

# Funkcionalne promjene mrežnice u bolesnika s neinfekcijskim prednjim uveitisom

---

**Mrazovac Zimak, Danijela**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2024**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:371613>

*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**

**Danijela Mrazovac Zimak**

**Funkcionalne promjene mrežnice u  
bolesnika s neinfekcijskim prednjim  
uveitisom**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2024.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Danijela Mrazovac Zimak**

**Funkcionalne promjene mrežnice u  
bolesnika s neinfekcijskim prednjim  
uveitisom**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2024.

Disertacija je izrađena na Klinici za očne bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Nenad Vukojević, dr. med.

*Iskreno zahvaljujem mentoru, prof. dr. sc. Nenadu Vukojeviću na nesebičnoj pomoći u izradi doktorske disertacije, svakodnevnom kliničkom radu te poticajima za daljnje učenje i profesionalno usavršavanje.*

*Zahvaljujem svim kolegama i suradnicima s Klinike za očne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu na suradnji u izradi ove doktorske disertacije, posebice članovima Kabineta za elektrofiziologiju u pomoći pri snimanju elektrofizioloških pretraga potrebnih za izradu ove doktorske disertacije.*

*Posebno zahvaljujem svojem suprugu, djeci, roditeljima i obitelji na nesebičnoj podršci, razumijevanju i ljubavi koje mi pružaju. Uz vas mogu sve.*

## Popis kratica

Abecedno

**AAU** – akutni prednji uveitis (engl. *acute anterior uveitis*)

**AS** – ankilozantni spondilitis

**AU** – prednji uveitis (engl. *anterior uveitis*)

**CFT** – centralna debljina makule (engl. *central field thickness*)

**CME** – cistoidni makularni edem

**DA** – snimanje elektroretinografije prilagođeno na mrak (eng. *dark adapted*)

**DMARD** – antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*)

**DME** – difuzni makularni edem

**DR** – dijabetička retinopatija

**EAAU** – eksperimentalni autoimuni prednji uveitis (engl. *experimental autoimmune anterior uveitis*)

**EIU** – endotoksinom inducirani mišji uveitis (engl. *mouse endotoxin-induced uveitis*)

**EMIU** – eksperimentalni melanin-inducirani uveitis u štakora (engl. *rat experimental melanin-induced uveitis*)

**ERG** – elektroretinografija

**ffERG** – „full field“ elektroretinografija

**HLA** – humani leukocitni antigen (engl. *human leucocyte antigen*)

**IBD** – upalna bolest crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*)

**IL** – interleukin

**IOT** – intraokularni tlak

**IRF** – intraretinalni fluid

**ISCEV** – Međunarodna udruga za kliničku elektrofiziologiju vida (engl. *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision*)

**IUSG** – Međunarodna grupa za uveitis (engl. *International Uveitis Study Group*)

**JIA** – juvenilni idiopatski artritis

**JIA-U** – uveitis vezan uz juvenilni idiopatski artritis

**LA** – snimanje elektroretinografije prilagođeno na svjetlo (engl. *light adapted*)

**LKS** – lokalni kortikosteroidi

**LOCS** – sustav stupnjevanja katarakte (engl. *Lens Opacities Classification System III*)

**MCP** – monocitni kemoatrakcijski protein (engl. *monocyte chemoattractant protein*)

**mfERG** – multifokalna elektroretinografija

**MHC** – sustav tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*)

**MIP** – upalni protein makrofaga (engl. *macrophage inflammatory protein*)

**NCSIT** – nekortikosteroidna sistemska imunomodulacijska terapija (engl. *noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy*)

**NKVO** – najbolje korigirana vidna oštrina

**NSAID** – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal antiinflammatory drugs*)

**OCT** – optička koherentna tomografija

**OP** – oscilatorni potencijali

**POS** – prednja očna sobica

**RPE** – retinalni pigmentni epitel

**SD** – standardna devijacija

**SUN** – standardizacija nomenklature uveitisa (engl. *Standardized Uveitis Nomenclature*)

**TGF- $\beta$**  – transformirajući faktor rasta beta (engl. *transforming growth factor-beta*)

**TNF- $\alpha$**  – čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor-alpha*)

**UME** – uveitički makularni edem

**VEGF** – vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*)

### **Mjerne jedinice**

cd/m <sup>2</sup>	kandela po kvadrantnom metru
logMAR	logaritam najmanjeg kuta rezolucije (engl. <i>logarithm of the minimum angle of resolution</i> )
$\mu$ m	mikrometar
mm	milimetar
mm Hg	milimetar žive
$\mu$ V	mikrovolt
msec	milisekunda
nV/deg <sup>2</sup>	nanovolt po kvadratnom stupnju

## SADRŽAJ

<b>1 UVOD I SVRHA RADA .....</b>	<b>1</b>
1.1. DEFINICIJA UVEITISA.....	1
1.2. STANDARDIZACIJA NOMENKLATURE I KLASIFIKACIJA UVEITISA.....	1
1.3. STUPNJEVI TEŽINE INTRAOKULARNE UPALE.....	5
1.4. DEFINICIJA I OPIS PREDNJEG UVEITISA .....	6
1.5. EPIDEMIOLOGIJA PREDNJEG UVEITISA .....	7
1.6. SOCIOEKONOMSKI ASPEKTI UVEITISA .....	10
1.7. PATOGENEZA PREDNJEG UVEITISA .....	11
1.8. KLINIČKA SLIKA PREDNJEG UVEITISA .....	12
1.9. DIJAGNOSTIKA PREDNJEG UVEITISA .....	12
1.9.1. <i>Kompletan oftalmološki pregled</i> .....	14
1.9.2. <i>Optička koherentna tomografija</i> .....	16
1.9.3. <i>Elektrofiziološke pretrage</i> .....	19
1.9.3.1. „Full field“ elektrotretinografija.....	19
1.9.3.2. Multifokalna elektrotretinografija.....	24
1.10. LIJEČENJE NEINFEKCIJSKOGA PREDNJEG UVEITISA .....	26
1.10.1. <i>Lokalna protuupalna terapija</i> .....	26
1.10.1.1. Topički kortikosteroidi .....	26
1.10.1.3. Midrijatici/cikloplegici.....	27
1.10.1.4. Ostalo .....	28
1.10.2. <i>Sistemska terapija</i> .....	28
1.10.2.1. Glukokortikoidi .....	28
1.10.2.2. Sistemske nesteroidne protuupalne lijekove .....	29
1.10.2.3. Biološki lijekovi, antimetaboliti, citotoksični lijekovi, imunomodulatori i drugi .....	29
1.11. PROGNOZA I KOMPLIKACIJE PREDNJEG UVEITISA .....	30
1.12. SVRHA ISTRAŽIVANJA.....	33
<b>2 HIPOTEZA .....</b>	<b>34</b>
<b>3 CILJEVI RADA .....</b>	<b>35</b>
3.1. OPĆI CILJ RADA .....	35
3.2. SPECIFIČNI CILJEVI .....	35
<b>4 ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>36</b>
4.1. ISPITANICI .....	36
4.2. METODE.....	37
4.3. STATISTIČKA ANALIZA.....	38
4.4. ETIČKI ASPEKTI ISTRAŽIVANJA .....	39
<b>5 REZULTATI .....</b>	<b>40</b>
5.1. DEMOGRAFSKA OBILJEŽJA ISPITANIKA .....	40
5.2. KLINIČKA OBILJEŽJA ISPITANIKA NA OFTALMOLOŠKIM PREGLEDIMA .....	43
5.2.1. <i>Vidna oštrina zahvaćenog i kontrolnog oka</i> .....	43
5.2.1.1. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na NKVO po pregledima .....	44
5.2.2. <i>Kliničke karakteristike zahvaćenog i kontrolnog oka na biomikroskopu</i> .....	45
5.2.4. <i>Očna pozadina (fundus)</i> .....	48
5.3. REZULTATI SNIMANJA OPTIČKE KOHERENTNE TOMOGRAFIJE.....	49
5.3.1. <i>Centralna debljina makule (CFT, engl. central field thickness)</i> .....	49
5.3.1.1. Deskriptivna statistika centralne debljine makule .....	49
5.3.1.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na prosječnu vrijednost debljine centralnog dijela makule po pregledima .....	50
5.3.2. <i>Volumen makule</i> .....	50
5.3.2.1. Deskriptivna statistika volumena makule .....	50

5.3.2.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na volumen makule po pregledima .....	51
5.3.3. <i>Prosječna debljina makule</i> .....	51
5.3.3.1. Deskriptivna statistika prosječne debljine makule .....	51
5.3.3.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na prosječnu debljinu makule po pregledima .....	52
5.4. KORELACIJA NALAZA KLINIČKOG PREGLEDA I NALAZA OCT-A .....	53
5.4.1. <i>Korelacija nalaza vidne oštine i nalaza OCT-a</i> .....	53
5.4.2. <i>Korelacija stupnja upale na prednjem segmentu oka i nalaza OCT-a</i> .....	53
5.5. REZULTATI SNIMANJA „FULL FIELD“ ELEKTRORETINOGRAFIJE .....	54
5.5.1. <i>Skotopički 0,01 ERG – b-val</i> .....	54
5.5.1.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije skotopičkog 0,01 b-vala ffERG-a .....	54
5.5.1.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu i latenciju skotopičkog 0,01 b-vala po pregledima .....	55
5.5.2. <i>Skotopički 3,0 ERG – a-val</i> .....	56
5.5.2.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije skotopičkog 3,0 a-vala ffERG-a .....	56
5.5.2.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu i latenciju skotopičkog 3,0 a-vala po pregledima .....	57
5.5.3. <i>Skotopički 3,0 ERG – b-val</i> .....	58
5.5.3.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije skotopičkog 3,0 b-vala ffERG-a .....	58
5.5.3.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu i latenciju skotopičkog 3,0 b-vala po pregledima .....	59
5.5.4. <i>Omjer b/a-vala skotopičkog 3,0 ERG-a</i> .....	60
5.5.4.1. Deskriptivna statistika omjera b/a-vala skotopičkog 3,0 ERG-a .....	60
5.5.4.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na omjer b/a-vala skotopičkog 3,0 ffERG-a po pregledima .....	60
5.5.5. <i>Skotopički 10,0 ERG – a-val</i> .....	61
5.5.5.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije skotopičkog 10,0 a-vala ffERG-a .....	61
5.5.5.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu i latenciju skotopičkog 10,0 a-vala po pregledima .....	62
5.5.6. <i>Skotopički 10,0 ERG – b-val</i> .....	63
5.5.6.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije skotopičkog 10,0 b-vala ffERG-a .....	63
5.5.6.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu i latenciju skotopičkog 10,0 b-vala po pregledima .....	64
5.5.7. <i>Fotopički 3,0 ERG – a-val</i> .....	65
5.5.7.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije fotopičkog 3,0 a-vala ffERG-a .....	65
5.5.7.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu i latenciju fotopičkog 3,0 a-vala po pregledima .....	66
5.5.8. <i>Fotopički 3,0 ERG – b-val</i> .....	67
5.5.8.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije fotopičkog 3,0 b-vala ffERG-a .....	67
5.5.8.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu i latenciju fotopičkog 3,0 b-vala po pregledima .....	68
5.5.9. <i>Fotopički flicker 30 Hz ERG</i> .....	69
5.5.9.1. Deskriptivna statistika amplitude N1-P1 vala i latencije P1 vala fotopičkog 30 Hz flicker ffERG-a .....	69
5.5.9.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu i latenciju fotopičkog 30 Hz flicker odgovora po pregledima .....	70
5.6. REZULTATI SNIMANJA MULTIFOKALNE ELEKTRORETINOGRAFIJE .....	71
5.6.1. <i>Prsten 1 mfERG-a</i> .....	71
5.6.1.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije prstena 1 mfERG-a .....	71
5.6.1.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene mfERG vrijednosti prvog prstena po pregledima .....	72
5.6.2. <i>Prsten 2 mfERG-a</i> .....	73
5.6.2.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije prstena 2 mfERG-a .....	73
5.6.2.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene mfERG vrijednosti drugog prstena po pregledima .....	74
5.6.3. <i>Prsten 3 mfERG-a</i> .....	75
5.6.3.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije prstena 3 mfERG-a .....	75
5.6.3.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene mfERG vrijednosti trećeg prstena po pregledima .....	76
5.6.4. <i>Prsten 4 mfERG-a</i> .....	77
5.6.4.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije prstena 4 mfERG-a .....	77



5.6.4.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene mfERG vrijednosti četvrtog prstena po pregledima .....	78
<b>5.6.5. Prsten 5 mfERG-a .....</b>	<b>79</b>
5.6.5.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije prstena 5 mfERG-a .....	79
5.6.5.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene mfERG vrijednosti petog prstena po pregledima .....	80
<b>5.6.6. Rezultati snimanja mfERG-a po kvadrantima .....</b>	<b>81</b>
5.6.6.1. Superotemporalni kvadrant (ST) mfERG-a .....	81
5.6.6.1.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije ST kvadranta mfERG-a .....	81
5.6.6.2. Inferotemporalni kvadrant (IT) mfERG-a .....	83
5.6.6.2.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije IT kvadranta mfERG-a .....	83
5.6.6.2.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene mfERG vrijednosti IT kvadranta po pregledima .....	84
5.6.6.3. Inferonazalni kvadrant (IN) mfERG-a .....	85
5.6.6.3.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije IN kvadranta mfERG-a .....	85
5.6.6.3.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene mfERG vrijednosti IN kvadranta po pregledima .....	86
5.6.6.4. Superonazalni kvadrant (SN) mfERG .....	87
5.6.6.4.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije SN kvadranta mfERG-a .....	87
5.6.6.4.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene mfERG vrijednosti SN kvadranta po pregledima .....	88
<b>5.7. STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI IZMEĐU DEMOGRAFSKIH KARAKTERISTIKA BOLESNIKA S NALAZIMA OCT-A I ERG-A .....</b>	<b>89</b>
<b>5.8. KORELACIJA NALAZA KLINIČKOG PREGLEDA I NALAZA ELEKTRORETINOGRAFIJE .....</b>	<b>92</b>
5.8.1. Korelacija vidne oštine i nalaza elektroretinografije .....	92
5.8.2. Korelacija stupnja upale i nalaza elektroretinografije .....	93
<b>5.9. USPOREDBA NALAZA ELEKTRORETINOGRAFIJE KOD ISPITANIKA S PRVIM NASTUPOM UVEITISA U ODNOSU NA ONE KOJI SU VEĆ PREBOLJELI UVEITIS .....</b>	<b>94</b>
5.9.1. Usporedba vrijednosti amplitude „full field“ i multifokalnog ERG-a kod ispitanika s prvim nastupom uveitisa u odnosu na one koji su već preboljeli uveitis .....	94
5.9.2. Usporedba vrijednosti latencija „full field“ i multifokalnog ERG-a kod ispitanika s prvim nastupom uveitisa u odnosu na one koji su već preboljeli uveitis .....	102
<b>5.10. KORELACIJA NALAZA OPTIČKE KOHERENTNE TOMOGRAFIJE I MULTIFOKALNE ELEKTRORETINOGRAFIJE KOD BOLESNIKA S NEINFEKCIJSKIM AAU-OM .....</b>	<b>103</b>

## **6 RASPRAVA .....**

<b>6.1. DEMOGRAFSKA OBILJEŽJA ISPITANIKA .....</b>	<b>105</b>
6.1.1. Spolna i dobna raspodjela .....	105
6.1.2. Lateralnost i rekurencija uveitisa .....	107
6.1.3. Sistemske bolesti i HLA tipizacija .....	107
<b>6.2. INTERPRETACIJA NALAZA KLINIČKOG PREGLEDA .....</b>	<b>108</b>
6.2.1. Interpretacija nalaza vidne oštine .....	108
6.2.2. Interpretacija nalaza biomikroskopije i prisutnosti komplikacija prednjeg segmenta oka .....	110
6.2.3. Interpretacija vrijednosti intraokularnog tlaka .....	112
6.2.4. Interpretacija nalaza fundusa .....	112
<b>6.3. INTERPRETACIJA NALAZA OPTIČKE KOHERENTNE TOMOGRAFIJE .....</b>	<b>113</b>
6.3.1. Korelacija vidne oštine i parametara OCT-a .....	115
6.3.2. Odnos upalnih stanica prednjeg segmenta oka i nalaza optičke koherentne tomografije .....	117
<b>6.4. INTERPRETACIJA NALAZA ELEKTRORETINOGRAFIJE S USPOREDBOM DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>118</b>
6.4.1. Korelacija vidne oštine i parametara ERG-a .....	122
6.4.2. Odnos upalnih stanica prednjeg segmenta oka i nalaza ERG-a .....	123
6.4.3. Korelacija nalaza OCT-a i parametara multifokalne elektroretinografije .....	125
ZNANSTVENI DOPRINOS REZULTATA .....	127
NEDOSTATCI I OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA .....	127

## **7 ZAKLJUČAK .....**

## **8 SAŽETAK .....**

<b>9 SUMMARY .....</b>	<b>132</b>
<b>10 POPIS LITERATURE .....</b>	<b>133</b>
<b>11 KRATKA BIOGRAFIJA .....</b>	<b>149</b>

## **1 UVOD I SVRHA RADA**

### **1.1. Definicija uveitisa**

Uveitis je upala srednje očne ovojnice (uveje, žilnice) koja nastaje kao reakcija na različite infektivne, autoimune, neoplastične, traumatske i druge uzroke. Glavni subjektivni simptomi pojave uveitisa jesu pojava crvenila i bolnosti zahvaćenog oka, pojačano suženje oka, fotosenzitivnost ili fotofobija (osjetljivost na svjetlo) te zamućenje ili gubitak vida na zahvaćenom oku (1,2). Radi se o jednom od najčešćih uzroka gubitka vida u radno aktivnoj populaciji u razvijenim zemljama (3,4). Incidencija uveitisa svih vrsta prema različitim autorima iznosi oko 45 – 50/100.000 stanovnika, dok u Sjedinjenim Američkim Državama varira od 26 do 52/100.000 stanovnika (5). Trećina bolesnika s kroničnim uveitisom imat će funkcionalan gubitak vida na zahvaćenom oku, što predstavlja i veliki financijski teret za pojedinca i društvo.

Najčešći oblik uveitisa je prednji uveitis, koji u prosjeku čini više od polovice svih oblika uveitisa (6). Prema dosadašnjim istraživanjima, prednji uveitis čini od 27% do čak 72% svih uveitisa (7–9). Incidencija prednjeg uveitisa varira od 12/100.000 stanovnika do 22,6/100.000 stanovnika (2, 9–11). Vrlo je čest u zemljama sjeverne Europe, što se povezuje s visokom učestalošću pozitiviteta HLA-B27 među populacijom. U navedenim područjima prijavljena prevalencija prednjeg uveitisa kreće se između 38/100.000 i 714/100.000 stanovnika (2, 12–14).

### **1.2. Standardizacija nomenklature i klasifikacija uveitisa**

Postoji nekoliko različitih klasifikacija uveitisa, ovisno o tome analizira li se anatomska lokalizacija upale (tablica 1), klinički tijek (tablica 2) ili uzrok (tablica 3) (15, 16).

Godine 1987. Međunarodna grupa za uveitis (engl. *International Uveitis Study Group*, IUSG) predložila je prvu klasifikaciju uveitisa prema anatomske lokalizaciji upale. Godine 2005. Radna skupina za standardizaciju nomenklature uveitisa (SUN, engl. *Standardized Uveitis Nomenclature*) razvila je detaljnu anatomske klasifikaciju uveitisa prema kojoj primarna lokacija upale određuje vrstu uveitisa te je ona danas

najčešće korištena klasifikacija uveitisa (tablica 1). Prema navedenoj klasifikaciji uveitis se dijeli na prednji, intermedijarni, stražnji uveitis i panuveitis (16, 17).

Prednji uveitis zahvaća prednju očnu sobicu (POS), šarenicu, cilijarno tijelo i prednju staklovinu. Intermedijarni uveitis označava zahvaćenost staklovine. Stražnji uveitis definira zahvaćenost mrežnice i korioideje, a panuveitis zahvaćenost više struktura oka istovremeno. Ova podjela zasnovana je na primarnoj lokaciji upale, tj. mjestu gdje upalni proces dominira. Komplikacije proizašle iz primarne upale ne mijenjaju tip uveitisa. Na primjer, HLA-B27 pozitivni prednji uveitis kompliciran edemom makule i dalje se klasificira samo kao prednji uveitis (18).

Klinički tijek uveitisa definiran je vremenom nastupa, tijekom i trajanjem upalnog procesa. Nastup uveitisa može biti iznenadan ili podmukao. Ako traje tri mjeseca ili kraće, govori se o uveitisu ograničenog trajanja, a ukoliko traje dulje od tri mjeseca govorimo o perzistentnom uveitisu. Tijek uveitisa može biti akutan, rekurentan ili kroničan. Akutni tijek podrazumijeva iznenadno nastalu epizodu uveitisa ograničenog trajanja do tri mjeseca. Rekurentni uveitis označava ponavljajuće epizode akutizacije uveitisa koje su odvojene razdobljima inaktivnosti bez terapije u trajanju najmanje tri mjeseca, a kronični uveitis označava perzistentni uveitis s relapsima unutar tri mjeseca od prestanka terapije.

Tablica 1. Anatomska klasifikacija uveitisa prema radnoj skupini SUN\* (16)

Vrsta uveitisa	Primarno mjesto upale <sup>1</sup>	Naziv prema zahvaćenim strukturama oka
Prednji uveitis	Prednja očna sobica	Iritis Iridociklitis Prednji ciklitis
Intermedijarni uveitis	Staklovina	Pars planitis Stražnji ciklitis Vitritis
Stražnji uveitis	Mrežnica ili korioideja	Fokalni, multifokalni ili difuzni korioiditis Korioretinitis Retinokoroiditis Retinitis Neuroretinitis
Panuveitis	Prednja očna sobica, staklovina i mrežnica ili korioideja	

(\*SUN – engl. *Standardization of Uveitis Nomenclature*; <sup>1</sup> određeno kliničkim pregledom)

Tablica 2. SUN\* klasifikacija uveitisa prema kliničkom tijeku (16)

Kategorija	Klinički tijek uveitisa	Opis
Nastup	Iznenadan Podmukao	
Trajanje	Ograničen Perzistentan	Trajanje kraće od tri mjeseca Trajanje duže od tri mjeseca
Tijek	Akutan	Iznenadno nastala epizoda ograničenog trajanja do tri mjeseca
	Rekurentan	Ponavljajuće epizode odvojene razdobljima inaktivnosti bez terapije koji traju najmanje tri mjeseca
	Kroničan	Perzistentan uveitis s relapsima unutar tri mjeseca od prestanka terapije

(\*SUN – engl. *Standardization of Uveitis Nomenclature*)

Međunarodna grupa za uveitis (IUSG) 2008. godine postavila je novu klasifikaciju uveitisa temeljenu na etiološkim kriterijima (tablica 3). Važnost ove klasifikacije jest u činjenici da se u obzir uzima i etiološki čimbenik upale, povezanost sa sistemskom bolešću ili infektivnim čimbenicima, a što je također potrebno liječiti (15).

Tablica 3. Klasifikacija uveitisa prema uzroku (15)

Infekcijski uveitis	Neinfekcijski uveitis	Maskirajuće bolesti
Bakterijski	Uz sustavnu bolest	Neoplastički
Virusni	Bez sustavne bolesti	Neneoplastički
Gljivični		
Parazitarni		

### 1.3. Stupnjevi težine intraokularne upale

Klasifikacija uveitisa prema anatomskoj podjeli olakšala je definiciju i podjelu uveitisa prema vrsti i uzroku, ali time još uvijek nije bila omogućena usporedba rezultata i praćenje tijekom liječenja između različitih centara i prema različitim studijama.

Tijekom prošlog stoljeća postojalo je više različitih sustava gradacije upale od kojih su se najmanje četiri bazirale na broju stanica u POS-u, tri za stupanj proteinske eksudacije (tzv. „flare“) u POS-u, dva za stanice u staklovini (vitreusu) i tri za vitrealni „haze“ ili debris (16, 19–22).

Godine 2005. radna skupina SUN donijela je konsenzus o stupnjevanju aktivnosti uveitisa (16,17). Ona se određuje prema procijenjenom broju stanica i/ili „flarea“ u POS-u, u stupnjevima 0 do 4 (tablice 4 i 5).

Tablica 4. SUN\* klasifikacija stupnja upale u prednjoj očnoj sobici (16)

Stupanj upale	Broj stanica u POS-u
0	<1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

(\*SUN – standardizacija nomenklature uveitisa; POS – prednja očna sobica)

Tablica 5. SUN\* klasifikacija stupnja upale u prednjoj očnoj sobici prema izraženom stupnju proteinske eksudacije („flare“) (16)

Stupanj upale	Opis
0	Nema
1+	Slab
2+	Umjeren (iris i leća jasno vidljivi)
3+	Naznačen (detalji irisa i leće zamagljeni)
4+	Intenzivan (fibrinozna ili zamagljena očna vodica)

(\*SUN – engl. *Standardization of Uveitis Nomenclature*)

Broj stanica mjeri se prilikom pregleda na biomikroskopu sa suženim snopom svjetlosti na 1 mm<sup>2</sup> u zamračenoj prostoriji. Takva metoda pokazala je visoku specifičnost te izvrsnu ponovljivost između različitih ispitivača. Upotrebom takvog sustava gradacije ostvaren je međunarodni standard u određivanju aktivnosti uveitisa u prednjoj očnoj sobici i omogućeno je praćenje kliničkog tijeka aktivnosti uveitisa (tablica 6).

Tablica 6. SUN\* kriteriji ocjene aktivnosti uveitisa (16)

Inaktivan	Stupanj O u prednjoj očnoj sobici
Pogoršanje	Dva stupnja pogoršanja upale (npr. stanice u POS <sup>1</sup> ili zamućenje staklovine) ili s 3+ na 4+
Poboljšanje	Dva stupnja smanjenja aktivnosti ili smanjenje do stupnja 0
Remisija	Inaktivna bolest dulje od tri mjeseca nakon prekida terapije uveitisa

(\*SUN – engl. *Standardization of Uveitis Nomenclature*; <sup>1</sup> POS – prednja očna sobica)

#### **1.4. Definicija i opis prednjeg uveitisa**

Prednji uveitis (engl. *anterior uveitis* – AU) najčešća je forma uveitisa koja se javlja u otprilike 50 – 75% svih slučajeva uveitisa (23–26). Radi se o upali koja zahvaća prednji dio srednje očne ovojnice, iris i cilijarno tijelo, a uz koje mogu biti zahvaćeni i



rožnica, prednja očna sobica i prednja staklovina. Prema kliničkoj slici može imati široki raspon simptoma od „mirnog, bijelog oka“ s minimalnom upalnom reakcijom do izrazito crvenoga bolnog oka s umjerenom ili jakom upalnom reakcijom (27). Tipični simptomi su crvenilo i bolnost oka, fotofobija, epifora, smanjena oštrina vida, skotomi i mutnine ispred zahvaćenog oka.

Prema etiologiji prednji uveitis može biti infekcijski ili neinfekcijski. Potonji se javlja kao izolirani proces, posttraumatski proces ili, često, kao dio sistemskih stanja kao što su sistemske bolesti vezane uz HLA sustav (kod 18% do čak 77% bolesnika s AU-om), sarkoidoza, multipla skleroza, psorijatični artritis, upalne bolesti crijeva, maligniteti i slično (28–31). Prema nekim istraživanjima, samo je 19% slučajeva svih uveitisa infektivne etiologije.<sup>25</sup> U otprilike 20 – 50% slučajeva AU-a radi se o idiopatskom prednjem uveitisu (32–34).

### **1.5. Epidemiologija prednjeg uveitisa**

Incidencija prednjeg uveitisa varira od 12/100.000 do 22,6/100.000 stanovnika (2, 9, 24). Vrlo je čest u zemljama sjeverne Europe, što se objašnjava činjenicom da je kod tamošnjeg stanovništva viša učestalost pozitiviteta HLA-B27 među populacijom (35,36). Dokazano je da je navedeni lokus jedan od najčešćih uzročnika prednjeg uveitisa, čija je povezanost prvi put opisana 1973. godine (37). U navedenim područjima prevalencija prednjeg uveitisa jest 68,7/100.000 stanovnika, a prema Thorneu i suradnicima u sjevernoj Americi iznosi 98/100.000 stanovnika (2, 12, 25).

Različiti su podaci o zastupljenosti uveitisa, što se objašnjava činjenicom da se brojke razlikuju s obzirom na tip provedenih studija (primarne/tercijarne zdravstvene ustanove) i na različite geografske lokacije bolesnika s uveitisom (13, 38–44). Tako je ustanovljeno da prednji uveitis čini 52 – 91% svih uveitisa u Sjedinjenim Američkim Državama, 76% u Australiji, a 49 – 92% u Europi (7, 43, 45, 46). Prema velikom američkom istraživanju iz 2016. godine koje je uključilo analizu zdravstvenih kartona 14 milijuna bolesnika, 81% svih slučajeva neinfekcijskih uveitisa u odrasloj dobi činio je prednji uveitis (25). Prema Massi i suradnicima prednji uveitis čini čak 90% slučajeva svih uveitisa u centrima primarne zdravstvene zaštite, 50 – 60% uveitisa u tercijarnim centrima, a HLA-B27 AU je najčešći tip neinfekcijskoga prednjeg uveitisa u razvijenim zemljama, osim u Japanu i Italiji (47).

Zastupljenost uveitisa prema spolu izuzetno varira ovisno o promatranim istraživanjima. Prema rezultatima dviju velikih studija jednaka je učestalost prednjeg uveitisa po spolu, dok je više istraživanja utvrdilo češću učestalost uveitisa u žena (2, 8, 45, 48–52). Moguće objašnjenje bilo bi da uveitis pripada spektru (auto)imunih bolesti koje se češće javljaju u žena u odnosu na muškarce pa je sukladno tomu AU češći u žena. Također, infekcijski uveitis češće se javlja u muškaraca jer se smatra da se infektivne bolesti češće javljaju u muškog spol (48). S druge strane, prema istraživanju Thapa i suradnika, prednji uveitis je češći u pripadnika muškog spola, što se objašnjava većom povezanošću muškog spola i HLA-B27 pozitiviteta (53).

Više od 90% slučajeva uveitisa javlja se u bolesnika starijih od 20 godina (2, 12). Prvi nastup uveitisa kod većine bolesnika javlja se u srednjoj životnoj dobi na vrhuncu radne aktivnosti. Otprilike 70 – 90% njih su u dobi između 20 i 60 godina života, od čega je više od polovice bolesnika u trećem ili četvrtom desetljeću života (3, 54–60). Ovakva raspodjela po dobi čini uveitis jednom od najbitnijih oftalmoloških bolesti s važnim socioekonomskim učinkom. Prva pojava uveitisa u starijoj životnoj dobi vrlo je rijetka i potrebna je pažljiva dijagnostička evaluacija da se utvrdi radi li se o maskirajućoj bolesti ili o primarnoj pojavi uveitisa (61).

Prema procjenama dosadašnjih istraživanja uzrok prednjeg uveitisa nije moguće otkriti u 50% do čak prema nekim autorima i u 80% slučajeva (3, 32, 62, 63). Rezultati studija ukazali su na to da je prednji uveitis više povezan s genetskim čimbenicima nego što je uzrokovan okolišnim čimbenicima (6). Prema većini dostupnih istraživanja, u otprilike 25 – 50% slučajeva javlja se u sklopu sistemskih bolesti poput ankilozantnog spondilitisa (AS), juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA), Reiterovog sindroma, Kawasakijske bolesti, Behçetovog sindroma, upalnih bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD), intersticijskog nefritisa, sarkoidoze, Vogt-Koyanagi-Harada sindroma i maskirajućih sindroma (5, 27, 62, 64, 65). Smatra se da su od svih navedenih bolesti, nakon idiopatskog AU-a, seronegativne artropatije (AS, psorijatični artritis, reaktivni artritis i Reiterov sindrom) drugi najčešći uzrok prednjeg uveitisa (40, 47).

Uveitis u sklopu sistemskih bolesti jedna je od najčešćih manifestacija bolesti izvan primarnoga upalnog procesa. Tako je primjerice prednji uveitis najčešća izvanzglobna manifestacija reumatoidnog artritisa (11, 66). Prema Rogleru i suradnicima čak u 52,2% bolesnika s IBD-om uveitis se javlja prije postavljanja

dijagnoze upalne bolesti crijeva te je ujedno i njegova najčešća manifestacija izvan probavnog sustava (67).

Dokazana je genetska podloga uveitisa u bolesnika s više različitih sistemskih bolesti u prisutnosti NOD2 gena na IBD1 lokusu koji je najčešći u bolesnika s Crohnovom bolesti.<sup>11</sup> Također, dokazana je prisutnost MICA gena (engl. *MHC class I chain-related gene A*) na MHC lokusu tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*) u nekoliko bolesti poput Behçetove bolesti, psorijaze, ankilozantnog spondilitisa (AS), ulceroznog kolitisa i akutnoga prednjeg uveitisa. Prilikom istraživanja genetske povezanosti AAU-a i AS-a, u jednom istraživanju otkrivene su promjene na kromosomima 3, 5, 9, 13 i 15, najznačajnije u regiji kromosoma 9p, koje su izravno povezane s akutnim prednjim uveitisom, ali ne i s ankilozantnim spondilitisom (68).

Akutni prednji uveitis također se može javiti u sklopu reakcija preosjetljivosti, nakon oftalmoloških operacija ili kao nuspojava na lijekove (12, 69). Neke studije dokazale su da pušenje utječe na pojavu uveitisa (70–72). Laboratorijska istraživanja na životinjskim modelima ukazala su na moguću zaštitnu ulogu statina u prevenciji nastanka neinfekcijskog uveitisa. Posljednjih godina rađeno je nekoliko opservacijskih studija koje su dokazale mogući protektivan učinak navedenih lijekova na nastanak uveitisa (73–75). Smatra se da statini pojačavaju pleiotropni protuupalni mehanizam u različitim autoimunim bolestima, među kojima i eksperimentalni autoimuni uveoretinitis (76). Uveitis kod žena tijekom trudnoće ima blaži tijek, što se objašnjava činjenicom da je većina uveitisa regulirana tipom 1 stanične imunosti te da je smanjena pojava egzacerbacija bolesti u drugom i trećem trimestru te ranom postpartalnom dobu (44, 77–79).

Iako nema jasnog konsenzusa o točnom vremenskom periodu, poznata je sezonska pojava učestalije akutizacije prednjeg uveitisa. U zemljama sjeverne polutke određena su istraživanja pronašla višu incidenciju tijekom ljetnih mjeseci i prijelaznih godišnjih doba, dok su druga istraživanja opisala učestalije epizode tijekom zimskih mjeseci (80–86). Prema Päivönsalo-Hietanen i suradnicima prednji uveitis se češće javlja u proljeće i jesen. To nije primijećeno ako je osoba HLA-B27 pozitivna; u tom slučaju učestalost akutizacije prednjeg uveitisa jednaka je neovisno o godišnjem dobu (2, 87). Prema Ebringeru i suradnicima smatra se da je povećana incidencija prednjeg uveitisa u proljeće povezana s pojavom alergijskih čimbenika koji utječu na povišenje razine IgE u bolesnika koji su HLA-B27 negativni (88).

## **1.6. Socioekonomski aspekti uveitisa**

Uveitis je jedan od najčešćih uzroka gubitka vida u radno aktivnoj populaciji u razvijenim zemljama. Prema dostupnoj literaturi, otprilike 10 – 15% uzroka smanjenja vidne oštrine koje je moguće prevenirati čine bolesnici s uveitisom, što ga čini trećim najčešćim uzrokom sljepoće u svijetu. Prema Suttorp-Schulten i suradnicima uveitis je peti najčešći uzrok sljepoće kod ljudi srednje životne dobi u Sjedinjenim Američkim Državama i zapadnim zemljama te je, uz dijabetes i nezgode, jedan od tri uzroka čije se posljedice mogu prevenirati (3). Prema tome, rana dijagnoza i pravilno liječenje takvog stanja glavni su čimbenici očuvanja vidne funkcije u ovih bolesnika (89).

Trećina bolesnika s uveitisom imat će funkcionalni gubitak vida na zahvaćenom oku, što predstavlja velik teret i s financijskog aspekta za pojedinca i društvo. Prema dostupnim podacima, samo u Sjedinjenim Američkim Državama godišnje 30.000 ljudi oslijepi od posljedica uveitisa (90). Budući da uveitis često pogađa radno aktivnu populaciju, socioekonomski utjecaj bolesti je velik jer je odgovoran za približno 10% slučajeva sljepoće (3, 91). Veliko retrospektivno istraživanje provedeno u bolesnika s uveitisom u Sjevernoj Americi tijekom 30 godina pokazalo je da je prosječan broj posjeta liječniku zbog uveitisa iznosio 11 puta godišnje, što s obzirom na njihov zdravstveni sustav i mogućnost opravdane odsutnosti s posla sugerira da ti bolesnici većinom vjerojatno nisu bili u mogućnosti zadržati svoje aktualno radno mjesto (6). Osim što to generira velike troškove zdravstvene skrbi i manjak financijske potpore bolesnicima, također utječe i na kvalitetu života oboljelog pojedinca. Rezultati navedenog istraživanja poklapaju se s drugim dostupnim podacima da troškovi liječenja bolesnika s uveitisom rastu s duljinom trajanja bolesti i povećanjem broja pregleda uz dodatnu dijagnostičku obradu (92). Smatra se da su direktni i indirektni troškovi liječenja bolesnika s uveitisom u Sjedinjenim Američkim Državama oko 3,58 milijardi američkih dolara godišnje (93).

Iako prevalencija uveitisa nije velika u odnosu na druge bolesti, smatra se da su njegov učinak i komplikacije po društvo usporedivi s učinkom poznatijih i češćih bolesti, poput primjerice dijabetesa melitusa. Izračunati troškovi zdravstvene skrbi za bolesnike s uveitisom u Sjedinjenim Američkim Državama iznose 242,6 milijuna dolara godišnje, dok su troškovi skrbi za bolesnike koji boluju od dijabetesa melitusa 242,7 milijuna dolara godišnje (93, 94). Uzimajući u obzir činjenicu da se većina oblika

uveitisa i njihovih mogućih komplikacija mogu pravovremeno uspješno liječiti, kako za bolesnika, tako i za cjelokupno društvo korisno je provoditi daljnja istraživanja.

### **1.7. Patogeneza prednjeg uveitisa**

Patogenetski mehanizam nastanka uveitisa do danas nije u potpunosti razjašnjen. Poznato je da se javlja reakcija između stranog tijela ili vlastitog antigena koji inducira imunološki odgovor s jedne strane i imunološkog sustava bolesnika s druge strane (95). Iako u prikazu prednjeg uveitisa nema životinjskog modela koji bi točno odgovarao ljudskom oku, postoji nekoliko modela uveitisa koji bi mogli razjasniti osnovni imunološki mehanizam upale u tom području. Neki od navedenih su primjerice endotoksinom inducirani mišji uveitis (engl. *mouse endotoxin-induced uveitis*, EIU) i eksperimentalni melanin-inducirani uveitis u štakora (engl. *rat experimental melanin-induced uveitis*, EMIU), to jest takozvani eksperimentalni autoimuni prednji uveitis (engl. *experimental autoimmune anterior uveitis*, EAAU) (11, 65, 96).

Dokazan je nastanak promjena hemodinamike u smislu disrupcije hemato-kamerularne i hemato-retinalne barijere te do oštećenja tkiva zbog infiltracije upalnim stanicama, leukocitima, proizvodnje proupalnih citokina (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, TGF- $\beta$ , angiotensin II i dr.), povećanoj proizvodnji VEGF-a, metaloproteaza i oslobađanju citotoksičnih slobodnih radikala (97). Dokazana je prisutnost i pojačana aktivnost medijatora upale koji su uključeni u aktivaciju i infiltraciju leukocita, kemokina, poput MIP-1 $\alpha$  i 1 $\beta$  (engl. *macrophage inflammatory protein*), MCP-1 (eng. *monocyte chemoattractant protein*) (11, 38). Santos Lacomba i suradnici dokazali su značajno više razine čimbenika tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) u očnoj vodici i serumu bolesnika u raznim oblicima prednjeg uveitisa. Također su utvrdili da su razine citokina u serumu značajno više u odnosu na očnu vodicu zahvaćenog oka. To ukazuje na sistemsku etiologiju bolesti i nastajanje proupalnih citokina koji disrupcijom hemato-okularne barijere dolaze u očnu vodicu, a ne o jednostavnoj produkciji upalnih stanica na samome mjestu promatrane upale (98). Sama narav bolesti je takva da se, unatoč primjerenoj terapiji, često javljaju recidivi.

### **1.8. Klinička slika prednjeg uveitisa**

Akutni prednji uveitis najčešće se javlja simptomatski, što uključuje klasični trijas simptoma – bol u oku, crvenilo oka i izraženu fotofobiju (osjetljivost na svjetlo), uz moguće druge kliničke znakove poput miješanog ili episklernalnog podražaja, slabije ili nepravilne reakcije zjenice na svjetlosni podražaj (zbog nastalih stražnjih sinehija) te mutan vid (19, 23).

Prednji uveitis može se manifestirati i asimptomatski, što podrazumijeva da bolesnik nema izražene subjektivne smetnje vezane uz oko, dok su na pregledu izraženi simptomi uveitisa. Takvo stanje često se može vidjeti primjerice u bolesnika s Fuchsovim heterokromnim iridociklitisom ili u djece s juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA-U) (18).

### **1.9. Dijagnostika prednjeg uveitisa**

Početak dijagnostičke obrade prednjeg uveitisa podrazumijeva uzimanje detaljne anamneze. Ako je potrebno, uzimajući u obzir diferencijalnu dijagnozu, provodi se sistemska obrada s ciljem otkrivanja potencijalne infekcije ili sistemske bolesti, što je osobito važno jer bolesnici često nemaju poznatu dijagnozu niti jasnu povijest bolesti prije nastupa prednjeg uveitisa. Primjerice, unatoč često prisutnim ranije prijavljenim simptomima i kliničkim znakovima, HLA-B27 pozitivan ankilozantni spondilitis vrlo često se dijagnosticira tek tijekom obrade nastaloga prednjeg uveitisa (99). U tablici 7 prikazani su mogući uzroci prednjeg uveitisa.

Bitno je napraviti kompletan oftalmološki pregled. Daljnja dijagnostička obrada uključuje snimanje optičke koherentne tomografije (OCT) te, ako postoji indikacija, snimanje elektrofizioloških pretraga (27).

Tablica 7. Diferencijalna dijagnoza uzročnika akutnog prednjeg uveitisa (18, 100–102)

<b>Infektivni uzroci</b>	<b>Bakterijski</b>	Tuberkuloza Sifilis Lyme borelioza Lepra Bartonella henselae
	<b>Virusni</b>	Herpes simplex Varicella zoster Citomegalovirus Humani t-limfotropni virus Rubella
	<b>Gljivični</b>	Kandidijaza Kriptokokoza Histoplazmoza Kokcidiomikoza
	<b>Parazitarni</b>	Toksoplazmoza Toksokarijaza
<b>Neinfektivni uzroci</b>	<b>Imunološki posredovane sistemske upalne bolesti</b>	Sarkoidoza, juvenilna sarkoidoza (Blau sindrom) Juvenilni idiopatski artritis Ankilozantni spondilitis Kronične upalne bolesti crijeva Reaktivni artritis Psorijaza Behçetova bolest Sistemski lupus eritematosus Multipla skleroza Tubulointersticijski nefritis s uveitisom Vogt-Koyanagi-Harada bolest

	<b>Lokalne neinfektivne bolesti</b>	<b>upalne</b> Fuchsov uveitis sindrom Intermedijarni uveitis
<b>Maligniteti</b>		Limfom Retinoblastom
<b>Maskirajuće bolesti</b>		Idiopatski Posttraumatski Odignuće mrežnice Lijekovima inducirani uveitis Inkontinencija pigmenta razno

### 1.9.1 Kompletan oftalmološki pregled

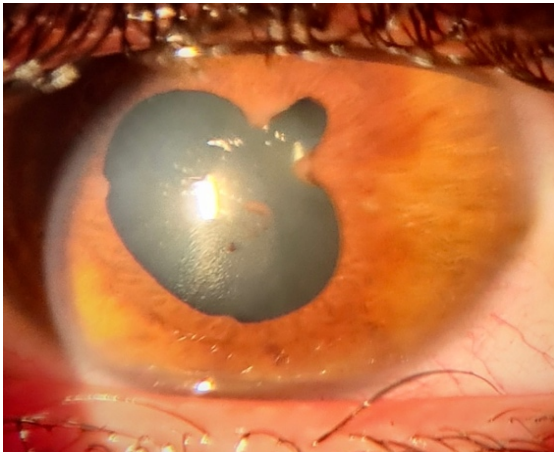
Svaki pregled započinje određivanjem vidne oštine na usku zjenicu zahvaćenog i pratećeg oka, potom se pristupa pregledu na biomikroskopu.

Prilikom biomikroskopskog pregleda mogu biti vidljivi neki od sljedećih znakova upale: perilimbalna ili difuzna injekcija te noduli konjunktive, precipitati rožnice, band keratopatija, upalne stanice i proteinska eksudacija („*flare*“) u prednjoj očnoj sobici, hipopion, disperzija pigmenta, neovaskularizacije ili noduli irisa, mioza, prednje i stražnje sinehije irisa (84). Na slici 1 prikazani su neki od kliničkih znakova prednjeg uveitisa. Potom se mjeri intraokularni tlak (IOT) aplanacijskom tonometrijom te se vrši pregled fundusa u midrijazi indirektnom oftalmoskopijom, kako bi se isključila zahvaćenost drugih dijelova oka. U sklopu akutnoga prednjeg uveitisa moguć je nastanak promjena na stražnjem segmentu oka, poglavito u smislu uveitičkoga makularnog edema, ali to prema smjernicama ne mijenja primarno definirani tip uveitisa (28).

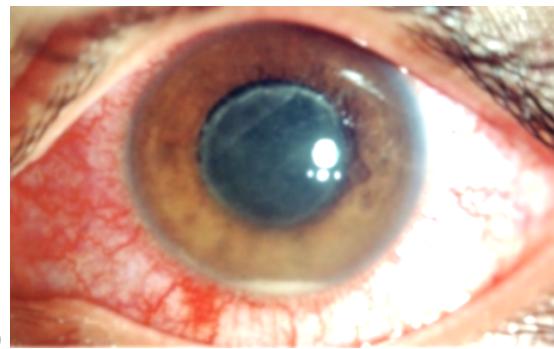




a)



b)



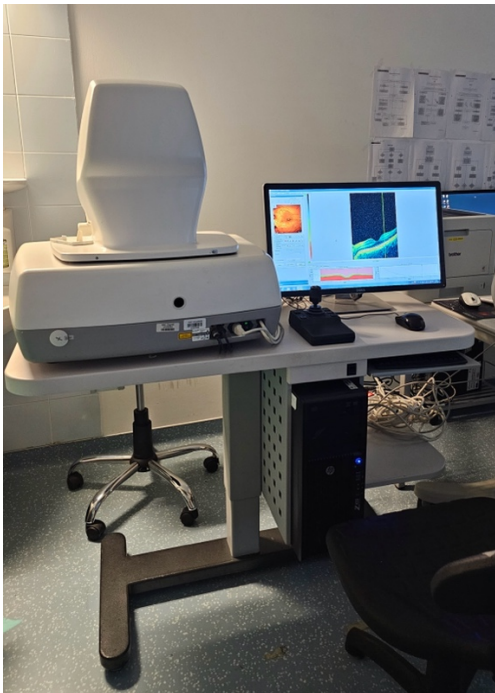
c)

Slika 1. Klinički znakovi prednjeg uveitisa: a) injekcija konjunktive, b) sinehije, c) hipopion na dnu prednje očne sobice

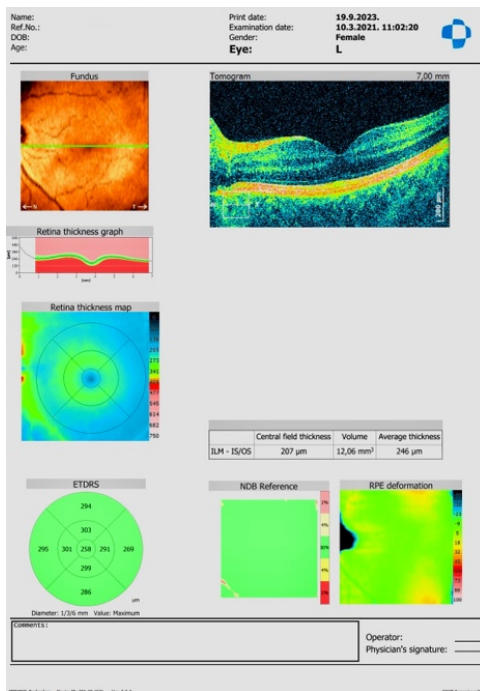
Slike iz vlastite zbirke dr. Danijele Mrazovac Zimak, snimljene na Klinici za očne bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb

## 1.9.2. Optička koherentna tomografija

Optička koherentna tomografija (OCT) jest neinvazivna slikovna dijagnostička metoda kojom se mogu vizualizirati strukture prednjeg i stražnjeg segmenta oka. Metoda se bazira na principu niskokoherentne interferometrije infracrvenog dijela spektra kojom se omogućuje brz i detaljan *in vivo* prikaz morfologije struktura oka do dubine oko 1 – 2 mm, razlučivosti ispod 5  $\mu\text{m}$  (103). Time je omogućen detaljan prikaz lokalizacije i veličine urednih struktura, kao i mjerenje i praćenje promjena tih struktura. Uređaj za snimanje optičke koherentne tomografije prikazan je na slici 2, a standardan prikaz struktura dobiven snimanjem na slici 3. Ova metoda koristi se u oftalmologiji od devedesetih godina prošlog stoljeća te je danas neizostavan dio redovite oftalmološke dijagnostike zbog toga što je brza, neinvazivna, bezbolna i precizna.



Slika 2. Prikaz uređaja za optičku koherentnu tomografiju



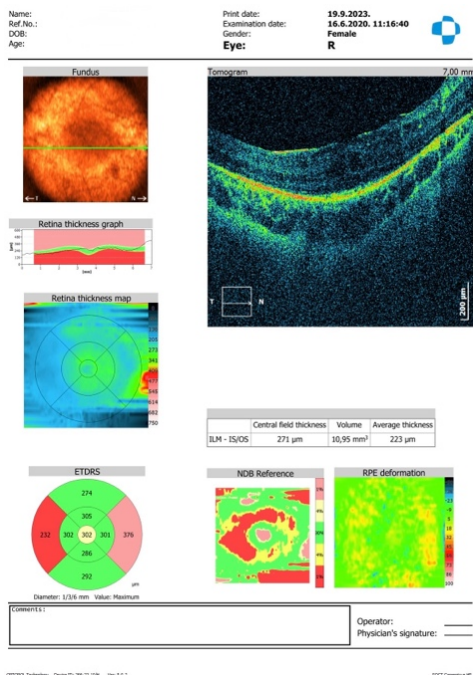
Slika 3. Standardan prikaz struktura makule dobiven snimanjem optičke koherentne tomografije

Iako AU zahvaća prednji dio uvee, kao komplikacija bolesti mogu se javiti i promjene stražnjeg segmenta oka dokazive OCT-om, najčešće subklinikog tijeka. Jedan od razloga nastanka promjena na mrežnici i korioideji u sklopu upalnog procesa prednjeg segmenta oka jest krvna opskrba šarenice i cilijarnog tijela koji su povezani s korioidejom te disrupcija krvno-okularne barijere, što može utjecati na povišenje hidrostatskog tlaka uzrokujući povećanu propusnost perifoveolarnih kapilara, uz akumulaciju intracelularne i ekstracelularne tekućine i upalom uzrokovano pojačano otpuštanje medijatora upale (53, 104).

Recentna istraživanja uočila su povezanost AU-a s promjenama stražnjeg segmenta oka dokazanima OCT-om (105, 106). Pretraga nam omogućuje uvid u korisne informacije o anatomiji i promjenama mrežnice te kvantitativnu analizu debljine makule u slučajevima makularnog edema (107). Thapa i suradnici ukazali su na postojeće promjene subfoveolarne koroidalne debljine kod bolesnika s jednostranim AU-om u usporedbi s nezahvaćenim okom kod istog ispitanika. Navedeni parametar je u pozitivnoj korelaciji sa smanjenjem vidne oštine zahvaćenog oka, a uz to su dokazali da se subfoveolarna koroidalna debljina smanjuje uspješnim liječenjem akutnoga prednjeg uveitisa (53). Kal i suradnici su zaključili da bolesnici s određenim tipom AU-a, kao što su HLA-pozitivni prednji uveitisi, imaju subfoveolarno povećanu

debljinu koriroidije (29). Morreno-Arrones i suradnici utvrdili su povećanje volumena makule kod svih bolesnika s akutnim AU-om (108). Lee i suradnici zaključili su da je peripapilarni sloj živčanih vlakana mjeren OCT-om zadebljan u očiju s AU-om te da je proporcionalan sa stupnjem upale u prednjoj očnoj sobici (109). Zaključak svih navedenih istraživanja jest činjenica da je strukturna dijagnostika stražnjeg segmenta oka bitna u detekciji subkliničkih promjena mrežnice i korioidije u svim tipovima AU-a.

Važan entitet koji se javlja kao komplikacija osnovne bolesti jest uveitički makularni edem (UME), prikazan na slici 4. On se, ovisno o etiologiji, javlja kod 2% do 60% bolesnika s AU-om, a uz kataraktu predstavlja i najčešću komplikaciju uveitisa (28, 47). Njegova incidencija raste s dobi bolesnika i postojanjem kronične upale (24, 110, 111). Optička koherentna tomografija predstavlja zlatni standard u dijagnozi UME-a, poglavito u njegovoj početnoj subkliničkoj fazi (97, 112). OCT je kao metoda koristan i u diferencijaciji tipa UME-a koji se prema strukturi može podijeliti na difuzni (DME) i cistoidni makularni edem (CME), sa subfoveolarnim seroznim odignućem mrežnice (engl. serous *retinal detachment*, SRD) i bez njega, što je poglavito locirano u vanjskim slojevima mrežnice (110, 113–115). Balaskas i suradnici zaključili su da početna jačina upale u AU-u korelira s opsegom zadebljanja mrežnice kod zahvaćenih očiju, a promjena debljine pokazala se kao dobar indikator u praćenju promjena vidne oštine (116, 117). Dosadašnja istraživanja pokazala su da je prognoza oštine vida kod bolesnika s promjenama u makuli u negativnoj korelaciji s dobi bolesnika, početnom foveolarnom debljinom, promjenama vitreo-makularnog sučelja i postojanjem UME-a, promjenama prednjeg segmenta oka (katarakta i sinehije), a bilateralnost, sistemska etiologija bolesti i prisutnost stanica u prednjoj očnoj sobici prediktori su povoljne prognoze za vidnu funkciju zahvaćenog oka (115, 118–120).



Slika 4. Prikaz uveitičkoga makularnog edema pomoću optičke koherentne tomografije kod bolesnika s neinfekcijskim prednjim uveitisom

### 1.9.3. Elektrofiziološke pretrage

Elektrofiziološke pretrage oka rade na principu mjerenja difuznog električnog odgovora vidne stimulacije na različitim dijelovima vidnog puta čime se postiže funkcionalna dijagnostika vidne funkcije.

#### 1.9.3.1. „Full field“ elektoretinografija

„Full field“ elektoretinografija (ffERG) jedna je od vrsta elektrofizioloških metoda koja predstavlja ukupni odgovor mrežnice na svjetlosnu stimulaciju cijelog polja. Snimanje se vrši putem elektroda koje su u kontaktu s rožnicom, konjunktivom ili kožnim elektrodama pričvršćenima na donje vjeđe. Može se koristiti nekoliko vrsta kornealnih elektroda, uključujući elektrode od kontaktnih leća, vlaknaste elektrode, mlaznice i elektrode od zlatne folije.

Ovom pretragom dobiva se informacija o funkciji fotoreceptora (štapića i čunjića) i unutrašnjih nuklearnih slojeva mrežnice (Müllerovih i bipolarnih stanica) (121). Bitno je napomenuti da rezultati snimanja nisu u korelaciji s centralnom vidnom oštrinom, a patološke promjene su vidljive kada je oštećeno više od 30%

fotoreceptorskih stanica mrežnice (122). Izgled uređaja za elektroretinografiju prikazan je na slici 5.

*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* (ISCEV) je organizacija koja je odredila smjernice i standarde snimanja elektrofizioloških pretraga. Na taj način postignuta je standardizacija uređaja i omogućena je usporedba rezultata dobivenih različitim metodama pretraga. Snima se u uvjetima mraka (skotopički) i svjetla (fotopički), svako oko pojedinačno. Iako sama pretraga nije invazivna ni bolna, budući da podrazumijeva korištenje elektroda koje dolaze u kontakt sa suznom filmom i bulbusom, ne preporučuje se izvođenje pretrage kod manje djece i nesuradljivih ispitanika. Bitno je naglasiti da za potpuno snimanje ERG-a ispitanici moraju biti u midrijazi kako bi se maksimiziralo osvjetljenje mrežnice te smanjila varijabilnost između subjekata i pojedinih snimanja, inače kvantitativna analiza pretrage uz unaprijed točno određene parametre nije moguća. Pouzdano tumačenje snimaka zahtijeva usporedbu s normativnim podacima specifičnima za elektrode i dob ispitanika. Normalna „*test-retest*“ varijabilnost parametara također je važna u razmatranju nalaza ERG-a ako se on koristi za praćenje napredovanja bolesti, sigurnosti ili učinkovitosti liječenja.

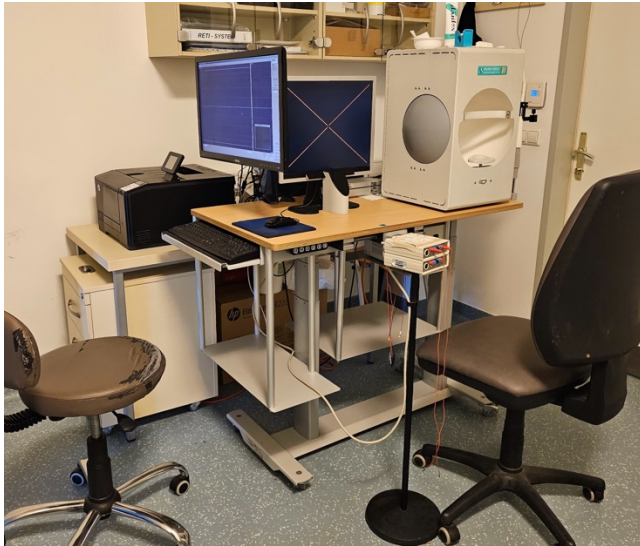
Protokol ISCEV ERG sastoji se od različitih modaliteta snimanja kako bi se uspješno diferencirale vrste mrežničnih stanica, to jest njihova disfunkcija (121, 123). Prvi dio standardnog protokola ISCEV uključuje snimanje nakon 20-minutne adaptacije na mrak (DA – engl. *dark adapted*) na jačinu bljeska od 0,01, 3,0 i 10,0 cd/m<sup>2</sup> (DA 0,01; DA 3,0; DA 10,0). Odgovor na slabi bljesak (DA 0,01) ERG-a nastaje u unutarnjim slojevima mrežnice – bipolarnim stanicama i jedini je standardni test koji selektivno prati funkciju štapića. Abnormalnost DA 0,01 ERG može biti uzrokovana disfunkcijom fotoreceptora štapića, selektivnom disfunkcijom koja se javlja nakon fototransdukcije ili na razini bipolarnih stanica unutarnjeg sloja štapića. DA 3,0 (standardni bljesak) i DA 10,0 (jaki bljesak) ERG-ovi nastaju iz sustava štapića i čunjića, ali doprinos sustava štapića dominira u normalnoj mrežnici adaptiranoj na mrak. Približno prvih 8 milisekundi a-vala odražava hiperpolarizaciju štapića, a budući da a-val u DA 10,0 ERG-u ima kraće, ali veće vršno vrijeme (eng. *peak time*) nego u DA 3,0 ERG-u, pruža bolju mjeru funkcije štapića. Slijedeći b-val nastaje uglavnom u štapićastim „*On*“-bipolarnim stanicama i odražava funkciju koja se javlja nakon fototransdukcije. Dakle, DA snažan bljesak ERG-a omogućuje lokalizaciju disfunkcije na fotoreceptorima štapića (smanjenje amplitude a-vala i popratno smanjenje

amplitude b-vala) ili na razini koja je postfototransdukcijska ili razina unutarnjih mrežničnih slojeva (poštedita a-vala sa smanjenjem b-vala). DA oscilatorni potencijali (OP) male su visokofrekventne komponente normalno vidljive na uzlaznom kraku DA 3,0 i DA 10,0 ERG b-vala i smatra se da odražavaju signale amakrinih stanica. Smanjenje OP-a često je povezano s drugim abnormalnostima ERG-a, ali se može pojaviti selektivno u nekim poremećajima. Doprinos sustava čunjića u DA ERG-u a-vala i b-vala minoran je u normalnoj mrežnici, ali može biti od većeg značaja u bolesnika s poremećajima mrežnice koji primarno ili isključivo zahvaćaju sustav štapića.

Drugi dio faze snimanja ERG-a uključuje uvjete prilagođene svjetlu (LA, engl. *light adapted*). On pruža informacije o sustavu fotoreceptora čunjića. Snima se s jačinom bljeska  $3,0 \text{ cd/m}^2$ , nakon standardnog razdoblja od 10 minuta prilagodbe na svjetlo gledanjem u uređaj, s konstantnom pozadinskom svjetlinom od  $30 \text{ cd/m}^2$ . Podražaj bljeska od 30 Hz, superponiran na pozadinu, koristi se za izazivanje LA 30 Hz „*flicker*“ odgovora ERG-a, koji uglavnom generiraju postreceptorske strukture mrežnice. ERG s pojedinačnim bljeskavim stošcem (LA 3,0) sastoji se uglavnom od a-valova i b-valova. LA 3,0 ERG a-val nastaje u konusnim fotoreceptorima i „*Off*“-bipolarnim stanicama; b-valom dominira kombinacija aktivnosti bipolarnih stanica čunjića „*On*“ i „*Off*“, a smanjeni omjer b/a sugerira disfunkciju sustava čunjića koja može biti postfototransdukcijska ili postreceptorska.

Analizom „*full field*“ elektroretinografije ERG moguće je razlikovanje disfunkcije vanjskih i unutarnjih slojeva mrežnice i dominantne disfunkcije sustava štapića ili čunjića. Simptomi bolesnika i/ili klinički znakovi mogu upućivati na retinopatiju, ali prisutnost, ozbiljnost i priroda mrežnične disfunkcije ne mogu se uvijek jasno zaključiti iz kliničkih nalaza. ERG može pomoći u razlikovanju širokog raspona poremećaja kada se na odgovarajući način postavi u klinički kontekst.

Faze i elementi snimanja ERG-a prikazani su u tablici 8, a standardan prikaz nalaza ffERG-a na slici 6.

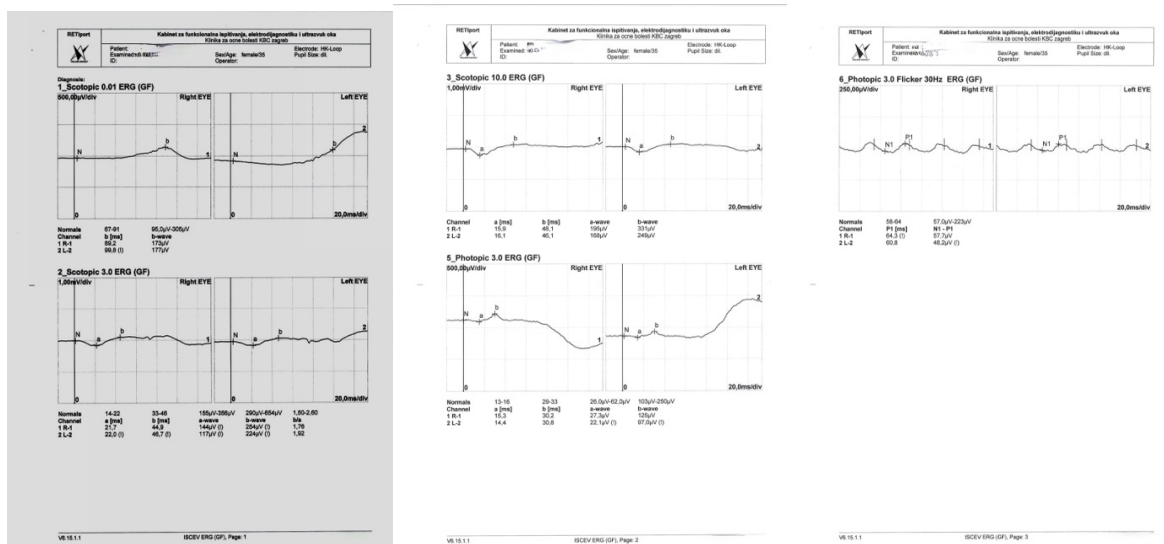


Slika 5. Elektrofiziološki uređaj za snimanje ERG-a



Tablica 8. Faze snimanja „full field“ elektroretinografije

Vrsta	Val	Ispitivana obilježja	Opis
Skotopički 0.01 ERG	b-val	latencija amplituda	Nakon minimalno 20 minuta adaptacije na mrak: <ul style="list-style-type: none"> <li>- odgovor štapića</li> <li>- maksimalni ili kombinirani odgovor štapića i čunjića koji slijedi po snimanju točke br. 1</li> <li>- oscilatorni potencijali</li> </ul>
Skotopički 3.0 ERG	a-val	latencija amplituda	
	b-val	latencija amplituda	
	b/a	amplituda omjer amplituda	
Skotopički 10.0 ERG	a-val	latencija	
		amplituda	
	b-val	latencija	
		amplituda	
Fotopički 3.0 ERG	a-val	latencija amplituda	Nakon minimalno 10 minuta adaptacije na svjetlo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- odgovor čunjića</li> </ul>
	b-val	latencija amplituda	
Fotopički 3.0 flicker 30Hz ERG	p1 N1-P1	latencija amplituda	Slijedi po snimanju odgovora čunjića ili nakon 1 minute adaptacije na svjetlo.



Slika 6. Standardan prikaz nalaza ffERG-a

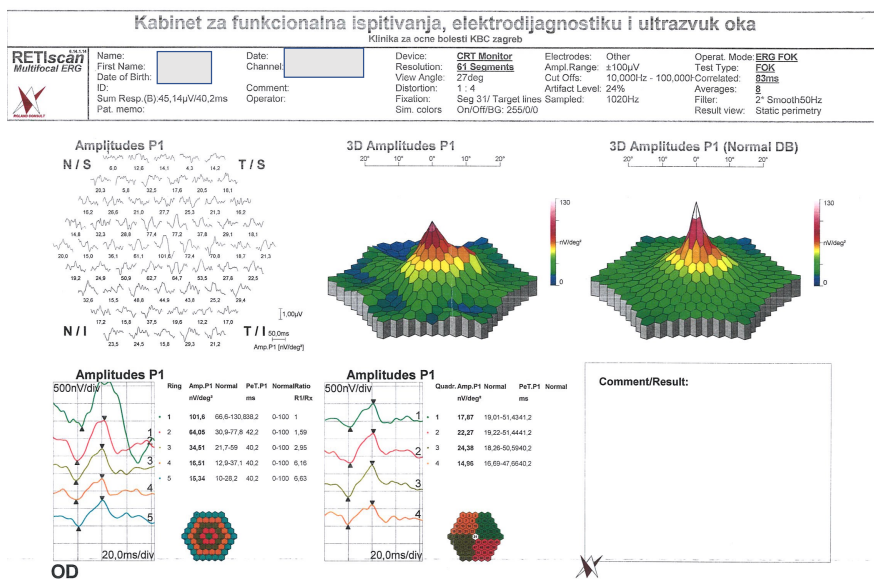
### 1.9.3.2. Multifokalna elektroretinografija

Multifokalna elektroretinografija (mfERG) jedna je od najmlađih dijagnostičkih metoda u elektrofiziologiji, nastala kao plod istraživačkog rada Suttera i Trana devedesetih godina prošlog stoljeća (124). Navedena metoda koristi vrlo složene matematičke algoritme koji analiziraju stimulus stotinjak lokacija na mrežnici. Odgovor koji nastaje na vidni stimulus jest odgovor fotoreceptora, bipolarnih i Müllerovih stanica te on snima odgovor svih mrežničnih slojeva na lokaciji koja se mjeri (122, 125).

Stimulus za snimanje elektroretinograma jest mreža sačinjena od crno-bijelih heksagona na ekranu koja se mijenja prema složenom randomizacijskom algoritmu (121). Takav algoritam mjerenja funkcije sustava čunjića prema standardu ISCEV odvija se putem 61 ili 103 diskretna heksagonalna mrežnična područja, unutar središnjih 40–50° stražnjeg pola sa središtem u makuli. Heksagoni standardnog niza podražaja skaliraju se kako bi se postigle usporedive amplitude odgovora iz svake regije podražaja, što rezultira većim šesterokutima s rastućim ekscentričnostima. Postoji kompromis između prostorne rezolucije (manji, brojniji šesterokuti) i trajanja snimanja potrebnog za dobivanje odgovora sa zadovoljavajućim omjerom signala i šuma. Dvije su glavne komponente odgovora: rana komponenta (N1) negativnog polariteta izvedena iz konusnih bipolarnih stanica s doprinosom konusnih fotoreceptora i kasnija komponenta pozitivnog polariteta (P1) koja nastaje u konusnim bipolarnim stanicama. Standardan prikaz nalaza mfERG-a prikazan je na slici 7.

S obzirom na to da se radi o slabim signalima moraju se koristiti kornealne elektrode. Optička kvaliteta podražaja jako je važna pa je za snimanje pretrage neophodno da ispitanik ima dobro određenu refrakciju. Također, bitna je dobra suradnja bolesnika zbog potrebe za preciznom fiksacijom budući da se mora točno fiksirati na središnju metu ili nišan tijekom cijelog vremena snimanja.

Primarna klinička uloga mfERG-a jest detekcija malih promjena u elektrofiziološkom odgovoru zbog njegove bolje prostorne razlučivosti u odnosu na fERG, poglavito u području stražnjeg pola. Time se mogu lokalizirati diskretna oštećenja mrežnice, izraženo u području makule, paramakularnom području te diskretnim perifernim lokacijama. Klinički značaj je u tome što se promjene mogu bolje prostorno locirati te su varijacije lokacije nalaza ponekad važnije od same jačine signala pojedinog područja (125). Na njega manje utječu optički čimbenici nego na druge vrste elektroretinografije, nema doprinosa ganglijskih stanica mrežnice, a normalan odgovor isključuje primarnu disfunkciju fotoreceptora makule (121). Još jedna prednost mfERG-a jest da on omogućuje procjenu funkcije makule objektivnije i s većom osjetljivošću u odnosu na vidnu oštrinu, vidno polje ili testove kolornog vida (107). Rezultati ove pretrage donijeli su zaključke da u nekih bolesnika, iako ne postoje nužno značajne promjene morfologije, postoje promjene funkcije struktura zahvaćenih bolešću (125).



Slika 7. Standardan prikaz nalaza mfERG-a

## **1.10. Liječenje neinfekcijskoga prednjeg uveitisa**

Bitan čimbenik u donošenju odluke o liječenju uveitisa čine određivanje stupnja aktivnosti i lokalizacija uveitisa. Primarna indikacija za odluku o vrsti terapiji jest stupanj upale, a promjene stupnja upale usmjeravaju odluku o učinkovitosti odnosno neučinkovitosti terapije te potrebi za njezinom promjenom (126). Postoji više dostupnih modaliteta liječenja, a primarni terapijski pristup započinje primjenom lokalnih kortikosteroida (LKS). Glavni cilj liječenja uveitisa jest supresija okularne upale te postizanje inaktivnog stanja bolesti odnosno remisije inducirane lijekovima, uz izbjegavanje rizika nastanka komplikacija uzrokovanih uveitisom ili liječenjem uveitisa (5, 127). Ako se liječenjem ne postiže zadovoljavajuća regulacija upale, prema smjernicama se preporučuje reevaluacija inicijalne dijagnoze i provjera etiologije bolesti (128).

### **1.10.1. Lokalna protuupalna terapija**

#### 1.10.1.1. Topički kortikosteroidi

Glavna okosnica liječenja neinfekcijskoga prednjeg uveitisa jest intenzivna terapija topičkim kortikosteroidima još od 1950. godine (2). Koriste se u obliku kapi, rjeđe u obliku masti (129). Iako se u svakodnevnoj praksi i iskustveno često koriste i subkonjunktivalno ili parabolbarno primijenjene injekcije kortikosteroida, u literaturi se ne nalaze klinička istraživanja koja dokazuju korist od njihove uporabe (2). Najčešće se koriste potentne kortikosteroidne kapi poput 0,1% deksametazona, 0,125% i 1% prednizolon acetata, 1% rimeksolona, 1% betametazona, 0,1% i 0,25% fluorometolona, 0,5% loteprednola te masti poput 0,05% deksametazona i 0,1% fluorometolona (2, 130, 131). Navedeni lokalni kortikosteroidi brzi su i djelotvorni, a učestalost njihova korištenja ovisi o jačini upale. Glavni princip je što ranije započeti liječenje akutnog uveitisa kako bi se na vrijeme sanirala upala te spriječio nastanak komplikacija. Jedna od glavnih okosnica praćenja upale jest praćenje broja stanica u prednjoj očnoj sobici, jer ako upala traje dulje vrijeme, čak i mali broj upalnih stanica u POS-u nosi rizik za teško oštećenje vida (132). Frekvencija primjene terapije određuje se prema težini upale, od kapanja svakih sat vremena do jednom dnevno (133).

Glavni nedostatak korištenja LKS-a jesu njihove nuspojave koje uključuju lokalnu iritaciju, hiperemiju, edem i zamućenje vida. Također, topički primijenjeni kortikosteroidi mogu izazvati povišenje intraokularnog tlaka u razdoblju tri do šest tjedana od početka korištenja terapije, a dugotrajna upotreba kortikosteroida može uzrokovati nastanak stražnje subkapsularne katarakte (11, 134). Nedavno objavljeno istraživanje pokazalo je da je korištenje kortikosteroidnih kapi u fazi akutne upale opravdano i da ne pospešuje ubrzani nastanak katarakte. Dokazano je da je rizik od nastanka katarakte prilikom korištenja kortikosteroidnih kapi povišen samo u slučajevima kada nema upalnih stanica u POS-u ili su one prisutne u manjem broju te je preporuka da se topički kortikosteroidi slobodno mogu koristiti u liječenju aktivnog i akutnog uveitisa (135). Randomizirane kliničke studije pokazale su da prednizolon češće uzrokuje klinički značajno povišenje intraokularnog tlaka (više od 10 mm Hg od početne vrijednosti) u odnosu na loteprednol i rimeksolon (2). Pokazalo se da korištenje loteprednola češće uzrokuje nastanak cistoidnog makularnog edema i ranije navedene simptome smetnji prednjeg segmenta oka, a korištenje prednizolona može dovesti do intersticijskog keratitisa i povećane incidencije senilne makularne degeneracije (130). Također, dugotrajna upotreba lokalnih kortikosteroida može povećati rizik nastanka *herpes simplex* keratitisa (2). Unatoč svim navedenim potencijalnim nuspojavama, većina navedenih simptoma uglavnom je blaga, rezolucija nastaje spontano i bez potrebe za dodatnim liječenjem te u većini slučajeva ne uzrokuje trajna oštećenja i posljedice (130, 136–138).

#### 1.10.1.2. Topički nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)

Dosadašnja istraživanja nisu ukazala na veću učinkovitost u korištenju NSAID kapi poput indometacina, diklofenaka i flurbiprofena u odnosu na kortikosteroidne te se one primjenjuju samo kao dodatna terapija (131, 137, 139, 140).

Nuspojave korištenja topički primijenjenih NSAID lijekova uključuju izraženiju tranzitornu lokalnu hiperemiju i iritaciju u odnosu na korištenje LKS-a (137, 140). Navedene nuspojave ne zahtijevaju dodatno dugotrajno liječenje.

#### 1.10.1.3. Midrijatici/cikloplegici

Ova skupina lijekova daju se kao suportivna mjera osnovnoj terapiji. Iako za njih nema dostupnih randomiziranih kliničkih studija, dostupni su u široj kliničkoj

primjeni zbog pozitivnih učinaka na tijek uveitisa, tj. sprječavanje nastanka komplikacija (2). Njihovo djelovanje uključuje parezu cilijarnog mišića čime uzrokuju midrijazu (širenje zjeničnog otvora), a time paraliziraju akomodaciju. Također smanjuju bolnost i lokalni edem stabilizacijom hemato-okularne barijere, a što sprječava dotok upalnih čimbenika i daljnju eksudaciju proteina. Ovu skupinu lijekova čine 0,5%, 1% i 2% atropin, 2% i 5% homatropin, 0,5%, 1% i 2% ciklopentolat te 2,5% fenilefrin (131).

S obzirom na to da je jedna od najčešćih komplikacija akutnoga prednjeg uveitisa stvaranje stražnjih sinehija (priraslica) između šarenice i leće, bitno je na vrijeme započeti terapiju kako bi se preveniralo njihovo nastajanje te potaknulo raskidanje postojećih sinehija (128).

#### 1.10.1.4. Ostalo

Topički antiglaukomijski lijekovi koriste se u slučaju povišenja intraokularnog tlaka nastalog primarno zbog samog uveitisa ili sekundarno uslijed korištenja kortikosteroidne terapije. Najčešće se koriste lokalni beta-blokatori, ako nisu kontraindicirani (131).

### 1.10.2. Sistemska terapija

#### 1.10.2.1. Glukokortikoidi

Kortikosteroidi u liječenju prednjeg uveitisa primijenjeni sistemski daju se vrlo rijetko u usporedbi s lokalnom primjenom, a dugotrajno korišteni mogu dovesti do nastanka katarakte, glaukoma, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti, osteoporoze, peptičkog ulkusa, neželjenog dobitka na težini, zadržavanja tekućine u tijelu i nastanka edema. Njihova dugotrajna primjena u bolesnika koji boluju od reumatoidnog artritisa dokazano dovodi do skraćivanja očekivanog trajanja života (11).

Sistemska primijenjena kortikosteroidna terapija u odnosu na lokalne kortikosteroide manje je učinkovita u smanjivanju broja stanica u prednjoj očnoj sobici, ali zato uzrokuje manje lokalnih nuspojava u odnosu na lokalnu primjenu (132, 141).

#### 1.10.2.2. Sistemski nesteroidni protuupalni lijekovi

Iako se često koriste primjerice u terapiji neinfektivnog skleritisa, oralni NSAID imaju minimalnu ulogu u terapiji uveitisa općenito. Ibuprofen kao jedan od glavnih predstavnika iz skupine NSAID-a djeluje samo u višim dozama, a u slučaju korištenja viših doza povećava se rizik nastanka gastroenteroloških i renalnih komplikacija (142).

#### 1.10.2.3. Biološki lijekovi, antimetaboliti, citotoksični lijekovi, imunomodulatori i drugi

Ako je potrebna kontrola perzistentne ili teške upale ili postoji potreba za sprječavanjem nastanka okularnih strukturnih komplikacija koje predstavljaju rizik za vidnu funkciju, u terapiju neinfekcijskog uveitisa može se uvesti nekortikosteroidna sistemska imunomodulacijska terapija (NCSIT) (128). Sistemska terapija se češće koristi u terapiji intermedijarnog i stražnjeg uveitisa, poput Birdshot korioretinopatije i sličnih (143). Iako su kortikosteroidi i dalje okosnica liječenja svih vrsta uveitisa, u upotrebi su i antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD, engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*) poput metotreksata, azatioprina, mikofenolat mofetila, ciklosporina ili ciklofosfamida te biološki lijekovi poput adalimumaba i infliksimaba.

Učinkovitost DMARD-a je ograničena jer u otprilike polovice bolesnika zbog svojih nuspojava moraju biti ukinuti i zamijenjeni lijekovima iz druge skupine. Posljednjih godina provedena su istraživanja o primjeni sistemske uporabe bioloških lijekova u liječenju uveitisa, ali je njihova upotreba limitirana zbog visokih troškova i potencijalnih nuspojava koje uključuju reaktivaciju tuberkuloze i povećan rizik nastanka različitih karcinoma kože (144–146). Ovi lijekovi uključuju inhibitore TNF- $\alpha$ , anti-CD20, anti-CD80/86, antagoniste interleukina, interferon- $\alpha$ , antagoniste vaskularnog endotelnog čimbenika rasta i druge (142).

Objavljeni su rezultati tri različite studije koje su ispitivale uporabu etanercepta i infliksimaba u inhibiciji faktora nekroze tumora u bolesnika s uveitisima, tako i s prednjim uveitisom (1, 147, 148). Iako se inhibitori TNF- $\alpha$  učestalo koriste u liječenju sistemskih bolesti koje su povezane s neinfekcijskim prednjim uveitisom, nema mnogo dostupne literature koja dokazuje njihovu učinkovitost u liječenju samog AAU-a (11). U slučaju uveitisa vezanog uz multiplu sklerozu anti-TNF lijekovi su kontraindicirani zbog mogućnosti izazivanja progresije osnovne bolesti (149).

Shirinsky i suradnici su proveli prospektivnu randomiziranu studiju u kojoj su pratili učinak korištenja 40 miligrama simvastatina dnevno *per os* uz konvencionalnu

terapiju kortikosteroidima (lokalne kapi i/ili periorbitalne injekcije te sistemski) u usporedbi s konvencionalnom terapijom neinfekcijskog prednjeg uveitisa te su dokazali da je simvastatin povezan s većom kontrolom upale, smanjenjem upalnih elemenata u prednjoj očnoj sobici te poboljšanjem vidne oštine (73). Navedena terapija se (još) ne koristi u kliničkoj praksi, ali istraživanja poput ovoga ukazuju na drugačije mogućnosti te otvaraju put novim pristupima u liječenju neinfekcijskoga prednjeg uveitisa.

S dostupnošću novih oblika liječenja oftalmolozi imaju više mogućnosti za liječenje uveitisa u ranoj fazi prije nego što dođe do strukturalnog oštećenja očnog tkiva i nastanka oftalmoloških komplikacija (128).

### ***1.11 Prognoza i komplikacije prednjeg uveitisa***

Akutni prednji uveitis se smatra često samolimitirajućom bolesti, iako do sada nije poznato kolika je učestalost samorezolucije, kod kojih bolesnika se očekuje ili u kojem vremenu (2). Također, sama priroda bolesti je takva da se unatoč primjerenoj terapiji često javljaju recidivi (150). Jedan od glavnih čimbenika kritičnih za prognozu bolesti jest vrijeme prošlo od pojave uveitisa do oftalmološkog pregleda i početka korištenja terapije (142).

S duljim trajanjem bolesti i većim brojem recidiva veća je i mogućnost nastanka komplikacija osnovnog stanja. Kao komplikacija bolesti mogu nastati različite promjene na oku kao što su trakasta keratopatija, stražnje sinehije, rubeoza šarenice, katarakta, glaukom, mutnine staklovine, edem makule, kronični uveitis, mrežnične vaskularne abnormalnosti, ablacija mrežnice, edem glave vidnog živca, atrofija vidnog živca, gubitak vida, hipotonija i ftiza bulbusa (3, 65, 151–156). Neke od navedenih posljedica moguće je kirurški sanirati, poput katarakte i glaukoma (21). Na slici 8 prikazane su neke od komplikacija prednjeg uveitisa.

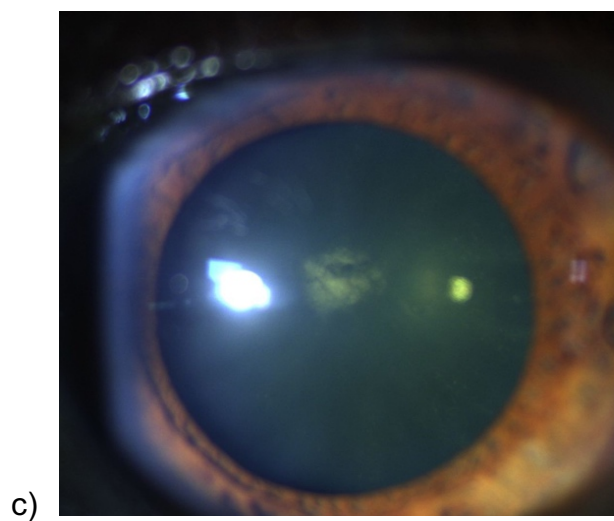
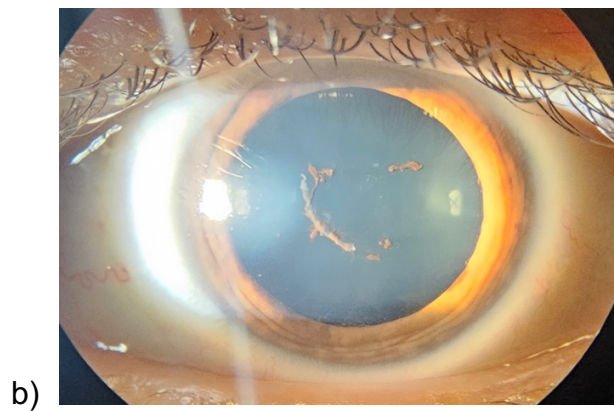
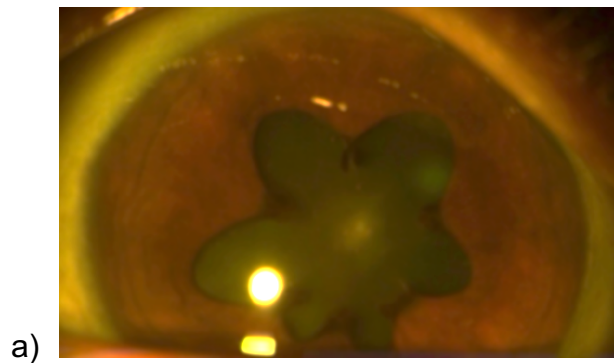
U dostupnoj literaturi različiti su podatci o učestalosti navedenih komplikacija bolesti. Tako prema većini autora stražnje sinehije čine najveći postotak komplikacija prednjeg uveitisa, ali se njihov postotak u većini studija dosta razlikuje i kreće se između 13% i 91% (35). Osim sinehija, katarakta i sekundarni glaukom se smatraju jednim od najčešćih komplikacija bolesti, ali se i njihova učestalost dosta razlikuje, ovisno o promatranim studijama (157). To vjerojatno ovisi o različitom dizajnu studija, različitom vremenu praćenja i selekciji bolesnika s uveitisom.



Do sada nema dostupnih studija o incidenciji komplikacija koje direktno uzrokuju sljepoću pa se ne može procijeniti niti utjecaj terapije i mogućnost prevencije gubitka vida uzrokovanog uveitisom (3).

Sobrin i suradnici su dokazali da otprilike trećina slučajeva kroničnog prednjeg uveitisa prestaje unutar pet godina od nastanka simptoma (158). Dulje trajanje uveitisa, mlađa životna dob, bilateralnost, ranije operacije katarakte i glaukoma, prisutnost sinehija i precipitata rožnice te prateće dijagnoze spondiloartropatije i juvenilnoga idiopatskog artritisa povezani su s manjom pojavom remisija te su autori zaključili da je u bolesnika s navedenim čimbenicima potreban veći oprez uz očekivanu vjerojatnost duljeg trajanja bolesti.

Iako se navodi velik broj kroničnih promjena i komplikacija uzrokovanih uveitisom, nije u potpunosti jasno u kojoj su mjeri one uzrokovane samo i direktno uveitisom te koliko one utječu na procjenu težine bolesti (159). Akutni prednji uveitis općenito je bolest s dobrom prognozom te se procjenjuje da će samo 1% zahvaćenih bolesnika oslijepiti, za razliku od drugih tipova uveitisa, gdje je taj postotak znatno viši.



Slika 8. Komplikacije kroničnog prednjeg uveitisa: a) stražnje sinehije, b) ostatci šareničnog pigmenta po prednjoj kapsuli leće nakon raskidanja sinehija, c) stražnja subkapsularna katarakta. Slike iz vlastite zbirke dr. Danijele Mrazovac Zimak, snimljene na Klinici za očne bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb.

### **1.12 Svrha istraživanja**

Nekoliko istraživanja do sada bavilo se ispitivanjem uloge elektrofizioloških metoda u dijagnostici i praćenju uveitisa. Brouwer i suradnici su ustanovili da se patološke promjene ERG-a kod dječjih ne-prednjih uveitisa javljaju još u vrijeme kada je uredna vidna oštrina zahvaćenog oka (160). Kod uveitisa s neobjašnjivim gubitkom vida bez patoloških promjena strukture mrežnice dokazane su promjene na ERG-u, a utvrđeno je i da je patološki promijenjen ERG povezan s jačinom upale kod neinfekcijskih uveitisa različite lokalizacije (91, 161). Pokazano je da se produljeno implicitno vrijeme b-vala na ERG-u često javlja u samom početku uveitisa, koje kasnije perzistira, a da oči s i dalje aktivnim uveitisom imaju lošije rezultate kontrolnog ERG-a (162). Georgiadou i suradnici su istraživali korelaciju između anatomskih i funkcionalnih promjena prije i poslije terapije UME-a kod uveitisa te su dobili negativnu korelaciju između foveolarne debljine i amplitude mfERG-a zone 1, čime su pokazali da je oštećenje vidne funkcije u direktnoj korelaciji sa stupnjem makularnog edema (107). Ostaje pitanje u kojoj je mjeri promijenjena funkcija vida u bolesnika s prednjim uveitisom koji još nemaju vidljive promjene stražnjeg segmenta oka te odgovara li opseg kasnijih strukturnih promjena mrežnice stupnju funkcionalnog oštećenja vida.

## **2 HIPOTEZA**

Hipoteza ovog istraživanja jest da u bolesnika s prednjim neinfekcijskim uveitisom, unatoč nepromijenjenoj strukturi, postoje funkcionalne promjene mrežnice koje se mogu dokazati elektroretinografijom.

### **3 CILJEVI RADA**

#### **3.1. Opći cilj rada**

Utvrđiti postojanje funkcionalnih promjena mrežnice pomoću elektroretinografije kod bolesnika s prednjim neinfekcijskim uveitisom.

#### **3.2. Specifični ciljevi**

1. Odrediti opseg postojanja funkcionalnih promjena mrežnice kod bolesnika s akutnim prednjim neinfekcijskim uveitisom pomoću „*full field*“ elektroretinografije.
2. Odrediti opseg postojanja funkcionalnih promjena makule kod bolesnika s akutnim prednjim neinfekcijskim uveitisom pomoću multifokalne elektroretinografije.
3. Odrediti opseg postojanja makularnog edema kod bolesnika s akutnim prednjim neinfekcijskim uveitisom pomoću optičke koherentne tomografije.
4. Odrediti utjecaj makularnog edema na funkcionalne promjene dokazive multifokalnom elektroretinografijom.

## 4 ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ispitanici

Ovo prospektivno istraživanje provedeno je na Klinici za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, tijekom rutinskog rada oftalmološke ambulante u razdoblju od rujna 2020. godine do veljače 2022. godine. Provedene su bezbolne, neinvazivne i neškodljive metode. Uključeni su punoljetni bolesnici s akutnim unilateralnim prednjim uveitisom. Prvu skupinu činilo je 19 očiju s akutnim prednjim neinfekcijskim uveitisom, drugu skupinu činilo je prateće, zdravo oko istog ispitanika, ukupno 38 očiju u dvije skupine ispitanika koji su zadovoljavali niže navedene kriterije.

Kriteriji uključivanja ispitanika:

1. akutno nastali prednji neinfekcijski uveitis – prva skupina
2. strukturno i funkcionalno zdravo oko istog ispitanika – druga skupina
3. ispitanici životne dobi od 18 i više godina starosti (punoljetni ispitanici) – obje skupine.

Kriteriji isključivanja ispitanika:

1. komplikacije osnovne bolesti koje utječu na mogućnost dobivanja jasnih i usporedivih rezultata pretraga:
  - a) katarakta koja značajno smanjuje vidnu oštrinu bolesnika i vizualizaciju stražnjeg segmenta oka (prema LOCS III sustavu: NO III-NC III i više, P IV-V)
  - b) jake stražnje sinehije u 180° ili većem opsegu kuta
2. dokaz infektivnog uzročnika bolesti.

Kriteriji neuključivanja ispitanika:

1. prednji uveitis infektivne etiologije
2. uveitisi druge lokalizacije (prema SUN klasifikaciji)
3. ranije dijagnosticirane oftalmološke bolesti ili stanja s dokazanom promjenom strukture ili funkcije oka – teška ambliopija, glaukom, uznapredovala katarakta,

bolesti stražnjeg segmenta oka, podatci o upalnim, traumatskim ozljedama s operacijama oka

4. kronične sistemske bolesti s dokazanim postojećim uznapredovalim promjenama oftalmološkog statusa – dijabetes, hipertenzija, neurodegenerativne bolesti
5. korištenje lijekova koji su utjecali na promjenu mrežničnog statusa – poput klorokina, hidrosiklorokina, sildenafili i slično
6. veličina refrakcijske greške veća od 6 dioptrija
7. vidna oštrina manja od 0,2 po Snellenu.

## 4.2 Metode

Svaki pregled započeo je uzimanjem anamneze i kompletnim oftalmološkim pregledom. Oftalmološki pregled sastojao se od određivanja vidne oštine (vrijednosti po Snellenu konvertirane u logMAR vrijednosti za potrebe statističke analize), biomikroskopskog pregleda prednjeg segmenta oka, mjerenja očnog tlaka aplanacijskom tonometrijom po Goldmannu i pregleda očne pozadine indirektnom oftalmoskopijom. Svim ispitanicima je učinjeno snimanje makule optičkom koherentnom tomografijom (OCT) u midrijazi te snimanje "full field" i multifokalnog elektroretinograma (ffERG i mfERG) u midrijazi prema ISCEV protokolu, koristeći Hawlina-Konec elektrode.

Svi ispitanici pregledani su od strane jednog ispitivača na istom biomikroskopu marke *Zeiss SL 130 system*, snimke optičke koherentne tomografije snimljene su na uređaju *Optopol SOCT Copernicus HR*, a elektroretinografija je snimljena na uređaju *Roland-Consult RETI-port/scan 21* prema ISCEV kriterijima.

Sve navedeno učinjeno je pri prvom ciklusu praćenja bolesnika s unilateralnim akutnim prednjim uveitisom te kontrolnim pregledima nakon tri i šest mjeseci. S obzirom na narav samog stanja, bolesnici su bili i češće praćeni, u sklopu redovite obrade, liječenja i praćenja akutnog stanja bolesti, ali su za statističku analizu unaprijed planirana i u obzir uzeta tri pregleda kada su u ranije definiranim vremenskim intervalima kontrolnih pregleda primijenjene dijagnostičke metode snimanja.

### 4.3. Statistička analiza

Statistička obrada i analiza podataka provedena je programom *STATISTICA 6.1 StatSoft inc.*, Tulsa, Oklahoma, USA.

Za određivanje potrebne veličine uzorka (broja bolesnika) korišten je programski modul *Power Analysis-Sample Size Calculation*. Veličina uzorka je određena uz standardne pretpostavke za statističko testiranje da će se statističko testiranje provesti na razini značajnosti 5% ( $Alpha = 0,05$ ), da je snaga testa 90% ( $Power Goal = 0,90$ ), uz pretpostavku za testiranje statističke razlike unutar iste grupe ispitanika između tri odvojena pregleda u vremenskom intervalu te između svih grupa u jednakom vremenu ispitivanja da će se standardizirani efekt (razlika između aritmetičkih sredina izražena u standardnoj devijaciji) veći od 0,6 smatrati statistički značajnim. Uz te pretpostavke potrebna veličina uzorka iznosila je 15 ispitanika.

Prvu skupinu činilo je zahvaćeno oko ispitanika s akutizacijom prednjega neinfekcijskog uveitisa, drugu skupinu činilo je drugo zdravo oko istog ispitanika kod kojega pri pregledu nije bilo znakova uveitisa niti je anamnestički bilo podataka o ranije preboljenom uveitisu.

Statističko testiranje provedeno je na razini statističke značajnosti od 5%, razine pouzdanosti 95% ( $p < 0,05$  je predstavljalo statističku značajnost).

Opći podatci o bolesnicima (anamnestički podatci o dobi, spolu, dobi prve pojave prednjeg uveitisa, postojanju sistemskih bolesti koje uzrokuju uveitis) opisani su deskriptivnom statistikom (numerički podatci) i frekvencijskim tablicama (opisni podatci).

Kod statističkog testiranja kategoričke nezavisne varijable jesu oko (zahvaćeno, kontrolno) i pregled (prvi, pregled nakon tri mjeseca i pregled nakon šest mjeseci), a zavisne varijable su svi promatrani parametri. Učestalost kategorija opisnih parametara prikazana je apsolutnim brojem i postotkom. Izmjerene vrijednosti numeričkih parametara opisane su deskriptivnom statistikom i to parametrijskim statističkim mjerama (aritmetička sredina [prosjeak], standardna devijacija [SD]) i neparametrijskim statističkim mjerama (medijan, raspon).

Provjera normalnosti distribucije vrijednosti numeričkih parametara provjerena je pomoću Kolmogorov-Smirnovljevog testa, usporedbom prosjeka i medijana te koeficijentom asimetrije distribucije (Skewness) i koeficijentom spljoštenosti distribucije (Kurtosis). Pokazalo se da distribucije vrijednosti izmjerenih parametara ne



odstupaju značajno od normalne distribucije po svakom oku i po svakom pregledu. Stoga su za statističko testiranje korišteni parametrijski testovi zasnovani na prosjeku i standardnoj devijaciji (SD).

Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na vidljive promjene fundusa po pregledima provedeno je pomoću hi-kvadrat testa. Za usporedbu između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene vrijednosti OCT-a, ffERG-a i mfERG-a po pregledima te za usporedbu između vrijednosti OCT-a, ffERG-a i mfERG-a po pregledima kod zahvaćenog i kontrolnog oka korišteni su analiza varijance za ponovljena mjerenja (ANOVA) i Fisherov LSD test u okviru analize varijance, a za vidljive promjene fundusa korišten je hi-kvadrat test.

Povezanost demografskih karakteristika bolesnika s nalazima OCT-a i ERG-a kod istih bolesnika testirana je na sljedeći način: povezanost spola korištenjem t-testa za nezavisne uzorke, povezanost dobi, broj godina od prve pojave uveitisa te broja ataka uveitisa korištenjem korelacije, a povezanost sistemske bolesti korištenjem analize varijance (ANOVA).

Rezultati dobiveni statističkom obradom prikazani su grafički i tablično.

#### **4.4. Etički aspekti istraživanja**

Ovo prospektivno istraživanje započelo je dobivanjem odobrenja Etičkog povjerenstva Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Istraživanje je provedeno u sklopu redovnog rada oftalmološke ambulante Klinike za očne bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb u skladu sa svim primjenjivim smjernicama kojima se osigurava pravilno provođenje i sigurnost ispitanika koji sudjeluju u znanstvenom istraživanju, uključujući Helsinšku deklaraciju, osnove dobre kliničke prakse, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (RH) i Zakon o pravima pacijenata RH. Ispitanici su bili upoznati s naravi i ciljem istraživanja, uz dani potpisani informirani pristanak.

## 5 REZULTATI

### 5.1. Demografska obilježja ispitanika

U ovo prospektivno istraživanje inicijalno je uključen 31 ispitanik, ali je kod pet ispitanika dijagnosticiran infektivni uzrok prednjeg uveitisa, a sedam ispitanika je isključeno iz statističke analize jer su odustali od redovnih dolazaka na planirane kontrolne preglede sa snimanjem dijagnostičkih pretraga.

Analizirani su podaci 19 ispitanika u rasponu dobi od 21 do 69 godina, obaju spolova, među kojima 12 žena (63,2%) i 7 muškaraca (36,8%). Prosječna životna dob ispitanika prilikom prvog pregleda u ovom istraživanju bila je 46,9 godina, a medijan dobi 45 godina.

Prosječna dob prve pojave uveitisa bila je 43,9 godina, a medijan dobi 43 godine. Prosječan broj godina od prve pojave uveitisa do prvog pregleda u istraživanju iznosi 2,9 godina (raspon 0 – 15 godina).

Statistički pokazatelji demografskih obilježja prikazani su u tablicama 9 i 10.

Tablica 9. Demografska obilježja ispitanika prema spolu

Spol	Broj	%
Muški	7	36,8
Ženski	12	63,2
Ukupno	19	100,0

Tablica 10. Demografska obilježja ispitanika prema dobi i broju godina od prve pojave uveitisa

Parametar	Prosjek godina	95% interval pouzdanosti	Medijan	Raspon	SD
Dob prilikom prvog pregleda u istraživanju	46,9	40,5 – 53,3	45,0	21 – 69	13,34
Dob prve pojave uveitisa	43,9	37,8 – 50,1	43,0	20 – 69	12,82
Broj godina od prve pojave uveitisa	2,9	0,8 – 5,1	1,0	0 – 15	4,43

(SD – standardna devijacija)

Od ukupno 19 analiziranih ispitanika, njih 11 (57,9%) u anamnezi je imalo preboljeli akutni prednji uveitis, dok se u osam ispitanika (42,11%) uveitis javio prvi put. Kod ispitanika koji su već preboljeli uveitis na zahvaćenom oku, ovisno o broju godina koliko je prošlo od prve pojave uveitisa, dva ispitanika (10,53%) su imala do tri atake uveitisa u prvoj godini, tri ispitanika (15,79%) su imala do pet ataka uveitisa u dvije godine, dva ispitanika (10,53%) su imala do pet ataka uveitisa u tri godine. Dva ispitanika (10,53%) su imala do deset ataka uveitisa u šest, odnosno devet godina od prve pojave uveitisa. Jedan ispitanik (5,26%) je imao petnaest ataka uveitisa u dvanaest godina, a jedan ispitanik (5,26%) je imao dvanaest ataka uveitisa u petnaest godina od prve pojave uveitisa. U prosjeku se kod svih ispitanika akutni prednji uveitis javio tri puta ili rjeđe u godini dana.

Lijevo oko je bilo zahvaćeno kod devet ispitanika (47,4%), a desno kod deset ispitanika (52,6%).

Što se tiče prisutnosti sistemske dijagnoze, četiri ispitanika (21,1%) do sada nemaju dijagnosticiranu sistemska bolest, sedam ispitanika (36,84%) ima HLA-B27 pozitivni ankilozantni spondilitis, od kojih jedan ima i arterijsku hipertenziju, dvoje ispitanika (10,53%) ima upalnu bolest crijeva, troje ispitanika (15,8%) boluje od reumatske bolesti, a jedan ispitanik ima autoimuni tireoiditis (5,3%). Sveukupno tri ispitanika (koji su stariji od 60 godina) imaju arterijsku hipertenziju (15,79%).

Svim ispitanicima učinjena je HLA tipizacija. Najveći broj ispitanika, njih 11 (57,9%) je HLA-B27 pozitivan, od čega se kod četiri ispitanika (21,05%) radilo o prvom nastupu AAU-a u sklopu kojega je navedeni lokus tada otkriven, a sedmero ispitanika (36,84%) je od ranije imalo nalaz HLA-B27 pozitiviteta. Četiri ispitanika (21,05%) je HLA-B18 pozitivan, tri ispitanika (15,79%) imaju HLA-A2 i HLA-DR7 pozitivitet, ostale pojedinosti prikazane su u tablici 11. Nije zamijećena razlika u rekurenciji uveitisa ovisno o HLA-B27 pozitivitetu.

Tablica 11. HLA status ispitanika

<b>HLA pozitivitet</b>	<b>Broj ispitanika</b>	<b>% pozitivnih ispitanika</b>
HLA-A1	2	10,53%
HLA-A2	3	15,79%
HLA-A3	1	5,26%
HLA-A23	1	5,26%
HLA-A24	1	5,26%
HLA-A25	1	5,26%
HLA-A29	1	5,26%
HLA-A30	1	5,26%
HLA-A32	2	10,53%
HLA-A33	1	5,26%
HLA-A68	1	5,26%
HLA-B7	1	5,26%
HLA-B13	2	10,53%
HLA-B14	1	5,26%
HLA-B17	1	5,26%
HLA-B18	4	21,05%
HLA-B27	11	57,9%
HLA-B35	1	5,26%
HLA-B40	1	5,26%
HLA-B44	2	10,53%
HLA-B55	1	5,26%

HLA pozitivitet	Broj ispitanika	% pozitivnih ispitanika
HLA-B57	1	5,26%
HLA-B60	1	5,26%
HLA-DR4	2	10,53%
HLA-DR7	3	15,79%
HLA-DR8	1	5,26%
HLA-DR11	1	5,26%
HLA-DR13	2	10,53%
HLA-DR14	1	5,26%
HLA-DR15	1	5,26%
HLA-DR16	2	10,53%
HLA-DR17	1	5,26%

(HLA – humani leukocitni antigen)

## **5.2. Klinička obilježja ispitanika na oftalmološkim pregledima**

### **5.2.1. Vidna oštrina zahvaćenog i kontrolnog oka**

Prosječna najbolje korigirana vidna oštrina (NKVO) zahvaćenog oka pri prvom pregledu, prema logMAR ljestvici, bila je 0,163 (SD 0,167), a na kontrolnom pregledu nakon tri i šest mjeseci bila je jednake vrijednosti i iznosila je 0,037 (SD 0,083) (tablica 12).

Prosječna NKVO kontrolnog oka pri prvom pregledu, prema logMAR ljestvici, bila je jednaka NKVO na kontrolnom pregledu nakon tri i šest mjeseci te je iznosila 0,005 (SD 0,023) (tablica 13).

Tablica 12. Prosječna NKVO zahvaćenog oka po pregledima

Pregled	Snellen prosjek	logMAR prosjek	SD
prvi pregled	0,69	0,163	0,167
nakon tri mjeseca	0,92	0,037	0,083
nakon šest mjeseci	0,92	0,037	0,083

(NKVO – najbolje korigirana vidna oština, logMAR – mjerna jedinica vidne oštine, SD – standardna devijacija)

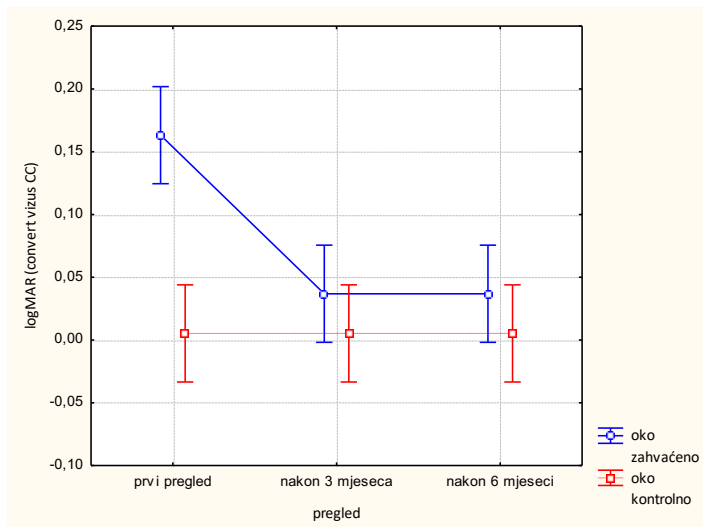
Tablica 13. Prosječna NKVO kontrolnog oka po pregledima

Pregled	Snellen prosjek	logMAR prosjek	SD
prvi pregled	0,99	0,005	0,023
nakon tri mjeseca	0,99	0,005	0,023
nakon šest mjeseci	0,99	0,005	0,023

(NKVO – najbolje korigirana vidna oština, logMAR – mjerna jedinica vidne oštine, SD – standardna devijacija)

#### 5.2.1.1. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na NKVO po pregledima

Testiranje statističke razlike provedeno je pomoću analize varijance za ponovljena mjerenja i Fisherovim LSD testom u okviru analize varijance (ANOVA).



Graf 1. Statistička razlika najbolje korigirane vidne oštine između zahvaćenog i kontrolnog oka prema pregledima

Graf vezan za analizu varijance za ponovljena mjerenja pokazuje da je kod prvog pregleda NKVO zahvaćenog oka statistički značajno većih logMAR vrijednosti nego kod kontrolnog oka ( $p < 0,001$ ) te da je NKVO zahvaćenog oka kod prvog pregleda statistički značajno većih logMAR vrijednosti nego kod pregleda nakon tri i šest mjeseci ( $p < 0,001$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p > 0,05$ ) (graf 1).

### 5.2.2. Kliničke karakteristike zahvaćenog i kontrolnog oka na biomikroskopu

Ispitivane varijable upale na prednjem segmentu oka bile su podražaj (ovisno o opsegu – cilijarni/episkleralni, konjunktivalni i miješani), precipitati rožnice, upalne stanice u POS-u, hipopion, sinehije i katarakta, kojima se označava oblik uveitisa kod zahvaćenog oka.

Najčešća promjena na prednjem segmentu zahvaćenog oka bili su precipitati endotela kod 14 ispitanika (73,68%), miješani podražaj kod osam ispitanika (42,11%), konjunktivalni podražaj kod osam ispitanika (42,11%). Pet ispitanika (26,32%) imalo je prisutne stražnje sinehije pri prvom pregledu (ali u manje od 180° opsega kuta). Cilijarni/episkleralni podražaj prvi prvom pregledu bio je prisutan kod troje ispitanika (15,79%), hipopion kod dvoje ispitanika (10,53%).

Sedmero ispitanika (36,84%) na prvom pregledu imalo je kataraktu. Prema LOCS sustavu, šestoro ispitanika imalo je NO1-NC1 tip katarakte, a jedan ispitanik NO2-NC2 tip katarakte te kao takve nisu bile otežavajući čimbenik za snimanje daljnjih pretraga. Od navedenih sedmero ispitanika, kod troje ispitanika (15,79%) prednji uveitis se javio prvi put. Kod četvero ispitanika, koji su ujedno svi životne dobi 64 godine ili stariji, katarakta je jednaka na zahvaćenom i kontrolnom, zdravom oku te ne ukazuje na promjene isključivo vezane uz sami uveitis. Što se tiče povezanosti s HLA-B27 lokusom, samo jedan od ispitanika s kataraktom (5,26%) nema navedenu povezanost. Na kontrolnim pregledima nakon tri i šest mjeseci još je jedan ispitanik u dobi 49 godina s prvim nastupom uveitisa razvio kataraktu na zahvaćenom oku, dok je kontrolno oko toga istog ispitanika bilo urednog statusa.

Prema broju prisutnih upalnih stanica u POS-u, prema SUN kriterijima, 12 ispitanika (63,16%) imalo je stupanj upale 1+, tri ispitanika (15,79%) imala su stupanj upale 2+, a po dva ispitanika (10,53%) su imala stupanj upale 0,5+ i 3+.

Od pet ispitanika (26,32%) koji su imali sinehije na prvom pregledu, dvoje je u anamnezi imalo ranije preboljeli uveitis (10,53%), dok su sinehije u akutnoj fazi bile prisutne kod troje ispitanika (15,79%) kojima je ovo bio prvi nastup uveitisa. Dva ispitanika su bila HLA-B27 pozitivna, a troje HLA-B27 negativni, neovisno o prvom ili višestrukome nastupu AU-a.

Niti jedan ispitanik (0%) nije imao uredan nalaz zahvaćenog oka na biomikroskopiji, što se i podrazumijeva pri kliničkoj slici akutnoga prednjeg uveitisa.

U kontrolnoj skupini, 15 ispitanika (78,95%) imalo je u potpunosti uredan nalaz, bez dodatnih promjena na oku. Četiri ispitanika (21,05%) u dobi 64 godine i stariji imala su fiziološki početnu kataraktu, NO1-NC1, bez dodatnih promjena.

Na biomikroskopskom pregledu zahvaćenog oka pri kontrolnom pregledu nakon tri mjeseca, jedanaest ispitanika (58%) imalo je u potpunosti uredan nalaz, osam ispitanika (42,11%) imalo je kataraktu, od čega šest ispitanika (31,58%) bez drugih znakova upale, jedan ispitanik s kataraktom imao je i dalje prisutan episkleralni podražaj (5,26%), a jedan ispitanik s kataraktom imao je stražnje sinehije (5,26%). Na kontrolnom pregledu nakon šest mjeseci, jedanaest ispitanika (58%) imalo je u potpunosti uredan status prednjeg segmenta oka, jedan ispitanik (5,26%) imao je i dalje prisutne sinehije, ali u manje od 180° opsega kuta.



Promjene u smislu katarakte na kontrolnom pregledu nakon šest mjeseci bile su jednake statusu na kontrolnom pregledu nakon tri mjeseca, to jest, osam ispitanika (42,11%) imalo je prisutnu kataraktu na zahvaćenom oku. Vrijednosti su prikazane u tablici 14.

Tablica 14. Kliničke karakteristike zahvaćenog oka po pregledima na biomikroskopu

	Prvi pregled		Nakon 3 mjeseca		Nakon 6 mjeseci	
	Broj očiju	%	Broj očiju	%	Broj očiju	%
Konjunktivalni podražaj	8	42,11%	0	0,00%	0	0%
Cilijarni/episkleralni podražaj	3	15,79%	1	5,26%	0	0%
Miješani podražaj	8	42,11%	0	0%	0	0%
Precipitati endotela	14	73,68%	0	0%	0	0%
Stupanj upale 0*	0	0,00%	19	100%	19	100%
Stupanj upale 0,5+*	2	10,53%	0	0%	0	0%
Stupanj upale 1+*	12	63,16%	0	0%	0	0%
Stupanj upale 2+*	3	15,79%	0	0%	0	0%
Stupanj upale 3+*	2	10,53%	0	0%	0	0%
Sinehije	5	26,32%	1	5,26%	1	5,26%
Katarakta	7	36,84%	8	42,11%	8	42,11%
Hipopion	2	10,53%	0	0%	0	0%

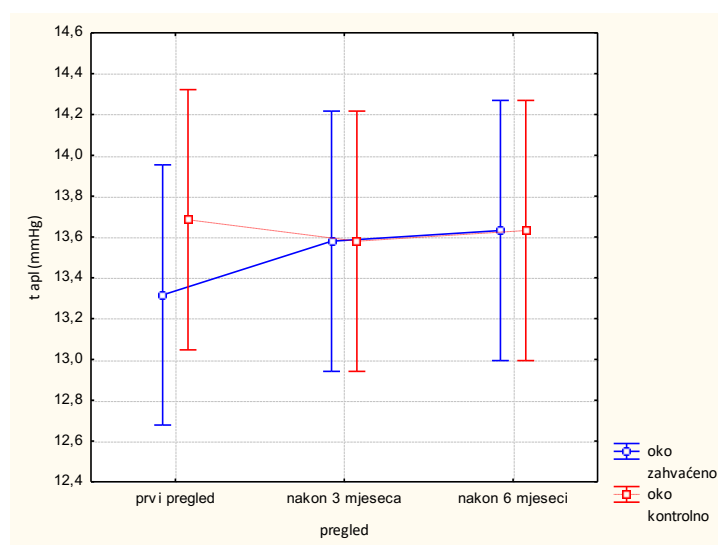
\*prema SUN kriterijima

Biomikroskopski status oka u kontrolnoj skupini nakon tri i nakon šest mjeseci nije se mijenjao u odnosu na početni nalaz.

### 5.2.3. Intraokularni tlak

Prosječna vrijednost intraokularnog tlaka na zahvaćenom oku pri prvom pregledu iznosila je 13 mm Hg (SD 2,162), nakon tri mjeseca 14 mm Hg (SD 0,769) te nakon šest mjeseci 14 mm Hg (SD 1,116).

Prosječna vrijednost intraokularnog tlaka na kontrolnom oku pri prvom pregledu iznosila je 14 mm Hg (SD 1,765), nakon tri mjeseca 14 mm Hg (SD 0,769) te nakon šest mjeseci također 14 mm Hg (SD 1,257).



Graf 2. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na intraokularni tlak po pregledima

Analiza varijance za ponovljena mjerenja i Fisherov LSD test u okviru analize varijance (ANOVA) pokazuje da se vrijednosti intraokularnog tlaka statistički značajno ne razlikuju u periodu praćenja niti u odnosu zahvaćenog i kontrolnog oka ( $p > 0,05$ ) (graf 2).

### 5.2.4. Očna pozadina (fundus)

Šestero ispitanika (31,58%) imalo je klinički vidljiv edem makule na zahvaćenom oku prilikom prvog pregleda, od toga je četvero ispitanika (21,05%) HLA-B27 pozitivno. Snimanjem optičke koherentne tomografije uočeno je da još jedan

ispitanik (HLA-B27+) ima edem makule koji se nije jasno razlučio pregledom fundusa indirektnom oftalmoskopijom, što sve zajedno čini sedam ispitanika s edemom makule (36,84%). Na kontrolnom pregledu nakon tri mjeseca četvero je ispitanika (21,05%) i dalje imalo UME (dvoje su HLA-B27+), a makularni edem ostao je prisutan kod dvoje ispitanika (10,53%), ujedno HLA-B27 pozitivnih, na pregledu nakon šest mjeseci. Vidljive konstitucijske promjene na prvom pregledu imala su dva ispitanika (10,53%) starija od 60 godina. Oni su imali jednake promjene na zahvaćenom i kontrolnom oku. Te promjene odgovaraju početnim aterosklerotskim promjenama fundusa zrelije životne dobi te se nisu promijenile tijekom istraživanja.

Hi-kvadrat test pokazuje da postoji statistički značajna razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na vidljive promjene fundusa kod prvog pregleda (hi-kvadrat=8,581,  $p=0,003$ ) i kod kontrolnog pregleda nakon tri mjeseca (hi-kvadrat=4,471,  $p=0,034$ ), a ne postoji statistički značajna razlika kod kontrolnog pregleda nakon šest mjeseci (hi-kvadrat=2,111,  $p=0,146$ ).

### **5.3. Rezultati snimanja optičke koherentne tomografije**

#### **5.3.1. Centralna debljina makule (CFT, engl. *central field thickness*)**

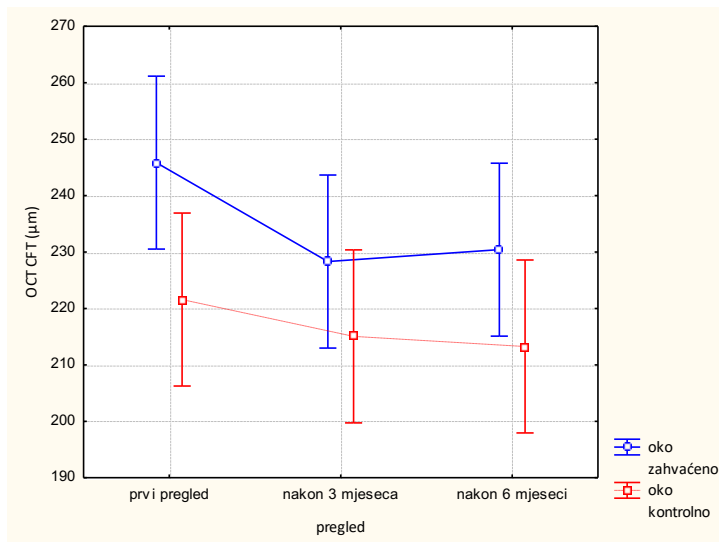
##### **5.3.1.1. Deskriptivna statistika centralne debljine makule**

Prosječna vrijednost debljine centralnog dijela makule zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 245,8  $\mu\text{m}$  (SD 43,9), nakon tri mjeseca 228,3  $\mu\text{m}$  (SD 23,1) te nakon šest mjeseci 230,4  $\mu\text{m}$  (SD 54,2).

Prosječna vrijednost debljine centralnog dijela makule kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 221,6  $\mu\text{m}$  (SD 28,99), nakon tri mjeseca 215,1  $\mu\text{m}$  (SD 17,2) te nakon šest mjeseci 213,3  $\mu\text{m}$  (SD 16,7).

### 5.3.1.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na prosječnu vrijednost debljine centralnog dijela makule po pregledima

Za testiranje statističke razlike korištena je analiza varijance za ponovljena mjerenja i Fisherov LSD test u okviru analize varijance.



Graf 3. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na centralnu debljinu makule po pregledima

Pokazuje se da je centralna debljina makule (CFT) zahvaćenog oka statistički značajno viša od CFT-a kontrolnog oka kod prvog pregleda ( $p < 0,05$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p > 0,05$ ) (graf 3).

## 5.3.2. Volumen makule

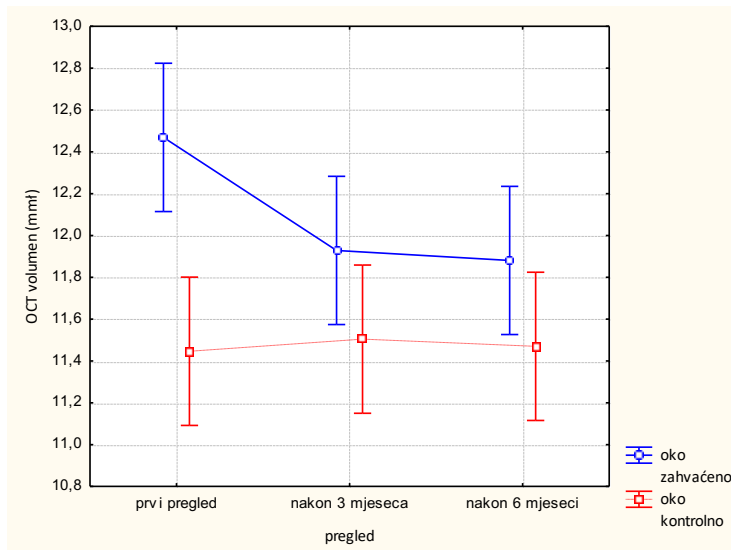
### 5.3.2.1. Deskriptivna statistika volumena makule

Prosječna vrijednost volumena makule zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je  $12,47 \text{ mm}^3$  (SD 0,91), nakon tri mjeseca  $11,93 \text{ mm}^3$  (SD 0,798) te nakon šest mjeseci  $11,88 \text{ mm}^3$  (SD 1,12).

Prosječna vrijednost volumena makule kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je  $11,45 \text{ mm}^3$  (SD 0,56), nakon tri mjeseca  $11,504 \text{ mm}^3$  (SD 0,53) te nakon šest mjeseci  $11,47 \text{ mm}^3$  (SD 0,596).

### 5.3.2.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na volumen makule po pregledima

Za testiranje statističke razlike korištena je analiza varijance za ponovljena mjerenja i Fisherov LSD test u okviru analize varijance.



Graf 4. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na volumen makule po pregledima

Iz grafa je vidljivo da je volumen makule zahvaćenog oka statistički značajno viši od volumena makule kontrolnog oka kod prvog pregleda ( $p < 0,001$ ) te da je volumen makule zahvaćenog oka statistički značajno viši kod prvog pregleda od volumena makule kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p = 0,035$ ) i kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p = 0,022$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p > 0,05$ ) (graf 4).

### 5.3.3. Prosječna debljina makule

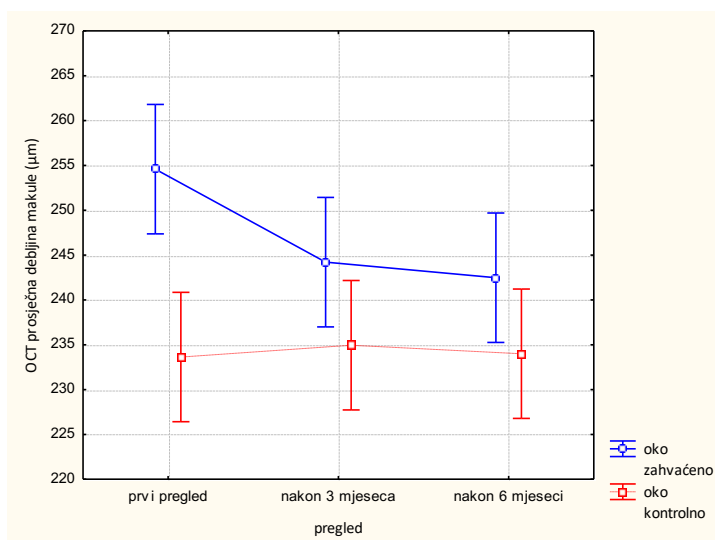
#### 5.3.3.1. Deskriptivna statistika prosječne debljine makule

Prosječna vrijednost debljine makule zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je  $254,6 \mu\text{m}$  (SD 18,7), nakon tri mjeseca  $244,2 \mu\text{m}$  (SD 15,8) te nakon šest mjeseci  $242,5 \mu\text{m}$  (SD 22,7).

Prosječna vrijednost debljine makule kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 233,6  $\mu\text{m}$  (SD 11,5), nakon tri mjeseca 235  $\mu\text{m}$  (SD 10,9) te nakon šest mjeseci 243  $\mu\text{m}$  (SD 12,2).

### 5.3.3.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na prosječnu debljinu makule po pregledima

Za testiranje statističke razlike korištena je analiza varijance za ponovljena mjerenja i Fisherov LSD test u okviru analize varijance.



Graf 5. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na prosječnu debljinu makule po pregledima

Pokazuje se da je prosječna debljina makule zahvaćenog oka statistički značajno viša od prosječne debljine makule kontrolnog oka kod prvog pregleda ( $p < 0,001$ ) te da je OCT-om verificirana prosječna debljina makule zahvaćenog oka statistički značajno viša kod prvog pregleda u odnosu na prosječnu debljinu makule kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p = 0,047$ ), i kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p = 0,021$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p > 0,05$ ) (graf 5).

## 5.4. Korelacija nalaza kliničkog pregleda i nalaza OCT-a

### 5.4.1. Korelacija nalaza vidne oštine i nalaza OCT-a

Korelacija između najbolje korigirane vidne oštine izražene u logMAR vrijednostima zahvaćenog oka i nalaza optičke koherentne tomografije pripadajućeg oka pokazala je da postoji statistički značajna povezanost u svim parametrima OCT-a. Oči s aktivnim uveitisom imaju slabiju vidnu oštrinu uz veće vrijednosti centralne debljine makule, volumena i prosječne debljine makule te se navedene vrijednosti smanjuju na kontrolnim pregledima nakon tri i šest mjeseci. Rezultati su navedeni u idućoj tablici.

Tablica 15. Statistički značajna korelacija između najbolje korigirane vidne oštine i nalaza optičke koherentne tomografije

	NKVO (logMAR) koeficijent korelacije	p vrijednost
OCT CFT ( $\mu\text{m}$ )	0,3247	$p < 0,001$
OCT volumen ( $\text{mm}^3$ )	0,3908	$p < 0,001$
OCT prosječna debljina makule ( $\mu\text{m}$ )	0,3904	$p < 0,001$

(NKVO – najbolje korigirana vidna oštrina, OCT – optička koherentna tomografija, CFT – centralna debljina makule, engl. *central field thickness*)

### 5.4.2. Korelacija stupnja upale na prednjem segmentu oka i nalaza OCT-a

Korelacija između stupnja upale zahvaćenog oka i nalaza optičke koherentne tomografije pripadajućeg oka pokazala je da postoji pozitivna korelacija između parametara OCT-a (centralna debljina makule, volumen i prosječna debljina makule), ali bez statistički značajne povezanosti. Ti rezultati pokazuju da je u očima s aktivnim uveitisom to viša vrijednost parametara OCT-a što je veći stupanj upale, ali da te varijable nisu statistički značajno direktno povezane. Podatci su navedeni u idućoj tablici.

Tablica 16. Korelacija između stupnja upale i nalaza optičke koherentne tomografije

	Stupanj upale koeficijent korelacije	p vrijednost
OCT CFT ( $\mu\text{m}$ )	0,3044	p=0,205
OCT volumen ( $\text{mm}^3$ )	0,1583	p=0,518
OCT prosječna debljina makule ( $\mu\text{m}$ )	0,1550	p=0,526

(OCT – optička koherentna tomografija, CFT – centralna debljina makule, engl. *central field thickness*)

## 5.5. Rezultati snimanja „full field“ elektroretinografije

### 5.5.1. Skotopički 0,01 ERG – b-val

#### 5.5.1.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije skotopičkog 0,01 b-vala ffERG-a

Prosječna vrijednost amplitude skotopičkog 0,01 b-vala ffERG-a zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 155  $\mu\text{V}$  (SD 82,303), nakon tri mjeseca 136  $\mu\text{V}$  (SD 73,536) te nakon šest mjeseci 147  $\mu\text{V}$  (SD 41,726).

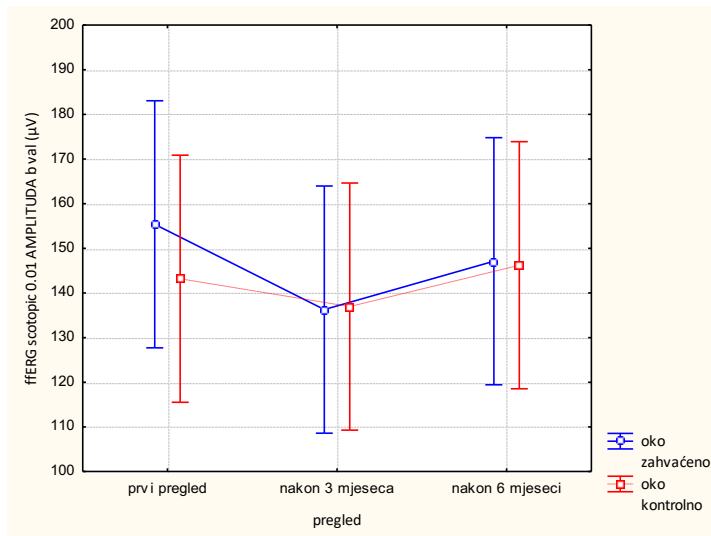
Prosječna vrijednost amplitude skotopičkog 0,01 b-vala ffERG-a kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 143  $\mu\text{V}$  (SD 51,365), nakon tri mjeseca 137  $\mu\text{V}$  (SD 60,560) te nakon šest mjeseci 146  $\mu\text{V}$  (SD 44,711).

Prosječna vrijednost latencije skotopičkog 0,01 b-vala ffERG-a zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 93,5 msec (SD 6,425), nakon tri mjeseca 87,5 msec (SD 10,806) te nakon šest mjeseci 92,51 msec (SD 7,8).

Prosječna vrijednost latencije skotopičkog 0,01 b-vala ffERG-a kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 89,3 msec (SD 7,020), nakon tri mjeseca 87,38 msec (SD 8,353) te nakon šest mjeseci 90,9 msec (SD 8,524).

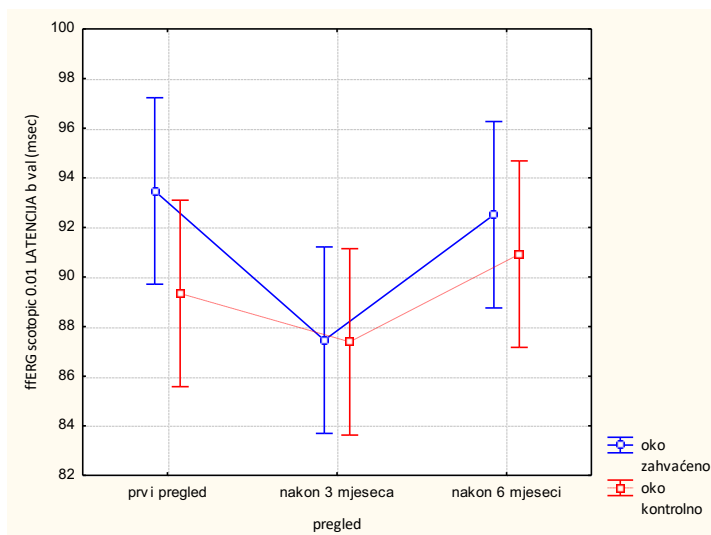


### 5.5.1.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu i latenciju skotopičkog 0,01 b-vala po pregledima



Graf 6. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu b-vala skotopičkog 0,01 ERG-a po pregledima

Pokazuje se da nema statistički značajne razlike između amplitude skotopičkog 0,01 b-vala zahvaćenog i kontrolnog oka kod sva tri pregleda te da nema statistički značajne razlike između pregleda zahvaćenog i kontrolnog oka ( $p > 0,05$ ) (graf 6).



Graf 7. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na latenciju b-vala skotopičkog 0,01 ERG-a po pregledima

Pokazuje se da je latencija skotopičkog 0,01 b vala zahvaćenog oka kod prvog pregleda statistički značajno dulja nego kod kontrolnog pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,027$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 7).

## **5.5.2. Skotopički 3,0 ERG – a-val**

### **5.5.2.1 Deskriptivna statistika amplitude i latencije skotopičkog 3,0 a-vala ffERG-a**

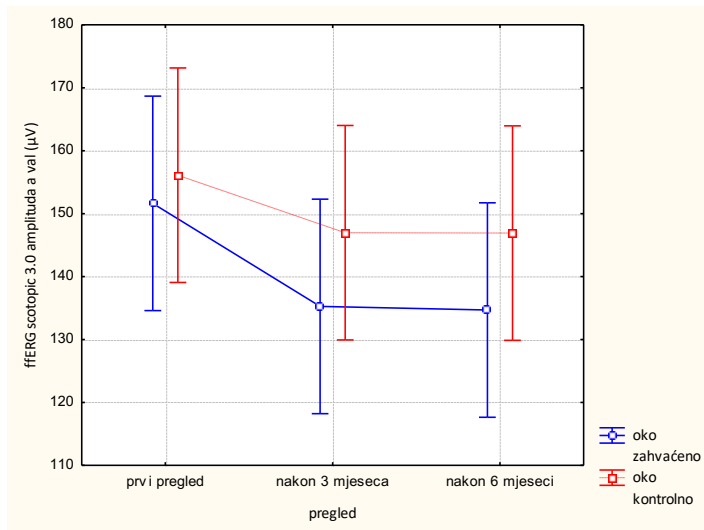
Prosječna vrijednost amplitude skotopičkog 3,0 a-vala ffERG-a zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 30  $\mu\text{V}$  (SD 6,874), nakon tri mjeseca 39  $\mu\text{V}$  (SD 9,016) te nakon šest mjeseci 29  $\mu\text{V}$  (SD 6,741).

Prosječna vrijednost amplitude skotopičkog 3,0 a-vala ffERG-a kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 41  $\mu\text{V}$  (SD 9,309), nakon tri mjeseca 39  $\mu\text{V}$  (SD 8,999) te nakon šest mjeseci 44  $\mu\text{V}$  (SD 10,098).

Prosječna vrijednost latencije skotopičkog 3,0 a-vala ffERG-a zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 21,8 msec (SD 3,221), nakon tri mjeseca 20,6 msec (SD 3,083) te nakon šest mjeseci 21,1 msec (SD 2,987).

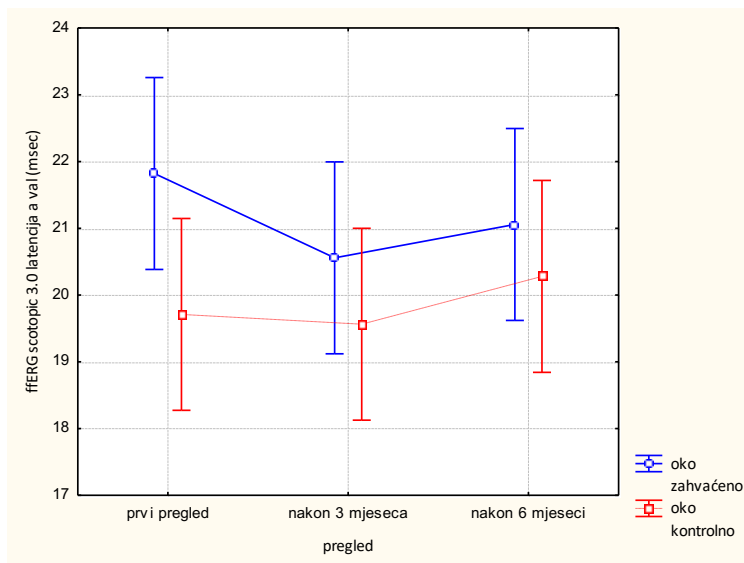
Prosječna vrijednost latencije skotopičkog 3,0 a-vala ffERG-a kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 19,7 msec (SD 3,163), nakon tri mjeseca 19,6 msec (SD 3,254) te nakon šest mjeseci 20,3 msec (SD 3,290).

### 5.5.2.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu i latenciju skotopičkog 3,0 a-vala po pregledima



Graf 8. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu a-vala skotopičkog 3,0 ERG-a po pregledima

Pokazuje se da nema statistički značajne razlike u amplitudi skotopičkog 3,0 a-vala između zahvaćenog i kontrolnog oka kod sva tri pregleda te da nema statistički značajne razlike između pregleda zahvaćenog i kontrolnog oka ( $p > 0,05$ ) (graf 8).



Graf 9. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na latenciju skotopičkog 3,0 a-vala po pregledima

Pokazuje se da je latencija skotopičkog 3,0 a-vala statistički značajno dulja kod zahvaćenog oka u odnosu na kontrolno oko kod prvog pregleda ( $p=0,042$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 9).

### **5.5.3. Skotopički 3,0 ERG – b-val**

#### **5.5.3.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije skotopičkog 3,0 b-vala ffERG-a**

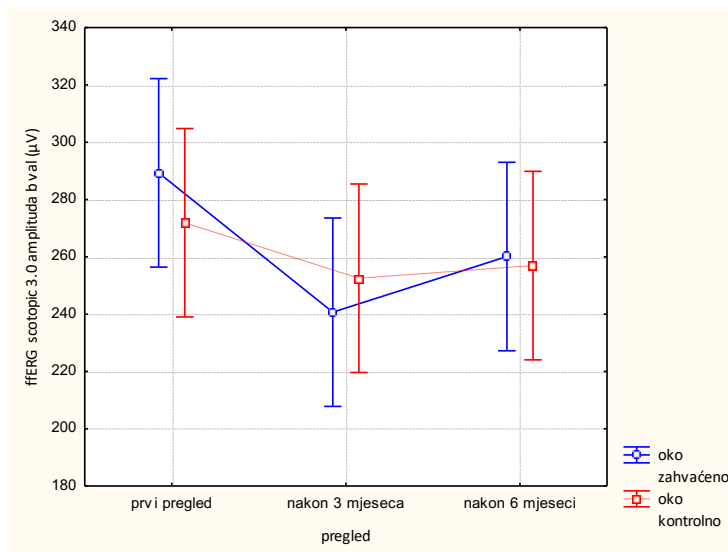
Prosječna vrijednost amplitude skotopičkog 3,0 b-vala ffERG-a zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 289  $\mu\text{V}$  (SD 69,581), nakon tri mjeseca 241  $\mu\text{V}$  (SD 70,570) te nakon šest mjeseci 260  $\mu\text{V}$  (SD 56,612).

Prosječna vrijednost amplitude skotopičkog 3,0 b-vala ffERG-a kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 272  $\mu\text{V}$  (SD 73,379), nakon tri mjeseca 253  $\mu\text{V}$  (SD 71,700) te nakon šest mjeseci 257  $\mu\text{V}$  (SD 88,550).

Prosječna vrijednost latencije skotopičkog 3,0 b-vala ffERG-a zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 48,1 msec (SD 3,473), nakon tri mjeseca 45,2 msec (SD 4,195) te nakon šest mjeseci 46,8 msec (SD 2,458).

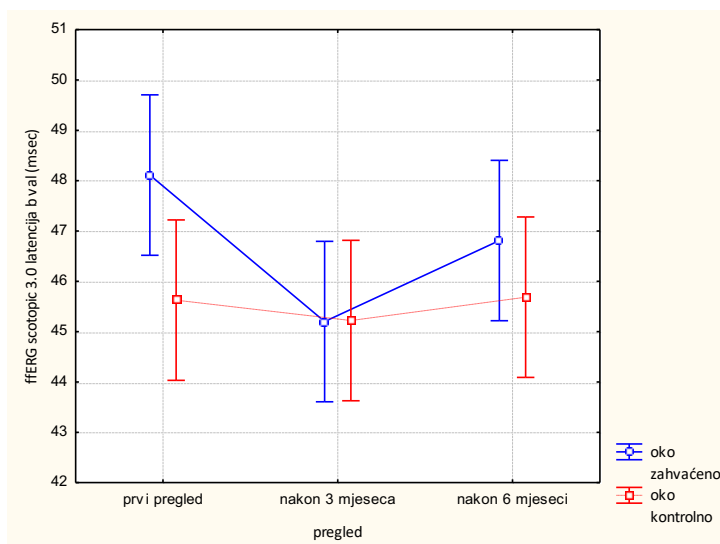
Prosječna vrijednost latencije skotopičkog 3,0 b-vala ffERG-a kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 45,6 msec (SD 3,933), nakon tri mjeseca 45,2 msec (SD 3,788) te nakon šest mjeseci 45,7 msec (SD 2,860).

### 5.5.3.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu i latenciju skotopičkog 3,0 b-vala po pregledima



Graf 10. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu skotopičkog 3,0 b-vala po pregledima

Pokazuje se da je amplituda skotopičkog 3,0 b-vala zahvaćenog oka statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,041$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 10).



Graf 11. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na latenciju skotopičkog 3,0 b-vala po pregledima

Pokazuje se da je latencija skotopičkog 3,0 b-vala zahvaćenog oka statistički značajno dulja od kontrolnog oka kod prvog pregleda ( $p=0,031$ ) te da je statistički značajno dulja kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,012$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 11).

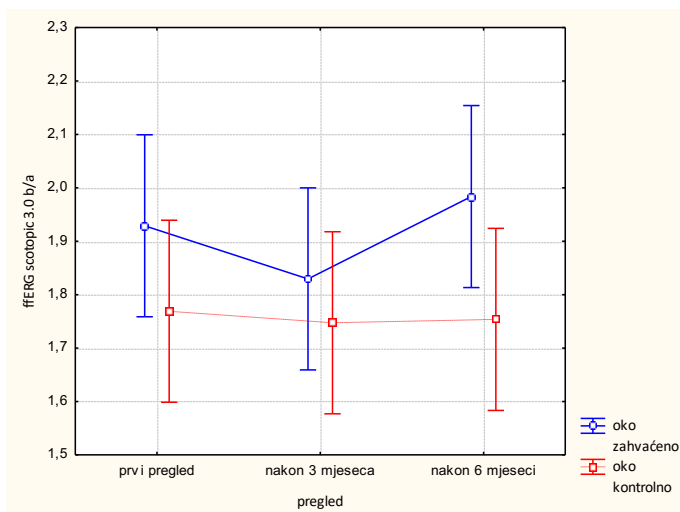
#### 5.5.4. Omjer b/a-vala skotopičkog 3,0 ERG-a

##### 5.5.4.1. Deskriptivna statistika omjera b/a-vala skotopičkog 3,0 ERG-a

Prosječna vrijednost omjera b/a-vala skotopičkog 3,0 ffERG-a zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 1,929 (SD 0,361), nakon tri mjeseca 1,829 (SD 0,419) te nakon šest mjeseci 1,984 (SD 0,507).

Prosječna vrijednost omjera b/a-vala skotopičkog 3,0 ffERG-a kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 1,769 (SD 0,344), nakon tri mjeseca 1,747 (SD 0,305) te nakon šest mjeseci 1,754 (SD 0,261).

##### 5.5.4.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na omjer b/a-vala skotopičkog 3,0 ffERG-a po pregledima



Graf 12. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu skotopičkog 3,0 b-vala po pregledima

Pokazuje se da nema statistički značajne razlike između omjera b/a-vala između zahvaćenog i kontrolnog oka kod sva tri pregleda te između pregleda zahvaćenog i kontrolnog oka ( $p>0,05$ ) (graf 12).

### **5.5.5. Skotopički 10,0 ERG – a-val**

#### **5.5.5.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije skotopičkog 10,0 a-vala ffERG-a**

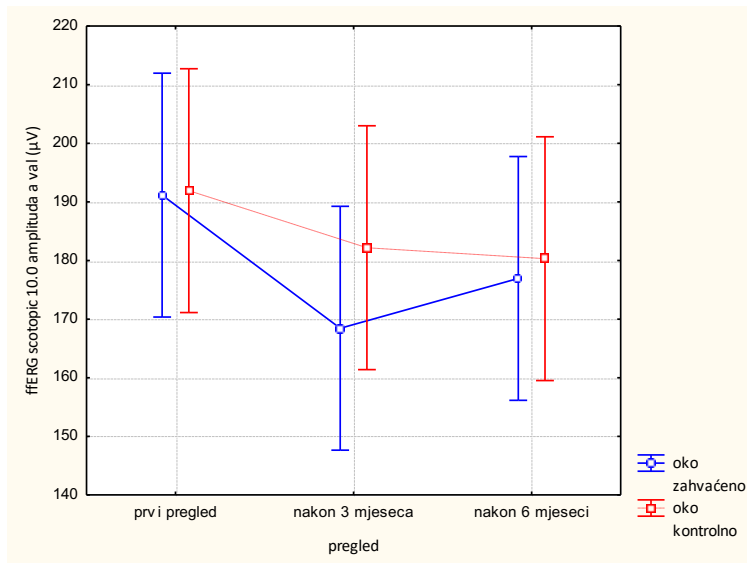
Prosječna vrijednost amplitude skotopičkog 10,0 a-vala ffERG-a zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 191  $\mu\text{V}$  (SD 43,640), nakon tri mjeseca 168  $\mu\text{V}$  (SD 42,311) te nakon šest mjeseci 177  $\mu\text{V}$  (SD 30,724).

Prosječna vrijednost amplitude skotopičkog 10,0 a-vala ffERG-a kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 192  $\mu\text{V}$  (SD 53,588), nakon tri mjeseca 182  $\mu\text{V}$  (SD 51,163) te nakon šest mjeseci 180  $\mu\text{V}$  (SD 49,247).

Prosječna vrijednost latencije skotopičkog 10,0 a-vala ffERG-a zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 17,97 msec (SD 3,173), nakon tri mjeseca 16,8 msec (SD 2,741) te nakon šest mjeseci 17,3 msec (SD 2,761).

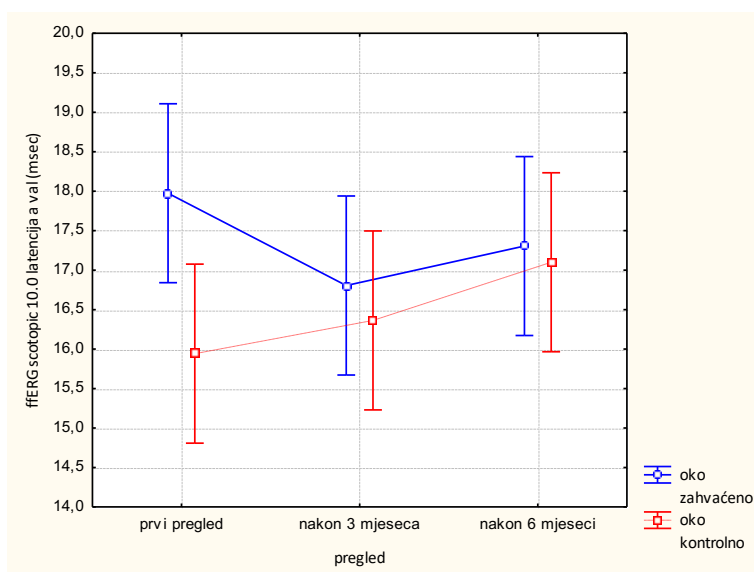
Prosječna vrijednost latencije skotopičkog 10,0 a-vala ffERG-a kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 15,9 msec (SD 1,430), nakon tri mjeseca 16,4 msec (SD 2,053) te nakon šest mjeseci 17,1 msec (SD 2,412).

### 5.5.5.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu i latenciju skotopičkog 10,0 a-vala po pregledima



Graf 13. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu skotopičkog 10,0 a-vala po pregledima

Pokazuje se da kod amplitude skotopičkog 10,0 a-vala nema statistički značajne razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka kod sva tri pregleda te da nema statistički značajne razlike između pregleda zahvaćenog i kontrolnog oka ( $p > 0,05$ ) (graf 13).





Graf 14. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na latenciju skotopičkog 10,0 a-vala po pregledima

Pokazuje se da je latencija skotopičkog 10,0 a-vala zahvaćenog oka statistički značajno dulja od one kontrolnog oka kod prvog pregleda ( $p=0,013$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 14).

#### **5.5.6. Skotopički 10,0 ERG – b-val**

##### **5.5.6.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije skotopičkog 10,0 b-vala ffERG-a**

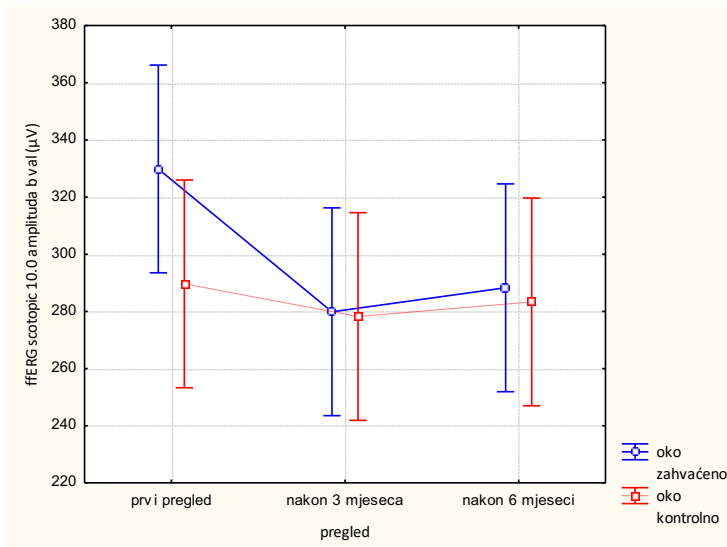
Prosječna vrijednost amplitude skotopičkog 10,0 b-vala ffERG-a zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 330  $\mu\text{V}$  (SD 75,255), nakon tri mjeseca 280  $\mu\text{V}$  (SD 97,129) te nakon šest mjeseci 288  $\mu\text{V}$  (SD 61,787).

Prosječna vrijednost amplitude skotopičkog 10,0 b-vala ffERG-a kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 290  $\mu\text{V}$  (SD 74,994), nakon tri mjeseca 278  $\mu\text{V}$  (SD 76,021) te nakon šest mjeseci 283  $\mu\text{V}$  (SD 89,474).

Prosječna vrijednost latencije skotopičkog 10,0 b-vala ffERG-a zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 45,3 msec (SD 5,121), nakon tri mjeseca 43,3 msec (SD 6,135) te nakon šest mjeseci 46,3 msec (SD 4,249).

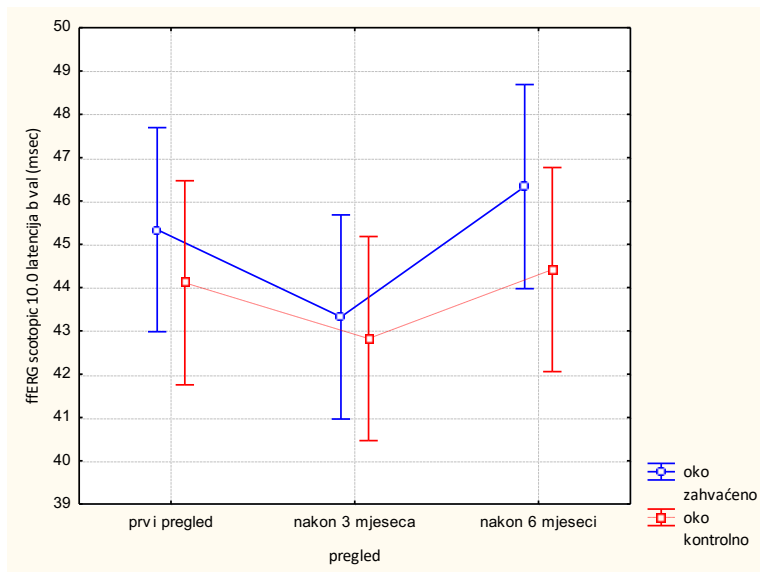
Prosječna vrijednost latencije skotopičkog 10,0 b-vala ffERG-a kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 44,1 msec (SD 4,884), nakon tri mjeseca 42,8 msec (SD 5,684) te nakon šest mjeseci 44,1 msec (SD 4,808).

### 5.5.6.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu i latenciju skotopičkog 10,0 b-vala po pregledima



Graf 15. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu skotopičkog 10,0 b-vala po pregledima

Analiza pokazuje da za amplitudu skotopičkog 10,0 b-vala nema statistički značajne razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka kod sva tri pregleda te da nema statistički značajne razlike između pregleda zahvaćenog i kontrolnog oka ( $p > 0,05$ ) (graf 15).



Graf 16. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na latenciju skotopičkog 10,0 b-vala po pregledima

Analiza pokazuje da za latenciju skotopičkog 10,0 b-vala nema statistički značajne razlike između zahvaćenog oka i kontrolnog oka kod sva tri pregleda te da nema statistički značajne razlike između pregleda zahvaćenog i kontrolnog oka ( $p > 0,05$ ) (graf 16).

### 5.5.7. Fotopički 3,0 ERG – a-val

#### 5.5.7.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije fotopičkog 3,0 a-vala ffERG-a

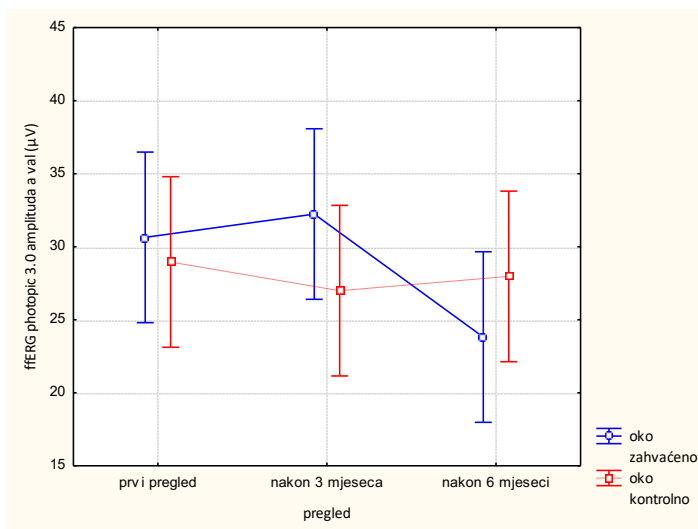
Prosječna vrijednost amplitude fotopičkog 3,0 a-vala ffERG-a zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 31  $\mu\text{V}$  (SD 15,788), nakon tri mjeseca 32  $\mu\text{V}$  (SD 20,142) te nakon šest mjeseci 24  $\mu\text{V}$  (SD 8,142).

Prosječna vrijednost amplitude fotopičkog 3,0 a-vala ffERG-a kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 29  $\mu\text{V}$  (SD 9,354), nakon tri mjeseca 27  $\mu\text{V}$  (SD 9,606) te nakon šest mjeseci 28  $\mu\text{V}$  (SD 9,394).

Prosječna vrijednost latencije fotopičkog 3,0 a-vala ffERG-a zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 15,8 msec (SD 1,484), nakon tri mjeseca 15,4 msec (SD 1,332) te nakon šest mjeseci 14,8 msec (SD 2,135).

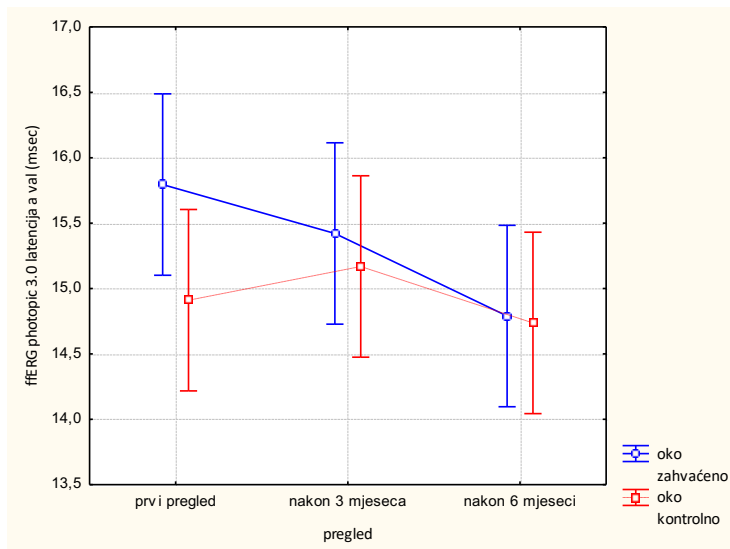
Prosječna vrijednost latencije fotopičkog 3,0 a-vala ffERG-a kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 14,9 msec (SD 1,199), nakon tri mjeseca 15,2 msec (SD 0,940) te nakon šest mjeseci 14,7 msec (SD 1,759).

### 5.5.7.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu i latenciju fotopičkog 3,0 a-vala po pregledima



Graf 17. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu fotopičkog 3,0 a-vala po pregledima

Analiza pokazuje da je amplituda fotopičkog 3,0 a-vala zahvaćenog oka statistički značajno viša kod pregleda nakon tri mjeseca nego kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,046$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 17).



Graf 18. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na latenciju fotopičkog 3,0 a-vala po pregledima

Analiza pokazuje da je latencija fotopičkog 3,0 a-vala zahvaćenog oka statistički značajno dulja kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,045$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 18).

### 5.5.8. Fotopički 3,0 ERG – b-val

#### 5.5.8.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije fotopičkog 3,0 b-vala ffERG-a

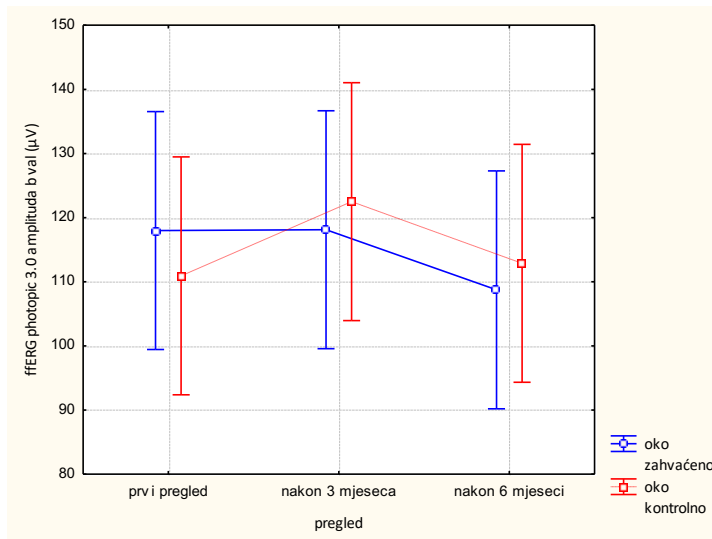
Prosječna vrijednost amplitude fotopičkog 3,0 b-vala ffERG-a zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 118  $\mu\text{V}$  (SD 45,266), nakon tri mjeseca 118  $\mu\text{V}$  (SD 52,226) te nakon šest mjeseci 108  $\mu\text{V}$  (SD 31,326).

Prosječna vrijednost amplitude fotopičkog 3,0 b-vala ffERG-a kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 111  $\mu\text{V}$  (SD 24,858), nakon tri mjeseca 123  $\mu\text{V}$  (SD 47,048) te nakon šest mjeseci 113  $\mu\text{V}$  (SD 37,282).

Prosječna vrijednost latencije fotopičkog 3,0 b-vala ffERG-a zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 30,5 msec (SD 1,899), nakon tri mjeseca 29,9 msec (SD 1,672) te nakon šest mjeseci 30,6 msec (SD 1,348).

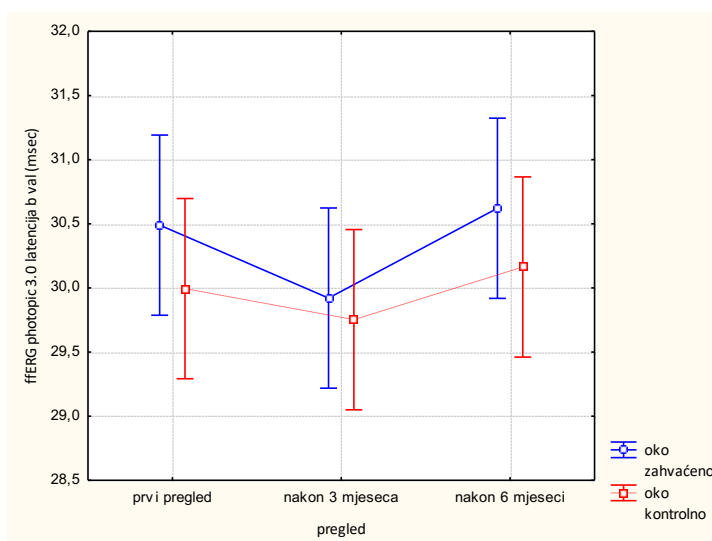
Prosječna vrijednost latencije fotopičkog 3,0 b-vala ffERG-a kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 30 msec (SD 1,478), nakon tri mjeseca 29,8 msec (SD 1,502) te nakon šest mjeseci 30,2 msec (SD 1,289).

### 5.5.8.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu i latenciju fotopičkog 3,0 b-vala po pregledima



Graf 19. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu fotopičkog 3,0 b-vala po pregledima

Navedeni graf pokazuje da kod amplitude fotopičkog 3,0 b-vala nema statistički značajne razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka kod sva tri pregleda te da nema statistički značajne razlike između pregleda zahvaćenog i kontrolnog oka ( $p > 0,05$ ) (graf 19).



Graf 20. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na latenciju fotopičkog 3,0 b-vala po pregledima

Analiza pokazuje da za latenciju fotopičkog 3,0 b-vala nema statistički značajne razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka kod sva tri pregleda te da nema statistički značajne razlike između pregleda zahvaćenog i kontrolnog oka ( $p > 0,05$ ) (graf 20).

### **5.5.9. Fotopički *flicker* 30 Hz ERG**

#### **5.5.9.1. Deskriptivna statistika amplitude N1-P1 vala i latencije P1 vala fotopičkog 30 Hz *flicker* ffERG-a**

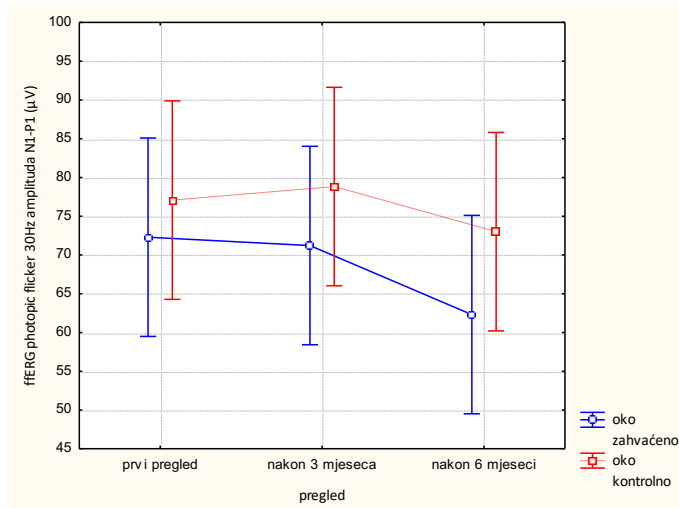
Prosječna vrijednost amplitude vala zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 73  $\mu\text{V}$  (SD 29,954), nakon tri mjeseca 71  $\mu\text{V}$  (SD 52,226) te nakon šest mjeseci 62  $\mu\text{V}$  (SD 17,839).

Prosječna vrijednost amplitude vala kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 77  $\mu\text{V}$  (SD 18,973), nakon tri mjeseca 79  $\mu\text{V}$  (SD 35,552) te nakon šest mjeseci 73  $\mu\text{V}$  (SD 29,014).

Prosječna vrijednost latencije P1 vala zahvaćenog oka pri prvom pregledu iznosila je 62,1 msec (SD 2,299), nakon tri mjeseca 61,7 msec (SD 2,493) te nakon šest mjeseci 61,5 msec (SD 1,728).

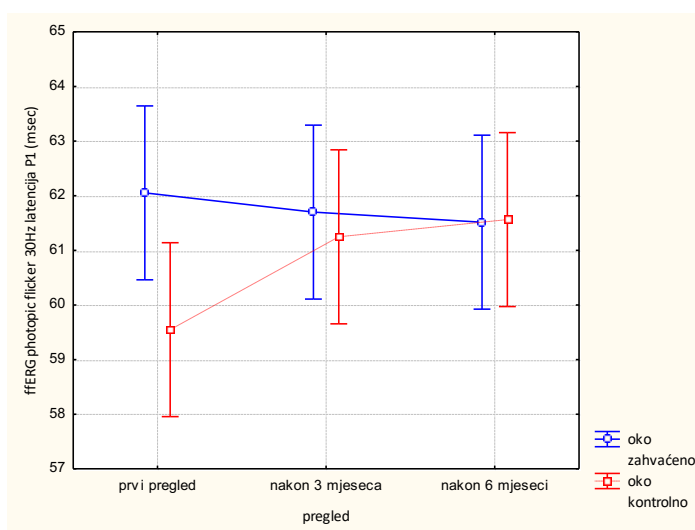
Prosječna vrijednost latencije P1 vala kontrolnog oka pri prvom pregledu iznosila je 59,6 msec (SD 7,287), nakon tri mjeseca 61,3 msec (SD 1,711) te nakon šest mjeseci 61,6 msec (SD 1,743).

### 5.5.9.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu i latenciju fotopičkog 30 Hz flicker odgovora po pregledima



Graf 21. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu fotopičkog 30 Hz flicker N1-P1 vala po pregledima

Analiza pokazuje da za amplitudu fotopičkog 30Hz flicker vala nema statistički značajne razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka kod sva tri pregleda te da nema statistički značajne razlike između pregleda zahvaćenog i kontrolnog oka ( $p > 0,05$ ) (graf 21).



Graf 22. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na latenciju fotopičkog 30 Hz flicker P1 vala po pregledima



Analiza pokazuje da je latencija fotopičkog 30 Hz *flicker* P1 vala kod zahvaćenog oka statistički značajno dulja nego kod kontrolnog oka kod prvog pregleda ( $p=0,03$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 22).

## 5.6. Rezultati snimanja multifokalne elektroretinografije

### 5.6.1. Prsten 1 mfERG-a

#### 5.6.1.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije prstena 1 mfERG-a

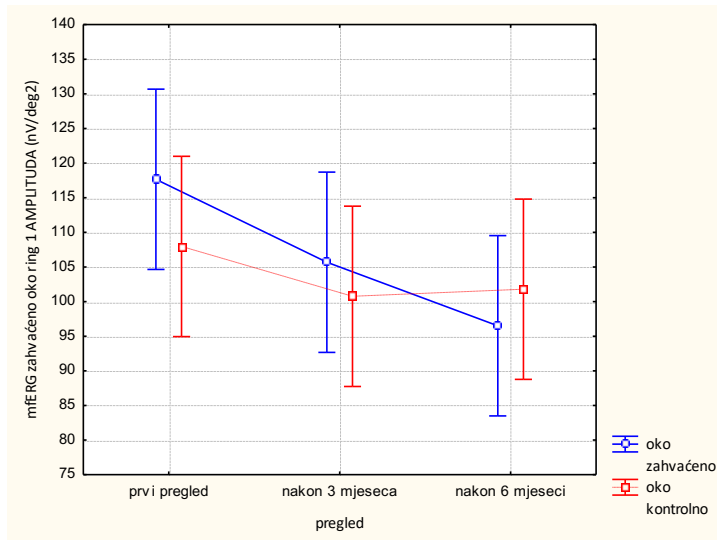
Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u prstenu 1 navedene su u tablici 17.

Tablica 17. Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u prstenu 1 po pregledima na zahvaćenom i kontrolnom oku

mfERG prsten 1					
Pregled	Oko	Amplituda prosjek (nV/deg <sup>2</sup> )	SD	Latencija prosjek (msec)	SD
1.	Zahvaćeno	117,655	27,863	45,047	3,766
	Kontrolno	107,964	32,554	44,842	2,858
2. (nakon 3 mjeseca)	Zahvaćeno	105,683	27,267	45,511	2,899
	Kontrolno	100,762	27,102	42,726	3,955
3. (nakon 6 mjeseci)	Zahvaćeno	96,504	30,155	44,858	2,811
	Kontrolno	101,786	26,375	44,426	3,300

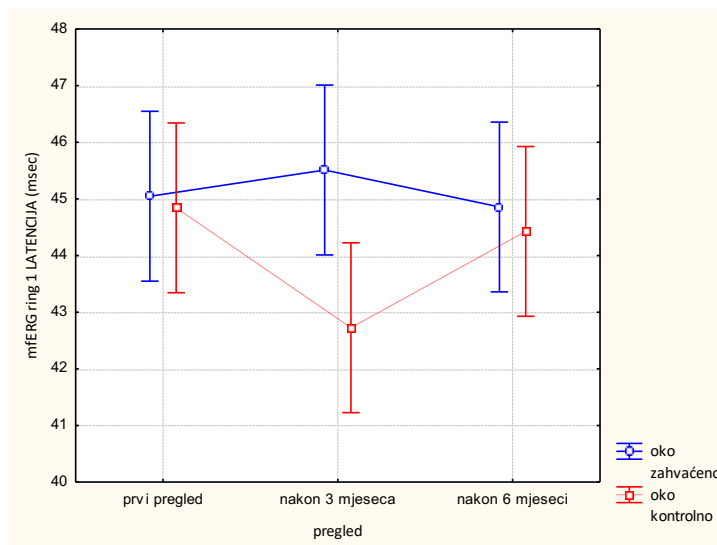
(mfERG – multifokalni elektroretinogram, SD – standardna devijacija)

### 5.6.1.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene mfERG vrijednosti prvog prstena po pregledima



Graf 23. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu vala u prstenu 1 mfERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da je amplituda vala u prstenu 1 mfERG-a zahvaćenog oka statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p < 0,05$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p > 0,05$ ) (graf 23).



Graf 24. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na latenciju vala u prstenu 1 mfERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da je latencija vala u prstenu 1 mfERG-a zahvaćenog oka statistički značajno duža od latencije vala kontrolnog oka kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,011$ ) te da je latencija vala u prstenu 1 mfERG-a kontrolnog oka kod prvog pregleda statistički granično značajno dulja nego kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,05$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 24).

## 5.6.2. Prsten 2 mfERG-a

### 5.6.2.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije prstena 2 mfERG-a

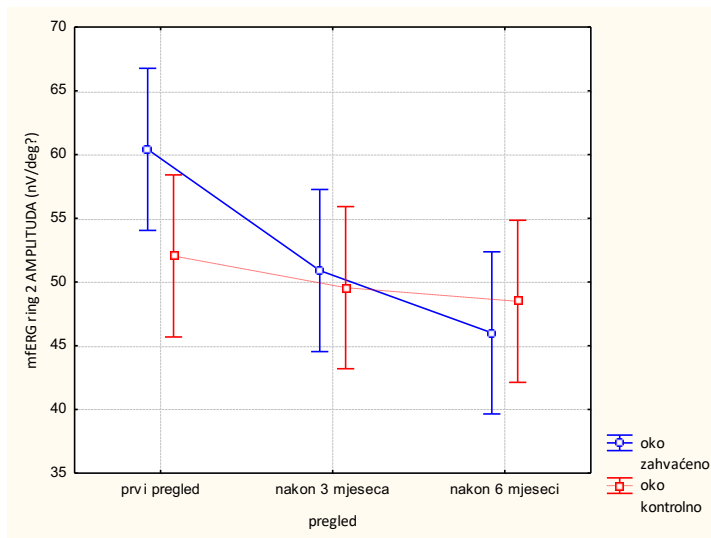
Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u prstenu 2 navedene su u tablici 18.

Tablica 18. Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u prstenu 2 po pregledima na zahvaćenom i kontrolnom oku

mfERG prsten 2					
Pregled	Oko	Amplituda prosjek (nV/deg <sup>2</sup> )	SD	Latencija prosjek (msec)	SD
1.	Zahvaćeno	60,406	15,933	41,642	2,850
	Kontrolno	52,044	14,987	40,147	3,416
2. (nakon 3 mjeseca)	Zahvaćeno	50,901	15,567	40,142	2,925
	Kontrolno	49,557	11,392	40,000	2,810
3. (nakon 6 mjeseci)	Zahvaćeno	46,006	13,161	40,305	2,788
	Kontrolno	48,484	12,239	40,605	3,261

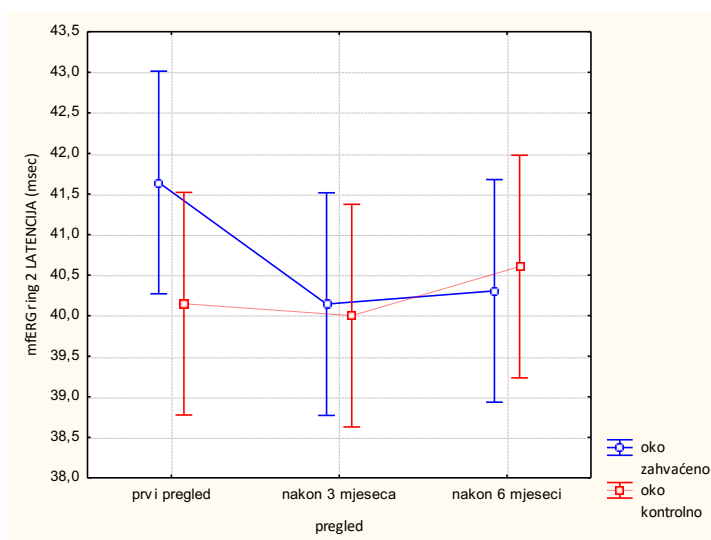
(mfERG – multifokalni elektroretinogram, SD – standardna devijacija)

### 5.6.2.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene mfERG vrijednosti drugog prstena po pregledima



Graf 25. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu vala u prstenu 2 mfERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da je amplituda vala u prstenu 2 mfERG-a zahvaćenog oka statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,039$ ) i kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,002$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 25).



Graf 26. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na latenciju vala u prstenu 2 mfERG-a po pregledima

Pokazuje se da za latenciju vala u prstenu 2 mfERG-a zahvaćenog oka nema statistički značajne razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka kod sva tri pregleda te da nema statistički značajne razlike između pregleda zahvaćenog i kontrolnog oka ( $p < 0,05$ ) (graf 26).

### 5.6.3. Prsten 3 mfERG-a

#### 5.6.3.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije prstena 3 mfERG-a

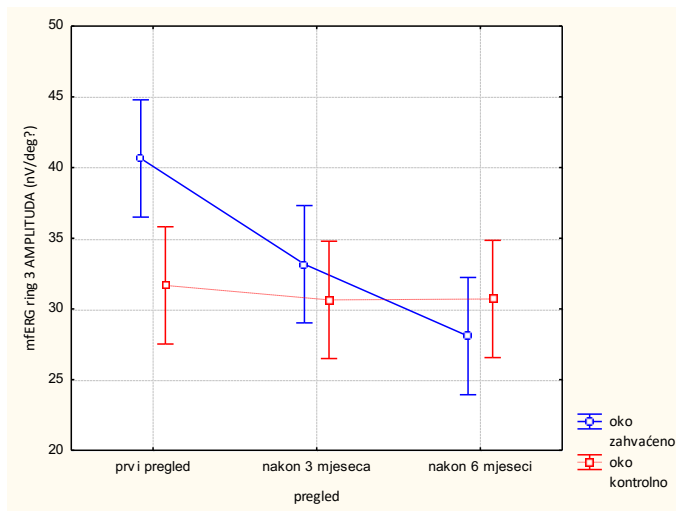
Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u prstenu 3 navedene su u tablici 19.

Tablica 19. Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u prstenu 3 po pregledima na zahvaćenom i kontrolnom oku

mfERG prsten 3					
Pregled	Oko	Amplituda prosjeak (nV/deg <sup>2</sup> )	SD	Latencija prosjeak (msec)	SD
1.	Zahvaćeno	40,641	9,046	41,189	1,350
	Kontrolno	31,666	9,306	39,900	2,716
2. (nakon 3 mjeseca)	Zahvaćeno	33,162	12,523	40,253	1,918
	Kontrolno	30,640	7,394	39,937	1,701
3. (nakon 6 mjeseci)	Zahvaćeno	28,079	9,042	40,147	1,693
	Kontrolno	30,704	6,129	39,726	2,371

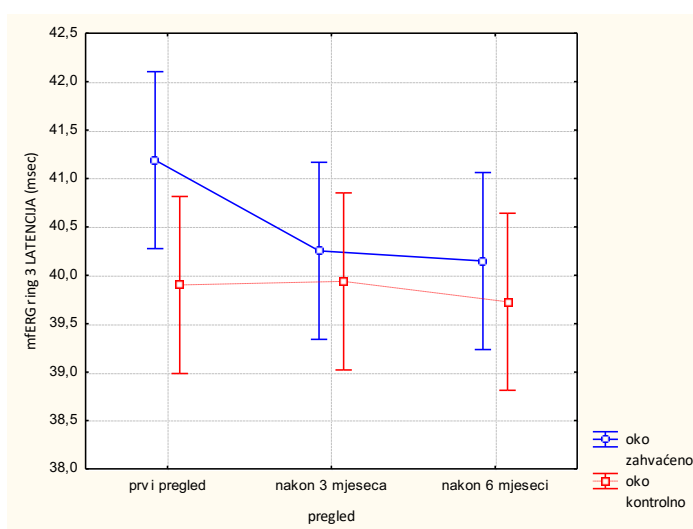
(mfERG – multifokalni elektroretinogram, SD – standardna devijacija)

### 5.6.3.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene mfERG vrijednosti trećeg prstena po pregledima



Graf 27. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu vala u prstenu 3 mfERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da je amplituda vala u prstenu 3 mfERG-a zahvaćenog oka statistički značajno viša od amplitude vala kontrolnog oka kod prvog pregleda ( $p=0,003$ ) te da je amplituda vala zahvaćenog oka statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,013$ ) i pregleda nakon šest mjeseci ( $p<0,001$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 27).



Graf 28. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na latenciju vala u prstenu 3 mfERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da latencija vala u prstenu 3 mfERG-a zahvaćenog oka statistički granično značajno duža od latencije vala kontrolnog oka kod prvog pregleda ( $p=0,051$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 28).

#### 5.6.4. Prsten 4 mfERG-a

##### 5.6.4.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije prstena 4 mfERG-a

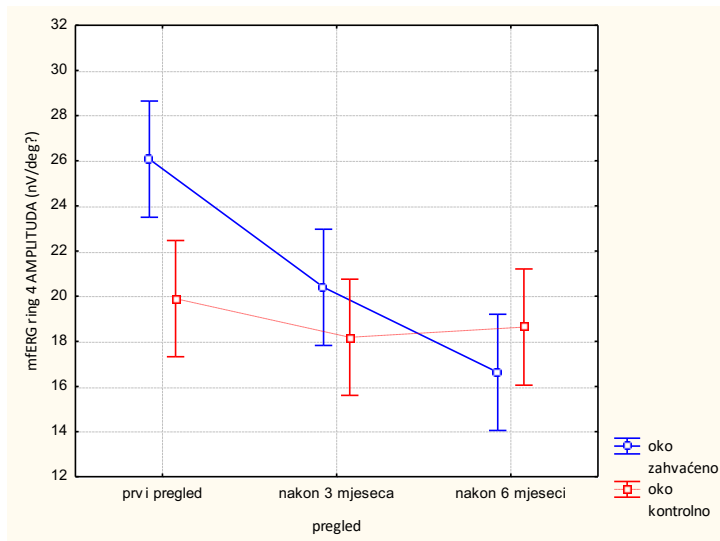
Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u prstenu 4 navedene su u tablici 20.

Tablica 20. Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u prstenu 4 po pregledima na zahvaćenom i kontrolnom oku

mfERG prsten 4					
Pregled	Oko	Amplituda prosjek (nV/deg <sup>2</sup> )	SD	Latencija prosjek (msec)	SD
1.	Zahvaćeno	26,070	5,949	41,074	1,852
	Kontrolno	19,892	4,713	40,042	1,587
2. (nakon 3 mjeseca)	Zahvaćeno	20,392	7,401	39,837	1,485
	Kontrolno	18,178	4,188	39,621	0,902
3. (nakon 6 mjeseci)	Zahvaćeno	16,624	6,340	40,147	1,801
	Kontrolno	18,631	4,698	39,674	1,556

(mfERG – multifokalni elektroretinogram, SD – standardna devijacija)

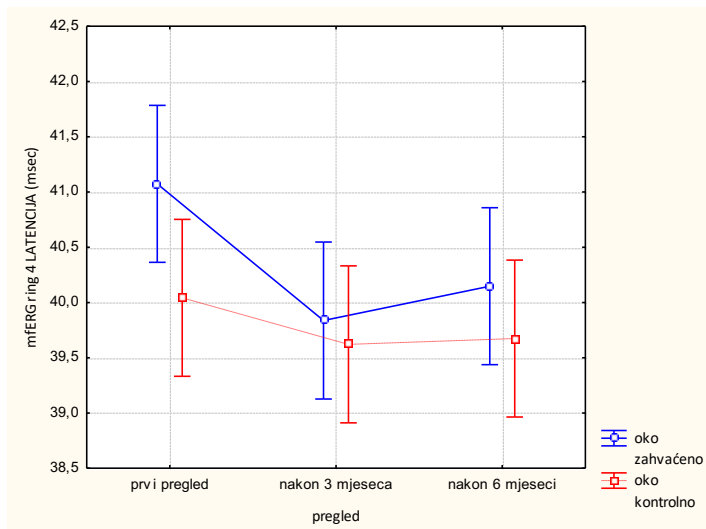
#### 5.6.4.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene mfERG vrijednosti četvrtog prstena po pregledima



Graf 29. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu vala u prstenu 4 mfERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da je amplituda vala u prstenu 4 mfERG-a zahvaćenog oka statistički značajno viša od amplitude vala kontrolnog oka kod prvog pregleda ( $p=0,001$ ) te da je amplituda vala zahvaćenog oka statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,003$ ) i pregleda nakon šest mjeseci ( $p<0,001$ ). Također, pokazuje da je amplituda vala u prstenu 4 zahvaćenog oka statistički značajno viša kod pregleda nakon tri mjeseca, nego kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,043$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 29).





Graf 30. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na latenciju vala u prstenu 4 mfERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da latencija vala u prstenu 4 mfERG-a zahvaćenog oka statistički značajno dulja od latencije vala kontrolnog oka kod prvog pregleda ( $p=0,044$ ) te da je latencija vala zahvaćenog oka statistički značajno dulja kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,016$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 30).

### 5.6.5. Prsten 5 mfERG-a

#### 5.6.5.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije prstena 5 mfERG-a

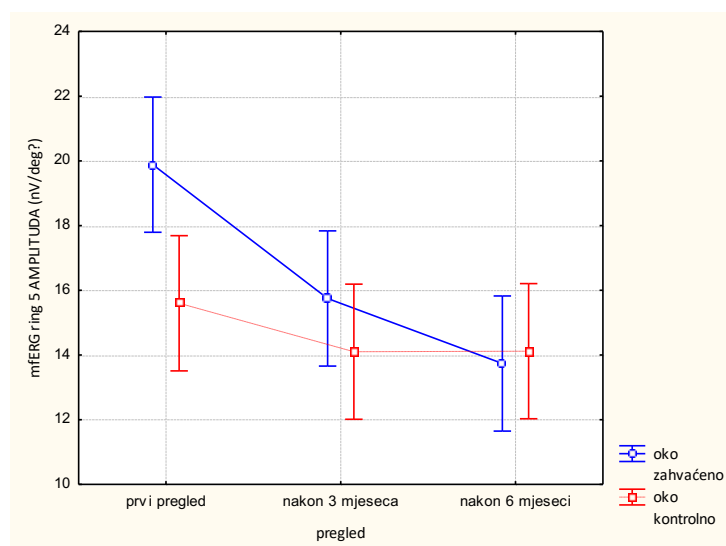
Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u prstenu 5 navedene su u tablici 21.

Tablica 21. Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u prstenu 5 po pregledima na zahvaćenom i kontrolnom oku

mfERG prsten 5					
Pregled	Oko	Amplituda prosjek (nV/deg <sup>2</sup> )	SD	Latencija prosjek (msec)	SD
1.	Zahvaćeno	19,883	5,554	41,184	1,814
	Kontrolno	15,599	3,695	40,405	1,465
2. (nakon 3 mjeseca)	Zahvaćeno	15,747	5,763	40,453	1,426
	Kontrolno	14,101	3,457	39,984	1,302
3. (nakon 6 mjeseci)	Zahvaćeno	13,736	4,818	40,505	1,863
	Kontrolno	14,119	3,704	40,343	1,773

(mfERG – multifokalni elektroretinogram, SD – standardna devijacija)

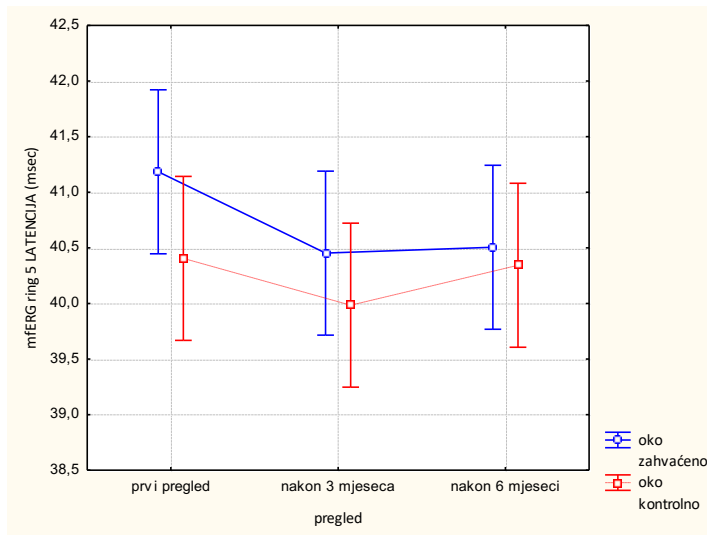
### 5.6.5.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene mfERG vrijednosti petog prstena po pregledima



Graf 31. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu vala u prstenu 5 mfERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da je amplituda vala u prstenu 5 mfERG-a zahvaćenog oka statistički značajno viša od amplitude vala kontrolnog oka kod prvog pregleda

( $p=0,005$ ) te da je amplituda vala zahvaćenog oka statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,007$ ) i pregleda nakon šest mjeseci ( $p<0,001$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 31).



Graf 32. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na latenciju vala u prstenu 5 mfERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da za latenciju vala u prstenu 5 mfERG-a nema statistički značajne razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka kod sva tri pregleda te da nema statistički značajne razlike između pregleda zahvaćenog i kontrolnog oka ( $p>0,05$ ) (graf 32).

## 5.6.6. Rezultati snimanja mfERG-a po kvadrantima

### 5.6.6.1. Superotemporalni kvadrant (ST) mfERG-a

#### 5.6.6.1.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije ST kvadranta mfERG-a

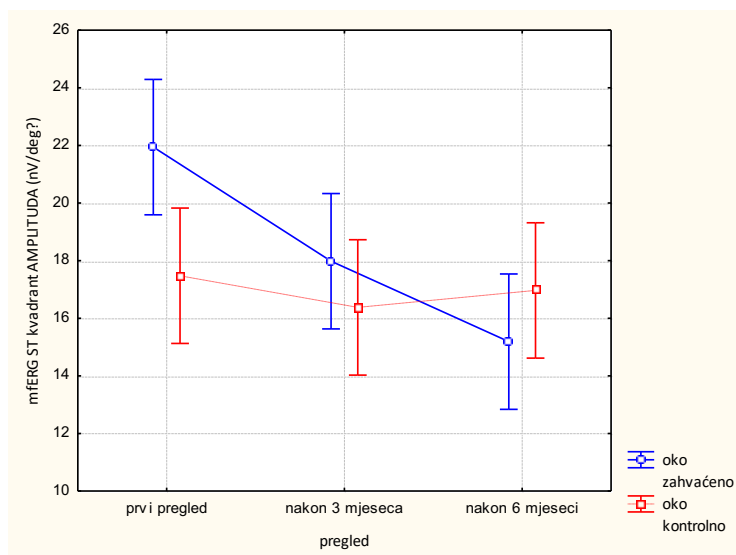
Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u ST kvadrantu navedene su u tablici 22.

Tablica 22. Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u ST kvadrantu po pregledima na zahvaćenom i kontrolnom oku

mfERG ST kvadrant					
Pregled	Oko	Amplituda prosjek (nV/deg <sup>2</sup> )	SD	Latencija prosjek (msec)	SD
1.	Zahvaćeno	21,942	5,393	41,589	2,514
	Kontrolno	17,474	4,779	40,663	2,144
2. (nakon 3 mjeseca)	Zahvaćeno	17,980	5,933	40,816	1,542
	Kontrolno	16,377	4,093	40,400	1,691
3. (nakon 6 mjeseci)	Zahvaćeno	15,188	5,577	40,253	1,920
	Kontrolno	16,966	5,022	40,505	1,918

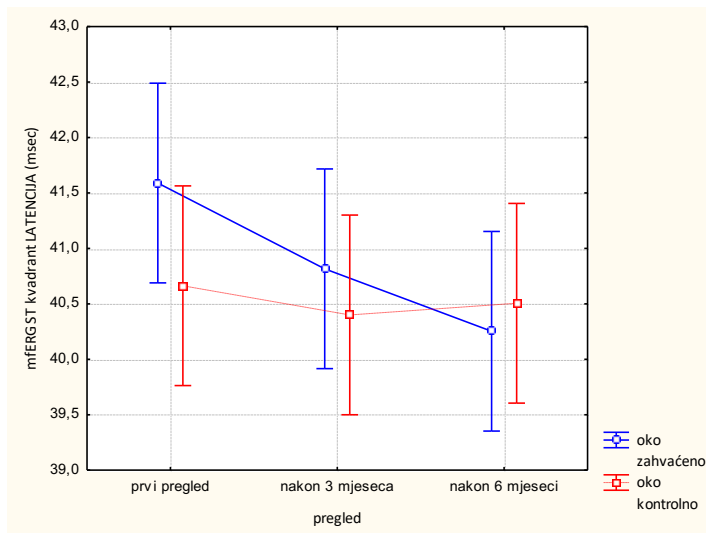
(mfERG – multifokalni elektroretinogram, ST – superotemporalni, SD – standardna devijacija)

#### 5.6.6.1.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene mfERG vrijednosti ST kvadranta po pregledima



Graf 33. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu vala u ST kvadrantu mfERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da je amplituda vala u ST kvadrantu mfERG-a zahvaćenog oka statistički značajno viša od amplitude vala kontrolnog oka kod prvog pregleda ( $p=0,009$ ) te da je amplituda vala zahvaćenog oka statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,020$ ) i pregleda nakon šest mjeseci ( $p<0,001$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 33).



Graf 34. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na latenciju vala u ST kvadrantu mfERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da latencija vala u ST kvadrantu mfERG-a zahvaćenog oka statistički značajno dulja kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,040$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 34).

## 5.6.6.2. Inferotemporalni kvadrant (IT) mfERG-a

### 5.6.6.2.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije IT kvadranta mfERG-a

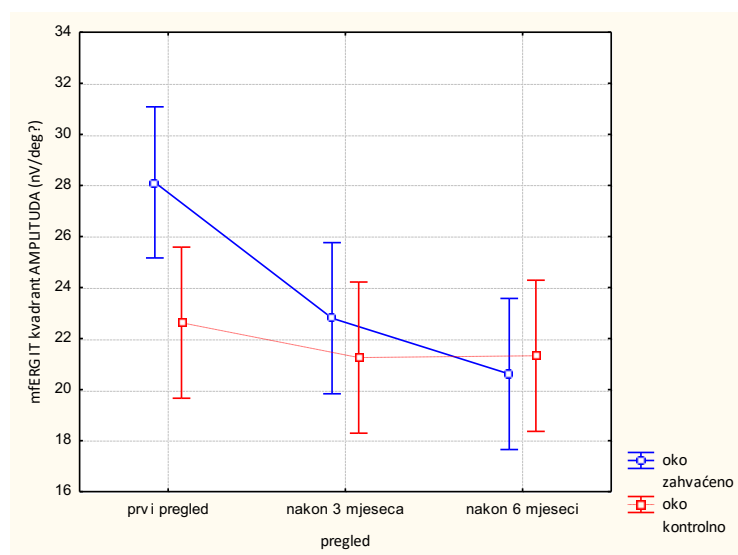
Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u IT kvadrantu navedene su u tablici 23.

Tablica 23. Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u IT kvadrantu po pregledima na zahvaćenom i kontrolnom oku

mfERG IT kvadrant					
Pregled	Oko	Amplituda prosjek (nV/deg <sup>2</sup> )	SD	Latencija prosjek (msec)	SD
1.	Zahvaćeno	28,118	7,034	40,711	1,746
	Kontrolno	22,621	5,667	40,089	1,619
2. (nakon 3 mjeseca)	Zahvaćeno	22,797	8,850	40,305	1,286
	Kontrolno	21,253	4,973	39,832	1,165
3. (nakon 6 mjeseci)	Zahvaćeno	20,612	6,275	40,453	1,886
	Kontrolno	21,324	5,496	40,142	1,381

(mfERG – multifokalni elektoretinogram, IT – inferotemporalni, SD – standardna devijacija)

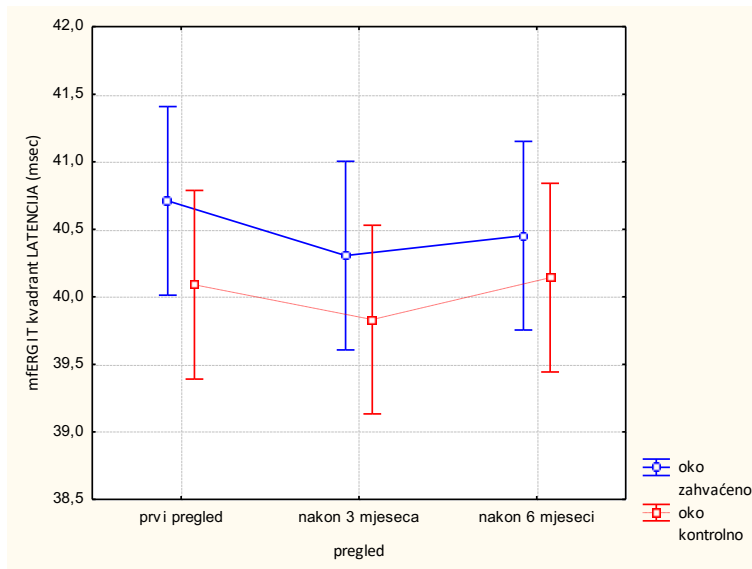
#### 5.6.6.2.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene mfERG vrijednosti IT kvadranta po pregledima



Graf 35. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu vala u IT kvadrantu mfERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da je amplituda vala u IT kvadrantu mfERG-a zahvaćenog oka statistički značajno viša od amplitude vala kontrolnog oka kod prvog pregleda

( $p=0,011$ ) te da je amplituda vala zahvaćenog oka statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,013$ ) i pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,001$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 35).



Graf 36. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na latenciju vala u IT kvadrantu mfERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da za latenciju vala u IT kvadrantu mfERG-a nema statistički značajne razlike između zahvaćenog oka i kontrolnog oka kod sva tri pregleda te da nema statistički značajne razlike između pregleda zahvaćenog i kontrolnog oka ( $p>0,05$ ) (graf 36).

### 5.6.6.3. Inferonazalni kvadrant (IN) mfERG-a

#### 5.6.6.3.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije IN kvadranta mfERG-a

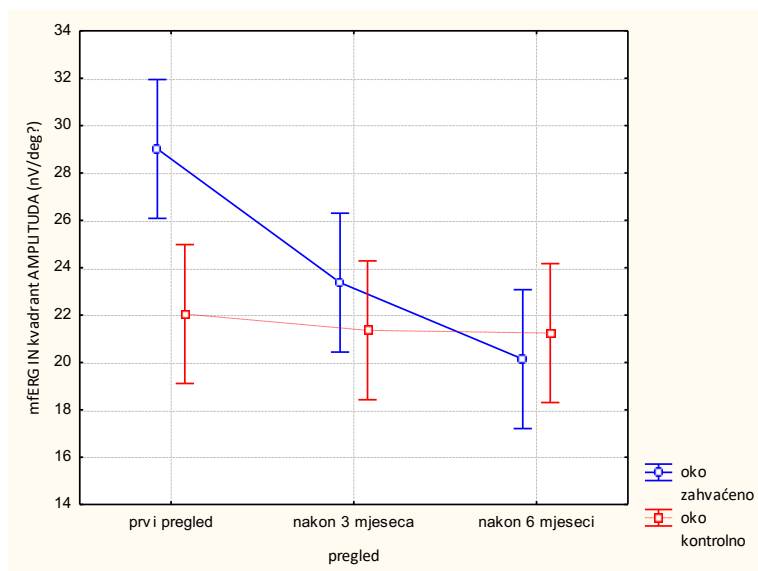
Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u IN kvadrantu navedene su u tablici 24.

Tablica 24. Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u IN kvadrantu po pregledima na zahvaćenom i kontrolnom oku

mfERG IN kvadrant					
Pregled	Oko	Amplituda prosjek (nV/deg <sup>2</sup> )	SD	Latencija prosjek (msec)	SD
1.	Zahvaćeno	29,013	7,412	40,763	1,581
	Kontrolno	22,043	4,763	40,289	1,600
2. (nakon 3 mjeseca)	Zahvaćeno	23,370	9,062	40,147	1,268
	Kontrolno	21,355	5,165	39,937	1,447
3. (nakon 6 mjeseci)	Zahvaćeno	20,141	6,539	40,458	1,559
	Kontrolno	21,240	4,504	40,353	1,374

(mfERG – multifokalni elektoretinogram, IN – inferonazalni, SD – standardna devijacija)

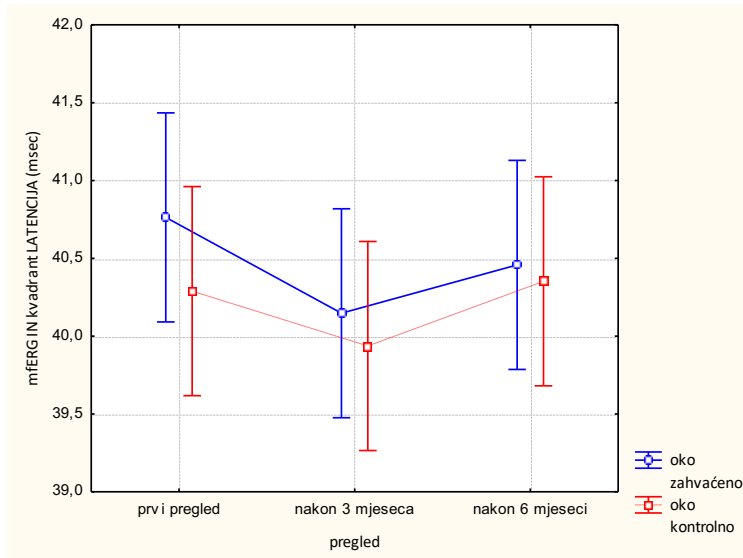
#### 5.6.6.3.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene mfERG vrijednosti IN kvadranta po pregledima



Graf 37. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu vala u IN kvadrantu mfERG-a po pregledima



Analiza pokazuje da je amplituda vala u IN kvadrantu mfERG-a zahvaćenog oka statistički značajno viša od amplitude vala kontrolnog oka kod prvog pregleda ( $p=0,001$ ) te da je amplituda vala u IN kvadrantu mfERG-a zahvaćenog oka statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,008$ ) i pregleda nakon šest mjeseci ( $p<0,001$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 37).



Graf 38. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na latenciju vala u IN kvadrantu mfERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da za latenciju vala u IT kvadrantu mfERG-a nema statistički značajne razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka kod sva tri pregleda te da nema statistički značajne razlike između pregleda zahvaćenog i kontrolnog oka ( $p>0,05$ ) (graf 38).

#### 5.6.6.4. Superonazalni kvadrant (SN) mfERG

##### 5.6.6.4.1. Deskriptivna statistika amplitude i latencije SN kvadranta mfERG-a

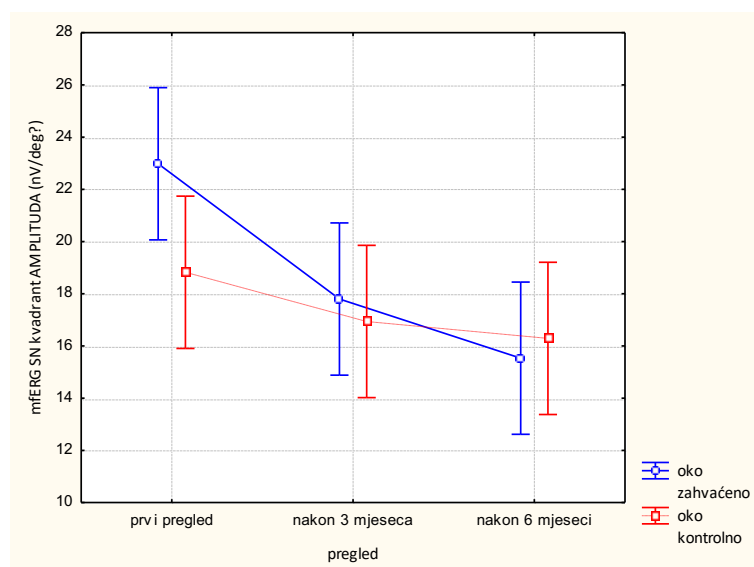
Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u SN kvadrantu navedene su u tablici 25.

Tablica 25. Vrijednosti amplitude i latencije vala mfERG-a u SN kvadrantu po pregledima na zahvaćenom i kontrolnom oku

mfERG SN kvadrant					
Pregled	Oko	Amplituda prosjek (nV/deg <sup>2</sup> )	SD	Latencija prosjek (msec)	SD
1.	Zahvaćeno	22,980	7,500	41,432	2,034
	Kontrolno	18,823	6,183	40,042	1,463
2. (nakon 3 mjeseca)	Zahvaćeno	17,799	7,396	40,611	1,367
	Kontrolno	16,937	4,945	39,984	1,642
3. (nakon 6 mjeseci)	Zahvaćeno	15,533	6,983	40,768	2,349
	Kontrolno	16,291	4,948	40,195	2,395

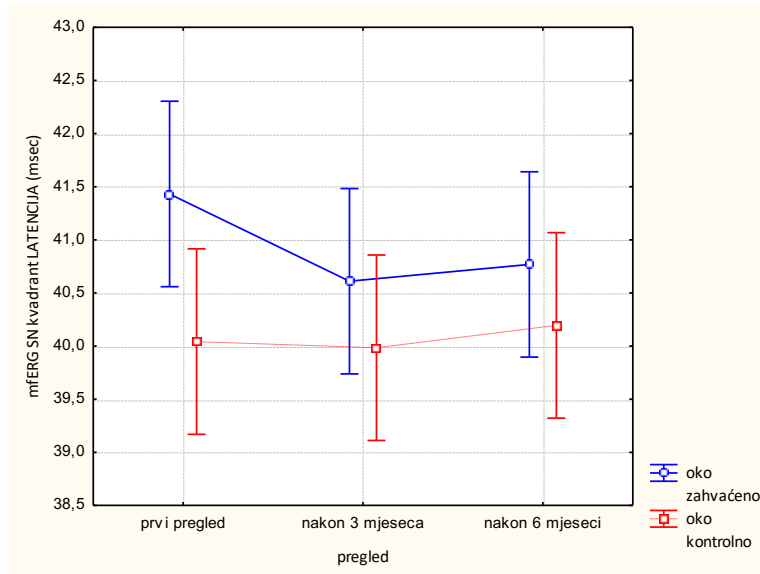
(mfERG – multifokalni elektroretinogram, SN – superonazalni, SD – standardna devijacija)

#### 5.6.6.4.2. Testiranje statističke razlike između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na izmjerene mfERG vrijednosti SN kvadranta po pregledima



Graf 39. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na amplitudu vala u SN kvadrantu mfERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da je amplituda vala u SN kvadrantu mfERG-a zahvaćenog oka statistički značajno viša od amplitude vala kontrolnog oka kod prvog pregleda ( $p=0,048$ ) te da je amplituda vala u SN kvadrantu mfERG-a zahvaćenog oka statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,014$ ) i pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,001$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 39).



Graf 40. Statistička razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na latenciju vala u SN kvadrantu mfERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da je latencija vala u SN kvadrantu mfERG-a zahvaćenog oka statistički značajno dulja od latencije vala kontrolnog oka kod prvog pregleda ( $p=0,028$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 40).

### **5.7. Statističke značajnosti između demografskih karakteristika bolesnika s nalazima OCT-a i ERG-a**

Usporedbom demografskih karakteristika bolesnika koje uključuju spol, dob, sistemsku dijagnozu, broj godina broj od prve pojave uveitisa te broj ataka uveitisa s nalazima OCT-a i ERG-a kod istih bolesnika našli smo statistički značajnu povezanost u nekoliko parametara (tablice 26 i 27):

1. Muški spol povezan je s produljenom latencijom mfERG-a prstena 3 (t-test za nezavisne uzorke).
2. Dob bolesnika je u pozitivnoj korelaciji s produljenjem latencije a-vala skotopičkog 10,0 ffERG-a, s latencijom u prstenovima 2 – 5 mfERG-a te u svim kvadrantima mfERG-a (korelacija).
3. Omjer b/a-vala skotopičkog 3,0 ffERG-a u pozitivnoj je korelaciji s brojem godina od prve pojave uveitisa te ukupnim brojem preboljelih ataka uveitisa (korelacija).
4. Amplituda a-vala fotopičkog 3,0 ffERG-a statistički je značajno viša kod hipotireoze nego kod ostalih sistemskih bolesti (ANOVA).

Tablica 26. Statistička razlika između spolova u odnosu na nalaz OCT-a i ERG-a

	Ženski spol	Muški spol	t- vrijednost	razlika	p- vrijednost	Br ž	Br m	SD ž	SD m
mfERG prsten 3 LATENCIJA (msec)	40,700	42,029	-2,303	17	0,034	12	7	0,905	1,634

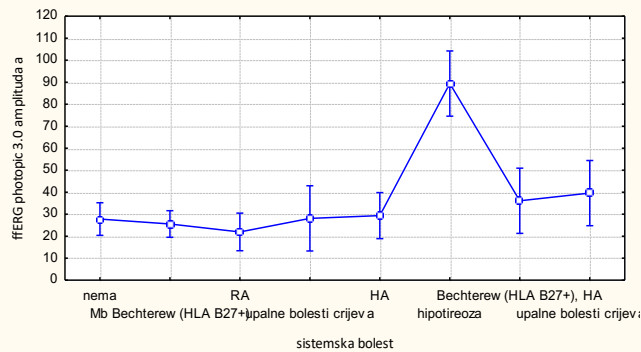
(Br ž – broj žena; Br m – broj muškaraca; SD ž – standardna devijacija žene; SD m – standardna devijacija muškarci, mfERG – multifokalni elektroretinogram)

Tablica 27. Statistički značajna korelacija između dobi i nalaza elektroretinografije te između broja godina od prve pojave uveitisa i nalaza elektroretinografije

<b>ERG</b>	<b>Dob koeficijent korelacije</b>	<b>p-vrijednost</b>
ffERG skotopički 10,0 LATENCIJA a-val (msec)	0,5890	p=0,008
mfERG prsten 2 LATENCIJA (msec)	0,5120	p=0,025
mfERG prsten 3 LATENCIJA (msec)	0,5736	p=0,010
mfERG prsten 4 LATENCIJA (msec)	0,6247	p=0,004
mfERG prsten 5 LATENCIJA (msec)	0,6130	p=0,005
mfERG ST kvadrant LATENCIJA (msec)	0,6121	p=0,005
mfERG IT kvadrant LATENCIJA (msec)	0,5877	p=0,008
mfERG IN kvadrant LATENCIJA (msec)	0,5913	p=0,008
mfERG SN kvadrant LATENCIJA (msec)	0,5751	p=0,010
	<b>Broj godina od prve pojave uveitisa koeficijent korelacije</b>	<b>p vrijednost</b>
ffERG skotopički 3,0 b/a	0,5110	p=0,025

(ERG – elektroretinografija, ffERG – „full field“ elektroretinografija, mfERG – multifokalna elektroretinografija, b/a – omjer b-vala i a-vala, ST – superotemporalni, IT – inferotemporalni, IN – inferonazalni, SN – superonazalni)

Analiza varijance (ANOVA) nije pokazala statistički značajnu povezanost broja ataka uveitisa u anamnezi i nalaza parametara OCT-a i ERG-a. Analiza varijance (ANOVA) pokazala je statistički značajnu povezanost sistemske bolesti u anamnezi i nalaza parametara OCT-a i ERG-a samo za amplitudu skotopičkog 3,0 a-vala „full field“ ERG-a ( $p < 0,001$ ) (graf 41).



Graf 41. Amplituda skotopičkog 3,0 a-vala „full field“ ERG-a statistički je značajno viša kod hipotireoze nego kod ostalih sistemskih bolesti

## 5.8. Korelacija nalaza kliničkog pregleda i nalaza elektroretinografije

### 5.8.1. Korelacija vidne oštine i nalaza elektroretinografije

Korelacija između najbolje korigirane vidne oštine izražene u logMAR vrijednostima zahvaćenog oka i nalaza elektroretinografije pokazala je da postoji statistički značajna povezanost i to u sljedećim parametrima (tablica 28):

1. ffERG – latencija skotopičkog 10,0 a-vala, amplituda N1-P1 vala (pozitivna povezanost) i fotopičkog 30 Hz *flicker* ffERG-a (negativna povezanost)
2. latencija prstena 1, 2, 4 i 5 mfERG-a (pozitivna povezanost)
3. amplituda prstena 4 i 5 mfERG-a (pozitivna povezanost)
4. latencija vala u ST, IN i SN kvadrantu mfERG-a (pozitivna povezanost)
5. amplituda vala u ST kvadrantu mfERG-a (pozitivna povezanost).

Tablica 28. Statistički značajna korelacija između najbolje korigirane vidne oštine i nalaza elektroretinografije

ERG	NKVO koeficijent korelacije	p vrijednost
ffERG skotopički 10,0 latencija a-val (msec)	0,2138	p=0,022
ffERG fotopički flicker 30Hz amplituda N1-P1 ( $\mu$ V)	-0,2133	p=0,023
mfERG prsten 1 LATENCIJA (msec)	0,2531	p=0,007
mfERG prsten 2 LATENCIJA (msec)	0,2343	p=0,012
mfERG prsten 4 AMPLITUDA ( $nV/deg^2$ )	0,2604	p=0,005
mfERG prsten 4 LATENCIJA (msec)	0,2593	p=0,005
mfERG prsten 5 AMPLITUDA ( $nV/deg^2$ )	0,2148	p=0,022
mfERG prsten 5 LATENCIJA (msec)	0,2094	p=0,025
mfERG ST kvadrant AMPLITUDA ( $nV/deg^2$ )	0,2469	p=0,008
mfERG ST kvadrant LATENCIJA (msec)	0,2328	p=0,013
mfERG IN kvadrant LATENCIJA (msec)	0,1890	p=0,044
mfERG SN kvadrant LATENCIJA (msec)	0,2217	p=0,018

(NKVO – najbolje korigirana vidna oština, ERG – elektroretinografija, ffERG – „full field“ elektroretinografija, mfERG – multifokalna elektroretinografija, ST – superotemporalni, IT – inferotemporalni, IN – inferonazalni, SN – superonazalni)

(Napomena: Konvertiranjem navedenih vrijednosti u iznos vidne oštine po Snellenu predznak korelacije se mijenja.)

### 5.8.2. Korelacija stupnja upale i nalaza elektroretinografije

Korelacija između stupnja upale na prednjem segmentu oka i nalaza „full field“ i multifokalne elektroretinografije pokazuje da postoji pozitivna i negativna korelacija ovisno o promatranim parametrima, ali bez statistički značajne povezanosti. Detalji su prikazani u tablici 29.

Tablica 29. Korelacija stupnja upale s parametrima ERG-a\*

Pozitivna korelacija	Negativna korelacija
Amplituda skotopički 10,0 a-val	Amplituda skotopički 0,01; 3,0; 10,0 b-val
Amplituda fotopički 3,0 a-val i b-val	Amplituda skotopički 3,0; 10,0 a val
Amplituda mfERG svi prstenovi osim 5. i svi kvadranti osim ST	Amplituda mfERG prsten 5 i ST kvadrant
Latencija skotopički 0,01; 3,0; 10,0 b-val	Latencija skotopički 3,0; 10,0 a-val fotopički 3,0 b-val mfERG – svi prsteni i kvadranti

(mfERG – multifokalni elektroretinogram, ST – superotemporalni)

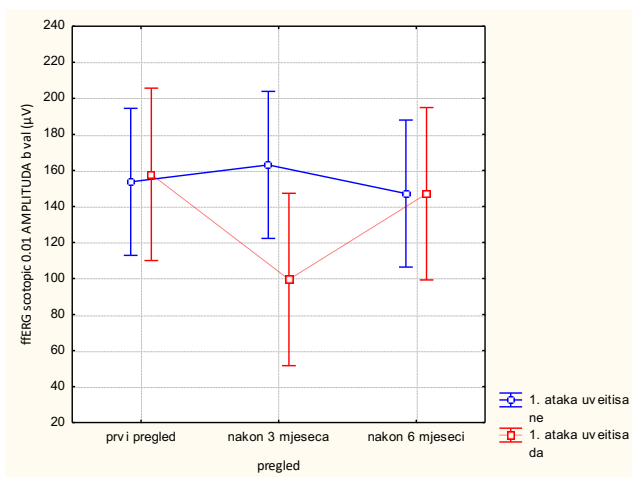
\* $p > 0,05$

## **5.9. Usporedba nalaza elektroretinografije kod ispitanika s prvim nastupom uveitisa u odnosu na one koji su već preboljeli uveitis**

### **5.9.1. Usporedba vrijednosti amplituda „full field“ i multifokalnog ERG-a kod ispitanika s prvim nastupom uveitisa u odnosu na one koji su već preboljeli uveitis**

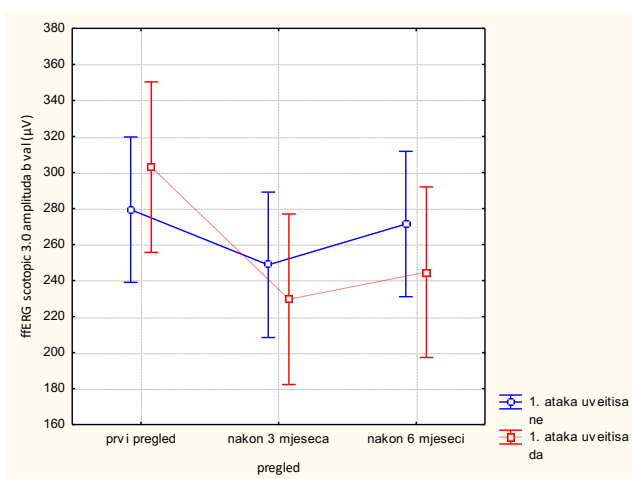
Za testiranje statističke razlike korišteni su analiza varijance za ponovljena mjerenja i Fisherov LSD test u okviru analize varijance.





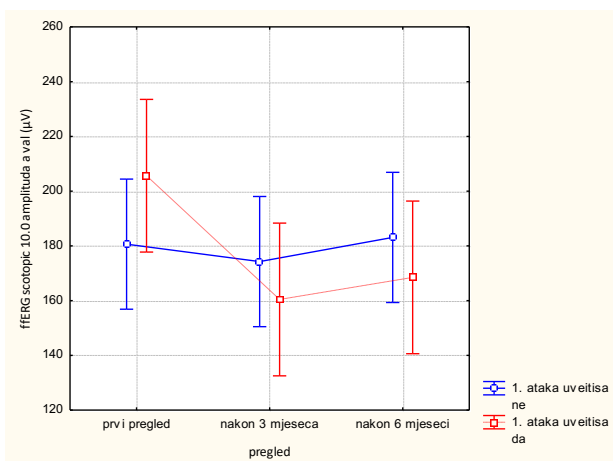
Graf 42. Statistička razlika između očiju s prvom atakom uveitisa i ranije preboljelog uveitisa u odnosu na amplitudu b-vala skotopičkog 0,01 ffERG-a po pregledima

Pokazuje se da je kod pregleda nakon tri mjeseca amplituda b-vala skotopičkog 0,01 ffERG-a kod bolesnika s više ataka uveitisa statistički značajno viša od amplituda b-vala skotopičkog 0,01 ffERG-a bolesnika s prvom atakom uveitisa ( $p=0,048$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 42).



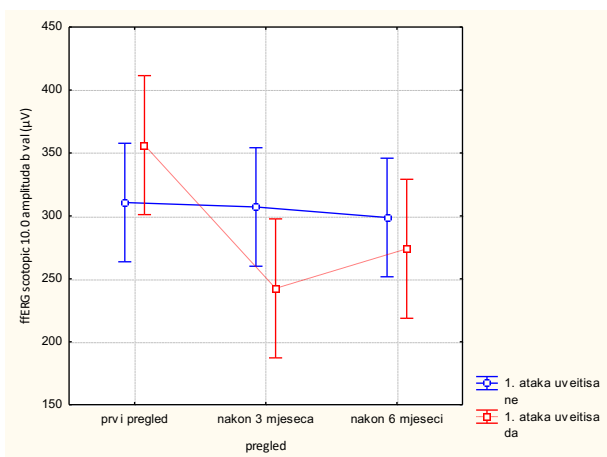
Graf 43. Statistička razlika između očiju s prvom atakom uveitisa i ranije preboljelog uveitisa u odnosu na amplitudu b-vala skotopičkog 3,0 ffERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da je amplituda b-vala skotopičkog 3,0 ffERG-a kod bolesnika s prvom atakom uveitisa statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,032$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 43).



Graf 44. Statistička razlika između očiju s prvom atakom uveitisa i ranije preboljelog uveitisa u odnosu na amplitudu a-vala skotopičkog 10,0 ffERG-a po pregledima

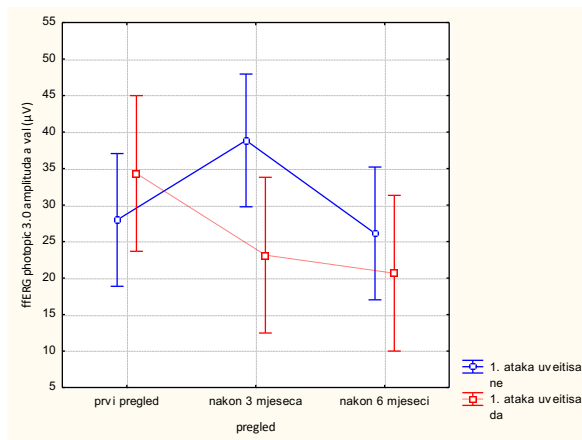
Analiza pokazuje da je amplituda a-vala skotopičkog 10,0 ffERG-a kod bolesnika s prvom atakom uveitisa statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,026$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 44).



Graf 45. Statistička razlika između očiju s prvom atakom uveitisa i ranije preboljelog uveitisa u odnosu na amplitudu b-vala skotopičkog 10,0 ffERG-a po pregledima

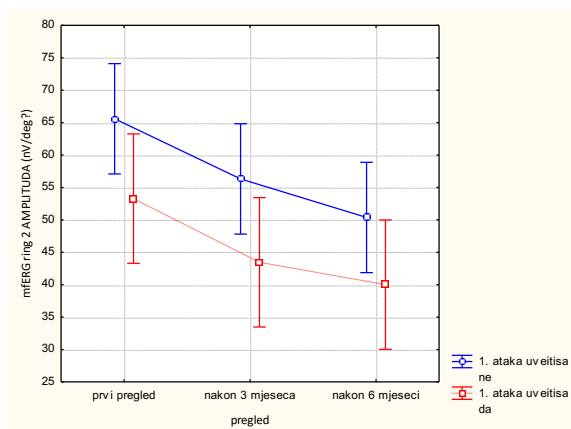
Analiza pokazuje da je amplituda b-vala skotopičkog 10,0 ffERG-a kod bolesnika s prvom atakom uveitisa statistički značajno viša kod prvog pregleda nego

kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,005$ ) i pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,039$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 45).



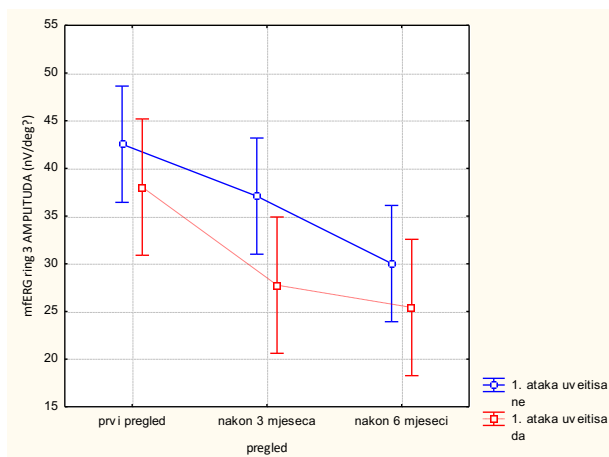
Graf 46. Statistička razlika između očiju s prvom atakom uveitisa i ranije preboljelog uveitisa u odnosu na amplitudu a-vala skotopičkog 3,0 ffERG-a po pregledima

Analiza pokazuje da je kod pregleda nakon tri mjeseca amplituda a-vala fotopičkog 3,0 ffERG-a kod očiju s više ataka uveitisa statistički značajno viša nego kod očiju s prvom atakom uveitisa ( $p=0,029$ ) te da je amplituda a-vala fotopičkog 3,0 ffERG-a kod očiju s više ataka uveitisa statistički granično značajno viša kod pregleda nakon tri mjeseca nego kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,052$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ). Ostale uspoređene vrijednosti ffERG-a nisu se pokazale statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 46).



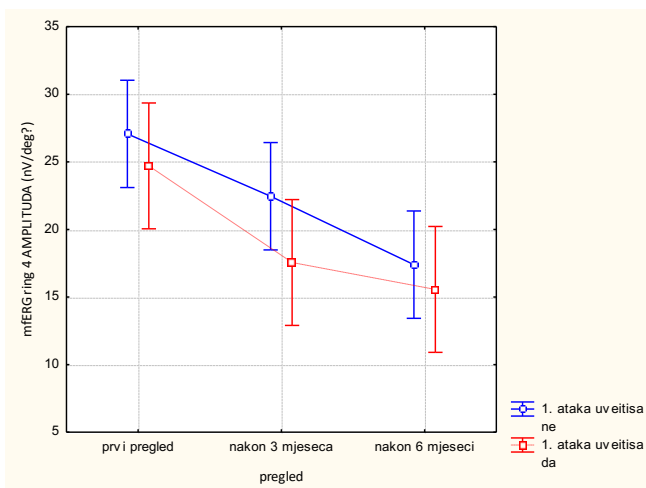
Graf 47. Statistička razlika između očiju s prvom atakom uveitisa i ranije preboljelog uveitisa u odnosu na amplitudu mfERG-a u prstenu 2 po pregledima

Analiza pokazuje da je kod pregleda nakon tri mjeseca amplituda mfERG-a u prstenu 2 kod bolesnika s više ataka uveitisa statistički granično značajno viša nego kod ispitanika s prvom atakom uveitisa ( $p=0,055$ ) te da je amplituda mfERG-a u prstenu 2 kod bolesnika s više ataka uveitisa statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,014$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 47).



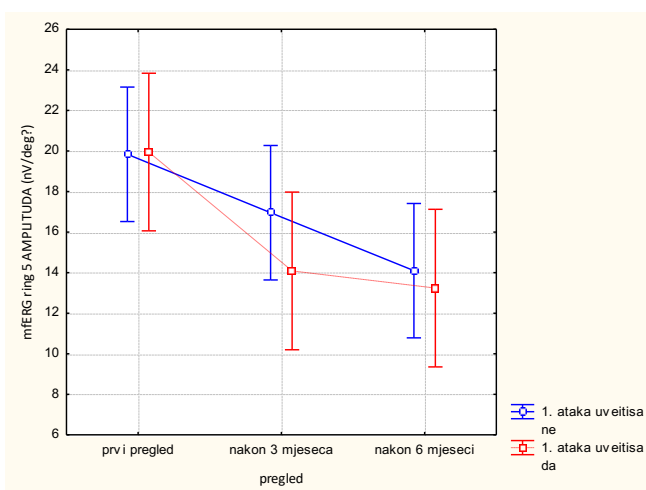
Graf 48. Statistička razlika između očiju s prvom atakom uveitisa i ranije preboljelog uveitisa u odnosu na amplitudu mfERG-a u prstenu 3 po pregledima

Analiza pokazuje da je kod pregleda nakon tri mjeseca amplituda mfERG-a u prstenu 3 kod ispitanika s više ataka uveitisa statistički granično značajno viša nego kod ispitanika s prvom atakom uveitisa ( $p=0,051$ ), da je amplituda mfERG-a u prstenu 3 kod ispitanika s više ataka uveitisa statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,005$ ) te da je amplituda mfERG-a u prstenu 3 kod ispitanika s prvom atakom uveitisa statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,046$ ) i kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,015$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 48).



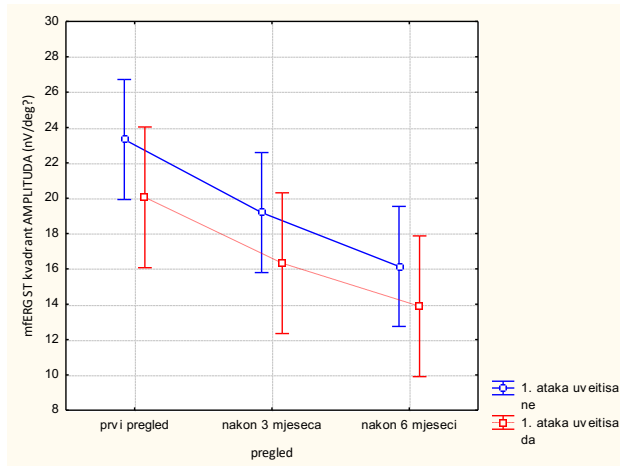
Graf 49.: Statistička razlika između očiju s prvom atakom uveitisa i ranije preboljelog uveitisa u odnosu na amplitudu mfERG-a u prstenu 4 u pregledima

Analiza pokazuje da je amplituda mfERG-a u prstenu 4 kod ispitanika s više ataka uveitisa statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,001$ ) te da je amplituda mfERG-a u prstenu 4 kod ispitanika s prvom atakom uveitisa statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,034$ ) i kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,007$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 49).



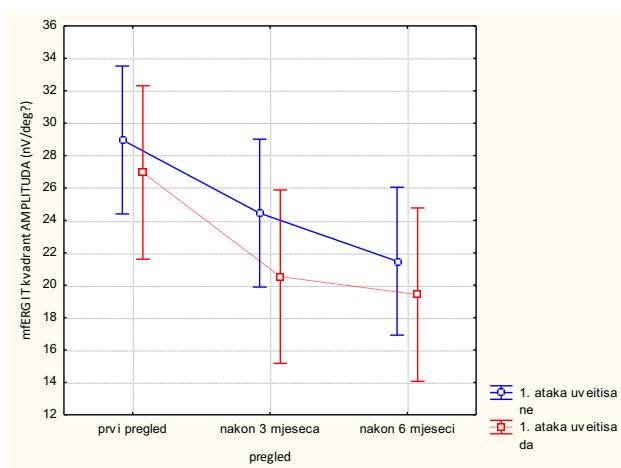
Graf 50. Statistička razlika između očiju s prvom atakom uveitisa i ranije preboljelog uveitisa u odnosu na amplitudu mfERG-a u prstenu 5 u pregledima

Analiza pokazuje da je amplituda mfERG-a u prstenu 5 kod ispitanika s više ataka uveitisa statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,017$ ) te da je amplituda mfERG-a u prstenu 5 kod ispitanika s prvom atakom uveitisa statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon tri mjeseca ( $p=0,037$ ) i kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,018$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 50).



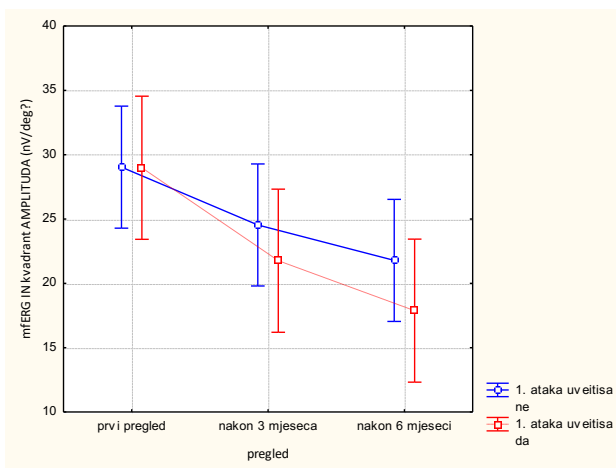
Graf 51. Statistička razlika između očiju s prvom atakom uveitisa i ranije preboljelog uveitisa u odnosu na amplitudu mfERG-a u ST kvadrantu po pregledima

Analiza pokazuje da je amplituda mfERG-a u ST kvadrantu kod ispitanika s više ataka uveitisa kao i kod ispitanika s prvom atakom uveitisa statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,004$ ,  $p=0,033$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 51).



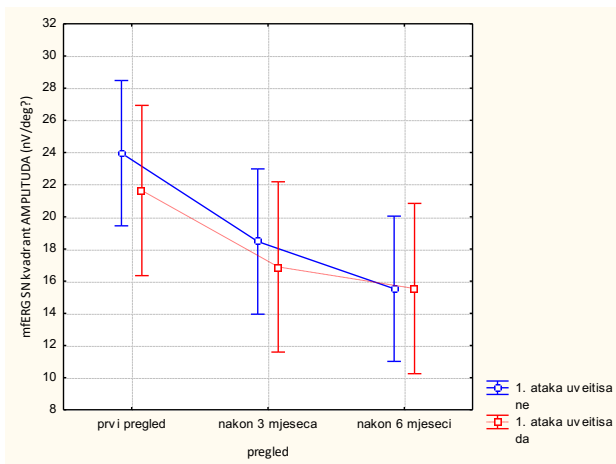
Graf 52. Statistička razlika između očiju s prvom atakom uveitisa i ranije preboljelog uveitisa u odnosu na amplitudu mfERG-a u IT kvadrantu po pregledima

Analiza pokazuje da je amplituda mfERG-a u IT kvadrantu kod ispitanika s više ataka uveitisa statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,024$ ), a kod ispitanika s prvom atakom statistički granično značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,051$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 52).



Graf 53. Statistička razlika između očiju s prvom atakom uveitisa i ranije preboljelog uveitisa u odnosu na amplitudu mfERG-a u IN kvadrantu po pregledima

Analiza pokazuje da je amplituda mfERG-a u IN kvadrantu kod ispitanika s više ataka uveitisa kao i kod ispitanika s prvom atakom statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,035$ ,  $p=0,007$ ). Ostale razlike nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 53).



Graf 54. Statistička razlika između očiju s prvom atakom uveitisa i ranije preboljelog uveitisa u odnosu na amplitudu mfERG-a u SN kvadrantu po pregledima

Analiza pokazuje da je amplituda mfERG-a u SN kvadrantu kod ispitanika s više ataka uveitisa statistički značajno viša kod prvog pregleda nego kod pregleda nakon šest mjeseci ( $p=0,011$ ). Ostale uspoređene vrijednosti mfERG-a nisu se pokazale statistički značajne ( $p>0,05$ ) (graf 54).

### 5.9.2. Usporedba vrijednosti latencija „full field“ i multifokalnog ERG-a kod ispitanika s prvim nastupom uveitisa u odnosu na one koji su već preboljeli uveitis

Usporedbom vrijednosti latencija mfERG-a i ffERG-a kod ispitanika s prvim nastupom uveitisa u odnosu na one koji su već preboljeli uveitis pokazalo se da postoji statistički značajna razlika u sljedećim parametrima (tablica 30):

1. latencija skotopičkog 0,01 ffERG b-vala
2. latencija skotopičkog 3,0 ffERG a-vala
3. latencija skotopičkog 10,0 ffERG a-vala



Tablica 30. Usporedba vrijednosti latencija mfERG-a i ffERG-a kod ispitanika s prvim nastupom uveitisa u odnosu na one koji su već preboljeli uveitis

	Prvi nastup uveitisa (1.)	Ranije preboljeli uveitis (2.)	t-vrijednost	Razlika	p	N 1.	N 2.	SD 1.	SD 2.
ffERG skotopički 0,01 latencija b-val (msec)	88,918	94,204	-2,329	55	0,024	33	24	9,749	6,244
ffERG skotopički 3,0 latencija a-val (msec)	20,185	22,467	-2,953	55	0,005	33	24	3,026	2,666
ffERG skotopički 10,0 latencija a-val (msec)	16,5032	18,542	-2,787	55	0,007	33	24	1,854	3,605

(ffERG – „full field“ elektroretinografija, N – broj ispitanika, SD – standardna devijacija)

### **5.10. Korelacija nalaza optičke koherentne tomografije i multifokalne elektroretinografije kod bolesnika s neinfekcijskim AAU-om**

Korelacija između nalaza optičke koherentne tomografije (volumen makule i prosječna debljina makule) i multifokalne elektroretinografije zahvaćenog oka pokazala je da postoji statistički značajna povezanost u određenim ispitivanim parametrima koji su prikazani u tablici 31. Drugi parametri mfERG-a nisu pokazali statistički značajnu korelaciju s nalazima OCT-a. Korelacija centralne debljine makule i nalaza mfERG-a nije pokazala statistički značajnu razliku u ispitivanim parametrima, osim u latenciji ST kvadranta mfERG-a gdje pokazuje graničnu statistički značajnu povezanost (koeficijent korelacije 0,453,  $p=0,0515$ ).

Tablica 31. Statistički značajna korelacija između nalaza optičke koherentne tomografije i multifokalne elektroretinografije

	OCT volumen	p-vrijednost	OCT prosječna debljina makule	p-vrijednost
mfERG prsten 2 – latencija	0,5503	0,015	0,5539	0,014
mfERG prsten 5 – latencija	0,4799	0,038	0,4799	0,038
mfERG IT kvadrant latencija	-0,4605	0,047	0,4622	0,046
mfERG SN kvadrant latencija	-0,5920	0,008	0,5947	0,007

(OCT – optička koherentna tomografija, mfERG – multifokalna elektroretinografija, IT – inferotemporalno, SN – superonazalno)

## 6 RASPRAVA

Akutni prednji uveitis prema gotovo svim dostupnim istraživanjima najčešći je oblik uveitisa, nevezano uz geografsku raspodjelu i socioekonomsku poziciju pojedine države (23–26). Komplikacije uveitisa dugoročno mogu uzrokovati invaliditet pojedinca, što stvara trošak ne samo za tu osobu, nego i za zdravstveni sustav i društvo u cjelini. Bitno je na vrijeme prepoznati akutno stanje, pravovremeno započeti s terapijom, uočiti mogući nastanak komplikacija, prevenirati ih i adekvatno liječiti. U današnje doba dostupno je više različitih dijagnostičkih metoda koje nam omogućavaju pravilnu detekciju postojećeg stanja, kako bi se na vrijeme započelo liječenje bolesti (23, 29, 91, 105, 106, 108, 160, 162–165).

Stoga smo ovim istraživanjem željeli, po prvi put, istražiti postoje li u bolesnika s neinfekcijskim prednjim uveitisom funkcionalne promjene mrežnice koje se mogu dokazati oftalmološkim pregledom i dostupnim dijagnostičkim metodama prije nego što nastanu vidljive promjene strukture oka.

### 6.1. Demografska obilježja ispitanika

U ovom istraživanju analizirano je 19 očiju s kliničkom slikom unilateralnoga akutnog neinfekcijskog prednjeg uveitisa. Uzorak je bio prigodan, jer se akutizacija prednjeg uveitisa ne može predvidjeti. Kontrolnu skupinu je činilo drugo, prateće, zdravo oko istog ispitanika koje nije imalo simptome uveitisa, niti je anamnestički bilo podataka o uveitisu. Radilo se o oku koje je po svim karakteristikama osim akutnoga prednjeg uveitisa jednako ispitivanom oku. S obzirom na to da se istraživane skupine u ovoj studiji nisu razlikovale prema demografskim obilježjima, možemo reći da je uzorak ispitanika bio homogen i usporediv te se time pretpostavlja da je usporedba povezanosti promatranih varijabli u istraživanju dala pouzdan rezultat.

#### 6.1.1. Spolna i dobna raspodjela

Od ukupnog broja ispitanika (N=19), 12 je bilo ženskog spola (63,2%), a 7 ispitanika muškog spola (36,8%). Ove brojke podudaraju se s istraživanjem Durrani i suradnika kod kojih je postotak žena iznosio 61,6%, Rodriguez i suradnika 61,1% te još nekoliko istraživanja u kojima je bio viši postotak žena s uveitisom (26, 38, 45, 48,

162). Ta se pojava objašnjava većom zastupljenosti žena oboljelih od autoimunih bolesti, čijem spektru pripada i neinfekcijski prednji uveitis. U nekim istraživanjima postotak žena s prednjim uveitisom iznosio je malo više od 50%, čime nije bilo statistički značajne razlike između spolova ili je pak broj muškaraca i žena u studiji jednak (6–8, 14, 32, 52, 54, 62). Suprotno tomu, neka istraživanja ukazala su na veći broj muškaraca s neinfekcijskim prednjim uveitisom (40, 46, 53, 63, 155). Viši postotak muškaraca s uveitisom u nekim istraživanjima objašnjava se činjenicom da je prednji uveitis češći u HLA-B27 pozitivnih osoba (HLA-B27 antigen češći je kod osoba muškog spola) te da muškarci u zemljama u razvoju češće traže medicinsku pomoć (53, 63).

Više od 90% slučajeva uveitisa javlja se u bolesnika starijih od 20 godina, a otprilike 70 – 90% bolesnika ima između 20 i 60 godina života (2, 12). Kod naših ispitanika medijan dobi pri prvom pregledu bio je 45 godina (+/-13,34), a medijan prve pojave uveitisa bio je 43 godine (+/-12,82), što se podudara s ranijim istraživanjima. Slično ovim rezultatima, u istraživanju Wakabayashi i suradnika prosječna dob ispitanika pri prvom pregledu iznosila je 45 godina, kod Rodrigueza i suradnika 42,7 godina, u istraživanju Bajwe i suradnika ona je iznosila 45,5 godina, a kod Karaconji i suradnika 40-44 godine (6, 26, 45, 154). Također, u istraživanju Rajan i suradnika 51,4% ispitanika bilo je u dobnoj skupini između 40 i 60 godina (166).

Prema nekim autorima, prvi nastup uveitisa u više od polovice bolesnika javlja se u trećem ili četvrtom desetljeću života, dok je u našem istraživanju prosječna dob bila u petom desetljeću života (3, 54–56, 58, 59). Ova razlika mogla bi se objasniti manjim brojem ispitanika u ovoj studiji te vjerujemo da bi povećanjem broja ispitanika prosječna dob bila nešto manja, sukladno ranijim istraživanjima.

Prvi nastup uveitisa u starijih od 60 godina rijetka je pojava. Kod takvih bolesnika potrebna je dobra dijagnostička evaluacija radi li se o maskirajućoj bolesti ili o primarnoj pojavi uveitisa (61). U našem istraživanju tri su ispitanika (15,79%) bila starija od 60 godina, što odgovara prijavljenoj učestalosti od 6 – 21% bolesnika u ranijim istraživanjima (54). Sigurni smo, s obzirom na široku dijagnostičku obradu koja je provedena kako bismo pravilno definirali slučajeve neinfekcijskog uveitisa, da nije bilo bolesnika starije životne dobi s maskirajućom bolesti, nego se uistinu radilo o akutnom neinfekcijskom prednjem uveitisu.

### **6.1.2. Lateralnost i rekurencija uveitisa**

U ovoj studiji ispitanici su imali unilateralni uveitis, nisu se promatrale varijable bilateralnog ili alternirajućeg unilateralnog AU-a. Od ukupno 19 ispitivanih očiju, desno oko je bilo diskretno češće zahvaćeno nego lijevo oko, 10 (52,6%) naspram 9 (47,4%) ispitanika, ali bez statistički značajne razlike. Rezultati su jednaki studiji Agnani i suradnika, dok su u jednom starijem istraživanju Rothove i suradnika ispitanici podijeljeni na HLA-B27 pozitivne i negativne bolesnike te je kod HLA-B27 pozitivnih bolesnika neznatno češće bilo zahvaćeno lijevo oko u odnosu na desno (30% prema 29%), dok je kod HLA-B27 negativnih bolesnika desno oko bilo zahvaćeno značajno češće (44% prema 27%), uz ostale bilateralne i alternirajuće unilateralne zahvaćenosti (84, 167).

Više različitih autora istraživalo je osobitosti HLA-B27 vezanoga prednjeg uveitisa te su došli do zaključka da se radi o stanju akutnog nastupa unilateralne negranulomatozne upale, karakterizirane ekstravazacijom upalnih stanica u očnu vodicu, s visokom tendencijom rekurencija od 0,6 do 3,3 atake uveitisa u godini dana (35, 84, 99, 168). U našem istraživanju 11 ispitanika (57,9%) imalo je ranije preboljeli uveitis na zahvaćenom oku, od kojih je sedmero bilo HLA-B27 pozitivno, a prosječna pojavnost uveitisa je bila do tri nastupa godišnje. Ti rezultati sukladni su zaključcima ranijih studija.

### **6.1.3. Sistemske bolesti i HLA tipizacija**

U dosadašnjim istraživanjima 19–46% ispitanika imalo je pridruženu sistemska bolest (32, 69) U našem istraživanju četvero ispitanika (21,1%) nema do sada dijagnosticiranu sistemska bolest, a dvoje ispitanika boluje samo od arterijske hipertenzije (10,53%) koja se ne dovodi u direktnu vezu s uveitisima. To čini ukupno trećinu ispitanika s uveitisom bez povezane sistemske bolesti te smatramo da se u tih šest ispitanika (31,58%) radi o idiopatskom prednjem uveitisu. Trinaest ispitanika (68,5%) ima sistemska bolest vezanu uz uveitis. Nešto viši postotak sistemskih bolesti vezanih uz uveitis u ovom istraživanju u odnosu na dostupna ranija istraživanja mogao bi se objasniti opsežnijom dijagnostičkom obradom koja je učinjena u ovom istraživanju kako bi se točno odredili i skupili ispitanici s neinfekcijskim prednjim uveitisom. Nedostatak je dosadašnjih istraživanja što se većinom radi o

retrospektivnim analizama u kojima u početku nije provedena ciljana dijagnostika niti točno razlučivanje bolesnika s neinfekcijskim prednjim uveitisom.

Poznata je povezanost uveitisa s HLA sustavom (169). Više istraživanja utvrdilo je povezanost HLA-B27 lokusa s neinfekcijskim prednjim uveitisom, HLA-A29 s Birdshot korioretinopatijom i HLA-B51 s Behçetovim sindromom (11, 35, 86, 99, 143). Uzrok akutnog prednjeg uveitisa povezuje se primjerice s HLA-B27 u 1,7–10,9% slučajeva u Turskoj, u 5% slučajeva u Saudijskoj Arabiji, u 10,9% do čak 77% u Nizozemskoj prema Linssen i suradnicima (62, 63, 99, 155). Rezultati većih istraživanja pokazali su da je HLA-B27 najčešći uzrok prednjeg uveitisa u 18–32% slučajeva u zapadnim zemljama te u 6–13% slučajeva u Aziji (35).

U ovom istraživanju 11 ispitanika (57,9%) je HLA-B27 pozitivno te se radi o najvišoj razini povezanosti s HLA sustavom, a približno odgovara postotku u zemljama Zapadne Europe kao što su naveli Linssen i suradnici. Četiri su ispitanika (21,05%) HLA-B18 pozitivna i po tri ispitanika (15,79%) HLA-DR7 i -A2 pozitivna te su zabilježeni drugi različiti pojedinačni lokusi kod po jednog ili dva ispitanika, bez statistički značajne povezanosti. HLA-DR7 se povezuje s psorijatičnim artritismom pa se ovdje može protumačiti kao veza između uveitisa i HLA sustava, ali kod drugih lokusa vjerojatno se radi samo o incidentalnom nalazu ili, manje vjerojatno, o još neotkrivenoj i rijetkoj uzročno-posljedičnoj povezanosti.

Također, promatrajući povezanost uveitisa sa sistemskim bolestima i HLA sustavom, u našem istraživanju dvoje HLA-B27 pozitivnih ispitanika ima upalnu bolest crijeva (10,53%), troje ispitanika reumatsku bolest (15,79%), od kojih jedan ima i autoimuni tireoiditis (5,26%), što odgovara zaključcima drugih istraživanja koja navode da je prevalencija uveitisa veća u slučajevima povezanih s HLA-B27 ankilozantnim spondilitisom u usporedbi s navedenim bolestima (18).

## **6.2. Interpretacija nalaza kliničkog pregleda**

### **6.2.1. Interpretacija nalaza vidne oštine**

Prosječna vrijednost najbolje korigirane vidne oštine ispitivanog oka u ovom istraživanju na prvom pregledu iznosila je 0,7 po Snellenu (0,163 logMAR) s tendencijom oporavka na 0,9 po Snellenu (0,037 logMAR) na kontrolnom pregledu nakon tri i šest mjeseci.

Smatra se da je lošiji nalaz vidne oštine povezan s postojanjem komplikacija, poglavito kataraktom, sinehijama i edemom makule. U našem su istraživanju 4 ispitanika imala vidnu oštrinu 1,0 po Snellenu (0,0 logMAR) uz znakove početnog blagog uveitisa, nevezano je li se radilo o prvom nastupu uveitisa i usprkos postojećim komplikacijama, dok su najlošiju vidnu oštrinu imali ispitanici s prisutnom kataraktom i makularnim edemom. Prisutnost stražnjih sinehija na prvom pregledu nije se pokazala bitnom varijablom za promjenu vidne oštine, to jest njeno poboljšanje tijekom vremenskog perioda od tri, odnosno šest mjeseci. Ovi rezultati podudaraju se s rezultatima Karaconji i suradnika prema kojima je prisutnost katarakte više povezana sa smanjenjem vidne oštine u odnosu na postojanje stražnjih sinehija. Kod samo četvero ispitanika u našem istraživanju (21,05%) nije došlo do oporavka vidne oštine na 1,0 po Snellenu (0,0 logMAR) nakon šest mjeseci od postavljanja dijagnoze akutnoga prednjeg uveitisa. Kod tih je bolesnika u dva slučaja (10,53%) postojao makularni edem, a dva su ispitanika (10,53%) imala kataraktu kao posljedicu epizoda uveitisa.

U istraživanju Islama i suradnika kod 154 ispitanika s AAU-om 90% njih imalo je vidnu oštrinu bolju od 0,3 prema Snellenu (0,48 logMAR). U tome bi mogli biti obuhvaćeni i slučajevi s više različitih komplikacija koje utječu na vidnu oštrinu zahvaćenog oka, a time pružajući lošije rezultate (62). Prema autorima Karaconji i sur. 90,5% ispitanika imalo je vidnu oštrinu 0,5 po Snellenu (0,3 logMAR) na kontrolnom pregledu već nakon tri mjeseca, uz napomenu da su HLA-B27 negativni ispitanici imali lošiju vidnu oštrinu s više komplikacija. S time se slaže i Rothova u svojem istraživanju, koja tu činjenicu objašnjava većom rekurencijom uveitisa, a time i većom mogućnošću nastanka komplikacija (84, 154). Ova istraživanja razlikuju se od rezultata Rodrigueza i suradnika koji su pokazali da HLA-B27 pozitivni ispitanici imaju jaču upalu duljeg trajanja, s više komplikacija i lošijom vidnom oštrinom, u usporedbi s ispitanicima s idiopatskim AU-om (45). Prema istraživanju Linssen i Meenken u 154 bolesnika (232 oka) s akutnim prednjim uveitisom, 119 bolesnika je bilo HLA-B27 pozitivno, 90% ispitanih očiju imalo je vidnu oštrinu bolju od 0,5 po Snellenu (0,3 logMAR), a 10% jednako ili lošije od 0,5 po Snellenu, od čega su polovica označeni kao legalno slijepe osobe (99). Prema Islamu i Tabbari, početna vidna oštrina jednaka ili bolja od 0,5 po Snellenu smatra se indikatorom dobre prognoze vida u 87% slučajeva akutnoga prednjeg uveitisa (62).

U našem istraživanju jedan od čimbenika neuključenja bila je vidna oštrina manja od 0,2 po Snellenu (0,70 logMAR) zbog potreba izvođenja i ispitivanja elektroretinografije, pa u istraživanje nisu mogli biti uključeni bolesnici s manjom vidnom oštrinom. Vjerojatno bi uključivanjem takvih ispitanika rezultati statističke analize vidne oštrine bili lošiji od postojećih te sukladni postojećim istraživanjima o komplikacijama prednjeg uveitisa koji su u obzir uzimali i takve bolesnike.

### **6.2.2. Interpretacija nalaza biomikroskopije i prisutnosti komplikacija prednjeg segmenta oka**

Glavni parametar u promatranju i praćenju jačine upale kod prednjeg uveitisa jest stupanj upale u POS-u, ali prema nekim autorima on se nije pokazao kao statistički značajan u predikciji remisije uveitisa niti nastanka komplikacija. Druge biomikroskopske karakteristike prednjeg uveitisa poput hipopiona ili trakaste keratopatije također se nisu pokazale značajnima u predikciji remisije, dok se promjene poput precipitata rožnice i makularnog edema na prvom pregledu povezuju sa smanjenom incidencijom remisije, ali bez dokazane statistički značajne povezanosti (5). Na prvom pregledu kada su ispitanici s prednjim uveitisom uključeni u naše istraživanje najveći postotak ispitanika, njih 63%, imalo je stupanj upale 1+, 16% imalo je stupanj upale 2+, a samo dva ispitanika (11%) imala su stupanj upale 3+, čime bismo mogli zaključiti da se u prosjeku radilo o ispitanicima s blažim simptomima prednjeg uveitisa. Samo su dva ispitanika (11%) pri prvom pregledu imali minimalno vidljiv broj upalnih stanica u POS-u, što ne znači nužno da one nisu bile prisutne, nego je vjerojatno vizualizacija bila otežana zbog slabije prozirnosti rožnice i izraženih precipitata endotela.

Ranije su studije pronašle veću učestalost stvaranja stražnjih sinehija u HLA-B27 pozitivnih bolesnika te se one smatraju najčešćom komplikacijom AAU-a, iako brojke variraju u različitim studijama i kreću se od 13% do 91% (35, 170). U našem istraživanju 26% ispitanika, njih petero, imalo je prisutne sinehije, od čega su bila samo dva HLA-B27 pozitivna ispitanika (devetero pozitivnih nije imalo), za razliku od HLA-B27 negativnih ispitanika kod kojih je troje imalo sinehije na prvom pregledu, a petero nije. Na kontrolnom pregledu nakon tri i šest mjeseci samo jedan HLA-B27 pozitivni ispitanik imao je prisutne sinehije. Gledano s obzirom na ranije atake uveitisa, kod troje ispitanika koji su imali sinehije na prvom pregledu AU se javio prvi put, a dvoje



ispitanika već su ranije imali atake AU-a sa stvaranjem sinehija. S obzirom na relativno manji broj ispitanika u studiji, ovaj postotak mogao bi se smatrati usporediv s dostupnim rezultatima ranijih istraživanja, pogotovo uzimajući u obzir da se u našoj studiji pokazalo da je većina ispitanika imala blaži oblik akutnoga prednjeg uveitisa.

Zanimljiv je biomikroskopski nalaz hipopiona u dva ispitanika u ovoj studiji. Hipopion u prednjem uveitisu u pravilu znači povezanost s HLA-B27 pozitivitetom ili Behçetovom bolešću, što nije bio slučaj kod naših ispitanika (100). Oni nisu imali nikakve zajedničke kliničke karakteristike osim HLA-A32 pozitiviteta, što s obzirom na broj ispitanika smatramo incidentalnim nalazom.

Ispitivanje biomikroskopskih znakova prednjeg uveitisa služi za procjenu stupnja aktivnosti upale, čime se određuje terapijski pristup bolesniku, a također služi i za predviđanje nastanka komplikacija bolesti. Kao što je navedeno u uvodu, još jedna od češćih komplikacija osim sinehija, a koja utječe i na smanjenje vidne oštine, jest nastanak katarakte. U ovom istraživanju na prvom je pregledu sedmero bolesnika (37%) imalo prisutnu kataraktu na zahvaćenom oku. S obzirom na to da je kod četvero ispitanika simetričan nalaz bio prisutan na drugom, zdravom oku te da se radilo o ispitanicima starosti 64 godine i više, smatramo da se u tih četvero ispitanika radilo vjerojatno o fiziološkoj katarakti, a kod troje ispitanika (16%) o pravoj komplikaciji uveitisa. Na kontrolnim pregledima još je jedan mlađi ispitanik razvio kataraktu na zahvaćenom oku te možemo zaključiti da se radi o minimalno četvero ispitanika (21%) koji su razvili kataraktu kao nedvosmislenu komplikaciju preboljelog uveitisa. Što se tiče usporedbe katarakte i prisutnosti HLA-B27 pozitiviteta, u našem istraživanju samo dvoje ispitanika (10,53%) nisu bili HLA-B27 pozitivni. U postojećoj literaturi navedeni su podaci o razvitku katarakte kod otprilike 7–28% ispitanika, što je sukladno našim rezultatima (35, 170). S druge strane, gledajući striktno ispitanike koji su imali unilateralnu kataraktu, jednak je omjer HLA-B27 pozitivnih i negativnih osoba, što je bio također zaključak autora Linssen i Meenken, čije je istraživanje imalo znatno veći broj ispitanika s duljim praćenjem u trajanju devet godina (99).

Pravilna dijagnostika i pravovremeno liječenje bitni su čimbenici u prevenciji nastanka komplikacija kod bolesnika s uveitisom. Očekujemo da će se dobrom edukacijom bolesnika uz dostupne različite modalitete liječenja u budućnosti smanjiti broj komplikacija nastalih zbog uveitisa.

### 6.2.3. Interpretacija vrijednosti intraokularnog tlaka

Martin i suradnici izvijestili su 2002. godine da je u bolesnika s prednjim uveitisom intraokularni tlak na zahvaćenom oku općenito niži u usporedbi sa zdravim okom (11). U ovom istraživanju prosječna vrijednost intraokularnog tlaka na zahvaćenom oku bila je 13 mm Hg na prvom pregledu, a 14 mm Hg na kontrolnom oku, što se može usporediti s navedenim istraživanjem. Ali statistički gledano, uzimajući u obzir razliku IOT-a od 1 mm Hg između zahvaćenog i kontrolnog oka pri prvom pregledu te obostrano jednake vrijednosti IOT na kontrolnim pregledima, možemo zaključiti da nema statistički značajne razlike intraokularnog tlaka u promatranom periodu praćenja niti razlike u tlakovima u odnosu zahvaćenog i kontrolnog oka ( $p > 0,05$ ).

Nekoliko istraživanja utvrdilo je povišenje intraokularnog tlaka kao jednu od češćih komplikacija tijekom liječenja prednjeg uveitisa, poglavito u HLA-B27 negativnih AAU-a, ali u ovom istraživanju nije bilo slučajeva s povišenjem intraokularnog tlaka kao reakcijom u sklopu samog procesa uveitisa ili reakcijom na liječenje (170).

### 6.2.4. Interpretacija nalaza fundusa

Dokazana je povezanost AAU-a s promjenama na očnoj pozadini, iako se podatci u literaturi uvelike razlikuju te je prijavljena učestalost promjena od 0% do čak 62% u bolesnika s HLA-B27 pozitivnim prednjim uveitisom. Najčešće promjene uključuju edem makule, vitritis, mrežnični vaskulitis, papilitis i formiranje epiretinalne membrane (116). U ovom istraživanju, pregledom fundusa indirektnom oftalmoskopijom, šestero ispitanika (31,58%) imalo je prisutan edem makule na zahvaćenom oku prilikom prvog pregleda. Samo je jedan ispitanik imao edem makule na zahvaćenom oku koji se nije jasno razlučio kliničkim pregledom, ali je dokazan OCT-om. To objašnjavamo problematikom slabije vizualizacije fundusa zbog prisutnosti upalnih stanica na prednjem segmentu oka koje otežavaju točnu vizualizaciju stražnjeg segmenta oka. Time je sveukupno sedmero ispitanika (36,84%) imalo edem makule, od čega je četvero ispitanika (21,05%) bilo HLA-B27 pozitivno. Poznati su podatci iz ranijih istraživanja gdje je zaključeno da se UME kod prednjih uveitisa najčešće povezuje s HLA-B27 pozitivitetom. Primjerice, prema Changu i suradnicima UME je pet puta češći kod HLA-B27 pozitivnih bolesnika te je veća

potreba za agresivnijim tijekom liječenja. Zaključci drugih studija se razlikuju te pokazuju da je incidencija UME-a jednaka kod uveitisa vezanih i nevezanih s HLA-B27 pozitivitetom te da nema većih razlika u načinu liječenja (35, 97, 170). U našoj je studiji na kontrolnom pregledu nakon tri mjeseca četvero ispitanika (21,05%) i dalje imalo UME, od čega su dva ispitanika (10,53%) HLA-B27 pozitivni. Na kontrolnom pregledu nakon šest mjeseci UME je bio prisutan kod dvoje ispitanika (10,53%), ujedno HLA-B27 pozitivnih. Statistički gledano, postoji značajna razlika između zahvaćenog i kontrolnog oka u odnosu na vidljive promjene fundusa kod prvog i drugog pregleda dokazano hi kvadrat testom ( $p < 0,003$ , odnosno  $p < 0,034$ ), a na kontrolnom pregledu nakon šest mjeseci normalizacijom parametara fundusa te razlike više nema ( $p = 0,146$ ). Više podataka o promjenama fundusa, tj. statusu makule dobili smo prilikom snimanja OCT-a te će one biti raspravljene u idućem poglavlju.

### **6.3. Interpretacija nalaza optičke koherentne tomografije**

Uveitički makularni edem jedna je od glavnih komplikacija uveitisa, s učestalosti od 30% svih bolesnika. Poznato je da se UME, u usporedbi s prednjim uveitisom, češće javlja u slučajevima intermedijarnog, stražnjeg uveitisa ili panuveitisa. Smatra se da se UME javlja u samo 4–9% bolesnika s prednjim uveitisom i to najčešće kod HLA-B27 pozitivnih bolesnika. Prema više autora sveukupno 6–13% HLA-B27 pozitivnih bolesnika razvit će UME (28, 35, 84). Massa i suradnici navode kako će 11% bolesnika s izoliranim neinfekcijskim AU-om te čak 60% bolesnika s JIA-U-om razviti UME, a da se općenito frekvencija UME-a u bolesnika s AU-om kreće između 9% i 28% (47). Kako je navedeno u uvodu, najčešće kliničke promjene u AU podrazumijevaju primarno sijelo upale, a to je prednja očna sobica. Dijagnoza se postavlja na temelju biomikroskopskog nalaza te se u jednostavnim slučajevima ne provodi snimanje optičke koherentne tomografije, pogotovo ako se na oftalmološkom pregledu ne nalaze značajne promjene fundusa (164). Zbog toga nema mnogo podataka o početnim i subkliničkim promjenama mrežnice kod bolesnika s prednjim uveitisom. Dokazano je da su najčešće promjene stražnjeg segmenta kod bolesnika s prednjim uveitisom subkliničko zadebljanje mrežnice, zadebljanje korioidije i nastanak makularnog edema. Optička koherentna tomografija postala je zlatni standard u dijagnostici UME-a. Njome se može neinvazivno kvalitativno i kvantitativno odrediti te pratiti vrsta i postojanje makularnog edema. Sukladno dosadašnjim

studijama, o makularnom edemu se govori ako debljina makule mjerena OCT-om prelazi 260  $\mu\text{m}$ . Bitno je naglasiti da je snimanje debljine mrežnice OCT-om pouzdana metoda praćenja promjena strukture, budući da se pokazalo da je varijabilnost podataka dobivenih višestrukim mjerenjem, čak i na različitim uređajima OCT-a koji imaju različite standarde, manja od 10% (171). Shulman i suradnici u svojoj su retrospektivnoj studiji naišli na zanimljive rezultate da je zadebljanje makule u oku zahvaćenom uveitisom veće kod žena u usporedbi s muškarcima (106).

U metaanalizi D'Ambrosio i suradnici istraživali su rezultate sedam različitih studija vezano uz rizik nastanka makularnog edema u HLA-B27 pozitivnih i negativnih ispitanika te ustanovili da nije nađena statistički značajna razlika između te dvije skupine, osim u jednoj studiji gdje je nađen viši relativni rizik nastanka UME-a u HLA-B27 pozitivnoj podgrupi (170). Trail i suradnici su pratili zadebljanje makule mjereno OCT-om kod bolesnika s unilateralnim prednjim uveitisom. Zaključili su da je razlika debljine makule između zahvaćenog i zdravog oka iznosila 11,2% te da se u 14 od 15 slučajeva radilo o HLA-B27 pozitivnim bolesnicima (172). U jednoj studiji iz 2017. godine ispitivano je 120 bolesnika s HLA-B27 pozitivnim i idiopatskim uveitisom te je nađeno da je prosječna centralna debljina makule (CFT) iznosila 273,5 +/- 29,3  $\mu\text{m}$  na zahvaćenom oku, a 263 +/- 30,8  $\mu\text{m}$  na kontrolnom oku. Nije bilo statistički značajne razlike CFT-a u usporedbi navedenih dviju podvrsta AU-a, ali u usporedbi sa zdravim kontrolama CFT je bio veći kod ispitanika s idiopatskim AU-om (164). U našem istraživanju prosječan CFT makule bio je nešto niži nego u ranijim istraživanjima te je iznosio 245,8 +/- 43,9  $\mu\text{m}$  na zahvaćenom oku, a 221,6 +/- 28,99  $\mu\text{m}$  na kontrolnom oku pri prvom pregledu te govorimo o statistički značajnoj razlici između zahvaćenog i kontrolnog oka pri prvom pregledu. Također, prosječan volumen makule zahvaćenog oka bio je statistički značajno viši od volumena makule kontrolnog oka kod prvog pregleda (12,5 +/- 0,9  $\text{mm}^3$  prema 11,5 +/- 0,6  $\text{mm}^3$ ) te u odnosu na kontrolne preglede. Jednako tako, prosječna vrijednost debljine makule zahvaćenog oka bila je statistički značajno viša prilikom prvog pregleda (254,6 +/- 18,7  $\mu\text{m}$ ) u odnosu na kontrolne preglede te u usporedbi s kontrolnim okom (233,6 +/- 11,5  $\mu\text{m}$ ). U retrospektivnom istraživanju Shulmana i suradnika CFT zahvaćenog oka iznosio je 231  $\mu\text{m}$ , a na zdravom oku 215  $\mu\text{m}$  (106). Géhl i suradnici su proveli studiju na 21 bolesniku s prednjim uveitisom i 23 bolesnika s intermedijarnim uveitisom. Iako autori nisu pronašli značajnu razliku u središnjoj subfovealnoj debljini između bolesnika s prednjim uveitisom i kontrolnih subjekata, prva skupina je pokazala znatno veću

debljinu makule u ETDRS zonama promjera 3 mm i 6 mm (112). Više različitih autora iznijelo je rezultate studija sa statistički značajnom razlikom između debljine mrežnice očiju s uveitisom u odnosu na konstitucijski zdrave oči mjerene OCT-om (105, 108, 116, 163). Suprotno navedenim studijama, de Lahitte i suradnici opisali su u bolesnika koji boluju od JIA-U zadebljanje mrežnice samo u perifoveolarnom i pericentralnom dijelu makule (173). Postoje teorije koje nastanak navedenih promjena objašnjavaju prisustvom upalnih stanica u POS-u, što će biti objašnjeno u kasnijim poglavljima. Thapa i suradnici ukazali su na postojeće promjene subfoveolarne koroidalne debljine kod bolesnika s jednostranim AU-om u usporedbi s nezahvaćenim okom kod istog ispitanika. Navedeni parametar je u pozitivnoj korelaciji sa smanjenjem vidne oštine zahvaćenog oka, a uz to su dokazali da se subfoveolarna koroidalna debljina smanjuje uspješnim liječenjem akutnoga prednjeg uveitisa (53).

Kako smo spomenuli na početku ovog dijela, prema dosadašnjoj literaturi otprilike 4–9% bolesnika s akutnim prednjim uveitisom razvit će edem makule. U našem istraživanju nešto više od 30% ispitanika imalo je edem makule prilikom prvog pregleda, a 10,53% na pregledu nakon šest mjeseci. Razlika našega u odnosu na spomenuta istraživanja jest u tome što su u drugim studijama analizirani podatci bolesnika različite etiologije prednjeg uveitisa (neinfekcijski, ali i infekcijski uzrok) te se i vremena praćenja takvih bolesnika razlikuju. Budući da su u razdoblju praćenja nakon šest mjeseci samo dva ispitanika u ovoj studiji (10,53%) još imala prisutan edem makule na zahvaćenom oku, možemo reći da se podatci našeg istraživanja ne razlikuju znatno od ranijih rezultata.

### **6.3.1. Korelacija vidne oštine i parametara OCT-a**

Dostupna dosadašnja istraživanja pokazala su da je prognoza oštine vida kod bolesnika s uveitisom i promjenama u makuli u negativnoj korelaciji s dobi bolesnika, početnom foveolarnom debljinom, promjenama vitreo-makularnog sučelja, postojanjem uveitičkog makularnog edema te nastalim komplikacijama na prednjem segmentu oka u vidu katarakte i sinehija. Ujedno, pokazano je da su bilateralnost, sistemska etiologija bolesti i prisutnost stanica u prednjoj očnoj sobici prediktor povoljne prognoze za vidnu funkciju zahvaćenog oka (110, 115, 118–120). Lardenoye i suradnici pokazali su da spol bolesnika ne utječe na prognozu vidne oštine kod bolesnika s uveitisom kod kojih se razvio makularni edem te da 43% bolesnika s UME-

om u akutnoj fazi imaju značajan pad vidne oštine na  $\leq 0,3$  po Snellenu (0,48 logMAR) (110). U velikoj retrospektivnoj studiji Durrani i suradnici pokazali su da 47% bolesnika s UME-om ima vidnu oštinu manju od 0,3 po Snellenu (0,48 logMAR), od čega 27% svih bolesnika samo zbog UME-a, a 20% bolesnika zbog sekundarne katarakte i UME-a (38). Rezultati dosadašnjih studija sugeriraju da su promjene vidne oštine u direktnoj vezi sa stupnjem makularnog edema. U podlozi se radi o nakupljanju intraretinalnog fluida (IRF) koji predstavlja barijeru transmisiji vidnog stimulusa te posljedičnoj nemogućnosti aktivacije fotoreceptora. Također, njegov nastanak može uzrokovati strukturalne promjene uz fizičko ograničenje između stanica i neurona te njihove vaskularne i glijalne potpore (107, 118, 174). U našem je istraživanju 42,86% ispitanika s makularnim edemom u akutnoj fazi imalo vidnu oštinu manju od 0,6 po Snellenu (0,22 logMAR), ali bez povezanosti s postojanjem katarakte u pojedinom slučaju. Smanjenje vidne oštine kod tih ispitanika povezujemo samo s postojanjem makularnog edema, bez utjecaja statusa leće.

Do klinički značajne promjene u vidnoj oštini bolesnika dolazi kada postoji barem 20-postotna promjena debljine mrežnice na zahvaćenom oku, a takve promjene bitne su za praćenje tijeka bolesti i ispitivanje učinaka liječenja uveitičkoga makularnog edema (117). Kako bi se očuvala oštrina vida kod bolesnika s UME-om u sklopu prednjeg uveitisa, bitno je na vrijeme započeti obradu uveitisa i aktivno ga liječiti (97). Iako kod očiju s kroničnim promjenama retinalnoga pigmentnog epitela (RPE) te lezijama ili ožiljcima na razini korioretine u području foveje može doći do smanjenja makularnog edema, promjene vidne oštine ostaju jednake čak i nakon uspješnog liječenja. Također, problemi s optičkim medijima poput nastanka katarakte tijekom uveitisa mogu ograničiti očekivani oporavak vidne oštine čak i nakon što je liječenje rezultiralo povlačenjem edema makule. Poboljšanje stanja drugih posljedica upale, kao što su primjerice zamućenje staklovine (vitreusa), edem vidnog živca ili retinitis, može dovesti do poboljšanja vida, ali ne i do povlačenja makularnog edema (117).

U našem istraživanju smanjenje vidne oštine već pri prvom pregledu u direktnoj je pozitivnoj korelaciji s volumenom i prosječnom debljinom makule zahvaćenog oka snimljene OCT-om (koeficijent korelacije 0,3908, odnosno 0,3904) te se radi o statistički značajnoj vrijednosti. Suprotno našim očekivanjima, sama centralna debljina makule, iako u pozitivnoj korelaciji, nije se pokazala kao statistički značajan parametar u usporedbi sa smanjenjem vidne oštine na zahvaćenom oku.

Vjerujemo da se radi o statističkoj varijanti vezanoj uz relativno malen broj ispitanika, jer klinički gledano radi se o značajnoj pozitivnoj korelaciji.

### **6.3.2. Odnos upalnih stanica prednjeg segmenta oka i nalaza optičke koherentne tomografije**

Smatra se da čak i oči s minimalnim znakovima intraokularne upale mogu razviti rekurentni ili kronični UME. Zbog toga pravovremena evaluacija promjena predstavlja izazov u dijagnostici komplikacija kako bi se one na vrijeme počele pravilno liječiti (28). Nekoliko studija HLA-B27 pozitivnog prednjeg uveitisa pokazalo je pozitivnu korelaciju između broja upalnih stanica na prednjem segmentu oka te centralne debljine makule (105, 175). Gonzales i suradnici su opisali povećan broj upalnih stanica na prednjem segmentu oka kod uveitičkih očiju zahvaćenih makularnim edemom u odnosu na oči bez makularnog edema (175). Patofiziološki mehanizam te promjene objašnjava se činjenicom da prilikom upale na prednjem segmentu oka dolazi i do disrupcije hemato-retinalne barijere te zahvaljujući disfunkciji retinalnoga pigmentnog epitela uz povećanu vaskularnu permeabilnost nastaje zadebljanje tkiva mrežnice s nastankom upalnih promjena. Glavni okidač nastanka edema makule jest otpuštanje upalnih medijatora te se smatra da je zbog ponavljajućih i dugotrajnih upalnih stimulusa povećana incidencija UME-a u kroničnom i rekurentnom obliku uveitisa u odnosu na akutni uveitis (28, 105).

Rezultati korelacije između stupnja upale na prednjem segmentu oka i parametara OCT-a u ovom istraživanju pokazali su da stupanj upale na prednjem segmentu oka jest u pozitivnoj korelaciji s promjenama na OCT-u, ali bez statističke značajnosti. Vjerojatno objašnjenje ovakvih rezultata te zašto se oni ne poklapaju s gore navedenim istraživanjima leži u navedenom objašnjenju tih istih istraživanja da se UME (a time i povišene vrijednosti parametara OCT-a) javlja u kroničnom i rekurentnom obliku uveitisa. U ovom istraživanju osmero ispitanika (42,11%) imalo je novonastali akutni uveitis te još troje ispitanika anamnezu unutar prve tri godine od prvog nastupa uveitisa. Kod takvih bolesnika, s obzirom na nedostatak kroniciteta, u ovoj fazi upale ne očekujemo značajne i trajne promjene stražnjeg segmenta oka.

#### **6.4. Interpretacija nalaza elektroretinografije s usporedbom dosadašnjih istraživanja**

Uvođenjem elektrofizioloških dijagnostičkih pretraga u redovnu oftalmološku praksu uočene su funkcionalne promjene vida vezane uz promjene stražnjeg segmenta oka koje u opsegu ne prate nužno i promjenu njenih struktura (121). Tako su Pescosolido i suradnici ispitali ulogu elektrofizioloških pretraga u dijagnozi i praćenju dijabetičke retinopatije (DR) te su došli do zaključka da, prije nego se strukturne promjene mogu klinički dijagnosticirati, već postoje funkcionalne promjene na mrežnici dokazive elektroretinografijom te su preporučili da bi se takve pretrage trebale uključiti u redovno praćenje DR-a (176). S druge strane, Yamamoto i suradnici pokazali su da su nalazi mfERG-a dobar objektivni indikator funkcije makule u bolesnika s dijabetičkim makularnim edemom i da su direktno povezani s morfološkim promjenama u makuli (177). Karacorlu i suradnici su pokazali da je ERG koristan i u praćenju mrežnične funkcije kod bolesnika koji su liječeni intravitrealnom terapijom zbog DR-a (178). Durukan i suradnici su proveli istraživanje kojim su htjeli ustanoviti postoji li potreba za snimanjem mfERG-a kako bi se pratile promjene funkcije makule tijekom liječenja dijabetičkoga makularnog edema. Oni nisu našli povezanost kliničkog poboljšanja DR-a u smislu smanjenja volumena makule i bolje vidne oštine s funkcionalnim poboljšanjem vida te su ustanovili da nema značajne korelacije između promjena N1-P1 vala (amplitude i latencije) s promjenama debljine makule. Autori svoje rezultate objašnjavaju činjenicom da postoje ireverzibilne promjene disfunkcije makule zbog dugotrajnog edema i primarnih neurofizioloških učinaka dijabetesa na mrežnicu (174). Istraživanja su pokazala da postoje abnormalne vrijednosti amplituda b-vala kod skotopičkog „full field“ ERG-a i implicitnog vremena oscilatornih potencijala u vrijeme kada još nema oftalmološki vidljivih znakova DR-a. Numata i suradnici su ispitivanjem funkcije ganglijskih stanica, debljine mrežnice i makularnog volumena korištenjem ERG-a i OCT-a ukazali na negativnu korelaciju između duljine trajanja Behçetove bolesti i strukturnih promjena, što upućuje na dugoročne štetne posljedice rekurentnih upala stražnjeg segmenta oka (179). ERG je također koristan u procjeni i praćenju oštećenja mrežnične funkcije zbog toksičnosti sistemski primijenjenih lijekova poput klorokina, hidroklorokina, interferona, sildenafili i drugih. To je bitno u početnoj fazi disfunkcije dok strukturne promjene još nisu vidljive, zbog potrebe za prekidom sistemske terapije kako bi se očuvala vidna funkcija (180).



Osim ispitivanja spomenutih poremećaja i bolesti mrežnice još je jedna primjena elektroretinografije korisna u dijagnostici i tijeku bolesti te praćenju učinka liječenja, a to je ispitivanje funkcije struktura mrežnice kod uveitisa. Još 1987. godine Bloch-Michel i suradnici su kroz IUSG predložili korištenje te metode u obradi i praćenju uveitisa (165). Iako takvih istraživanja nema mnogo, nekolicina znanstvenika do sada se bavila ispitivanjem uloge elektrofizioloških metoda u dijagnostici i praćenju upalnih promjena žilnice (23). Brouwer i suradnici u svojem istraživanju objavljenom 2019. godine, u kojem su analizirali ERG promjene dječjih ne-prednjih uveitisa, zaključili su da su rezultati ERG-a promijenjeni u više od polovice ispitanika (160). Promatrajući specifične ERG parametre kao trajne varijable, ispitanici s uveitisom imali su lošiji nalaz ERG-a i to u svim fotopičkim parametrima, 30 Hz *flicker* odgovoru te kombiniranom odgovoru štapića i čunjića (osim u latenciji skotopičkog vala). Najčešća promjena na ERG-u bila je produljena latencija fotopičkog b-vala, potom abnormalni 30 Hz *flicker* odgovor koji se sastoji od sniženja amplitude, produljenja latencije ili oboje od navedenoga. Dva klinička parametra koji su se pokazali povezanima s navedenim promjenama vrijednosti ERG-a jesu makularni edem i stupanj upale 3+. Smatra se da makularni edem ukazuje na globalnu disfunkciju mrežnice, a ne samo na oštećenje makularne funkcije, s čime se slažu i rezultati našeg istraživanja (121). To možemo objasniti činjenicom da kod uveitisa promjene u akutnoj fazi bolesti ne pogađaju samo centralni dio makule, nego se radi o procesu nastanka difuznih promjena na stražnjem segmentu oka. Kod uveitisa s neobjašnjivim gubitkom vida bez patoloških promjena strukture mrežnice dokazane su promjene na ERG-u, a utvrđeno je i da je patološki promijenjen ERG povezan s jačinom upale kod neinfektivnih uveitisa različite lokalizacije (91, 161).

Brouwer i suradnici su 2020. godine promatrajući neinfekcijske uveitise različite lokalizacije ustanovili da je karakteristična promjena na ERG-u produljena latencija b-vala koji odgovara funkciji fotoreceptora čunjića, da se produljenje često javlja u samom početku uveitisa te kasnije perzistira, da oči s i dalje aktivnim uveitisom imaju lošije rezultate kontrolnog ERG-a te da je veći opseg promjena latencije b-vala vezan uz razinu upale koju je bolesnik ranije imao ili onu koja je prisutna u trenutku snimanja (162). Također, u istom istraživanju utvrdili su da nije bilo statistički značajne razlike između duljine trajanja bolesti i poboljšanja odnosno pogoršanja nalaza ERG-a te razlike u nalazima ERG-a ovisno o tipu uveitisa. Autori naglašavaju da produljenje latencije b-vala nastupa rano u tijeku bolesti te da često perzistira. Produljenje latencije

fotopičkog b-vala objašnjava se oštećenjem fototransmisije bipolarnih stanica te ostaje pitanje jesu li promjene ERG-a pouzdan prvi znak oštećenja fotoreceptora. Dokazane promjene funkcije ERG-a upućuju na to da se takvo oštećenje mrežnice može dogoditi rano u procesu nastanka upalnih promjena. U manjem broju slučajeva povlačenje upalnog procesa može rezultirati oporavkom funkcije mrežnice, čime se naglašava važnost ranog i adekvatnog liječenja uveitisa (162). Georgiadou i suradnici su istraživali korelaciju između anatomskih i funkcionalnih promjena prije i poslije terapije UME-a kod uveitisa te su dobili negativnu korelaciju između foveolarne debljine i amplitude mfERG-a zone 1, čime su pokazali da je oštećenje vidne funkcije u direktnoj korelaciji sa stupnjem makularnog edema. Također, rezultati njihove studije pokazali su da su vrijednosti mfERG-a prije liječenja povezani s CFT-om i vidnom oštrinom, ali da sniženje vrijednosti CFT-a nakon liječenja makularnog edema ne prati poboljšanje vrijednosti mfERG-a i vidne oštrine. Time su pokazali da sam CFT nakon terapije UME-a nije dobar prediktor poboljšanja funkcije makule (107).

Ostaje pitanje u kojoj je mjeri promijenjena funkcija vida u bolesnika s prednjim uveitisom koji još nemaju vidljive promjene stražnjeg segmenta oka te odgovara li opseg kasnijih strukturnih promjena mrežnice stupnju funkcionalnog oštećenja vida.

Prema rezultatima ovog istraživanja, promjene vezane uz prednji uveitis ne utječu na iznos amplituda pojedinih valova ffERG-a, osim kod amplitude skotopičkog 3,0 b-vala koji odgovara funkciji štapićastih „On“-bipolarnih stanica. Ovdje dolazi do sniženja vrijednosti amplitude već u razdoblju tri mjeseca nakon inicijalne upale. Također pogođena je i amplituda fotopičkog 3,0 a-vala koja odgovara konusnim fotoreceptorima „Off“-bipolarnih stanica. Ona je nižih vrijednosti u akutnoj fazi uveitisa, ali u razdoblju od šest mjeseci inaktivnosti bolesti dolazi do oporavka vrijednosti. Glavna zamijećena promjena ffERG-a u svim parametrima jesu latencije valova. Praćenjem kroz vrijeme pokazano je da su latencije kako skotopičkih, tako i fotopičkih valova produljene u usporedbi s kontrolnim okom te kasnijim kontrolnim pregledima zahvaćenog oka. Ono što se izdvaja jest produljena latencija fotopičkog b-vala koji bi u patofiziološkom smislu odgovarao oštećenju fototransmisije bipolarnih stanica te se naši rezultati slažu s rezultatima Brouwer i suradnika iz 2020. godine u kojima vidimo da nema statistički značajne razlike u kontrolnim pregledima, tj. da ne dolazi do statistički značajnog oporavka latencije u razdoblju nakon šest mjeseci. Time se i nama nameće pitanje: jesu li promjene latencije ffERG-a pouzdan prvi znak oštećenja fotoreceptora?

U analizi mfERG-a također se pokazuje da je latencija svih promatranih segmenata produljena u akutnoj fazi, i to u većini slučajeva statistički značajno produljena, što odgovara akutnom upalnom stanju s poremećajem transmisije signala između fotoreceptora koji nastaje zbog određenog stupnja međustaničnog edema. Analiza amplitude mfERG-a po prstenovima i kvadrantima pokazuje da dolazi do sniženja amplitude valova, što ukazuje na činjenicu da je došlo do nastanka funkcionalnih promjena koje se pokazuju trajnima zbog vremenskog odmaka od inicijalne faze upale. Postavlja se opravdano pitanje: može li se sniženje amplitude valova mfERG-a u vremenskom intervalu također smatrati jednim od tipičnih znakova funkcionalnih promjena stražnjeg segmenta oka iako nemamo vidljive promjene odgovarajućih struktura te možemo li predvidjeti u kojem će razdoblju doći do trajne promjene funkcije centra vida?

Valja istaknuti vrlo zanimljiv nalaz amplituda svih valova mfERG-a zahvaćenog oka u akutnoj fazi AU-a koje su u apsolutnom iznosu više nego amplitude kontrolnog oka u istoj fazi snimanja. Do sada takve promjene nisu istraživane niti opisane u literaturi. Navedeno povišenje amplituda objašnjavamo činjenicom da je pojačana cirkulacija u cijelom bulbusu, a ne samo prednjem segmentu oka, u akutnoj fazi kada je tkivo najosjetljivije. Smatramo da dolazi do jače reakcije struktura stražnjeg segmenta oka na svjetlosni podražaj. Takva promjena odgovara izraženoj fotofobiji koja je i jedan od glavnih subjektivnih simptoma kod očiju s akutnim prednjim uveitisom.

U istraživanju smo obratili pozornost i na razliku parametara ERG-a kod bolesnika kod kojih se uveitis javio prvi put u odnosu na one koji su ranije preboljeli uveitis. Pokazalo se da oči s prvom atakom uveitisa imaju značajno snižene vrijednosti amplitude mfERG-a u odnosu na oči koje imaju pozitivnu anamnezu na uveitis, ali da se parametri različitih faza ffERG-a razlikuju te ne pokazuju konzistentnost u promjenama. Moguće objašnjenje te pojave jest da je upalna reakcija snažnija u akutnoj fazi bolesti, nakon koje dolazi do oporavka, a da u idućim akutizacijama bolesti ne dolazi do takve jake upalne reakcije kao u inicijalnoj fazi. Također, moguće je da su imunološki mehanizmi borbe protiv upale dovoljno jaki da zaustave nagle promjene u zahvaćenim tkivima. Produženje latencije ffERG-a vidi se prilikom snimanja skotopičkog DA 0,01 b vala te skotopičkog DA 3,0 i 10,0 a vala. Navedene promjene objašnjavamo poremećajem koji se događa tijekom upalnih promjena koje uzrokuju disfunkciju fotoreceptora štapića, selektivnu disfunkciju koja se javlja nakon

fototransdukcije te na razini bipolarnih stanica unutarnjeg sloja štapića, budući da nema jednakih promjena koje pogađaju b-val jednako kao a-val iste faze ffERG-a.

U rezultatima multifokalnog ERG-a nismo prikazali omjer prstenova (engl. *ring ratio*) jer navedeni omjer nema općeprihvaćene referentne intervale. Pokazano je da se vrijednosti u općoj populaciji, pogotovo omjer prstena 1, uvelike razlikuju te da takva usporedba nema statističku jačinu u analizi podataka (125).

#### **6.4.1. Korelacija vidne oštine i parametara ERG-a**

Bloch-Michel i suradnici su zaključili da oštećenje vida može biti teško ako je stupanj oštećenja vida veći od 50% od početnoga ili ako se radi o smanjenju amplitude više od 50%, a blago ako se radi o manje od 50% smanjenja početne vidne oštine, odnosno manje od 50% smanjenja amplitude (165). Produljenje latencije b-vala i promijenjen 30 Hz *flicker* odgovor upućuju na disfunkciju transmisije u unutrašnjim slojevima mrežnice od fotoreceptora do bipolarnih stanica. Takav abnormalni signal transmisije vjerojatno je uzrokovan povećanom interneuronalnom udaljenošću nastalom zbog povećane propusnosti hemato-okularne barijere koju je uzrokovao upalni proces. Iako produljenje latencije b-vala i 30 *flicker* Hz upućuju na disfunkciju mrežnice, prema istraživanju Brouwer i suradnika amplitude i b/a odnos valova bili su urednih vrijednosti kao i u našem istraživanju (160). Korelacija između vidne oštine i funkcije vanjskog sloja fotoreceptora čiju funkciju prezentira a-val već je ranije opisana te se navodi da postoje određene promjene a-vala uz relativno dobru vidnu oštrinu (160, 181). S druge strane, korelacija vidne oštine i struktura unutarnjeg sloja fotoreceptora koje prezentira b-val razlikuju se po istraživanjima (182). Takvi podatci mogu se objasniti drugačijim mehanizmima upale koji se javljaju u različitim tipovima uveitisa (npr. dječji ne-prednji uveitisi i Birdshot uveitisi) i različitim trajanjem bolesti. Brouwer i suradnici ustanovili su da se patološke promjene ERG-a kod dječjih ne-prednjih uveitisa javljaju još u vrijeme kada je uredna vidna oštrina zahvaćenog oka (160). Prema mišljenju Durukana i suradnika, s duljinom trajanja edema povećava se mogućnost ireverzibilnog oštećenja fotoreceptora. Prema njihovom istraživanju promjena dijabetičke retinopatije, amplitude P1 i N1 vala te latencija u području prstena 1 mfERG-a (koji odražava funkciju centralnog dijela makule) nisu u korelaciji s debljinom foveje niti vidnom oštrinom. Razumno je očekivati da će takve funkcionalne promjene uzrokovane dijabetesom biti neujednačene na mrežnici. Drugo

razmatranje jest da mjerenje mfERG-a po lokusima omogućuje mapiranje mrežnične funkcije, a lokacija disfunkcije na mrežnice može biti pokazatelj njezinoga budućeg potencijalnog utjecaja na vid. Na primjer, ako se lokalizirana disfunkcija za koju se zna da je povezana s naknadnim razvojem edema dogodi blizu foveje, smatrala bi se klinički važnijom nego da se dogodila na periferiji (174).

Rezultati korelacije vidne oštine s nalazom ERG-a kod naših ispitanika potvrdili su očekivanja da se u bolesnika s akutnim uveitisom događaju klinički i statistički značajne promjene. One uključuju pozitivnu korelaciju NKVO-a izražene u logMAR vrijednostima s latencijom skotopičkog 10,0 a-vala (koji odgovara fazi hiperpolarizacije štapića) te latencijama svih prstena osim prstena 3 mfERG-a te svih kvadranta osim inferotemporalnog kvadranta. Nezahvaćenost pojedinog parametra u odnosu na sve druge parametre određene cjeline objašnjavamo manjim brojem ispitanika te očekujemo da uključivanjem većeg broja ispitanika ne bi bilo razlike u određenim sličnim ispitivanim parametrima. Pad vidne oštine (izražen u logMAR vrijednostima) u negativnoj je korelaciji s amplitudom fotopičkog 30Hz *flicker* vala, što bi odgovaralo disfunkciji prijenosa signala u unutrašnjim slojevima mrežnice od fotoreceptora do bipolarnih stanica. U praksi to znači da je produljenje latencije više prisutno kod bolesnika s većim padom vidne oštine, što odgovara rezultatima Brouwer i suradnika, a našim istraživanjem pokazali smo da prolaskom vremena nakon inicijalnog nastupa upale dolazi i do sniženja amplituda ERG-a.

#### **6.4.2. Odnos upalnih stanica prednjeg segmenta oka i nalaza ERG-a**

U dosadašnjoj dostupnoj literaturi nema mnogo istraživanja o usporedbi upalne komponente prednjeg segmenta oka i elektrofizioloških promjena mrežnice kod očiju s prednjim uveitisom. Brouwer i suradnici ispitivali su značajke ERG-a kod ispitanika s različitim oblicima uveitisa. Autori su pokazali da je latencija na elektroretinogramu produljena u akutnoj fazi bolesti, a da se njezino poboljšanje vidi i kod očiju koje su imale prisutne upalne stanice u POS-u tijekom prvog snimanja te da se stanje normaliziralo do kontrolnog snimanja ERG-a (162). Oči kod kojih je došlo do poboljšanja latencije b-vala češće su inicijalno imale panuveitis sa stanicama u POS-u tijekom snimanja prve elektroretinografije. Zaključci drugog istraživanja Brouwer i suradnika ukazuju na abnormalnosti nalaza ERG-a u slučajevima neinfekcijskih uveitisa različite lokacije, uključujući i akutni prednji uveitis u sklopu kojega nema

evidentnih znakova upale ili prisutnih promjena na stražnjem segmentu oka. Čini se da su abnormalnosti ERG-a povezane kako s trenutnim upalnim promjenama na stražnjem segmentu oka, tako i s ranije preboljelom upalom. Stoga su takve abnormalnosti nalaza prisutne čak i kada više nema vidljivih trenutnih znakova upale na prednjem segmentu oka (91, 162). Rezultati navedene studije pokazali su da su abnormalnosti ERG-a prisutne u dvije trećine očiju s uveitisom te da je produljena latencija fotopičkog b-vala najčešća pojava. U multivarijantnom modelu je dokazano da je jačina upale mjerena prisutnošću upalnih stanica u POS-u jedan od glavnih prediktora produženja latencije fotopičkog b-vala. Time se dolazi do zaključka da je neophodno pravovremeno liječiti upalu zbog činjenice da kronična upala rezultira lošijom prognozom vida (151). Čak i oči nakon preboljelog uveitisa kod kojih nema znakova aktivne upale imaju promijenjen nalaz fotopičkog b-vala, što sugerira da nalazi elektoretinografije nisu reverzibilni i da prethodna upala može rezultirati trajnim oštećenjem.

Iako se slažemo s navedenim zaključkom o posljedicama upale, rezultati ovog istraživanja ukazuju da su najčešće promjene ERG-a vezane uz stupanj upale prednjeg segmenta oka sniženje amplituda i produljenje latencija skotopičkih b-valova. Takvi rezultati sugeriraju da se radi o upalnom procesu koji zahvaća više struktura bipolarnih stanica štapića i čunjića te predstavlja veću opasnost za trajna oštećenja navedenih struktura. U našem istraživanju pokazali smo da je više parametara ERG-a promijenjeno, točnije da su latencije skotopičkih i fotopičkih valova ffERG-a kao i latencije valova mfERG-a također pogođene upalom te da i nakon šest mjeseci promjene perzistiraju. Iako je stupanj korelacije jasno bio prisutan, nije bilo statistički značajne povezanosti. Smatramo da bi se ta razlika pokazala značajnom da je uzorak ispitanika bio veći jer rezultati odgovaraju promatranim promjenama gledanima s kliničkog aspekta.

Produljenje latencije povezano je i s dobi te je moguće da bi dob bolesnika mogla poslužiti kao prediktor promjene nalaza latencija ERG-a kod bolesnika s uveitisom. Elektrofiziološki gledano, produljenje latencije indikator je promijenjene transmisije električkog signala od fotoreceptora prema bipolarnim i Müllerovim stanicama. Jedan od razloga promijenjene transmisije jest oštećenje sinapsi. Kod većine očnih bolesti produljenje latencije vezano je uz smanjenje amplitude, međutim, Brouwer i suradnici smatraju da je kod uveitisa često pogođena samo latencija. Autori smatraju da je ERG vrlo koristan u detekciji ranih znakova mrežničkog oštećenja, prije

vidljivih anatomskih promjena dokazivih OCT-om, te da bi ERG mogao biti koristan u evaluaciji takvih bolesnika (162). Našim istraživanjem pokazali smo da postoji više promijenjenih varijabli te da je bitno gledati ih u kontekstu kliničkih promjena kako bi se ti podatci pravilno interpretirali.

#### **6.4.3. Korelacija nalaza OCT-a i parametara multifokalne elektroretinografije**

Postoji mnogo istraživanja u području uveitisa koja se bave definiranjem promjena struktura mrežnice pogođenih uveitičkim promjenama, također i mnogo studija vezanih uz praćenje učinaka liječenja komplikacija uveitisa, ali nema dostupnih studija vezanih uz određivanje korelacije strukture i funkcije makule u sklopu promjena vezanih uz akutni prednji uveitis (23, 107, 174, 180).

U našem istraživanju usporedili smo podatke snimanja struktura makule pomoću optičke koherentne tomografije koje uključuju centralnu debljinu makule, volumen makule i prosječnu debljinu makule s podacima snimanja funkcije makule pomoću multifokalne elektroretinografije, a iste uključuju amplitude i latencije prstenova i kvadranta u makuli. Ti podatci predstavljaju usporedbu strukture i funkcije istoga područja te govore o zahvaćenosti makularnog područja tijekom akutnoga prednjeg uveitisa. Rezultati korelacija mfERG-a s volumenom i prosječnom debljinom makule zahvaćenog oka ukazuju na to da u aktivnoj fazi upale postoji pozitivna korelacija između latencija pojedinih segmenata mfERG-a što, kako smo već ranije naveli, ukazuje na disfunkciju transmisije u unutarnjim slojevima mrežnice od fotoreceptora do bipolarnih stanica. Takvu disfunkciju u fazi upale objašnjavamo poremećenim strukturalnim odnosima između neuronalnih stanica te slabljenjem signala u komunikacijskom nizu koji nastaje zbog disrupcije hemato-okularne barijere. Iako pak rezultati pozitivne korelacije centralne debljine makule s parametrima mfERG-a nisu pokazali statistički značajnu vrijednost, tj. samo u jednom parametru graničnu statistički značajnu vrijednost, smatramo da ona postoji zbog prirode procesa, da je klinički bitna te vjerujemo da će se takva razlika također pokazati značajnom pri uključanju većeg broja ispitanika s jednakom patologijom.

Poznati su rezultati dvaju istraživanja autora Durukan i Karacorlu u sklopu istraživanja dijabetičkoga makularnog edema gdje se navodi da redukcija debljine makule nije u značajnoj korelaciji s rezultatima mfERG-a. Moguće je da je glavni uzrok takve korelacije između funkcionalnih i morfoloških aspekata dijabetičkoga

makularnog edema primarni neurofiziološki učinak dijabetesa na funkciju mrežnice (174, 178). Hood i suradnici zaključili su da se kod bolesnika s uveitisom kod kojih je došlo do gubitka vida, a bez vidljivih promjena na OCT-u, radi o posljedicama upale koja je uzrokovala disfunkciju vanjskih slojeva mrežnice. Autori smatraju da je elektroretinografija korisna metoda u kliničkoj evaluaciji takvih stanja kada nema koristi od OCT-a te da je centralna depresija glavna karakteristika nalaza mfERG-a (161). Naši rezultati ukazuju na to da postoje i drugi parametri zahvaćenosti funkcije snimljene mfERG-om te da primijećene promjene ne prate nužno i jednak opseg promjena strukture snimljene OCT-om, s čime povlačimo zaključak da je praćenje funkcije struktura stražnjeg dijela oka također neophodno bitan čimbenik u evaluaciji kliničkog tijeka upale kod prednjeg uveitisa.

U zaključku, ovim istraživanjem po prvi put je rađena usporedba opsega funkcionalnih i strukturnih promjena stražnjeg segmenta oka u bolesnika s neinfekcijskim prednjim uveitisom. Dobivenim rezultatima potvrdili smo tezu da u bolesnika s akutnim prednjim neinfekcijskim uveitisom postoje promjene funkcije stražnjeg segmenta oka dokazive elektroretinografijom, čak i u bolesnika kod kojih ne postoje dokazane strukturne promjene mrežnice. Klinička elektrofiziološka ispitivanja bitna su u dijagnostici ovakvih stanja. Njihova najveća korist pokazuje se tijekom korištenja u svakodnevnoj kliničkoj praksi kada ju izvode iskusni i za to osposobljeni stručnjaci oftalmološke struke (121). Vrlo je bitna točna interpretacija rezultata te njihovo smještanje u ispravan klinički kontekst. Pravilna dijagnostika i pravovremeno liječenje važni su čimbenici u prevenciji nastanka komplikacija kod bolesnika s neinfekcijskim prednjim uveitisom. Dobrom edukacijom bolesnika uz dostupne mnogobrojne različite modalitete liječenja, očekujemo da će se u budućnosti smanjiti broj komplikacija nastalih zbog uveitisa, a ako do njih dođe, da će njihovo liječenje biti efikasnije.



## **Znanstveni doprinos rezultata**

Ovo istraživanje prvo je u oftalmologiji koje je ispitivalo korištenje „full field“ i multifokalne elektroretinografije zajedno s optičkom koherentnom tomografijom u dijagnostici i praćenju neinfekcijskoga prednjeg uveitisa. Prikazanim rezultatima potvrdili smo hipotezu da prednji neinfekcijski uveitis uzrokuje funkcionalne promjene mrežnice koje se mogu dokazati elektroretinografijom, kako u akutnoj fazi upale, tako i s vremenskim odmakom u mirnoj fazi bolesti bez aktivne upale. Te promjene moguće je dokazati čak i kada nema dokazanih prisutnih strukturnih promjena mrežnice te dok bolesnici subjektivno nemaju oftalmološke simptome zahvaćenosti stražnjeg segmenta oka. Za sada još uvijek nema dovoljno praktičnih iskustava, opisanih rezultata jednakih metoda niti postojećih korisnih rasprava na ovu temu. Potrebno je provesti daljnja istraživanja u različitim centrima i na većem broju ispitanika kojim bi se potvrdili dobiveni rezultati te ustanovili opseg i reverzibilnost, odnosno ireverzibilnost funkcionalnih promjena mrežnice koje nastaju u sklopu prednjega neinfekcijskog uveitisa.

## **Nedostatci i ograničenja istraživanja**

Najveći nedostatak ovog istraživanja jest relativno malen broj ispitanika, ali s obzirom na incidenciju akutnoga prednjeg neinfekcijskog uveitisa, takav broj ispitanika dovoljan je za statističku analizu. S obzirom na relativno malen uzorak u ovom istraživanju, interval pouzdanosti statističke analize u određenim ispitivanim parametrima bio je širok. Pretpostavljamo da bi se takav interval pouzdanosti smanjio ukoliko bi uzorak ispitivanih očiju bio veći te da bi se neke razlike prikazane u ovom istraživanju koje su klinički bitne, također pokazale i statistički značajnima.

S obzirom na limitirajući čimbenik vidne oštine zbog potreba snimanja elektroretinografije, u istraživanje nije uključeno nekoliko ispitanika s vidnom oštrinom manjom od 0,2 po Snellenu u akutnoj fazi uveitisa. Smatramo da bi rezultati usporedbe ispitanika s takvim nalazom vidne oštine pokazali veći stupanj korelacije s drugim parametrima upale te s nalazima OCT-a i ERG-a. Vjerojatno bi uključivanjem takvih ispitanika rezultati statističke analize vidne oštine ukazivali na jaču povezanost te bili sukladni postojećim istraživanjima o komplikacijama prednjeg uveitisa koji su u obzir uzimali i bolesnike s takvom vidnom oštrinom.

## 7 ZAKLJUČAK

- Prednji neinfekcijski uveitis najčešće zahvaća bolesnike srednje životne dobi, češće žene nego muškarce, što se objašnjava većom učestalošću kroničnih bolesti kod žena, posebice bolesti vezanih uz imunološki sustav kojima pripadaju i uveitisi.
- Više od polovice bolesnika s prednjim neinfekcijskim uveitisom je HLA-B27 pozitivno te je povezanost uveitisa u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom viša u usporedbi s bolesnicima s drugim autoimunim bolestima.
- Smanjenje vidne oštine u negativnoj je korelaciji s početnim vrijednostima OCT-a i razvitkom makularnog edema. Oporavak vidne oštine u akutnom uveitisu vezan je uz normalizaciju parametara OCT-a u mirnoj fazi bolesti ako nije došlo do nastanka katarakte.
- Stupanj upale u POS-u kod akutnog uveitisa pozitivno korelira s promjenama strukture makule vidljivima na OCT-u, ali nedovoljno da bi ta korelacija bila statistički značajna. Stupanj upale u POS-u ne predstavlja bitan parametar u predikciji promjena na mrežnici u akutnoj fazi upale, ali je važan u praćenju uveitičkoga makularnog edema u kroničnom i rekurentnom uveitisu.
- Vrijednosti intraokularnog tlaka ne razlikuju se značajno kod oka s akutnim prednjim neinfekcijskim uveitisom u odnosu na nezahvaćeno oko te ne dolazi do porasta intraokularnog tlaka tijekom liječenja topičkim kortikosteroidima osim u slučajevima tzv. „*respondera*“ na kortikosteroidnu terapiju.
- Najčešći uzrok pada vidne oštine u bolesnika s neinfekcijskim prednjim uveitisom su nastanak katarakte i edem makule, dok stupanj upale u POS-u nije direktno povezan s padom vidne oštine zahvaćenog oka u akutnoj fazi uveitisa.
- Najbolje korigirana vidna oštrina izražena u logMAR vrijednostima kod oka zahvaćenog uveitisom u pozitivnoj je korelaciji s volumenom i prosječnom debljinom makule, dok je centralna debljina makule u pozitivnoj korelaciji s NKVO-om, ali bez statističke značajnosti.
- Trećina bolesnika s neinfekcijskim prednjim uveitisom u akutnoj fazi bolesti razvit će određeni stupanj edema makule što se potvrđuje snimanjem OCT-a. Više od polovice tih ispitanika je HLA-B27 pozitivno. Ovi rezultati su od kliničke

važnosti jer sugeriraju da je u akutnoj fazi tijekom praćenja i liječenja bolesnika s akutnim prednjim uveitisom također bitno redovno pratiti i promjene stražnjeg segmenta oka.

- Najčešće komplikacije prednjeg uveitisa po učestalosti čine katarakta, edem makule i stražnje sinehije. Katarakta i stražnje sinehije smatraju se ireverzibilnom komplikacijom osim ako se kirurški ne riješe te se javljaju kod 20% (katarakta), odnosno 5% bolesnika s uveitisom (trajne sinehije). Edem makule je reverzibilan proces te se u pravodobno reguliranoj upali kao kroničan proces javlja kod otprilike 10% bolesnika.
- Glavna promjena ffERG-a u akutnom uveitisu jest produljenje latencija, dok akutni uveitis ne utječe bitno na sniženje amplitude ffERG-a. Glavna karakteristika promjena ffERG-a jest produljenje latencije fotopičkog b-vala koji se ne oporavlja u mirnoj fazi bolesti.
- Akutni prednji neinfekcijski uveitis uzrokuje povišenje amplituda svih valova mfERG-a te produljenje latencija, ali za razliku od ffERG-a, u kroničnoj fazi uzrokuje i sniženje amplituda mfERG-a, što sugerira veći utjecaj prednjeg uveitisa na nastanak promjena u samoj makuli u odnosu na cjelokupnu mrežnicu.
- Pad vidne oštine oka zahvaćenog uveitisom (logMAR vrijednost) u pozitivnoj je korelaciji s latencijom skotopičkog 10,0 a-vala te gotovo svim latencijama mfERG-a, a negativno korelira s amplitudom fotopičkog 30 Hz *flickera*. Produljenje latencije na ERG-u više je izraženo kod očiju s većim padom vidne oštine u akutnoj fazi uveitisa.
- Najčešće promjene ERG-a vezane uz stupanj upale u POS-u jesu sniženje amplituda i produljenje latencija skotopičkih b-valova, što sugerira nastanak upalom uzrokovanog oštećenja struktura bipolarnih stanica štapića i čunjića.
- Volumen makule i prosječna debljina makule snimljeni OCT-om u pozitivnoj su korelaciji s produljenjem latencija mfERG-a tijekom akutnog uveitisa, ali normalizacija vrijednosti OCT-a ne prati oporavak funkcije makule u mirnoj fazi uveitisa.
- Povišene vrijednosti parametara OCT-a statistički značajno pozitivno koreliraju s nekoliko parametara mfERG-a. Veće vrijednosti volumena makule i prosječne

debljine makule povezane su s produljenjem latencije prstena 2 i 5 mfERG-a te s produljenjem latencije IT i SN kvadranta mfERG-a.

- Centralna debljina makule nije se pokazala kao statistički bitan parametar u određivanju utjecaja strukturne promjene na promjenu funkcije makule u akutnom prednjem neinfekcijskom uveitisu.

## 8 SAŽETAK

**Naslov:** Funkcionalne promjene mrežnice u bolesnika s neinfekcijskim prednjim uveitisom

**Autor:** Danijela Mrazovac Zimak

**Uvod:** Iako prednji neinfekcijski uveitis zahvaća strukture prednjeg segmenta oka, zbog disrupcije hemato-okularne barijere moguć je nastanak promjena struktura stražnjeg segmenta oka.

**Cilj:** Utvrditi postojanje funkcionalnih promjena mrežnice pomoću elektoretinografije kod bolesnika s prednjim neinfekcijskim uveitisom.

**Ispitanici i metode:** Analizirani su podatci 19 očiju s akutnim prednjim neinfekcijskim uveitisom te kontrolna skupina: zdravo nezahvaćeno oko istog ispitanika koje po svim karakteristikama osim uveitisa odgovara usporedbi sa zahvaćenim okom. Svim ispitanicima učinjen je kompletan oftalmološki pregled, snimane su optička koherentna tomografija (OCT), „*full field*“ i multifokalna elektoretinografija (ffERG i mfERG). Analizirani su demografski podatci ispitanika, podatci o vidnoj oštini, kretanju stupnja upale u prednjoj očnoj sobici (POS), biomikroskopskim karakteristikama očiju, promjenama intraokularnog tlaka i fundusa te promjeni parametara OCT-a i ERG-a u periodu praćenja.

**Rezultati:** Latencije skotopičkih i fotopičkih valova ffERG-a zahvaćenog oka produljene su u akutnom uveitisu te ostaju produljene nakon šest mjeseci. Latencije svih valova mfERG-a značajno su produljene u akutnoj fazi. Amplitude svih valova mfERG-a u akutnom uveitisu više su od amplituda kod zdravog oka.

**Zaključak:** Kod bolesnika s prednjim neinfekcijskim uveitisom postoje funkcionalne promjene mrežnice dokazive elektoretinografijom.

**Ključne riječi:** akutni prednji neinfekcijski uveitis, optička koherentna tomografija, elektoretinografija, „*full field*“ elektoretinografija, multifokalna elektoretinografija

## 9 SUMMARY

**Title:** Functional retinal changes in patients with noninfectious anterior uveitis

**Author:** Danijela Mrazovac Zimak, 2024

**Introduction:** Although anterior non-infectious uveitis affects anterior eye segment, due to disruption of the hemato-ocular barrier, changes in the posterior eye segment can occur.

**Aim:** To determine presence of functional retinal changes in patients with anterior noninfectious uveitis using electroretinography.

**Methods:** 19 eyes with acute anterior non-infectious uveitis were analyzed, along with control group of healthy unaffected eye of the same subject. It corresponded in all characteristics, except for uveitis, to the comparison with affected eye. All subjects underwent complete ophthalmological examination. Optical coherence tomography (OCT), "*full field*" and multifocal electroretinography (ff-, mfERG) were recorded. Demographic data of the subjects, data on visual acuity, changes in degree of inflammation in anterior chamber (AC), biomicroscopic characteristics of eyes, changes in intraocular pressure and fundus, changes in OCT and ERG parameters during follow-up period were analyzed.

**Results:** Latencies of scotopic and photopic ffERG waves of affected eye are prolonged in the acute phase and remain prolonged after six months. Latencies of all mfERG waves are significantly prolonged in the acute phase. Amplitudes of all mfERG waves in acute uveitis are higher than in healthy controls.

**Conclusion:** Anterior non-infectious uveitis causes functional retinal changes that can be proven by electroretinography.

**Key words:** acute anterior noninfectious uveitis, optical coherence tomography, electroretinography, *full field* electroretinography, multifocal electroretinography

## 10 POPIS LITERATURE

1. Smith RE, Nozik RA. Uveitis: A Clinical Approach to Diagnosis and Management. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
2. Islam N, Pavesio C. Uveitis (acute anterior). *BMJ Clin Evid.* 2010 Apr 8;2010:0705 [Internet]. Available from: [www.clinicalevidence.com](http://www.clinicalevidence.com) PMID: 21736765.
3. Suttorp-Schulten A, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *British Journal of Ophthalmology.* 1996.
4. Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *International Ophthalmology.* Kluwer Academic Publishers; 1990.
5. Artornsombudh P, Pistilli M, Foster CS, Pujari SS, Gangaputra SS, Jabs DA i sur. Factors predictive of remission of new-onset anterior uveitis. *Ophthalmology.* 2014 Mar;121(3):778–784. PMID: 24342020.
6. Bajwa A, Osmanzada D, Osmanzada S, Khan I, Patrie J, Xin W i sur. Epidemiology of uveitis in the mid-atlantic United States. *Clinical Ophthalmology.* Dove Medical Press Ltd; 2015 May 20;9:889–901.
7. Smit RLMJ, Baarsma GS, De Vries J. Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam Eye Hospital. *Int Ophthalmol.* Kluwer Academic Publishers; 1993;17(9):71–75.
8. Acharya NR, Tham VM, Esterberg E, Borkar DS, Parker JV, Vinoya AC i sur. Incidence and prevalence of uveitis: Results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Nov;131(11):1405–1412. PMID: 24008391.
9. Darrell RW, Wagener HP, Kurland LT. Epidemiology of uveitis. Incidence and prevalence in a small urban community. *Archives of Ophthalmology.* 1962 Oct 1;68(4):502–514.
10. Chams H, Rostami M, Mohammadi SF, Ohno S. Epidemiology and Prevalence of Uveitis: Review of Literature. *Iranian Journal of Ophthalmology.* 2009.
11. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14(4):337–341.
12. Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Vaahtoranta-Lehtonen H, Saari KM. Incidence and prevalence of different uveitis entities in Finland. *Acta Ophthalmol Scand.* Blackwell Publishing Ltd; 1997;75(1):76–81. PMID: 9088407

13. Tran VT, Auer C, Guex-Crosier Y, Pittet N, Herbort CP. Epidemiology of uveitis in Switzerland. *Ocul Immunol Inflamm.* 1994;2(3):169–176. PMID: 22823117
14. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of Uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2005;45(2):1–13.
15. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group (IUSG) clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008 Jan;16(1–2):1–2. PMID: 18379933
16. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Atmaca LS, Becker MD, Brezin AP i sur. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol.* Elsevier Inc.; 2005 Sep 1;140(3):509–516. PMID: 16196117.
17. Trusko BE, Thorne J, Jabs D, Belfort R, Dick A, Gangaputra S i sur. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) project: Development of a clinical evidence base utilizing informatics tools and techniques. *Methods Inf Med.* 2013;52(3):259–260. PMID: 23392263.
18. Gueudry J, Muraine M. Anterior uveitis. *Journal Francais d’Ophtalmologie.* Elsevier Masson SAS; 2018. p. e11–e21. PMID: 29290458.
19. Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis. I. Anterior uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1959 May 1;47(5):155–170. PMID: 13649855.
20. Schlaegel T. *Essentials of uveitis.* Boston: Little, Brown; 1967.
21. Nussenblatt R, Palestine A. Clinical evaluation of the uveitis patient. *Uveitis, fundamentals and clinical practice.* Chicago: Year Book; 1989, str. 53–102.
22. Foster CS, Vitale AT. *Basic Principles. Diagnosis and treatment of uveitis.* New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; 2002.
23. Moschos MM, Gouliopoulos NS, Kalogeropoulos C. Electrophysiological examination in uveitis: A review of the literature. *Clinical Ophthalmology.* 2014, str. 199–214.
24. Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: A potentially blinding disease. *Ophthalmologica.* 2004, str. 223–236. PMID: 15258410.
25. Thorne JE, Suhler E, Skup M, Tari S, Macaulay D, Chao J i sur. Prevalence of noninfectious uveitis in the United States: A claims-based analysis. *JAMA Ophthalmol.* American Medical Association; 2016 Nov 1;134(11):1237–1245. PMID: 27608193.
26. Wakabayashi T, Morimura Y, Miyamoto Y, Okada Annabelle A. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003;11(4):277–286.



27. Kestelyn PG. An eye on inflammatory eye disease. *Acta Clin Belg.* 2005;60(5):60–65.
28. Agarwal A, Pichi F, Invernizzi A, Gupta V. Disease of the Year: Differential Diagnosis of Uveitic Macular Edema. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. Taylor and Francis Ltd; 2019 Jan 2;27(1):72–88. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09273948.2018.1523437>
29. Kal A, Ulusoy MO, Öztürk C. Spectral domain optical coherence tomography findings of patients with ankylosing spondylitis. *Int Ophthalmol.* Springer Science and Business Media B.V.; 2020 Oct 1;40(10):2727–2734. PMID: 32533454.
30. Zagora SL, McCluskey P. Ocular manifestations of seronegative spondyloarthropathies. *Current Opinion in Ophthalmology.* Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 495–501. PMID: 25260061.
31. Das D, Bhattacharjee H, Das K, Tahiliani PS, Bhattacharyya P, Bharali G, Das M i sur. The changing patterns of uveitis in a tertiary institute of Northeast India. *Indian Journal of Ophthalmology.* Medknow Publications; 2015, str. 735–737. PMID: 26632132.
32. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, Brinkman CJJ, Linssen A, Alberts C i sur. Uveitis and systemic disease. *Journal of Ophthalmology.* 1992.
33. Das D, Bhattacharjee H, Bhattacharyya PK, Jain L, Panicker MJ, Das K i sur. Pattern of uveitis in North East India: A tertiary eye care center study. *Indian J Ophthalmol.* 2009 Jun 1;57(2):144–146. PMID: 19237790.
34. Nashtaei EM, Soheilian M, Herbort CP, Yaseri M. Patterns of Uveitis in the Middle East and Europe. *Journal Of Ophthalmic And Vision Research.* 2011.
35. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol.* Elsevier USA; 2005;50(4):364–388. PMID: 15967191.
36. Saari KM, Päivönsalo-Hietanen T, Vaahtoranta-Lehtonen H, Tuominen J, Sillanpää M. Epidemiology of endogenous uveitis in south-western Finland. *Acta Ophthalmol Scand.* 1995;73(4):345–349. PMID: 8646582.
37. Brewerton DA, Nicholls A, Caffrey M, Walters D, James DCO. Acute anterior uveitis and HL-A 27. *The Lancet.* 1973 Nov;302(7836):994–996.
38. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *British Journal of Ophthalmology.* 2004, str. 1159–1162. PMID: 15317708.
39. Bro T, Tallstedt L. Epidemiology of uveitis in a region of southern Sweden. *Acta Ophthalmol.* Blackwell Publishing Ltd; 2020 Feb 1;98(1):32–35. PMID: 31161663.

40. McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, Cornell PJ, Winston JV, Rimmer TG i sur. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. *Am J Ophthalmol*. Elsevier Inc.; 1996;121(1):35–46. PMID: 8554079.
41. Merrill PT, Kim J, Cox TA, Betor CC, Mccallum RM, Jaffe GJ. Uveitis in the southeastern United States. *Curr Eye Res*. 1997;16(9):865–874.
42. Oruc S, Kaplan AD, Galen M, Kaplan HJ. Uveitis referral pattern in a Midwest University Eye Center. *Ocul Immunol Inflamm*. 2003;11(4):287–298.
43. Wakefield D, Dunlop I, McCluskey PJ, Penny R. Uveitis etiology and disease addociations in Australian population. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmoloev*. 1986.
44. Kump LI, Cervantes-Castañeda RA, Androudi SN, Foster CS, Christen WG. Patterns of Exacerbations of Chronic Non-Infectious Uveitis in Pregnancy and Puerperium. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006 Jan 8;14(2):99–104.
45. Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M, Akova YA, Messmer EM, D'amico DJ i sur. Referral Patterns of Uveitis in a Tertiary Eye Care Center [Internet]. *Arch Ophthalmol*. 1996. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/>
46. Perkins ES, Folk J, Library B. Uveitis in London and Iowa. *Ophthalmologica*. 1984.
47. Massa H, Pipis SY, Adewoyin T, Vergados A, Patra S, Panos GD. Macular edema associated with non-infectious uveitis: Pathophysiology, etiology, prevalence, impact and management challenges. *Clinical Ophthalmology*. Dove Medical Press Ltd; 2019, str. 1761–1777.
48. Ahmad NN, Zamir QA, Ijaz U, Shahid M, Iqbal S. Gender Bias in Uveitis: Results from a study at Armed Forces Institute of Ophthalmology Rawalpindi. *Pak Armed Forces Med J*. 2020;70(Suppl-1):182–187.
49. Yeung IYL, Popp NA, Chan CC. The role of sex in uveitis and ocular inflammation. *Int Ophthalmol Clin*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015 Jul 9;55(3):111–131. PMID: 26035764.
50. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California: The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology*. Elsevier Inc.; 2004;111(3):491–500. PMID: 15019324.
51. Jones NP. The Manchester Uveitis Clinic: The First 3000 patients- Epidemiology and Casemix. *Ocul Immunol Inflamm*. Informa Healthcare; 2015 Apr 1;23(2):118–126. PMID: 24295124.

52. Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, Mirza E, Akova Y, Özyazgan Y i sur. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol.* 2008 Sep;15(5):285–293. PMID: 18850464.
53. Thapa S, Kharel R, Shrestha J. Role of choroidal thickness assessment in unilateral acute anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol.* Wolters Kluwer Medknow Publications; 2020 Sep 1;68(9):1869–1874. PMID: 32823405.
54. Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55(3):173–183.
55. Abaño JM, Galvante PR, Siopongco P, Dans K, Lopez J. Review of Epidemiology of Uveitis in Asia: Pattern of Uveitis in a Tertiary Hospital in the Philippines. *Ocular Immunology and Inflammation.* Taylor and Francis Ltd; 2017. p. S75–S80. PMID: 29083984.
56. Hart CT, Zhu EY, Crock C, Rogers SL, Lim LL. Epidemiology of uveitis in urban Australia. *Clin Exp Ophthalmol.* Blackwell Publishing; 2019;47(6):733–740. PMID: 30972887.
57. Khairallah M, Yahia SB, Ladjimi A, Messaoud R, Zaouali S, Attia S i sur. Pattern of uveitis in a referral centre in Tunisia, North Africa. *Eye.* Nature Publishing Group; 2007;21(1):33–39. PMID: 16215541.
58. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23(5):705–717. PMID: 23661536.
59. Sabhapandit S, Murthy SI, Singh VM, Gaitonde K, Gopal M, Marsonia K i sur. Epidemiology and Clinical Features of Uveitis from Urban Populations in South India. *Ocul Immunol Inflamm.* Taylor and Francis Ltd; 2017 Aug 24;25:S39–S45. PMID: 27782762.
60. Zheng Y, Zhang LX, Meng QL, Zhang M, Cui Y, Liu QY i sur. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a secondary hospital in southern China. *Int J Ophthalmol.* International Journal of Ophthalmology (c/o Editorial Office); 2015 Apr 18;8(2):337–341.
61. Chatzistefanou K, Markomichelakis NN, Christen W, Soheilian M, Foster CS. Characteristics of Uveitis Presenting for the First Time in the Elderly. *Ophthalmology.* 1998.
62. Islam SMM, Tabbara KF. Causes of uveitis at The Eye Center in Saudi Arabia: A retrospective review. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002;9(4):239–249. PMID: 12187422.

63. Çakar Özdal MP, Yazici A, Tüfek M, Öztürk F. Epidemiology of uveitis in a referral hospital in Turkey. *Turk J Med Sci.* 2014;44(2):337–342. PMID: 25536746.
64. Whitcup SM. Intermediate Uveitis. *Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2004, str. 291–300.
65. Chang John H-M, Wakefield D. Uveitis: a global perspective. *Ocul Immunol Inflamm.* 2002;10(4):263–279.
66. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *The Lancet.* Elsevier B.V.; 2011, str. 2138–2149. PMID: 21684384.
67. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology.* W.B. Saunders; 2021, str. 1118–1132. PMID: 34358489.
68. Martin TM, Zhang G, Luo J, Jin L, Doyle TM, Rajska BM i sur. A locus on chromosome 9p predisposes to a specific disease manifestation, acute anterior uveitis, in ankylosing spondylitis, a genetically complex, multisystem, inflammatory disease. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan;52(1):269–274. PMID: 15641041.
69. Rosenbaum JT. Uveitis. An internist's view. *Arch Intern Med.* 1989 May 1;149(5):1173–1176.
70. Borkar DS, Tham VM, Shen E, Parker JV, Uchida A, Vinoya AC i sur. Association between statin use and uveitis: Results from the pacific ocular inflammation study. *Am J Ophthalmol.* Elsevier Inc.; 2015 Apr 1;159(4):707-713.e2. PMID: 25597838.
71. Galor A, Feuer W, Kempen JH, Kaçmaz RO, Liesegang TL, Suhler EB i sur. Adverse effects of smoking on patients with ocular inflammation. *British Journal of Ophthalmology.* 2010 Jul;94(7):848–853. PMID: 20606023.
72. Lin P, Loh AR, Margolis TP, Acharya NR. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Uveitis. *Ophthalmology.* 2010 Mar;117(3):585–590. PMID: 20036011.
73. Shirinsky IV, Biryukova AA, Shirinsky VS. Simvastatin as an Adjunct to Conventional Therapy of Non-infectious Uveitis: A Randomized, Open-Label Pilot Study. *Curr Eye Res.* Taylor and Francis Ltd; 2017 Dec 2;42(12):1713–1718. PMID: 28937830.
74. Thomas PB. The effects of atorvastatin in experimental autoimmune uveitis. *British Journal of Ophthalmology.* 2005 Mar 1;89(3):275–279.
75. Borkar DS, Tham VM, Shen E, Parker JV, Uchida A, Vinoya AC i sur. Association Between Statin Use and Uveitis: Results From the Pacific Ocular Inflammation Study. *Am J Ophthalmol.* 2015 Apr;159(4):707-713.e2.

76. Kohno H, Sakai T, Saito S, Okano K, Kitahara K. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with atorvastatin and lovastatin. *Exp Eye Res.* 2007 Mar;84(3):569–576.
77. Joltikov KA, Lobo-Chan AM. Epidemiology and Risk Factors in Non-infectious Uveitis: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine.* Frontiers Media S.A.; 2021.
78. Rabiah PK, Vitale AT. Noninfectious uveitis and pregnancy. *Am J Ophthalmol.* 2003 Jul;136(1):91–98.
79. Chiam NPY, Hall AJH, Stawell RJ, Busija L, Lim LLP. The course of uveitis in pregnancy and postpartum. *British Journal of Ophthalmology.* 2013 Oct;97(10):1284–1288.
80. Gómez-Mariscal M, De Arriba F, Revenga M, González-López JJ. Do Season and Environment Have a Role in the Incidence of Anterior Uveitis Attacks? *Ocul Immunol Inflamm.* Taylor and Francis Ltd; 2020 Jul 3;28(5):786–790. PMID: 31418617.
81. Cassel GH, Burrows A, Jeffers JB, Fischer DH. Anterior nongranulomatous uveitis: a seasonal variation. *Ann Ophthalmol.* 1984 Nov;16(11):1066–8. PMID: 6542760.
82. Levinson RD, Greenhill LH. The monthly variation in acute anterior uveitis in a community-based ophthalmology practice. *Ocul Immunol Inflamm.* 2002;10(2):133–139.
83. Mercanti A, Parolini B, Bonora A, Lequaglie Q, Tomazzoli L. Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy. Analysis of 655 new cases. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79(1):64–68. PMID: 11167291.
84. Rothova A, Van Veenendaal WG, Linssen A. Clinical features of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1987;103(2):137–145. PMID: 3492916.
85. Kauser H, Islam F, Khan T, Gupta VS, Kochar S. A Study on the Pattern of Uveitis and Any Seasonal Variation in the Incidence of Uveitis at a Tertiary Care Hospital of Delhi, India. *Delhi Journal of Ophthalmology.* EMED Publishing; 2019 Jan 31;29(3):30–34.
86. Murugan SB, Balasubramaniam P. Commentary: What is new in the epidemiology of HLA-B27-related uveitis? *Indian Journal of Ophthalmology.* Wolters Kluwer Medknow Publications; 2020, str. 1867–1868. PMID: 32823404.
87. Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Seasonal variation of endogenous uveitis in south-western Finland. *Acta Ophthalmol Scand.* Blackwell Munksgaard; 1998;76(5):599–602. PMID: 9826047.

88. Ebringer R, White L, McCoy R, Tait B. Seasonal variation of acute anterior uveitis: differences between HLA-B27 positive and HLA-B27 negative disease. *British Journal of Ophthalmology*. 1985.
89. Sabri K, Saurenmann RK, Silverman ED, Levin AV. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2008 Dec;12(6):539–545.
90. González MM, Solano MM, Porco TC, Oldenburg CE, Acharya NR, Lin SC i sur. Epidemiology of uveitis in a US population-based study. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. Springer Verlag; 2018 Dec 1;8(1).
91. Brouwer AH, de Wit GC, ten Dam NH, Wijnhoven R, van Genderen MM, de Boer JH. Prolonged Cone b-Wave on Electroretinography Is Associated with Severity of Inflammation in Noninfectious Uveitis. *Am J Ophthalmol*. Elsevier Inc.; 2019 Nov 1;207:121–129. PMID: 31173740.
92. Wittenborn JS, Zhang X, Feagan CW, Crouse WL, Shrestha S, Kemper AR i sur. The economic burden of vision loss and eye disorders among the united states population younger than 40 years. *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1728–1735. PMID: 23631946.
93. de Smet MD, Taylor SRJ, Bodaghi B, Miserocchi E, Murray PI, Pleyer U i sur. Understanding uveitis: The impact of research on visual outcomes. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2011, str. 452–470. PMID: 21807112.
94. Chiang YP, Bassi LJ, Javitt JC. Federal budgetary costs of blindness. *Milbank Q*. 1992;70(2):319–340. PMID: 1614382.
95. Wakefield D, Gray P, Chang J, Di Girolamo N, McCluskey P. The role of PAMPs and DAMPs in the pathogenesis of acute and recurrent anterior uveitis. *British Journal of Ophthalmology*. 2010, str. 271–274. PMID: 19264730.
96. Dick AD, Forrester JV, Liversidge J, Cope AP. The role of tumour necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). *Prog Retin Eye Res*. 2004 Nov;23(6):617–637.
97. Fardeau C, Champion E, Massamba N, Lehoang P. Uveitic macular edema. *Eye*. Nature Publishing Group; 2016 Oct 1;30(10):1277–1292. PMID: 27256304.
98. Santos Lacomba M, Marcos Martín C, Gallardo Galera JM, Gómez Vidal MA, Collantes Estévez E, Ramírez Chamond R i sur. Aqueous Humor and Serum Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Clinical Uveitis. *Ophthalmic Res*. 2001;33(5):251–255.

99. Linssen A, Meenken C. Outcomes of HLA-B27-positive and HLA-B27-negative acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol.* Elsevier Inc.; 1995;120(3):351–361. PMID: 7661207.
100. Jabs DA, Busingye J. Approach to the diagnosis of the uveitides. *Am J Ophthalmol.* 2013 Aug;156(2):228–236. PMID: 23668682.
101. Rosenbaum JT, Bodaghi B, Couto C, Zierhut M, Acharya N, Pavesio C i sur. New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: A review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* W.B. Saunders; 2019, str. 438–445. PMID: 31301816.
102. Bonnet C, Brézin A. Uvéites, éléments d'orientation diagnostique. *Journal Francais d'Ophtalmologie.* Elsevier Masson SAS; 2020, str. 145–151. PMID: 31813553.
103. Basic M, Bosnar D, Kuzmanovic Elabjer B. Optička koherentna tomografija. Atlas stražnjeg segmenta oka. Zagreb: Cerovski d.o.o.; 2014.
104. Pirani V, Pelliccioni P, De Turrís S, Rosati A, Franceschi A, Pasanisi P i sur. Intraocular inflammation control and changes in retinal and choroidal architecture in refractory non-infectious uveitis patients after adalimumab therapy. *J Clin Med.* MDPI; 2020 Feb 1;9(2).
105. Szepessy Z, Barsi Á, Németh J. Macular Changes Correlate with the Degree of Acute Anterior Uveitis in Patients with Spondyloarthropathy. *Ocul Immunol Inflamm.* Taylor and Francis Ltd; 2016 Mar 3;24(2):153–158. PMID: 25140795.
106. Shulman S, Goldenberg D, Habot-Wilner Z, Goldstein M, Neudorfer M. Optical coherence tomography characteristics of eyes with acute anterior uveitis. *Israel Medical Association Journal [Internet].* 2012 Sep [cited 2022 Jan 27];14(sept):543–546. Available from: <https://www.ima.org.il/Medicine/IMAJ/viewarticle.aspx?year=2012&month=09&page=543>. PMID: 23101416.
107. Georgiadou E, Moschos MM, Margetis I, Chalkiadakis J, Markomichelakis NN. Structural and functional outcomes after treatment of uveitic macular oedema: An optical coherence tomography and multifocal electroretinogram study. *Clin Exp Optom.* 2012 Jan;95(1):89–93. PMID: 22098256.
108. Moreno-Arrones JP, Gorróno-Echebarria MB, Teus MA. OCT in acute anterior uveitis [Internet]. 2009. Available from: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-66912009000400004&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912009000400004&lng=en&nrm=iso&tlng=en). PMID: 19384758

109. Lee M, Lee T, Won Y, Shin Y, Kim J. Characteristics of retinal layer thickness in acute anterior uveitis: an optical coherence tomography study. *Acta Ophthalmol.* 2020 Feb 23;98(1).
110. Lardenoye CWTA, van Kooij B, Rothova A. Impact of Macular Edema on Visual Acuity in Uveitis. *Ophthalmology.* 2006 Aug;113(8):1446–1449. PMID: 16877081.
111. Dandona L, Dandona R, John RK, Mccarty CA, Rao GN. Population based assessment of uveitis in an urban population in southern India. *Br J Ophthalmol.* 2000.
112. Géhl Z, Kulcsár K, Kiss HJM, Németh J, Maneschg OA, Resch MD. Retinal and choroidal thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography in anterior and intermediate uveitis. *BMC Ophthalmol.* BioMed Central Ltd.; 2014 Aug 30;14(1). PMID: 25176513.
113. Dysli M, Rückert R, Munk MR. Differentiation of Underlying Pathologies of Macular Edema Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT). *Ocular Immunology and Inflammation.* Taylor and Francis Ltd; 2019, str. 474–483. PMID: 31184556.
114. Ossewaarde-Van Norel J, Berg EM, Sijssens KM, Rothova A. Subfoveal Serous Retinal Detachment in Patients With Uveitic Macular Edema. *Arch Ophthalmol.* 2011.
115. Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, Peponis V, Patelis A, Theodossiadis P, Theodossiadis G. Patterns of macular edema in patients with uveitis: Qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2004 May;111(5):946–953. PMID: 15121373.
116. Balaskas K, Ballabeni P, Guex-Crosier Y. Retinal thickening in HLA-B27-associated acute anterior uveitis: Evolution with time and association with severity of inflammatory activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Sep;53(10):6171–6177. PMID: 22879410.
117. Sugar EA, Jabs DA, Altaweel MM, Lightman S, Acharya N, Vitale AT i sur. Identifying a clinically meaningful threshold for change in uveitic macular edema evaluated by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* Elsevier Inc.; 2011;152(6).
118. Levin MH, Pistilli M, Daniel E, Gangaputra SS, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT i sur. Incidence of visual improvement in uveitis cases with visual impairment caused by macular edema. *Ophthalmology.* Elsevier Inc.; 2014;121(2). PMID: 24332536.
119. Matas J, Llorenç V, Fonollosa A, Esquinas C, Diaz-Valle D, Berasategui B i sur. Predictors for functional and anatomic outcomes in macular edema secondary to non-infectious uveitis. *PLoS One.* Public Library of Science; 2019 Jan 1;14(1). PMID: 30677041.



120. Munk MR, Ram R, Rademaker A, Liu D, Setlur V, Chau F i sur. Influence of the vitreomacular interface on the efficacy of intravitreal therapy for uveitis-associated cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol.* Blackwell Publishing Ltd; 2015 Nov 1;93(7):e561–e567. PMID: 25708777.
121. Robson AG, Nilsson J, Li S, Jalali S, Fulton AB, Tormene AP i sur. ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Documenta Ophthalmologica.* Springer Heidelberg; 2018 Feb 1;136(1):1–26. PMID: 29397523.
122. Petricek I, Petricek G. Elektrofiziologija u oftalmologiji. 2005; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/27193406>.
123. Marmor MF, Fulton AB, Holder GE, Miyake Y, Brigell M, Bach M. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). *Documenta Ophthalmologica.* 2009, str. 69–77. PMID: 19030905.
124. Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man—I. The photopic luminance response. *Vision Res.* 1992 Mar;32(3):433–446.
125. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS i sur. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Documenta Ophthalmologica.* 2012 Feb;124(1):1–13. PMID: 22038576.
126. Kempen JH, Ganesh SK, Sangwan VS, Rathinam SR. Interobserver Agreement in Grading Activity and Site of Inflammation in Eyes of Patients with Uveitis. *Am J Ophthalmol.* Elsevier Inc.; 2008;146(6). PMID: 18687418.
127. Gutteridge IF, Hall AJ. Acute anterior uveitis in primary care: Review. *Clinical and Experimental Optometry.* 2007, str. 70–82. PMID: 17311570.
128. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R, Brézin AP, Chee SP i sur. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology.* Elsevier Inc.; 2018, str. 757–773. PMID: 29310963.
129. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS i sur. Perspective Guidelines for the Use of Immunosuppressive Drugs in Patients With Ocular Inflammatory Disorders: Recommendations of an Expert Panel. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):492–513. PMID: 11024423.
130. Loteprednol Etabonate US Uveitis Study Group. Controlled Evaluation of Loteprednol Etabonate and Prednisolone Acetate in the Treatment of Acute Anterior Uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(5):537–544. PMID: 10334346.

131. Agrawal RV, Murthy S, Sangwan V, Biswas J. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2010;58(1):11.
132. Thorne JE, Woreta F, Kedhar SR, Dunn JP, Jabs DA. Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: Incidence of Ocular Complications and Visual Acuity Loss. *Am J Ophthalmol*. Elsevier Inc.; 2007;143(5). PMID: 17362866.
133. Foster CS, Kothari S, Anesi SD, Vitale AT, Chu D, Metzinger JL i sur. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv Ophthalmol*. 2016 Jan;61(1):1–17.
134. Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology*. 2010 Jul;117(7):1436–1441. PMID: 20363502.
135. Papaliadis GN, Rosner BA, Dreger KA, Fitzgerald TD, Artornsombudh P, Kothari S i sur. Incidence of and Risk Factors for Cataract in Anterior Uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2023 Oct;254:221–232.
136. Dunne JA, Travers JP. Topical steroids in anterior uveitis. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1979;99(4):481–484. PMID: 400313.
137. Dunne JA, Jabocs N, Morrison A, Gilbert DJ. Efficacy in anterior uveitis of two known steroids and topical tolmetin. *British Journal of Ophthalmology*. 1985;69:120–125.
138. Foster CS, Alter G, DeBarge LR, Raizman MB, Crabb JL, Santos CI i sur. Efficacy and safety of rimexolone 1% ophthalmic suspension vs 1% prednisolone acetate in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1996 Aug;122(2):171–182. PMID: 8694085.
139. Young BJ, Cunningham WF, Akingbehin T. Double-masked controlled clinical trial of 5% tolmetin versus 0.5% prednisolone versus 0.9% saline in acute endogenous nongranulomatous anterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1982 Jun;66(6):389–391. PMID: 7044412.
140. Sand BB, Krogh E. Topical Indometacin, a prostaglandin inhibitor, in acute anterior uveitis. A controlled clinical trial of non-steroid versus steroid anti-inflammatory treatment. *Acta Ophthalmol*. 1991;69(2):145–148. PMID: 1872132.
141. Thurau SR, Frosch M, Zierhut M, Gümbel H, Heiligenhaus A. Topische und systemische kortikosteroidtherapie bei uveitis im kindesalter. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2007, str. 516–519. PMID: 17594623.
142. Dunn JP. Uveitis. *Primary Care – Clinics in Office Practice*. W.B. Saunders; 2015, str. 305–323. PMID: 26319340.

143. Vidas Pauk S, Vukojević N, Jandroković S, Kalauz M, Tomić M, Masnec S i sur. Bilateral juxtapapillary choroidal neovascularization secondary to Birdshot chorioretinopathy—case report. *Clin Case Rep*. 2021 Aug 16;9(8).
144. Cordero-Coma M, Sobrin L. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in uveitis. *Surv Ophthalmol*. 2015 Nov;60(6):575–589.
145. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R i sur. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov 1;70(11):1895–1904.
146. Joshi L, Talat L, Yaganti S, Sandhu S, Taylor SRJ, Wakefield D i sur. Outcomes of Changing Immunosuppressive Therapy after Treatment Failure in Patients with Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1119–1124.
147. Sfikakis P, Theodossiadis P, Katsiari C, Kaklamanis P, Markomichelakis N. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet*. 2001;358(9278):295–296. PMID: 11498218.
148. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, Stout A, Shaham B, Bernstein B i sur. Etanercept Therapy in Children With Treatment-Resistant Uveitis. *Arthritis & Rheumatism*. 2001.
149. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and Neurologic Events Reported in Association With Tumor Necrosis Factor Antagonism By What Mechanisms Could Tumor Necrosis Factor Antagonists Improve Rheumatoid Arthritis but Exacerbate Multiple Sclerosis? *Arthritis & Rheumatism*. 2001.
150. Grunwald L, Newcomb CW, Daniel E, Kamaz RO, Jabs DA, Levy-Clarke GA i sur. Risk of relapse in primary acute anterior uveitis. *Ophthalmology*. 2011 Oct;118(10):1911–1915. PMID: 21680024.
151. Rothova A, Suttorp-Van Schulten MSA, Treffers F, Kijlstra A, Treffers WF, Suttorp-Van Schulten A i sur. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *British Journal of Ophthalmology*. 1996.
152. AlBloushi AF, Alfawaz AM, Al-Dahmash SA, Al Owaifeer AM, AlEnezi SH, Al-Fakhri AS i sur. Incidence, Risk Factors and Surgical Outcomes of Cataract among Patients with Uveitis in a University Referral Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Ocul Immunol Inflamm*. Taylor and Francis Ltd; 2019 Oct 3;27(7):1105–1113. PMID: 30142008.
153. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T i sur. Chronic Severe Uveitis Etiology and Visual Outcome in 927 Patients from a Single Center. *Medicine*. 2001;80(4):263–270.

154. Karaconji T, Maconochie Z, McCluskey P. Acute anterior uveitis in Sydney. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013 Apr;21(2):108–114. PMID: 23252660.
155. Şengün A, Karadağ R, Karakurt A, Saricaoğlu MS, Abdik O, Hasiripi H. Causes of uveitis in a referral hospital in Ankara, Turkey. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005 Feb;13(1):45–50. PMID: 15804769.
156. Woreta F, Thorne JE, Jabs DA, Kedhar SR, Dunn JP. Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Am J Ophthalmol.* 2007.
157. Tyagi M, Das A, Kaza H, Basu S, Pappuru R, Pathengay A i sur. LV Prasad Eye Institute EyeSmart electronic medical record-based analytics of big data: LEAD-Uveitis Report 1: Demographics and clinical features of uveitis in a multi-tier hospital based network in Southern India. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(4):1260.
158. Sobrin L, Pistilli M, Dreger K, Kothari S, Khachatryan N, Artornsombudh P i sur. Factors Predictive of Remission of Chronic Anterior Uveitis. *Ophthalmology.* Elsevier Inc.; 2020, str. 826–834. PMID: 31932091.
159. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA i sur. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol.* 1980;24(Suppl):335–610. PMID: 7444756.
160. Brouwer AH, van Genderen MM, de Wit GC, de Boer JH. Electroretinogram abnormalities in nonanterior childhood uveitis. *Acta Ophthalmol.* Blackwell Publishing Ltd; 2019 Jun 1;97(4):372–377. PMID: 30218484.
161. Hood CT, Bala E, Lowder CY, Kosmorsky GS, Bakri SJ. Multifocal Electroretinography Abnormalities in Uveitic Patients With Unexplained Visual Loss and No Cystoid Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(5):3881.
162. Brouwer AH, de Wit GC, ten Dam NH, Wijnhoven R, van Genderen MM, de Boer JH. Electroretinogram abnormalities in non-infectious uveitis often persist. *Acta Ophthalmol.* Blackwell Publishing Ltd; 2020 Sep 1;98(6):627–633. PMID: 32190989.
163. Szepessy Z, Barsi Á, Kránitz K, Nagy ZZ. The Evolution of Central Retinal and Choroidal Thickness in Acute Anterior Uveitic Patients with Spondyloarthritis. *J Ophthalmol.* Hindawi Limited; 2018.

164. Kim M, Choi SY, Park YH. Analysis of choroidal and central foveal thicknesses in acute anterior uveitis by enhanced-depth imaging optical coherence tomography. *BMC Ophthalmol.* BioMed Central Ltd.; 2017 Dec 1;17(1). PMID: 29191218.
165. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *American Journal of Ophthalmology.* 1987, str. 234–235. PMID: 3812627.
166. Rajan RS, Mohamed SO, Salowi MA, Malaysian Uveitis Study Group, Ministry of Health Malaysia. Demography and clinical pattern of newly diagnosed uveitis patients in Malaysia. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2022 Sep 1;12(1):28. PMID: 36048269.
167. Agnani S, Choi D, Martin TM, Austin CR, Smith JR, Lutt JR i sur. Gender and laterality affect recurrences of acute anterior uveitis. *British Journal of Ophthalmology.* 2010 Dec 1;94(12):1643–1647.
168. Power W, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype. *Ophthalmology.* 1998 Sep 1;105(9):1646–1651.
169. Feltkamp TE. Ophthalmological significance of HLA associated uveitis. *Eye (Lond).* 1990;4(Pt 6):839–44. PMID: 2101117.
170. D'Ambrosio EM, La Cava M, Tortorella P, Gharbiya M, Campanella M, Iannetti L. Clinical Features and Complications of the HLA-B27-associated Acute Anterior Uveitis: A Metanalysis. *Seminars in Ophthalmology.* Taylor and Francis Ltd; 2017, str. 689–701. PMID: 27404944.
171. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Krzystolik MG, Strauber SF, Aiello LP, Beck RW, Berger BB, Bressler NM i sur. Reproducibility of Macular Thickness and Volume Using Zeiss Optical Coherence Tomography in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2007 Aug;114(8):1520–1525.
172. Traill A, Stawell R, Hall A, Zamir E. Macular Thickening in Acute Anterior Uveitis. *Ophthalmology.* 2007 Feb;114(2):402.
173. de Lahitte GD, Terrada C, Tran THC, Cassoux N, LeHoang P, Bodaghi Bi sur. Maculopathy in uveitis of juvenile idiopathic arthritis: an optical coherence tomography study. *British Journal of Ophthalmology [Internet].* 2008 Jan 1;92(1):64–69. Available from: <https://bj.o.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjo.2007.120675>.
174. Durukan AH, Memisoglu S, Gundogan FC. Is multifocal ERG a reliable index of macular function after triamcinolone acetonide injection in diffuse diabetic macular edema? *Eur J Ophthalmol.* 2009;19(6):1017–1027. PMID: 19882573.

175. Gonzales CA. Relationships Between Laser Flare Photometry Values and Complications of Uveitis. *Archives of Ophthalmology*. 2001 Dec 1;119(12):1763.
176. Pescosolido N, Barbato A, Stefanucci A, Buomprisco G. Role of electrophysiology in the early diagnosis and follow-up of diabetic retinopathy. *Journal of Diabetes Research*. Hindawi Publishing Corporation; 2015. PMID: 26075282.
177. Yamamoto S, Yamamoto T, Hayashi M, Takeuchi S. Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2001 Feb;239(2):96–101.
178. Karacorlu M, Ozdemir H, Senturk F, Karacorlu SA, Uysal O. Macular function by multifocal electroretinogram in diabetic macular edema after intravitreal triamcinolone acetate injection. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(4):601–608.
179. Numata S, Matsuna Y, Kezuka T, Tazawa S, Sugano A, Kobayashi A i sur. Assessment of Macular Function and Retinal Thickness and Volume in Behçet's Disease Patients: Correlation with Photopic Negative Response. *Investigative Ophthalmology and visual science*. 2012, str. 1195.
180. Dettoraki M, Moschos MM. The Role of Multifocal Electroretinography in the Assessment of Drug-Induced Retinopathy: A Review of the Literature. *Ophthalmic Research*. S. Karger AG; 2016, str. 169–177. PMID: 27351191.
181. Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RMS, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. The Association Between Percent Disruption of the Photoreceptor Inner Segment–Outer Segment Junction and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2010 Jul;150(1):63-67.e1.
182. Sobrin L, Lam BL, Liu M, Feuer WJ, Davis JL. Electroretinographic Monitoring in Birdshot Chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2005 Jul;140(1):52.e1-52.e18.

## 11 KRATKA BIOGRAFIJA

Danijela Mrazovac Zimak, dr. med., FEBO, rođena je u Zagrebu, Hrvatska. Osnovnu i srednju školu pohađala je u Zagrebu. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2011. godine. Obvezni pripravnički staž odradila je u Kliničkome bolničkom centru Zagreb, gdje potom započinje specijalizaciju iz oftalmologije i optometrije 2013. godine. Specijalistički poslijediplomski studij Oftalmologija i optometrija pohađala je 2014./2015. godine. Međunarodni specijalistički ispit iz oftalmologije pri European Board of Ophthalmology u Parizu (FEBO) polaže 2017. godine, također nekoliko mjeseci kasnije polaže specijalistički ispit iz oftalmologije i optometrije na Klinici za očne bolesti KBC-a Zagreb. Godine 2021. započinje subspecijalizaciju iz stražnjeg segmenta oka. Sudjeluje na brojnim stručnim simpozijima i kongresima s međunarodnim sudjelovanjem te tečajevima trajnoga medicinskog usavršavanja kao predavačica i suorganizatorica. Dobitnica je nekoliko stipendija Europskoga oftalmološkog društva i American Austrian Foundation te djeluje kao vanjska suradnica Katedre za oftalmologiju i optometriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Do sada je objavila više od 20 znanstvenih članaka *in extenso*, od čega 12 u indeksiranim časopisima te je autorica više od 50 kongresnih sažetaka. Članica je Hrvatskoga oftalmološkog i optometrijskog društva (HOOD), European Society of Retina Specialists (EURETINA), European Association for Vision and Eye Research (EVER) gdje sudjeluje u organizaciji sekcije mladih oftalmologa te je tajnica Podružnice Zagreb Hrvatskoga liječničkog zbora. Udana je i majka dvoje djece.