

# Utjecaj Gravesove orbitopatije na promjenu refrakcijske vrijednosti oka

---

Petrović Jurčević, Jasenka

Doctoral thesis / Disertacija

2023

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:654308>

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**

**Jasenka Petrović Jurčević**

Utjecaj Gravesove orbitopatije na  
promjenu refrakcijske vrijednosti oka

DISERTACIJA



Zagreb, 2023.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jasenka Petrović Jurčević**

Utjecaj Gravesove orbitopatije na  
promjenu refrakcijske vrijednosti oka

DISERTACIJA

Zagreb, 2023.

Disertacija je izrađena pri Klinici za očne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb.

Voditelj rada: doc.dr.sc. Jelena Juri Mandić

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Jeleni Juri Mandić na beskompromisnom i nepokolebljivom pristupu, te znanstvenom i nastavničkom savjetu koji mi je pomogao da ustrajem, kao i na praktičnoj i nesebičnoj podršci u svezi s organizacijom istraživanja.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Anamariji Jazbec na neprocijenjivom trudu i podršci pri izradi statističke analize podataka.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Goranu Šimiću na svakom savjetu, te na podršci i pomoći u izradi ove disertacije.

# SADRŽAJ

SADRŽAJ.....	iii
POPIS OZNAKA I KRATICA .....	v
1. Uvod i svrha rada.....	1
1.1. Gravesova orbitopatija – pregled dosadašnjih spoznaja .....	1
1.1.1. Etiopatogeneza Gravesove orbitopatije.....	1
1.1.2. Epidemiologija i faktori rizika za razvoj GO.....	5
1.1.3. Klinička slika, procjena kliničke aktivnosti i težine bolesti .....	7
1.1.4. Klinička klasifikacija .....	8
1.1.5. Dijagnostika .....	11
1.1.6. Slikovna evaluacija GO.....	12
1.1.7. Diferencijalna dijagnoza.....	15
1.1.8. Terapija GO .....	17
1.1.9. GO i refrakcija oka – dosadašnje spoznaje .....	20
2. Hipoteza .....	25
3. Ciljevi rada.....	26
3.1. Opći cilj .....	26
3.2. Specifični ciljevi .....	26
4. Materijali i metode (ispitanici – uzorak).....	27
5. Rezultati.....	32
5.1. Deskriptivna analiza po skupinama, prema dobi i spolu.....	32
5.2. Vidna oštrina .....	34
5.3. Sferni ekvivalent (SE), objektivno mjerenje.....	35
5.4. Sferni ekvivalent, subjektivno mjerenje .....	41
5.5. Sferni ekvivalent, razlika između objektivnog i subjektivnog .....	44
5.6. Kornealna aberacija .....	47

5.7.	Decentracija ili ekscentricitet (Q).....	49
5.8.	Elevacija rožnice .....	52
5.9.	AXIS.....	54
5.10.	Prednji centralni kornealni astigmatizam.....	57
5.11.	Keratometrijska analiza najstrmijeg meridijana, K1.....	59
5.12.	Keratometrijska analiza najravnijeg meridijana, K2 .....	62
5.13.	Aberacije visokog reda, <i>high-order aberration (HOA)</i> .....	64
5.14.	Pojavnost iregularnog astigmatizma .....	65
5.15.	Aksijalna duljina bulbusa.....	65
5.16.	Indeks težine bolesti, NOSPECS .....	67
5.17.	Indeks kliničke aktivnosti, <i>CLINICAL ACTIVITY SCORE (CAS)</i> .....	69
5.18.	Magnetska rezonanca (MR).....	70
5.19.	Upitnik o kvaliteti života GO bolesnika prema EUGOGO.....	71
5.20.	Korelacije .....	72
6.	Rasprava .....	80
6.1.	Sferni ekvivalent i UZV duljina bulbusa .....	80
6.2.	Kornealna aberacija oka i <i>HOA</i> .....	88
6.3.	CAS, NOSPECS i VO .....	90
6.4.	Kornealna topografija – iregularni astigmatizam, Q vrijednost, elevacija rožnice, AXIS, K1 i K2.....	94
6.5.	Magnetska rezonanca (MR).....	99
7.	Zaključak i znanstveni doprinos istraživanja .....	102
8.	Sažetak.....	106
9.	Abstract .....	108
10.	Popis literature .....	109
11.	Životopis.....	125

## POPIS OZNAKA I KRATICA

AXIS	meridijan koji ne zahtijeva snagu cilindra za ispravljanje astigmatizma
CAS	engl. <i>Clinical Activity Score</i>
CCAST	prednji centralni kornealni astigmatizam, engl. <i>Central Corneal Anterior Astigmatism</i>
CSS	engl. <i>Clinical Severity Score</i>
CT	kompjutorizirana tomografija
DM	dijabetes melitus
dpt	dioptrija
ELEV	elevacija rožnice
EOM	ekstraokularni mišići
EUGOGO	Europska grupa za Gravesovu orbitopatiju
GAG	glikozaminoglikani
GB	Gravesova bolest
GO	Gravesova orbitopatija
HK	hijaluronska kiselina
HOA	engl. <i>high order aberration</i>
IFN- $\gamma$	interferon gama
IGF1-R	receptor faktora rasta sličnog inzulinu 1
IL-1 $\beta$	interleukin-1 $\beta$
IL-17A	interleukin - 17A
IL-2	interleukin-2
IL-6	interleukin-6
K1	keratometrijska vrijednost najstrmijeg rožničnog meridijana
K2	keratometrijska vrijednost najravnijeg rožničnog meridijana
KON	kompresivna optička neurooptikopatija
MR	magnetska rezonancija
NOSPECS	indeks težine GO
Q	vrijednost decentracije ili ekscentriciteta
RMS	korijen srednje vrijednosti kvadrata, engl. <i>root mean square</i>
SE	sferni ekvivalent
SEsubj	sferni ekvivalent izmjeren subjektivno
STIR	engl. <i>short tau inversion recovery</i>
TBUT	engl. <i>tears break-up test</i>
TNF- $\alpha$	faktor nekroze tumora alfa
TSH-R	receptor za tireotropni hormon
TSHat	antitijela na tireotropni receptor
UZV	ehografija
VO	vidna oštrina

# 1. Uvod i svrha rada

## 1.1. Gravesova orbitopatija – pregled dosadašnjih spoznaja

### 1.1.1. Etiopatogeneza Gravesove orbitopatije

Gravesova bolest (GB) je multiorganska autoimuna bolest i najčešći je uzrok hipertireoze (1). Gravesova orbitopatija (GO) je autoimuna upala orbitalnog tkiva i najčešći ekstratiroidni simptom Gravesove bolesti. Literatura upućuje na to da su subkliničke lezije u orbiti uočljive u većine bolesnika s GB kada se koriste visokokvalitetne slikovne tehnike prikaza (2-6).

Riječ je o složenom autoimunom poremećaju koji može rezultirati deformacijom orbite te, u konačnici, gubitkom vida. Posljedično, GO ima značajan negativan učinak na kvalitetu života, mentalno zdravlje i socioekonomski status bolesnika. Većina (> 90%) bolesnika s GO ima GB, upalno autoimuno stanje uzrokovano autoantitijelima koja se vežu na tireotropni receptor u štitnjači (TSHAt) (7). Početak GO povezan je s GB u fazi hipertireoze. Orbitopatija se najčešće razvija usporedno s hipertireozom, iako joj može i prethoditi, ili se pojaviti nakon hipertireoze (8). Orbitalni fibroblasti meta su cijelog spektra autoimunog odgovora koji u konačnici inducira proliferaciju, prekomjernu adipogenezu (stvaranje novih masnih stanica diferencijacijom fibroblasta) i prekomjernu proizvodnju izvanstaničnog matriksa. Izvanstanični matriks sastoji se od glikozaminoglikana (GAG) kao što su hondroitin sulfat i hijaluronska kiselina (HK), a čija je karakteristika izrazita hidrofilnost (9). Antitijela na tireotropni receptor (TSHAt), visoko specifična za GB, prisutna su u gotovo svakog bolesnika s GO, a njihova koncentracija pozitivno korelira s težinom i aktivnošću bolesti (10). Tireotropni receptor (TSH-R), prisutan na stanicama štitnjače, fiziološki se nalazi na površini orbitalnih fibroblasta i na glavnoj suznoj žlijezdi, no u bolesnika s GO prekomjerno je izražen (11-13). Nakon vezanja za TSH-R orbitalnim tkivima, TSHAt pokreću imunološku kaskadu koja vodi do infiltracije aktiviranih B i T limfocita, kao i CD34+ fibrocita iz koštane srži, koji se diferenciraju u miofibroblaste ili adipocite. Posljedično dolazi do oslobađanja brojnih citokina i kemokina, kao što su interferon gama (IFN- $\gamma$ ), faktor nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6) i leukoregulin, koji snažno stimuliraju lokalnu sintezu GAG, uključujući HK. Akumulacija izrazito hidrofilne HK uzrokuje lokalnu retenciju tekućine, što rezultira edemom vezivnog



tkiva, ekstraokularnih mišića (EOM), orbitalne masti i suzne žlijezde, otežavajući vensku i limfnu drenažu orbitalnog sadržaja. Aktivacija periokularnih fibroblasta, zbog pojačane diferencijacije u adipocite, dovodi do augmentacije orbitalnog masnog tkiva. Navedena hipertrofija i hiperplazija dovodi porasta intraorbitalnog tlaka i protruzije očnih bulbusa, što se klinički manifestira kao proptoza ili egzoftalmus. Upalni proces zahvaća i EOM, narušavajući njihovu funkciju i onemogućavajući koordiniranu bulbomotoriku, što rezultira povremenom diplopijom. Dugotrajno upalno stanje dovodi do postupnog remodeliranja EOM te njihove fibroze, čija je posljedica trajno narušena pokretljivost bulbusa i trajna diplopija (13-15). Prema nekim autorima, autoimuni proces kod GO osim spomenutih citokina i kemokina uključuje i određene faktore rasta. Prekomjerna ekspresija receptora faktora rasta 1 sličnog inzulinu (IGF1-R) uočena je na orbitalnim fibroblastima, kao i na infiltrirajućim T i B limfocitima (16). Studije sugeriraju da je IGF1-R uključen u signalni put induciran vezanjem TSHa i TSH-R. Budući da predstavlja dio prethodno spomenutog kompleksa, IGF1-R pojačava proizvodnju citokina ovisnih o TSH-R, što dovodi do povećanog oslobađanja medijatora upale i rezultira povećanom proizvodnjom HK. Dok je uloga TSH-R kao autoantigenog supstrata GO široko prihvaćena, ostaje kontroverzija o tome je li IGF1-R također meta autoimunog odgovora (16, 17). Važno je napomenuti da se i TSH-R i IGF1-R ekspimiraju u orbitalnim tkivima, i njihova je ekspresija povećana u pacijenata s GO (18, 19). Hipotezu o značajnom utjecaju IGF1-R ilustrira ispitivanje iz 2017. koje je izvijestilo o dramatičnom smanjenju proptoze kod pacijenata s GO liječenih teprotumumabom (20). Ovaj nalaz dodatno su istaknule i studije koje su otkrile točke konvergencije za signalne putove TSH-R i IGF1-R u GO (21, 22).

Zhang i sur. dokazali su da su procesi adipogeneze i proizvodnje HK izraženiji u orbitalnom masnom tkivu, što u bolesnika s GO nije slučaj s adipogenezom na drugim mjestima izvan orbite. Suprotno patogenetskim obrascima u orbiti, u bijelom masnom tkivu adipogeneza dovodi do smanjenja količine hijalurona (23). Primijećeno je da kod bolesnika s hipertireozom količina bijelog masnog tkiva opada (24-26).

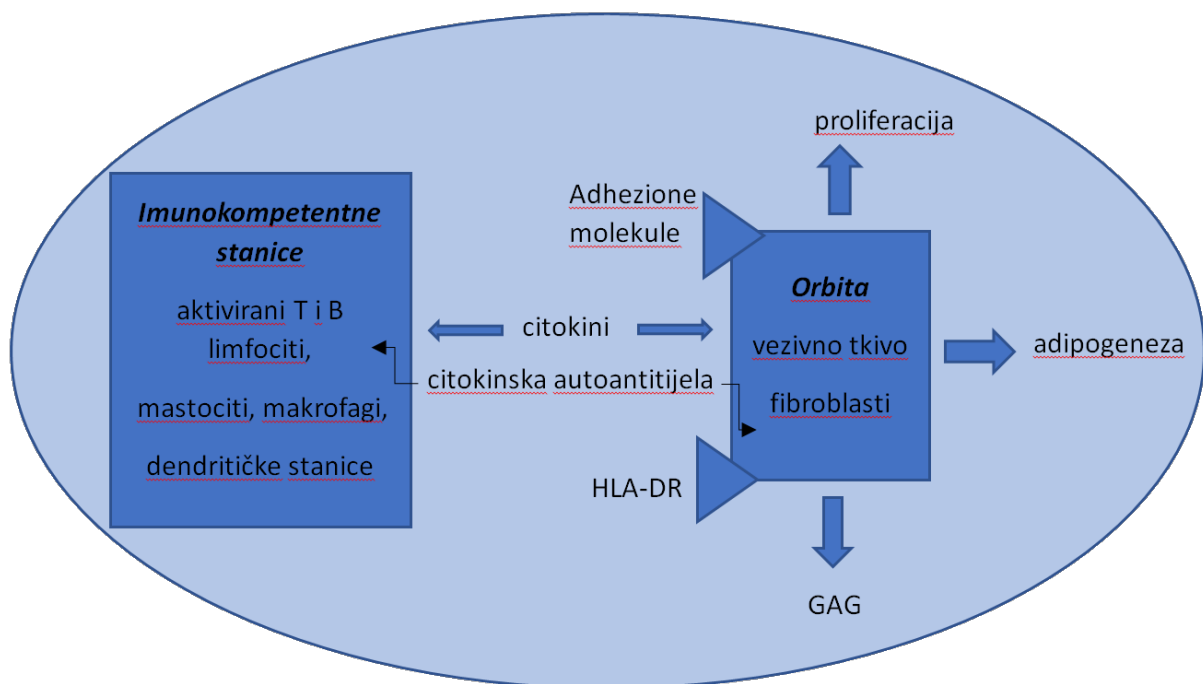
Središnji predmet ispitivanja o patogenezi Gravesove orbitopatije uglavnom su bili orbitalni fibroblasti, kao ključni faktor u ranoj patogenezi Gravesove orbitopatije. Studije objavljene 2015. uputile su na to da orbitalni fibroblasti potječu iz

mezenhimalnih matičnih stanica. Značajna je činjenica da orbitalni fibroblasti imaju potencijal diferencirati se adipogenezom, a također su moguće hondrogeneza i miogenezu, što upućuje na pluripotenciju orbitalnih fibroblasta (27, 2). Pored toga, Brandau i sur. uputili su na osteogenezu i neurogenezu u orbitalnim fibroblastima, kao i u orbitalnim mezenhimalnim matičnim stanicama pacijenata s GO. Kako tkiva pojedinaca bez GO nisu analizirana, nejasno je radi li se o značajci specifičnoj za bolest ili ne (28). Analiza protočnom citometrijom pokazala je kako su orbitalni fibroblasti pozitivni na CD90 (Thy-1) i negativni na CD45 (28, 29). Važno je napomenuti da su orbitalni fibroblasti, u usporedbi s fibroblastima drugdje u tijelu, posebno osjetljivi na upalne podražaje. Na primjer, njihova regulacija pomoću receptora CD40 čini ih metama za aktivaciju putem T limfocita (30). Poput orbitalnih fibroblasta, i fibrociti, CD34+ progenitorne stanice koštane srži, također migriraju iz cirkulacije na mjesta upale i ozljede, te se uočavaju u orbiti pacijenata s GO (31, 32). Spomenuti fibrociti izražavaju dva glavna autoantigena štitnjače, TSH-R i tireoglobulin (33). Pregled dostupnih studija pokazao je kako CD4+ i CD8+ T limfociti, kao i B limfociti, infiltriraju većinu promatranih orbita kod GO; a upućuje se i na to da razina infiltracije korelira s aktivnošću bolesti (34). Makrofagi se nalaze u orbitalnom prostoru tijekom rane faze bolesti, a monociti i mastociti također se uočavaju i povezuju s izlučivanjem čimbenika rasta trombocita, koji stimulira proliferaciju orbitalnih fibroblasta i proizvodnju HK u orbitalnim fibroblastima kako kod pacijenata s GO, tako i u osoba s GB bez GO (35, 36). Mastociti također proizvode prostaglandine, koji mogu pojačati adipogenezu. Općenito, jača spoznaja kako u razvoju GO postoje različiti čimbenici koji se preklapaju, što nameće potrebu za kombinacijom liječenja (37).

Bolesnici s teškoim oblikom GO imaju povećan rizik od recidiva hipertireoze, i malo je vjerojatno da će ostati u remisiji. Iako je nekoliko autora izvijestilo o korelacijama između titra TSHAt i prevalencije i/ili težine GO (38-41), činjenica da svi pacijenti s GO nemaju TSHAt sa stimulirajućim djelovanjem na TSH receptor dovela je do dva različita zaključka. Jedan od zaključaka je da možda postoji TSHAt signal u drugim potencijalnim kaskadama, a drugi koji se nameće jest moguće postojanje dodatnog autoantigena (42, 43). IGF1-R je privukao značajnu pozornost nakon dokaza da IgG u bolesnika s GO mogu inhibirati vezanje IGF1 i stoga su analogni inhibitornom imunoglobulinu koji veže TSH u štitnjači (16). Smith i sur. uočili su IgG sa širokim

rasponom „poticajne“ aktivnosti IGF1-R kod GO – od pojačane proliferacije orbitalnih fibroblasta do povećanog lučenja upalnih citokina i povećane proizvodnje GAG (44, 45). Međutim, izvješća drugih autora nisu uspjela dokazati da su takva antitijela IGF1-R prisutnija u bolesnika s GO nego u zdravih osoba, ili da su češća u bolesnika s GO nego u onih s GB bez orbitopatije (46, 47). Alternativa izravnoj aktivaciji IGF1-R koja dovodi do GO, mogućnost je sinergističkog učinka IGF1-R i TSH-R. Krieger i sur. opisali su sinergističko djelovanje TSH i IGF1 u stimulaciji pojačane produkcije HK u orbiti kod bolesnika s GO (21), (Slika 1).

Jedan od glavnih problema s kojima se suočavaju pacijenti s GO jest fibroza koja rezultira trajnim remodeliranjem mekih tkiva orbite. Fibroza je posljedica diferencijacije miofibroblasta iz orbitalnih fibroblasta, stimuliranih transformirajućim faktorom rasta- $\beta$ . Pokazalo se da pomoćni T limfociti tipa 17 (TH17) prisutni u fibrozi imaju sličan obrazac djelovanja kao kod drugih autoimunih stanja gdje su također pomoćni T limfociti pronađeni u autoimunim lezijama, poput plakova u pacijenata s multiplom sklerozom (9, 15).



Slika 1. Interakcije unutar orbite između upalnih stanica i orbitalnih fibroblasta u bolesnika s GO. Fibroblasti imaju središnju ulogu u patogenezi orbitalne upale. Autoantitijela uključena u proces su TSHAt i IGF-1At. Ekspresija TSH-R zbiva se na preadipocitima tijekom adipogeneze (21).

Fang i sur. uočili su značajno veći udio T limfocita koji proizvode IL-17A u pacijenata s GO u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom, kao i regrutiranje CD4+ i CD8+ T limfocita u orbiti kod bolesnika s GO. Pored toga, orbitalna tkiva s fibroznim promjenama u pacijenata s GO iskazala su više IL-17A receptora, IL-17A i njemu srodnih citokina u usporedbi sa zdravom kontrolom (48) .

### **1.1.2. Epidemiologija i faktori rizika za razvoj GO**

Klinička praksa upućuje na to da je razvoj GO uvjetovan složenom interakcijom prije svega okolišnih čimbenika, a manje genetskih. Određeni su aleli predisponirajući za razvoj GB. Štoviše, među pacijentima s GB, s orbitopatijom i bez nje, prepoznati su genetski modeli, no nijedan od polimorfizama nije se pokazao dovoljno pouzdano prediktivnim da bi podržao gensko testiranje kao metodu prevencije bolesti (49-51). Istovremeno, pušenje kao vanjski čimbenik identificiran je kao najvažniji modificirajući faktor bolesti u smislu razvoja težeg oblika, duljeg trajanja bolesti i slabijeg odgovora na terapiju (49).

Gravesova bolest češće pogađa žene u njihovu trećem do petom desetljeću i ima ukupnu prevalenciju od 0,5% (52). Različite studije uputile su na to da je GO učestalija u žena nego u muškaraca (53, 54). Međutim, teži oblici GO primijećeni su u starijih muškaraca (53). Važno je napomenuti kako u pacijenata s GB etnička pripadnost također ima značajan utjecaj na pojavu GO – dokazano je da Europljani imaju više od šest puta veći rizik od Azijaca. Prevladavajuće manifestacije GO također se razlikuju među pojedinim etničkim skupinama. Kod bijelaca najčešći su simptomi zahvaćenost mekog tkiva i retrakcija gornje vjeđe, dok su kod Azijaca učestaliji egzoftalmus i retrakcija donje vjeđe (51, 55, 56). Nedostatna je literatura o prevalenciji i kliničkim manifestacijama GO u afričkoj populaciji.

Nadalje, dob bolesnika i trajanje hipertireoze povezane s GB pozitivno koreliraju s rizikom od razvoja GO (57). Prosječna dob za početak bolesti orbite bila je 43,9 godina u muškaraca i 44,4 godine u žena, a bolest se u prosjeku manifestirala 2,5 godine od početka bolesti štitnjače. U žena je vjerojatnost za razvoj orbitopatije i hipotireoze bila veća nego u muškaraca, a manja je vjerojatnost u njih utvrđena za eutireozu. U usporedbi s mlađim ispitanicima, bolesnici stariji od 50 godina češće su imali simptome poremećaja motiliteta oka, asimetriju zahvaćenosti mekih tkiva, ograničeniji motilitet bulbusa prema gore i slabiju vidnu oštrinu (53).

U približno 15% pacijenata s GB koji inicijalno nemaju GO, ona će se razviti u prosjeku unutar 3-6 mjeseci od početka GB. Oko 2% pacijenata s GO razvit će teški oblik bolesti (58, 59). Multicentrična prospektivna studija iz 2018. predložila je model prediktivnog rizika od razvoja GO u pacijenata s GB s četiri ključna čimbenika rizika: orbitalna upala na početku GB, pušenje, trajanje disfunkcije štitnjače i titar TSHAt. Naposljetku je rezultat studije bio korisniji u identificiranju pojedinaca koji neće razviti GO tijekom liječenja GB, nego u predviđanju u kojih pacijenata postoji rizik od razvoja GO (59). Visok titar TSHAt u serumu povećava rizik od razvoja GO, pozitivno korelira s aktivnošću i težinom bolesti, te je prediktor slabijeg odgovora na imunosupresivno liječenje kao i rizika od recidiva nakon liječenja (60).

Prevalencija dijabetesa melitusa (DM) tipa 1 u bolesnika s GO veća je nego u zdravoj populaciji. Poznato je kako se kompresivna optička neurooptikopatija (KON) češće javlja u bolesnika s GO i DM, što upućuje na to da je DM čimbenik rizika za teži tijek bolesti (61).

Mnogi vanjski čimbenici utječu na pojavnost i težinu GO.

Pušenje je, vjerojatno zbog utjecaja oksidativnog stresa na humoralnu i staničnu imunost, jedan od najjačih čimbenika rizika (62). Pušenje, kako aktivno tako i pasivno, povezano je ne samo s većim rizikom od *de novo* razvoja GO, već i s težim simptomima, kao i s odgođenim i ograničenim ishodima imunosupresivne terapije (63- 65).

U pušača su uočeni dulja perzistencija i veći titar TSHAt u serumu tijekom i nakon liječenja GO, što može biti uzrokom veće pojavnosti rezistencije na kortikosteroidnu terapiju kao i ovisnosti o njoj (60). U pušača duhana također su zabilježene češća *de novo* pojava kao i egzacerbacija već postojeće GO nakon liječenja radiojodom (66, 67).

Nadalje, prolazna disfunkcija štitnjače, koja se može manifestirati kao hipertireoza ili hipotireoza, povezana je s većim rizikom razvoja, progresije i teškog tijeka GO u usporedbi s eutireoidnim pacijentima (68). Radikalno liječenje hipertireoze radiojodom (<sup>131</sup>I), najvjerojatnije putem povećanja koncentracije TSHAt u serumu uzrokovano prolaznom upalom štitnjače, može prouzročiti *de novo* razvoj GO, te povećava rizik od progresije već postojeće bolesti u otprilike 15 % bolesnika. (60, 68).

U listopadu 2009., Amsterdamska deklaracija Europske grupe za GO (EUGOGO) navela je da se učestalost i pobol uzrokovan GO mogu znatno smanjiti preventivnim mjerama poput edukacije bolesnika s GB na rane simptome GO, u prestanku pušenja, žurnog saniranja hipotireoze nakon aplikacije radioaktivnog joda i poboljšanog ranog pristupa specijalističkoj skrbi (69).

### **1.1.3. Klinička slika, procjena kliničke aktivnosti i težine bolesti**

Iako je u rutinskoj kliničkoj praksi uspostavljen opći konsenzus za procjenu GO, prema preporukama Europske skupine za Gravesovu orbitopatiju (EUGOGO) iz 2021. godine (70), klinička je prosudba subjektivna, što ponekad dovodi do kliničkih i terapijskih izazova. Blagi slučajevi GO često se pogrešno dijagnosticiraju kao alergijski konjunktivitis, što produljuje put od dijagnoze do adekvatne terapije bolesti (71).

Dijagnoza GO uglavnom se temelji na tipičnim oftalmološkim znakovima i simptomima u bolesnika s GB. Valja naglasiti kako orbitalna patologija također može i prethoditi pojavi hipertireoze, razviti se bez nje (eutireoidna GO) ili pratiti hipotireozu tijekom liječenja GB (72).

Upalni proces očituje se crvenilom i kemozom, hiperemijom vjeđa i karunkule, osjećajem napetosti u orbiti i bolovima iza bulbusa, kao i poremećenom bulbomotorikom koja rezultira dvoslikama. Retrakcija gornje vjeđe i egzoftalmus dovode do pretjerane izloženosti rožnice vanjskim utjecajima, što rezultira njezinom iritacijom koju pacijenti opisuju kao osjećaj stranog tijela ispod vjeđa, pa se često javlja kompenzacijska prekomjerna hipersekrecija suza (73).

GO je povezana sa sindromom suhog oka jer proteomika suzne tekućine u ovih pacijenata pokazuje pojačanu regulaciju upalnih, kao i smanjenu regulaciju zaštitnih proteina. Pored toga, u pacijenata se javlja i imunološki posredovana disfunkcija glavne suzne žlijezde. Svi spomenuti čimbenici doprinose oštećenju površine oka, jer je rožnica izložena zbog retrakcije vjeđa i proptoze, smanjenog izlučivanja suza, sniženih vrijednosti *tears break-up* testa, kao i smanjene koncentracije vrčastih stanica (74-76).

Tijek GO obično je dvofazan – nakon razdoblja aktivne upale koja najčešće traje 18 do 36 mjeseci, dolazi do kronične neaktivne faze. Oftalmološki simptomi i znakovi

mogu se manifestirati unilateralno, bilateralno ili bilateralno asimetrično. Među biološkim markerima koje možemo identificirati laboratorijskim testovima, najveću vrijednost u postavljanju dijagnoze ima titar TSHAt. (77)

#### 1.1.4. Klinička klasifikacija

Terapijski pristup ovisi o težini orbitalne bolesti, kao i o aktivnosti upalnog procesa. Godine 1989. predložena je klinička klasifikacija nazvana Clinical Activity Score (CAS), čiji je cilj bio što preciznije razlikovanje aktivne i stacionarne faze bolesti na temelju klasičnih simptoma akutne upale kao što su bol, crvenilo, edem i funkcionalno oštećenje. Do danas se koristi modificirana verzija ljestvice CAS. Po jedan bod dodjeljuje se za prisutnost svakog od sedam procijenjenih simptoma, kako je prikazano u tablici 1. Zbroj jednak ili veći od tri boda upućuje na aktivni upalni proces i potencijalnu učinkovitost imunosupresivne terapije (78).

Tablica 1. Clinical Activity Score, CAS (izmijenjen od strane EUGOGO nakon Mourits et al.). Za prisutnost svakog od procijenjenih parametara daje se po jedan bod, a zbroj definira kliničku aktivnost (78):

<b>Inicijalna procjena CAS, bodovana 1–7*</b>	
Bol	1 Spontana orbitalna bol
	2 Orbitalna bol uslijed bulbomotorike
Crvenilo	3 Eritem očnih kapaka
	4 Crvenilo konjunktive uslijed aktivne GO
Edem	5 Edem vjeđa
	6 Kemoza
<b>Naknadna procjena CAS (nakon razdoblja od 1-3 mjeseca), bodovana 1-10**</b>	
Poremećaj funkcije	8 Smanjenje pokreta očiju u bilo kojem smjeru iznad 5 (tijekom 1-3 mjeseca)
	9 Smanjenje vidne oštine za 1 liniju na Snellenovom grafikonu (tijekom 1-3 mjeseca)
Proptoza	10 Povećanje proptoze za 2 mm (tijekom 1-3 mjeseca)

\* Procjena kliničke aktivnosti (CAS) prema klasifikaciji EUGOGO označava CAS < 3 kao neaktivnu GO, dok CAS ≥ 3 predstavlja aktivnu GO.

\*\*CAS od deset stavki, uključujući povećanje egzoftalmusa od ≥2 mm, smanjenje motiliteta oka od ≥8° ili smanjenje vidne oštine u zadnja 1-3 mjeseca, koristan je za procjenu progresije GO nakon prvotne procjene (70).

EUGOGO klasificira ozbiljnost bolesti kao blagu, umjerenu do tešku, i tešku ili kompromitirajuću za vidnu funkciju GO (Tablica 2). Također, utvrđena je povezanost kliničke aktivnosti (CAS) i ozbiljnosti (Clinical Severity Score /CSS) bolesti. Dok komponenta CAS obuhvaća subjektivne simptome (bol) i upalne znakove (otok,

crvenilo, ispade funkcije), CSS procjenjuje veličinu vrijednosti proptoze, retrakciju vjeđa, stupanj diplopije i zahvaćenost rožnice (79).

Pojednostavljenija klasifikacija VISA koristi samo četiri znaka (oštrina vida, upala, poremećaji motiliteta i izgled), te tako nije u izravnoj korelaciji s EUGOGO CAS i CSS.

Stoga valja upozoriti na to da EUGOGO i VISA nisu međusobno zamjenjivi. Ova je razlika osobito važna kada se tumači njihova procjena odgovora na liječenje u kliničkim ispitivanjima (77).

Tablica 2 . Klasifikacija težine bolesti EUGOGO (70)

Klasifikacija	Kliničke osobitosti
Blaga GO	Bolesnici čije značajke GO imaju samo manji utjecaj na svakodnevni život, bez dovoljnog opravdanja za uvođenje imunomodulatorne terapije ili kirurško liječenje. Prisutne su jedna ili više od sljedećih značajki: <ul style="list-style-type: none"> <li>• manja retrakcija vjeđe (&lt; 2 mm)</li> <li>• blaga zahvaćenost mekih tkiva</li> <li>• egzoftalmus do 3 mm iznad normale za rasu i spol</li> <li>• odsutna ili povremena diplopija uz izloženost rožnice koja reagira na lubrikante</li> </ul>
Umjerena do teška GO	Pacijenti čija GO ne ugrožava vid ali ima dovoljan utjecaj na svakodnevni život da opravda rizike imunomodulatorne terapije (ako je aktivna) ili kirurške intervencije (ukoliko je neaktivna). Prisutne su dvije ili više od sljedećih značajki: <ul style="list-style-type: none"> <li>• retrakcija vjeđe <math>\geq</math> 2 mm</li> <li>• umjerena ili teška zahvaćenost mekih tkiva</li> <li>• egzoftalmus <math>\geq</math> 3 mm iznad normale za rasu i spol</li> <li>• povremene ili konstantne dvoslike</li> </ul>
Vrlo teška ili kompromitirajuća za vidnu funkciju GO	Bolesnici s kompresivnom optičkom neuropatijom i/ili oštećenjem rožnice

Smjernice EUGOGO također se koriste i za procjenu utjecaja GO na kvalitetu života pacijenata (70). Međunarodno priznat upitnik o GO vezan za kvalitetu života validiran je u smislu ishoda na vidnu funkciju, kao i za kozmetsku pojavnost bolesnika. Podatci upućuju na to da izgled ima negativniji učinak na anksioznost i depresiju od vidne funkcije (80-82) .

U kliničkoj praksi također je važno procijeniti težinu bolesti kako bi se identificirali bolesnici s najvećim rizikom od teškog oblika GO koji kompromitira vidnu funkciju.



Klasifikacije koje se rabe u tu svrhu su indeks NOSPECS (83-85) i indeks VISA (86), prikazani u tablicama 3 - 5.

Tablica 3. **NOSPECS** za klasifikaciju težine bolesti (83)

Kategorija*	Definicija - engleski	Definicija - hrvatski
0	No physical signs or symptoms	Nema fizičkih znakova ili simptoma
1	Only signs, no symptoms (signs limited to upper eyelid retraction and eyelid lag)	Samo znakovi, bez simptoma (retrakcija i zaostajanje gornje vjeđe)
2	Soft tissue involvement (symptoms and signs)	Zahvaćenost mekog tkiva (simptomi i znakovi)
3	Proptosis	Proptoza
4	EOM involvement	Zahvaćenost EOM
5	Corneal involvement	Zahvaćenost rožnice
6	Sight loss (optic nerve involvement)	Gubitak vida (zahvaćenost vidnog živca)

\* Kategorije su rezultat zahvaćenosti različitih dijelova orbitalnog prostora patološkim supstratom.

Tablica 4. Klasifikacija VISA (engl. Vision, Inflammation, Strabismus, Appearance, VISA) (86)

Rangiranje bolesti (engl./hrv.)	Stupanj zahvaćenosti*
Vision / Vid	da/ne
Inflammation/ Upala 0-8	/8
Strabismus /Strabizam 0-3	/3
Restriction/Ograničenje 0-3	/3
Appearance, Exposure/Izgled, Izloženost	Blaga/umjerena/teška

\*Zbroj bodova iz svake kategorije jednak je ukupnom bodovnom iznosu klasifikacije VISA.

Tablica 5. Tablica **VISA** koja klasificira upalu. Bolesnici s umjerenim indeksom upale (manje od 4) liječeni su konzervativno. Bolesnicima s visokim ocjenama (iznad 5) ili s dokazom progresije upalnog procesa predlaže se agresivnija terapija (86).

Karunkularni edem:	0 – Odsutan
	1 – Prisutan
Kemoza	0 – Odsutna
	1 – Konjunktiva leži iza sive linije kapaka
	2 – Konjunktiva se proteže ispred sive linije kapaka
Konjunktivalna hiperemija:	0 – Odsutna
	1 – Prisutna
Hiperemija kože vjeđa:	0 – Odsutna
	1 – Prisutna
Edem vjeđa :	0 – Odsutan
	1 – Prisutan, ali bez suvišnog tkiva
	2 – Prisutan i uzrokuje tumefakciju
Retrobulbarna bol:	U miru: 0 – Odsutna; 1 – Prisutna
	Pogledom izazvana: 0 – Odsutna; 1 – Prisutna
Dnevna varijacija: :	0 – Odsutna
	1 – Prisutna

\*Zbroj bodova iz svake kategorije jednak je ukupnom bodovnom iznosu klasifikacije.

### 1.1.5. Dijagnostika

Ne postoje niti jedan specifičan klinički nalaz ili laboratorijska pretraga koji bi bili patognomonični za GO. Često su prisutne nespecifične tegobe suhog oka, poput osjećaja stranog tijela, crvenila, zamućenja vida, fotofobije, bliještanja ili prekomjernog suzenja (85), međutim postoje i dodatni simptomi koji uključuju zabrinutost zbog vlastitog izgleda, retrobulbarnu nelagodu, edem vjeđa koji se pogoršava ujutro, diplopiju i neuobičajeno smanjenu vidnu funkciju (87).

Uobičajeni klinički znakovi su retrakcija gornje vjeđe, edem i/ili eritem vjeđe s dnevnim varijacijama, proptoza, poremećaj motiliteta EOM, kemoza, edem karunkule i plike semilunaris (88, 50). Paradoksalno, ptoza gornje vjeđe također može biti znak GO (89). Klinička procjena GO usredotočuje se na određivanje kliničke aktivnosti (CAS) i težine (NOSPECS) bolesti na temelju procjene vidne oštrote, kolornog vida, motiliteta EOM, rezultata perimetrije i egzoftalmometrije, procjene periokularnog područja, pregleda procjepnom svjetiljkom i pregleda fundusa u midrijazi (70).

U usporedbi s kontrolnom skupinom, pacijenti s GO imaju značajno veću učestalost ( $p < 0,01$ ) retrakcije vjeđe (38%), von Graefeovog znaka (36%) i lagoftalmusa (16%) (90).

Uočavanje nepotpunog zatvaranja vjeđe, tj. lagoftalmusa, uz promatranje položaja gornje vjeđe u odnosu na gornji limbus u primarnom pogledu, kao i zaostajanje vjeđe pri dinamičkom kretanju prema dolje, tj. von Graefeov znak, važni su klinički znakovi pri otkrivanju pacijenata oboljelih od GO.

Referentne egzoftalmometrijske vrijednosti variraju ovisno o rasi – gornja referentna granica za protruziju bulbusa je 18,6 mm za muškarce azijskog podneblja, 21,7 mm za bijelce i 24,7 mm za muškarce afričkog podrijetla (91, 92). Općenito, odrasle žene svih rasa imaju niže vrijednosti egzoftalmometrije u usporedbi s muškarcima. Razlika veća od 2,0 mm između oba oka svakog pacijenta, neovisno o rasnoj pripadnosti, smatra se nefiziološkom (85).

Laboratorijske pretrage indicirane su u slučaju sumnje na disfunkciju štitnjače; međutim, neki pacijenti s GO možda neće imati abnormalnosti u testovima takvog probira (85). Preporučeni inicijalni probir kod sumnje na hipertireozu je određivanje slobodnog T4 u serumu, slobodnog ili ukupnog T3 i TSH. Kada se razmatraju u kombinaciji s bolešću štitnjače, istovremeno povišene razine slobodnog T4 i snižene razine TSH obično su dovoljne za potvrdu dijagnoze hipertireoze. U bolesnika sa sumnjom na bolest štitnjače i normalnim testovima probira štitnjače, sljedeće dodatne laboratorijske analize mogu otkriti eutireoidnu GO: TSHAt, inhibitorni imunoglobulini koji se vežu na štitnjaču, imunoglobulini koji stimuliraju štitnjaču i antimikrosomalna protutijela (93, 94).

#### **1.1.6. Slikovna evaluacija GO**

Slikovni prikazi orbite kao što su magnetska rezonancija (MR), kompjutorizirana tomografija (CT) i ehografija (UZV) pokazuju povećanje ekstraokularnih mišića, volumena orbitalnog masnog tkiva i glavne suzne žlijezde (95, 96). Promjene su bilateralne u 90% i simetrične u 70% slučajeva. Bolesnici s GO mogu imati izraženu ekspanziju orbitalne masti bez vidljivog povećanja EOM (tip 1), dok drugi pokazuju samo fuziformno povećanje EOM (tip 2). Iako su u većini slučajeva tetive pošteđene,

u GO se viđa i povećanje EOM sa zahvaćenošću tetiva. Dok se povećanje donjeg rektusa u bolesnika s GO često javlja rano, čini se da se medijalni i lateralni rektusi volumno povećavaju proporcionalno težini bolesti. Može se vidjeti i povećanje kompleksa gornjeg rektusa i levatora gornje vjeđe (97). S obzirom da je bolest inducirana upalnim odgovorom unutar različitih orbitalnih tkiva, povećanje volumena glavne suzne žlijezde također je jedan od znakova bolesti (95, 96).

Slikovni prikaz GO ima važnu ulogu u diferencijalnoj dijagnozi i interdisciplinarnom liječenju bolesnika s GO. Neophodan je kod nejasne ili asimetrične proptoze, kod sumnje na KON uslijed proliferacije orbitalnih mekih tkiva posredovane upalnim procesom, kao i prije koštane dekompresije orbite (98).

Ultrazvučni prikaz orbite karakteriziraju niski troškovi, kratko vrijeme pregleda i odsustvo ionizirajućeg zračenja (99, 100). Unatoč tome, ultrazvukom nije moguće jasno diferencirati kliničku aktivnost bolesti, niti je procjena involviranosti orbitalnog tkiva upalnim procesom dovoljno precizna. Ultrazvučno ispitivanje orbite nije tako učinkovito kao CT u ocrtavanju odnosa orbitalne patologije i susjednih struktura, a nije ni pouzdano u prikazivanju lezija stražnje orbite te onih koje zahvaćaju koštane strukture. Točnost mjerenja parametara EOM podložno je subjektivnosti osobe koja vrši pretragu, i znatno je niža nego pri CT i MR. Stoga orbitalni ultrazvuk ne pruža dovoljno kliničkih podataka da bi predstavljao apsolutnu alternativu slikovnim prikazima CT ili MR (95, 96).

Iako je morfološka diferentnost CT slična onoj MR, potonja je najučinkovitiji alat ne samo u postavljanju početne dijagnoze, već i u praćenju tijeka GO. Produženo vrijeme T2 EOM prije liječenja povezano je s dobrim odgovorom na orbitalno zračenje, a snimanje STIR ili *short tau inversion recovery*, korisno je u predviđanju ishoda imunosupresivne terapije u GO. Također, visok intenzitet signala u slikama T2 povezan je s dobrim odgovorom na pulsnu terapiju kortikosteroidima (101). MR se čini najadekvatnijom slikovnom metodom utvrđivanja kliničke aktivnosti bolesti jer može vizualizirati upalne lezije prisutne u GO. Također može predvidjeti ishod imunosupresivne terapije za GO.

MR otkriva dvije vrste egzoftalmusa. Jedan je rezultat povećanja volumena masnog tkiva i opaža se kod mlađih pacijenata, a drugi nastaje povećanjem EOM i dominantniji je kod starijih. MR može vizualizirati proptozu u transverzalnim i parasagitalnim presjecima, a edem u zahvaćenim ravnim EOM vidi se s visokim

intenzitetom signala. Iako se ne koristi rutinski, dodatni izračun vremena relaksacije T2 omogućuje razlikovanje akutne upale od kroničnog, fibroznog oblika (102, 103), što je za kliničara ključno u procjeni hoće li pacijent imati koristi od imunosupresivne i/ili terapije zračenjem.

Također, slikovni prikaz MR jasnije od kliničkog pregleda diferencira aktivno upalne od fibrotičnih promjena u orbiti, kao i u slučaju nejasne etiologije samog upalnog procesa. Pri praćenju odgovora na imunosupresivnu terapiju potrebni su višestruki slikovni prikazi. Nalazi MR mogu biti ključni u otkrivanju aktivnosti bolesti u apeksu orbite kada su klinički znakovi nedovoljno jasni za interpretaciju. Osim toga, slikovne metode prikaza otkrivaju abnormalnosti u 90% pacijenata s Gravesovom bolešću bez simptomatske orbitalne bolesti (104).

Međutim, CT prikaz orbite neophodan je prigodom planiranja koštane dekompresije (prije i poslije kirurškog zahvata, kako bi mu se odredili mjesto i opseg), kao i u slučajevima kada MR nije dostupna (105). Volumno povećanje u apeksu orbite i maksimalni medijalni promjer rektusa u koronalnom presjeku važni su slikovni prediktori distireoidne KON (106).

Također, identifikacija varijacija u anatomiji kribriformne ploče kritična je u izbjegavanju ijatrogene ozljede tijekom koštane dekompresije medijalne stijenke, što može rezultirati duralnom laceracijom i rinorejom cerebrospinalne tekućine (107).

Prednosti i nedostaci slikovnih prikaza CT i MR navedeni su u tablici niže (Tablica 6). Neuroradiološki nalaz u GO prikazuje edem orbitalnog tkiva, povećanje ekstraokularnih mišića i povećanje volumena retrobulbarnog masnog tkiva, što može rezultirati proptozom i elongacijom optičkih živaca (104). U stadiju kada se bolest više ne smatra klinički aktivnom, taloženje kolagena u zahvaćenim mišićima rezultira fibrozom i može biti povezano s taloženjem masti. Indikacija za slikovnu pretragu također je i sumnja na neku drugu diferencijalnu dijagnozu. Osim definicije proptoze, najvažniji morfološki kriterij tipičan za GO je vretenasto povećanje više od jednog ekstraokularnog mišića ( $> 4$  mm) bez zahvaćenosti odgovarajuće tetive, što se najbolje vidi na aksijalnim prikazima oba modaliteta snimanja (109). Osim toga, prezentacija preferabilnosti zahvaćenosti EOM (počevši s povećanjem donjeg rektusa, a potom i medijalnog, gornjeg te na kraju i lateralnog EOM) specifičan je nalaz koji se najbolje vidi na koronalnim snimkama. U slučaju dugotrajne bolesti primjećuje se „spontana koštana dekompresija” u području medijalnog koštanog zida

orbite. Sindrom „pretrpanosti orbitalnog apeksa” (engl. *crowding orbital apex syndrome*) uglavnom je odgovoran za kompresiju vidnog živca koja klinički rezultira padom vidne oštine zbog optičke neuropatije (110- 113).

Tablica 6. Usporedba diferentnosti slikovnih prikaza MR i CT (108) .

	MR	CT
Detaljna anatomija orbite	+++	+
EOM	+++	+++
Masno tkivo	+++	+++
Koštano tkivo/ kalcifikacije	+	+++
Paranasalni sinusi	++	+++
Apeks orbite	+	+++
Sinusi nakon dekompresije	+	+++
Mogućnost višedimenzionalnog pregleda	+++	+++
Informacije o kliničkoj aktivnosti bolesti	+++	0
Kontraindikacije:		
Klaustrofobija	++	0
Elektronički implantati	apsolutna	ne postoji
Radijacijska ekspozicija	0	++
Trajanje pregleda	30 minuta	5 minuta
Dostupnost	+	+++

### 1.1.7. Diferencijalna dijagnoza

U razmatranju diferencijalne dijagnoze treba imati na umu da je GO najčešći uzrok upale orbitalnih tkiva, čineći približno 60% svih orbitalnih upalnih stanja u populaciji u dobi od 21 do 60 godina, te 40% svih orbitalnih upalnih stanja u populaciji u dobi iznad 60 godina (58).

Brojna upalna stanja koja zahvaćaju orbitalno tkivo mogu, u različitoj mjeri, oponašati GO. Iako većinom imunološki posredovana i benigna, ta stanja mogu biti u značajnoj mjeri lokalno agresivna, s posljedičnim gubitkom vidne funkcije. Najčešće upalno stanje koje zahvaća orbitalna tkiva i oponaša GO jest idiopatska orbitalna upala. Druge, rjeđe bolesti orbite koje treba uzeti u obzir su infekcije, orbitalne manifestacije sistemskih bolesti, primarne i sekundarne orbitalne neoplazme te orbitalne vaskularne malformacije (114).

Idiopatska orbitalna upala je benigno stanje koje se može manifestirati u različitim kliničkim oblicima, bez jasnog i vidljivog uzroka (115-118). Klinički oblici u kojima se pojavljuje uključuju pseudotumor orbite, miozitis, dakrioadenitis, periskleritis, optički perineuritis i Tolosa-Huntov sindrom (114). Za razliku od GO, idiopatska orbitalna upala češće je unilateralna (115, 116, 118). U najvećem broju slučajeva nije povezana s disfunkcijom štitnjače i češće je jednostrana. Za razliku od GO, idiopatska orbitalna upala utječe na EOM od ishodišta do hvatišta tetive, pa oni poprimaju cjevasti izgled (121,122). Dok GO obično zahvaća gornji, donji i srednji rektus, idiopatska orbitalna upala češće zahvaća lateralni rektus. Difuzni oblik idiopatske orbitalne upale može se manifestirati upalom orbitalnog masnog tkiva ili strukturom inflamatorne mase koja zahvaća sve orbitalne strukture, slično limfomu. Međutim, koštane strukture obično su očuvane (115). Ostala stanja koja oponašaju GO rjeđa su i navedena u tablici 7 (114).

Tablica 7. Orbitalne bolesti koje oponašaju GO (114)

<b>Idiopatska orbitalna upala</b>	Pseudotumor orbite
	Miozitis
	Dakrioadenitis
	Periskleritis
	Optički neuritis
	Tolosa-Huntov sindrom
<b>Sarkoidoza</b>	
<b>Sjögrenov sindrom</b>	
<b>Vaskulitisi</b>	Churg-Straussov sindrom
	Poliarteritis nodosa
	Arteritis divovskih stanica/Temporalni arteritis
	Wegenerova granulomatoza
<b>Rijetke orbitalne upale</b>	Amiloidoza
	Sistemski lupus
	Psorijatični artritis
	Lymeova bolest
	Crohnova bolest
	Behcetova bolest
	Stillova bolest
	Orbitalna ksantogranulomatoza
	Brownov sindrom
<b>Infektivne orbitalne upale</b>	Orbitalni celulitis
<b>Orbitalni tumori</b>	Primarni – limfom, meningeom, hemangiom, gliom optičkog živca, melanom, rabdomiosarkom
	Sekundarni – karcinom dojke, pluća, prostate;

	gastrointestinalni karcinomi, karcinom bubrega
<b>Rijetki limfoproliferativni poremećaji</b>	Benigna limfoidna hiperplazija
	Atipična limfoidna hiperplazija
<b>Orbitalne arteriovenske malformacije</b>	Karotidno-kavernozna fistula
	Limfangiom
	Variksi orbite
	Kavernozni hemangiom
	Kavernozni hemangiopericitom
<b>Bolest povezana s IgG4 protutijelima</b>	

Tablica 8 uspoređuje GO s diferencijalno dijagnostički sličnim orbitalnim stanjima koja valja razmotriti s obzirom na disfunkciju štitnjače, opseg zahvaćenosti bolešću i prisutnost TSHAt (114).

Tablica 8. Glavna klinička obilježja GO i ostalih orbitalnih stanja koja je oponašaju, pomoć u diferencijalnoj dijagnozi (114)

	<b>Disfunkcija štitnjače</b>	<b>Uobičajena zahvaćenost orbita</b>	<b>TSHAt</b>
<b>GO</b>	Gotovo uvijek prisutna (98%)	bilateralna	+++
<b>Idiopatska orbitalna upala</b>	Rijetko prisutna	unilateralna	-
<b>Sarkoidoza</b>	Rijetko prisutna	bilateralna	-
<b>Sjögrenov sindrom</b>	Rijetko prisutna	bilateralna	-
<b>Vaskulitis</b>	Rijetko prisutna	unilateralna	-
<b>Infektivne orbitalne upale</b>	Rijetko prisutna	unilateralna	-
<b>Orbitalni limfom</b>	Rijetko prisutna	unilateralna	-
<b>Druge orbitalne neoplazme</b>	Rijetko prisutna	unilateralna	-
<b>Karotidno-kavernozna fistula</b>	Rijetko prisutna	unilateralna	-
<b>Bolest povezana s IgG4 protutijelima</b>	Rijetko prisutna	bilateralna	-

### 1.1.8. Terapija GO

Kod GO, sve je veća svijest o potrebi rane dijagnoze, kao i multidisciplinarnе suradnje liječnika obiteljske medicine, endokrinologa, specijaliste nuklearne medicine i oftalmologa. Kortikosteroidi i dalje predstavljaju glavno uporište liječenja; međutim, recidiv je česta pojava po ukidanju terapije. Nadalje, po završetku medikamentoznog liječenja u više od 60% slučajeva normalni odnosi unutar



anatomije orbite nisu uspostavljeni, pa je potrebna vješta rehabilitacijska kirurgija. Klinička ispitivanja pokazala su znatnu korist od dodavanja antiproliferativnih lijekova (kao što su mikofenolat, ciklosporin A, azatioprin, metotreksat), kako bi se spriječile egzacerbacije nakon prestanka uzimanja glukokortikoida. Nadalje, obećavajućima su se pokazale ciljane biološke terapije, uključujući teprotumumab, koji smanjuje proptozu, rituksimab (anti-CD20 agens), koji smanjuje upalu, i tocilizumab (inhibitor IL-6 signalnog puta), koji potencijalno djeluje na oba klinička znaka. Orbitalna radioterapija upitna je u kombiniranoj terapiji zbog značajnih nuspojava (123) .

U terapijskom pristupu potrebno je učiniti sve kako bi se uklonili čimbenici rizika, te kako bi se spriječila *de novo* pojava GO ukoliko se sumnja na GB, kao i progresija već postojeće GO. Adekvatna kontrola disfunkcije štitnjače od najveće je važnosti. Budući da i hipertireoza i hipotireoza negativno utječu na GO, primarni cilj u liječenju podrazumijeva postizanje i održavanje eutireoidnog stanja (68, 124).

Visoke serumske koncentracije TSHAt, poput peterostrukog povećanja, povezane su s prisutnošću GO u djece i u odraslih s GB i Hashimotovim tireoiditisom (125, 126). Sve bolesnike s GB, bez obzira na prisutnost GO, treba poticati na prestanak pušenja. Povezanost između GO i pušenja temelji se na jasnim dokazima (127): pušenje povećava rizik od GO u bolesnika s GB (127); pušači imaju teži klinički oblik GO (127); razvoj ili progresija GO nakon liječenja radioaktivnim jodom (RAI) češća je u pušača (65, 128); pušači imaju odgođen ili čak lošiji ishod imunosupresivnog liječenja (129); prestanak pušenja vjerojatno je povezan s boljim ishodom GO (130).

Terapija radioaktivnim jodom (RAI) nosi određeni rizik od progresije postojeće, kao i *de novo* pojave GO (131). Vjerojatnije je da će se razviti u pušača (128) i bolesnika koji boluju od GB manje od 5 godina (132), dok je manje vjerojatna u bolesnika s dugotrajnom i neaktivnom GO (124). Progresija GO povezana s RAI može se spriječiti istodobnim kratkotrajnim liječenjem oralnim prednisonom (133). Preporučena doza od 0,3-0,5 mg (134) trebala bi se primijeniti kod bolesnika koji su pod povećanim rizikom od progresije i/ili *de novo* razvoja GO (pušači, visoke razine TSHAt, teška hipertireoza, postojeći GO). Preporučuje se profilaksa primjenom niskih doza i.v. kortikosteroida, što zahtijeva dan hospitalizacije tjedno tijekom 4 tjedna. Kortikosteroidna profilaksa učinkovita je i sigurna (135).

Liječenje GO planira se individualno, a izbor liječenja trebao bi se temeljiti na procjeni kliničke aktivnosti i težine GO. Što ranije upućivanje u specijalizirane centre za liječenje GO ključno je za većinu bolesnika. U blagoj i aktivnoj GO najčešće je dovoljna regulacija čimbenika rizika (pušenje, disfunkcija štitnjače, visoka razine antitijela na receptore tireotropina u serumu, liječenje radioaktivnim jodom i hiperkolesterolemija), lokalni tretman poput lubrikanata površine oka, kao i terapija selenom. Ukoliko je odabrano liječenje GB radioaktivnim jodom, potrebna je oralna profilaksa niskim dozama prednizona, osobito ako su istodobno prisutni i spomenuti čimbenici rizika. Kod aktivno umjerene do teške GO, kao i kod za vidnu funkciju prijeteće GO, antitireoidni lijekovi imaju prednost pri liječenju Gravesove hipertireoze. Kod srednje teške do teške i aktivne GO, i.v. kortkosteroidi su učinkovitiji i bolje se podnose od oralnih kortkosteroida. Na temelju omjera učinkovitosti i sigurnosti, troškova i dostupnosti lijeka te dugoročne učinkovitosti, kombinacija i.v. metilprednizolona i natrijevog mikofenolata preporučuju se kao prva linija liječenja. Kumulativna doza od 4,5 g i.v. metilprednizolona kroz 12 tjednih infuzija optimalan je režim. Alternativno, veće kumulativne doze metilprednizolona koje ne prelaze 8 g mogu se koristiti kao monoterapija u najtežim slučajevima, kao i kod stalno prisutne i povremene diplopije. Druga linija za umjerenu do tešku i aktivnu GO uključuje (a) drugi ciklus i.v. metilprednizolona kumulativno do 7,5 g nakon detaljne oftalmološke i biokemijske evaluacije; (b) oralni prednizon/prednizolon u kombinaciji s ciklosporinom ili azatioprinom; (c) orbitalnu radioterapiju u kombinaciji s oralnim ili i.v. glukokortikoidima, (d) teprotumumab; (e) rituksimab i (f) tocilizumab. GO koja prijeti vidnoj funkciji liječi se davanjem nekoliko visokih pojedinačnih doza i.v. metilprednizolona tjedno, a ukoliko liječenje ne polučiti željene rezultate, neophodna je hitna orbitalna koštana dekompresija (70).

Kortkosteroidi su glavni lijekovi u liječenju GO, no mehanizam djelovanja visokih doza ostaje uglavnom neobjašnjen i stoga treba voditi računa o njihovim štetnim učincima (136). Iako je poznato da kortkosteroidi smanjuju upalu, moguće je i njihovo izravno djelovanje na adipocite, uključujući inhibiciju procesa „posmeđivanja“ orbitalnih masnih stanica (137).

Rehabilitacijski kirurški zahvati poput koštane dekompresije orbite, kirurgije strabizma kao i kirurgija vjeđa, indicirani su pri neaktivnoj rezidualnoj GO (70).

### 1.1.9. GO i refrakcija oka – dosadašnje spoznaje

Literatura koja govori o refrakcijskim promjenama u GO je oskudna. Utvrđeno je da su receptori hormona štitnjače prisutni u svim tkivima i organima tijela osim u mozgu, slezeni i testisu, pa je posve vjerodostojan zaključak kako tonus glatkih vlakana cilijarnog mišića također ovisi o aktivnosti štitnjače. Stoga, hipertireoza može uzrokovati spazam cilijarnog mišića, a time i posljedične refrakcijske promjene u smjeru miopije (138). Također, primijećeno je da određeni porast tiroidnih hormona u krvi može utjecati na pojavu miopije (139). U istraživanju Jankauskiene i sur. primijećen je značajan pad vidne oštine kod tinejdžera i odraslih s GO (140). Miopija je češće utvrđena kod tinejdžera (42,8 posto) i odraslih (44,9 posto) s GB. Vrijednosti egzoftalmometrije bile su veće u djece, tinejdžera i odraslih u usporedbi s kontrolnom skupinom zdravih osoba.

Refrakcijske promjene u GO mogle bi biti i rezultat imunoloških kompleksa koji se kumuliraju na bočnim zidovima orbite, kao i povećanog volumena EOM. Pod pritiskom, očna jabučica remodelira se elongacijom svoje aksijalne osi (141). Slabljenje vidne oštine može biti inducirano i neurooptikopatijom zbog zadebljanja ravnih ekstraokularnih mišića, kao i zbog direktnog pritiska u području apeksa orbite (140, 142).

U jednom ispitivanju autor izvještava o 2 žene s Gravesovom orbitopatijom, u dobi od 42 odnosno 58 godina, u čijem je slučaju primijećena značajna akutna promjena refrakcijske pogreške koja se manifestirala kao progresija postojeće miopije. Autor sugerira edem i infiltraciju cilijarnog tijela limfocitima i plazma stanicama, s obzirom da je riječ o patološko-anatomskom supstratu odgovornom za etiologiju ove bolesti (143).

Postoje radovi koji pored miopije izvještavaju i o drugim promjenama refrakcijske pogreške.

Normalnu rožničnu zakrivljenost karakterizira fiziološki astigmatizam prema pravilu (144). Epidemiološke studije o rožničnom astigmatizmu ne pružaju detaljne informacije o dioptrijama i meridijanima astigmatizma s obzirom na dobnu i spolnu distribuciju (145, 146). Međutim, cilj istraživanja Liebermana i sur. bio je pomoću kornealne topografije utvrditi oblik središnje rožnice prilikom prianjanja vjeđa, kao i bez dodira vjeđa i površine rožnice, a zaključak je bio kako vjeđe mijenjaju oblik rožnice (147).

U osnovi, tri patološka procesa mogu dovesti do abnormalnog rožničkog astigmatizma. To su abnormalnosti rožničkog epitela, promjene stromalne debljine, kao i vanjska kompresija masom u orbitalnom prostoru (148, 149).

Utvrđeno je da vjeđe u zdravih osoba svojom napetošću i položajem uvijek vrše određen stupanj pritiska na rožnicu (150), pa edem gornje vjeđe može proizvesti učinak mase na oko. U studiji Browna i sur., uklanjanje ili povlačenje edema dovodi do povećanog astigmatizma prema pravilu kod pacijenata bez GO nedugo nakon gornje blefaroplastike (151).

Napetost gornje vjeđe smanjuje se s godinama i vjerojatno je uzrok promjene rožničkog astigmatizma od pretežno prema pravilu u mlađe populacije, prema koso i protiv pravila kod starije populacije (152). Isto tako, istraživanja koja su ispitivala podizanje vjeđa s površine rožnice pokazuju pomak rožničkog astigmatizma u smjeru prema pravilu, a klinička stanja gdje je rožnički oblik izmijenjen uključuju učinak mase u gornjoj vjeđi (153, 154). Drugi vjerojatni mehanizam nastanka rožničkog astigmatizma mogu biti sile koje se na rožnicu prenose preko sklere, a proizlaze iz napetosti ekstraokularnih mišića. U studijskoj analizi kornealnog topografijom u petero pacijenata s GO, Kwitko i sur. pronašli su elongaciju gornjeg rektusa, kao i pojačanu zakrivljenost donjeg dijela periferne rožnice mjesec dana nakon recesije donjeg ravnog mišića (155).

Jednu od najzanimljivijih studija o vezi između astigmatizma i GO proveli su Mombearts i sur., opisavši rožnički astigmatizam u bolesnika s GO mlađih od 55 godina i usporedivši rezultate s kontrolnom skupinom zdravih pojedinaca, usklađenom prema spolu i dobi. Oči bolesnika s klinički neaktivnom GO pokazale su statistički značajno veći astigmatizam središnje rožnice prema pravilu u usporedbi s kontrolnim očima zdravih osoba. Međutim, u većini promatranih očiju nije primijećen pomak astigmatizma nakon povratka gornje vjeđe u normalan položaj. Stoga, astigmatizam rožnice u GO vjerojatno nije uzrokovan samo retrakcijom gornje vjeđe. Autori predlažu druge strukture koje vrše lokalnu indentaciju na bulbus u bolesnika s GO. Uočeni je astigmatizam bio prema pravilu s tendencijom prema temporalnom kosom meridijanu, što implicira patoanatomski supstrat u superolateralnoj orbitalnoj regiji (156).

Međutim, zadebljanje mišića podizača vjeđe, gornjeg ravnog mišića, lateralnog ravnog mišića, suzne žlijezde ili mišića tenzora intermuskularisa nije koreliralo s

većim astigmatizmom. U GO, superolateralni dio orbite ozbiljnije je bolešću pogođena regija od superomedijalnog dijela zbog razgranatijeg sustava vezivnog tkiva u području između mišića podizača vjeđe i suzne žlijezde, što je klinički dobro prepoznato u kontekstu kirurgije elongacije gornje vjeđe (157, 158). Mombearts i sur. kao mogući mehanizam za nastanak spomenutog astigmatizma prema pravilu s tendencijom prema temporalnom kosom meridijanu sugeriraju fibrozu mekih tkiva u superolateralnoj orbitalnoj regiji koja vrši pritisak na skleru pri ekvatoru oka. No slikovni pregled CT-om nije pokazao korelaciju između astigmatizma i fibroze u superolateralnoj orbiti, pa su autori studije ocijenili kako je na CT snimci teško precizno slikovno prosuditi fibrozu u superolateralnoj orbiti zbog učinka mase (tzv. „pretrpavanja“/engl. *crowding*) anatomskih struktura u području između frontalne kosti i očnog bulbusa (156).

Također, postoje studije koje objašnjavaju nastanak hipermetropije kao posljedicu tzv. *compartment* sindroma ili sindroma odjeljka u bolestima orbitalne regije.

Stečena hipermetropija s koroidalnim naborima dobro je prepoznato stanje i nastaje kao posljedica izravnavanja stražnjeg pola zahvaćenog oka zbog efekta mase na području u blizini vidnog živca (159, 160).

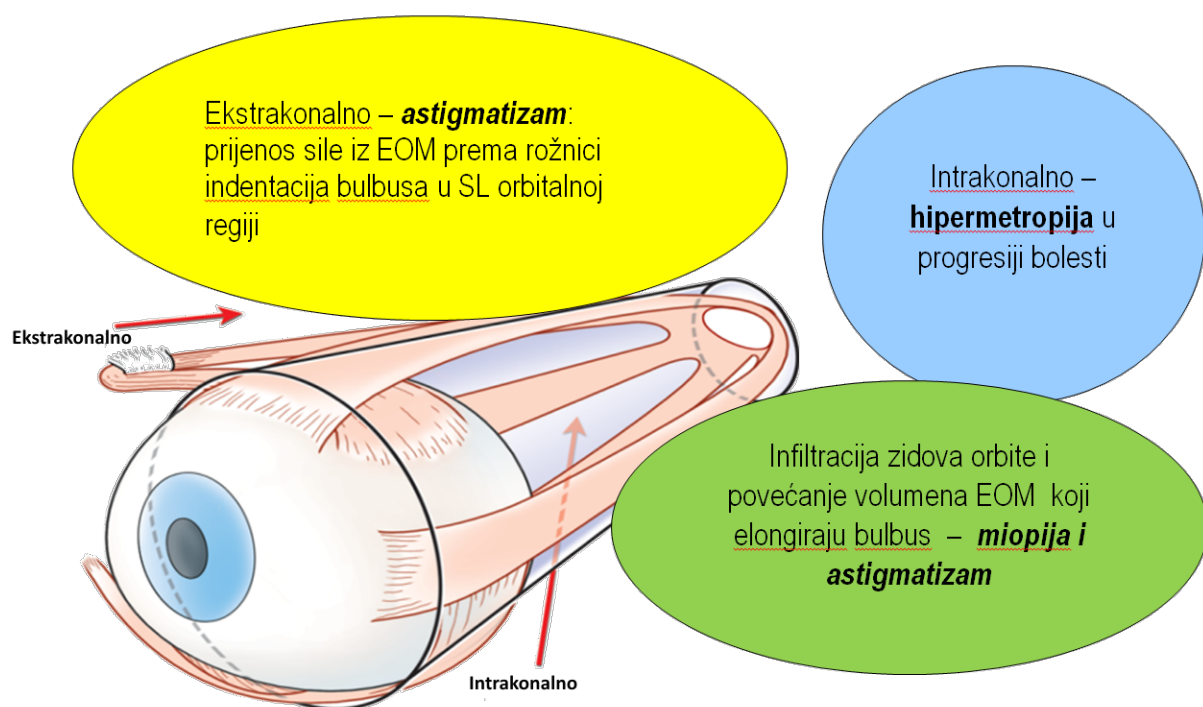
Grupa autora prezentirala je niz od petero pacijenata s GO; svi slučajevi pokazali su promjene refrakcijske pogreške. Izvijestili su o hipermetropskom pomaku tijekom progresije bolesti, kao i miopskom pomaku nakon orbitalne dekompresije u slučaju u kojem se nije mogao utvrditi drugi uzrok stečene refrakcijske pogreške (161).

Također, poznato je da su promjene u sastavu suznog filma povezane s tegobama vidne funkcije koje se ne mogu objasniti keratopatijom i/ili neurooptikopatijom (162), a mogle bi se objasniti pomakom vrijednosti kornealne aberacije oka.

Navedeni pregled literature koja povezuje GO s promjenama refrakcijske pogreške upućuje na različite patofiziološke mehanizme unutar volumena orbitalnog prostora uslijed kojih se refrakcijski pomak zbiva. Također, poznato je da je indeks težine GO NOSPECS odraz volumnih zbivanja unutar orbite (15, 50, 68).

Ovisno o tome gdje u je orbiti mehanički pritisak pretežniji, mogući su različiti aspekti pomaka kliničke optike bulbusa (Slika 2). Ukoliko je pritisak pretežno ekstrakonalan, vjerojatni mehanizam nastanka rožničnog astigmatizma mogu biti sile koje se preko sklere prenose na rožnicu, a proizlaze iz napetosti ekstraokularnih mišića (155). Moguće je i da druge strukture vrše lokalnu indentaciju na bulbus u GO – pronađen

je astigmatizam prema pravilu s tendencijom prema temporalnom kosom meridijanu, što implicira patoanatomski supstrat u superolateralnoj orbitalnoj regiji, mjestu na kojem se nalazi glavna suzna žlijezda čiji se volumen povećava u fazi aktivne bolesti GO (156). Ukoliko je pritisak pretežno intrakonalan, primijećen je hipermetropski pomak tijekom kliničke progresije bolesti, kao i miopski pomak nakon orbitalne dekompresije u slučaju u kojem se nije mogao utvrditi drugi uzrok stečene refrakcijske pogreške (161). Kumuliranje imunoloških kompleksa na bočnim zidovima orbite i povećanje volumena EOM rezultira kombinacijom obaju mehanizama – očna jabučica se remodelira rastom uzdužne osi oka, što dovodi do miopije i astigmatizma (140, 142). Nadalje, neki autori sugeriraju edem i infiltraciju cilijarnog tijela limfocitima i plazma stanicama kao patološko-anatomski supstrat odgovoran za etiologiju spomenute miopije (143). U patogenezi GO značajne su i kvalitativne i kvantitativne promjene u sastavu suznog filma, za koje je zamijećeno da suptilno utječu na vidnu oštrinu (162). Mogući patofiziološki mehanizmi su prikazani na slici 2.



Slika 2. Mogući patofiziološki mehanizmi koje literatura navodi kao uzrok različitih refrakcijskih pogrešaka i na kojima se temelji hipoteza ovog istraživanja (142, 155, 156, 161).

Međutim, u pregledanoj literaturi nema preciznih podataka o korelaciji kliničke aktivnosti bolesti (CAS) s refrakcijskom pogreškom oka, odnosno s vidnom oštrinom. Bolesnici s klinički aktivnom bolešću tijekom kontrolnih pregleda češće traže pomoć u vezi sa smetnjama vida nego bolesnici kod kojih bolest nije klinički aktivna. Bolesnici s klinički aktivnom bolešću češće će se žaliti na promijenjenu vidnu oštrinu, iako nisu razvili značajniju keratopatiju i/ili kompresivu neurooptikopatiju. Također, primjetan udio bolesnika s klinički aktivnom bolešću izražava nezadovoljstvo često ordiniranim naočalima. Iz navedenog je proizašla ideja o mogućem postojanju korelacije između kliničke aktivnosti bolesti i različitih parametara refrakcijske pogreške, kao i kliničke aktivnosti bolesti i vidne oštrine.

## 2. Hipoteza

Hipoteza istraživanja je da različiti klinički oblici GO volumno mijenjaju sadržaj orbite i utječu na pojavu određenih refrakcijskih pogrešaka oka atipičnih za dob, a stečene refrakcijske pogreške mogu biti rani znak orbitalne bolesti.



### **3. Ciljevi rada**

#### **3.1. Opći cilj**

Opći cilj ove disertacije bio je prikupiti podatke o GO kroz različite varijable refrakcije (sferni ekvivalent, kornealna aberacija oka i relevantni parametri kornealne topografije), te utvrditi postoji li povezanost između različitih oblika kliničke slike GO i razvoja specifičnih refrakcijskih pogrešaka oka atipičnih za dob.

#### **3.2. Specifični ciljevi**

Specifični ciljevi disertacije bili su:

1. proširiti postojeću spoznaju o tome u kojem se smjeru kreću refrakcijske vrijednosti oka (hipermetropija, miopija, regularni astigmatizam, coma, trefoil, sferna aberacija) u bolesnika s GO;
2. ustanoviti postoji li veza između određenih tipova refrakcijske pogreške oka i kliničkog oblika GO;
3. usporediti rezultate sa zdravom populacijom sličnih demografskih karakteristika;
4. ustanoviti koreliraju li promjene refrakcijske vrijednosti oka sa slikovnim prikazom MR orbite; te
5. ustanoviti je li promjena refrakcijske vrijednosti oka pokazatelj početne faze orbitalne bolesti.

## 4. Materijali i metode (ispitanici – uzorak)

Provedeno istraživanje bilo je eksplorativno, prospektivno, longitudinalno i kohortno, s ukupno 90 ispitanika podijeljenih u 3 skupine od po 30 ispitanika (tj. maksimalno 60 očiju po skupini). Promatranje je provedeno u razdoblju od 36 mjeseci tijekom 8 vizita.

**Kriteriji uključenja** razlikovali su se s obzirom na ispitivanu skupinu.

- 1) Skupina bolesnika oboljelih od GB unazad 6 mjeseci od početka istraživanja, ali bez kliničkih znakova GO, evaluirana je prigodom 8 vizita (u 0., 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. mjesecu) standardnim oftalmološkim pregledom vidne oštine (VO) i sfernog ekvivalenta (SE), parametara kornealne topografije (K1 ili keratometrijska vrijednost najstrmijeg rožničnog meridijana, K2 ili keratometrijska vrijednost najravnijeg rožničnog meridijana, AXIS ili meridijan koji ne zahtijeva snagu cilindra za ispravljanje astigmatizma, prednji centralni kornealni astigmatizam, vrijednost decentracije Q, elevacija rožnice) i kornealne aberacije oka, te UZV mjerenja aksijalne osi bulbusa. Evaluacija MR orbite učinjena je prigodom 4 vizite (u 0., 12., 24. i 36. mjesecu).
- 2) Skupina bolesnika s klinički manifestnom GO evaluirana je prigodom 8 vizita (u 0., 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. mjesecu) putem indeksa CAS i modificiranog indeksa NOSPECS prema Eckstein i sur. (38) – vrednovanjem iz tablice 10, VO i SE iz standardnog oftalmološkog pregleda, parametrima kornealne topografije (K1 ili keratometrijska vrijednost najstrmijeg rožničnog meridijana, K2 ili keratometrijska vrijednost najravnijeg rožničnog meridijana, AXIS ili meridijan koji ne zahtijeva snagu cilindra za ispravljanje astigmatizma, prednji centralni kornealni astigmatizam, vrijednost decentracije Q, elevacija rožnice) i kornealnom aberacijom oka, UZV mjerenjem aksijalne osi bulbusa, te upitnikom o kvaliteti života povezanoj s vidnom funkcijom Europske grupe za Gravesovu orbitopatiju (tablica 9). Evaluacija orbite MR učinjena je prigodom 4 vizite (u 0., 12., 24. i 36. mjesecu). Kod troje pacijenata zamijećena je GO unilateralno, dok je kod ostalih 27 bolesnika GO bila prisutna bilateralno. Bolesnici s GO, na temelju inicijalnog nalaza, podijeljeni su u 3 skupine:
  - a) GO, skupina I – bolesnici koji su pri uključenju u istraživanje imali indeks CAS manji od 3;

b) GO, skupina II – bolesnici koji su pri uključenju u istraživanje imali indeks CAS 3 ili veći;

c) GO, skupina III – bolesnici koji su pri uključenju u istraživanje imali indeks CAS 3 ili veći, te znakove određenog stupnja punktfornne keratopatije.

Tablica 9. Upitnik o kvaliteti života povezanog s vidnom funkcijom Europske grupe za GO (70)

UPITNIK	Da, teško (1 bod)	Da, ponešto (2 boda)	Ne, nimalo (3 boda)
Vožnja biciklom *			
Vožnja automobilom *			
Kretanje po kući *			
Izlazak izvan kuće *			
Čitanje *			
Gledanje TV *			
Hobiji *			
Jeste li se na bilo koji način osjećali ograničeni zbog svoje očne bolesti?			
Čini li Vam se da se Vaš izgled promijenio zbog Vaše bolesti?			
Čini li Vam se da ljudi na ulici zure u Vas zbog Vaše bolesti?			
Čini li Vam se da ljudi neugodno reagiraju zbog Vaše bolesti?			
Čini li Vam se da Vaša bolest ima utjecaj na Vaše samopouzdanje?			
Osjećate li se društveno izolirani zbog svoje bolesti?			
Čini li Vam se da se rjeđe pojavljujete na fotografijama zbog svoje bolesti?			
Pokušavate li maskirati svoj izgled zbog svoje bolesti?			
Čini li Vam se da Vaša bolest ima utjecaj na sklapanje prijateljstava?			

\*Aktivnost pri kojoj bolesnik odgovara na pitanje: „Tijekom posljednjeg tjedna, do koje ste mjere bili ograničeni zbog svoje očne bolesti?“ Ukupni broj bodova iz upitnika evaluira se prema formuli: zbroj bodova na sva pitanja – 8/16x1000.

3) Zdravi ispitanici (bez sistemskih ili oftalmoloških komorbiditeta), sličnih demografskih karakteristika s obzirom na dob i spol, evaluirani su pomoću VO i SE iz standardnog oftalmološkog pregleda, parametara kornealne topografije (K1 ili keratometrijska vrijednost najstrmijeg rožničnog meridijana, K2 ili keratometrijska vrijednost najravnijeg rožničnog meridijana, AXIS ili meridijan koji ne zahtijeva snagu cilindra za ispravljanje astigmatizma, prednji centralni kornealni astigmatizam, vrijednost decentracije Q, elevacija rožnice) i kornealne aberacije oka, te putem UZV mjerenja aksijalne osi bulbusa prigodom 8 vizita (u 0., 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. mjesecu).

**Kriteriji neuključenja** bili su oftalmološki komorbiditeti koji nisu posljedica osnovne bolesti: prethodni kirurški zahvati na oku, vjeđama, EOM ili u orbiti; osobe koje su ambliopi; osobe s refrakcijskom pogreškom većom od 6 dioptrija miopije ili hipermetropije; osobe s keratokonusom i keratoglobusom.

Ukoliko je netko od uključenih ispitanika razvio navedene kriterije neuključenja, bio je isključen iz istraživanja. Također, ukoliko je netko od bolesnika s GO tijekom istraživanja razvio bilo kakav teži oblik keratopatije (osim punktiformne) ili kompresivnu optikoneuropatiju, bio je isključen iz istraživanja.

Studija je provedena pri Referentnom centru Ministarstva zdravstva za bolesti i kirurgiju orbite i adneksa oka KBC Zagreb prema svim etičkim standardima, i odobrena od strane Etičkog povjerenstva KBC Zagreb. Svi pacijenti uključeni u studiju potpisali su informirani pristanak i liječeni su u skladu sa smjernicama kliničke prakse Europske grupe za Gravesovu orbitopatiju (EUGOGO), ovisno o težini i stupnju kliničkog stanja (70).

Ispitanicima je izmjerena VO prema Snellenovim tablicama (0.05-1.00) i konvertirana u logMAR vrijednost.

Objektivno mjerenje SE izvedeno je pomoću uređaja Nidek© *Auto Kerato-Refractometer ARK-1a*, dok je subjektivna vrijednost SE određena na temelju subjektivnog dojma ispitanika o najbolje korigiranoj VO.

Varijable K1, K2, AXIS, prednji centralni kornealni astigmatizam, vrijednost decentracije Q i elevacija rožnice mjerene su strojem *Oculus Pentacam HR*© (OCULUS Optikgerate GmbH, Wetzlar, Germany), dok je kornealna aberacija oka izračunata internim softverom.

Aksijalna duljina bulbosa izmjerena je B-scanom ultrazvučno, Quantel medical Absolu ultrascan © uređajem.

Evaluacijom slikovnog nalaza dobivenog snimanjem MR Siemens 1,5 T uređajem, a na temelju subjektivne ocjene liječnika radiologa, u bolesnika oboljelih od GO kao i u onih s GB bez klinički manifestne GO, procijenila se involviranost orbitalnog prostora upalnim procesom, tj. jesu li zahvaćeni EOM, orbitalno masno tkivo ili obje strukture.

Tablica 10. Modificirani indeks NOSPECS u svrhu numeričkog vrednovanja težine bolesti prema Eckstein i sur. (38)

Bodovi NOSPECS	0	1	2	3
I. Retrakcija vjeđe	Ne	Da		
II. Zahvaćenost mekih tkiva	0	1-4	5-8	> 8
III. Proptoza	< 17 mm	17-18 mm	19-20 mm	> 22 mm
Mjesto razlike	< 1 mm	1-2 mm	3-4 mm	> 4 mm
IV. Zahvaćenost EOM	Ne		> 20 stupnjeva prema gore > 35 stupnjeva abdukcije	≤ 20 stupnjeva prema gore ≤ 35 stupnjeva abdukcije
V. Keratopatija	Ne	Da		
VI. KON	Ne			Da

\*Edem gornje vjeđe 0-2, edem donje vjeđe 0-2, konjunktivalna injekcija 1, konjunktivalna kemoza 1.

Jedinica opažanja jest oko. Prema kliničkom iskustvu i dosadašnjim istraživanjima, dva oka u istog ispitanika mogu pokazivati različitu razinu kliničke aktivnosti bolesti (1-5, 70).

**Statistička analiza** obuhvatila je parametrijskim analizama usporedbe po skupinama testom ANOVA (s post hoc testovima) – SE (subjektivno i objektivno), vidnu oštrinu (logMAR), kornealnu aberaciju oka, UZV mjerenje aksijalne duljine bulbosa, kornealnu topografiju (K1, K2, AXIS, prednji centralni kornealni astigmatizam, vrijednost decentracije Q, elevacija rožnice), klasifikaciju NOSPECS i rezultate upitnika o kvaliteti života povezanoj s vidnom funkcijom Europske grupe za Gravesovu orbitopatiju.

Neparametrijski se analiziralo chi<sup>2</sup> testom usporedbe po skupinama – kornealna topografija (tip aberacije visokog reda, postojanje iregularnog astigmatizma) i

rezultati slikovnog prikaza MR orbite, a Wilcoxonovim rank sum testom analizirala se klasifikacija CAS.

Testiranje korelacije provelo se kako bi se utvrdila povezanost između refrakcijskih pogrešaka i različitih oblika kliničke slike, rezultata MR te rezultata upitnika o kvaliteti života povezanoj s vidnom funkcijom Europske grupe za Gravesovu orbitopatiju.

Promjene trenda ključnih parametara (varijable refrakcije, CAS i NOSPECS, MR) tijekom vremena pratilo se deskriptivno (grafikoni trenda), te modeliranjem trenda i ispitivanjem razlika među skupinama uz pomoć odgovarajućih modela za ponavljana mjerenja.

Veličina uzorka temeljila se na realnoj procjeni da se uključeni broj ispitanika može opservirati u zadanom vremenu, a statistička analiza bila je eksplorativnog tipa. Rezultirajuće p vrijednosti statističkih testova  $< 0,05$  smatrale su se statistički značajnima. Pritom su korišteni softverski paketi SAS i Jmp.

Statistička analiza rezultata u tablicama i grafovima prikazana je izvornom terminologijom SAS programa za statističku analizu na engleskom jeziku.

## 5. Rezultati

### 5.1. Deskriptivna analiza po skupinama, prema dobi i spolu

U skupini bolesnika oboljelih od GB bez GO (GBGO) srednja vrijednost dobi bila je 56 godina, u skupini oboljelih od GO 54 godine, a u zdravih ispitanika srednja dob bila je 52 godine (Tablica 11). Unutar grupe oboljelih od GB bez GO nije bilo ispitanika mlađih od 45 godina ( $\leq 45$ ). U grupi oboljelih od GO, 4 bolesnika s 8 očiju, ili 13,33%, bilo je mlađe od 45 godina ( $\leq 45$ ), a 26 bolesnika s 52 oka (86,67%) bilo je starije od 45 godina. U grupi zdravih ispitanika mlađih od 45 godina ( $\leq 45$ ) bilo je 4 ispitanika s 8 očiju (13,33%), a 26 ispitanika s 52 oka (86,67%) bilo je starije od 45 godina (Tablica 12).

Distribucija prema spolu (Tablica 13) pokazala je kako je u skupini oboljelih od GB bez GO sudjelovalo 38 očiju od 19 muškaraca (63,33%) i 22 oka od 11 žena (36,67%). U grupi oboljelih od GO sudjelovalo je 20 očiju od 10 muškaraca (33,33%) i 40 očiju od 20 žena (66,67%). U grupi zdravih ispitanika sudjelovala su 32 oka od 16 muškaraca (53,33%) i 28 očiju od 14 žena (46,67%).

Tablica 11. Distribucija prema dobi unutar tri skupine ispitanika

Skupina 1 = GBGO					
N	Mean	Std Dev	Minimum	Median	Maximum
60	56,2333	5,7205	46,0000	55,0000	71,0000

Skupina 2 = GO					
N	Mean	Std Dev	Minimum	Median	Maximum
60	54,9333	8,9856	39,0000	55,5000	75,0000

Skupina 3 = zdravi ispitanici					
N	Mean	Std Dev	Minimum	Median	Maximum
60	52,6000	6,3545	40,0000	52,0000	65,0000

Tablica 12. Distribucija prema dobi unutar tri skupine ispitanika

	Skupina			
	GBGO	GO	Zdravi	Ukupno
<b>Dob&lt;=45</b>	0	8	8	16
	0,00	4,44	4,44	8,89
	0,00	50,00	50,00	
	0,00	13,33	13,33	
<b>Dob&gt;45</b>	60	52	52	164
	33,33	28,89	28,89	91,11
	36,59	31,71	31,71	
	100,00	86,67	86,67	
<b>Ukupno</b>	60	60	60	180
	33,33	33,33	33,33	100,00

Tablica 13. Distribucija prema spolu

Spol	Skupina			
	GBGO	GO	Zdravi	Ukupno
<b>Muški</b>	38	20	32	90
	21,11	11,11	17,78	50,00
	42,22	22,22	35,56	
	63,33	33,33	53,33	
<b>Ženski</b>	22	40	28	90
	12,22	22,22	15,56	50,00
	24,44	44,44	31,11	
	36,67	66,67	46,67	
<b>Ukupno</b>	60	60	60	180
	33,33	33,33	33,33	100,00



## 5.2. Vidna oštrina

Rezultati deskriptivne statističke analize pokazali su da se tijekom promatranog razdoblja VO u sve tri skupine kretala od 0,143 do 0,000 logMAR (Tablica 14). Rezultati univarijatne analize varijance po intervalima tijekom promatranog perioda za VO među analiziranim grupama pacijenata iskazani u Tablici 15 pokazali su da postoji statistički značajna razlika za zadanu varijablu između skupine GBGO (skupina 1) i zdravih ispitanika (skupina 3) s jedne strane, i GO bolesnika s druge strane (skupina 2). Rezultat učinka interakcije skupina i promatranog vremenskog razdoblja pokazao je da se VO tijekom promatranog perioda mjerenja nije ponašala približno jednako (Tablica 16). Iz slike 3 vidljivo je kako VO u grupi GO (skupina 2) tijekom promatranog vremenskog intervala raste na način da iskazana logMAR vrijednost varijable pada, dok u grupama GBGO (skupina 1) i zdravih ispitanika (skupina 3) VO ne fluktuiraju značajno.

Tablica 14. Deskriptivna statistička analiza za VO tijekom promatranog razdoblja

Skupina	N	logMAR 0		logMAR 3		logMAR 6		logMAR 12		logMAR 18		logMAR 24		logMAR 30		logMAR 36	
		Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev
GBGO	60	0,006	0,024	0,003	0,017	0,014	0,034	0,006	0,024	0,004	0,021	0,001	0,012	0,006	0,024	0,006	0,024
GO	46	0,143	0,126	0,131	0,129	0,095	0,100	0,095	0,102	0,094	0,084	0,109	0,078	0,085	0,079	0,072	0,075
Zdravi	60	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

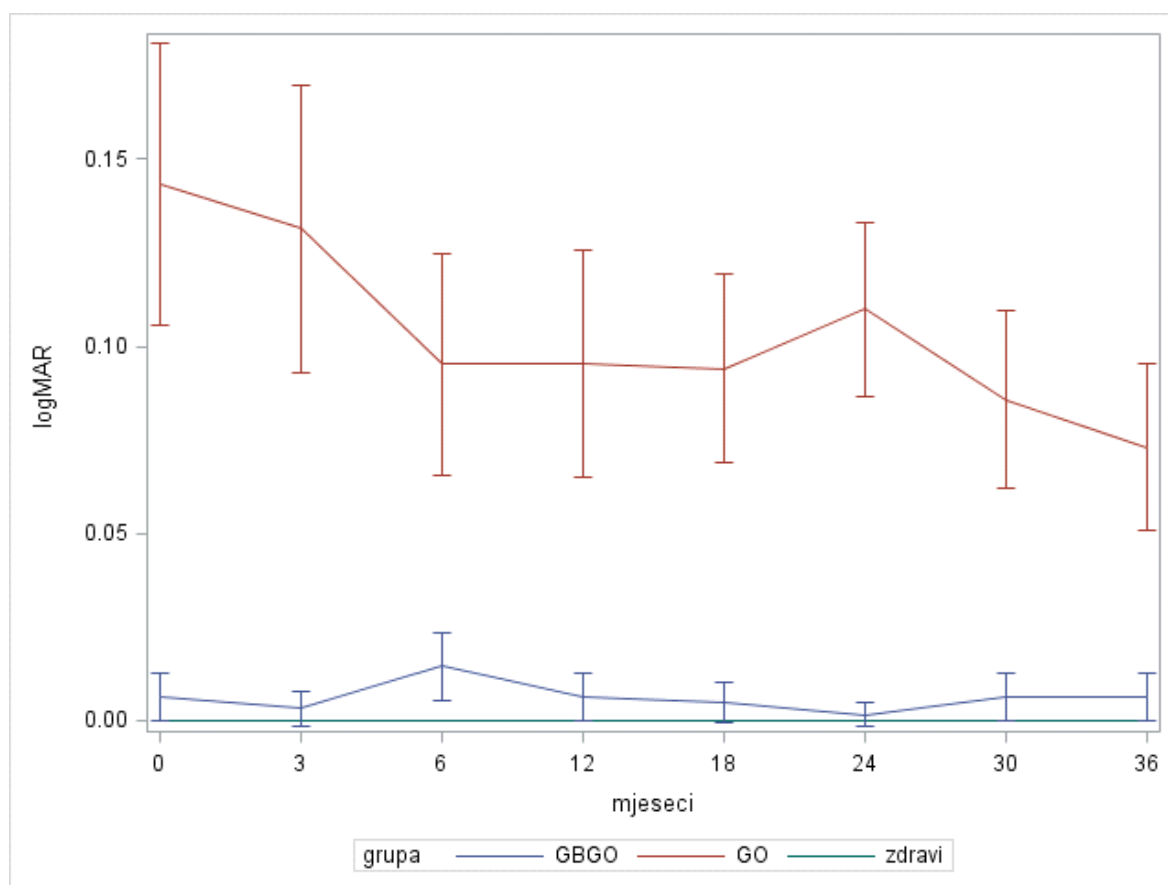
Tablica 15. Rezultati univarijatne analize varijance po intervalima tijekom promatranih mjeseci za logMAR među promatranim skupinama pacijenata

Mjeseci	Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	P > F
0	Skupina	2	0,32759310	70,59	< 0,0001 (1, 3) (2)
	Pogreška	163	0,00464059		
3	Skupina	2	0,28035588	59,44	< 0,0001 (1, 3) (2)
	Pogreška	163	0,00471673		
6	Skupina	2	0,13192838	41,19	< 0,0001 (1, 3) (2)
	Pogreška	163	0,00320288		
12	Skupina	2	0,14166318	45,71	< 0,0001 (1, 3) (2)
	Pogreška	163	0,00309915		
18	Skupina	2	0,14013315	65,51	< 0,0001 (1,3),(2)
	Pogreška	163	0,00213927		
24	Skupina	2	0,19775048	112,23	< 0,0001 (1, 3) (2)
	Pogreška	163	0,00176200		
30	Skupina	2	0,11399081	57,77	< 0,0001 (1, 3) (2)
	Pogreška	163	0,00197304		
36	Skupina	2	0,08152190	46,08	< 0,0001 (1, 3) (2)
	Pogreška	163	0,00176921		

Tablica 16. Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za logMAR tijekom promatranog vremena

Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	P > F
Skupina	2	1,34554019	81,17	< 0,0001
Pogreška	163	0,01657582		
Mjeseci	7	0,00944620	9,83	< 0,0001*
Mjeseci* Skupina	14	0,00991381	10,32	< 0,0001*
Pogreška (vrijeme)	1141	0,00096101		
Test sferičnosti	27		Chi2 = 323,17	< 0,0001

Napomena:\* Prilagodba Greenhouse-Geisser Epsilon = 0,5699



Slika 3. Kretanje varijable VO tijekom promatranog vremena unutar skupina GBGO, GO i zdravih ispitanika

### 5.3. Sferni ekvivalent (SE), objektivno mjerenje

Rezultati deskriptivne statističke analize pokazali su kretanje SE od -3.00 do +4.25 dpt u sve tri skupine tijekom promatranog perioda (Tablica 17). Rezultati univarijatne analize varijance među analiziranim grupama pacijenata tijekom promatranog

razdoblja iskazani u tablici 18 pokazali su da ne postoji statistički značajna razlika za zadanu varijablu među grupama GBGO (skupina 1), GO bolesnika (skupina 2) i zdravih ispitanika (skupina 3). Rezultat učinka interakcije grupa i promatranog vremenskog razdoblja je pokazao kako se SE tijekom promatranog perioda mjerenja ne ponaša približno jednako (Tablica 19). Iz slike 4 vidljivo je da SE u bolesnika s GO (skupina 2) tijekom promatranog vremenskog intervala postupno pada (3.-36. mjesec), dok u grupama GBGO (skupina 1) i u zdravih ispitanika (skupina 3) SE diskretno raste (24.-36. mjesec).

Slike 5-7 prikazuju distribuciju razlike SE u 36. mjesecu i SE na početku unutar svake pojedine grupe.

Iz slike 5 vidljivo je da je u skupini 1 (GBGO bolesnici) miopski pomak imalo 3,33% očiju, hipermetropski pomak je imalo 16,66 % očiju, a bez pomaka sfernog ekvivalenta bilo je 83,33% očiju.

Iz slike 6 vidljivo je da je u skupini 2 (GO bolesnici) miopski pomak imalo 51,66% očiju, hipermetropski pomak 10% očiju, a bez pomaka SE bilo je 38,33% očiju.

Iz slike 7 vidljivo je da je u skupini 3 (zdravi ispitanici) miopski pomak imalo 5% očiju, hipermetropski pomak 31,66% očiju, a bez pomaka sfernog ekvivalenta bilo je 63,33% očiju.

Tablica 17. Deskriptivna statistička analiza za SE tijekom promatranog razdoblja

Skupina 1 = GBGO

Varijabla	N	Mean	Std Dev	Minimum	Median	Maximum
<b>SE 0</b>	60	0,5250	1,5075	-2,2500	1,0000	3,2500
<b>SE 3</b>	60	0,5250	1,5075	-2,2500	1,0000	3,2500
<b>SE 6</b>	60	0,5208	1,5030	-2,2500	1,0000	3,2500
<b>SE12</b>	60	0,5292	1,5064	-2,2500	1,0000	3,2500
<b>SE 18</b>	60	0,5333	1,5123	-2,2500	1,0000	3,2500
<b>SE 24</b>	60	0,5333	1,5102	-2,2500	1,0000	3,2500
<b>SE 30</b>	60	0,5583	1,5248	-2,7500	1,0000	3,2500
<b>SE 36</b>	60	0,6042	1,5604	-2,7500	1,1250	3,2500

Skupina 2 = GO

Varijabla	N	Mean	Std Dev	Minimum	Median	Maximum
<b>SE 0</b>	60	0,4250	1,6964	-3,0000	0,7500	4,2500
<b>SE 3</b>	60	0,4542	1,7139	-3,0000	0,7500	4,2500
<b>SE 6</b>	58	0,5345	1,6198	-3,0000	0,8750	4,2500
<b>SE 12</b>	54	0,3333	1,4984	-2,5000	0,7500	2,2500
<b>SE 18</b>	54	0,2963	1,4906	-2,5000	0,7500	2,2500
<b>SE 24</b>	56	0,4598	1,6423	-2,5000	0,8750	4,2500
<b>SE 30</b>	56	0,3616	1,5904	-2,5000	0,7500	4,2500
<b>SE 36</b>	58	0,3771	1,5512	-2,5000	0,7500	4,0000

Skupina 3 = zdravi ispitanici

Varijabla	N	Mean	Std Dev	Minimum	Median	Maximum
<b>SE 0</b>	60	0,4208	0,6080	-0,2500	0	2,0000
<b>SE 3</b>	60	0,4208	0,6080	-0,2500	0	2,0000
<b>SE 6</b>	60	0,4208	0,6080	-0,2500	0	2,0000
<b>SE 12</b>	60	0,4208	0,6080	-0,2500	0	2,0000
<b>SE 18</b>	60	0,4208	0,6080	-0,2500	0	2,0000
<b>SE 24</b>	60	0,4292	0,6143	-0,2500	0	2,0000
<b>SE 30</b>	60	0,4375	0,6100	-0,2500	0	2,0000
<b>SE 36</b>	60	0,4792	0,6449	-0,5000	0,2500	2,0000

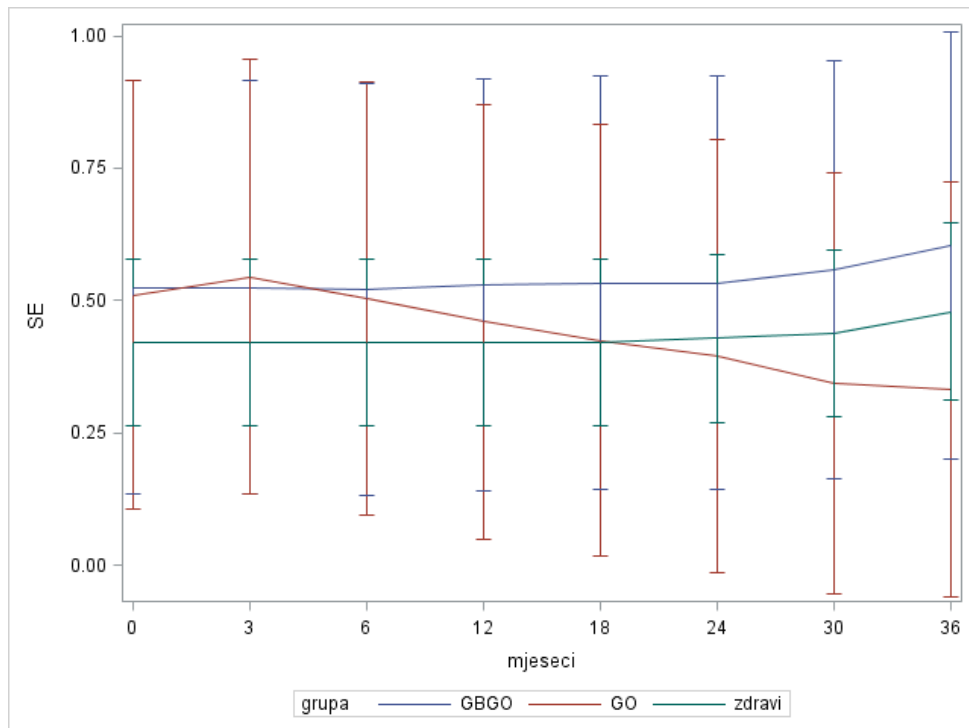
Tablica 18. Rezultati univarijatne analize varijance po analiziranim mjesecima za SE među analiziranim skupinama pacijenata

Mjeseci	Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	P > F
0	Skupina	2	0,1870282	0,12	0,8849
	Pogreška	167	1,5285566		
3	Skupina	2	0,2544547	0,16	0,8485
	Pogreška	167	1,5478156		
6	Skupina	2	0,1706005	0,11	0,8950
	Pogreška	167	1,5361327		
12	Skupina	2	0,1800123	0,12	0,8899
	Pogreška	167	1,5426223		
18	Skupina	2	0,2377145	0,15	0,8573
	Pogreška	167	1,5428206		
24	Skupina	2	0,2940380	0,19	0,8274
	Pogreška	167	1,5498865		
30	Skupina	2	0,6316605	0,41	0,6619
	Pogreška	167	1,5268575		
36	Skupina	2	1,0071845	0,64	0,5271
	Pogreška	167	1,5666936		

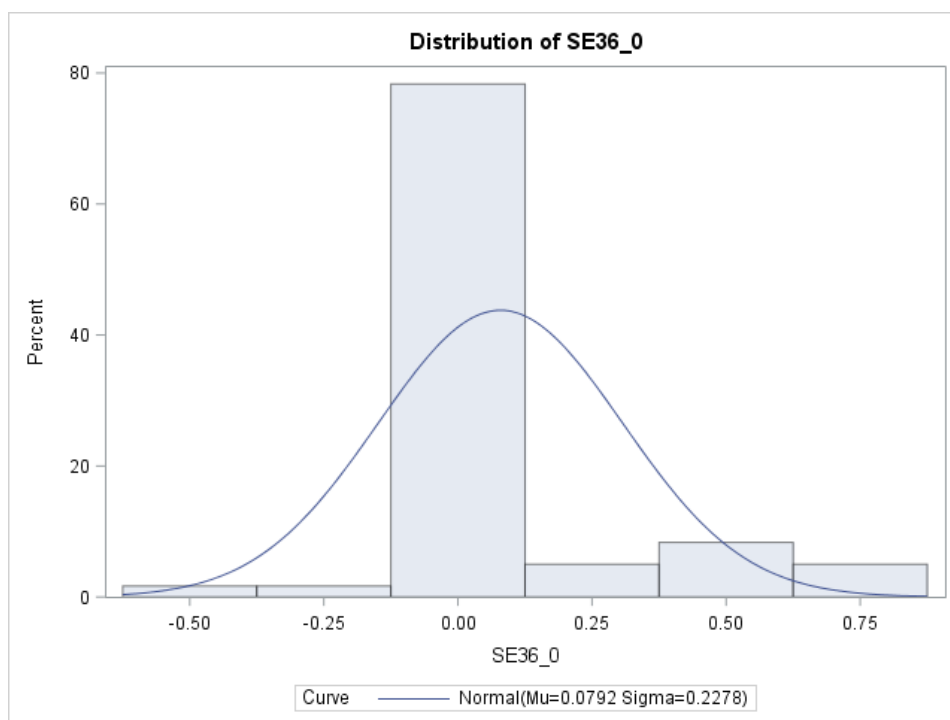
Tablica 19. Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za SE tijekom analiziranog vremena

Izvor varijabilnosti	St.sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
Skupina	2	1,754811	0,14	0,8669
Pogreška	167	12,272476		
Mjeseci	7	0,04946974	5,03	< 0,0028*
Mjeseci*Skupina	14	0,17255457	17,53	< 0,0001*
Pogreška (vrijeme)	1169	0,00984418		
Test sferičnosti	27		Chi2 = 640,36	< 0,0001

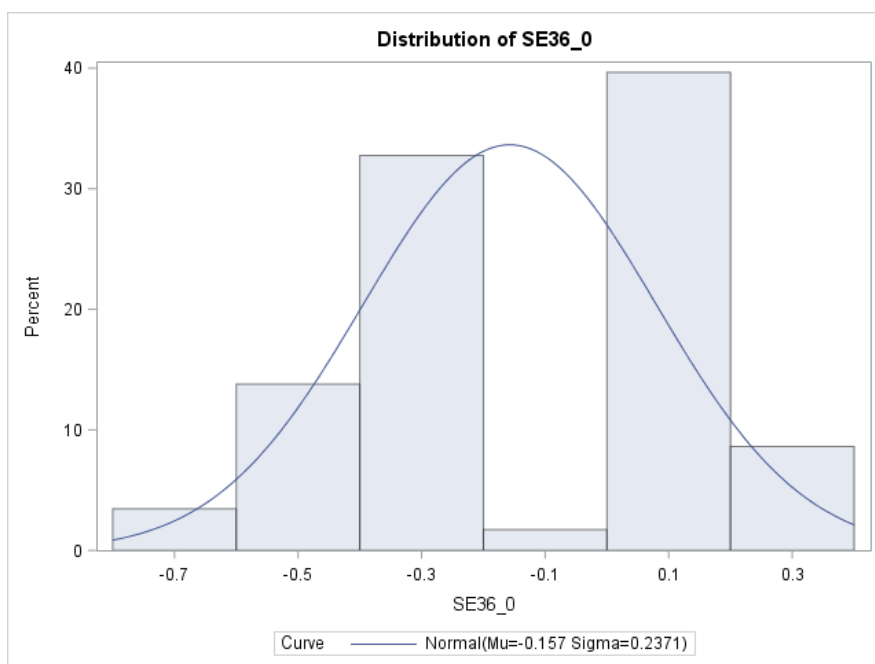
Napomena:\* Prilagodba Greenhouse-Geisser Epsilon = 0,3876



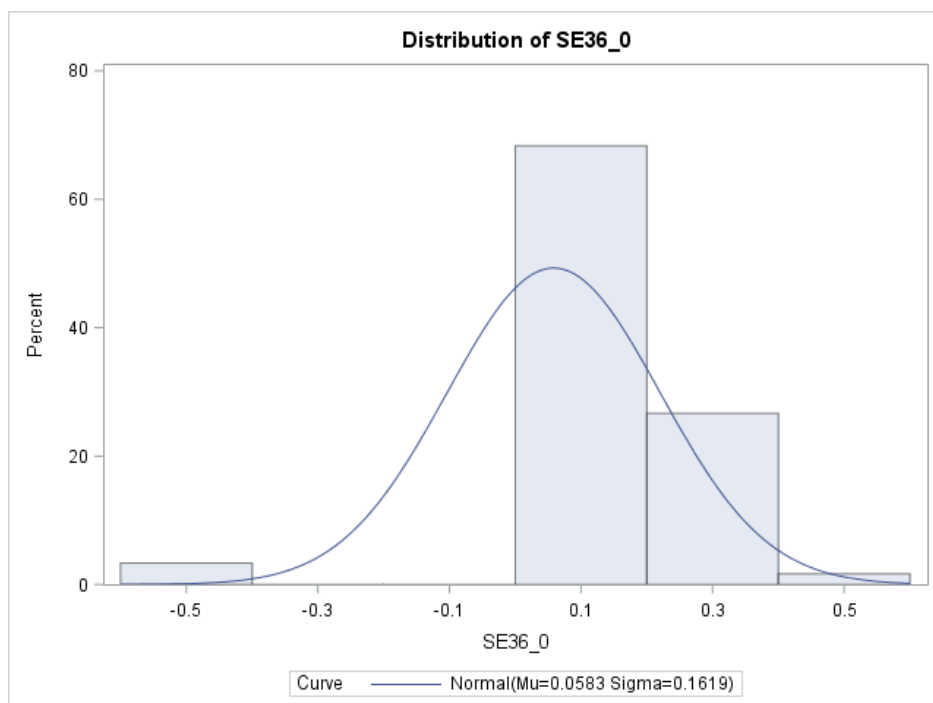
Slika 4. Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za SE tijekom promatranog vremena za skupine oboljelih od GB bez GO (GBGO), GO i zdrave ispitanike



Slika 5. Distribucija razlike SE u 36. mjesecu i SE na početku u GB bolesnika bez GO (skupina 1)



Slika 6. Distribucija razlike SE u 36. mjesecu i SE na početku u GO bolesnika (skupina 2)



Slika 7. Distribucija razlike SE u 36. mjesecu i SE na početku u zdravih ispitanika (skupina 3)

## 5.4. Sferni ekvivalent, subjektivno mjerenje

Rezultati deskriptivne statističke analize pokazali su da se refrakcija na temelju subjektivne ocjene bolesnika iskazana kroz SE (SEsubj) u sve tri grupe tijekom promatranog perioda kretala od 0,33 do 0,55 dpt (Tablica 20). Rezultati univarijatne analize varijance po intervalima među analiziranim grupama pacijenata tijekom promatranog perioda iskazani u tablici 21 pokazali su da ne postoji statistički značajna razlika za zadanu varijablu među grupama GBGO (skupina 1), GO bolesnika (skupina 2) i zdravih ispitanika (skupina 3). Rezultat učinka interakcije grupa i promatranog vremenskog razdoblja pokazao je da se SEsubj tijekom promatranog perioda mjerenja ne ponaša približno jednako po grupama (Tablica 22). Iz slike X vidljivo je da SEsubj u grupi GO (skupina 2) tijekom promatranog vremenskog intervala postupno pada (3.-36. mjesec), dok u grupama GBGO (skupina 1) i zdravih ispitanika (skupina 3) SEsubj ne fluktuiraju značajno.

Tablica 20. Deskriptivna statistička analiza za SEsubj tijekom promatranog perioda

Skupina	N	SEsubj 0		SEsubj 3		SEsubj 6		SEsubj 12		SEsubj 18		SEsubj 24		SEsubj 30		SEsubj 36	
		Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev
<b>GBGO</b>	<b>60</b>	0,52	1,51	0,52	1,50	0,52	1,51	0,52	1,51	0,53	1,50	0,53	1,51	0,52	1,50	0,53	1,51
<b>GO</b>	<b>50</b>	0,53	1,43	0,55	1,44	0,52	1,45	0,47	1,42	0,41	1,44	0,38	1,44	0,34	1,40	0,33	1,38
<b>zdravi</b>	<b>60</b>	0,36	0,60	0,36	0,60	0,36	0,60	0,36	0,60	0,36	0,60	0,36	0,60	0,36	0,60	0,37	0,60



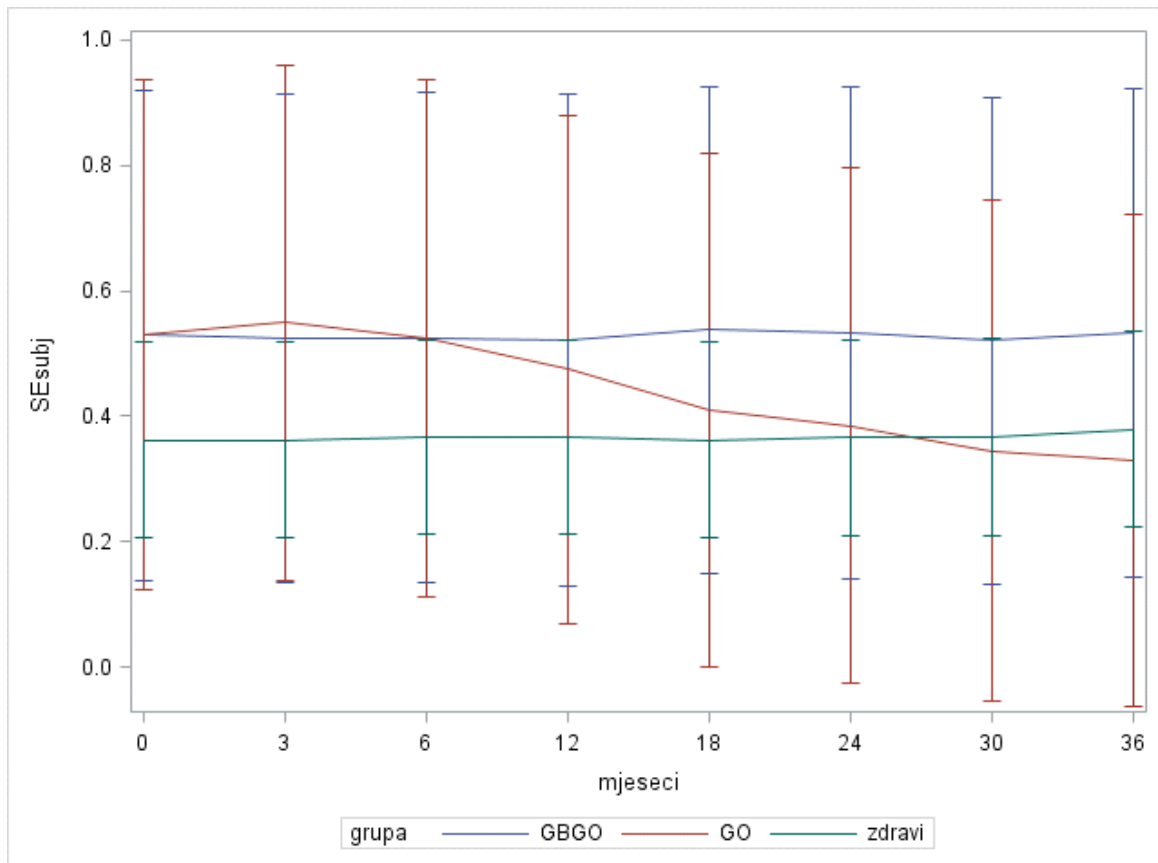
Tablica 21. Rezultati univarijatne analize varijance po analiziranim mjesecima za SSubj među analiziranim skupinama pacijenata

Mjeseci	Izvor varijabilnosti	St.sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
0	Skupina	2	0,4735478	0,31	0,7337
	Pogreška	167	1,5262612		
3	Skupina	2	0,5770037	0,37	0,6890
	Pogreška	167	1,5455202		
6	Skupina	2	0,4468260	0,29	0,7477
	Pogreška	167	1,5338373		
12	Skupina	2	0,4202083	0,27	0,7616
	Pogreška	167	1,5403268		
18	Skupina	2	0,4470282	0,29	0,7485
	Pogreška	167	1,5405252		
24	Skupina	2	0,4216422	0,27	0,7613
	Pogreška	167	1,5436053		
30	Skupina	2	0,5554657	0,37	0,6917
	Pogreška	167	1,5037849		
36	Skupina	2	0,6200963	0,42	0,6610
	Pogreška	167	1,4940888		

Tablica 22. Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za SSubj tijekom analiziranog vremena

Izvor varijabilnosti	St.sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
Skupina	2	3,153381	0,26	0,7723
Pogreška	167	12,188288		
Mjeseci	7	0,10480717	18,50	< 0,0001*
Mjeseci* Skupina	14	0,11549102	20,38	< 0,0001*
Pogreška (vrijeme)	1169	0,00566593		
Test sferičnosti	27		Chi2 = 502,78	< 0,0001

Napomena:\* Prilagodba Greenhouse-Geisser Epsilon = 0,4693



Slika 8. Kretanje varijable SEsubj tijekom promatranog vremena unutar skupina GBGO, GO i zdravih ispitanika

## 5.5. Sferni ekvivalent, razlika između objektivnog i subjektivnog

Rezultati deskriptivne statističke analize pokazali su da se razlika između objektivnog i subjektivnog SE (SE-SEsubj) tijekom promatranog vremena u sve tri skupine kretala od -0,02 do 0,05 dpt (Tablica 23). Rezultati univarijatne analize varijance po intervalima među analiziranim grupama pacijenata iskazani u tablici 24 pokazali su kako postoji statistički značajna razlika među skupinama za promatrani period od 0.-12. mjeseca: u 0. i 3. mjesecu značajna je između GBGO bolesnika (skupina 1) i zdravih ispitanika, kao i između GO bolesnika (skupina 2) i zdravih ispitanika. Od 6. do 12. mjeseca promatranog perioda postoji statistički značajna razlika između GO bolesnika (skupina 2) i zdravih ispitanika (skupina 3), bez značajnosti kod GB bolesnika bez GO.

Rezultat RM ANOVA pokazuje da bez obzira na vrijeme postoji statistički značajna razlika među skupinama, odnosno da je kod zdravih ispitanika ta razlika veća.

Rezultat učinka interakcije grupa i promatranog vremenskog razdoblja pokazao se statistički beznačajnim za varijablu SE-SEsubj tijekom promatranog perioda mjerenja (Tablica 25), iako se iz slike vidi da se grupa zdravih ispitanika (skupina 3) ne ponaša slično kao grupe GO bolesnika (skupina 2) i GB bolesnika bez GO (skupina 1).

Rezultati pokazuju da se GB bolesnici bez GO (skupina 1) ponašaju slično zdravim ispitanicima (skupina 3), no nakon 24. mjeseca ta se razlika u spomenutim grupama povećava, dok se u GO bolesnika ne povećava (Slika 9).

Tablica 23. Deskriptivna statistička analiza za SE-SEsubj tijekom promatranog perioda

Skupina	N	SE_SEsubj0		SE_SEsubj3		SE_SEsubj6		SE_SEsubj12		SE_SEsubj18		SE_SEsubj24		SE_SEsubj30		SE_SEsubj36	
		Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev
GBGO	60	-0,01	0,	0,00	0,00	-0,01	0,05	0,01	0,00	-0,01	0,05	0,00	0,10	0,03	0,16	0,07	0,23
GO	50	-0,02	0,06	-0,01	0,03	-0,02	0,09	-0,01	0,07	0,01	0,07	0,01	0,07	0,00	0,05	0,01	0,01
Zdravi	60	0,05	0,22	0,05	0,22	0,05	0,22	0,05	0,22	0,05	0,22	0,06	0,25	0,07	0,23	0,10	0,29

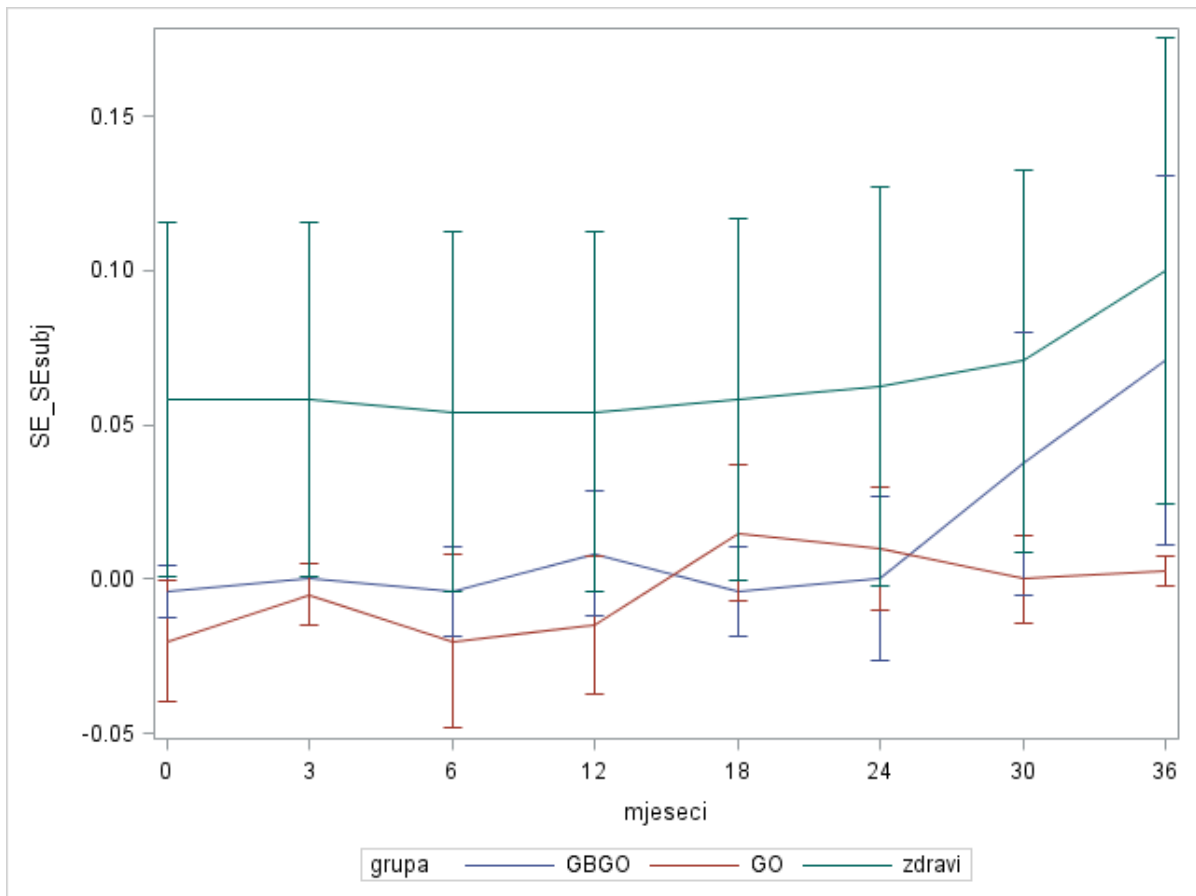
Tablica 24. Rezultati univarijatne analize varijance po analiziranim mjesecima za SE-SEsub među analiziranim skupinama pacijenata

Mjeseci	Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
0	Skupina	2	0,09771446	5,08	0,0072 (1, 2) (3)
	Pogreška	167	0,01923528		
3	Skupina	2	0,07164216	4,01	0,0199 (1, 2) (3)
	Pogreška	167	0,01785679		
6	Skupina	2	0,08677696	3,94	0,0213 (1, 2) (1, 3)
	Pogreška	167	0,02202345		
12	Skupina	2	0,06925858	3,14	0,0459 (1, 2) (1, 3)
	Pogreška	167	0,02205714		
18	Skupina	2	0,06117034	2,89	0,0583
	Pogreška	167	0,02115893		
24	Skupina	2	0,06656250	2,43	0,0911
	Pogreška	167	0,02738398		
30	Skupina	2	0,06844363	2,23	0,1102
	Pogreška	167	0,03062625		
36	Skupina	2	0,13437983	2,74	0,0672
	Pogreška	167	0,04895551		

Tablica 25. Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za SE-SEsubj tijekom analiziranog vremena

Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
Skupina	2	0,57858804	3,61	0,0292
Pogreška	167	0,16025715		
Mjeseci	7	0,04205873	6,00	0,0006*
Mjeseci* Skupina	14	0,01105149	1,58	0,1554*
Pogreška (vrijeme)	1169	0,00700574		
Test sferičnosti	27		Chi2 = 648,84	< 0,0001

Napomena:\* Prilagodba Greenhouse-Geisser Epsilon = 0,4077



Slika 9. Kretanje SE-SEsubj tijekom promatranog vremena unutar skupina GB bolesnika bez GO, GO bolesnika i zdravih ispitanika

## 5.6. Kornealna aberacija

Rezultati deskriptivne statističke analize pokazali su da se kornealna aberacija iskazana kroz RMS u sve tri skupine tijekom promatranog razdoblja kretala od 0,24 do 0,83 (Tablica 26). Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja pokazuju da postoji statistički značajna razlika u kornealnoj aberaciji među skupinama tijekom vremena (Tablica 27, Slika 10). Pogledamo li rezultate univarijatne analize varijance za RMS u svakoj vremenskoj točki posebno (Tablica 28), razvidno je da se gotovo u svim vremenskim točkama (mjesecima) grupe statistički značajno razlikuju osim u 18. i 24. mjesecu. Tukeyev post hoc test upućuje na to da u mjesecima postoje statistički značajne razlike između GO bolesnika i ostale dvije skupine. Pogledamo li učinak vremena, tj. mjeseci, rezultati RM ANOVE pokazuju da se kornealna aberacija tijekom vremena statistički značajno razlikuje ( $p < 0,0001$ ). Stoga je interakcija statistički značajna, iz čega možemo zaključiti da se kornealna aberacija ne ponaša približno jednako tijekom vremena po grupama, a što je vidljivo i iz slike 10.

Tablica 26. Deskriptivna statistička analiza za kornealnu aberaciju tijekom promatranog perioda

Skupina	N	RMS0		RMS3		RMS6		RMS12		RMS18		RMS24		RMS30		RMS36	
		Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev
GBGO	60	0,38	0,08	0,35	0,02	0,36	0,04	0,36	0,02	0,36	0,03	0,39	0,01	0,38	0,03	0,35	0,03
GO	46	0,83	0,27	0,73	0,28	0,58	0,26	0,53	0,28	0,43	0,34	0,37	0,25	0,32	0,23	0,24	0,16
Zdravi	60	0,35	0,10	0,38	0,10	0,33	0,07	0,37	0,02	0,37	0,03	0,39	0,02	0,39	0,02	0,35	0,02

Tablica 27. Rezultati univarijatne analize varijance po analiziranim mjesecima za kornealnu aberaciju među analiziranim skupinama pacijenata

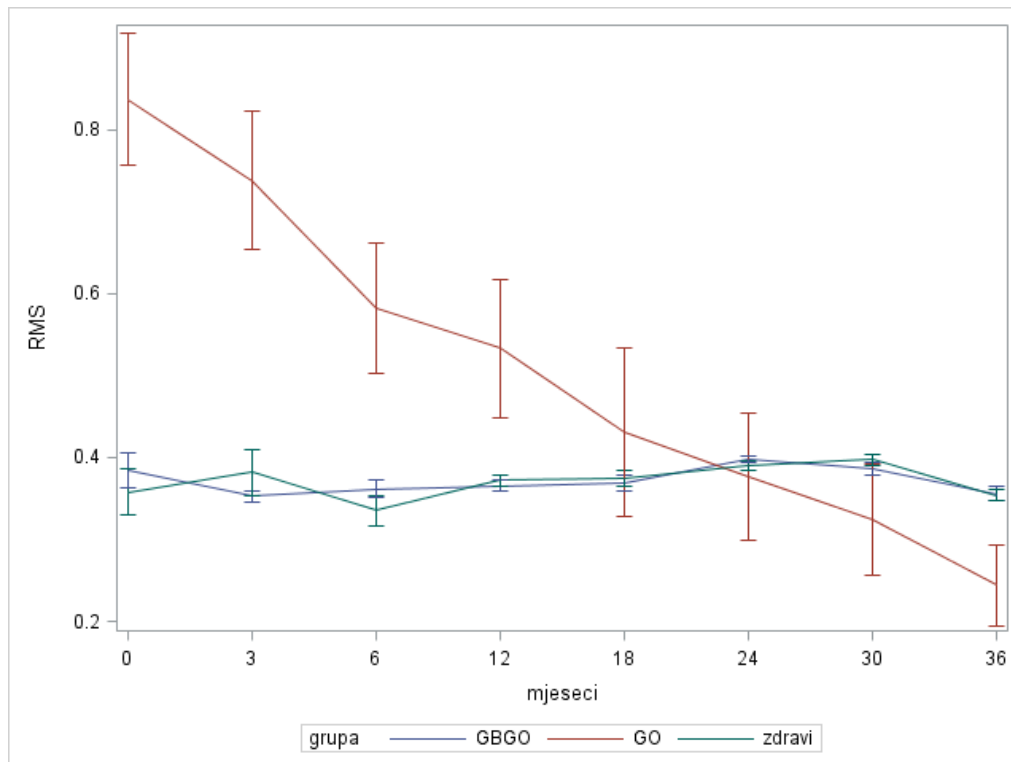
Mjeseci	Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
0	Skupina	2	3,62233638	135,00	< 0,0001 (1, 3) (2)
	Pogreška		0,02683268		
3	Skupina	2	2,29690416	86,94	< 0,0001 (1, 3) (2)
	Pogreška		0,02641957		
6	Skupina	2	0,91748838	41,88	< 0,001 (1, 3) (2)
	Pogreška		0,02190982		
12	Skupina	2	0,44599775	19,45	< 0,0001 (1, 3) (2)
	Pogreška		0,02293323		
18	Skupina	2	0,05911026	1,76	0,1751
	Pogreška		0,03356587		
24	Skupina	2	0,00615245	0,33	0,7211
	Pogreška		0,01877893		
30	Skupina	2	0,07804447	5,08	0,0072 (1, 3) (2)
	Pogreška		0,01535208		
36	Skupina	2	0,20503060	23,93	< 0,0001 (1, 3) (2)
	Pogreška		0,00856950		

Napomena: Skupine u zagradama ne razlikuju se statistički značajno nakon Tukeyevog post hoc testa uz  $\alpha = 0,05$ .

Tablica 28. Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za kornealnu aberaciju tijekom analiziranog vremena

Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
Skupina	2	2,50185205	19,11	< 0,0001
Pogreška	163	0,13093188		
Mjeseci	7	0,72318277	116,56	< 0,0001*
Mjeseci* Skupina	14	0,73274463	118,10	< 0,0001*
Pogreška (vrijeme)	1141	0,00620426		
Test sferičnosti	27		Chi2 = 543.32	< 0,0001

Napomena:\* Prilagodba Greenhouse-Geisser Epsilon = 0,4907



Slika 10. Kretanje varijable kornealne aberacije tijekom promatranog vremena unutar skupina GB bolesnika bez GO, GO bolesnika i zdravih ispitanika

## 5.7. Decentracija ili ekscentricitet (Q)

Rezultati deskriptivne statističke analize pokazali su da se vrijednost decentracije (Q) tijekom promatranog perioda u sve tri grupe kretala od  $-0,47$  do  $-0,22$  (Tablica 29). Rezultati univarijatne analize varijance po intervalima za vrijednost Q među analiziranim skupinama pacijenata iskazani u tablici 30 pokazali su da postoji statistički značajna razlika između GB bolesnika bez GO (skupina 1) i GO bolesnika (skupina 2) u usporedbi sa zdravim ispitanicima (skupina 3) za zadanu varijablu tijekom cijelog promatranog vremenskog razdoblja.

Rezultati analize za učinak interakcije između skupine i promatranog vremena pokazuju kako se vrijednost Q među pojedinim grupama tijekom promatranog perioda ponaša slično, tj. interakcija nije statistički značajna ( $p = 0,538$ ) (Tablica 31). Iz slike 11 je vidljivo da iako postoji statistički značajna razlika među grupama, tj. činjenice da zdravi ispitanici imaju statistički značajno višu vrijednost Q, fluktuacija varijable unutar grupa tijekom vremena približno je jednaka.



Tablica 29. Deskriptivna statistička analiza za vrijednost Q

Skupina	N	Q 0		Q 3		Q 6		Q 12		Q 18		Q 24		Q 30		Q 36	
		Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev
GBGO	60	-0,40	0,21	-0,39	0,22	-0,39	0,21	-0,40	0,21	-0,39	0,21	-0,39	0,21	-0,39	0,21	-0,39	0,21
GO	50	-0,43	0,26	-0,43	0,26	-0,43	0,26	-0,43	0,25	-0,44	0,24	-0,44	0,24	-0,44	0,24	-0,47	0,24
Zdravi	60	-0,23	0,05	-0,23	0,05	-0,22	0,05	-0,23	0,05	-0,23	0,05	-0,23	0,05	-0,23	0,05	-0,23	0,05

Tablica 30. Rezultati univarijatne analize varijance po analiziranim mjesecima za Q vrijednost između analiziranih grupa pacijenata

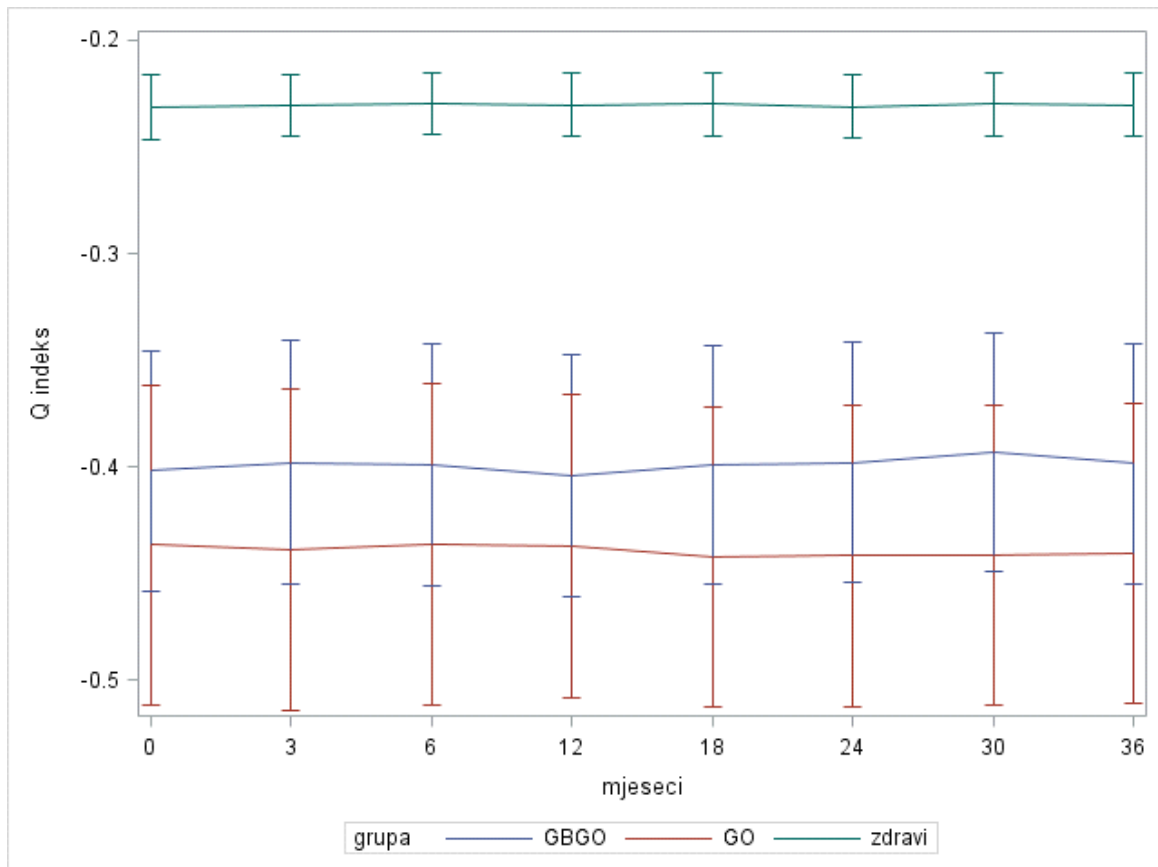
Mjeseci	Izvor varijabilnosti	St.sl.	Varijanca	F vrijednost	p>F
0	Grupa	2	0,69074204	17,98	<0,0001 (1,2)(3)
	Greška	167	0,03841303		
3	Grupa	2	0,69386517	17,71	<0,0001 (1,2)(3)
	Greška	167	0,03918323		
6	Grupa	2	0,69133216	17,93	<0,0001 (1,2)(3)
	Greška	167	0,03854930		
12	Grupa	2	0,70651931	19,30	<0,0001 (1,2)(3)
	Greška	167	0,03660938		
18	Grupa	2	0,71482054	20,04	<0,0001 (1,2)(3)
	Greška	167	0,03567077		
24	Grupa	2	0,70295219	19,46	<0,0001 (1,2)(3)
	Greška	167	0,03612593		
30	Grupa	2	0,69717969	19,54	<0,0001 (1,2)(3)
	Greška	167	0,03568584		
36	Grupa	2	0,70592375	19,65	<0,0001 (1,2)(3)

Opaska: Grupe u zagradama ne razlikuju se statistički značajno nakon Tukeyevog post hoc testa uz  $\alpha=0,05$ .

Tablica 31. Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za vrijednost Q tijekom analiziranog vremena

Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
Skupina	2	5,60068909	19,15	< 0,0001
Pogreška	167	0,29242227		
Mjeseci	7	0,00012714	0,24	0,7051*
Mjeseci* Skupina	14	0,00037796	0,71	0,5380*
Pogreška (vrijeme)	1169	0,00053409		
Test sferičnosti	27		Chi2 = 2414,3	< 0,0001

Napomena\*: Prilagodba Greenhouse-Geisser Epsilon = 0,1985



Slika 11. Kretanje varijable Q tijekom promatranog vremena unutar skupina GB bolesnika bez GO, GO bolesnika i zdravih ispitanika

## 5.8. Elevacija rožnice

Rezultati deskriptivne statističke analize pokazali su da se elevacija rožnice tijekom promatranog razdoblja u sve tri skupine kretala od 6.5 do 12.5  $\mu\text{m}$  (Tablica 32). Rezultati univarijatne analize varijance po intervalima tijekom promatranog perioda za elevaciju između analiziranih skupina pacijenata iskazani u tablici 33 pokazali su da postoji statistički značajna razlika među GB bolesnicima bez GO (skupina 1), GO bolesnicima (skupina 2) i zdravim ispitanicima (skupina 3) za zadanu varijablu u 3., 12., 18., 24., 30. i 36. mjesecu promatranog vremenskog perioda. U 0. i 6. mjesecu postoji statistički značajna razlika između GB bolesnika bez GO (skupina 1) i zdravih ispitanika (skupina 3) s jedne, i GO bolesnika (skupina 2) s druge strane. Rezultati analize za učinak interakcije između grupe i promatranog vremena pokazuju da se elevacija tijekom promatranog perioda ne ponaša približno jednako među pojedinim grupama (Tablica 33). Iz slike 12 vidljivo je da se elevacija u grupi GO (skupina 2) tijekom promatranog vremenskog intervala smanjuje, dok u grupama GBGO (skupina 1) i zdravih ispitanika (skupina 3) ne pokazuje značajnu fluktuaciju.

Tablica 32. Deskriptivna statistička analiza za elevaciju rožnice

Skupina	N	ELEV 0		ELEV 3		ELEV 6		ELEV 12		ELEV 18		ELEV 24		ELEV 30		ELEV 36	
		Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev
GBGO	60	11,5	0,8	11,4	0,5	11,3	0,8	10,6	0,6	10,8	0,8	10,7	0,9	10,6	0,6	10,7	0,8
GO	50	10,4	2,4	9,3	2,9	8,4	2,6	7,8	2,8	7,2	2,4	6,8	2,4	6,7	2,3	6,5	2,3
Zdravi	60	12,2	1,4	12,5	1,5	11,9	1,6	11,5	1,6	11,6	1,5	11,5	1,4	11,5	1,4	11,4	1,3

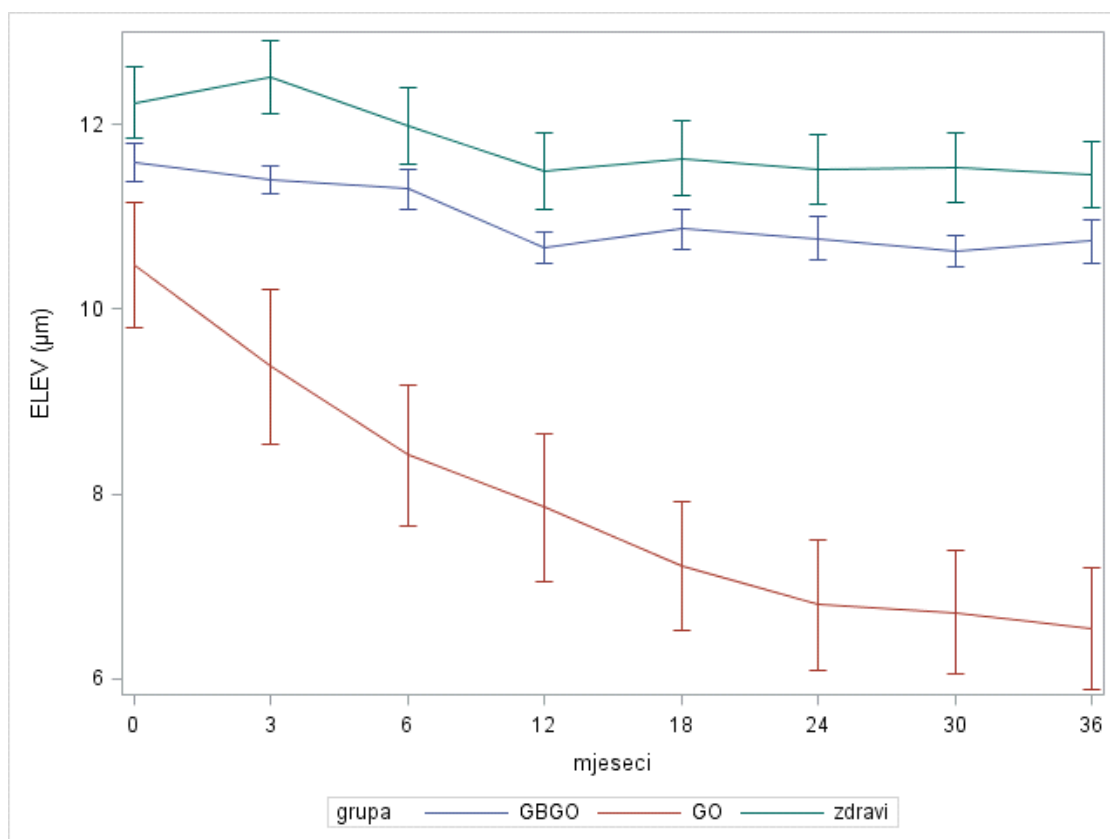
Tablica 33. Rezultati univarijatne analize varijance po analiziranim mjesecima za elevaciju među analiziranim skupinama pacijenata

Mjeseci	Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
0	Skupina	2	42,3399020	15,51	< 0,0001 (1, 3) (2)
	Pogreška	167	2,7293214		
3	Skupina	2	136,0183333	39,49	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	167	3,4440918		
6	Skupina	2	190,1653922	57,56	< 0,0001 (1, 3) (2)
	Pogreška	167	3,3039721		
12	Skupina	2	193,7674510	56,74	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	167	3,4152894		
18	Skupina	2	295,420784	102,47	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	167	2,882914		
24	Skupina	2	341,085784	118,74	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	167	2,872555		
30	Skupina	2	348,126667	136,81	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	167	2,544591		
36	Skupina	2	373,310098	147,38	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	167	2,532954		

Tablica 34. Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za elevaciju tijekom analiziranog vremena

Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
Skupina	2	1774,439792	81,70	< 0,0001
Pogreška	167	21,717787		
Mjeseci	7	85,4619903	297,94	< 0,0001*
Mjeseci* Skupina	14	20,8278029	72,61	< 0,0001*
Pogreška (vrijeme)	1169	0,2868431		
Test sferičnosti	27		Chi2 = 515,44	< 0,0001

Napomena:\* Prilagodba Greenhouse-Geisser Epsilon = 0,5684



Slika 12. Kretanje elevacije rožnice tijekom promatranog vremena unutar skupina GB bolesnika bez GO, GO bolesnika i zdravih ispitanika

## 5.9. AXIS

Rezultati deskriptivne statističke analize pokazali su da se varijabla AXIS tijekom promatranog perioda u sve tri skupine kretala od 31 do 91 stupnjeva (Tablica 35). Rezultati univarijantne analize varijance po intervalima tijekom promatranog perioda za AXIS među analiziranim grupama pacijenata iskazani u tablici Y pokazali su kako postoji statistički značajna razlika između GB bolesnika bez GO (skupina 1), GO bolesnika (skupina 2) i zdravih ispitanika (skupina 3) za zadanu varijablu u 6., 12., 18., 24., 30. i 36. mjesecu promatranog vremenskog perioda. U 0. i 3. mjesecu postoji statistički značajna razlika između GB bolesnika bez GO (skupina 1) i GO bolesnika (skupina 2) s jedne, i zdravih ispitanika (skupina 3) s druge strane (Tablica 36). Statistički značajna interakcija upućuje na to da se AXIS tijekom promatranog perioda mjerenja ne ponaša približno jednako među pojedinim grupama (Tablica 37). Iz slike 13 vidljivo je da se AXIS u grupi GO (skupina 2) tijekom promatranog vremenskog intervala smanjuje, dok u grupama GB bolesnika bez GO (skupina 1) i

zdravih ispitanika (skupina 3) gotovo uopće ne fluktuiraju.

Tablica 35. Deskriptivna statistička analiza za AXIS

Skupina	N	AXIS 0		AXIS 3		AXIS 6		AXIS 12		AXIS 18		AXIS 24		AXIS 30		AXIS 36	
		Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev
GBGO	60	70	56	70	55	69	56	70	55	71	56	70	55	70	55	70	55
GO	49	54	39	57	42	39	29	38	32	35	33	31	34	31	34	31	34
Zdravi	60	91	36	91	37	90	36	90	36	90	36	90	36	90	36	90	36

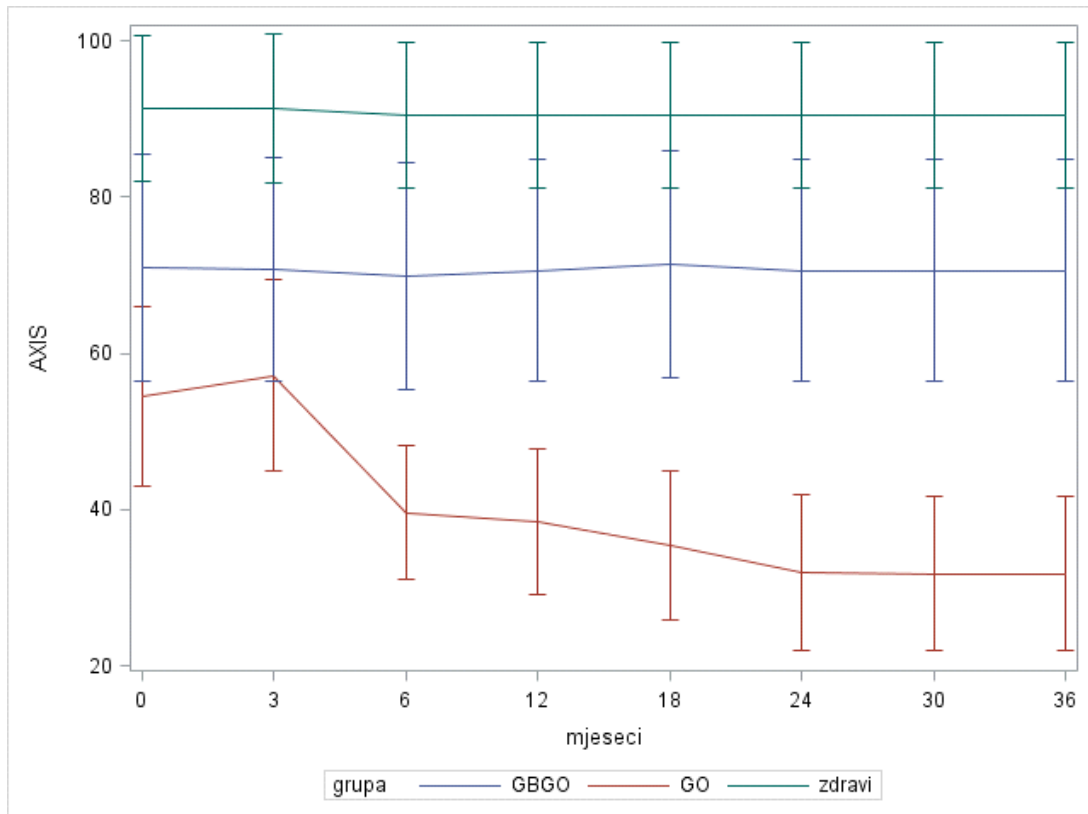
Tablica 36. Rezultati univarijantne analize varijance po analiziranim mjesecima za AXIS među analiziranim skupinama pacijenata

Mjeseci	Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
0	Skupina	2	18665,0930	9,09	0,0002 (1, 2) (3)
	Pogreška	166	2052,7314		
3	Skupina	2	16240,4932	7,72	0,0006 (1, 2) (3)
	Pogreška	166	2103,1025		
6	Skupina	2	34989,1424	19,03	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	166	1838,9080		
12	Skupina	2	36782,1049	19,82	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	166	1855,4745		
18	Skupina	2	41524,7350	21,86	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	166	1899,7806		
24	Skupina	2	47113,7623	24,89	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	166	1893,1932		
30	Skupina	2	47217,4472	24,97	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	166	1890,8089		
36	Skupina	2	47217,4472	24,97	< 0,0001 (1) (2) (3)

Tablica 37. Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za AXIS tijekom analiziranog vremena

Izvor varijabilnosti	St.sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
Skupina	2	277614,404	18,58	< 0,0001
Pogreška	166	14943,209		
Mjeseci	7	2118,83635	30,80	< 0,0001*
Mjeseci* Skupina	14	1733,68878	25,20	< 0,0001*
Pogreška (vrijeme)	1162	68,79979		
Test sferičnosti	27		Chi2 = 7401.78	< 0,0001

Napomena:\* Prilagodba Greenhouse-Geisser Epsilon = 0,4



Slika 13. Kretanje varijable AXIS tijekom promatranog vremena unutar skupina GB bolesnika bez GO, GO bolesnika i zdravih ispitanika

## 5.10. Prednji centralni kornealni astigmatizam

Rezultati deskriptivne statističke analize pokazali su da se prednji centralni kornealni astigmatizam (CCAST) unutar sve tri skupine tijekom promatranog perioda kretao od - 0.35 do 0.38 dpt (Tablica 38). Rezultati univarijantne analize varijance po intervalima tijekom promatranog razdoblja za prednji centralni kornealni astigmatizam među analiziranim grupama pacijenata iskazani u tablici 39. pokazali su da postoji statistički značajna razlika za zadanu varijablu između skupine GB bolesnika bez GO (skupina 1) i GO bolesnika (skupina 2) s jedne, te zdravih ispitanika (skupina 3) s druge strane u 0., 18., 30. i 36. mjesecu. U 3., 12. i 24. mjesecu ne postoji statistički značajna razlika između grupa GB bolesnika bez GO (skupina 1) i GO bolesnika (skupina 2), kao ni između GB bolesnika bez GO i zdravih ispitanika (skupina 3). Međutim, postoji statistički značajna razlika između grupa GO bolesnika (skupina 2) i zdravih ispitanika (skupina 3) (Slika 14). U 6. mjesecu uočena je statistički značajna razlika za zadanu varijablu između GO bolesnika (skupina 2) i GB bolesnika bez GO (skupina 1) u usporedbi s grupom zdravih ispitanika (skupina 3). Rezultat učinka interakcije grupa i promatranog vremena pokazao je da se prednji centralni kornealni astigmatizam tijekom promatranog perioda mjerenja ne ponaša približno jednako ( $p < 0,0001$ ) (Tablica 40). Iz slike 14 vidljivo je da prednji centralni kornealni astigmatizam unutar svake pojedine skupine s protokom vremena prestaje fluktuirati (od 18. do 36. mjeseca).

Tablica 38. Deskriptivna statistička analiza za prednji centralni kornealni astigmatizam tijekom promatranog perioda

Skupina	N	CCAST0		CCAST3		CCAST6		CCAST12		CCAST18		CCAST24		CCAST30		CCAST36	
		Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev
GBGO	60	0,03	0,78	0,03	0,78	-0,07	0,86	0,04	0,77	0,06	0,76	-0,05	0,88	0,06	0,78	0,06	0,76
GO	50	0,39	1,07	0,37	1,06	0,38	1,08	0,36	1,07	0,19	1,04	0,20	1,03	0,13	0,99	0,10	0,97
Zdravi	60	-0,3	0,54	-0,28	0,49	-0,35	0,53	-0,29	0,49	-0,28	0,49	-0,28	0,49	-0,28	0,49	-0,28	0,49



Tablica 39. Rezultati univarijatne analize varijance po analiziranim mjesecima za prednji centralni kornealni astigmatizam među analiziranim skupinama pacijenata

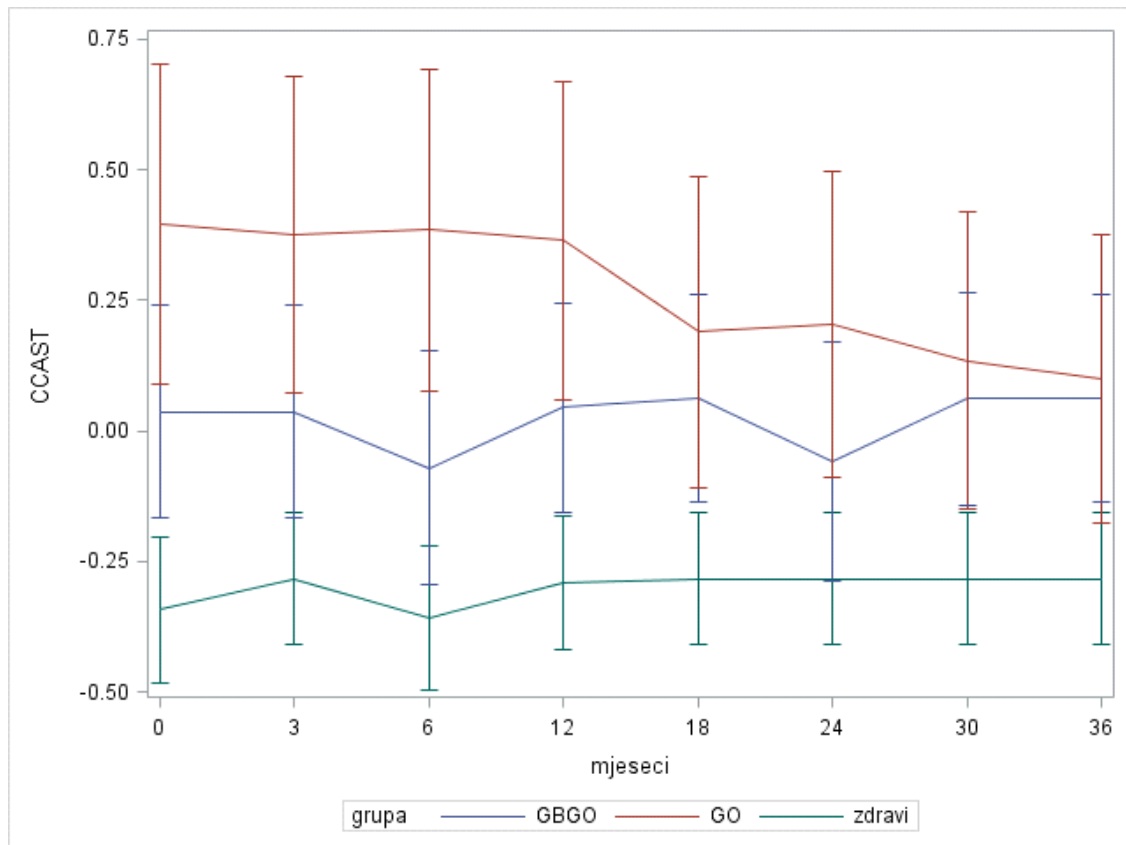
Mjeseci	Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
0	Skupina	2	7,4382782	11,24	< 0,0001 (1, 2) (3)
	Pogreška	167	0,6615881		
3	Skupina	2	5,9190870	9,31	0,0001 (1, 2) (1, 3)
	Pogreška	167	0,6358845		
6	Skupina	2	7,5839645	10,68	< 0,0001 (1, 3) (2)
	Pogreška	167	0,7100811		
12	Skupina	2	5,9096998	9,25	0,0002 (1, 2) (1, 3)
	Pogreška	167	0,6391230		
18	Skupina	2	3,3866605	5,49	0,0049 (1, 2) (3)
	Pogreška	167	0,6165057		
24	Skupina	2	3,2520343	4,81	0,0093 (1, 2) (1, 3)
	Pogreška	167	0,6755414		
30	Skupina	2	2,8568811	4,79	0,0095 (1, 2) (3)
	Pogreška	167	0,5967827		
36	Skupina	2	2,5753370	4,51	0,0123 (1, 2) (3)
	Pogreška	167	0,5704279		

Napomena: Skupine u zagradama ne razlikuju se statistički značajno nakon Tukeyevog post hoc testa uz  $\alpha = 0,05$ .

Tablica 40. Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za prednji centralni kornealni astigmatizam tijekom promatranog vremena

Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
Skupina	2	36,0626187	7,15	0,0011
Pogreška	167	5,0467869		
Mjeseci	7	0,21937291	25,96	< 0,0001*
Mjeseci* Skupina	14	0,40847481	48,34	< 0,0001*
Pogreška (vrijeme)	1169	0,00844964		
Test sferičnosti	27		Chi2 = 507,35	< 0,0001

Napomena:\* Prilagodba Greenhouse-Geisser Epsilon = 0,5215



Slika 14. Kretanje prednjeg centralnog kornealnog astigmatizma tijekom promatranog vremena unutar skupina GB bolesnika bez GO, GO bolesnika i zdravih ispitanika

### 5.11. Keratometrijska analiza najstrmijeg meridijana, K1

Rezultati deskriptivne statističke analize pokazali su da se K1 unutar sve tri grupe tijekom promatranog perioda kretao od 42,73 do 44,83 dpt (Tablica 41). Rezultati univarijantne analize varijance po intervalima tijekom promatranog perioda za K1 među analiziranim grupama pacijenata iskazani u tablici Y pokazali su da postoji statistički značajna razlika za zadanu varijablu između grupa GB bolesnika bez GO (skupina 1) i GO bolesnika (skupina 2) u usporedbi sa zdravim ispitanicima (skupina 3) u 18., 24. i 30. mjesecu. U 0., 3., 6., 12. i 36. mjesecu postoji statistički značajna razlika među svim grupama međusobno (Tablica 42). Rezultat učinka interakcije skupina i promatranog vremena pokazao je da se K1 tijekom promatranog razdoblja mjerenja ne ponaša približno jednako ( $p < 0,0001$ ) (Tablica 43). Iz slike 15 vidljivo je kako K1 unutar svake pojedine grupe s protokom vremena diskretno fluktuiraju; kod GO bolesnika (skupina 2) primjećuje se diskretni pad varijable između 6. i 18.

mjeseca, dok kod GB bolesnika bez GO ona diskretno raste.

Tablica 41. Deskriptivna statistička analiza za K1 tijekom promatranog perioda

Skupina	N	K1_0		K1_3		K1_6		K1_12		K1_18		K1_24		K1_30		K1_36	
		Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev
GBGO	60	44,13	1,20	44,19	1,28	44,13	1,19	44,07	1,16	44,20	1,22	44,19	1,25	44,20	1,30	44,07	1,16
GO	60	44,83	0,87	44,83	0,85	44,78	0,87	44,62	0,73	44,56	0,66	44,55	0,63	44,53	0,62	44,58	0,65
Zdravi	60	42,80	0,40	42,73	0,39	42,73	0,40	42,78	0,41	42,76	0,37	42,77	0,40	42,76	0,40	42,93	0,52

Tablica 42. Rezultati univarijatne analize varijance po analiziranim mjesecima za K1 među analiziranim skupinama pacijenata

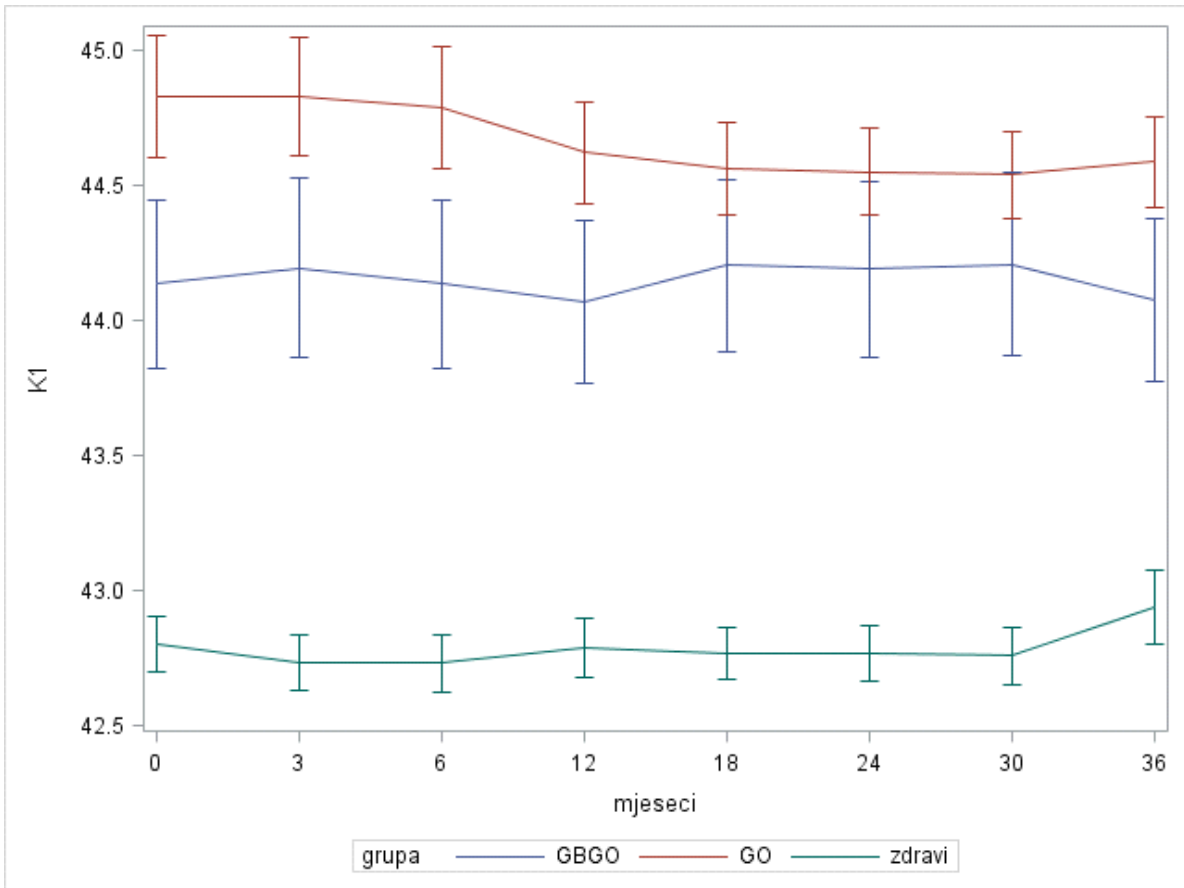
Mjeseci	Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
0	Skupina	2	63,6586667	80,50	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	177	0,7907608		
3	Skupina	2	69,3295556	82,54	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	177	0,8399708		
6	Skupina	2	66,2606667	84,36	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	177	0,7854699		
12	Skupina	2	53,0811667	77,54	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	177	0,6845744		
18	Skupina	2	53,9650556	77,60	< 0,0001 (1, 2) (3)
	Pogreška	177	0,6954416		
24	Skupina	2	53,2507222	74,65	< 0,0001 (1, 2) (3)
	Pogreška	177	0,7133427		
30	Skupina	2	53,6903889	71,23	< 0,0001 (1, 2) (3)
	Pogreška	177	0,7537382		
36	Skupina	2	42,7081667	62,30	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	177	0,6855574		

Napomena: Skupine u zagradama ne razlikuju se statistički značajno nakon Tukeyevog post hoc testa uz  $\alpha = 0,05$ .

Tablica 43. Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za K1 tijekom analiziranog vremena

Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
Skupina	2	451,752444	79,75	< 0,0001
Pogreška	177	5,664612		
Mjeseci	7	0,26660218	6,57	0,0005*
Mjeseci* Skupina	14	0,59884921	14,75	< 0,0001*
Pogreška (vrijeme)	1239	0,04060625		
Test sferičnosti	27		Chi2 = 1186,46	< 0,0001

Napomena:\* Prilagodba Greenhouse-Geisser Epsilon = 0,3654



Slika 15. Kretanje varijable K1 tijekom promatranog vremena unutar skupina GB bolesnika bez GO, GO bolesnika i zdravih ispitanika

## 5.12. Keratometrijska analiza najravnijeg meridijana, K2

Rezultati deskriptivne statističke analize pokazali su da se K2 unutar sve tri skupine tijekom promatranog perioda kretao od 43,95 do 45,11 dpt (Tablica 44). Rezultati univarijatne analize varijance po intervalima tijekom promatranog perioda za K2 među analiziranim grupama pacijenata iskazani u tablici 45 pokazali su da postoji statistički značajna razlika za zadanu varijablu među svim grupama u 0., 3., 6., 12. i 18. mjesecu. Između grupa GB bolesnika bez GO (skupina 1) i zdravih ispitanika (skupina 3) s jedne i GO bolesnika (skupina 2) s druge strane, postoji statistički značajna razlika u 24., 30. i 36. mjesecu. Rezultat učinka interakcije grupa i promatranog vremena pokazao je da se K2 tijekom promatranog perioda mjerenja ne ponaša približno jednako ( $p < 0,0001$ ) (Tablica 46). Iz slike 16 vidljivo je kako K2 unutar svake pojedine skupine s protokom vremena diskretno fluktuirala.

Tablica 44. Deskriptivna statistička analiza za K2 tijekom promatranog perioda

Skupina	N	K2_0		K2_3		K2_6		K2_12		K2_18		K2_24		K2_30		K2_36	
		Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev
<b>GBGO</b>	60	44,30	0,18	44,32	0,19	44,29	0,19	44,27	0,18	44,25	0,20	44,11	0,036	44,3	0,048	44,10	0,0
<b>GO</b>	60	45,11	0,60	45,11	0,61	45,08	0,52	45,04	0,34	44,99	0,43	45,03	0,37	44,99	0,46	45,02	0,33
<b>Zdravi</b>	60	44,03	0,68	44,03	0,67	44,00	0,67	43,99	0,68	43,95	0,66	43,99	0,68	43,98	0,67	43,98	0,67

Tablica 45. Rezultati univarijatne analize varijance po analiziranim mjesecima za K2 među analiziranim grupama pacijenata

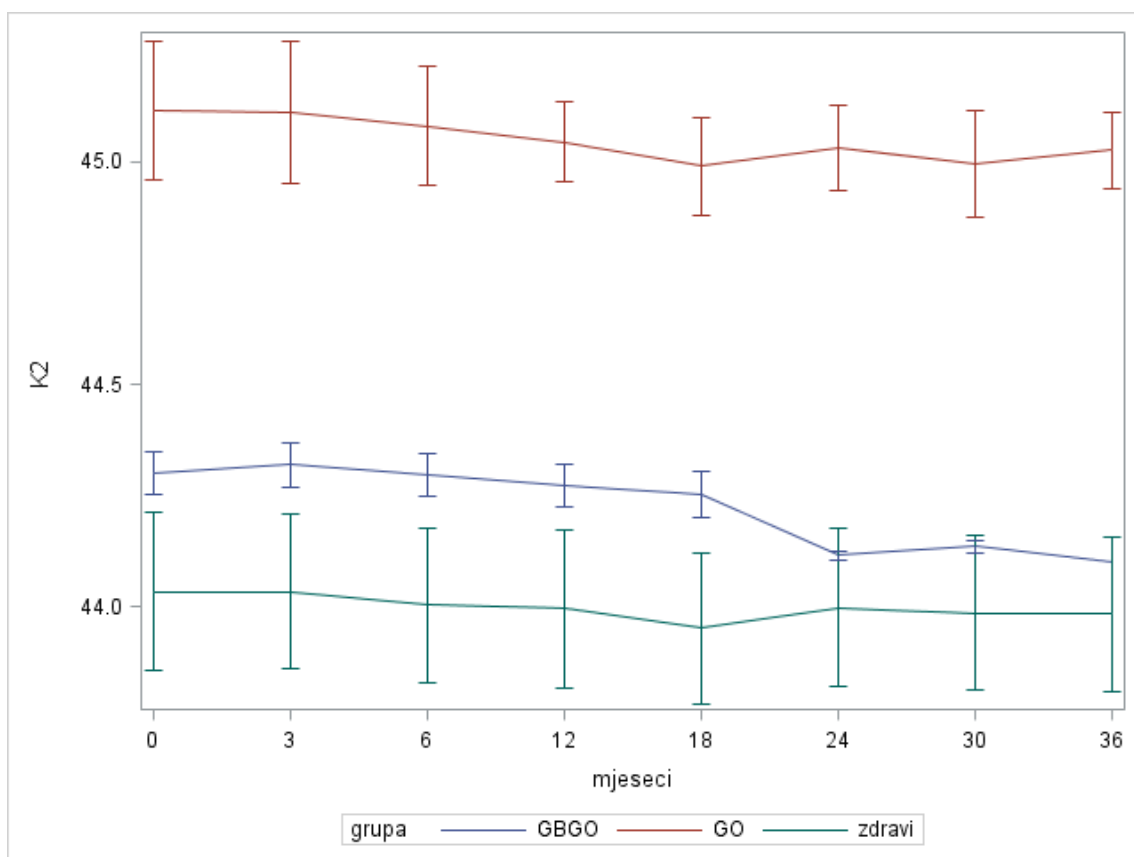
Mjeseci	Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
0	Skupina	2	19,00850000	64,99	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	177	0,29250282		
3	Skupina	2	18,67172222	63,96	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	177	0,29194539		
6	Skupina	2	18,65072222	72,57	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	177	0,25699718		
12	Skupina	2	17,72672222	84,60	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	177	0,20954614		
18	Skupina	2	17,13272222	77,41	< 0,0001 (1) (2) (3)
	Pogreška	177	0,22132015		
24	Skupina	2	19,21666667	94,76	< 0,0001 (1, 3) (2)
	Pogreška	177	0,20280320		
30	Skupina	2	17,78338889	79,86	< 0,0001 (1, 3)(2)
	Pogreška	177	0,22267985		
36	Skupina	2	19,60866667	103,29	< 0,0001 (1, 3) (2)
	Pogreška	177	0,18983427		

Napomena: Skupine u zagradama ne razlikuju se statistički značajno nakon Tukeyevog post hoc testa uz  $\alpha = 0,05$ .

Tablica 46. Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za K2 tijekom analiziranog vremena

Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
Skupina	2	146,9501111	84,50	< 0,0001
Pogreška	177	1,7389741		
Mjeseci	7	0,44572619	20,99	< 0,0001*
Mjeseci* Skupina	14	0,12128571	5,71	< 0,0001*
Pogreška (vrijeme)	1239	0,02123641		
Test sferičnosti	27		Chi2 = 899,92	< 0,0001

Napomena:\* Prilagodba Greenhouse-Geisser Epsilon = 0,3795



Slika 16. Kretanje varijable K2 tijekom promatranog vremena unutar skupina GB bolesnika bez GO, GO bolesnika i zdravih ispitanika

### 5.13. Aberacije visokog reda, *high-order aberration (HOA)*

S obzirom na tražene aberacije visokog reda kao što su *trefoil*, *coma* i sferna aberacija, pokazalo se da je osam očiju iz grupe GO bolesnika (skupina 2) nakon 36 mjeseci prešlo iz *trefoil* u *coma* aberaciju. U grupi GB bolesnika bez GO, kao i u zdravih ispitanika, tijekom promatranog vremena nije bilo promjena (Tablica 47).

Tablica 47. Broj očiju prema HOA po skupinama u nultom mjerenju i nakon 36 mjeseci

Mjeseci	0			36		
	GBGO	GO	Zdravi	GBGO	GO	Zdravi
SA	0	22 (36,7%)	0	0	22 (36,7%)	0
Coma	0	20 (33,3%)	0	0	28 (46,7%)	0
Ne	60	0	60	60	0	60
Trefoil	0	18 (18%)	0	0	10 (16,6%)	0
Ukupno	60	60 (100%)	60	60	60 (100%)	60

## 5.14. Pojavnost iregularnog astigmatizma

Analiza je pokazala da je tijekom promatranog perioda iregularni astigmatizam u GO bolesnika (skupina 2) u početku (0. mjesec) bio prisutan kod 5 ispitanika, u 3. mjesecu kod 4 bolesnika, a u 6. i 12. mjesecu kod jednog bolesnika. Zadana varijabla u daljnjem periodu praćenja nije primijećena kod GO bolesnika (skupina 2), kao niti u jednom trenutku kod GB bolesnika bez GO bolesnika (skupina 1) ili zdravih ispitanika (skupina 3) (Tablica 48).

Tablica 48. Broj očiju za IAST po skupinama i za analizirane mjesece

Mjeseci	IAST	GBGO	GO	Zdravi
0	DA	0	5	0
	NE	60	55	60
3	DA	0	4	0
	NE	60	56	60
6	DA	0	1	0
	NE	60	59	60
12	DA	0	1	0
	NE	60	59	60
18	NE	60	60	60
24	NE	60	60	60
30	NE	60	60	60
36	NE	60	60	60

## 5.15. Aksijalna duljina bulbusa

Rezultati deskriptivne statističke analize pokazali su da se aksijalna duljina bulbusa unutar sve tri skupine tijekom promatranog prioda kretala od 23,11 do 24,43 mm (Tablica 49). Rezultati univarijantne analize varijance po intervalima za vrijednost aksijalne duljine bulbusa među analiziranim grupama pacijenata iskazani u tablici 50 pokazali su kako za zadanu varijablu postoji statistički značajna razlika između GB bolesnika bez GO (skupina 1) i grupe GO bolesnika (skupina 2), kao i u usporedbi s grupom zdravih ispitanika (skupina 3), u 30. i 36. mjesecu. U 0., 3., 6. i 12. mjesecu postoji statistički značajna razlika između GB bolesnika bez GO (skupina 1) s jedne, i GO bolesnika (skupina 2) i zdravih ispitanika (skupina 3) s druge strane. U 18. i 24. mjesecu pokazala se podjednaka distribucija između grupe GB bolesnika bez GO i



GO bolesnika s jedne strane, kao i u grupi GO bolesnika i zdravih ispitanika s druge strane. Rezultati analize za učinak interakcije između grupe i promatranog vremena pokazuju da se aksijalna duljina bulbusa tijekom promatranog perioda među pojedinim grupama ne ponaša slično (Tablica 51). Iz slike 17 vidljivo je kako zadana varijabla kod GO bolesnika (skupina 2) raste protokom vremena, dok kod GB bolesnika bez GO i zdravih ispitanika ne pokazuje značajnu fluktuaciju.

Tablica 49. Deskriptivna statistička analiza aksijalne duljine bulbusa

Skupina	N	UZV 0		UZV 3		UZV 6		UZV 12		UZV 18		UZV 24		UZV 30		UZV 36	
		Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev
GBGO	22	24,42	0,56	24,42	0,50	24,41	0,51	24,43	0,53	24,43	0,53	24,43	0,54	24,43	0,53	24,43	0,53
GO	50	23,24	1,11	23,19	1,01	23,22	0,89	23,37	1,27	23,71	1,62	23,78	1,67	24,06	1,56	24,08	1,55
Zdravi	14	23,12	0,01	23,12	0,01	23,11	0,01	23,11	0,01	23,25	0,23	23,12	0,01	23,11	0,01	23,11	0,01

Tablica 50. Rezultati univarijatne analize varijance po analiziranim mjesecima aksijalne duljine bulbusa među analiziranim grupama pacijenata

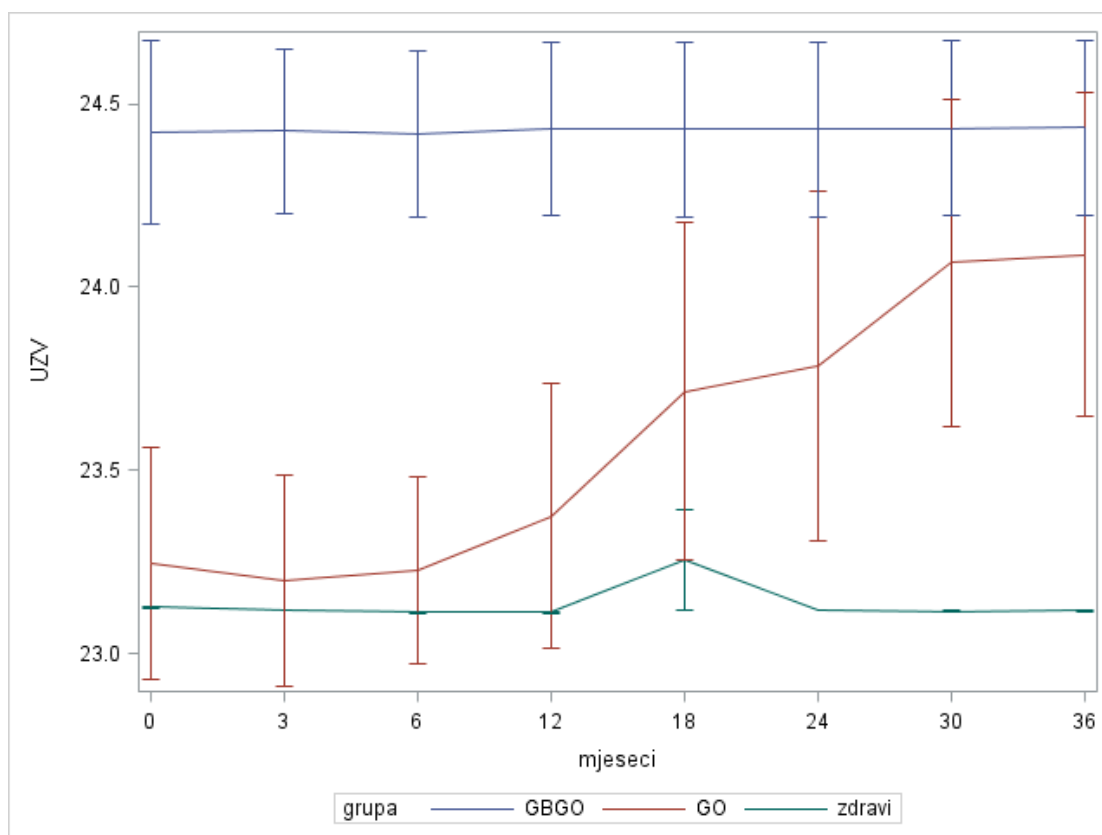
Mjeseci	Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
0	Skupina	2	11,94022209	14,71	< 0,0001 (1) (2, 3)
	Pogreška		0,81182218		
3	Skupina	2	12,68769767	18,70	< 0,0001 (1) (2, 3)
	Pogreška		0,67835422		
6	Skupina	2	12,16622040	22,52	< 0,0001 (1) (2, 3)
	Pogreška		0,54016198		
12	Skupina	2	10,5588018	10,24	0,0001 (1) (2, 3)
	Pogreška		1,0308156		
18	Skupina	2	6,5985927	4,01	0,0218 (1,2)(2, 3)
	Pogreška		1,6471105		
24	Skupina	2	7,5398475	4,35	0,0160 (1, 2) (2, 3)
	Pogreška		1,7348451		
30	Skupina	2	7,6581359	5,02	0,0087 (1, 2) (3)
	Pogreška		1,5241961		
36	Skupina	2	7,7125968	5,15	0,0078 (1, 2) (3)
	Pogreška		1,4984788		

Napomena: Skupine u zagradama ne razlikuju se statistički značajno nakon Tukeyevog post hoc testa uz  $\alpha = 0,05$ .

Tablica 51. Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za aksijalnu duljinu bulbusa tijekom analiziranog vremena

Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
Skupina	2	66,8190075	7,78	0,0008
Pogreška	83	8,5862033		
Mjeseci	7	1,09591968	8,72	0,0005*
Mjeseci* Skupina	14	1,43472962	11,42	< 0,0001*
Pogreška (vrijeme)	581	0,12565446		
Test sferičnosti	27		Chi2 = 851,93	< 0,0001

Napomena:\* Prilagodba Greenhouse-Geisser Epsilon = 0,2504



Slika 17. Kretanje varijable aksijalne duljine bulbusa tijekom promatranog vremena unutar skupina GB bolesnika bez GO, GO bolesnika i zdravih ispitanika

## 5.16. Indeks težine bolesti, NOSPECS

Rezultati deskriptivne statističke analize pokazali su da se NOSPECS kod GO bolesnika (skupina 2) tijekom promatranog perioda kretao od 5,3 do 0,88 (Tablica 52). Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za NOSPECS (Tablica 53)

pokazali su da se zadana varijabla ne ponaša jednako u različitim točkama promatranog vremena. Slika 18 pokazuje pad varijable tijekom vremena.

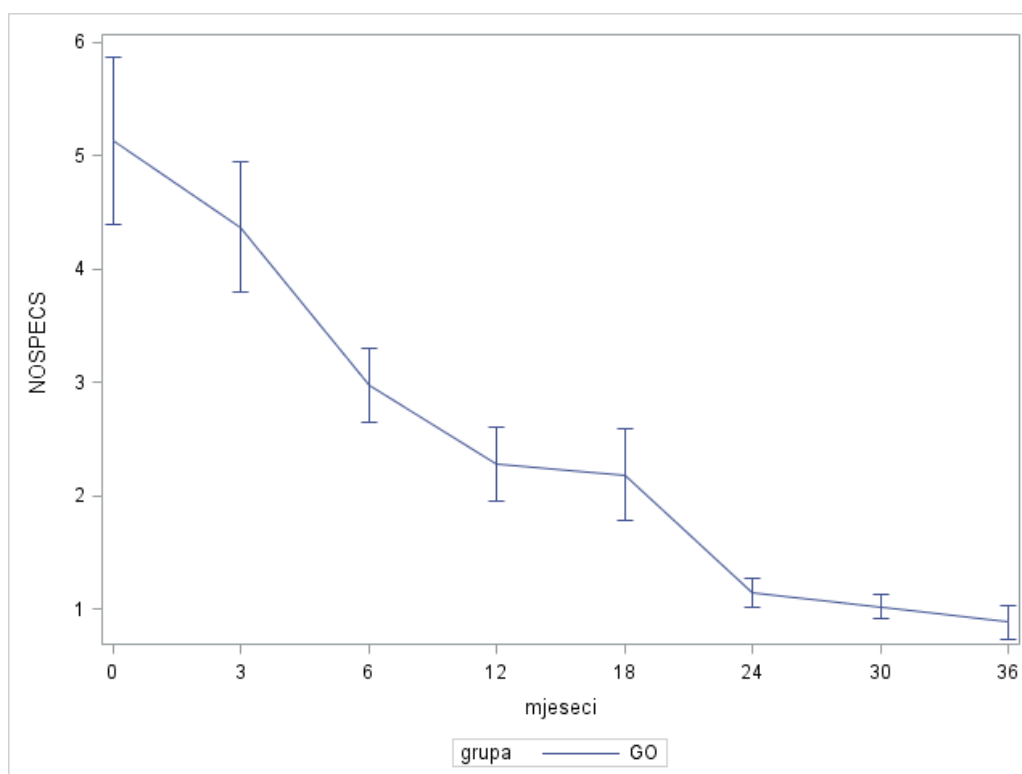
Tablica 52. Deskriptivna statistička analiza za NOSPECS tijekom promatranog perioda

NOSPECS0		NOSPECS3		NOSPECS6		NOSPECS12		NOSPECS18		NOSPECS24		NOSPECS30		NOSPECS36	
Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev
54		54		52		48		48		49		50		52	
5,13	2,39	4,37	1,87	2,97	1,07	2,27	1,05	2,18	1,31	1,13	0,41	1,02	0,34	0,88	0,49

Tablica 53. Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za NOSPECS tijekom analiziranog vremena

Izvor varijabilnosti	St. sl.	Varijanca	Vrijednost F	p > F
Mjeseci	7	107,4418605	98,82	< 0,0001*
Pogreška (vrijeme)	294	1,0872686		
Test sferičnosti	27		Chi2 = 320.78	< 0,0001

Napomena:\* Prilagodba Greenhouse-Geisser Epsilon = 0,3172



Slika 18. Kretanje varijable NOSPECS tijekom promatranog vremena

## 5.17. Indeks kliničke aktivnosti, *CLINICAL ACTIVITY SCORE (CAS)*

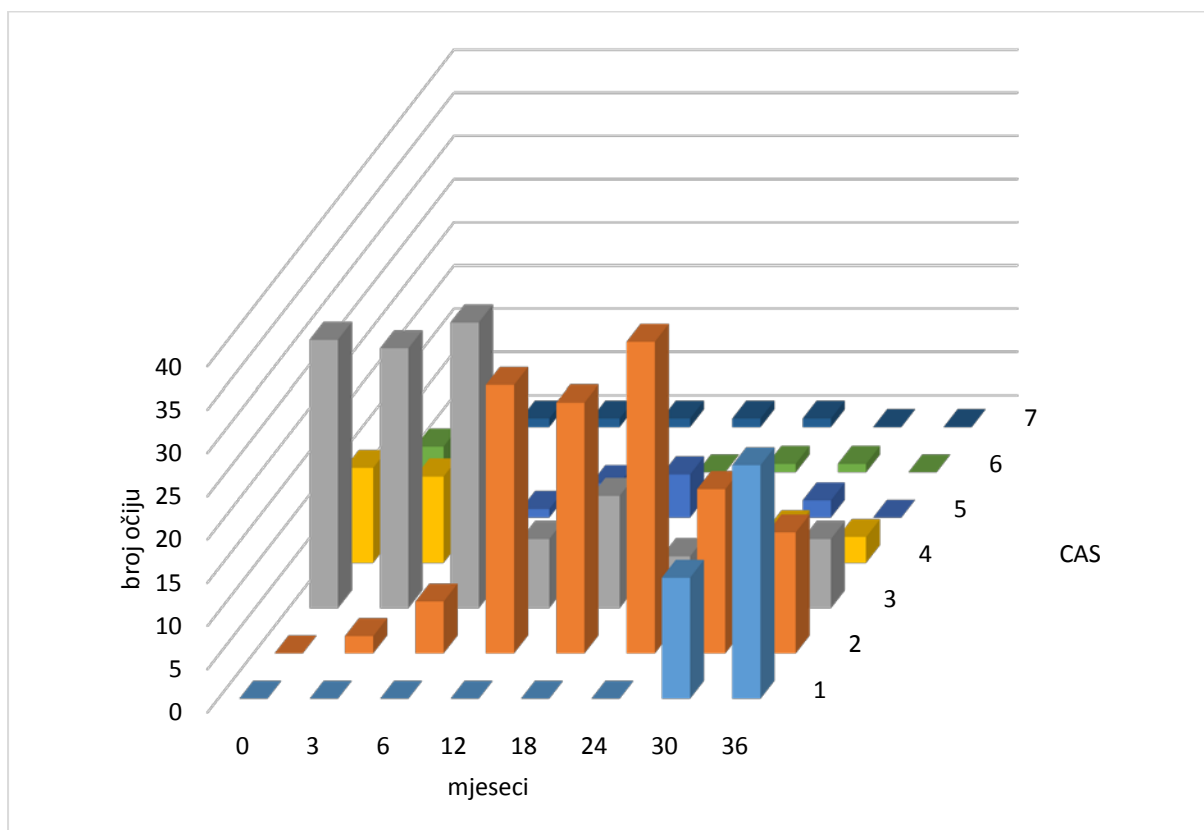
Rezultati deskriptivne statističke analize pokazali su da se indeks CAS kod GO bolesnika (skupina 2) tijekom promatranog perioda kretao srednjom vrijednošću od 3,70 do 1,75 (Tablica 54). Distribucija indeksa CAS pokazala je 27 očiju s ocjenom 1 i 1 oko s ocjenom 7 (Tablica 55 i Slika 19). Iz slike 19 vidljivo je kako je na početku promatranog razdoblja određeni broj očiju imao višu ocjenu CAS, te da se ona s vremenom smanjivala. Slika 19 također pokazuje da se broj očiju s nižim rezultatom tijekom vremena povećavao.

Tablica 54. Deskriptivna statistička analiza za CAS kroz promatrani period

	CAS0		CAS3		CAS6		CAS12		CAS18		CAS24		CAS30		CAS36	
	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev
<b>N</b>	54		54		52		48		48		49		50		52	
<b>GO</b>	3.70	0.94	3.68	1.07	3.28	0.97	2.77	1.30	2.68	1.43	2.55	1.13	2.28	1.99	1.75	0.92

Tablica 55. Kretanje kumulativnog indeksa CAS tijekom promatranog vremena

Broj očiju		Mjeseci							
		0	3	6	12	18	24	30	36
CAS	1	0	0	0	0	0	0	14	27
	2	0	2	6	31	29	36	19	14
	3	31	30	33	8	13	6	10	8
	4	11	10	9	2	0	3	4	3
	5	9	8	1	4	5	2	2	0
	6	3	3	2	2	0	1	1	0
	7	0	1	1	1	1	1	0	0
	<10	[10,20)	3	20					



Slika 19. Rezultati indeksa CAS pokazuju kako se broj očiju s nižim rezultatom povećavao tijekom vremena

### 5.18. Magnetska rezonanca (MR)

Rezultati analize MR (zahvaćenost orbitalnog masnog tkiva i/ili EOM upalnim procesom) pokazali su u GB bolesnicima bez GO zahvaćenost koja se tijekom promatranog perioda kretala od 76,67% do 45,54%, odnosno od 95% do 0% u grupi GO bolesnika (Tablica 56).

Tablica 56. Broj nalaza s pozitivnim i negativnim MR tijekom promatranih mjeseci

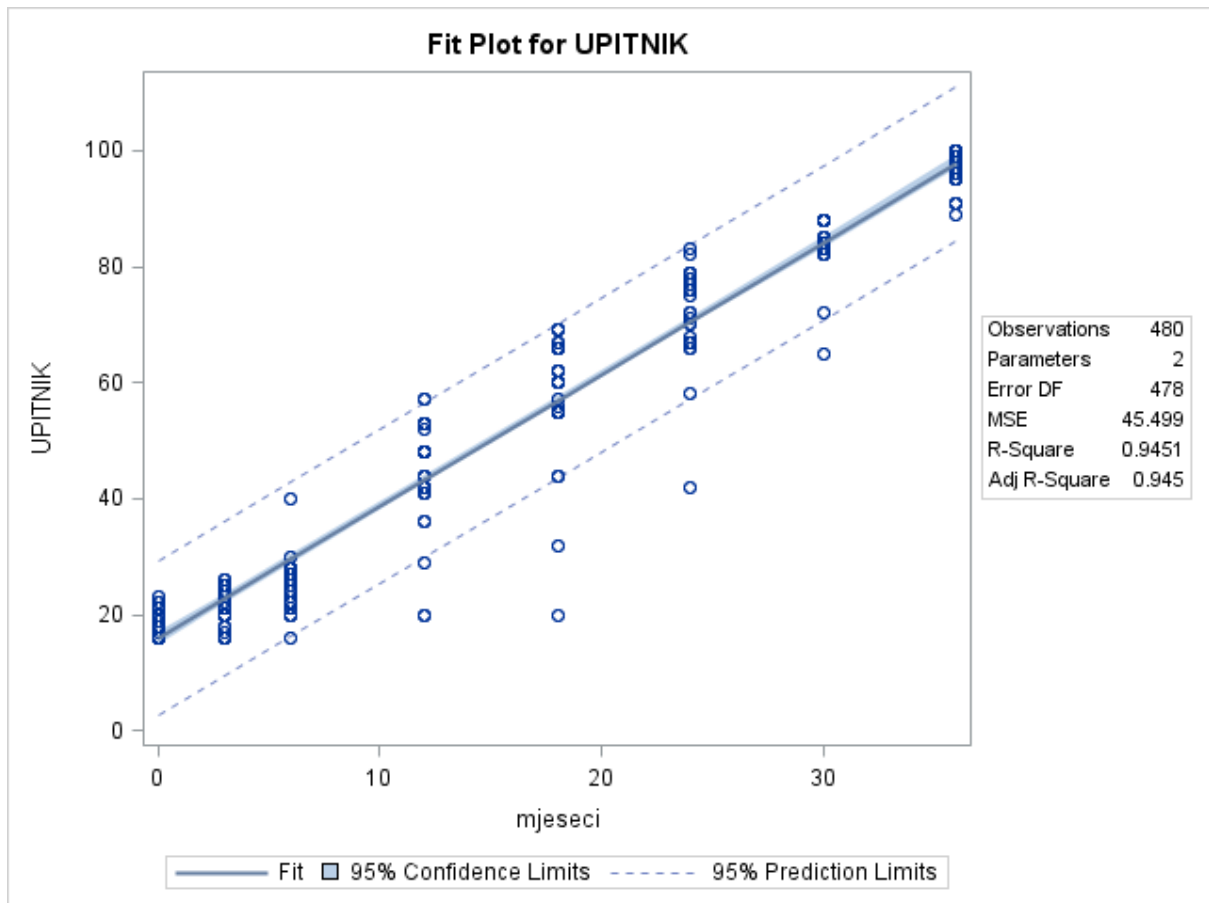
Mjeseci	0		12		24		36	
	da	ne	da	ne	da	ne	da	ne
<b>GBGO</b>	46 (76,67%)	14 (23,33%)	18 (36%)	32 (64%)	14 (43,75%)	18 (53,25%)	10 (45,54%)	12 (54,55%)
<b>GO</b>	57 (95%)	3 (5%)	56 (93,33%)	4 (6,67%)	37 (63,79%)	21 (36,21%)	0	58 (100%)

## 5.19. Upitnik o kvaliteti života GO bolesnika prema EUGOGO

Rezultati upitnika o kvaliteti života EUGOGO GO bolesnika tijekom promatranog razdoblja pokazali su raspon od 16 do 100 bodova (Tablica 57). Iz slike 20 razvidno je da se broj bodova svaki mjesec statistički značajno povećao, odnosno da je kvaliteta života s protokom vremena linearno rasla. Svaki mjesec broj bodova u upitniku u prosjeku se povećao za 2.27 boda.

Tablica 57. Distribucija rezultata upitnika

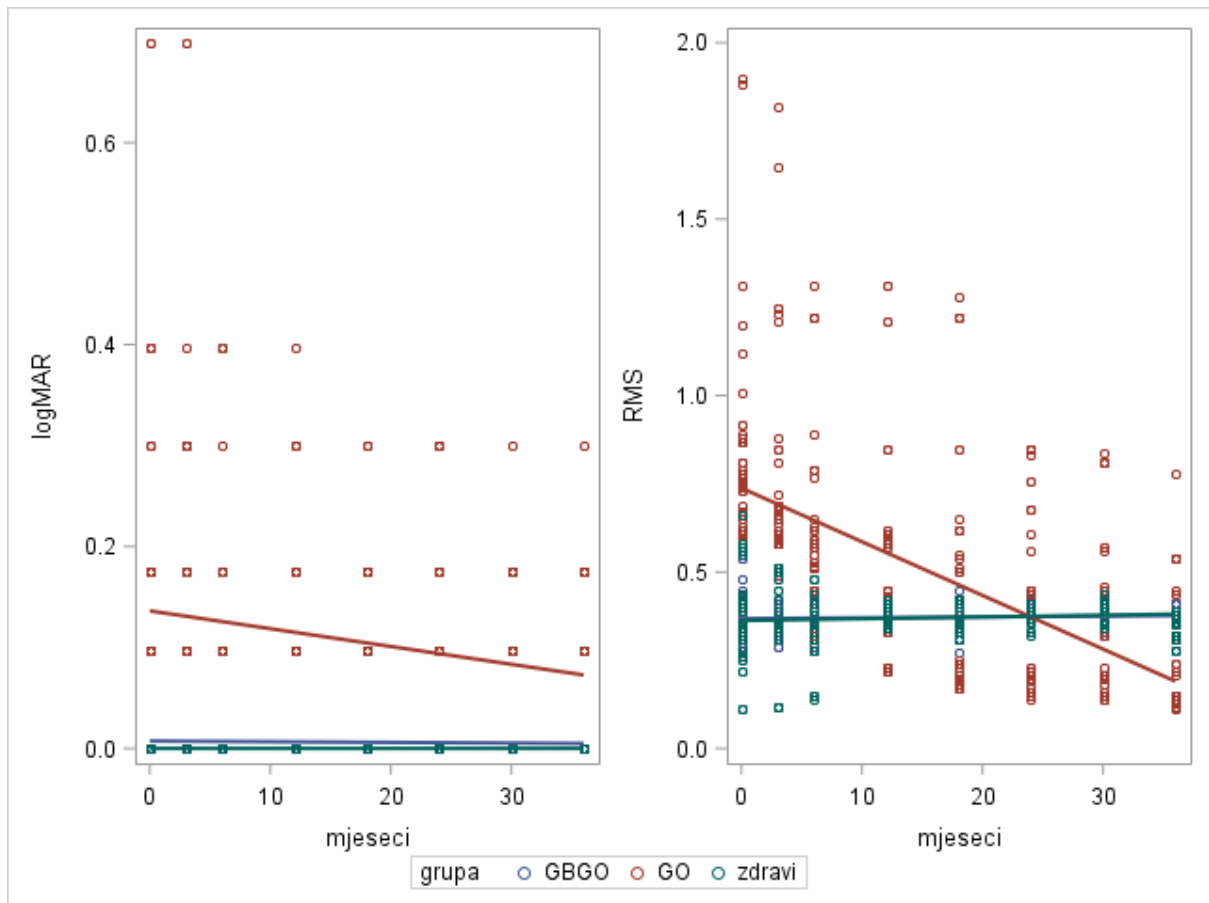
Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Median	Maximum
<b>UPIT 0</b>	60	18,8000	2,1057	16,0000	18,5000	23,0000
<b>UPIT 3</b>	60	21,5667	3,3515	16,0000	21,5000	26,0000
<b>UPIT 6</b>	60	24,9333	4,2700	16,0000	25,0000	40,0000
<b>UPIT 12</b>	60	44,3667	9,1373	20,0000	46,0000	57,0000
<b>UPIT 18</b>	60	57,8333	10,8740	20,0000	60,0000	69,0000
<b>UPIT 24</b>	60	71,6000	8,0279	42,0000	72,0000	83,0000
<b>UPIT 30</b>	60	84,0333	4,8186	65,0000	84,0000	88,0000
<b>UPIT 36</b>	60	96,8333	3,0374	89,0000	97,5000	100,0



Slika 20. Broj bodova =  $15,81 + 2,27 \cdot \text{mjeseci}$ , što znači da se svaki mjesec broj bodova u upitniku u prosjeku povećao za 2,27 boda.

## 5.20. Korelacije

Tijekom promatranog vremena razvidan je linearni porast VO (padom vrijednosti logMAR) i kornealne aberacije oka iskazane kroz RMS u GO bolesnika (skupina 2), kao što vidimo na slici 21. Kod GB bolesnika bez GO (skupina 1) i zdravih ispitanika (skupina 3) takav trend nije utvrđen.



Slika 21. Kretanje VO izražene kroz logMAR te kornealne aberacije kroz RMS u svim trima skupinama bolesnika unutar promatranog perioda

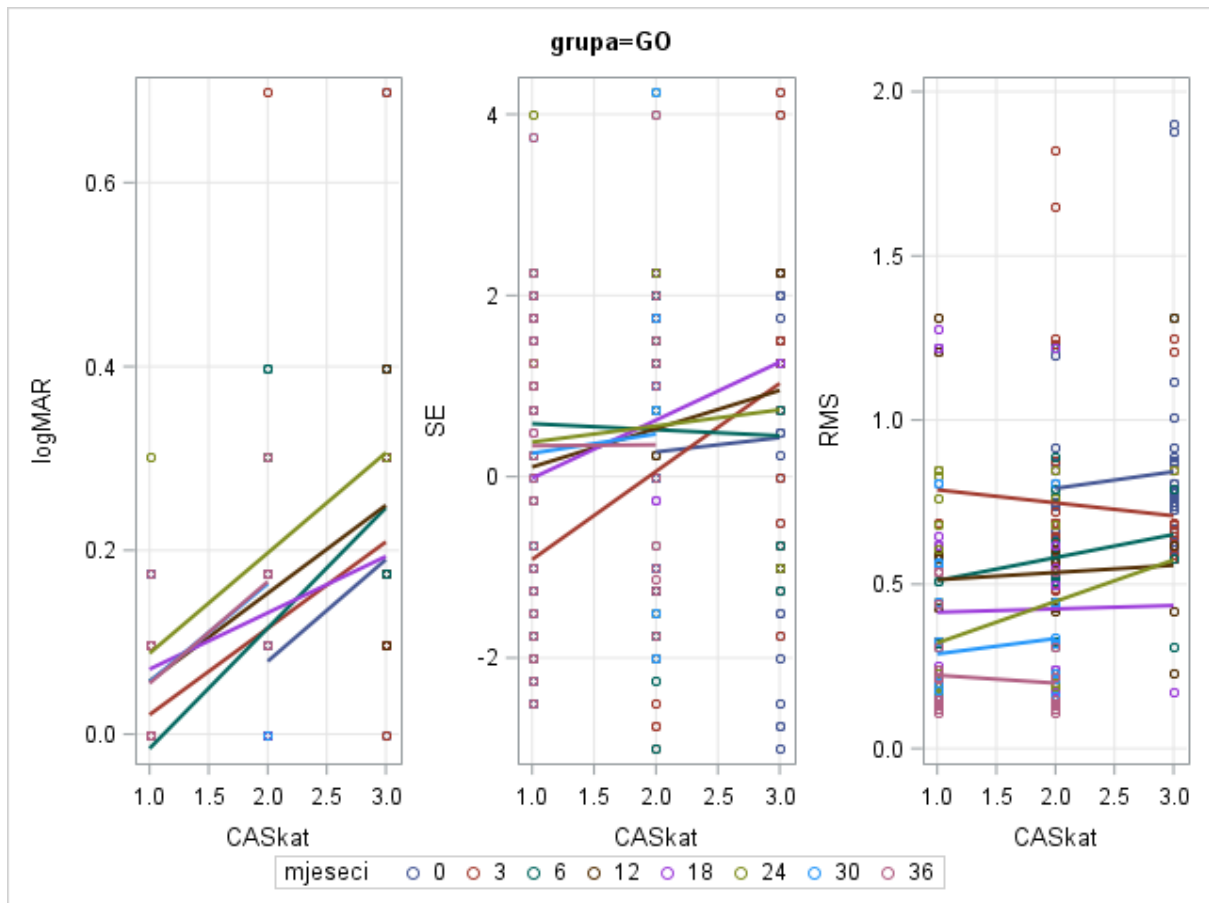
U skupini GO bolesnika postoji statistički značajna korelacija ( $p < 0,01$ ) između vrijednosti CAS i VO iskazane kroz logMAR; odnosno, kategorijsko smanjivanje vrijednosti CAS i logMAR koji predstavlja rast VO, u svim intervalima mjerenja. Također je zamojećena statistički značajna korelacija između kategorija CAS i vrijednosti decentracije Q u 6. i 36. mjesecu promatranja (Tablica 58). Utvrđene su i određene pozitivne korelacije između kategorija CAS i SE, kao i između kategorija CAS i kornealne aberacije iskazane kroz RMS, no one nisu statistički značajne (Slika 22).



Tablica 58. Pearsonovi ili Spermanovi koeficijenti korelacija za analizirane varijable VO (logMAR), SE, vrijednost decentracije Q, kategorije CAS i kornealne aberacije (RMS) po skupinama i analiziranim mjesecima

Mjeseci	Skupine	GO		GBGO	Zdravi
	Varijable	RMS	CASkat	RMS	RMS
0	logMAR	-0,073	<b>0,408</b>	-0,258	
	SE	0,100	0,021	0,052	<b>0,328</b>
	Q	0,131	0,050		
	CASkat	0,067			
3	logMAR	0,054	<b>0,524</b>	-0,049	
	SE	0,066	0,257	-0,101	0,101
	Q	0,175	0,155		
	CASkat	-0,189			
6	logMAR	-0,045	<b>0,640</b>	-0,097	
	SE	0,010	0,008	0,078	-0,038
	Q	0,152	<b>0,339</b>		
	CASkat	0,156			
12	logMAR	0,139	<b>0,528</b>	-0,065	
	SE	0,124	0,217	-0,008	0,035
	Q	0,210	0,084		
	CAS	0,052			
18	logMAR	0,065	<b>0,314</b>	-0,078	
	SE	0,156	0,211	0,034	0,034
	Q	0,174	0,069		
	CASkat	0,059			
24	logMAR	0,112	<b>0,646</b>	-0,071	
	SE	0,120	0,043	-0,028	0,098
	Q	0,115	0,077		
	CASkat	0,259			
30	logMAR	0,062	<b>0,668</b>	-0,081	
	SE	0,149	0,021	0,016	-0,121
	Q	0,046	0,248		
	CASkat	0,192			
36	logMAR	0,174	<b>0,602</b>	-0,064	
	SE	0,068	-0,014	-0,049	-0,113
	Q	-0,044	<b>0,304</b>		
	CASkat	-0,128			

Napomena: Istaknuti koeficijenti korelacija su statistički značajni uz razinu značajnosti  $p < 0,01$ .



Slika 22. Kretanje korelacija kategorija CAS s rezultatima VO izraženim kroz logMAR, SE i kornealne aberacije (RMS) u GO bolesnika tijekom promatranog perioda

U skupinama 1 (GB bolesnici bez GO) i 2 (GO bolesnici), Point-Biserialova korelacija koeficijenta između VO izražene kroz logMAR i kornealne aberacije oka izražene kroz RMS s rezultatima pojavnosti orbitalnih promjena slikovno prikazanih pomoću MR, kao i Spearmanova korelacija koeficijenta između kategorija CAS i rezultata MR tijekom promatranog perioda, pokazuju da nema statističke značajnosti (Tablica 59).

Tablica 59. Point-Biserialova korelacija koeficijenata između VO izražene kroz logMAR i kornealne aberacije oka (RMS) s rezultatima MR, te Spearmanova korelacija koeficijenta između kategorija CAS i rezultata MR tijekom promatranog perioda

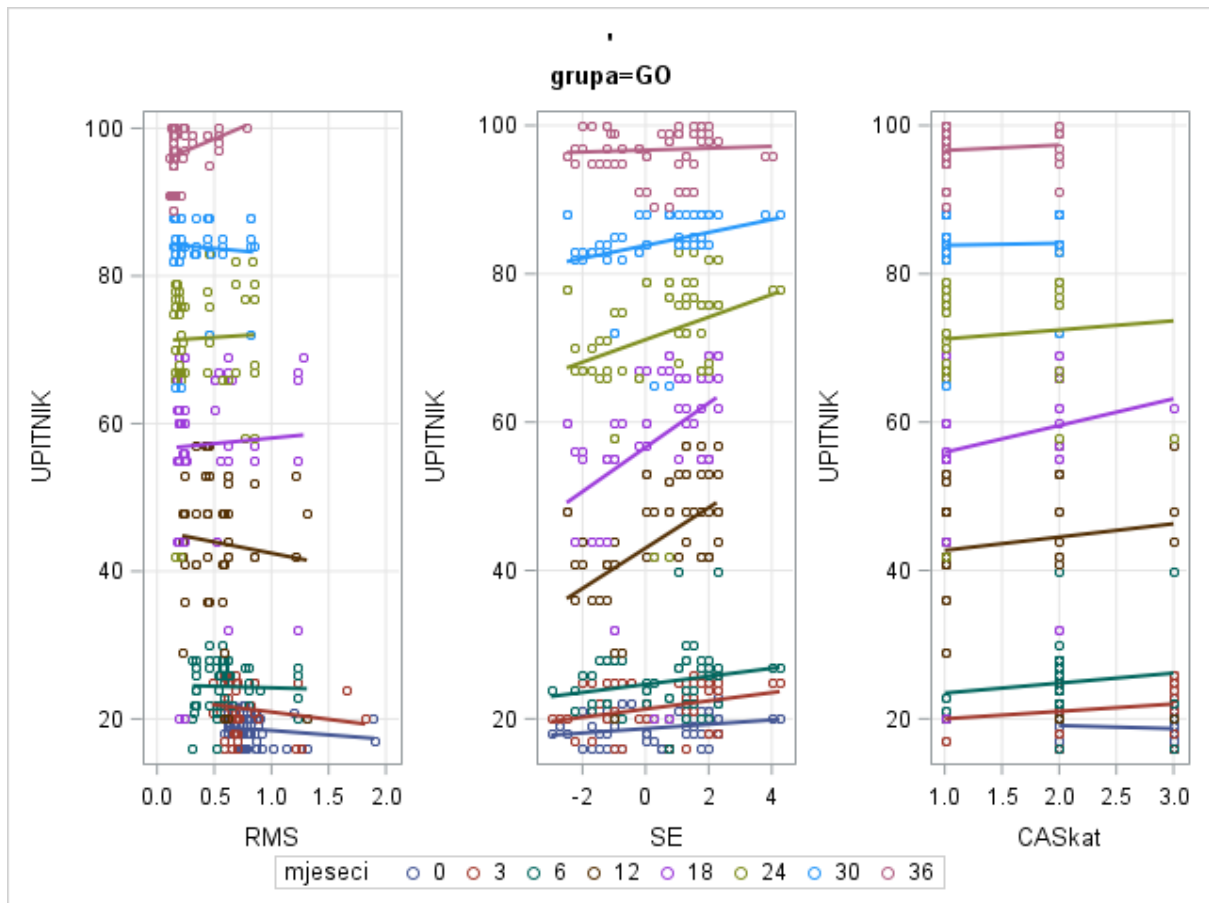
Mjeseci	Skupina	GO	GBGO
	Varijable	MR	MR
0	logMAR	0,101	0,239
	RMS	0,069	-0,018
	CASkat	-0,078	-
12	logMAR	0,069	0,129
	RMS	0,001	-0,168
	CASkat	0,100	-
24	logMAR	0,121	-
	RMS	0,254	0,277
	CASkat	0,162	-
36	logMAR	-	0,217
	RMS	-	-0,180
	CASkat	-	-

Pearsonovi ili Spearmanovi koeficijenti korelacije za SE s rezultatima upitnika o kvaliteti života GO bolesnika pokazuju statističku značajnost u 3., 12., 18., 24. i 30. mjesecu promatranog vremena, dok korelacijski koeficijenti za kornealnu aberaciju iskazanu kroz RMS s upitnikom o kvaliteti života pokazuju statističku značajnost u 36. mjesecu ( $p < 0,05$ ) (Tablica 60, Slika 3).

Tablica 60. Pearsonovi ili Spermanovi koeficijenti korelacije za kornealnu aberaciju oka iskazanu kroz RMS, SE, kategorije CAS, logMAR i NOSPECS s rezultatima upitnika za skupinu bolesnih ispitanika po analiziranim mjesecima

Mjeseci	Varijable	Upitnik	Mjeseci	Varijable	Upitnik
<b>0</b>	RMS	-0,149	<b>18</b>	RMS	0,044
	SE	0,237		SE	<b>0,393</b>
	CASkat	-0,096		CASkat	0,227
	logMAR	0,159		logMAR	-0,255
	NOSPECS	-0,003		NOSPECS	0,047
<b>3</b>	RMS	-0,151	<b>24</b>	RMS	0,029
	SE	<b>0,283</b>		SE	<b>0,302</b>
	CASkat	0,157		CASkat	0,171
	logMAR	0,045		logMAR	-0,067
	NOSPECS	-0,034		NOSPECS	-0,058
<b>6</b>	RMS	-0,032	<b>30</b>	RMS	-0,063
	SE	0,202		SE	<b>0,279</b>
	CASkat	0,105		CASkat	0,062
	logMAR	0,115		logMAR	-0,217
	NOSPECS	-0,114		NOSPECS	0,099
<b>12</b>	RMS	-0,087	<b>36</b>	RMS	<b>0,333</b>
	SE	<b>0,432</b>		SE	0,065
	CASkat	0,269		CASkat	0,098
	logMAR	-0,059		logMAR	0,018
	NOSPECS	-0,044		NOSPECS	0,037

Napomena: Istaknuti koeficijenti korelacija su statistički značajni uz razinu značajnosti  $p < 0,05$ .



Slika 23. Kretanje korelacija kornealne aberacije kroz RMS, SE i kategorija CAS s rezultatima upitnika o kvaliteti života GO bolesnika tijekom promatranog perioda

Statistički značajna korelacija potvrđena je između kategorija CAS i indeksa NOSPECS u 0., 3., 6., 18., 24. i 36. mjesecu. Sljedeće korelacije također su se pokazale statistički značajnima: indeks NOSPECS s AXIS i s elevacijom rožnice u 24. mjesecu, te indeks NOSPECS s kornealnom aberacijom iskazanom kroz RMS i vrijednošću decentracije Q u 36. mjesecu (Tablica 61).

Tablica 61. Pearsonovi ili Spermanovi koeficijenti korelacije za CASkat, RMS, AXIS, Q i elevaciju rožnice te indeks NOSPECS za skupinu bolesnih ispitanika po analiziranim mjesecima

Mjeseci	Varijable	NOSPECS	Mjeseci	Varijable	NOSPECS
<b>0</b>	CASkat	<b>0,417</b>	<b>18</b>	CASkat	<b>0,318</b>
	RMS	0,086		RMS	0,072
	AXIS	-0,174		AXIS	-0,029
	Q	-0,116		Q	-0,030
	ELEV	-0,065		ELEV	0,089
<b>3</b>	CASkat	<b>0,576</b>	<b>24</b>	CASkat	<b>0,373</b>
	RMS	-0,096		RMS	0,124
	AXIS	-0,141		AXIS	<b>0,459</b>
	Q	-0,053		Q	0,044
	ELEV	-0,048		ELEV	<b>0,581</b>
<b>6</b>	CASkat	<b>0,289</b>	<b>30</b>	CASkat	0,117
	RMS	-0,109		RMS	-0,039
	AXIS	-0,031		AXIS	0,079
	Q	-0,181		Q	0,179
	ELEV	0,024		ELEV	0,171
<b>12</b>	CASkat	0,243	<b>36</b>	CASkat	<b>0,227</b>
	RMS	0,036		RMS	<b>-0,287</b>
	AXIS	0,052		AXIS	-0,265
	Q	-0,011		Q	<b>0,340</b>
	ELEV	0,107		ELEV	-0,191

Napomena: Istaknuti koeficijenti korelacija statistički su značajni uz razinu značajnosti  $p < 0,05$ .

## 6. Rasprava

### 6.1. Sferni ekvivalent i UZV duljina bulbusa

Unatoč određenoj razlici rezultata između objektivnog i subjektivnog SE (Rezultati. Razlika SE-SE<sub>subj</sub>), daljnja diskusija bit će usmjerena na ponašanje objektivnog SE, kao najrealnije promjene u refrakcijskoj pogrešci relevantnoj za postavljenu hipotezu ove disertacije.

Rezultati učinka interakcije grupa i promatranog vremenskog razdoblja pri analizi varijance ponovljenih mjerenja za SE pokazali su da se varijabla tijekom promatranog perioda mjerenja nije ponašala približno jednako, što je statistički značajno (Tablica 19). Iz slike 4 vidljivo je kako SE kod bolesnika s GO tijekom promatranog vremenskog intervala postupno pada (3.-36. mjesec), dok u grupama GB bolesnika bez GO i zdravih ispitanika diskretno raste (24.-36. mjesec).

Promatrajući SE u 0. i 36. mjesecu, zaključili smo da je u skupini GO bolesnika (Tablica 62):

- a) miopski pomak razvilo 31 od 60 očiju (51,66%);
- b) hipermetropski pomak razvilo 6 od 60 očiju (10%);
- c) bez pomaka sfernog ekvivalenta bilo 23 od 60 očiju (38,33%).

Tablica 62. Pomak SE u GO bolesnika unutar promatranog razdoblja

Oči	SE 0. mjesec	SE 36. mjesec	SHIFT	Pomak
1	- 0,75	-1,00	-0,25	miopski
2	-0,50	-0,75	-0,25	miopski
3	-0,75	-1,00	-0,25	miopski
4	-1,00	-1,13	-0,13	miopski
5	+0,50	+0,25	-0,25	miopski
6	+0,75	+0,75	/	/
7	+0,75	+0,75	/	/
8	+0,75	+0,75	/	/
9	+0,50	+0,75	+0,25	hipermetropski
10	+0,50	+0,75	+0,25	hipermetropski
11	-2,00	-2,25	-0,25	miopski
12	-1,75	-1,75	/	/
13	+1,75	+1,75	/	/
14	+2,00	+2,00	/	/
15	-1,50	-1,25	+0,25	hipermetropski

Oči	SE 0. mjesec	SE 36. mjesec	SHIFT	Pomak
16	-1,25	-1,25	/	/
17	-1,50	-1,50	/	/
18	-1,25	-1,25	/	/
19	+2,25	+2,00	-0,25	miopski
20	+2,25	+2,25	/	/
21	+1,75	+1,75	/	/
22	+2,00	+2,00	/	/
23	+2,00	+1,50	-0,50	miopski
24	+2,25	+1,75	-0,75	miopski
25	+1,00	+1,00	/	/
26	+2,00	+1,50	-0,50	miopski
27	+0,25	-0,25	-0,50	miopski
28	+0,00	-0,25	-0,25	miopski
29	+2,00	+1,50	-0,50	miopski
30	+1,25	+1,00	-0,25	miopski
31	+1,25	+1,25	/	/
32	+1,50	+1,25	-0,25	miopski
33	+2,00	+1,75	-0,25	miopski
34	+2,25	+1,75	-0,50	miopski
35	+1,75	+1,75	/	/
36	+2,25	+2,00	-0,25	miopski
37	-1,00	-1,75	-0,75	miopski
38	-1,75	-2,00	-0,25	miopski
39	+1,50	+1,00	-0,50	miopski
40	+1,25	+1,00	-0,25	miopski
41	+2,25	+1,50	-0,75	miopski
42	+1,25	+1,00	-0,25	miopski
43	-3,00	-3,00	/	/
44	-2,50	-2,25	-0,25	miopski
45	-2,75	-2,50	+0,25	hipermetropski
46	-2,75	-2,50	+0,25	hipermetropski
47	-1,00	-0,75	+0,25	hipermetropski
48	-1,25	-1,25	/	/
49	+4,00	+3,75	-0,25	miopski
50	+4,25	+4,00	-0,25	miopski
51	+0,00	-0,25	-0,25	miopski
52	+0,00	+0,00	/	/
53	+0,00	+0,00	/	/
54	+0,00	+0,00	/	/



Oči	SE 0. mjesec	SE 36. mjesec	SHIFT	Pomak
55	+1,25	+1,25	/	/
56	+1,50	+1,00	-0,50	miopski
57	-1,75	-2,00	-0,25	miopski
58	-2,00	-2,25	-0,25	miopski
59	+1,50	+1,50	/	/
60	+1,25	+1,25	/	/

S druge strane, promatrajući SE u 0. i 36. mjesecu u skupini GB bolesnika bez GO utvrdili smo (Tablica 63):

- a) da su miopski pomak razvila 2 oka od njih 60 (3,33%);
- b) da je hipermetropski pomak razvilo 10 od 60 očiju (16,66 %); te
- c) da je bez pomaka sfernog ekvivalenta bilo ostalih 50 od 60 očiju (83,33%).

Tablica 63. Pomak SE u GB bolesnika bez GO unutar promatranog razdoblja

Oči	SE 0. mjesec	SE 36. mjesec	SHIFT	Pomak
1	-0,75	-0,75	/	/
2	-0,50	-0,50	/	/
3	-1,00	-1,00	/	/
4	-1,00	-1,00	/	/
5	+1,50	+1,50	/	/
6	+1,50	+1,50	/	/
7	-0,25	-0,25	/	/
8	-0,25	-0,25	/	/
9	+1,00	+1,00	/	/
10	+1,00	+1,75	+0,75	hipermetropski
11	+1,00	+1,00	/	/
12	+1,00	+1,75	+0,75	hipermetropski
13	+1,75	+1,75	/	/
14	+2,00	+2,00	/	/
15	+1,25	+1,25	/	/
16	+1,50	+1,50	/	/
17	-2,00	-2,00	/	/
18	-2,25	-2,75	-0,50	miopski
19	-1,25	-1,25	/	/
20	-2,00	-2,00	/	/
21	+2,25	+2,25	/	/

Oči	SE 0. mjesec	SE 36. mjesec	SHIFT	Pomak
22	+2,25	+2,25	/	/
23	+2,00	+2,00	/	/
24	+2,25	+2,75	+0,50	hipermetropski
25	+3,25	+3,25	/	/
26	+3,00	+3,00	/	/
27	-1,00	-1,00	/	/
28	-1,25	-1,25	/	/
29	+2,00	+2,00	/	/
30	+2,25	+2,25	/	/
31	+1,00	+1,25	+0,25	hipermetropski
32	+1,00	+1,00	/	/
33	+1,00	+1,50	+0,50	hipermetropski
34	+1,25	+1,25	/	/
35	+1,00	+1,00	/	/
36	+1,25	+1,50	+0,25	hipermetropski
37	-1,75	-1,75	/	/
38	-2,00	-2,00	/	/
39	+1,75	+1,75	/	/
40	+2,25	+2,00	-0,25	miopski
41	+1,25	+1,25	/	/
42	+1,50	+2,00	+0,50	hipermetropski
43	+0,75	+1,25	+0,50	hipermetropski
44	+0,75	+0,75	/	/
45	-1,75	-1,00	-0,75	miopski
46	-2,00	-2,00	/	/
47	+1,25	+1,25	/	/
48	+1,50	+1,50	/	/
49	+2,75	+2,75	/	/
50	+2,75	+3,25	+0,50	hipermetropski
51	+0,00	+0,00	/	/
52	+0,00	+0,00	/	/
53	+0,75	+0,75	/	/
54	+0,75	+0,75	/	/
55	+1,00	+1,00	/	/
56	+1,25	+1,50	+0,25	hipermetropski
57	-1,00	-1,00	/	/
58	-1,25	-1,25	/	/
59	-1,75	-1,75	/	/
60	-2,00	-2,00	/	/

Skupina zdravih ispitanika pokazala je sljedeće trendove u pomaku SE u 0. i 36. mjesecu (Tablica 64):

- a) miopski pomak razvila su 3 oka od njih 60 (5 %);
- b) hipermetropski pomak razvilo je 19 od 60 očiju (31,66 %);
- c) bez pomaka sfernog ekvivalenta, promatrajući 0. i 36. mjesec, bilo je ostalih 38 od 60 očiju (63,33%).

Tablica 64. SE pomak u zdravih ispitanika unutar promatranog razdoblja

Oči	SE 0. mjesec	SE 36. mjesec	SHIFT	Pomak
1	-0,25	-0,25	/	/
2	-0,25	-0,25	/	/
3	+0,25	+0,25	/	/
4	+0,00	+0,00	/	/
5	+0,00	+0,00	/	/
6	+0,25	+0,50	+0,25	hipermetropski
7	+0,00	+0,00	/	/
8	+0,00	+0,00	/	/
9	+2,00	+2,00	/	/
10	+2,00	+2,00	/	/
11	+1,00	+1,00	/	/
12	+1,00	+1,25	+0,25	hipermetropski
13	+0,00	+0,00	/	/
14	+0,25	+0,50	+0,25	hipermetropski
15	+0,75	+1,25	+0,50	hipermetropski
16	+0,75	+0,75	/	/
17	+0,75	+0,75	/	/
18	+0,75	+0,75	/	/
19	+0,00	+0,25	+0,25	hipermetropski
20	+0,00	+0,25	+0,25	hipermetropski
21	+1,50	+1,50	/	/
22	+1,50	+1,50	/	/
23	+1,50	+1,75	+0,25	hipermetropski
24	+1,50	+1,75	+0,25	hipermetropski
25	+0,00	+0,25	+0,25	hipermetropski
26	+0,00	+0,25	+0,25	hipermetropski
27	+0,00	+0,00	/	/
28	+0,00	+0,00	/	/
29	+1,50	+1,50	/	/

Oči	SE 0. mjesec	SE 36. mjesec	SHIFT	Pomak
30	+1,50	+1,50	/	/
31	+0,75	+1,00	+0,25	hipermetropski
32	+0,75	+0,75	/	/
33	+0,00	+0,00	/	/
34	+0,00	+0,00	/	/
35	+0,75	+0,75	/	/
36	+0,75	+0,75	/	/
37	+0,00	+0,25	+0,25	hipermetropski
38	+0,00	+0,25	+0,25	hipermetropski
39	+0,00	+0,00	/	/
40	+0,00	-0,25	-0,25	miopski
41	+0,00	+0,25	+0,25	hipermetropski
42	+0,00	+0,25	+0,25	hipermetropski
43	+0,75	+1,00	+0,25	hipermetropski
44	+0,75	+1,00	+0,25	hipermetropski
45	+0,00	-0,50	-0,50	miopski
46	+0,00	-0,50	-0,50	miopski
47	+0,00	+0,00	/	/
48	+0,00	+0,00	/	/
49	+0,00	+0,00	/	/
50	+0,00	+0,00	/	/
51	+0,00	+0,00	/	/
52	+0,00	+0,00	/	/
53	+0,75	+0,75	/	/
54	+0,75	+0,75	/	/
55	+1,00	+1,00	/	/
56	+1,00	+1,00	/	/
57	+0,00	+0,00	/	/
58	-0,25	-0,25	/	/
59	+0,75	+1,00	+0,25	hipermetropski
60	+0,75	+1,00	+0,25	hipermetropski

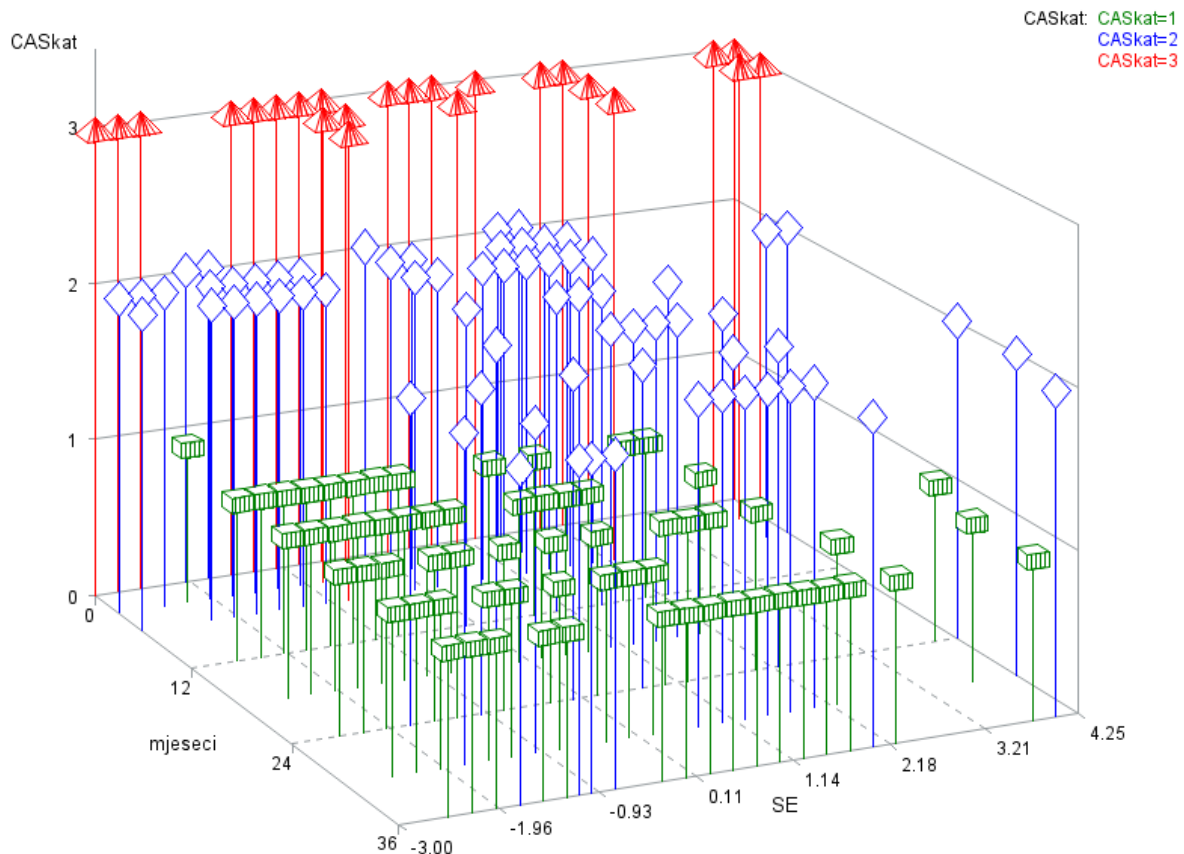
S obzirom na značajan miopski pomak SE u GO očiju (51,66%) unutar promatranog vremena od 36 mjeseci, koji se zbija zahvaljujući oporavku uslijed prirodnog „samoograničavajućeg“ tijeka bolesti ili zbog liječenja GO prema smjernicama EUGOGO (70), nameće se zaključak da je više od 50% očiju bolesnika početkom ovog istraživanja, uslijed *de novo* dijagnosticirane GO, zapravo imalo određen stupanj hipermetropskog pomaka. Predloženi mehanizam bi mogao upućivati na

stečenu hipermetropiju povezanu s povećanim volumenom orbitalnog sadržaja i posljedičnim izravnavanjem stražnjeg dijela bulbusa, tj. miopski pomak uslijed rezolucije bolesti te medikamentozne ili kirurške dekompresije (161). Kretanje SE u skupinama GB bolesnika bez GO i zdravih ispitanika tijekom promatranog vremena pokazalo je kako kod većine ispitanika unutar obje grupe nije bilo pomaka SE, dok se kod određenog dijela ispitanika unutar obje grupe zbio hipermetropski pomak koji bi mogao biti u skladu sa starenjem. Literatura ukazuje na to da unutar opće populacije postoji određeni hipermetropski pomak do 65 godine života (163-165). U našoj studiji samo 4 para očiju (2 osobe) bilo je dobi iznad 65 godina, dok je 91% očiju bilo dobi iznad 45 godina (Tablica 12). Time smo potvrdili podatke iz literature da se kod očiju zdravih ispitanika zbio blagi hipermetropski pomak, a oči skupine bolesnika s GB bez GO su ih pratile sličnim trendom kroz aritmetičke sredine i intervalom pouzdanosti SE od 95% (Slika 4).

Miopski pomak primijećen unutar promatranog razdoblja od 36 mjeseci u više od 50% očiju ispitanika s GO upućuje na potvrdu studija koje tumače povezanost stečene hipermetropije sa *crowding* sindromom (sindromom „pretrpavanja“) u orbiti, odnosno pojavu miopskog pomaka po restituiranju patofiziološkog fenomena koji je bio uzrok hipermetropskog pomaka (159-161). Poznato je kako GO ima svojstva „samoograničavajuće“ bolesti, tj. da se tijekom 12-36 mjeseci od početka njezin intenzitet i klinička aktivnost smanjuju (166, 127, 1-3), što se zbiva i uz adekvatnu terapiju (70). Novodijagnosticirani GO bolesnici (bolest dijagnosticirana unazad 6 mjeseci) razvrstani su u 3 skupine, ovisno o težini bolesti (CAS I-III), i promatrani u razdoblju od 36 mjeseci, te liječeni u skladu s važećm smjernicama EUGOGO (70). Stoga se može zaključiti kako je u 51,66% bolesnika uslijed smanjenja intenziteta bolesti, tj. smanjenja indeksa CAS u trima spomenutim kategorijama, došlo do povlačenja patofizioloških promjena koje su svojim volumenom vršile pretežno intrakonalni i retrobulbarni pritisak na bulbus (Slika 24). To je rezultiralo elongacijom bulbusa u položaj prije nastanka GO. Elongaciju bulbusa također potvrđuju rezultati ultrazvučnog mjerenja vrijednosti aksijalne duljine bulbusa. Rezultati analize za učinak interakcije između skupine i promatranog vremena pokazuju da se tijekom promatranog perioda aksijalna duljina bulbusa među pojedinim grupama ne ponaša slično (Tablica 50). Iz slike 17 vidljivo je kako protokom vremena aksijalna duljina bulbusa kod GO bolesnika raste statistički značajno, dok kod bolesnika GB bez GO i

zdravih ispitanika ne pokazuje značajnu fluktuaciju. Poznato je da se trend rasta aksijalne duljine bulbusa povezuje s njegovom elongacijom i posljedičnim miopskim pomakom (145, 160, 161).

Činjenica da se u GO bolesnika tijekom našeg istraživanja zbilja elongacija aksijalne osi bulbusa kakva se nije dogodila u oboljelih od GB bez GO i zdravih ispitanika, može se u konačnici povezati s miopskim pomakom u više od 50% bolesnika.



Slika 24. Kretanje SE u odnosu na kategorije CAS tijekom promatranog perioda od 36 mjeseci: s padom CAS, određeni stupanj miopskog pomaka zbio se u više od 50% GO bolesnika.

Iz navedenoga se može zaključiti kako je u određenog dijela GO bolesnika (oko 50%) trend stečenog hipermetropskog pomaka rani znak orbitalne bolesti. Međutim, ukoliko nemamo uvid u povijest bolesti s informacijama o refrakcijskoj pogrešci koja je prethodila početku GO, točni iznos refrakcijskog pomaka možemo saznati samo retrogradno.

Vrijednost SE kod GO bolesnika, koji je tijekom promatranog perioda od 36 mjeseci pokazao trend pada usporedno s padom vrijednosti CAS, objasnili smo u objavljenoj publikaciji gdje smo se osvrnuli na činjenicu da je pozitivna korelacija bila prisutna, iako ne i statistički značajna (174). U istom radu, također smo primijetili kako se u posljednjem intervalu mjerenja (između 30. i 36. mjeseca) vrijednost SE stabilizirala, odnosno prestala fluktuirati.

Bitno je zapaziti da u bolesnika s GB bez GO ne dolazi do veće pojavnosti određene refrakcijske pogreške, već su rezultatima vrlo blizu zdrave populacije (Slika 4). Razlog tome može biti činjenica da su kod GB bez GO promjene u orbiti još uvijek subkliničke, iako uočljive vještom tumaču nalaza MR (4-6), te da kod takvih bolesnika pomak SE nije dovoljno osjetljiva metoda kojom bi se moglo pratiti kretanje refrakcijske pogreške.

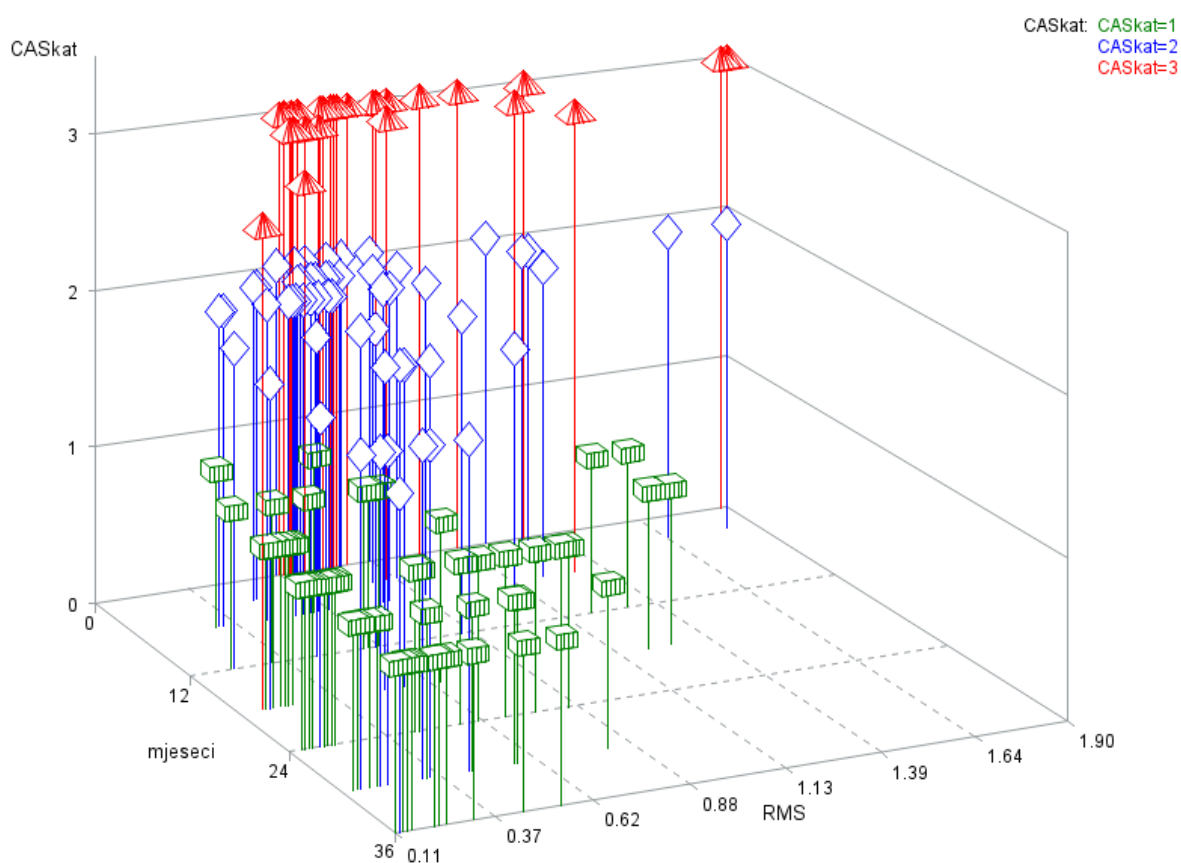
## **6.2. Kornealna aberacija oka i HOA**

Tijekom vremena vidljiva je statistički značajna razlika u kornealnoj aberaciji (RMS) između GO bolesnika s jedne, te GB bolesnika bez GO i zdravih ispitanika s druge strane (Tablica 27), kao i činjenica da se kornealna aberacija nije ponašala približno jednako pri univarijatnoj analizi varijance ponovljenih mjerenja tijekom vremena po skupinama (Tablica 28, Slika 10). Navedeni rezultati mogu se objasniti različitim patofiziološkim mehanizmima svojstvenima GO.

Poznata je činjenica da se kod GO bolesnika mijenja kvaliteta i kvantiteta suznog filma. Takvi bolesnici imaju visoku prevalenciju suhog oka, pa se 65-85% njih žali na pripadajuće simptome (167). Nekoliko je karakterističnih mehanizama povezanih s razvojem suhog oka u GO. Prvenstveno je riječ o smanjenoj sekreciji zbog zahvaćenosti suznih žlijezda upalnim supstratom. Također, važnu ulogu imaju i prekomjerna evaporacija suza uslijed povećane izloženosti površine oka te disfunkcija Meibomovih žlijezda zbog nepotpunog treptanja, kao i abnormalno trenje između površine oka i vjeđe zbog povećanog pritiska vjeđa na bulbus (168-170). Prekornealni suzni film igra važnu ulogu u kvaliteti kliničke optike jer predstavlja prvu lomnu točku površine oka. Homogeno stanjivanje suznog filma može imati mali učinak na optičku kvalitetu površine, dok patološke nepravilnosti u sastavu suznog filma mogu značajno utjecati na put svjetlosne zrake (171, 172). Studije su pokazale kako nestabilnost suznog filma povezana sa suhim okom dovodi do promjena u

kornealnoj aberaciji (171-173). Stoga se može zaključiti da i patofiziologija suznog filma kod GO značajno pridonosi većem iznosu kornealne aberacije. S druge strane, povećan orbitalni sadržaj koji okružuje bulbus vrši pritisak na njega i mijenja njegovu normalnu morfologiju, te iskrivljuje rožnično tkivo i time mijenja kornealnu aberaciju (141, 161).

Kornealna aberacija u GO bolesnika u našoj studiji pokazala je trend pada vrijednosti tijekom promatranog perioda od 36 mjeseci usporedno s padom kategorija CAS (I-III), a korelacija je bila zamjetna (slika 22). Trend pada kornealne aberacije oka može se objasniti saniranjem upalnog procesa („samoograničavajućim“ tijekom bolesti ili liječenjem) tijekom promatranog vremena, čime se ponovo uspostavljaju normalni morfološki odnosi unutar orbite kao i stabilizacija prekornealnog suznog filma (Slika 25).



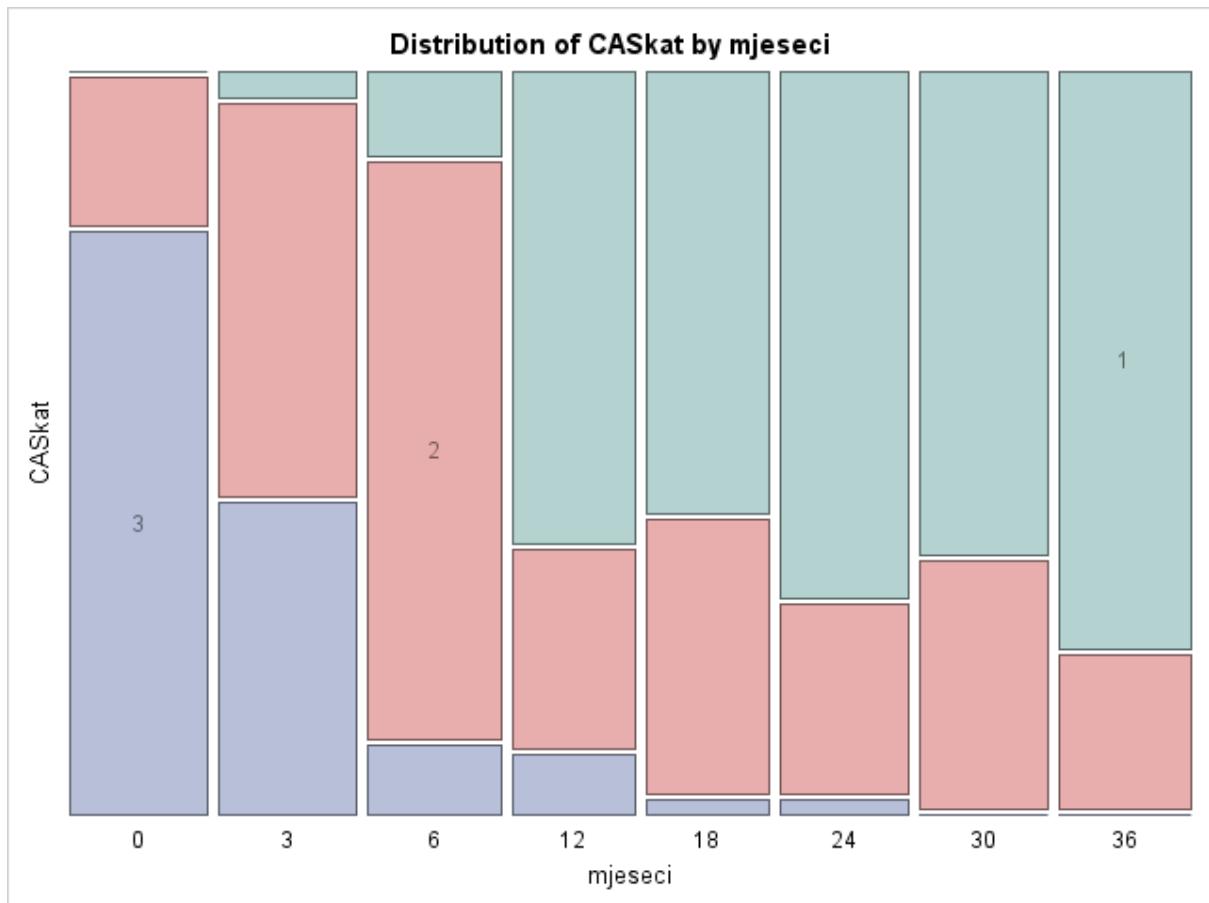
Slika 25. Kretanje kornealne aberacije (RMS) u odnosu na kategorije CAS tijekom promatranog perioda od 36 mjeseci: s padom CAS, padala je i vrijednost kornealne aberacije oka u GO bolesnika.



U svih GO bolesnika primijećene su aberacije visokog reda kao što su sferna aberacija, coma i trefoil. One nisu pronađene u ostale dvije grupe ispitanika, što je značajna razlika. Važno je zapaziti kako je u svih GO bolesnika uvijek bio prisutan barem jedan tip aberacije visokog reda, neovisno o protoku vremena. Navedeni rezultati ne sugeriraju utjecaj restitucije poremećenih morfoloških odnosa unutar orbite na kornealnu aberaciju, bilo liječenjem GO ili „samoograničavajućim“ tijekom bolesti, ali bi mogli potvrditi utjecaj poremećenog suznog filma. Poznata je činjenica kako je smanjeno treptanje, koje rezultira nedovoljnim vlaženjem rožnične površine, povezano s porastom aberacija visokog reda (175, 176). Kod bolesnika s GO određen stupanj suhog oka može perzistirati i nakon klinički aktivne faze bolesti, zbog trajnih promjena u suznim žlijezdama (177), nakon terapije radioaktivnim jodom (178), kao i uslijed izloženosti rožnice zbog trajne retrakcije gornje vjeđe (179). Stoga je stalna prisutnost aberacija visokog reda u GO bolesnika donekle očekivana pojava.

### **6.3. CAS, NOSPECS i VO**

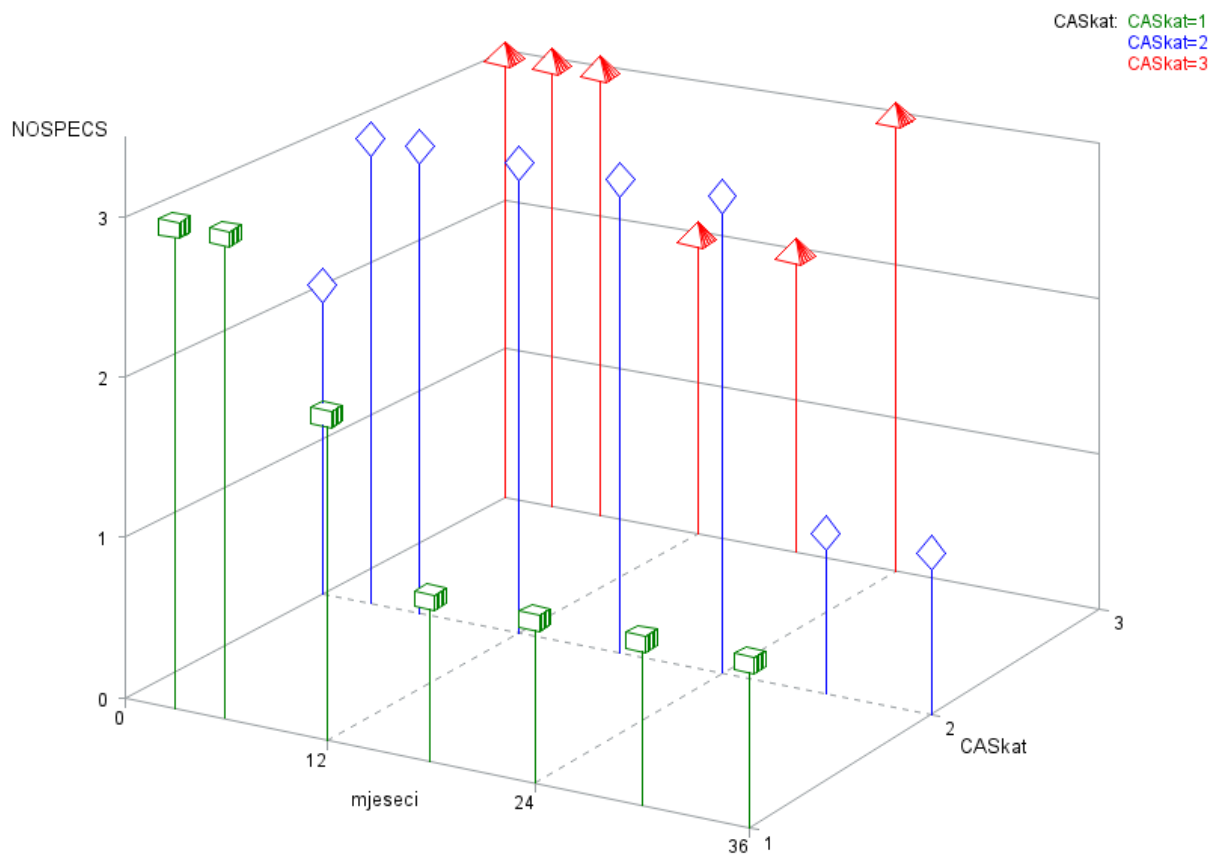
Kretanje indeksa CAS u tri kategorije (CAS I ili indeks CAS manji od 3; CAS II ili indeks CAS jednak ili veći od 3; odnosno, CAS III ili indeks CAS jednak ili veći od 3 uz punktiformnu keratopatiju) rezultat je spontanog povlačenja GO, odnosno učinkovitog liječenja orbitalne bolesti (78, 85, 94) (Slika niže). Kategorija CAS III bila je prisutna u 43 oka od njih 60 (71,67%) početkom ispitivanja (0.mjesec), a na njegovu kraju (36.mjesec) ni u jednom od 60 ispitivanih očiju (0%).



Slika 26. Udio CAS kategorija tijekom vremena

Indeks NOSPECS je odraz volumnog zbivanja mekih tkiva u orbiti kod GO (15, 50, 68), jer procjenjuje učinke proliferiranog orbitalnog masnog tkiva i/ili zadebljanih EOM. Prije razdoblja široke uporabe slikovne dijagnostike CT i MR, upravo se na temelju indeksa NOSPECS procjenjivala okupiranost orbitalnog prostora patomorfološkim supstratom, promatranjem položaja vjeđa, proptoze, bulbomotorike, izgleda rožnice i funkcije vidnog živca (180).

Kategorije CAS koje smo uspostavili predstavljaju različite kliničke oblike GO i statistički značajno koreliraju s indeksom NOSPECS. Stoga se kategorije CAS mogu jasno povezati s volumnim promjenama u orbiti (Tablica 61, Slika 27).



Slika 27. Korelacija CAS kategorija s NOSPECS indeksom tijekom vremena.

Iako u istraživanju nije mjereno *tears break up test* (TBUT), treba uzeti u obzir činjenicu da CAS III predstavlja kategoriju klinički aktivne bolesti s određenim stupnjem keratopatije. Stoga je razumno zaključiti da su tako kategorizirani bolesnici imali određeni oblik suhog oka.

Suho oko je multifaktorijalno stanje površine oka karakterizirano gubitkom homeostaze suznog filma i oštećenjem očne površine (181).

Podatci iz literature upućuju na to da nedovoljna korekcija refrakcijske pogreške značajno korelira sa simptomima suhog oka, unatoč gotovo normalnom vremenu TBUT (182).

Također, TBUT ima negativnu korelaciju s hipermetropskim pomakom SE, kao i pozitivnu korelaciju s miopskim pomakom SE, uz značajno smanjenje prosječnog TBUT kod miopskog i hipermetropskog pomaka u usporedbi s emetropima (183).

Bolesnici s GO i suhim okom često imaju značajno oštećenje površine oka u usporedbi sa zdravim očima. Nepotpuno treptanje zbog proptoze i retrakcije gornje vjeđe rezultira neadekvatnom raspodjelom suza po površini oka, a proširena palpebralna fisura dopušta prekomjerno isparavanje suza (184, 185).

Naše istraživanje je pokazalo da se miopski pomak u intervalu od 0. do 36. mjeseca dogodio u 51,66% GO bolesnika. Ista je skupina GO bolesnika početkom istraživanja (0. mjesec) imala 71,67% očiju kategoriziranih kao CAS III, tj. klinički aktivnu bolest s punktiformnom keratopatijom. Stoga, može se zaključiti da je većina GO bolesnika tijekom faze oporavka razvila određen stupanj miopskog pomaka, koji je korelirao s određenim stupnjem smanjenja suhog oka.

Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za NOSPECS (Tablica 53) pokazali su da se zadana varijabla ne ponaša jednako u različitim točkama promatranog vremena, čime smo potvrdili kako vrijednost indeksa pada s protokom promatranog vremena (83).

Također, CAS kategorije su statistički značajno korelirale s vrijednosti decentracije Q u 6. i 36. mjesecu promatranog perioda. S obzirom na to da vrijednosti decentracije nisu značajno fluktuirale tijekom promatranog vremena, tj. da se vrijednost Q među pojedinim skupinama (bolesnici s GB bez GO, GO bolesnici, odnosno zdravi ispitanici) ponašala slično, moguće objašnjenje moglo bi biti u promjenama na rožnici prisutnima zbog suhog oka (186); kao što je već spomenuto, kod bolesnika s GO određen stupanj suhog oka može perzistirati (175, 176) neovisno o kliničkoj aktivnosti bolesti.

Pad kornealne aberacije (RMS) i vrijednost decentracije rožnice (Q) pokazale su statistički značajnu korelaciju s indeksom NOSPECS u 36. mjesecu. S obzirom na to da se u 83,33% očiju zahvaćenih GO u 36. mjesecu bolest manifestirala indeksom NOSPECS 0 (bez znakova ili simptoma) ili 1 (samo znakovi bez simptoma), može se zaključiti da su pri kraju istraživanja unutar orbitalnog prostora uvelike postignuti odnosi slični onima prije orbitalne bolesti. Kao posljedica ublažavanja upale u orbitalnim tkivima, očekivano se smanjio i deformacijski pritisak na bulbus, što je vjerojatno dovelo do smanjenja deformacije rožničnog tkiva pa tako i kornealne aberacije (141, 161).

Također, dokazali smo statistički značajnu korelaciju između kategorija CAS i VO kod GO bolesnika: što je indeks CAS u tri kategorije bio niži, VO je statistički

značajno rasla (a logMAR, kojim je bila izražena, je padao). Tu smo opservaciju publicirali u članku (174) i time potvrdili rezultate brojne literature koja obrazlaže fenomene utjecaja GO na VO (50, 70, 72).

#### **6.4. Kornealna topografija – iregularni astigmatizam, Q vrijednost, elevacija rožnice, AXIS, K1 i K2**

Pri analizi rezultata kornealne topografije bitno je imati na umu da je prednja površina rožnice konveksna i asferična, s prosječnom srednjom vrijednošću K od 43,3+/-1,43 u središnjoj optičkoj zoni rožnice od 3 mm, gdje je površina gotovo sferična (187, 188). Međutim, zakrivljenost duž svih površina rožnice nije konstantna, već je visoka u središtu i manja na periferiji, sa srednjom procijenjenom asferičnosti od -0,26. Optička svojstva rožnice određena su njezinom prozirnošću, glatkoćom površine, konturom i indeksom loma tkiva (189-191).

Analiza je pokazala da je tijekom promatranog perioda **iregularni astigmatizam** u GO bolesnika bio prisutan u početku (0.mjesec) kod 5 ispitanika, u 3. mjesecu kod 4 bolesnika, a u 6. i 12. mjesecu kod jednog bolesnika, što pokazuje da se pojavnost iregularnog astigmatizma s protokom vremena smanjivala. Zadana varijabla kod GO bolesnika nije primijećena nakon 12. mjeseca, a niti u jednom trenutku kod GB bolesnika bez GO ili zdravih ispitanika (Tablica 48). Također pojavnost HOA bila je zamjetna kod GO bolesnika (Tablica 47). Iz literature je poznata činjenica da su pojavnost iregularnog astigmatizma kao i aberacije visoke vrijednosti veće u bolesnika s određenim stupnjem suhog oka (192), pa s obzirom na generalnu pojavnost suhog oka u GO (179) možemo zaključiti da je u nekih bolesnika koje smo promatrali u toj skupini, suho oko dovelo do pojave iregularnog astigmatizma, koji nismo uočili u GB bolesnika bez GO, kao ni u zdravih ispitanika.

Rezultati univarijatne analize varijance po intervalima za **vrijednost decentracije Q** među analiziranim skupinama pacijenata pokazali su kako tijekom cijelog promatranog perioda postoji statistički značajna razlika između GBGO i GO bolesnika s jedne strane, i zdravih ispitanika s druge strane (Tablica 30). Također, pokazali smo da iako postoji statistički značajna razlika među skupinama, tj. da zdravi ispitanici imaju statistički značajno višu vrijednost Q, fluktuacija unutar skupina tijekom vremena ostaje približno jednaka, odnosno neznatna (Tablica 32). S obzirom

na to da vrijednost Q opisuje faktor oblika rožnice, odnosno stupanj njezine asferičnosti, u nekim studijama uočeno je da negativnije vrijednosti mogu upućivati na hipermetropski pomak SE, dok pozitivne vrijednosti mogu upućivati na miopske vrijednosti SE (193). U našem istraživanju pokazali smo značajno nižu krivulju vrijednosti Q kod GO bolesnika u odnosu na krivulju vrijednosti Q zdravih ispitanika, dok se krivulja vrijednosti Q kod GB bolesnika bez GO našla između (Slika 11). Takav raspored vrijednosti tijekom cijelog promatranog perioda mogao bi biti odraz suptilnih ali trajnih promjena u morfologiji rožnice, kao rezultat pritiska na bulbus iz smjera orbitalnog prostora, kod GO bolesnika kao i kod GB bolesnika bez GO. Također, utvrdili smo statistički značajnu korelaciju između: a) indeksa kategorija CAS i vrijednosti Q u 6. i 36. mjesecu, te b) indeksa NOSPECS i vrijednosti Q u 36. mjesecu promatranog vremena, koje bi također mogle biti posljedica pritiska orbitalnih struktura zahvaćenih upalom (Tablica 61).

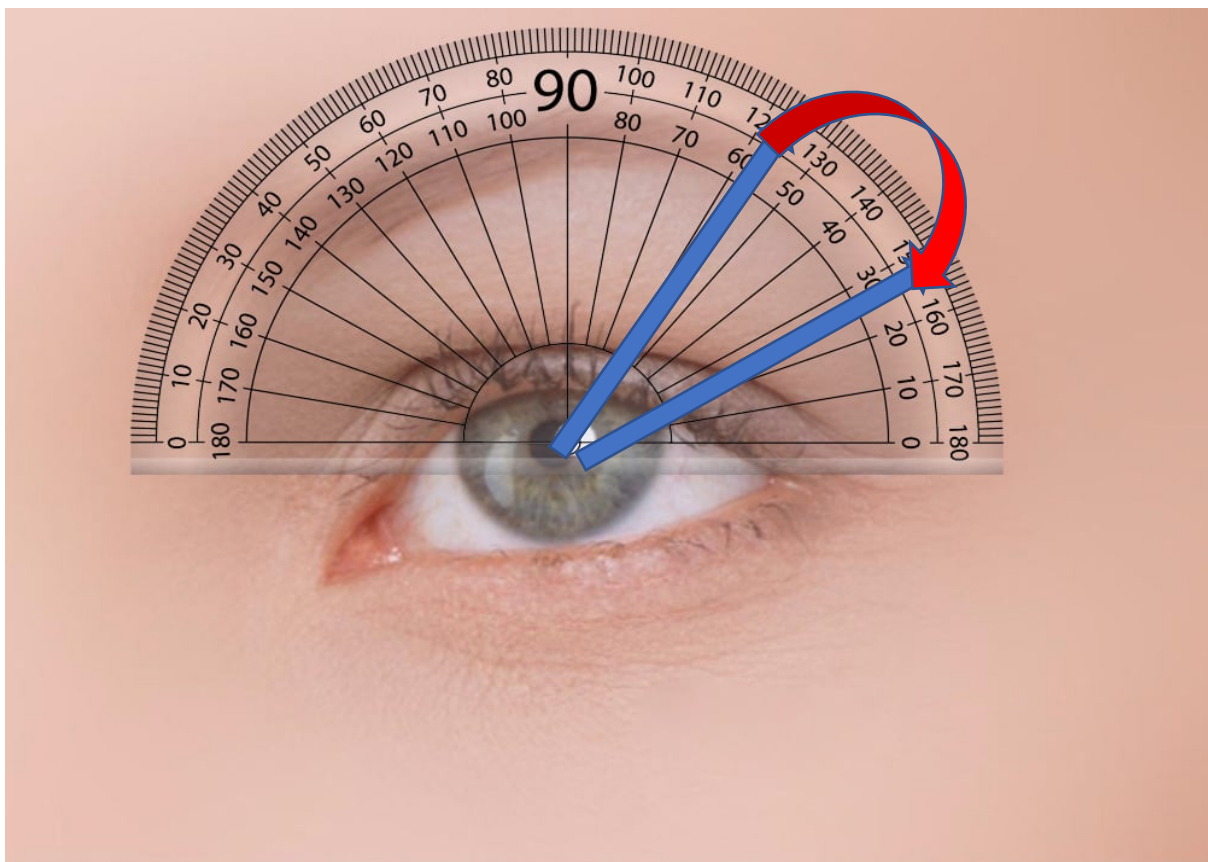
Rezultati univarijatne analize varijance po intervalima tijekom promatranog perioda za **elevaciju rožnice** među analiziranim skupinama pacijenata pokazali su da postoji statistički značajna razlika među svim trima grupama (GB bolesnika bez GO, GO bolesnika i zdravih ispitanika) za zadanu varijablu u 3., 12., 18., 24., 30. i 36. mjesecu promatranog perioda (Tablica 33). Također, rezultati analize za učinak interakcije između skupine i promatranog vremena pokazuju da se elevacija među pojedinim grupama tijekom promatranog perioda ne ponaša približno jednako, odnosno da se elevacija u skupini GO tijekom promatranog vremenskog intervala smanjuje, dok u skupinama GB bolesnika bez GO i zdravih ispitanika ne pokazuje značajnu fluktuaciju (Tablica 34, slika 12). Pad vrijednosti rožnične elevacije u GO bolesnika može se objasniti smanjenjem pritiska na bulbus unutar orbitalnog prostora, što je rezultiralo smanjenjem deformacije rožničnog tkiva.

Elevacijsku kartu ne predstavljaju podatci koje izravno mjeri rožnični topograf, već se oni dobivaju usporedbom rekonstrukcije prednje ili stražnje površine rožnice s površinom koja najbolje odgovara, obično sferom, toroidom ili elipsoidom. Razliku između obje površine daju podatci o visini koji odgovaraju elevacijskim mapama. Osim toga, tipične dimenzije referentne površine iznose u promjeru oko 8 mm, tako da se izbjegavaju scenariji koji mogu utjecati na proces prikupljanja podataka, kao što su sjene koje stvaraju trepavice. Elevacijske mape imaju nekoliko prednosti: 1) podatci su prikazani kvantitativno u mikrometrima ( $\mu\text{m}$ ), stoga su vrlo točni i imaju

visoku osjetljivost na male promjene koje se mogu pojaviti u morfologiji rožnice; 2) topografi omogućuju odabir površine koja je najprikladnija za izvođenje mape, što rezultira povećanjem osjetljivosti kliničke dijagnoze. Ova karta prikazuje, za obje površine rožnice, elevaciju vrha rožnice, elevaciju točke minimalne debljine i elevaciju središta centralne rožnične regije (194). Dosadašnja istraživanja pokazala su značajne promjene u elevaciji rožnice kod bolesnika s primarnim kroničnim glaukomom, kao i kod bolesnika s keratokonusom, uslijed strukturalnih promjena rožnice i posljedično izmijenjene morfologije rožničkog tkiva (195, 196). Naše je istraživanje pokazalo statistički značajnu povezanost između vrijednosti prednje elevacije rožnice i indeksa NOSPECS u 24. mjesecu, dok tijekom cijelog promatranog perioda postoji određena pozitivna korelacija između dvije varijable. Stoga se može zaključiti kako bi deformacija rožnice kod GO bolesnika bila povezana s povećanom vrijednosti njezine elevacije, koja se restitucijom mekih česti orbitalnog prostora smanjuje.

Rezultati univarijantne analize varijance po intervalima tijekom promatranog perioda za varijablu **AXIS** ili meridijan koji ne zahtijeva snagu cilindra za ispravljanje astigmatizma između analiziranih skupina pacijenata iskazani u tablici 36 pokazali su da postoji statistički značajna razlika među GB bolesnicima bez GO, GO bolesnicima i zdravim ispitanicima za zadanu varijablu u 6., 12., 18., 24., 30. i 36. mjesecu promatranog vremenskog perioda. Statistički značajna interakcija ukazuje na to da se **AXIS** tijekom promatranog perioda mjerenja ne ponaša približno jednako među pojedinim skupinama (Tablica 37). U GO bolesnika vrijednost meridijana koji ne zahtijeva snagu cilindra za ispravljanje astigmatizma kretala se od 31 stupnja prema 57 stupnja (tablica 35), što upućuje na to da se korigirani cilindar astigmatizma kretao od 121 do 147 stupnjeva (okomito na **AXIS**). Takvo kretanje osi cilindra tijekom promatranog perioda upućuje na kretanje kosog astigmatizma bliže prema pravilu (kada rožnica ima najveću refrakcijsku snagu u vertikalnijim meridijanima) prema kosom astigmatizmu bliže protiv pravila (kada rožnica ima najveću refrakcijsku snagu u horizontalnijim meridijanima). Mombearts i sur. u svom su istraživanju, promatrajući skupinu bolesnika s GO, sugerirali fibrozu mekih tkiva u superolateralnoj orbitalnoj regiji koja vrši pritisak na skleru pri ekvatoru oka kao mogući mehanizam za nastanak astigmatizma prema pravilu s tendencijom prema temporalnom kosom meridijanu (156). Naše istraživanje potvrdilo je slično kretanje cilindarske osi, neovisno o indeksu CAS koji se smanjivao s vremenom (Slika 28).

Kod zdravih ispitanika meridijan koji ne zahtijeva snagu cilindra za ispravljanje astigmatizma kretao se oko 90 stupnjeva (Tablica 35). To upućuje na astigmatizam protiv pravila, čime smo potvrdili podatke u istraživanjima o povezanosti dobi s osi cilindra. Kako je istaknuto u uvodu, napetost gornje vjeđe smanjuje se s godinama i vjerojatno je uzrok promjene rožničnog astigmatizma od pretežno prema pravilu u mlađe populacije, a prema koso i protiv pravila kod starije populacije. Medijan dobi kod zdravih ispitanika u našem istraživanju bio je 52 godine, čime smo potvrdili dosadašnju literaturu (152).



Slika 28. Kretanje cilindarske osi u GO bolesnika od 121 do 147 stupnjeva tijekom promatranog perioda, što korelira s mogućom indentacijom sklere u području oko ekvatora bulbusa uslijed fibroznih promjena u temporo-lateralnoj regiji orbite (152).

Rezultati analize **prednjeg centralnog kornealnog astigmatizma (CCAST)** iskazanog snagom u dioptrijama ukazuju na to da postoji statistički značajna razlika za zadanu varijablu između skupine GB bolesnika bez GO i GO bolesnika s jedne



strane, te zdravih ispitanika s druge strane strane, u 0., 18., 30. i 36. mjesecu. U 3., 12., i 24. mjesecu postoji statistički značajna razlika između grupa GO bolesnika i zdravih ispitanika (Tablica 39). Rezultat učinka interakcije grupa i promatranog vremena pokazao je da se prednji kornealni astigmatizam tijekom promatranog perioda mjerenja ne ponaša približno jednako ( $p < 0,0001$ ): unutar skupine GO bolesnika nakon 12. mjeseca počinje padati, a unutar svake pojedine skupine protokom vremena prestaje fluktuirati (od 18. do 36. mjeseca), kao što je razvidno iz tablice 40 i slike 14. Podatci iz literature govore da su prednji astigmatizam rožnice i elevacijske mape snažno povezani (197), a sličan trend kretanja tijekom promatranog perioda pokazuju i u našem istraživanju kod GO bolesnika. Razlog tome može se objasniti morfološkim promjenama mekih tkiva orbite kod GO bolesnika.

S obzirom na rezultate univarijatne analize varijance po intervalima tijekom promatranog perioda za dioptrijske vrijednosti **najstrmijeg (K1) i najravnijeg (K2) rožničnog meridijana**, ustanovili smo da u 0., 3., 6., 12. i 36. mjesecu postoji statistički značajna razlika među svim skupinama međusobno za K1 (Tablica 42), dok za K2 postoji statistički značajna razlika za zadanu varijablu među svim grupama u 0., 3., 6., 12. i 18. mjesecu (Tablica 45). S obzirom na to da su rezultati učinka interakcije grupa i promatranog vremena pokazali da se K1 i K2 tijekom promatranog perioda mjerenja ne ponašaju približno jednako ( $p < 0,0001$ ), možemo zaključiti kako je njihov trend sličan: blagi pad unutar grupe GO bolesnika i neznatna fluktuacija unutar ostale dvije grupe (Slike 15 i 16).

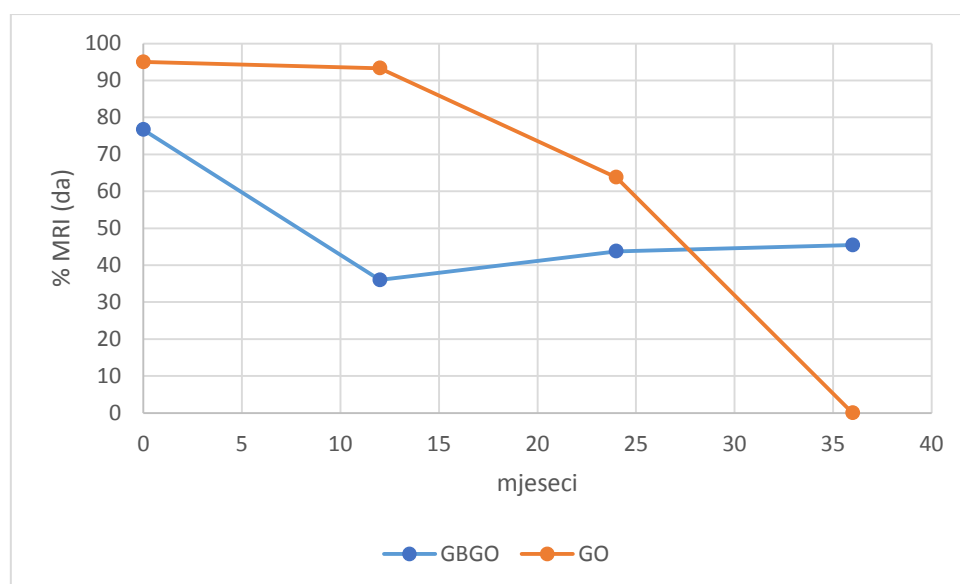
Keratometrijske vrijednosti unutar promatranog perioda u svim trima skupinama ispitanika blizu su granica normalnog (od 42,73 do 44,83 dpt), prema tablicima 41 i 44 (194). Međutim, navedeni blagi pad najstrmijeg i najravnijeg meridijana unutar keratometrijskih vrijednosti u skupini GO bolesnika, koje su tijekom cijelog promatranog perioda više od onih u GB bolesnika bez GO, kao i od onih u zdravih ispitanika, upućuje na moguće smanjenje pritiska unutar orbitalnog prostora protokom vremena. Navedeni pritisak mogao bi biti razlog deformaciji rožnice i rezultirati višim vrijednostima koje s vremenom, uslijed liječenja i/ili „samoograničavajućeg“ tijeka bolesti, u GO bolesnika padaju.

## 6.5. Magnetska rezonanca (MR)

Rezultati analize MR (zahvaćenost orbitalnog masnog tkiva i/ili EOM upalnim procesom) pokazali su značajan trend pada kod GO bolesnika (Slika 29).

Nalaz MR koji bi upućivao na prisutnost ili odsutnost upalnog procesa u mekim orbitalnim tkivima govori u prilog smanjenju prisutnosti aktivne upale protokom vremena, usporedno sa smanjenjem kategorija CAS unutar promatranog perioda u GO bolesnika, ali bez statistički značajne korelacije.

Isto tako, zahvaćenost upalnim promjenama orbite kod GB bolesnika bez GO djelomično upućuje na podatke iz literature, a to je da su one vidljive u visokom postotku nalaza MR (5, 6).



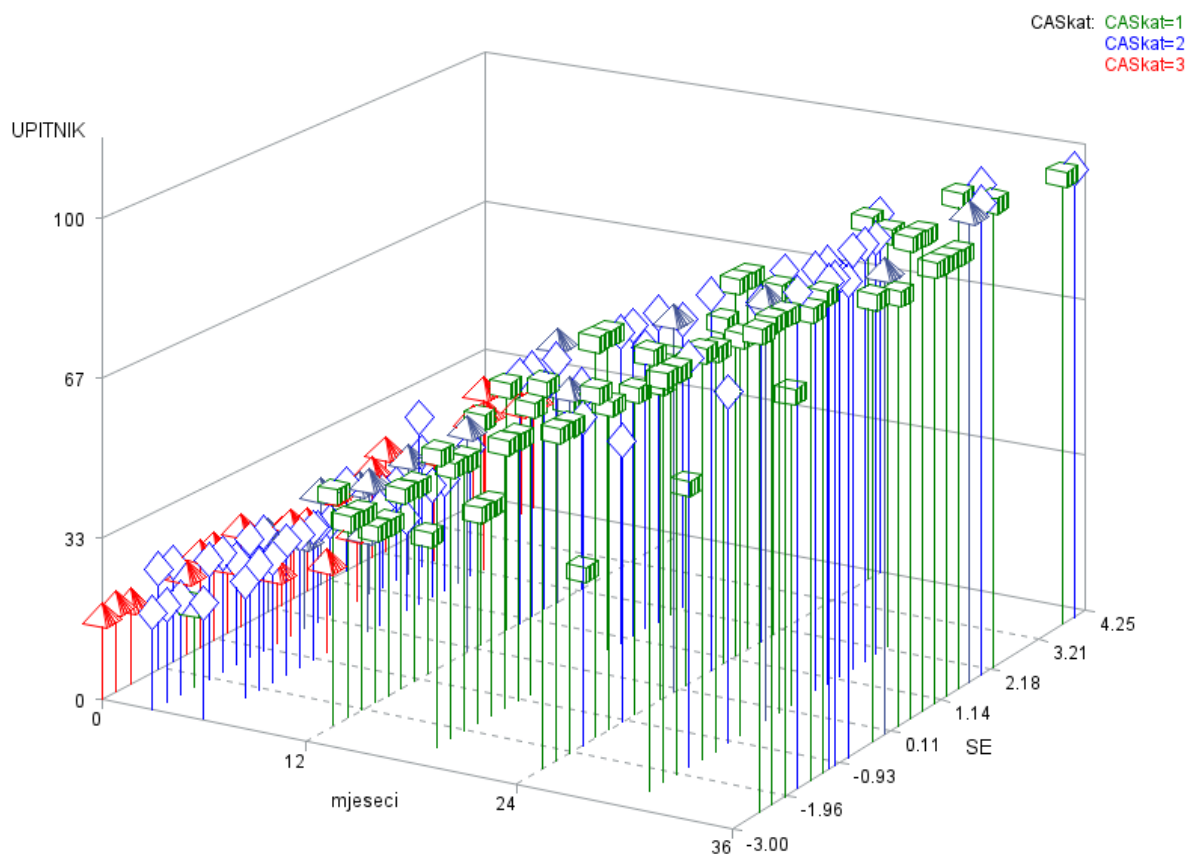
Slika 29. Poligon frekvencija za postotak pozitivnih nalaza MR za GB bolesnika bez GO i GO skupine bolesnika tijekom promatranih mjeseci

Razlog navedenim rezultatima ovog istraživanja može biti nedostatna veličina uzorka GB bolesnika bez GO, varijabilnost vremenskog prozora klinički manifestne orbitalne bolesti u GB bolesnika, suptilnost promjena uočljivih dijagnostikom MR, kao i subjektivnost interpretacije slikovnog prikaza MR (198).

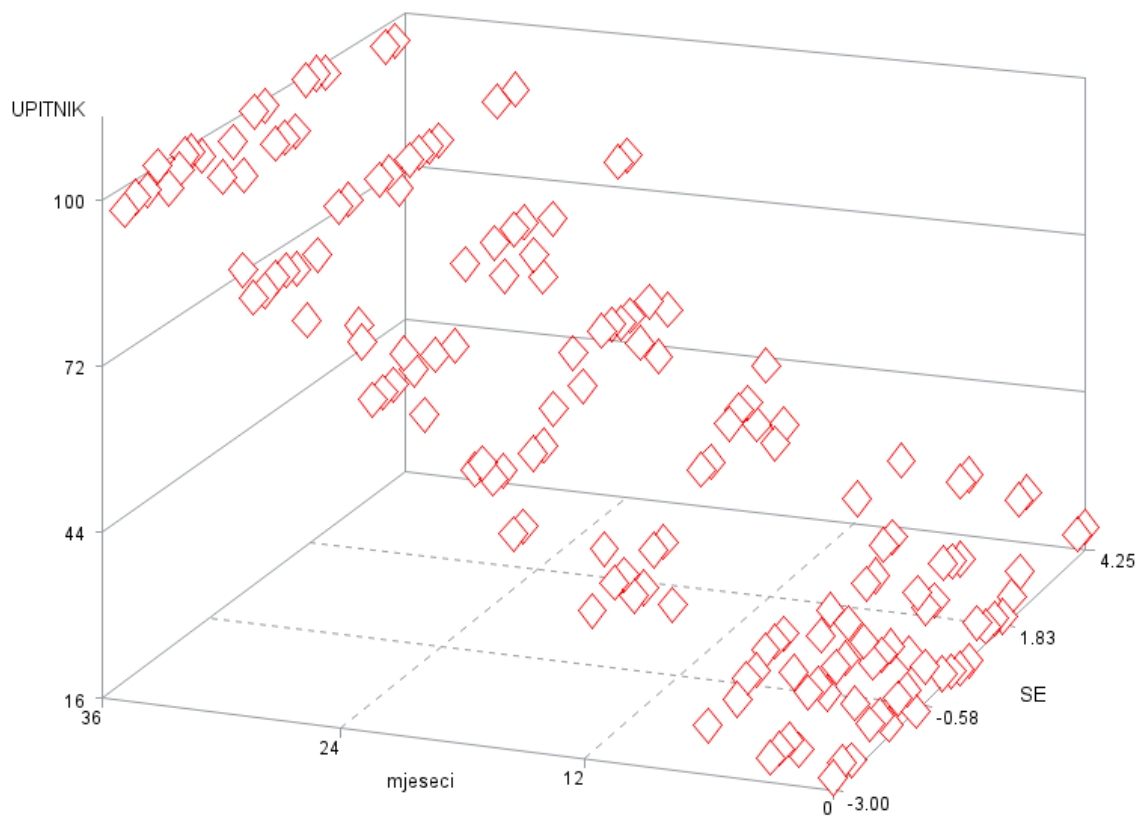
## 5.6 Upitnik o kvaliteti života kod GO bolesnika prema EUGOGO

Upitnik o kvaliteti života pokazao je porast vrijednosti u korelaciji sa smanjivanjem kategorija CAS tijekom vremena (slika 30), čime smo potvrdili dosadašnja istraživanja koja tumače povezanost atenuiranja upalnog procesa u orbiti sa smanjenjem neugode koje bolesnik osjeća zbog promijenjene vidne funkcije, kao i posljedičnog doživljaja sebe zbog promijenjenog izgleda uslijed GO (199, 200).

Također, ukazali smo na to da rezultati upitnika o kvaliteti života kod GO bolesnika statistički značajno koreliraju s rezultatima SE (Tablica 60, Slika 31). Takva korelacija može se objasniti smanjenjem upalnog procesa koji je doveo do saniranja sindroma „pretrpavanja“ u orbiti i zaravnavanja stražnjeg pola bulbusa, što je rezultiralo i višom, najbolje korigiranom VO.



Slika 30. Kretanja rezultata upitnika o kvaliteti života te kategorija CAS i SE tijekom promatranog perioda istraživanja



Slika 31. Kretanje rezultata upitnika o kvaliteti života i SE tijekom promatranog perioda istraživanja

## 7. Zaključak i znanstveni doprinos istraživanja

Istraživanje je ukazalo na sljedeće zaključke, a kako slijedi u nastavku teksta.

VO kod GO bolesnika statistički je značajno negativno korelirala s kategorijama CAS (CAS I, CAS II, CAS III) tijekom promatranog perioda: kako se indeks CAS u tri kategorije smanjivao, vrijednost logMAR je padala, tj. VO je rasla.

SE je pozitivno korelirao s kategorijama CAS: s padom CAS, tijekom promatranog vremena određen stupanj miopskog pomaka zbio se u 51,66% GO bolesnika. U bolesnika s GB bez GO nije došlo do veće pojavnosti određene refrakcijske pogreške, već su rezultatima bili približno zdravoj populaciji.

Aksijalna duljina bulbusa kod GO bolesnika statistički značajno se povećala u odnosu na vrijednosti u bolesnika s GB bez GO, kao i u odnosu na zdrave ispitanike. Navedena statistički značajna elongacija kod GO bolesnika tijekom promatranog vremena pozitivno je korelirala s miopskim pomakom SE.

Kornealna aberacija oka statistički se značajno razlikovala kod GO bolesnika u odnosu na GB bolesnike bez GO, kao i u odnosu na zdrave ispitanike. U GO bolesnika protokom vremena linearno se smanjivala i pozitivno korelirala sa smanjenjem indeksa CAS, a negativno je korelirala s porastom VO. Aberacije visokog reda (sferna aberacija, *coma* i *trefoil*) primijećene su u svih GO bolesnika tijekom cijelog promatranog perioda, što kod GB bolesnika bez GO i zdravih ispitanika nije bio slučaj.

Na početku istraživanja 43 su oka (71,66%) bila u kategoriji CAS III (indeks jednak ili veći od 3 sa znakovima blage keratopatije), dok na kraju promatranog perioda niti jedno oko nije bilo u toj kategoriji, već je 48 (80,00%) očiju bilo u kategoriji CAS I. Kategorije CAS i indeks NOSPECS pokazali su u našoj studiji statistički značajnu pozitivnu korelaciju, a indeks NOSPECS je odraz volumnih promjena mekih tkiva u orbiti.

Iregularni astigmatizam se tijekom promatranog perioda u GO bolesnika smanjivo, a nakon 12. mjeseca više se nije zamijećivao. Zadana varijabla nije primijećena u kod GB bolesnika bez GO, niti kod zdravih ispitanika.

Pokazali smo značajno nižu krivulju vrijednosti decentracije Q kod GO bolesnika kao i kod GB bolesnika bez GO, u odnosu na krivulju vrijednosti Q zdravih ispitanika. Takav raspored vrijednosti tijekom cijelog perioda promatranog vremena mogao bi

biti odraz suptilnih ali trajnih promjena u morfologiji rožnice, kao posljedice pritiska na bulbus iz smjera orbitalnog prostora kod GO bolesnika kao i kod GB bolesnika bez GO.

Elevacijska mapa rožnice pokazala je statistički značajnu razliku između GO bolesnika s jedne, i GB bolesnika bez GO kao i zdravih ispitanika s druge strane. Pad vrijednosti u GO bolesnika koji se nije dogodio u ostale dvije skupine može se objasniti smanjenjem pritiska unutar orbitalnog prostora na bulbus, što je rezultiralo smanjenjem deformacije rožničnog tkiva.

Statistički je značajna razlika između kretanja AXIS (meridijana koji ne zahtijeva snagu cilindra za ispravljanje astigmatizma) u sve tri skupine tijekom promatranog perioda mjerenja, te se iz rezultata može zaključiti kretanje osi najjačeg cilindra od kosog astigmatizma bliže prema pravilu (rožnica ima najveću refrakcijsku snagu u vertikalnijim meridijanima) prema kosom astigmatizmu bliže protiv pravila (rožnica ima najveću refrakcijsku snagu u horizontalnijim meridijanima). Takvo kretanje korekcijskog cilindra upućuje na patomorfološka zbivanja u superolateralnoj orbitalnoj regiji.

Prednji kornealni astigmatizam tijekom promatranog perioda mjerenja nije se ponašao približno jednako: unutar skupine GO bolesnika nakon 12. mjeseca počinje padati, a unutar svake pojedine grupe protokom vremena prestaje fluktuirati (od 18. do 36. mjeseca). Razlog tome mogu biti morfološke promjene mekih tkiva orbite, kao sastav suznog filma kod GO bolesnika.

Keratometrijske vrijednosti u svim trima skupinama ispitanika unutar promatranog perioda bile su blizu granica normalnog. Međutim, navedeni blagi pad najstrmijeg (K1) i najravnijeg (K2) meridijana u skupini GO bolesnika upućuje na moguće smanjenje pritiska unutar orbitalnog prostora. Navedeni pritisak mogao bi biti razlog deformaciji rožnice i rezultirati višim, tj. strmijim vrijednostima koje s vremenom, uslijed liječenja i/ili „samoograničavajućeg“ tijeka bolesti, u GO bolesnika padaju.

Nalaz MR koji bi upućivao na prisutnost ili odsutnost upalnog procesa u mekim orbitalnim tkivima govori u prilog smanjenju prisutnosti aktivne upale protokom vremena, usporedno sa smanjenjem kategorija CAS u GO bolesnika, ali bez statistički značajne korelacije.

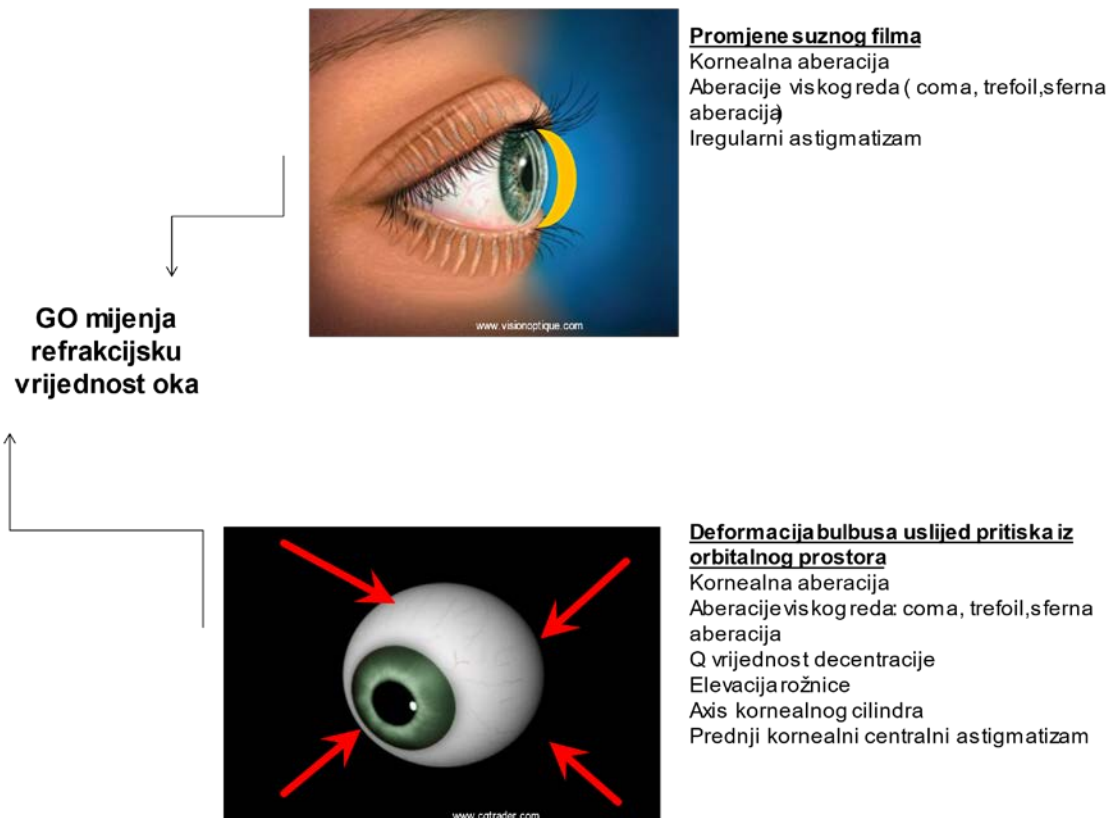
Upitnik o kvaliteti života pokazao je porast vrijednosti u korelaciji sa smanjivanjem kategorija CAS tijekom vremena. Također, ovim istraživanjem ukazali smo na to da

rezultati upitnika o kvaliteti života statistički značajno koreliraju s rezultatima SE. Takva korelacija može se objasniti smanjenjem upalnog procesa koji je doveo do saniranja sindroma „pretrpavanja“ u orbiti i zaravnavanja stražnjeg pola bulbusa, što je rezultiralo i boljom VO.

Skupina bolesnika s GB bez klinički manifestne GO pokazala je statistički značajno slično kretanje s grupom GO bolesnika glede vrijednosti decentracije Q unutar promatranog perioda u svim intervalima vremena, dok je kroz varijable VO, SE i kornealnu aberaciju pokazala statistički značajno slično kretanje s grupom zdravih ispitanika.

Navedenim zaključcima potvrđena je hipoteza da različiti klinički oblici GO klasificirani kategorijama CAS I-III statistički značajno koreliraju s indeksom NOSPECS koji je odraz volumnih promjena u orbiti. Trend miopskog pomaka uslijed liječenja i /ili „samoograničavajućeg“ tijeka bolesti kod više od 50% bolesnika ukazuje na stečeni hipermetropski pomak koji može biti rani znak klinički manifestne orbitalne bolesti. Statistički značajna razlika u kornealnoj aberaciji između GO bolesnika s jedne strane, te GB bolesnika bez GO i zdravih ispitanika s druge strane, upućuje na to da povišene vrijednosti kornealne aberacije mogu također biti rani znak orbitalne bolesti, a značajan su atribut refrakcije koji se ne može riješiti optičkim pomagalima.

Ustanovili smo kako su se uslijed klinički manifestne GO promijenili različiti parametri refrakcije u odnosu na dvije kontrolne skupine (GB bolesnici bez GO i zdravi ispitanici). Mehanizme kojima su se odvijale te promjene objasnili smo deformacijom bulbusa uslijed povećanog pritiska iz orbitalnog prostora, kao i poremećajem suznog filma. Oba navedena mehanizma dovode do poremećaja kliničke optike i time narušavaju vidnu oštrinu (Slika 32). Stoga je na te parametre refrakcije vrijedno obratiti pažnju, kao i pratiti njihov trend tijekom kontrolnih pregleda GO bolesnika.



Slika 32. GO mijenja refrakcijske parametre oka putem promijenjenog suznog filma, deformacije bulbusa uslijed pritiska iz orbitalnog prostora, ili putem oba mehanizma

Brojni se bolesnici s klinički aktivnom GO tijekom kontrolnih pregleda žale na promijenjenu VO i traže pomoć nadležnog liječnika oftalmologa u vezi sa smetnjama vida koje se ne dovode u vezu s neurooptikopatijom ili teškom keratopatijom. Ta činjenica upućuje na zaključak kako se radi o promjenama u kliničkoj optici bulbusa. Također, bolesnike s klinički aktivnom bolešću koji izražavaju nezadovoljstvo često ordiniranim naočalama nužno je savjetovati o tijeku njihova stanja, te im objasniti kako je riječ o prolaznim fenomenima koji će nestati sa smirivanjem upalne komponente bolesti.



## 8. Sažetak

Utjecaj Gravesove orbitopatije na promjenu refrakcijske vrijednosti oka

Jasenska Petrović Jurčević, 2023.

**Uvod i cilj.** Gravesova orbitopatija (GO) je autoimuna upala orbitalnog tkiva i najčešći ekstratiroidni simptom Gravesove bolesti (**GB**). Riječ je o složenom autoimunom poremećaju koji može rezultirati deformacijom orbite te, u konačnici, gubitkom vida. Literatura koja govori o refrakcijskim promjenama kod GO je oskudna, stoga je cilj istraživanja bio prikupiti što više podataka o refrakcijskim promjenama u takvih bolesnika, ustanoviti trend kretanja tih promjena i steći uvid u korelaciju kliničke aktivnosti bolesti (CAS) s refrakcijskom pogreškom oka, odnosno s vidnom oštrinom.

**Ispitanici i metode.** Provedeno istraživanje bilo je prospektivno, longitudinalno i kohortno, s ukupno 90 ispitanika podijeljenih u 3 skupine (GO bolesnici, GB bolesnici bez GO, zdravi ispitanici). U svakoj je skupini bilo uključeno 30 ispitanika (tj. maksimalno 60 očiju po skupini) promatranih tijekom razdoblja od 36 mjeseci ili 8 vizita. Varijable pomoću kojih se vršilo promatranje (ovisno o kojoj se skupini ispitanika radilo) bile su vidna oštrina, sferni ekvivalent, keratometrijske vrijednosti najstrmijeg i najravnijeg rožničnog meridijana, AXIS ili meridijan koji ne zahtijeva snagu cilindra za ispravljanje astigmatizma, prednji centralni kornealni astigmatizam, vrijednost decentracije Q, elevacija rožnice, kornealna aberacija, indeks kliničke aktivnosti ili CAS (razvrstan u 3 kategorije), indeks težine bolesti ili NOSPECS, MR orbite, te upitnik o kvaliteti života povezanog s vidnom funkcijom Europske grupe za Gravesovu orbitopatiju.

**Rezultati.** GO klasificirana kategorijama CAS I-III statistički značajno korelira s indeksom NOSPECS koji je odraz volumnih promjena u orbiti. Trend miopskog pomaka uslijed liječenja i /ili „samoograničavajućeg“ tijeka bolesti kod više od 50% GO bolesnika ukazuje na stečeni hipermetropski pomak koji, kao i povišena vrijednost kornealne aberacije, može biti rani znak klinički manifestne orbitalne bolesti.

**Zaključak.** GO mijenja refrakcijsku vrijednost oka putem varijabli povezanih s promjenama u suznom filmu (kornealna aberacija, aberacije visokog reda i iregularni astigmatizam), kao i varijabli koje se mijenjaju uslijed deformacije bulbusa zbog pritiska unutar orbitalnog prostora (kornealna aberacija, aberacije viskog reda, vrijednost decentracije Q, elevacija rožnice, AXIS kornealnog cilindra i prednji kornealni centralni astigmatizam).

**Ključne riječi.** GO, CAS, refrakcijska pogreška, aberacije oka

## 9. Abstract

Effect of Graves' orbitopathy on refractive changes in the eye

Jasenska Petrović Jurčević, 2023

**Introduction and aim.** Graves' ophthalmopathy (GO) is an autoimmune inflammation of the orbital tissue. The goal of this research was to collect data about refractive changes in GO patients and gain insight into its correlation of the clinical activity of GO.

**Patients and methods.** The variables by which the subjects were assessed (depending on the group in question) were visual acuity, parameters of refractive eye error, clinical activity index, disease severity index, MRI of the orbit, and the questionnaire about quality of life.

**Results.** CAS categories I-III shows a statistically significant correlation with the NOSPECS index, which is a reflection of volume changes. The trend of myopic shift was found in more than 50% of GO patients indicates an acquired hyperopic shift on the start of GO, which, in addition to elevated values of corneal aberration, can be an early sign of orbital disease.

**Conclusion.** GO changes the refractive error values through variables related to changes in the tear film, as well as through variables that change because of bulbar deformation due to pressure within the orbital space.

**Keywords.** GO, CAS, refractive error, eye aberrations

## 10. Popis literature

- 1 Wémeau JL, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Dec;79(6):599-607. doi: 10.1016/j.ando.2018.09.002.
- 2 Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M i sur. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol*. 2008 Mar;158(3):273-85. doi: 10.1530/EJE-07-0666.
- 3 Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, Pariani N i sur. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr;98(4):1443-9. doi: 10.1210/jc.2012-3873.
- 4 Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. *Intern Med*. 2014;53(5):353-60. doi: 10.2169/internalmedicine.53.1518.
- 5 Villadolid MC, Yokoyama N, Izumi M, Nishikawa T, Kimura H, Ashizawa K, Kiriyaama T i sur. Untreated Graves' disease patients without clinical ophthalmopathy demonstrate a high frequency of extraocular muscle (EOM) enlargement by magnetic resonance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Sep;80(9):2830-3. doi: 10.1210/jcem.80.9.7673432.
- 6 Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002 Oct;12(10):855-60. doi: 10.1089/105072502761016476.
- 7 Ponto KA, Merkesdal S, Hommel G, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Public health relevance of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):145-52. doi: 10.1210/jc.2012-3119.
- 8 Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Koornneef L. Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 1988 Sep;11(8):615-9. doi: 10.1007/BF03350193.
- 9 Hansen C, Rouhi R, Förster G, Kahaly GJ. Increased sulfatation of orbital glycosaminoglycans in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Apr;84(4):1409-13. doi: 10.1210/jcem.84.4.5609.
- 10 Khoo DH, Eng PH, Ho SC, Tai ES, Morgenthaler NG, Seah LL i sur. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid*. 2000 Dec;10(12):1093-100. doi: 10.1089/thy.2000.10.1093.
- 11 Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Mar;52(3):267-

71. doi: 10.1046/j.1365-2265.2000.00959.x.
- 12 Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ. A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May;95(5):2123-31. doi: 10.1210/jc.2009-2470.
  - 13 Wang Y, Patel A, Douglas RS. Thyroid Eye Disease: How A Novel Therapy May Change The Treatment Paradigm. *Ther Clin Risk Manag.* 2019 Nov 11;15:1305-1318. doi: 10.2147/TCRM.S193018.
  - 14 Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Mar 20;55(3):1735-48. doi: 10.1167/iovs.14-14002.
  - 15 Bahn RS. Current Insights into the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *Horm Metab Res.* 2015 Sep;47(10):773-8. doi: 10.1055/s-0035-1555762.
  - 16 Weightman DR, Perros P, Sherif IH, Kendall-Taylor P. Autoantibodies to IGF-1 binding sites in thyroid associated ophthalmopathy. *Autoimmunity.* 1993;16(4):251-7. doi: 10.3109/08916939309014643.
  - 17 Tsui S, Naik V, Hoa N, Hwang CJ, Afifiyan NF, Sinha Hikim A i sur. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *J Immunol.* 2008 Sep 15;181(6):4397-405. doi: 10.4049/jimmunol.181.6.4397.
  - 18 Starkey KJ, Janezic A, Jones G, Jordan N, Baker G, Ludgate M. Adipose thyrotrophin receptor expression is elevated in Graves' and thyroid eye diseases ex vivo and indicates adipogenesis in progress in vivo. *J Mol Endocrinol.* 2003 Jun;30(3):369-80. doi: 10.1677/jme.0.0300369.
  - 19 Berchner-Pfannschmidt U, Moshkelgosha S, Diaz-Cano S, Edelmann B, Görtz GE, Horstmann M i sur. Comparative Assessment of Female Mouse Model of Graves' Orbitopathy Under Different Environments, Accompanied by Proinflammatory Cytokine and T-Cell Responses to Thyrotropin Hormone Receptor Antigen. *Endocrinology.* 2016 Apr;157(4):1673-82. doi: 10.1210/en.2015-1829.
  - 20 Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA i sur. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1748-1761. doi: 10.1056/NEJMoa1614949.
  - 21 Krieger CC, Neumann S, Place RF, Marcus-Samuels B, Gershengorn MC. Bidirectional TSH and IGF-1 receptor cross talk mediates stimulation of hyaluronan secretion by Graves' disease immunoglobins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;100(3):1071-7. doi: 10.1210/jc.2014-3566.
  - 22 Zhang L, Ji QH, Ruge F, Lane C, Morris D, Tee AR i sur. Reversal of Pathological Features of Graves' Orbitopathy by Activation of Forkhead Transcription Factors, FOXOs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jan;101(1):114-22. doi: 10.1210/jc.2015-2932.
  - 23 Zhang L, Grennan-Jones F, Lane C, Rees DA, Dayan CM, Ludgate M. Adipose tissue depot-specific differences in the regulation of hyaluronan production of

- relevance to Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Feb;97(2):653-62. doi: 10.1210/jc.2011-1299.
- 24 Stenlöf K, Sjöström L, Fagerberg B, Nyström E, Lindstedt G. Thyroid hormones, procollagen III peptide, body composition and basal metabolic rate in euthyroid individuals. *Scand J Clin Lab Invest.* 1993 Dec;53(8):793-803. doi: 10.3109/00365519309086491.
  - 25 Peyster RG, Ginsberg F, Silber JH, Adler LP. Exophthalmos caused by excessive fat: CT volumetric analysis and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1986 Mar;146(3):459-64. doi: 10.2214/ajr.146.3.459.
  - 26 Smolders MH, Graniewski-Wijnands HS, Meinders AE, Fogteloo AJ, Pijl H, de Keizer RJ. Exophthalmos in obesity. *Ophthalmic Res.* 2004 Mar-Apr;36(2):78-81. doi: 10.1159/000076885.
  - 27 Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP, Gerding MN, Baldeschi L, Kalmann R i sur. Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Mar;54(3):391-8. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01241.x.
  - 28 Brandau S, Bruderek K, Hestermann K, Görtz GE, Horstmann M, Mattheis S i sur. Orbital Fibroblasts From Graves' Orbitopathy Patients Share Functional and Immunophenotypic Properties With Mesenchymal Stem/Stromal Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Oct;56(11):6549-57. doi: 10.1167/iovs.15-16610.
  - 29 Kozdon K, Fitchett C, Rose GE, Ezra DG, Bailly M. Mesenchymal Stem Cell-Like Properties of Orbital Fibroblasts in Graves' Orbitopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Sep;56(10):5743-50. doi: 10.1167/iovs.15-16580.
  - 30 Smith TJ. Insights into the role of fibroblasts in human autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2005 Sep;141(3):388-97. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02824.x.
  - 31 Douglas RS, Afifiyan NF, Hwang CJ, Chong K, Haider U, Richards P i sur. Increased generation of fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):430-8. doi: 10.1210/jc.2009-1614.
  - 32 Lu Y, Atkins SJ, Fernando R, Trierweiler A, Mester T, Grisolia ABD i sur. CD34-Orbital Fibroblasts From Patients With Thyroid-Associated Ophthalmopathy Modulate TNF- $\alpha$  Expression in CD34+ Fibroblasts and Fibrocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 May 1;59(6):2615-2622. doi: 10.1167/iovs.18-23951.
  - 33 Fernando R, Atkins S, Raychaudhuri N, Lu Y, Li B, Douglas RS i sur. Human fibrocytes coexpress thyroglobulin and thyrotropin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 May 8;109(19):7427-32. doi: 10.1073/pnas.1202064109.
  - 34 Rotondo Dottore G, Torregrossa L, Caturegli P, Ionni I, Sframeli A, Sabini E i sur. Association of T and B Cells Infiltrating Orbital Tissues With Clinical Features of Graves Orbitopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2018 Jun 1;136(6):613-619. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.0806.
  - 35 Pawlowski P, Reszec J, Eckstein A, Johnson K, Grzybowski A, Chyczewski L i

- sur. Markers of inflammation and fibrosis in the orbital fat/connective tissue of patients with Graves' orbitopathy: clinical implications. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:412158. doi: 10.1155/2014/412158.
- 36 Van Steensel L, Paridaens D, van Meurs M, van Hagen PM, van den Bosch WA, Kuijpers RW i sur. Orbit-infiltrating mast cells, monocytes, and macrophages produce PDGF isoforms that orchestrate orbital fibroblast activation in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar;97(3):E400-8. doi: 10.1210/jc.2011-2697.
  - 37 Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL i sur. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016 Oct;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
  - 38 Eckstein AK, Lax H, Lösch C, Glowacka D, Plicht M, Mann K i sur. Patients with severe Graves' ophthalmopathy have a higher risk of relapsing hyperthyroidism and are unlikely to remain in remission. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Oct;67(4):607-12. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02933.x.
  - 39 Khoo DH, Ho SC, Seah LL, Fong KS, Tai ES, Chee SP i sur. The combination of absent thyroid peroxidase antibodies and high thyroid-stimulating immunoglobulin levels in Graves' disease identifies a group at markedly increased risk of ophthalmopathy. *Thyroid.* 1999 Dec;9(12):1175-80. doi: 10.1089/thy.1999.9.1175.
  - 40 Kahaly GJ, Wüster C, Olivo PD, Diana T. High Titers of Thyrotropin Receptor Antibodies Are Associated With Orbitopathy in Patients With Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jul 1;104(7):2561-2568. doi: 10.1210/jc.2018-02705.
  - 41 Ponto KA, Kanitz M, Olivo PD, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulins in graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology.* 2011 Nov;118(11):2279-85. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.03.030.
  - 42 Morshed SA, Ando T, Latif R, Davies TF. Neutral antibodies to the TSH receptor are present in Graves' disease and regulate selective signaling cascades. *Endocrinology.* 2010 Nov;151(11):5537-49. doi: 10.1210/en.2010-0424.
  - 43 Metcalfe R, Jordan N, Watson P, Gullu S, Wiltshire M, Crisp M i sur. Demonstration of immunoglobulin G, A, and E autoantibodies to the human thyrotropin receptor using flow cytometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1754-61. doi: 10.1210/jcem.87.4.8411.
  - 44 Smith TJ, Janssen JA. Building the Case for Insulin-Like Growth Factor Receptor-I Involvement in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017 Jan 3;7:167. doi: 10.3389/fendo.2016.00167.
  - 45 Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like Growth Factor-I Receptor and Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2019 Feb 1;40(1):236-267. doi: 10.1210/er.2018-00066.
  - 46 Minich WB, Dehina N, Welsink T, Schwiebert C, Morgenthaler NG, Köhrle J i sur. Autoantibodies to the IGF1 receptor in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;98(2):752-60. doi: 10.1210/jc.2012-1771.

- 47 Marinò M, Rotondo Dottore G, Ionni I, Lanzolla G, Sabini E, Ricci D i sur. Serum antibodies against the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) in Graves' disease and Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest*. 2019 Apr;42(4):471-480. doi: 10.1007/s40618-018-0943-8.
- 48 Fang S, Huang Y, Wang S, Zhang Y, Luo X, Liu L i sur. IL-17A Exacerbates Fibrosis by Promoting the Proinflammatory and Profibrotic Function of Orbital Fibroblasts in TAO. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Aug;101(8):2955-65. doi: 10.1210/jc.2016-1882.
- 49 Stan MN, Bahn RS. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2010 Jul;20(7):777-83. doi: 10.1089/thy.2010.1634.
- 50 Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010 Feb 25;362(8):726-38. doi: 10.1056/NEJMra0905750.
- 51 Khalilzadeh O, Noshad S, Rashidi A, Amirzargar A. Graves' ophthalmopathy: a review of immunogenetics. *Curr Genomics*. 2011 Dec;12(8):564-75. doi: 10.2174/138920211798120844.
- 52 Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM i sur. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14(5):301-316. doi: 10.1038/nrendo.2018.
- 53 Kendler DL, Lippa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol*. 1993 Feb;111(2):197-201. doi: 10.1001/archopht.1993.01090020051022.
- 54 Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev*. 1993 Dec;14(6):747-93. doi: 10.1210/edrv-14-6-747
- 55 Tellez M, Cooper J, Edmonds C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Mar;36(3):291-4. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb01445.x.
- 56 Chng CL, Seah LL, Khoo DH. Ethnic differences in the clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;26(3):249-58. doi: 10.1016/j.beem.2011.10.004.
- 57 Khong JJ, Finch S, De Silva C, Rylander S, Craig JE, Selva D i sur. Risk Factors for Graves' Orbitopathy; the Australian Thyroid-Associated Orbitopathy Research (ATOR) Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jul;101(7):2711-20. doi: 10.1210/jc.2015-4294.
- 58 Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L i sur. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Apr 20;12(1):72. doi: 10.1186/s13023-017-0625-1.
- 59 Wiersinga W, Žarković M, Bartalena L, Donati S, Perros P, Okosieme O i sur. EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy). Predictive score for the development or progression of Graves' orbitopathy in patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jun;178(6):635-643. doi: 10.1530/EJE-18-0039.



- 60 Roos JCP, Paulpandian V, Murthy R. Serial TSH-receptor antibody levels to guide the management of thyroid eye disease: the impact of smoking, immunosuppression, radio-iodine, and thyroidectomy. *Eye (Lond)*. 2019 Feb;33(2):212-217. doi: 10.1038/s41433-018-0242-9.
- 61 Kalmann R, Mourits MP. Diabetes mellitus: a risk factor in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol*. 1999 Apr;83(4):463-5. doi: 10.1136/bjo.83.4.463.
- 62 Wang Y, Patel A, Douglas RS. Thyroid Eye Disease: How A Novel Therapy May Change The Treatment Paradigm. *Ther Clin Risk Manag*. 2019 Nov 11;15:1305-1318. doi: 10.2147/TCRM.S193018.
- 63 Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA*. 1993 Jan 27;269(4):479-82.
- 64 Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, Rettenmeier AW, Hoermann R, Mann K i sur. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*. 2003 Jun;87(6):773-6. doi: 10.1136/bjo.87.6.773.
- 65 Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP i sur. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med*. 1998 Oct 15;129(8):632-5. doi: 10.7326/0003-4819-129-8-199810150-00010.
- 66 Czarnywojtek A, Komar-Rychlicka K, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Sawicka-Gutaj N, Woliński K, Gut P i sur. Efficacy and safety of radioiodine therapy for mild Graves ophthalmopathy depending on cigarette consumption: a 6-month follow-up. *Pol Arch Med Wewn*. 2016 Aug 18;126(10):746-753. doi: 10.20452/pamw.3505.
- 67 Kotwal A, Stan M. Current and Future Treatments for Graves' Disease and Graves' Ophthalmopathy. *Horm Metab Res*. 2018 Dec;50(12):871-886. doi: 10.1055/a-0739-8134.
- 68 Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med*. 1990 May;150(5):1098-101.
- 69 Perros P, Wiersinga WM. The Amsterdam Declaration on Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2010 Mar;20(3):245-6. doi: 10.1089/thy.2010.1618.
- 70 Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C i sur. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 27;185(4):G43-G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479.
- 71 Perros P, Dayan CM, Dickinson AJ, Ezra D, Estcourt S, Foley P i sur. Management of patients with Graves' orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways. *Clin Med (Lond)*. 2015 Apr;15(2):173-8. doi: 10.7861/clinmedicine.15-2-173.
- 72 Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;26(3):229-48. doi: 10.1016/j.beem.2011.11.007.

- 73 Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Oct;63(4):395-402. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02352.x.
- 74 Matheis N, Grus FH, Breitenfeld M, Knych I, Funke S, Pitz S i sur. Proteomics Differentiate Between Thyroid-Associated Orbitopathy and Dry Eye Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Apr;56(4):2649-56. doi: 10.1167/iovs.15-16699.
- 75 Ismailova DS, Fedorov AA, Grusha YO. Ocular surface changes in thyroid eye disease. *Orbit*. 2013 Apr;32(2):87-90. doi: 10.3109/01676830.2013.764440.
- 76 Selter JH, Gire AI, Sikder S. The relationship between Graves' ophthalmopathy and dry eye syndrome. *Clin Ophthalmol*. 2014 Dec 31;9:57-62. doi: 10.2147/OPTH.S76583.
- 77 Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velázquez-Villoria Á, Galofré JC. Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO Classification, Assessment, and Management. *J Ophthalmol*. 2015;2015:249125. doi: 10.1155/2015/249125.
- 78 Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol*. 1989 Aug;73(8):639-44. doi: 10.1136/bjo.73.8.639.
- 79 Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C i sur. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016 Mar;5(1):9-26. doi: 10.1159/000443828.
- 80 Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP, Gerding MN, Baldeschi L, Kalmann R i sur. Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Mar;54(3):391-8. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01241.x.
- 81 Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, Prummel MF, Wiersinga WM. Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QOL. *Br J Ophthalmol*. 1998 Jul;82(7):773-9. doi: 10.1136/bjo.82.7.773.
- 82 Dietrich A, Taylor P, White P, Wilson V, Uddin J, Lee RWJ i sur. Establishing the usefulness of the GO-QOL in a UK hospital-treated population with thyroid eye disease in the CIRTED trial. *Psychol Health Med*. 2018 Jan-Dec;23(sup1):1341-1355. doi: 10.1080/13548506.2018.1503693.
- 83 Gorman CA. Clever is not enough: NOSPECS is form in search of function. *Thyroid*. 1991 Winter;1(4):353-5. doi: 10.1089/thy.1991.1.353.
- 84 Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol*. 1977 May;83(5):725-7. doi: 10.1016/0002-9394(77)90140-4.

- 85 Phelps PO, Williams K. Thyroid eye disease for the primary care physician. *Dis Mon.* 2014 Jun;60(6):292-8. doi: 10.1016/j.disamonth.2014.03.010.
- 86 Dolman PJ, Rootman J. VISA Classification for Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2006 Sep-Oct;22(5):319-24. doi: 10.1097/01.iop.0000235499.34867.85.
- 87 Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;26(3):229-48. doi: 10.1016/j.beem.2011.11.007.
- 88 Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):398-402. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.013.
- 89 Scruggs RT, Black EH. Thyroid Eye Disease With Significant Levator Involvement and Ptosis: A Case Report. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2015 Nov-Dec;31(6):e153-4. doi: 10.1097/IOP.0000000000000192.
- 90 Gaddipati RV, Meyer DR. Eyelid retraction, lid lag, lagophthalmos, and von Graefe's sign quantifying the eyelid features of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology.* 2008 Jun;115(6):1083-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.07.027.
- 91 Migliori ME, Gladstone GJ. Determination of the normal range of exophthalmometric values for black and white adults. *Am J Ophthalmol.* 1984 Oct 15;98(4):438-42. doi: 10.1016/0002-9394(84)90127-2.
- 92 Tsai CC, Kau HC, Kao SC, Hsu WM. Exophthalmos of patients with Graves' disease in Chinese of Taiwan. *Eye (Lond).* 2006 May;20(5):569-73. doi: 10.1038/sj.eye.6701925.
- 93 Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of graves ophthalmopathy. *Med Clin North Am.* 2012 Mar;96(2):311-28. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.014.
- 94 Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Dec;9(12):724-34. doi: 10.1038/nrendo.2013.193.
- 95 Müller-Forell W, Pitz S, Mann W, Kahaly GJ. Neuroradiological diagnosis in thyroid-associated orbitopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107 Suppl 5:S177-83. doi: 10.1055/s-0029-1212180.
- 96 Kahaly GJ. Recent developments in Graves' ophthalmopathy imaging. *J Endocrinol Invest.* 2004 Mar;27(3):254-8. doi: 10.1007/BF03345274.
- 97 Ben Simon GJ, Syed HM, Douglas R, McCann JD, Goldberg RA. Extraocular muscle enlargement with tendon involvement in thyroid-associated orbitopathy. *Am J Ophthalmol.* 2004 Jun;137(6):1145-7. doi: 10.1016/j.ajo.2004.01.033.
- 98 Lo C, Ugradar S, Rootman D. Management of Graves myopathy: Orbital imaging in thyroid-related orbitopathy. *J AAPOS.* 2018 Aug;22(4):256.e1-256.e9. doi: 10.1016/j.jaapos.2018.06.002.
- 99 Prummel MF, Suttrop-Schulten MS, Wiersinga WM, Verbeek AM, Mourits MP, Koornneef L. A new ultrasonographic method to detect disease activity and predict response to immunosuppressive treatment in Graves ophthalmopathy. *Ophthalmology.* 1993 Apr;100(4):556-61. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31607-6.

- 100 Benning H, Lieb W, Kahaly G, Grehn F. Farbduplexsonographische Befunde bei Patienten mit endokriner Orbitopathie [Color duplex ultrasound findings in patients with endocrine orbitopathy]. *Ophthalmologe*. 1994 Feb;91(1):20-5. German.
- 101 Hiromatsu Y, Kojima K, Ishisaka N, Tanaka K, Sato M, Nonaka K i sur. Role of magnetic resonance imaging in thyroid-associated ophthalmopathy: its predictive value for therapeutic outcome of immunosuppressive therapy. *Thyroid*. 1992 Winter;2(4):299-305. doi: 10.1089/thy.1992.2.299.
- 102 Yokoyama N, Nagataki S, Uetani M, Ashizawa K, Eguchi K. Role of magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002 Mar;12(3):223-7. doi: 10.1089/105072502753600179.
- 103 Utech CI, Khatibnia U, Winter PF, Wulle KG. MR T2 relaxation time for the assessment of retrobulbar inflammation in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 1995 Jun;5(3):185-93. doi: 10.1089/thy.1995.5.185.
- 104 Müller-Forell W, Pitz S. Orbital pathology. *Eur J Radiol*. 2004 Feb;49(2):105-42. doi: 10.1016/j.ejrad.2003.10.011.
- 105 Müller-Forell W, Kahaly GJ. Neuroimaging of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;26(3):259-71. doi: 10.1016/j.beem.2011.11.009.
- 106 Weis E, Heran MK, Jhamb A, Chan AK, Chiu JP, Hurley MC i sur. Clinical and soft-tissue computed tomographic predictors of dysthyroid optic neuropathy: refinement of the constellation of findings at presentation. *Arch Ophthalmol*. 2011 Oct;129(10):1332-6. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.276.
- 107 Prat MC, Braunstein AL, Dagi Glass LR, Kazim M. Orbital fat decompression for thyroid eye disease: retrospective case review and criteria for optimal case selection. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2015 May-Jun;31(3):215-8. doi: 10.1097/IOP.0000000000000260.
- 108 Parmar H, Ibrahim M. Extrathyroidal manifestations of thyroid disease: thyroid ophthalmopathy. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008 Aug;18(3):527-36, viii-ix. doi: 10.1016/j.nic.2008.03.003.
- 109 Limone PP, Mellano M, Ruo Redda MG, Macera A, Ferrero V, Sellari Franceschini S i sur. Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jun;65(2):157-171. doi: 10.23736/S1824-4785.21.03350-1.
- 110 Neigel JM, Rootman J, Belkin RI, Nugent RA, Drance SM, Beattie CW i sur. Dysthyroid optic neuropathy. The crowded orbital apex syndrome. *Ophthalmology*. 1988 Nov;95(11):1515-21. doi: 10.1016/s0161-6420(88)32978-7.
- 111 Chan LL, Tan HE, Fook-Chong S, Teo TH, Lim LH, Seah LL. Graves ophthalmopathy: the bony orbit in optic neuropathy, its apical angular capacity, and impact on prediction of risk. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Mar;30(3):597-602. doi: 10.3174/ajnr.A1413.

- 112 Flanders AE, Mafee MF, Rao VM, Choi KH. CT characteristics of orbital pseudotumors and other orbital inflammatory processes. *J Comput Assist Tomogr.* 1989 Jan-Feb;13(1):40-7. doi: 10.1097/00004728-198901000-00008.
- 113 Kirsch E, Hammer B, von Arx G. Graves' orbitopathy: current imaging procedures. *Swiss Med Wkly.* 2009 Oct 31;139(43-44):618-23. doi: 10.4414/smw.2009.12741.
- 114 Marinò M, Ionni I, Lanzolla G, Sframeli A, Latrofa F, Rocchi R i sur. Orbital diseases mimicking graves' orbitopathy: a long-standing challenge in differential diagnosis. *J Endocrinol Invest.* 2020 Apr;43(4):401-411. doi: 10.1007/s40618-019-01141-3.
- 115 Yeşiltaş YS, Gündüz AK. Idiopathic Orbital Inflammation: Review of Literature and New Advances. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2018 Apr-Jun;25(2):71-80. doi: 10.4103/meajo.MEAJO\_44\_18.
- 116 Patnana M, Sevrukov AB, Elsayes KM, Viswanathan C, Lubner M, Menias CO. Inflammatory pseudotumor: the great mimicker. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Mar;198(3):W217-27. doi: 10.2214/AJR.11.7288.
- 117 Chang JR, Gruener AM, McCulley TJ. Orbital Disease in Neuro-Ophthalmology. *Neurol Clin.* 2017 Feb;35(1):125-144. doi: 10.1016/j.ncl.2016.08.011.
- 118 Ding ZX, Lip G, Chong V. Idiopathic orbital pseudotumour. *Clin Radiol.* 2011 Sep;66(9):886-92. doi: 10.1016/j.crad.2011.03.018.
- 119 Montagnese F, Wenninger S, Schoser B. "Orbiting around" the orbital myositis: clinical features, differential diagnosis and therapy. *J Neurol.* 2016 Apr;263(4):631-40. doi: 10.1007/s00415-015-7926-x.
- 120 Rose GE, Verity DH. Neuro-ophthalmology of orbital disease. *Handb Clin Neurol.* 2011;102:467-91. doi: 10.1016/B978-0-444-52903-9.00023-6.
- 121 Mombaerts I, Bilyk JR, Rose GE, McNab AA, Fay A, Dolman PJ i sur. Expert Panel of the Orbital Society. Consensus on Diagnostic Criteria of Idiopathic Orbital Inflammation Using a Modified Delphi Approach. *JAMA Ophthalmol.* 2017 Jul 1;135(7):769-776. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1581.
- 122 Weber AL, Romo LV, Sabates NR. Pseudotumor of the orbit. Clinical, pathologic, and radiologic evaluation. *Radiol Clin North Am.* 1999 Jan;37(1):151-68, xi. doi: 10.1016/s0033-8389(05)70084-1.
- 123 Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, Muller I, Ezra DG, Dayan CM i sur. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Feb;16(2):104-116. doi: 10.1038/s41574-019-0305-4.
- 124 Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep;90(9):5321-3. doi: 10.1210/jc.2005-0507.
- 125 Diana T, Brown RS, Bossowski A, Segni M, Niedziela M, König J i sur. Clinical relevance of thyroid-stimulating autoantibodies in pediatric Graves' disease-a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 May;99(5):1648-55. doi:

10.1210/jc.2013-4026.

- 126 George A, Diana T, Längericht J, Kahaly GJ. Stimulatory Thyrotropin Receptor Antibodies Are a Biomarker for Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 2;11:629925. doi: 10.3389/fendo.2020.629925.
- 127 Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Nov 30;11:615993. doi: 10.3389/fendo.2020.615993.
- 128 Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J i sur. Thyroid Study Group of TT 96. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3700-7. doi: 10.1210/jc.2009-0747.
- 129 Matheis N, Lantz M, Grus FH, Ponto KA, Wolters D, Brorson H i sur. Proteomics of Orbital Tissue in Thyroid-Associated Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Dec;100(12):E1523-30. doi: 10.1210/jc.2015-2976.
- 130 Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Oct;45(4):477-81. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.8220832.x.
- 131 Ponto KA, Zang S, Kahaly GJ. The tale of radioiodine and Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2010 Jul;20(7):785-93. doi: 10.1089/thy.2010.1640.
- 132 Vannucchi G, Covelli D, Campi I, Currò N, Dazzi D, Rodari M i sur. Prevention of Orbitopathy by Oral or Intravenous Steroid Prophylaxis in Short Duration Graves' Disease Patients Undergoing Radioiodine Ablation: A Prospective Randomized Control Trial Study. *Thyroid*. 2019 Dec;29(12):1828-1833. doi: 10.1089/thy.2019.0150.
- 133 Shiber S, Stiebel-Kalish H, Shimon I, Grossman A, Robenshtok E. Glucocorticoid regimens for prevention of Graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2014 Oct;24(10):1515-23. doi: 10.1089/thy.2014.0218.
- 134 Ponto KA, Merkesdal S, Hommel G, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Public health relevance of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):145-52. doi: 10.1210/jc.2012-3119.
- 135 Rosetti S, Tanda ML, Veronesi G, Masiello E, Premoli P, Gallo D i sur. Oral steroid prophylaxis for Graves' orbitopathy after radioactive iodine treatment for Graves' disease is not only effective, but also safe. *J Endocrinol Invest*. 2020 Mar;43(3):381-383. doi: 10.1007/s40618-019-01126-2.
- 136 Zang S, Ponto KA, Pitz S, Kahaly GJ. Dose of intravenous steroids and therapy outcome in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest*. 2011 Dec;34(11):876-80. doi: 10.1007/BF03346732.
- 137 Lee RA, Harris CA, Wang JC. Glucocorticoid Receptor and Adipocyte Biology. *Nucl Receptor Res*. 2018;5:101373. doi: 10.32527/2018/101373.
- 138 Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:439-66. doi: 10.1146/annurev.physiol.62.1.439.

- 139 Phillips SA, Rotman-Pikielny P, Lazar J, Ando S, Hauser P, Skarulis MC i sur. Extreme thyroid hormone resistance in a patient with a novel truncated TR mutant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Nov;86(11):5142-7. doi: 10.1210/jcem.86.11.8051.
- 140 Jankauskiene J, Jarusaitiene D. Assessment of visual acuity, refraction changes, and proptosis in different ages of patients with thyroid diseases. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:643275. doi: 10.1155/2012/643275.
- 141 Kim WS, Chun YS, Cho BY, Lee JK. Biometric and refractive changes after orbital decompression in Korean patients with thyroid-associated orbitopathy. *Eye (Lond).* 2016 Mar;30(3):400-5. doi: 10.1038/eye.2015.242.
- 142 Jankauskiene J, Jakstaite V, Smalinskas V. Changes of vision and refraction in patients with thyroid pathology. *Medicina (Kaunas).* 2009;45(5):378-81.
- 143 Huismans H. Auffällige Refraktionsänderung bei endokriner Orbitopathie [Conspicuous change of refraction in endocrine orbitopathy]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1991 Mar;198(3):215-6. German. doi: 10.1055/s-2008-1045955.
- 144 Lee KE, Klein BE, Klein R, Wong TY. Changes in refraction over 10 years in an adult population: the Beaver Dam Eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Aug;43(8):2566-71.
- 145 Fledelius HC, Stubgaard M. Changes in refraction and corneal curvature during growth and adult life. A cross-sectional study. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1986 Oct;64(5):487-91. doi: 10.1111/j.1755-3768.1986.tb06959.x.
- 146 Leighton DA, Tomlinson A. Changes in axial length and other dimensions of the eyeball with increasing age. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1972;50(6):815-26. doi: 10.1111/j.1755-3768.1972.tb06621.x.
- 147 Lieberman DM, Grierson JW. The lids influence on corneal shape. *Cornea.* 2000 May;19(3):336-42. doi: 10.1097/00003226-200005000-00016.
- 148 Plager DA, Snyder SK. Resolution of astigmatism after surgical resection of capillary hemangiomas in infants. *Ophthalmology.* 1997 Jul;104(7):1102-6. doi: 10.1016/s0161-6420(97)30178-x.
- 149 Troutman RC. Repair of corneal wounds and the elimination of astigmatism. *Trans Ophthalmol Soc U K (1962).* 1978 Apr;98(1):49-50.
- 150 Vihlen FS, Wilson G. The relation between eyelid tension, corneal toricity, and age. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983 Oct;24(10):1367-73.
- 151 Brown MS, Siegel IM, Lisman RD. Prospective analysis of changes in corneal topography after upper eyelid surgery. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1999 Nov;15(6):378-83. doi: 10.1097/00002341-199911000-00002.
- 152 Gudmundsdottir E, Jonasson F, Jonsson V, Stefánsson E, Sasaki H, Sasaki K. "With the rule" astigmatism is not the rule in the elderly. Reykjavik Eye Study: a population based study of refraction and visual acuity in citizens of Reykjavik 50 years and older. Iceland-Japan Co-Working Study Groups. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000 Dec;78(6):642-6. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078006642.x.
- 153 Wilson G, Bell C, Chotai S. The effect of lifting the lids on corneal astigmatism.

- Am J Optom Physiol Opt. 1982 Aug;59(8):670-4. doi: 10.1097/00006324-198208000-00008.
- 154 Cuttone JM, Durso F, Miller M, Evans LS. The relationship between soft tissue anomalies around the orbit and globe and astigmatic refractive errors: a preliminary report. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1980 Jan-Feb;17(1):29-36. doi: 10.3928/0191-3913-19800101-08.
  - 155 Kwitko S, Feldon S, McDonnell PJ. Corneal topographic changes following strabismus surgery in Grave's disease. *Cornea*. 1992 Jan;11(1):36-40. doi: 10.1097/00003226-199201000-00005.
  - 156 Mombaerts I, Vandelanotte S, Koornneef L. Corneal astigmatism in Graves' ophthalmopathy. *Eye (Lond)*. 2006 Apr;20(4):440-6. doi: 10.1038/sj.eye.6701898.
  - 157 Koornneef L. Eyelid and orbital fascial attachments and their clinical significance. *Eye (Lond)*. 1988;2 ( Pt 2):130-4. doi: 10.1038/eye.1988.26.
  - 158 Ettl A, Priglinger S, Kramer J, Koornneef L. Functional anatomy of the levator palpebrae superioris muscle and its connective tissue system. *Br J Ophthalmol*. 1996 Aug;80(8):702-7. doi: 10.1136/bjo.80.8.702.
  - 159 Friberg TR, Grove AS Jr. Choroidal folds and refractive errors associated with orbital tumors. An analysis. *Arch Ophthalmol*. 1983 Apr; 101(4):598-603. doi:10.1001/archopht.1983.01040010598014.
  - 160 Singh D, Pushker N, Bajaj MS, Saxena R, Sharma S, Ghose S. Visual function alterations in orbital tumors and factors predicting visual outcome after surgery. *Eye (Lond)*. 2012 Mar;26(3):448-53. doi: 10.1038/eye.2011.308.
  - 161 Chandrasekaran S, Petsoglou C, Billson FA, Selva D, Ghabrial R. Refractive change in thyroid eye disease (a neglected clinical sign). *Br J Ophthalmol*. 2006 Mar;90(3):307-9. doi: 10.1136/bjo.2005.078295.
  - 162 Baker GR, Morton M, Rajapaska RS, Bullock M, Gullu S, Mazzi B i sur. Altered tear composition in smokers and patients with graves ophthalmopathy. *Arch Ophthalmol*. 2006 Oct;124(10):1451-6. doi: 10.1001/archopht.124.10.1451.
  - 163 Fotedar R, Mitchell P, Burlutsky G, Wang JJ. Relationship of 10-year change in refraction to nuclear cataract and axial length findings from an older population. *Ophthalmology*. 2008 Aug;115(8):1273-8, 1278.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.11.003.
  - 164 Hyman L. Myopic and hyperopic refractive error in adults: an overview. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007 Jul-Aug;14(4):192-7. doi: 10.1080/09286580701535517.
  - 165 Guzowski M, Wang JJ, Rochtchina E, Rose KA, Mitchell P. Five-year refractive changes in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2003 Jul;110(7):1364-70. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00465-2.
  - 166 Maheshwari R, Weis E. Thyroid associated orbitopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2012 Mar-Apr;60(2):87-93. doi: 10.4103/0301-4738.94048.
  - 167 Selter JH, Gire AI, Sikder S. The relationship between Graves' ophthalmopathy



- and dry eye syndrome. *Clin Ophthalmol*. 2014 Dec 31;9:57-62. doi: 10.2147/OPTH.S76583.
- 168 Park J, Baek S. Dry eye syndrome in thyroid eye disease patients: The role of increased incomplete blinking and Meibomian gland loss. *Acta Ophthalmol*. 2019 Aug;97(5):e800-e806. doi: 10.1111/aos.14000.
- 169 Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, Renzing-Köhler K, Esser J, Krüger C i sur. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004 Jun;82(3 Pt 1):291-7. doi: 10.1111/j.1395-3907.2004.00268.x.
- 170 Takahashi Y, Ichinose A, Kakizaki H. Topical rebamipide treatment for superior limbic keratoconjunctivitis in patients with thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol*. 2014 Apr;157(4):807-812.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.12.027.
- 171 Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol*. 1992 Mar;76(3):157-8. doi: 10.1136/bjo.76.3.157.
- 172 Koh S, Maeda N, Kuroda T, Hori Y, Watanabe H, Fujikado T i sur. Effect of tear film break-up on higher-order aberrations measured with wavefront sensor. *Am J Ophthalmol*. 2002 Jul;134(1):115-7. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01430-7.
- 173 Koh S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T, Ninomiya S, Bessho K i sur. Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Aug;47(8):3318-24. doi: 10.1167/iovs.06-0018.
- 174 Petrovic Jurcevic J, Jurcevic M, Jagic M, Jazbec A, Mandic K, Juri Mandic J. Influence of Clinically Active Graves' Ophthalmopathy on Spherical Equivalent and Visual Acuity. *Clin Ophthalmol*. 2022 Jul 28;16:2353-2361. doi: 10.2147/OPTH.S369677.
- 175 Montés-Micó R, Cerviño A, Ferrer-Blasco T, García-Lázaro S, Ortí-Navarro S. Optical quality after instillation of eyedrops in dry-eye syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 2010 Jun;36(6):935-40. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.12.044.
- 176 Montés-Micó R, Cáliz A, Alió JL. Changes in ocular aberrations after instillation of artificial tears in dry-eye patients. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Aug;30(8):1649-52. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.02.041.
- 177 Huang Y, Wu Y, Zhang S, Lu Y, Wang Y, Liu X i sur. Immunophenotype of Lacrimal Glands in Graves Orbitopathy: Implications for the Pathogenesis of Th1 and Th17 Immunity. *Thyroid*. 2022 Aug;32(8):949-961. doi: 10.1089/thy.2021.0671.
- 178 Zettinig G, Hanselmayer G, Fueger BJ, Hofmann A, Pirich C, Nepp J i sur. Long-term impairment of the lacrimal glands after radioiodine therapy: a cross-sectional study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Nov; 29(11):1428-32. doi: 10.1007/s00259-002-0969-0.
- 179 Selter JH, Gire AI, Sikder S. The relationship between Graves' ophthalmopathy and dry eye syndrome. *Clin Ophthalmol*. 2014 Dec 31;9:57-62. doi: 10.2147/OPTH.S76583.

- 180 Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid*. 1992 Fall;2(3):235-6. doi: 10.1089/thy.1992.2.235.
- 181 Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK i sur. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):276-283. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008.
- 182 Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye (Lond)*. 2009 Mar;23(3):688-93. doi: 10.1038/sj.eye.6703101.
- 183 Fahmy RM, Aldarwesh A. Correlation between dry eye and refractive error in Saudi young adults using noninvasive Keratograph 4. *Indian J Ophthalmol*. 2018 May;66(5):653-656. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1103\_17.
- 184 Iskeleli G, Karakoc Y, Abdula A. Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2008 Jul-Aug;52(4):323-326. doi: 10.1007/s10384-008-0545-7.
- 185 Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 1995 Jun;119(6):792-5. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72787-4.
- 186 Chen N, Zhang JS, Zhang TX, Shao YS, Zhang F. The Effect of Sodium Hyaluronate on the Corneal Biomechanics of Patients with Cataract and Dry Eye Before Operation. *Int J Gen Med*. 2021 Jun 8;14:2377-2384. doi: 10.2147/IJGM.S297369.
- 187 Çevik SG, Kivanç SA, Akova-Budak B, Tok-Çevik M. Relationship among Corneal Biomechanics, Anterior Segment Parameters, and Geometric Corneal Parameters. *J Ophthalmol*. 2016;2016:8418613. doi: 10.1155/2016/8418613.
- 188 Guillon M, Lydon DP, Wilson C. Corneal topography: a clinical model. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1986;6(1):47-56. PMID: 3714275.
- 189 Amorim-de-Sousa A, Vieira AC, González-Méijome JM, Queirós A. Age-Related Variations in Corneal Asphericity and Long-Term Changes. *Eye Contact Lens*. 2019 Mar;45(2):99-104. doi: 10.1097/ICL.0000000000000540.
- 190 Anera RG, Jiménez JR. Corneal asphericity after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Sep;37(9):1741-2. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.07.019.
- 191 Calossi A. Corneal asphericity and spherical aberration. *J Refract Surg*. 2007 May;23(5):505-14. doi: 10.3928/1081-597X-20070501-15.
- 192 Koh S. Irregular Astigmatism and Higher-Order Aberrations in Eyes With Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Nov 1;59(14):DES36-DES40. doi: 10.1167/iovs.17-23500.
- 193 Zhang ZW, Niu WR, Ma MM, Jiang KL, Ke BL. Time course of Q value after myopic laser-assisted in situ keratomileusis. *Chin Med Sci J*. 2011 Sep;26(3):141-5. doi: 10.1016/s1001-9294(11)60038-2.
- 194 Cavas-Martínez F, De la Cruz Sánchez E, Nieto Martínez J, Fernández Cañavate FJ, Fernández-Pacheco DG. Corneal topography in keratoconus: state of the art. *Eye Vis (Lond)*. 2016 Feb 22;3:5. doi: 10.1186/s40662-016-0036-8.

- 195 Gil P, Pires J, Matos R, Cardoso MS, Lopes N, Matias J i sur. Corneal Elevation Topography in Primary Open Angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2017 Feb;26(2):e41-e45. doi: 10.1097/IJG.0000000000000535.
- 196 Masiwa LE, Moodley V. A review of corneal imaging methods for the early diagnosis of pre-clinical Keratoconus. *J Optom*. 2020 Oct-Dec;13(4):269-275. doi: 10.1016/j.optom.2019.11.001.
- 197 Batres L, Piñero D, Carracedo G. Correlation Between Anterior Corneal Elevation Differences in Main Meridians and Corneal Astigmatism. *Eye Contact Lens*. 2020 Mar;46(2):99-104. doi: 10.1097/ICL.0000000000000613.
- 198 Yuan Y, Kuai XP, Chen XS, Tao XF. Assessment of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the differentiation of malignant from benign orbital masses. *Eur J Radiol*. 2013 Sep;82(9):1506-11. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.03.001.
- 199 Sawicka-Gutaj N, Bednarczuk T, Daroszewski J, Waligórska-Stachura J, Miśkiewicz P, Sowiński J, et al. GO-QOL--disease-specific quality of life questionnaire in Graves' orbitopathy. *Endokrynol Pol*. 2015;66(4):362-6. doi: 10.5603/EP.2015.0046.
- 200 Zloto O, Sagiv O, Priel A, Cukierman-Yaffe T, Tirosh A, Agmon-Levin N i sur. Quality of life of patients with thyroid eye disease: 3-year follow-up in a multidisciplinary clinic in Israel. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Jul;259(7):2009-2015. doi: 10.1007/s00417-021-05103-5.

## 11. Životopis

Jasenka Petrović Jurčević rođena je u Zagrebu 18. lipnja 1975., gdje je završila osnovnu školu i Petu prirodoslovno-matematičku gimnaziju.

Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2001., nakon čega je obavila obavezni liječnički pripravnički staž pri Kliničkoj bolnici Sveti Duh, te u svibnju 2003. položila državni stručni ispit.

Od 2002. do 2004. radila je u Odjelu za klinička istraživanja Istraživačkog instituta PLIVE, gdje se aktivno bavila istraživačkim radom u području novih lijekova, posebice biotehnoloških proizvoda.

Od 2004. do 2005. radila je na projektu „Transplantacija rožnice i formiranje očnih banaka u Hrvatskoj“ pri Zavodu za oftalmologiju Kliničke bolnice Sveti Duh, sudjelujući u mnogobrojnim multiorganskim eksplantacijama diljem Hrvatske.

U razdoblju od 2005. do 2009. obavila je specijalizantski staž na Klinici za očne bolesti KBC-a Zagreb i u prosincu 2009. položila specijalistički ispit.

Od siječnja 2010. do travnja 2019. radila je kao specijalist oftalmologije u ambulanti za očne bolesti Doma zdravlja Zagreb-Istok.

Od travnja 2019. do danas radi pri vlastitoj ordinaciji u Ivanić Gradu, a težišta rada su dijagnostika i liječenje glaukomske bolesti, distirodna orbitopatija te ambulantna kirurgija vjeđa.

Od listopada 2021. pohađa subspecijalističko usavršavanje iz Kirurgije orbite i vjeđa pri Klinici za očne bolesti KBC Zagreb.