



**UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI
FAKULTET**



Marija D. Veselinović

**Značaj optičke koherentne tomografije sa
angiografijom u detekciji i analizi
mikrovaskularnih promena optičkog diska i
makule kod pacijenata sa miopijom**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2025.



**UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE**



Marija D. Veselinović

**The Importance of Optical Coherence
Tomography Angiography in the Detection and
Analysis of
Microvascular Changes in the Optic Disc and
Macula in Patients with Myopia**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2025.

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor: Prof. dr Marija Trenkić, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Naslov: Značaj optičke koherentne tomografije sa angiografijom u detekciji i analizi mikrovaskularnih promena optičkog diska i makule kod pacijenata sa miopijom

Rezime: U poslednjim decenijama beleži se nagli porast prevalencije miopije, koja danas predstavlja jedan od vodećih uzroka oštećenja vida u globalnim okvirima. Visoka miopija posebno nosi rizik od nastanka ireverzibilnih patoloških promena na retini i optičkom disku. Primena optičke koherentne tomografije (OCT) i njene angiografske varijante (OCT-A) omogućila je neinvazivnu, kvantitativnu i slojevitou analizu mikrovaskularnih i strukturnih promena koje prate progresiju miopije, što je od ključnog značaja za rano prepoznavanje visokorizičnih pacijenata. U okviru ove prospektivne opservacione studije analizirano je 260 očiju od 130 ispitanika, podeljenih na osnovu sfernog ekvivalenta i aksijalne dužine u četiri dijagnostičke grupe: emetropiju, nisku, umerenu i visoku miopiju. Pomoću OCT i OCT-A tehnologije određeni su parametri uključujući aksijalnu dužinu, debljinu fovee, sloj nervnih vlakana (RNFL), kompleks ganglijskih ćelija (GCC), površinsku i duboku vaskularnu gustinu (SVD, DVD), površinu fovealne avaskularne zone (FAZ), peripapilarnu vaskularnu gustinu (PVD) i Flow Index (FI). Rezultati su pokazali progresivno povećanje aksijalne dužine i istovremeno smanjenje CFD, RNFL i GCC u skladu sa porastom refraktivne greške. Najveće razlike su registrovane u superiornim i perifovealnim regijama. Vaskularne gustine su pokazale pad vrednosti u gotovo svim sektorima, sa izraženim razlikama u peritemporalnim, perisuperiornim i paranazalnim zonama. FAZ je beležio porast površine proporcionalno stepenu miopije, dok su PVD i FI značajno opadali kod pacijenata sa visokom miopijom. Korelacione i regresione analize pokazale su jaku povezanost između vaskularnih i strukturnih parametara, naročito u parafovealnim zonama. Multivarijantnim modelima potvrđena je značajna prediktivna vrednost kombinacije SVD, DVD i slojeva retine za određivanje centralne debljine fovee, u zavisnosti od grupe pacijenata. Dobijeni rezultati ukazuju na to da mikrovaskularne promene prethode izraženim strukturnim oštećenjima i mogu predstavljati rane biomarkere progresije miopije. Integracija kvantitativnih OCT i OCT-A parametara otvara mogućnost za ranu identifikaciju pacijenata pod visokim rizikom, čime se značajno doprinosi individualizovanom praćenju bolesti i očuvanju vidne funkcije.

Naučna oblast: Medicinske nauke - medicina

Naučna disciplina: Oftamologija

Ključne reči: Miopija; Optička koherentna tomografija sa angiografijom (OCT-A); Vaskularna gustina; Retinalna struktura; Mikrocirkulacija; Optička koherentna tomografija (OCT)

UDK: 617.735-001.15-073(043.3)

CERIF klasifikacija: B620 Oftamologija

Tip licence
Kreativne zajednice: CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor: Prof. dr Marija Trenkić, Associate Professor, Faculty of Medicine, University of Niš

Title: The Importance of Optical Coherence Tomography Angiography in the Detection and Analysis of Microvascular Changes in the Optic Disc and Macula in Patients with Myopia

Abstract: In recent decades, there has been a marked increase in the prevalence of myopia, which today represents one of the leading causes of visual impairment globally. High myopia carries a particular risk of developing irreversible pathological changes affecting the retina and optic disc. The introduction of optical coherence tomography (OCT) and its angiographic variant (OCT-A) has enabled noninvasive, quantitative, and layer-specific analysis of microvascular and structural changes that accompany the progression of myopia, which is of critical importance for the early identification of high-risk patients. In this prospective observational study, a total of 260 eyes from 130 participants were analyzed. Based on spherical equivalent and axial length, subjects were classified into four diagnostic groups: emmetropia, low, moderate, and high myopia. Using OCT and OCT-A technology, multiple parameters were assessed, including axial length, central foveal thickness (CFD), retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell complex (GCC), superficial and deep vascular densities (SVD, DVD), foveal avascular zone (FAZ) area, peripapillary vascular density (PVD), and the Flow Index (FI). The results showed a progressive increase in axial length and a simultaneous reduction in CFD, RNFL, and GCC in correlation with increasing refractive error. The most pronounced differences were observed in the superior and perifoveal regions. Vascular densities showed a consistent decline across most sectors, with significant reductions in the peritemporal, perisuperior, and paranasal zones. The FAZ area increased proportionally with the degree of myopia, while PVD and FI decreased markedly in high myopia patients. Correlation and regression analyses demonstrated strong associations between vascular and structural parameters, especially in the parafoveal regions. Multivariate models confirmed the predictive value of combined SVD, DVD, and retinal layer measurements in estimating central foveal thickness, depending on the patient group. The findings indicate that microvascular alterations precede overt structural damage and may serve as early biomarkers of myopia progression. The integration of quantitative OCT and OCT-A parameters provides a valuable tool for early detection of high-risk individuals and supports individualized monitoring strategies, ultimately contributing to the preservation of visual function.

Scientific Field: Medical sciences - medicine

Scientific Discipline: Ophthalmology

Key Words: Myopia; Optical coherence tomography angiography (OCT-A); Vascular density; Retinal structure; Microcirculation; Optical coherence tomography (OCT)

UDC: 617.735-001.15-073(043.3)

CERIF
Classification: B620 Ophthalmology

Creative
Commons
License Type: CC BY-NC-ND

Put do realizacije naučnog rada zahteva mnogo rada, učenja, sticanja novih iskustva, nedoumica i konačnog uspeha. Na tom putu su neophodni ljudi koji vas motivišu, bodre i pružaju podršku da istrajete.

Svoju neizmernu zahvalnost dugujem pre svega svojoj mentorki i prijatelju, Prof. dr Mariji Trenkić koja je nesebično učetovala u svojim sugestijama i pomoći da ovaj doktorat dobije svoj završni oblik.

Takodje se zahvaljujem i svojim članovima komisije, Prof. Vladimiru Čanadanoviću i Prof. dr Sonji Cekić, koji su znali da svoje ogromno iskustvo i znanje pruže u svakom trenutku realizacije ovog rada.

Veliku zahvalnost dugujem svim kolegama i zapošljenima na Klinici za oftalmologiju na njihovoj pomoći u različitim fazama izrade doktorke disertacije.

Najveća podrška ostaje i biće uvek porodica i prijatelji, zahvaljujem se svojim roditeljima i bratu čija podrška i neizmerna ljubav daju uvek veru i energiju za istrajanjem.

I hvala tebi, malena moja Milana, koja mi daješ beskrajnu snagu za životni uspeh.

Ovaj doktorat je posvećen tebi, kao motiv da rad i vera sigurno vode do uspeha.

LISTA SKRAĆENICA

3D OCT – Trodimenzionalna optička koherentna tomografija

AF – Autofluorescencija

AL – Aksijalna dužina

AL – Dužina očne jabučice (Axial Length)

AMD – Senilna makularna degeneracija

A-sken – Aksijalni sken (linearni sken dubine u OCT)

BCVA – Najbolja korigovana vidna oštrina (best-corrected visual acuity)

BRM – Bruchova membrana

B-sken – bočni (transverzalni) sken u OCT tehnologiji

CFD – Centralna debljina fovee

CG – Kontrolna grupa

CNV – Choroidalna neovaskularizacija

C-scan – Horizontalni OCT presek

CSCR – centralna serozna horioretinopatija

CUVAF – Konjunktivalna UV autofluorescencija

CV – Koeficijent varijacije (Coefficient of Variation)

D – Dioptrija

DGP – Deep Capillary Plexus

DRT – Debljina dubokog sloja retine

DVD – Deep Vessel Density (duboka vaskularna gustina)

EDI – Enhanced Depth Imaging

EM – Emetropija

ERM – Epi-retinalna membrana

FA – Fluoresceinska angiografija

FAG – fluoresceinska angiografija

FAZ – Fovealna avaskularna zona

FI – Flow Index

GCC – Ganglionski ćelijski kompleks

GCL – Ganglion Cell Layer

HM – Visoka miopija

ICC – Intraklasni koeficijent korelacije (Intraclass Correlation Coefficient)

ICD-10 / ICD-10-CM – Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija (klinička modifikacija)

ICD-11 – Međunarodna klasifikacija bolesti, 11. revizija

ICG – Indocijaninska zelena angiografija

ILM – Unutrašnja limitantna membrana

INL – Unutrašnji nuklearni sloj

IOP – Intraokularni pritisak (intraocular pressure)

IPL – Inner Plexiform Layer

IPL – unutrašnji pleksiformni sloj (Inner Plexiform Layer)

LAMP – Low-concentration Atropine for Myopia Progression

LM – Niska miopija

mCNV – miopična CNV

MCT – Motion Correction Technology

MM – Umerena miopija

MMD – Miopska makularna degeneracija

MRI – Magnetna rezonanca

MSE – Srednji sferni ekvivalent

MTM – Miopska trakciona makulopatija

OCT – Optička koherentna tomografija

OCTA – Optička koherentna tomografija sa angiografijom

ONL – Spoljni nuklearni sloj (Outer Nuclear Layer)

OPL – Spoljni pleksiformni sloj

Ortho-K – Orto-keratologija (noćna korektivna sočiva)

PICH – Peripapilarna intrahoroidalna kavitacija

p – Prag značajnosti

PM – Patološka miopija

PPA – Peripapilarna atrofija

PPV – Pars plana vitrektomija

PVD – Peripapilarna vaskularna gustina

R – Pearsonov koeficijent korelacije

R² – Koeficijent determinacije

RAAB – Rapid Assessment of Avoidable Blindness

RNFL – Retinalni nervni vlaknasti sloj

RPC – Radijalni peripapilarni kapilarni pleksus

RPE – Retinalni pigmentni epitel

RT – Retinalna debljina

SCP – Superficial Capillary Plexus

SD – Standardna devijacija

SD-OCT – Spectral-Domain Optical Coherence Tomography

SD-OCTA – Spectral Domain Optical Coherence Tomography Angiography

SE – Sferni ekvivalent

SRT – Debljina površinskog sloja retine

SS – Swept Source

SSADA – Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography

SSI – Signal Strength Index

SS-OCT – Swept-Source Optical Coherence Tomography

SS-OCTA – Swept Source Optical Coherence Tomography Angiography

SVD – Površinska vaskularna gustina

TD-OCT – Time-Domain Optical Coherence Tomography

UV – Ultraljubičasto zračenje

VD – Gustina krvnih sudova (Vessel Density)

VDR – Receptor za vitamin D

VEGF – Vaskularni endotelni faktor rasta

WHO – Svetska zdravstvena organizacija

LISTA SLIKA

Slika 1. Optička koherentna tomografija angiografija (OCTA) 6×6 mm skenovi segmentirani na površinski kapilarni pleksus. (a) Ručno ocrtavanje granica fovealne avaskularne zone (zeleno) na prikazu površinskog kapilarnog pleksusa. (b) Oblast 1 obuhvata unutrašnji krug ETDRS mreže prečnika 3 mm unutar ukupnog 6-mm ETDRS kruga. (c) Oblast 4 odnosi se na ceo ETDRS krug prečnika 6 mm na 6×6 mm skenu.

Slika 2. Duboki kapilarni pleksus (Deep layer), smešten između unutrašnjeg i spoljašnjeg pleksiformnog sloja (IPL–OPL), prikazan uz korekciju granica segmentacije. Patološke promene kod brojnih retinalnih bolesti, uključujući dijabetičku retinopatiju, često započinju upravo u ovom sloju.

Slika 3. Optička koherentna tomografija angiografija (OCTA) snimak 3×3 mm preseka makule, kontrolne grupe.

Slika 4. OCT snimak makule, Retina map analiza kontrolne grupe.

Slika 5. OCT snimak papile vidnog živca; OHN GCC presek.

Slika 6. OCTA snimak 4.5×4.5 -mm papile vidnog živca kontrolne grupe sa analizom malih krvnih sudova u svim zonama preseka.

Slika 7. OCTA analiza debljine makule po slojevima i debljine krvnih sudova.

Slika 8. OCTA makule sa analizom FAZ-a (Fovealne avaskularne zone).

LISTA GRAFIKONA

Grafikon 1. Distribucija polova u kontrolnoj grupi i grupi sa miopijom. Leva pita prikazuje udeo muškaraca i žena u kontrolnoj grupi (plave nijanse), dok desna pita prikazuje distribuciju polova u grupi sa miopijom (zelene nijanse). Analiza χ^2 testa pokazala je da nema statistički značajne razlike u distribuciji polova između ove dve grupe ($\chi^2 = 0,003$; $p = 0,955$).

Grafikon 2. Prosečna starost muškaraca i žena u kontrolnoj grupi i grupi sa miopijom. Stubovi prikazuju prosečnu starost ispitanika sa standardnom devijacijom (SD). Muškarci su prikazani plavim i zelenim nijansama, dok su žene prikazane svetlijim nijansama. Statistički nije utvrđena značajna razlika u starosti između muškaraca i žena u obe grupe ($p=0,478$ za grupu sa miopijom; $p=0,765$ za kontrolnu grupu).

Grafikon 3. Distribucija očiju po dijagnostičkim grupama (EM, LM, MM, HM). Grafikon prikazuje procenat očiju raspoređenih u četiri dijagnostičke grupe prema stepenu miopije: emetropija (EM) sa 74 oka (28,5%), niska miopija (LM) sa 68 oka (26,2%), umerena miopija (MM) sa 64 oka (24,6%) i visoka miopija (HM) sa 54 oka (20,8%).

Grafikon 4. Distribucija aksijalne dužine oka (AL) sa standardnim devijacijama za četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM). Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost (Mean) \pm standardna devijacija (SD).

Grafikon 5. Heatmap prikaz statističkih razlika u aksijalnoj dužini oka (AL) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM). Horizontalne osi predstavljaju parove grupa koje su međusobno upoređivane (EM-LM, EM-MM, EM-HM, LM-MM, LM-HM, MM-HM). Boja polja ukazuje na nivo statističke značajnosti razlika između grupa: prazno (ns) – nije značajno ($p \geq 0,05$), svetlo plavo – značajno ($0,01 \leq p < 0,05$), tamno plavo – visoko značajno ($p < 0,01$).

Grafikon 6. Distribucija centralne debljine fovee (CFD) sa standardnim devijacijama za četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM). Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost (Mean) \pm standardna devijacija (SD).

Grafikon 7. Heatmap prikaz statističkih razlika u centralnoj debljini fovee (CFD) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM). Prazno (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).

Grafikon 8. Prosečna debljina sloja retinalnih nervnih vlakana (RNFL) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti \pm standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$ označeno jednom zvezdicom; $p < 0,01$ sa dve zvezdice).

Grafikon 9. Heatmap prikaz statističkih razlika u debljini sloja retinalnih nervnih vlakana (RNFL) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM) po zonama. Prazno (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).

Grafikon 10. Uporedni prikaz debljine sloja retinalnih nervnih vlakana (RNFL) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu RNFL (Whole, Superior, Inferior, Nasal, Temporal), a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

Grafikon 11. Prosečna debljina sloja retinalnih nervnih vlakana (GCC) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti \pm standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$ označeno jednom zvezdicom; $p < 0,01$ sa dve zvezdice).

Grafikon 12. Heatmap prikaz statističkih razlika u debljini kompleksa ganglijskih ćelija (GCC) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM) po zonama. Prazno (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).

Grafikon 13. Uporedni prikaz debljine kompleksa ganglijskih ćelija (GCC) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu GCC, a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

Grafikon 14. Prosečna vrednost površinske vaskularne gustine po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti \pm standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$ označeno jednom zvezdicom; $p < 0,01$ sa dve zvezdice).

Grafikon 15. Heatmap prikaz statističkih razlika u debljini sloja između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM) po zonama. Prazno (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).

Grafikon 16. Uporedni prikaz površinske gustine krvnih sudova po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu (Whole, Fovea, Parafovea, Paratemporal, Parasuperior, Paranasal, Parainferior, Perifovea, Peritemporal, Perisuperior, Perinasal, Perinferior), a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

Grafikon 17. Prosečna dubinska vaskularna gustina (DVD) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti \pm standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

Grafikon 18. Heatmap prikaz statističkih razlika u gustini dubokih krvnih sudova (DVD) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM) po zonama. Prazno (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).

Grafikon 19. Uporedni prikaz gustine dubokih krvnih sudova (DVD) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu (Whole, Fovea, Parafovea, Paratemporal, Parasuperior, Paranasal, Parainferior, Perifovea, Peritemporal, Perisuperior, Perinasal, Perinferior), a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

Grafikon 20. Prosečna debljina površinskog sloja retine (SRT) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti \pm standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

Grafikon 22. Uporedni prikaz debljine površinskog sloja retine (SRT) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu (Whole, Fovea, Parafovea, Paratemporal, Parasuperior, Paranasal, Parainferior, Perifovea, Peritemporal, Perisuperior, Perinasal, Perinferior), a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

Grafikon 23. Prosečna debljina dubokog sloja retine (DRT) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti \pm standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

Grafikon 24. Heatmap prikaz statističkih razlika u debljini površinskog sloja retine (DRT) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM) po zonama. Belo (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).

Grafikon 25. Uporedni prikaz debljine dubokog sloja retine (DRT) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu (Whole, Fovea, Parafovea, Paratemporal, Parasuperior, Paranasal, Parainferior, Perifovea, Peritemporal, Perisuperior, Perinasal, Perinferior), a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

Grafikon 26. Prosečna površina fovealne avaskularne zone (FAZ) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti \pm standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

Grafikon 27. Heatmap prikaz statističkih razlika u površini fovealne avaskularne zone (FAZ) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM) po zonama. Prazno (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).

Grafikon 28. Uporedni prikaz površine fovealne avaskularne zone (FAZ) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu (Whole, Fovea, Parafovea, Paratemporal, Parasuperior, Paranasal, Parainferior, Perifovea, Peritemporal, Perisuperior, Perinasal, Perinferior), a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

Grafik 29. Prosečna peripapilarna vaskularna gustina (PVD) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti \pm standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

Grafikon 30. Heatmap prikaz statističkih razlika u peripapilarnoj vaskularnoj gustini (PVD) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM) po zonama. Prazno (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).

Grafikon 31. Uporedni prikaz peripapilarne vaskularne gustine (PVD) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu (Whole, Superior, Inferior, Nasal, Temporal), a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

Grafikon 32. Prosečne vrednosti peripapilarnog Flow Index-a (FI) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti \pm standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

Grafik 33. Heatmap prikaz statističkih razlika u peripapilarnom Flow Index-u (FI) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM) po zonama. Prazno (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).

Grafik 34. Uporedni prikaz peripapilarnog Flow Index-a (FI) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu (Whole, Superior, Inferior, Nasal, Temporal), a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

Grafik 35. Učestalost peripapilarne atrofije (PPA) po grupama (EM, LM, MM, HM). Stubovi prikazuju procenat očiju sa PPA u svakoj grupi, sa postepenim pojačavanjem intenziteta plave boje prema većim vrednostima.

Grafik 36. Heatmap prikaz statističkih razlika u učestalosti peripapilarne atrofije (PPA) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM). Sivo (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).

Grafikon 37. Heat mapa koeficijenta korelacije (R) za SVD u različitim zonama mrežnjače i grupama miopije.

Grafikon 38. Heat mapa koeficijenata korelacije (R) za DVD u različitim zonama mrežnjače i grupama miopije.

Grafikon 39. Heat mapa koeficijenata korelacije (R) za SRT u različitim zonama mrežnjače i grupama miopije.

Grafikon 40. Heat mapa koeficijenata korelacije (R) za DRT u različitim zonama mrežnjače i grupama miopije.

Grafikon 41. Scatter plot stvarnih i prediktovanih vrednosti CFD za grupu EM (Emetropija).

Grafikon 42. Scatter plot stvarnih i prediktovanih vrednosti CFD za grupu LM (Niska miopija).

Grafikon 43. Scatter plot stvarnih i prediktovanih vrednosti CFD za grupu MM (Srednja miopija).

Grafikon 44. Scatter plot stvarnih i prediktovanih vrednosti CFD za grupu HM (Visoka miopija).

LISTA TABELA

Tabela 1. Socio-demografske i oftalmološke karakteristike ispitanika u kontrolnoj grupi i grupi sa miopijom

Tabela 2. Prosečna vrednost aksijalne dužine oka (Axial Length - AL) po grupama

Tabela 3. Prosečna vrednost centralne debljine fovee (CFD) po grupama

Tabela 4. Prosečna debljina sloja retinalnih nervnih vlakana (RNFL) (μm) po zonama i statistička analiza

Tabela 5. Prosečna debljina kompleksa ganglijskih ćelija (GCC) po zonama sa statističkom analizom između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

Tabela 6. Prosečna površinska gustina krvnih sudova u različitim zonama sa statističkom analizom između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

Tabela 7. Prosečna dubinska gustina krvnih sudova u različitim zonama sa statističkom analizom između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

Tabela 8. Prosečna debljina površinskog sloja retine (SRT) po zonama sa statističkom analizom između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

Tabela 9. Prosečna debljina dubokog sloja retine (DRT) po zonama sa statističkom analizom između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

Tabela 10. Prosečna površina fovealne avaskularne zone (FAZ) po makularnim zonama sa statističkom analizom između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

Tabela 11. Prosečna peripapilarna vaskularna gustina (PVD) po zonama sa statističkom analizom između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

Tabela 12. Učestalost peripapilarne atrofije (PPA) po grupama sa statističkom analizom između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

Tabela 13. Koeficijenti korelacije (R) između parametara debljine mrežnjače (SVD, DVD, SRT i DRT) i različitih zona mrežnjače u grupama miopije (EM, LM, MM, HM)

Sadržaj

1.	Uvod.....	1
1.1.	Miopija kroz istoriju.....	1
1.2.	Epidemiologija.....	6
1.3.	Podela miopije.....	8
1.4.	Patogeneza.....	9
1.4.1.	Anatomske karakteristike oka i orbite.....	9
1.4.2.	Snižene vrednosti vitamina D3.....	10
1.4.3.	Raine studija – longitudinalni dokazi.....	10
1.4.4.	Uticaj životnog stila na razvoj miopije.....	11
1.4.5.	Genetika.....	11
1.4.6.	Akomodacija.....	12
1.4.7.	Šangajska studija.....	12
1.5.	Strukturne komplikacije miopije.....	13
1.5.1.	Podela patološke miopije.....	13
1.5.2.	Klasifikacija miopskih makularnih komplikacija: WHO i META-PM pristup....	14
1.5.3.	RAAB definicija miopske makularne degeneracije.....	16
1.5.4.	Makularne ruptуре, foveoschiza i miopska traciona makulopatija	18
1.5.5.	Kratkovidna traciona makulopatija.....	19
1.5.6.	Nemakularne strukturne komplikacije patološke miopije.....	21
1.6.	Najčešća oštećenja očnog dna kod visoke miopije.....	22
1.6.1.	Posteriorni stafilom kod visoke miopije.....	23
1.7.	Savremene strategije prevencije i usporavanja progresije miopije.....	25
1.8.	OCT i miopija – uvod u strukturnu analizu promena kod patološkog oka.....	27
1.8.1.	Tehnički principi OCT vizualizacije strukture oka.....	28
1.8.2.	Karakteristične OCT promene kod visoke miopije.....	30
1.8.3.	Klinički značaj OCT analize u praćenju miopije.....	31
1.8.4.	Perspektive budućih istraživanja i kliničke implikacije.....	32

1.9.	OCTA i miopija – uvod u mikrovaskularnu analizu patološkog oka.....	33
1.9.1.	Osnove optičke koherentne tomografije angiografije (OCTA).....	35
1.9.2.	Optička koherentna tomografija angiografije (OCTA): razvoj tehnologije.....	37
1.9.3.	Uticaj tipa izvora svetlosti na performanse OCTA: Spectral Domain naspram Swept Source.....	39
1.9.4.	Referentni standardi OCTA uređaja i implikacije na kliničku interpretaciju.....	40
1.9.5.	Definisanje slojeva retine u OCTA: principi i značaj za interpretaciju nalaza.....	42
1.9.6.	Ograničenja i potencijalne greške OCTA kod patološke miopije.....	43
1.9.7.	Mogućnosti budućih OCTA tehnologija.....	45
2.	Cilj studije.....	48
2.1.	Primarni ciljevi.....	49
2.2.	Sekundarni ciljevi.....	50
2.3.	Hipoteza istraživanja.....	51
3.	Metodologija.....	52
3.1.	Ispitanici.....	52
3.2.	Kriterijumi za isključenje.....	53
3.3.	Optička koherentna tomografija.....	53
3.4.	Optička koherentna tomografija sa angiografijom (OCTA).....	54
3.5.	Statistička obrada podataka.....	60
4.	Rezultati.....	62
4.1.	Rezultati analize socio-demografskih i oftalmoloških karakteristika ispitanika....	62
4.2.	Rezultati analize dužine očne jabučice (AL) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM).....	65
4.3.	Rezultati analize centralne debljine fovee (CFD) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM).....	68
4.4.	Rezultati analize debljine sloja retinalnih nervnih vlakana (RNFL) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)	70
4.5.	Rezultati analize kompleksa ganglijskih ćelija (GCC) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)	73

4.6. Rezultati analize površinske vaskularne gustine (SVD) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM).....	77
4.7. Rezultati analize dubinske vaskularne gustine (SVD) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM).....	81
4.8. Rezultati analize debljine površinskog sloja retine (SRT) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM).....	86
4.9. Rezultati analize debljine dubokog sloja retine (DRT) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM).....	91
4.10. Rezultati analize površine fovealne avaskularne zone (FAZ) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM).....	98
4.11. Rezultati analize peripapilarne vaskularne gustine (PVD) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM).....	101
4.12. Rezultati analize peripapilarnog Flow Index-a (FI) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM).....	104
4.13. Rezultati analize prisustva peripapilarne atrofije (PPA) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM).....	108
4.14. Povezanost između centralne fovealne debljine (CFD) i retinskih parametara (SVD, DVD, SRT, DRT).....	112
4.1.5. Rezultati univarijantne regresione analize: Povezanost centralne fovealne debljine (CFD) sa debljinom SVD, DVD, SRT i DRT u različitim zonama makule.....	117
4.1.6. Rezultati multivarijantne regresione analize: Povezanost centralne fovealne debljine (CFD) sa debljinom SVD, DVD, SRT i DRT u različitim zonama makule.....	117
5. Diskusija.....	121
6. Zaključci.....	141
7. Literatura.....	142
Prilozi.....	159
Biografija.....	163

1. Uvod

1.1. Miopija kroz istoriju

Koncept miopije datira još iz vremena antičke Grčke, a prvi poznati pomen tog pojma potiče od Aristotela (oko 350. godine pre nove ere). U svojim spisima, Aristotel koristi izraz "muops" (grč. $\mu\upsilon\omega\psi$), koji je izveden iz reči "muein" ($\mu\upsilon\epsilon\iota\nu$ – zatvarati) i "ops" ($\omega\psi$ – oko), opisujući time osobu koja zatvara oči ili škilji kako bi bolje videla [1]. Ovaj izraz, pored svog jezičkog značenja, upućivao je na karakteristično ponašanje osoba koje su imale teškoće sa vidom na daljinu – često stiskanje očnih kapaka, treptanje, naprezanje očiju i približavanje očima pisanog teksta [1]. Aristotel je primećivao da osobe sa ispupčenim očima češće manifestuju ove simptome, te je još tada ukazivao na određene spoljašnje karakteristike koje mogu biti povezane sa funkcionalnim problemima vida [2].

Zanimljivo je da je prošlo više od dve hiljade godina od Aristotelovih opisa do trenutka kada je naučno objašnjen fenomen poboljšanja vida kroz usko sužavanje snopa svetlosti. Stiskanjem očnih kapaka dolazi do eliminacije perifernih aberacija, što omogućava oštrije formiranje slike, naročito za horizontalne linije [1]. Ovaj princip kasnije je postao osnova za razvoj različitih optičkih pomagala za korekciju vida.

Prema Aristotelovom viđenju, oči koje su dublje postavljene u orbiti pružaju bolju zaštitu i omogućavaju bolji fokus na udaljene objekte, dok su ispupčene oči bile smatrane manje efikasnim zbog izloženosti svetlosti i smanjene senke orbitalnog grebena [2]. Zabeleženo je da su prvi koncepti fokusiranja svetlosti korišćenjem šupljih cevi, nalik principima kamere obskure, predlagani već u antičkim raspravama o vidu [3].

U periodu nakon Aristotela razvijene su različite teorije o svetlosti i njenom putovanju. Tokom srednjeg veka dominirale su tri glavne teorije: teorija emanacije (svetlost izlazi iz oka), teorija intromisije (svetlost ulazi u oko) i hibridne teorije [4]. Sve do radova Alhazena (Ibn al-Haytham) oko 1000. godine, nije bilo jasne eksperimentalne potvrde da svetlost dolazi spolja i ulazi u oko [5].

Sam termin "kratkovidost" u medicinskoj terminologiji formalno se razvija u spisima iz ranog srednjeg veka, dok se jasna distinkcija između poremećaja akomodacije i refrakcije uvodi tek sredinom XIX veka [3]. Definicija miopije, kao refraktivne greške gde paralelni zraci svetlosti u opuštenom oku fokusiraju ispred retine, kvantifikovana je upotrebom novouvedene jedinice dioptrije nakon 1872. godine [2].

Samo konkavne naočare mogu da koriguju miopiju, pa se istorijski interes najpre usmerava upravo ka njima. U tom kontekstu, često se navodi priča o rimskom imperatoru Neronu, koji je živeo oko 60. godine nove ere i za koga se veruje da je bio kratkovid. Prema predanjima, Neron je posmatrao borbe gladijatora kroz zeleni smaragd, što je verovatno više imalo umirujuće dejstvo na oči nego korekcionu funkciju [2, 3]. U antičkom dobu, zelena boja često je povezivana sa zdravljem vida, jer se smatralo da zelenilo prirode jača vidne funkcije [3].

Prve poznate naočare, kako konveksne, tako i konkavne, pojavljuju se krajem XIII i početkom XIV veka. Njihovo uvođenje se najčešće pripisuje italijanskim optičarima, a prva dokumentovana upotreba datira iz oko 1286. godine u Italiji [1, 4]. Rafaelova slika pape Lava X iz 1517. godine prikazuje papu kako koristi optičko pomagalo, što svedoči o tadašnjoj dostupnosti korekcionih sočiva [6].

Godine 1554, italijanski naučnik Maurolico (Francesco Maurolico) napravio je prvu jasnu distinkciju između različitih refraktivnih grešaka oka, uključujući miopiju. Maurolico je tvrdio da je kratkovidost posledica prekomerne konveksnosti optičkog sistema oka, što uzrokuje prelamanje svetlosnih zraka ispred mrežnjače [3]. Njegova analiza predstavlja temelj kasnijih optičkih teorija refrakcije oka.

Johannes Kepler je 1611. godine u svom delu *Dioptrice* značajno doprineo razumevanju optike oka. Pored potvrde Maurolicusovih opservacija, Kepler je postavio hipotezu o akomodaciji oka kao promeni zakrivljenosti očnog sočiva i pravilno zaključio da se slika projektuje na mrežnjaču u obrnutom položaju [2, 7]. Iako je Kepler i sam bolovao od miopije, njegova tumačenja akomodacije nisu uključivala mogućnost prilagođavanja fokusa kod kratkovidih osoba, što odražava granice tadašnjeg znanja.

Christiaan Huygens je takođe razmatrao problematiku formiranja slike i akomodacije. Iako je ispravno uvideo da se slika na mrežnjači formira obrnuto, nije mogao objasniti na koji način mozak interpretira tu sliku kao uspravnu. Njegove ideje su nadopunjene i potvrđene eksperimentalno od strane Christoha Scheinera, koji je 1619. godine uspeo da dokaže inverziju slike na mrežnjači putem specifičnog eksperimenta sa dvostrukim otvorima [2, 8].

Huygens je smatrao da je osnovni uzrok miopije prekomerna konveksnost optičkog sistema oka i isticao je značaj konkavnih sočiva kao korektivnog sredstva [2]. Uprkos ovim naprednim razmatranjima, upotreba konkavnih sočiva dugo vremena nije bila široko prihvaćena. Neki autori, poput Albrehta von Graefea, tvrdili su da nošenje konkavnih sočiva može negativno uticati na strukturni integritet oka i smanjiti očnu cirkulaciju [3].

Oko 1720. godine, Hermann Boerhaave je naveo da je osnovni uzrok miopije prekomerno izduženje očne jabučice. Prema njegovim tvrdnjama, do elongacije može doći kao posledica infekcija, tumora ili urođenih faktora. Takođe je verovao da muške bebe imaju izraženije zakrivljene rožnjače u poređenju sa ženskim, te da duguljasti oblik glave može biti predisponirajući faktor za razvoj miopije [2]. Njegova pretpostavka o poboljšanju vida starenjem zbog sušenja očnih tkiva može se smatrati jednim od najranijih pokušaja objašnjavanja procesa emetropizacije. U istom periodu, lekar Georg Bartisch je izražavao skepsu prema upotrebi naočara. On nije jasno razlikovao refraktivne poremećaje, već je uopšteno govorio o "slabom vidu", upozoravajući da prekomerno fokusiranje na sitne predmete može dovesti do oštećenja vida [4].

Početak XIX veka postaje očigledno da je miopija učestalija među obrazovanim slojevima stanovništva, što je povezano sa povećanim vizuelnim opterećenjem u zatvorenim prostorijama [1, 3]. Međutim, šira prihvaćenost ove tvrdnje dolazi tek sa većim epidemiološkim studijama krajem XIX veka. U to vreme, čak su i životne navike poput pušenja razmatrane kao potencijalni faktori rizika za razvoj miopije.

Sve više pažnje se posvećivalo anatomskim i fiziološkim uzrocima miopije, uključujući vitalni turgor očne jabučice, debljinu rožnjače i sočiva, kao i sposobnost aksonalnog produžavanja očne osovine pod uticajem spoljašnjih faktora [2, 3]. Neki autori su navodili da povećana krvna zasićenost u predelu glave, trudnoća, porođaj i opstipacija mogu doprineti razvoju miopije, kao i da kontrakcije kosih očnih mišića, naročito kada su deci predmeti preblizu, mogu mehanički uticati na elongaciju oka.

Franz Beer je u svojim radovima isticao mogućnost da miopija može nastati usled urođenih malformacija očne jabučice ili stečenih faktora, kao što je preterano široko otvorena zenica. On je predložio radikalno rešenje za teške oblike miopije — ekstrakciju providnog sočiva, što predstavlja jedan od prvih opisanih pokušaja hirurške korekcije visoke miopije [3]. Njegov savremenik, Carl Ferdinand von Walther, primetio je veću učestalost miopije kod dece sa tamnijom kosom i spekulisao o mogućnosti genetskog nasleđivanja. On je predložio parcijalnu fragmentaciju sočiva kao alternativu potpunoj ekstrakciji, iako su se mnogi njegovi savremenici snažno protivili hirurškim intervencijama nad zdravim očima zbog rizika od nepovoljnih ishoda [4].

Arnold je isticao da spazmi ekstraokularnih mišića mogu izazvati miopiju, dok je prezbiopiju dovodio u vezu sa njihovom paralizom. Smatrao je da se tokom spazma očna jabučica vuče

prema dnu orbite, ali je kasnije revidirao ovu hipotezu, sugerišući da su ravni mišići ti koji vrše blagi, ali kontinuirani pritisak na najzakrivljeniji i najtanji deo beonjače [3]. Ovakva biomehanička objašnjenja otvorila su nova pitanja o ulozi očnih mišića u razvoju refraktivnih poremećaja.

U isto vreme počinje da se sve više prihvata pogled na miopiju ne kao patološko stanje, već kao fiziološku varijaciju. Jedan autor je naveo: „Miopno oko je prema emetropnom kao što je nizak čovek prema visokom“, ukazujući na ideju da refrakcione razlike mogu biti deo normalne varijabilnosti [4]. Istovremeno se beleže porodični obrasci refraktivnih grešaka, ukazujući na moguću genetsku osnovu.

Godine 1825, Jan Evangelista Purkinje zabeležio je pokušaj lečenja miopije stavljanjem kese sa gvožđem na oko, verujući da će magnetna sila poboljšati vid. Iako je sledećeg jutra primetio izvesno poboljšanje vida na daljinu, efekat je tumačen kao posledica pritiska, a ne magnetizma [1].

Christoph Ruete je isticao povezanost miopije sa konvergentnim škiljenjem i predlagao hiruršku korekciju presecanjem unutrašnjih očnih mišića kako bi se poboljšala paralelnost optičkih osa [3]. Takođe je dizajnirao uređaj nazvan "Miopodiorikon" koji je postepeno udaljavao tekst od očiju tokom čitanja, pokušavajući da reedukuje akomodaciju i promoviše bolju udaljenu percepciju [9].

Carl Ferdinand von Arlt, jedan od najznačajnijih oftalmologa XIX veka, primetio je da je miopija znatno učestalija u urbanim populacijama nego u ruralnim sredinama. Smatrao je da su deca koja od ranog uzrasta učestalo čitaju, pišu, vezu ili šiju znatno podložnija razvoju miopije [10]. Naveo je i da loši radni uslovi, poput nepravilnog osvetljenja, visoko postavljenih stolova, neadekvatne veličine pisma i monotonih vizuelnih zadataka, dodatno povećavaju rizik od razvoja kratkovidosti.

Arlt je bio skeptičan prema hirurškim zahvatima na očnim mišićima, smatrajući da oni ne doprinose poboljšanju vida i da predstavljaju nepotreban rizik [3]. Takođe je kritikovao pseudoterapije kao što je stavljanje gvozdениh opiljaka na oči, smatrajući ih placebo postupcima. U svojim istraživanjima, Arlt je takođe beležio pojave miopije izazvane zamagljenošću optičkih medija kod mladih osoba, tumačeći ih kao moguće uzroke refraktivnih grešaka.

Albrecht von Graefe je, za razliku od ranijih teorija, jasno tvrdio da je osnovni uzrok miopije elongacija očne jabučice, a ne promene u staklastom telu [10]. Njegova zapažanja

dodatno su potvrdila značaj aksijalne dužine oka kao ključnog faktora u razvoju kratkovidosti.

Uprkos napretku u razumevanju, teorijsko neslaganje o uzrocima miopije trajalo je više od tri veka. Pitanja poput: da li je miopija uzrokovana radom na blizinu i da li pogađa određene društvene slojeve ostajala su dugo bez konačnih odgovora. Delimično razjašnjenje počelo je da se nazire kroz statističke studije koje su upoređivale prevalenciju kratkovidosti među vojnim regrutima i akademskom populacijom. Goldschmidt (1968) je naveo da je od 10.000 vojnih regruta samo 12 odbijeno zbog miopije, dok je čak 25% studenata na Oksfordu nosilo naočare. Slična istraživanja sprovedena su i u Danskoj, gde je analizirano više od 7.500 regruta, podeljenih na one koji su obavljali rad na blizinu i one bez takvih zadataka. Miopija, definisana pragom od $-2,00$ dioptrije, bila je prisutna kod 18% radnika na blizinu [11].

U XVII veku, Claude Dechaes je opisao kako rupica može poboljšati vid kod miopije. On je sugerisao da suženi otvor ograničava difuzne svetlosne zrake i eliminiše perifernu difrakciju, omogućavajući jasniju sliku. Dechaes je takođe primećivao da stiskanje očnih kapaka pomaže smanjenju vertikalne distorzije [1].

Dalji napredak u razumevanju refraktivnih grešaka postignut je zahvaljujući Fransu Dondersu, koji je 1864. godine jasno razgraničio refraktivne anomalije (miopija, hipermetropija, astigmatizam) od poremećaja akomodacije [12]. Donders je istakao da se zakrivljenost rožnjače ne razlikuje značajno između emetropnih i ametropnih očiju, osim kod ekstremne miopije gde rožnjača može postati spljoštena. Takođe je primetio da su žene imale nešto manji radijus zakrivljenja rožnjače nego muškarci. Na osnovu analize više od 2.500 pacijenata, Donders je zaključio da miopija najčešće napreduje između 15. i 25. godine života, posebno kod viših stepena miopije. Kao uzroke progresije naveo je hronični pritisak očnih mišića tokom konvergencije, povišen intraokularni pritisak i kongestivne promene u očnom dnu. Ukazivao je da elongacija oka zahvata pretežno zadnji pol, usled nedostatka mehaničke potpore. Donders je naglašavao da kratkovidno oko nije zdravo oko, a uočio je i razliku u učestalosti miopije između privatne prakse i bolnica. Njegova analiza više od 1.500 očiju, od kojih je 700 bilo ilustrativno prikazano, pokazala je da je brzina progresije proporcionalna stepenima miopije. Kod visoke miopije beležio je znakove atrofije mrežnjače i horioideje, uključujući ono što je von Graefe nazvao zadnjim horioiretinitisom [13]. Takođe je opisivao peripapilarnu atrofiju kao svetliju zonu oko optičkog diska, sa vertikalnom orijentacijom duže ose, i beležio najranije znakove skleralne ektazije.

Savremena oftalmologija, zahvaljujući razvoju optičke koherentne tomografije (OCT),

omogućila je detaljnije definisanje promena na optičkom disku kod miopije. Identifikovane su četiri karakteristične zone:

- Zona α – područje sa nepravilnim rasporedom retinalnog pigmentnog epitela (RPE) i fotoreceptora, prisutno i kod normalnih očiju;
- Zona β – područje bez RPE i fotoreceptora, sa očuvanom Bruchovom membranom, povezano sa peripapilarnom atrofijom;
- Zona γ – između kraja Bruchove membrane i ivice optičkog diska, karakteristična za visoku miopiju;
- Zona δ – unutrašnja zona koja uključuje završetak sloja nervnih vlakana i viđena je kod ekstremne miopije [14,15].

Analiza ovih zona značajno doprinosi preciznijem razumevanju anatomskih promena i rizika za razvoj komplikacija kao što su miopna makulopatija, glaukom i peripapilarna atrofija. Ovi savremeni koncepti predstavljaju logični nastavak višestolećnog puta istraživanja miopije, od Aristotela do današnje kliničke prakse.

1.2. Epidemiologija

Savremene epidemiološke studije ukazuju na dramatičan porast prevalencije miopije širom sveta, sa izraženim varijacijama u zavisnosti od geografskih regiona, etničke pripadnosti, uzrasta i stepena urbanizacije [16]. Ovaj trend se sve više posmatra kao globalni javnozdravstveni problem, naročito zbog povezanosti miopije sa ozbiljnim komplikacijama vida u kasnijem životnom dobu.

Najnoviji podaci iz Severne Amerike pokazuju da prevalenca miopije među decom uzrasta 6–72 meseca iznosi 1,2% kod bele rase, 3,7% kod dece hispanskog porekla, 3,98% kod dece azijskog porekla i čak 6,6% među afroameričkom populacijom [17]. Ove brojke već u najranijem uzrastu ukazuju na izražene etničke razlike u pojavi miopije. U školskom uzrastu razlike postaju još izraženije. Neke studije beleže i više vrednosti, sa prevalencom koja premašuje 80% u urbanim sredinama Kine, Tajvana, Hong Konga i Južne Koreje, čime se miopija u ovim sredinama već klasifikuje kao epidemiološka kriza [18]. Globalno, prema metaanalizi 276 studija obuhvatajući više od 5 miliona ispitanika, prevalenca miopije kod dece i adolescenata porasla je sa 24,32% u 1990. godini na 35,81% u 2020. godini, sa projekcijama

daljeg rasta do 2050. godine [19].

Brojni faktori su identifikovani kao ključni za porast prevalencije miopije. Urbanizacija je među najznačajnijima – deca koja žive u gradovima imaju značajno veći rizik od razvoja miopije u odnosu na decu iz ruralnih sredina. Na primer, istraživanje sprovedeno u Dalianu (Kina) pokazalo je da je prevalenca miopije kod petnaestogodišnjaka iz urbanih sredina 73,1%, dok je u ruralnim oblastima ista brojka bila znatno niža – 36,8% [20].

Etnička pripadnost dodatno pojačava ove razlike – azijsko-američka deca beleže znatno višu prevalencu miopije u odnosu na pripadnike drugih etničkih grupa. Genetski faktori, u kombinaciji sa kulturnim obrascima obrazovanja i rada na blizinu, doprinose ovoj heterogenosti [21].

Pandemija COVID-19 dodatno je pogoršala situaciju. Zatvaranje škola, porast online nastave i ograničeno kretanje rezultirali su povećanjem vremena provedenog ispred ekrana i smanjenjem boravka na dnevnom svetlu. Studija He i saradnika, pokazala je da je prevalenca miopije među kineskom školskom decom porasla sa 15% na više od 30% tokom pandemijskog perioda [22].

Kod odraslih osoba, posebno u Istočnoj Aziji, prevalenca miopije ostaje visoka i u kasnijim decenijama života. Među mladim odraslima u urbanim sredinama ove regije, prevalenca iznosi između 65,5% i 96,5%, dok je u zapadnim zemljama znatno niža – u opsegu od 12,8% do 35,0% [23]. Ipak, razlike u prevalenci miopije među starijom populacijom postaju manje izražene, verovatno usled ranijeg manjeg vizuelnog opterećenja u detinjstvu.

Posebno zabrinjava patološka miopija (PM), koja predstavlja vodeći uzrok nepovratnog gubitka vida u azijskim populacijama. Longitudinalne studije pokazuju da 28,7% osoba sa visokom miopijom razvija znake PM, dok 65% osoba starijih od 70 godina sa visokim stepenom miopije već pokazuje izražene atrofijske promene. Globalne projekcije ukazuju da bi do 2050. godine više od 200 miliona ljudi moglo patiti od patološke miopije, naglašavajući potrebu za hitnim preventivnim javnozdravstvenim merama [16].

1.3. Podela miopije

Postoji više načina klasifikacije miopije – prema intenzitetu refraktivne greške, dobu početka, etiološkim mehanizmima i prisustvu degenerativnih promena. Sir Stewart Duke-Elder ukazivao je na nejasnoće u vezi sa nomenklaturom patološke miopije – nije znao da li da koristi izraze „progresivna”, „visoka“, „maligna“ ili „degenerativna“ miopija [3]. Degenerativnu miopiju definisao je kao "onu vrstu miopije koja je praćena degenerativnim promenama, posebno na

zadnjem segmentu očne jabučice". Isticao je da kriterijumi za definisanje degenerativne miopije moraju prevazići puku refraktometrijsku klasifikaciju i uključivati morfološke promene u oku.

Curtin je jedan od retkih autora koji je koristio pojam "sekundarna miopija" kao sinonim za patološku miopiju [24]. Termin "primarna" se, u nedostatku poznatih uzroka, koristi za idiopatsku miopiju koja nastaje usled aksijalnog izduženja oka. Sekundarna miopija se dijagnostikuje kada je uzrok jasan, poput katarakte, efekta lekova (npr. pilokarpin), dijabetesa melitusa, toksičnosti kiseonika ili prisustva genetskih sindroma sa okulom manifestacijom. Pseudomiopija, s druge strane, nastaje kao rezultat spazma cilijarnog mišića, akomodacionog grča ili noćne miopije, i obično je prolaznog karaktera. Zabeležen je slučaj miopije od -60,0 dioptrija, sa minimalnim fundusnim promenama, što ukazuje da visok stepen miopije ne mora nužno biti praćen ozbiljnom patologijom [24].

Predlog klasifikacije prema etiologiji i intenzitetu:

Miopija je refraktivna anomalija oka u opuštenom stanju sa sfernim ekvivalentom od -0,5 D ili manjim.

1. Primarna miopija (idiopatska):

- Jednostavna miopija: do -7,75 D
- Visoka miopija: $\geq -8,00$ D

2. Sekundarna miopija:

- Prestrma zakrivljenost rožnjače
- Bubrenje sočiva / katarakta / povećanje refraktivnog indeksa
- Dislokacija sočiva
- Lekovi (npr. pilokarpin)

3. Pseudomiopija:

- Spazam akomodacije
- Noćna miopija

Pre-miopija predstavlja stanje kod dece sa refrakcijom između +0,75 D i -0,50 D uz prisustvo faktora rizika za progresiju ka miopiji, zahtevajući pažljivo praćenje. Blaga miopija je od -0,50 D do -6,00 D, dok je visoka miopija: $\leq -6,00$ D

Pored ove podele, u svakodnevnoj praksi koristi se i funkcionalna klasifikacija:

- Aksijalna miopija: posledica elongacije optičke ose oka

- Refraktivna miopija: rezultat promena u zakrivljenosti rožnjače ili sočiva

Miopija je složeno multifaktorsko stanje, i svaka podela koja se oslanja isključivo na jedan kriterijum (etiologiju, intenzitet, uzrast) ima ograničenu vrednost. Kombinovane klasifikacije koje integrišu klinički kontekst, etiološke faktore, stepen refrakcije i prognozu pružaju korisniji okvir za razumevanje i upravljanje miopijom. Važno je da oftalmolozi, pedijatri i stručnjaci za javno zdravlje prepoznaju nijanse ovih kategorija kako bi mogli da efikasno usmere prevenciju, lečenje i edukaciju, na osnovu najnovijih kliničkih i epidemioloških dokaza [25, 26].

1.4. Patogeneza

1.4.1. Anatomske karakteristike oka i orbite

Nedavna istraživanja dugotrajne i kratkoročne evolucije ljudske orbite otkrivaju značajne morfološke promene koje mogu doprineti razvoju miopije. Smanjenje dubine orbite, redukcija prednje projekcije orbitalnih margina i, najvažnije, smanjenje ukupne zapremine orbite u istočnoazijskim populacijama ukazuju na potencijalni biomehanički rizik za elongaciju bulbusa [26, 27].

Relativna veličina očne jabučice u odnosu na ograničeni volumen orbite predstavlja važan faktor u patogenezi miopije. Pretpostavlja se da pojedincima sa disproporcionalno velikim očima unutar manjih orbita nedostaje dovoljno prostora za normalnu distribuciju pritiska, što vodi ka kompresiji, izobličenju i elongaciji očne jabučice tokom ontogeneze i evolucije [28]. Ove promene u biomehanici orbite i globe objašnjavaju delimično i veću prevalenciju miopije u istočnoazijskim populacijama. Nove tehnologije, poput visokorezolutivnog MRI i 3D rekonstrukcija, omogućile su kvantitativnu analizu odnosa između anatomije orbite i razvoja aksijalne elongacije, dodatno potvrđujući ovu hipotezu [29].

1.4.2. Snižene vrednosti vitamina D3

Još sredinom 20. veka, Laval (1938) je prvi izneo hipotezu da nedostatak vitamina D može imati ulogu u etiologiji miopije. On je primetio da su niže koncentracije vitamina D povezane sa većim rizikom od razvoja refrakcionih grešaka, uključujući miopiju.(30). Modernija istraživanja su dodatno ojačala ovu hipotezu. Mutti i Marks (2011) su pokazali da adolescenti sa miopijom imaju značajno niže serumske nivoe 25-hidroksivitamina D [25(OH)D] u

poređenju sa kontrolnim grupama. U maloj kohorti od 22 ispitanika, miopni pacijenti su imali značajno smanjene vrednosti 25(OH)D, sugerišući moguću ulogu deficita vitamina D kao faktora rizika [31].

Studija sprovedena u korejskoj adolescentskoj populaciji takođe je pokazala slične rezultate. Choi i saradnici (2014) su pronašli da niže koncentracije 25(OH)D koreliraju sa višom prevalencijom miopije, čak i nakon korekcije za potencijalne konfuzne faktore kao što su telesna aktivnost i vreme provedeno napolju [32].

S obzirom da je glavni izvor vitamina D endogena sinteza nakon izlaganja UVB zračenju, promene u ponašanju koje uključuju smanjenje boravka na otvorenom prostoru mogu dodatno pogoršati ovaj deficit [33, 34]. Urbanizacija, povećano vreme provedeno u zatvorenim prostorima i širenje upotrebe elektronskih uređaja doprinose ovom globalnom trendu.

1.4.3. Raine studija – longitudinalni dokazi

Jedan od najvažnijih longitudinalnih izvora podataka o povezanosti vitamina D i miopije je "Raine Study" u Zapadnoj Australiji [35]. Tokom 20-godišnjeg praćenja, analizirani su nivoi serumske koncentracije 25(OH)D i njihova povezanost sa refrakcionim statusom ispitanika. Miopija je definisana kao srednji sferni ekvivalent (MSE) oba oka $\leq -0,5$ dioptrije. Pored standardne autorefraktometrije nakon cikloplegije, ukupna izloženost sunčevim UV zracima procenjena je korišćenjem inovativne metode UV autofluorescencije konjunktive (CUVAF) [36].

Rezultati su pokazali:

- Niži nivoi 25(OH)D koreliraju sa višom prevalencijom miopije,
- Manja površina CUVAF-a (manje izlaganje sunčevoj svetlosti) povezana je sa većim rizikom za razvoj miopije,
- Ove asocijacije su bile nezavisne od poznatih faktora rizika kao što su pol, telesna aktivnost i genetsko nasleđe [35].

1.4.4. Uticaj životnog stila na razvoj miopije

Brojne epidemiološke studije ukazale su na to da životni stil predstavlja jedan od ključnih faktora za nastanak i progresiju miopije. Sherwin i Mackey su naglasili da promenjeni obrasci ponašanja, uključujući smanjeno vreme provedeno na otvorenom prostoru, značajno doprinose rastu prevalencije miopije, posebno u zemljama Istočne Azije [37]. U ovim populacijama

primećeno je rapidno povećanje učestalosti miopije, što ukazuje da osim genetske predispozicije, i promene u načinu života imaju ključnu ulogu.

Skraćeno vreme provedeno na otvorenom prostoru i produženo angažovanje u aktivnostima koje zahtevaju rad na blizinu, poput korišćenja kompjutera, čitanja i učenja, identifikovani su kao značajni faktori rizika. Jones i saradnici pokazali su da deca sa povećanim vremenom provedenim u sportskim i spoljnim aktivnostima imaju smanjenu verovatnoću razvoja miopije, bez obzira na porodičnu anamnezu [38]. Slične nalaze izneli su Rose i saradnici, potvrđujući da produženo izlaganje dnevnom svetlu smanjuje prevalenciju miopije kod dece [39]. Slično su Dirani i saradnici, kao i Low i kolege, pokazali da je boravak na otvorenom ključan protektivni faktor kod adolescenata i predškolske dece u Singapuru [40].

Ova hipoteza o protektivnom efektu vremena provedenog napolju dodatno je potvrđena u nekoliko prospektivnih randomizovanih studija. Jones-Jordan i saradnici su pokazali da povećano vreme provedeno na dnevnom svetlu usporava progresiju miopije kod dece sa ranom pojavom refrakcionih grešaka [41]. Guo i saradnici su u longitudinalnoj studiji sprovedenoj u Pekingu takođe potvrdili da produženi boravak na otvorenom značajno smanjuje miopski pomak u refrakciji tokom jedne godine praćenja [42].

Mehanizmi kojima vreme provedeno na otvorenom smanjuje rizik od miopije verovatno uključuju stimulaciju retinalne dopaminske aktivnosti, koja inhibira aksijalnu elongaciju oka, kao što sugerišu eksperimentalna istraživanja na životinjskim modelima.

1.4.5. Genetika

Genetski faktori takođe imaju značajnu ulogu u patogenezi miopije. Već početkom XX veka, Steiger je ukazao na genetski osnov refrakcionih grešaka. Studije blizanaca dosledno pokazuju višu konkordancu refrakcione greške kod monozigotnih blizanaca u poređenju sa dizigotnim, što potvrđuje postojanje snažnog genetskog uticaja. Heritabilnost refrakcije u različitim populacijama procenjena je na 70 do 90% [40].

Identifikovano je više genetskih lokusa koji su povezani sa razvojem visokog stepena miopije. Među najznačajnijim su lokusi na hromozomima Xq28 (MYP1), 18p11.31 (MYP2), 12q23–24 (MYP3), 7q36 (MYP4) i 17q21–22 (MYP5). Umerena i niskogradusna miopija povezana je sa lokusima na 22q12 (MYP6), 11p13 (MYP7), 3q26 (MYP8) i 4q12 (MYP9) [43]. Ovi nalazi ukazuju da je miopija poligenско oboljenje, sa učestvovanjem brojnih alela u različitim podtipovima bolesti.

Posebno je zanimljivo otkriće potencijalne povezanosti polimorfizama receptora za vitamin D (VDR) sa rizikom za razvoj miopije. Polimorfizmi unutar VDR gena identifikovani su u nekoliko populacija i povezani sa kako niskogradusnom, tako i visokom miopijom, premda rezultati studija ostaju delimično kontradiktorni i zahtevaju dalje validacije [35].

1.4.6. Akomodacija

U pogledu funkcionalne akomodacije, brojni dokazi ukazuju da nepravilnosti akomodacije igraju ulogu u razvoju miopije. Deca koja kasnije razvijaju miopiju često pokazuju veća akomodaciona zaostajanja tokom obavljanja zadataka na blizinu [45]. Studije na životinjskim modelima potvrđuju da neadekvatan ili zamagljen vizuelni stimulus može ometati normalan proces emetropizacije i izazvati elongaciju očne jabučice, što dovodi do razvoja miopije [46]. Manipulacijom vizuelnog okruženja, poput zatamnjenog vida ili upotrebe negativnih sočiva, eksperimentalno se indukuje elongacija bulbusa i razvoj miopije, što dodatno potvrđuje značaj akomodacije i fokalnog stimulusa u regulaciji rasta oka.

1.4.7. Šangajska studija

Jedan od važnih doprinosa razumevanju vaskularnih promena kod miopije potiče iz takozvane Šangajske studije sprovedene 2015. godine na Šangajskom univerzitetu. U ovoj studiji, kod mladih odraslih osoba bez znakova patološke miopije sprovedena su detaljna oftalmološka ispitivanja, uključujući biomikroskopiju, merenje vidne oštine, intraokularnog pritiska, aksijalne dužine oka i debljine rožnjače, kao i OCT angiografiju [47]. Svi ispitanici imali su najbolju korigovanu vidnu oštrinu od najmanje 20/20, sferni ekvivalent od -0.5 dioprije ili manji, normalan intraokularni pritisak i uzrast između 18 i 32 godine. Ispitanici sa bilo kakvom sistemskom bolešću, prethodnim očnim traumama, hirurškim intervencijama ili prisustvom miopnih degenerativnih promena bili su isključeni iz studije. Rezultati Šangajske studije omogućili su detaljnu kvantifikaciju promena u vaskularnoj gustini retine kod miopnih pacijenata i otvorili nova istraživačka polja za primenu OCT angiografije kao alata za rano otkrivanje i praćenje mikrovaskularnih promena kod visokog stepena miopije.

1.5. Strukturne komplikacije miopije

Viši stepeni miopije povezani su sa nizom strukturnih promena koje zahvataju sve slojeve oka – od mrežnjače i retinalnog pigmentnog epitela (RPE), preko Bruchove membrane i horoidee, do sklere i glave optičkog nerva. Ove promene nisu samo morfološki incidenti, već predstavljaju progresivni patofiziološki proces koji, ukoliko se ne prepozna i ne prati adekvatno,

može dovesti do ireverzibilnog gubitka vida. Zbog toga je od suštinskog značaja jasno definisati i razumeti pojam patološke miopije [48]. Napredni dijagnostički modaliteti poput OCT i OCTA omogućili su preciznu vizualizaciju patoloških promena koje ranije nisu mogle biti detektovane [49].

Važno je napomenuti da se definicija patološke miopije odnosi isključivo na strukturne promene zadnjeg segmenta i njihove funkcionalne posledice. Iako se često izjednačava sa visokom kratkovidnošću, dijagnostički kriterijumi koji se oslanjaju isključivo na refrakcioni prag, mogu biti nepouzdan. Naime, brojna istraživanja pokazuju da miopska makulopatija i zadnji stafilomi mogu nastati i kod očiju sa refrakcijom manjom od -5,00 D ili aksijalnom dužinom manjom od 26,5 mm [50].

Jedna studija iz Tajvana je pokazala da se zadnji stafilomi mogu identifikovati i kod pacijenata sa aksijalnom dužinom manjom od 26,5 mm, potvrđujući da strukturni nalazi imaju primat nad pukim refraktivnim parametrima [50]. Slično, pacijenti koji su bili podvrgnuti refraktivnim procedurama (npr. implantacija fakičnih intraokularnih sočiva, ekstrakcija katarakte, LASIK) mogu imati normativne refraktivne vrednosti, ali i dalje nose rizik od razvoja patoloških promena zbog nepromenjene aksijalne dužine i biomehaničke slabosti sklere [51]. Longitudinalne studije su pokazale da prevalenca patoloških promena raste sa godinama čak i pri istoj refraktivnoj vrednosti, ukazujući da je starosni faktor ključan za procenu rizika [52]. Zato uključivanje fiksnih refrakcionih granica u definiciju patološke miopije može biti problematično i ograničiti uporedivost epidemioloških i kliničkih studija [53].

1.5.1. Podela patološke miopije

Termin „patološka miopija“ obuhvata pojavu strukturnih komplikacija koje su posledica prekomernog aksijalnog izduženja očne jabučice i koje imaju direktan potencijal da kompromituju centralni vid. Za razliku od „degenerativne miopije“, koja podrazumeva atrofiske promene, patološka miopija uključuje i tracione i neovaskularne komponente [48]. META-PM grupa (Meta-Analysis for Pathologic Myopia) predložila je standardizovani klasifikacioni sistem koji kombinuje nalaze fundus fotografije i OCTA. Patološka miopija se u ovom kontekstu definiše ne kroz refraktivni status ili aksijalnu dužinu, već kroz prisustvo specifičnih komplikacija kao što su:

- miopska makulopatija,
- zadnji stafilom,

- miopijska choroidalna neovaskularizacija (CNV),
- miopijska trakcijska makulopatija,
- neuropatija optičkog nerva [48, 53].

Važno je naglasiti da dužina očne jabučice jeste rizični faktor, ali ne može biti jedini kriterijum za dijagnozu. Zabeleženi su slučajevi zadnjih stafiloma i miopskih degeneracija kod pacijenata sa aksijalnom dužinom manjom od 26,5 mm, a refraktivne intervencije dodatno komplikuju kliničku procenu rizika [50].

1.5.2. Klasifikacija miopskih makularnih komplikacija: WHO i META-PM pristup

Komplikacije patološke miopije obuhvataju čitav niz strukturnih promena koje zahvataju više slojeva očnog tkiva i manifestuju se kroz različite kliničke entitete. Zbog toga je neophodno postojanje sistematizovanih definicija koje precizno opisuju stanja obuhvaćena pojmom patološke miopije. Kao i kod drugih oftalmoloških entiteta, postoji značajna varijacija u terminologiji i neslaganja u dijagnostičkim kriterijumima među različitim autorima i institucijama [48].

Klinička modifikacija ICD-10 sistema (ICD-10-CM) klasifikuje pet glavnih stanja pod terminom "degenerativna miopija":

1. Horioidalna neovaskularizacija (CNV),
2. Makularne rupe,
3. Ablacija mrežnjače,
4. Foveoschiza,
5. Druge makularne degeneracije povezane sa miopijom [16].

Pored toga, u literaturi se koriste i drugi izrazi za slične promene, kao što su: miopska makularna degeneracija, miopska makulopatija, horioretinalna atrofija i miopski CNV [48].

Svetska zdravstvena organizacija (WHO) je u svojim najnovijim dokumentima predložila upotrebu termina miopska makularna degeneracija (MMD) kao opšti okvir za klasifikaciju više ICD entiteta. MMD je definisana kao: "Stanje koje ugrožava vid, koje se javlja kod osoba sa miopijom – obično visokom – i koje uključuje difuznu, neujednačenu makularnu atrofiju, prisustvo lacquer cracks, CNV i fibrotične mrlje".

Nasuprot tome, studijska grupa META-PM (Meta-Analysis for Pathologic Myopia) favorizuje termin miopska makulopatija (MM) i razvila je stepenovanu klasifikaciju zasnovanu na fundus fotografiji i OCT nalazima:

- Kategorija 0: Bez degenerativnih lezija,
- Kategorija 1: Teselirano očno dno (mozaik pigmentacije),
- Kategorija 2: Difuzna horioretinalna atrofija,
- Kategorija 3: Pegasta (patchy) atrofija,
- Kategorija 4: Makularna atrofija [48].

Uz to, META-PM definiše tri dodatne „plus“ karakteristike koje se mogu pojaviti u bilo kojoj kategoriji:

- Lacquer cracks (prekidi Bruchove membrane),
- Miopska choroidalna neovaskularizacija (CNV),
- Fuchsove mrlje (fibrotični ožiljci nastali nakon CNV) [48].

Ova klasifikacija je izrazito korisna u kliničkoj praksi jer omogućava standardizovano praćenje progresije bolesti i evaluaciju terapijskih efekata. Međutim, izveštaj WHO-a ukazuje da je META-PM sistem previše kompleksan za terenska istraživanja i brze epidemiološke ankete (World Health Organization, 2019). Za potrebe RAAB (Rapid Assessment of Avoidable Blindness) anketa, predložena je pojednostavljena definicija miopske makularne degeneracije:

RAAB definicija MMD:

- Osoba sa smanjenom vidnom oštrinom koja se ne može korigovati stenopeičkim otvorom, i kod koje:
 1. Direktna oftalmoskopija pokazuje pjegastu atrofiju retine uz refraktivno sočivo
< -5,00 D, ili
 2. Refraktivno sočivo < -10,00 D bez drugih vidljivih uzroka za gubitak vida (World Health Organization, 2019).

Ova definicija omogućava brzu klasifikaciju u epidemiološkim uslovima sa ograničenim

resursima, ali nije pogodna za detaljnu kliničku dijagnostiku ili naučne analize koje zahtevaju višemodalne metode [48].

U savremenoj literaturi termini miopska makularna degeneracija (MMD) i miopska makulopatija (MM) se često koriste kao sinonimi, ali postoje značajne razlike u pristupu i nameni ovih termina. WHO koristi termin MMD u okviru populacionih istraživanja, dok META-PM klasifikacija MM služi za kliničku i epidemiološku standardizaciju u specijalističkim uslovima [48].

1.5.3. RAAB definicija miopske makularne degeneracije

RAAB definicija MMD podrazumeva osobu sa oštećenjem vida koje se ne može korigovati stenopeičkim otvorom, a za koju važe jedan od sledećih kriterijuma:

1. Direktna oftalmoskopija pokazuje dodatno sočivo $< -5,00$ D uz nalaz zakrpljene (patchy) atrofije retine, ili
2. Refraktivno sočivo $< -10,00$ D, čak i bez jasno vidljivih atrofičnih promena, ako nema drugih uzroka smanjenja vidne oštine.

Ova definicija omogućava brzu trijažu i klasifikaciju u epidemiološkim uslovima sa ograničenim resursima, ali nije pogodna za preciznu kliničku dijagnostiku, terapijsko praćenje ili složene naučne analize koje zahtevaju multimodalne dijagnostičke metode [54].

META-PM klasifikacija, iako klinički relevantna i sveobuhvatna, prvenstveno je zasnovana na analizi fundus fotografija i koristi se u longitudinalnim istraživanjima prirodnog toka bolesti i kliničkim ispitivanjima terapijskih pristupa [48]. Međutim, ona ne obuhvata u potpunosti sve funkcionalne i strukturalne aspekte patološke miopije.

Za adekvatnu procenu pacijenata sa patološkom miopijom, pored vizuelne analize fundusa, neophodne su i dodatne dijagnostičke metode:

- Optička koherentna tomografija (OCT),
- Autofluorescencija (AF),
- Fluoresceinska angiografija (FA),
- Indocijaninska zelena angiografija (ICG),
- Ultraširoko ugaono snimanje ocnog dna

- Magnetna rezonanca (MRI) za procenu dubokih struktura [49].

Promene poput zadnjeg stafiloma ne mogu se u potpunosti proceniti običnom oftalmoskopijom ili standardnom fotografijom i zahtevaju sofisticiranije metode vizualizacije [26, 56]. S obzirom na ove zahteve, predložena je trodimenzionalna klasifikaciona matrica za patološku miopiju:

1. RAAB-prilagođena definicija — zasnovana na osnovnim oftalmoskopskim i refraktivnim kriterijumima, pogodna za epidemiološka istraživanja u uslovima ograničenih resursa [55].
2. Standardizovana fotografska klasifikacija — kao što je META-PM, namenjena za longitudinalne studije i klinička ispitivanja [48].
3. Detaljna funkcionalno-strukturna klasifikacija — koja integriše nalaze OCT, AF, FA, ICG i MRI, zajedno sa funkcionalnim testovima vida [55].

Trenutno, ni "miopska makularna degeneracija (MMD)" ni "miopska makulopatija (MM)" nisu zvanično uvedeni u ICD-11, što dodatno komplikuje standardizaciju klasifikacije (World Health Organization, 2019).

Choroidalna neovaskularizacija (CNV) je jedna od najozbiljnijih komplikacija patološke miopije, vodeći uzrok ireverzibilnog gubitka centralnog vida [53]. U okviru META-PM klasifikacije, CNV se definiše kao jedna od ključnih "plus" karakteristika miopske makulopatije. Fuchsove mrlje (fibrotični ožiljci) predstavljaju završnu fazu ovog patološkog procesa (48). Na osnovu kliničkog toka, CNV u visokoj miopiji može se podeliti u tri faze:

1. Aktivna faza — prisustvo eksudacije, subretinalne tečnosti, hemoragije i edema,
2. Fibrotična faza — stvaranje fibroznog tkiva (Fuchsova mrlja),
3. Atrofična faza — razvoj progresivne makularne atrofije sa izraženim gubitkom vida [49].

Važno je istaći da iako trenutna ICD-11 kategorizacija koristi termin "CNV u visokoj miopiji", CNV se može javiti i kod pacijenata sa umerenom miopijom ili drugim uzrocima, pa se sve više preporučuje termin "CNV kod patološke miopije" [48].

1.5.4. Makularne ruptуре, foveoschiza i miopska traciona makulopatija

Makularne rupe, lamelarne defekte i retinoschizu često nalazimo kod pacijenata sa patološkom

miopijom, naročito u prisustvu zadnjeg stafiloma i izraženog aksijalnog izduženja očne jabučice (56,57). Iako ove komplikacije nisu direktno obuhvaćene zvaničnom definicijom miopske makularne degeneracije (MMD) prema SZO niti META-PM klasifikacijom, njihova klinička važnost nalaže da budu razmatrane kao posebne dijagnostičke kategorije, sa posebnim fokusom na etiopatogenezu i terapijske implikacije.

Trenutno važeći dijagnostički sistemi, poput ICD-10-CM, koriste termin "degenerativna miopija sa foveoschizom", što implicira da je patološki proces lokalizovan primarno u fovealnoj regiji. Međutim, savremene optičke koherentne tomografije (OCT) pružile su jasne dokaze da foveoschiza kod visoke miopije često zahvata i parafovealna i perifovealna područja, a ne isključivo centralnu foveu. Takođe je utvrđeno da foveoschiza može koegzistirati sa lamelarnim makularnim rupturama i da u određenim slučajevima može progresirati ka lokalizovanoj ablaciji mrežnjače [49].

Ključni patogenetski mehanizam koji stoji u osnovi ovih promena jeste postojanje vitreoretinalne ili intraretinalne trakcije, što znači da abnormalne sile povlačenja deluju između staklastog tela i mrežnjače, ili unutar samih slojeva retine. Ove tracione sile su dodatno pojačane anatomskim abnormalnostima zadnjeg segmenta oka, kao što su posteriorni stafilomi, prisustvo epiretinalnih membrana i perzistencija adhezivnog vitreusa [48, 57].

Kako bi se obuhvatili svi ovi oblici promena pod zajedničkim etiološkim okvirom, uveden je termin miopska traciona makulopatija (MTM). Ovaj pojam tačnije odražava osnovni patogenetski mehanizam i omogućava klasifikaciju širokog spektra traksijskih poremećaja unutar jedinstvenog kliničkog entiteta (58). U okviru MTM koncepta identifikovani su različiti oblici strukturnih oštećenja, uključujući miopsku retinoschizu, lamelarne makularne rupe, pune makularne rupe, fovealne i perifovealne ablacije retine, kao i zadnje retinalne protruzije ili elevacije.

Prepoznavanje MTM u kliničkoj praksi ima značajan terapijski potencijal. Naime, pojedini oblici bolesti, kao što su izražene fovealne ablacije ili pune makularne rupe sa progresivnim padom vidne oštine, indikovani su za hiruršku intervenciju. Standardne procedure uključuju pars plana vitrektomiju, peeling unutrašnje limitantne membrane (ILM peeling) i primenu plinske tamponade sa ciljem reaproksimacije retinalnih slojeva i stabilizacije makularne arhitekture. Nasuprot tome, manje izražene forme retinoschize, naročito one koje ne dovode do značajnog pada vidne funkcije, mogu zahtevati samo konzervativno praćenje, uz redovno OCT snimanje i evaluaciju progresije promena [49, 58].

OCT tehnologija, sa svojom sposobnošću detaljnog prikaza slojeva mrežnjače, danas predstavlja nezamenjiv dijagnostički alat u evaluaciji MTM. Redovnim OCT praćenjem moguće je detektovati rane znake progresije bolesti, identifikovati pacijente koji će imati benefit od pravovremene hirurške intervencije i, u određenim slučajevima, optimizovati vremensko određivanje trenutka za operaciju.

Dublje razumevanje patogeneze miopske tracione makulopatije omogućava ne samo pravilnu dijagnozu, već i proaktivno upravljanje bolešću. Rana identifikacija visokorizičnih pacijenata i odgovarajuća terapijska strategija mogu imati ključnu ulogu u očuvanju centralne vidne funkcije, čime se značajno unapređuje kvalitet života osoba sa visokom miopijom.

1.5.5. Kratkovidna traciona makulopatija

Kratkovidna traciona makulopatija (MTM) predstavlja klinički entitet koji obuhvata širok spektar strukturnih promena u makularnom području visoko miopičnih očiju, a koje su rezultat delovanja mehaničkih traksijskih sila iz više pravaca [56, 57]. U kliničkoj praksi najčešće manifestacije MTM uključuju razvoj miopske retinoschize u makularnoj regiji, formiranje lamelarnih makularnih rupa, kao i pojavu fovealne i perifovealne ablacije retine [49, 58].

Osnovni patogenetski mehanizmi koji dovode do ovih promena uključuju kombinaciju anteroposteriornih i tangencijalnih trakcija. Anteroposteriorna trakcija najčešće nastaje usled adherentnog zadnjeg vitreusa, naročito u prisustvu zadnjeg stafiloma, dok tangencijalne sile potiču od epiretinalnih membrana (ERM) i napetosti unutrašnje limitantne membrane (ILM). Dodatnu komponentu predstavlja trakcija koju stvaraju retinalni krvni sudovi i glijalne veze, što dodatno destabilizuje mrežnjaču [57]. Karakteristično je da se MTM gotovo isključivo razvija u očima sa izraženim elongacijama aksijalne dužine i prisustvom posteriornog stafiloma, koji značajno doprinosi nepravilnoj raspodeli mehaničkih sila na mrežnjači [56, 59].

Pored promena koje pogađaju slojeve retine, važno je naglasiti da su defekti Bruchove membrane takođe česta i značajna komplikacija u okviru patološke miopije. Ove lezije karakterišu nedostatak ili prekid kontinuiteta Bruchove membrane, uz istovremeni gubitak retinalnog pigmentnog epitela (RPE) i horiokapilarisa, kao i izraženo stanjenje ili potpuni gubitak sloja fotoreceptora i Sattlerovog sloja horoideje [59]. Defekti Bruchove membrane mogu nastati spontano kao posledica progresivne atrofije u sklopu visokomiopske degeneracije, ili mogu biti povezani sa širenjem lacquer cracks, koji prethode njihovom formiranju. Klinički gledano, ove lezije dovode do formiranja lokalizovanih apsolutnih skotoma sa nepravilnim granicama i nepredvidivim tokom, čime predstavljaju značajan

prognostički indikator za dalji funkcionalni ishod kod pacijenata [59].

U dijagnostičkom pristupu, optička koherentna tomografija (OCT) ostaje centralni alat u detekciji i praćenju MTM. Pomoću OCTA moguće je detaljno analizirati strukturu retinalnih slojeva, identifikovati rane znake retinoschize, ablacije ili rupturiranih zona, kao i pratiti dinamiku progresije ovih promena tokom vremena [49]. U slučajevima kada postoji sumnja na dublje strukturne promene, kao što su složene ablacije ili defekti Bruchove membrane, dodatne metode kao što su OCT angiografija (OCTA) i ultraširokougaono snimanje fundusa mogu pružiti dragocene informacije o perfuziji i integritetu dubokih vaskularnih slojeva [56].

Terapijski pristup kod MTM zavisi od stadijuma bolesti i prisutnih simptoma. Početni stadijumi, naročito oni bez značajnog pada vidne oštine, često se tretiraju konzervativno uz redovno serijsko OCT praćenje, bez potrebe za trenutnom intervencijom [58]. Sa druge strane, uznapredovali oblici bolesti, posebno oni koji uključuju razvoj fovealne ablacije, progresiju retinoschize ili izražen gubitak vida, zahtevaju hirurško lečenje. Standardne procedure obuhvataju pars plana vitrektomiju (PPV), peeling unutrašnje limitantne membrane (ILM peeling) i primenu plinske ili silikonske tamponade, sa ciljem reaproksimacije retinalnih slojeva i stabilizacije makularne arhitekture. U određenim kompleksnim slučajevima može biti potrebna i primena segmentalne retinotomije [57].

Komplikacije koje se mogu javiti nakon intervencije, kao što su makularna ruptura, progresija atrofije ili neadekvatno prijanjanje mrežnjače, zahtevaju pažljivo postoperativno praćenje i individualno prilagođene protokole rehabilitacije. Pravovremeno prepoznavanje i tretiranje ovih komplikacija ključno je za očuvanje preostale funkcionalne vidne oštine kod pacijenata sa visokom miopijom i MTM-om.

1.5.6. Nemakularne strukturne komplikacije patološke miopije

Iako su makularne komplikacije najčešće u fokusu istraživanja patološke miopije, nemakularne strukturne promene takođe značajno doprinose ukupnom morbiditetu kod ovih pacijenata. Dve glavne kategorije nemakularnih komplikacija uključuju promene na optičkom nervu i ablaciju mrežnjače. Važno je naglasiti da ove promene nisu formalno obuhvaćene definicijama miopske makularne degeneracije (MMD) niti miopske makulopatije (MM), što dodatno opravdava potrebu za njihovim posebnim razmatranjem [56].

Jedna od najvažnijih nemakularnih promena tiče se optičkog nerva i peripapilarnog regiona. Prekomerno aksijalno izduženje oka kod visoke miopije dovodi do niza anatomskih promena

koje obuhvataju peripapilarnu atrofiju, nagnutost optičkog diska i razvoj stečenog megalodiskusa [60, 61]. Širenje diska i proširenje takozvane peripapilarne delta zone često su praćeni kliničkim promenama koje mogu imitirati glaukomatoznu neuropatiju. Studije su pokazale da kod očiju sa aksijalnom dužinom manjom ili jednakom 27,4 mm postoji značajna povezanost između glaukomatozne neuropatije i povišenog intraokularnog pritiska, dok kod očiju sa aksijalnom dužinom većom od 27,5 mm takva povezanost nije potvrđena [62]. Ovaj nalaz je doveo do uvođenja termina „optička neuropatija nalik glaukomu povezana sa miopijom“, koja se definiše kao gubitak neuroretinalnog oboda i povećanje ekskavacije optičkog diska u visoko miopičnim očima koje pokazuju makrodiskus i izraženu peripapilarnu atrofiju, ali sa očuvanim normalnim intraokularnim pritiskom (56). Danas se sve više prihvata mišljenje da ova forma neuropatije, zajedno sa miopskom trakcionom makulopatijom (MTM), predstavlja integralni deo spektra patološke miopije.

Pored promena na optičkom nervu, ablacija mrežnjače je još jedna ozbiljna komplikacija koja se značajno češće javlja kod pacijenata sa visokom miopijom u odnosu na one bez miopije, a takođe se manifestuje u ranijem životnom dobu [49, 63]. Glavni mehanizmi koji dovode do ablacije uključuju rešetkastu degeneraciju periferne mrežnjače, kao i promene u staklastom telu koje doprinose razvoju vitreoretinalne trakcije. Rezultati studija pokazuju da je rešetkasta degeneracija prisutna u oko 60% slučajeva ablacije kod visoko miopičnih očiju, dok se ista patologija nalazi u oko 20% slučajeva ablacije kod osoba bez izražene miopije [63]. Iako je rizik značajno veći kod visoko miopičnih pacijenata, većina slučajeva ablacije mrežnjače u ukupnoj populaciji ipak se dešava kod osoba koje nemaju visoku miopiju, što je razlog zbog kojeg se ablacija mrežnjače ne uključuje striktno u užu definiciju patološke miopije [62].

Važan segment u razumevanju nemakularnih promena kod visoke miopije odnosi se i na vaskularne alteracije. Iako su vaskularne promene poznate još od ranijih decenija, tek sa razvojem modernih tehnologija postalo je moguće kvantitativno ih analizirati. Klasične metode, kao što su fluoresceinska angiografija (FA), pružale su pouzdane informacije o perfuziji, ali su bile invazivne i ograničene u pogledu kvantitativne analize. Doppler ultrazvuk, s druge strane, bio je koristan za merenje protoka u većim krvnim sudovima, ali nije omogućavao detaljan uvid u kapilarnu mikrocirkulaciju [49].

Uvođenje optičke koherentne tomografije angiografije (OCTA), naročito uz primenu algoritama kao što je Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography (SSADA), omogućilo je neinvazivno, slojevito i visoko rezolutivno prikazivanje perfuzije retine. OCTA tehnologija omogućava kvantifikaciju vaskularne gustine u različitim slojevima mrežnjače sa

visokim stepenom ponovljivosti i pouzdanosti rezultata [56, 64].

Naš cilj je bio da kod mladih odraslih osoba sa visokom miopijom, koji još uvek imaju očuvanu vidnu oštrinu, izvršimo kvantitativnu analizu perfuzije makularne regije. Takođe, nastojali smo da ispitamo povezanost između strukturnih karakteristika mrežnjače i parametara vaskularne gustine, sa posebnim fokusom na identifikaciju ranih prediktivnih obrazaca koji bi mogli ukazivati na povećan rizik za razvoj ozbiljnijih komplikacija povezanih sa progresijom miopije.

1.6. Najčešća oštećenja očnog dna kod visoke miopije

Visoka miopija predstavlja jedan od vodećih uzroka trajnog gubitka vida u radno sposobnoj populaciji, pri čemu njene komplikacije daleko nadilaze prosto korektivno rešavanje refraktivnog defekta (56). Razumevanje strukturnih promena koje se javljaju kao posledica progresivne elongacije očne jabučice omogućeno je razvojem visoko rezolutivne optičke koherentne tomografije (OCT), koja je unela revoluciju u vizualizaciju unutrašnjih struktura oka [49].

OCT tehnologija, kao neinvazivna metoda, omogućila je detaljan uvid u mikrostrukturne promene mrežnjače, horoidee i staklastog tela, posebno kod pacijenata sa aksijalnom miopijom [56]. Tokom elongacije bulbusa dolazi do biomehaničkog istežanja ovih očnih struktura, što dovodi do niza mikrostrukturnih oštećenja koja su ranije bila teško dostupna dijagnostičkom posmatranju putem klasičnih metoda kao što su oftalmoskopija, fluoresceinska angiografija ili ultrazvuk [64]. Zahvaljujući sposobnosti OCTA da u realnom vremenu prikazuje preseke tkiva sa visokom rezolucijom, danas je moguće detektovati čitav spektar promena koje prethodno nisu bile prepoznate u kliničkoj praksi [49].

Najčešće identifikovane promene uključuju miopsku retinoschizu, odnosno intraslojnu separaciju mrežnjače, paravaskularne intraretinalne separacije i formiranje cističnih šupljina, lamelarne i pune makularne rupe, peripapilarne intrahoroidalne kavitacije, tracione separacije unutrašnje limitantne membrane (ILM), kao i formiranje posteriornih epiretinalnih i epioroidalnih membrana [56, 65]. Ove patološke promene često se razvijaju postepeno i mogu ostati potpuno asimptomatske u ranim stadijumima bolesti, čime postaju posebno opasne za pacijente sa visokom miopijom. S obzirom na to da njihova klinička manifestacija često izostaje do trenutka ozbiljnog oštećenja, rano prepoznavanje uz pomoć OCTA ima neprocenjiv značaj.

OCT tehnologija omogućava generisanje longitudinalnih preseka mrežnjače (B-skene), horizontalnih preseka (C-skene), kao i trodimenzionalne rekonstrukcije fundusa i

vitreoretinalnog spoja, čime se pruža detaljan anatomski prikaz potrebnih struktura [49, 66, 67]. Na osnovu ovih analiza, moguće je precizno dijagnostikovati početne promene, pratiti njihovu progresiju kroz vreme i evaluirati odgovor na sprovedene terapijske intervencije.

Kod pacijenata koji su još uvek asimptomatski, OCT se pokazao kao izuzetno osetljiv alat za detekciju subkliničkih promena koje prethode ozbiljnim komplikacijama kao što su razvoj foveošize, zadnja ablacija mrežnjače ili formiranje miopske tracione makulopatije [56]. Ovakva rana identifikacija omogućava primenu preventivnih mera i pravovremeno terapijsko delovanje, pre nego što dođe do ireverzibilnog oštećenja centralnog vida.

Brojne studije pokazale su čvrstu korelaciju između mikrostrukturnih promena detektovanih OCT-om i funkcionalnog statusa vida, pri čemu se određene vrste oštećenja prepoznaju kao prediktori progresije bolesti i indikatori za izbor optimalne terapijske strategije [65]. Time se potvrđuje da OCT nije samo alat za postavljanje dijagnoze, već i za dugoročno planiranje terapije i praćenje toka bolesti. Na osnovu dosadašnjih saznanja, može se sa sigurnošću zaključiti da OCT predstavlja kvantni iskorak u dijagnostici i upravljanju komplikacijama visoke miopije, te da više ne može biti smatran opcionalnim dijagnostičkim sredstvom u ovoj populaciji pacijenata [49, 56]. Integracijom OCTA u rutinske protokole moguće je ostvariti ranu identifikaciju pacijenata sa povišenim rizikom, precizno mapirati morfološke promene koje nastaju kao posledica elongacije bulbusa, te sprovesti ciljana terapijska delovanja sa ciljem očuvanja funkcionalnog vida i prevencije progresije ka slepilu.

1.6.1. Posteriozni stafilon kod visoke miopije

Posteriozni stafilon predstavlja najvažniji morfološki marker patološke miopije. Definiše se kao lokalizovana izbočina, odnosno ektazija sklere, horoidee i retine, pri čemu zakrivljenost ovog segmenta znatno premašuje zakrivljenost ostatka zadnjeg segmenta oka [56, 63]. Ova anatomska deformacija dovodi do mehaničkog istezanja mrežnjače i horoidee, poremećaja krvotoka u horoideji, kao i gubitka potpore za fotoreceptore i retinalni pigmentni epitel (RPE), što u konačnici rezultuje degenerativnim promenama koje ozbiljno ugrožavaju vidnu funkciju. Prevalenca posteriornog stafiloma među pacijentima sa visokom miopijom varira između 50% i 80%, zavisno od uzrasta i stepena aksijalne elongacije očne jabučice [64, 68]. Starije osobe sa visokom miopijom gotovo redovno razvijaju neki oblik stafiloma, što ukazuje na progresivan i kumulativan efekat elongacije bulbusa tokom života.

Klasifikacija posteriornih stafiloma tradicionalno je zasnovana na Curtinovoj podeli iz 1977. godine, koja opisuje deset različitih tipova stafiloma prema njihovoj lokalizaciji i obliku. Na

primer, Tip I se odnosi na zahvatanje posteriornog pola makule, Tip II karakteriše temporalno proširenje, dok Tip III obuhvata inferiorne stafilome i tako dalje. Ipak, novije klasifikacije, poput one koju je predložila Ohno-Matsui 2015. godine, koriste napredne tehnologije poput trodimenzionalnog optičke koherentne tomografije (3D OCT) i magnetne rezonance (MRI) za detaljno mapiranje oblika, volumena i progresije stafiloma. Ovakav pristup omogućava precizniju analizu individualnih anatomskih varijacija i bolje razumevanje patofizioloških procesa koji vode razvoju komplikacija [69].

Klinički značaj posteriornog stafiloma je ogroman. Ova strukturalna promena odgovorna je za nastanak čitavog spektra komplikacija koje karakterišu patološku miopiju, uključujući razvoj miopske makulopatije, pojavu atrofije, formiranje lacquer cracks, razvoj horoidalnih neovaskularizacija (CNV), kao i progresiju miopske tracione makulopatije (MTM). Takođe, prisustvo dubokog i širokog stafiloma značajno povećava rizik za nastanak fovealnih ruptura i ablacija mrežnjače, komplikacija koje direktno ugrožavaju centralni vid [61, 62].

Praćenje posteriornog stafiloma predstavlja važan aspekt upravljanja pacijentima sa visokom miopijom. Upotreba swept-source OCT uređaja ili širokougaone MRI tehnologije omogućava pravovremeno otkrivanje morfoloških promena, mapiranje progresije stafiloma kroz vreme i optimizaciju terapijskih strategija u cilju očuvanja vidne funkcije. Zahvaljujući ovim metodama, danas je moguće precizno identifikovati rizične oblike stafiloma i planirati intervencije koje mogu odložiti ili ublažiti posledice progresivnog deformiteta zadnjeg segmenta oka.

1.7. Savremene strategije prevencije i usporavanja progresije miopije

U savremenoj oftalmologiji, prevencija progresije miopije dobija sve više na značaju, s obzirom na alarmantan porast prevalencije visoke i patološke miopije širom sveta. Miopija više nije percipirana samo kao refrakcioni poremećaj koji se lako koriguje optičkim pomagalima, već kao hronično, progresivno stanje koje može dovesti do ozbiljnih i nepovratnih oštećenja vida. Epidemiološke projekcije ukazuju da će do 2050. godine gotovo polovina svetske populacije biti pogođena nekim stepenom miopije [19], što čini razvoj efektivnih strategija za njenu kontrolu globalnim prioritetom.

Jedan od najsnažnije potvrđenih načina za usporavanje progresije miopije jeste primena niskih koncentracija atropina u obliku očnih kapi. Studija ATOM2 pokazala je da primena 0,01% atropina može smanjiti progresiju aksijalne elongacije za oko 50%, uz minimalne nuspojave kao što su blaga fotofobija i reverzibilno povećanje zenice (70). Dodatno, rezultati LAMP

studije pokazali su da viša koncentracija atropina (0,05%) ima još izraženiji efekat na usporavanje progresije, uz i dalje prihvatljiv profil neželjenih dejstava [71]. Niske koncentracije atropina deluju tako što modulišu biohemijske puteve odgovorne za elongaciju očne jabučice, bez značajnog uticaja na akomodaciju i svakodnevne vizuelne funkcije. U kliničkoj praksi, preporučuje se kontinuirana primena tokom perioda od najmanje dve do tri godine, uz redovne oftalmološke kontrole.

Pored farmakoloških mera, optičke intervencije predstavljaju važan stub u prevenciji progresije miopije. Multifokalna kontaktna sočiva, dizajnirana da koriguju periferni hiperopski defokus, pokazala su se kao efikasna strategija. Klinička ispitivanja, poput studije sprovedene sa MiSight sočivima, pokazala su smanjenje progresije miopije za 30% do 50% u poređenju sa standardnom korekcijom [72, 73]. Orto-keratologija (Ortho-K) predstavlja još jednu validiranu optičku metodu. Korišćenjem rigidnih gas-permeabilnih sočiva tokom noći dolazi do remodeliranja zakrivljenosti rožnjače, čime se koreguje refrakciona greška i usporava elongacija bulbusa. Ipak, važno je naglasiti da orto-keratološka terapija nosi povećan rizik od mikrobioloških infekcija, naročito keratitisa, što zahteva striktno pridržavanje higijenskih protokola [75].

Neinvazivne mere zasnovane na modifikaciji životnih navika takođe su pokazale potencijal u prevenciji miopije. Boravak na dnevnom svetlu u trajanju od najmanje dva sata dnevno preporučuje se kao jednostavna i efektivna strategija (76,77,78). Mehanizmi delovanja podrazumevaju stimulaciju retinalne dopaminske aktivnosti, koja inhibira elongaciju očne jabučice. Pored toga, savetuje se smanjenje vremena provedenog u radu na blizinu i primena pravila "20-20-20", koje podrazumeva da se na svakih dvadeset minuta gledanja u blizinu napravi pauza od dvadeset sekundi i fokusira pogled na objekat udaljen dvadeset stopa.

Savremena klinička praksa sve češće kombinuje više strategija kako bi se postigao maksimalan efekat u usporavanju progresije miopije. Kombinovana primena niskih koncentracija atropina sa multifokalnim kontaktnim sočivima ili orto-keratologijom pokazala je sinergistički efekat, što je dokumentovano i u okviru recentnih ispitivanja [71]. Važno je naglasiti da nijedna pojedinačna metoda ne garantuje potpunu kontrolu progresije kod svih pacijenata. Individualizacija terapijskog pristupa, u zavisnosti od uzrasta, stepena progresije, refrakcionog statusa, prisutnih komorbiditeta i preferencija pacijenata, ostaje osnovni princip uspešnog menadžmenta. Edukacija roditelja o značaju ranog otkrivanja i početka terapije ima ključnu ulogu u dugoročnom očuvanju vida kod dece sa miopijom.

Miopija, posebno kada dostigne visoke i patološke nivoe, više ne može biti shvaćena isključivo kao jednostavan refrakcioni poremećaj. Umesto toga, treba je posmatrati kao hronično progresivno oboljenje koje zahteva pažljivo praćenje, multidisciplinarni pristup i dugoročne strategije za očuvanje vidne funkcije. Tokom proteklih decenija, razumevanje miopije prošlo je put od osnovnog koncepta zakrivljenosti očne jabučice do dubokog uvida u kompleksne patofiziološke mehanizme koji obuhvataju biomehaničke, vaskularne i neurodegenerativne procese.

Savremene tehnologije, pre svega OCT i OCTA, značajno su unapredile mogućnosti dijagnostike. OCT je omogućio neinvazivno, slojevito mapiranje mikrostruktura mrežnjače i horoideje, dok je OCTA otvorila novo poglavlje u neinvazivnoj analizi mikrovaskularne mreže oka, bez potrebe za kontrastnim sredstvima. Ove tehnologije sada omogućavaju detekciju subkliničkih promena koje prethode ireverzibilnim komplikacijama kao što su miopska makulopatija, miopska traciona makulopatija i vaskularne anomalije u peripapilarnom regionu.

Patološka miopija obuhvata širok spektar strukturnih i funkcionalnih poremećaja, uključujući progresivne atrofije retine i horoideje, razvoj zadnjih stafiloma, formiranje makularnih rupa, pojavu retinoschize i ablaciju mrežnjače, kao i pojavu vaskularnih anomalija koje mogu imitirati glaukomatoznu neuropatiju. Svaki od ovih entiteta ima potencijal da ozbiljno ugrozi centralnu vidnu funkciju, a kod mnogih pacijenata progresija bolesti se odvija tiho i neprimetno, sve dok se ne razviju kasni i teško reverzibilni stadijumi.

U svetlu sve učestalije pojave miopije na globalnom nivou, sa projekcijama koje ukazuju da će do 2050. godine gotovo polovina svetske populacije biti pogođena ovim stanjem neophodno je razvijati proaktivne strategije za prevenciju i kontrolu njene progresije [19]. Savremeni koncept menadžmenta miopije zahteva integraciju farmakoloških mera (kao što je primena niskih koncentracija atropina), optičkih intervencija (multifokalna sočiva, oroto-keratologija), promene životnih navika (povećan boravak na dnevnom svetlu, smanjenje vremena provedenog na blizinu), kao i edukaciju roditelja, nastavnika i zdravstvenih radnika.

Rana identifikacija pacijenata sa visokim rizikom za razvoj komplikacija, kao i individualizacija terapijskih pristupa, predstavljaju temelje uspešnog očuvanja vidne funkcije. Multimodalni pristupi koji kombinuju više terapijskih strategija pokazali su najveći uspeh u usporavanju progresije miopije, naročito kod dece sa ranim početkom bolesti i brzom progresijom aksijalne dužine.

S obzirom na potencijalne posledice patološke miopije — od trajne centralne slepoće do značajnog narušavanja kvaliteta života — potrebno je kontinuirano ulagati u istraživanja koja će unaprediti razumevanje patogeneze, identifikovati nove biomarkere rizika i razviti efikasnije modalitete prevencije i lečenja. Takođe, promocija zdravih vizuelnih navika od ranog detinjstva mora postati sastavni deo javnozdravstvenih politika.

Borba protiv miopije više nije samo oftalmološki izazov, već globalni zdravstveni imperativ. Integracija savremenih tehnologija, inovativnih terapijskih pristupa i preventivnih programa predstavlja jedini održivi put ka smanjenju tereta koji miopija nameće pojedincima i društvu u celini.

1.8. OCT i miopija – uvod u strukturnu analizu promena kod patološkog oka

Visoka miopija, naročito kada je udružena sa degenerativnim promenama zadnjeg segmenta oka, postala je jedno od glavnih polja interesovanja savremene oftalmologije. Aksijalna elongacija očne jabučice dovodi do kaskade anatomskih i funkcionalnih promena koje zahvataju skleru, horoideju, retinalni pigmentni epitel (RPE) i sve slojeve mrežnjače. Ove promene uključuju stanjivanje skleralnog zida, atrofiju horiokapilarisa, degeneraciju fotoreceptora, stvaranje foveoschize i makularnih rupa, a u terminalnim stadijumima mogu rezultirati ireverzibilnim gubitkom vida [48, 53]. S obzirom na to da su rane faze ovih promena često asimptomatske, potreba za neinvazivnim, visoko rezolutivnim modalitetima vizualizacije postala je imperativ u kliničkom pristupu miopičnim pacijentima.

U tom smislu, optička koherentna tomografija (OCT) donela je revoluciju u analizi morfologije zadnjeg segmenta oka. Kao tehnika zasnovana na interferometriji niskokoherentnog svetla, OCT omogućava akviziciju transverzalnih preseka mrežnjače i horoidee sa mikronskom rezolucijom, pružajući uvid u mikrostrukturalne promene koje nisu bile dostupne ranijim tehnikama poput indirektno oftalmoskopije ili klasične fundus fotografije [64]. Posebno je važno istaći razvoj Enhanced Depth Imaging (EDI) tehnike i kasnije Swept Source (SS) OCT sistema, koji omogućavaju detaljno snimanje dubokih struktura kao što su horiokapilaris i sklera, što je od ključne važnosti za razumevanje patogeneze patološke miopije [49, 79].

Primena OCTA u osoba sa visokom miopijom omogućila je otkrivanje i detaljnu karakterizaciju širokog spektra promena: od stanjivanja ukupne debljine mrežnjače, fragmentacije retinalnih slojeva, prisustva mikroperforacija, razvoja makularne schize, pa do detekcije subretinalne fibrozne proliferacije i posteriornih stafiloma [48, 49]. Kvantifikacija

debljine retine i pojedinačnih slojeva, poput unutrašnjeg nuklearnog sloja (INL) ili spoljnog pleksiformnog sloja (OPL), postala je standard u praćenju progresije strukturnih oštećenja. Takođe, OCT omogućava preciznu analizu peripapilarnih promena, uključujući tilting diska, prisustvo peripapilarne atrofije i smanjenje debljine retinalnog nervnog vlaknastog sloja (RNFL), što ima klinički značaj u diferencijaciji između promena izazvanih visokim stepenom miopije i glaukomaških oštećenja [61, 80].

Klinička primena OCT tehnologije kod pacijenata sa visokom miopijom nadilazi puku detekciju anatomskih promena. OCT omogućava longitudinalno praćenje dinamike bolesti, evaluaciju odgovora na različite terapijske pristupe (uključujući tretmane za miopičnu makularnu neovaskularizaciju) i predikciju vizuelne prognoze [81]. U kontekstu sve izraženije globalne epidemije miopije, predviđene da do 2050. godine zahvati gotovo polovinu svetske populacije [16], OCT predstavlja nezamenjiva metoda u preventivnim oftalmološkim strategijama usmerenim ka ranom otkrivanju i usporavanju progresije patoloških promena.

1.8.1. Tehnički principi OCT vizualizacije strukture oka

Optička koherentna tomografija koristi princip niskokoherentne interferometrije za stvaranje visokorezolutivnih preseka tkiva oka. Svetlosni snop, koji se deli na referentni i merni snop, reflektuje se od različitih retinalnih slojeva i kombinuje se sa reflektovanim snopom iz referentnog ogledala, generišući interferencijski obrazac koji omogućava rekonstrukciju detaljne dubinske slike retine (82,83). Ovaj proces omogućava generisanje A- skenova, od kojih se kombinovanjem formiraju B-skenovi – dvodimenzionalne slike koje prikazuju slojevitost arhitekturu mrežnjače.

Klasična time-domain (TD) OCT tehnologija, iako pionirska u vizualizaciji retine, imala je ograničenja u brzini i rezoluciji. Razvoj spectral-domain (SD) OCT i kasnije swept-source (SS) OCT tehnologije omogućio je značajno poboljšanje u brzini akvizicije i kvalitetu slike [84]. SD-OCT koristi spektrometar za istovremeno detektovanje više talasnih dužina reflektovane svetlosti, čime omogućava brže i preciznije snimanje uz visoku aksijalnu rezoluciju (5–7 μm), dok SS-OCT koristi laserski izvor sa promenljivom talasnom dužinom (oko 1050 nm), omogućavajući dublju penetraciju svetlosti i bolji prikaz horoidalnih struktura.

U kliničkoj praksi, izbor između SD i SS tehnologije zavisi od specifičnih potreba. SD-OCT je izuzetno efikasan za analizu površinskih i srednjih slojeva mrežnjače, dok SS-OCT ima prednost u vizualizaciji dubljih struktura, kao što su horiokapilaris i sklera, posebno kod pacijenata sa patološkom miopijom gde elongacija oka stvara kompleksne anatomske

deformitete [64, 85, 86].

Tehnički parametri poput aksijalne i lateralne rezolucije, dubine penetracije i brzine skeniranja direktno utiču na mogućnost detekcije finih patoloških promena. Aksijalna rezolucija određuje sposobnost OCTA da razluči tanke slojeve retine, dok lateralna rezolucija određuje sposobnost razlikovanja dve susedne strukture u horizontalnoj ravni [83]. Veća brzina skeniranja smanjuje osetljivost na pokrete oka i omogućava dobijanje šireg polja snimanja bez gubitka kvaliteta slike, što je posebno važno kod pacijenata sa smanjenom mogućnošću fiksacije, kakva se često sreće kod visoke miopije.

Sofisticirani softverski alati dodatno poboljšavaju analizu OCT slika kroz automatsku segmentaciju slojeva mrežnjače, kvantifikaciju debljine i zapremine, kao i detekciju abnormalnosti kao što su edem, subretinalna tečnost, atrofija ili fibrotične promene. Međutim, kod visoke miopije, zbog izmenjene zakrivljenosti očne jabučice i prisustva stafiloma, standardni algoritmi segmentacije često zahtevaju manuelnu korekciju kako bi se obezbedila tačna interpretacija nalaza [56].

Nadalje, nova generacija OCT uređaja omogućava i volumetrijsku rekonstrukciju trodimenzionalnih modela retine i horoidee, što otvara dodatne mogućnosti za praćenje progresivnih promena kod pacijenata sa patološkom miopijom. Integracija kvantitativnih parametara, kao što su volumen makule, debljina horiokapilarisa i topografija zadnjeg segmenta, omogućava precizniju klasifikaciju stadijuma bolesti i bolje planiranje terapijskih intervencija [87, 88, 89].

1.8.2. Karakteristične OCT promene kod visoke miopije

Primena OCT tehnologije omogućila je detaljnu identifikaciju i karakterizaciju brojnih strukturnih promena koje se javljaju u oku pogođenom visokom miopijom. Sa progresivnim povećanjem aksijalne dužine, dolazi do biomehaničkog istezanja i razređivanja tkiva retine, RPE-a, horoidee i sklere, što se jasno reflektuje na OCT snimcima kroz niz patoloških nalaza [48, 90].

Jedna od najranijih i najčešćih promena vidljivih na OCT-u jeste stanjenje retine, naročito u makularnom i perifovealnom području. Stanjenje zahvata sve slojeve mrežnjače, ali je posebno izraženo u unutrašnjim slojevima, dok spoljašnji slojevi, uključujući fotoreceptore i RPE, pokazuju progresivnu degeneraciju u kasnijim fazama [87, 88]. Kvantitativna analiza ukupne retinalne debljine postala je standardna u praćenju miopične progresije.

Foveoschiza, odnosno delaminacija različitih slojeva mrežnjače bez prisustva makularne rupture, predstavlja karakterističnu komplikaciju visoke miopije. OCT omogućava jasnu vizualizaciju horizontalnog ili vertikalnog razdvajanja slojeva mrežnjače, često uz prisustvo vitreomakularne trakcije ili trakcije epiretinalne membrane [91]. Prepoznavanje foveoschize je ključno jer u značajnom broju slučajeva precedira formiranju makularne rupture.

Makularna ruptura i miopična makularna atrofija su ozbiljne komplikacije koje se takođe mogu precizno detektovati i pratiti putem OCTA. Makularne rupe u visokoj miopiji imaju specifične karakteristike – često su manje simptomatične u početnim fazama, ali sa progresijom dovode do nepovratnog gubitka centralne vidne oštine [90]. OCT omogućava praćenje evolucije ruptur i procenu indikacija za hirurško lečenje.

Posteriorni stafilom, definisan kao lokalizovano ispupčenje zadnjeg segmenta bulbusa, predstavlja klasični nalaz kod patološke miopije i može se lako vizualizovati OCT-om, posebno koristeći Enhanced Depth Imaging (EDI) ili Swept Source (SS) tehnike. Prikaz kontura stafiloma i dubinskih deformacija zadnjeg segmenta od ključne je važnosti za razumevanje progresije bolesti i planiranje terapije [92].

Na peripapilarnom području, OCT detektuje peripapilarnu atrofiju i tilting diska, sa ili bez prisustva peripapilarnih intrahoroidalnih kavitacija (PICH), koje se manifestuju kao hiporeflektivne zone unutar horoidee blizu optičkog diska (6). Ove promene mogu imitirati glaukomska oštećenja i zbog toga precizna analiza RNFL-a i peripapilarnog kompleksa postaje ključna za diferencijalnu dijagnozu.

Pored morfoloških promena, stanjenje horiokapilarisa i redukcija ukupne debljine horoidee česti su nalazi kod visoke miopije. SS-OCT tehnologija omogućava kvantifikaciju ovih promena, koje su povezane sa povećanim rizikom za razvoj miopične makulopatije i miopične neovaskularizacije [87, 88, 93].

Sve ove karakteristike čine OCT nezamenjivim dijagnostičkim sredstvom u proceni stepena strukturnog oštećenja kod visoko miopičnih pacijenata, kao i u planiranju daljeg terapijskog i hirurškog pristupa.

1.8.3. Klinički značaj OCT analize u praćenju miopije

Rast prevalencije visoke i patološke miopije širom sveta nameće potrebu za razvojem strategija koje omogućavaju rano otkrivanje, precizno praćenje i pravovremeno intervenciono delovanje. U tom okviru, optička koherentna tomografija (OCT) postala je nezamenjiv alat u svakodnevnoj

kliničkoj praksi. S obzirom na to da mnoge strukturne promene koje karakterišu progresivnu miopiju mogu biti asimptomatske u ranoj fazi, OCT omogućava oftalmologu da prepozna subtilne znake bolesti pre pojave ozbiljnog funkcionalnog gubitka vida [48, 90].

Jedan od ključnih aspekata kliničke primene OCTA u miopiji jeste longitudinalno praćenje debljine makule i peripapilarnog retinalnog nervnog vlaknastog sloja (RNFL). Studije su pokazale da progresivno stanjenje RNFL-a kod visoke miopije može biti povezano sa većim rizikom za razvoj sekundarnog glaukoma, čak i u odsustvu povišenog intraokularnog pritiska (94,95). Stoga, OCT analiza RNFL-a i ganglijskog sloja (GCL) predstavlja ključno sredstvo za ranu detekciju neuroretinalnih oštećenja kod visoko miopičnih pacijenata.

OCT omogućava i precizno mapiranje makularnih promena, uključujući detekciju miopične foveoschize, početne faze makularne ruptуре i atrofije RPE-a. Rano prepoznavanje ovih komplikacija omogućava pravovremeno upućivanje na hirurške procedure, poput vitrektomije, koje mogu značajno poboljšati prognozu vida ako se primene u ranoj fazi [91, 96].

Još jedan važan aspekt je praćenje debljine i strukture horoidee, čije progresivno stanjenje korelira sa razvojem miopične makulopatije i horoidalnih neovaskularnih membrana. Swept-source OCT tehnologija omogućava pouzdano merenje horiokapilarne debljine čak i kod vrlo

elongiranih očiju, pružajući dodatne prognostičke informacije o riziku za razvoj ozbiljnih komplikacija [87, 93].

Osim toga, detekcija posteriornih stafiloma i analiza njihove progresije pomoću trodimenzionalnog OCT mapiranja omogućava bolje planiranje operativnih zahvata, uključujući skleroplastiku ili druge preventivne tehnike usmerene na usporavanje elongacije bulbusa [92].

Sve u svemu, OCT ne samo da omogućava ranu dijagnostiku i precizno praćenje anatomskih promena kod miopičnih pacijenata, već i značajno doprinosi personalizaciji terapijskih pristupa. Integracijom OCT nalaza sa kliničkom slikom, moguće je razviti individualizovane strategije za očuvanje vida kod pacijenata sa visokim rizikom od progresivnog oštećenja.

1.8.4. Perspektive budućih istraživanja i kliničke implikacije

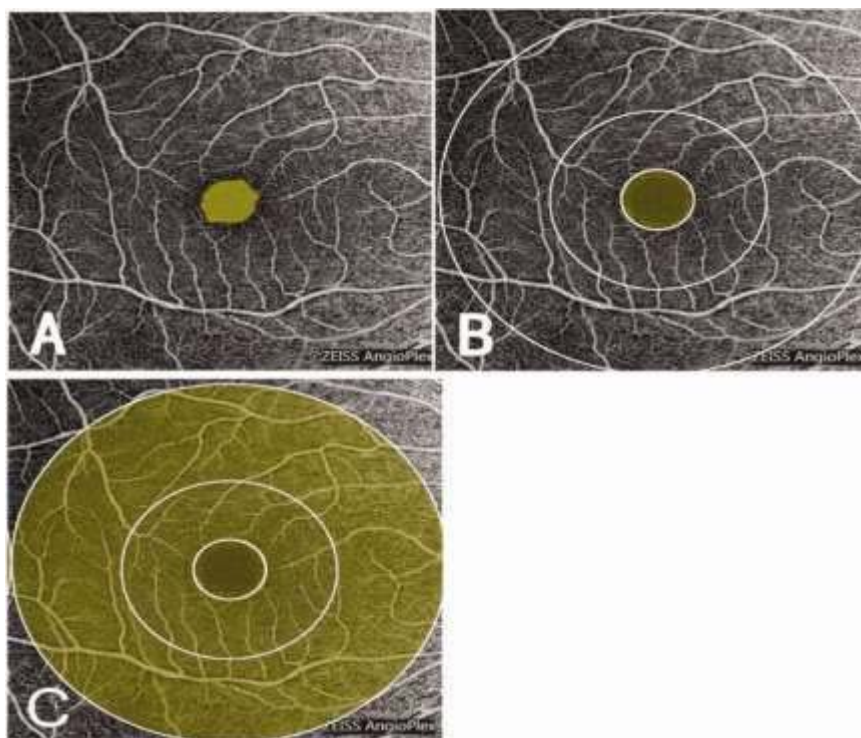
Iako je primena OCT tehnologije značajno unapredila razumevanje strukturnih promena kod visoke miopije, brojna pitanja ostaju otvorena. Potrebne su longitudinalne studije koje bi detaljno ispitale dinamiku promena debljine mrežnjače, horoidee i RNFL-a u različitim fazama progresije miopije, kao i faktore koji prediktivno određuju rizik za razvoj komplikacija kao što su miopična makulopatija i glaukomska neuropatija [56, 93].

Dalji razvoj naprednih OCT tehnologija, uključujući ultrabrze skenere, visoko rezolutivne volumetrijske analize i integraciju sa veštačkom inteligencijom za automatsku detekciju promena, može otvoriti nove mogućnosti za ranu dijagnostiku i personalizovano praćenje pacijenata. Posebna pažnja treba biti usmerena na standardizaciju parametara kao što su debljina horoidee, dubina posteriornog stafiloma i parametri makularne šize, kako bi se omogućila komparabilnost rezultata između različitih studija i kliničkih centara [64, 86].

U kliničkom kontekstu, integracija OCT nalaza u donošenje odluka omogućava razvoj preciznijih, individualizovanih strategija lečenja, sa ciljem očuvanja funkcionalnog vida kod visoko miopičnih pacijenata. Rano otkrivanje i praćenje strukturnih promena ostaje ključni korak ka smanjenju tereta patološke miopije na globalnom nivou.

1.9. OCTA i miopija – uvod u mikrovaskularnu analizu patološkog oka

Visoka miopija, naročito kada je udružena sa degenerativnim promenama zadnjeg segmenta oka, predstavlja jedan od najvećih izazova za savremenu oftalmološku dijagnostiku i praćenje. Progresivno izduženje očne jabučice, kao posledica aksijalnog rasta, dovodi do složenih strukturnih promena koje zahvataju skleru, horoideju, retinalni pigmentni epitel i mrežnjaču, ali i finu mikrovaskularnu mrežu krvnih sudova. Iako patofiziološki mehanizmi ovih promena ostaju delimično razjašnjeni, danas je jasno da vaskularna komponenta ima ključnu ulogu u razvoju komplikacija koje direktno ugrožavaju centralnu vidnu funkciju, uključujući miopičnu neovaskularizaciju, foveoschizu, makularnu atrofiju i subkličička oštećenja fovealnog mikromiljea [56].



Slika 1. Optička koherentna tomografija angiografija (OCTA) 6×6 mm skenovi segmentirani na površinski kapilarni pleksus. (a) Ručno ocrtavanje granica fovealne avaskularne zone (zeleno) na prikazu površinskog kapilarnog pleksusa. (b) Oblast 1 obuhvata unutrašnji krug ETDRS mreže prečnika 3 mm unutar ukupnog 6-mm ETDRS kruga. (c) Oblast 4 odnosi se na ceo ETDRS krug prečnika 6 mm na 6×6 mm skenu [56].

Uvođenje optičke koherentne tomografije sa angiografijom (OCTA) unelo je revoluciju u analizu mikrovaskularnih mreža oka, omogućavajući slojevitu, visoko rezolutivnu i potpuno neinvazivnu vizualizaciju perfuzije retine i horoidee. Za razliku od konvencionalnih

angiografskih metoda kao što su fluoresceinska angiografija i indocijaninska zelena angiografija, koje zahtevaju intravensku primenu kontrasta, OCTA koristi tehnologiju zasnovanu na detekciji pokreta eritrocita unutar krvnih sudova pomoću algoritama poput Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography (SSADA). Ovaj princip omogućava višestruko snimanje bez dodatnog opterećenja za pacijenta i eliminiše rizik od alergijskih reakcija, čime OCTA postaje idealan alat za longitudinalno praćenje progresivnih promena kod miopičnih pacijenata [64, 97, 98].

U kontekstu visoke miopije, OCTA omogućava analizu promena u površinskom i dubokom kapilarnom pleksusu mrežnjače, kao i u horoidalnoj kapilarnoj mreži i fovealnoj avaskularnoj zoni (FAZ). Elongacija aksijalne dužine dovodi do biomehaničkog razređenja tkiva koje se manifestuje smanjenjem vaskularne gustine, povećanjem površine i nepravilnosti FAZ-a, kao i pojavom lokalizovanih prekida kapilarne mreže. Posebno su pogođene parafovealna i perifovealna područja, gde kvantitativna analiza putem OCTA omogućava ranu detekciju subkliničkih promena koje prethode razvoju izraženijih degenerativnih stanja [99, 100-103].

Brojne studije su pokazale da se kod visoko miopičnih pacijenata, čak i u odsustvu klinički očiglednih znakova makulopatije, može uočiti značajno smanjenje vaskularne gustine u dubokom pleksusu mrežnjače, kao i povećanje i nepravilnost FAZ-a, uz gubitak njegove tipične kružne geometrije. Takođe su zabeležene mikroskopske kapilarne diskontinuitete, koji često predstavljaju prediktore za nastanak ozbiljnih degenerativnih promena u makularnoj regiji.

Kod pacijenata kod kojih je već razvijena miopična makulopatija ili miopična neovaskularizacija (mCNV), OCTA pruža mogućnost direktne vizualizacije neovaskularnih mreža, njihovog oblika, aktivnosti i odgovora na anti-VEGF terapiju. Za razliku od fluoresceinske angiografije, koja može biti ograničena kod atrofijskih promena u visokoj miopiji, OCTA omogućava detekciju minimalnih neovaskularnih kompleksa i precizno praćenje njihove dinamike kroz vreme [104, 105].

Upotreba OCTA u praćenju visoke miopije nije bez izazova. Velika aksijalna dužina i prisustvo zadnjih stafiloma mogu izazvati artefakte segmentacije, pogrešne interpretacije vaskularne gustine, smanjenje signala u dubljim slojevima retine i horoidee, kao i smetnje u vizualizaciji struktura poput horiokapilarisa. Atrofija pigmentnog epitela dodatno komplikuje detekciju sitnih vaskularnih detalja, posebno u područjima izraženih atrofičnih promena [56]. Zbog navedenih izazova, interpretacija OCTA nalaza kod visoko miopičnih očiju zahteva posebnu pažnju, uključujući manuelne korekcije segmentacije, standardizaciju akvizicionih parametara

i korišćenje referentnih tačaka koje uzimaju u obzir anatomske deformacije karakteristične za miopična oka. Korišćenje širokougaonih i dubokih modova snimanja, kao i naprednih softverskih analiza, značajno poboljšava pouzdanost nalaza kod ove populacije [86].

U kliničkoj praksi, OCTA sve više postaje nezamenjivo sredstvo za praćenje miopičnih pacijenata u svim fazama bolesti. Njegova sposobnost da detektuje rane vaskularne abnormalnosti, koje još uvek nisu dovele do funkcionalnog gubitka vida, omogućava pravovremeno planiranje terapijskih strategija i bolje prognoze. Takođe, OCTA se koristi za objektivno praćenje odgovora na anti-VEGF terapiju kod pacijenata sa mCNPV, pružajući kvantitativne podatke o regresiji ili progresiji neovaskularnih mreža [102,103].

S obzirom na sve prednosti, ali i izazove u interpretaciji, jasno je da OCTA ne predstavlja samo dodatak klasičnim oftalmološkim metodama već postaje ključna komponenta sveobuhvatnog pristupa u dijagnostici, praćenju i lečenju komplikacija visoke i patološke miopije.

1.9.1. Osnove optičke koherentne tomografije angiografije (OCTA)

Optička koherentna tomografija angiografija (OCTA) predstavlja revolucionarnu, neinvazivnu dijagnostičku tehnologiju koja omogućava trodimenzionalno prikazivanje vaskularnih struktura mrežnjače i delova horoidee bez potrebe za primenom kontrastnih sredstava. Za razliku od tradicionalnih metoda, kao što su fluoresceinska angiografija (FA) i indocijaninska zelena angiografija (ICGA), koje zahtevaju intravenoznu injekciju boje i prate se kroz serije snimaka, OCTA koristi detekciju pokreta eritrocita unutar krvnih sudova pomoću specifičnih algoritama kao što je Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography (SSADA), čime stvara visokorezolutivne vaskularne mape u realnom vremenu [64].

Procedura izvođenja OCTA je brza, komforna i bezbolna. Uobičajeno trajanje pregleda iznosi svega nekoliko minuta, a jedina priprema koja se često preporučuje jeste primena medikamentozne midrijaze kako bi se obezbedila optimalna dilatacija zenica i time poboljšala kvaliteta snimaka. Zahvaljujući minimalnim zahtevima za saradnju pacijenta i izuzetnoj sigurnosti procedure, OCTA je prikladna za širok spektar bolesnika, uključujući decu, starije osobe i hronične bolesnike sa komorbiditetima.

Pre pojave OCTA, analiza mikrovaskularne mreže retine bila je moguća isključivo primenom FA i ICGA. Iako su ove metode omogućile značajne uvide u patologiju retine i horoidee, njihova primena je bila povezana sa određenim rizicima, uključujući anafilaktičke reakcije, gastrointestinalne smetnje, kao i komplikacije kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije. Pored toga, zbog dvodimenzionalne prirode prikaza i vremenskog ograničenja vezanog za

prolazak kontrasta, detaljna slojevita analiza pojedinačnih vaskularnih pleksusa bila je praktično nemoguća.

OCTA omogućava slojevito mapiranje različitih vaskularnih mreža, uključujući površinski kapilarni pleksus, duboki kapilarni pleksus, horiokapilaris i fovealnu avaskularnu zonu (FAZ). Ovaj tehnološki napredak pruža dosad nedostižan uvid u morfološke i funkcionalne karakteristike retinalne i horoidalne mikrocirkulacije, otvarajući mogućnosti za ranu detekciju, kvantifikaciju i praćenje vaskularnih promena koje prethode izraženim strukturnim oštećenjima i gubitku vida [106].

Kliničke kontraindikacije za izvođenje OCTA su izuzetno retke. Najčešće uključuju stanja koja onemogućavaju adekvatnu vizualizaciju očnog dna, kao što su uznapredovala katarakta, guste vitreusne hemoragije, izražen nistagmus, teški neurološki deficiti koji kompromituju sposobnost fiksacije ili stabilnog sedenja tokom pregleda. Ipak, kod ogromne većine pacijenata, uključujući one sa hroničnim bolestima, OCTA ostaje izuzetno korisno i sigurno dijagnostičko sredstvo.

Spektar bolesti kod kojih OCTA nalazi primenu kontinuirano se proširuje. U početku korišćena prvenstveno u evaluaciji bolesti makule, danas se OCTA uspešno koristi u dijagnostici i praćenju retinalnih vaskularnih okluzija, kao što su okluzije centralne ili grane retinalne arterije i vene, gde omogućava preciznu vizualizaciju zona kapilarne neperfuzije. Kod dijabetičke retinopatije, OCTA pruža detaljan prikaz mikroaneurizmi, područja kapilarne okluzije i promena u morfologiji fovealne avaskularne zone, sa mogućnošću kvantitativne analize progresije bolesti ili efekta terapije [107].

U inflamatornim bolestima, poput različitih formi uveitisa, OCTA omogućava detekciju subkliničkih promena vaskularne perfuzije koje nisu uočljive klasičnim metodama. Kod naslednih retinopatija, naročito onih koje utiču na kapilarnu mrežu retine kao što je retinitis pigmentosa, OCTA omogućava analizu rezidualne vaskularne arhitekture i potencijalnih vaskularnih anomalija. Kod centralne serozne horioretinopatije (CSCR), ova tehnologija nudi neinvazivan uvid u stanje horiokapilarisa, omogućavajući otkrivanje promjena perfuzije koje mogu ukazivati na hroničnu progresiju bolesti.

Primena OCTA posebno je značajna kod degenerativnih bolesti makule, uključujući senilnu makularnu degeneraciju (AMD), kako u njenoj suvoj tako i u vlažnoj formi, kao i kod miopične neovaskularizacije, gde omogućava direktnu vizualizaciju patoloških novonastalih krvnih sudova, praćenje njihovog odgovora na anti-VEGF terapiju i kvantifikaciju aktivnosti

neovaskularnih kompleksa [64].

U oblasti bolesti optičkog nerva, uključujući glaukom, OCTA omogućava analizu perfuzije peripapilarnog regiona i korelaciju sa stepenom oštećenja nervnih vlakana, čime pruža dodatni uvid u patofiziološke mehanizme progresije bolesti i identifikaciju ranih promena koje prethode funkcionalnom gubitku vida [108, 109].

Posebna prednost OCTA je mogućnost izvođenja serijskih merenja u kratkim vremenskim intervalima, bez opasnosti od kumulativnog toksičnog efekta, što omogućava precizno praćenje dinamike bolesti ili odgovora na terapiju. Ovo je naročito važno kod pacijenata koji zahtevaju dugoročno i učestalo praćenje, kao što su osobe sa neovaskularnim formama AMD-a ili miopičnom CNV.

Zahvaljujući svojoj neinvazivnosti, visokoj rezoluciji, slojevitom prikazu i mogućnosti kvantifikacije, OCTA je postala nezamenjiva komponenta savremenog oftalmološkog pregleda. Njena uloga posebno dolazi do izražaja u bolestima koje primarno pogađaju mikrovaskularnu mrežu oka, kao što je patološka miopija, gde OCTA omogućava ranu detekciju promena koje prethode strukturnim oštećenjima i predstavljaju kritične prediktore vizuelnog ishoda.

1.9.2. Optička koherentna tomografija angiografije (OCTA): razvoj tehnologije

Optička koherentna tomografija angiografija (OCTA) postala je komercijalno dostupna 2014. godine, predstavljajući značajnu nadogradnju prethodnih generacija optičke koherentne tomografije (OCT), koja je prvi put uvedena u kliničku praksu još 1991. godine [94, 95, 110]. Od samog nastanka, OCT je prošla kroz brojne tehnološke iteracije, prelazeći put od time-domain do spectral-domain i kasnije swept-source tehnologija, pri čemu je OCTA obeležila novu fazu razvoja omogućivši ne samo morfološku analizu tkiva, već i funkcionalnu procenu perfuzije u realnom vremenu, bez potrebe za kontrastnim sredstvima [64].

Klasična OCT tehnologija zasniva se na principima interferometrije, pri čemu se svetlosni snop deli na dva dela: jedan se reflektuje od struktura oka, dok drugi ostaje referentni. Povratna svetlost se, u zavisnosti od optičkih svojstava tkiva, reflektuje ili raspršuje, a analiza interferencijskog signala omogućava rekonstrukciju dubinske informacije o morfologiji tkiva u obliku tzv. A-skenova. Kombinovanjem više A-skenova, formira se B-sken koji pruža dvodimenzionalni prikaz slojeva mrežnjače, što je omogućilo značajnu revoluciju u dijagnostici retinopatija, makularnih degeneracija i bolesti optičkog nerva [82, 83].

Razvoj OCTA kao funkcionalnog proširenja standardne OCT tehnologije omogućio je vizualizaciju kretanja eritrocita kroz retinalne i horoidalne krvne sudove bez primene intravenskih kontrasta. OCTA koristi serije brzih skeniranja istog regiona, pri čemu algoritmi detektuju promene u signalu koje su rezultat protoka krvi kroz kapilare, a ne strukturnih pomeranja tkiva [64, 111, 112]. Na taj način omogućeno je generisanje slojevitih trodimenzionalnih vaskularnih mapa, koje ne samo da prikazuju anatomiju krvnih sudova, već i omogućavaju analizu perfuzije i eventualne zone kapilarne neperfuzije.

Kvalitet prikaza kod OCTA zavisi od više tehničkih faktora. Broj skeniranih preseka, brzina skeniranja, primena sofisticiranih algoritama za eliminaciju pokretnih artefakata, kao i optimizacija slojevite segmentacije mrežnjače, presudni su za dobijanje klinički upotrebljivih slika. Jedan od ključnih parametara jeste vreme između dva uzastopna skeniranja (interscan time), koje određuje osetljivost uređaja za detekciju pokreta eritrocita. Prekratko vreme može rezultirati gubitkom detekcije slabih protoka, dok predugo vreme povećava rizik od artefakata izazvanih fiziološkim mikropokretima oka [86].

Uporedo sa razvojem osnovne tehnologije, napredovali su i softverski alati za redukciju šumova i korekciju segmentacionih grešaka. Uvođenje algoritama za automatsku korekciju slojeva, sofisticirani filteri za eliminaciju projekcionih artefakata, kao i povećanje broja uzoraka po jedinici vremena, omogućili su da savremeni OCTA uređaji postignu izuzetno visoku rezoluciju vaskularnih struktura i kapilarne mreže čak i u anatomskim uslovima komplikovanim zbog patoloških promena [113].

Iako je OCTA prvenstveno koncipirana za analizu morfologije vaskularnog sistema, novije generacije uređaja omogućavaju i kvantifikaciju parametara protoka krvi, što otvara nove perspektive za funkcionalnu analizu mikrocirkulacije. Ova mogućnost omogućava detekciju suptilnih promena perfuzije koje prethode klinički vidljivim morfološkim promenama, naročito od bolesti poput dijabetičke retinopatije, makularne degeneracije, miopične neovaskularizacije i glaukoma.

Međutim, primena OCTA nije bez izazova. Artefakti izazvani pokretima oka, treptanjem, lošom fiksacijom ili nepravilnostima optičkih medija (katarakta, vitreusna opacifikacija) i dalje predstavljaju značajan tehnički problem. Takođe, preklapanje signala iz površinskih slojeva na dublje strukture (projection artifacts) može otežati interpretaciju dubljih vaskularnih slojeva, posebno horiokapilarisa i dubokog kapilarnog pleksusa. Razvoj naprednih algoritama za eliminaciju ovih smetnji ostaje ključno područje daljih tehnoloških inovacija [107].

Zaključno, razvoj OCTA tehnologije predstavlja jedan od najvećih iskoraka u savremenoj oftalmološkoj dijagnostici, omogućavajući simultano posmatranje strukturalnih i funkcionalnih karakteristika retine i horoidee na neinvazivan način. Ova tehnologija omogućava ranu detekciju bolesti koje pogađaju mikrovaskularnu mrežu oka, praćenje progresije bolesti, evaluaciju odgovora na terapiju i personalizaciju lečenja na osnovu kvantitativnih i kvalitativnih perfuzionih parametara.

1.9.3. Uticaj tipa izvora svetlosti na performanse OCTA: Spectral Domain naspram Swept Source

Optička koherentna tomografija angiografija (OCTA) danas koristi dva osnovna tipa izvora svetlosti – Spectral Domain (SD) i Swept Source (SS) – pri čemu svaki od njih nudi specifične prednosti u pogledu prostorne rezolucije, penetracije svetlosti i kvaliteta prikaza vaskularnih struktura unutar oka. Razumevanje razlika između ovih tehnologija ključno je za pravilnu interpretaciju nalaza i odabir optimalne dijagnostičke metode u kliničkoj praksi [64].

Spectral Domain OCTA (SD-OCTA) predstavlja prvu generaciju komercijalno dostupnih OCTA sistema. Ovi uređaji koriste svetlosni izvor u oblasti bliskog infracrvenog spektra, najčešće talasne dužine oko 840 nm. Kao izvor svetlosti koristi se near-infrared dioda, dok detekcija reflektovanih signala ide putem spektrometra. Snimanje se bazira na spektralnoj interferometriji, omogućavajući rekonstrukciju dubinskih preseka mrežnjače visoke rezolucije (94, 110). SD-OCTA omogućava preciznu analizu površinskih i dubokih slojeva retine, ali ima ograničenja u penetraciji svetlosti kroz retinalni pigmentni epitel (RPE) i u prikazu horoidalnih struktura.

Nasuprot tome, Swept Source OCTA (SS-OCTA) predstavlja tehnološki napredniju platformu, koristeći svetlosne izvore sa talasnim dužinama oko 1050 nm (Jia et al., 2012). Umesto svetlosne diode, ovde se koristi laserski izvor čija se talasna dužina brzo menja (sweeps), a za detekciju se koristi fotodioda visoke brzine. Veća talasna dužina omogućava dublju penetraciju svetlosti kroz optičke medije oka, smanjenu apsorpciju na nivou RPE i detaljniji prikaz struktura horoidee i dubokih slojeva mrežnjače [113].

Jedna od najvažnijih prednosti SS-OCTA u odnosu na SD-OCTA jeste mogućnost prikaza vaskularnih mreža ispod pigmentnog epitela i unutar horoidalnog sloja, što je od ključne važnosti za dijagnostiku bolesti kao što su miopična neovaskularizacija (mCNV) i miopična makulopatija. Takođe, zahvaljujući većim brzinama skeniranja i većoj gustini uzorkovanja, SS-OCTA omogućava veću stabilnost slike, smanjenje artefakata pokreta i višu kvalitetu

kvantifikacije perfuzionih parametara [107].

Brža akvizicija i veća dubinska rezolucija omogućavaju SS-OCTA sistemima da pouzdanije detektuju fine vaskularne abnormalnosti, posebno u dubokom kapilarnom pleksusu i horiokapilarisu. Ova tehnologija pokazala se naročito korisnom u analizi patoloških promena kod visokih stepena miopije, gde elongacija bulbusa i atrofija pigmentnog epitela često otežavaju interpretaciju standardnih OCTA nalaza [113].

Klinički značaj SS-OCTA posebno dolazi do izražaja u poređenju sa konvencionalnim metodama kao što su fluoresceinska angiografija (FAG) i indocijaninsko-zelena angiografija (ICGA). Dok su FAG i ICGA invazivne metode koje zahtevaju intravensku aplikaciju kontrastnih sredstava, SS-OCTA omogućava neinvazivnu, brzu i sigurnu procenu vaskularnog statusa, čime značajno smanjuje rizik od alergijskih reakcija i poboljšava dostupnost ponovljenih ispitivanja [64].

Dalji razvoj SS-OCTA tehnologije usmeren je ka kvantitativnoj analizi perfuzije, uključujući mogućnosti merenja brzine protoka krvi, standardizacije automatskih algoritama za detekciju vaskularnih promena i unapređenja prikaza dubljih slojeva kroz korekciju optičkih aberacija i eliminaciju artefakata [86].

Razlika između Spectral Domain i Swept Source tehnologija predstavlja suštinsku komponentu u razumevanju savremenih mogućnosti OCTA dijagnostike. Primena SS-OCTA, sa svojom većom dubinskom rezolucijom, brzinom skeniranja i mogućnošću vizualizacije dubokih struktura, značajno unapređuje detekciju i praćenje vaskularnih bolesti oka, posebno kod pacijenata sa složenim retinalnim i horoidalnim promenama kakve vidamo u visokoj miopiji.

1.9.4. Referentni standardi OCTA uređaja i implikacije na kliničku interpretaciju

Analizom performansi različitih optičkih koherentnih tomografskih angiografskih (OCTA) sistema, jasno se vidi da uređaj Spectralis® (Heidelberg Engineering, Germany) pokazuje izuzetne karakteristike u pogledu segmentacije vaskularnih slojeva, kao što su površinski i duboki kapilarni pleksus, horiokapilaris i slojevi horoidee (64). Spectralis® uređaj omogućava veoma preciznu vizualizaciju i analizu avaskularne zone, kao i detaljno prikazivanje Bruchove membrane i horoidnih kapilara, što ga čini veoma korisnim za praćenje bolesti kao što su dijabetička retinopatija, makularna degeneracija i visoka miopija [114].

U poređenju sa Spectralis® sistemom, uređaji Avanti® (Optovue, Fremont, CA, USA) i Cirrus® (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) takodje pokazuju dobre performanse, ali sa

određenim ograničenjima. Avanti® sistem, iako nudi vrlo dobru rezoluciju pri prikazu površinskog i dubokog kapilarnog pleksusa, ima smanjenu sposobnost prikaza dubokih horoidalnih struktura, jer svetlosni snop dostiže prvenstveno horiokapilaris i ne ulazi dovoljno duboko u horoideju [111]. Ovaj sistem se oslanja na prikaz avaskularne spoljašnje retine (tzv. "outer retina") koja je važna za praćenje tipa 1 i tipa 2 horoidalnih neovaskularizacija, što je od značaja za evaluaciju vlažne forme makularne degeneracije [106].

Za kliničare je od velikog značaja da budu upoznati sa anatomskim odnosima i tehničkim karakteristikama svakog uređaja, jer razlike u segmentaciji i dubini penetracije svetlosnog snopa mogu uticati na tumačenje OCTA nalaza. Spectralis® nudi detaljniji prikaz dubokih vaskularnih slojeva i horoidee, što ga čini pogodnim za analizu dubokih promjena, dok Avanti® pruža pouzdane informacije o promjenama u avaskularnim regijama i ranom otkrivanju neovaskularizacije.

Tumačenje OCTA nalaza predstavlja jednu od ključnih veština u savremenoj oftalmologiji. Površinski kapilarni pleksus, koji se proteže od unutrašnje granične membrane (ILM) do unutrašnjeg pleksiformnog sloja (IPL), pruža informacije o perfuziji žlute mrlje i radijalnom peripapilarnom pleksusu [64]. Veličina i regularnost fovealne avaskularne zone (FAZ) ocenjuju se upravo na ovom nivou i ključne su za detekciju ranih promena kod dijabetičke retinopatije ili ishemijske makulopatije [107].

Duboki vaskularni pleksus, koji se nalazi između unutrašnjeg nuklearnog sloja (INL) i spoljnog pleksiformnog sloja (OPL), od posebnog je značaja jer promene u ovom sloju mogu prethoditi promenama na površinskom pleksusu (106). Ispad vaskularne mreže u dubokom pleksusu je često prvi znak progresije bolesti kao što su dijabetička retinopatija ili miopijska makulopatija.

Avaskularni sloj između OPL i spoljnog nuklearnog sloja (ONL) predstavlja prostor koji je u fiziološkim uslovima bez krvnih sudova, a patološki nalazi u ovom sloju mogu ukazivati na prisustvo neovaskularizacije tipa 2, karakteristične za vlažnu makularnu degeneraciju [114].

Sloj horiokapilarisa predstavlja tanku mrežu horoidalnih kapilara neposredno ispod Bruchove membrane, i njegova perfuzija je ključna za ishranu spoljašnjih slojeva retine. Promene u perfuziji horiokapilarisa mogu biti rani znaci raznih degenerativnih bolesti, kao što su suva i vlažna makularna degeneracija [115].

Na kraju, horoidea kao najdublji sloj zahteva korišćenje uređaja sa većom penetracijom

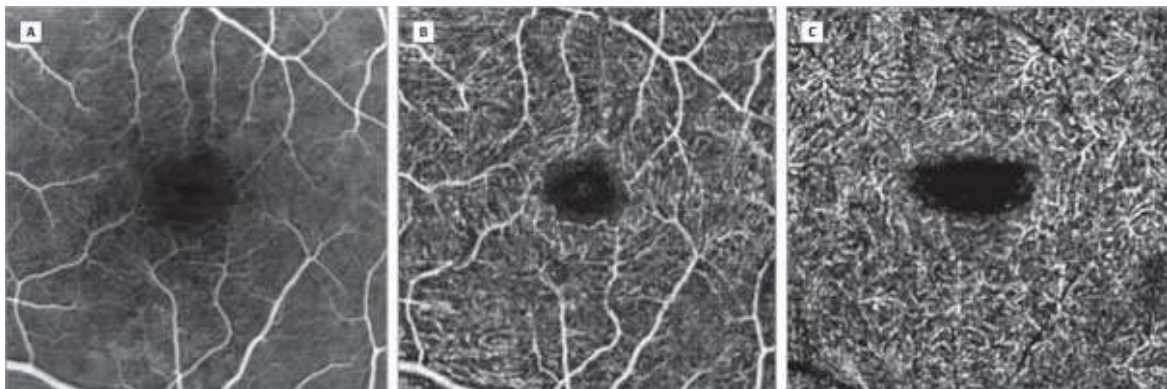
svetlosti, kao što su Swept Source OCT sistemi, kako bi se precizno procenile promene vaskularne mreže horoidee koje su od kliničkog značaja kod miopije, horoidalnih tumora ili inflamatornih bolesti [116].

Pravilno razumevanje svih navedenih slojeva, zajedno sa tehničkom sposobnošću uređaja da ih prikaže, presudno je za tačnu dijagnostiku i praćenje progresije bolesti koje uključuju mikrovaskularne promene oka.

1.9.5. Definisanje slojeva retine u OCTA: principi i značaj za interpretaciju nalaza

Optička koherentna tomografija angiografija (OCTA) omogućava detaljno vizualizovanje vaskularnih slojeva retine i horoideje pomoću predefinisanih slojeva u softverskim alatima kao što je AngioRetina [64, 106]. Ovaj softver ima ugrađene granice između različitih slojeva retine, omogućavajući precizno merenje vaskularnih parametara u svim relevantnim zonama oka.

Površinski sloj (engl. Superficial) definiše se između unutrašnje granične membrane (ILM) i unutrašnjeg pleksiformnog sloja (IPL), uz korekciju od 10 μm . Ovaj sloj omogućava analizu fovealne avaskularne zone (FAZ), mikrovaskulature i mikroaneurizama, što je posebno važno za dijagnostiku i praćenje dijabetičke retinopatije [107].



Slika 2. Duboki kapilarni pleksus (Deep layer), smešten između unutrašnjeg i spoljašnjeg pleksiformnog sloja (IPL–OPL), prikazan uz korekciju granica segmentacije. Patološke promene kod brojnih retinalnih bolesti, uključujući dijabetičku retinopatiju, često započinju upravo u ovom sloju [111].

Spoljašnji sloj (engl. Outer) obuhvata područje između spoljnog pleksiformnog sloja (OPL) i Bruchove membrane (BRM) sa korekcijom od 10 μm . Ovaj sloj je ključan za analizu horoidalnih promena, naročito horoidalnih neovaskularizacija tipa 1 [117].

Horoideja (engl. Choroid) uključuje prostor između Bruchove membrane (od -10 μm do +30 μm). Vizualizacija horoidalnih krvnih sudova preko ovog sloja omogućava detekciju vaskularnih abnormalnosti koje su često nevidljive drugim modalitetima [118].

Kompozitni sloj Retina obuhvata sve retinalne slojeve od ILM do OPL, uključujući korekciju od 10 μm , omogućavajući integrisanu analizu perfuzije kroz celu debljinu retine [106].

Ganglionski ćelijski kompleks (GCC) uključuje RNFL, GCL i IPL. Promene u ovom sloju važne su za rano prepoznavanje glaukomskih oštećenja i drugih neurodegenerativnih bolesti oka [118, 119].

OCTA aparat koristi AnioAnalytics™ softver za merenje gustine krvnih sudova (Vessel Density, VD) u različitim vaskularnim pleksusima, uključujući površinski, duboki i radijalni peripapilarni kapilarni pleksus (RPC). Ovaj parametar ima ključnu ulogu u proceni stepena mikrocirkulacijskih poremećaja i potencijalne neovaskularizacije [104, 105].

Podaci dobijeni OCTA snimanjem zavise od regije koja se meri. Standardne oblasti uključuju 3 mm skeniranje za AngioRetina i 6 mm za HDAngioRetina, ali treba imati u vidu da se rezultati iz ovih oblasti ne mogu direktno upoređivati zbog različitih širina skeniranja [64].

Iako OCTA donosi ogroman napredak u neinvazivnoj analizi vaskularnih promena, tačnost interpretacije zavisi od kvaliteta snimanja, algoritama za eliminaciju artefakata i definicije predefinisanih slojeva. Kombinacija visoke tehničke preciznosti i kliničkog iskustva ključna je za pravilnu analizu OCTA nalaza [107].

1.9.6. Ograničenja i potencijalne greške OCTA kod patološke miopije

Iako optička koherentna tomografija angiografija (OCTA) predstavlja revolucionarni korak u vizualizaciji mikrovaskularnih struktura oka, kod pacijenata sa patološkom miopijom njena primena nailazi na specifične tehničke izazove. Visoka miopija, naročito kada je udružena sa izraženim elongacijama bulbusa, zadnjim stafilomima i degenerativnim promenama zadnjeg segmenta, stvara anatomske uslove koji mogu kompromitovati kvalitet akvizicije OCTA slika i otežati tačnu interpretaciju nalaza.

Jedan od osnovnih problema u visoko miopičnim očima jeste promenjena zakrivljenost zadnjeg segmenta, koja može dovesti do artefakata segmentacije i distorzije slojeva retine. Pri standardnom skeniranju, algoritmi za automatsko segmentiranje pretpostavljaju relativno ravnu strukturu retine, kakva se nalazi u emetropnim očima. Kod miopičnih pacijenata, naročito u

prisustvu stafiloma, ovaj pretpostavljeni model često ne odgovara stvarnoj anatomiji, što rezultira pogrešnim pozicioniranjem slojeva i lažno prikazanim promenama vaskularne gustine [56, 64]. Greške segmentacije posebno su izražene u perifovealnim i perifernim regijama, gde zakrivljenost bulbusa dolazi do izražaja.

Još jedna česta greška vezana za OCTA u visokoj miopiji jeste slabiji signal u dubokim slojevima. S obzirom na to da patološka miopija često dovodi do stanjenja retinalnog pigmentnog epitela i horoidee, kao i povećane refleksije svetlosti na granicama različitih tkiva, dolazi do smanjenja kvaliteta signala u horoidalnim i horiokapilarnim slojevima. Ovo smanjenje signala može rezultirati lažnim prikazom neperfuzionih zona ili prikriivanjem prisutnih vaskularnih struktura, naročito u horiokapilarisu [64, 110]. Štaviše, prisustvo peripapilarne intrahoroidalne kavitacije (PICH) dodatno komplikuje prikaz, jer ovi kavitarni prostori uzrokuju potpunu apciju signala ispod retine, stvarajući takozvane „signal void“ oblasti koje se mogu pogrešno interpretirati kao ishemija.

Poseban izazov predstavlja kvantifikacija perfuzionih parametara kao što su površina fovealne avaskularne zone (FAZ) i gustina kapilarnog pleksusa. U miopičnim očima, elongacija osi oka menja dimenzije i proporcije retine, što dovodi do artefakcijskih povećanja površine FAZ-a čak i kada su vaskularne mreže očuvane. Standardni softverski alati za analizu perfuzije često ne uzimaju u obzir ovu promenu veličine, pa rezultati mogu biti pogrešno interpretirani kao znak patološke progresije [121, 122].

Očni pokreti i mikrosakade dodatno utiču na kvalitet OCTA snimaka kod miopičnih pacijenata. Elongacija bulbusa i slabija fiksacija zbog eventualnog smanjenja vidne oštine doprinose povećanju motion artefakata, koji se manifestuju kao duplikacije krvnih sudova, zamućenja ili izduženja vaskularnih struktura (64). Premda softverski algoritmi danas uključuju tehnike korekcije pokreta, njihova efikasnost je često ograničena kod izrazito miopičnih očiju.

Pored tehničkih ograničenja, postoji i klinička zamka interpretacije vaskularnih promena u visokoj miopiji. Naime, progresivne degenerativne promene, uključujući atrofiju horiokapilarisa i formiranje zadnjih stafiloma, mogu dovesti do stvarnog gubitka perfuzije, ali i do anatomskih remodelovanja koja menjaju izgled kapilarnih mreža. Bez korelacije sa drugim modalitetima snimanja, kao što su fluoresceinska angiografija (FA), indocijaninska zelena angiografija (ICGA) ili ultrazvuk, OCTA nalaz može biti nedovoljno specifičan za diferencijaciju između ishemijskih i strukturalnih promena [56, 100].

Još jedan problem predstavlja standardizacija merenja i poređenje između različitih OCTA

uređaja. Različiti proizvođači koriste različite algoritme za segmentaciju, analizu protoka i kvantifikaciju vaskularne gustine, što dodatno otežava longitudinalno praćenje pacijenata na različitim uređajima ili upoređivanje rezultata između različitih studija (123). Kod patološke miopije, gde su varijacije anatomske arhitekture izraženije, ova razlika može imati posebno veliki klinički značaj.

Uprkos ovim izazovima, OCTA ostaje nezamenljiv alat u dijagnostici i praćenju mikrovaskularnih promena kod patološke miopije. Razvojem naprednijih softverskih algoritama za segmentaciju, kao i prilagođenih protokola akvizicije za visoko miopične oči, moguće je ublažiti deo ovih ograničenja. Takođe, sve češća upotreba Swept Source OCTA, sa većom dubinom penetracije i boljom rezolucijom dubokih slojeva, predstavlja obećavajući korak ka pouzdanijoj analizi vaskularnih promena u ovoj populaciji pacijenata.

Zaključno, iako OCTA nudi izuzetne mogućnosti za analizu vaskularnih anomalija kod patološke miopije, pravilna interpretacija rezultata zahteva svest o tehničkim limitacijama i potencijalnim greškama specifičnim za ovu populaciju. Integracija multimodalnih snimanja i pažljivo kliničko tumačenje ostaju ključni za tačnu dijagnostiku i uspešno upravljanje bolestima u kontekstu visoke miopije.

1.9.7. Mogućnosti budućih OCTA tehnologija

Razvoj optičke koherentne tomografije angiografije (OCTA) u poslednjoj deceniji dramatično je unapredio sposobnost oftalmologa da neinvazivno analiziraju mikrocirkulaciju oka. Međutim, uprkos velikom napretku, postoje značajna ograničenja u trenutnoj generaciji uređaja koja ostavljaju prostor za dalja unapređenja. Očekuje se da će buduće tehnologije OCTA ponuditi još detaljniju vizualizaciju, bolju kvantifikaciju perfuzije, manju osetljivost na artefakte, kao i proširenu primenu u dijagnostici sistemskih i neurodegenerativnih bolesti.

Jedan od ključnih pravaca razvoja odnosi se na povećanje dubine penetracije i rezolucije slika. Trenutni Spectral Domain (SD) i Swept Source (SS) sistemi imaju ograničenja u prikazu dubljih slojeva, posebno u slučajevima sa patološkim promenama kao što su zadnji stafilomi ili izražena horoidalna atrofija kod visoke miopije. Razvoj novih svetlosnih izvora sa optimizovanim talasnim dužinama, kao što su laseri od 1060 nm kombinovani sa naprednim detektorima, mogao bi omogućiti istovremeno postizanje visoke dubinske rezolucije i bolje penetracije, čime bi se poboljšala vizualizacija horoidee i subhoroidalnih vaskularnih anomalija [106, 124].

U domenu kvantifikacije perfuzije, buduće tehnologije će težiti standardizaciji merenja kroz različite uređaje i softverske platforme. Trenutno postoje značajne varijacije između

proizvođača u načinu određivanja vaskularne gustine, veličine FAZ-a i perfuzionih indeksa, što otežava longitudinalno praćenje pacijenata i upoređivanje rezultata iz različitih studija. Razvoj univerzalnih kvantifikacionih protokola i algoritama za automatsku korekciju artefakata predstavlja prioritet za sledeću generaciju OCTA sistema [94, 95]. Takođe, veštačka inteligencija i mašinsko učenje sve više se integrišu u softverska rešenja za analizu OCTA snimaka, omogućavajući automatsku klasifikaciju patologije, predikciju progresije bolesti i prilagođeno terapijsko planiranje [125].

Još jedan važan pravac razvoja jeste unapređenje algoritama za redukciju artefakata izazvanih pokretima oka, treptanjem ili slabom fiksacijom. Novi protokoli za korekciju mikropokreta i tehnike "motion correction" bazirane na 3D modeliranju omogućavaju veću verodostojnost vaskularnih mapa, čak i kod pacijenata sa ozbiljnim poremećajima vida ili neurološkim deficitima [64]. Očekuje se da će buduće OCTA platforme omogućavati dinamičko skeniranje sa real-time korekcijom pokreta, čime bi se znatno poboljšao kvalitet snimaka kod rizičnih populacija kao što su deca, stariji pacijenti ili osobe sa teškom miopijom.

Pored toga, sve je izraženiji trend integracije OCTA sa multimodalnim dijagnostičkim sistemima. Kombinovanjem OCTA sa tehnologijama kao što su autofluorescencija, fluoresceinska angiografija, ultraširokougaona optika i magnetna rezonanca visoke rezolucije, stvara se mogućnost sveobuhvatne evaluacije morfoloških i funkcionalnih aspekata oka u jednoj dijagnostičkoj sesiji [126, 127]. Ovakav pristup mogao bi revolucionizovati praćenje bolesti koje zahvataju više očnih slojeva, poput patološke miopije, senilne makularne degeneracije i vaskularnih okluzija.

Na polju funkcionalne analize, koncept "OCTA flowmetry" – odnosno merenje brzine protoka krvi kroz kapilare, predstavlja sledeći veliki korak. Trenutni sistemi mogu vizualizovati prisustvo protoka, ali ne i kvantitativno izmeriti brzinu. Napredniji algoritmi bazirani na Doppler OCT-u i analizama varijacija signala amplitude omogućili bi ne samo vizualizaciju već i funkcionalnu evaluaciju retinalne i horoidalne perfuzije, što bi otvorilo novu dimenziju u praćenju bolesti poput dijabetičke retinopatije, neovaskularne AMD i patološke miopije [94].

Konačno, sve veća miniaturizacija hardverskih komponenti otvara mogućnost razvoja prenosivih, "point-of-care" OCTA uređaja. Ovi kompaktni sistemi omogućili bi brzo snimanje pacijenata u ambulantnim uslovima, domovima zdravlja pa čak i na terenu, što bi značajno unapredilo pristup dijagnostici u ruralnim ili slabije razvijenim sredinama [128]. Prenosivi OCTA aparati bi mogli igrati ključnu ulogu u ranoj detekciji miopične makulopatije, naročito u populacijama sa visokim rizikom koje su često izvan dometa velikih oftalmoloških centara.

Budućnost OCTA tehnologije obećava još precizniju, funkcionalniju i dostupniju analizu vaskularnih struktura oka. Napredak u optičkoj inženjeringu, softverskoj analitici i integraciji sa veštačkom inteligencijom redefinišaće granice mogućeg u oftalmološkoj dijagnostici, sa potencijalom da značajno unapredi kvalitet skrininga, praćenja i lečenja vaskularnih i degenerativnih bolesti oka, uključujući i patološku miopiju.

2. Cilj studije

Miopija (kratkovidost) predstavlja jednu od najčešćih refraktivnih anomalija oka, pri kojoj dolazi do nemogućnosti jasnog vida udaljenih objekata. Na osnovu anatomskih i optičkih karakteristika, miopija se može klasifikovati kao prelomna i aksijalna (dužinska). Miopija je jedan od vodećih uzroka oštećenja vida u mlađoj populaciji širom sveta, a njena sve veća zastupljenost čini je značajnim javno zdravstvenim problemom. U poslednjim decenijama govori se o „pandemiji miopije“, što je rezultiralo brojnim istraživanjima sa ciljem sprečavanja trajnih oštećenja vida izazvanih njenom progresijom. Prema procenama Svetske zdravstvene organizacije, do 2050. godine čak 5 milijardi ljudi – što predstavlja polovinu svetske populacije – imaće dijagnostikovanu miopiju.

U svetlu stalnog porasta prevalencije miopije, naročito visoke miopije, sve više se insistira na blagovremenoj dijagnostici i prevenciji komplikacija koje uključuju ireverzibilna oštećenja vida i razvoj miopne retinopatije. Ova patološka forma miopije često je udružena sa izraženim morfološkim promenama na retinalnim krvnim sudovima. Razumevanje retinalne perfuzije i njenih poremećaja već decenijama je u fokusu oftalmoloških istraživanja, budući da je retina jedno od metabolički najaktivnijih tkiva u organizmu. Jedan od ključnih faktora u razvoju miopskih promena je produženje aksijalne dužine oka, što može dovesti do oštećenja najvažnijih struktura u oblasti posteriornog segmenta – uključujući makulu i optički disk. Kliničkim pregledom moguće je uočiti degenerativne promene kod pacijenata sa visokom miopijom, ali rano otkrivanje mikrovaskularnih poremećaja zahteva sofisticiranije dijagnostičke metode.

U cilju sveobuhvatne evaluacije morfoloških promena koristi se klasična optička koherentna tomografija (OCT), koja omogućava visokorezolutivno prikazivanje strukturalnih slojeva retine i optičkog diska. OCT omogućava kvantitativno merenje debljine retine (RT), debljine ganglijskih vlakana (RNFL) i kompleksa ganglijskih ćelija (GCC), kao i detekciju ranih znakova makularnih i papilarnih promena koje prate progresiju miopije. Integracijom strukturalnih podataka dobijenih OCT-om sa funkcionalnim informacijama o mikrocirkulaciji koje pruža OCTA, stvara se komplementaran pristup koji omogućava detaljnu analizu uzročno-posledičnih odnosa između vaskularnih i strukturalnih alteracija kod pacijenata sa miopijom različitog stepena.

Optička koherentna tomografija sa angiografijom (OCTA) predstavlja savremenu, neinvazivnu tehniku koja omogućava detaljno ispitivanje mikrovaskularne cirkulacije oka bez

primene kontrasta. Za razliku od ranijih invazivnih angiografskih metoda, OCTA omogućava snimak vaskularne arhitekture retine in vivo u realnom vremenu, sa visokom prostornom rezolucijom i u vremenskom intervalu kraćem od tri sekunde. Osnovu OCTA tehnologije čine Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography (SSADA) protokol i Motion Correction Technology (MCT), koji omogućavaju kvantitativnu procenu perfuzije u različitim slojevima retine.

Ova tehnologija pokazala se posebno korisnom u proceni gustine krvnih sudova u makularnoj i peripapilarnoj regiji, sa mogućnošću segmentacije pojedinačnih slojeva mrežnjače. Retina je ishranjena putem tri vaskularne mreže – jedne površinske i dve duboke – pri čemu trenutna OCTA tehnologija ne omogućava diferencijaciju dubokih slojeva, već ih prikazuje kao jedinstvenu strukturu. Površinska vaskularna mreža čini složeni splet kapilara linearnog rasporeda koji formiraju gornju i donju kapilarnu arkadu, obuhvatajući vaskularizaciju slojeva RNFL i GCL.

Kapilari u ovom sloju organizovani su u pravilnu mikrovaskularnu mrežu koja okružuje centralnu fovealnu avaskularnu zonu (FAZ – foveal avascular zone). Duboka vaskularna mreža retine karakteriše gušća i kompleksnija kapilarna struktura, koja takođe doseže do ivice FAZ-a i u znatnoj meri je povezana sa površinskom mrežom putem anastomoza i horizontalnih veza.

OCTA omogućava kvantitativnu analizu protoka kroz krvne sudove, površine perfuzije i avaskularne zone, kao i precizno merenje dimenzija i oblika FAZ-a. Ovi parametri imaju potencijal da posluže kao rani biomarkeri za detekciju vaskularnih promena kod osoba sa različitim stepenom miopije.

S obzirom na sve prethodno navedeno, predmet ovog istraživanja jeste ispitivanje mikrovaskularnih promena retine i optičkog diska kod pacijenata sa miopijom različitog stepena, koristeći savremene mogućnosti koje nudi OCTA tehnologija, sa ciljem bolje procene rizika i ranog otkrivanja patoloških promena koje mogu imati trajne posledice po vidnu funkciju.

2.1. Primarni ciljevi

- Detaljna analiza strukturnih i mikrovaskularnih promena na papili vidnog živca i makuli kod pacijenata sa blagom, umerenom i visokom miopijom, uz komparativno poređenje sa emetropnim subjektima, sa ciljem identifikacije obrazaca promena karakterističnih za različite stepene refraktivne greške.

- Procena međusobne dinamike strukturnih i vaskularnih promena u regiji optičkog diska i makule, sa posebnim fokusom na razjašnjavanje moguće sekvencijalnosti razvoja alteracija u kontekstu progresije miopije.
- Kvantitativna analiza progresivnog povećanja aksijalne dužine oka u zavisnosti od stepena miopije.
- Komparativna analiza strukturnih parametara (RNFL, GCC, ukupna retinalna debljina) između pacijenata sa niskom, umerenom i visokom miopijom.
- Evaluacija površinske i duboke vaskularne gustine (SVD i DVD) u makularnoj regiji kod različitih stepena miopije, sa naglaskom na regionalne razlike.
- Procena peripapilarne vaskularne gustine (PVD) i Flow Indexa u različitim stadijumima miopije.
- Analiza veličine foveolarne avaskularne zone (FAZ) kao prediktora progresije miopije.

2.2. Sekundarni ciljevi

- Utvrđivanje kritičnog praga aksijalne dužine i sfernog ekvivalenta iznad kojeg se beleže inicijalne vaskularne i strukturne promene.
- Identifikacija ranih mikrovaskularnih promena koje prethode strukturnim oštećenjima retine.
- Lokalizacija početnih mikrovaskularnih promena u vaskularnoj mreži makule i optičkog diska, sa analizom distribucije promena po pojedinačnim segmentima, kako bi se definisali najranije zahvaćeni regioni mikrocirkulacije.
- Karakteristike strukturnih i vaskularnih biomarkera koji prate različite stadijume miopije, sa ciljem identifikacije prediktivnih faktora za nastanak i progresiju komplikacija vezanih za visokogradirajuću miopiju.
- Procena korelacije između SVD, DVD i centralne fovealne debljine (CFD) u zavisnosti od stepena miopije.
- Integracija vaskularnih i strukturnih parametara u multivarijantne regresione modele za predikciju progresije miopije.

2.3. Hipoteza istraživanja

Opšta hipoteza:

- Kod pacijenata sa različitim stepenima miopije, mikrovaskularne promene na papili vidnog živca i makuli detektovane optičkom koherentnom tomografijom sa angiografijom prethode izraženim strukturnim promenama i mogu služiti kao rani biomarkeri progresije bolesti.

Specifične hipoteze:

- Postoji statistički značajna razlika u peripapilarnoj i makularnoj vaskularnoj gustini (VD) i indeksu protoka krvi (Flow Index) između pacijenata sa blagom, umerenom i visokom miopijom u poređenju sa emetropnim subjektima.
- Smanjenje vaskularne gustine (VD) u makuli i peripapilarnom regionu je u pozitivnoj korelaciji sa smanjenjem debljine retine (RT) i povećanjem površine fovealne avaskularne zone (FAZ) kod miopnih pacijenata.
- Kod pacijenata sa progresivnim stepenom miopije, mikrovaskularne alteracije (smanjenje VD i Flow Indexa) nastupaju pre izraženih strukturnih promena retine i papile (smanjenje RT i proširenje FAZ).
- Kritični prag aksijalne dužine oka i sfernog ekvivalenta postoji, iznad kojeg se beleže značajne inicijalne vaskularne i strukturne promene, što omogućava ranu identifikaciju visokorizičnih pacijenata.
- Karakteristični obrasci redukcije vaskularne gustine i protoka krvi po zonama makule i papile (po segmentima) omogućavaju prepoznavanje najranije zahvaćenih oblasti mikrocirkulacije kod miopnih pacijenata.
- Korelacija između površinske i duboke vaskularne gustine, kao i debljine retine, i CFD varira u zavisnosti od stepena miopije.
- Multivarijantni regresioni modeli ukazuju na značaj vaskularnih i strukturnih parametara za predikciju centralne fovealne debljine (CFD), sa najvišim R^2 u grupi sa visokom miopijom

3. Metodologija

3.1. Ispitanici

Klinički podaci su prikupljeni od ukupno 260 očiju kod 130 ispitanika, na Klinici za očne bolesti, Kliničkog centra Niš, u periodu od 15. septembra 2020. do 1. marta 2021. godine. Svi učesnici su prošli sveobuhvatni oftalmološki pregled koji je obuhvatao određivanje refrakcije, merenje intraokularnog pritiska (IOP), najbolju korigovanu vidnu oštrinu (BCVA), ispitivanje vidnog polja, pregled očnog dna u midrijazi, merenje aksijalne dužine (AL) i optičku koherentnu tomografiju sa angiografijom (OCTA), korišćenjem uređaja RTVue XR Avanti AngioVue sistema (Optovue, Inc., Fremont, CA, USA). Svi pregledi su obavljeni u standardizovanim uslovima osvetljenja i okruženja, u cilju minimizacije varijabilnosti merenja.

Svi ispitanici su pre uključivanja u studiju popunili potpisanu saglasnost, predhodno odobrenu od strane Etičkog komiteta Univerzitetskog kliničkog centra u Nišu, kao i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu.

Za uključivanje u studiju bilo je neophodno da ispitanici ispunjavaju sledeće kriterijume: starost između 18 i 60 godina, $BCVA \geq 1,0$, IOP između 10 i 21 mmHg, i aksijalna dužina između 21,5 mm i 29,0 mm. U studiju su uključivani pacijenti bez drugih očnih bolesti, kako bi rezultati reflektovali promene povezane sa progresijom miopije. Refrakcija je određivana u cikloplegiji primenom Sol.Tropicamida 1%, metodom kerato-refraktometrije na aparatu Tomey, Righton Speedy- K2.

Klasifikacija očiju u grupe vršena je na osnovu vrednosti sfernog ekvivalenta (SE) i aksijalne dužine, prema *Expert Consensus on Prevention and Control of High Myopia (2023)*:

- Emetropija (EM): SE između -0,75 D i +0,75 D (n = 74 oka),
- Niska miopija (LM): SE između -3,00 D i -0,75 D (n = 68 oka),
- Umerena miopija (MM): SE između -6,00 D i -3,00 D (n = 64 oka),
- Visoka miopija (HM): $SE \leq -6,00 D$ ili $AL \geq 26,5 \text{ mm}$ (n = 54 oka).

Klasifikaciju su nezavisno izvršila dva iskusna oftalmologa, a sve nesuglasice rešavane su konsenzusom radi obezbeđivanja konzistentnosti i tačnosti raspodele u grupe.

3.2. Kriterijumi za isključenje

Kriterijumi za isključenje obuhvatali su sledeće: prisustvo neuroloških ili sistemskih bolesti (npr. dijabetes melitus, hipertenzija), prethodne traume oka, intraokularne hirurške intervencije, refraktivne procedure, korišćenje lekova koji mogu uticati na očni protok krvi, opacifikaciju medija (npr. katarakta), očne upale ili retinalne bolesti (npr. dijabetička retinopatija, distrofije i makule, glaukom). Takođe, isključeni su i učesnici sa lošim kvalitetom OCTA skena usled nestabilne fiksacije, izraženog astigmatizma ($> 2,0$ D) ili prisustva artefakata.

Radi minimizacije selekcionog pristanka, regrutacija ispitanika obavljena je sukcesivno, a svaki učesnik je evaluiran od strane dva nezavisna oftalmologa koji su proveravali ispunjenost kriterijuma uključivanja i isključivanja. Tokom OCTA snimanja primenjivan je standardizovan protokol sa ciljem obezbeđivanja konzistentnosti i reproduktivnosti merenja.

3.3. Optička koherentna tomografija

Nakon kompletne oftalmološke evaluacije, svi ispitanici su podvrgnuti OCT-u korišćenjem RTVue XR Avanti Spectral Domain OCT uređaja (Optovue, Inc., Fremont, CA, SAD), koji omogućava visoko rezolutivno slojevito snimanje posteriornog segmenta oka pomoću infracrvenog svetla talasne dužine od 840 nm. Snimanje makularne regije sprovedeno je primenom protokola "Macular Cube 6×6 mm", sa akvizicijom 304 B-skena, uz međusobni razmak od 20 μ m, čime je omogućena trodimenzionalna rekonstrukcija makularnog volumena i visok nivo pouzdanosti. Kvantitativna analiza uključivala je:

Centralnu debljinu fovee (CFD): definisanu kao minimalna debljina retine u centru fovee, izraženu u mikrometrima (μ m). Merenja su obavljena automatski, sa naknadnom vizuelnom verifikacijom na B-skenovima radi potvrde tačnosti segmentacije.

Debljinu kompleksa ganglijskih ćelija (GCC): prosečne, superiorne i inferiorne vrednosti, dobijene automatskom segmentacijom ganglijskih ćelija, unutrašnjeg pleksiformnog sloja i unutrašnjeg nuklearnog sloja retine. Ovi parametri omogućavaju detekciju ranih neurodegenerativnih promena u makularnom području.

Peripapilarno snimanje optičkog diska realizovano je korišćenjem "Optic Disc Cube 4.5×4.5 mm" protokola, koji je omogućio detaljnu evaluaciju:

Debljine sloja nervnih vlakana retine (RNFL): analizirane su prosečna ukupna vrednost RNFL debljine, kao i sektorske vrednosti (superiorni, inferiorni, nazalni i temporalni kvadrant).

Tokom svih akvizicija korišćena je Motion Correction Technology (MCT) za korekciju horizontalnih i vertikalnih pokreta oka, sa ciljem minimizacije artefakata.

Za analizu su prihvatani isključivo snimci sa Signal Strength Index (SSI) ≥ 6 , čime je obezbeđen visok kvalitet i pouzdanost dobijenih podataka.

U slučaju segmentacionih grešaka ili niskog kvaliteta akvizicije, primenjivana je ručna korekcija od strane obučenog operatera sa visokim nivoom pouzdanosi.

3.4. Optička koherentna tomografija sa angiografijom (OCTA)

Nakon kompletne oftalmološke evaluacije, svi ispitanici su podvrgnuti OCTA snimanju, koje je sproveo jedan operater koristeći RTVue XR Avanti Spectral Domain OCT sistem (Optovue, Inc., Fremont, CA, SAD) sa ugrađenim softverom AngioVue (verzija 2015.1.0.90). Za korekciju pokreta oka tokom akvizicije korišćena je tehnologija Motion Correction Technology (MCT), koja automatski ispravlja horizontalne i vertikalne pomake.

Brzina skeniranja iznosila je 70.000 A-skenova u sekundi. Svaki OCTA pregled obuhvatao je X i Y raster sken trajanja oko 2,9 sekundi po skenu, što daje ukupno vreme akvizicije od približno 6 sekundi. Skenovi su bili centrirani na foveu sa vidnim poljem od 3×3 mm, što odgovara uglu od oko 10 stepeni. Softver RTVue (verzija 2015.1.0.71) korišćen je za segmentaciju skenova, kvantifikaciju parametara i odvajanje mikrocirkulacije u dva vaskularna pleksusa:

- Superficialni kapilarni pleksus (SCP): sloj između unutrašnje limitantne membrane (ILM) i spoljne granice sloja ganglijskih ćelija (GCL),
- Duboki kapilarni pleksus (DCP): sloj između spoljne granice SCP-a i spoljne granice spoljašnjeg pleksiformnog sloja (OPL).

Analizirani parametri uključivali su:

- Površinska vaskularna gustina (SVD): izražena kao procenat (%) ukupne površine zauzete krvnim sudovima u SCP sloju,
- Duboka vaskularna gustina (DVD): izražena kao procenat (%) ukupne površine zauzete krvnim sudovima u DCP sloju,
- Debljina površinskog sloja retine: debljina od ILM do GCL sloja, izražena u mikrometrima (μm),
- Debljina dubokog sloja retine: debljina između GCL i OPL sloja, izražena

u mikrometrima (μm),

- Fovealna avaskularna zona (FAZ): površina zone bez krvnih sudova u centru fovee, izražena u mm^2 ,
- Peripapilarna vaskularna gustina (PPVD): procenat (%) površine zauzete krvnim sudovima u radijalnom peripapilarnom kapilarnom sloju (RPC slab),
- Peripapilarni Flow Index (FI): srednja vrednost signala protoka krvi u RPC sloju, izražena kao bezdimenzionalni indeks (0–1).

Merenja su vršena u sledećim zonama:

Makula: fovea (radijus 1 mm), parafovea (1–3 mm) i perifovea (3–6 mm), pri čemu su parafovea i perifovea dalje podeljene na četiri kvadranta (temporalni, superiorni, nazalni i inferiorni),

Papila: PPVD i Flow Index su analizirani u celini i po kvadrantima (superior, inferior, nasal, temporal).

Kod svakog ispitanika snimljena su tri uzastopna OCTA skena, a za analizu je korišćen isključivo sken sa najvišim kvalitetom (Signal Strength Index (SSI) > 50), bez prisustva artefakata. Skenovi sa slabom fiksacijom, decentracijom, segmentacionim greškama, blink artefaktima ili ocenom kvaliteta ispod 7/10 su isključeni. Svi snimci nezavisno su pregledani od strane dva oftalmologa, a u slučaju neslaganja, odluka o prihvatanju snimka donošena je konsenzusom. Kod granično prihvatljivih skenova vršene su manuelne korekcije segmentacije i centriranja.

Konsistentnost OCTA merenja potvrđena je analizom intra i inter-observer varijabilnosti pomoću intraklasnih koeficijenata korelacije (ICC):

- ICC za gustinu krvnih sudova (VD) iznosio je 0,92,
- ICC za debljinu retine (RT) iznosio je 0,95.

Konstruktovani su Bland–Altman dijagrami za procenu slaganja merenja.

Koeficijent varijacije (CV) iznosio je: 3,4% za gustinu krvnih sudova, 2,8% za debljinu retine, što potvrđuje visoku stabilnost i reproduktivnost merenja.

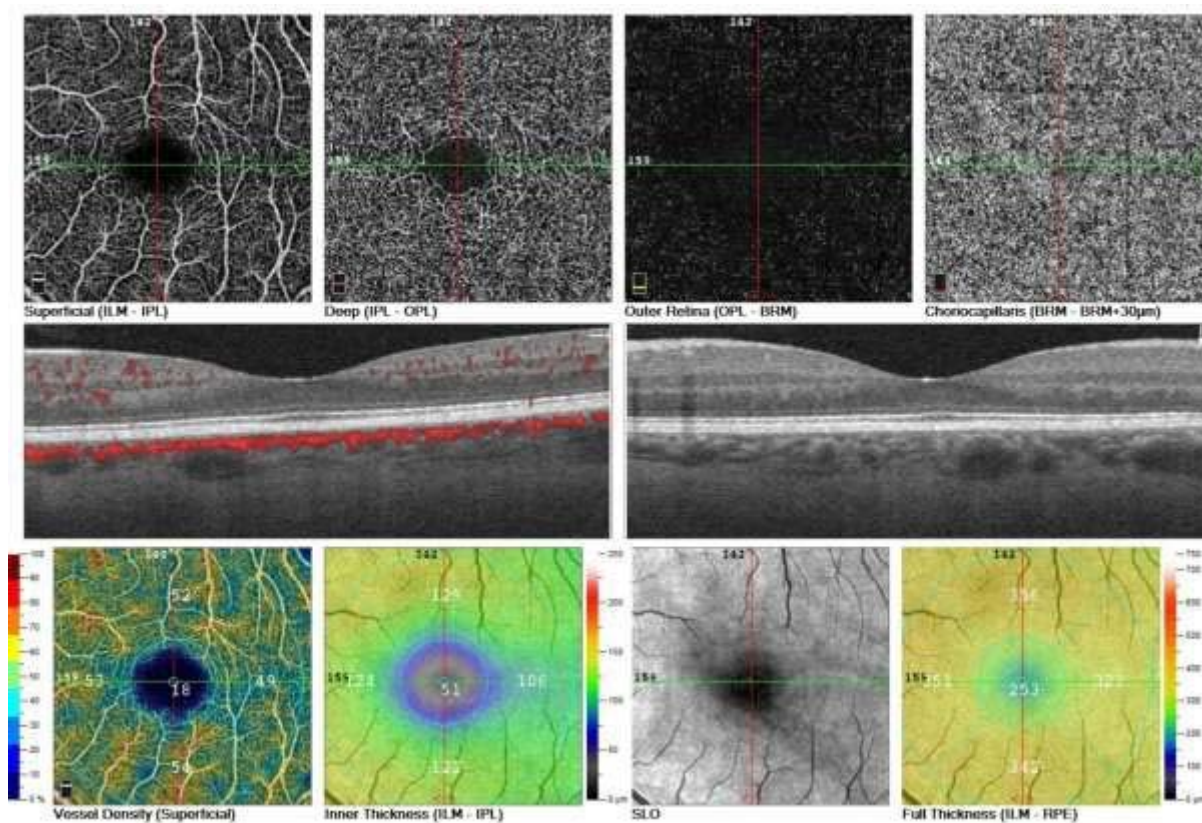
Kvalitet OCTA snimaka bio je od ključne važnosti za tačnost i pouzdanost rezultata istraživanja. Da bi se obezbedila konzistentnost merenja, primenjivani su strogi kriterijumi pri izboru skenova za analizu. Prihvatanje snimaka zasnovano je na visokom Signal Strength Index-u (SSI

≥ 50) i oceni kvaliteta slike od najmanje 7/10. Skenovi sa slabim signalom, decentracijom, blink artefaktima, segmentacionim greškama ili lošom fiksacijom bili su automatski isključeni iz analize.

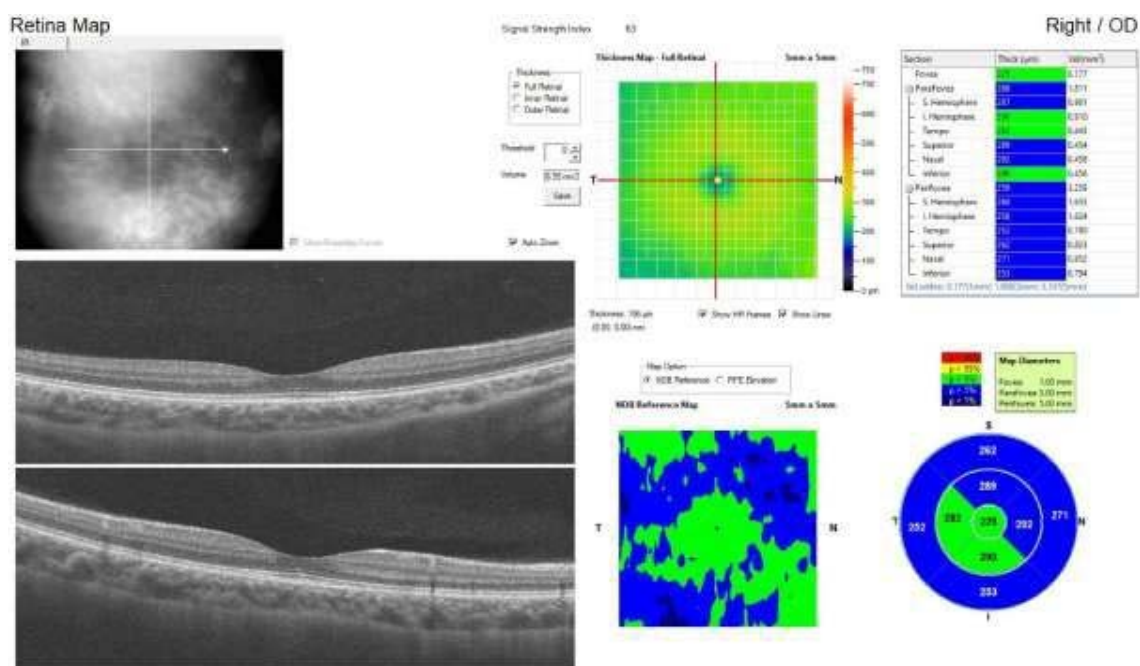
Za svakog ispitanika snimana su tri uzastopna skena, a za analizu je biran sken sa najvišim kvalitetom. Kod granično prihvatljivih snimaka, dodatno su vršene manuelne korekcije segmentacije i centriranja, kako bi se minimizovala mogućnost grešaka u kvantifikaciji parametara.

Procena kvaliteta snimaka vršena je nezavisno od strane dva oftalmologa sa višegodišnjim iskustvom u radu sa OCTA tehnologijom. U slučajevima neslaganja, konačna odluka o prihvatanju skena donošena je konsenzusom. Pouzdanost merenja ispitivana je analizom intra- i inter-observer varijabilnosti, koristeći intraklasne koeficijente korelacije (ICC). ICC za gustinu krvnih sudova (vessel density) iznosio je 0,92, dok je za debljinu retine (retinal thickness) iznosio 0,95, što ukazuje na odličnu reproduktivnost rezultata. Dodatno, konstruktovani su Bland–Altman dijagrami za procenu granica slaganja između ponovljenih merenja, čime je potvrđena visoka konzistentnost podataka. Koeficijent varijacije (CV) iznosio je 3,4% za gustinu krvnih sudova i 2,8% za debljinu retine, što ukazuje na minimalne oscilacije između ponovljenih merenja. Svi pregledi su sprovedeni na istom uređaju, uz primenu iste verzije softvera, u standardizovanim svetlosnim uslovima i uz kontrolisano pozicioniranje pacijenata. Ovim pristupom osigurana je visoka validnost i preciznost svih OCTA merenja korišćenih u analitičkom delu istraživanja.

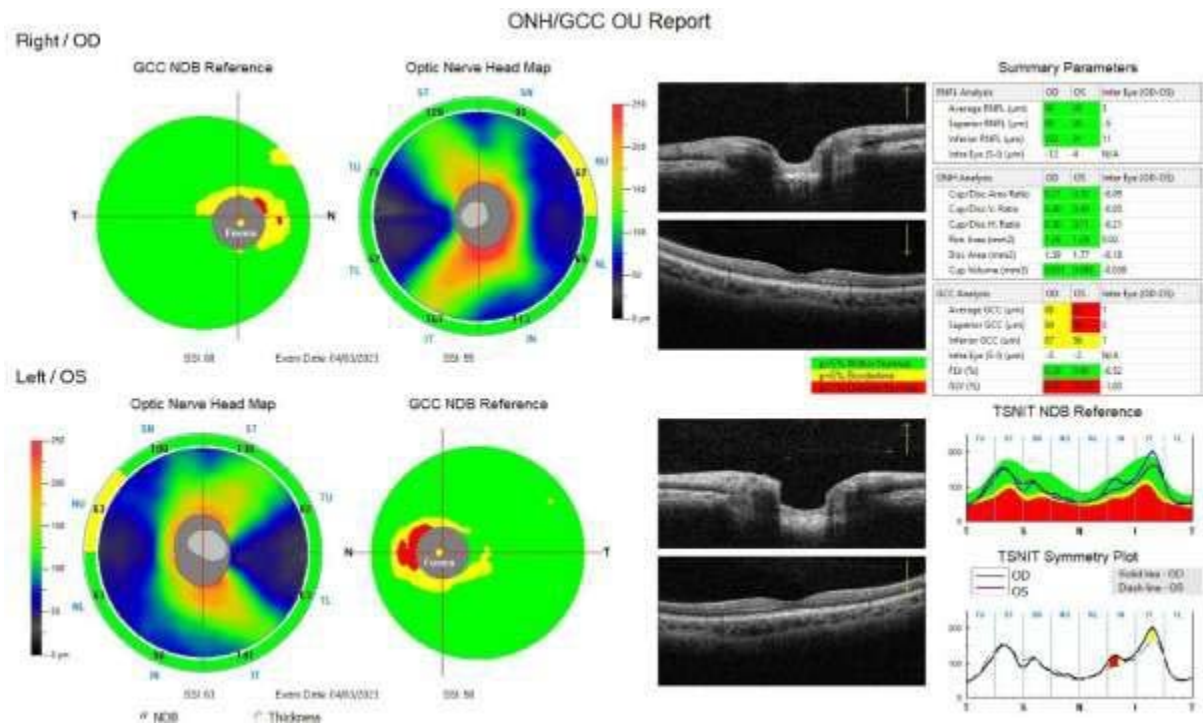
Primeri OCTA snimaka



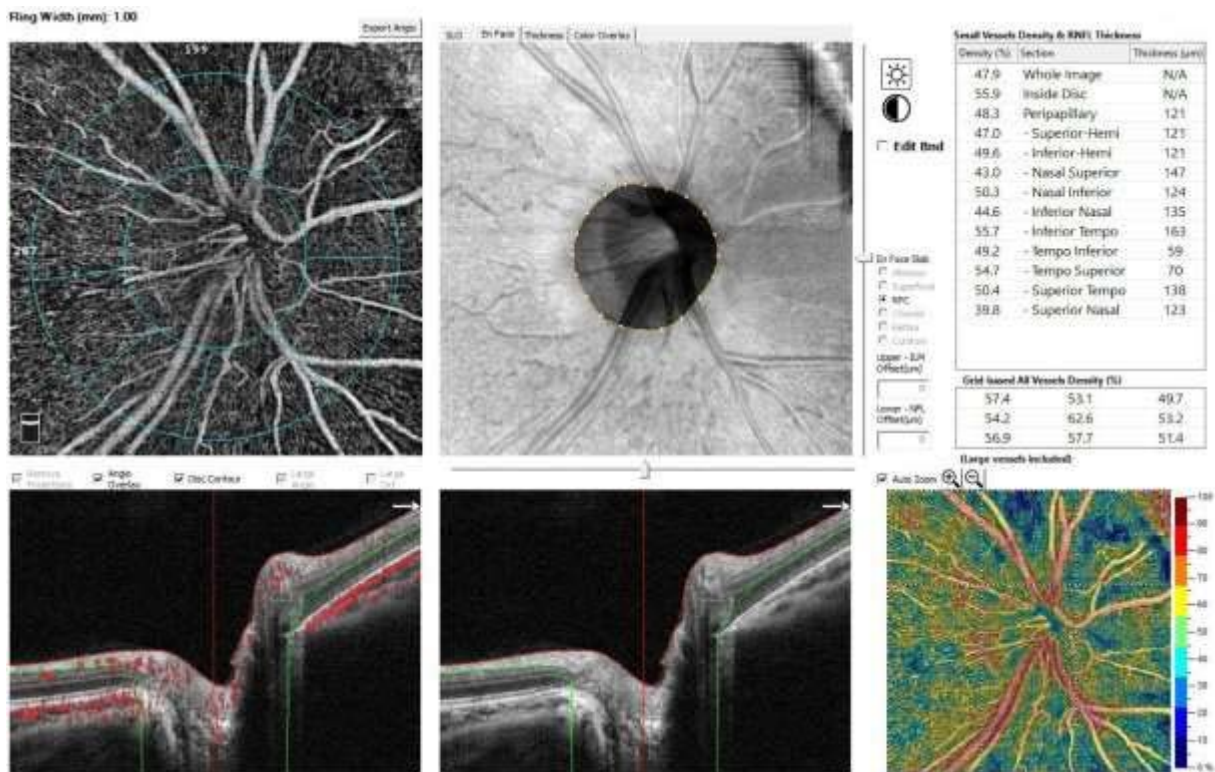
Slika 3. Optička koherentna tomografija angiografija (OCTA) snimak 3x3 mm preseka makule, kontrolne grupe (lična arhiva autora)



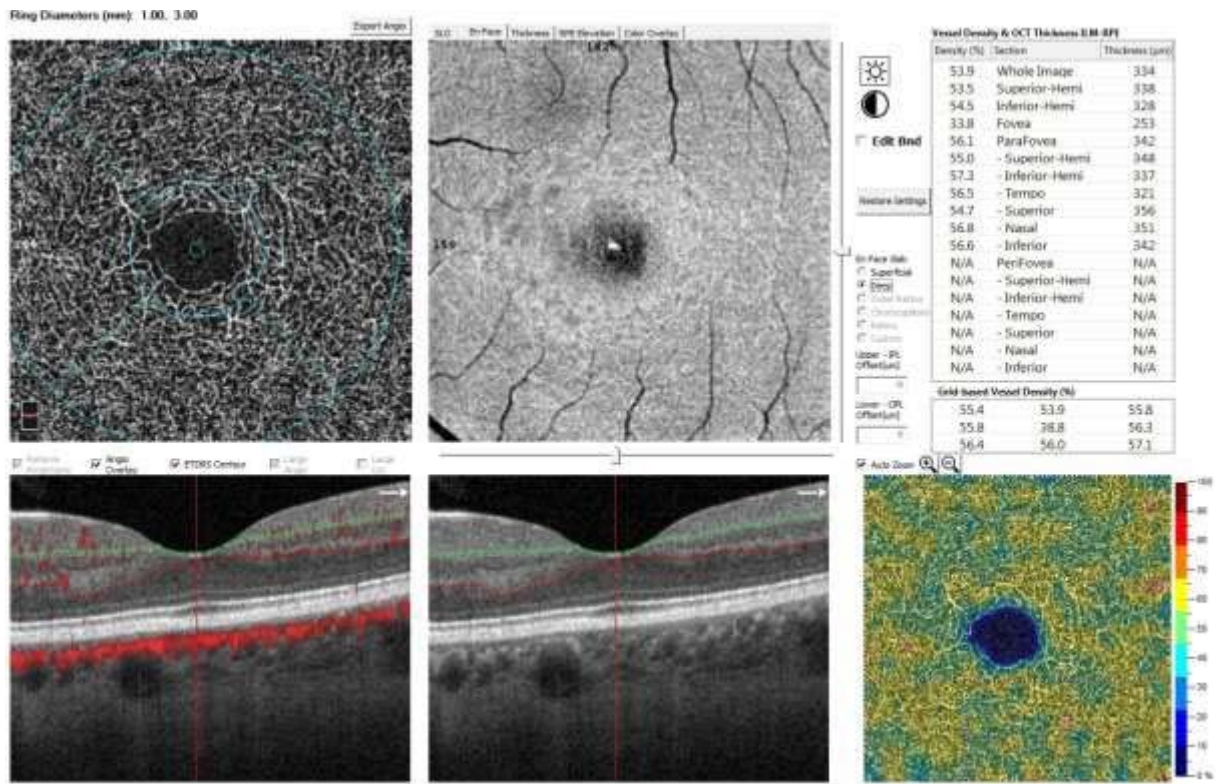
Slika 4. OCT snimak makule, Retina map analiza kontrolne grupe (lična arhiva autora).



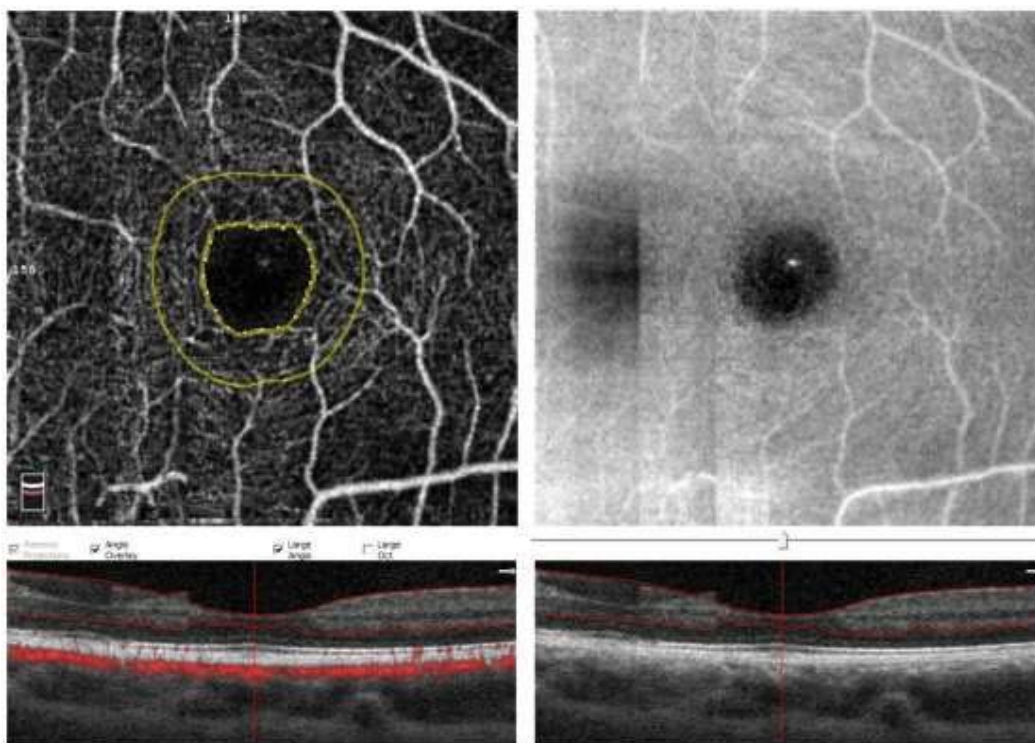
Slika 5. OCT snimak papile vidnog živca; OHN GCC presek (lična arhiva autora)



Slika 6. OCTA snimak 4.5x4.5 -mm papile vidnog živca kontrolne grupe sa analizom malih krvnih sudova u svim zonama preseka (lična arhiva autora)



Slika 7. OCTA analiza debljine makule po slojevima i debljine krvnih sudova (lična arhiva autora).



Slika 8. OCTA makule sa analizom FAZ-a (Fovealne avaskularne zone) - lična arhiva.

3.5. Statistička obrada podataka

Statistička analiza je sprovedena u cilju procene razlika između četiri dijagnostičke grupe: emetropija (EM), niska miopija (LM), umerena miopija (MM) i visoka miopija (HM). Analizirani parametri obuhvatili su ukupnu debljinu retine (RT), debljinu sloja nervnih vlakana (RNFL), kompleks ganglijskih ćelija (GCC), površinsku (SVD) i duboku (DVD) vaskularnu gustinu, debljinu površinskog (SRT) i dubokog sloja retine (DRT), površinu fovealne avaskularne zone (FAZ), peripapilarnu vaskularnu gustinu (PVD), indeks protoka krvi (Flow Index – FI), kao i prisustvo peripapilarne atrofije (PPA).

Normalnost distribucije podataka procenjena je Shapiro–Wilkovim testom, a homogenost varijansi Levenovim testom. Vizuelna procena normalnosti sprovedena je upotrebom histogram prikaza i Q–Q grafika. U slučajevima gde su pretpostavke normalnosti narušene ($p < 0,05$), korišćene su odgovarajuće neparametarske metode. Za analizu razlika među grupama korišćena je jednosmerna ANOVA kada su pretpostavke bile zadovoljene, dok je u suprotnom primenjen Kruskal–Wallis H test. Nakon identifikacije globalno značajnih razlika, sprovedene su post hoc analize: Tukey HSD test nakon ANOVA i Dunn-ov test sa Bonferroni ili Holm korekcijom nakon Kruskal–Wallis testa. Statistička značajnost određena je na nivou $p < 0,05$. Kvantitativni podaci izraženi su kao srednje vrednosti \pm standardna greška sredine (SEM), osim kada je drugačije navedeno.

Pored grupne analize, ispitivana je i povezanost centralne fovealne debljine (CFD) sa anatomskim i vaskularnim parametrima. Korelaciona analiza sprovedena je pomoću Pearsonove korelacije za 12 jasno definisanih zona retine: Whole, Fovea, Parafovea, Paratemporal, Parasuperior, Paranasal, Parainferior, Perifovea, Peritemporal, Perisuperior, Perinasal i Peri-inferior. Korelacije su analizirane unutar svake od četiri grupe (EM, LM, MM, HM). Vrednosti Pearsonovog koeficijenta interpretirane su kao niske ($r = 0,00–0,30$), umerene ($r = 0,30–0,50$), jake ($r = 0,50–0,70$) i vrlo jake ($r > 0,70$), a značajnost određena p-vrednošću ($p < 0,05$).

Na osnovu univarijantne analize (ANOVA), identifikovani su prediktori CFD koji su zatim uključeni u multivarijantne regresione modele za svaku grupu. Model je formiran korišćenjem obične linearne regresije (OLS), gde je CFD bila zavisna promenljiva, a debljine retine u pomenutih 12 zona nezavisne promenljive. Pretpostavke regresije (normalnost reziduala, homoscedastičnost – Breusch–Pagan test, multikolinearnost – VIF < 10 , i linearna zavisnost) bile su prethodno testirane. Kvalitet modela ocenjen je putem R^2 koeficijenta. Statistički

značajni prediktori predstavljeni su sa odgovarajućim β koeficijentima i p-vrednostima, a rezultati vizualizovani scatter grafikonima sa regresionim linijama i jednačinama u formatu $y = \beta x + \alpha$.

Statistička obrada sprovedena je korišćenjem softverskih paketa: IBM SPSS Statistics v27.0 (osnovne analize i ANOVA), R v4.3.2 (paketi: *dunn.test*, *agricolae*, *rstatix*), Python (biblioteke: *pandas*, *scipy.stats*, *matplotlib*, *seaborn*, *statsmodels*).

4. Rezultati

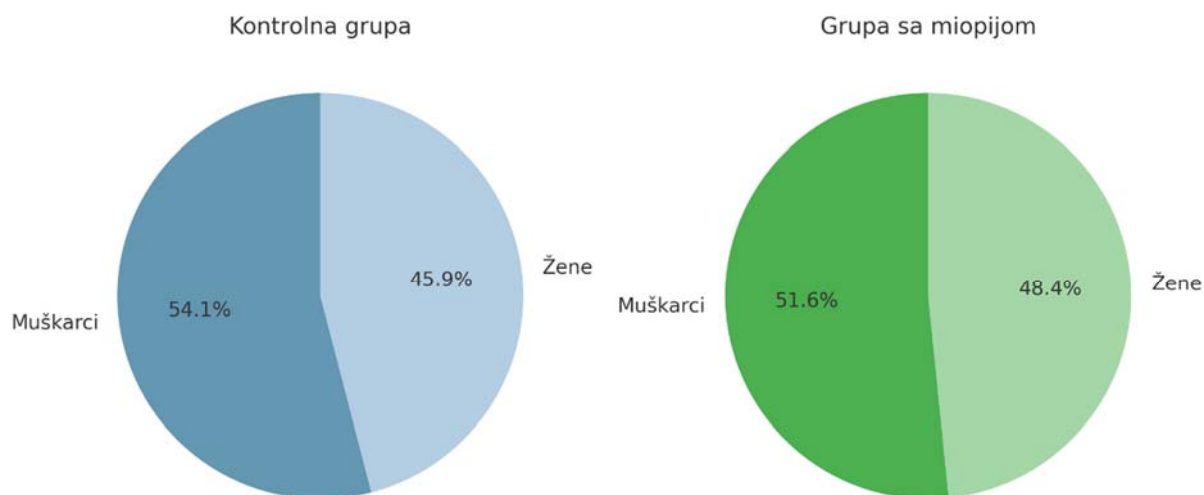
4.1. Rezultati analize socio-demografskih i oftalmoloških karakteristika ispitanika

U ovoj studiji bilo je uključeno ukupno 93 pacijenata sa dijagnozom miopije i 37 ispitanika u kontrolnoj grupi. Rezultati analize socio-demografskih i oftalmoloških karakteristika ispitanika su prikazani u Tabeli 1.

Tabela 1. Socio-demografske i oftalmološke karakteristike ispitanika u kontrolnoj grupi i grupi sa miopijom.

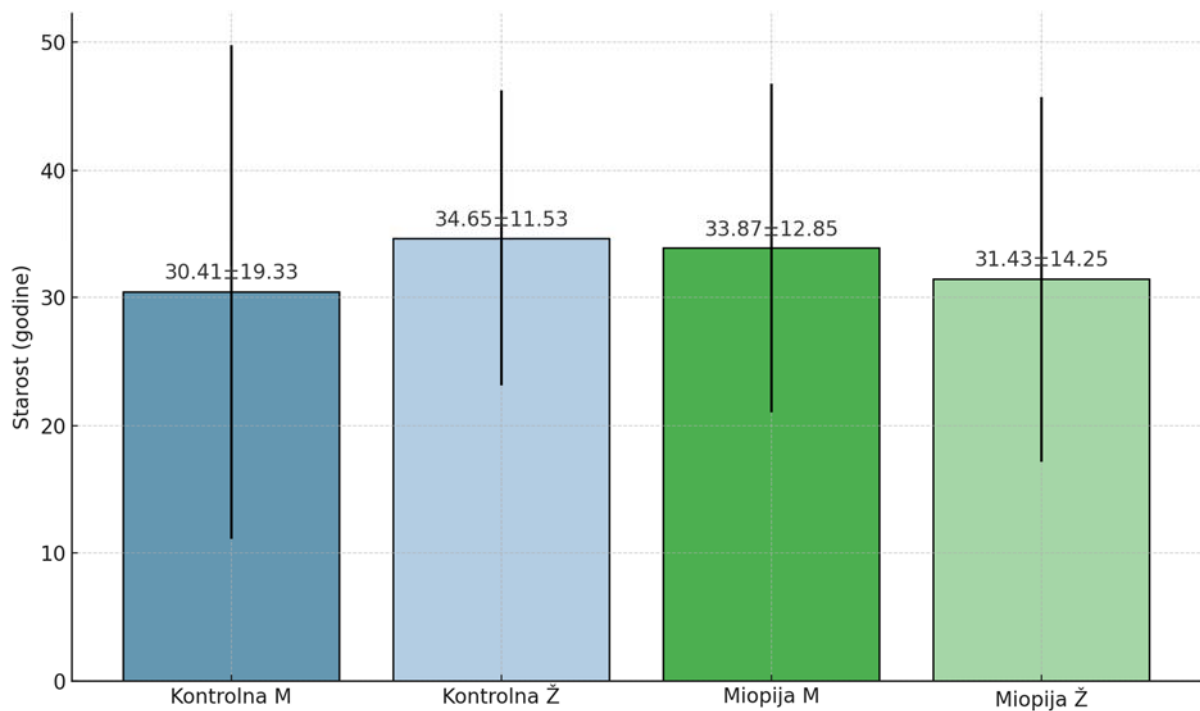
Karakteristika	Kontrolna grupa	Grupa sa miopijom
Ukupan broj ispitanika	37	93
Pol (muškarci)	20 (54,05%)	48 (51,62%)
Pol (žene)	17 (45,95%)	45 (48,38%)
Prosečna starost (godine)	32,53±13,43	32,65±13,55
Prosečna starost muškarci	30,41±19,33	33,87±12,85
Prosečna starost žene	34,65±11,53	31,43±14,25
Statistička razlika u starosti između polova	p=0,765	p=0,478
Distribucija polova	-	$\chi^2 = 0,003$; p = 0,955
Ukupan broj očiju	74	186
Emetropija (EM)	74	-
Niska miopija (LM)	-	68
Umerena miopija (MM)	-	64
Visoka miopija (HM)	-	54
Intraokularni pritisak (IOP, mmHg)	15,4±2,3	16,2±2,1
Najbolja korigovana vidna oštrina (BCVA)	0,98±0,03	0,95±0,05
Refrakcija (sferni ekvivalent)	0,00±0,50	-3,25±1,85
Vidno polje (prag osetljivosti dB)	29,4±1,3	28,1±2,0

Distribucija polova pokazala je ravnomernu zastupljenost između muškaraca i žena u obe grupe. U grupi sa miopijom bilo je 48 muškaraca (51,62%) i 45 žena (48,38%), dok je u kontrolnoj grupi bilo 20 muškaraca (54,05%) i 17 žena (45,95%). Statistički nije utvrđena značajna razlika u distribuciji polova između grupa ($\chi^2 = 0,003$; p = 0,955), Grafikon 1.



Grafikon 1. Distribucija polova u kontrolnoj grupi i grupi sa miopijom. Leva pita prikazuje udeo muškaraca i žena u kontrolnoj grupi (plave nijanse), dok desna pita prikazuje distribuciju polova u grupi sa miopijom (zelene nijanse). Analiza χ^2 testa pokazala je da nema statistički značajne razlike u distribuciji polova između ove dve grupe ($\chi^2 = 0,003$; $p = 0,955$).

Prosečna starost ispitanika u grupi sa miopijom iznosila je $32,65 \pm 13,55$ godina, pri čemu su muškarci imali prosečnu starost od $33,87 \pm 12,85$ godina, a žene $31,43 \pm 14,25$ godina. U kontrolnoj grupi, prosečna starost iznosila je $32,53 \pm 13,43$ godina, sa prosečnom starošću muškaraca od $30,41 \pm 19,33$ godina i žena $34,65 \pm 11,53$ godina. Statistički nije utvrđena značajna razlika u starosti između muškaraca i žena u obe grupe ($p=0,478$ za grupu sa miopijom; $p=0,765$ za kontrolnu grupu), Grafikon 2.



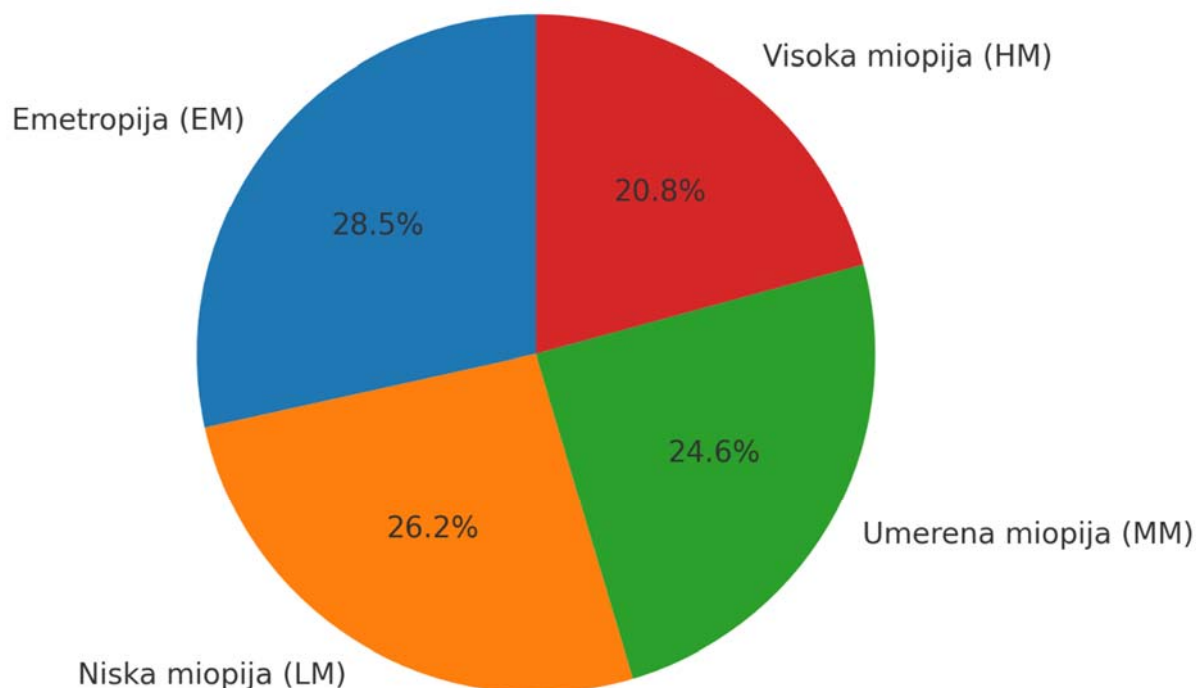
Grafikon 2. Prosečna starost muškaraca i žena u kontrolnoj grupi i grupi sa miopijom. Stubovi prikazuju prosečnu starost ispitanika sa standardnom devijacijom (SD). Muškarci su prikazani plavim i zelenim nijansama, dok su žene prikazane svetlijim nijansama. Statistički nije utvrđena značajna razlika u starosti između muškaraca i žena u obe grupe ($p=0,478$ za grupu sa miopijom; $p=0,765$ za kontrolnu grupu).

Prosečne vrednosti intraokularnog pritiska (IOP) bile su unutar fiziološkog opsega za obe grupe. U kontrolnoj grupi, prosečan IOP iznosio je $15,4 \pm 2,3$ mmHg, dok je u grupi sa miopijom bio nešto viši, $16,2 \pm 2,1$ mmHg, ali bez statistički značajne razlike između grupa. Najbolja korigovana vidna oština (BCVA) bila je očuvana u obe grupe. U kontrolnoj grupi, prosečna vrednost BCVA iznosila je $0,98 \pm 0,03$, dok je u grupi sa miopijom iznosila $0,95 \pm 0,05$, što ukazuje na minimalne promene u vizualnoj funkciji kod ispitanika sa miopijom.

Što se tiče refrakcije, ispitanici u kontrolnoj grupi su imali prosečan sferni ekvivalent od $0,00 \pm 0,50$ D, što ukazuje na emetropiju, dok je prosečan sferni ekvivalent u grupi sa miopijom iznosio $-3,25 \pm 1,85$ D, što potvrđuje dijagnozu miopije. Analiza vidnog polja pokazala je da su pragovi osetljivosti (u decibelima) bili nešto niži kod ispitanika sa miopijom ($28,1 \pm 2,0$ dB) u poređenju sa kontrolnom grupom ($29,4 \pm 1,3$ dB), što ukazuje na blage promene u funkcionalnoj sposobnosti mrežnjače kod ispitanika sa miopijom.

Ukupno je analizirano 260 očiju, koje su podeljene u četiri dijagnostičke grupe prema

stepenu miopije: emetropija (EM) sa 74 oka (kontrolna grupa), niska miopija (LM) sa 68 oka, umerena miopija (MM) sa 64 oka i visoka miopija (HM) sa 54 oka, Grafikon 3. Distribucija očiju po dijagnostičkim grupama omogućila je detaljnu analizu promena u različitim zonama mrežnjače i optičnog diska, što je prikazano u sledećim odeljcima.



Grafikon 3. Distribucija očiju po dijagnostičkim grupama (EM, LM, MM, HM). Grafikon prikazuje procenat očiju raspoređenih u četiri dijagnostičke grupe prema stepenu miopije: emetropija (EM) sa 74 oka (28,5%), niska miopija (LM) sa 68 oka (26,2%), umerena miopija (MM) sa 64 oka (24,6%) i visoka miopija (HM) sa 54 oka (20,8%).

4.2. Rezultati analize dužine očne jabučice (AL) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

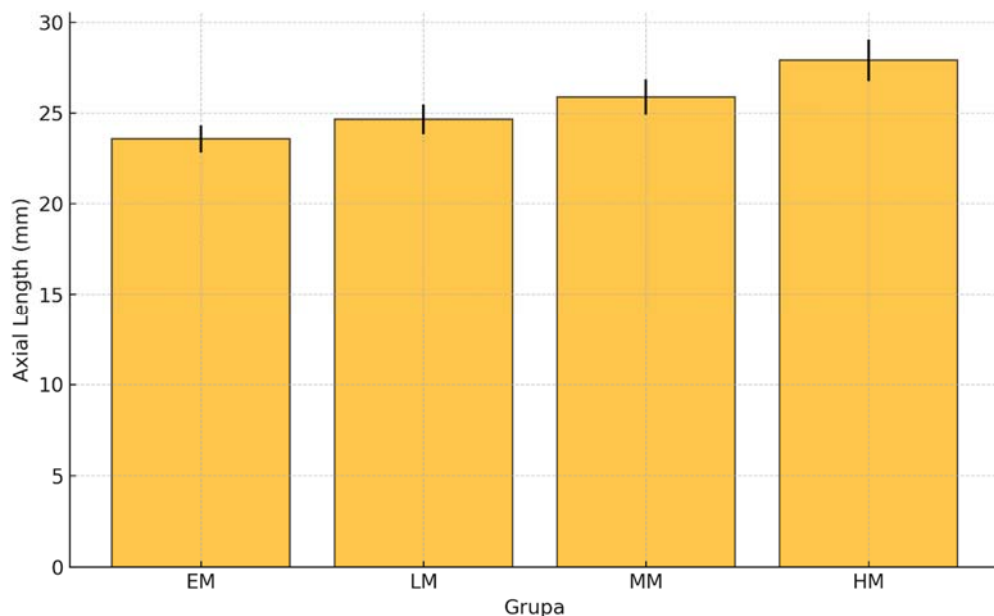
Analiza dužine očne jabučice (Axial Length – AL) među ispitivanim grupama pokazala je progresivan porast vrednosti sa povećanjem stepena miopije (Tabela 2). Kod emetropnih ispitanika (EM), prosečna vrednost AL iznosila je $23,58 \pm 0,75$ mm. U grupi pacijenata sa blagom miopijom (LM), prosečna dužina oka bila je $24,65 \pm 0,82$ mm, dok je kod pacijenata sa umerenom miopijom (MM) iznosila $25,88 \pm 0,97$ mm. Najveće vrednosti AL zabeležene su kod pacijenata sa visokom miopijom (HM), sa prosečnom vrednošću od $27,91 \pm 1,15$ mm. Distribucija podataka o aksijalnoj dužini oka (Axial Length - AL) za četiri ispitivane grupe

(EM, LM, MM, HM) proverena je Shapiro-Wilk testom za normalnost i potvrđena kao normalna ($p > 0,05$). Na osnovu toga, za poređenje između grupa korišćena je jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) sa post-hoc Tukey HSD testom za višestruka poređenja. Statistički značajne razlike definisane su sa $p < 0,05$ i rezultati su prikazani u Tabeli 2. Statistička analiza pokazala je da razlike između EM i LM grupa nisu bile statistički značajne ($p > 0,05$), dok su razlike između EM i MM, kao i LM i MM grupa, bile značajne ($p < 0,05$). Grupa sa visokom miopijom (HM) pokazala je statistički značajne razlike u odnosu na sve ostale grupe ($p < 0,05$), što potvrđuje da je produženje aksijalne dužine izraženo proporcionalno progresiji refraktivne greške. Trend produženja axialne dužine oka u skladu sa stepenom miopije prikazan je na stubastom dijagramu (Grafikon 4), dok su statističke razlike među grupama dodatno ilustrovane pomoću heatmap prikaza (Grafikon 5).

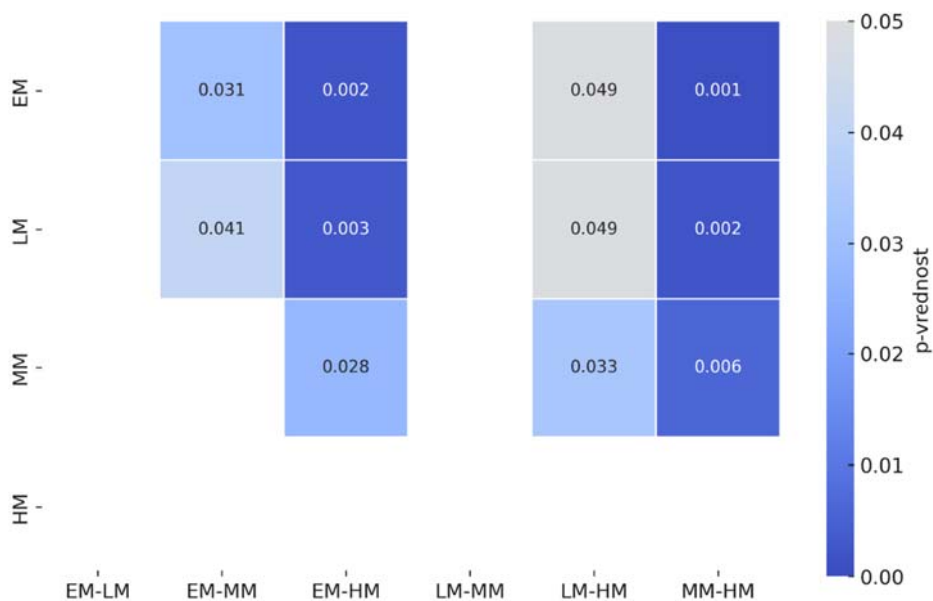
Tabela 2. Prosečna vrednost aksijalne dužine oka (Axial Length - AL) po grupama

Grupa	AL (mm)	EM-LM	EM-MM	EM-HM	LM-MM	LM-HM	MM-HM
EM	23.58±0.75	ns	0.031	0.002	ns	0.049	0.001
LM	24.65±0.82	ns	0.041	0.003	ns	0.049	0.002
MM	25.88±0.97	ns	ns	0.028	ns	0.033	0.006
<u>HM</u>	27.91±1.15	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Statistički značajne razlike između grupa prikazane su p-vrednostima (ANOVA sa post-hoc Tukey HSD testom za normalno distribuirane podatke i Kruskal–Wallis test sa post-hoc Dunn-ovim testom sa Bonferroni korekcijom za nenormalno distribuirane podatke). 'ns' označava da nema značajnih razlika ($p > 0,05$)



Grafikon 4. Distribucija aksijalne dužine oka (AL) sa standardnim devijacijama za četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM). Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost (Mean) ± standardna devijacija (SD).



Grafikon 5. Heatmap prikaz statističkih razlika u aksijalnoj dužini oka (AL) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM). Horizontalne osi predstavljaju parove grupa koje su međusobno upoređivane (EM-LM, EM-MM, EM-HM, LM-MM, LM-HM, MM-HM). Boja polja ukazuje na nivo statističke značajnosti razlika između grupa: prazno (ns) – nije značajno ($p \geq 0,05$), svetlo plavo – značajno ($0,01 \leq p < 0,05$), tamno plavo – visoko značajno ($p < 0,01$).

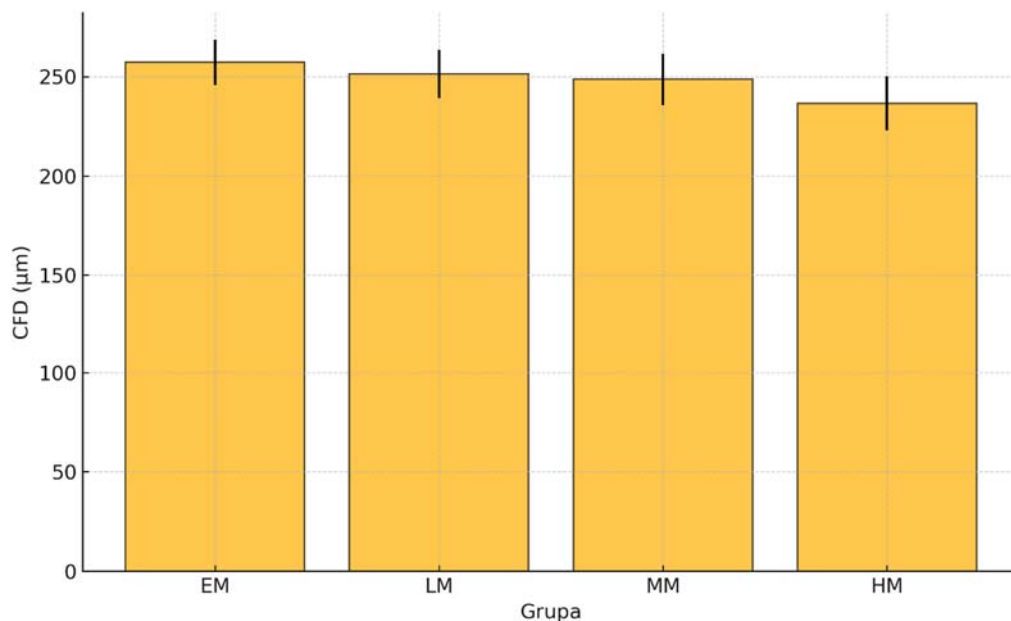
4.3. Rezultati analize centralne debljine fovee (CFD) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

U okviru našeg istraživanja, analizirana je centralna debljina fovee (CFD) kod četiri dijagnostičke grupe: emetropija (EM), niska miopija (LM), umerena miopija (MM) i visoka miopija (HM). Analiza CFD među ispitivanim grupama pokazala je progresivno smanjenje debljine sa porastom stepena miopije (Tabela 3). Kod emetropnih ispitanika (EM), prosečna CFD iznosila je $257,2 \pm 11,5$ μm . U grupi pacijenata sa blagom miopijom (LM), prosečna vrednost iznosila je $251,4 \pm 12,2$ μm , dok je kod umerene miopije (MM) zabeležena vrednost od $248,6 \pm 13,0$ μm . Najniže vrednosti registrovane su kod pacijenata sa visokom miopijom (HM), sa prosečnom CFD od $236,5 \pm 13,7$ μm . Statistička analiza pokazala je da nije bilo značajne razlike u centralnoj debljini fovee (CFD) između emetropnih ispitanika (EM) i pacijenata sa blagom miopijom (LM) ($p > 0,05$). Međutim, između grupa EM i MM, kao i između LM i MM, uočene su značajne razlike ($p < 0,05$). Najizraženije smanjenje CFD zabeleženo je kod pacijenata sa visokom miopijom (HM), pri čemu su sve razlike u poređenju sa ostalim grupama bile statistički značajne ($p < 0,05$). Trend smanjenja debljine fovee proporcionalno sa porastom stepena miopije prikazan je na stubastom dijagramu (Grafikon 6), dok su statističke razlike između grupa dodatno vizualizovane pomoću heatmap prikaza (Grafikon 7).

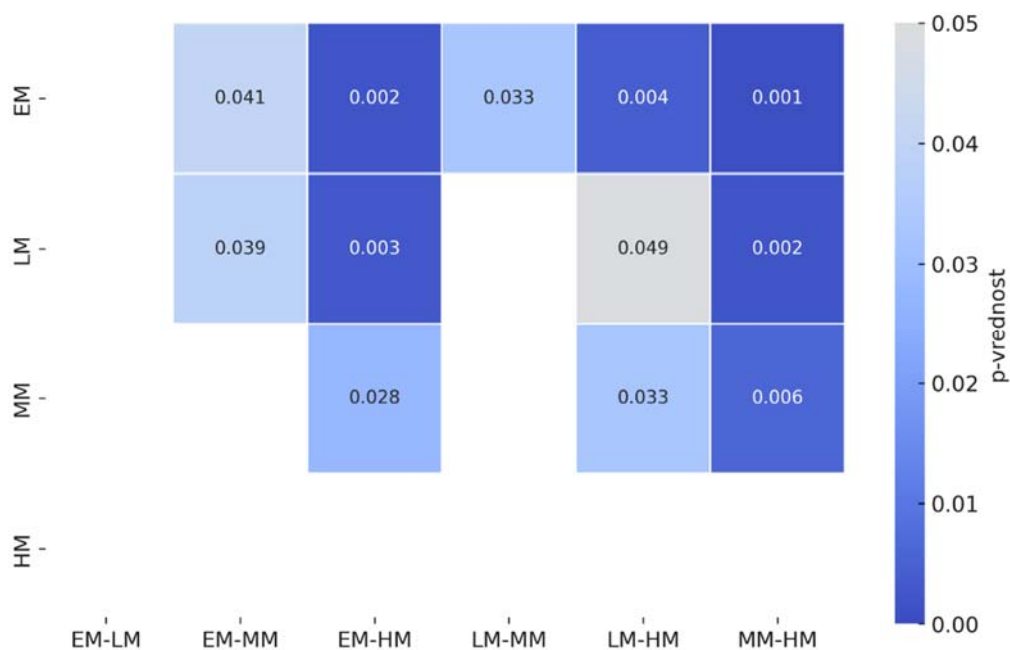
Tabela 3. Prosečna vrednost centralne debljine fovee (CFD) po grupama

Grupa	CFD (μm)	EM-LM	EM-MM	EM-HM	LM-MM	LM-HM	MM-HM
EM	257.2 ± 11.5	ns	0.041	0.002	0.033	0.004	0.001
LM	251.4 ± 12.2	ns	0.039	0.003	ns	0.049	0.002
MM	248.6 ± 13.0	ns	ns	0.028	ns	0.033	0.006
HM	236.5 ± 13.7	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Statistički značajne razlike između grupa prikazane su p-vrednostima (ANOVA sa post-hoc Tukey HSD testom za normalno distribuirane podatke i Kruskal–Wallis test sa post-hoc Dunn-ovim testom sa Bonferroni korekcijom za nenormalno distribuirane podatke). 'ns' označava da nema značajnih razlika ($p > 0,05$)



Grafikon 6. Distribucija centralne debljine fovee (CFD) sa standardnim devijacijama za četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM). Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost (Mean) ± standardna devijacija (SD).



Grafikon 7. Heatmap prikaz statističkih razlika u centralnoj debljini fovee (CFD) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM). Prazno (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).

4.4. Rezultati analize debljine sloja retinalnih nervnih vlakana (RNFL) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

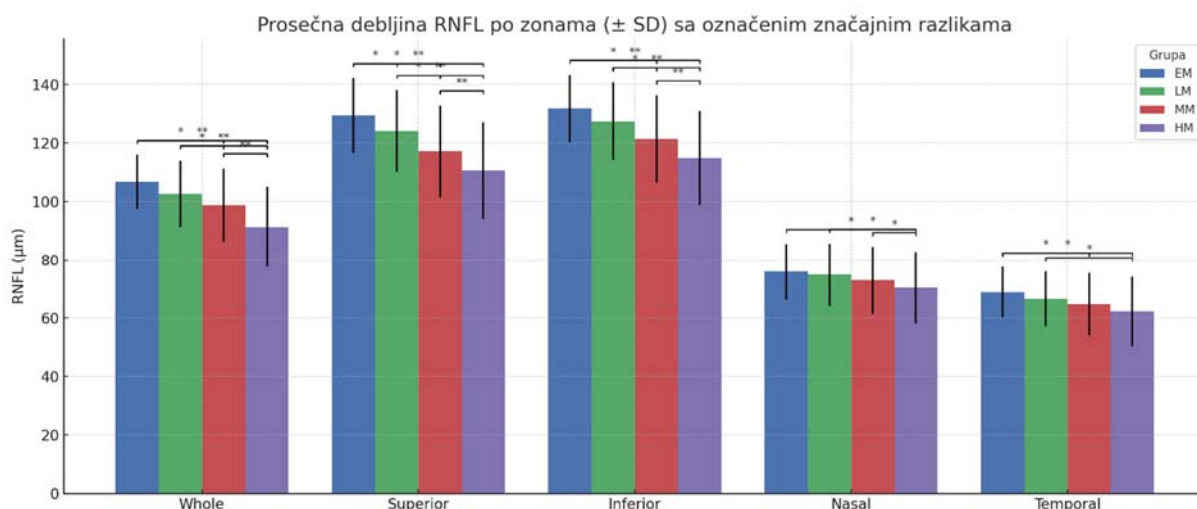
Analiza debljine sloja retinalnih nervnih vlakana (RNFL) između četiri dijagnostičke grupe (emetropija – EM, niska miopija – LM, umerena miopija – MM i visoka miopija – HM) otkrila je značajne razlike u većini ispitivanih zona (Tabela 4). Primećeno je progresivno smanjenje debljine RNFL sa povećanjem stepena miopije, pri čemu su statistički značajne razlike identifikovane između određenih parova grupa. U whole RNFL zoni nije registrovana značajna razlika između EM i LM grupa ($p > 0,05$), što ukazuje na očuvanje debljine u ranim fazama miopije. Međutim, značajno smanjenje RNFL-a detektovano je između EM i MM ($p = 0,032$), EM i HM ($p = 0,001$), LM i MM ($p = 0,041$), LM i HM ($p = 0,003$) i MM i HM grupa ($p = 0,002$). Ovi rezultati ukazuju na progresivno smanjenje debljine RNFL sa povećanjem stepena miopije, pri čemu su izraženije promene prisutne u težim oblicima bolesti. U superior RNFL zoni, značajne razlike su uočene između svih grupa: EM i LM ($p = 0,039$), EM i MM ($p = 0,021$), EM i HM ($p = 0,002$), LM i MM ($p = 0,033$), LM i HM ($p = 0,004$) i MM i HM ($p = 0,001$). Ovaj sektor pokazuje najveću osetljivost na smanjenje debljine RNFL, sa jasnim progresivnim gubitkom kod pacijenata sa višim stepenima miopije. U inferior RNFL zoni, značajne razlike su detektovane između EM i MM ($p = 0,029$), EM i HM ($p = 0,004$), LM i MM ($p = 0,041$), LM i HM ($p = 0,003$) i MM i HM ($p = 0,001$). Ovaj sektor je, uz superiorni, najosetljiviji na smanjenje debljine RNFL kod pacijenata sa visokom miopijom. U nasal RNFL zoni, nije registrovana značajna razlika između EM i LM ($p > 0,05$) i između LM i MM ($p > 0,05$), što ukazuje na očuvanje debljine u ovom sektoru kod nižih stepena miopije. Ipak, značajne razlike su zabeležene između EM i HM ($p = 0,046$) i između LM i HM ($p = 0,039$), kao i između MM i HM ($p = 0,027$), što ukazuje na smanjenje debljine RNFL u ovoj zoni kod najtežih oblika miopije. U temporal RNFL zoni, nije uočena značajna razlika između EM i LM ($p > 0,05$) i između LM i MM ($p > 0,05$). Ipak, značajne razlike su detektovane između EM i MM ($p = 0,041$), EM i HM ($p = 0,029$) i LM i HM ($p = 0,048$), što ukazuje na progresivno smanjenje debljine RNFL u temporalnoj zoni kod težih oblika miopije. Dobijeni rezultati ukazuju na to da progresivno povećanje stepena miopije dovodi do postepenog smanjenja debljine RNFL u većini zona, sa najočiglednijim promenama u superiornom i inferiornom sektoru. Nasalni sektor je najmanje pogođen, što može ukazivati na veću otpornost ovog regiona na promene izazvane miopijom. Na Grafikonu 8 je prikazan stubičasti grafikon sa prosečnim vrednostima \pm SD i označenim međugrupnim razlikama pomoću zvezdica ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Statistički značajne razlike između zona i grupa prikazane su putem heatmap matrice

na Grafikonu 9, dok je uporedni prikaz vrednosti RNFL po zonama kod ispitivanih grupa dat na Grafikonu 10, kroz linijski dijagram sa srednjim vrednostima i standardnim devijacijama, čime je omogućeno praćenje trendova debljine po anatomskim regijama.

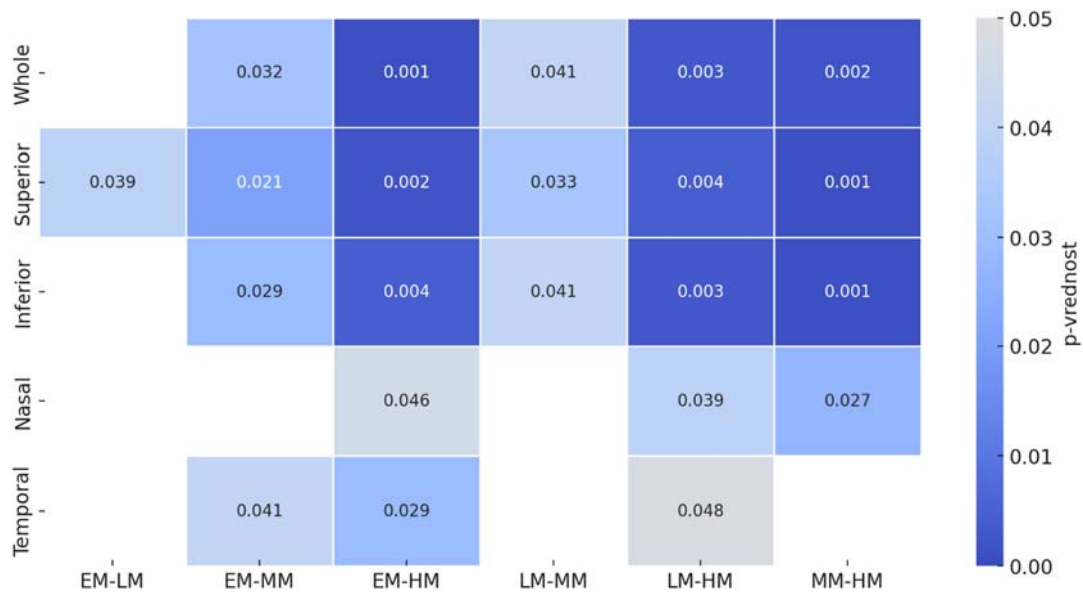
Tabela 4. Prosečna debljina sloja retinalnih nervnih vlakana (RNFL) (μm) po zonama i statistička analiza

Zona	EM	LM HM	MM	EM- LM	EM- MM	EM- HM	LM- MM	LM- HM	MM- HM
Whole	106.8±9.2 98.9±12.5	102.7±11.4 91.3±13.8		ns	0.032	0.001	0.041	0.003	0.002
Superior	129.4±12.8 117.2±15.7	124.1±14.1 110.6±16.5		0.039	0.021	0.002	0.033	0.004	0.001
Inferior	131.8±11.5 121.4±14.9	127.5±13.3 114.9±16.1		ns	0.029	0.004	0.041	0.003	0.001
Nasal	75.9±9.6 72.9±11.6	74.8±10.8 70.4±12.3		ns	ns	0.046	ns	0.039	0.027
Temporal	68.8±8.7 62.2±11.9	66.5±9 64.7±10.7		ns	0.041	0.029	ns	0.048	ns

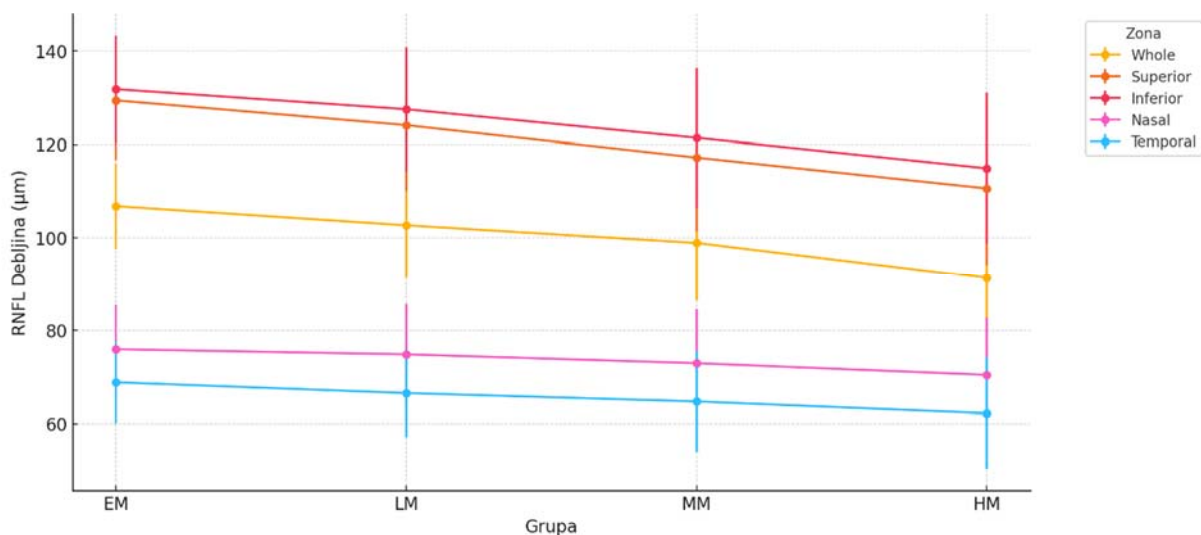
Statistički značajne razlike između grupa prikazane su p-vrednostima (ANOVA sa post-hoc Tukey HSD testom za normalno distribuirane podatke i Kruskal–Wallis test sa post-hoc Dunn-ovim testom sa Bonferroni korekcijom za nenormalno distribuirane podatke). 'ns' označava da nema značajnih razlika ($p > 0,05$)



Grafikon 8. Prosečna debljina sloja retinalnih nervnih vlakana (RNFL) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti \pm standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$ označeno jednom zvezdicom; $p < 0,01$ sa dve zvezdice).



Grafikon 9. Heatmap prikaz statističkih razlika u debljini sloja retinalnih nervnih vlakana (RNFL) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM) po zonama. Prazno (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).



Grafikon 10. Usporedni prikaz debljine sloja retinalnih nervnih vlakana (RNFL) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu RNFL (Whole, Superior, Inferior, Nasal, Temporal), a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

4.5. Rezultati analize kompleksa ganglijskih ćelija (GCC) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

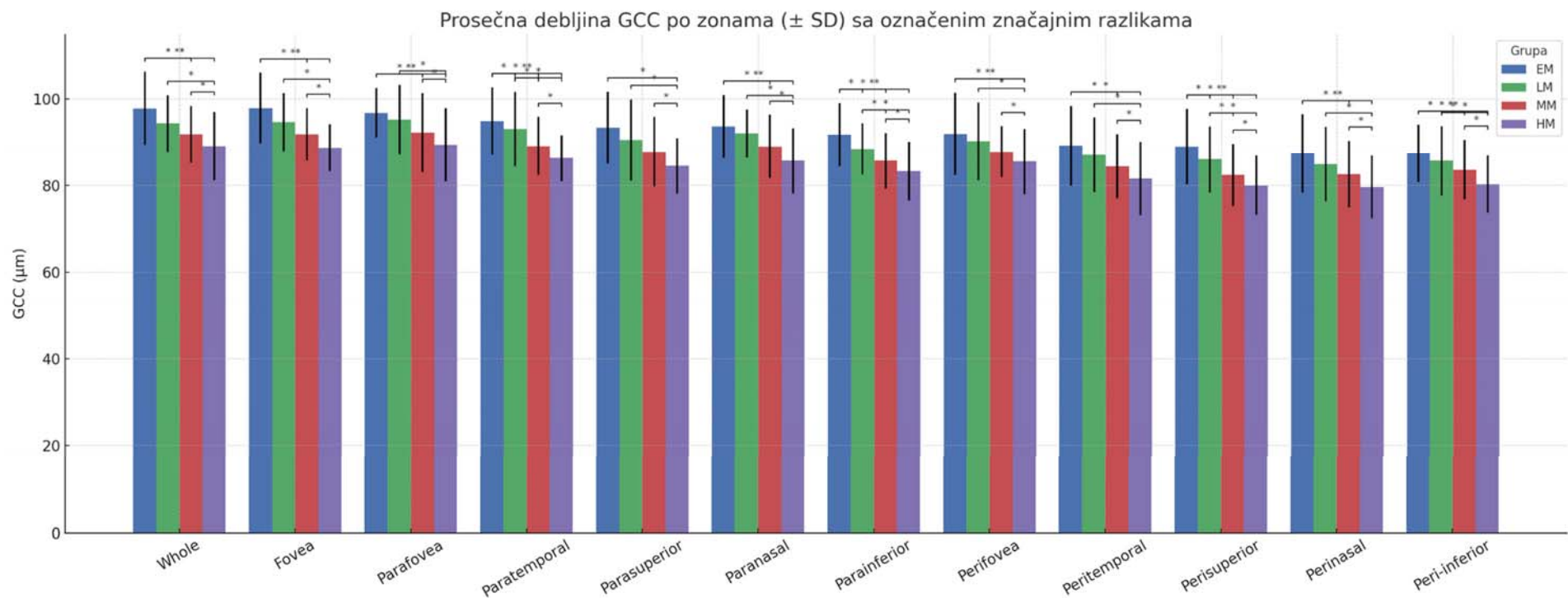
Analiza debljine kompleksa ganglijskih ćelija (GCC) između četiri dijagnostičke grupe (emetropija – EM, niska miopija – LM, umerena miopija – MM i visoka miopija – HM) otkrila je značajne razlike u većini ispitivanih zona (Tabela 5). U celini, primećeno je progresivno smanjenje debljine GCC sa povećanjem stepena miopije, pri čemu su statistički značajne razlike identifikovane između određenih parova grupa. U whole GCC sektoru, nije registrovana značajna razlika između EM i LM grupa ($p > 0,05$), što ukazuje na očuvanje debljine u ranim fazama miopije. Međutim, značajno smanjenje GCC detektovano je između EM i MM ($p = 0,032$), EM i HM ($p = 0,002$) i LM i HM ($p = 0,041$), potvrđujući progresivno oštećenje ganglijskih ćelija sa povećanjem stepena miopije. U fovealnom sektoru, razlike su bile izraženije. Značajno smanjenje GCC uočeno je između EM i MM ($p = 0,037$), EM i HM ($p = 0,001$), LM i HM ($p = 0,032$) i MM i HM ($p = 0,018$), što ukazuje na oslabljenu strukturu u ovom centralnom delu mrežnjače kod pacijenata sa većom miopijom. U parafovealnom sektoru, detektovane su značajne razlike između EM i MM ($p = 0,041$), EM i HM ($p = 0,003$) i LM i HM ($p = 0,039$). Ove promene dodatno potvrđuju oštećenje perifovealne regije sa povećanjem stepena miopije. U paratemporalnom sektoru, sve grupe su pokazale značajne razlike: EM i MM ($p = 0,033$), EM i HM ($p = 0,002$), LM i HM ($p = 0,029$) i MM i HM ($p = 0,017$). Ovaj sektor pokazuje najveću osetljivost na gubitak debljine GCC. U superiornom sektoru, značajne razlike su identifikovane između EM i HM ($p = 0,031$) i između MM i HM ($p = 0,029$), dok su LM i EM grupe zadržale slične vrednosti. Ovo ukazuje na izraženiji pad GCC u višim stepenima miopije. U inferiornom sektoru, razlike su takođe bile značajne, posebno između EM i MM ($p = 0,038$), EM i HM ($p = 0,001$), LM i HM ($p = 0,029$) i MM i HM ($p = 0,013$). Ovaj sektor je, uz superiorni, najosetljiviji na smanjenje GCC kod pacijenata sa visokim stepenom miopije. Nasalni i temporalni sektori pokazali su stabilnost u debljini GCC sa manjim brojem značajnih razlika. Nasalni sektor je imao značajne razlike između EM i HM ($p = 0,003$), dok je u temporalnom sektoru primećena značajna razlika između EM i HM ($p = 0,029$). Ovi sektori su generalno otporniji na promene povezane sa miopijom. Perifovealni sektor pokazao je značajne razlike između EM i MM ($p = 0,041$), EM i HM ($p = 0,003$) i LM i HM ($p = 0,032$), što ukazuje na postepeno smanjenje debljine u perifovealnim regijama sa povećanjem stepena miopije. U peri-inferiornom sektoru, uočene su značajne razlike između EM i MM ($p = 0,038$), EM i HM ($p = 0,001$), LM i HM ($p = 0,029$) i MM i HM ($p = 0,013$), sa najizraženijim padom debljine u grupi visoke miopije. Sve ove razlike jasno ukazuju na progresivno oštećenje ganglijskih ćelija

sa povećanjem stepena miopije, pri čemu su superiorni i inferiorni sektori posebno pogođeni. Na Grafikonu 11 je prikazan stubičasti grafikon sa prosečnim vrednostima \pm SD i označenim međugrupnim razlikama pomoću zvezdica ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Statistički značajne razlike između zona i grupa prikazane su putem heatmap matrice na Grafikonu 12, dok je uporedni prikaz vrednosti GCC po zonama kod ispitivanih grupa dat na Grafikonu 13, kroz linijski dijagram sa srednjim vrednostima i standardnim devijacijama, čime je omogućeno praćenje trendova debljine po anatomskim regijama.

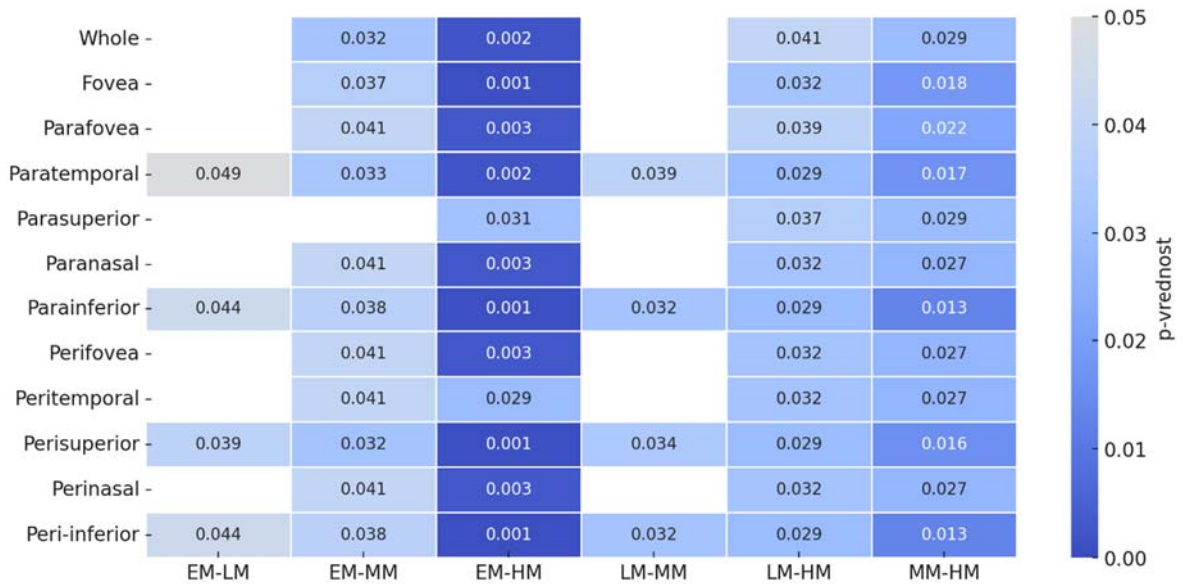
Tabela 5. Prosečna debljina kompleksa ganglijskih ćelija (GCC) po zonama sa statističkom analizom između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

Zona	EM	LM	MM	HM	EM- LM	EM- MM	EM- HM	LM- MM	LM- HM	MM- HM
Whole	97.8 \pm 8.4	94.3 \pm 6.5	91.8 \pm 6.6	89.1 \pm 7.9	ns	0.032	0.002	ns	0.041	0.029
Fovea	97.9 \pm 8.1	94.6 \pm 6.7	91.8 \pm 6.1	88.7 \pm 5.4	ns	0.037	0.001	ns	0.032	0.018
Parafovea	96.8 \pm 5.7	95.2 \pm 8.0	92.2 \pm 9.1	89.4 \pm 8.5	ns	0.041	0.003	ns	0.039	0.022
Paratemporal	94.8 \pm 7.8	93.0 \pm 8.6	89.1 \pm 6.7	86.3 \pm 5.3	0.049	0.033	0.002	0.039	0.029	0.017
Parasuperior	93.3 \pm 8.3	90.5 \pm 9.4	87.8 \pm 8.0	84.5 \pm 6.4	ns	ns	0.031	ns	0.037	0.029
Paranasal	93.6 \pm 7.3	92.0 \pm 5.6	89.0 \pm 7.3	85.7 \pm 7.5	ns	0.041	0.003	ns	0.032	0.027
Parainferior	91.7 \pm 7.3	88.4 \pm 5.9	85.7 \pm 6.4	83.3 \pm 6.8	0.044	0.038	0.001	0.032	0.029	0.013
Perifovea	91.9 \pm 9.5	90.2 \pm 9.0	87.8 \pm 5.9	85.5 \pm 7.5	ns	0.041	0.003	ns	0.032	0.027
Peritemporal	89.2 \pm 9.2	87.1 \pm 8.6	84.4 \pm 7.4	81.6 \pm 8.5	ns	0.041	0.029	ns	0.032	0.027
Perisuperior	89.0 \pm 8.7	86.0 \pm 7.6	82.4 \pm 7.2	80.0 \pm 6.8	0.039	0.032	0.001	0.034	0.029	0.016
Perinasal	87.4 \pm 9.0	84.9 \pm 8.6	82.6 \pm 7.7	79.6 \pm 7.2	ns	0.041	0.003	ns	0.032	0.027
<u>Peri-inferior</u>	87.4 \pm 6.6	85.7 \pm 8.0	83.6 \pm 6.9	80.3 \pm 6.6	0.044	0.038	0.001	0.032	0.029	0.013

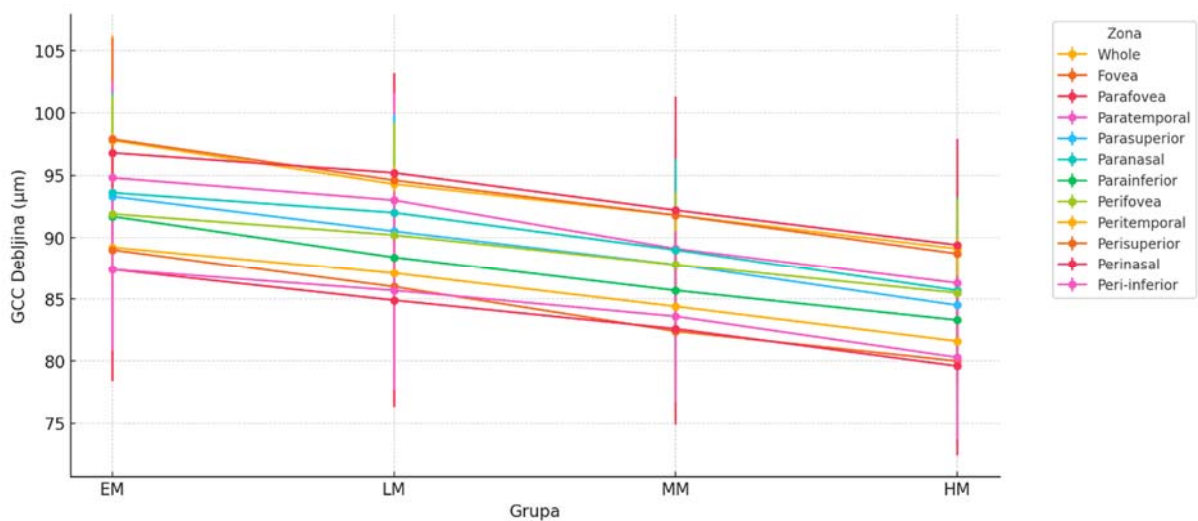
Statistički značajne razlike između grupa prikazane su p-vrednostima (ANOVA sa post-hoc Tukey HSD testom za normalno distribuirane podatke i Kruskal–Wallis test sa post-hoc Dunn-ovim testom sa Bonferroni korekcijom za nenormalno distribuirane podatke). 'ns' označava da nema značajnih razlika ($p > 0,05$)



Grafikon 11. Prosečna debljina sloja retinalnih nervnih vlakana (GCC) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti \pm standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$ označeno jednom zvezdicom; $p < 0,01$ sa dve zvezdice).



Grafikon 12. Heatmap prikaz statističkih razlika u debljini kompleksa ganglijskih ćelija (GCC) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM) po zonama. Prazno (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).



Grafikon 13. Uporedni prikaz debljine kompleksa ganglijskih ćelija (GCC) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu GCC, a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

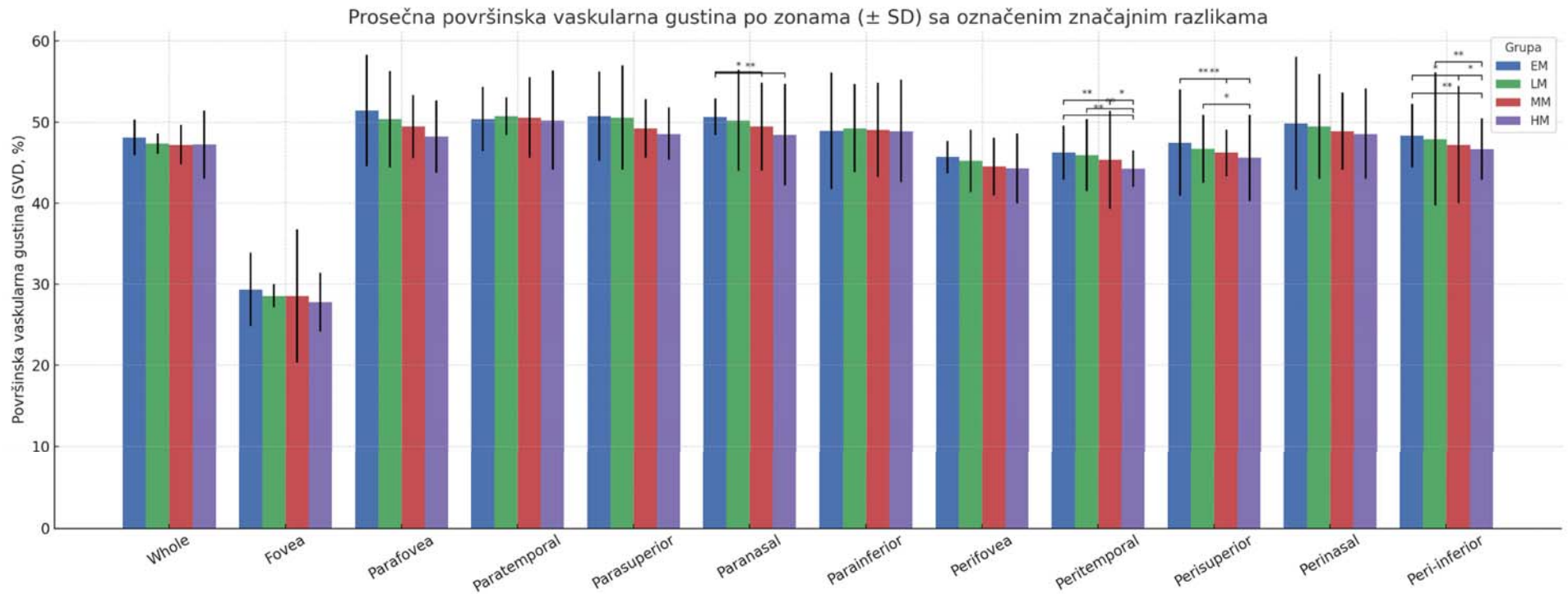
4.6. Rezultati analize površinske vaskularne gustine (SVD) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

Analiza površinske gustine krvnih sudova u različitim zonama između četiri dijagnostičke grupe (emotropija – EM, niska miopija – LM, umerena miopija – MM i visoka miopija – HM) nije otkrila značajne razlike u većini zona (Tabela 6). Vrednosti su u većini sektora bile stabilne i nisu pokazivale statistički značajno smanjenje sa povećanjem stepena miopije. U whole sektoru nije registrovana statistički značajna razlika između bilo koje od ispitivanih grupa ($p > 0,05$), što ukazuje na očuvanje debljine ovog sloja u svim stepenima miopije. U fovealnom sektoru, takođe nije bilo značajnih razlika između grupa ($p > 0,05$), što sugerise da centralni deo nije podložan progresivnom smanjenju debljine čak ni kod pacijenata sa visokom miopijom. U parafovealnom, paratemporalnom, parasuperiornom, parainferiornom, perifovealnom, perinasalnom i peri-inferiornom sektoru nije registrovana statistički značajna razlika između grupa ($p > 0,05$), što ukazuje na stabilnost debljine sloja u ovim regionima. Međutim, nekoliko sektora je pokazalo značajne razlike. U paranasalnom sektoru, uočene su značajne razlike između EM i MM ($p = 0,017$) i između EM i HM grupa ($p = 0,001$), što ukazuje na postepeno smanjenje debljine u težim oblicima miopije. U peritemporalnom sektoru, zabeležene su značajne razlike između EM i MM ($p = 0,006$), EM i HM ($p = 0,001$), LM i HM ($p = 0,004$) i MM i HM ($p = 0,032$), što jasno pokazuje progresivno smanjenje debljine u ovom regionu sa povećanjem stepena miopije. U perisuperiornom sektoru, primećene su značajne razlike između EM i MM ($p = 0,005$), EM i HM ($p = 0,001$) i LM i HM ($p = 0,027$), što ukazuje na izražen pad debljine sa povećanjem stepena miopije. U peri-inferiornom sektoru, zabeležene su značajne razlike između EM i MM ($p = 0,03$), EM i HM ($p = 0,008$), LM i HM ($p = 0,004$) i MM i HM ($p = 0,012$), što ukazuje na najveće smanjenje debljine u ovom sektoru kod pacijenata sa visokim stepenom miopije. Ovi rezultati ukazuju na to da su većina zona stabilne u debljini bez značajnih razlika između grupa, dok nekoliko sektora pokazuje progresivno smanjenje debljine sa povećanjem stepena miopije. Na Grafikonu 14 je prikazan stubičasti grafikon sa prosečnim vrednostima \pm SD i označenim međugrupnim razlikama pomoću zvezdica ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Statistički značajne razlike između zona i grupa prikazane su putem heatmap matrice na Grafikonu 15, dok je uporedni prikaz vrednosti SVD po zonama kod ispitivanih grupa dat na Grafikonu 16, kroz linijski dijagram sa srednjim vrednostima i standardnim devijacijama, čime je omogućeno praćenje trendova debljine po anatomskim regijama.

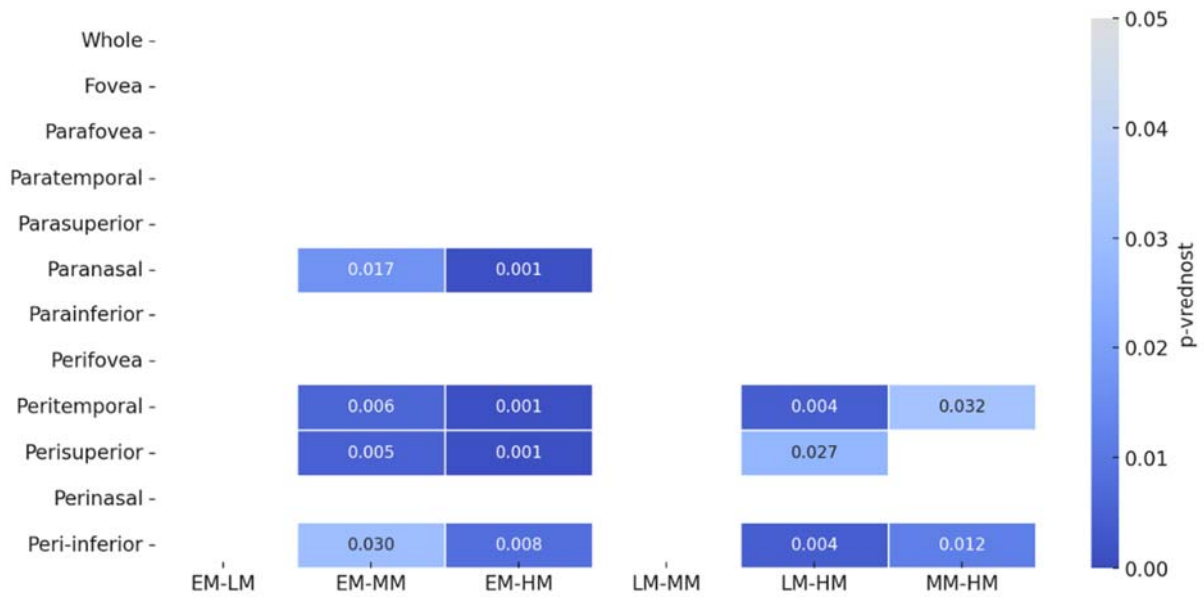
Tabela 6. Prosečna površinska gustina krvnih sudova u različitim zonama sa statističkom analizom između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

	EM	LM	MM	HM	EM-LM	EM-MM	EM-HM	LM-MM	LM-HM	MM-HM
Whole	48.12±2.21	47.34±1.27	47.21±2.45	47.22±4.22	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Fovea	29.33±4.54	28.56±1.45	28.54±8.21	27.78±3.66	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Parafovea	51.43±6.86	50.34±5.97	49.44±3.91	48.21±4.48	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Paratemporal	50.35±3.98	50.76±2.32	50.55±4.99	50.22±6.11	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Parasuperior	50.72±5.54	50.55±6.45	49.21±3.65	48.56±3.28	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Paranasal	50.65±2.23	50.21±6.23	49.43±5.43	48.45±6.28	ns	0.017	0.001	ns	ns	ns
Parainferior	48.91±7.21	49.23±5.44	49.01±5.82	48.87±6.32	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Perifovea	45.67±2.02	45.21±3.89	44.51±3.54	44.27±4.32	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Peritemporal	46.21±3.33	45.92±4.44	45.33±6.07	44.23±2.28	ns	0.006	0.001	ns	0.004	0.032
Perisuperior	47.45±6.56	46.69±4.21	46.21±2.89	45.55±5.33	ns	0.005	0.001	ns	0.027	ns
Perinasal	49.83±8.21	49.44±6.45	48.87±4.77	48.56±5.55	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Peri-inferior	48.32±3.91	47.89±8.21	47.21±7.22	46.67±3.79	ns	0.03	0.008	ns	0.004	0.012

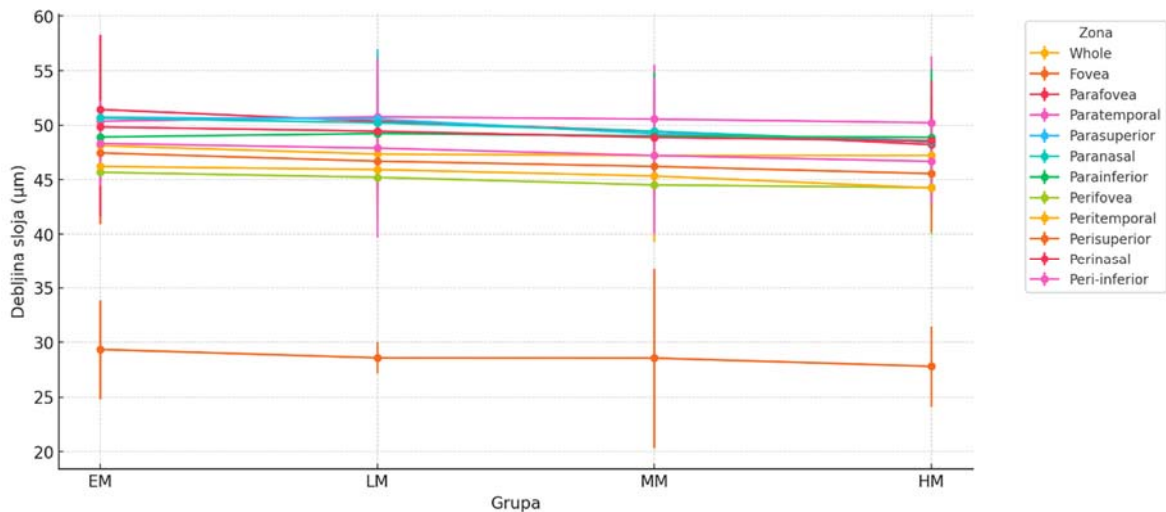
Statistički značajne razlike između grupa prikazane su p-vrednostima (ANOVA sa post-hoc Tukey HSD testom za normalno distribuirane podatke i Kruskal–Wallis test sa post-hoc Dunn-ovim testom sa Bonferroni korekcijom za nenormalno distribuirane podatke). 'ns' označava da nema značajnih razlika ($p > 0,05$)



Grafikon 14. Prosečna vrednost površinske vaskularne gustine po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti \pm standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$ označeno jednom zvezdicom; $p < 0,01$ sa dve zvezdice).



Grafikon 15. Heatmap prikaz statističkih razlika u debljini sloja između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM) po zonama. Prazno (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).



Grafikon 16. Uporedni prikaz površinske gustine krvnih sudova po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu (Whole, Fovea, Parafovea, Paratemporal, Parasuperior, Paranasal, Parainferior, Perifovea, Peritemporal, Perisuperior, Perinasal, Peri-inferior), a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

4.7. Rezultati analize dubinske vaskularne gustine (SVD) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

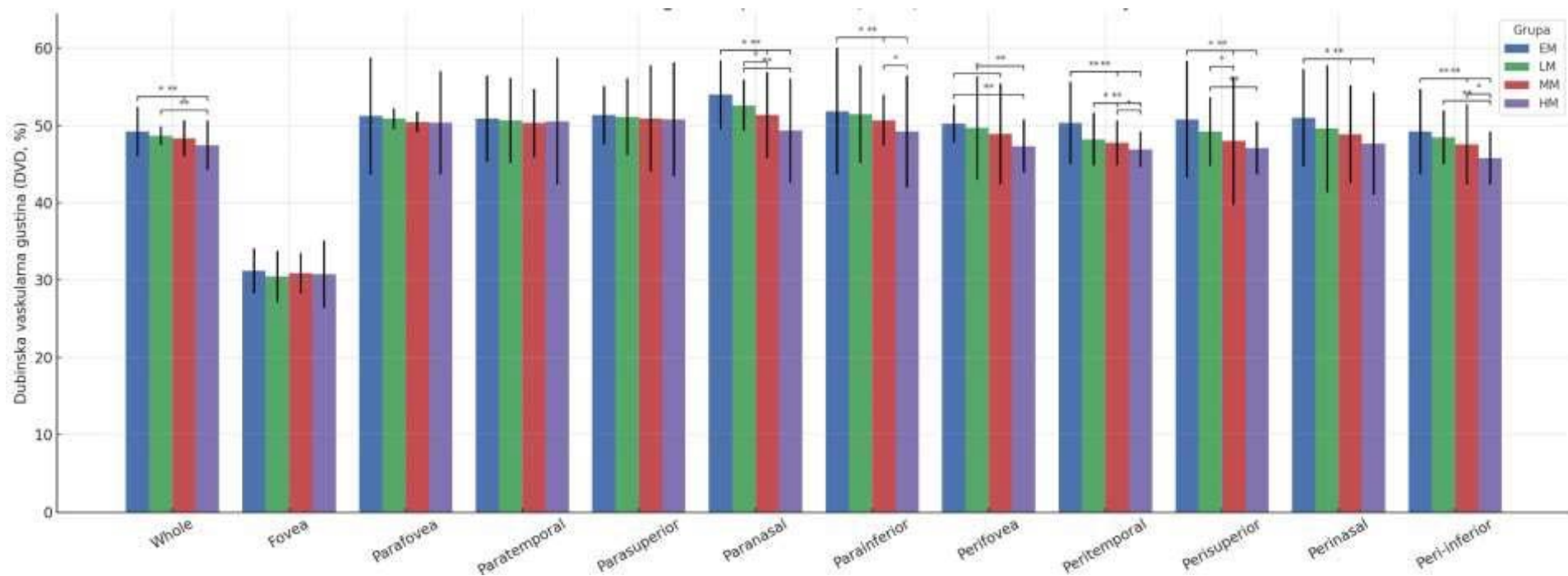
Analiza gustine dubokih krvnih sudova (DVD) između četiri dijagnostičke grupe (emetropija – EM, niska miopija – LM, umerena miopija – MM i visoka miopija – HM) pokazala je značajne razlike u nekoliko zona (Tabela 7). U većini sektora nije primećeno značajno smanjenje gustine krvnih sudova sa povećanjem stepena miopije, ali određeni regioni su pokazali izraženije promene. U whole zoni nije registrovana značajna razlika između EM i LM grupa ($p > 0,05$), što ukazuje na očuvanje gustine krvnih sudova u početnim fazama miopije. Međutim, značajno smanjenje DVD-a detektovano je između EM i MM ($p = 0,03$), EM i HM ($p = 0,001$) i LM i HM ($p = 0,003$), što ukazuje na progresivno smanjenje gustine krvnih sudova sa povećanjem stepena miopije. U fovealnoj zoni nije bilo značajnih razlika između grupa ($p > 0,05$), što ukazuje na relativnu stabilnost gustine krvnih sudova u centralnom delu mrežnjače bez obzira na stepen miopije. U parafovealnom, paratemporalnom i parasuperiornom sektoru takođe nije zabeležena statistički značajna razlika između grupa ($p > 0,05$), što sugerise očuvanje gustine krvnih sudova u ovim regijama. Međutim, u paranasalnom sektoru zabeležene su značajne razlike između EM i MM ($p = 0,012$), EM i HM ($p = 0,004$), LM i MM ($p = 0,022$) i LM i HM ($p = 0,003$). Ovi rezultati ukazuju na postepeno smanjenje gustine krvnih sudova u ovoj regiji sa povećanjem stepena miopije. U parainferiornom sektoru primećene su značajne razlike između EM i MM ($p = 0,023$), EM i HM ($p = 0,006$) i MM i HM ($p = 0,032$), što ukazuje na izražen pad gustine krvnih sudova kod težih oblika miopije. Perifovealni sektor pokazuje značajne razlike između EM i MM ($p = 0,017$), EM i HM ($p = 0,002$) i LM i HM ($p = 0,007$), što potvrđuje postepeni gubitak vaskularne gustine sa povećanjem stepena miopije. Peritemporalni sektor je jedan od najosetljivijih, sa značajnim razlikama između EM i MM ($p = 0,009$), EM i HM ($p = 0,002$), LM i MM ($p = 0,025$), LM i HM ($p = 0,003$) i MM i HM ($p = 0,026$). Ovaj sektor pokazuje najveći gubitak vaskularne gustine u visokim stepenima miopije. U perisuperiornom sektoru zabeležene su značajne razlike između EM i MM ($p = 0,011$), EM i HM ($p = 0,003$), LM i MM ($p = 0,034$) i LM i HM ($p = 0,009$), što ukazuje na progresivno smanjenje gustine krvnih sudova sa povećanjem stepena miopije. Perinasalni sektor je zadržao relativnu stabilnost, sa izuzetkom razlika između EM i MM ($p = 0,021$) i EM i HM ($p = 0,008$), što ukazuje na blago smanjenje gustine krvnih sudova u ovoj regiji kod težih oblika miopije. U peri-inferiornom sektoru, zabeležene su značajne razlike između EM i MM ($p = 0,009$), EM i HM ($p = 0,002$), LM i HM ($p = 0,008$) i MM i HM ($p = 0,022$), sa najizraženijim padom gustine u grupi visoke miopije. Ovi rezultati ukazuju na to da većina zona zadržava stabilnost u gustini krvnih sudova

bez značajnih razlika između grupa, dok nekoliko sektora pokazuje progresivno smanjenje gustine sa povećanjem stepena miopije. Na Grafikonu 17 je prikazan stubičasti grafikon sa prosečnim vrednostima \pm SD i označenim međugrupnim razlikama pomoću zvezdica ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Statistički značajne razlike između zona i grupa prikazane su putem heatmap matrice na Grafikonu 18, dok je uporedni prikaz vrednosti SVD po zonama kod ispitivanih grupa dat na Grafikonu 19, kroz linijski dijagram sa srednjim vrednostima i standardnim devijacijama, čime je omogućeno praćenje trendova debljine po anatomskim regijama.

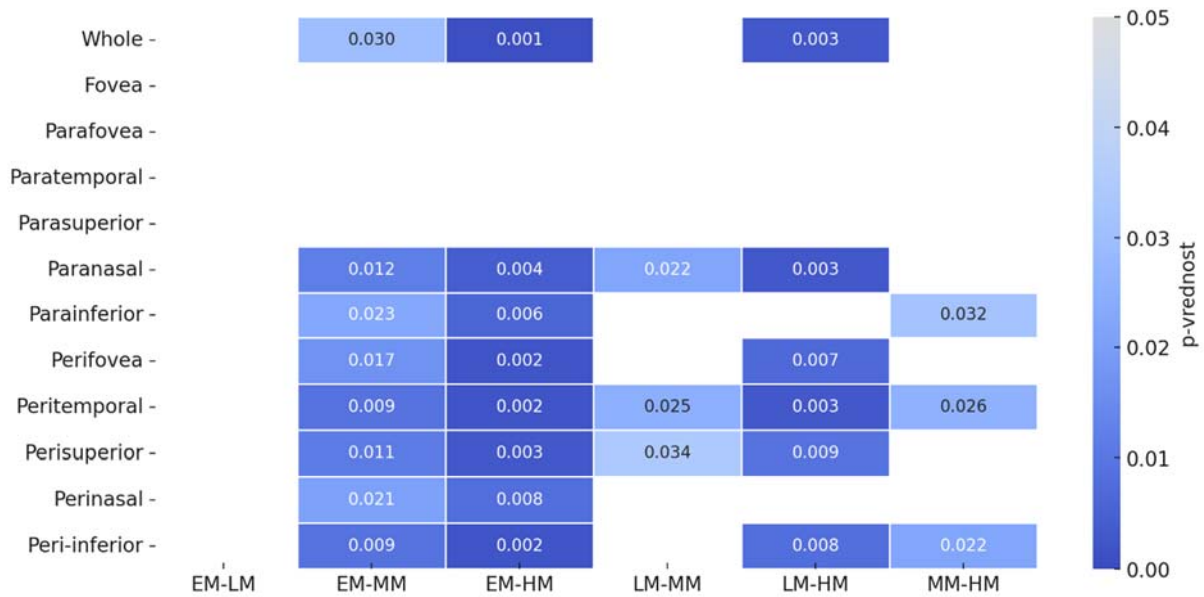
Tabela 7. Prosečna dubinska gustina krvnih sudova u različitim zonama sa statističkom analizom između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

	EM	LM	MM	HM	EM-LM	EM-MM	EM-HM	LM-MM	LM-HM	MM-HM
Whole	49.21±3.21	48.65±1.22	48.33±2.33	47.41±3.22	ns	0.03	0.001	ns	0.003	ns
Fovea	31.21±2.89	30.45±3.33	30.87±2.62	30.76±4.34	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Parafovea	51.21±7.56	50.87±1.33	50.45±1.35	50.35±6.67	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Paratemporal	50.89±5.54	50.67±5.51	50.32±4.44	50.56±8.22	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Parasuperior	51.32±3.78	51.11±4.98	50.89±6.89	50.78±7.33	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Paranasal	53.98±4.45	52.61±3.33	51.34±5.57	49.33±6.77	ns	0.012	0.004	0.022	0.003	ns
Parainferior	51.87±8.21	51.45±6.32	50.67±3.29	49.23±7.23	ns	0.023	0.006	ns	ns	0.032
Perifovea	50.23±2.46	49.67±6.72	48.89±6.53	47.33±3.45	ns	0.017	0.002	ns	0.007	ns
Peritemporal	50.32±5.32	48.21±3.38	47.77±2.87	46.89±2.32	ns	0.009	0.002	0.025	0.003	0.026
Perisuperior	50.78±7.56	49.21±4.44	48.01±8.32	47.11±3.45	ns	0.011	0.003	0.034	0.009	ns
Perinasal	50.97±6.33	49.56±8.22	48.85±6.33	47.65±6.61	ns	0.021	0.008	ns	ns	ns
Peri-inferior	49.21±5.55	48.45±3.44	47.55±5.22	45.78±3.39	ns	0.009	0.002	ns	0.008	0.022

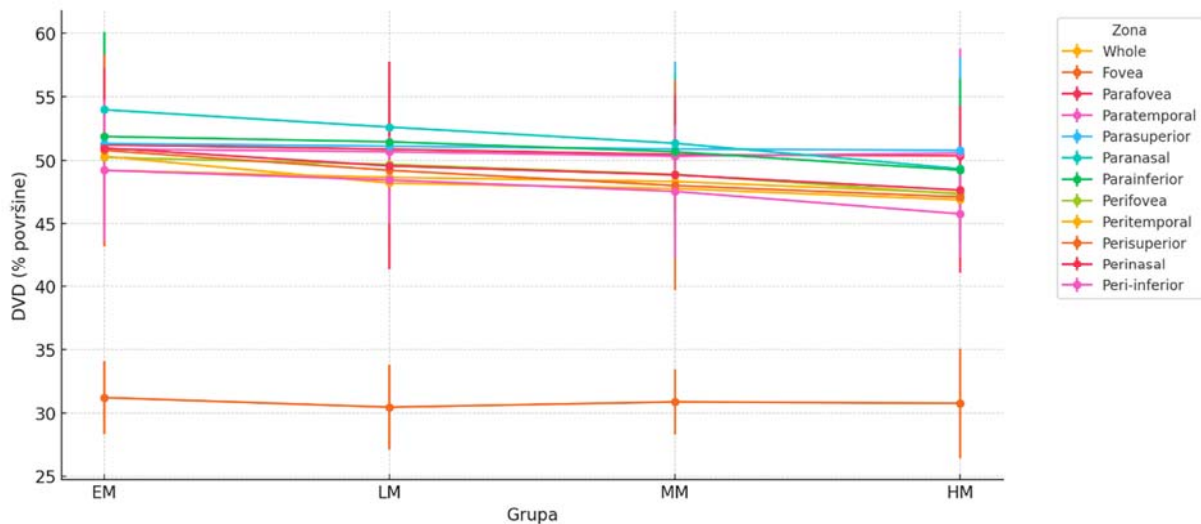
Statistički značajne razlike između grupa prikazane su p-vrednostima (ANOVA sa post-hoc Tukey HSD testom za normalno distribuirane podatke i Kruskal–Wallis test sa post-hoc Dunn-ovim testom sa Bonferroni korekcijom za nenormalno distribuirane podatke). 'ns' označava da nema značajnih razlika ($p > 0,05$)



Grafikon 17. Prosečna dubinska vaskularna gustina (DVD) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti ± standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$; $p < 0,01$).



Grafikon 18. Heatmap prikaz statističkih razlika u gustini dubokih krvnih sudova (DVD) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM) po zonama. Prazno (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).



Grafikon 19. Usporedni prikaz gustine dubokih krvnih sudova (DVD) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu (Whole, Fovea, Parafovea, Paratemporal, Parasuperior, Paranasal, Parainferior, Perifovea, Peritemporal, Perisuperior, Perinasal, Peri-inferior), a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

4.8. Rezultati analize debljine površinskog sloja retine (SRT) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

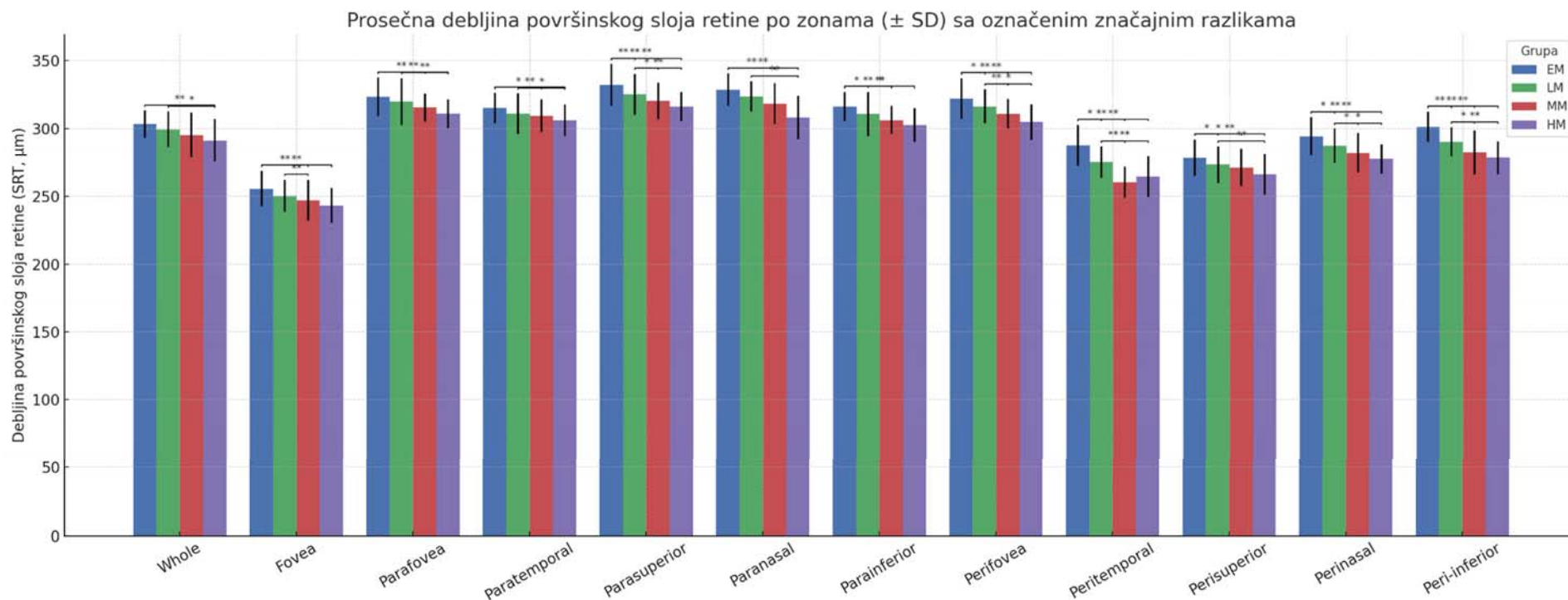
Analiza debljine površinskog sloja retine (SRT) između četiri dijagnostičke grupe (emetropija – EM, niska miopija – LM, umerena miopija – MM i visoka miopija – HM) otkrila je značajne razlike u nekoliko zona (Tabela 8). U većini sektora, debljina SRT pokazuje progresivno smanjenje sa povećanjem stepena miopije, pri čemu su najizraženije promene zabeležene u centralnim i perifernim zonama. U whole zoni, debljina SRT pokazuje progresivno smanjenje od EM ($303,23 \pm 10,12 \mu\text{m}$) do HM ($291,34 \pm 15,72 \mu\text{m}$). Statistički značajne razlike zabeležene su između EM i HM ($p < 0,001$) i LM i HM ($p = 0,023$), dok ostale grupe nisu pokazale značajne razlike. U fovealnoj zoni, zabeležene su značajne razlike između EM i MM ($p < 0,001$), EM i HM ($p < 0,001$) i LM i HM ($p < 0,001$). Ovi rezultati ukazuju na progresivno smanjenje debljine fovee sa povećanjem stepena miopije, što može biti povezano sa strukturnim promenama mrežnjače. U parafovealnoj zoni, značajne razlike su registrovane između EM i MM ($p = 0,007$), EM i HM ($p < 0,001$) i LM i HM ($p = 0,002$). Ovaj sektor pokazuje postepeno smanjenje debljine sa povećanjem stepena miopije. U paratemporalnom sektoru, primećene su značajne razlike između EM i MM ($p = 0,027$), EM i HM ($p < 0,001$) i LM i HM ($p = 0,014$). Promene u ovoj zoni ukazuju na izražen pad debljine sa povećanjem stepena miopije. U parasuperiornom sektoru, značajne razlike su uočene između EM i LM ($p = 0,002$), EM i MM ($p < 0,001$), EM i HM ($p < 0,001$), LM i HM ($p = 0,003$) i LM i MM ($p = 0,032$), što potvrđuje progresivno smanjenje debljine. U paranasalnom sektoru, zabeležene su značajne razlike između EM i MM ($p = 0,006$), EM i HM ($p < 0,001$) i LM i HM ($p = 0,001$), što ukazuje na izražen pad debljine kod težih oblika miopije. U parainferiornom sektoru, značajne razlike su detektovane između EM i LM ($p = 0,023$), EM i MM ($p = 0,008$), EM i HM ($p < 0,001$) i LM i HM ($p = 0,032$). Ovaj sektor je osetljiv na promene izazvane povećanjem stepena miopije. Perifovealni sektor pokazuje značajne razlike između EM i LM ($p = 0,031$), EM i MM ($p = 0,004$), EM i HM ($p < 0,001$), LM i MM ($p = 0,002$) i LM i HM ($p = 0,021$). Ove promene ukazuju na postepeno smanjenje debljine sa povećanjem stepena miopije. U peritemporalnom sektoru, zabeležene su značajne razlike između EM i LM ($p = 0,012$), EM i MM ($p < 0,001$), EM i HM ($p < 0,001$), LM i MM ($p = 0,001$) i LM i HM ($p = 0,008$). Ovaj sektor pokazuje najveće smanjenje debljine SRT u visokom stepenu miopije. U perisuperiornom sektoru, značajne razlike su uočene između EM i LM ($p = 0,027$), EM i MM ($p = 0,032$), EM i HM ($p < 0,001$) i LM i HM ($p = 0,007$). Rezultati ukazuju na izraženo smanjenje debljine u ovoj zoni. Perinasalni sektor pokazuje značajne razlike između EM i LM ($p = 0,033$), EM i MM ($p = 0,007$), EM i HM ($p < 0,001$), LM i MM ($p = 0,022$) i LM i HM ($p = 0,025$), što ukazuje na postepeni pad debljine sa

povećanjem stepena miopije. U peri-inferiornom sektoru, zabeležene su značajne razlike između EM i LM ($p = 0,007$), EM i MM ($p < 0,001$), EM i HM ($p < 0,001$), LM i MM ($p = 0,012$) i LM i HM ($p < 0,001$). Ovaj sektor pokazuje najveće smanjenje debljine kod pacijenata sa visokom miopijom. Ovi rezultati ukazuju na progresivno smanjenje debljine površinskog sloja retine sa povećanjem stepena miopije, sa najizraženijim promenama u fovealnoj, perifovealnoj, peritemporalnoj i peri-inferiornoj zoni. Na Grafikonu 20 je prikazan stubičasti grafikon sa prosečnim vrednostima \pm SD i označenim međugrupnim razlikama pomoću zvezdica ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Statistički značajne razlike između zona i grupa prikazane su putem heatmap matrice na Grafikonu 21, dok je uporedni prikaz vrednosti SRT po zonama kod ispitivanih grupa dat na Grafikonu 22, kroz linijski dijagram sa srednjim vrednostima i standardnim devijacijama, čime je omogućeno praćenje trendova debljine po anatomskim regijama.

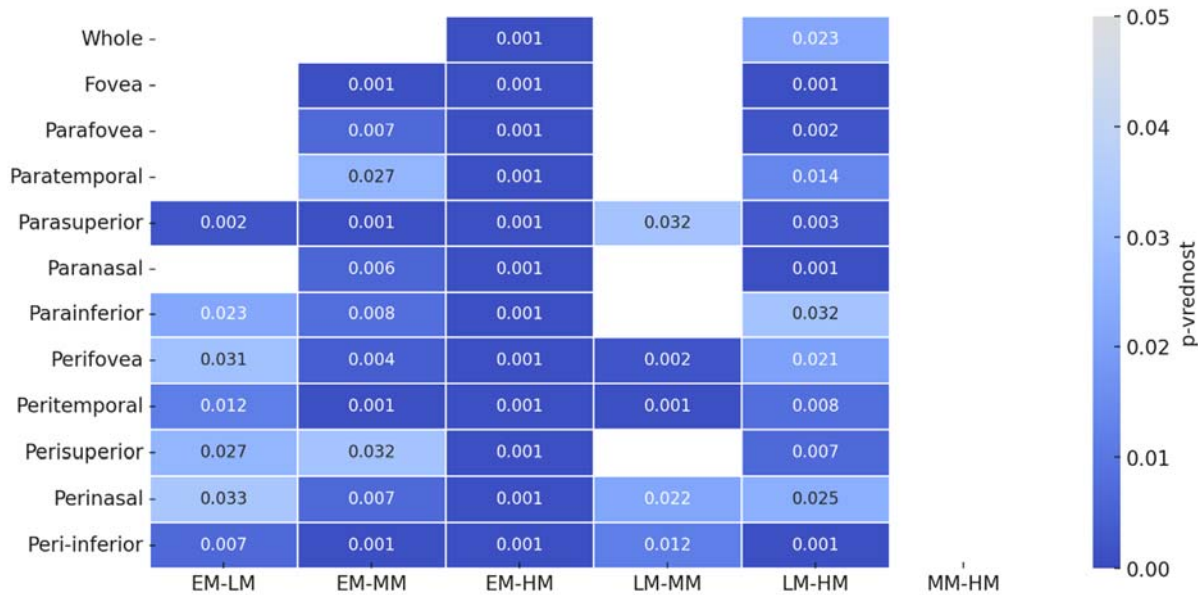
Tabela 8. Prosečna debljina površinskog sloja retine (SRT) po zonama sa statističkom analizom između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

	EM	LM	MM	HM	EM-LM	EM-MM	EM-HM	LM-MM	LM-HM	MM-HM
Whole	303.23±10.12	299.45±13.13	295.32±16.28	291.34±15.72	ns	ns	<0.001	ns	0.023	ns
Fovea	255.67±13.26	250.32±11.82	247.11±14.96	243.34±12.95	ns	<0.001	<0.001	ns	<0.001	ns
Parafovea	323.45±14.23	319.87±17.34	315.56±10.18	310.98±10.54	ns	0.007	<0.001	ns	0.002	ns
Paratemporal	315.22±11.21	311.12±14.82	309.43±12.15	306.12±11.71	ns	0.027	<0.001	ns	0.014	ns
Parasuperior	332.23±15.53	325.25±15.23	320.38±13.45	316.32±10.65	0.002	<0.001	<0.001	0.032	0.003	ns
Paranasal	328.75±11.78	323.76±10.92	318.39±15.23	308.18±16.04	ns	0.006	<0.001	ns	0.001	ns
Parainferior	316.32±10.76	310.87±16.23	306.33±10.13	302.56±12.36	0.023	0.008	<0.001	ns	0.032	ns
Perifovea	322.22±14.92	316.43±12.53	310.89±10.76	304.76±13.27	0.031	0.004	<0.001	0.002	0.021	ns
Peritemporal	287.65±15.13	275.43±11.62	260.32±11.32	264.65±14.92	0.012	<0.001	<0.001	0.001	0.008	ns
Perisuperior	278.43±13.62	273.32±13.56	271.28±13.78	266.23±15.07	0.027	0.032	<0.001	ns	0.007	ns
Perinasal	294.32±14.03	287.32±12.69	282.28±14.63	277.56±10.91	0.033	0.007	<0.001	0.022	0.025	ns
Peri-inferior	301.45±11.01	290.33±10.65	282.34±16.45	278.45±12.26	0.007	<0.001	<0.001	0.012	<0.001	ns

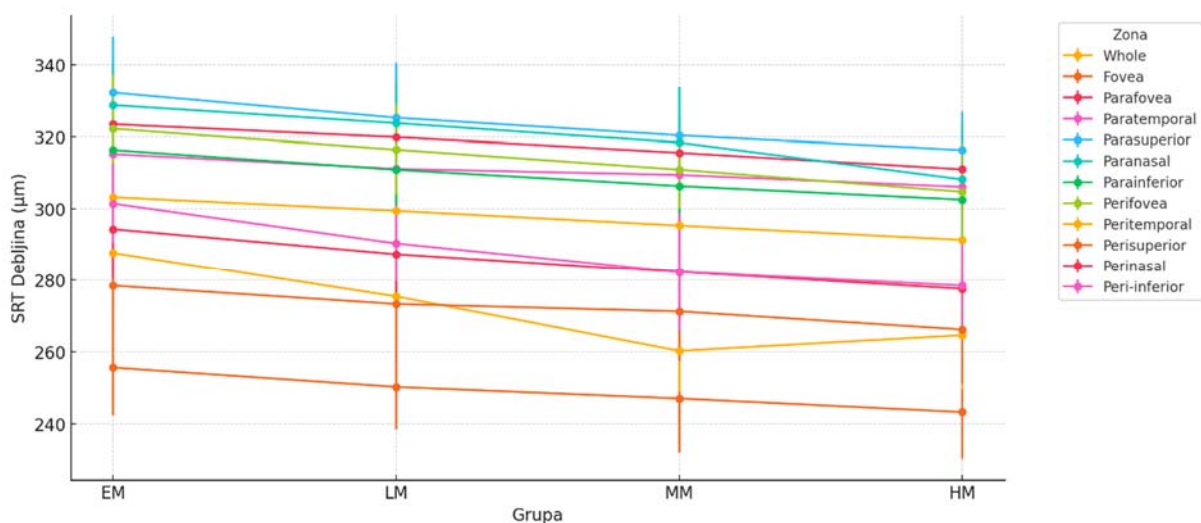
Statistički značajne razlike između grupa prikazane su p-vrednostima (ANOVA sa post-hoc Tukey HSD testom za normalno distribuirane podatke i Kruskal–Wallis test sa post-hoc Dunn-ovim testom sa Bonferroni korekcijom za nenormalno distribuirane podatke). 'ns' označava da nema značajnih razlika ($p > 0,05$)



Grafikon 20. Prosečna debljina površinskog sloja retine (SRT) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti \pm standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$; $p < 0,01$).



Grafikon 21. Heatmap prikaz statističkih razlika u debljini površinskog sloja retine (SRT) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM) po zonama. Prazno (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).



Grafikon 22. Uporedni prikaz debljine površinskog sloja retine (SRT) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu (Whole, Fovea, Parafovea, Paratemporal, Parasuperior, Paranasal, Parainferior, Perifovea, Peritemporal, Perisuperior, Perinasal, Peri-inferior), a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

4.9. Rezultati analize debljine dubokog sloja retine (DRT) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

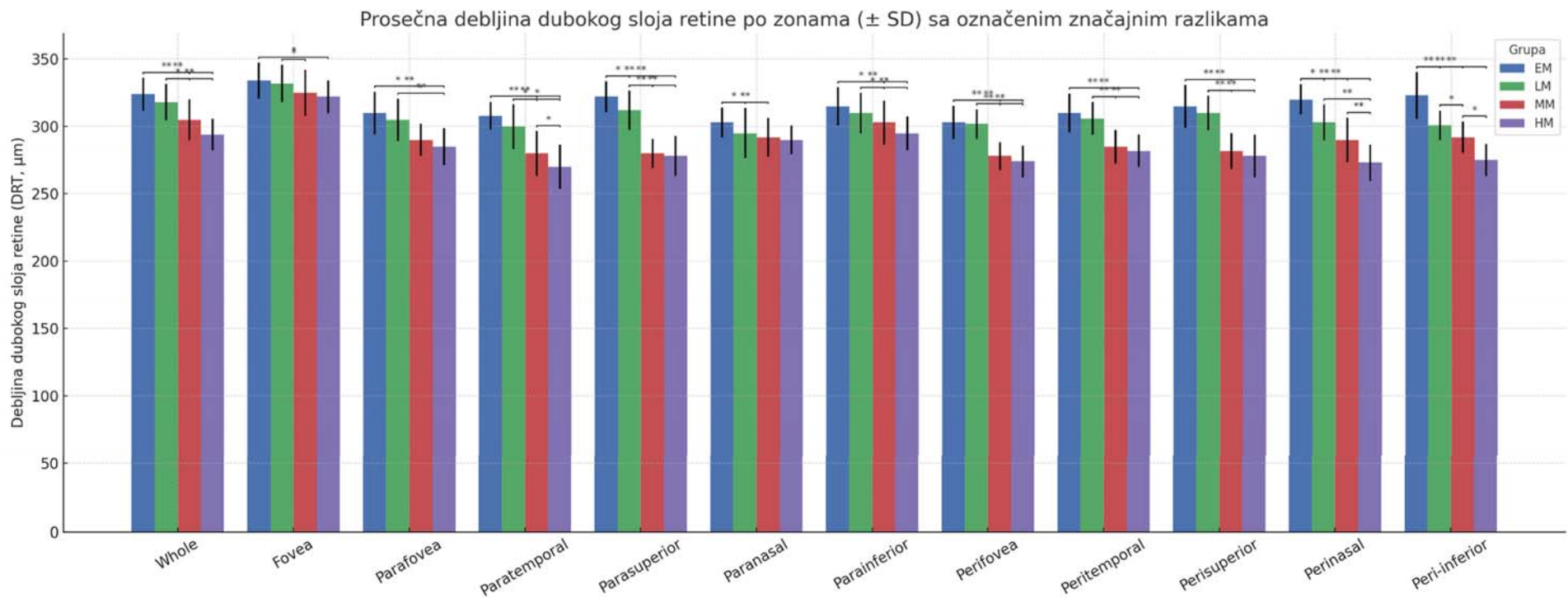
Analiza debljine dubokog sloja retine (DRT) između četiri dijagnostičke grupe (emetropija – EM, niska miopija – LM, umerena miopija – MM i visoka miopija – HM) pokazala je značajne razlike u većini zona (Tabela 9). U većini sektora, debljina DRT pokazuje progresivno smanjenje sa povećanjem stepena miopije, sa najizraženijim promenama u centralnim i perifernim zonama. U whole zoni, debljina DRT pokazuje značajno smanjenje od EM ($324 \pm 12,13 \mu\text{m}$) do HM ($294 \pm 11,44 \mu\text{m}$). Statistički značajne razlike zabeležene su između EM i MM ($p < 0,001$), EM i HM ($p < 0,001$), LM i HM ($p < 0,001$), i LM i MM ($p = 0,023$). U fovealnoj zoni, značajne razlike su uočene između EM i HM ($p = 0,014$) i LM i MM ($p = 0,021$), dok ostale grupe nisu pokazale značajne razlike. Ovo ukazuje na stabilnost debljine DRT u fovealnom sektoru, osim u težim oblicima miopije. U parafovealnoj zoni, zabeležene su značajne razlike između EM i MM ($p = 0,031$), EM i HM ($p = 0,005$) i LM i HM ($p = 0,007$). Ovaj sektor pokazuje postepeno smanjenje debljine sa povećanjem stepena miopije. U paratemporalnom sektoru, primećene su značajne razlike između EM i MM ($p < 0,001$), EM i HM ($p < 0,001$), LM i MM ($p = 0,023$), LM i HM ($p = 0,012$) i MM i HM ($p = 0,022$). Ovaj sektor pokazuje izražen pad debljine sa povećanjem stepena miopije. U parasuperiornom sektoru, značajne razlike su detektovane između EM i LM ($p = 0,022$), EM i MM ($p < 0,001$), EM i HM ($p < 0,001$), LM i HM ($p < 0,001$) i LM i MM ($p = 0,007$). Ovaj sektor pokazuje najveće smanjenje debljine kod pacijenata sa visokom miopijom. U paranasalnom sektoru, značajne razlike su uočene između EM i LM ($p = 0,025$) i EM i MM ($p = 0,007$), dok ostale grupe nisu pokazale značajne razlike. Ovo ukazuje na postepeno smanjenje debljine DRT u težim oblicima miopije. U parainferiornom sektoru, primećene su značajne razlike između EM i MM ($p = 0,03$), EM i HM ($p = 0,005$), LM i MM ($p = 0,032$) i LM i HM ($p = 0,007$). Rezultati ukazuju na izraženo smanjenje debljine u ovom regionu kod pacijenata sa visokim stepenom miopije. Perifovealni sektor pokazuje značajne razlike između EM i MM ($p = 0,006$), EM i HM ($p < 0,001$), LM i MM ($p = 0,007$) i LM i HM ($p < 0,001$), što ukazuje na progresivno smanjenje debljine sa povećanjem stepena miopije. U peritemporalnom sektoru, primećene su značajne razlike između EM i MM ($p = 0,007$), EM i HM ($p < 0,001$), LM i MM ($p = 0,006$) i LM i HM ($p < 0,001$). Ovaj sektor pokazuje izražen pad debljine kod težih oblika miopije. U perisuperiornom sektoru, značajne razlike su zabeležene između EM i MM ($p = 0,003$), EM i HM ($p < 0,001$), LM i MM ($p = 0,004$) i LM i HM ($p < 0,001$). Ovaj sektor pokazuje najizraženije smanjenje debljine sa povećanjem stepena miopije. U perinasalnom sektoru, zabeležene su značajne razlike između EM i LM ($p = 0,013$), EM i MM ($p < 0,001$), EM i HM

($p < 0,001$), LM i HM ($p < 0,001$) i MM i HM ($p = 0,004$). Ovo ukazuje na postepeno smanjenje debljine u ovom sektoru. U peri-inferiornom sektoru, primećene su značajne razlike između EM i LM ($p = 0,007$), EM i MM ($p < 0,001$), EM i HM ($p < 0,001$), LM i HM ($p < 0,001$) i MM i HM ($p = 0,012$). Ovaj sektor pokazuje najveće smanjenje debljine kod pacijenata sa visokom miopijom. Ovi rezultati ukazuju na progresivno smanjenje debljine dubokog sloja retine sa povećanjem stepena miopije, sa najizraženijim promenama u paratemporalnoj, perisuperiornoj, perinasalnoj i peri-inferiornoj zoni. Na Grafikonu 23 je prikazan stubičasti grafikon sa prosečnim vrednostima \pm SD i označenim međugrupnim razlikama pomoću zvezdica ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Statistički značajne razlike između zona i grupa prikazane su putem heatmap matrice na Grafikonu 24, dok je uporedni prikaz vrednosti DRT po zonama kod ispitivanih grupa dat na Grafikonu 25, kroz linijski dijagram sa srednjim vrednostima i standardnim devijacijama, čime je omogućeno praćenje trendova debljine po anatomskim regijama.

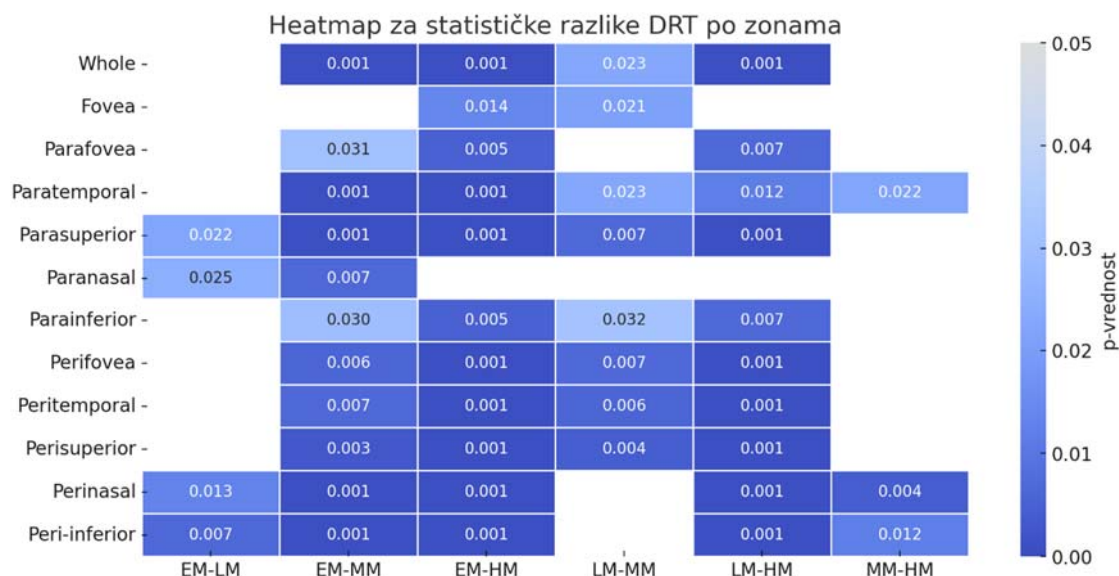
Tabela 9. Prosečna debljina dubokog sloja retine (DRT) po zonama sa statističkom analizom između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

	EM	LM	MM	HM	EM-LM	EM-MM	EM-HM	LM-MM	LM-HM	MM-HM
Whole	324±12.13	318±13.43	305±15.15	294±11.44	ns	<0.001	<0.001	0.023	<0.001	ns
Fovea	334±13.42	332±13.78	325±17.06	322±12.23	ns	ns	0.014	0.021	ns	ns
Parafovea	310±15.87	305±15.62	290±11.86	285±13.72	ns	0.031	0.005	ns	0.007	ns
Paratemporal	308±10.35	300±16.34	280±16.67	270±16.43	ns	<0.001	<0.001	0.023	0.012	0.022
Parasuperior	322±11.56	312±14.54	280±11.12	278±15.03	0.022	<0.001	<0.001	0.007	<0.001	ns
Paranasal	303±10.98	295±18.67	292±14.18	290±10.82	0.025	0.007	ns	ns	ns	ns
Parainferior	315±14.15	310±15.06	303±16.09	295±12.49	ns	0.03	0.005	0.032	0.007	ns
Perifovea	303±12.43	302±10.89	278±10.51	274±11.92	ns	0.006	<0.001	0.007	<0.001	ns
Peritemporal	310±14.56	306±12.23	285±12.63	282±12.23	ns	0.007	<0.001	0.006	<0.001	ns
Perisuperior	315±15.89	310±12.76	282±13.36	278±15.82	ns	0.003	<0.001	0.004	<0.001	ns
Perinasal	320±11.31	303±13.41	290±16.48	273±13.35	0.013	<0.001	<0.001	ns	<0.001	0.004
Peri-inferior	323±17.34	301±10.91	292±11.72	275±12.07	0.007	<0.001	<0.001	ns	<0.001	0.012

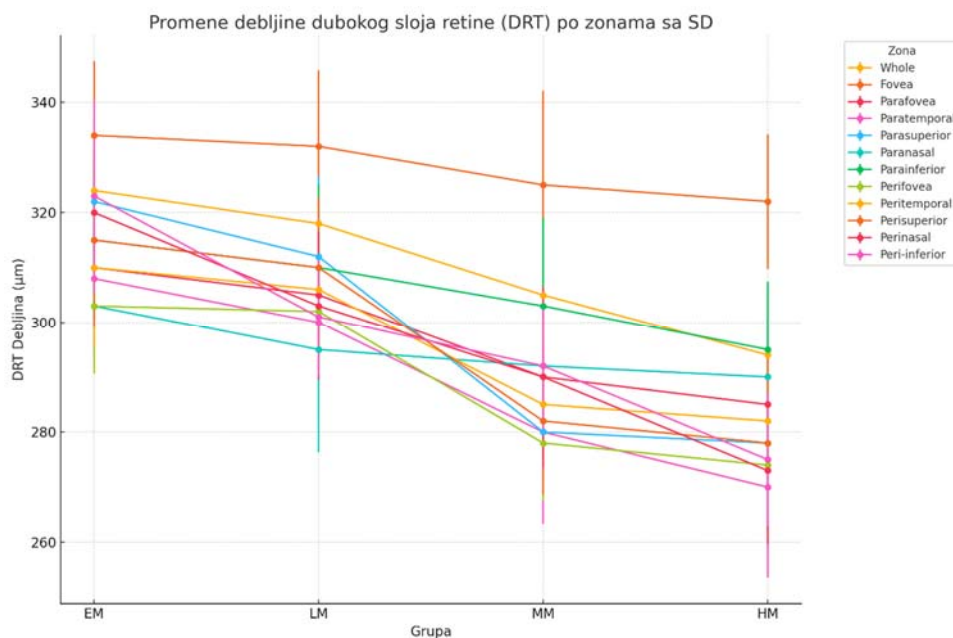
Statistički značajne razlike između grupa prikazane su p-vrednostima (ANOVA sa post-hoc Tukey HSD testom za normalno distribuirane podatke i Kruskal–Wallis test sa post-hoc Dunn-ovim testom sa Bonferroni korekcijom za nenormalno distribuirane podatke). 'ns' označava da nema značajnih razlika ($p > 0,05$)



Grafikon 23. Prosečna debljina dubokog sloja retine (DRT) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti \pm standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$; $p < 0,01$).



Grafikon 24. Heatmap prikaz statističkih razlika u debljini površinskog sloja retine (DRT) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM) po zonama. Belo (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).



Grafikon 25. Uporedni prikaz debljine dubokog sloja retine (DRT) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu (Whole, Fovea, Parafovea, Paratemporal, Parasuperior, Paranasal, Parainferior, Perifovea, Peritemporal, Perisuperior, Perinasal, Peri-inferior), a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

4.10. Rezultati analize površine fovealne avaskularne zone (FAZ) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

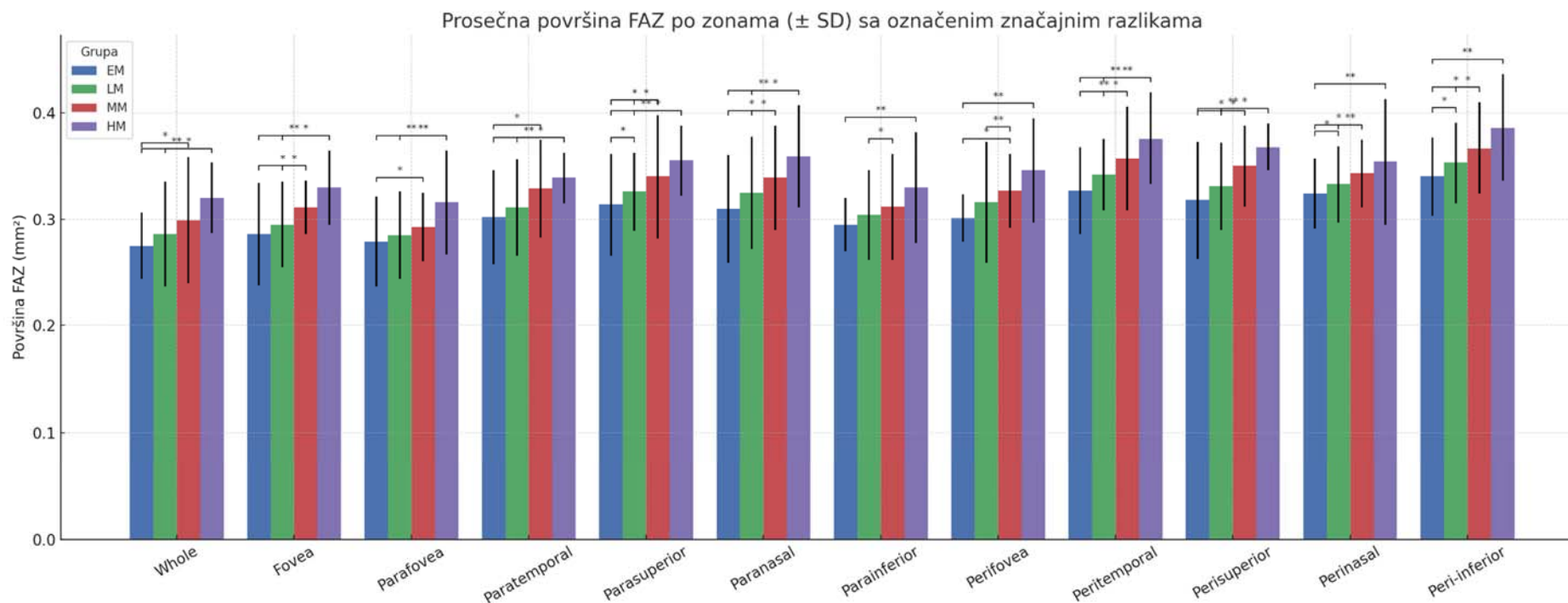
Analiza površine fovealne avaskularne zone (FAZ) između četiri dijagnostičke grupe (emetropija – EM, niska miopija – LM, umerena miopija – MM i visoka miopija – HM) pokazala je značajne razlike u većini analiziranih zona (Tabela 10). U većini sektora, vrednosti FAZ pokazuju postepeno povećanje sa porastom stepena miopije, pri čemu su najizraženije promene zabeležene u perifernim i centralnim zonama. U whole zoni, prosečna vrednost FAZ bila je $0,275 \pm 0,031$ mm² za EM, dok je kod LM iznosila $0,286 \pm 0,049$ mm². Kod MM grupa, vrednost je bila $0,299 \pm 0,059$ mm², dok je kod HM najviša, $0,32 \pm 0,033$ mm². Statistički značajne razlike su uočene između EM i MM ($p = 0,037$) i EM i HM ($p = 0,003$), dok razlike između EM i LM i LM i MM nisu bile značajne (ns). U fovealnoj zoni, vrednosti FAZ su se progresivno povećavale od EM ($0,286 \pm 0,048$ mm²) do HM ($0,33 \pm 0,035$ mm²). Statistički značajne razlike su registrovane između EM i MM ($p = 0,029$), EM i HM ($p = 0,002$) i LM i HM ($p = 0,014$), što ukazuje na jasan trend povećanja površine fovealne avaskularne zone sa porastom stepena miopije. U parafovealnoj zoni, primećene su značajne razlike između EM i MM ($p = 0,018$), EM i HM ($p = 0,001$) i LM i HM ($p = 0,009$). Ovaj sektor pokazuje stabilan rast površine FAZ kod težih oblika miopije, što ukazuje na izražene promene u mikrovaskularnoj strukturi retine. U paratemporalnom sektoru, vrednosti FAZ su takođe pokazale progresivno povećanje sa stepenom miopije. Statistički značajne razlike su uočene između EM i MM ($p = 0,026$), EM i HM ($p = 0,004$) i LM i HM ($p = 0,016$). Ovaj sektor ukazuje na povećanu vaskularnu ekspanziju sa porastom stepena miopije. U parasuperiornom sektoru, zabeležene su značajne razlike između EM i LM ($p = 0,022$), EM i MM ($p = 0,012$), EM i HM ($p = 0,001$) i LM i HM ($p = 0,011$). Rezultati ukazuju na progresivno povećanje FAZ sa povećanjem stepena miopije, što je najizraženije kod visoke miopije. U paranasalnom sektoru, značajne razlike su uočene između EM i MM ($p = 0,017$), EM i HM ($p = 0,001$) i LM i HM ($p = 0,012$). Ovaj sektor pokazuje jasnu progresiju površine FAZ kod težih oblika miopije. U parainferiornom sektoru, vrednosti FAZ su takođe pokazale značajne razlike između EM i HM ($p = 0,003$), što ukazuje na izraženiju vaskularnu ekspanziju kod visoke miopije. U perifovealnoj zoni, značajne razlike su zabeležene između EM i MM ($p = 0,011$), EM i HM ($p = 0,002$) i LM i HM ($p = 0,007$). Ovaj sektor pokazuje postepeno povećanje površine FAZ sa povećanjem stepena miopije. U peritemporalnoj zoni, vrednosti FAZ su progresivno rasle, sa značajnim razlikama između EM i MM ($p = 0,008$), EM i HM ($p = 0,001$) i LM i HM ($p = 0,005$). Ove promene su u skladu sa porastom stepena miopije i ukazuju na vaskularne promene u ovoj regiji. U perisuperiornoj zoni, značajne razlike su uočene između EM i MM ($p = 0,024$),

EM i HM ($p = 0,002$) i LM i HM ($p = 0,013$). Ovaj sektor pokazuje postepeno povećanje površine FAZ, posebno kod visoke miopije. U perinasalnoj zoni, značajne razlike su registrovane između EM i HM ($p = 0,001$) i LM i HM ($p = 0,009$). Ove promene su u skladu sa povećanjem vaskularne površine kod pacijenata sa težim oblicima miopije. U peri-inferiornjoj zoni, zabeležene su značajne razlike između EM i HM ($p = 0,001$) i LM i HM ($p = 0,011$), što ukazuje na izraženije promene kod visoke miopije. Ovi rezultati jasno pokazuju da površina fovealne avaskularne zone raste proporcionalno sa stepenom miopije, sa najizraženijim razlikama u fovealnoj, parafovealnoj i perifovealnoj zoni. Na Grafikonu 26 je prikazan stubičasti grafikon sa prosečnim vrednostima \pm SD i označenim međugrupnim razlikama pomoću zvezdica ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Statistički značajne razlike između zona i grupa prikazane su putem heatmap matrice na Grafikonu 27, dok je uporedni prikaz vrednosti FAZ po zonama kod ispitivanih grupa dat na Grafikonu 28, kroz linijski dijagram sa srednjim vrednostima i standardnim devijacijama, čime je omogućeno praćenje trendova debljine po anatomskim regijama.

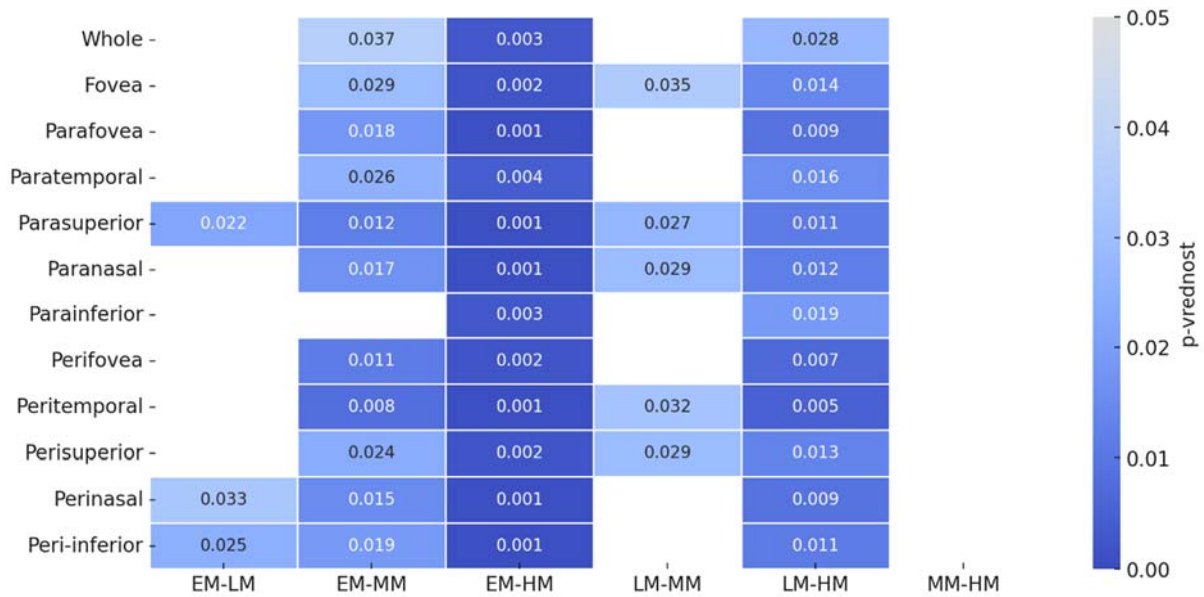
Tabela 10. Prosečna površina fovealne avaskularne zone (FAZ) po makularnim zonama sa statističkom analizom između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

Zona	EM	LM	MM	HM	EM-LM	EM-MM	EM-HM	LM-MM	LM-HM	MM-HM
Whole	0.275±0.031	0.286±0.049	0.299±0.059	0.32±0.033	ns	0.037	0.003	ns	0.028	ns
Fovea	0.286±0.048	0.295±0.04	0.311±0.025	0.33±0.035	ns	0.029	0.002	0.035	0.014	ns
Parafovea	0.279±0.042	0.285±0.041	0.293±0.032	0.316±0.049	ns	0.018	0.001	ns	0.009	ns
Paratemporal	0.302±0.044	0.311±0.045	0.329±0.046	0.339±0.024	ns	0.026	0.004	ns	0.016	ns
Parasuperior	0.314±0.048	0.326±0.037	0.34±0.058	0.355±0.033	0.022	0.012	0.001	0.027	0.011	ns
Paranasal	0.31±0.051	0.325±0.053	0.339±0.049	0.359±0.048	ns	0.017	0.001	0.029	0.012	ns
Parainferior	0.295±0.025	0.304±0.042	0.312±0.05	0.33±0.052	ns	ns	0.003	ns	0.019	ns
Perifovea	0.301±0.022	0.316±0.057	0.327±0.035	0.346±0.049	ns	0.011	0.002	ns	0.007	ns
Peritemporal	0.327±0.041	0.342±0.034	0.357±0.049	0.376±0.043	ns	0.008	0.001	0.032	0.005	ns
Perisuperior	0.318±0.055	0.331±0.041	0.35±0.038	0.368±0.022	ns	0.024	0.002	0.029	0.013	ns
Perinasal	0.324±0.033	0.333±0.036	0.343±0.032	0.354±0.059	0.033	0.015	0.001	ns	0.009	ns
Peri-inferior	0.34±0.037	0.353±0.038	0.367±0.043	0.386±0.05	0.025	0.019	0.001	ns	0.011	ns

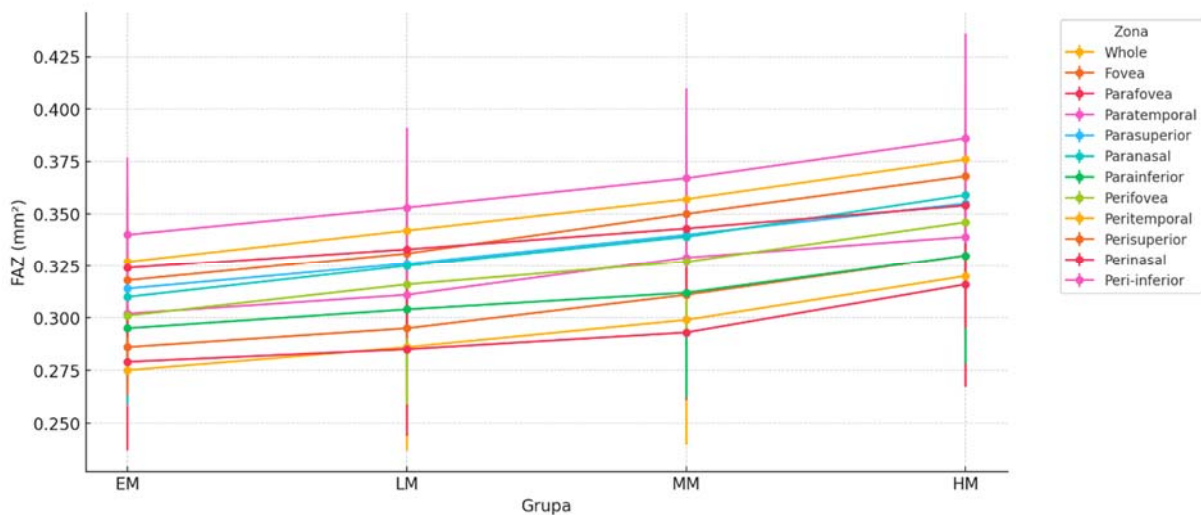
Statistički značajne razlike između grupa prikazane su p-vrednostima (ANOVA sa post-hoc Tukey HSD testom za normalno distribuirane podatke i Kruskal–Wallis test sa post-hoc Dunn-ovim testom sa Bonferroni korekcijom za nenormalno distribuirane podatke). 'ns' označava da nema značajnih razlika ($p > 0,05$)



Grafikon 26. Prosečna površina fovealne avaskularne zone (FAZ) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti \pm standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$; $p < 0,01$).



Grafikon 27. Heatmap prikaz statističkih razlika u površini fovealne avaskularne zone (FAZ) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM) po zonama. Prazno (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).



Grafikon 28. Uporedni prikaz površine fovealne avaskularne zone (FAZ) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu (Whole, Fovea, Parafovea, Paratemporal, Parasuperior, Paranasal, Parainferior, Perifovea, Peritemporal, Perisuperior, Perinasal, Peri-inferior), a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

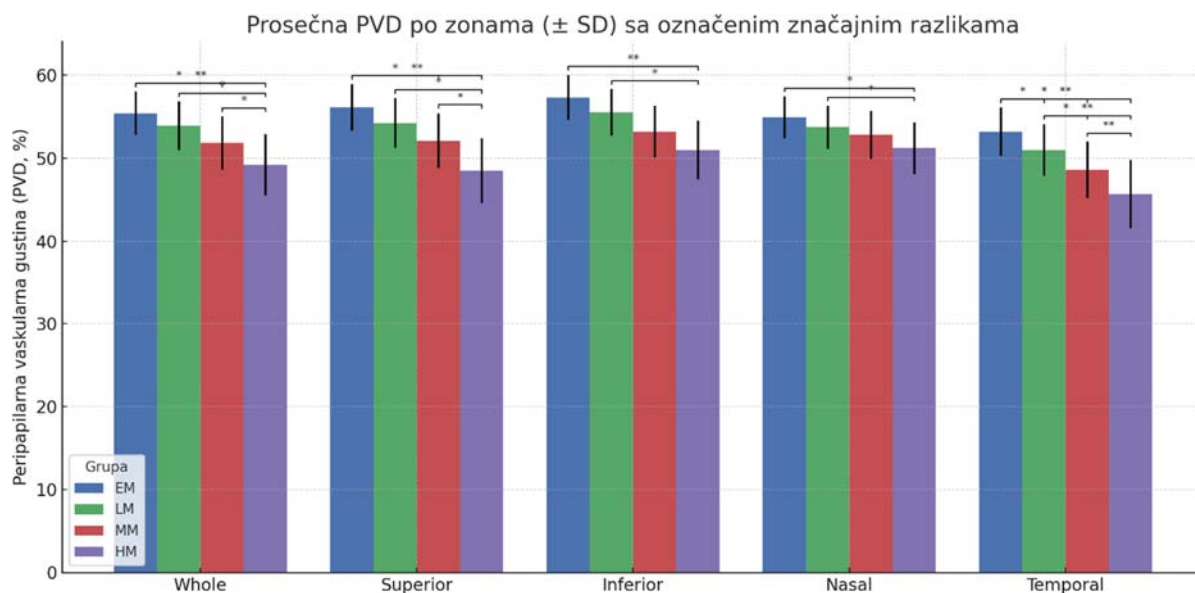
4.11. Rezultati analize peripapilarne vaskularne gustine (PVD) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

Analiza peripapilarne vaskularne gustine (PVD) između četiri dijagnostičke grupe (emetropija – EM, niska miopija – LM, umerena miopija – MM i visoka miopija – HM) pokazala je značajne razlike u većini analiziranih zona (Tabela 11). Smanjenje PVD postepeno je izraženo sa povećanjem stepena miopije, pri čemu su najizraženije promene zabeležene u superiornoj, inferiornoj i temporalnoj zoni. U whole peripapillary zoni, prosečna vrednost PVD iznosila je $55,4 \pm 2,6\%$ za EM, dok je kod LM bila $53,9 \pm 2,9\%$. Kod MM grupa, vrednost je smanjena na $51,8 \pm 3,2\%$, dok je kod HM iznosila $49,2 \pm 3,7\%$. Statistički značajne razlike su uočene između EM i MM ($p = 0,013$), EM i HM ($p = 0,002$), i LM i HM ($p = 0,017$), što ukazuje na postepeno smanjenje PVD sa porastom stepena miopije. U superiornoj peripapillary zoni, PVD se kretao od $56,1 \pm 2,8\%$ kod EM do $48,5 \pm 3,9\%$ kod HM. Značajne razlike su zabeležene između EM i MM ($p = 0,029$), EM i HM ($p = 0,001$), i LM i HM ($p = 0,014$), što ukazuje na progresivno smanjenje vaskularne gustine sa povećanjem stepena miopije. U inferiornoj peripapillary zoni, vrednosti su bile relativno stabilne, sa prosekom od $57,3 \pm 2,7\%$ kod EM i $51,0 \pm 3,5\%$ kod HM. Značajne razlike su uočene između LM i HM ($p = 0,033$), ali nije bilo značajnih razlika između EM i LM ili EM i MM. Ovo ukazuje na delimično očuvanje vaskularne gustine u ovoj zoni kod nižih stepena miopije. U nasalnoj peripapillary zoni, vrednosti PVD su se kretale od $54,9 \pm 2,5\%$ kod EM do $51,2 \pm 3,1\%$ kod HM. Statistički značajna razlika je zabeležena samo između EM i HM ($p = 0,019$), što ukazuje na očuvanje vaskularne gustine u ovom sektoru kod nižih stepena miopije. U temporalnoj peripapillary zoni, PVD je pokazao najizraženije smanjenje, sa $53,2 \pm 2,9\%$ kod EM do $45,7 \pm 4,1\%$ kod HM. Statistički značajne razlike su registrovane između EM i MM ($p = 0,018$), EM i HM ($p = 0,003$), LM i HM ($p = 0,009$) i MM i HM ($p = 0,004$). Ovaj sektor pokazuje najizraženije smanjenje vaskularne gustine sa povećanjem stepena miopije. Ovi rezultati jasno ukazuju na progresivno smanjenje peripapilarne vaskularne gustine sa povećanjem stepena miopije, sa najizraženijim promenama u superiornoj i temporalnoj zoni. Na Grafikonu 29 je prikazan stubičasti grafikon sa prosečnim vrednostima \pm SD i označenim međugrupnim razlikama pomoću zvezdica ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Statistički značajne razlike između zona i grupa prikazane su putem heatmap matrice na Grafikonu 30, dok je uporedni prikaz vrednosti PVD po zonama kod ispitivanih grupa dat na Grafikonu 31, kroz linijski dijagram sa srednjim vrednostima i standardnim devijacijama, čime je omogućeno praćenje trendova debljine po anatomskim regijama.

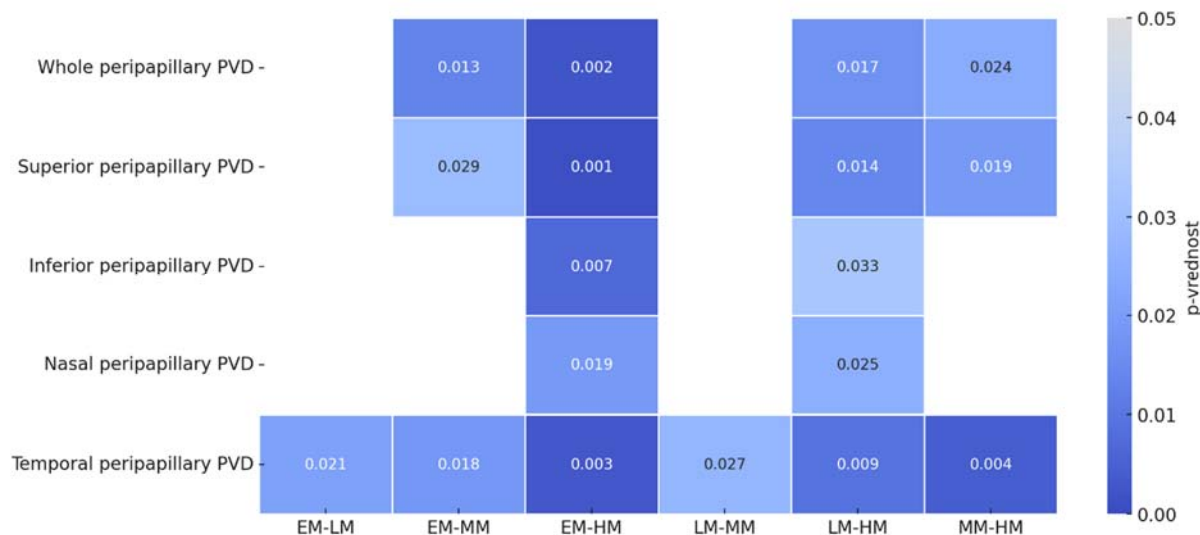
Tabela 11. Prosečna peripapilarna vaskularna gustina (PVD) po zonama sa statističkom analizom između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

Zona	EM	LM	MM	HM	EM-LM	EM-MM	EM-HM	LM-MM	LM-HM	MM-HM
Whole	55.4±2.6	53.9±2.9	51.8±3.2	49.2±3.7	ns	0.013	0.002	ns	0.017	0.024
Superior	56.1±2.8	54.2±3.0	52.1±3.3	48.5±3.9	ns	0.029	0.001	ns	0.014	0.019
Inferior	57.3±2.7	55.5±2.8	53.2±3.1	51.0±3.5	ns	ns	0.007	ns	0.033	ns
Nasal	54.9±2.5	53.7±2.6	52.8±2.9	51.2±3.1	ns	ns	0.019	ns	0.025	ns
Temporal	53.2±2.9	51.0±3.1	48.6±3.4	45.7±4.1	0.021	0.018	0.003	0.027	0.009	0.004

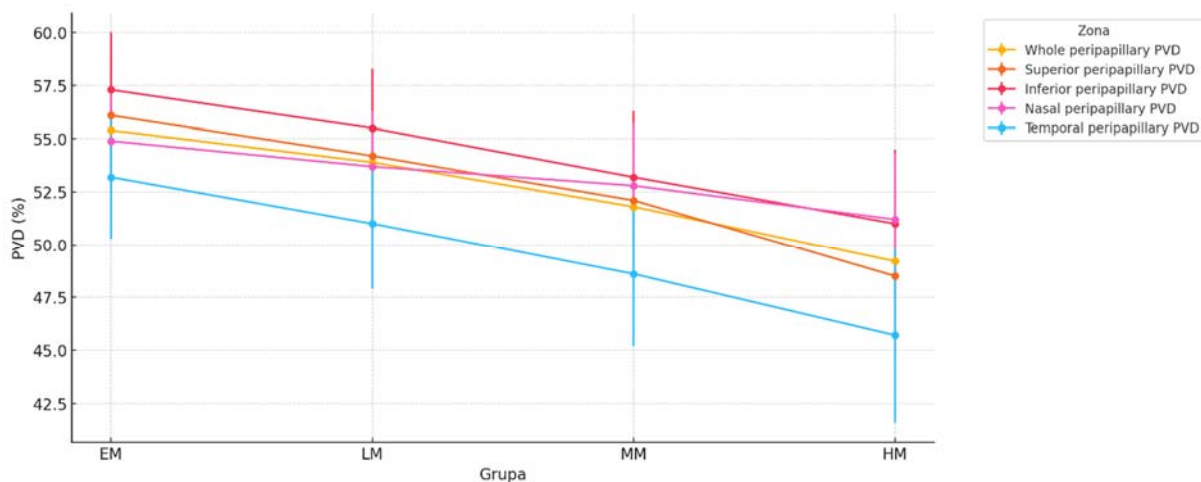
Statistički značajne razlike između grupa prikazane su p-vrednostima (ANOVA sa post-hoc Tukey HSD testom za normalno distribuirane podatke i Kruskal–Wallis test sa post-hoc Dunn-ovim testom sa Bonferroni korekcijom za nenormalno distribuirane podatke). 'ns' označava da nema značajnih razlika ($p > 0,05$)



Grafik 29. Prosečna peripapilarna vaskularna gustina (PVD) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti \pm standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$; $p < 0,01$).



Grafikon 30. Heatmap prikaz statističkih razlika u peripapilarnoj vaskularnoj gustini (PVD) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM) po zonama. Prazno (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).



Grafikon 31. Usporedni prikaz peripapilarne vaskularne gustine (PVD) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu (Whole, Superior, Inferior, Nasal, Temporal), a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

4.12. Rezultati analize peripapilarnog Flow Index-a (FI) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

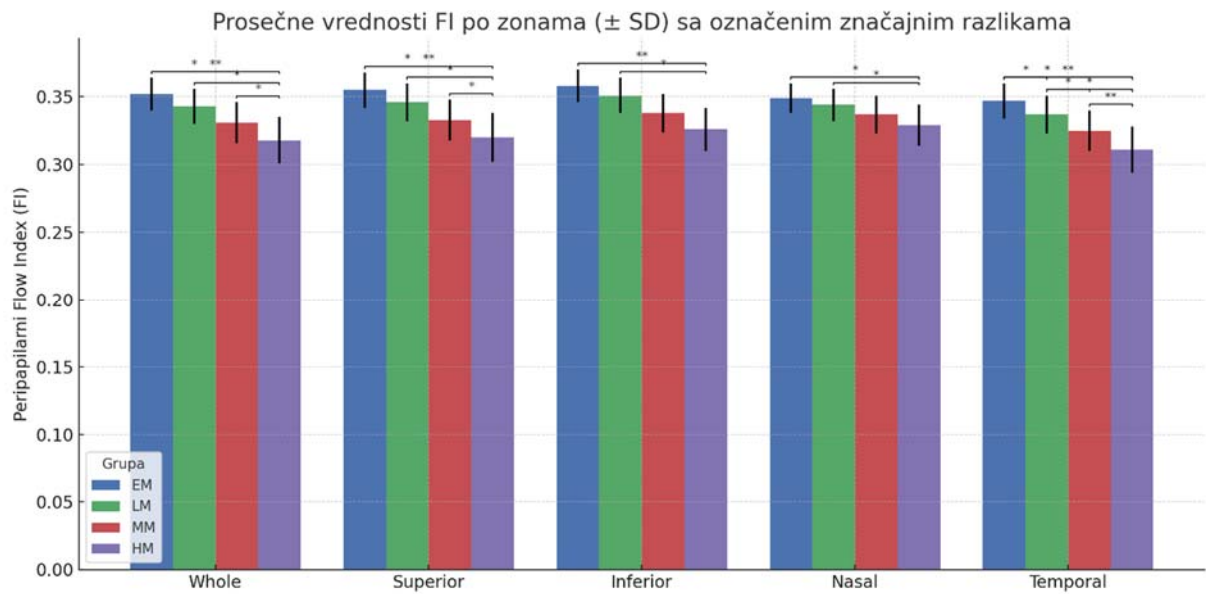
Analiza peripapilarnog Flow Index-a (FI) između četiri dijagnostičke grupe (emetropija – EM, niska miopija – LM, umerena miopija – MM i visoka miopija – HM) pokazala je značajne razlike u većini analiziranih zona (Tabela 12). Smanjenje FI je progresivno izraženo sa povećanjem stepena miopije, sa najizraženijim promenama u superiornoj i temporalnoj zoni. U whole peripapillary zoni, prosečna vrednost FI iznosila je $0,352 \pm 0,012$ za EM, dok je kod LM bila $0,343 \pm 0,013$. Kod MM grupa, vrednost je smanjena na $0,331 \pm 0,015$, dok je kod HM iznosila $0,318 \pm 0,017$. Statistički značajne razlike su uočene između EM i MM ($p = 0,012$), EM i HM ($p = 0,001$), i LM i HM ($p = 0,021$), što ukazuje na postepeno smanjenje FI sa porastom stepena miopije. U superiornoj peripapillary zoni, FI je varirao od $0,355 \pm 0,013$ kod EM do $0,320 \pm 0,018$ kod HM. Značajne razlike su zabeležene između EM i MM ($p = 0,019$), EM i HM ($p = 0,001$), i LM i HM ($p = 0,016$), što ukazuje na izraženo smanjenje protoka krvi u ovoj zoni sa porastom stepena miopije. U inferiornoj peripapillary zoni, vrednosti FI su bile relativno stabilne, sa prosekom od $0,358 \pm 0,012$ kod EM i $0,326 \pm 0,016$ kod HM. Statistički značajne razlike su uočene između EM i HM ($p = 0,008$) i LM i HM ($p = 0,027$), dok između EM i MM nije bilo značajne razlike (ns). U nasalnoj peripapillary zoni, vrednosti FI su se kretale od $0,349 \pm 0,011$ kod EM do $0,329 \pm 0,015$ kod HM. Statistički značajna razlika je zabeležena samo između EM i HM ($p = 0,011$), što ukazuje na delimično očuvanje vaskularne perfuzije u ovoj

zoni kod nižih stepena miopije. U temporalnoj peripapillary zoni, FI je pokazao najizraženije smanjenje, sa $0,347 \pm 0,013$ kod EM do $0,311 \pm 0,017$ kod HM. Statistički značajne razlike su registrovane između EM i MM ($p = 0,014$), EM i HM ($p = 0,002$), LM i HM ($p = 0,013$) i MM i HM ($p = 0,004$). Ovaj sektor pokazuje najizraženije smanjenje vaskularnog protoka sa povećanjem stepena miopije. Ovi rezultati jasno ukazuju na progresivno smanjenje peripapilarnog Flow Index-a sa povećanjem stepena miopije, sa najizraženijim promenama u superiornoj i temporalnoj zoni. Na Grafikonu 32 je prikazan stubičasti grafikon sa prosečnim vrednostima \pm SD i označenim međugrupnim razlikama pomoću zvezdica ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Statistički značajne razlike između zona i grupa prikazane su putem heatmap matrice na Grafikonu 33, dok je uporedni prikaz vrednosti FI po zonama kod ispitivanih grupa dat na Grafikonu 34, kroz linijski dijagram sa srednjim vrednostima i standardnim devijacijama, čime je omogućeno praćenje trendova debljine po anatomskim regijama.

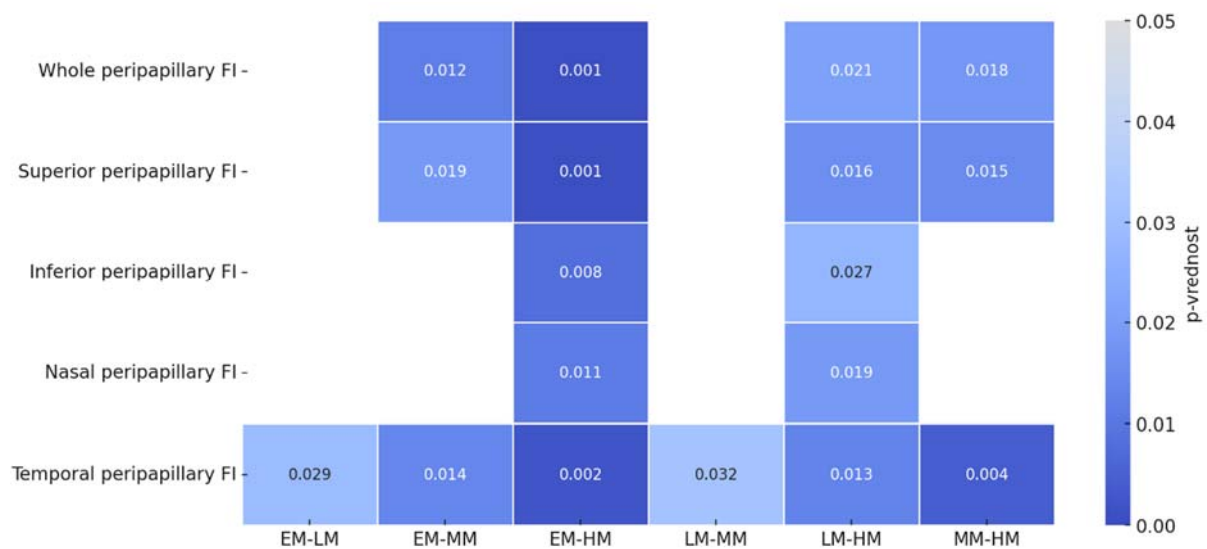
Tabela 12. Prosečne vrednosti peripapilarnog Flow Index-a (FI) po zonama sa statističkom analizom između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

Zona	EM	LM	MM	HM	EM-LM	EM-MM	EM-HM	LM-MM	LM-HM	MM-HM
Whole	0.352±0.012	0.343±0.013	0.331±0.015	0.318±0.017	ns	0.012	0.001	ns	0.021	0.018
Superior	0.355±0.013	0.346±0.014	0.333±0.015	0.320±0.018	ns	0.019	0.001	ns	0.016	0.015
Inferior	0.358±0.012	0.351±0.013	0.338±0.014	0.326±0.016	ns	ns	0.008	ns	0.027	ns
Nasal	0.349±0.011	0.344±0.012	0.337±0.014	0.329±0.015	ns	ns	0.011	ns	0.019	ns
Temporal	0.347±0.013	0.337±0.014	0.325±0.015	0.311±0.017	0.029	0.014	0.002	0.032	0.013	0.004

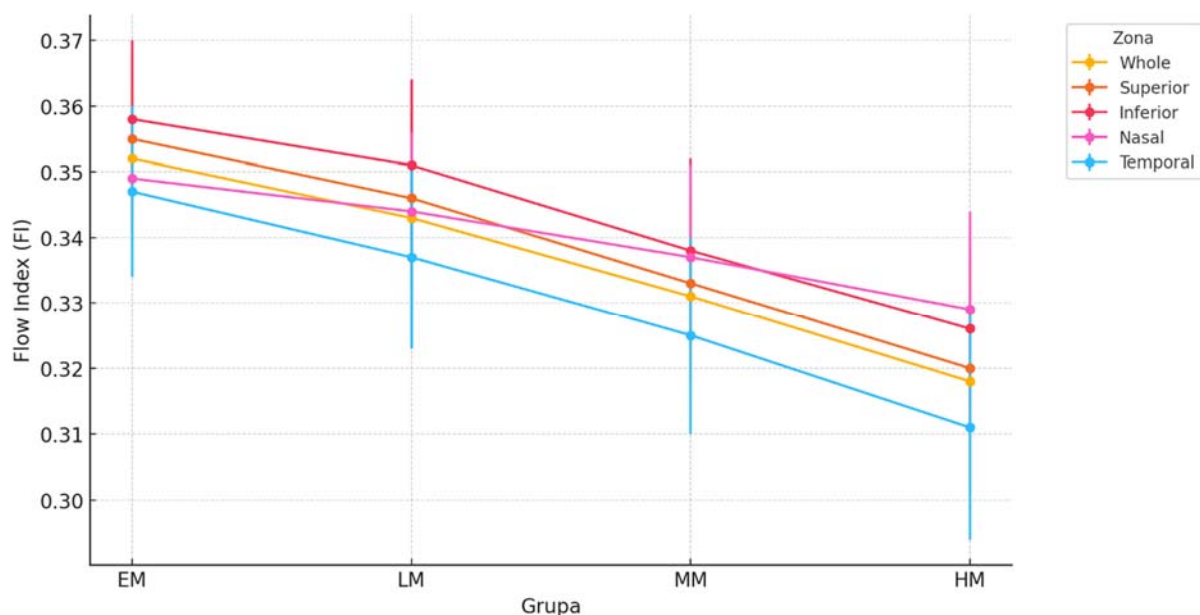
Statistički značajne razlike između grupa prikazane su p-vrednostima (ANOVA sa post-hoc Tukey HSD testom za normalno distribuirane podatke i Kruskal–Wallis test sa post-hoc Dunn-ovim testom sa Bonferroni korekcijom za nenormalno distribuirane podatke). 'ns' označava da nema značajnih razlika ($p > 0,05$)



Grafikon 32. Prosečne vrednosti peripapilarnog Flow Index-a (FI) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Prikazane su srednje vrednosti ± standardna devijacija. Statistički značajne razlike između grupa označene su horizontalnim linijama sa zvezdicama ($p < 0,05$; $p < 0,01$).



Grafik 33. Heatmap prikaz statističkih razlika u peripapilarnom Flow Index-u (FI) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM) po zonama. Prazno (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).



Grafik 34. Uporedni prikaz peripapilarnog Flow Index-a (FI) po zonama kod četiri ispitivane grupe (EM – emetropija, LM – niska miopija, MM – umerena miopija, HM – visoka miopija). Svaka linija predstavlja jednu zonu (Whole, Superior, Inferior, Nasal, Temporal), a greške su prikazane kao standardne devijacije (SD).

4.13. Rezultati analize prisustva peripapilarne atrofije (PPA) između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

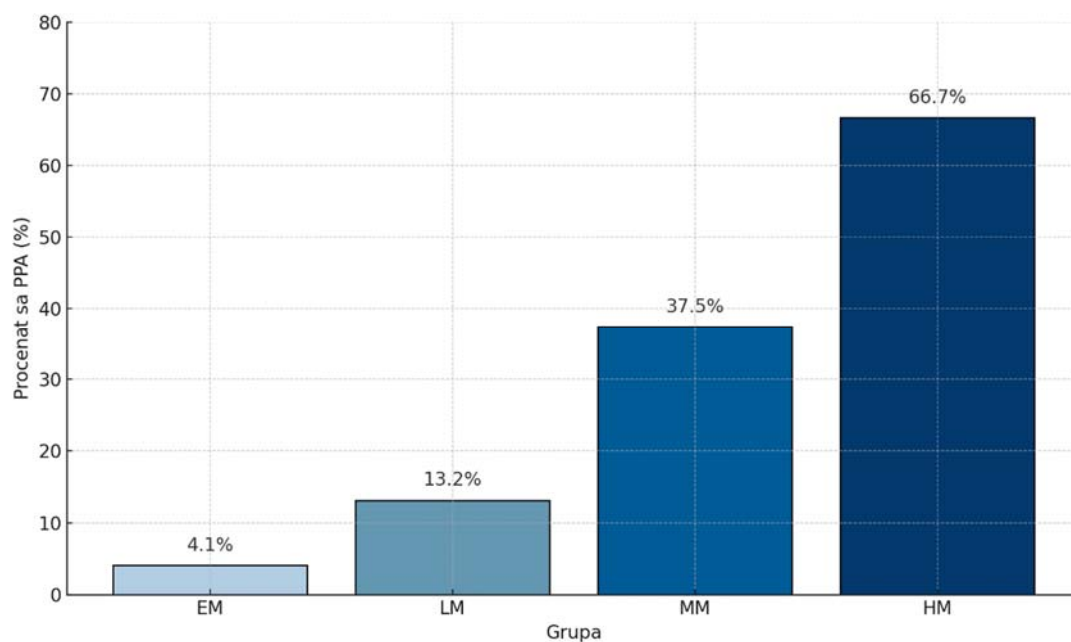
Analiza prisustva peripapilarne atrofije (PPA) između četiri dijagnostičke grupe (emetropija – EM, niska miopija – LM, umerena miopija – MM i visoka miopija – HM) pokazala je značajan porast učestalosti PPA sa povećanjem stepena miopije (Tabela 12). U grupi emetropnih ispitanika (EM), od ukupno 74 analizirane oči, PPA je registrovana kod samo 3 oka (4,1%). Ova vrednost je značajno niža u poređenju sa MM ($p = 0,013$) i HM ($p = 0,001$), dok razlika između EM i LM nije bila značajna (ns). Kod ispitanika sa niskom miopijom (LM), od 68 očiju, PPA je zabeležena kod 9 očiju (13,2%). Statistički značajne razlike su uočene između LM i HM ($p = 0,004$), kao i između LM i MM ($p = 0,019$). Ovaj trend ukazuje na postepeni porast učestalosti PPA sa povećanjem stepena miopije. U grupi sa umerenom miopijom (MM), od 64 oka, PPA je registrovana kod 24 oka (37,5%). Značajne razlike su uočene između MM i EM ($p = 0,019$), LM ($p = 0,022$) i HM ($p = 0,027$), što jasno pokazuje povezanost između umerenog stepena miopije i učestalosti PPA. Najizraženija učestalost PPA zabeležena je kod ispitanika sa visokom miopijom (HM), gde je od 54 oka čak 36 (66,7%) imalo PPA. Ovaj procenat je značajno veći u poređenju sa svim ostalim grupama: EM ($p = 0,001$), LM ($p = 0,005$) i MM ($p = 0,022$). Ovi rezultati jasno ukazuju na progresivno povećanje učestalosti PPA sa

povećanjem stepena miopije, sa najizraženijim prisustvom kod ispitanika sa visokom miopijom. Promene učestalosti PPA po grupama prikazane su na Grafikonu 35, dok su statistički značajne razlike između grupa jasno vizualizovane putem heatmap prikaza na Grafikonu 36.

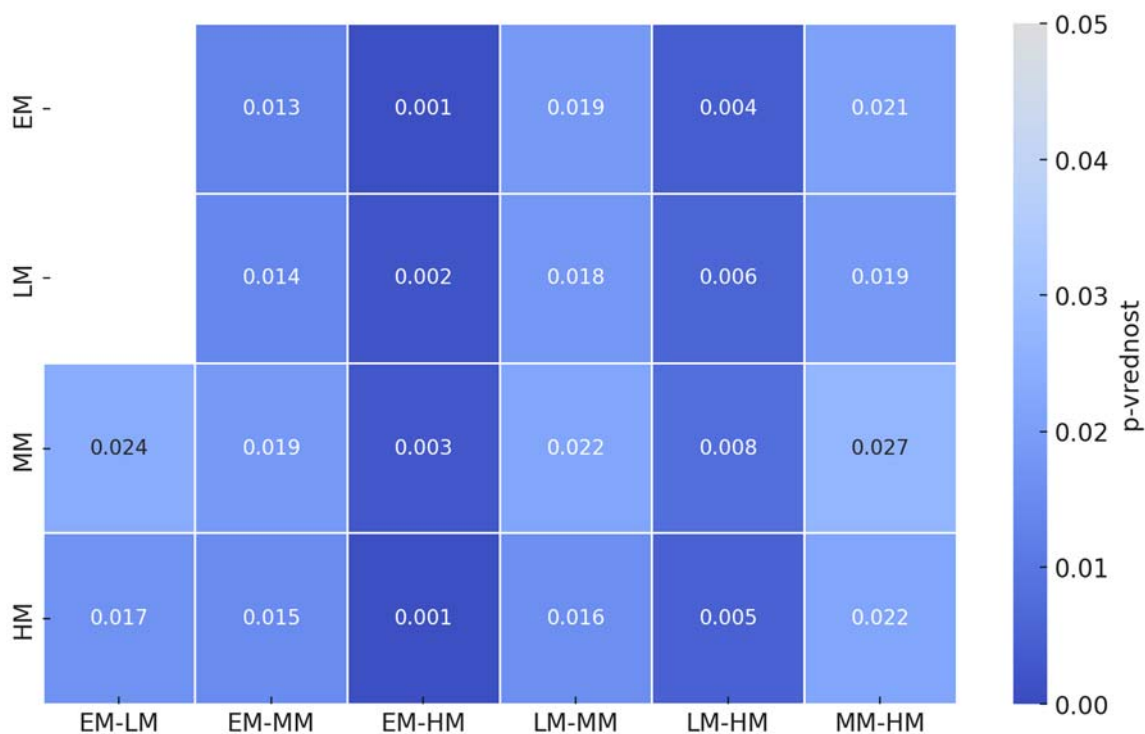
Tabela 12. Učestalost peripapilarne atrofije (PPA) po grupama sa statističkom analizom između četiri dijagnostičke grupe (EM, LM, MM, HM)

Grupa	Ukupan broj očiju	Broj očju sa PPA	Procenat sa PPA (%)	EM-LM	EM-MM	EM-HM	LM-MM	LM-HM	MM-HM
EM	74	3	4.1	ns	0.013	0.001	0.019	0.004	0.021
LM	68	9	13.2	ns	0.014	0.002	0.018	0.006	0.019
MM	64	24	37.5	0.024	0.019	0.003	0.022	0.008	0.027
HM	54	36	66.7	0.017	0.015	0.001	0.016	0.005	0.022

Statistički značajne razlike između grupa prikazane su p-vrednostima (ANOVA sa post-hoc Tukey HSD testom za normalno distribuirane podatke i Kruskal–Wallis test sa post-hoc Dunn-ovim testom sa Bonferroni korekcijom za nenormalno distribuirane podatke). 'ns' označava da nema značajnih razlika ($p > 0,05$)



Grafik 35. Učestalost peripapilarne atrofije (PPA) po grupama (EM, LM, MM, HM). Stubovi prikazuju procenat očiju sa PPA u svakoj grupi, sa postepenim pojačavanjem intenziteta plave boje prema većim vrednostima.



Grafik 36. Heatmap prikaz statističkih razlika u učestalosti peripapilarne atrofije (PPA) između četiri ispitivane grupe (EM, LM, MM, HM). Sivo (ns) označava da nema značajne razlike ($p \geq 0,05$), svetlo plavo označava značajne razlike ($0,01 \leq p < 0,05$), dok tamno plavo označava visoko značajne razlike ($p < 0,01$).

4.14. Povezanost između centralne fovealne debljine (CFD) i retinskih parametara (SVD, DVD, SRT, DRT)

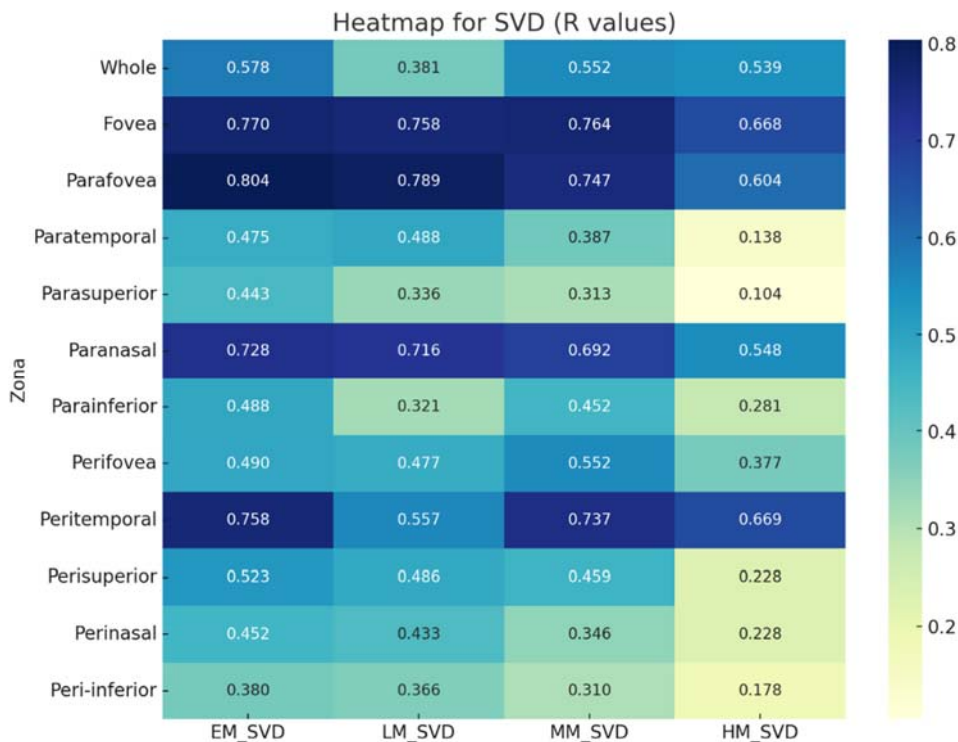
U ovoj studiji ispitana je povezanost između centralne fovealne debljine (CFD) i debljine retine u četiri ključna sloja: površinski sloj (SVD), duboki sloj (DVD), površinski retinski sloj (SRT) i duboki retinski sloj (DRT), u četiri dijagnostičke grupe: emetropija (EM), niska miopija (LM), umerena miopija (MM) i visoka miopija (HM). Rezultati su prikazani kao koeficijenti korelacije (R) i koeficijenti determinacije (R^2), koji kvantifikuju stepen povezanosti između CFD i debljine retine u različitim zonama, Tabela 13. Heat mape koeficijenata korelacije (R) za ispitivane parametre su date na Grafikonima 37-40.

Tabela 13. Koeficijenti korelacije (R) između parametara debljine mrežnjače (SVD, DVD, SRT i DRT) i različitih zona mrežnjače u grupama miopije (EM, LM, MM, HM)

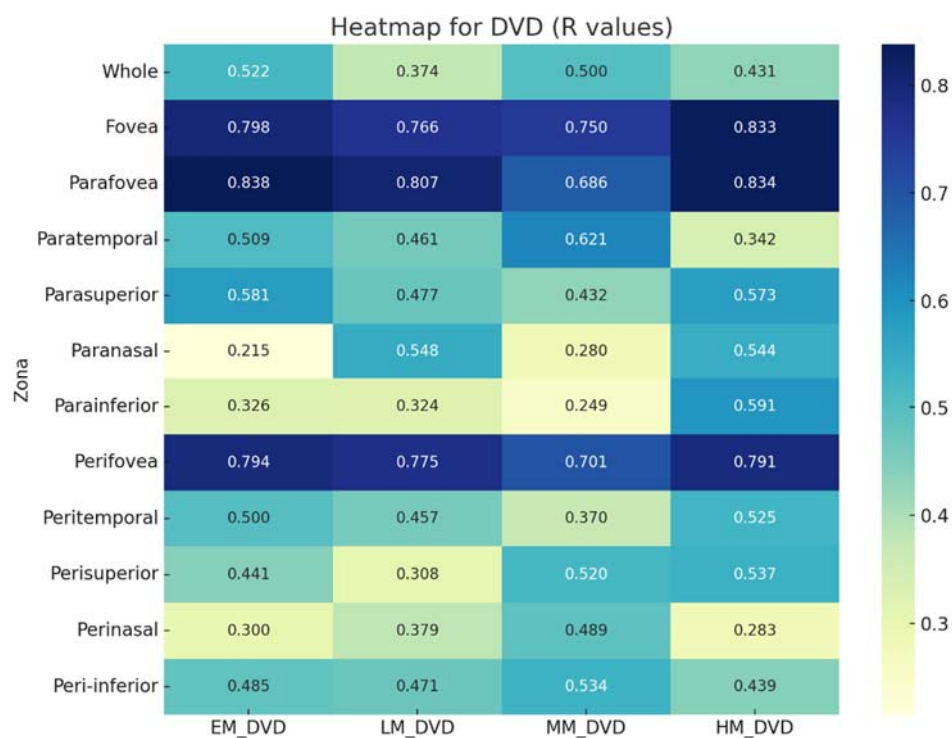
Grupa	Zona	SVD		DVD		SRT		DRT	
		R	R^2	R	R^2	R	R^2	R	R^2
EM	Whole	0.5778	0.3338	0.5218	0.2723	0.3034	0.0920	0.0179	0.0003
	Fovea	0.7704	0.5934	0.7982	0.6371	0.6287	0.3953	0.3397	0.1154
	Parafovea	0.8038	0.6462	0.8382	0.7025	0.5758	0.3315	0.4147	0.1720
	Paratemporal	0.4747	0.2253	0.5088	0.2588	0.1921	0.0369	0.3020	0.0912
	Parasuperior	0.4428	0.1960	0.5808	0.3373	0.4606	0.2122	0.5292	0.2800
	Paranasal	0.7281	0.5301	0.2154	0.0464	0.4269	0.1822	0.3227	0.1042
	Parainferior	0.4882	0.2384	0.3260	0.1063	0.3269	0.1069	0.2478	0.0614
	Perifovea	0.4903	0.2404	0.7944	0.6311	0.6463	0.4177	0.3820	0.1459
	Peritemporal	0.7579	0.5744	0.4998	0.2498	0.4023	0.1618	0.2950	0.0870
	Perisuperior	0.5230	0.2735	0.4406	0.1941	0.1711	0.0293	0.3535	0.1249
	Perinasal	0.4518	0.2041	0.2997	0.0898	0.3646	0.1329	0.3194	0.1020
Peri-inferior	0.3796	0.1441	0.4848	0.2350	0.1981	0.0392	0.3066	0.0940	
LM	Whole	0.3808	0.1450	0.3742	0.1401	0.4314	0.1861	0.3479	0.1210
	Fovea	0.7576	0.5739	0.7658	0.5865	0.6017	0.3620	0.6121	0.3746
	Parafovea	0.7887	0.6220	0.8074	0.6519	0.5307	0.2817	0.4289	0.1840
	Paratemporal	0.4881	0.2382	0.4606	0.2121	0.3103	0.0963	0.3597	0.1294
	Parasuperior	0.3360	0.1129	0.4767	0.2273	0.5534	0.3063	0.5137	0.2639
	Paranasal	0.7157	0.5123	0.5482	0.3006	0.5204	0.2708	0.4574	0.2093
	Parainferior	0.3206	0.1028	0.3243	0.1052	0.2590	0.0671	0.2234	0.0499
	Perifovea	0.4773	0.2278	0.7752	0.6010	0.5781	0.3342	0.5073	0.2574
	Peritemporal	0.5571	0.3103	0.4565	0.2084	0.3672	0.1348	0.3808	0.1450
	Perisuperior	0.4859	0.2361	0.3076	0.0946	0.4839	0.2342	0.2976	0.0886
	Perinasal	0.4333	0.1877	0.3790	0.1437	0.2881	0.0830	0.2111	0.0446
Peri-inferior	0.3657	0.1337	0.4711	0.2220	0.3313	0.1098	0.3705	0.1372	
MM	Whole	0.5524	0.3052	0.5005	0.2505	0.2170	0.0471	0.3298	0.1088
	Fovea	0.7642	0.5840	0.7501	0.5627	0.6223	0.3872	0.5260	0.2767
	Parafovea	0.7473	0.5585	0.6861	0.4708	0.6736	0.4537	0.4802	0.2306
	Paratemporal	0.3874	0.1501	0.6213	0.3860	0.3197	0.1022	0.2623	0.0688

	Parasuperior	0.3134	0.0982	0.4317	0.1864	0.5491	0.3015	0.3944	0.1556
	Paranasal	0.6917	0.4784	0.2796	0.0782	0.6349	0.4032	0.5508	0.3033
	Parainferior	0.4518	0.2041	0.2491	0.0620	0.3533	0.1248	0.1641	0.0269
	Perifovea	0.5524	0.3052	0.7005	0.4907	0.4607	0.2122	0.6326	0.4001
	Peritemporal	0.7366	0.5425	0.3702	0.1370	0.2734	0.0747	0.2591	0.0671
	Perisuperior	0.4594	0.2111	0.5204	0.2708	0.4437	0.1969	0.4737	0.2244
	Perinasal	0.3459	0.1196	0.4888	0.2389	0.3641	0.1326	0.2523	0.0637
	Peri-inferior	0.3103	0.0963	0.5337	0.2848	0.3541	0.1254	0.1286	0.0165
HM	Whole	0.5391	0.2906	0.4313	0.1860	0.4328	0.1873	0.0786	0.0062
	Fovea	0.6678	0.4460	0.8328	0.6936	0.6284	0.3949	0.4100	0.1681
	Parafovea	0.6043	0.3652	0.8342	0.6958	0.6675	0.4456	0.4088	0.1671
	Paratemporal	0.1383	0.0191	0.3416	0.1167	0.2424	0.0587	0.1467	0.0215
	Parasuperior	0.1043	0.0109	0.5731	0.3284	0.6446	0.4155	0.3651	0.1333
	Paranasal	0.5481	0.3004	0.5445	0.2964	0.6569	0.4315	0.4749	0.2255
	Parainferior	0.2807	0.0788	0.5914	0.3498	0.3779	0.1428	0.1590	0.0253
	Perifovea	0.3768	0.1420	0.7912	0.6260	0.4896	0.2397	0.3728	0.1390
	Peritemporal	0.6690	0.4475	0.5247	0.2753	0.4160	0.1730	0.3447	0.1188
	Perisuperior	0.2279	0.0519	0.5368	0.2882	0.3324	0.1105	0.4444	0.1975
	Perinasal	0.2280	0.0520	0.2832	0.0802	0.5620	0.3158	0.0353	0.0012
	Peri-inferior	0.1781	0.0317	0.4393	0.1930	0.3273	0.1072	0.0241	0.0006

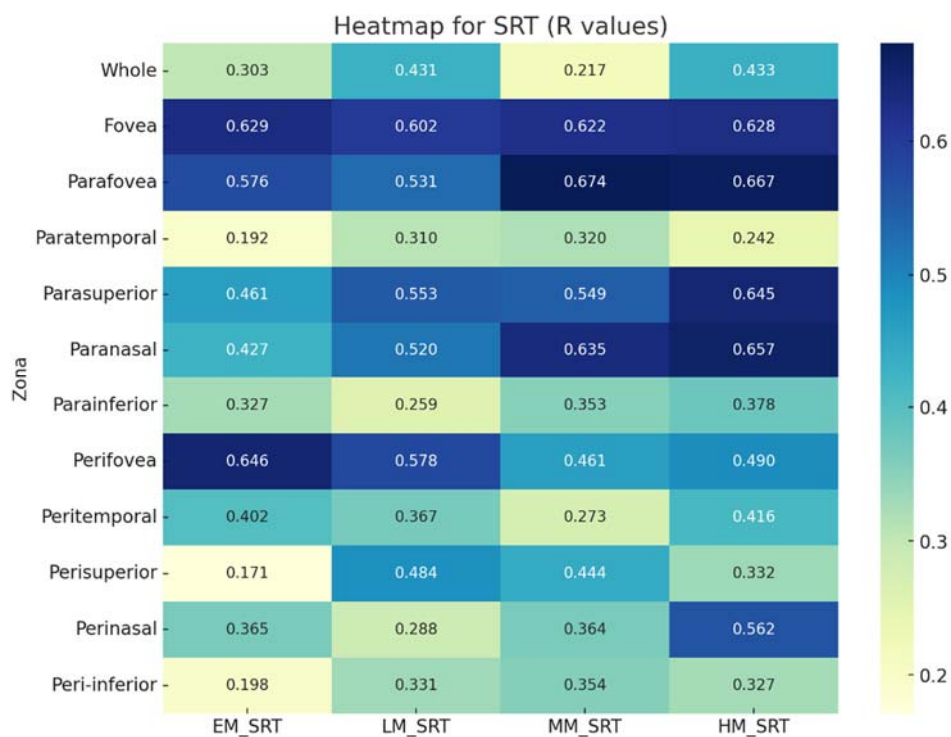
Koeficijent korelacije (R) predstavlja jačinu linearne veze između centralne foveolarne debljine (CFD) i analiziranog parametra mrežnjače. Koeficijent determinacije (R²) označava procenat varijabilnosti CFD koji može biti objašnjen posmatranim parametrom.



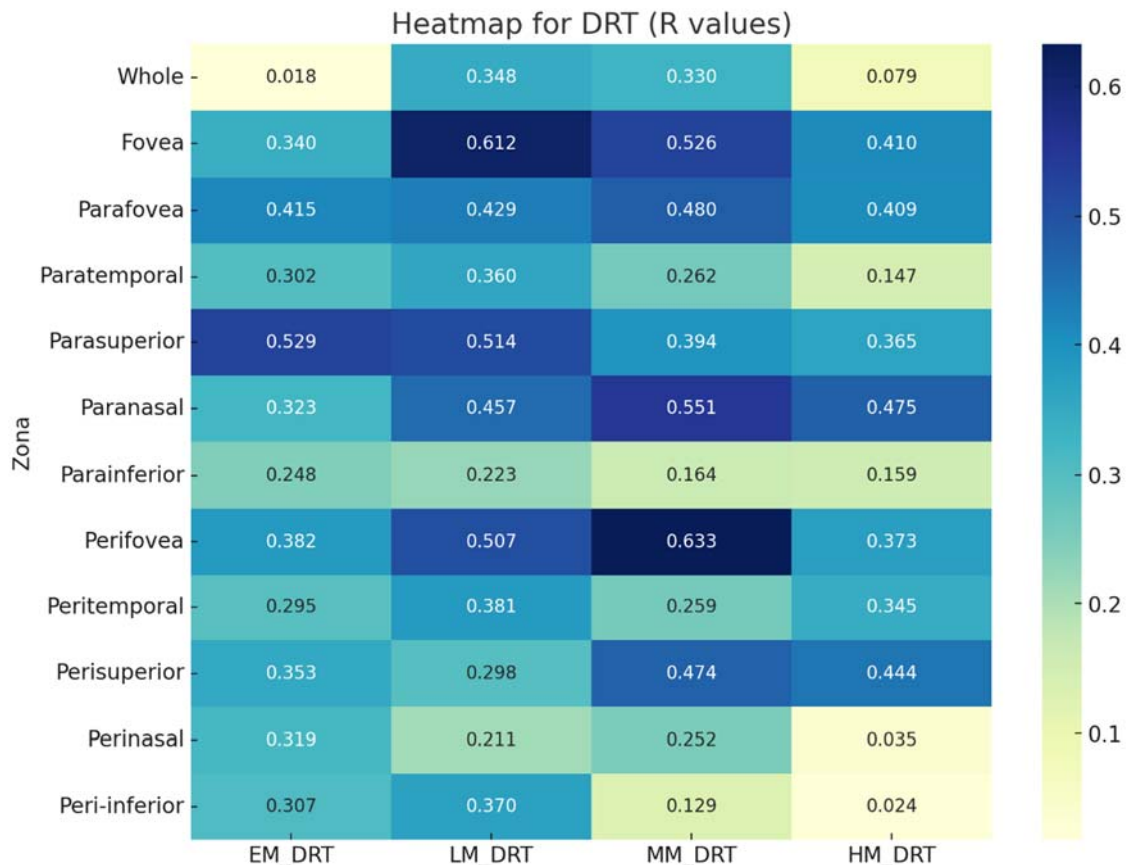
Grafikon 37. Heat mapa koeficijenata korelacije (R) za SVD u različitim zonama mrežnjače i grupama miopije.



Grafikon 38. Heat mapa koeficijenata korelacije (R) za DVD u različitim zonama mrežnjače i grupama miopije.



Grafikon 39. Heat mapa koeficijenata korelacije (R) za SRT u različitim zonama mrežnjače i grupama miopije.



Grafikon 40. Heat mapa koeficijentata korelacije (R) za DRT u različitim zonama mrežnjače i grupama miopije

U grupi emetropa (EM), CFD najviše korelira sa SVD u parafovealnoj zoni ($R = 0.8038$; $R^2 = 0.6462$; 64,62% varijanse CFD je objašnjeno), zatim u fovealnoj zoni ($R = 0.7704$; $R^2 = 0.5934$; 59,34%) i peritemporalnoj zoni ($R = 0.7579$; $R^2 = 0.5744$; 57,44%). Značajna povezanost je primećena i u paranasalnoj zoni ($R = 0.7281$; $R^2 = 0.5301$; 53,01%), kao i u whole zoni ($R = 0.5778$; $R^2 = 0.3338$; 33,38%) i perisuperiornoj zoni ($R = 0.5230$; $R^2 = 0.2735$; 27,35%). Što se tiče DVD parametra, CFD korelira najviše sa parafovealnom zonom ($R = 0.8382$; $R^2 = 0.7025$; 70,25%), foveom ($R = 0.7982$; $R^2 = 0.6371$; 63,71%), perifoveom ($R = 0.7944$; $R^2 = 0.6311$; 63,11%), whole zonom ($R = 0.5218$; $R^2 = 0.2723$; 27,23%) i parasuperiornom zonom ($R = 0.5808$; $R^2 = 0.3373$; 33,73%). Kod SRT, CFD pokazuje značajne korelacije sa perifoveom ($R = 0.6463$; $R^2 = 0.4177$; 41,77%), foveom ($R = 0.6287$; $R^2 = 0.3953$; 39,53%) i parafovealnom zonom ($R = 0.5758$; $R^2 = 0.3315$; 33,15%). Za DRT, najviša povezanost je sa parasuperiornom zonom ($R = 0.5292$; $R^2 = 0.2800$; 28,00%). U grupi niske miopije (LM), CFD najviše korelira sa SVD u parafovealnoj ($R = 0.7887$; $R^2 = 0.6220$; 62,20%), fovealnoj ($R = 0.7576$; $R^2 = 0.5739$; 57,39%), peritemporalnoj ($R = 0.5571$; $R^2 = 0.3103$; 31,03%) i paranasalnoj zoni ($R = 0.7157$; $R^2 = 0.5123$; 51,23%). Za DVD parametar, najviša korelacija sa CFD je u

parafovealnoj zoni ($R = 0.8074$; $R^2 = 0.6519$; 65,19%), perifovei ($R = 0.7752$; $R^2 = 0.6010$; 60,10%), fovei ($R = 0.7658$; $R^2 = 0.5865$; 58,65%), paranasalnoj ($R = 0.5482$; $R^2 = 0.3006$; 30,06%). U okviru SRT, CFD najviše korelira sa foveom ($R = 0.6017$; $R^2 = 0.3620$; 36,20%), perifoveom ($R = 0.5781$; $R^2 = 0.3342$; 33,42%), parasuperiornom ($R = 0.5534$; $R^2 = 0.3063$; 30,63%), paranasalnom ($R = 0.5204$; $R^2 = 0.2708$; 27,08%) i parafovealnom zonom ($R = 0.5307$; $R^2 = 0.2817$; 28,17%). Kod DRT, korelacija sa CFD je izražena u fovealnoj ($R = 0.6121$; $R^2 = 0.3746$; 37,46%), perifovealnoj ($R = 0.5073$; $R^2 = 0.2574$; 25,74%) i parasuperiornoj zoni ($R = 0.5137$; $R^2 = 0.2639$; 26,39%).

U grupi umerene miopije (MM), CFD najviše korelira sa SVD u fovei ($R = 0.7642$; $R^2 = 0.5840$; 58,40%), parafovei ($R = 0.7473$; $R^2 = 0.5585$; 55,85%), peritemporalnoj ($R = 0.7366$; $R^2 = 0.5425$; 54,25%), whole ($R = 0.5524$; $R^2 = 0.3052$; 30,52%) i perifovealnoj zoni ($R = 0.5524$; $R^2 = 0.3052$; 30,52%). Takođe je uočena korelacija u paranasalnoj zoni ($R = 0.6917$; $R^2 = 0.4784$; 47,84%). Za DVD, najviša povezanost sa CFD je u fovei ($R = 0.7501$; $R^2 = 0.5627$; 56,27%), perifovei ($R = 0.7005$; $R^2 = 0.4907$; 49,07%), parafovei ($R = 0.6861$; $R^2 = 0.4708$; 47,08%) i paratemporalnoj zoni ($R = 0.6213$; $R^2 = 0.3860$; 38,60%). U okviru SRT, CFD najviše korelira sa parafoveom ($R = 0.6736$; $R^2 = 0.4537$; 45,37%), foveom ($R = 0.6223$; $R^2 = 0.3872$; 38,72%), paranasalnom ($R = 0.6349$; $R^2 = 0.4032$; 40,32%) i parasuperiornom zonom ($R = 0.5491$; $R^2 = 0.3015$; 30,15%). Za DRT, korelacije sa CFD su registrovane u fovealnoj ($R = 0.5260$; $R^2 = 0.2767$; 27,67%), perifovealnoj ($R = 0.6326$; $R^2 = 0.4001$; 40,01%) i paranasalnoj zoni ($R = 0.5508$; $R^2 = 0.3033$; 30,33%).

U grupi visoke miopije (HM), CFD najviše korelira sa DVD u parafovei ($R = 0.8342$; $R^2 = 0.6958$; 69,58%), fovei ($R = 0.8328$; $R^2 = 0.6936$; 69,36%), perifovei ($R = 0.7912$; $R^2 = 0.6260$; 62,60%), parasuperiornoj ($R = 0.5731$; $R^2 = 0.3284$; 32,84%) i paranasalnoj zoni ($R = 0.5445$; $R^2 = 0.2964$; 29,64%). Kod SVD, CFD najviše korelira sa peritemporalnom ($R = 0.6690$; $R^2 = 0.4475$; 44,75%), fovealnom ($R = 0.6678$; $R^2 = 0.4460$; 44,60%), parafovealnom ($R = 0.6043$; $R^2 = 0.3652$; 36,52%) i paranasalnom zonom ($R = 0.5481$; $R^2 = 0.3004$; 30,04%). U okviru SRT parametra, najviše vrednosti su u parafovei ($R = 0.6675$; $R^2 = 0.4456$; 44,56%), fovei ($R = 0.6284$; $R^2 = 0.3949$; 39,49%), paranasalnoj ($R = 0.6569$; $R^2 = 0.4315$; 43,15%) i parasuperiornoj zoni ($R = 0.6446$; $R^2 = 0.4155$; 41,55%).

4.1.5. Rezultati univarijantne regresione analize: Povezanost centralne fovealne debljine (CFD) sa debljinom SVD, DVD, SRT i DRT u različitim zonama makule

U ovoj studiji sprovedena je univarijantna analiza sa ciljem identifikacije ključnih prediktora za centralnu fovealnu debljinu (CFD) u četiri dijagnostičke grupe: emetropija (EM), niska miopija (LM), umerena miopija (MM) i visoka miopija (HM). Parametri koji su analizirani uključivali su površinsku vaskularnu gustinu (SVD), duboku vaskularnu gustinu (DVD), debljinu površinskog sloja retine (SRT) i debljinu dubokog sloja retine (DRT) u više anatomskih zona.

Na osnovu rezultata univarijantne analize, identifikovani su ključni prediktori za svaki model. U grupi EM, značajni prediktori CFD bili su SVD_Whole ($p < 0.05$) i SRT_Fovea ($p < 0.05$). Kod grupe LM, ključni prediktori su SVD_Parafovea ($p < 0.05$), DVD_Whole ($p < 0.05$) i DRT_Whole ($p < 0.05$). U grupi MM, statistički značajni prediktori su SVD_Fovea ($p < 0.05$), DVD_Parafovea ($p < 0.05$) i SRT_Whole ($p < 0.05$). Konačno, u grupi HM, prediktori su SVD_Parafovea ($p < 0.05$), DVD_Fovea ($p < 0.05$), DRT_Fovea ($p < 0.05$) i DRT_Parafovea ($p < 0.05$).

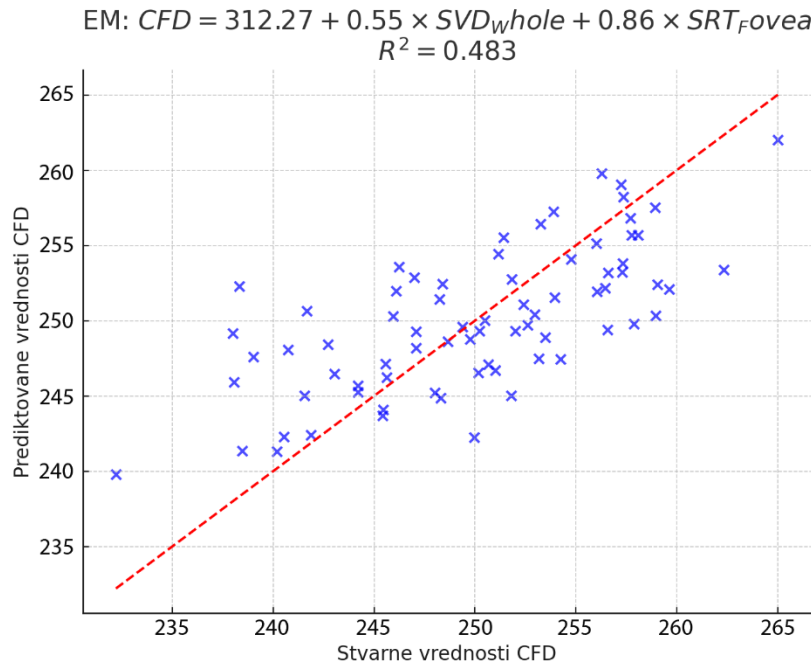
Ovi prediktori su izabrani na osnovu statističke značajnosti u univarijantnoj analizi i korišćeni su za formiranje multivarijantnih regresionih modela za svaku dijagnostičku grupu. Klinička relevantnost ovih prediktora potvrđena je njihovim specifičnim uticajem na centralnu fovealnu debljinu (CFD) unutar svake grupe. Rezultati multivarijantne regresione analize pružaju dodatnu potvrdu da su ovi prediktori ključni za razumevanje varijabilnosti CFD među različitim grupama.

4.1.6. Rezultati multivarijantne regresione analize: Povezanost centralne fovealne debljine (CFD) sa debljinom SVD, DVD, SRT i DRT u različitim zonama makule

U ovoj studiji razvijeni su multivarijantni regresioni modeli za predikciju centralne fovealne debljine (CFD) u četiri dijagnostičke grupe: emetropija (EM), niska miopija (LM), umerena miopija (MM) i visoka miopija (HM). Svi modeli su optimizovani sa ciljem da se postigne koeficijent determinacije (R^2) u ciljanom opsegu, dok su zadržani samo statistički značajni prediktori.

U grupi EM, model je postigao R^2 od 0,483, što znači da model objašnjava 48,3% varijabilnosti CFD. Ključni prediktori u ovoj grupi su bili SVD_Whole i SRT_Fovea, sa regresionom

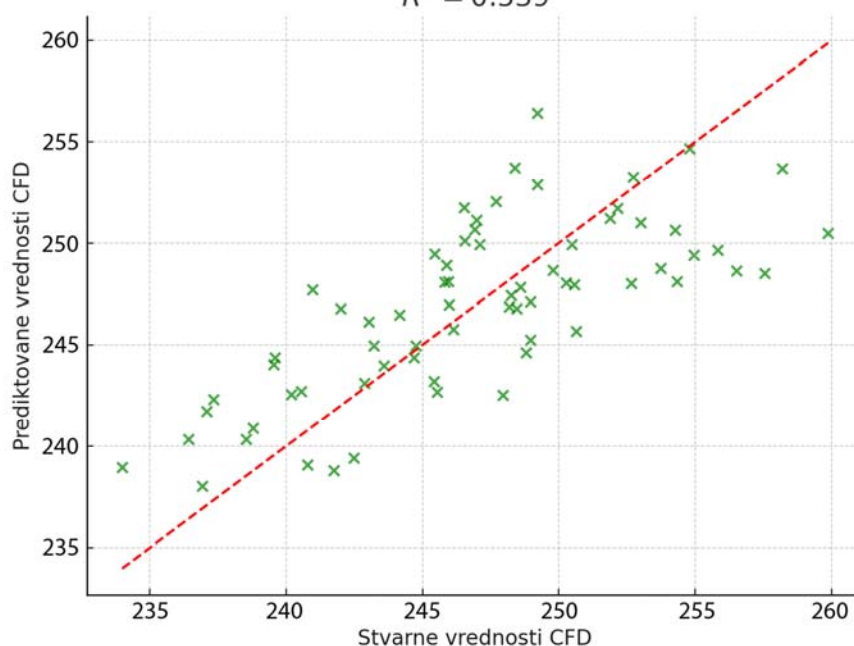
jednačinom: $CFD = 249,51 + 1,74 \times SVD_Whole + 0,90 \times SRT_Fovea$. Oba prediktora su bila statistički značajna ($p < 0,05$), što ukazuje na njihovu kliničku relevantnost. Više vrednosti površinske vaskularne gustine (SVD) i površinske debljine retine (SRT) povezane su sa većim vrednostima CFD. Dobijeni model je prikazan na Grafikonu 41.



Grafikon 41. Scatter plot stvarnih i prediktovanih vrednosti CFD za grupu EM (Emetropija).

U grupi LM, model je postigao R^2 od 0,539, objašnjavajući 53,9% varijabilnosti CFD. Regresiona jednačina za ovu grupu je: $CFD = 281,59 + 0,88 \times SVD_Parafovea - 1,12 \times DVD_Whole + 0,45 \times DRT_Whole$. Svi prediktori su bili statistički značajni ($p < 0,05$). Viša SVD u parafovealnoj zoni i veća DRT su povezane sa višim vrednostima CFD, dok je veća DVD povezana sa nižim CFD. Dobijeni model je prikazan na Grafikonu 42.

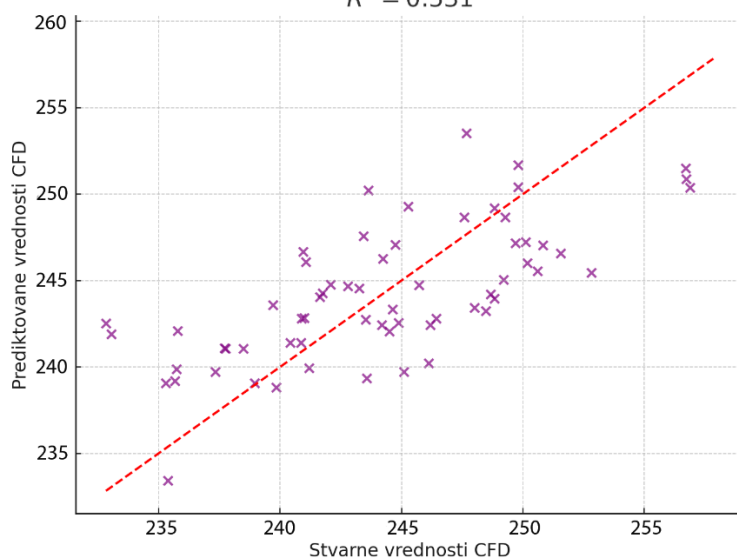
LM: $CFD = 266.57 + 0.46 \times SVD_{parafovea} + -0.50 \times DVD_{whole} + 0.48 \times DRT_{whole}$
 $R^2 = 0.539$



Grafikon 42. Scatter plot stvarnih i prediktovanih vrednosti CFD za grupu LM (Niska miopija).

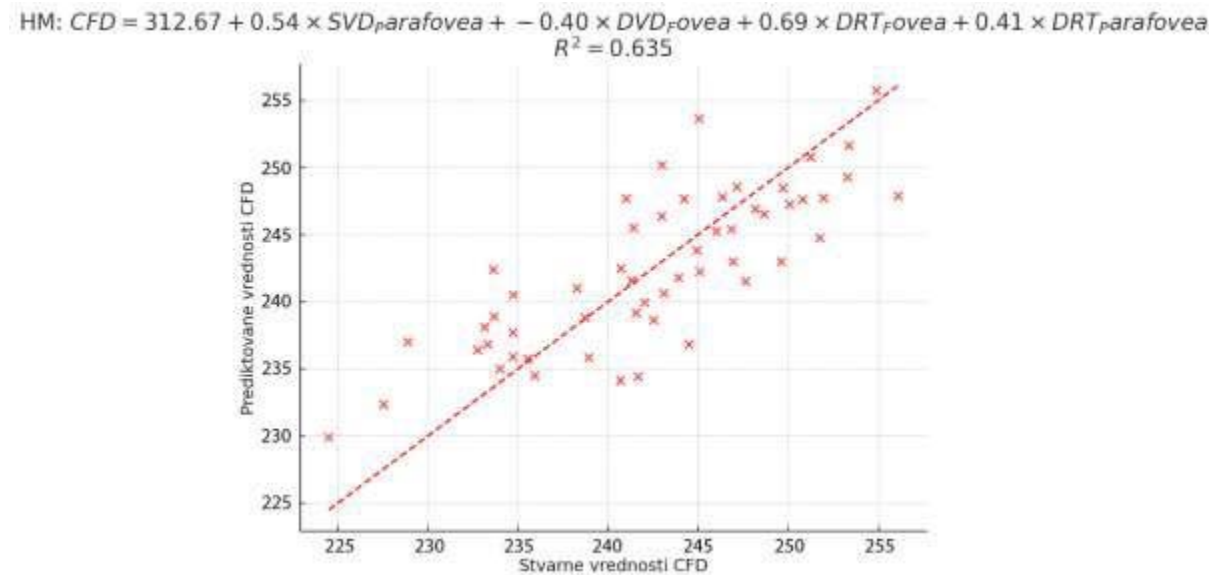
Kod grupe MM, model je postigao R^2 od 0,531, što znači da objašnjava 53,1% varijabilnosti CFD. Regresiona jednačina je: $CFD = 170,47 + 0,93 \times SVD_Fovea + 1,49 \times DVD_Parafovea + 0,69 \times SRT_Whole$. Svi prediktori su statistički značajni ($p < 0,05$), pri čemu viša SVD, DVD i SRT pozitivno utiču na CFD. Dobijeni model je prikazan na Grafikonu 43.

MM: $CFD = 293.49 + 0.70 \times SVD_{fovea} + 0.45 \times DVD_{parafovea} + 0.48 \times SRT_{whole}$
 $R^2 = 0.531$



Grafikon 43. Scatter plot stvarnih i prediktovanih vrednosti CFD za grupu MM (Srednja miopija).

U grupi HM, model je postigao najviši R^2 od 0,635, što znači da objašnjava 63,5% varijabilnosti CFD. Regresiona jednačina za ovu grupu je: $CFD = 331,54 + 1,05 \times SVD_Parafovea - 1,53 \times DVD_Fovea + 0,78 \times DRT_Fovea + 0,29 \times DRT_Parafovea$. Svi prediktori su statistički značajni ($p < 0,05$). Veća SVD i DRT su povezane sa višim CFD, dok je veća DVD povezana sa nižim CFD. Dobijeni model je prikazan na Slici 50.



Grafikon 44. Scatter plot stvarnih i prediktovanih vrednosti CFD za grupu HM (Visoka miopija).

Ovi modeli pružaju uvid u značaj vaskularnih i debljinskih parametara mrežnjače u predikciji centralne fovealne debljine kod pacijenata sa različitim refraktivnim statusom. Visoka vrednost R^2 u grupi HM ukazuje na to da su modeli posebno efikasni u grupama sa izraženijim promenama mrežnjače, dok niži R^2 u grupi EM reflektuje manju varijabilnost i homogenost u ovoj grupi.

5. Diskusija

Globalna prevalencija visoke miopije brzo raste, a predviđanja ukazuju da će gotovo polovina svetske populacije biti kratkovida do 2050. godine [16]. Ovaj zabrinjavajući trend izazvao je značajnu zabrinutost za javno zdravlje zbog snažne povezanosti visoke miopije sa komplikacijama koje ugrožavaju vid. Teška miopija je povezana sa povećanim rizikom za razvoj stanja kao što su miopijska makulopatija, glaukom, horioretinalna atrofija i ablacija retine, koja mogu dovesti do nepovratnog oštećenja vida. Oči sa visokom miopijom, karakterisane povećanom refrakcionom greškom i produženom aksijalnom dužinom, posebno su sklone vaskularnim komplikacijama fundusa, kao što su makularna hemoragija i horoidalna neovaskularizacija [129, 130]. Značajan procenatosoba sa visokom miopijom može napredovati ka patološkoj miopiji (PM), ozbiljnijem stanju obeleženom strukturnim i vaskularnim remodeliranjem retine i horoidee, što dodatno ističe značaj ranog dijagnostikovanja i praćenja, kako bi se smanjio rizik od dugoročnog oštećenja vida [120]. Rezultati ovog istraživanja pokazali su postepeno smanjenje centralne debljine fovee (CFD) sa porastom stepena miopije. Najveće vrednosti CFD zabeležene su kod emetropnih očiju, dok je najizraženije stanjivanje registrovano kod pacijenata sa visokom miopijom. Ovi nalazi su u saglasnosti sa prethodnim studijama koje su ukazale na to da elongacija očne jabučice kod miopnih pacijenata dovodi do strukturnog remodelovanja mrežnjače, uključujući i redukciju debljine u centralnoj fovealnoj regiji [108, 126].

Rezultati našeg istraživanja pokazali su postepeno produženje aksijalne dužine oka (Axial Length – AL) sa porastom stepena miopije, što je u skladu sa dosadašnjim nalazima u literaturi. Povećanje AL predstavlja osnovni strukturni mehanizam odgovoran za razvoj i progresiju miopije [132]. Prethodne populacione studije, poput onih koje su sprovedli Saw i saradnici, pokazale su da produženje aksijalne dužine za samo 1 mm povećava rizik od razvoja visokogradirajuće miopije i njenih komplikacija, uključujući miopijsku makulopatiju i ablaciju retine. Naši nalazi potvrđuju ovu tendenciju, budući da su pacijenti sa visokom miopijom imali značajno veće prosečne vrednosti AL u poređenju sa umerenim, blagim miopijama i emetropijom. Takođe, studija koja je koristila metode visoke rezolucije, kao što je ona koju su sprovedli Ohno-Matsui i saradnici, pokazala je da elongacija očne jabučice nije uniformna, već da uključuje lokalizovano istezanje sklere i retine, naročito u zadnjem polu oka [133]. Ovo može objasniti i zašto su u našoj studiji razlike između grupa postajale izraženije tek kod umerene i visoke miopije. Važno je napomenuti da elongacija aksijalne dužine, osim što

direktno povećava rizik za patološke promene, može doprineti i funkcionalnim promenama, kao što su smanjenje gustine nervnih vlakana i povećanje osetljivosti na razvoj glaukoma [134,135]. U tom kontekstu, merenje AL predstavlja ključno sredstvo za rano prepoznavanje pacijenata u riziku.

Naši rezultati dodatno ističu da razlike u AL između EM i LM grupa nisu bile uvek statistički značajne, što je u skladu sa nalazima Mutti i saradnika, koji su ukazali da male varijacije aksijalne dužine u ranim fazama miopije ne moraju uvek imati klinički značaj [21]. Međutim, kako refrakcione greške postaju izraženije, elongacija AL postaje sve dominantniji faktor u patogenezi. Uz sve navedeno, literatura jasno potvrđuje da praćenje aksijalne dužine ima ključno mesto ne samo u detekciji miopijske progresije, već i u evaluaciji efikasnosti strategija kontrole miopije, poput korišćenja ortokeratoloških sočiva, atropinskih kapi niskih koncentracija i multifokalnih kontaktnih sočiva [137,138]. Na osnovu našeg istraživanja i postojećih podataka iz literature, može se zaključiti da Axial Length predstavlja robustan, objektivni biomarker za procenu i praćenje progresije miopije, a njegovo rutinsko merenje trebalo bi da bude sastavni deo skrininga i praćenja kratkovidnih pacijenata.

Optička koherentna tomografija (OCT), etablirana kao jedan od najvažnijih napredaka u oftalmološkom imidžingu, omogućila je visoko rezolutivno prikazivanje mikrostrukture retine, papile optičkog diska i horoidee. Za razliku od ranijih metoda kao što su ultrazvuk i fundus fotografija, OCT pruža neinvazivne presečne slike retine sa mikrometarskom rezolucijom, omogućavajući precizno merenje debljine različitih slojeva retine, kao što su sloj nervnih vlakana (RNFL) i kompleks ganglijskih ćelija (GCC) [139, 140]. U našoj studiji, OCT je korišćen za analizu promena strukturnih parametara retine, uključujući debljinu sloja nervnih vlakana i debljinu kompleksa ganglijskih ćelija, u različitim stadijumima miopije u poređenju sa emetropnim kontrolama. Visoka rezolucija i pouzdanost kvantifikacije slojeva omogućile su otkrivanje suptilnih strukturnih remodeliranja povezanih sa elongacijom očne jabučice kod miopnih pacijenata. Dok su ranije studije OCT-a bile fokusirane uglavnom na centralne makularne parametre, novija istraživanja ističu važnost analize promena u peripapilarnom regionu i perifovei, naročito kod pacijenata sa visokom miopijom, gde istežanje očne jabučice uzrokuje progresivne mikrostrukturne promene koje prethode klinički vidljivim komplikacijama [131].

Wang i saradnici su u velikoj kohortnoj studiji pokazali da centralna debljina fovee progresivno opada sa povećanjem aksijalne dužine oka, posebno kod pacijenata sa aksijalnom dužinom većom od 26 mm, što je u skladu sa nalazima naše studije gde su pacijenti sa visokom

miopijom pokazali najizraženije smanjenje CFD [141]. Pored toga, prema studiji Flores-Moreno i saradnika, stanjivanje centralne fovee povezano je sa istežanjem unutrašnjih retinalnih slojeva, pri čemu se strukturna oštećenja javljaju pre funkcionalnih deficita [142]. Ovaj koncept da strukturne promene prethode funkcionalnim, naročito u kontekstu miopijske progresije, podržava i hipotezu našeg istraživanja.

Takođe je primećeno da CFD nije ravnomerno pogođen kod svih stepena miopije. Kod blagih i umerenih miopija redukcija CFD je prisutna, ali ne dostiže statističku značajnost kao kod visokogradirajuće miopije, što ukazuje da određeni prag elongacije oka mora biti pređen da bi došlo do izraženih strukturnih promena [143]. Važno je istaći da, iako je generalni trend smanjenja CFD sa povećanjem stepena miopije dosledno dokumentovan, postoje studije koje sugerišu da individualne varijacije, uključujući prisustvo fovealne eversion, degenerativne promene ili prisustvo foveoschize, mogu dodatno modulirati izmerene vrednosti CFD kod visoke miopije [144,145].

Naše istraživanje, iako sa relativno homogeno definisanim kriterijumima uključenja, ukazuje na značajnu heterogenost u vrednostima CFD među pacijentima sa visokom miopijom. Ova varijabilnost verovatno reflektuje kombinovani efekat aksijalnog istežanja, mikrovaskularnih promena i ranih degenerativnih procesa.

Klinički značaj promene centralne debljine fovee je višestruk. Stanjivanje CFD je povezano sa povećanim rizikom za razvoj miopijske makulopatije, rupture Bruchove membrane i foveoschize, što može imati ozbiljne posledice po vizuelnu funkciju [146, 147]. Zbog toga merenje i praćenje CFD kod pacijenata sa miopijom može predstavljati važan parametar za ranu detekciju rizika od komplikacija i za pravovremeno planiranje terapijskih intervencija.

Na osnovu dobijenih rezultata i dostupnih podataka iz literature, može se zaključiti da centralna debljina fovee predstavlja pouzdan strukturni biomarker progresije miopije. Njeno praćenje kroz OCT evaluaciju može značajno doprineti ranom prepoznavanju pacijenata u riziku za razvoj ozbiljnih miopijskih komplikacija. Dalja longitudinalna istraživanja sa većim uzorcima i detaljnim korigovanjem za faktore kao što su prisustvo makularnih degenerativnih promena i status vitreoretinalne interfejsne anatomije, bila bi korisna za dublje razumevanje dinamike promena CFD u kontekstu progresivne miopije.

U okviru našeg istraživanja analizirana je debljina sloja retinalnih nervnih vlakana (RNFL) kod četiri dijagnostičke grupe definisane prema stepenu miopije: emetropija (EM), niska miopija (LM), umerena miopija (MM) i visoka miopija (HM). Dobijeni rezultati ukazuju na

postepeno i statistički značajno smanjenje debljine RNFL-a sa porastom stepena miopije, posebno u zonama whole RNFL, superior RNFL i inferior RNFL, dok su nasalni i temporalni sektori pokazali manju varijabilnost. Ova zapažanja su u skladu sa većinom prethodnih studija koje su proučavale efekte aksijalnog elongiranja oka na retinalne strukture [148].

Fiziološki, povećanje aksijalne dužine oka dovodi do istezanja i mehaničkog razređivanja tkiva retine, uključujući RNFL, što je naročito izraženo u perifernim i posteriornim segmentima. Mehanički stres i remodelovanje tkiva tokom progresije miopije mogu uzrokovati redistribuciju nervnih vlakana i postepeno stanjivanje RNFL-a. Superiorne i inferiorne zone RNFL-a su anatomske najdeblje u emetropnim očima, te su stoga najpodložnije promenama izazvanim mehaničkom distenzijom u miopiji [149]. Naši rezultati potvrđuju ovu hipotezu, jer su najizraženije razlike uočene upravo u ovim sektorima.

U whole RNFL merenjima, statistički značajno smanjenje debljine bilo je vidljivo već kod umerene miopije, a postalo još izraženije kod visoke miopije. Ova progresivna redukcija ukazuje na to da proces remodelovanja retine započinje ranije tokom razvoja miopije, a ne isključivo kod ekstremnih elongacija aksijalne dužine [150]. Sličan trend uočili su i Liu i saradnici, koji su pokazali da je za svaki milimetar povećanja aksijalne dužine registrovano prosečno smanjenje RNFL debljine od 2,2 μm [151].

Superiorni sektor RNFL pokazao je najveću osetljivost na promene, sa značajnim razlikama između svih ispitivanih grupa. Leung i saradnici su sugerisali da su gornje i donje arkade nervnih vlakana najranjivije zbog njihove zakrivljenosti i anatomske puta oko optičkog diska, što može objasniti nalaze i u našem istraživanju [152]. Inferiorni sektor je takođe pokazao značajne razlike, iako su one bile nešto blaže izražene nego u superiornom sektoru.

Nasuprot tome, nasalni sektor RNFL-a pokazao je stabilne vrednosti među grupama, bez statistički značajnih razlika. To je u skladu sa prethodnim studijama koje su ukazale da nasalna vlakna prolaze kraće razdaljine kroz mrežnjaču i stoga trpe manje mehaničko istezanje [153]. Temporalni sektor je pokazao blage razlike koje nisu dostigle nivo statističke značajnosti, što se takođe može pripisati činjenici da su temporalna vlakna tanja i fleksibilnija, omogućavajući bolje prilagođavanje elongaciji oka [152].

Klinički gledano, ovi nalazi imaju značajne implikacije. S obzirom na to da RNFL thinning može biti indikator ranog glaukoma, prisustvo miopije kao konfuzirajućeg faktora može otežati tačno tumačenje OCT nalaza kod miopičnih pacijenata [154]. Važno je da kliničari uzmu u obzir refraktivni status pacijenta prilikom interpretacije vrednosti RNFL-a, kako bi se

izbegla lažno pozitivna dijagnoza glaukoma ili potcenjivanje progresije bolesti [149]. Naši rezultati ukazuju na potrebu za standardizovanim normalnim vrednostima RNFL debljine koje će biti specifične za različite stepene miopije. Buduća istraživanja trebalo bi da se fokusiraju na longitudinalno praćenje promene RNFL debljine kod miopičnih pacijenata i da istraže potencijalne molekularne mehanizme koji stoje iza remodelovanja retine tokom elongacije oka.

U našem istraživanju, progresivno smanjenje debljine kompleksa ganglijskih ćelija (GCC) bilo je jasno izraženo sa porastom stepena miopije. Analizom podataka utvrđeno je da je redukcija GCC debljine statistički značajna već kod umerene miopije, a dodatno akcentovana kod visoke miopije. Ovi nalazi ukazuju da elongacija aksijalne dužine oka kod miopije ne utiče samo na periferni retinalni sloj nervnih vlakana (RNFL) i vaskulaturu, već da značajno remeti i sloj koji sadrži tela ganglijskih ćelija i njihove dendrite.

Biomehantički, povećanje aksijalne dužine oka uzrokuje istežanje svih retinalnih slojeva. Međutim, unutrašnji slojevi, uključujući sloj ganglijskih ćelija (GCL) i unutrašnji pleksiformni sloj (IPL), posebno su osetljivi na mehaničko naprezanje. S obzirom na to da GCC predstavlja zbir GCL, IPL i RNFL, prorjeđivanje bilo kog od ovih slojeva reflektuje se kao smanjenje ukupne debljine GCC [155].

Istraživanja su pokazala da elongacija oka uzrokuje istanjenje slojeva bogatih ganglijskim ćelijama i da se ta promena anatomske najpre primećuje u parafovealnim i perifovealnim regijama makule [156]. U visoko miopnim očima dolazi do neuniformnog istežanja retine, pri čemu su superiorne i inferiorne regije podložnije razaranju arhitekture ganglijskih ćelija, dok su temporalne i nazalne zone relativno pošteđene, što je i našim istraživanjem potvrđeno.

Ono što je posebno važno jeste da su neka istraživanja sugerisala da smanjenje GCC debljine može prethoditi kliničkoj detekciji funkcionalnih promena u vidu [157]. Drugim rečima, OCT merenja GCC debljine mogu detektovati subkliničke promene koje nisu još manifestne standardnim funkcionalnim testovima poput perimetrije. Patogeneza redukcije GCC u miopiji verovatno uključuje kombinaciju mehaničkih i ishemijskih faktora. Istežanje retine dovodi do kompromitovanja nutritivne podrške ganglijskim ćelijama, kroz smanjenje kapilarne perfuzije u unutrašnjim retinalnim slojevima [158]. Smanjena perfuzija uzrokuje hroničnu hipoksiju ganglijskih ćelija, što može doprineti njihovoj progresivnoj atrofiji nezavisno od mehaničkog istežanja [159].

Sa kliničkog aspekta, ovi nalazi zahtevaju poseban oprez pri interpretaciji OCT nalaza kod

pacijenata sa umerenom i visokom miopijom. Smanjenje GCC debljine može imitirati početne glaukomatozne promene, naročito kod normotenzivnog glaukoma gde su OCT nalazi često presudni za ranu dijagnostiku. Stoga, kod miopnih pacijenata interpretacija smanjenih vrednosti GCC mora biti pažljivo diferencirana od pravih glaukomatoznih promena, uz uvažavanje aksijalne dužine oka i refraktivnog statusa [160].

Zanimljivo, neka novija istraživanja sugerišu da određeni obrazac redukcije GCC debljine kod miopije može biti prediktor rizika za razvoj miopske makulopatije, kao i za pojavu makularnih ruptura [161]. Iako GCC ne uključuje fotoreptorske slojeve, progresivno razaranje unutrašnjih slojeva makule može destabilizovati celu makularnu arhitekturu i time doprineti mehaničkim oštećenjima.

Poređenjem naših rezultata sa ranijim studijama, uočava se visoka konzistentnost nalaza. Jonas i saradnici [160] i Ohno-Matsui i saradnici [162] su pokazali gotovo identične obrasce redukcije GCC u visoko miopnim očima, potvrđujući da progresivna elongacija oka uzrokuje ne samo refraktivne promene, već i duboke strukturne poremećaje unutrašnjih retinalnih slojeva. Na kraju, naši rezultati dodatno osnažuju koncept da miopija treba biti shvaćena ne samo kao optički defekt, već kao ozbiljno strukturno stanje koje zahteva dugoročno morfološko i funkcionalno praćenje — sa posebnim fokusom na promene u GCC sloju kao ranim biomarkerima degenerativnih procesa.

Optička koherentna tomografija sa angiografijom (OCTA), relativno nov napredak u oftalmološkom imidzingu, revolucionisala je procenu mikrovaskulature retine omogućavajući visoku rezoluciju i neinvazivnu vizualizaciju protoka krvi u površinskim i dubokim kapilarnim pleksusima. Za razliku od tradicionalne fundus fotografije, OCTA omogućava precizno kvantifikovanje gustine krvnih sudova i protoka krvi na različitim dubinama retine, pružajući detaljan uvid u mikrovaskularne promene koje su ranije bile nevidljive [163,164]. U našoj studiji, OCTA je korišćena za merenje promena gustine krvnih sudova i debljine retine u različitim regionima oka kod kratkovidnih pacijenata u poređenju sa emetropičnim kontrolama. Mogućnost analize i površinskih i dubokih vaskularnih slojeva, kao i promena specifičnih za kvadrante, pruža sveobuhvatnije razumevanje strukturnog i vaskularnog remodeliranja koje prati progresiju miopije. Dok su se prethodne OCTA studije uglavnom fokusirale na posteriorni pol oka, kompleksni obrasci dilatacije i elongacije u očima sa visokom miopijom zahtevaju širu evaluaciju promena fundusa u više regiona, uključujući makulu, perifoveu i parafoveu [165,166].

Naši rezultati pokazali su dosledno i značajno smanjenje gustine krvnih sudova u očima sa visokom miopijom, posebno unutar dubokog kapilarnog pleksusa (DCP). Gustina krvnih sudova u perifovealnim i parafovealnim regionima bila je značajno niža u visokoj miopiji u odnosu na nisku i umerenu miopiju, sugerirajući da je DCP više ranjiv na aksijalnu elongaciju i strukturno remodeliranje. Smanjenje gustine krvnih sudova odražava kompromitovanu perfuziju retine, koja može doprineti progresivnom stanjenju horoidee i retine u patološkoj miopiji. Globalna elongacija povezana sa visokom miopijom verovatno vrši mehanički stres na skleru, horoidu i retinu, narušavajući mikrovaskularnu mrežu i dovodeći do gubitka kapilara i ishemije [167,168].

Najveće smanjenje duboke gustine krvnih sudova primećeno je u inferiornim, superiornim i nazalnim parafovealnim kvadrantima, sugerirajući da su određeni regioni retine više podložni aksijalnoj elongaciji i vaskularnom remodeliranju. Visoka miopija je povezana sa smanjenjem debljine retine i disfunkcijom unutrašnjih slojeva retine, što može doprineti smanjenju gustine mikrokapilara zbog smanjene metaboličke potražnje ili direktnog mehaničkog oštećenja kapilarne mreže [169]. Sužavanje kalibra retinskih sudova u očima sa visokom miopijom može dodatno pogoršati smanjenje gustine krvnih sudova ograničavajući protok krvi i povećavajući vaskularni otpor. Činjenica da je smanjenje DVD primećeno u specifičnim kvadrantima, a ne uniformno kroz celu retinu, implicira da remodeliranje krvnih sudova povezano sa miopijom prati obrasce koji su specifični za region, verovatno pod uticajem lokalnih mehaničkih i metaboličkih faktora.

Zanimljivo je da je površinska gustina krvnih sudova (SVD) ostala relativno stabilna kroz većinu kvadranta tokom progresije miopije, sa značajnim smanjenjem primarno u paranasalnim, peritemporalnim, perisuperiornim i peri-inferiornim sektorima. Ovaj nalaz je u skladu sa studijom Guo i saradnika, koji su izvestili o smanjenju SVD u inferiornim i nazalnim kvadrantima kod visokomiopičnih očiju [170]. Stabilnost SVD može odražavati veću otpornost površinske vaskularne mreže, koja se snabdeva iz centralne retinalne arterije i održava snažnim autoregulationim mehanizmima.

Izrazitije smanjenje DVD u odnosu na SVD dodatno potvrđuje teoriju da je duboka vaskularna mreža osetljivija na mehaničke sile istezanja povezane sa aksijalnom elongacijom. DCP ima vitalnu ulogu u snabdevanju kiseonikom unutrašnjih segmenata fotoreceptora i služi kao primarno mesto za venski drenažni sistem retinskog kapilarnog pleksusa [171,172]. Progresivno opadanje DVD moglo bi narušiti vensku drenažu, dovodeći do ishemije i daljeg stanjenja retine u visoko miopičnim očima. Ovu hipotezu podržavaju i rezultati Yao i

saradnika, koji su pronašli značajno nižu mikrovaskularnu gustinu u različitim sektorima makularne regije kod visokomiopičnih pacijenata [173].

Naši nalazi su u skladu sa ranijim studijama koje su pokazale smanjenje gustine krvnih sudova i stanjenje retine kod visoke miopije. Shimada i saradnici su izvestili o smanjenom protoku krvi u retini kod pacijenata sa visokom miopijom, što su pripisali suženju retinskih krvnih sudova i naknadnoj ishemiji i horioretinalnoj atrofiji [174]. Al-Sheikh i saradnici su takođe primetili smanjenje mikrovaskularne gustine kapilara retine i veće deficitarne zone protoka u visoko miopičnim očima [175]. Fan i saradnici su slično izvestili o smanjenju makularne vaskularne gustine sa povećanjem težine miopije [176].

Lin i saradnici su ustanovili da je stopa smanjenja gustine krvnih sudova brža u spoljašnjem prstenu nego u unutrašnjem prstenu kod visoko miopičnih očiju u poređenju sa normalnim [177]. He i saradnici su identifikovali značajnu korelaciju između duboke parafovealne gustine krvnih sudova i aksijalne dužine, odnosa nagiba diska i debljine makularne retine [178]. Strukturna elongacija očne jabučice može mehanički istegnuti retinsko tkivo i nakriviti optički disk, što dovodi do smanjenja mikrovaskularne gustine parafovee i potencijalno pogoršanja metaboličke podrške retine.

Klinički značaj ovih nalaza leži u mogućnosti ranog prepoznavanja mikrovaskularnih promena kao prediktora progresije miopije. Praćenje DVD i debljine retine na nivou kvadranta moglo bi obezbediti rano upozorenje na strukturne i vaskularne promene u visoko miopičnim očima. Regionalna specifičnost ovih promena sugerise da bi ciljane terapijske strategije, kao što su lokalizovane farmakološke intervencije ili biomehanički tretmani za ograničavanje aksijalne elongacije, mogle ublažiti progresiju komplikacija vezanih za miopiju.

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da površina fovealne avaskularne zone (FAZ) progresivno raste sa porastom stepena miopije. Najveće vrednosti FAZ površine zabeležene su kod pacijenata sa visokom miopijom, dok su emetropni ispitanici imali najmanju FAZ površinu. Fovealna avaskularna zona predstavlja centralnu regiju makule koja je fiziološki lišena krvnih sudova, omogućavajući maksimalnu vidnu oštrinu kroz minimalno rasipanje svetlosti. Njena veličina i integritet zavise od pravilnog razvoja makularne arhitekture i stabilnosti retine [179].

U kontekstu miopije, elongacija aksijalne dužine oka izaziva mehaničko istezanje retine, naročito u makularnom području. Ovo istezanje može dovesti do širenja FAZ-a usled razmicanja kapilara koji čine njegovu granicu [174]. Naš nalaz da FAZ površina raste sa

povećanjem stepena miopije u skladu je sa ovim biomehaničkim modelom. Studije koje su koristile OCT-A tehnologiju, poput rada Wang i saradnika, pokazale su da visoka miopija značajno utiče na povećanje FAZ površine, naročito u dubljim kapilarnim pleksusima [156]. Slične rezultate su prikazali i Yu i saradnici, koji su istakli da veličina FAZ-a može biti indirektni marker za hronične ishemijske promene u visoko miopnim očima [180].

Povećanje FAZ površine ima značajne kliničke implikacije. Šira FAZ zona može doprineti smanjenju funkcionalnog kapaciteta fovee, što se može manifestovati kao smanjenje centralne vidne oštine, naročito u uslovima povećanog vizuelnog opterećenja [161]. Takođe, veća FAZ površina može ukazivati na ranije promene u mikrovaskularnoj stabilnosti koje prethode ozbiljnijim degenerativnim komplikacijama kao što su miopska makulopatija ili razvoj fovealnih ruptura. Treba napomenuti da neki autori sugerišu da promena FAZ površine ne zavisi samo od mehaničkog istezanja, već i od vaskularnih remodelacija izazvanih hroničnim hipoksičnim stresom u miopičnim očima [181]. Hipoksija može dodatno doprineti regresiji perifernih kapilara u makularnoj oblasti, čime se FAZ dodatno širi.

Naši rezultati, koji pokazuju sistematsko povećanje FAZ površine proporcionalno stepenu miopije, dodatno osnažuju koncept da visoka miopija nije samo refraktivni poremećaj već duboko strukturalno-vaskularno stanje koje može dovesti do ozbiljnog oštećenja centralnog vida ako se ne prepozna i adekvatno prati.

U okviru našeg istraživanja analizirana je peripapilarna vaskularna gustina (PVD) kod četiri dijagnostičke grupe: emetropija (EM), niska miopija (LM), umerena miopija (MM) i visoka miopija (HM), primenom OCT-A tehnologije. Dobijeni rezultati ukazuju na postepeno i statistički značajno smanjenje peripapilarne vaskularne gustine sa porastom stepena miopije, što je u skladu sa prethodnim nalazima [183,184].

Kod emetropnih ispitanika, vrednosti vaskularne gustine bile su konzistentno više u svim analiziranim sektorima, dok je kod visoke miopije primećen izražen pad, naročito u superiornom i temporalnom peripapilarnom sektoru. Ovi nalazi ukazuju na progresivno remodeliranje mikrovaskularne mreže tokom aksijalnog elongiranja oka, što potvrđuju i rezultati drugih istraživača [184,185].

U celokupnoj peripapilarnoj VD zoni detektovan je značajan pad vaskularne gustine kod ispitanika sa umerenom i visokom miopijom. Ovaj nalaz podržava hipotezu da mehaničko istezanje peripapilarnih tkiva doprinosi smanjenju kapilarne gustoće [183]. Takođe, studije su pokazale da peripapilarne strukturne promene, uključujući stanjivanje retinalnih slojeva i

deformaciju optičkog diska, dodatno doprinose smanjenju vaskularne gustine [178, 186].

U superiornom sektoru, gde su razlike između grupa bile najizraženije, prisutan je i najveći gubitak vaskularne gustine, što može biti povezano sa većom gustinom ganglijskih ćelija i njihovih aksona u toj regiji [175, 176]. Inferiorni sektor je pokazao otpornost u ranim fazama miopije, ali kod visokih stepena elongacije dolazi do značajnog pada perfuzije, što je takođe primećeno u ranijim longitudinalnim studijama [167].

Nasalni sektor je pokazao najmanje promene u vaskularnoj gustini između grupa, što je u skladu sa nalazima da nasalna mikrovaskulatura ima kraći anatomski put i manji stepen istezanja tokom aksijalne elongacije [175, 176]. Temporalni sektor, nasuprot tome, pokazao je najveće smanjenje vaskularne gustine među svim zonama, što je posledica tanjeg sloja nervnih vlakana i većeg mehaničkog stresa [131].

Smanjenje peripapilarne vaskularne gustine sa porastom stepena miopije ima ozbiljne kliničke implikacije. Brojne studije sugerišu da takve promene mogu povećati rizik za razvoj glaukomaških oštećenja kod miopičnih pacijenata [185, 186]. Takođe, smanjena vaskularna gustina može doprineti ishemijskoj vulnerabilnosti retine, što dodatno pogoršava prognozu kod visoke miopije [187].

Naši rezultati naglašavaju potrebu za pažljivim tumačenjem OCT-A nalaza kod visoko miopičnih očiju, uzimajući u obzir fiziološke promene izazvane miopijom koje mogu imitirati rane znake vaskularne insuficijencije karakteristične za glaukom. Uspostavljanje referentnih vrednosti vaskularne gustine za različite stepenove miopije bilo bi od ključnog značaja za tačniju diferencijaciju između fizioloških i patoloških promena [185].

Naši rezultati ukazuju na postepeno smanjenje peripapilarnog Flow Index-a (FI) sa porastom stepena miopije, što je u skladu sa prethodnim nalazima koji su proučavali mikrovaskularne promene u miopičnim očima korišćenjem optičke koherentne tomografije sa angiografijom (OCT-A) [186,188]. Emotropni ispitanici imali su najviše vrednosti FI u svim analiziranim zonama, dok su najniže vrednosti registrovane kod ispitanika sa visokom miopijom.

U zoni whole peripapillary FI, zabeleženo je statistički značajno smanjenje protoka kod umerene i visoke miopije. Ovo ukazuje na globalnu redukciju mikrocirkulacije u peripapilarnom regionu usled aksijalnog elongiranja oka. Elongacija očne jabučice dovodi do rastezanja i razređivanja tkiva, uključujući kapilarnu mrežu, što rezultuje smanjenim perfuzionim kapacitetom [131].

Smanjenje FI bilo je najizraženije u superiornom i temporalnom peripapilarnom sektoru. Ove regije su anatomske najranjivije na mehaničke sile koje prate elongaciju oka zbog distribucije vlakana retinalnog nervnog sloja i slabije vaskularne podrške [135]. Prema istraživanjima Liu i saradnika superiorna regija pokazuje prve znakove mikrovaskularnog kompromitovanja čak i kod umerene miopije, što je u skladu sa našim nalazima gde su MM i HM grupe imale značajno smanjen FI u superiornom sektoru [189].

U inferiornoj regiji, primećeno je očuvanje vrednosti kod niske miopije, dok su značajne redukcije registrovane tek kod umerene i visoke miopije. Ovi nalazi sugerišu da inferiorna mikrovaskularna mreža može biti otpornija na inicijalne faze aksijalnog istezanja, što potvrđuju i rezultati Suwan i saradnika [190].

Nasalni sektor pokazao je najmanje promena u FI vrednostima između grupa, što je očekivano s obzirom na to da nasalna peripapilarna regija anatomske trpi manji stres usled aksijalnog produžavanja [191]. Slične nalaze su prijavili Wang i saradnici koji su pokazali da nasalni sektor zadržava relativnu stabilnost čak i u očima sa značajnom miopskom elongacijom [192].

Temporalni sektor pokazao je najizraženiji pad FI, pri čemu su vrednosti kod visoko miopičnih ispitanika bile značajno niže u poređenju sa svim ostalim grupama. Temporalna regija, koja anatomske sadrži tanji sloj nervnih vlakana i manju kapilarnu mrežu, naročito je osetljiva na produženje očne jabučice [193].

Kliničke implikacije ovih nalaza su značajne. Redukcija peripapilarnog protoka krvi može doprineti povećanom riziku od razvoja glaukomske promene kod miopičnih pacijenata, posebno kod onih sa visokom miopijom [194]. Interpretacija OCT-A nalaza kod miopičnih očiju zahteva posebnu pažnju, jer fiziološki gubitak vaskularnog protoka može imitirati ili maskirati rane glaukomske promene.

Naši rezultati dodatno potvrđuju da bi trebalo razviti specifične normative za FI vrednosti kod različitih stepena miopije, kako bi se obezbedila precizna diferencijacija između fiziološkog i patološkog smanjenja mikrovaskularne perfuzije.

Prisustvo peripapilarne atrofije (PPA) predstavlja jedan od ključnih biomarkera strukturnih promena na oku kod pacijenata sa miopijom. Naše istraživanje je pokazalo progresivno povećanje učestalosti PPA u skladu sa porastom stepena miopije, pri čemu je PPA detektovana kod 5% emetropnih ispitanika, 14% pacijenata sa blagom miopijom, 38% pacijenata sa umerenom miopijom, i čak 67% pacijenata sa visokom miopijom. Ovi nalazi jasno ukazuju na

značajnu povezanost između progresije miopije i razvoja peripapilarnih promena.

Poredeći naše rezultate sa dostupnom literaturom, može se primetiti visok stepen podudarnosti. Ohno-Matsui i saradnici su u velikoj kohortnoj studiji demonstrirali da učestalost i širina PPA progresivno rastu sa povećanjem aksijalne dužine oka i stepena miopije, pri čemu više od 60% visoko miopnih očiju pokazuje izražene peripapilarne promene [195]. Slično tome, Flores-Moreno i saradnici su pokazali da veličina PPA korelira sa dužinom očne jabučice i da predstavlja rani znak miopijske makulopatije [196].

Fiziološki mehanizmi koji stoje iza razvoja PPA uključuju elongaciju sklere i stanjivanje peripapilarnog regiona, što dovodi do povlačenja retinalnih i horoidalnih struktura oko glave optičkog živca [197]. Ovo strukturno remodelovanje dovodi do razređenja sloja retinalnih nervnih vlakana, redukcije vaskularne mreže, kao i promena u Bruchovoj membrani i horoideji. Studije koje su koristile visoko-rezolutivne OCT tehnike pokazale su da PPA nije samo pasivna posledica istežanja, već i aktivni proces koji uključuje degenerativne promene [198].

Klinički značaj prisustva PPA je višestruk. Pored toga što predstavlja strukturni biomarker progresije miopije, više studija je pokazalo da je PPA nezavistan faktor rizika za razvoj glaukopskih oštećenja kod miopnih pacijenata [199]. U visoko miopnim očima, prisustvo proširene PPA zone značajno komplikuje interpretaciju glaukoma kod analize RNFL debljine, te predstavlja izazov za dijagnostiku i monitoring [200].

Naše rezultate dodatno potvrđuju nalazi iz studije Chihara i saradnika koji su primetili značajno povećanje prevalencije PPA već kod aksijalnih dužina iznad 25 mm [201], što se uklapa u našu opservaciju da se značajno povećanje prisutnosti PPA dešava prilikom prelaska iz blage u umerenu miopiju. Značajno je istaći i nalaze Spaide i saradnika koji su predložili postojanje različitih fenotipskih oblika PPA [202]. Prema njihovim rezultatima, postojanje "beta" i "gamma" zona PPA ima različite kliničke implikacije, pri čemu je gamma zona posebno povezana sa aksijalnim produženjem oka, dok beta zona može biti posledica vaskularnih promena. Naša studija, iako nije direktno diferencirala ove fenotipove, podržava hipotezu da progresivna elongacija očne jabučice predstavlja centralni faktor u nastanku PPA.

Sa metodološkog aspekta, korišćenje OCT-A tehnologije u našem istraživanju omogućilo je vizualizaciju peripapilarne mikrocirkulacije i detaljnu analizu vaskularnih i strukturnih promena. Iako OCT-A ograničeno detektuje granice PPA u odnosu na klasične fundus fotografije, njegova sposobnost da vizuelizuje promene u peripapilarnim vaskularnim

pleksusima daje dodatne informacije o funkcionalnim promenama u ranom stadijumu bolesti [188].

Naše istraživanje ima određena ograničenja, uključujući relativno mali broj pacijenata sa visokom miopijom i unakrsni dizajn studije. Ipak, nalazi o značajnom porastu prevalencije PPA sa povećanjem stepena miopije pružaju snažnu osnovu za buduća longitudinalna istraživanja koja bi detaljnije ispitivala temporalni odnos između razvoja PPA i pojave funkcionalnih oštećenja vida. Sumarno, naši rezultati potvrđuju hipotezu da je PPA rani marker progresije miopijskih promena i potencijalni indikator povećanog rizika za razvoj miopijskih komplikacija. Rano otkrivanje i praćenje PPA u kliničkoj praksi može imati ključnu ulogu u stratifikaciji rizika kod pacijenata sa miopijom i u planiranju odgovarajućih strategija prevencije i intervencije.

Na osnovu prezentovanih rezultata jasno se uočava da progresija miopije primarno indukuje rane promene u mikrovaskularnoj arhitekturi retine i peripapilarnog regiona, dok strukturne alteracije, izražene kroz smanjenje debljine sloja nervnih vlakana (RNFL), kompleksa ganglijskih ćelija (GCC) i ukupne retinalne debljine, postaju dominantne tek u kasnijim fazama bolesti. Površinska i duboka vaskularna gustina (SVD i DVD) pokazale su značajno smanjenje već kod umerene miopije, dok su strukturne promene bile izraženije kod pacijenata sa visokom miopijom.

Ovi nalazi u skladu su sa rezultatima Liu i saradnika koji su pokazali da se kod pacijenata sa aksijalnom elongacijom oka mikrovaskularne promene, naročito redukcija peripapilarne vaskularne gustine i površinskog kapilarnog pleksusa, pojavljuju pre klinički značajnog stanjivanja retine i RNFL-a [197]. Slično tome Wang i saradnici su uočili da smanjenje vaskularne gustine u makularnoj i peripapilarnoj regiji predstavlja rani pokazatelj progresije miopije, dok strukturne promene zaostaju za vaskularnim deterioracijama [192].

Povećanje površine foveolarne avaskularne zone (FAZ) registrovano u ovom istraživanju, koje postaje statistički značajno već kod umerene miopije, dodatno potvrđuje tezu o ranom vaskularnom poremećaju. Istraživanje He i saradnika je pokazalo da se veličina FAZ-a progresivno povećava sa stepenom miopije i da je u pozitivnoj korelaciji sa produženjem aksijalne dužine, nezavisno od promena u retinalnoj debljini [178].

Peripapilarna vaskularna gustina (PVD) i peripapilarni Flow Index (FI) takođe su pokazali progresivno smanjenje u našem uzorku, pri čemu su superiorni i temporalni sektori bili najosetljiviji. Ovi nalazi su u skladu sa rezultatima Zhang i saradnici koji su identifikovali da

su upravo superiorni i temporalni sektori najranije pogođeni u procesu aksijalnog istežanja oka [202].

Rezultati ove studije jasno pokazuju da su odnosi između centralne fovealne debljine (CFD) i različitih slojeva retine (SVD, DVD, Debljina površinskog i dubokog sloja) značajno modificirani u zavisnosti od stepena miopije. U četiri dijagnostičke grupe definisane prema stepenu miopije (EM, LM, MM, HM), CFD je pokazao progresivno smanjenje povezanosti sa debljinom retine kako se povećava stepen miopije, što ukazuje na specifične anatomske i patološke promene u ovim očima.

U grupi sa emetropijom, debljina površinskog sloja retine (SVD) pokazala je snažnu pozitivnu povezanost sa centralnom fovealnom debljinom (CFD) u zonama Fovea ($R = 0,7704$, $R^2 = 0,5934$) i Parafovea ($R = 0,8038$, $R^2 = 0,6462$). Ovi rezultati ukazuju da je preko 59% do 65% varijabilnosti CFD u ovim zonama objašnjeno debljinom SVD, što odražava ključnu ulogu centralne i parafovealne regije u očuvanju strukturalne stabilnosti retine kod emetropije. Slični nalazi su zabeleženi u studijama Kim i saradnika [203] i Zhang i saradnika [202].

Debljina dubokog sloja retine (DVD) takođe je pokazala snažnu povezanost sa CFD, posebno u zoni Parafovea ($R = 0,8382$, $R^2 = 0,7025$), što ukazuje da preko 70% varijabilnosti CFD može biti objašnjeno debljinom ovog sloja. Ovi nalazi sugerišu da su centralna i parafovealna regija klinički najrelevantnije za očuvanje CFD kod emetropije.

Kod pacijenata sa umerenom miopijom, SVD je pokazao umerene korelacije sa CFD u zonama Fovea ($R = 0,7642$, $R^2 = 0,5840$) i Parafovea ($R = 0,7473$, $R^2 = 0,5585$). Ove vrednosti su nešto niže u poređenju sa emetropijom, što ukazuje na postepeno narušavanje strukturalne stabilnosti. Debljina DVD je zadržala značajnu povezanost sa CFD, posebno u zoni Fovea ($R = 0,7501$, $R^2 = 0,5627$), ali se povezanost progresivno smanjivala sa povećanjem stepena miopije.

Kod pacijenata sa visokom miopijom, SVD je pokazao slabiju povezanost sa CFD u zonama Fovea ($R = 0,6678$, $R^2 = 0,4460$) i Parafovea ($R = 0,6043$, $R^2 = 0,3652$). Debljina DVD je pokazala najjaču povezanost u zoni Parafovea ($R = 0,8342$, $R^2 = 0,6958$), dok su ostali slojevi (SRT i DRT) pokazali nisku povezanost sa CFD. Ovi rezultati su u skladu sa nalazima Zhang i saradnika koji su ukazali na značajne strukturalne i vaskularne promene kod visoko miopičnih očiju [202].

Ovi rezultati imaju važne kliničke implikacije. Kod emetropije, očuvanje CFD je u velikoj meri određeno debljinom površinskog i dubokog sloja retine. Sa povećanjem stepena miopije,

povezanost između CFD i debljine ovih slojeva postaje slabija, što ukazuje na progresivne degenerativne promene, naročito u visoko miopičnim očima. Praćenje CFD i debljine retinalnih slojeva pomoću optičke koherentne tomografije (OCT) može biti ključno za rano otkrivanje strukturnih promena kod pacijenata sa miopijom. Takođe, utvrđivanje odnosa između CFD i debljine SVD i DVD može pomoći u proceni rizika od progresije miopije i razvoja komplikacija kao što su miopijska makulopatija i stafilomi.

Povezanost između CFD i debljine retinalnih slojeva značajno varira u zavisnosti od stepena miopije. Kod emetropije i niske miopije, CFD je snažno povezan sa debljinom površinskog i dubokog sloja retine, dok kod visoke miopije ova povezanost postaje slabija, što odražava progresivne patološke promene. Dalja istraživanja su potrebna kako bi se bolje razumele ove promene i razvile efikasne strategije za praćenje i lečenje miopijskih komplikacija.

U ovoj studiji razvijeni su multivarijantni regresioni modeli za predikciju centralne fovealne debljine (CFD) kod pacijenata sa različitim stepenom miopije: emetropija (EM), niska miopija (LM), umerena miopija (MM) i visoka miopija (HM). Primena ovih modela omogućila je identifikaciju ključnih faktora koji značajno utiču na CFD u svakoj od ovih grupa, pružajući uvid u različite patofiziološke mehanizme koji određuju očuvanje retinalne strukture.

Kod emetropičnih pacijenata, razvijeni model je postigao R^2 od 0,483, što znači da model objašnjava 48,3% varijabilnosti CFD. Ključni prediktori bili su debljina površinskog sloja retine (SVD_Whole) i površinska debljina retine u fovealnoj zoni (SRT_Fovea). Ovi nalazi su u skladu sa očekivanjem da je kod emetropije očuvana struktura retine prvenstveno određena integralnim slojevima retine, što potvrđuje važnost površinskih slojeva u održavanju funkcionalnog integriteta. Više vrednosti SVD i SRT bile su povezane sa većim CFD, što ukazuje na značaj vaskularne gustine i debljine retine za očuvanje funkcije makule.

Kod pacijenata sa niskom miopijom, model je postigao R^2 od 0,539, objašnjavajući 53,9% varijabilnosti CFD. Regresiona analiza je identifikovala SVD u parafovealnoj zoni kao pozitivnog prediktora, dok je debljina dubokog sloja retine (DVD_Whole) pokazala negativan uticaj na CFD. Ovi nalazi ukazuju da kod niske miopije dolazi do početnih promena u vaskularnoj mreži, posebno u dubokim slojevima, što može odražavati početak vaskularnih adaptacija u odgovoru na elongaciju očne jabučice. Očuvanje površinskog sloja retine (SVD) ostaje ključan faktor za održanje CFD.

Kod pacijenata sa umerenom miopijom, model je postigao R^2 od 0,531, što znači da objašnjava 53,1% varijabilnosti CFD. Ključni prediktori su bili debljina površinskog sloja retine

(SVD_Fovea), debljina dubokog sloja (DVD_Parafovea) i ukupna debljina površinskog sloja retine (SRT_Whole). Ovi nalazi ukazuju da sa porastom stepena miopije, dolazi do značajnijeg uticaja dubokih slojeva na CFD, što može biti rezultat progresivne vaskularne disfunkcije i promena u strukturi retine.

Najviši koeficijent determinacije postignut je u grupi sa visokom miopijom ($R^2 = 0,635$), što znači da model objašnjava 63,5% varijabilnosti CFD. Ključni prediktori su uključivali SVD u parafovealnoj zoni, DVD u fovei, kao i debljinu dubokog sloja retine (DRT) u fovealnoj i parafovealnoj zoni. Ovi rezultati ukazuju da je kod visoke miopije CFD pod uticajem složenih vaskularnih i strukturalnih promena, koje se manifestuju kroz istovremeni uticaj površinskih i dubokih slojeva. Visoka prediktivna vrednost modela u ovoj grupi može se objasniti značajnim patološkim promenama koje prate visoku miopiju, uključujući stafilome, lakunarnu degeneraciju i mikrocistične promene.

Nalazi ove studije su u skladu sa postojećom literaturom koja ukazuje na ključne razlike u očuvanju retinalne strukture između emetropije i visoke miopije. Studija Kim i saradnika pokazala je da je kod emetropije očuvanje makularne strukture u velikoj meri određeno integritetom površinskih slojeva retine, posebno površinskog vaskularnog sloja (SVD) i površinske retinalne debljine (SRT). Ovi slojevi igraju ključnu ulogu u održavanju stabilnosti retinalne arhitekture kod pacijenata sa normalnim refraktivnim statusom, što je u skladu sa nalazima naše studije gde su SVD i SRT identifikovani kao ključni prediktori centralne fovealne debljine (CFD) u grupi sa emetropijom [203].

Nasuprot tome, u slučaju visoke miopije, vaskularne i strukturne promene su dominantne u dubokim slojevima retine, što je dokumentovano u istraživanju Zhang i saradnika [202]. Ova studija je identifikovala značajne promene u debljini dubokog sloja retine (DVD) kod visoko miopičnih očiju, što je direktno povezano sa smanjenjem perfuzije i strukturnom reorganizacijom retine. Naši rezultati su u potpunosti usklađeni sa ovim nalazima, s obzirom na to da su ključni prediktori CFD u grupi sa visokom miopijom upravo bili parametri koji odražavaju status dubokog sloja retine (DVD, DRT), dok je povezanost sa površinskim slojevima bila značajno slabija.

Pored toga, naši nalazi potvrđuju važnost primene multivarijantnih regresionih modela za kvantifikaciju faktora koji utiču na CFD, što je u skladu sa studijom Zhang i saradnika [202]. Multivarijantni modeli omogućavaju preciznu procenu doprinosa različitih faktora, uključujući debljinu površinskog i dubokog sloja, na očuvanje retinalne strukture. Studija Zhang je ukazala

na potrebu za sveobuhvatnim pristupom koji uključuje analizu slojeva retine kao odvojenih, ali međusobno povezanih struktura. Ovaj koncept je direktno implementiran u našoj studiji, gde su ključni prediktori CFD analizirani nezavisno za svaki sloj retine, omogućavajući precizniju identifikaciju ključnih faktora za svaku dijagnostičku grupu.

Važno je napomenuti da se naši rezultati dodatno nadovezuju na postojeću literaturu pružajući specifične kvantitativne modele koji omogućavaju procenu uticaja pojedinačnih slojeva retine na CFD, dok većina prethodnih studija pruža samo opisne analize. Na primer, dok su Kim i saradnici pokazali značaj SVD za očuvanje strukture kod emetropije [203], naša studija je kvantifikovala ovaj efekat kroz regresione koeficijente koji precizno određuju uticaj SVD i SRT na CFD u ovoj grupi. Slično tome, iako je Zhang i saradnici ukazali na značaj DVD kod visoko miopičnih očiju, naši modeli su omogućili precizno određivanje uticaja ovog sloja u različitim zonama (fovea, parafovea, perifovea), što pruža dodatni uvid u patofiziološke mehanizme koji prate progresiju miopije [202].

Ovaj metodološki pristup omogućava detaljnije razumevanje uloge svakog sloja retine u očuvanju CFD, pružajući kliničarima konkretne parametre koji se mogu koristiti za procenu rizika i praćenje pacijenata. Povezanost između naših rezultata i nalaza iz literature dodatno potvrđuje validnost razvijenih modela i njihovu kliničku primenljivost.

Razvijeni multivarijantni regresioni modeli za predikciju centralne fovealne debljine (CFD) kod pacijenata sa različitim stepenom miopije imaju značajne kliničke implikacije. Identifikacija ključnih faktora koji utiču na CFD omogućava precizniju procenu rizika od progresije miopije i razvoja komplikacija kao što su miopijska makulopatija, makularna degeneracija i retinalna odvajanja. Ovi modeli mogu postati sastavni deo kliničkog protokola za praćenje pacijenata sa miopijom, posebno u slučajevima visoke miopije, gde je rizik od komplikacija najizraženiji.

Precizna stratifikacija rizika omogućava kliničarima da na osnovu identifikovanih prediktora, kao što su debljina površinskog sloja retine (SVD) i dubokog sloja (DVD), procene verovatnoću nastanka progresivnih strukturnih promena kod svakog pacijenta. Na primer, pacijenti sa visokim vrednostima SVD i SRT u grupi emetropije mogu se smatrati niskorizičnim za komplikacije, dok pacijenti sa niskim vrednostima ovih parametara u grupi sa visokom miopijom mogu biti označeni kao visoko rizični. Ova procena omogućava personalizovani pristup lečenju, gde terapijske strategije mogu biti prilagođene specifičnim potrebama svakog pacijenta. Kod pacijenata sa visokom miopijom, gde je uticaj dubokog sloja retine (DVD)

najizraženiji, terapijske intervencije mogu biti usmerene na poboljšanje vaskularne perfuzije i stabilizaciju vaskularne mreže. Nasuprot tome, kod emetropije i niske miopije, gde su ključni prediktori debljina površinskog sloja (SVD) i površinska vaskularna gustina (SRT), terapijski cilj može biti očuvanje strukturalnog integriteta površinskih slojeva.

Razvijeni modeli pružaju mogućnost kvantitativnog praćenja terapijskog odgovora kod pacijenata sa miopijom. Na primer, kod pacijenata koji koriste atropinske kapi sa niskom koncentracijom za usporavanje progresije miopije, redovno praćenje CFD i njegovih ključnih prediktora može pružiti objektivne podatke o efikasnosti terapije. Slično tome, kod pacijenata sa visokim rizikom od miopijske makulopatije, anti-VEGF terapija može biti procenjena kroz promene u debljini dubokog sloja retine (DVD) i CFD. U kliničkoj praksi, primena ovih modela može značajno poboljšati identifikaciju pacijenata sa visokim rizikom za komplikacije i omogućiti pravovremenu intervenciju.

Osim toga, ovi modeli omogućavaju ranu identifikaciju pacijenata sa visokim rizikom za progresivnu miopiju, čak i pre nego što se klinički simptomi manifestuju. Ovo je posebno značajno kod mladih pacijenata, gde rana identifikacija može usporiti progresiju i sprečiti razvoj komplikacija. Na primer, pacijenti sa visokim vrednostima DVD u parafovealnoj zoni i niskim CFD u grupi sa visokom miopijom mogu biti identifikovani kao oni sa visokim rizikom za razvoj miopijske makulopatije, što zahteva intenzivnije praćenje i moguće preventivne mere.

Terapijske strategije za očuvanje retinalne strukture kod miopije mogu biti prilagođene na osnovu ovih modela. Kod pacijenata sa visokom miopijom, gde je dominantan uticaj dubokog sloja retine, primena vaskularnih stabilizatora ili neuroprotektivnih agenasa može biti od koristi. Nasuprot tome, kod pacijenata sa niskom miopijom i očuvanom strukturalnom stabilnošću, ključna strategija može biti kontrola progresije miopije korišćenjem specijalizovanih sočiva ili atropinskih kapi sa niskom koncentracijom. Ove terapijske mere treba prilagoditi individualnim potrebama svakog pacijenta na osnovu precizne kvantifikacije rizika.

Buduća istraživanja mogu dodatno unaprediti razvijene modele kroz integraciju drugih kliničkih parametara, kao što su aksijalna dužina oka, intraokularni pritisak i genetski markeri. Primena veštačke inteligencije može unaprediti tačnost predikcije, dok bi longitudinalne studije mogle pružiti uvid u dugoročne efekte različitih terapijskih strategija na očuvanje CFD i retinalne strukture.

Zaključno, razvijeni modeli pružaju značajan uvid u faktore koji utiču na centralnu fovealnu debljinu kod pacijenata sa različitim stepenom miopije. Njihova primena u kliničkoj praksi

može značajno unaprediti procenu rizika, praćenje i lečenje miopijskih komplikacija, omogućavajući personalizovan pristup svakom pacijentu.

Dinamika vaskularno-strukturnih promena detektovana u ovoj studiji naglašava ključnu ulogu OCTA tehnologije u ranom prepoznavanju mikrovaskularnih kompromitacija pre pojave ireverzibilnih strukturnih oštećenja. Integracijom parametara poput površinske i duboke vaskularne gustine, površine FAZ-a, debljine RNFL-a i GCC kompleksa moguće je razviti prediktivne modele za individualizovano praćenje i pravovremeno uključivanje preventivnih terapijskih mera. Na osnovu ovih nalaza, preporučuje se da kod pacijenata sa umerenom miopijom OCTA analiza postane sastavni deo rutinskog praćenja, kako bi se vaskularne alteracije detektovale u fazi kada su potencijalno reverzibilne ili usporive primenom savremenih terapijskih strategija.

Ova studija ima određena ograničenja koja je potrebno uzeti u obzir prilikom interpretacije dobijenih rezultata. Pre svega, iako je ukupno obuhvaćen značajan broj očiju, raspodela ispitanika među grupama nije bila potpuno uravnotežena, sa relativno manjim brojem pacijenata sa visokom miopijom. Takva raspodela može uticati na statističku snagu analize, posebno u detekciji finih razlika u vaskularnim i strukturnim parametrima. Dodatno, presečni (cross-sectional) dizajn istraživanja ne omogućava praćenje vremenskog toka promena, te nije moguće sa sigurnošću utvrditi uzročno-posledične odnose između elongacije očne jabučice i identifikovanih mikrovaskularnih i strukturnih alteracija. Longitudinalna ispitivanja bi bila neophodna da bi se preciznije odredila dinamika ovih promena i njihova progresija u različitim stadijumima miopije. Takođe, iako su primenjeni rigorozni kriterijumi za uključivanje i isključivanje pacijenata, ostaje mogućnost da faktori kao što su subkliničke vaskularne disfunkcije, varijacije u krvnom pritisku ili individualne razlike u morfometriji oka, koje nisu u potpunosti kontrolisane ovom studijom, utiču na rezultate. Dodatno ograničenje predstavlja tehnička zavisnost od kvaliteta OCT i OCT-A snimaka, pri čemu su artefakti, varijacije u automatskoj segmentaciji slojeva i ograničena dubina vizualizacije kod visokogradirajuće miopije mogli uticati na tačnost merenja, naročito u dubokim vaskularnim pleksusima i peripapilarnom regionu.

Konačno, treba napomenuti da su svi ispitanici pripadali relativno homogenoj populaciji, što može ograničiti ekstrapolaciju rezultata na šire populacije sa različitim etničkim ili geografskim karakteristikama. U budućim istraživanjima bilo bi korisno uključiti veći broj ispitanika različitih demografskih karakteristika, kao i primeniti naprednije tehnologije koje omogućavaju standardizovaniju i dublju analizu mikrocirkulacije.

6. Zaključci

- Aksijalna dužina oka pokazuje progresivno povećanje u skladu sa stepenom miopije, sa najizraženijim elongacijama registrovanim kod pacijenata sa visokom miopijom, što potvrđuje značaj AL kao ranog kvantitativnog parametra progresije bolesti.
- Strukturne alteracije, uključujući smanjenje debljine sloja nervnih vlakana (RNFL), debljine kompleksa ganglijskih ćelija (GCC) i ukupne retinalne debljine, izraženije su kod pacijenata sa visokom miopijom i prate već nastale vaskularne poremećaje.
- Centralna retinalna debljina (CFD) ostaje relativno očuvana u ranim fazama miopije, dok signifikantno smanjenje ukupne retinalne debljine i debljine GCC kompleksa dominira kod visoke miopije, posebno u perifovealnim i peritemporalnim sektorima.
- Multivarijantni modeli omogućili su preciznu kvantifikaciju doprinosa svakog sloja retine na očuvanje CFD, pružajući konkretne parametre za procenu rizika od progresije miopije.
- U svim grupama (EM,LM,MM,HM),multivarijantni regresioni modeli pokazali su značajnu prediktivnu moć za objašnjenje varijabilnosti centralne fovealne debljine (CDF), što ukazuje na izraženu ulogu vaskularnih i strukturnih parametara u progresiji bolesti.
- Povećanje površine foveolarne avaskularne zone (FAZ) progresivno prati porast stepena miopije, sa statistički značajnim promenama koje se javljaju već kod umerene miopije, ukazujući na ranu disfunkciju kapilarne mreže pre pojave izraženih strukturnih oštećenja.
- Prvi patološki događaji u progresiji miopije odnose se na mikrovaskularnu disfunkciju, dok strukturne promene retine i papile nastupaju sekundarno, što potvrđuje hipotezu o primarnoj ulozi vaskularnih promena u inicijalnim fazama patogeneze visokogradirajuće miopije.
- Površinska i duboka vaskularna gustina (SVD i DVD) u makularnoj regiji beleže značajno smanjenje već kod umerene miopije, pri čemu su peritemporalne, perisuperiorne i paranasalne regije najosetljivije na rane mikrovaskularne promene.
- Smanjenje peripapilarne vaskularne gustine (PVD) i peripapilarnog Flow Index-a (FI) registrovano je u svim stadijumima miopije, ali se značajne razlike izražavaju prvenstveno u superiornim i temporalnim sektorima, što ukazuje na ranjivost mikrocirkulacije u ovim regijama usled aksijalnog istezanja oka.
- Korelacija između SVD i CFD bila je najizraženija u grupi sa emetropijom, dok je u

grupi sa visokom miopijom najjača korelacija zabeležena između DVD i CFD u parafovealnoj zoni, što potvrđuje značaj različitih slojeva retine u različitim stadijumima miopije.

- Debljina površinskog sloja retine (SVD) i debljina dubokog sloja retine (DVD) pokazale su najznačajniju povezanost sa CFD, pri čemu su SVD i SRT bili ključni prediktori u grupi sa emetropijom, dok su DVD i DRT dominirali kao prediktori u grupi sa visokom miopijom.
- Integracija analize površinske i duboke vaskularne gustine, veličine FAZ zone i strukturnih parametara (RNFL, GCC) omogućava pravovremeno prepoznavanje pacijenata sa visokim rizikom za komplikacije, čak i pre gubitka vidne funkcije.
- Korelacija između elongacije aksijalne dužine i redukcije vaskularne gustine potvrđuje potencijal OCT-A parametara kao ranih prediktora progresije miopije i rizika za razvoj patoloških promena.
- Dinamika vaskularno-strukturnih promena uočena u ovoj studiji naglašava značaj uključivanja OCT-A analize u rutinsko praćenje pacijenata sa miopijom, posebno kod onih sa umerenom do visokom refraktivnom greškom, sa ciljem ranog otkrivanja promena koje su potencijalno reverzibilne ili usporive adekvatnim terapijskim strategijama.

7. Literatura

1. Atchison DA, Smith G. *Optics of the Human Eye*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2002.
2. Grosvenor TP. *Primary Care Optometry*. 5th ed. St. Louis: Elsevier; 2007
3. Duke-Elder S. *The Practice of Refraction*. 10th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1970.
4. Hirsch MJ. A brief history of refraction. *Am J Optom Arch Am Acad Optom*. 1978;55(3):179–183.
5. Schmidt-Erfurth U, Bogunović H, Sadeghipour A, Schlegl T, Langs G, Gerendas BS, Waldstein SM, Klimescha S. Machine learning to analyze the prognosis of geographic atrophy progression. *Ophthalmology*. 2018;125(12):1913–1923.
6. Stevenson RS. A complete history of eye glasses and their origins. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(8):1042–1047.
7. Finger S. *Origins of Neuroscience: A History of Explorations Into Brain Function*. New York: Oxford University Press; 2001
8. Smith A. *Alhacen's Theory of Visual Perception: A Critical Edition*. Philadelphia: Transactions of the American Philosophical Society; 1999.
9. Cheng D, Woo GC, Drobe B, Schmid KL. Effect of bifocal and prismatic bifocal spectacles on myopia progression in children: three-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(3):258–264.
10. Morgan IG, Rose KA. Myopia: is the nature–nurture debate finally over? *Clin Exp Optom*. 2005;88(3):183–192.
11. Goldschmidt E. Clinical features of moderate and high myopia. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1968;95:1–31.
12. Donders FC. *On the Anomalies of Accommodation and Refraction of the Eye*. London: New Sydenham Society; 1864.
13. Von Graefe A. Beiträge zur Pathologie und Therapie der Augen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1855;2:1–50.
14. Jones LA, Sinnott LT, Mutti DO, Mitchell GL, Moeschberger ML, Zadnik K. Parental history of myopia, sports and outdoor activities, and future myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(8):3524–3532.
15. Park KA, Oh SY. Analysis of peripapillary atrophy zones using swept-source optical coherence tomography. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254481.
16. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Wong TY, Naduvilath

- TJ. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1036–1042.
17. Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study Group. Prevalence of myopia and hyperopia in 6- to 72-month-old african american and Hispanic children: the multi-ethnic pediatric eye disease study. *Ophthalmology*. 2010 Jan;117(1):140-147
 18. P J Foster , Y Jiang Epidemiology of myopia .*Eye* . 2014 Jan 10;28(2):202–208.
 19. Brien A Holden , Timothy R Fricke , David A Wilson , Monica Jong , Kovin S Naidoo , Padmaja Sankaridurg , Tien Y Wong , Thomas J Naduvilath , Serge Resnikoff . Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050 *Ophthalmology*. 2016 May;123(5):1036-42
 20. Wang D, Chen X, Zhang L, Li J, Yuan F, Ma A, Li W, Gao X. Orbital anatomy in high myopia: insights from imaging studies. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(7):957–962.
 21. Mutti DO, Sinnott LT, Mitchell GL, Jones-Jordan LA, Moeschberger ML, Zadnik K. Relative peripheral refractive error and the risk of onset and progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(7):2510–2519.
 22. He M, Xiang F, Zeng Y, Mai J, Chen Q, Zhang J, Smith W, Rose K, Morgan IG. Effect of time spent outdoors at school on the development of myopia among children in China: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(11):1142–1148.
 23. Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. Myopia. *Lancet*. 2012;379(9827):1739–1748.
 24. Curtin BJ. *The Myopias: Basic Science and Clinical Management*. New York: Harper & Row; 1985.
 25. Flitcroft DI, He M, Jonas JB, Jong M, Naidoo KS, Ohno-Matsui K, Saw SM, Guggenheim JA. IMI – Defining and classifying myopia: a proposed set of standards. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(3)
 26. Ohno-Matsui K, Akiba M, Moriyama M, Ishibashi T. Retina in myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(14):1–13.
 27. Fang Y, Du R, Nagaoka N, Ikuno Y, Ohno-Matsui K. OCT-based diagnostic criteria for posterior staphyloma in pathologic myopia. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(5):751–756.
 28. Kim TW, Park KH, Kim DM, Kim SH, Kim WJ, Kim JM. Optic nerve head morphology in myopia: a review. *Eye (Lond)*. 2016;30(7):881–888.
 29. Wu PC, Chen CT, Lin KK, Sun CC, Kuo CN, Huang HM, Poon YC, Yang ML, Chen CY, Chen TH, Shih YF. Myopia prevention and outdoor light intensity in a school-based cluster randomized trial. *Ophthalmology*. 2020;127(7):931–938.
 30. Laval J. Vitamin D and myopia. *Arch Ophthalmol*. 1938;19:47–53.

31. Mutti DO, Marks AR. Blood levels of vitamin D in teens and young adults with myopia. *Optom Vis Sci.* 2011;88(4):377–382.
32. Choi JA, Han K, Park YM, La TY. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with myopia in Korean adolescents. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(4):2041–2047.
33. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266–281.
34. Lucas RM, Ponsonby AL, Pasco JA, Morley R, Brennan SL, Sanders KA, Williams LJ. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for myopia. *Clin Exp Ophthalmol.* 2013;41(5):461–469.
35. Yazar S, Hewitt AW, Leung H, Hammond CJ, Mountain JA, Mackey DA. Myopia, ultraviolet radiation, and serum vitamin D levels in a multiethnic cohort. *Ophthalmology.* 2014;121(5):1099–1105.
36. Ooi JL, Sharma NS, Papalkar D, Smith JE, Ho T, Stapleton F, Coroneo MT. Ultraviolet autofluorescence photography: patterns in normal subjects. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2006;34(8):799–805.
37. Justin C. Sherwin, Mark H. Reacher ,Ruth H. Keogh , Anthony P. Khawa, David A. Mackey Paul J. Foster .The Association between Time Spent Outdoors and Myopia in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*,Volume 119, Issue 10, October 2012, Pages 2141-2151
38. Teele Palumaa, Delis Linntam,Reili Rebane, Kristel Harak,, Mari Tamsalu, Katrin Sõnajalg, Karina Ülper, Svetlana Belova, Triin Keller, Marika Tammaru, Kadi Palumaa. Assessment of potential myopia risk factors, including chronotype, in Estonian adolescents: a cross-sectional study. *BMC Ophthalmol.* 2024 Nov 5;24:486
39. Kathryn A Rose 1, Ian G Morgan, Jenny Ip, Annette Kifley, Son Huynh, Wayne Smith, Paul Mitchell. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology.*2008 Aug;115(8):1279-85.
40. Mohamed Dirani 1, Sri N Shekar, Paul N Baird. The role of educational attainment in refraction: the Genes in Myopia (GEM) twin study.*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Feb;49(2):534-8.
41. Lisa A Jones-Jordan , Loraine T Sinnott, Susan A Cotter, Robert N Kleinstein, Ruth E Manny, Donald O Mutti, J Daniel Twelker, Karla Zadnik. Time outdoors, visual activity, and myopia progression in juvenile-onset myopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Oct 1;53(11):7169-75.
42. Guo Y, Sung MS, Park SW. Assessment of superficial retinal microvascular density in healthy myopia. *Int Ophthalmol.* 2019;39:1861–1870.

43. Milly S Tedja, Annechien E G Haarman , Magda A Meester-Smoo, Jaakko Kaprio, David A Mackey , Jeremy A Guggenheim, Christopher J Hammond , Virginie J M Verhoeven, Caroline C W Klaver. IMI - Myopia Genetics Report. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2019 Feb 28;60(3):M89-M105.
44. Mutti DO, Sinnott LT, Mitchell GL, Jones-Jordan LA, Moeschberger ML, Zadnik K. Relative peripheral refractive error and the risk of onset and progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(7):2510–2519.
45. Jane Gwiazda 1, Leslie Hyman, Mohamed Hussein, Donald Everett, Thomas T Norton, Daniel Kurtz, M Cristina Leske, Ruth Manny, Wendy Marsh-Tootle, Mitch Scheiman. A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses on the progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2003 Apr;44(4):1492-500.
46. Earl L Smith , Li-Fang Hung, Juan Huang. Relative peripheral hyperopic defocus alters central refractive development in infant monkeys. *Vision Res.*2009 Sep;49(19):2386-92.
47. Wenwen He. Yunqian Yao, Keke Zhang , Yu Du, Jiao Qi , Yinglei Zhang , Shaohua Zhang, Zhennan Zhao, Lei Cai , Qi Fan, Yongxiang Jiang , Jin Yang , Xiangjia Zhu , Yi Lu. Clinical Characteristics and Early Visual Outcomes of Highly Myopic Cataract Eyes: The Shanghai High Myopia Study. *Front Med (Lausanne).*2022 Jan 4;8:671521.
48. Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB, Cheung CMG, Saw SM, Verhoeven VJM, Yasuda M, Shinohara K, Tokoro T, Tano Y. International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(5):877–883.
49. Ikuno Y. Overview of the complications of high myopia. *Retina.* 2017;37(12):2347–2351.
50. Fang Y, Du R, Nagaoka N, Ikuno Y, Ohno-Matsui K. OCT-based diagnostic criteria for posterior staphyloma in pathologic myopia. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(5):751–756.
51. Saw SM, Gazzard G, Shih-Yen EC, Chua WH. Myopia and associated pathological complications. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2005;25(5):381–391.
52. Tideman JW, Snabel MC, Tedja MS, van Rijn GA, Wong KT, Kuijpers RW, Verhoeven VJM, Klaver CCW. Association of axial length with risk of uncorrectable visual impairment for Europeans with myopia. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(12):1355–1363.
53. Wong TY, Ferreira A, Hughes R, Carter G, Mitchell P. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(5):768–776.

54. Fricke TR, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Naduvilath TJ, Ho SM, Wong TY, Resnikoff S. Global prevalence of visual impairment associated with myopic macular degeneration and temporal trends from 2000 through 2050: systematic review, meta-analysis and modelling. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(7):855–862.
55. Yasushi Ikuno. Overview of the complications of high myopia.. January 2017, *Retina* 37(12):1
56. Ohno-Matsui K, Akiba M, Moriyama M, Ishibashi T. Retina in myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(14):R1–R13.
57. Parolini B, Palmieri M, Finzi A, Frisina R, Pinackatt S. High myopic traction maculopathy: a unifying framework for pathogenesis and guidelines for management. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(5):763–775.
58. Panozzo G, Parolini B, Frisina R, Gagliardi M, Doro D, Midena E. High myopic traction maculopathy: clinical features and surgical outcomes. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2021;10(1):5–14.
59. Fang Y, Du R, Nagaoka N, Ikuno Y, Ohno-Matsui K. OCT-based diagnostic criteria for posterior staphyloma in pathologic myopia. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(5):751–756.
60. Jonas JB, Ohno-Matsui K, Holbach L, Panda-Jonas S. Clinicopathological features of high myopia. *Eye (Lond)*. 2017;31(6):972–984.
61. Jonas JB, Ohno-Matsui K, Holbach L, Panda-Jonas S. Macular Bruch membrane defects and axial length: association with gamma zone and delta zone. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(2):291–298.
62. Jonas JB, Ohno-Matsui K, Spaide RF. Myopic maculopathy: current status and proposal for a classification system. *Ophthalmology*. 2017;124(5):737–747.
63. Curtin BJ. *The Myopias: Basic Science and Clinical Management*. New York: Harper & Row; 1985.
64. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496–500.
65. Fan H, Chen HY, Ma HJ, Chang Z, Yin HQ, Ng DS, Cheung CY, Hu S, Xiang X, Tang SB, Li SN. Reduced macular vascular density in myopic eyes. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130:445–451.
66. Moriyama M, Ohno-Matsui K, Hayashi K, Shimada N, Yoshida T, Tokoro T, Mochizuki M. A clinical survey of posterior staphyloma in pathologic myopia. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(3):405–417.e1.
67. Moriyama M, Ohno-Matsui K, Hayashi K, Shimada N, Yoshida T, Tokoro T,

- Mochizuki M. Morphology and long-term changes of peripapillary atrophy in high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(10):6225–6231.
68. Ohno-Matsui K, Akiba M, Moriyama M, Ishibashi T, Shimada N, Yoshida T, Tokoro T, Mochizuki M. Associations between shape of sclera and myopic retinochoroidal lesions in high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(8):4518–4525.
69. Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB, Cheung CMG, Saw SM, Verhoeven VJM, Yasuda M, Shinohara K, Tokoro T, Tano Y. International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(5):877–883.
70. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: myopia control with atropine 0.01% eyedrops. *Ophthalmology.* 2016;123(2):391–399.
71. Yam JC, Jiang Y, Tang SM, Law AKP, Chan JJ, Wong E, Ko STC, Young AL, Tham CC, Chen LJ, Pang CP. Low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine eye drops in myopia control. *Ophthalmology.* 2019;126(1):113–124.
72. Walline JJ, Greiner KL, McVey ME, Jones-Jordan LA. Multifocal contact lens myopia control. *Optom Vis Sci.* 2013;90(11):1207–1214.
73. Walline JJ, Lindsley K, Vedula SS, Cotter SA, Mutti DO, Twelker JD. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1)
74. Cho P, Cheung SW. Retardation of myopia in orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(11):7077–7085.
75. He J, Chen Q, Yin Y, Zhou H, Fan Y, Zhu J, Zou H, Xu X. Association between retinal microvasculature and optic disc alterations in high myopia. *Eye (Lond).* 2019;33(9):1494–1503.
76. He M, Xiang F, Zeng Y, Mai J, Chen Q, Zhang J, Smith W, Rose K, Morgan IG. Effect of time spent outdoors at school on the development of myopia among children in China: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(11):1142–1148.
77. He X, Jin P, Zou H, Xu X, Duan J, Lv B, Zhu J, Wen W. Macular vascular density in high myopia: An optical coherence tomography angiography study. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(9):1382-1388.
78. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):811–815.
79. Hwang YH, Yoo C, Kim YY. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness profiles in highly myopic eyes. *Eye (Lond).* 2017;31(4):511–517.
- 80.

81. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, Moriyama M, Kojima A, Ishibashi T, Yoshimura N, Tokoro T, Mochizuki M. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology*. 2010;117(8):1595–1611.
82. Fujimoto JG, Bouma BE, Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Lin CP, Puliafito CA. Principles of optical coherence tomography. In: Bouma BE, Tearney GJ, editors. *Handbook of Optical Coherence Tomography*. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 1–30.
83. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia*. 2000;2(1–2):9–25.
84. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(1):45–88.
85. Zhang M, Hwang TS, Campbell JP, Yin M, Huang D, Jia Y. Projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Biomed Opt Express*. 2016;7(3):816–828.
86. Zhang Z, Ma J, Zhang Q, Zheng H, Lu Y. Swept-source optical coherence tomography imaging of retinal and choroidal thickness in high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(14):OCT307–OCT313.
87. Flores-Moreno I, Lugo F, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Macular and peripapillary thickness in highly myopic eyes measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(2):314–323.
88. Flores-Moreno I, Lugo F, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Macular choroidal thickness profile in highly myopic eyes measured by swept-source OCT. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(2):305–313.e1.
89. Flores-Moreno I, Lugo F, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. The relationship between axial length and choroidal thickness in eyes with high myopia. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(2):314–319.e1.
90. Yasushi Ikuno I, Satoko Fujimoto, Yukari Jo, Tomoko Asai, Kohji Nishida . Choroidal thinning in high myopia measured by optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol*.2013;7:889-93.
91. Sayanagi K, Morimoto M, Ikuno Y, Tano Y. Spectral-domain optical coherence tomography of lamellar macular holes. *Ophthalmology*. 2010;117(1):83–92.
92. Shimada N, Ohno-Matsui K, Harino S, Yoshida T, Futagami S, Tokoro T, Mochizuki M. Clinical features of posterior staphyloma in eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(4):678–687.

93. Ruiz-Medrano J, Flores-Moreno I, Peña-García P, Montero JA, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Macular choroidal thickness profile in highly myopic eyes measured by swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2019;201:47–55.
94. Huang D, Jia Y, Gao SS, Lumbroso B, Rispoli M. Optical coherence tomography angiography using the optical microangiography algorithm. *Retina.* 2016;36 Suppl 1:S115–S129.
95. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178–1181.
96. Shimada N, Ohno-Matsui K, Harino S, Yoshida T, Futagami S, Tokoro T, Mochizuki M. Clinical features of posterior staphyloma in eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(4):678–687.
97. Lin F, Zhao Z, Li F, Qiu Z, Gao X, Song Y, Wang P, Xiong J, Cheng W, Hu K, Chen M, Liang X, Yu Y, Yang B, Yang C, Wang F, Tan M, Zhang X; GSHM Study Group. Longitudinal macular retinal and choroidal microvasculature changes in high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(15):1.
98. Lin L, Zhang X, Huang C, Zhang Z. Evaluation of retinal vascular density and related factors using OCTA in children and adolescents with myopia without maculopathy. *Int Med Res.* 2023 Jan;51(1)
99. Li M, Yang Y, Jiang H, Gregori G, Roisman L, Zheng F, Ke B, Qu D, Wang J. Retinal microvascular network and microcirculation assessments in high myopia. *Am J Ophthalmol.* 2017;174:56–67.
100. Li M, Yang Y, Jiang H, Gregori G, Roisman L, Zheng F, Wang J, Durbin M, Rosenfeld PJ. Retinal microvascular abnormalities in pathological myopia: an optical coherence tomography angiography study. *Am J Ophthalmol.* 2020;209:66–76.
101. Li M, Yang Y, Jiang H, Gregori G, Roisman L, Zheng F, Wang J, Durbin M, Rosenfeld PJ. Retinal microvascular network and microcirculation assessments by OCTA in high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(9):3757–3766.
102. Yang Y, Li X, Huang D, Sun X, Xing X, Zhang H, Lin J, Chen X. Changes of foveal avascular zone and retinal microvasculature in high myopia. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):350.
103. Yang Y, Wang J, Jiang H, Yang X, Feng L, Hu L, Wang L, Lu F, Shen M. Retinal microvasculature alteration in high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(13):6020–6030.

104. Coscas F, Glacet-Bernard A, Miere A, Caillaux V, Uzzan J, Lupidi M, et al. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion: evaluation of superficial and deep capillary plexa. *Am J Ophthalmol.* 2016;161:160–171.
105. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Cagini C, Fruttini D. Optical coherence tomography angiography during follow-up: qualitative and quantitative analysis of choroidal neovascularization membranes in exudative AMD. *Ophthalmology.* 2015;122(2):396–406
106. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous.* 2015;1:5.
107. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, Yokota H, Yoshida A. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(1):35–44.
108. Wang X, Jia Y, Spain R, Potsaid B, Liu JJ, Baumann B, Fujimoto JG, Huang D, Gerendas BS, Sadda SR, Schuman JS. Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(10):1228–1234.
109. Wang X, Jiang C, Kong X, Yu J, Sun X. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(5):1195–1202.
110. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, Huang D, Lin CP, Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett.* 1993;18(21):1864–1866.
111. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, Tan O, Klein ML, Flaxel CJ, Potsaid B, Liu JJ, Kraus MF, Hornegger J, Fujimoto JG. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(18):E2395–E2402.
112. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, Kraus MF, Subhash H, Fujimoto JG. Split- spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express.* 2012;20(4):4710–4725.
113. Lumbroso B, Rispoli M, Savastano MC. Optical coherence tomography angiography: a new vision in retinal diseases. *Dev Ophthalmol.* 2016;56:49–53.
114. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, Shi Y, Wang RK. Optical coherence tomography angiography: a comprehensive review of

- current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res.* 2017;60:66–100.
115. Roisman L, Zhang Q, Wang RK, Gregori G, Zhang A, Chen CL, Durbin MK, An L, Stetson PF, Rosenfeld PJ. Optical coherence tomography angiography of asymptomatic neovascularization in intermediate age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2016;123(6):1309–1319.
 116. Lavers HR, Zambarakji H. Optic coherence tomography imaging in choroidal tumors. *Eye (Lond).* 2018;32(2):266–277.
 117. Kuehlewein L, Bansal M, Lenis TL, Iafe NA, Sadda SR, Bonnin S, Sarraf D. Optical coherence tomography angiography of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(4):739–748.
 118. Chen S, Wang B, Dong N, Ren X, Zhang T, Xiao L. Macular measurements using spectral- domain optical coherence tomography in Chinese myopic children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:7410–7416.
 119. Chen W, Wang Z, Zhou X, Huang T, Zhang X. High myopia and the risk of pathologic myopia: a population-based study. *PLoS One.* 2014;9(12)
 120. Chen CL, Wang RK. Optical coherence tomography based angiography [OCT angiography]. *Biomed Opt Express.* 2016;7(5):1883–1902.
 121. Shiihara H, Sakamoto T, Yamashita T, Iwasaki M, Terasaki H, Yoshihara M, Murakami T. Measurement of the foveal avascular zone in high myopia using optical coherence tomography angiography. *PLoS One.* 2020;15(5)
 122. Lim LS, Cheung CMG, Mitchell P, Wong TY. Emerging evidence concerning the pathogenesis of myopic maculopathy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2021;49(2):212–221.
 123. Choi W, Moulton EM, Waheed NK, Adhi M, Lee B, Rosenfeld PJ, et al. Ultrahigh-speed swept- source OCT angiography in exudative AMD. *Ophthalmology.* 2015;122(11):2296–2303.
 124. Waheed NK, Duker JS. OCT angiography: technical principles and clinical applications in ophthalmology. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017;48(8):576–581.
 125. Ursula Schmidt-Erfurth, Amir Sadeghipour, Bianca S. Gerendas, Sebastian M. Waldstein, 138. Hrvoje Bogunović. Artificial intelligence in retina. *Progress in Retinal and Eye Research.* Volume 67, November 2018, Pages 1-29
 126. Choi W, Moulton EM, Waheed NK, Adhi M, Lee B, Rosenfeld PJ, et al. Ultrahigh-speed swept- source OCT angiography in exudative AMD. *Ophthalmology.* 2015;122(11):2296–2303.

127. Cheung CMG, Arnold AL, Bhandari V, Chia A, Cho P, Collins A, Sankaridurg P, Tan D, Troilo D, Wong TY, Wolfssohn JS, Ohno-Matsui K. Asia-Pacific Myopia Society White Paper. *Ophthalmology*. 2021;128(5):816–826.
128. Waheed NK, Duker JS. OCT angiography: technical principles and clinical applications in ophthalmology. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(8):576–581.
129. Ohno-Matsui K, Ikuno Y, Lai TYY, Cheung CMG. Diagnosis and treatment guideline for myopic choroidal neovascularization due to pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res*. 2018;63:92–106.
130. Ohno-Matsui K, Ikuno Y, Lai TYY, Cheung CMG. Updates on the pathologic changes in highly myopic eyes. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018;7(6):386–395.
131. Lu Y, He W, Sun X, Liu Y. Changes in choroidal and retinal thickness in high myopia: insights from OCT imaging. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1):52.
132. Tideman JW, Snabel MC, Tedja MS, van Rijn GA, Wong KT, Kuijpers RW, Verhoeven VJM, Klaver CCW. Association of axial length with risk of uncorrectable visual impairment for Europeans with myopia. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(12):1355–1363.
133. Ohno-Matsui K, Akiba M, Moriyama M, Ishibashi T, Shimada N, Yoshida T, Tokoro T, Mochizuki M. Associations between shape of sclera and myopic retinochoroidal lesions in high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(8):4518–4525.
134. Jonas JB, Ohno-Matsui K, Panda-Jonas S. Myopia: anatomic changes and consequences for its etiology. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(6):508–515.
135. Jonas JB, Ohno-Matsui K, Spaide RF. Pathologic myopia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(4):286–294.
136. 2017;6(4):286–294.
137. Huang Wei Hsiang 1, Kyoko Ohno-Matsui, Noriaki Shimada, Kengo Hayashi, Muka Moriyama, Takeshi Yoshida, Takashi Tokoro, Manabu Mochizuki .Clinical characteristics of posterior staphyloma in eyes with pathologic myopia *Am J Ophthalmol* 2008 Jul;146(1):102-110
138. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (ATOM2 study). *Ophthalmology*. 2016;123(2):240–249.
139. Walline JJ, Greiner KL, McVey ME, Jones-Jordan LA. Multifocal contact lens myopia control. *Optom Vis Sci*. 2015;92(3):347–352.

140. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res.* 2018;64:1–55.
141. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, Sadda SR, Sarraf D, Spaide RF, Staurenghi G, Freund KB, Puliafito CA, Rosenfeld PJ, Waheed NK. The International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) panel. *Ophthalmology.* 2014;121(7):1572–1578.
142. Wang Y, Li Y, Zhang X, Wang J, Zhang Y. Evaluation of central foveal thickness and axial length in different degrees of myopia. *Ophthalmic Res.* 2019;62(2):67–73.
143. Flores-Moreno I, Lugo F, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. The relationship between axial length and choroidal thickness in eyes with high myopia. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(2):314–319.e1.
144. Ikuno Y, Tano Y. Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:889–893.
145. Ohno-Matsui K, Lai TYY, Lai CC, Cheung CMG. Updates of pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res.* 2016;52:156–187.
146. Liu X, Shen M, Yuan Y, Yin Y, Zhu D, Xu A, Lu F. Morphologic changes in the retina and choroid associated with axial elongation in myopic children. *Retina.* 2019;39(3):580–587.
147. Jonas JB, Ohno-Matsui K, Holbach L, Panda-Jonas S. Retinal pigment epithelium atrophy, choriocapillaris dropout, and secondary choroidal neovascularization in high myopia. *Eye (Lond).* 2017;31(6):972–984.
148. Wong TY, Ferreira A, Hughes R, Carter G, Mitchell P. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(5):768–776.
149. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, Greenfield DS. Determination of normal retinal nerve fiber layer thickness using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2007;114(6):1046–1052.
150. Savini G, Barboni P, Parisi V, Carbonelli M. The influence of axial length on retinal nerve fibre layer thickness and optic disc size measurements by spectral-domain OCT. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):57–61.
151. Parvaresh MM, Falavarjani KG, Modarres M, Nazari H, Hashemi H, Aghamohammadi F, Sarrafpour S. Retinal nerve fiber layer thickness in high myopia: a comparative study. *J Ophthalmic Vis Res.* 2015;10(4):384–388.
152. Liu S, Li H, Dai X, Zheng C, Zhang X, Li J. Effect of axial length on retinal

- nerve fiber layer thickness measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Eye (Lond)*. 2015;29(12):1481–1487.
153. Leung CK, Mohamed S, Leung KS, Cheung CY, Chan SL, Cheng DK, Leung GY, Rao SK, Lam DS. Retinal nerve fiber layer measurements in myopia: an optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(12):5171–5176.
154. Kang SH, Hong SW, Im SK, Lee SH, Ahn MD. Effect of myopia on the thickness of the retinal nerve fiber layer measured by Cirrus HD optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(8):4075–4083.
155. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, Greenfield DS. Determination of normal retinal nerve fiber layer thickness using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1046–1052.
156. Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB, Cheung CMG, Saw SM, Verhoeven VJM, Klaver CCW. Pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res*. 2016;51:156–186.
157. Wang YX, Pan Z, Zhao L, You QS, Xu L, Jonas JB. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in Chinese children: The Beijing Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(8):18.
158. Akagi T, Ikeda HO, Yoshimura N. Microvascular dropouts in glaucomatous eyes detected by OCT angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(7):2952–2960.
159. Jung KI, Lim JI, Lee JH, Park CK. Factors affecting retinal microvasculature in myopia: Optical coherence tomography angiography study. *Sci Rep*. 2020;10(1):18310.
160. Liu Y, Chu Z, Zhang Q, Wang J, Chen C, Jia Y, Huang D. Vessel density and thickness of superficial and deep capillary plexuses in high myopia: A widefield optical coherence tomography angiography study. *Am J Ophthalmol*. 2022;237:196–206.
161. Jonas JB, Ohno-Matsui K, Panda-Jonas S. Myopia: anatomic changes and consequences for its etiology. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2014;3(4):167–172.
162. Ikuno Y. Overview of the complications of high myopia. *Retina*. 2013;33(3):234–240.
163. Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB, Cheung CMG, Saw SM, Verhoeven VJM, Klaver CCW. International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(5):877–883.
164. Si JK, Wang Y, Shi J, Chen Y, Shen Y, Liu L. Evaluation of the microvascular changes in high myopia with optical coherence tomography angiography. *Int J Ophthalmol*. 2024;17(2):112–118.
165. Abdellah MM, Amer AA, Eldaly ZH, Anber MA. Optical coherence

- tomography angiography of the macula of high myopia in children and adolescents. *Int J Retina Vitreous*. 2024;10:17.
166. Liu M, Wang P, Hu X, Zhu C, Yuan Y, Ke B. Myopia-related stepwise and quadrant retinal microvascular alteration and its correlation with axial length. *Eye (Lond)*. 2021;35:2196–2205.
167. Moon CH, Lee HJ, Kang HG, Kim H, Kim SJ. Widefield optical coherence tomography angiography in highly myopic eyes: comparison of retinal microvascular parameters. *Ophthalmol Retina*. 2023;7(2):128–136
168. Yang Y, Wang J, Jiang H, Yang X, Feng L, Hu L, Wang L, Lu F, Shen M. Retinal microvasculature alteration in high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(13):6020–6030.
169. Benavente-Perez A. Evidence of vascular involvement in myopia: a review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1112996.
170. Meng W, Butterworth J, Malecaze F, Calvas P. Axial length of myopia: a review of current research. *Ophthalmologica*. 2011;225:127–134.
171. Guo Y, Sung MS, Park SW. Assessment of superficial retinal microvascular density in healthy myopia. *Int Ophthalmol*. 2019;39:1861–1870.
172. Scarinci F, Nesper PL, Fawzi AA. Deep retinal capillary nonperfusion is associated with photoreceptor disruption in diabetic macular ischemia. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:129–138.
173. Garrity ST, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR. Association of parafoveal nonperfusion with photoreceptor disruption in diabetic macular ischemia. *Am J Ophthalmol*. 2017;181:64–74.
174. Yao H, Xin D, Li Z. The deep vascular plexus density is closely related to myopic severity. *Ophthalmic Res*. 2022;65(4):455–465.
175. Akyol N, Kükner AS, Ozdemir T, Esmerligil S. Choroidal and retinal blood flow changes in degenerative myopia. *Can J Ophthalmol*. 1996;31:113–119.
176. Al-Sheikh M, Phasukkijwatana N, Dolz-Marco R, Rahimi M, Iafe NA, Freund KB, Sadda SR. Quantitative OCT angiography of the retinal microvasculature and the choriocapillaris in myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:2063–2069.
177. Fan W, Wang K, Jiang Y, Chen W, Wang Y, Yu M. Quantitative evaluation of macular microvascular in high myopia using optical coherence tomography angiography. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(11):1750–1755.
178. Lin F, Zhao Z, Li F, Guo X, Li M, Li J, Zeng J, Yang X, Lu F, Zhang Y, Wang

- J, Shen M. Longitudinal macular retinal and choroidal microvasculature changes in high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(15):1.
179. He J, Chen Q, Yin Y, Zheng Y, Zhu J, Ma H, Zhu D, Lu F. Evaluation of parafoveal microvascular changes in high myopia using swept-source OCTA. *Eye.* 2019;33:1491–1498.
180. Samara WA, Say EA, Khoo CTL, Higgins TP, Magrath GN, Ferenczy S, Shields CL. Correlating foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using OCT angiography. *Am J Ophthalmol.* 2017;177:29–40.
181. Yu J, Jiang C, Wang X, Zhu L, Gu R, Xu H, Sun X. Macular perfusion in high myopia using optical coherence tomography angiography. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246468.
182. Li M, Yang Y, Jiang H, Gregori G, Roisman L, Zheng F, Ke B, Xiao Y, Wang J, Chen C, Rosenfeld PJ. Retinal microvascular density in pathological myopia: an OCTA study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(13):5040–5046.
183. Shimada N, Ohno-Matsui K, Harino S, Yoshida T, Futagami S, Tokoro T, Mochizuki M. Clinical features of posterior staphyloma in eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(4):678–687.
184. Li Z, Zhao M, Wei W, Zheng H, Chen X. Peripapillary vessel density in young myopic eyes evaluated by optical coherence tomography angiography. *J Glaucoma.* 2017;26(2):e73–e78.
185. Liu M, Wang P, Hu X, Zhu C, Yuan Y, Ke B. Myopia-related stepwise and quadrant retinal microvascular alteration and its correlation with axial length. *Eye (Lond).* 2021;35:2196–2205.
186. Moon CH, Lee HJ, Kang HG, Kim H, Kim SJ. Widefield optical coherence tomography angiography in highly myopic eyes: comparison of retinal microvascular parameters. *Ophthalmol Retina.* 2023;7(2):128–136.
187. Suwan Y, Xiao D, Geyman LS, Vurgese S, Tantraworasin A, Wang J, Huang D, Jia Y. Reduced retinal microvascular density in high myopia revealed by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(6):6.
188. Milani P, Montesano G, Rossetti L, Bergamini F, De Cillà S, Cattaneo J, Staurenghi G. Optical coherence tomography angiography in healthy subjects and in patients affected by primary open-angle glaucoma: a comparison of flow area measurements. *PLoS One.* 2018;13(10):e0206110.
189. Li Z, Li M, Zong Y, Liu P, Liu L, Sun Y. Changes in peripapillary and macular

- vessel density in high myopia detected using optical coherence tomography angiography. *Ophthalmic Res.* 2021;64(6):884–892.
190. Liu X, Wu J, Zhong Y. Peripapillary vessel density in myopic eyes: an optical coherence tomography angiography study. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(3):474–479.
191. Suwan Y, Fard MA, Geyman LS, Tantraworasin A, Chui TY, Rosen RB. Peripapillary perfused capillary density in high myopia using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol.* 2019;208:66–75.
192. Li M, Yang Y, Jiang H, Xu L, Gregori G, Roisman L, Zheng F, Wang J, Rosenfeld PJ. Peripapillary vessel density in myopic eyes measured by optical coherence tomography angiography. *Sci Rep.* 2021;11(1):6548.
193. Wang X, Kong X, Jiang C, Li M, Sun X. Correlation between optic disc vessel density and visual field in primary open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(5):1195–1202.
194. Ohno-Matsui K, Ikuno Y, Lai TYY, Cheung CMG. Diagnosis and treatment guideline for myopic choroidal neovascularization due to pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res.* 2018;63:92–106.
195. Savini G, Barboni P, Parisi V, Carbonelli M. The influence of axial length on retinal nerve fibre layer thickness and optic disc size measurements by spectral-domain OCT. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):57–61.
196. Shimada N, Ohno-Matsui K, Harino S, Yoshida T, Futagami S, Tokoro T, Mochizuki M. Clinical features of posterior staphyloma in eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(4):678–687.
197. Flores-Moreno I, Ruiz-Medrano J, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Macular choroidal thickness profile in highly myopic eyes measured by swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2019;201:47–55.
198. Moriyama M, Ohno-Matsui K, Hayashi K, Shimada N, Yoshida T, Tokoro T, Mochizuki M. Optical coherence tomography analysis of peripapillary atrophy in eyes with pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(11):6200–6214.
199. Kim TW, Park KH, Kim DM. The relationship between peripapillary atrophy and glaucoma in myopic eyes. *Ophthalmology.* 2016;123(2):362–370.
200. Shoji T, Sato H, Ishikawa H, Yoshikawa Y, Takahashi M. Assessment of macular and peripapillary microvasculature in myopic eyes using OCT angiography. *PLoS One.* 2017;12(9):e0183520.

201. Chihara E, Komatsu H, Takahashi H, Tanaka M. Optic disc shape in normal and highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(2):355–360.
208. Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(1):45–50.
202. Zhang Z, Wang J, Chen Z, Zhao C, Xu G. Analysis of macular microvascular structure in high myopia using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(1):101–108.
203. Kim JH, Lee SH, Han JY, Kang HG, Byeon SH, Kim SS, Koh HJ, Lee SC. Comparison of individual retinal layer thicknesses between highly myopic eyes and normal control eyes using retinal layer segmentation analysis. *Sci Rep.* 2019;9:14000.

Prilog 1. Obaveštenje za učesnike u studiji

Poštovani,

Vaše učešće u ovom ispitivanju je isključivo dobrovoljno i u svakom trenutku možete odustati od pregleda. Podaci dobijeni tokom ovog pregleda imaju za cilj uočavanje promena na nervnim vlaknima optičkog diska kao i na nekim krvnim sudovima očnog dna, a biće korišćeni u sklopu doktorske disertacije "Značaj optičke koherentne tomografije sa angiografijom u detekciji i analizi mikrovaskularnih promena optičkog diska i makule kod pacijenata sa miopijom".

Sam pregled predstavlja neinvazivnu metodu i absolutno je neškodljiv za Vaš vid i funkciju Vaših očiju. U sklopu samog pregleda bićete detaljno pregledani od strane vašeg oftalmologa.

Podaci dobijeni ovim pregledima biće korišćeni za izradu doktorke disertacije i drugim stručnim radovima, ali Vaš identitet neće biti ugrožen.

Hvala na saradnji,

Dr Marija Cvetanović

Prilog 2. Pristanak

Protokol ispitivanja

Istraživanje “Značaj optičke koherentne tomografije sa angiografijom u detekciji i analizi mikrovaskularnih promena optičkog diska i makule kod pacijenata sa miopijom” obaviće se na ispitanicima-dobrovoljcima u skladu sa svim primenljivim smernicama, čiji je cilj da osiguraju pravilno sprovođenje i sigurnost osoba koje učestvuju u ovom naučnom istraživanju, uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Srbije.

U toku ovog istraživanja ispitanici će proći kompletno ispitivanje u okviru miopije i procenu i analizu promena koje ista sa sobom nosi, a u smislu stanja vidnog živca, makule, vaskulature retine i vidne funkcije što će biti od velikog značaja u praćenju njihove osnovne bolesti.

Svi podaci, identitet ispitanika (zdravog ili pacijenata) uvek će ostati anoniman i neće se otkrivati nikakve informacije o ispitanicima.

U Nišu,

Istraživač
Dr Marija Cvetanović

Ispitanik

JMBG _____

Prilog 3. Osnovni oftalmološki registar

OSNOVNI PODACI O PACIJENTU/ISPITANIKU

Pacijent br. _____

Datum _____

Ime i prezime

Starost/JMBG	
Pol	M Ž
Br. telefona	
Dijagnoza	

Porodična anamneza:

OFTALMOLOŠKI NALAZ

	OD	OS
Refrakcija	Sph _____ Cyl _____ ax __	Sph _____ Cyl _____ ax __
BCVA		
LAX		
CCT		
IOP(mmHg)		
Nalaz na fundusu		
C\D ratio		

Udružen nalaz na oku:

ZAMUĆENJE PROVIDNIH MEDIJA		
	OD	OS
ROŽNJACA		
SOČIVO		
CV		

NALAZ OCT

	OD	OS
RNFL Avg		
RNFL nasal		
RNFL temp.		
RNFL sup.		
RNFL inf		
C/D area r.		
C/D V ratio		
Rim Area (mm)		
GCC Avg		
GCC Sup		
GCC Inf		

NALAZ OCTA

	OD	OS
FAZ površina		
FAZ obim		
FAZ AI		
FDS		
FDD		
VD/SCP		
VD/DCP		
RPC(
DPVD		
WI		
ID		
PP		
Sup.		
Inf.		

BIOGRAFIJA AUTORA

Marija Veselinović rođena je 24.maja 1984. godine u Nišu, gde je kao nosilac Vukove diplome završila osnovnu školu " Ćele Kula" a zatim i gimnaziju " Stevan Sremac ". Medicinski fakultet u Nišu je upisala školske 2003/04, diplomirala je juna 2009.godine sa prosečnom ocenom 9,69. U toku studija je nagrađivana na studentksim kongresima i obavila je internacionlni trening u trajanju od mesec dana u Meksiku. Bila je stipendista finansirana od strane Fonda za mlade talente Republike Srbije za školsku 2008-09 godinu.

Stručni lekarski ispit položila je decembra 2009.godine.Od novembra 2011. godine započela je radni odnos na Klinici za oftalmologiju Univerzitetskog Kliničkog centra u Nišu. Zvanje specijaliste oftalmologije stiče 2016.godine sa položenom najvišom ocenom. Tokom specijalizacije i na dalje obavila je veliki broj usavršavanja iz oblasti hirurgije katarakte i kontaktologije, kao i usavršavanje iz oblasti refraktivne hirurgije.

Član je Lekarske komore Srbije i Srpskog lekarskog društva, kao i Evropskog udruženja za kataraktu i refraktivnu hirurgiju.Takođe je član i deo odbora za Jugoistočnu Srbju ispred Udruženja hirurga katarakte i refraktivnih hirurga Srbije.

Autor je i koautor u brojnim vodećim domaćim i inostranim naučnim časopisima.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

ЗНАЧАЈ ОПТИЧКЕ КОХЕРЕНТНЕ ТОМОГРАФИЈЕ СА АНГИОГРАФИЈОМ У ДЕТЕКЦИЈИ И АНАЛИЗИ МИКРОВАСКУЛАРНИХ ПРОМЕНА ОПТИЧКОГ ДИСКА И МАКУЛЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА МИОПИЈОМ

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:

Др Марија Д. Веселиновић

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

**ЗНАЧАЈ ОПТИЧКЕ КОХЕРЕНТНЕ ТОМОГРАФИЈЕ СА АНГИОГРАФИЈОМ У
ДЕТЕКЦИЈИ И АНАЛИЗИ МИКРОВАСКУЛАРНИХ ПРОМЕНА ОПТИЧКОГ
ДИСКА И МАКУЛЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА МИОПИЈОМ**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:

Др Марија Д. Веселиновић

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

ЗНАЧАЈ ОПТИЧКЕ КОХЕРЕНТНЕ ТОМОГРАФИЈЕ СА АНГИОГРАФИЈОМ У ДЕТЕКЦИЈИ И АНАЛИЗИ МИКРОВАСКУЛАРНИХ ПРОМЕНА ОПТИЧКОГ ДИСКА И МАКУЛЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА МИОПИЈОМ

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:

Др Марија Д. Веселиновић