

# Utjecaj prostaglandina na debljinu rožnice u pacijenata s primarnim glaukomom otvorenog kuta

---

**Srnović, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:249922>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2021-10-17**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ana Srnović**

**UTJECAJ PROSTAGLANDINA NA**  
**DEBLJINU ROŽNICE U PACIJENATA S**  
**PRIMARNIM GLAUKOMOM**  
**OTVORENOG KUTA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ana Srnović**

**UTJECAJ PROSTAGLANDINA NA**  
**DEBLJINU ROŽNICE U PACIJENATA S**  
**PRIMARNIM GLAUKOMOM**  
**OTVORENOG KUTA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**

Rad je ostvaren u Klinici za očne bolesti KBC-a Osijek

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Dubravka Biuk, dr. med., specijalistica oftalmologije

Rad ima 22 lista, 8 tablica i 1 sliku.

## **ZAHVALE:**

Od srca zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Dubravki Biuk, dr. med. na svom velikom uloženom trudu, strpljenju i savjetima koje mi je pružala tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Veliko hvala i Kristini Kralik, prof. bez čije bi pomoći statistička obrada podataka za ovaj diplomski rad bila puno teža.

Nadalje, zahvaljujem Mariju i Maji koji su mi u mnogim trenucima bili čvrst i siguran oslonac.

Zahvaljujem i svojim dragim kolegicama Maji, Diani, Katarini i Anamarii bez kojih ovaj dio moga životnoga puta ne bi bio isti.

A najviše od svega veliko hvala mojoj obitelji, posebno mami i tati, koji su mi omogućili ovaj uspjeh. Bez vaše potpore, razumijevanja, pomoći i neizmjerne ljubavi ovo ništa ne bi bilo moguće.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Primarni glaukom otvorenoga kuta .....	1
1.1.1. Čimbenici rizika za primarni glaukom otvorenog kuta .....	1
1.1.2. Patofiziologija primarnog glaukoma otvorenog kuta .....	2
1.1.3. Liječenje primarnog glaukoma otvorenog kuta .....	2
1.2. Rožnica .....	4
1.2.1. Kemijski sastav rožnice .....	4
1.2.2. Centralna debljina rožnice .....	4
2. CILJ RADA .....	6
3. ISPITANICI I METODE .....	7
3.1. Ustroj studije .....	7
3.2. Ispitanici .....	7
3.3. Metode .....	7
3.4. Statističke metode .....	7
4. REZULTATI .....	9
5. RASPRAVA .....	14
6. ZAKLJUČAK .....	17
7. SAŽETAK .....	18
8. SUMMARY .....	19
9. LITERATURA .....	21
10. ŽIVOTOPIS .....	23

## 1. UVOD

### 1.1. Primarni glaukom otvorenoga kuta

Primarni glaukom otvorenog kuta (POAG) je kronična prednja ishemična neurooptikopatija s progresivnim atrofičnim promjenama ganglijskih stanica mrežnice i njihovih aksona, a time i vidnoga živca praćena odgovarajućim ispadima vidnog polja (1, 2). Kao što i sam naziv govori, iridokornealni kut je otvoren, a normalno otjecanje očne vodice onemogućavaju patološke promjene na mikroskopskoj razini trabekularnog sustava (3).

#### 1.1.1. Čimbenici rizika za primarni glaukom otvorenog kuta

Glaukom je drugi po učestalosti uzrok sljepoće u svijetu (1). Smatra se da brojni čimbenici utječu na nastanak POAG-a. Incidencija raste nakon 40. godine života. Postotak bolesnika s oštećenim vidnim živcem i promjenama na vidnom polju raste od 1 % u osoba 40 – 49 godina do 20 – 30 % u osoba do 80 godina. Osobe crne rase te one latino/hispano podrijetla imaju teže oblike glaukoma zbog prosječno viših vrijednosti intraokularnog tlaka (IOT), učestalih vaskularnih abnormalnosti opskrbe vidnog živca i veličine glave vidnoga živca te slabije reagiraju na liječenje. Debljina rožnice također utječe na razvoj glaukoma jer što je rožnica tanja, rizik za nastanak je veći. Arterijska hipertenzija pa čak i hipotenzija dokazani su rizični čimbenici za nastanak i pogoršanje POAG-a jer smanjuju perfuzijski očni tlak i uzrokuju ishemiju vidnoga živca i oštećenje ganglijskih stanica mrežnice (4). Sklonost vazospazmu i bolesti uzrokovane vazospazmom poput migrene povezani su s nastankom normotenzivnog primarnog glaukoma otvorenog kuta (5). Visoka kratkovidnost (miopija), diabetes mellitus, pušenje, alkoholizam hipotireoza nose povećani rizik za nastanak POAG-a kao i brojne genetske mutacije (1, 3). Kao najčešći rizični čimbenik za nastajanje glaukoma smatra se povišeni intraokularni tlak. Intraokularni tlak je pritisak sadržaja očne jabučice na njezine stijenke (6). Normalne vrijednosti IOT-a u odraslih osoba u rasponu su od 10 do 21 mmHg. Vrijednosti IOT-a također rastu s godinama, što uzrokuje dodatno pogoršanje glaukoma. Što je očni tlak viši, to je veći rizik nastanka glaukoma (3). Tako vrijednost od 21 mmHg može potaknuti sumnju na glaukomsku bolest, dok je vrijednost od 24 mmHg proglašena glaukomskom vrijednošću očnoga tlaka. No, samo povišena vrijednost IOT-a ne znači nužno glaukomsku bolest.

### **1.1.2. Patofiziologija primarnog glaukoma otvorenog kuta**

Iako pri gonioskopskom pregledu pomoću specijalnih lupa iridokornealni kut i prednja sobica djeluju normalno, njihova je funkcija poremećena. Zbog patoloških promjena na mikroskopskoj razini trabekularnog sustava, očna vodica u manjoj količini napušta očnu jabučicu kroz trabekulum, Schlemmov kanal i sabirne kanaliće (3). To dovodi do porasta IOT-a te posljedično tome i do oštećenja vidnog živca, što uključuje gubitak ganglijskih stanica mrežnice i stanjivanje sloja živčanih vlakana.

Postoji nekoliko teorija koje nastoje objasniti mehanizam nastanka POAG-a. Prema mehaničkoj teoriji dolazi do direktnog oštećenja vidnog živca izazvanog povišenim IOT-om na živčane ili potporne elemente vidnog živca. Vaskularna teorija smatra da postoji neadekvatna krvna opskrba vidnog živca u uvjetima povišenog IOT-a. Dok je prema trećoj teoriji interakcija perfuzijskog tlaka i opskrbljenosti krvlju vidnog živca otežana odnosom perfuzijskog tlaka u krvnim žilama koje opskrbljuju oko i povišenog IOT-a (1).

### **1.1.3. Liječenje primarnog glaukoma otvorenog kuta**

Cilj liječenja glaukoma sprječavanje je progresije bolesti, tj. oštećenja vidnog živca. Terapijski pristup individualan je. Primjerice, bolesnici s teškim oštećenjem i mladi bolesnici s manifestnom bolešću zahtijevaju intenzivniju terapiju i povećan oprez tijekom liječenja (3).

Prema smjernicama Europskog društva za glaukom, prvi je korak u kliničkom liječenju POAG-a snižavanje IOT-a, s obzirom na to da je on jedan od najvažnijih čimbenika za pogoršanje glaukoma (7, 8).

Konzervativno liječenje kapima prva je linija liječenja u većine pacijenata oboljelih od glaukoma. Koriste se antagonisti  $\beta$ -receptora poput timolol maleata te betaksolola koji kao i inhibitori karboanhidraze, npr. dorzolamid, acetazolamid, smanjuju produkciju očne vodice. Agonisti  $\alpha_2$ -receptora, apraklonidin, brimonidin, imaju dvostruku ulogu. Oni smanjuju produkciju očne vodice, ali i povećavaju njezino uveoskleralno otjecanje i time snižavaju IOT. Parasimpatomimetici (miotici) rastežu trabekularne prostore, stimulirajući muskarinske receptore u sfinkteru pupile i cilijarnom tijelu, što olakšava otjecanje očne vodice. Osmotski



lijekovi poput glicerola i manitola stvaraju osmotski gradijent između krvi i staklovine te tako smanjuju količinu vode u prednjoj sobici i IOT.

U svrhu snižavanja IOT-a, najčešće se koriste analozi prostaglandina primijenjeni kao monoterapija (3). Prostaglandini povećavaju uveoskleralno otjecanje očne vodice djelujući na matriksne metaloproteinaze koje reduciraju kolagen u cilijarnom tijelu i time smanjuju IOT za 30 – 35 % (7). Dugodjelujući su, stoga se koriste jednom dnevno i to obično navečer u obliku kapi primijenjeni u spojničnu vreću.

Latanoprost, travoprost, bimatoprost, tafluprost analozi su prostaglandina koji se koriste za liječenje POAG-a (3). Najčešće se koristi prostaglandin latanoprost, stabilni derivat prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , koji se prvi upotrijebio za liječenje glaukoma. Svoje vršne koncentracije u očnoj vodici postiže za 1 – 2 sata nakon topičke primjene. Metabolizira se većinom u jetri (8). Korisnost latanopropa potaknula je razvoj sličnih prostanoida, poput bimatopropa, travopropa i unoprostona koji također imaju hipotenzivni učinak (9). Svi prostaglandini mogu uzrokovati nuspojave kao što su konjunktivalna hiperemija, osjećaj stranog tijela, povećan rast i gustoću trepavica te hiperpigmentaciju šarenice i kože periokularnog područja.

Ako se konzervativnim liječenjem kapima ne postignu željeni rezultati i dođe do pogoršanja stanja, idući korak u liječenju POAG-a je liječenje laserom. Jedna od metoda je argonska laserska trabekuloplastika kojom se stvaraju novi otvori u trabekulumu čime se poboljšava otjecanje očne vodice, no učinak nije trajan jer fibroblasti već nakon 6 mjeseci mogu zatvoriti trabekularne otvore nastale laserskom primjenom. Selektivna laserska trabekuloplastika upotrebom kratkih pulseva niske energije Nd:YAG lasera selektivno djeluje na pigmentne stanice trabekuluma te se može ponavljati kada učinak oslabi, što obično bude nakon nekoliko godina (3, 10).

Posljednja linija liječenja POAG-a obuhvaća kirurško liječenje. Filtracijskim operacijama stvara se alternativni put otjecanja očne vodice tako što se napravi otvor na bjeloočnici i korijenu šarenice. Tako očna vodica izlazi iz prednje sobice u supkonjunktivalni prostor, gdje se višak očne vodice resorbira. Drenažni implantati također služe za odvodnju očne vodice koja se kroz silikonsku cjevčicu drenira iz prednje očne sobice u perforirani spremnik (3).

## 1.2. Rožnica

Rožnica (*cornea*) je prozirni prednji dio vanjske očne ovojnice. Uložena je u kružnu brazdu bjeloočnice s kojom je čvrsto srasla, a prijelazna zona između te dvije strukture naziva se limbus. Ima oblik meniska, tj. deblja je na krajevima (oko 0,7 – 0,9 mm), a tanja u centru (oko 0,5 mm). Ako je debljina veća, upućuje na endotelnu bolest. Histološki je građena od 5 slojeva. Višeslojni pločasti epitel debljine 50 µm, najpovršniji je sloj i barijera infekciji. Prednja granična (Bowmanova) membrana vrlo je otporan sloj rožnice, debljine 8 – 14 µm, koji čine fini kolageni mikrofibrili. Stroma je centralni sloj rožnice građen od paralelno postavljenih kolagenih lamela. Zauzima oko 90 % debljine rožnice, što iznosi oko 500 µm. Stražnja granična (Descemetova) membrana, debljine oko 10 µm, izrazito je elastična bazalna membrana koja rožnici daje čvrstoću i elastičnost iako u svojoj građi nema elastina. Endotel je posteriorni epitel koji se sastoji iz 5 µm debelih pločastih stanica. Difuzijska je barijera za očnu vodicu te mu je osnovna funkcija izmjena tvari i tekućine između rožnice i očne vodice. (1, 3)

### 1.2.1. Kemijski sastav rožnice

Rožnica se sastoji iz 78 % vode i 22 % čvrstih tvari, koje uglavnom čine ekstracelularni kolagen, ostali proteini, mukopolisaharidi, lipidi, osobito u epitelu i kristaloidi, od kojih većinu tvore soli. Razlika u sastavu pojedinih kornealnih slojeva uočljiva je, a nastaje zbog nejednakog broja i karakteristične morfologije stanica. Stroma čini najveći dio kornealne mase te se također sastoji iz 78 % vode i 22 % čvrstih tvari od kojih 15 % čini kolagen – skleroprotein, tj. haloprotein netopljiv u vodi, ali podložan razgradnji matriksnim metaloproteinazama – kolagenazama, 5 % ostali proteini, 1 % mukopolisaharidi (keratin sulfat, hondroitin sulfat te hondroitin) i 1 % soli (1, 11).

### 1.2.2. Centralna debljina rožnice

Rožnica je dio optičkog sustava oka, stoga je njeno stanje izrazito bitno za kvalitetu vida svake osobe. Mjerenjem centralne debljine rožnice (CCT) i raznih endotelnih parametara procjenjujemo stanje rožnice koje je, osim toga, bitno za brojne dijagnostičke svrhe te različite kirurške zahvate.

Zbog sve veće popularnosti refraktivne kirurgije, CCT je postao još važniji prognostički čimbenik. Primjerice, ako je debljina rožnice pretanka, može doći do vrlo ozbiljnih postoperativnih komplikacija. Stoga se preporučuje da je CCT prije operativnog zahvata veći od 500  $\mu\text{m}$ .

IOT također ovisi o debljini rožnice (Tablica 1.). Debela rožnica može objasniti lažno povišeni IOT, dok lažno niske vrijednosti IOT-a mogu biti izmjerene kod pacijenata s tankom rožnicom, što je vrlo bitno u dijagnostici glaukoma i okularne hipertenzije (12).

Tablica 1. Utjecaj debljine rožnice na vrijednosti intraokularnog tlaka (IOT) normalnog oka (13)

Pahimetrijski nalaz	Korekcija IOT-a (mmHg)
445	+7
455/465	+6
475	+5
485/495	+4
505	+3
515	+2
525/535	+1
545	0
555/565	-1
575	-2
585	-3
595/605	-4
615	-5
625/635	-6
645	-7

Rasa, dob, spol, lijekovi, doba dana pa čak i frekvencija treptanja mogu povećati ili smanjiti debljinu rožnice.

## 2. CILJ RADA

Tri su cilja ovog istraživanja:

- 1) Ispitati postoji li razlika u centralnoj debljini rožnice u pacijenata s primarnim glaukomom otvorenoga kuta između skupina s obzirom na vrstu primijenjenog analoga prostaglandina.
- 2) Ispitati postoji li razlika u centralnoj debljini rožnice u pacijenata s primarnim glaukomom otvorenoga kuta s obzirom na duljinu trajanja terapije.
- 3) Ispitati postoji li razlika u centralnoj debljini rožnice u pacijenata s primarnim glaukomom otvorenoga kuta s obzirom na dob nakon primijenjene terapije.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Kohortna studija provedena je na Klinici za očne bolesti KBC-a Osijek od studenoga 2018. godine do svibnja 2019. godine (14, 15).

#### 3.2. Ispitanici

Studija je obuhvatila 91 ispitanika obaju spolova, od kojih su 62 žene i 29 muškaraca, koji su došli na kontrolni pregled na Kliniku za očne bolesti KBC-a Osijek od studenoga 2018. godine do svibnja 2019. godine. Svi su ispitanici oboljeli od POAG-a i na monoterapiji analogima prostaglandina (latanoprost, travoprost, bimatoprost) unazad najkraće 6 mjeseci do 2 godine te su stariji od 40 godina.

Iz istraživanja su isključene osobe koje su imale ozljede oka, operativne zahvate na prednjem ili stražnjem segmentu oka te preboljele upale koje su mogle dovesti do promjena na prednjem segmentu oka.

#### 3.3. Metode

Prilikom redovnih kontrolnih pregleda, ispitanicima s POAG-om koji imaju podatke u ranijim nalazima o izmjerenom CCT-u, ponovilo se mjerenje istoga specifičnim oftalmološkim testom pahimetrijom. Razlikujemo ultrazvučnu (kontaktnu) i optičku (nekontaktnu) pahimetriju (3). U istraživanju je korištena ultrazvučna pahimetrija u kojoj se ultrazvučni uređaj – pahimetar stavlja izravno na prednju površinu rožnice te ultrazvučnim valovima mjeri njezinu debljinu (14). Dobiveni podatci uspoređeni su ovisno o vrsti terapije kao i duljini kapanja.

Osim podatka o CCT-u, bilježeni su i podatci o dobi, vrsti primijenjenog analoga prostaglandina te trajanju terapije.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike u centralnoj debljini rožnice prema trajanju terapije i razlike

u centralnoj debljini rožnice u odnosu na vrstu terapije testirane su Kruskal – Wallisovim testom, a prije i poslije terapije Wilcoxonovim testom. Ocjena povezanosti dobi s centralnom debljinom rožnice poslije terapije opisana je Spearmanovim koeficijentom korelacije (15, 17). Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 18.11.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019)

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 91 ispitaniku (182 oka) oboljelom od primarnog glaukoma otvorenog kuta. Svi ispitanici su na monoterapiji analozima prostaglandina, od kojih je 31 (34,1 %) na terapiji latanoprostom, 30 (33 %) ispitanika na terapiji travoprostom i s terapijom bimatoprostom njih 30 (33 %). S obzirom na spol više su zastupljene žene, njih 62 (68,1 %), bez značajnih razlika u primjeni terapije u odnosu na spol.

Na terapiji su do 6 mjeseci 10 (11 %) ispitanika, od 1 – 2 godine njih 25 (27,5 %), dok terapiju dulje od dvije godine prima 56 (61,5 %) ispitanika bez značajnih razlika na vrstu terapije (Tablica 2.).

Tablica 2. Spol i duljina terapije ispitanika u odnosu na vrstu terapije

	Broj (%) ispitanika s obzirom na terapiju				P*
	Latanoprost	Travoprost	Bimatoprost	Ukupno	
<b>Spol</b>					
Muškarci	10 (32,3)	7 (23,3)	12 (40)	29 (31,9)	0,38
Žene	21 (67,7)	23 (76,7)	18 (60)	62 (68,1)	
<b>Duljina terapije</b>					
do 6 mjeseci	1 (3,2)	3 (10)	6 (20)	10 (11)	0,20
1 – 2 godine	11 (35,5)	6 (20)	8 (26,7)	25 (27,5)	
više od 2 godine	19 (61,3)	21 (70)	16 (53,3)	56 (61,5)	
Ukupno	31 (100)	30 (100)	30 (100)	91 (100)	

\* $\chi^2$  test

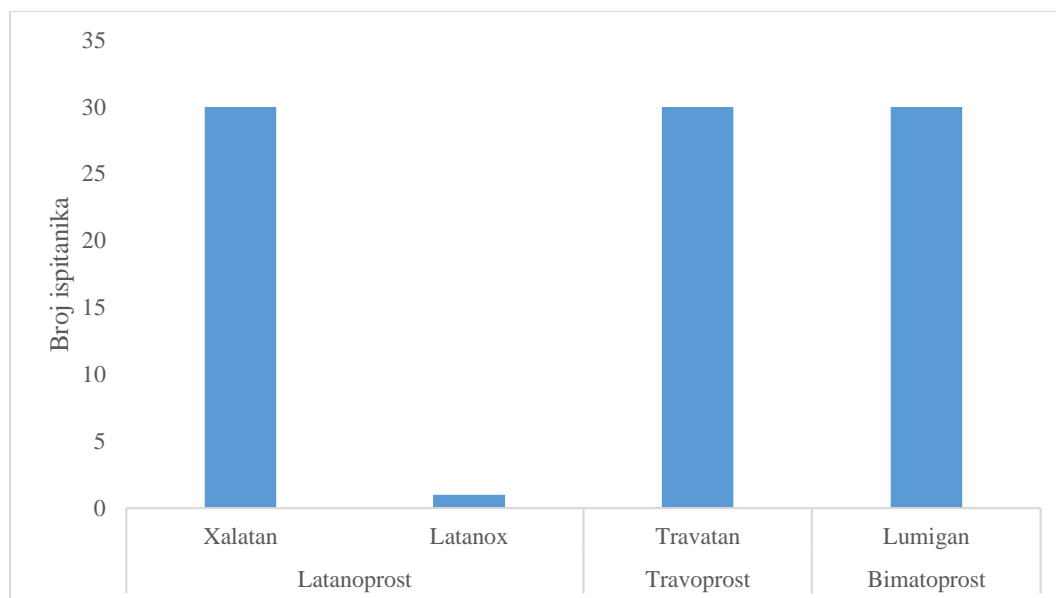
Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika je 71 godina (interkvartilni raspon 62 do 76 godina) od 41 do najviše 88 godina, bez značajnih razlika u odnosu na vrstu terapije koju primaju (Tablica 3.).

Tablica 3. Dob ispitanika u odnosu na vrstu terapije

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na terapiju				P*
	Latanoprost	Travoprost	Bimatoprost	Ukupno	
Dob (godine)	66 (61 – 76)	72 (63 – 77)	72 (64 – 76)	71 (62 – 76)	0,49

\*Kruskal – Wallisov test

Od ukupno 31 ispitanika koji je na latanoprostu, njih 30 (97 %) uzima Xalatan, a 1 (3 %) ispitanik Latanox. Svi ispitanici koji su na travoprostu uzimaju Travatan, a svi oni koji su na terapiji bimatoprosta uzimaju Lumigan (Slika 1).



Slika 1. Ispitanici u odnosu na terapiju koju uzimaju

Medijan centralne debljine rožnice desnog oka prije terapije je 545  $\mu\text{m}$  (interkvartilnog raspona 515  $\mu\text{m}$  do 566,3  $\mu\text{m}$ ), uz značajno smanjenje nakon primjene terapije na 540  $\mu\text{m}$  (interkvartilnog raspona 511,5  $\mu\text{m}$  do 566,5  $\mu\text{m}$ ) (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ). Kod ispitanika koji su na terapiji do 6 mjeseci, i 1 – 2 godine, nema značajne promjene u centralnoj debljini rožnice prije i nakon terapije, dok kod ispitanika koji su na terapiji više od 2 godine došlo je do značajnog smanjenja debljine rožnice. Prije i poslije terapije nema značajnih razlika u debljini rožnice u odnosu na trajanje terapije (Tablica 4.).



Tablica 4. Centralna debljina rožnice prije i poslije terapije u odnosu na trajanje terapije

Desno oko	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na trajanje terapije				P*
	do 6 mjeseci	1 – 2 godine	više od 2 godine	Ukupno	
Centralna debljina rožnice (μm) – prije terapije	551 (538 – 569)	533 (512 – 567)	540 (515 – 565)	545 (515 – 566,3)	0,38
Centralna debljina rožnice (μm) – poslije terapije	550 (540 – 568)	535 (508 – 566)	537 (509 – 556)	540 (511,5 – 566,5)	0,26
P <sup>†</sup>	0,25	0,11	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	

\*Kruskal – Wallisov test; †Wilcoxonov test

Po svakoj skupini ispitanika ovisno o terapiji značajno je smanjenje centralne debljine rožnice desnog oka poslije provedene terapije, ali nema značajnih razlika u centralnoj debljini rožnice prije ili poslije terapije u odnosu na vrstu terapije (Tablica 5.).

Tablica 5. Centralna debljina rožnice prije i poslije terapije u odnosu na vrstu terapije

Desno oko	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na vrstu terapije				P*
	Latanoprost	Travoprost	Bimatoprost	Ukupno	
Centralna debljina rožnice (μm) – prije terapije	543 (515 – 565)	543 (521 – 569)	547 (507 – 569)	545 (515 – 566,3)	0,92
Centralna debljina rožnice (μm) – poslije terapije	538 (512 – 554)	538 (512 – 561)	545 (505 – 568)	540 (511,5 – 566,5)	0,86
P <sup>†</sup>	<b>0,006</b>	<b>0,01</b>	<b>0,006</b>	<b>&lt; 0,001</b>	

\*Kruskal – Wallisov test; †Wilcoxonov test

Medijan centralne debljine rožnice lijevog oka prije terapije je 544 μm (interkvartilnog raspona 519 μm do 560 μm), uz značajno smanjenje nakon primjene terapije na 542 μm (interkvartilnog raspona 518 μm do 559 μm) (Wilcoxonov test, P < 0,001). Kod ispitanika koji su na terapiji do 6 mjeseci nema značajne promjene u centralnoj debljini rožnice prije i

nakon terapije, dok kod ispitanika koji su na terapiji 1 – 2 godine ili više od 2 godine došlo je do značajnog smanjenja debljine rožnice. Prije i poslije terapije nema značajnih razlika u debljini rožnice u odnosu na trajanje terapije (Tablica 6.).

Tablica 6. Centralna debljina rožnice prije i poslije terapije u odnosu na vrstu terapije

Lijevo oko	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na trajanje terapije				P*
	do 6 mjeseci	1 – 2 godine	više od 2 godine	Ukupno	
Centralna debljina rožnice (µm) – prije terapije	553 (539 – 562)	544 (515 – 574)	539 (515 – 559)	544 (519 – 560)	0,57
Centralna debljina rožnice (µm) – poslije terapije	554 (539 – 567)	543 (514 – 565)	535 (512 – 555)	542 (518 – 559)	0,31
P <sup>†</sup>	0,47	<b>0,003</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	

\*Kruskal – Wallisov test; <sup>†</sup>Wilcoxonov test

Po svakoj skupini ispitanika ovisno o terapiji, značajno je smanjenje centralne debljine rožnice lijevog oka poslije provedene terapije, ali nema značajnih razlika u centralnoj debljini rožnice prije ili poslije terapije u odnosu na vrstu terapije (Tablica 7.).

Tablica 7. Centralna debljina rožnice prije i poslije terapije u odnosu na vrstu terapije

Lijevo oko	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na vrstu terapije				P*
	Latanoprost	Travoprost	Bimatoprost	Ukupno	
Centralna debljina rožnice (µm) – prije terapije	541 (524 – 558)	538 (521 – 561)	554 (513 – 571)	544 (519 – 560)	0,91
Centralna debljina rožnice (µm) – poslije terapije	537 (518 – 555)	535 (519 – 557)	550 (509 – 570)	542 (518 – 559)	0,83
P <sup>†</sup>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	

\*Kruskal – Wallisov test; <sup>†</sup>Wilcoxonov test

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost centralne debljine rožnice i dobi ispitanika nakon provedene terapije i uočili da postoji negativna i značajna povezanost centralne debljine rožnice poslije terapije s dobi ispitanika, odnosno stariji ispitanici imaju manju debljinu rožnice desnog ( $Rho = -0,276$   $P = 0,009$ ) i lijevog ( $Rho = -0,300$   $P = 0,004$ ) oka (Tablica 8).

Tablica 8. Povezanost centralne debljine rožnice poslije terapije s dobi ispitanika

Centralna debljina rožnice – poslije terapije	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) dobi ispitanika
Lijevo oko	<b>-0,276 (0,009)</b>
Desno oko	<b>-0,300 (0,004)</b>

## 5. RASPRAVA

Kao što je već navedeno, POAG je kronična prednja ishemična neurooptikopatija s progresivnim atrofičnim promjenama vidnoga živca. S obzirom na to da je glaukom drugi po učestalosti uzrok sljepoće u svijetu, njegovo liječenje postaje izuzetno bitno. U tu svrhu najčešće se koriste analozi prostaglandina koji smanjuju IOT za koji se smatra da je glavni rizični čimbenik za nastanak i pogoršanje glaukoma. Prostaglandini djeluju na matriksne metaloproteinaze – kolagenaze koje razgrađuju kolagen. Posljedično tome djeluju i na rožnicu, tj. na njezinu debljinu jer je ona većinom sastavljena upravo od kolagena. U istraživanju su mjerene vrijednosti CCT-a ultrazvučnom pahimetrijom prije i poslije primijenjene terapije koje su uspoređivane s obzirom na vrstu primijenjenog analoga prostaglandina, trajanje terapije i dob ispitanika.

Uznel je u svojoj studiji također mjerio CCT ultrazvučnom pahimetrijom na 73 oka pacijenata s POAG-om koji su bili na monoterapiji analozima prostaglandina tijekom 5 godina i uspoređivao ih s kontrolnom grupom. Zamijetio je statistički značajno smanjenje CCT-a u grupi oboljelih ( $552,9 \pm 33,7 \mu\text{m}$  vs.  $523,6 \pm 31,4 \mu\text{m}$ ,  $p < 0,001$ ), ali ne i u kontrolnoj grupi ( $550,2 \pm 28,2 \mu\text{m}$  vs.  $550,1 \pm 28,2 \mu\text{m}$ ,  $p = 0,276$ ). Stoga je zaključio kako analozi prostaglandina značajno smanjuju CCT u pacijenata s POAG-om, što je u kliničkoj praksi vrlo važno jer može dovesti do lažno niskih vrijednosti IOT izmjerenih Goldmanovim aplanacijskim tonometrom (7).

Meda, Wang, Paoloni i suradnici proveli su prospektivnu studiju slučaja i kontrola na 35 ispitanika tijekom 12 tjedana. Svi su ispitanici imali POAG i od prije su bili na monoterapiji analozima prostaglandina (travoprostom, bimatoprostom ili latanoprostom). Na prvom pregledu ukinuta im je terapija prostaglandinima samo na jednom oku, dok je na drugom oku terapija normalno nastavljena. Na drugom pregledu pokazalo se kako je došlo do povećanja CCT-a na oku kojem je ukinuta terapija prostaglandinima ( $541,8 \pm 43,2 \mu\text{m}$  vs.  $551,9 \pm 41,9 \mu\text{m}$ ), dok je na oku gdje se terapija normalno nastavila došlo do daljnjeg smanjenja. Ponovno je uvedena terapija analozima prostaglandina na oba oka. Na trećem je pregledu ponovno izmjeren CCT oba oka čije su vrijednosti pokazale daljnji pad. Zaključili su kako topički analozi prostaglandina uzrokuju reverzibilno smanjenje CCT-a i da je također potreban veliki oprez prilikom tumačenja nalaza IOT-a (18).

Lee i Cho su u retrospektivnoj studiji proučavali 41 oko od 41 ispitanika kojima je dijagnosticiran normotenzivni POAG. Svi su ispitanici bili na terapiji latanoprostom jednom dnevno tijekom 5 godina. I oni su uvidjeli značajno smanjenje CCT-a nakon 5 godina ( $542,3 \pm 36,2 \mu\text{m}$  vs.  $533,7 \pm 32,9 \mu\text{m}$ ,  $P < 0,001$ ) koje je bilo najveće nakon prve godine uzimanja terapije ( $542,3 \pm 36,2 \mu\text{m}$  vs.  $536,9 \pm 32,8 \mu\text{m}$ ,  $P = 0,001$ ). Iz toga su zaključili kako latanoprost značajno smanjuje CCT nakon 5 godina i u pacijenata s normotenzivnim POAG-om (19).

Japanski istraživači Maruyama, Mori, Ikeda, Ueno Kinoshita proveli su sličnu retrospektivnu studiju koja je uključivala 52 oka od 52 ispitanika s glaukomom, od čega je njih 11 imalo POAG, njih 34 normotenzivni POAG, a njih 7 ostale oblike glaukoma. Svi su, također, bili na monoterapiji latanoprostom dulje od 4 godine. CCT se značajno smanjio i u ovom slučaju ( $537 \pm 34 \mu\text{m}$  vs.  $526 \pm 32 \mu\text{m}$ ,  $P < 0,0001$ ). No, oni su uvidjeli kako do značajnog smanjenja dolazi tijekom prve 2 godine terapije ( $P = 0,0015$ ), dok poslije nema značajne razlike ( $P = 0,17$ ). Stoga su zaključili kako latanoprost značajno smanjuje CCT samo u početnoj fazi liječenja (20).

U Kini su istraživanje na sličnu temu proveli Zhong, Shen, Yu, Tan i Cheng. Njihova je studija obuhvatila 69 očiju od 69 ispitanika s glaukomom ili okularnom hipertenzijom koji su bili na monoterapiji analogima prostaglandina (latanoprostom, travoprostom ili bimatoprostom) tijekom 2,5 – 52 mjeseca. CCT je također mjeren ultrazvučnom pahimetrijom te je zabilježeno značajno smanjenje CCT-a u svim grupama ( $P < 0,001$ ). U grupi latanoprostona ono je iznosilo  $14,95 \pm 5,04 \mu\text{m}$ , travoprostona  $15,73 \pm 3,25 \mu\text{m}$ , a u grupi bimatoprostona ono je iznosilo  $17,00 \pm 6,23 \mu\text{m}$ . Nije bilo značajne razlike u CCT-u među tim trima grupama, što se podudara s rezultatima ovog rada ( $P > 0,05$ ). Iz toga su zaključili kako je topička primjena analoga prostaglandina povezana sa smanjenjem CCT-a i da latanoprost, travoprost i bimatoprost imaju sličan učinak na CCT (21).

Hatanaka, Vessani, Elias, Morita i Susanna proveli su u Finskoj prospektivnu studiju koja je uključivala 73 pacijenta. Medijan dobi bio je  $68,5 \pm 9,2$  godina (u rasponu 48 do najviše 85 godina), što je vrlo slično medijanu dobi iz ovog rada. Svi ispitanici također su bili na monoterapiji jednog od analoga prostaglandina (latanoprost, travoprost ili bimatoprost) tijekom 8 tjedana. Zamijetili su statistički značajno smanjenje CCT-a u svim grupama i zaključili kako je topička primjena analoga prostaglandina povezana sa smanjenjem CCT-a tijekom barem 8 tjedana (22).

Georgalas, Papaconstantinou, Tsikripis P, Koutsandrea i Apostolopoulos proveli su prospektivnu studiju koja je pokazala suprotne rezultate od do sada svih navedenih studija. Njihova je studija obuhvatila 108 pacijenata od kojih je 66 bilo na monoterapiji latanoprostom. Ispitanici su svakih 6 mjeseci tijekom 3 godine dolazili na preglede kako bi im se ultrazvučnom pahimetrijom izmjerio CCT. Zabilježeno je značajno povećanje CCT-a tijekom te 3 godine ( $559,00 \pm 44,75 \mu\text{m}$  vs.  $562,00 \pm 44,25 \mu\text{m}$ ,  $P < 0,001$ ), iz čega su zaključili kako CCT može utjecati na vrijednosti IOT-a izmjerenu Goldmanovim aplanacijskim tonometrom (23).

Rezultati spomenutih istraživanja, u koje se uklapaju i rezultati ovoga rada, potvrđuju kako monoterapijska primjena analoga prostaglandina, u svrhu liječenja POAG-a, dovodi do značajnog smanjenja CCT-a u ispitanika s POAG-om.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Postoji značajna razlika u CCT-u desnog i lijevog oka u pacijenata s POAG-om prije i nakon primijenjene terapije analoga prostaglandina.
- Ne postoji značajna razlika u CCT-u desnog i lijevog oka u pacijenata s POAG-om koji su na terapiji analozima prostaglandina do 6 mjeseci.
- Ne postoji značajna razlika u CCT-u desnog oka, ali postoji značajna razlika u CCT-u lijevog oka u pacijenata s POAG-om koji su na terapiji analozima prostaglandina 1 – 2 godine.
- Postoji značajna razlika u CCT-u desnog i lijevog oka u pacijenata s POAG-om koji su na terapiji analozima prostaglandina dulje od 2 godine.
- Postoji značajna razlika u CCT-u desnog i lijevog oka u pacijenta s POAG-om u svakoj skupini ispitanika ovisno o terapiji (latanoprost, travoprost ili bimatoprost), ali ne postoji značajna razlika u CCT-u desnog i lijevog oka u pacijenata s POAG-om prije ili poslije terapije u odnosu na vrstu terapije.
- Postoji negativna i značajna povezanost CCT-a oba oka poslije terapije s dobi ispitanika.

## 7. SAŽETAK

**CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Ciljevi istraživanja bili su ispitati postoji li razlika u centralnoj debljini rožnice (CCT) u pacijenata s primarnim glaukomom otvorenoga kuta (POAG) između skupina s obzirom na vrstu primijenjenog analoga prostaglandina, postoji li razlika u CCT-u u pacijenata s POAG-om s obzirom na duljinu trajanja terapije te postoji li razlika u CCT-u u pacijenata s POAG-om s obzirom na dob nakon primijenjene terapije.

**NACRT STUDIJE:** Kohortna studija

**ISPITANICI I METODE:** Studija je obuhvatila 91 ispitanika koji su došli na kontrolni pregled na Kliniku za očne bolesti KBC-a Osijek. Svi su ispitanici oboljeli od POAG-a i na monoterapiji analogima prostaglandina (latanoprost, travoprost, bimatoprost) 6 mjeseci, 1 – 2 godine ili dulje od 2 godine. Iz istraživanja su isključene osobe koje su imale ozljede oka, operativne zahvate na prednjem ili stražnjem segmentu oka te preboljele upale koje su mogle dovesti do promjena na prednjem segmentu oka. Prilikom redovnih kontrolnih pregleda ispitanicima se ponovilo mjerenje CCT-a pahimetrijom. Osim podatka o CCT-u, bilježeni su i podatci o dobi, vrsti primijenjenog analoga te trajanju terapije.

**REZULTATI:** Postoji značajno smanjenje CCT-a oba oka u pacijenata s POAG-om nakon terapije analogima prostaglandina ( $P < 0,001$  i za desno oko i za lijevo oko). CCT nakon terapije i dob ispitanika negativno su značajno povezani ( $Rho = -0,276$ ,  $P = 0,009$  za desno oko;  $Rho = -0,300$ ,  $P = 0,004$  za lijevo oko).

**ZAKLJUČAK:** Analozni prostaglandina uzrokuju smanjenje CCT-a u pacijenata s POAG-om. Stariji ispitanici imaju manju debljinu rožnice nakon terapije analogima prostaglandina.

**Ključne riječi:** bimatoprost; centralna debljina rožnice; latanoprost; primarni glaukom otvorenog kuta; prostaglandini; travoprost



## 8. SUMMARY

### *Effect of prostaglandins on central corneal thickness in patients with primary open-angle glaucoma*

**OBJECTIVES:** The aims of this research were to explore difference in the central corneal thickness (CCT) among patients with primary open-angle glaucoma (POAG) between groups with regard to the class of applied prostaglandin analogues; difference in CCT among patients with POAG with regard to therapy duration; and difference in CCT among patients with POAG with regard to age after received therapy.

**STUDY DESIGN:** Cohort study

**PARTICIPANTS AND METHODS:** The study included 91 participants admitted at the Clinic for eye diseases of the Clinical Hospital Centre (CHC) Osijek. All the participants suffered from POAG and had been receiving a monotherapy consisting of prostaglandin analogues (latanoprost, travoprost, bimatoprost) for at least 6 months and up to 2 years. The study excluded patients who suffered injuries to both eyes, had surgical procedures on the front or back segment of the eye and/or suffered inflammations which potentially resulted in changes within the front segment of the eye. During the regular follow-up appointments, participants underwent the pachymetry to measure the CCT again. Other than data on the CCT, the research included data on age, class of applied prostaglandin analogue and therapy duration.

**RESULTS:** A significant reduction in CCT was observed in patients with POAG ( $P < 0.001$  for right and left eye) after prostaglandin analogues therapy. CCT after the therapy and age were negatively correlated ( $Rho = -0.276$ ,  $P = 0.009$  for the right eye;  $Rho = -0.300$ ,  $P = 0.004$  for the left eye).

**CONCLUSION:** Prostaglandin analogues significantly reduce CCT in POAG patients. The corneal thickness is reduced after the therapy in older patients.

**Key words:** bimatoprost; central corneal thickness; latanoprost; primary open angle glaucoma; prostaglandins; travoprost

## 9. LITERATURA

1. Čupak K, Gabrić N, Cerovski B i sur. Oftalmologija. 2. izd. Zagreb: Nakladni zavod za Globus;2004.
2. Actis AG, Versino E, Brogliatti B, Rolle T. Risk Factors for Primary Open Angle Glaucoma (POAG) Progression: A Study Ruled in Torino. *Ophthalmol J.* 2016; 10: 129–139.
3. Bušić M, Elabjer Kuzmanović B, Bosnar D. *Seminaria Ophthalmologica.* 3. izd. Osijek Zagreb: Cerovski d.o.o.;2014.
4. Cantor E, Méndez F, Rivera C, Castillo A i Martínez-Blanco A. Blood pressure, ocular perfusion pressure and open-angle glaucoma in patients with systemic hypertension. *Clin Ophthalmol.* 2018; 12: 1511–1517.
5. Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *British Journal of Ophthalmology* 1998;82:862-870.
6. Šikić J. *Oftalmologija.* 1. izd. Zagreb: Narodne novine;2003.
7. Uzunel UD. The Effect of Prostaglandin Analogues on Central Corneal Thickness. *Int J Ophthalmol Clin Res* 2018 5:084
8. Alm A. Latanoprost in the treatment of glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2014; 8: 1967–1985.
9. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna klinička farmakologija.* 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada;2011.
10. Sihota R. Lasers in primary open angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2011 Jan; 59(Suppl1): S114–S117
11. Cooper GM, Hausman RE. *The Cell: A Molecular Approach, Eight Edition.* Sinauer Associates; 2018
12. Galgauskas S, Juodkaite G i Tutkuvienė J. Age-related changes in central corneal thickness in normal eyes among the adult Lithuanian population. *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 1145–1151.
13. Doughty MJ i Zaman ML. Human Corneal Thickness and Its Impact on Intraocular Pressure Measures. *Survey of Ophthalmology,* 2000; 44(5), 367–408.
14. Kločić I, Vorko – Jović A, ur. *Epidemiologija.* 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada;2012.
15. Marušić M. i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini.* 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada;2013.

16. Khaja WA , Grover S, Kelmenson AT, Ferguson LR, Sambhav K i Chalam KV. Comparison of central corneal thickness: ultrasound pachymetry versus slit-lamp optical coherence tomography, specular microscopy, and Orbscan, *Clin Ophthalmol.* 2015; 9: 1065–1070.
17. Ivanković D. i sur. *Osnove statističke analize za medicinare.* Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
18. Meda R, Wang Q, Paoloni D i sur. The impact of chronic use of prostaglandin analogues on the biomechanical properties of the cornea in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2017;101:120–125.
19. Lee H i Cho BJ. Long-Term Effect of Latanoprost on Central Corneal Thickness in Normal-Tension Glaucoma: Five-Year Follow-Up Results. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2015; 31(3), 152–155.
20. Maruyama Y, Mori K, Ikeda Y, Ueno M i Kinoshita S. Effects of Long-Term Topical Prostaglandin Therapy on Central Corneal Thickness. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2014; 30(5), 440–444.
21. Zhong Y, Shen X, Yu J, Tan H i Cheng Y. The Comparison of the Effects of Latanoprost, Travoprost, and Bimatoprost on Central Corneal Thickness. *Cornea.* 2011; 30(8), 861–864.
22. Hatanaka M, Vessani RM, Elias IR, Morita C i Susanna R. The Effect of Prostaglandin Analogs and Prostamide on Central Corneal Thickness. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2009; 25(1), 51–54.
23. Georgalas I, Papaconstantinou D, Tsikripis P, Koutsandrea C i Apostolopoulos M. The effect of prostaglandin analogs on the biomechanical properties and central thickness of the cornea of patients with open-angle glaucoma: a 3-year study on 108 eyes. *Drug Design, Development and Therapy.* 2013; 7, 1149-1156

## 10. ŽIVOTOPIS

### Ana Srnović

studentica šeste godine

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek: sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

J. Huttlera 4, 31000 Osijek

asrnovic@mefos.hr

### OSOBNI PODATCI:

Datum i mjesto rođenja: 22. 5. 1994.,  
Osijek

Kućna adresa: Josipa Kozarca 10, 31220  
Višnjevac

Tel: +385-91-125-14-78

E-mail: ana.srnovicos@gmail.com

### OBRAZOVANJE:

2013. – 2019. sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera

2009. – 2013. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku

2001. – 2009. Osnovna škola Ivana Filipovića, Osijek

### OSTALE AKTIVNOSTI:

2016. / 2017. i 2017. / 2018. demonstratorica na Katedri za farmakologiju

studen 2016. pasivno sudjelovanje na 79. Danima dijabetologa u Osijeku

veljača 2016. aktivno sudjelovanje kao predavač u mRAK kampanji

2015./2016. demonstratorica na Katedri za anatomiju i neuroznanost