vlažne“ forme SMD-a. Rezultati ovoga istraživanja mogli bi poslužiti oftalmolozima za bolje razumijevanje odnosa kliničkog nalaza žute pjege kod SMD-a i vidne funkcije kod pojedinog bolesnika. Ova analiza jasno pokazuje da nisu sve druze jednako povezane s atrofijom fotoreceptora i da bi se pravilnom interpretacijom morfologije druza od strane oftalmologa moglo bolje interpretirati vidne smetnje pojedinog bolesnika s SMD-om. Kao što je poželjan individualni pristup u mnogim drugim dijagnostičkim ili terapijskim postupcima, bez obzira na patološki supstrat, tako je i individualizirani pristup kod interpretacije morfoloških karakteristika druza kod pojedinog bolesnika oboljelog od SMD-a preduvjet točne evaluacije stadija i prognoze bolesti.

6. ZAKLJUČAK

Kod bolesnika sa „suhom“ formom SMD-a

- žene imaju statistički značajno niže vrijednosti CRT-a od muškaraca
- što bolesnik ima veći ukupan broj druza, to ima i više prosječne vrijednosti CRT-a.
- muškarci i žene koji boluju od „suhe“ forme SMD-a imaju približno isti broj druza u makularnom području
- kod prosječnog bolesnika ukupan broj druza u razdoblju od 2 godine povećava se za 2 druze
- druze su većinom zaobljenog oblika, homogenog sastava, srednje visokog reflektiviteta
- s trajanjem bolesti dolazi do povećanja broja druza, koje imaju izraženiju atrofiju fotoreceptora i smanjenja broja druza, koje imaju očuvane fotoreceptore
- kod prosječnog bolesnika sa „suhom“ formom SMD-a u razdoblju od 2 godine druze statistički značajno rastu u visinu
- što je druzi kod bolesnika sa SMD-om viša, to ona značajnije uzrokuje atrofiju fotoreceptora iznad druze
- kod druza koje su povezane s atrofijom fotoreceptora (stupanj atrofije elipsoidne zone 0 i 1) visina druza statistički je veća nakon razdoblja od 2 godine, dok se visina kod druza kod kojih je atrofija fotoreceptora manje izražena (stupanj atrofije elipsoidne zone 2 i 3) bitnije ne mijenja
- širina druza nakon razdoblja od 2 godine niža je kod druza višeg stupnja atrofije elipsoidne zone (zona 0 i 1), dok je obrnuto kod širine druza nižeg stupnja atrofije elipsoidne zone (zona 2 i 3), gdje su vrijednosti širine nakon 2 godine veće
- što druzi ima niži stupanj atrofije elipsoidne zone, to je debljina njezinog vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora manja
- oči kod kojih je u razdoblju od 2 godine evidentiran porast broja druza s izraženom atrofijom fotoreceptora (zona 0) imaju statistički značajno više vrijednosti visine, CRT-a i ukupnog broja druza u odnosu na skupinu očiju kod kojih takve druze nisu bile prisutne ni na početku ni na kraju istraživanja

- individualizirani pristup kod interpretacije morfoloških karakteristika druza kod pojedinog bolesnika oboljelog od SMD-a omogućuje precizniju evaluaciju stadija i prognoze bolesti

7. SAŽETAK

UVOD: Senilna makularna degeneracija progresivna je multifaktorijalna neurodegenerativna bolest i jedan od glavnih uzroka nepovratnog gubitka vida u razvijenome svijetu. Kod promjena vezanih uz ranu fazu „suhe“ forme SMD-a kod oboljelih se na kliničkom pregledu žute pjege mogu uočiti abnormalne promjene pigmenta i druze. I jedne i druge promjene dovode do pada vidne oštine i kvalitete vida. Druze su nakupine ekstracelularnog materijala smještene između Bruchove membrane i retinalnog pigmentnog epitela. Svojim smještajem i rastom uzrokuju poremećaj struktura u svojoj okolini, što se prvenstveno odnosi na sloj retinalnog pigmentnog epitela i sloj fotoreceptora koji iznad druze može postati atrofičan. OCT, osim što omogućuje uvid u izgled samih druzi, omogućuje uvid i u poremećeni odnos druzi i okolnih struktura. Iako su objavljeni brojni radovi koji su potvrdili postojanje atrofije vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora i elipsoidne zone iznad druzi, do sada nije ustanovljen odnos morfologije samih druzi i posljedičnog stanjenja fotoreceptora.

CILJ ISTRAŽIVANJA: Uz pomoć OCT-a ustanoviti koje morfološke karakteristike druzi dovode do znatnije progresije oštećenja sloja fotoreceptora te kolika je progresija atrofije fotoreceptora u razdoblju od 2 godine.

ISPITANICI I METODE: U ovom prospektivnom istraživanju analizirali smo OCT nalaze 44 oka bolesnika s dijagnozom „suhe“ druziformne senilne makularne degeneracije u razdoblju od 2 godine. Na OCT snimkama na početku i na kraju istraživanja analizirali smo sve druze u području žute pjege. Mjerili smo: ukupni broj druzi, oblik, reflektivitet, visinu, širinu, homogenost i debljinu središnje mrežnice (CRT) i ustanovili u kakvom su odnosu pojedine od tih morfoloških karakteristika prema atrofiji elipsoidne zone, odnosno vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora.

REZULTATI: Usporedbom broja druzi iznad kojih postoji atrofija fotoreceptora na početku i na kraju istraživanja, ustanovili smo da u razdoblju od 2 godine dolazi do statički značajnog porasta broja takvih druzi. S druge strane, u istom razdoblju uočeno je smanjenje broja druzi koje imaju očuvane fotoreceptore.

Analizom povezanosti visine druzna s atrofijom elipsoidne zone i vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora, zaključili smo da što je druzna kod bolesnika sa SMD-om viša, to ona značajnije uzrokuje atrofiju fotoreceptora iznad druze.

Analizom povezanosti širine druzna s atrofijom elipsoidne zone i vanjskog nuklearnog sloja fotoreceptora, zaključili smo da što je druzna kod bolesnika s SMD-om šira to ona značajnije uzrokuje atrofiju fotoreceptora iznad druze.

Kada smo iz našeg uzorka izdvojili oči kod kojih je u razdoblju od 2 godine došlo do povećanja broja druzna povezanih s potpunom atrofijom elipsoidne zone i usporedili ih sa skupinom očiju kod kojih takve druze nisu bile prisutne ni na početku ni na kraju istraživanja, dobili smo zanimljive i korisne podatke. Pokazalo se da oči kod kojih je došlo do povećanja broja druzna vezanih uz atrofiju imaju statistički značajno više vrijednosti CRT-a, visine i ukupnog broja druzna.

ZAKLJUČAK: Interpretiranje nalaza druzna kod „suhe“ forme SMD-a ne bi se trebalo ograničiti samo na potvrdu „suhe“ forme SMD-a, odnosno isključivanje „vlažne“ forme bolesti. Svakog bolesnika, nakon što mu je dijagnosticirana određena bolest bez obzira o kojoj se bolesti i organskom sustavu radi, zanima prognoza te bolesti. Podaci ovog istraživanja pružaju nam mogućnost individualizirane interpretacije morfoloških karakteristika druzna, a to nam omogućuje precizniju evaluaciju stadija i prognoze bolesti pojedinog bolesnika oboljelog od „suhe“ forme SMD-a.

Iz podataka dobivenih ovim istraživanjem može se zaključiti da kod pacijenata sa „suhom“ formom SMD-a s trajanjem bolesti dolazi do povećanja broja druzna povezanih s atrofijom fotoreceptora. Što su druze više i šire, tim su značajnije povezane s atrofijom fotoreceptora. Kod pacijenata kod kojih u trenutku dijagnosticiranja bolesti, postoji veći ukupni broj druzna ili su druze u prosjeku viših vrijednosti ili imaju više vrijednosti CRT-a možemo u razdoblju od 2 godine očekivati porast broja druzna povezanih s atrofijom fotoreceptora, a s time i izražajnije smetnje vida kod dotičnog pacijenta.

8. SUMMARY

Influence of drusen morphology on disruption of photoreceptor layer in age-related macular degeneration

INTRODUCTION: Age related macular degeneration (ARMD) is progressive neurodegenerative disease and one of the major causes of irreversible vision loss in developed countries. Dry form of ARMD is characterized with presence of abnormal pigment changes and drusen in macula which may lead to decrease in vision quality. Drusen are made of extracellular material situated between Bruch membrane and retinal pigment epithelium. With their position and growth they cause disturbance in their surroundings. OCT enables insight in drusen morphology as well in morphology of surrounding structures, first of all photoreceptors and retinal pigment epithelium. Although many papers that confirm presence of outer nuclear photoreceptor layer atrophy and atrophy of ellipsoid zone above drusen have been published, so far the relation between drusen morphology and photoreceptor atrophy has not been established.

AIM OF STUDY: To determine which morphologic characteristics of drusen are related to photoreceptor atrophy as well to establish progression of photoreceptor atrophy in 2 years interval

MATERIALS AND METHOD: In this prospective study we analyzed and compared OCT scans of 44 eyes patients having dry drusiform ARMD in 2 years period. We used Optopol Copernicus 6x6 milimeter 3D scan of macular area. In every OCT scan we analyzed all drusen for their: number, shape, reflectivity, homogeneity, outer nuclear layer thickness, height, width, and central retinal thickness (CRT).

RESULTS: Comparison of number of drusen related to photoreceptor atrophy on the beginning and the end of study revealed that there is statistically significant increase of drusen related to photoreceptor atrophy in 2 years period. On the other hand, decrease of drusen number not related to photoreceptor atrophy was noticed in the same period.

Analysis of drusen height to ellipsoid zone and outer nuclear layer atrophy showed that the higher are the drusen the more significant atrophy above drusen exists.

Analysis of drusen width to ellipsoid zone and outer nuclear layer atrophy showed that the wider are the drusen the more significant atrophy above drusen exists.

Very interesting result occurred when we compared the eyes in which there was increase in number of drusen related to photoreceptor atrophy in to 2 years period to the eyes in which those kind of drusen were not present. The results showed, that eyes in which increase of drusen number related to photoreceptor atrophy was present, had statically higher values of CRT, average height and total drusen number.

CONCLUSION: Interpretation of OCT scans in patients having drusiform ARMD should not be limited only to confirmation of dry form of disease or excluding wet form of disease. Every patient, after being diagnosed with certain disease is interested in their prognosis. Results of this study enable individual interpretation of drusen morphologic characteristics and provide more precise evaluation of stage and progression of disease for individual patient diagnosed with dry ARMD.

With duration of dry ARMD there is increase of drusen number related to photoreceptor atrophy. The higher and wider in average the drusen are, the photoreceptor atrophy is more pronounced. Patients having higher total drusen number, higher average drusen height and higher CRT value have more chance for increase of drusen related to photoreceptor atrophy in period of 2 years and therefore probably more chance for vision deterioration.

9. POPIS LITERATURE

1. Gopinath B, Liew G, Burlutsky G, Mitchell P2. Age-related macular degeneration and 5-year incidence of impaired activities of daily living. *Maturitas*. 2014 Mar;77(3):263-6.
2. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP i sur.. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004 Nov;82(11):844-51.
3. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmology* 2004;122:564-72.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF i sur. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, prikazano na SEER web stranici, April 2016.
5. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb;2(2):106-16.
6. Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, Krantz EM, Nieto FJ, Huang GH i sur. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Arch Ophthalmol*. 2010 Jun;128(6):750-8.
7. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1995 Oct;102(10):1450-60.
8. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G i sur. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*. 2006 Apr;124(4):529-35.
9. Korb CA, Kottler UB, Wolfram C, Hoehn R, Schulz A, Zwiener I i sur. Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: results from the population-based Gutenberg Health Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Sep;252(9):1403-11.
10. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*. 2002 Oct;109(10):1767-79.
11. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997 Jan;104(1):7-21.

12. Buitendijk GH, Rochtchina E, Myers C, van Duijn CM, Lee KE, Klein BE i sur. Prediction of age-related macular degeneration in the general population: the Three Continent AMD Consortium. *Ophthalmology*. 2013 Dec;120(12):2644-55.
13. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Cotch MF, Liu K, Burke G i sur. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic Study of atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2006 Mar;113(3):373-80.
14. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report number 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
15. Kolb, H., The neural organization of the human retina., U : J.R. Heckenlively and G.B. Arden Principles and practice of clinical electrophysiology of vision. St. Louis: Mosby Year Book; 1991.str. 25-52 .
16. Davson H. Sensory reception : Human vision structure and function of the human eye. U: The new Encyclopaedia Britannica Vol. 27: Encyclopaedia Britannica; 1987. str. 174.
17. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol*. 1990 Feb 22;292(4):497-523.
18. Schacter DL, Gilbert DT, Wegner DM. *Psychology* (2nd Edition). New York: Worth; 2011.. str. 136–137.
19. Wong-Riley MT. Energy metabolism of the visual system. *Eye Brain*. 2010;2:99-116.
20. LaVail MM. Outer segment disc shedding and phagocytosis in the outer retina. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1983;103 (Pt 4):397-404.
21. Bird A Thrapeutic targets in age-related macula rideaes, *J Clin Invest* 2010 Sep;1120(9): 3033-3041.
22. Wangsa-Wirawan ND1, Linsenmeier RA. Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects. *Arch Ophthalmol*. 2003 Apr;121(4):547-57.
23. Thomas Ebrey, Yiannis Koutalos. Vertebrate photoreceptors, *Progress in Retinl and eye research*, Volume 20. 2001: 49–94.
24. Tanihara H, Yoshida M, Matsumoto M, Yoshimura N. Identification of transforming growth factor-beta expressed in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993 Feb; 34(2):413-9.
25. Matsumoto M, Yoshimura N, Honda Y. Increased production of transforming growth factor-beta 2 from cultured human retinal pigment epithelial cells by photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994 Dec; 35(13):4245-52.

26. Slomiany MG, Rosenzweig SA. Autocrine effects of IGF-I-induced VEGF and IGFBP-3 secretion in retinal pigment epithelial cell line ARPE-19. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004 Sep; 287(3):C746-53.
27. Walsh N, Valter K, Stone J. Cellular and subcellular patterns of expression of bFGF and CNTF in the normal and light stressed adult rat retina. *Exp Eye Res.* 2001 May; 72(5):495-501.
28. Campochiaro PA, Sugg R, Grotendorst G, Hjelmeland LM. Retinal pigment epithelial cells produce PDGF-like proteins and secrete them into their media. *Exp Eye Res.* 1989 Aug; 49(2):217-27.
29. Adamis AP, Shima DT, Yeo KT, Yeo TK, Brown LF, Berse B i sur. Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993 Jun 15; 193(2):631-8.
30. Ahuja P, Caffé AR, Holmqvist I, Söderpalm AK, Singh DP, Shinohara T i sur. .Lens epithelium-derived growth factor (LEDGF) delays photoreceptor degeneration in explants of rd/rd mouse retina. *Neuroreport.* 2001 Sep 17; 12(13):2951-5
31. Streilein JW, Ma N, Wenkel H, Ng TF, Zamiri P. Immunobiology and privilege of neuronal retina and pigment epithelium transplants. *Vision Res.* 2002 Feb; 42(4):487-95.
32. Wenkel H, Streilein JW. Evidence that retinal pigment epithelium functions as an immune-privileged tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41 (11):3467–3473.
33. Zealley B, de Grey AD. Strategies for engineered negligible senescence. *Gerontology.* 2013; 59(2):183-9.
34. Eliasieh K, Liets LC, Chalupa LM. Cellular reorganization in the human retina during normal aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Jun; 48(6):2824-30.
35. Shelley EJ, Madigan MC, Natoli R, Penfold PL, Provis JM. Cone degeneration in aging and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2009 Apr; 127(4):483-92.
36. Curcio CA. Photoreceptor topography in ageing and age-related maculopathy. *Eye (Lond).* 2001 Jun; 15(Pt 3):376-83
37. Maeda H, Ogata N, Yi X, Takeuchi M, Ohkuma H, Uyama M. Apoptosis of photoreceptor cells in ornithine-induced retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998 Mar; 236(3):207-12.
38. Strauss O.The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev.* 2005 Jul; 85(3):845-81.
39. Sparrow JR1, Boulton M. RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp Eye Res.* 2005 May;80(5):595-606.
40. Sparrow JR, Fishkin N, Zhou J, Cai B, Jang YP, Krane S, Itagaki Y, Nakanishi K. A2E, by product of the visual cycle. *Vision Res.* 2003 Dec;43(28):2983-90.

41. Vives-Bauza C, Anand M, Shirazi AK, Magrane J, Gao J. The age lipid A2E and mitochondrial dysfunction synergistically impair phagocytosis by retinal pigment epithelial cells. *J Biol Chem.* 2008;283:24770–80.
42. Zhou J, Jang YP, Kim SR, Sparrow JR. Complement activation by photooxidation products of A2E, a lipofuscin constituent of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:16182–87.
43. Delori FC, Goger DG, Hammond BR, Snodderly DM, Burns SA. Macular pigment density measured by autofluorescence spectrometry: comparison with reflectometry and heterochromatic flicker photometry. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 2001 Jun; 18(6):1212-30
44. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2001 Nov; 20(6):705-32.
45. Wang AL, Lukas TJ, Yuan M, Du N, Tso MO, Neufeld AH. Autophagy and exosomes in the aged retinal pigment epithelium: possible relevance to drusen formation and age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2009a;4:e4160
46. Sheraidah G, Steinmetz R, Maguire J, Pauleikhoff D, Marshall J, Bird AC. Correlation between lipids extracted from Bruch's membrane and age. *Ophthalmology.* 1993 Jan;100(1):47-51.
47. Curcio CA, Millican CL, Bailey T, Kruth HS. Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Jan;42(1):265-74.
48. Chang C, Werb Z. The many faces of metalloproteinases: cell growth, invasion, angiogenesis and metastasis. *Trends Cell Biol.* 2001 Nov; 11(11): 37–43.
49. Nagase H, Woessner JF. Matrix Metalloproteinases. *J Biol Chem.* 1999;274(31):21491–94.
50. Kondo N, Honda S, Ishibashi K. Elastin gene polymorphisms in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Visci.* 2008;49:1101–5.
51. Chong NHV, Keonin J, Luthert PJ. Decreased Thickness and Integrity of the Macular Elastic Layer of Bruch's Membrane Correspond to the Distribution of Lesions Associated with Age-Related Macular Degeneration. *Am J Pathol.* 2005;166(1):240–51
52. Marin-Castaño ME, Striker GE, Alcazar O. Repetitive nonlethal oxidant injury to retinal pigment epithelium decreased extracellular matrix turnover in vitro and induced sub-RPE deposits in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Sep;47(9):4098-112.
53. Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U. Exfoliation Syndrom. *Survey of Ophthalmol.* 2001;45(4):265–316.

54. Alcazar O, Cousins SW, Striker GE, Marin-Castano ME. (Pro)renin receptor is expressed in human retinal pigment epithelium and participates in extracellular matrix remodeling. *Exp Eye Res.* 2009 Nov;89(5):638-47.
55. Chang C, Werb Z. The many faces of metalloproteinases :cell growth, invasion, angiogenesis and methastasis. *Trend Cell Biol.* 2001;11:27-43.
56. Marin-Castano ME, Csaky KG Cousins SW. Nonlethal oxidant injury to human retilan pigment epithelium cells causes cell membrane blebbing but decreased MMP2 activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005 ;46:3331-40.
57. Kamei M, Hollyfield JG. TIMP-3 in Bruch's membrane: changes during aging and in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2367–75.
58. Hewitt AT, Nakazawa K, Newsome DA. Analysis of newly synthesized Bruch's membrane proteoglycans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*1989;30:478–486.
59. Booji JC, Baas AC, Beisekeeva J. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29:1–18
60. Hillenkamp J, Hussain AA, Jackson TL. The influence of path length and matrix components on ageing characteristics of transport between the choroid and the outer retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:1493–98
61. Green ER Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Viss* 1999;5:27.
62. Karwatowski WS, Jeffries TE. Preparation of Bruch's membranes and analysys of age-related changes in structural collagens. *Br J Ophthalmol.* 1995;79:944-52.
63. Feeney-Burns L, Eilersieck MR. Age-related changes in the ultrastructure of Bruch's membrane. *Am J Ophthalmol.* 1985 Nov 15;100(5):686-97.
64. Curcio CA1, Millican CL, Bailey T, Kruth HS. Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Jan;42(1):265-74.
65. Glenn JV, Mahaffy H, Dasari S, Oliver M, Chen M, Boulton ME i sur. Proteomic profiling of human retinal pigment epithelium exposed to an advanced glycation-modified substrate. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012 Mar; 250(3):349-59.
66. Ding X, Li J, Zeng J, Ma W, Liu R, Li T, Yu S, Tang S. Choroidal thickness in healthy Chinese subjects.*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Dec 20; 52(13):9555-60.
67. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009 May; 147(5):811-5.
68. Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J, Maguire MG, Fine SL, Brucker AJ i sur. Foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998 Feb; 39(2):385-90.

69. Friedman E, Smith TR, Kuwabara T. Senile choroidal vascular patterns and drusen. *Arch Ophthalmol*. 1963 Feb; 69:220-30.
70. Crabb JW, Miyagi M, Gu X, Shadrach K, West KA, Sakaguchi H i sur. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:14682–14687.
71. Sarks SH, Cherepanoff S, Killingsworth M, Sarks J. Relationship of basal laminar deposit and membranous debris to the clinical presentation of early age-related macular degeneration. *Invest Ophthal Vis Sci*. 2007;48:968–77.
72. Anderson DH1, Talaga KC, Rivest AJ, Barron E, Hageman GS, Johnson LV. Characterization of beta amyloid assemblies in drusen: the deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*. 2004 Feb;78(2):243-56.
73. Ebrahimi KB, Handa JT. Lipids, lipoproteins, and age-related macular degeneration. *J Lipids*. 2011; 2011: 802059.
74. Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH. Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res*. 2001;73:887–896.
75. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, Chapin EA, Johnson PT, Curletti CR i sur. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29:95–112.
76. Gu X, El-Remessy AB, Brooks SE, Al-Shabrawey M, Tsai NT, Caldwell RB. Hyperoxia induces retinal vascular endothelial cell apoptosis through formation of peroxynitrite. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003 Sep; 285(3):C546-54.
77. Yehoshua Z, Wang F, Rosenfeld PJ, Penha FM, Feuer WJ, Gregori G. Natural history of drusen morphology in age-related macular degeneration using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2011 Dec;118(12):2434-41.
78. Zhou X1, Li Y1, Shi X1, Ma C1. An overview on therapeutics attenuating amyloid β level in Alzheimer's disease: targeting neurotransmission, inflammation, oxidative stress and enhanced cholesterol levels. *Am J Transl Res*. 2016 Feb 15;8(2)
79. Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 1999 Nov 3;5:32.
80. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye (Lond)*. 2005 Sep;19(9):935-44.
81. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *ArchOphthalmol*. 1996;114:1193-96.

82. Myers CE, Klein BE, Gangnon R, Sivakumaran TA, Iyengar SK, Klein R. Cigarette smoking and the natural history of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1949-55. .
83. Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR i sur. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004 Jul;111(7):1280-7.
84. Espinosa-Heidman DG, Suner Ij, Catunato P. Cigarette smoke-related oxidants and the development od sub-RPE deposits in an experimental animal model od drx AMD. *Investig Ophthalolol Vis Sci* 2006;47:729-37.
85. Chong EW1, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2008 Apr;145(4):707-715.
86. Sui GY1, Liu GC, Liu GY, Gao YY, Deng Y, Wang WY i sur.. Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2013 Apr;97(4):389-94.
87. Wang JJ, Fong CS, Roctchina E, Cugati S, de Loryn T, Kaushik S i sur. Risk of age-related macular degeneration 3 years after cataract surgery: paired eye comparisons.*Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2298-303. .
88. Bockelbrink A, Roll S, Ruether K, Rasch A, Greiner W, Willich SN. Cataract surgery and the development or progression of age-related macular degeneration: a systematic review.*Surv Ophthalmol*. 2008 Jul-Aug;53(4):359-67.
89. Usha Chakravarthy; Tien Y Wong; Astrid Fletcher; Elisabeth Pialt; Christopher Evans; Gergana Zlateva i sur. Clinical Risk Factors for Age-related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010;10:31.
90. Klein R, Myers CE, Buitendijk GH, Roctchina E, Gao X, de Jong PT i sur. Lipids, lipid genes, and incident age-related macular degeneration: the three continent age-related macular degeneration consortium. *Am J Ophthalmol*. 2014 Sep;158(3):513-24.
91. Gehlbach P, Li T, Hatf E. Statins for age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3
92. Chen-Wein Pen. Refractive Errors and Age-related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology* 2013 Oct;120(10):2058-65.
93. Pan CW, Ikram MK, Cheung CY, Choi HW, Cheung CM, Jonas JB i sur. Refractive errors and age-related macular degeneration: a systematic review and meta- analysis.*Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2058-65.

94. Shahid H, Khan JC, Cipriani V, Sepp T, Matharu BK, Bunce C i sur. Genetic Factors in AMD Study Group. Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor. *Br J Ophthalmol*. 2012 Mar;96(3):427-31. .
95. Hammond CJ, Webster AR, Snieder H, Bird AC, Gilbert CE, Spector TD. Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology*. 2002 Apr;109(4):730-6.
96. Klein BE, Klein R, Lee KE, Moore EL, Danforth L. Risk of incident age-related eye diseases in people with an affected sibling: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol*. 2001 Aug 1;154(3):207-11.
97. Edwards AO, Ritter R, III, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. 2005; 308:421–424.
98. Fritsche Lars, Robert N. Fariss, Dwight Stambolian, Gonçalo R. Abecasis, Christine A i sur. Age-Related Macular Degeneration: Genetics and Biology Coming Together, *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2014; 15: 151–171.
99. Schramm EC, Clark SJ, Triebwasser MP2, Raychaudhuri S, Seddon JM, Atkinson JP. Genetic variants in the complement system predisposing to age-related macular degeneration: a review. *Mol Immunol*. 2014 Oct;61(2):118-25.
100. Penfold PL, Killingsworth MC, Sarks SH. Senile macular degeneration: the involvement of immunocompetent cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1985;223(2):69-76.
101. Tsai YY1, Lin JM, Wan L, Lin HJ, Tsai Y, Lee CC i sur. Interleukin gene polymorphisms in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Feb;49(2):693-8.
102. Ricklin D, Lambris JD. Complement in immune and inflammatory disorders: pathophysiological mechanisms. *The Journal of Immunology*. 2013;190(8):3831–3838.
103. Charles A Janeway, Jr, Paul Travers, Mark Walport, and Mark J Shlomchik. *Immunobiology*, 5th edition. Garland Science; 2001. str 202.
104. Clark SJ, Bishop PN, Day AJ. Complement factor H and age-related macular degeneration: the role of glycosaminoglycan recognition in disease pathology. *Biochem Soc Trans*. 2010 Oct;38(5):1342-8..
105. Khandhadia S, Cipriani V, Yates JRW, Lotery AJ. Age-related macular degeneration and the complement system. *Immunobiology*. 2012;217(2):127–146.
106. McHarg S, Clark SJ, Day AJ, Bishop PN. Age-related macular degeneration and the role of the complement system. *Mol Immunol*. 2015 Sep;67(1):43-50.
107. Bhutto IA, Baba T, Merges C, Juriasinghani V, McLeod DS, Luttly GA. C-reactive protein and complement factor H in aged human eyes and eyes with age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2011 Sep;95(9):1323-30.

108. Sivaprasad S, Adewoyin T, Bailey TA, Dandekar SS, Jenkins S, Webster AR i sur. Estimation of systemic complement C3 activity in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2007 Apr;125(4):515-9.
109. Charbel Issa P, Chong NV, Scholl HP. The significance of the complement system for the pathogenesis of age-related macular degeneration - current evidence and translation into clinical application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Feb;249(2):163-74.
110. Rodríguez de Córdoba S, Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Lopez-Trascasa M, Sánchez-Corral P. The human complement factor H: functional roles, genetic variations and disease associations. *Mol Immunol*. 2004 Jun;41(4):355-67.
111. Alexander JJ, Quigg RJ. The simple design of complement factor H: Looks can be deceiving. *Mol Immunol*. 2007 Jan;44(1-3):123-32.
112. Albrecht EA, Chinnaiyan AM, Varambally S, Kumar-Sinha C, Barrette TR, Sarma JV i sur. . C5a-induced gene expression in human umbilical vein endothelial cells. *Am J Pathol*. 2004 Mar;164(3):849-59.
113. Mandal MN, Ayyagari R. Complement factor H: spatial and temporal expression and localization in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Sep;47(9):4091-7.
114. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI i sur. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 May 17;102(20):7227-32.
115. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C i sur. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005 Apr 15;308(5720):385-9.
116. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P i sur. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. 2005 Apr 15;308(5720):419-21.
117. Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, Smith W, Hoh J, Magnusson K i sur. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet*. 2006 Sep 15;15(18):2784-90.
118. Seddon JM, Francis PJ, George S, Schultz DW, Rosner B, Klein ML. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. *JAMA*. 2007 Apr 25;297(16):1793-800.
119. Sepp T, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Moore AT i sur. Complement factor H variant Y402H is a major risk determinant for geographic atrophy and choroidal neovascularization in smokers and nonsmokers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Feb;47(2):536-40.

120. Maller J, George S, Purcell S, Fagerness J, Altshuler D, Daly MJ i sur. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet.* 2006 Sep;38(9):1055-9.
121. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T i sur. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet.* 2005 Nov 1;14(21):3227-36.
122. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrell RE, Gorin MB. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet.* 2005 Sep;77(3):389-407
123. Tong Y1, Liao J, Zhang Y, Zhou J, Zhang H, Mao M. LOC387715/HTRA1 gene polymorphisms and susceptibility to age-related macular degeneration: A HuGE review and meta-analysis. *Mol Vis.* 2010 Oct 5;16:1958-81.
124. Francis PJ, George S, Schultz DW, Rosner B, Hamon S, Ott J i sur. The LOC387715 gene, smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum Hered.* 2007;63(3-4):212-8.
125. Kanda A, Chen W, Othman M, Branham KE, Brooks M, Khanna R i sur. A variant of mitochondrial protein LOC387715/ARMS2, not HTRA1, is strongly associated with age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Oct 9;104(41):16227-32.
126. Spencer KL, Hauser MA, Olson LM, Schmidt S, Scott WK, Gallins P i sur. Protective effect of complement factor B and complement component 2 variants in age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2007 Aug 15;16(16):1986-92.
127. Maller JB, Fagerness JA, Reynolds RC, Neale BM, Daly MJ, Seddon JM. Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet.* 2007 Oct;39(10):1200-1.
128. Yates JR, Sepp T, Matharu BK, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H i sur. Genetic Factors in AMD Study Group. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2007 Aug 9;357(6):553-61.
129. Spencer KL, Olson LM, Anderson BM, Schnetz-Boutaud N, Scott WK, Gallins P i sur. C3 R102G polymorphism increases risk of age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2008 Jun 15;17(12):1821-4.
130. Curcio CA, Johnson M, Huang JD, Rudolf M. Aging, age-related macular degeneration, and the response-to-retention of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Prog Retin Eye Res.* 2009 Nov;28(6):393-422.

131. Curcio CA, Johnson M, Huang JD, Rudolf M. Apolipoprotein B-containing lipoproteins in retinal aging and age-related macular degeneration. *J Lipid Res.* 2010 Mar;51(3):451-67.
132. Chen W, Stambolian D, Edwards AO, Branham KE, Othman M, Jakobsdottir J. Genetic variants near TIMP3 and high-density lipoprotein-associated loci influence susceptibility to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Apr 20;107(16):7401-6.
133. Neale BM, Fagerness J, Reynolds R, Sobrin L, Parker M, Raychaudhuri S i sur. Genome-wide association study of advanced age-related macular degeneration identifies a role of the hepatic lipase gene (LIPC). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Apr 20;107(16):7395-400.
134. Avichezer D, Grajewski RS, Chan CC, Mattapallil MJ, Silver PB, Raber JA i sur. An immunologically privileged retinal antigen elicits tolerance: major role for central selection mechanisms. *J.Exp.Med.* 2003;198:1665–1676.
135. Forrester JV, Xu H. Good news-bad news: the Yin and Yang of immune privilege in the eye. *Front.Immunol.* 2012;3:338.
136. Dick AD, Carter D, Robertson M, Broderick C, Hughes E, Forrester JV i sur. Control of myeloid activity during retinal inflammation. *J.Leukoc.Biol.* 2003;74:161–166.
137. Sohn JH, Kaplan HJ, Suk HJ, Bora PS, Bora NS. Chronic low level complement activation within the eye is controlled by intraocular complement regulatory proteins. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 2000;41:3492–3502.
138. Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K. Immunological homeostasis of the eye. *Prog.Retin.Eye Res.* 2013;33:10–27.
139. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am.J.Ophthalmol.* 2002;134:411–43.
140. Tuo J, Grob S, Zhang K, Chan CC. Genetics of immunological and inflammatory components in age-related macular degeneration. *Ocul.Immunol.Inflamm.* 2012;20:27–36.
141. Penfold PL, Killingsworth MC, Sarks SH. Senile macular degeneration: the involvement of immunocompetent cells. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 1985;223:69–76.
142. Ambati J, Anand A, Fernandez S, Sakurai E, Lynn BC, Kuziel WA i sur. An animal model of age-related macular degeneration in senescent Ccl-2- or Ccr-2-deficient mice. *Nat.Med.* 2003;9:1390–1397.
143. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454 (7203):428–435.
144. Xu H, Chen M, Forrester JV. Para-inflammation in the aging retina. *Prog Retin Eye Res.* 2009 Sep; 28(5):348-68.

145. Tarallo V, Hirano Y, Gelfand BD, Dridi S, Kerur N, Kim Y i sur. DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammasome and MyD88. *Cell*. 2012;149:847–859.
146. Brandstetter C, Mohr LK, Latz E, Holz FG, Krohne TU. Light induces NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells via lipofuscin-mediated photooxidative damage. *J.Mol.Med.(Berl)* 2015 Aug;93(8):905-16.
147. Cao X, Shen D, Patel MM, Tuo J, Johnson TM, Olsen TW i sur. Macrophage polarization in the maculae of age-related macular degeneration: a pilot study. *Pathol Int*. 2011 Sep; 61(9):528-35.
148. Cherepanoff S, McMenamin P, Gillies MC, Kettle E, Sarks SH. Bruch's membrane and choroidal macrophages in early and advanced age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2010 Jul; 94(7):918-25.
149. María Luisa Fanjul-Moles, Germán Octavio López-Riquelme. Relationship between Oxidative Stress, Circadian Rhythms, and AMD. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; ID članka7420637.
150. Kwog-Peng Ng, Gugiu B., Renganathan K. Retinal pigment epithelium lipofuscin proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2008 Jul; 7(7): 1397–1405.
151. Boulton M., Dontsov A., Jarvis-Evans J., Ostrovsky M., Svistunenko D. Lipofuscin is a photoinducible free radical generator. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 1993;19(3):201–204.
152. Sternberg P Jr, Davidson PC, Jones DP, Hagen TM, Reed RL, Drews-Botsch C. Protection of retinal pigment epithelium from oxidative injury by glutathione and precursors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993 Dec;34(13):3661-8.
153. Ferrington DA, Sinha D, Kaarniranta K. Defects in retinal pigment epithelial cell proteolysis and the pathology associated with age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2016 Mar;51:69-89.
154. Anderson OA, Finkelstein A, Shima DT. A2E induces IL-1 β production in retinal pigment epithelial cells via the NLRP3 inflammasome. *PLoS One*. 2013 Jun 28;8(6):e67263.
155. Reynolds R, Hartnett ME, Atkinson JP, Giclas PC, Rosner B, Seddon JM. Plasma complement components and activation fragments: associations with age-related macular degeneration genotypes and phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:5818–5827.
156. Klein R, Myers CE, Cruickshanks KJ, Gangnon RE, Danforth LG, Sivakumaran TA i sur. Markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction and the 20-year cumulative incidence of early age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:446–455.

157. Fritsche Lars, Robert N. Fariss, Dwight Stambolian, Gonçalo R. Abecasis, Christine A. Curcio i sur. Age-Related Macular Degeneration: Genetics and Biology Coming Together, *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2014; 15: 151–171.
158. Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Feb;132(2):142-9.
159. Chiu C.J., Milton R.C., Klein R., Gensler G., Taylor A. Dietary carbohydrate and the progression of age-related macular degeneration: A prospective study from the age-related eye disease study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;86:1210–1218.
160. Seddon J.M., George S., Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: The us twin study of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2006 Jul;124(7):995-1001.
161. San Giovanni J.P., Chew E.Y., Clemons T.E., Davis M.D., Ferris F.L., III i sur. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: Areds report no. 20. *Arch. Ophthalmol.* 2007;125:671–679.
162. Chong E.W., Robman L.D., Simpson J.A., Hodge A.M., Aung K.Z., Dolphin T.K. i sur. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 2009;127:674–680.
163. Augood C., Chakravarthy U., Young I., Vioque J., de Jong P.T., Bentham G. i sur. Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes, and associations with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):398-406.
164. Tan JS, Wang JJ, Flood V, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2009 May;127(5):656-65.
165. Weikel KA., Chiu CJ., Taylor A. Nutritional modulation of age-related macular degeneration. *Mol. Aspects Med.* 2012;33:318–375.
166. Sheraidah G, Steinmetz R, Maguire J, Pauleikhoff D, Marshall J, Bird AC. Correlation between lipids extracted from Bruch's membrane and age. *Ophthalmology.* 1993 Jan;100(1):47-51.
167. Seddon JM, Reynolds R, Maller J, Fagerness JA, Daly MJ, Rosner B. Prediction model for prevalence and incidence of advanced age-related macular degeneration based on genetic, demographic, and environmental variables. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 May;50(5):2044-53.
168. Bernhard H. F Weber, Peter Charbel Issa, Diana Pauly, Philipp Herrmann, Felix Grassmann, Frank G Holz. The Role of the Complement System in Age-Related Macular Degeneration. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 February; 111(8): 133–138.

169. Gregori G, Wang F, Rosenfeld PJ, Yehoshua Z, Gregori NZ, Lujan BJ i sur. Spectral domain optical coherence tomography imaging of drusen in nonexudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2011 Jul;118(7):1373-9.
170. Alexandre de Amorim Garcia Filho C, Yehoshua Z, Gregori G, Farah ME, Feuer W, Rosenfeld PJ. Spectral-domain optical coherence tomography imaging of drusenoid pigment epithelial detachments. *Retina*. 2013 Sep;33(8):1558-66.
171. Khanifar AA, Koreishi AF, Izatt JA, Toth CA. Drusen ultrastructure imaging with spectral domain optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008 Nov;115(11):1883-90.
172. Schlanitz FG, Sacu S, Baumann B, Bolz M, Platzer M, Pircher M i sur. Identification of Drusen Characteristics in Age-Related Macular Degeneration by Polarization-Sensitive Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2015 Aug; 160(2): 335–344.
173. Schuman SG, Koreishi AF, Farsiu S, Jung SH, Izatt JA, Toth CA Photoreceptor layer thinning over drusen in eyes with age-related macular degeneration imaged in vivo with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009 Mar;116(3):488-496.
174. Sadigh S, Cideciyan AV, Sumaroka A, Huang WC, Luo X, Swider M i sur. Abnormal thickening as well as thinning of the photoreceptor layer in intermediate age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Mar 5;54(3):1603-12.
175. Smith RT, Sohrab MA, Pumariega N, Chen Y, Chen J, Lee N i sur. Dynamic soft drusen remodelling in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2010 Dec;94(12):1618-23.
176. Sarraf D, Gin T, Yu F, Brannon A, Owens SL, Bird AC. Long-term drusen study. *Retina*. 1999;19(6):513-9.
177. Michalewski J, Nawrocki J, Trebinska M, Michalewska Z. Spectral-domain optical coherence tomography features preceding new-onset neovascular membrane formation. *Can J Ophthalmol*. 2014 Aug;49(4):339-44.
178. Silva R, Cachulo ML, Fonseca P, Bernardes R, Nunes S, Vilhena N i sur. Age-related macular degeneration and risk factors for the development of choroidal neovascularisation in the fellow eye: a 3-year follow-up study. *Ophthalmologica*. 2011;226(3):110-8.
179. Nathoo NA, Or C, Young M, Chui L, Fallah N, Kirker AW i sur. Optical coherence tomography-based measurement of drusen load predicts development of advanced age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2014 Oct;158(4):757-761.
180. De Sisternes L, Simon N, Tibshirani R, Leng T, Rubin DL. Quantitative SD-OCT imaging biomarkers as indicators of age-related macular degeneration progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Oct 9;55(11):7093-103.

181. Riederer, S.J. Current technical development of magnetic resonance imaging. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 19 (5): 34–41.
182. Born; E. Wolf . *Principles of Optics: Electromagnetic Theory of Propagation, Interference, and Diffraction of Light*. 7th edition Cambridge University Press; 1999.str 80-83.
183. Schmitt, J.M. Optical coherence tomography (OCT): a review. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*. 5 (4): 1205–1215.
184. Dawson B, Trapp R.G. *Basic and Clinical Biostatistics*. McGraw Hill: NY.:2004.
185. Sokal RR, Rohlf FJ. *Biometry*. Freeman and Company. New York ; 1995.
186. (Electronic Version): StatSoft, Inc. *Electronic Statistics Textbook*. Tulsa, OK: StatSoft. WEB: <http://www.statsoft.com/textbook/>.2013.
187. Ooto S, Hangai M, Yoshimura N. Effects of sex and age on the normal retinal and choroidal structures on optical coherence tomography. *Curr Eye Res*. 2015 Feb;40(2):213-25.
188. Chelsea E. Myers, Barbara E. K. Klein, Stacy M. Meuer i sur. Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Eyes without Retinal Abnormalities: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2015 Mar; 159(3): 445–456.
189. Gupta P, Sidhartha E, Tham YC, Chua DK, Liao J, Cheng CY i sur. Determinants of macular thickness using spectral domain optical coherence tomography in healthy eyes: the Singapore Chinese Eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Dec 5; 54(13):7968-7625.
190. Song WK, Lee SC, Lee ES, Kim CY, Kim SS. Macular thickness variations with sex, age, and axial length in healthy subjects: a spectral domain-optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Aug; 51(8):3913-8.
191. Evans JR, Schwartz SD, McHugh JD, Thamby-Rajah Y, Hodgson SA, Wormald RP i sur..Systemic risk factors for idiopathic macular holes: a case-control study. *Eye (Lond)*. 1998;12 (Pt 2):256-9.
192. Oster SF, Mojana F, Brar M, Yuson RM, Cheng L, Freeman WR. Disruption of the photoreceptor inner segment/outer segment layer on spectral domain-optical coherence tomography is a predictor of poor visual acuity in patients with epiretinal membranes. *Retina*. 2010 May;30(5):713-8.
193. Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R, Bird AC. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:504–10.
194. GuidryC, MedeirosNE, CurcioCA. Phenotypic variation of retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:267–273.
195. AndersonDH, MullinsRF, HagemanGS, JohnsonLV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:411–431.

196. Dunaief JL, Dentchev T, Ying GS, Milam AH. The role of apoptosis in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1435–1442.
197. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:1236–1249.
198. Johnson PT, Lewis GP, Talaga KC, et al. Drusen-associated degeneration in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4481–4488.
199. Johnson PT, Brown MN, Pulliam BC, et al. Synaptic pathology, altered gene expression, and degeneration in photoreceptors impacted by drusen. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:4788–95.
200. Hartmann KII, Gomez ML, Bartsch DU, Schuster AK, Freeman WR. Effect of change in drusen evolution on photoreceptor inner segment/outer segment junction. *Retina*. 2012 Sep;32(8):1492-9.

10. ŽIVOTOPIS

Krešimir Mandić rođen je 7. rujna 1980. godine u Zagrebu. Osnovnu školu Pavleka Miškine klasičnog usmjerenja pohađao je u Zagrebu od 1987. do 1993. godine. XV. matematičku gimnaziju u Zagrebu pohađao je od 1995. do 1999. godine. Iste je godine upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, na kojemu je uspješno diplomirao 2007. godine.

Specijalizaciju iz oftalmologije i optometrije na Klinici za očne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu započeo je 2007. godine, a završio u ljeto 2011. godine. Otada je zaposlen na Odjelu za bolesti i kirurgiju stražnjeg segmenta oka.

Krešimir Mandić 2010. godine upisao je Znanstveni poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo.

Godine 2016. započinje sa subspecijalizacijom iz stražnjeg segmenta oka.