

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Vera Jelušić

**UTJECAJ MORFOLOŠKIH ORBITALNIH PROMJENA NA
RETINALNE KRVOŽILNE SLOJEVE KOD BOLESNIKA S
DISTIROIDNOM ORBITOPATIJOM**

Doktorski rad

Osijek, 2026. godina

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Vera Jelušić

**UTJECAJ MORFOLOŠKIH ORBITALNIH PROMJENA NA
RETINALNE KRVOŽILNE SLOJEVE KOD BOLESNIKA S
DISTIROIDNOM ORBITOPATIJOM**

Doktorski rad

Osijek, 2026. godina

Mentor rada: izv. prof. Jelena Juri Mandić, dr. med., specijalist oftalmologije, subspecijalist kirurgije vjeđa i orbite

Komentor rada: izv. prof. prim. dr. sc. Dubravka Biuk, dr. med., specijalist oftalmologije, subspecijalist glaukomatolog

Rad ima 90 listova, 45 tablica i 18 slika.

PREDGOVOR RADU

Ova je doktorska disertacija proizašla iz višegodišnjeg rada i interesa za kompleksnu patofiziologiju distiroidne orbitopatije, svakodnevnu evaluaciju bolesnika s različitim kliničkom prezentacijom, donošenje terapijskih odluka te dugotrajno praćenje bolesnika s ovom složenom bolešću. Istraživanje utjecaja strukturnih promjena orbite na krvožilne slojeve mrežnice predstavlja izazovno, ali iznimno važno područje suvremene oftalmologije i endokrinologije, s ciljem boljeg razumijevanja bolesti i unapređenja dijagnostičkih i terapijskih pristupa.

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Jeleni Juri Mandić, koja me kroz godine rada strpljivo vodila, nesebično prenosila znanje i iskustvo te me uvela u ključne aspekte dijagnostike i liječenja orbitopatija. Njezina stručnost, predanost i entuzijizam bili su trajna inspiracija i motivacija za izradu ove disertacije. Zahvaljujem i komentorici, prof. prim. dr. sc. Dubravki Biuk, na kontinuiranoj podršci, stručnim savjetima i ohrabrenju tijekom svih faza istraživanja.

Veliku zahvalnost upućujem dr. sc. Zdravki Krivdić Dupan, čija je neuroradiološka ekspertiza bila neprocjenjiva u interpretaciji slikovnih nalaza, kao i njezinom timu koji je tijekom cijelog procesa pružao stručnu i kolegijalnu podršku. Posebno želim istaknuti dr. Ivanku Maduna, mladu i iznimno perspektivnu liječnicu, koja je svojim nesebičnim zalaganjem, trudom i vremenom značajno doprinijela izradi ove disertacije.

Ovaj rad ne bi bio moguć bez suradnje svih navedenih mentora i kolega, čija su podrška, znanje i poticaj ostavili dubok trag u mom profesionalnom razvoju.

Sve prikazane slike potječu iz vlastite arhive autorice i objavljene su uz informirani pristanak bolesnika, u skladu s relevantnim etičkim načelima i propisima o zaštiti osobnih podataka

SADRŽAJ

POKRATE	IV
POPIS TABLICA	VI
POPIS SLIKA.....	IX
1. UVOD.....	1
1.1. Autoimune bolesti štitnjače	1
1.2. Distiroidna ili Gravesova orbitopatija.....	2
1.2.1. Uvod u problematiku distiroidne orbitopatije.....	2
1.2.2. Povijesni pregled i terminologija distiroidne orbitopatije	4
1.2.3. Značaj bolesti u endokrinologiji i oftalmologiji	4
1.2.4. Epidemiologija i prirodni tijek distiroidne orbitopatije	5
1.2.5. Rizični čimbenici za razvoj i progresiju distiroidne orbitopatije.....	7
1.2.6. Procjena aktivnosti i proširenosti distiroidne orbitopatije	8
1.2.7. Patofiziologija distiroidne orbitopatije	10
1.3. Morfološke orbitalne promjene kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom	11
1.3.1. Fenotipovi distiroidne orbitopatije.....	12
1.4. Dijagnostika distiroidne orbitopatije	13
1.4.1. Primjena magnetske rezonancije u procjeni morfoloških orbitalnih promjena	14
1.4.2. OCT angiografija u procjeni retinalnih promjena.....	15
1.5. Liječenje distiroidne orbitopatije	16
2. HIPOTEZA	18
3. CILJ ISTRAŽIVANJA	19
4. METODE I ISPITANICI.....	20
4.1. Ustroj studije.....	20
4.2. Ispitanici.....	20

4.3.	Metode	20
4.3.1.	Klinička procjena.....	20
4.3.2.	OCT angiografsko snimanje makularnog područja	21
4.3.3.	Snimanje magnetske rezonancije orbitalnog područja	23
4.4.	Izračun veličine uzorka	28
4.5.	Statističke metode	28
5.	REZULTATI	30
5.1.	Opća obilježja ispitanika.....	30
5.2.	Klinička obilježja bolesnika s distiroidnom orbitopatijom.....	31
5.3.	Razlike u gustoći površinskih i dubokih krvnih žila (OCTA) između kontrolne skupine i skupine bolesnika s distiroidnom orbitopatijom	37
5.4.	Nalazi magnetske rezonancije orbita u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom	38
5.5.	Usporedba obilježja bolesnika s distiroidnom orbitopatijom prema MR fenotipu (analize na razini oka)	40
5.6.	Povezanost kliničkih, laboratorijskih i MR pokazatelja s OCTA pokazateljima	56
5.6.1.	Povezanost kliničkih pokazatelja s OCTA pokazateljima	56
5.6.2.	Povezanost laboratorijskih pokazatelja s OCTA pokazateljima.....	57
5.6.3.	Povezanost MR nalaza s OCTA pokazateljima	58
5.7.	Povezanost zadebljanja ekstraokularnih mišića s gustoćom površinskih i dubokih retinalnih krvožilnih slojeva kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom.....	62
5.8.	Povezanost povećanja volumena orbitalne masti s gustoćom površinskih i dubokih retinalnih krvožilnih slojeva kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom.....	66
5.9.	Povezanost stupnja upale prema CAS-u s gustoćom površinskih i dubokih krvnih žila kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom.....	69
6.	RASPRAVA	73
6.1.	Obilježja ispitanika i rizični čimbenici	73

6.1.1.	Demografska obilježja ispitanika.....	73
6.1.2.	Povezanost između nastanka distiroidne bolesti i orbitopatije	74
6.1.3.	Klinička obilježja i proširenost distiroidne orbitopatije	74
6.1.4.	Biokemijski parametri distiroidne orbitopatije.....	76
6.2.	Mikrovaskularne promjene	77
6.2.1.	Povezanost distiroidne orbitopatije s hemodinamskim promjenama	77
6.3.	Uloga OCTA u dijagnostici mikrovaskularnih promjena.....	77
6.4.	Čimbenici povezani s gustoćom retinalnih krvnih žila.....	78
6.5.	Povezanost CAS-a, morfoloških orbitalnih promjena i gustoće retinalnih krvnih žila .	80
6.6.	Morfološke promjene orbite i fenotipska obilježja bolesti	81
6.7.	Limitacije	83
7.	ZAKLJUČCI.....	84
8.	SAŽETAK	85
9.	SUMMARY	87
10.	LITERATURA	89
11.	ŽIVOTOPIS.....	103

POKRATE

anti-TPO - engl. *Anti-Thyroid Peroxidase antibodies*, protutijela na tireoidnu peroksidazu

BFI - engl. *Blood flow* indeks, indeks protoka krvi

CAD - engl. *Computer Aided Design*, računalni modeli

CAS - engl. *Clinical Activity Score*, indeks kliničke aktivnosti

CDFI - engl. *Colour Doppler flow imaging*, mjerenje protoka kolor dopler metodom

CI - engl. *Confidence Interval*, raspon pouzdanosti

CT - engl. *Computed Tomography*, kompjuterizirana tomografija

DICOM - engl. *Digital Imaging and Communications in Medicine*

DON - distiroidna optička neuropatija

ETDRS - engl. *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*

EUGOGO - engl. *European Group on Graves Orbitopathy*, Europsko društvo za liječenje Gravesove orbitopatije

FAZ - foveolarna avaskularna zona

ft3 - engl. *Free Triiodothyronine*, slobodni trijodtironin

ft4 - engl. *Free Thyroxine*, slobodni tiroksin

GB - Gravesova bolest

GO - Gravesova ili distiroidna orbitopatija

HDL - engl. *high-density* lipoprotein, lipoprotein visoke gustoće

HLA - humani leukocitni antigen

IGF-1 - engl. *Insulin-like Growth Faktor -1*, inzulinu sličan čimbenik rasta 1

IOT - intraokularni tlak

LDL - engl. *low-density* lipoprotein, lipoproteina niske gustoće

mmHg - milimetri žive

MR - magnetska rezonancija

NOSPECS - engl. N - *No signs or symptoms*, O - *Only signs*, S- *Soft tissue involvement*, P - *Proptosis*, E - *Extraocular muscle involvement*, C - *Corneal involvement*, S - *Sight loss*, bez znakova ili simptoma bolesti, prisutni samo znakovi na vjeđama, zahvaćenost mekih tkiva, proptoza, ograničenje pokretljivosti oka, zahvaćenost rožnice, gubitak vida

OCT - engl. *Optical Coherence Tomography*, optička koherentna tomografija

OCTA - engl. *Optical Coherence Tomography Angiography*, optička koherentna tomografska angiografija

PACS - engl. *Picture Archiving and Communication System*, sustav za arhiviranje i prijenos slika

PI3K - engl. *Phosphoinositide 3-kinase*, fosfoinozimid-3-kinaza

Ras/Raf/MEK - engl. Ras (*Rat Sarcoma viral oncogene homolog*), Raf (*Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*), and MEK (*Mitogen-activated protein kinase*)

Rho - Spearmanov koeficijent korelacije

ROI - engl. *region of interest*, regija od interesa

SPSS - engl. *Statistical Package for the Social Sciences*, statistički paket

SSADA - engl. *split-spectrum amplitude-decorrelation angiography*

TED - engl. *Thyroid Eye Disease*, bolest oka povezana sa štitnjačom

TRAb - engl. *Thyrotropin Receptor Antibody*, autoprotutijela usmjerena protiv TSH receptora

TSH - tireotropin ili tiroidni stimulirajući hormon

VISA - engl. *Vision, Inflammation, Strabismus and Appearance*, vid, upala, strabizam i izgled

β - regresijski koeficijent

POPIS TABLICA

Tablica 5.1. Raspodjela ispitanika prema spolu u kontrolnoj skupini i bolesnicima s distiroidnom orbitopatijom.....	30
Tablica 5.2. Razlike u dobi između kontrolne skupine i bolesnika s distiroidnom orbitopatijom	30
Tablica 5.3. Trajanje i klinički tijek Gravesove bolesti i orbitopatije u bolesnika (n = 51)	31
Tablica 5.4. Klinički znakovi aktivnosti bolesti (n = 102)	31
Tablica 5.5. Pridruženi očni pokazatelji i indeks kliničke aktivnosti (CAS) (n = 102).....	32
Tablica 5.6. Raspodjela očiju prema aktivnosti bolesti (CAS skupine) (n = 102)	32
Tablica 5.7. Vidna funkcija i obilježja prednjeg segmenta oka (n = 102).....	32
Tablica 5.8. Najčešća klinička obilježja distiroidne orbitopatije (n = 102).....	33
Tablica 5.9. Terapija bolesti štitnjače i specifično liječenje bolesnika s distiroidnom orbitopatijom (n = 51).....	33
Tablica 5.10. Komorbiditeti, terapija i životne navike bolesnika s distiroidnom orbitopatijom (n = 51)	34
Tablica 5.11. Laboratorijski nalazi u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom (n = 51)	34
Tablica 5.12. Razlike u lipidnom statusu s obzirom na aktivnost bolesti (CAS) (analiza na razini oka) (n = 102)	35
Tablica 5.13. Razlike u hormonskom statusu s obzirom na aktivnost bolesti (CAS) (analiza na razini oka) (n = 102)	35
Tablica 5.14 Povezanost lipidnog statusa s indeksom kliničke aktivnosti (CAS) (n = 102).....	36
Tablica 5.15. Povezanost pušenja, hiperlipidemije, arterijske hipertenzije i tireoidnog stanja s aktivnost bolesti (CAS) (n = 102).....	36
Tablica 5.16. Razlike u gustoći površinskih krvnih žila između kontrolne skupine i bolesnika s distiroidnom orbitopatijom	37
Tablica 5.17. Razlike u gustoći dubokih krvnih žila između kontrolne skupine i bolesnika s distiroidnom orbitopatijom	38
Tablica 5.18. Orbitalni MR nalazi po oku u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom (n = 102) ...	39
Tablica 5.19. Raspodjela MR fenotipova orbite u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom (n = 102).....	39
Tablica 5.20. Raspodjela MR fenotipova prema spolu i strani oka (analiza na razini oka) (n = 102).....	40

Tablica 5.21. Raspodjela proširene klasifikacije MR fenotipova prema spolu i strani oka (analiza na razini oka) (n = 102).....	40
Tablica 5.22. Dob, obilježja tijeka bolesti i lipidni status u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom prema klasifikaciji MR fenotipa (n = 102)	41
Tablica 5.23. Dob, obilježja tijeka bolesti i lipidni status prema proširenoj klasifikaciji MR fenotipa (analiza na razini očiju) (n = 102).....	42
Tablica 5.24. Aktivnost bolesti prema MR fenotipu u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom (analiza na razini oka) (n = 102).....	43
Tablica 5.25. Aktivnost bolesti u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom prema proširenoj klasifikaciji MR fenotipa (n = 102)	44
Tablica 5.26. Klinički očni nalaz i životne navike u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom (n = 102).....	45
Tablica 5.27. Oftalmološki status i životne navike u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom prema proširenoj klasifikaciji MR fenotipa (n = 102)	45
Tablica 5.28. Klinička obilježja prema MR fenotipu (n = 102)	46
Tablica 5.29. Klinička obilježja po MR fenotipu u proširenoj klasifikaciji (n = 102)	47
Tablica 5.30. Orbitalni MR kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom prema klasifikaciji MR fenotipa (n = 102)	48
Tablica 5.31. Orbitalni MR kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom prema proširenoj klasifikaciji MR fenotipa	49
Tablica 5.32. Gustoća površinskih retinalnih krvožilnih slojeva po MR fenotipu (n = 102)	51
Tablica 5.33. Gustoća površinskih retinalnih krvožilnih slojeva po MR fenotipu u proširenoj klasifikaciji.....	52
Tablica 5.34. Gustoća dubokih retinalnih krvožilnih slojeva i fovealne avaskularne zone po MR fenotipu	53
Tablica 5.35. Gustoća dubokih retinalnih krvožilnih slojeva i fovealne avaskularne zone po MR fenotipu u proširenoj klasifikaciji	54
Tablica 5.36. Povezanost kliničkih pokazatelja s OCTA obilježjima (Spearmanov koeficijent korelacije)	56
Tablica 5.37. Povezanost lipidnog statusa s OCTA obilježjima (Spearmanov koeficijent korelacije)	57

Tablica 5.38. Povezanost MR obilježja s OCTA obilježjima (Spearmanov koeficijent korelacije)	58
Tablica 5.39. Povezanost volumetrijskih MR obilježja s OCTA obilježjima (Spearmanov koeficijent korelacije)	60
Tablica 5.40. Povezanost volumena ekstraokularnih mišića s gustoćom površinskih i dubokih retinalnih krvožilnih slojeva (linearna regresijska analiza)	63
Tablica 5.41. Povezanost omjera volumena ekstraokularnih mišića i ukupnog volumena orbite s gustoćom površinskih i dubokih retinalnih krvožilnih slojeva (linearna regresijska analiza).....	64
Tablica 5.42. Povezanost volumena orbitalnog masnog tkiva dobiven MR segmentacijom s gustoćom površinskih i dubokih retinalnih krvožilnih slojeva (linearna regresijska analiza).....	66
Tablica 5.43. Povezanost omjera volumena orbitalnog masnog tkiva i ukupnog volumena orbite kod pacijenata s distiroidnom orbitopatijom s gustoćom površinskih i dubokih retinalnih krvožilnih slojeva (linearna regresijska analiza)	68
Tablica 5.44. Povezanost stupnja upale prema CAS-u s gustoćom retinalnih krvožilnih slojeva kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom	70
Tablica 5.45. Povezanost aktivne bolesti prema CAS klasifikaciji s gustoćom površinskih i dubokih krvnih žila bolesnika s distiroidnom orbitopatijom (linearna regresija).....	71

POPIS SLIKA

Slika 1. Shematski prikaz autoimune upalne bolesti štitnjače i distiroidne orbitopatije s naglaskom na autoprotutijela protiv receptora za tireotropin usmjerena prema endokrinom organu i udaljenim ciljnim tkivima	2
Slika 2. Bolesnica s neaktivnim oblikom distiroidne orbitopatije i značajnom hipotropijom desnoga oka.....	3
Slika 3. Bolesnica s aktivnom distiroidnom orbitopatijom i umjerenim oblikom proširenosti bolesti.....	3
Slika 4. Tijek distiroidne orbitopatije i terapijske mogućnosti (Rundleova krivulja)	6
Slika 5. Bolesnica s retrakcijom gornje desne vjeđe (blagi neaktivni oblik distiroidne orbitopatije)	9
Slika 6. Bolesnica s edemom i eritemom vjeđa te kemozom obostrano (teški oblik distiroidne orbitopatije).....	10
Slika 7. Bolesnica s izraženom proptozom oba oka (kronična distiroidna orbitopatija, masno - dominantni fenotip).....	12
Slika 8. Bolesnik s edemom vjeđa obostrano, blagom hiperemijom karunkule desnoga oka te proptozom, retrakcijom gornje i donje vjeđe uz izraženu hiperemiju plike i karunkule lijevog oka (asimetrični oblik distiroidne orbitopatije, mišićno - dominantni fenotip).....	13
Slika 9. Koronalna snimka magnetske resonancije orbita koja prikazuje zadebljanje i edem svih ekstraokularnih mišića, izrazito gornjeg ravnog mišića	14
Slika 10. Prikaz optičke koherentne tomografske angiografije (OCTA) makule dobiven protokolom Angio Retina ($6 \times 6 \text{ mm}^2$) s automatskom segmentacijom retinalne mikrovaskularne mreže.....	22
Slika 11. Optičko koherentno tomografsko angiografski (OCTA) prikaz površinskog kapilarnog spleta s analizom vaskularne gustoće u standardiziranim ETDRS regijama.....	22
Slika 12. Aksijalna snimka magnetske rezonancije orbita zdrave osobe.	23
Slika 13. Koronalna snimka MR orbita zdrave osobe	24
Slika 14. Rezultat segmentacije učinjene u računalnom programu 3D Slicer koji prikazuje . ekstraokularne mišiće	25
Slika 15. Rezultat segmentacije koji obuhvaća trodimenzionalni prikaz orbitalnog masnog tkiva	26

Slika 16. Prikaz magnetske rezonancije orbita mišićno - dominantnog fenotipa, T1 mjerno vrijeme, aksijalna ravina	27
Slika 17. Prikaz magnetske rezonancije orbita masno - dominantnog fenotipa, T1 mjerno vrijeme, aksijalna ravina	27
Slika 18. Prikaz magnetske rezonancije orbita mješovitog fenotipa, T1 mjerno vrijeme, aksijalna ravina	28

1. UVOD

Distiroidna ili Gravesova orbitopatija (GO) je autoimuna upalna bolest orbite koja se najčešće javlja u sklopu Gravesove bolesti (GB), a karakterizirana je zahvaćanjem orbitalnih mekih tkiva, uključujući ekstraokularne mišiće i orbitalno masno tkivo. Posljedične morfološke i funkcionalne promjene orbite mogu dovesti do širokog spektra kliničkih manifestacija, od blagih subjektivnih smetnji do teških oblika s ugrozom vidne funkcije (1). Zbog svoje složene patofiziologije i varijabilnog kliničkog tijeka, GO predstavlja značajan dijagnostički i terapijski izazov u kliničkoj praksi.

1.1. Autoimune bolesti štitnjače

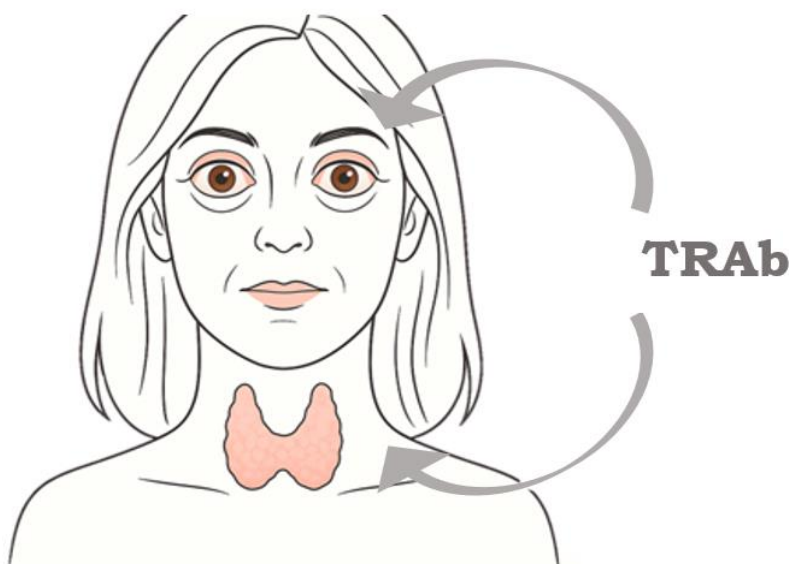
Autoimune bolesti štitnjače predstavljaju najčešće organske autoimune poremećaje u općoj populaciji te obuhvaćaju heterogenu skupinu kliničkih entiteta u čijoj je osnovi poremećena imunološka tolerancija prema antigenima štitnjače (2). Najznačajnije među njima su GB i Hashimotov tireoiditis, koji se razlikuju prema kliničkoj prezentaciji, imunološkim mehanizmima i funkcionalnom statusu štitnjače, ali dijele zajedničku autoimunu etiologiju.

GB, odnosno Basedowljeva bolest, tipično se očituje simptomima hipertireoze, uključujući gubitak tjelesne mase, tahikardiju, palpitacije, tremor, toplinsku netoleranciju i psihomotornu agitaciju. Često su prisutni i difuzno povećanje štitnjače te karakteristični ekstrapireoidni znakovi, poput GO i, rjeđe, pretibijalnog miksedema (3).

Hashimotov tireoiditis najčešće se prezentira postupnim razvojem hipotireoze s kliničkim znakovima poput umora, porasta tjelesne mase, hladne intolerancije, bradikardije, suhe kože i opstipacije. Štitnjača je u Hashimotovom tireoiditisu često povećana, čvrste konzistencije i uobičajeno bezbolna, dok su ekstrapireoidne manifestacije rijetke. U ranoj fazi Hashimotovog tireoiditisa može se javiti prolazna hipertireoza (Hashitoksikoza) (4).

U usporedbi s Hashimotovim tireoiditisom, GB se očituje izraženijom kliničkom slikom s dominantnim hipermetaboličkim simptomima i zahvaćanjem više organskih sustava, dok Hashimotov tireoiditis karakterizira sporiji, podmukli tijek s progresivnim gubitkom funkcije štitnjače. U patogenezi oba klinička entiteta ključnu ulogu ima složena interakcija genetske predispozicije i okolišnih čimbenika, koja dovodi do aktivacije autoreaktivnih limfocita i stvaranja specifičnih autoprotutijela (1).

GB je karakterizirana pojavom stimulirajućih autoprotutijela usmjerenih protiv receptora za tireotropin (engl. *Thyrotropin Receptor Antibody*, TRAb), što rezultira povećanom sintezom i lučenjem hormona štitnjače te razvojem kliničke slike hipertireoze. Osim sistemskih metaboličkih učinaka viška hormona štitnjače, GB ima i izražene ekstratireoidne manifestacije, od kojih je najčešća i klinički najznačajnija GO (Slika 1.). Takva obilježja svrstavaju GB među rijetke sustavne autoimune bolesti u kojima su imunološki procesi istodobno usmjereni na endokrini organ i udaljena ciljna tkiva (5).



Slika 1. Shematski prikaz autoimune upalne bolesti štitnjače i distiroidne orbitopatije s naglaskom na autoprotutijela protiv receptora za tireotropin usmjerena prema endokrinom organu i udaljenim ciljnim tkivima (napomena: izradila autorica)

1.2. Distiroidna ili Gravesova orbitopatija

1.2.1. Uvod u problematiku distiroidne orbitopatije

GO je orbitalna manifestacija autoimune bolesti štitnjače, najčešće GB. Predstavlja najčešću ekstratireoidnu manifestaciju GB. Procjenjuje se da 30 % bolesnika s GB razvije klinički manifestnu GO, pri čemu je učestalost bolesti veća kod žena (6). GO je samoograničavajuća bolest

te se kod većine bolesnika simptomi povlače spontano (Slika 2.). Ipak, oko 15 % bolesnika razvije umjereno teški, a 5 % njih razvije teški oblik GO (Slika 3.). Stanje je karakterizirano raznolikom kliničkom slikom zahvaćenosti mekog tkiva orbite i periokularnog područja, odnosno hiperemijom i edemom kože i potkožnog tkiva vjeđa, edemom supracilijarnog potkožnog tkiva i lateralnim širenjem supracilijuma te edemom i hiperemijom malarne regije, što upućuje na difuzno povećanje volumena mekih tkiva lica, uz čestu prisutnost proptoze, dvoslika i znakova venske kongestije (1, 7).



Slika 2. Bolesnica s neaktivnim oblikom distiroidne orbitopatije i značajnom hipotropijom desnoga oka



Slika 3. Bolesnica s aktivnom distiroidnom orbitopatijom i umjerenim oblikom proširenosti bolesti

Pomak u pristupu liječenja bolesnika potaknuo je i istraživanje kvalitete života u bolesnika s GO-om, koje je prvi put opisano 1989. godine (8). Iako je važnost samoprocjene bolesnika kasnije prepoznata konsenzusom stručnih društava za liječenje GO, bolesnici i dalje trpe značajnu fizičku, funkcionalnu i estetsku opterećenost. Stoga su razvijeni različiti upitnici za procjenu kvalitete života s ciljem boljeg razumijevanja utjecaja bolesti i evaluacije terapijskih ishoda. Nadalje, prisutnost izraženih simptoma povezana je s pojavom depresije i anksioznosti te smanjenjem samopouzdanja, dok sama bolest predstavlja i značajan ekonomski te psihosocijalni teret (9, 10).

1.2.2. Povijesni pregled i terminologija distiroidne orbitopatije

GO je prvi put opisana u 19. stoljeću kroz klinička opažanja povezanosti očnih promjena i bolesti štitnjače, ponajprije u opisima Gravesa i Basedowa, dok je njezino shvaćanje kao zasebnog entiteta i autoimune bolesti postupno razvijeno tijekom 20. stoljeća (11).

Za upalnu bolest oka i orbite povezanu s autoimunim bolestima štitnjače trenutačno ne postoji jedinstveno prihvaćen naziv, a neujednačena terminologija ponekada predstavlja prepreku sustavnom vrednovanju znanstvenih istraživanja i kliničkoj komunikaciji, kao i razumijevanju bolesti od strane bolesnika. Analiza terminoloških trendova u znanstvenoj literaturi pokazuje da je oko 2010. godine bio najčešće korišten naziv GO, dok je u sljedećem desetljeću došlo do porasta uporabe pojma bolest oka povezana sa štitnjačom (engl. *Thyroid Eye Disease*, TED), koji je između 2010. i 2020. godine postao najzastupljeniji naziv (12).

U hrvatskom jeziku, uz razmatranje obrazaca i vremenskih trendova njegove uporabe u znanstvenoj literaturi i profesionalnim društvima, u jezičnim i stručnim kontekstima i dalje se koristi naziv distiroidna orbitopatija ili GO (13).

1.2.3. Značaj bolesti u endokrinologiji i oftalmologiji

GO predstavlja najčešću i klinički najrelevantniju ekstratiroidnu manifestaciju autoimunih bolesti štitnjače, ponajprije GB, s izravnim posljedicama na funkciju vida i kvalitetu života bolesnika (1, 10).

Većina bolesnika s GO je hipertireoidna, no u znatno manjem broju bolesnici mogu biti eutireoidni ili imati subkliničku ili manifestnu hipotireozu. TRAb ima ključnu ulogu u patogenezi hipertireoze u sklopu GB, a ujedno pokazuje snažnu povezanost s aktivnošću i proširenošću kliničke slike GO (1, 14).

Između pojave GB i razvoja GO postoji bliska povezanost, pri čemu se u oko 85 % bolesnika GO javlja unutar razdoblja od 18 mjeseci prije ili nakon postavljanja dijagnoze GB (15). Stoga, uredan hormonski status štitnjače ne isključuje prisutnost GO, budući da se hipertireoza može razviti i naknadno, nakon pojave očnih manifestacija. U slučajevima kada GO slijedi hipertireozu važno je razmotriti utjecaj liječenja osnovne bolesti na njezin tijek. S obzirom na to da neliječena hipertireoza pogoršava kliničku sliku GO, postizanje eutireoidnog statusa najčešće dovodi do stabilizacije ili poboljšanja GO. S druge strane, također i hipotireoza može nepovoljno djelovati na razvoj i progresiju GO (1).

Pretpostavlja se da rana dijagnoza i pravodobno liječenje hipertireoze, uklanjanje modificirajućih rizičnih čimbenika te rano upućivanje u referentne centre doprinose većem udjelu blagih i neaktivnih oblika bolesti te smanjenju udjela vidno ugrožavajućih oblika GO, koji danas čine oko 5 - 6 % slučajeva (1).

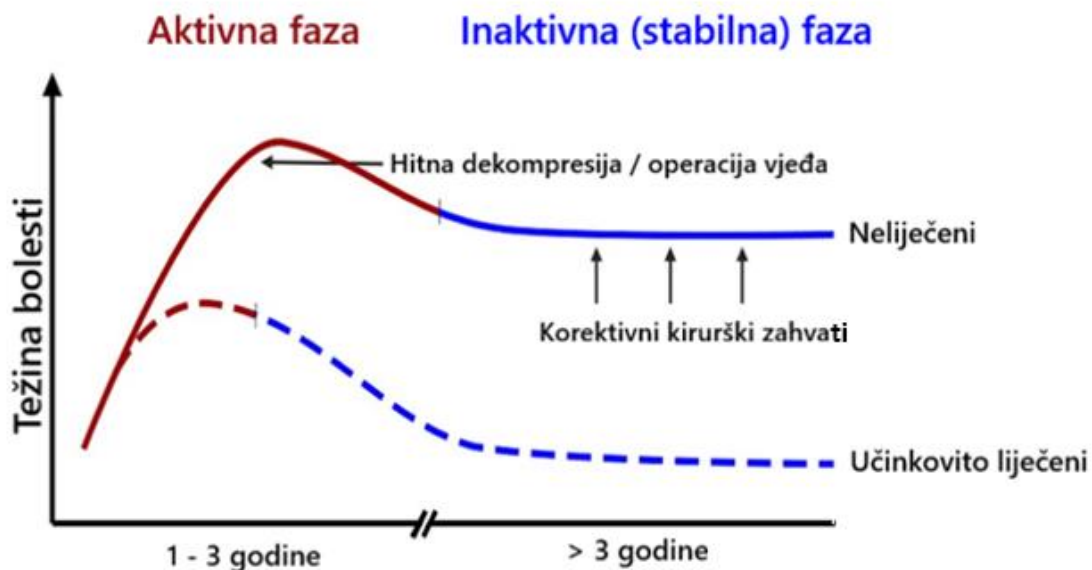
1.2.4. Epidemiologija i prirodni tijek distiroidne orbitopatije

Podaci o incidenciji GO relativno su oskudni, no dostupne populacijske studije ukazuju na izražene spolne razlike i relativno nisku pojavnost bolesti. Retrospektivna studija provedena u okrugu Olmsted u Sjedinjenim Američkim Državama u razdoblju od 1976. do 1990. godine pokazala je dobnog prilagođenu incidenciju GO svih stupnjeva od 16/100 000 stanovnika godišnje u žena i 2,9/100 000 stanovnika godišnje u muškaraca (16).

Novija prospektivna multicentrična studija iz Švedske, provedena na populaciji većoj od 3,5 milijuna stanovnika, izvijestila je da su oftalmološke manifestacije prisutne u oko 20 % bolesnika s novodijagnosticiranom GB, s ukupnom incidencijom GO od 4,2/100 000 stanovnika godišnje, pri čemu su umjereno teški i teški oblici činili oko 5 %. Na temelju spolne raspodjele GO procijenjena incidencija GO iznosila je približno 3,3/100 000 godišnje u žena i 0,9/100 000 u muškaraca (17). Važno je istaknuti da muškarci, iako rjeđe obolijevaju, češće razvijaju teže oblike bolesti i to u starijoj životnoj dobi (18).

1945. godine Rundle i Wilson prikazali su karakterističnu vremensku krivulju bolesti koja je i danas temelj razumijevanja prirodnog tijeka GO (Slika 4.). Prema tom konceptu, klinički manifestna bolest započinje aktivnom fazom obilježenom izraženim upalnim promjenama u orbitalnim tkivima, koje odražavaju kontinuiranu aktivaciju patogenetske kaskade i dovode do

progresije simptoma i znakova bolesti. Nakon početne progresije slijedi faza stabilizacije, u kojoj se upalna aktivnost postupno smanjuje, a klinička slika doseže relativno nepromjenjivo stanje. U završnoj, neaktivnoj fazi dolazi do postupnog gašenja upale i djelomičnog kliničkog poboljšanja, no bez potpunog povratka anatomskih i funkcionalnih odnosa u normalno stanje.



Slika 4. Tijek distiroidne orbitopatije i terapijske mogućnosti (Rundleova krivulja). Grafički prikaz prikazuje prirodni tijek bolesti kroz aktivnu (upalnu) i neaktivnu (fibroznju) fazu. Preuzeto i prilagođeno prema Gupta, P. i sur. Atypical Asymmetric Presentation of Severe Graves' Orbitopathy. 2023 (22) .

Trajanje aktivne faze varijabilno je i za sada još uvijek nije jasno definirano, ali se u većini slučajeva procjenjuje da bolest prelazi u neaktivnu fazu unutar 18 do 24 mjeseca. Iako rijetko, moguća je kasna reaktivacija GO, što naglašava potrebu za dugotrajnim i sustavnim praćenjem bolesnika. U aktivnoj fazi dolazi do progresije kliničkih manifestacija, dok se u neaktivnoj fazi bolest stabilizira uz zaostale strukturne promjene. Neliječeni bolesnici imaju perzistenciju izraženijih simptoma, dok pravodobno liječenje može ublažiti težinu bolesti i poboljšati ishod. U aktivnoj fazi indicirana je protuupalna terapija, dok se u neaktivnoj fazi provode korektivni kirurški zahvati (19 - 21).

1.2.5. Rizični čimbenici za razvoj i progresiju distiroidne orbitopatije

GO nastaje kao rezultat složene interakcije endogenih (nemodificirajućih) i egzogenih (modificirajućih) rizičnih čimbenika. U endogene čimbenike ubrajaju se dob, spol i genetski čimbenici. Istraživanja usmjerena na identifikaciju genetskih čimbenika nisu pružila jednoznačne rezultate, osobito u pogledu razlikovanja bolesnika s GB ili bez razvoja GO-a (23, 24). Identificirano je nekoliko modificirajućih rizičnih čimbenika za nastanak i/ili progresiju GO, što je od osobite kliničke važnosti jer njihova kontrola može povoljno utjecati na tijek bolesti.

Hormonska disfunkcija štitnjače predstavlja jedan od ključnih rizičnih čimbenika za razvoj i progresiju GO. Nekontrolirana hipertireoza povezana je s povećanom aktivnošću bolesti i težim kliničkim oblicima GO, ali i hipotireoza, osobito nakon terapijskih intervencija, može nepovoljno utjecati na tijek bolesti. Fluktuacije razina hormona štitnjače potiču imunološku aktivaciju i mogu pojačati upalne procese u orbitalnim tkivima, stoga je brzo postizanje i održavanje stabilnog eutireoidnog statusa ključno u prevenciji nastanka GO i u smanjenju rizika njezine progresije (25, 26).

Ranije studije pokazuju povezanost GO i pušenja cigareta. Pušenje povećava rizik od razvoja GO-a u bolesnika s GB, a pušači u pravilu razvijaju teže oblike bolesti (1, 27). Iako točni mehanizmi štetnog učinka pušenja na GO još nisu u potpunosti poznati, smatra se da uključuju povećano stvaranje slobodnih kisikovih radikala, što dovodi do hipoksije orbitalnog tkiva te posljedično pojačane upalne aktivnosti posredovane citokinima i poticanje adipogeneze u orbiti (28).

TRAb je trenutno jedini specifični biomarker za GO i GB (29). Povišene vrijednosti TRAb-a predstavljaju važan rizični čimbenik za razvoj i progresiju GO. Visoke razine TRAb-a povezane su s većom aktivnošću i težom kliničkom slikom bolesti (30).

Liječenje radioaktivnim jodom predstavlja poznati rizični čimbenik za nastanak i/ili pogoršanje GO. I *de novo* nastanak kao i progresija GO učestaliji su u onih bolesnika s kraćim trajanjem GB te pušača, osobito unutar prvih pet godina od dijagnoze, dok su rjeđi u bolesnika s dugotrajnom i neaktivnom GO. Smatra se da terapija radioaktivnim jodom može dovesti do prolaznog porasta razine TRAb-a (26, 31).

Hiperkolesterolemija, osobito povišene vrijednosti ukupnog kolesterola i lipoproteina niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*, LDL) sve se češće prepoznaje kao novi i potencijalno značajan rizični čimbenik za razvoj i progresiju GO (32).

1.2.6. Procjena aktivnosti i proširenosti distiroidne orbitopatije

Kod bolesnika s GO ključno je klinički procijeniti aktivnost odnosno inaktivnost bolesti te stupanj njezine proširenosti (engl. *severity*), budući da ti parametri izravno utječu na terapijske odluke. Bolest se klinički može prezentirati aktivnom ili neaktivnom fazom, a procjena aktivnosti trenutačno se provodi kvalitativnim metodama. Najčešće korišten i validiran sustav za procjenu aktivnosti jest indeks kliničke aktivnosti (engl. *Clinical Activity Score*, CAS). Sustav je ograničen binarnom prirodom procjene pojedinih kriterija (da / ne).

CAS se sastoji od sedam kliničkih znakova upale: spontane retrobulbarne boli, boli pri pogledu u stranu, edema vjeđa, eritema vjeđa, konjunktivalne hiperemije, kemoze te hiperemije karunkule i/ili plike. Svaki prisutan znak boduje se s jednim bodom, a ukupni zbroj od tri ili više bodova upućuje na aktivnu bolest (33). Kako bi se osigurala što ujednačenija i reproducibilnija procjena CAS-a, objavljen je slikovni atlas koji služi kao referenca u kliničkoj praksi (34).

Prema smjernicama Europskog društva za GO (engl. *European Group on Graves' Orbitopathy*, EUGOGO) iz 2021. godine, preporučuje se uporaba EUGOGO klasifikacije proširenosti bolesti koja GO kategorizira kao blagu, srednje tešku do tešku i vidno ugrožavajuću.

Postoje i alternativni sustavi bodovanja upalne aktivnosti, poput VISA (engl. *Vision, Inflammation, Strabismus and Appearance* - vid, upala, strabizam i izgled) i NOSPECS klasifikacije (naziv proizlazi iz početnih engleskih slova pojedinih kategorija: N (engl. *No signs or symptoms* - bez znakova i simptoma bolesti), O (engl. *Only signs* - prisutni su samo znakovi), S (engl. *Soft tissue involvement* - zahvaćenost mekih tkiva), P (engl. *Proptosis* - proptoza), E (engl. *Extraocular muscle involvement* - ograničenje pokretljivosti oka), C (engl. *Corneal involvement* - zahvaćenost rožnice), S (engl. *Sight loss* - gubitak vida), koji mogu biti korisni u kliničkoj procjeni, međutim EUGOGO klasifikacija ostaje preporučeni standard te ima važnu ulogu u odabiru terapijskog pristupa i praćenju odgovora na liječenje (35, 36).

Osim kliničkih skala, specifične sekvence magnetske rezonancije (MR) pokazale su se korisnima u kvantificiranju aktivnosti bolesti te u predviđanju odgovora na protuupalno liječenje i ukupnog ishoda GO (37).

Blagi oblik GO definiran je prisutnošću blage retrakcije vjeđa (< 2 mm), blage proptoze (< 3 mm), blagih simptoma mekih tkiva (edem i eritem), odsutnosti ili intermitentne dvoslike te očuvane vidne funkcije. Najčešći klinički nalaz blagog oblika GO je retrakcija gornje vjeđe, koja se javlja u oko 90 % bolesnika (Slika 5.). Etiologija retrakcije gornje vjeđe jest multifaktorijalna te uključuje pojačanu simpatičku aktivnost, upalu i fibrozu Müllerova mišića, povećanje i pojačanu aktivnost mišića podizača gornje vjeđe te sekundarnom ograničenju donjeg ravnog mišića prema Heringovom zakonu. Bolesnici s GO često imaju izražene tegobe suhog oka koje nastaje zbog povećanog isparavanja suznog filma u sklopu lagofthalmusa i smanjene učestalosti treptanja ili zbog poremećaja vodene i lipidne komponente suznog filma, uključujući smanjenu proizvodnju suza i gubitak Meibomovih žlijezda (38).



Slika 5. Bolesnica s retrakcijom gornje desne vjeđe (blagi neaktivni oblik distiroidne orbitopatije)

Umjereno teški do teški oblik GO obilježen je izraženijom zahvaćenošću mekih tkiva orbite, uključujući retrakciju vjeđa ≥ 2 mm, proptozu (≥ 3 mm), umjerene ili teške upalne promjene mekih tkiva, trajne ili intermitentne dvoslike te ograničenje pokretljivosti oka (

Slika 6.).

Dvoslike se najčešće javljaju pri pogledu prema gore zbog zadebljanja donjeg ravnog mišića, dok se kod pojedinih bolesnika javljaju dvoslike pri pogledu prema dolje, uzrokovane zadebljanjem gornjeg ravnog mišića koje mogu značajno narušavati svakodnevne aktivnosti i funkcioniranje bolesnika. Također vidna oštrina nije ugrožena, ali je kvaliteta života značajno smanjena (39).



Slika 6. Bolesnica s edemom i eritemom vjeđa te kemozom obostrano (teški oblik distiroidne orbitopatije)

Vidno ugrožavajući oblik GO uključuje stanja koja neposredno ugrožavaju vid, ponajprije distiroidnu optičku neuropatiju (DON) i tešku ekspozicijsku keratopatiju s rizikom ulceracije ili perforacije rožnice. DON je definiran smanjenjem vidne oštine, poremećajem vidnog polja i/ili oštećenjem percepcije boja (6).

1.2.7. Patofiziologija distiroidne orbitopatije

Točan patofiziološki mehanizam nastanka GO još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, no pretpostavlja se da su u njezin nastanak uključeni složeni imunološki procesi usmjereni na orbitalne fibroblaste, kao ciljne stanice. Stvaranje TRAb predstavlja ključni čimbenik u aktivaciji i proliferaciji orbitalnih fibroblasta (14, 29).

Receptor za tireoidni stimulirajući hormon (TSH) je G-proteinom vezani transmembranski receptor koji ima važnu ulogu u regulaciji stanične proliferacije (40). Istraživanja na orbitalnim fibroblastima bolesnika s GO-om pokazala su da stimulacija TSH-om *in vitro* značajno povećava proliferaciju stanica putem izravne aktivacije signalnog puta fosfoinozimid-3-kinaze (PI3K), uz istodobno neizravno povećanje ekspresije mikro-RNA miR-146a i miR-155 (41). Aktivacija PI3K signalnog puta u orbitalnim fibroblastima dovodi do povećane produkcije cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) te posljedičnog lučenja hijaluronana (39). Temelj patogeneze GO uključuje autoimuni odgovor u kojem B-limfociti, T-limfociti i CD34+ fibrociti infiltriraju orbitalna tkiva nakon stimulacije TSH i inzulinu sličan čimbenik rasta 1 (IGF-1) receptora autoantitijelima.

Limfociti potiču proliferaciju i diferencijaciju orbitalnih fibroblasta putem otpuštanja proinflamatornih citokina i kemokina, što dovodi do daljnje diferencijacije fibroblasta, adipogeneze, miofibroblastogeneze, sinteze hijaluronana te, u konačnici, do fibroze i ožiljkavanja tkiva ako se bolest ne liječi.

Uz TSH receptor sve više dokaza upućuje i na uključenost receptora za IGF-1, čija aktivacija sudjeluje u imunološkoj i upalnoj signalizaciji orbitalnih fibroblasta. IGF-1 receptor pripada skupini membranskih receptora s tirozin - kinaznom aktivnošću, a njegova je ekspresija povećana u orbitalnim fibroblastima te u T- i B-limfocitima bolesnika s GO-om. Aktivacija IGF-1 receptora potiče niz intracelularnih signalnih putova, uključujući Ras/Raf/MEK i PI3K kaskade, što dovodi do proliferacije i diferencijacije stanica, pojačane upalne aktivnosti, adipogeneze i razvoja fibrose. Među brojnim mehanizmima uključenima u aktivaciju orbitalnih fibroblasta ključnu ulogu ima poremećaj imunološke regulacije. Uloga ovog signalnog puta dodatno je potkrijepljena kliničkim studijama u kojima je primjena monoklonskog protutijela usmjerenog na IGF-1 receptora, teprotumumaba, pokazala terapijski učinak u bolesnika s aktivnom umjereno teškom do teškom bolešću (39, 42, 43).

Orbitalno tkivo pokazuje osobitu osjetljivost na autoimunu aktivaciju, što se pripisuje ekspresiji TSH receptora i drugih autoantigena na površini orbitalnih fibroblasta. Aktivacija tih stanica pokreće kaskadu upalnih i remodelacijskih procesa koji rezultiraju karakterističnim morfološkim promjenama orbite (39).

1.3. Morfološke orbitalne promjene kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom

Histološki, bolest se očituje povećanjem infiltracije limfocita i makrofaga, proliferacijom fibroblasta te nakupljanjem ekstracelularnog matriksa, što dovodi do zadebljanja ekstraokularnih mišića i povećanja volumena mekih tkiva orbite (44, 45).

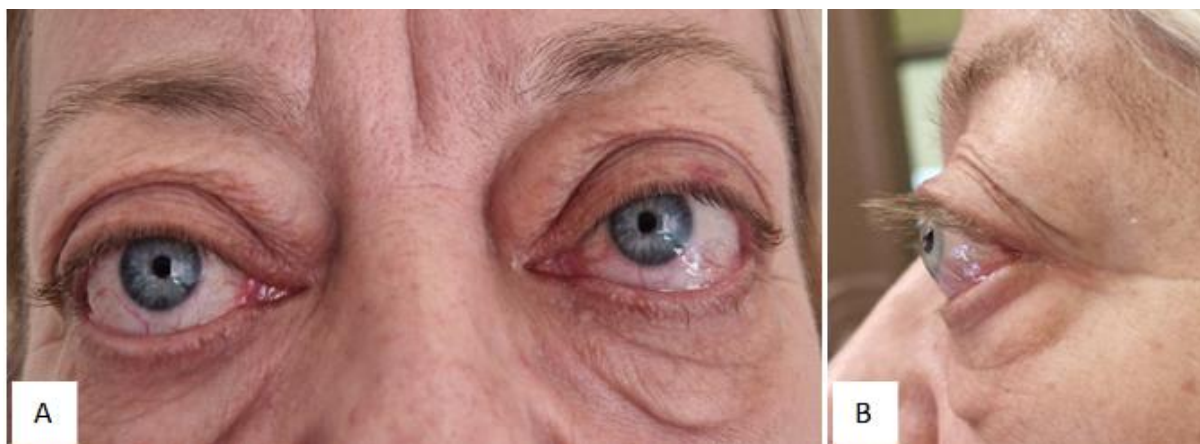
Venska opstrukcija kod GO-a uglavnom je uzrokovana vanjskom kompresijom, što može dovesti do periorbitalnog edema, proptoze i kemoze. Kongestija u orbiti uzrokuje porast episklernalnog venskog tlaka, povišen retrobulbarni tlak te ograničenje pokretljivosti očne jabučice, što može rezultirati povećanjem IOT-a. Tijekom aktivne faze GO-a dolazi do izraženih upalnih procesa, kompresije orbitalnog prostora i promjena u orbitalnoj hemodinamici, uključujući povećani venski tlak, retrogradni protok i povećani otpor u cirkulaciji žilnice i mrežnice (46, 47).

Slijedom navedenoga, morfološke promjene u volumenu orbitalnog sadržaja mogu utjecati na hemodinamiku i gustoću krvožilnog sustava oka, osobito na površne i duboke krvožilne retinalne slojeve (48).

1.3.1. Fenotipovi distiroidne orbitopatije

Ranija istraživanja iz 1980-ih opisala su pojedinačne slučajeve bolesnika s GO kod kojih je bilo prisutno izolirano povećanje retrobulbarnog masnog tkiva bez povećanja volumena ekstraokularnih mišića (49 - 51). Ovaj je podatak uputio na mogućnost postojanja različitih fenotipova GO te je u novijim istraživanjima opisano i nekoliko pokušaja sustavnih fenotipskih klasifikacija. Nunery i sur. predložili su dihotomnu podjelu na tip I (masni oblik), obilježen simetričnom proptozom i povećanjem orbitalnog masnog tkiva uz minimalno ograničenje pokretljivosti oka te tip II (mišićni oblik), karakteriziran restriktivnom miopatijom, dvoslikama i asimetričnim povećanjem ekstraokularnih mišića na snimkama kompjuterizirane tomografije (CT) (52, 53).

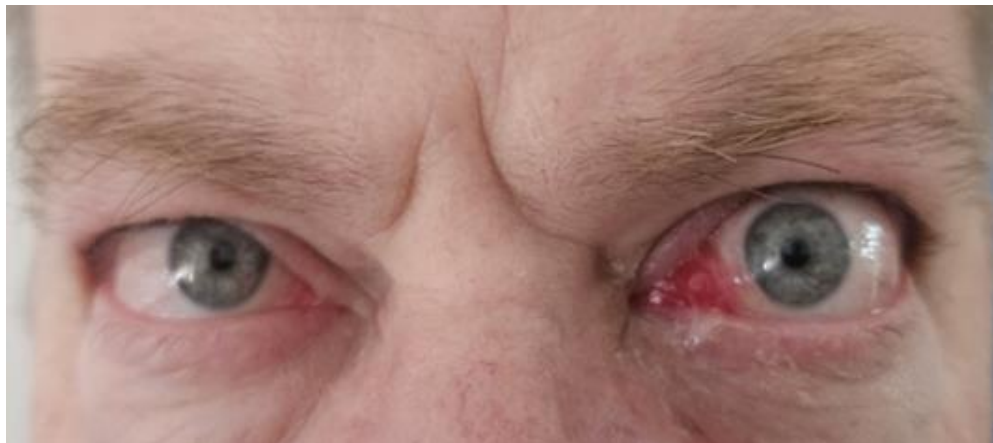
Kasnije je Rose opisao i „hidraulični“ podtip u kojem kongestivne promjene orbite mogu uzrokovati prolazna zamagljenja vida zbog granične perfuzije vidnog živca, pri čemu orbitalna dekompresija dovodi do poboljšanja simptoma (54). Ovi nalazi podupiru koncept postojanja različitih fenotipova GO, koji odražavaju heterogenost patofizioloških mehanizama i tkivnog odgovora na bolest (Slika 7. i Slika 8.) (55).



Slika 7. Bolesnica s izraženom proptozom oba oka (kronična distiroidna orbitopatija, masno - dominantni fenotip). A. Frontalni prikaz oba oka pokazuje obostranu proptozu s izraženom protruzijom očnih jabučica. B. Profilni prikaz istog u bolesnice naglašava stupanj protruzije očne jabučice u odnosu na orbitalni rub.

GO u najvećem broju slučajeva zahvaća obje orbite, no mogu se javiti i asimetrični ili unilateralni oblici bolesti, tzv. atipični oblici GO. Asimetrična prezentacija opisuje se u 4 - 14 % bolesnika, dok se unilateralna bolest opisuje u 9 - 34 % slučajeva (Slika 8.). Etiologija takve asimetrije nije u potpunosti razjašnjena, ali se pretpostavlja povezanost s individualnim razlikama u anatomiji orbite ili njezinoj vaskularnoj opskrbi (56, 57).

Važno je istaknuti da unilateralni ili asimetrični oblici GO mogu tijekom vremena progredirati u obostranu zahvaćenost, zbog čega je nužno njihovo praćenje i pravodobna evaluacija. Istodobno, s obzirom na to da je koncept morfološke fenotipizacije još uvijek u razvoju, a kliničke i radiološke značajke mogu se preklapati i mijenjati tijekom prirodnog tijeka bolesti, nužan je sveobuhvatan i individualiziran pristup u procjeni svakog bolesnika.



Slika 8. Bolesnik s edemom vjeđa obostrano, blagom hiperemijom karunkule desnoga oka te proptozom, retrakcijom gornje i donje vjeđe uz izraženu hiperemiju plike i karunkule lijevog oka (asimetrični oblik distiroidne orbitopatije, mišićno - dominantni fenotip)

1.4. Dijagnostika distiroidne orbitopatije

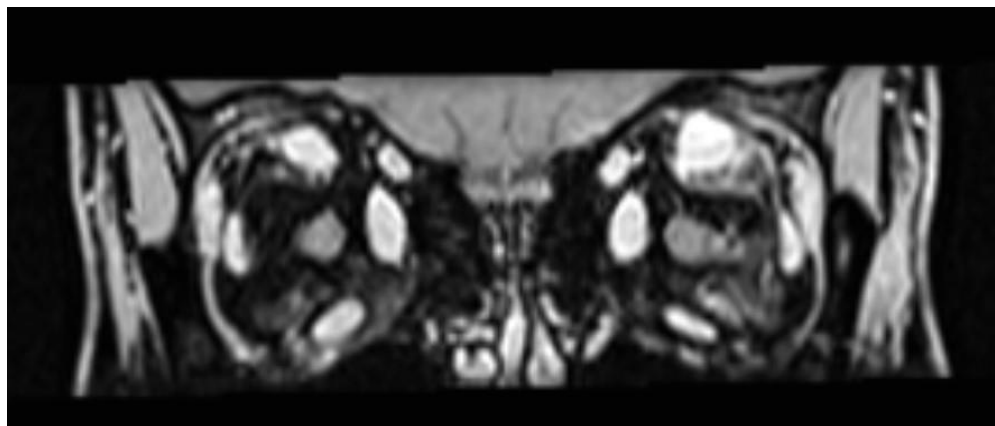
Dijagnoza GO najčešće se postavlja klinički. U atipičnim ili jednostranim slučajevima slikovne metode imaju važnu ulogu u potvrdi dijagnoze, diferencijalnoj dijagnostici te praćenju bolesnika, uključujući planiranje kirurškog liječenja. U tu se svrhu mogu koristiti MR, CT te ultrazvučna dijagnostika (58, 59). CT i dalje ima ključnu ulogu u dijagnostici zbog dobre vizualizacije koštanih i mekotkivnih struktura te je metoda izbora u planiranju orbitalne dekompresije u bolesnika kod

kojih je indicirano kirurško liječenje. MR se smatra metodom izbora za procjenu aktivnosti bolesti zbog superiornog prikaza mekih tkiva, a prema nekim autorima i preferiranom metodom za postavljanje dijagnoze (60). Prednost MR u odnosu na CT je izostanak izlaganja ionizirajućem zračenju, što je osobito važno za očnu leću (58, 59).

U kliničkoj praksi često se provodi optička koherentna tomografija (engl. *Optical Coherence Tomography*, OCT) makule i vidnog živca uz standardno perimetrijsko ispitivanje vidnog polja radi utvrđivanja početnih strukturnih i funkcionalnih nalaza, osobito kada postoji sumnja na glaukomsko oštećenje vidnog živca ili DON (39).

1.4.1. Primjena magnetske rezonancije u procjeni morfoloških orbitalnih promjena

MR predstavlja neinvazivnu slikovnu metodu ključnog značaja u dijagnostici i praćenju bolesnika s GO. Prema EUGOGO smjernicama, MR orbita, zahvaljujući visokoj rezoluciji mekih tkiva, omogućuje pouzdanu procjenu aktivnosti odnosno inaktivnosti bolesti, kao i stupnja njezine proširenosti, što je od presudne važnosti za planiranje terapijskog pristupa (Slika 9.). Osim toga, MR ima važnu ulogu u praćenju progresije bolesti te u procjeni odgovora na imunosupresivno liječenje (10, 61, 62).



Slika 9. Koronalna snimka magnetske rezonancije orbita koja prikazuje zadebljanje i edem svih ekstraokularnih mišića, izrazito gornjeg ravnog mišića

Kod bolesnika s GO slikovne pretrage mogu pokazati povećanje volumena orbitalnog masnog tkiva, zadebljanje ekstraokularnih mišića te kompresiju vidnog živca. Primjena slikovnih metoda indicirana je i u slučajevima asimetrične proptoze, u svrhu potvrde atipičnih oblika GO (63, 64).

Najčešće je zahvaćen donji ravni mišić, a slijede ga medijalni, gornji i lateralni ravni mišić. Također istodobno može biti zahvaćeno više mišića, često obostrano, u 76 % do 90 % slučajeva. Zadebljanje, odnosno povećanje volumena ekstraokularnih mišića predstavlja jedan od ključnih morfoloških nalaza u GO, pri čemu se kliničke manifestacije razlikuju ovisno o dobi bolesnika.

Prosječna debljina ekstraokularnih mišića varira ovisno o korištenoj slikovnoj metodi (CT ili MR), razini presjeka te ispitivanoj populaciji, ali je karakteristična identifikacija povećanja trbuha ekstraokularnih mišića uz poštedu njihovih tetiva (65).

Debljina medijalnog i donjeg ravnog mišića najčešće iznosi 3,5 - 4,5 mm, lateralnog ravnog mišića 2,5 - 3,5 mm, dok kompleks gornjeg ravnog mišića i levatora 3,5 - 5,0 mm. Smatra se da vrijednosti veće od 5 mm mogu upućivati na patološko povećanje, osobito u kontekstu kliničke sumnje na GO. Međutim, zbog izražene interindividualne varijabilnosti, ove se vrijednosti trebaju tumačiti kao orijentacijske, a ne kao stroge dijagnostičke granice te ih je nužno interpretirati u korelaciji s kliničkim nalazom i ostalim slikovnim parametrima (66).

Povećanje volumena orbitalnog masnog tkiva najčešće je povezano s proptozom, mlađom životnom dobi bolesnika i duljim trajanjem bolesti (67). Rana istraživanja iz 1980-ih godina opisala su pojedinačne slučajeve bolesnika s GO kod kojih je zabilježeno izolirano povećanje retrobulbarnog masnog tkiva bez istodobnog zahvaćanja ekstraokularnih mišića, što je ukazalo na postojanje različitih morfoloških fenotipova bolesti s potencijalno različitim patofiziološkim mehanizmima.

Unatoč tim spoznajama, diferencijalna zahvaćenost orbitalnog masnog tkiva i ekstraokularnih mišića do danas nije sustavno i dovoljno istražena. Suvremeni tehnološki napredak, osobito u području trodimenzionalnih slikovnih metoda i računalne volumetrije, omogućuje precizniju i objektivniju kvantifikaciju volumena orbitalnih struktura, čime se otvaraju nove mogućnosti za detaljniju analizu morfoloških promjena u GO (68).

1.4.2. OCT angiografija u procjeni retinalnih promjena

OCT angiografija (engl. *Optical Coherent Tomography Angiography*, OCTA) predstavlja neinvazivnu slikovnu tehniku bez primjene kontrastnih sredstava koja omogućuje trodimenzionalni prikaz krvožilnih slojeva mrežnice. Ova metoda omogućuje segmentaciju i razlikovanje anatomskih slojeva, koristeći pokrete eritrocita kao difrakcijske čestice, a time i detaljnu

vizualizaciju vaskularnog stabla i objektivnu procjenu mikrocirkulacije u stvarnom vremenu (69, 70).

Mrežnica je visoko specijalizirano, višeslojno neuralno tkivo koje oblaže unutarnju površinu oka i ima ključnu ulogu u pretvorbi svjetlosnih podražaja u živčane impulse. Histološki se sastoji od deset slojeva, uključujući sloj fotoreceptora (štapića i čunjića), vanjski i unutarnji nuklearni sloj, sloj ganglijskih stanica te sloj živčanih vlakana. Za normalnu funkciju mrežnice nužna je adekvatna opskrba kisikom i hranjivim tvarima, koja se ostvaruje putem dvaju odvojenih, ali funkcionalno povezanih krvožilnih sustava.

Retinalna cirkulacija sastoji se od površinskog i dubokog kapilarnog spleta, dok se vanjski slojevi mrežnice opskrbljuju iz koroidalne cirkulacije. Površinski kapilarni splet smješten je u sloju živčanih vlakana i ganglijskih stanica te prvenstveno opskrbljuje unutarnje slojeve mrežnice. Duboki kapilarni splet nalazi se u unutarnjem nuklearnom sloju i karakterizira ga složenija arhitektura i hemodinamska regulacija.

Za razliku od površinskog kapilarnog spleta, duboki kapilarni splet je osjetljiviji na promjene perfuzije i često prvi pokazuje znakove mikrovaskularnih poremećaja. Vanjski slojevi mrežnice, uključujući fotoreceptore, nemaju vlastitu vaskularizaciju te su ovisni o difuziji kisika iz bogato vaskularizirane koroide (71).

Fovealna avaskularna zona (FAZ) je područje bez krvnih žila koje omogućuje maksimalnu središnju vidnu oštrinu. Integritet i veličina FAZ-a te gustoća krvnih žila u površinskom kapilarnom spletu i dubokom kapilarnom spletu ključni su pokazatelji retinalne mikrocirkulacije. Promjene u tim parametrima mogu odražavati različite patološke procese, uključujući ishemiju, upalu i vaskularnu disfunkciju. Zbog visoke rezolucije i mogućnosti slojevitih analiza, OCTA je postala važan dijagnostički i istraživački alat u procjeni mikrovaskularnih promjena u različitim bolestima, uključujući GO.

1.5. Liječenje distiroidne orbitopatije

Liječenje GO temelji se na procjeni aktivnosti i težini bolesti, uz individualizirani pristup svakom bolesniku. U blagim se oblicima bolesti primjenjuje konzervativno liječenje koje uključuje lokalnu terapiju lubrikantima, topičkim kortikosteroidima i ciklosporinom te per oralna primjena selena (72). Vrlo mali broj bolesnika s blagim oblikom GO može pokazivati težak utjecaj bolesti na kvalitetu života te se u takvim iznimnim slučajevima aktivne bolesti može razmotriti primjena

niskodozne peroralne imunosupresijske terapije, dok u kod blagih inaktivnih oblika bolesti u obzir mogu doći rehabilitativni kirurški postupci (10). U inaktivnoj fazi bolesti u obzir dolaze rehabilitacijski kirurški zahvati (73).

U bolesnika s aktivnom, umjereno teškom do teškom bolešću, prema EUGOGO smjernicama, terapija prvog izbora je visoka doza intravenskih kortikosteroida koje se primjenjuju jednom tjedno kroz 12 tjedana (10). Upalni simptomi i znakovi, kao i aktivnost bolesti, dobro reagiraju na intravensku terapiju kortikosteroidima, s prosječnim stopama odgovora od 70 % do 80 % (5, 73). U slučaju nedovoljnog terapijskog odgovora moguće je ponoviti ciklus intravenske terapije ili primijeniti peroralne kortikosteroide u kombinaciji s drugim imunosupresivima, poput ciklosporina ili azatioprina.

Za razliku od upalnih znakova, klinički parametri težine bolesti, kao što su proptoza i dvoslike, pokazuju slabiji terapijski odgovor na ovu terapiju. Stoga se u bolesnika s poremećajem pokretljivosti oka preporučuje dodatna primjena orbitalne radioterapije u kombinaciji s kortikosteroidima (74). Kao druga linija liječenja također se koristi biološka terapija poput teprotumumaba, rituksimaba ili tocilizumaba (10).

Simptomatsko liječenje dvoslika obuhvaća primjenu prizmi, monokularnu okluziju i injekcije botulinum toksina u zahvaćene ekstraokularne mišiće, dok se kirurško liječenje indicira nakon stabilizacije i prelaska bolesti u neaktivnu fazu. Vidno ugrožavajući oblik bolesti zahtijeva hitno liječenje, koje uključuje primjenu visokih doza intravenskih kortikosteroida, imunosupresivnu terapiju i/ili kiruršku dekompresiju orbite (39).

Vidno ugrožavajući oblik bolesti zahtijeva hitno liječenje, koje često uključuje visoke doze intravenskih kortikosteroida, imunosupresiju i/ili kiruršku dekompresiju orbite (6).

Ovakav terapijski pristup omogućuje kontrolu upalne aktivnosti bolesti, ublažavanje simptoma i prevenciju trajnih funkcionalnih i strukturnih oštećenja.

Unatoč značajnom napretku u razumijevanju patogeneze i liječenja, GO i dalje predstavlja klinički izazov zbog svoje heterogene prezentacije, nepredvidivog tijeka i utjecaja na kvalitetu života bolesnika. Upravo zbog toga istraživanja usmjerena na povezivanje strukturnih orbitalnih promjena i funkcionalnih poremećaja mikrocirkulacije imaju potencijal doprinijeti boljem razumijevanju bolesti te unaprijediti dijagnostičke i terapijske strategije u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

2. HIPOTEZA

Viši stupanj aktivnosti GO te zadebljanje ekstraokularnih mišića i/ili povećanje orbitalne masti u sklopu GO dovodi do promjene gustoće površinskih i dubokih krvožilnih retinalnih slojeva.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

- 1) Ispitati utjecaj zadebljanja ekstraokularnih mišića na gustoću površinskih i dubokih retinalnih krvožilnih slojeva kod bolesnika s GO.
- 2) Ispitati utjecaj povećanja orbitalne masti na gustoću površinskih i dubokih retinalnih krvožilnih slojeva kod bolesnika s GO.
- 3) Ispitati utjecaj stupnja upale prema CAS-u na gustoću retinalnih krvožilnih slojeva kod bolesnika s GO.

4. METODE I ISPITANICI

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječno (engl. *cross - sectional*) (75, 76)

4.2. Ispitanici

Ovo presječno istraživanje provedeno je na Klinici za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek, Osijek, Republika Hrvatska, u razdoblju od prosinca 2024. do lipnja 2025. godine. Istraživanje je provedeno u skladu s načelima Helsinške deklaracije te je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek (datum odobrenja: 4. listopada 2024. godine, broj: R1-11-819/2024) i Medicinskoga fakulteta Osijek Sveučilišta Josipa Juraja Strossmayera u Osijeku (datum odobrenja: 16. lipnja 2025. godine, KLASA: 602-04/25-08/07, URBROJ: 2158-61-46-25-131). Svi bolesnici prije uključanja u istraživanje potpisali su informirani pristanak.

U istraživanje su uključeni odrasli bolesnici bijele rase (≥ 18 godina), oba spola, s potvrđenom dijagnozom GO koji su liječeni na Klinici za oftalmologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Kriteriji isključenja obuhvaćali su patologiju prednjeg segmenta oka (npr. centralnu keratopatiju), primarni glaukom otvorenog ili zatvorenog kuta, bolesti stražnjeg segmenta oka (npr. dijabetičku retinopatiju, senilnu makularnu degeneraciju, vaskularne okluzije retine), prethodnu traumatu oka ili uveitis, refrakcijske greške veće od $\pm 6,0$ dioptrija sferno ili $\pm 3,0$ dioptrije cilindrično, zamućenja optičkih medija koja kompromitiraju kvalitetu OCTA snimaka, intravensku primjenu kortikosteroida unutar 3 mjeseca prije uključanja te kontraindikacije za MR orbita.

Za kontrolnu skupinu su odabrani zdravi ispitanici koji su dolazili na redovne oftalmološke preglede na Klinici za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek, koji se po dobnoj i spolnoj distribuciji podudaraju s uključenim bolesnicima.

4.3. Metode

4.3.1. Klinička procjena

Svi su ispitanici podvrgnuti detaljnoj anamnezi i sveobuhvatnom oftalmološkom pregledu koji je uključivao pregled periokularnog područja, najbolje korigiranu vidnu oštrinu, biomikroskopiju na

procjepnoj svjetiljci, procjenu zjeničnih reakcija, IOT-a Goldmannovom aplanacijskom tonometrijom u primarnoj poziciji oka te pri pogledu prema gore, mjerenje egzoftalmusa Hertelovim egzoftalmometrom, ispitivanje pokretljivosti ekstraokularnih mišića i procjena prisutnosti dvoslike te pregled očne pozadine nakon širenja zjenica 1 % topikamidom. Egzoftalmometriju prema Hertelu, tonometriju te kompletan oftalmološki pregled provodio je isti ispitivač.

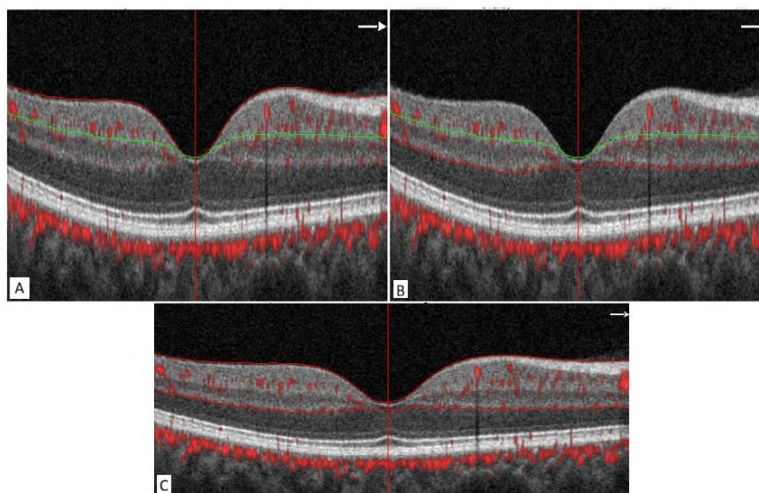
Aktivnost bolesti procijenjena je prema EUGOGO smjernicama korištenjem CAS-a. GO je klasificirana kao aktivna ($CAS \geq 3$) ili neaktivna ($CAS < 3$) [4]. Prikupljeni su sljedeći podaci: dob, spol, trajanje GB i GO, pušački status, korištenje lokalne lubrikacijske terapije, suplementacije selenom, prisutnost arterijske hipertenzije, prisutnost šećerne bolesti, anamneza liječenja kortikosteroidima, ciklosporinom kao i radioaktivnim jodom i primjene antitiroidnih lijekova te serumske koncentracije TSH (mIU/L), slobodnog trijodtironina (engl. *Free Triiodothyronine*, fT3, pmol/L), slobodnog tiroksina (engl. *Free Thyroxine*, fT4, pmol/L), TRAb (IU/L), protutijela na tiroidnu peroksidazu (anti-TPO, kIU/mL), ukupnog kolesterola, LDL (mmol/L), lipoproteina visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*, HDL, mmol/L) i triglicerida (mmol/L).

4.3.2. OCT angiografsko snimanje makularnog područja

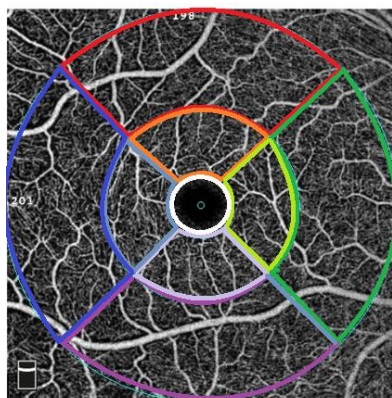
Na svim bolesnicima i kontrolnim ispitanicima provedeno je OCTA snimanje uređajem OptoVue XR Avanti (OptoVue Inc., Fremont, CA, SAD) opremljenim algoritmom *split-spectrum amplitude-decorrelation angiography* (SSADA, verzija 2014.2.0.90). Za sve snimke korišten je protokol Angio Retina veličine $6 \times 6 \text{ mm}^2$.

Retinalna mikrovaskulturna mreža analizirana je u površinskom i dubokom kapilarnom spletu, automatski segmentiranim računalnim programom površinski kapilarni splet definiran je kao sloj 3 - 15 μm ispod unutarnje limitirajuće membrane, a duboki kapilarni splet kao sloj 15 - 70 μm ispod nje (Slika 10.).

Gustoća krvnih žila, izražena u postotku, određena je za svaki splet u devet standardiziranih ETDRS (engl. *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*) regija: centralna fovea, parafovea i perifovea, svaka podijeljena na gornji, donji, nazalni i temporalni kvadrant (Slika 11.). Također je zabilježena površina FAZ-a.



Slika 10. Prikaz optičke koherentne tomografske angiografije (OCTA) makule dobiven protokolom Angio Retina ($6 \times 6 \text{ mm}^2$) s automatskom segmentacijom retinalne mikrovaskularne mreže. Granice analiziranih slojeva označene su segmentacijskim linijama, dok crveni signal predstavlja protok krvi unutar retinalnih kapilara. (A) Površinski kapilarni splet, definiran kao sloj 3 - 5 μm ispod unutarnje limitirajuće membrane. (B) Duboki kapilarni splet, definiran kao sloj 15 - 70 μm ispod unutarnje limitirajuće membrane. (C) Prikaz fovealne avaskularne zone (FAZ).



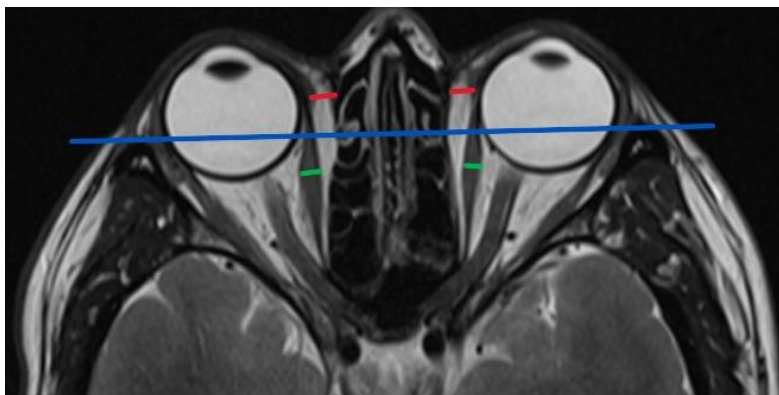
Slika 11. Optičko koherentno tomografsko angiografski (OCTA) prikaz površinskog kapilarnog spleta s analizom vaskularne gustoće u standardiziranim ETDRS regijama. Središnja fovealna avaskularna zona (FAZ) označena je bijelim krugom. Parafovealna zona prikazana je unutarnjim koncentričnim prstenom boja svjetlijeg intenziteta, dok je perifovealna zona označena vanjskim prstenom boja tamnijeg intenziteta. Regije su dodatno podijeljene na kvadrante pomoću radijalnih linija različitih boja: crvena linija - gornji kvadrant; plava linija - temporalni kvadrant; ljubičasta linija - donji kvadrant i plava linija - nazalni kvadrant (napomena: izradila autorica).

4.3.3. Snimanje magnetske rezonancije orbitalnog područja

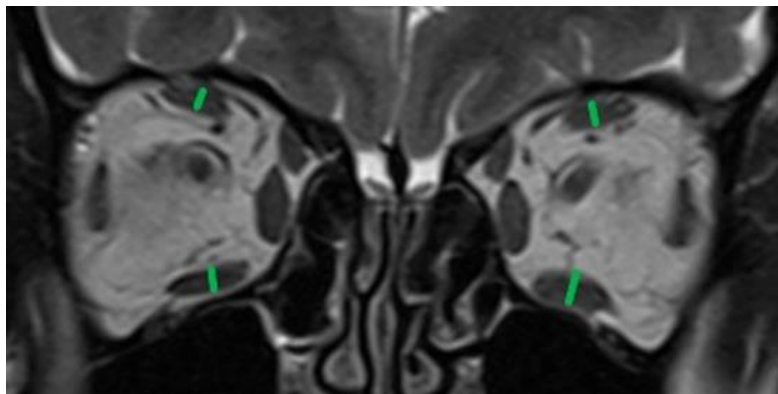
MR orbita provedena je na uređajima jakosti magnetskog polja 1,5 T i 3 T (Siemens MAGNETOM Avanto fit i Siemens MAGNETOM Skyra; Siemens Healthineers, Erlangen, Njemačka). Korišteni su standardizirani MR protokoli za prikaz orbita, uključujući T1 i T2 mjerene slike u aksijalnoj i koronalnoj ravnini.

Maksimalni poprečni promjer svakog od četiri ravna ekstraokularna mišića (gornjeg, donjeg, medijalnog i lateralnog) mjenen je u milimetrima (mm). Promjeri medijalnog i lateralnog ravnog mišića određivani su na aksijalnim presjecima (Slika 12.), dok su promjeri gornjeg i donjeg ravnog mišića mjeneni na koronalnim presjecima (Slika 13.). Za svaki je mišić mjenenje provedeno na mjestu najvećeg poprečnog presjeka, u srednjem segmentu mišićnog trupa.

Debljina intraorbitalne masti definirana je kao maksimalna udaljenost između medijalne koštane stijenke orbite i lateralnog ruba medijalnog ravnog mišića (Slika 12.). Egzoftalmus je kvantificiran kao okomita udaljenost između vrha rožnice i interzigomatične linije, definirane kao linija koja spaja prednje rubove zigomatičnih kostiju (Slika 12.).



Slika 12. Aksijalna snimka magnetske rezonancije orbita zdrave osobe. Crvene linije prikazuju debljinu masnog tkiva, zelene linije prikazuju debljinu ravnog medijalnog mišića, dok plava linija označava interzigomatičnu liniju (s ljubaznošću Z. Krivdić Dupan)



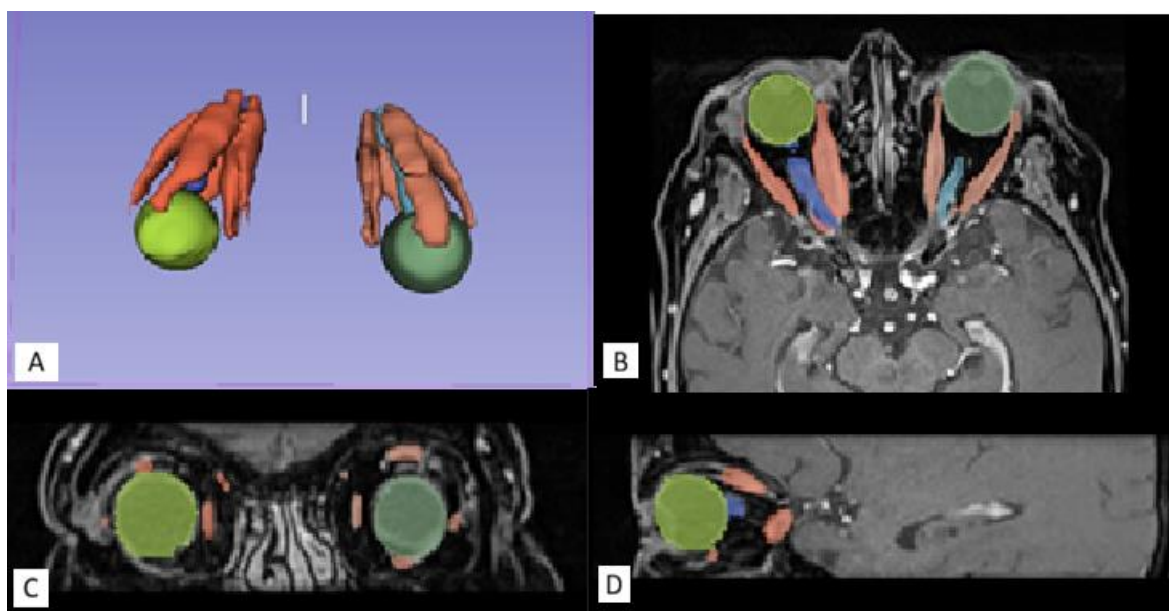
Slika 13. Koronalna snimka MR orbita zdrave osobe. Zelene linije prikazuju debljinu gornjeg i donjeg ravnog mišića (s ljubaznošću Z. Krivdić Dupan)

MR orbita omogućuje visokokontrastni prikaz mekih tkiva, čime se jasno diferenciraju ekstraokularni mišići, intraorbitalna mast, očna jabučica i vidni živac.

Za volumetrijsku analizu korištene su T1 i T2 mjerene slike, uz primjenu kontrastnog sredstva kada je bilo indicirano. Volumetrijska analiza ekstraokularnih mišića, orbitalnog masnog tkiva, očne jabučice, vidnog živca i ukupnog volumena orbite provedena je korištenjem računalnog programa otvorenog koda za medicinsku vizualizaciju i segmentaciju, 3D Slicer (77). DICOM (engl. *Digital Imaging and Communications in Medicine*) podaci MR pregleda orbita uvezeni su u računalni program za segmentaciju, nakon čega je provedena manualna segmentacija analiziranih struktura. Segmentacija slike predstavlja postupak izdvajanja regije od interesa (engl. *region of interest*, ROI) unutar slike, odnosno odabranih anatomskih struktura, pri čemu se skupovi slika dobiveni medicinskom slikovnom dijagnostikom koriste za izradu računalnih trodimenzionalnih modela (78).

Segmentacija ekstraokularnih mišića provedena je preciznim određivanjem njihovih anatomskih granica kroz uzastopne presjeke (Slika 14.). Intraorbitalna mast segmentirana je na temelju karakterističnog intenziteta signala i anatomske lokalizacije, kao tkivo koje ispunjava intrakonusni i ekstrakonusni prostor orbite (Slika 15.). Očne jabučice segmentirane su kao jasno ograničene, približno sferične strukture, dok je vidni živac segmentiran uz pažljivo praćenje njegovog toka kroz više presjeka, uzimajući u obzir njegovu elongiranu i tubularnu morfologiju. Ukupni volumen orbite definiran je kao prednja granica definirani su orbitalni septum i orbitalni rub, dok je stražnja granica određena koštanim konturama orbite koje uključuju frontalnu kost, malo i veliko krilo

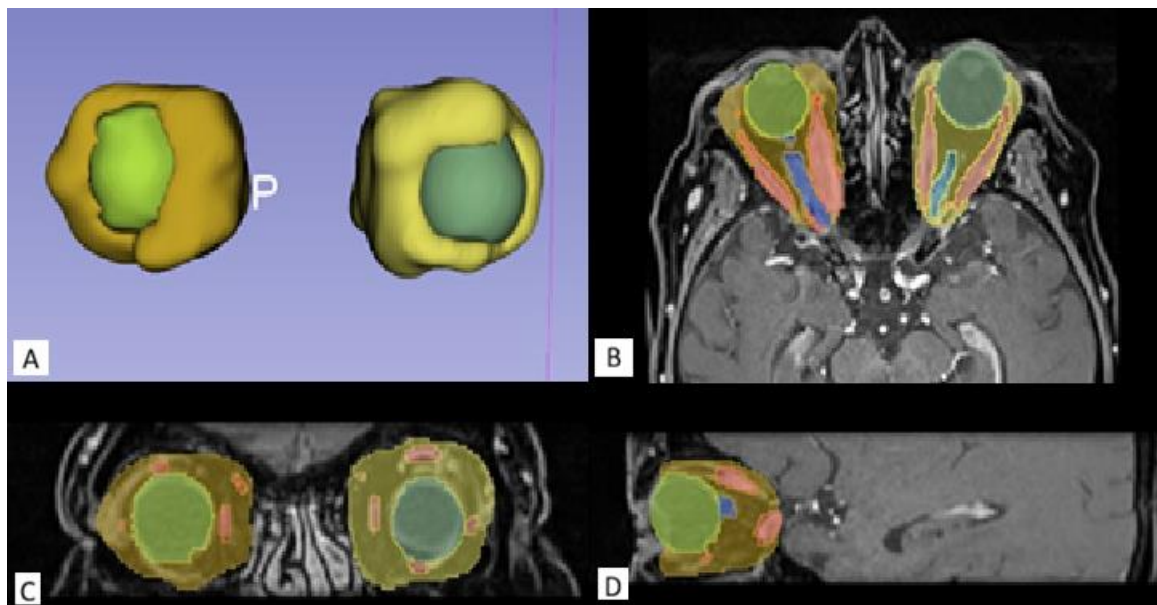
sfenoidne kosti, etmoidnu, lakrimalnu, nepčanu, zigomatičnu i maksilarnu kost, sve do razine ulaza u vidni kanal u području malog krila sfenoidne kosti (79).



Slika 14. Rezultat segmentacije učinjene u računalnom programu 3D Slicer koji prikazuje očne jabučice (prikazano zelenom bojom), vidni živac (prikazano plavom bojom), gornji ravni mišić, donji ravni mišić, lateralni ravni mišić i medijalni ravni mišić (prikazano crvenom bojom). A. trodimenzionalni prikaz ravnih ekstraokularnih mišića i očnih jabučica, B. Magnetska rezonancija (MR) orbita T1, aksijalni prikaz, C. MR orbita, T1 koronalni prikaz, D. MR orbita, T1, sagitalni prikaz.

Nakon provedene segmentacije, dobiveni su trodimenzionalni (3D) računalni modeli (CAD, engl. *Computer Aided Design*) željenih anatomskih struktura čime je omogućena trodimenzionalna vizualizacija struktura te automatski izračun njihovih volumena unutar računalnog programa. Svi volumeni izraženi su u kubnim centimetrima (cm^3).

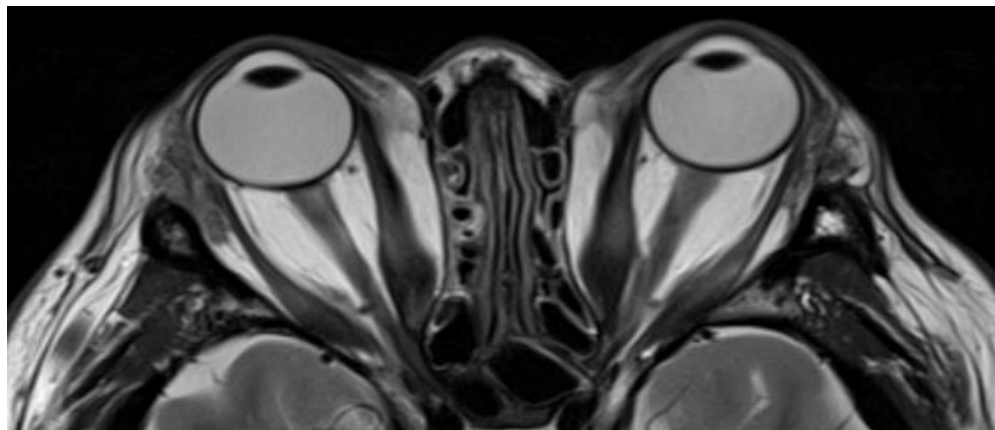
Dobivene vrijednosti volumena ekstraokularnih mišića i orbitalnog masnog tkiva izražene su kao omjeri u odnosu na ukupni volumen orbite te uspoređene s dobno i spolno specifičnim referentnim vrijednostima (80).



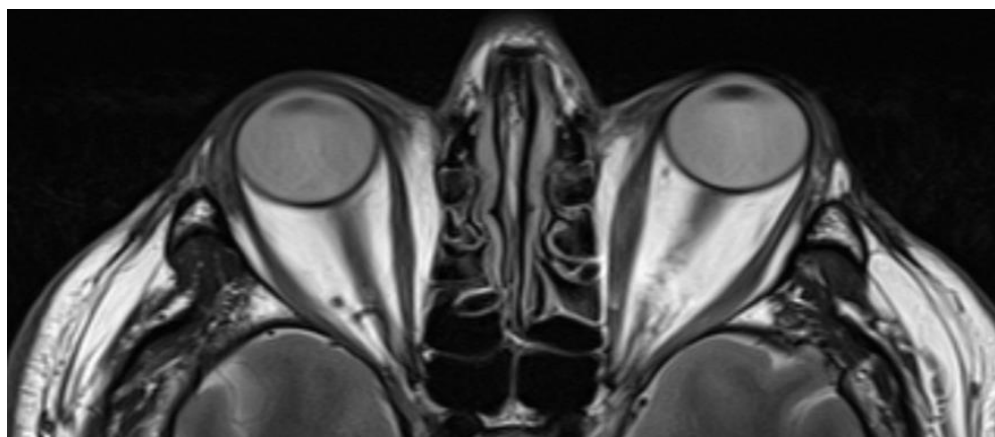
Slika 15. Rezultat segmentacije koji obuhvaća očne jabučice (prikazano zelenom bojom) i orbitalno masno tkivo (prikazano žutom bojom), vidni živac (prikazano plavom bojom), gornji ravni mišić, donji ravni mišić, lateralni ravni mišić i medijalni ravni mišić (prikazano crvenom bojom). A. trodimenzionalni prikaz orbitalnog masnog tkiva i očnih jabučica, B. Magnetska rezonancija (MR) orbita T1, aksijalni prikaz, C. MR orbita, T1 koronalni prikaz, D. MR orbita, T1, sagitalni prikaz.

Na temelju tih kriterija ispitanici su podijeljeni u tri osnovne skupine:

1. Mišićno - dominantni fenotip definira se kao omjer volumena ekstraokularnih mišića i ukupnog volumena orbite iznad 97,5. percentila, uz istovremeni omjer volumena masti i volumena orbite unutar referentnih vrijednosti (Slika 16.);
2. Masno - dominantni fenotip definira se kao omjer volumena orbitalnog masnog tkiva i ukupnog volumena orbite iznad 97,5. percentila, uz istovremeni omjer volumena mišića i volumena orbite unutar referentnih vrijednosti (Slika 17.);
3. Mješoviti fenotip definira se kao istodobno povišeni omjeri volumena ekstraokularnih mišića i ukupnog volumena orbite te volumena ekstraokularnih mišića i ukupnog volumena orbite, odnosno oba omjera iznad 97,5. percentile (Slika 18.).



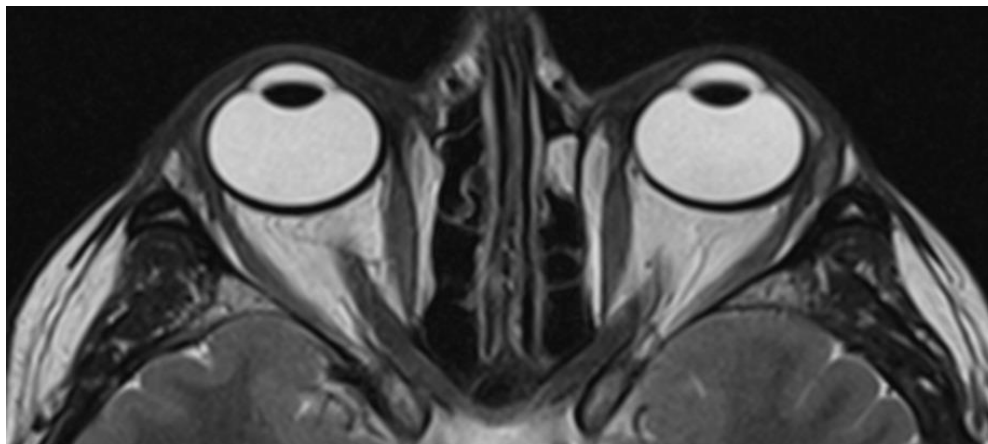
Slika 16. Prikaz magnetske rezonancije orbita mišićno - dominantnog fenotipa, T1 mjerno vrijeme, aksijalna ravina



Slika 17. Prikaz magnetske rezonancije orbita masno - dominantnog fenotipa, T1 mjerno vrijeme, aksijalna ravina

Dodatno, izdvojena je podskupina bolesnika mješovitog fenotipa bez značajnog povećanja volumena. Mješoviti fenotip uz manje izraženo povećanje definira se kao omjeri volumena ekstraokularnih mišića i ukupnog volumena orbite te volumena orbitalne masti i ukupnog volumena orbite ispod 97,5. percentila (81).

Sva linearna i volumetrijska mjerenja procijenjena od strane iskusnog radiologa korištenjem sustava za pohranu i prijenos medicinskih slikovnih podataka (engl. *Picture Archiving and Communication System*, PACS; Sectra IDS7, verzija 24.1, Linköping, Švedska) s ciljem procjene reproduktivnosti i smanjenja subjektivne varijabilnosti mjerenja.



Slika 18. Prikaz magnetske rezonancije orbita mješovitog fenotipa, T1 mjerno vrijeme, aksijalna ravina

4.4. Izračun veličine uzorka

Za izračunavanje odgovarajućeg uzorka primijenjene su statističke metode kako slijedi:

- za uočavanje razlika u kontinuiranim varijablama između tri skupine očiju uz efekt $f = 0.32$, snagu testa od 0.80 i razinu značajnosti od 0.05 minimalna veličina uzorka je 102 oka (34 po skupini)
- za regresijsku analizu minimalna potrebna veličina uzorka uz snagu testa od 0.80 je 56 očiju.

Zaključno, minimalna veličina uzorka u istraživanju je 102 oka. Veličina uzorka određena je primjenom programa G*Power, verzija 3.1.2 (82).

4.5. Statističke metode

Kategorijski podaci prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama testirane su hi-kvadrat testom, a prema potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli procijenjena je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirani podaci prikazani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom ili medijanom i granicama interkvartilnog raspona, ovisno o raspodjeli podataka.

Razlike kontinuiranih varijabli između triju nezavisnih skupina (na razini bolesnika) analizirane su analizom varijance uz post hoc Student – Newman - Keulsov test. Za analizu povezanosti i razlika između skupina korišten je linearni mješoviti model.

U model je uključen efekt ispitanika radi korekcije za međusobnu povezanost između očiju istog ispitanika, čime je uzeta u obzir hijerarhijska struktura podataka i međusobna ovisnost mjerenja unutar istog ispitanika. Podaci su prikazani kao procijenjene marginalne sredine dobivene tim modelom, a za usporedbe između skupina primijenjena je post hoc Bonferronijeva korekcija. U regresijskoj analizi korišten je linearni mješoviti model, a rezultati su prikazani kao regresijski koeficijenti (β) s 95 % intervalima pouzdanosti (83, 84).

Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu koristio se statistički paket MedCalc® Statistical Software version 23.4.8 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2026) i SPSS ver. 25. Izvješće o provedenom istraživanju načinjeno je u skladu sa smjernicama (EQUATOR Network) za izvještavanje rezultata istraživanja u biomedicini i zdravstvu (85).

5. REZULTATI

5.1. Opća obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 70 ispitanika (140 očiju), od kojih je 51 (73 %) bolesnik s GO, dok je 19 (27 %) ispitanika činilo kontrolnu skupinu (zdravi ispitanici koji dolaze na redovan oftalmološki pregled). U analizu je uključeno ukupno 140 očiju, od čega je 102 oka bolesnika s GO i 38 očiju kontrolnih ispitanika.

S obzirom na spol, zastupljenije su žene, njih 50 (71 %) u odnosu na 20 (29 %) muškaraca, bez značajne razlike u odnosu na skupine (Tablica 5.1.).

Tablica 5.1. Raspodjela ispitanika prema spolu u kontrolnoj skupini i bolesnicima s distiroidnom orbitopatijom

	Broj (%)			<i>P</i> *
	Kontrolna skupina	Bolesnici s GO	Ukupno	
Spol				
Žene	12 (63)	38 (75)	50 (71)	0,35
Muškarci	7 (37)	13 (25)	20 (29)	

GO – distiroidna (Gravesova) orbitopatija; * χ^2 test

Medijan dobi u kontrolnoj skupini iznosio je 57 godina, a u skupini bolesnika s GO iznosio je 50 godina. Razlika u dobi između skupina nije bila značajna (Tablica 5.2.).

Tablica 5.2. Razlike u dobi između kontrolne skupine i bolesnika s distiroidnom orbitopatijom

	Medijan (interkvartilni raspon)		†Razlika	95 % raspon pouzdanosti	<i>P</i> *
	Kontrolna skupina	Bolesnici s GO			
Dob (godine)	57 (44 - 67)	50 (40 - 59)	-5	-12 do 3	0,29

GO - distiroidna (Gravesova) orbitopatija; *Mann Whitney U test; †Hodges - Lehmannova procjena razlike medijana

5.2. Klinička obilježja bolesnika s distiroidnom orbitopatijom

U bolesnika s GO (n = 51) medijan trajanja orbitopatije iznosio je 25 mjeseci, a GB 34,5 mjeseci. Vrijeme od dijagnoze bolesti do razvoja orbitopatije bilo je za 50 % bolesnika u rasponu od 0 do 12 mjeseci.

Medijan vremena od tireoidektomije, za 22 (43 %) ispitanika, iznosio je 26 mjeseci, a od terapije radioaktivnim jodom, koju je imalo 6 (12 %) ispitanika, 79 mjeseci. Trajanje antitiroidne terapije imalo je medijan od 13 mjeseci (Tablica 5.3.).

Tablica 5.3. Trajanje i klinički tijek Gravesove bolesti i orbitopatije u bolesnika (n = 51)

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najniže do najviše vrijednosti
Trajanje Gravesove orbitopatije (mjeseci)	25 (15 - 58)	1 - 284
Trajanje Gravesove bolesti (mjeseci)	34,5 (21 - 92,3)	1 - 284
Mjeseci od tireoidektomije (n = 22)	26 (7 - 49)	1 - 262
Vrijeme (mjeseci) između dijagnoze Gravesove bolesti i početka orbitopatije	0 (0 - 12)	0 - 168
Mjeseci od terapije radioaktivnim jodom (n = 6)	79 (21 - 301)	16 - 363
Trajanje antitiroidne terapije (mjeseci)	13 (7 - 22)	3 - 35

Učestalost znakova aktivnosti GO prikazana je u Tablici 5.4.

Tablica 5.4. Klinički znakovi aktivnosti bolesti (n = 102)

	Broj (%) ispitanika
Spontana retrobulbarna bol	18 (17,6)
Edem vjeđa	47 (46,1)
Eritem vjeđa	11 (10,8)
Konjunktivalna hiperemija	45 (44,1)
Kemoza	3 (2,9)
Hiperemija karunkule i/ili plike	10 (9,8)
Bol pri pogledu u stranu	22 (21,6)

Medijan IOT-a pri primarnom pregledu iznosio je 14 mmHg, a pri pogledu prema gore 16 mmHg, uz medijan razlike od 2 mmHg. Medijan CAS-a iznosio je 1 (Tablica 5.5.).

Tablica 5.5. Pridruženi očni pokazatelji i indeks kliničke aktivnosti (CAS) (n = 102)

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najniže do najviše vrijednosti
Intraokularni tlak (primarni pogled, mmHg)	14 (13 - 16)	9 - 22
Intraokularni tlak (pogled prema gore, mmHg)	16 (14 - 20)	10 - 32
Razlika intraokularnog tlaka između smjerova pogleda (mmHg)	2 (0 - 5)	0 - 14
CAS	1 (0 - 2)	0 - 7

Dobivena raspodjela upućuje na prevladavanje neaktivne faze bolesti u ispitivanom uzorku, odnosno neaktivna bolest se bilježi kod 81 (79,4 %) oka, dok je aktivna bolest bila prisutna u 21 (20,6 %) oku (Tablica 5.6.).

Tablica 5.6. Raspodjela očiju prema aktivnosti bolesti (CAS skupine) (n = 102)

	Broj (%) ispitanika
Neaktivna	81 (79,4)
Aktivna	21 (20,6)

Medijan najbolje korigirane vidne oštine iznosio je 1,0. Bellov fenomen bio je prisutan u svih ispitanika, dok je medijan lagoftalmusa iznosio 1 mm.

Zahvaćenost rožnice zabilježena je u 14 (13,7 %) očiju, a većina ispitanika koristila je umjetne suze (Tablica 5.7.).

Tablica 5.7. Vidna funkcija i obilježja prednjeg segmenta oka (n = 102)

Najbolja korigirana vidna oština (Snellen) [Medijan (interkvartilni raspon)]	1 (1 - 1) [min 0,15; max 1,0]
Bellov fenomen [n(%)]	102 (100)
Lagoftalmus (mm) [Medijan (interkvartilni raspon)]	1 (1 - 1) [min 0,15; max 1,0]
Zahvaćenost rožnice [n(%)]	14 (13,7)
Korištenje umjetnih suza [n(%)]	99 (97,1)

Dvoslike su bile prisutne u 46 (45,1 %) očiju, a retrakcija vjeđa u 63 (61,8 %). Medijan egzoftalmusa iznosio je 17 mm, pri čemu je raspon od 9 mm do 27 mm (Tablica 5.8.).

Tablica 5.8. Najčešća klinička obilježja distiroidne orbitopatije (n = 102)

Dvoslike [n (%)]	46 (45,1)
Retrakcija vjeđe [n (%)]	63 (61,8)
Egzoftalmus (mm, Hertel) [Medijan (interkvartilni raspon)]	17 (15 - 21) [min 9; max 27]

Antitiroidni lijekovi primijenjeni su u 35 (68,6 %) bolesnika, uz medijan trajanja terapije od 13 mjeseci. Levotiroksin je primjenjivan u 23 (45,1 %) bolesnika, uz medijan doze od 125 µg/dan. Imunološka terapija bila je rjeđa, uključujući intravensku primjenu kortikosteroida u 16 (30,4 %), dok je ciklosporin primijenjen u 3 (6,1 %). Suplementacija selenom zabilježena je u 32 (62,7 %) bolesnika (Tablica 5.9.).

Tablica 5.9. Terapija bolesti štitnjače i specifično liječenje bolesnika s distiroidnom orbitopatijom (n = 51)

	Broj (%)
Primjena antitiroidnih lijekova tiamazol/propiltiouracil	35 (68,6)
Trajanje antitiroidne terapije (mjeseci) [Medijan (interkvartilni raspon)]	13 (7 - 22) [min 3; max 35]
Primjena levotiroksina	23 (45,1)
Doza levotiroksina (mg/dan) [Medijan (interkvartilni raspon)]	125 (100 - 150) [min 25; max 250]
Intravenozna primjena kortikosteroida	16 (30,4)
Peroralna primjena ciklosporina	3 (6,1)
Suplementacija selenom	32 (62,7)

S obzirom na komorbiditete rezultati ukazuju na visoku učestalost kardiovaskularnih rizičnih čimbenika i pušenja kod bolesnika s GO. Antihipertenzivi su primjenjivani u 14 (27,5 %) bolesnika, statini u 6 (11,8 %), a šećerna bolest bila je prisutna kod 5 (9,8 %) bolesnika. Hiperlipidemija i pušenje zabilježeni su kod 24 (47,1 %) bolesnika. U bolesnika koji su pušili (n =

24), medijan broja cigareta dnevno iznosio je 11, pri čemu je raspon od dvije do 20 cigareta na dan (Tablica 5.10.).

Tablica 5.10. Komorbiditeti, terapija i životne navike bolesnika s distiroidnom orbitopatijom (n = 51)

	Broj (%)
Primjena antihipertenziva	14 (27,5)
Primjena statina	6 (11,8)
Šećerna bolest	5 (9,8)
Hiperlipidemija	24 (47,1)
Pušenje	24 (47,1)
Broj cigareta dnevno (n = 24) [Medijan (interkvartilni raspon)]	11 (10 - 20) [min 2; max 20]

Laboratorijski nalazi upućuju na varijabilne vrijednosti hormona i protutijela štitnjače, kao i lipidnog statusa (Tablica 5.11.).

Tablica 5.11. Laboratorijski nalazi u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom (n = 51)

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najniže do najviše vrijednosti
Hormoni i protutijela štitnjače		
Tireoidni stimulirajući hormon (TSH) (μIU/mL)	0,3 (0 - 14,3)	0 - 51,76
Slobodni trijodtironin (fT3) (nmol/L)	4,9 (4,1 - 7,8)	1,46 - 34,33
Slobodni tiroksin (fT4) (nmol/L)	13,5 (11,2 - 17,7)	3,6 - 61,14
Autoprotutijela prema TSH receptorima (TRAb) (IU/L)	6,5 (4,1 - 16,8)	0,9 - 169,5
Protutijela na tireoidnu peroksidazu (anti- TPO) (IU/mL)	23,3 (0,9 - 639,6)	0,03 - 1000
Lipidni status		
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5 (4,3 - 6,1)	2,35 - 10,07
HDL kolesterol (mmol/L)	1,4 (1,3 - 1,6)	0,89 - 5
LDL kolesterol (mmol/L)	3,2 (2,5 - 4)	1,2 - 7,18
Trigliceridi (mmol/L)	1,4 (1,2 - 1,8)	0,5 - 5,35

Značajno su više vrijednosti ukupnog kolesterola, HDL kolesterola (Linearni miješani model, $P = 0,02$) i triglicerida kod aktivne bolesti GO u odnosu na one s neaktivnom bolešću (Linearni miješani model, $P = 0,008$) (Tablica 5.12.).

Tablica 5.12. Razlike u lipidnom statusu s obzirom na aktivnost bolesti (CAS) (analiza na razini oka) ($n = 102$)

	Aritmetička sredina (SD)		†Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P^*
	Neaktivna bolest ($n = 81$)	Aktivna bolest ($n = 21$)			
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,11 (1,3)	5,95 (1,9)	0,85	0,15 do 1,56	0,02
HDL kolesterol (mmol/L)	1,48 (0,5)	1,81 (0,9)	0,35	0,06 do 0,65	0,02
LDL kolesterol (mmol/L)	3,20 (1,2)	3,82 (1,6)	0,62	-0,02 do 1,27	0,06
Trigliceridi (mmol/L)	1,50 (0,8)	2,08 (1,2)	0,58	0,16 do 1,01	0,008

CAS – indeks kliničke aktivnosti; †Hodges - Lehmannova procjena razlike medijana; *Razlike između skupina procijenjene su linearnim miješanim modelom.

Značajno su više vrijednosti TRAb kod aktivne bolesti GO u odnosu na one s neaktivnom bolešću (Linearni miješani model, $P = 0,02$) (Tablica 5.13.).

Tablica 5.13. Razlike u hormonskom statusu s obzirom na aktivnost bolesti (CAS) (analiza na razini oka) ($n = 102$)

	Aritmetička sredina (SD)		†Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P^*
	Neaktivna bolest ($n = 81$)	Aktivna bolest ($n = 21$)			
Tireoidni stimulirajući hormon (TSH) ($\mu\text{IU/mL}$)	7,6 (13,7)	13,8 (20,9)	6,2	-13,7 do 1,3	0,1
Autoprotutijela prema TSH receptorima (TRAb) (IU/L)	12,5 (26,1)	28,2 (32,3)	15,8	-29,1 do -2,4	0,02

CAS – indeks kliničke aktivnosti; †Hodges - Lehmannova procjena razlike medijana; *Razlike između skupina procijenjene su linearnim miješanim modelom.

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenila se povezanost CAS-a s lipidnim statusom i uočava se pozitivna, značajna i slabija veza ukupnog kolesterola ($Rho = 0,263$) i LDL kolesterola ($Rho = 0,216$) s CAS-om (Tablica 5.14.).

Tablica 5.14 Povezanost lipidnog statusa s indeksom kliničke aktivnosti (CAS) (n = 102)

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)
	Klinički aktivacijski skor (CAS)
Lipidni status	
Ukupni kolesterol (mmol/L)	0,263 (0,008)
HDL kolesterol (mmol/L)	0,162 (0,11)
LDL kolesterol (mmol/L)	0,216 (0,03)
Trigliceridi (mmol/L)	0,118 (0,24)

Nema značajne povezanosti između rizičnih čimbenika pušenja, hiperlipidemije, arterijske hipertenzije i tireoidnog stanja s aktivnosti bolešću (Tablica 5.15.).

Tablica 5.15. Povezanost pušenja, hiperlipidemije, arterijske hipertenzije i tireoidnog stanja s aktivnost bolesti (CAS) (n = 102)

	Broj (%) očiju prema aktivnosti bolesti (CAS)			P*
	Neaktivna bolest (n = 81)	Aktivna bolest (n = 21)	Ukupno (n = 102)	
Pušenje				
Ne	38 (47)	14 (67)	52 (51)	0,11
Da	43 (53)	7 (33)	50 (49)	
Hiperlipidemija				
Ne	41 (51)	7 (33)	48 (47)	0,16
Da	40 (49)	14 (67)	54 (53)	
Arterijska hipertenzija				
Ne	59 (72,8)	15 (71,4)	74 (72,5)	0.9
Da	22 (27,2)	6 (28,6)	28 (27,5)	
Tireoidno stanje				
Eutireoidno	41 (50,6)	13 (61,9)	54 (52,9)	0.36
Hipertireoidno	40 (49,4)	8 (38,1)	48 (47,1)	

CAS – indeks kliničke aktivnosti; * χ^2 test.

5.3. Razlike u gustoći površinskih i dubokih krvnih žila (OCTA) između kontrolne skupine i skupine bolesnika s distiroidnom orbitopatijom

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u gustoći površinskih niti dubokih krvožilnih slojeva između kontrolne skupine i bolesnika s GO-om, kako u ukupnoj slici, tako ni u fovealnoj, parafovealnoj i perifovealnoj regiji.

Također nije bilo značajnih razlika u gustoći krvnih žila unutar parafovealnih i perifovealnih kvadranta, neovisno o sloju.

Vrijednosti FAZ-a također se nisu značajno razlikovale između skupina (Tablica 5.16. i Tablica 5.17.).

Tablica 5.16. Razlike u gustoći površinskih krvnih žila između kontrolne skupine i bolesnika s distiroidnom orbitopatijom

	Aritmetička sredina (SD)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Kontrolna skupina	Bolesnici s GO			
Gustoća površinskih krvnih žila					
Cijela slika	47,91 (5,5)	47,56 (4,4)	-0,35	-2,12 do 1,42	0,70
Fovea	20,83 (5,5)	25,32 (37,6)	4,49	-7,79 do 16,78	0,47
Parafovea	50,26 (6,3)	48,69 (6)	-1,58	-3,86 do 0,71	0,17
Perifovea	48,79 (5,7)	48,39 (4,4)	-0,40	-2,19 do 1,39	0,66
Površinska vaskularna gustoća parafovea					
Temporalno	49,84 (6,4)	48,39 (7,2)	-1,45	-4,08 do 1,17	0,28
Superiorno	51,46 (6,5)	49,36 (6,3)	-2,10	-4,48 do 0,28	0,08
Nazalno	48,75 (7,3)	47,56 (6,5)	-1,19	-3,74 do 1,35	0,36
Inferiorno	50,99 (6,9)	49,57 (6,2)	-1,42	-3,84 do 0,99	0,25
Površinska vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima					
Temporalno	44,65 (6,1)	44,14 (5)	-0,51	-2,52 do 1,49	0,62
Superiorno	49,04 (6)	48,7 (4,7)	-0,34	-2,24 do 1,56	0,73
Nazalno	52,29 (5,8)	52,25 (4,3)	-0,04	-1,84 do 1,75	0,96
Inferiorno	49,34 (6,2)	48,55 (5,4)	-0,79	-2,92 do 1,34	0,46

*Razlike između skupina procijenjene su linearnim miješanim modelom. GO – distiroidna (Gravesova) orbitopatija.

Tablica 5.17. Razlike u gustoći dubokih krvnih žila između kontrolne skupine i bolesnika s distiroidnom orbitopatijom

	Aritmetička sredina (SD)		†Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Kontrolna skupina	Bolesnici s GO			
Gustoća dubokih krvnih žila					
Cijela slika	46,6 (6,5)	47,51 (6,1)	0,91	-1,41 do 3,23	0,44
Fovea	37,78 (9,2)	40,23 (22,4)	0,58	-16,36 do 17,51	0,91
Parafovea	52,2 (5,2)	53,67 (4,9)	0,89	-2,78 do 4,56	0,51
Perifovea	47,29 (7,2)	48,64 (6,7)	1,34	-1,22 do 3,91	0,30
Duboka vaskularna gustoća - parafovea					
Temporalno	53,15 (4,8)	53,93 (7,1)	-0,85	-4,54 do 2,84	0,63
Superiorno	51,72 (5)	52,84 (6)	1,12	-1,03 do 3,27	0,31
Nazalno	53,5 (5,8)	55,17 (4,2)	1,68	-0,08 do 3,43	0,06
Inferiorno	50,28 (7,5)	52,12 (5,7)	0,30	-3,23 do 3,83	0,86
Duboka vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima					
Temporalno	50,58 (6,8)	51,92 (6,5)	0,98	-9,53 do 11,49	0,59
Superiorno	46,89 (8,2)	47,75 (6,7)	-0,43	-4,69 do 3,85	0,82
Nazalno	45,19 (8,2)	47,38 (7,9)	2,19	-0,84 do 5,22	0,16
Inferiorno	46,28 (8,6)	47,94 (8,1)	1,23	-12,85 do 15,30	0,60
Fovealna avaskularna zona (mm²)	0,24 (0,1)	0,26 (0,1)	0,03	-0,009 do 0,06	0,14

*Razlike između skupina procijenjene su linearnim miješanim modelom. GO – distiroidna (Gravesova) orbitopatija.

5.4. Nalazi magnetske rezonancije orbita u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom

Medijan debljine orbitalnog masnog tkiva iznosio je 5,9 mm, dok su promjeri očnih mišića varirali, s najvećim vrijednostima promjer donjeg ravnog mišića (5,8 mm). Medijan egzoftalmusa iznosio je 19 mm.

Volumetrijskom analizom dobiven je medijan ukupnog volumena orbite od 26,1, orbitalnog masnog tkiva 17,5 te ekstraokularnih mišića 4,8.

Omjer volumena orbitalnog masnog tkiva i ukupnog volumena orbite iznosio je 0,72, a omjer volumena ekstraokularnih mišića i ukupnog volumena orbite 0,18 (Tablica 5.18.).

Tablica 5.18. Orbitalni MR nalazi po oku u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom (n = 102)

Orbitalni MR nalazi	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najniže do najviše vrijednosti
Linearne mjere		
Debljina orbitalnog masnog tkiva (mm)	5,9 (5,1 - 6,7)	3,3 - 8,5
Promjeri ravnih ekstraokularnih mišića (mm)		
Medijalni	4,5 (4 - 5,3)	3,0 - 10,6
Lateralni	4,2 (3,5 - 4,9)	2,3 - 7,0
Gornji	4 (3,5 - 5)	2,0 - 8,5
Donji	5,8 (5,1 - 6,8)	2,9 - 11,7
Egzoftalmus (mm)	19 (16,9 - 21,7)	12,2 - 31,4
Volumetrija		
Ukupni volumen orbite	26,1 (24,6 - 27)	22 - 32,4
Volumen orbitalnog masnog tkiva	17,5 (16,5 - 20,4)	12,8 - 27,5
Volumen ekstraokularnih mišića	4,8 (4,3 - 5,3)	3,5 - 7,5
Omjer volumena orbitalnog masnog tkiva i ukupnog volumena orbite	0,72 (0,64 - 0,76)	0,52 - 0,92
Omjer volumena ekstraokularnih mišića i ukupnog volumena orbite	0,18 (0,17 - 0,20)	0,14 - 0,24

Nalazi ukazuju na prevladavanje mješovitog i mišićno - dominantnog fenotipa, uz manju zastupljenost masno - dominantnog oblika bolesti (Tablica 5.19.).

Tablica 5.19. Raspodjela MR fenotipova orbite u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom (n = 102)

	Broj (%)
Mišićno - dominantni fenotip	42 (41,2)
Masno - dominantni fenotip	14 (13,7)
Mješoviti fenotip	46 (45,1)
Mješoviti fenotip	28 (27,5)
Mješoviti fenotip – manje izraženo povećanje volumena u odnosu na samo mješoviti fenotip	18 (17,6)

5.5. Usporedba obilježja bolesnika s distiroidnom orbitopatijom prema MR fenotipu (analize na razini oka)

Nije utvrđena statistički značajna povezanost između MR fenotipa i strane oka (Tablica 5.20., Tablica 5.21.).

Tablica 5.20. Raspodjela MR fenotipova prema spolu i strani oka (analiza na razini oka) (n = 102)

	Broj (%) očiju			Ukupno	P*
	Mišićno - dominantni fenotip	Masno - dominantni fenotip	Mješoviti fenotip		
Spol					
Žene	29 (69)	14 (100)	33 (72)	76 (75)	0,06 [†]
Muškarci	13 (31)	0	13 (28)	26 (25)	
Oko					
Desno	20 (48)	7 (50)	24 (52)	51 (50)	0,91
Lijevo	22 (52)	7 (50)	22 (48)	51 (50)	

* χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test.

Tablica 5.21. Raspodjela proširene klasifikacije MR fenotipova prema spolu i strani oka (analiza na razini oka) (n = 102)

	Broj (%) očiju				P
	Mišićno - dominantni fenotip	Masno - dominantni fenotip	Mješoviti fenotip	Mješoviti fenotip – manje izraženo povećanje	
Spol					
Žene	29 (69)	14 (100)	18 (64)	15 (83)	0,05 [†]
Muškarci	13 (31)	0	10 (36)	3 (17)	
Oko					
Desno	20 (48)	7 (50)	14 (50)	10 (56)	0,96*
Lijevo	22 (52)	7 (50)	14 (50)	8 (44)	

* χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test.

U obje klasifikacije MR fenotipa utvrđene su značajne razlike u dobi ispitanika (Linearni miješani model, $P = 0,03$) te trajanju GO i GB (Linearni miješani model, $P < 0,001$), pri čemu su bolesnici s masno - dominantnim fenotipom imali najdulje trajanje bolesti i orbitopatije.

Nije utvrđena značajna razlika u vremenu između dijagnoze GB i početka orbitopatije.

U lipidnom statusu, u obje klasifikacije zabilježene su značajne razlike u ukupnom kolesterolu i LDL kolesterolu (Linearni miješani model, $P = 0,004$; prošireni model $P = 0,002$), dok HDL kolesterol nije pokazao značajne razlike između skupina. Trigliceridi su bili značajno viši u osnovnoj klasifikaciji (Linearni miješani model, $P = 0,02$), dok je u proširenoj klasifikaciji ta razlika bila bez značajnosti. U obje analize najviše vrijednosti lipidnih vrijednosti zabilježene su u mišićno - dominantnom fenotipu (Tablica 5.22., Tablica 5.23.).

Tablica 5.22. Dob, obilježja tijeka bolesti i lipidni status u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom prema klasifikaciji MR fenotipa (n = 102)

	Procijenjene marginalne sredine (95 % CI)			P^*
	Mišićno - dominantni fenotip	Masno - dominantni fenotip	Mješoviti fenotip	
	(1)	(2)	(3)	
Dob (godine)	51 (46 do 55)	41 (34 do 48)	47 (41 do 54)	0,03[†]
Trajanje Gravesove orbitopatije (mjeseci)	28 (do 37 do 94)	123 (52 do 194)	60 (do 7 do 127)	<0,001[‡]
Trajanje Gravesove bolesti (mjeseci)	63 (14 do 112)	145 (43 do 248)	81 (25 do 137)	<0,001[§]
Vrijeme (mjeseci) između dijagnoze Gravesove bolesti i početka orbitopatije	41 (27 do 54)	34 (12 do 55)	38 (21 do 56)	0,80
Lipidni status				
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,5 (4,9 do 6,0)	4,1 (3,2 do 4,9)	4,7 (3,9 do 5,4)	0,004^l
HDL kolesterol (mmol/L)	1,5 (1,3 do 1,8)	1,2 (0,8 do 1,6)	1,3 (1,0 do 1,7)	0,22
LDL kolesterol (mmol/L)	3,8 (3,2 do 4,4)	2,5 (1,7 do 3,3)	2,9 (0,2 do 5,8)	<0,001^l
Trigliceridi (mmol/L)	1,9 (0,9 do 2,9)	1,4 (-0,7 do 3,6)	1,4 (0,4 do 2,3)	0,02^{††}

CI - raspon pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*); *Podaci su prikazani kao procijenjene marginalne sredine dobivene linearnim miješanim modelom. Razlike između skupina analizirane su istim modelom (uz post hoc Bonferroni test). **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

[†]na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (1) vs. (2)

[‡]na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (1) vs. (2 3); (2) vs. (3)

[§]na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (1) vs. (2); (2) vs. (3)

^lna razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (1) vs. (2, 3)

^{††}na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (1) vs. (3)

Tablica 5.23. Dob, obilježja tijeka bolesti i lipidni status prema proširenoj klasifikaciji MR fenotipa (analiza na razini očiju) (n = 102)

	Procijenjene marginalne sredine (95 % CI)				P*
	Mišićno - dominantni fenotip	Masno - dominantni fenotip	Mješoviti fenotip	Mješoviti fenotip – manje izraženo povećanje	
	(1)	(2)	(3)	(4)	
Dob (godine)	46 (41 do 51)	35 (27 do 42)	46 (41 do 52)	31 (22 do 41)	<0,001 [†]
Trajanje Gravesove orbitopatije (mjeseci)	24 (15 do 83)	117 (35 do 198)	68 (-4 do 140)	30 (-63 do 123)	<0,001 [†]
Trajanje Gravesove bolesti (mjeseci)	55 (30 do 82)	135 (95 do 175)	80 (49 do 110)	55 (do 3 do 113)	<0,001 [‡]
Vrijeme (mjeseci) između dijagnoze Gravesove bolesti i početka orbitopatije	44 (-22 do 108)	38 (-29 do 105)	39 (-26 do 104)	50 (-20 do 119)	0,73
Lipidni status					
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,2 (3,9 do 6,4)	3,6 (1,1 do 6,3)	4,6 (-0,7 do 9,9)	3,6 (-0,7 do 7,9)	0,002 [§]
HDL kolesterol (mmol/L)	1,6 (0,9 do 2,2)	1,3 (0,6 do 1,9)	1,4 (0,7 do 2,0)	1,6 (0,8 do 2,4)	0,29
LDL kolesterol (mmol/L)	3,5 (2,9 do 4,0)	2,0 (1,2 do 2,9)	2,8 (2,2 do 3,4)	1,9 (0,9 do 2,9)	<0,001
Trigliceridi (mmol/L)	1,9 (-4,7 do 8,5)	1,4 (-0,8 do 3,5)	1,4 (-3,5 do 6,2)	1,3 (-2,3 do 4,9)	0,05

CI - raspon pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*); *Podaci su prikazani kao procijenjene marginalne sredine dobivene linearnim miješanim modelom. Razlike između skupina analizirane su istim modelom (uz post hoc Bonferroni test). **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

[†]na razini P < 0,05 značajne su razlike: (1) vs. (2, 4); (2) vs. (3)

[‡]na razini P < 0,05 značajne su razlike: (1) vs. (2); (2) vs. (3, 4)

[§]na razini P < 0,05 značajne su razlike: (1) vs. (2, 4)

Nisu utvrđene značajne razlike između MR fenotipova u pojavnosti spontane retrobulbarne boli, eritema vjeda, konjunktivalne hiperemije i kemoze ni u osnovnoj ni u proširenoj klasifikaciji.

Edem vjeđa bio je značajno češći u mišićno - dominantnom (χ^2 test, $P = 0,005$) i masno - dominantnom fenotipu u odnosu na ostale skupine (χ^2 test, $P = 0,01$). Hiperemija karunkule i/ili plike pokazala je značajnu razliku između fenotipova (Fisherov egzaktni test, $P = 0,04$), no bez značajnosti kod proširene klasifikacije. Bol pri pogledu u stranu značajno se razlikovala između fenotipova u obje klasifikacije (χ^2 test, $P < 0,001$; Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$).

Raspodjela prema CAS skupinama značajno se razlikovala između fenotipova u obje klasifikacije (χ^2 test, $P < 0,001$; Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (Tablica 5.24., Tablica 5.25.).

Tablica 5.24. Aktivnost bolesti prema MR fenotipu u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom (analiza na razini oka) (n = 102)

	Broj (%) očiju				P^*
	Mišićno - dominantni fenotip	Masno - dominantni fenotip	Mješoviti fenotip	Ukupno	
Spontana retrobulbarna bol	11 (26)	2 (14)	5 (11)	18 (18)	0,16
Edem vjeđa	25 (60)	9 (64)	13 (28)	47 (46)	0,005
Eritem vjeđa	7 (17)	0	4 (9)	11 (11)	0,22 [†]
Konjunktivalna hiperemija	22 (52)	6 (43)	17 (37)	45 (44)	0,35
Kemoza	3 (7)	0	0	3 (3)	0,12 [†]
Hiperemija karunkule i/ili plike	8 (19)	0	2 (4)	10 (10)	0,04[†]
Bol pri pogledu u stranu	18 (43)	1 (7)	3 (7)	22 (22)	<0,001
CAS skupina					
Neaktivna	25 (60)	13 (93)	43 (93)	81 (79)	<0,001
Aktivna	17 (40)	1 (7)	3 (7)	21 (21)	

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test. **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

Tablica 5.25. Aktivnost bolesti u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom prema proširenoj klasifikaciji MR fenotipa (n = 102)

	Broj (%) očiju				<i>P</i> *
	Mišićno - dominantni fenotip	Masno - dominantni fenotip	Mješoviti fenotip	Mješoviti fenotip – manje izraženo povećanje	
Spontana retrobulbarna bol	11 (26)	2 (14)	5 (18)	0	0,08 [†]
Edem vjeđa	25 (60)	9 (64)	8 (29)	5 (28)	0,01
Eritem vjeđa	7 (17)	0	4 (14)	0 (0)	0,13 [†]
Konjunktivalna hiperemija	22 (52)	6 (43)	13 (46)	4 (22)	0,19
Kemoza	3 (7)	0	0	0	0,39 [†]
Hiperemija karunkule i/ili plike	8 (19)	0	2 (7)	0	0,07 [†]
Bol pri pogledu u stranu	18 (43)	1 (7)	0	3 (17)	<0,001 [†]
CAS skupina					
Neaktivna	25 (60)	13 (93)	25 (89)	18 (100)	<0,001 [†]
Aktivna	17 (41)	1 (7)	3 (11)	0	

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test. **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

Dvoslike su bile značajno češće u mišićno - dominantnom fenotipu u obje klasifikacije (χ^2 test, $P < 0,001$).

Zahvaćenost roznice značajno se razlikovala između fenotipova s većom učestalošću u mišićno - dominantnom fenotipu (χ^2 test, $P = 0,03$; proširena klasifikacija: $P = 0,01$). Retrakcija vjeđa i Bellov fenomen nisu se značajno razlikovali između fenotipova.

Od životnih navika i komorbiditeta, pušenje je značajno povezano s MR fenotipom u obje klasifikacije (χ^2 test, $P = 0,01$; proširena klasifikacija: $P = 0,03$), dok je šećerna bolest pokazala značajnost, ali ne u proširenoj klasifikaciji (Fisherov egzaktni test, $P = 0,04$) (Tablica 5.26., Tablica 5.27.).

Tablica 5.26. Klinički očni nalaz i životne navike u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom (n = 102)

	Broj (%) očiju				<i>P</i> *
	Mišićno - dominantni fenotip	Masno - dominantni fenotip	Mješoviti fenotip	Ukupno	
Klinički očni nalaz					
Dvoslike	29 (69)	5 (36)	12 (26)	46 (45)	<0,001
Retrakcija vjeđe	23 (55)	9 (64)	31 (67)	63 (62)	0,47
Bellov fenomen	42 (100)	14 (100)	46 (100)	102 (100)	-
Zahvaćenost rožnice	10 (24)	2 (14)	2 (4)	14 (14)	0,03
Životne navike					
Pušenje	23 (55)	11 (79)	16 (35)	50 (49)	0,01
Šećerna bolest	4 (10)	4 (29)	2 (4)	10 (10)	0,04[†]
Hiperlipidemija	28 (67)	6 (43)	20 (44)	54 (53)	0,07

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test. **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

Tablica 5.27. Oftalmološki status i životne navike u bolesnika s distiroidnom orbitopatijom prema proširenoj klasifikaciji MR fenotipa (n = 102)

	Broj (%) očiju				<i>P</i> *
	Mišićno - dominantni fenotip	Masno - dominantni fenotip	Mješoviti fenotip	Mješoviti fenotip – manje izraženo povećanje	
Klinički očni nalaz					
Dvoslike	29 (69)	5 (36)	9 (32)	3 (17)	<0,001
Retrakcija vjeđe	23 (55)	9 (64)	21 (75)	10 (56)	0,35
Bellov fenomen	42 (100)	14 (100)	28 (100)	18 (100)	-
Zahvaćenost rožnice	10 (24)	2 (14)	2 (7)	0	0,05 [†]
Životne navike					
Pušenje	23 (55)	11 (79)	9 (32)	7 (39)	0,03
Šećerna bolest	4 (10)	4 (29)	2 (7)	0	0,07
Hiperlipidemija	28 (67)	6 (43)	10 (36)	10 (56)	0,07

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test. **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

Utvrđene su značajne razlike između MR fenotipova u CAS-u (linearni mješoviti model, $P < 0,001$), egzoftalmusu ($P = 0,01$), IOT pri pogledu prema gore te razlici IOT-a između smjerova pogleda ($P < 0,001$).

Najviše vrijednosti egzoftalmusa zabilježene su u masno - dominantnom fenotipu, dok je mišićno - dominantni fenotip imao više vrijednosti CAS-a i IOT-a pri pogledu prema gore.

Nije utvrđena značajna razlika u najbolje korigiranoj vidnoj oštini ni u IOT pri primarnom pogledu, dok je lagoftalmus pokazao graničnu značajnost (Tablica 5.28.).

Tablica 5.28. Klinička obilježja prema MR fenotipu (n = 102)

	Procijenjene marginalne sredine (95 % CI)			P^*
	Mišićno - dominantni fenotip	Masno - dominantni fenotip	Mješoviti fenotip	
	(1)	(2)	(3)	
CAS	2,2 (0,77 do 3,5)	1,2 (-2,61 do 4,9)	0,8 (-8,94 do 10,6)	<0,001[†]
Najbolja korigirana vidna oštrina (Snellen)	0,92 (0,73 do 1,1)	1,02 (0,81 do 1,2)	0,97 (0,78 do 1,2)	0,06
Lagoftalmus (mm)	0,65 (0,25 do 1,1)	1,39 (0,74 do 2,1)	0,64 (0,13 do 1,2)	0,05
Egzoftalmus (mm)	17,35 (16,16 do 18,5)	20,57 (18,57 do 22,6)	17,22 (16,11 do 18,3)	0,01[‡]
Intraokularni tlak (primarni pogled, mmHg)	15,07 (10,52 do 19,6)	15 (10,93 do 19,1)	14 (11,64 do 16,4)	0,14
Intraokularni tlak (pogled prema gore, mmHg)	19,69 (18,36 do 21)	16,21 (13,92 do 18,5)	16,02 (14,75 do 17,3)	<0,001[†]
Razlika intraokularnog tlaka između smjerova pogleda (mmHg)	4,97 (3,79 do 6,1)	1,72 (-0,15 do 3,6)	2,57 (0,9 do 4,2)	<0,001[†]

MR – magnetska rezonancija; CAS . indeks kliničke aktivnosti; CI - raspon pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*);

*Podaci su prikazani kao procijenjene marginalne sredine dobivene linearnim miješanim modelom. Razlike između skupina analizirane su istim modelom (uz post hoc Bonferroni test). **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

[†]na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (1) vs. (2), (3)

[‡]na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (1) vs. (2); (2) vs. (3)

Kod proširene klasifikacije, utvrđene su značajne razlike između MR fenotipova u CAS-u (Linearni mješoviti model, $P < 0,001$), egzoftalmusu ($P = 0,001$), IOT-u pri pogledu prema gore te razlici IOT-a između smjerova pogleda ($P = 0,001$).

Značajno najveće vrijednosti egzoftalmusa zabilježene su u masno - dominantnom fenotipu, dok je mišićno - dominantni fenotip imao značajno više vrijednosti CAS-a i IOT-a pri pogledu prema gore. Nije utvrđena značajna razlika u najbolje korigiranoj vidnoj oštrini ni IOT-u pri primarnom pogledu, dok lagoftalmus nije pokazao značajnu razliku (Tablica 5.29.).

Tablica 5.29. Klinička obilježja po MR fenotipu u proširenoj klasifikaciji (n = 102)

	Procijenjene marginalne sredine (95 % CI)				P^*
	Mišićno - dominantni fenotip	Masno - dominantni fenotip	Mješoviti fenotip	Mješoviti fenotip – manje izraženo povećanje	
	(1)	(2)	(3)	(4)	
CAS	1,84 (-0,61 do 4,3)	0,71 (-2,56 do 4)	0,7 (-1,3 do 2,7)	-0,23 (-6,42 do 6)	<0,001[†]
Najbolja korigirana vidna oštrina (Snellen)	0,91 (-1,77 do 3,6)	1 (-1,62 do 3,6)	0,97 (-1,69 do 3,6)	0,94 (-1,7 do 3,6)	0,16
Lagoftalmus (mm)	0,64 (0,16 do 1,1)	1,37 (-1,15 do 3,9)	0,64 (-0,22 do 1,5)	0,58 (-3,21 do 4,4)	0,10
Egzoftalmus (mm)	16,22 (12,44 do 20)	18,94 (14,69 do 23,2)	16,81 (12,92 do 20,7)	13,34 (8,76 do 17,9)	0,001[‡]
Intraokularni tlak (primarni pogled, mmHg)	14,67 (13,5 do 15,8)	14,41 (12,6 do 16,2)	13,8 (12,45 do 15,1)	12,69 (10,21 do 15,2)	0,12
Intraokularni tlak (pogled prema gore, mmHg)	19,69 (4,81 do 34,6)	16,21 (2,31 do 30,1)	16,46 (-0,22 do 33,2)	15,33 (-1,54 do 32,2)	0,001[§]
Razlika intraokularnog tlaka između	4,98 (3,15 do 6,8)	1,73 (-0,67 do 4,1)	2,61 (0,63 do 4,6)	2,53 (-0,5 do 5,6)	0,001

smjerova pogleda
(mmHg)

MR – magnetska rezonancija; CAS . indeks kliničke aktivnosti; CI - raspon pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*);

*Podaci su prikazani kao procijenjene marginalne sredine dobivene linearnim miješanim modelom. Razlike između skupina analizirane su istim modelom (uz post hoc Bonferroni test). **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

†na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (1) vs. (2, 3, 4)

‡ na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (4) vs. (2, 3)

§na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (1) vs. (3, 4)

||na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (1) vs. (2, 3)

U volumetrijskoj analizi zabilježene su značajne razlike u ukupnom volumenu orbite (linearni mješoviti model, $P = 0,001$) i volumenu orbitalnog masnog tkiva ($P = 0,004$), s najvišim vrijednostima u masno -dominantnom fenotipu (Tablica 5.30.).

Tablica 5.30. Orbitalni MR kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom prema klasifikaciji MR fenotipa (n = 102)

Orbitalni MR	Procijenjene marginalne sredine (95 % CI)			P*
	Mišićno - dominantni fenotip	Masno - dominantni fenotip	Mješoviti fenotip	
	(1)	(2)	(3)	
Linearne mjere				
Debljina orbitalnog masnog tkiva (mm)	5,88 (5,55 do 6,2)	6,06 (5,49 do 6,6)	5,74 (5,42 do 6,1)	0,60
Promjeri ravnih ekstraokularnih mišića (mm)				
Medijalni	5,21 (4,79 do 5,6)	4,51 (3,78 do 5,3)	4,66 (4,25 do 5,1)	0,11
Lateralni	4,28 (3,99 do 4,6)	4,19 (3,69 do 4,7)	4,21 (3,94 do 4,5)	0,92
Gornji	4,71 (4,19 do 5,2)	4,33 (3,51 do 5,2)	4,57 (3,87 do 5,3)	0,65
Donji	6,3 (5,64 do 7)	5,71 (4,79 do 6,6)	5,61 (4,96 do 6,3)	0,08
Egzoftalmus (mm)	19,28 (18,29 do 20,3)	20,27 (18,56 do 22)	18,81 (17,87 do 19,8)	0,33
Volumetrija				
Ukupni volumen orbite	25,96	28,13	25,89	0,001†

	(25,16 do 26,8)	(26,86 do 29,4)	(24,78 do 27)	
Volumen orbitalnog masnog tkiva	18,87 (14,69 do 23)	21,8 (13,34 do 30,3)	19,68 (15,37 do 24)	0,004[†]
Volumen ekstraokularnih mišića	4,96 (2,52 do 7,4)	5,36 (1,66 do 9,1)	5,07 (2,23 do 7,9)	0,21
Omjer volumena orbitalnog masnog tkiva i ukupnog volumena orbite	0,72 (0,69 do 0,8)	0,77 (0,72 do 0,8)	0,75 (0,71 do 0,8)	0,11
Omjer volumena ekstraokularnih mišića i volumena orbite	0,19 (0,16 do 0,2)	0,19 (0,15 do 0,2)	0,19 (0,16 do 0,2)	0,70

CI - raspon pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*); *Podaci su prikazani kao procijenjene marginalne sredine dobivene linearnim miješanim modelom. Razlike između skupina analizirane su istim modelom (uz post hoc Bonferroni test). **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

[†]na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (2) vs. (1, 3)

Značajne su razlike u medijalnom i donjem ravnom mišiću ((linearni mješoviti model $P = 0,02$), gdje su zabilježene značajne razlike između fenotipova. U volumetrijskoj analizi utvrđene su značajne razlike u ukupnom volumenu orbite ($P = 0,004$), volumenu orbitalnog masnog tkiva ($P < 0,001$) te omjeru volumena orbitalnog masnog tkiva i ukupnog volumena orbite ($P = 0,001$) (Tablica 5.31.).

Tablica 5.31. Orbitalni MR kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom prema proširenoj klasifikaciji MR fenotipa

Procijenjene marginalne sredine (95 % CI)					<i>P</i> *
Orbitalni MR	Mišićno - dominantni fenotip	Masno - dominantni fenotip	Mješoviti fenotip	Mješoviti fenotip - manje izraženo povećanje	
	(1)	(2)	(3)	(4)	
Linearne mjere					

Debljina orbitalnog masnog tkiva (mm)	5,88 (5,55 do 6,2)	6,06 (5,49 do 6,6)	5,7 (5,22 do 6,2)	5,81 (5,24 do 6,4)	0,60
Promjeri ekstraokularnih mišića (mm)					
Medijalni	5,21 (4,79 do 5,6)	4,51 (3,78 do 5,3)	4,78 (4,09 do 5,5)	3,69 (2,37 do 5)	0,02[†]
Lateralni	4,28 (3,99 do 4,6)	4,19 (3,69 do 4,7)	4,36 (4 do 4,7)	3,98 (3,54 do 4,4)	0,58
Gornji	4,71 (4,19 do 5,2)	4,33 (3,51 do 5,2)	4,59 (3,96 do 5,2)	3,81 (3,09 do 4,5)	0,14
Donji	6,3 (5,64 do 7)	5,71 (4,79 do 6,6)	5,62 (0,92 do 10,3)	4,47 (-0,88 do 9,8)	0,02[†]
Egzoftalmus (mm)	19,28 (18,29 do 20,3)	20,27 (18,56 do 22)	19,56 (17,79 do 21,3)	17,64 (15,66 do 19,6)	0,11
Volumetrija					
Ukupni volumen orbite	25,96 (25,16 do 26,8)	28,13 (26,86 do 29,4)	25,88 (24,14 do 27,6)	25,6 (23,31 do 27,9)	0,004[‡]
Volumen orbitalnog masnog orbite	18,87 (14,69 do 23)	21,8 (13,34 do 30,3)	19,77 (3,37 do 36,2)	22,16 (8,07 do 36,2)	<0,001[§]
Volumen ekstraokularnih mišića	4,96 (2,52 do 7,4)	5,36 (1,66 do 9,1)	5,07 (4,71 do 5,4)	5,03 (4,42 do 5,6)	0,38
Omjer volumena orbitalnog masnog tkiva i ukupnog volumena orbite	0,72 (0,69 do 0,8)	0,77 (0,72 do 0,8)	0,76 (0,66 do 0,9)	0,85 (0,69 do 1)	0,001[†]
Omjer volumena ekstraokularnih mišića i ukupnog volumena orbite	0,19 (0,16 do 0,2)	0,19 (0,15 do 0,2)	0,19 (0,18 do 0,2)	0,19 (0,17 do 0,2)	0,85

CI - raspon pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*); *Podaci su prikazani kao procijenjene marginalne sredine dobivene linearnim miješanim modelom. Razlike između skupina analizirane su istim modelom (uz post hoc Bonferroni test). **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

[†]na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (1) vs. (4)

[‡]na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (2) vs. (1, 3, 4)

[§]na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (1) vs. (2, 4)

[†]na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (4) vs. (1, 3)

Utvrđene su značajne razlike između MR fenotipova u gustoći površinskih krvožilnih slojeva u cijeloj slici i perifovealnoj regiji (linearni mješoviti model, $P = 0,03$; $P = 0,04$).

Na razini parafovealnih kvadranta značajne razlike zabilježene su u gornjem ($P = 0,02$) i nazalnom kvadrantu ($P = 0,01$), dok su na perifovealnoj razini značajne razlike utvrđene u temporalnom kvadrantu ($P = 0,03$). Nisu utvrđene statistički značajne razlike u fovealnoj regiji niti u ostalim kvadrantima (Tablica 5.32.).

Tablica 5.32. Gustoća površinskih retinalnih krvožilnih slojeva po MR fenotipu (n = 102)

	Procijenjene marginalne sredine (95 % CI)			
	Mišićno - dominantni fenotip	Masno - dominantni fenotip	Mješoviti fenotip	<i>P</i> *
	(1)	(2)	(3)	
Gustoća površinskih krvnih žila				
Cijela slika	46,33 (45,02 do 47,6)	49,59 (47,33 do 51,9)	48,06 (46,81 do 49,3)	0,03†
Fovea	19,72 (8,27 do 31,2)	19,47 (-0,37 do 39,3)	32,21 (21,26 do 43,2)	0,25
Parafovea	46,95 (44,54 do 49,4)	51,27 (47,78 do 54,8)	49,48(47,12 do 51,8)	0,03†
Perifovea	47,2 (45,89 do 48,5)	50,35 (48,08 do 52,6)	48,88 (47,63 do 50,1)	0,04†
Površinska vaskularna gustoća - parafovea				
Temporalno	47,1 (43,85 do 50,4)	51,21 (46,72 do 55,7)	48,71 (45,52 do 51,9)	0,17
Superirono	47,55(45,69 do 49,4)	52,4 (49,17 do 55,6)	50,08 (48,3 do 51,9)	0,02†
Nazalno	45,3(43,36 do 47,2)	49,91 (46,56 do 53,3)	48,91 (47,06 do 50,8)	0,01‡
Inferiorno	48,69 (46,24 do 51,1)	52,63 (48,72 do 56,5)	51,57 (48,08 do 55,1)	0,05
Površinska vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima				
Temporalno	42,74 (41,24 do 44,3)	46,71 (44,13 do 49,3)	44,6 (43,17 do 46)	0,03†
Gore	47,7 (46,26 do 49,1)	50,11 (47,67 do 52,6)	49,16 (47,81 do 50,5)	0,16
Nazalno	51,35 (50,06 do 52,6)	54,29 (52,07 do 56,5)	52,44 (51,22 do 53,7)	0,07
Dolje	47,42 (35,08 do 59,8)	50,99 (38,91 do 63,1)	48,83 (45,55 do 52,1)	0,09

CI - raspon pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*); *Podaci su prikazani kao procijenjene marginalne sredine dobivene linearnim miješanim modelom. Razlike između skupina analizirane su istim modelom (uz post hoc Bonferroni test). **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

†na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (1) vs. (2)

‡na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (1) vs. (3)

Nisu utvrđene značajne razlike između MR fenotipova u gustoći površinskih krvožilnih slojeva u cijeloj slici, fovealnoj, parafovealnoj i perifovealnoj regiji, u proširenoj klasifikaciji.

Na razini parafovealnih kvadranta, značajne razlike zabilježene su u gornjem (linearni mješoviti model, $P = 0,03$) i nazalnom kvadrantu ($P = 0,03$). Nisu utvrđene značajne razlike u perifovealnim kvadrantima (Tablica 5.33.).

Tablica 5.33. Gustoća površinskih retinalnih krvožilnih slojeva po MR fenotipu u proširenoj klasifikaciji

	Procijenjene marginalne sredine (95 % CI)				
	Mišićno - dominantni fenotip	Masno - dominantni fenotip	Mješoviti fenotip	Mješoviti fenotip – manje izraženo povećanje	<i>P</i> *
	(1)	(2)	(3)	(4)	
Gustoća površinskih krvnih žila					
Cijela slika	46,33 (45,02 do 47,6)	49,59 (47,33 do 51,9)	47,9 (46,29 do 49,5)	48,32 (46,31 do 50,3)	0,07
Fovea	19,72 (-)	19,47 (-)	39,29 (-)	21,19 (-)	0,15
Parafovea	46,95 (44,54 do 49,4)	51,27 (47,78 do 54,8)	49,54 (44,41 do 54,7)	50,79 (43,63 do 57,9)	0,06
Perifovea	47,2 (45,89 do 48,5)	50,35 (48,08 do 52,6)	48,87 (47,03 do 50,7)	48,9 (46,7 do 51,1)	0,09
Površinska vaskularna gustoća - parafovea					
Temporalno	47,1 (43,85 do 50,4)	51,21 (46,72 do 55,7)	48,73 (-15,21 do 112,7)	48,76 (-12,55 do 110,1)	0,33
Superiorno	47,55 (45,69 do 49,4)	52,4 (49,17 do 55,6)	49,76 (43,51 do 56)	52,28 (44,67 do 59,9)	0,03†
Nazalno	45,3 (43,36 do 47,2)	49,91 (46,56 do 53,3)	48,42 (46,04 do 50,8)	49,67 (46,7 do 52,6)	0,03†
Inferiorno	48,69 (46,24 do 51,1)	52,63 (48,72 do 56,5)	51,81 (48,71 do 54,9)	52,95 (47,57 do 58,3)	0,08
Površinska vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima					
Temporalno	42,74 (41,24 do 44,3)	46,71 (44,13 do 49,3)	44,73 (42,9 do 46,6)	44,39 (42,1 do 46,7)	0,06

Superiorno	47,7 (46,26 do 49,1)	50,11 (47,67 do 52,6)	49,44 (39,63 do 59,3)	48,72 (38,83 do 58,6)	0,27
Nazalno	51,35 (50,06 do 52,6)	54,29 (52,07 do 56,5)	51,95 (50,38 do 53,5)	53,21 (51,25 do 55,2)	0,10
Inferiorno	47,42 (35,08 do 59,8)	50,99 (38,91 do 63,1)	49,05 (47,02 do 51,1)	48,48 (45,96 do 51)	0,19

CI - raspon pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*); *Podaci su prikazani kao procijenjene marginalne sredine dobivene linearnim miješanim modelom. Razlike između skupina analizirane su istim modelom (uz post hoc Bonferroni test). **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

†na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: (1) vs. (2)

Nisu utvrđene značajne razlike između MR fenotipova u gustoći dubokih krvožilnih slojeva u cijeloj slici, kao ni u fovealnoj, parafovealnoj i perifovealnoj regiji. Također nije bilo značajnih razlika u dubokoj vaskularnoj gustoći u parafovealnim i perifovealnim kvadrantima niti u veličini FAZ-a (Tablica 5.34.).

Tablica 5.34. Gustoća dubokih retinalnih krvožilnih slojeva i fovealne avaskularne zone po MR fenotipu

	Procijenjene marginalne sredine (95 % CI)			
	Mišićno - dominantni fenotip	Masno - dominantni fenotip	Mješoviti fenotip	<i>P</i> *
	(1)	(2)	(3)	
Gustoća dubokih krvnih žila				
Cijela slika	47,84 (40,94 do 54,7)	49,03 (16,48 do 81,6)	46,89 (39,77 do 54)	0,48
Fovea	45,50 (-)	40,2 (-)	40,88 (-)	0,61
Parafovea	54,53 (52,81 do 56,2)	54,73 (52 do 57,5)	52,56 (50,9 do 54,2)	0,12
Perifovea	49,45 (46,37 do 52,5)	50,75 (46,27 do 55,2)	48,27 (36,19 do 60,3)	0,44
Duboka vaskularna gustoća - parafovea				
Temporalno	55,59 (44,87 do 66,3)	53,27 (39,73 do 66,8)	52,9 (44,88 do 60,9)	0,19
Superiorno	53,66 (51,84 do 55,5)	54,24 (51,1 do 57,4)	51,66 (49,93 do 53,4)	0,19

Nazalno	55,61 (54,34 do 56,9)	56,62 (54,42 do 58,8)	54,34 (53,13 do 55,6)	0,14
Inferiorno	53,73 (46,62 do 60,8)	53,37 (41,24 do 65,5)	51,52 (35,21 do 67,8)	0,18
Duboka vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima				
Temporalno	52,67 (49,91 do 55,4)	53,98 (49,75 do 58,2)	52 (46,18 do 57,8)	0,60
Superiorno	49,39 (42,24 do 56,5)	50,08 (32,15 do 68)	49,13 (39,6 do 58,7)	0,90
Nazalno	48,23 (45,84 do 50,6)	50,04 (45,9 do 54,2)	45,8 (43,52 do 48,1)	0,14
Inferiorno	49,51 (37,85 do 61,2)	50,37 (35,22 do 65,5)	47,67 (12,91 do 82,4)	0,43
Fovealna avaskularna zona (mm ²)	0,27 (0,24 do 0,3)	0,25 (0,2 do 0,3)	0,26 (0,23 do 0,3)	0,85

CI - raspon pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*); *Podaci su prikazani kao procijenjene marginalne sredine dobivene linearnim miješanim modelom. Razlike između skupina analizirane su istim modelom.

Nisu utvrđene statistički značajne razlike između MR fenotipova u proširenoj klasifikaciji u gustoći dubokih krvožilnih slojeva u cijeloj slici, kao ni u fovealnoj, parafovealnoj i perifovealnoj regiji. Također nije bilo značajnih razlika u dubokoj vaskularnoj gustoći u parafovealnim i perifovealnim kvadrantima niti u veličini FAZ-a (Tablica 5.35.).

Tablica 5.35. Gustoća dubokih retinalnih krvožilnih slojeva i fovealne avaskularne zone po MR fenotipu u proširenoj klasifikaciji

	Procijenjene marginalne sredine (95 % CI)				<i>P</i> *
	Mišićno - dominantni fenotip	Masno - dominantni fenotip	Mješoviti fenotip	Mješoviti fenotip - manje izraženo povećanje	
	(1)	(2)	(3)	(4)	
Gustoća dubokih krvnih žila					
Cijela slika	47,84 (40,94 do 54,7)	49,03 (16,48 do 81,6)	47,49 (27,66 do 67,3)	49,56 (31,44 do 67,7)	0,51
Fovea	43,63	37,49 (25,56 do 49,4)	38,8 (30,36 do 47,2)	36,67	0,63

	(36,74 do 50,5)			(26,14 do 47,2)	
Parafovea	54,53 (52,81 do 56,2)	54,73 (52 do 57,5)	52,85 (47,78 do 57,9)	54,36 (48,36 do 60,4)	0,23
Perifovea	49,45 (46,37 do 52,5)	50,75 (46,27 do 55,2)	48,85 (36,41 do 61,3)	51,79 (42,98 do 60,6)	0,37
Duboka vaskularna gustoća - parafovea					
Temporalno	55,59 (44,87 do 66,3)	53,27 (39,73 do 66,8)	53,33 (49,18 do 57,5)	53,93 (36,57 do 71,3)	0,43
Superiorno	53,66 (51,84 do 55,5)	54,24 (51,1 do 57,4)	51,6 (48,6 do 54,6)	55,22 (49,61 do 60,8)	0,10
Nazalno	55,61 (54,34 do 56,9)	56,62 (54,42 do 58,8)	53,67 (52,12 do 55,2)	55,38 (53,45 do 57,3)	0,12
Inferiorno	53,73 (46,62 do 60,8)	53,37 (41,24 do 65,5)	51,65 (45,85 do 57,5)	51,51 (44,54 do 58,5)	0,35
Duboka vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima					
Temporalno	52,67 (49,91 do 55,4)	52,67 (49,91 do 55,4)	52,31 (42 do 62,6)	53,29 (17,04 do 89,5)	0,76
Superiorno	49,39 (42,24 do 56,5)	49,39 (42,24 do 56,5)	49,5 (43,74 do 55,3)	53,75 (37,28 do 70,2)	0,31
Nazalno	48,23 (45,84 do 50,6)	48,23 (45,84 do 50,6)	45,71 (27,94 do 63,5)	50,36 (23,9 do 76,8)	0,08
Inferiorno	49,51 (37,85 do 61,2)	49,51 (37,85 do 61,2)	48,15 (44,09 do 52,2)	50,39 (43,31 do 57,5)	0,55
Fovealna avaskularna zona (mm ²)	0,27 (0,24 do 0,3)	0,25 (0,2 do 0,3)	0,27 (0,23 do 0,3)	0,26 (0,22 do 0,3)	0,94

CI - raspon pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*); *Podaci su prikazani kao procijenjene marginalne sredine dobivene linearnim miješanim modelom. Razlike između skupina analizirane su istim modelom.

5.6. Povezanost kliničkih, laboratorijskih i MR pokazatelja s OCTA pokazateljima

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenila se povezanost između ispitivanih varijabli i OCTA pokazatelja te povezanost OCTA pokazatelja i nalaza orbitalnog MR.

5.6.1. Povezanost kliničkih pokazatelja s OCTA pokazateljima

Utvrđena je značajna negativna povezanost dobi s gustoćom površinskih i dubokih krvožilnih slojeva u više regija. CAS je pokazao značajnu negativnu povezanost s površinskom vaskularnom gustoćom te pozitivnu povezanost s gustoćom dubokih krvožilnih slojeva u pojedinim regijama. Nije utvrđena značajna povezanost trajanja GB s OCTA pokazateljima (Tablica 5.36.)

Tablica 5.36. Povezanost kliničkih pokazatelja s OCTA obilježjima (Spearmanov koeficijent korelacije)

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)			
	Dob	CAS	Trajanje distireoidne orbitopatije	Trajanje Gravesove bolesti
Gustoća površinskih krvnih žila				
Cijela slika	-0,273 (0,01)	-0,153 (0,13)	-0,039 (0,70)	-0,073 (0,47)
Fovea	0,109 (0,27)	-0,123 (0,22)	0,125 (0,21)	0,117 (0,25)
Parafovea	-0,241 (0,01)	-0,230 (0,02)	0,028 (0,78)	0,017 (0,86)
Perifovea	-0,238 (0,02)	-0,140 (0,16)	-0,056 (0,58)	-0,076 (0,45)
Površinska vaskularna gustoća - parafovea				
Temporalno	-0,295 (<0,001)	-0,202 (0,04)	0,057 (0,57)	0,041 (0,68)
Superiorno	-0,264 (0,01)	-0,263 (0,01)	-0,025 (0,80)	-0,037 (0,72)
Nazalno	-0,162 (0,10)	-0,217 (0,03)	0,059 (0,55)	0,061 (0,54)
Inferiorno	-0,15 (0,13)	-0,174 (0,08)	0,009 (0,93)	0,001 (>0,99)
Površinska vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima				
Temporalno	-0,218 (0,03)	-0,170 (0,09)	0,053 (0,60)	-0,007 (0,95)
Superiorno	-0,08 (0,43)	-0,085 (0,40)	-0,122 (0,23)	-0,148 (0,14)
Nazalno	-0,341 (<0,001)	-0,143 (0,15)	-0,063 (0,53)	-0,036 (0,72)
Inferiorno	-0,194 (0,05)	-0,068 (0,50)	-0,095 (0,35)	-0,113 (0,26)
Gustoća dubokih krvnih žila				
Cijela slika	-0,382 (<0,001)	0,125 (0,21)	-0,069 (0,49)	-0,037 (0,72)
Fovea	0,245 (0,01)	0,091 (0,36)	-0,134 (0,18)	-0,095 (0,35)
Parafovea	-0,247 (0,01)	0,231 (0,02)	-0,085 (0,40)	-0,097 (0,34)
Perifovea	-0,355 (<0,001)	0,126 (0,21)	-0,089 (0,37)	-0,055 (0,59)
Duboka vaskularna gustoća - parafovea				

Temporalno	-0,141 (0,16)	0,156 (0,12)	-0,010 (0,92)	-0,027 (0,79)
Superiorno	-0,314 (<0,001)	0,169 (0,09)	-0,117 (0,24)	-0,118 (0,24)
Nazalno	-0,064 (0,52)	0,326 (<0,001)	-0,075 (0,46)	-0,073 (0,47)
Inferiorno	-0,151 (0,13)	0,270 (0,01)	-0,069 (0,49)	-0,100 (0,32)
Duboka vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima				
Temporalno	-0,308 (<0,001)	0,121 (0,23)	-0,060 (0,55)	-0,069 (0,50)
Superiorno	-0,43 (<0,001)	0,011 (0,92)	-0,122 (0,23)	-0,072 (0,48)
Nazalno	-0,264 (0,01)	0,161 (0,11)	-0,058 (0,56)	-0,023 (0,82)
Inferiorno	-0,329 (<0,001)	0,151 (0,13)	-0,108 (0,28)	-0,072 (0,48)

5.6.2. Povezanost laboratorijskih pokazatelja s OCTA pokazateljima

Analizirana je povezanost lipidnog statusa, uključujući ukupni kolesterol, HDL, LDL i trigliceride, s OCTA pokazateljima. Utvrđene su ograničene, ali značajne povezanosti između lipidnog statusa i OCTA obilježja. HDL kolesterol pokazao je značajnu negativnu povezanost s površinskom vaskularnom gustoćom u parafovealnim i perifovealnim regijama. LDL kolesterol bio je negativno povezan s fovealnom gustoćom dubokih krvožilnih slojeva ($Rho = -0,258$), dok je HDL pokazao jaku pozitivnu vezu s istom regijom ($Rho = 0,733$). Ostale lipidne vrijednosti nisu značajno povezane s OCTA obilježjima (Tablica 5.37.)

Tablica 5.37. Povezanost lipidnog statusa s OCTA obilježjima (Spearmanov koeficijent korelacije)

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)			
	Ukupni kolesterol	HDL	LDL	Trigliceridi
Gustoća površinskih krvnih žila				
Cijela slika	0,107 (0,28)	-0,155 (0,12)	0,065 (0,52)	0,032 (0,75)
Fovea	0,186 (0,06)	0,123 (0,22)	0,141 (0,16)	-0,008 (0,94)
Parafovea	0,125 (0,21)	-0,240 (0,02)	0,102 (0,31)	0,033 (0,74)
Perifovea	0,095 (0,34)	-0,133 (0,19)	0,049 (0,63)	0,029 (0,77)
Površinska vaskularna gustoća - parafovea				
Temporalno	0,169 (0,09)	-0,289 (<0,001)	0,193 (0,05)	0,094 (0,35)
Superiorno	0,062 (0,53)	-0,157 (0,12)	0,022 (0,83)	0,006 (0,95)
Nazalno	0,175 (0,08)	-0,258 (0,01)	0,151 (0,13)	0,056 (0,58)
Inferiorno	0,053 (0,60)	-0,167 (0,10)	0,006 (0,95)	-0,002 (0,98)
Površinska vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima				
Temporalno	0,094 (0,35)	-0,067 (0,51)	0,032 (0,75)	0,033 (0,75)
Superiorno	0,125 (0,21)	-0,066 (0,51)	0,068 (0,50)	-0,018 (0,86)

Nazalno	0,013 (0,90)	-0,206 (0,04)	0,004 (0,97)	0,069 (0,50)
Inferiorno	0,101 (0,32)	0,004 (0,97)	0,020 (0,84)	0,015 (0,88)
Gustoća dubokih krvnih žila				
Cijela slika	0,110 (0,27)	-0,035 (0,73)	0,097 (0,34)	0,042 (0,68)
Fovea	-0,043 (0,66)	0,733 (<0,001)	-0,258 (0,01)	-0,058 (0,56)
Parafovea	0,105 (0,29)	0,077 (0,45)	0,081 (0,42)	0,003 (0,98)
Perifovea	0,105 (0,29)	0,023 (0,82)	0,069 (0,50)	0,055 (0,58)
Duboka vaskularna gustoća - parafovea				
Temporalno	0,144 (0,15)	0,045 (0,65)	0,172 (0,09)	0,049 (0,63)
Superiorno	0,066 (0,51)	0,056 (0,58)	0,043 (0,67)	-0,005 (0,96)
Nazalno	0,036 (0,72)	0,012 (0,91)	0,006 (0,95)	-0,010 (0,92)
Inferiorno	0,144 (0,15)	0,158 (0,12)	0,094 (0,35)	0,021 (0,83)
Duboka vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima				
Temporalno	0,139 (0,16)	0,016 (0,87)	0,120 (0,24)	0,109 (0,28)
Superiorno	0,007 (0,95)	-0,133 (0,19)	0,033 (0,75)	0,041 (0,68)
Nazalno	0,112 (0,26)	0,128 (0,21)	0,045 (0,65)	0,013 (0,90)
Inferiorno	0,084 (0,40)	0,078 (0,44)	0,038 (0,71)	0,019 (0,85)

5.6.3. Povezanost MR nalaza s OCTA pokazateljima

Debljina orbitalnog masnog tkiva pokazala je slabu pozitivnu vezu s gustoćom dubokih krvožilnih slojeva u fovealnoj regiji ($Rho = 0,223$), a lateralni promjer ravnog mišića u negativnoj je slaboj i značajnoj vezi s površinskom gustoćom u inferiornom perifovealnom kvadrantu ($Rho = -0,203$). Ostali MR pokazatelji, uključujući promjere ekstraokularnihočnih mišića i egzoftalmus, nisu pokazali statistički značajnu povezanost s OCTA obilježjima (Tablica 5.38.).

Tablica 5.38. Povezanost MR obilježja s OCTA obilježjima (Spearmanov koeficijent korelacije)

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)					
	Promjer orbitalnog masnog tkiva	Promjeri očnih mišića				Egzoftalmus
		Medijalni	Lateralni	Gornji	Donji	
Gustoća površinskih krvnih žila						
Cijela slika	-0,059 (0,56)	-0,059 (0,56)	-0,127 (0,21)	-0,129 (0,20)	-0,143 (0,15)	-0,104 (0,30)
Fovea	-0,092 (0,36)	-0,114 (0,25)	0,016 (0,87)	-0,130 (0,19)	-0,071 (0,48)	-0,039 (0,70)
Parafovea	-0,033 (0,74)	-0,067 (0,50)	-0,074 (0,46)	-0,108 (0,28)	-0,095 (0,34)	-0,064 (0,53)

Perifovea	-0,043 (0,67)	-0,041 (0,69)	-0,135 (0,18)	-0,115 (0,25)	-0,134 (0,18)	-0,089 (0,37)
Površinska vaskularna gustoća - parafovea						
Temporalno	-0,044 (0,66)	-0,144 (0,15)	-0,089 (0,38)	-0,099 (0,32)	-0,137 (0,17)	-0,073 (0,46)
Superiorno	-0,059 (0,56)	-0,072 (0,48)	-0,104 (0,30)	-0,176 (0,08)	-0,147 (0,14)	-0,110 (0,27)
Nazalno	-0,081 (0,42)	-0,094 (0,35)	-0,056 (0,57)	-0,108 (0,28)	-0,036 (0,72)	-0,021 (0,83)
Inferiorno	0,067 (0,51)	0,079 (0,43)	-0,004 (0,96)	-0,012 (0,91)	-0,043 (0,67)	-0,011 (0,92)
Površinska vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima						
Temporalno	-0,024 (0,82)	-0,013 (0,90)	-0,079 (0,43)	-0,106 (0,29)	-0,051 (0,61)	-0,127 (0,21)
Superiorno	-0,029 (0,77)	0,051 (0,61)	-0,078 (0,44)	0,004 (0,97)	-0,064 (0,52)	-0,071 (0,48)
Nazalno	0,023 (0,82)	-0,063 (0,53)	-0,128 (0,20)	-0,158 (0,11)	-0,179 (0,07)	-0,041 (0,68)
Inferiorno	-0,057 (0,57)	-0,037 (0,72)	-0,203 (0,04)	-0,119 (0,24)	-0,121 (0,23)	-0,087 (0,39)
Gustoća dubokih krvnih žila						
Cijela slika	-0,014 (0,89)	-0,075 (0,46)	-0,105 (0,30)	-0,049 (0,63)	-0,081 (0,42)	-0,111 (0,27)
Fovea	0,223 (0,02)	0,134 (0,18)	-0,091 (0,36)	-0,072 (0,47)	0,076 (0,45)	-0,115 (0,25)
Parafovea	0,056 (0,57)	-0,039 (0,70)	-0,101 (0,31)	-0,003 (0,97)	-0,051 (0,61)	-0,110 (0,27)
Perifovea	-0,004 (0,97)	-0,092 (0,36)	-0,130 (0,19)	-0,035 (0,73)	-0,096 (0,34)	-0,135 (0,18)
Duboka vaskularna gustoća - parafovea						
Temporalno	0,089 (0,37)	0,003 (0,98)	-0,016 (0,87)	0,092 (0,36)	-0,073 (0,47)	-0,076 (0,45)
Superiorno	0,018 (0,86)	-0,138 (0,17)	-0,171 (0,09)	-0,079 (0,43)	-0,121 (0,23)	-0,117 (0,24)
Nazalno	0,109 (0,28)	0,048 (0,63)	-0,010 (0,92)	0,01 (>0,99)	0,115 (0,25)	-0,015 (0,88)
Inferiorno	0,074 (0,46)	0,081 (0,42)	-0,016 (0,87)	0,061 (0,54)	-0,006 (0,95)	-0,125 (0,21)
Duboka vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima						
Temporalno	0,01 (>0,99)	-0,071 (0,48)	-0,106 (0,29)	0,009 (0,93)	-0,128 (0,20)	-0,155 (0,12)

Superiorno	-0,101 (0,32)	-0,153 (0,13)	-0,194 (0,05)	-0,063 (0,53)	-0,135 (0,18)	-0,128 (0,20)
Nazalno	0,054 (0,59)	-0,094 (0,35)	-0,083 (0,41)	-0,058 (0,56)	-0,081 (0,42)	-0,114 (0,26)
Inferiorno	-0,016 (0,88)	-0,042 (0,68)	-0,129 (0,20)	-0,019 (0,85)	-0,037 (0,71)	-0,157 (0,12)

Uočene su značajne negativne povezanosti između volumena ekstraokularnih mišića i omjera volumena mišića i ukupnog volumena orbite s gustoćom površinskih krvožilnih slojeva u više regija, što upućuje na smanjenje vaskularne gustoće s porastom volumena mišića, dok nisu uočene značajne povezanosti s gustoćom dubokih krvnih žila.

Omjer volumena orbitalnog masnog tkiva i ukupnog volumena orbite pokazao je pozitivnu vezu s površinskom vaskularnom gustoćom u nazalnoj parafovealnoj regiji ($Rho = 0,203$). Nema značajne povezanosti izmjerenog ukupnog volumena orbite s gustoćom dubokih krvožilnih slojeva (Tablica 5.39.).

Tablica 5.39. Povezanost volumetrijskih MR obilježja s OCTA obilježjima (Spearmanov koeficijent korelacije)

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost) volumetrije				
	Ukupni volumen orbite	Volumen orbitalnog masnog tkiva	Volumen ekstraokularnih mišića	Omjer volumena orbitalnog masnog tkiva i ukupnog volumena orbite	Omjer volumena ekstraokularnih mišića i ukupnog volumena orbite
Gustoća površinskih krvnih žila					
Cijela slika	-0,003 (0,98)	0,074 (0,46)	-0,215 (0,03)	0,107 (0,28)	-0,287 (<0,001)
Fovea	-0,079 (0,43)	-0,006 (0,96)	-0,167 (0,09)	0,053 (0,59)	-0,163 (0,10)
Parafovea	0,099 (0,32)	0,186 (0,06)	-0,115 (0,25)	0,189 (0,06)	-0,237 (0,02)
Perifovea	-0,017 (0,87)	0,044 (0,66)	-0,208 (0,04)	0,076 (0,45)	-0,267 (0,01)
Površinska vaskularna gustoća - parafovea					
Temporalno	0,088 (0,38)	0,133 (0,18)	-0,137 (0,17)	0,124 (0,22)	-0,256 (0,01)

Superiorno	0,156 (0,12)	0,200 (0,04)	-0,100 (0,32)	0,169 (0,09)	-0,262 (0,01)
Nazalno	0,078 (0,43)	0,184 (0,06)	-0,062 (0,54)	0,203 (0,04)	-0,153 (0,13)
Inferiorno	0,022 (0,83)	0,144 (0,15)	-0,128 (0,20)	0,183 (0,06)	-0,191 (0,05)
Površinska vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima					
Temporalo	-0,005 (0,96)	0,079 (0,43)	-0,224 (0,02)	0,113 (0,26)	-0,297 (<0,001)
Superiorno	-0,080 (0,43)	-0,022 (0,82)	-0,208 (0,04)	0,035 (0,73)	-0,217 (0,03)
Nazalno	0,024 (0,81)	0,042 (0,68)	-0,140 (0,16)	0,045 (0,66)	-0,210 (0,03)
Inferiorno	-0,071 (0,48)	0,024 (0,81)	-0,214 (0,03)	0,084 (0,41)	-0,227 (0,02)
Gustoća dubokih krvnih žila					
Cijela slika	0,041 (0,68)	0,155 (0,12)	-0,096 (0,34)	0,185 (0,06)	-0,154 (0,12)
Fovea	-0,159 (0,11)	-0,057 (0,57)	-0,034 (0,74)	0,040 (0,69)	0,084 (0,40)
Parafovea	0,096 (0,34)	0,120 (0,23)	0,045 (0,66)	0,098 (0,33)	-0,010 (0,92)
Perifovea	0,055 (0,58)	0,154 (0,12)	-0,062 (0,53)	0,174 (0,08)	-0,120 (0,23)
Duboka vaskularna gustoća - parafovea					
Temporalo	0,047 (0,64)	0,021 (0,84)	-0,041 (0,68)	-0,003 (0,98)	-0,090 (0,37)
Superiorno	0,193 (0,05)	0,189 (0,06)	0,129 (0,20)	0,128 (0,20)	0,028 (0,78)
Nazalno	0,097 (0,33)	0,107 (0,28)	0,125 (0,21)	0,076 (0,45)	0,096 (0,33)
Inferiorno	-0,034 (0,73)	0,029 (0,77)	-0,015 (0,88)	0,066 (0,51)	0,014 (0,89)
Duboka vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima					
Temporalo	0,046 (0,65)	0,119 (0,24)	-0,096 (0,34)	0,129 (0,20)	-0,157 (0,12)
Superiorno	0,036 (0,72)	0,152 (0,13)	-0,028 (0,78)	0,187 (0,06)	-0,061 (0,54)
Nazalno	0,099 (0,32)	0,177 (0,08)	-0,002 (0,98)	0,174 (0,08)	-0,078 (0,44)
Inferiorno	0,046 (0,65)	0,160 (0,11)	-0,070 (0,48)	0,187 (0,06)	-0,122 (0,23)

5.7. Povezanost zadebljanja ekstraokularnih mišića s gustoćom površinskih i dubokih retinalnih krvožilnih slojeva kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom

U neprilagođenom modelu volumen ekstraokularnih mišića bio je značajno negativno povezan s gustoćom površinskih krvožilnih slojeva u cijeloj slici i perifovealnoj regiji, kao i u pojedinim perifovealnim kvadrantima, što znači da veći volumen mišića odgovara nižoj vaskularnoj gustoći. Nakon prilagodbe za dob, spol, pušenje i hiperlipidemiju zadržana je značajna negativna povezanost volumena ekstraokularnih mišića s gustoćom površinskih krvnih žila u cijeloj slici, perifovealnoj regiji te u temporalnom, superiornom, nazalnom i inferiornom perifovealnom kvadrantu, što upućuje na smanjenje vaskularne gustoće s porastom volumena mišića. Rezultati ukazuju na negativan utjecaj povećanog volumena ekstraokularnih mišića na gustoću površinskih krvožilnih slojeva, neovisno o dobi, spolu, pušenju i hiperlipidemiji.

Nije utvrđena značajna povezanost volumena ekstraokularnih mišića s gustoćom dubokih krvožilnih slojeva niti s veličinom FAZ-a (Tablica 5.40.).

Omjer volumena ekstraokularnih mišića i ukupni volumen orbite u neprilagođenom modelu bio je značajno negativno povezan s gustoćom površinskih krvožilnih slojeva u cijeloj slici, parafovealnoj i perifovealnoj regiji te u više parafovealnih i perifovealnih kvadranta, što znači da veći omjer volumena mišića u odnosu na ukupni volumen orbite odgovara nižoj vaskularnoj gustoći.

Nakon prilagodbe za dob, spol, pušenje i hiperlipidemiju zadržana je značajna negativna povezanost s gustoćom površinskih krvožilnih slojeva u cijeloj slici, parafovealnoj i perifovealnoj regiji te u temporalnom i superiornom parafovelanom kvadrantu te u svim regijama perifovealnog kvadranta, što upućuje na smanjenje vaskularne gustoće s porastom omjera volumena ekstraokularnih mišića i ukupnog volumena orbite. Na osnovi rezultata može se zaključiti da veći relativni volumen ekstraokularnih mišića u odnosu na ukupni volumen orbite ima negativan utjecaj na gustoću površinskih krvožilnih slojeva.

Nije utvrđena statistički značajna povezanost omjera volumena ekstraokularnih mišića i ukupnog volumena orbite s gustoćom dubokih krvožilnih slojeva niti s veličinom FAZ-a (Tablica 5.41.).

Tablica 5.40. Povezanost volumena ekstraokularnih mišića s gustoćom površinskih i dubokih retinalnih krvožilnih slojeva (linearna regresijska analiza)

	Neprilagođeni model			*Prilagođeni model		
	β	95% raspon pouzdanosti	<i>P</i> vrijednost	β	95% raspon pouzdanosti	<i>P</i> vrijednost
Gustoća površinskih krvnih žila						
Cijela slika	-1,29	-2,5 do -0,1	0,03	-1,9	-3,2 do -0,76	0,002
Fovea	-8,6	-18,7 do 1,4	0,09	-9,6	-21,5 do 2,4	0,12
Parafovea	-0,9	-2,6 do 0,7	0,25	-1,6	-3,4 do 0,17	0,08
Perifovea	-1,2	-2,4 do -0,08	0,04	-1,98	-4,1 do 0,15	0,07
Površinska vaskularna gustoća - parafovea						
Temporalno	-1,3	-3,3 do 0,6	0,17	-1,9	-4,1 do 0,15	0,07
Superiorno	-0,9	-2,6 do 0,8	0,32	-1,7	-3,5 do 0,10	0,06
Nazalno	-0,6	-2,3 do 1,2	0,54	-1,1	-3,1 do 0,85	0,26
Inferiorno	-1,1	-2,8 do 0,6	0,20	-1,9	-3,8 do -0,06	0,05
Površinska vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima						
Temporalno	-1,5	-2,9 do -0,2	0,03	-2,0	-3,5 do -0,6	0,007
Superiorno	-1,3	-2,6 do -0,1	0,04	-1,7	-3,1 do -0,3	0,02
Nazalno	-0,8	-1,9 do 0,3	0,16	-1,7	-2,9 do -0,51	0,006
Inferiorno	-1,6	-3,0 do -0,1	0,03	-2,0	-3,6 do -0,4	0,02
Gustoća dubokih krvnih žila						
Cijela slika	-0,9	-2,6 do 0,7	0,28	-1,4	-3,2 do 0,16	0,08
Fovea	-1,1	-7,2 do 4,9	0,71	-1,0	-8,2 do 6,1	0,78
Parafovea	0,2	-1,1 do 1,6	0,74	0,04	-1,4 do 1,5	0,95
Perifovea	-0,7	-2,6 do 1,1	0,43	-1,3	-3,2 do 0,57	0,17
Duboka vaskularna gustoća - parafovea						
Temporalno	-0,6	-2,5 do 1,3	0,52	-1,1	-3,3 do 1,04	0,30
Superiorno	1,1	-0,6 do 2,7	0,20	0,82	-0,9 do 2,6	0,35
Nazalno	0,7	-0,4 do 1,8	0,21	0,78	-0,49 do 2,06	0,23
Inferiorno	-0,3	-1,9 do 1,2	0,67	-0,55	-2,3 do 1,2	0,52
Duboka vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima						
Temporalno	-1,0	-2,8 do 0,7	0,26	-1,7	-3,5 do 0,2	0,08
Superiorno	-0,5	-2,3 do 1,3	0,57	-0,6	-2,4 do 1,3	0,55
Nazalno	-0,02	-2,2 do 2,1	0,98	-0,7	-2,9 do 1,6	0,56

Inferiorno	-1,0	-3,2 do 1,2	0,35	-1,9	-4,3 do 0,4	0,10
Fovealna avaskularna zona (mm ²)	0,01	-0,01 do 0,04	0,23	0,01	-0,01 do 0,04	0,34

*Prilagođeno za spol, dob, pušenje i hiperlipidemiju. Podaci su analizirani linearnim mješovitim modelom uz uključen efekt ispitanika radi korekcije za korelaciju između očiju istog ispitanika. **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

Tablica 5.41. Povezanost omjera volumena ekstraokularnih mišića i ukupnog volumena orbite s gustoćom površinskih i dubokih retinalnih krvožilnih slojeva (linearna regresijska analiza)

	Neprilagođeni model			*Prilagođeni model		
	β	95 % raspon pouzdanosti	<i>P</i> vrijednost	β	95 % raspon pouzdanosti	<i>P</i> vrijednost
Gustoća površinskih krvnih žila						
Cijela slika	-59,5	-98 do -20,1	0,003	-63,7	-103,4 do -24,1	0,002
Fovea	-289,2	-636,6 do 58,1	0,10	-340,0	-724,3 do 44,3	0,08
Parafovea	-67,1	-121,6 do -12,6	0,02	-69,1	-125,3 do -12,9	0,02
Perifovea	-55,1	-94,6 do -15,6	0,007	-59,7	-100,4 do -18,9	0,005
Površinska vaskularna gustoća - parafovea						
Temporalno	-86,9	-152,2 do -21,7	0,009	-86,8	-154,7 do -18,9	0,01
Superiorno	-77,5	-134,2 do -20,8	0,008	-84,6	-141,8 do -27,5	0,004
Nazalno	-47,2	-107,8 do 13,4	0,13	-51,6	-115,2 do 11,9	0,11
Inferiorno	-56,3	-113,8 do 1,1	0,06	-62,5	-123,5 do -1,5	0,05
Površinska vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima						
Temporalno	-70,5	-115,7 do -25,3	0,003	-71,9	-119,2 do -24,7	0,003
Superiorno	-47,4	-90,1 do -4,8	0,03	-47,1	-92,9 do -1,3	0,04
Nazalno	-42,2	-81,2 do -3,2	0,03	-51,7	-90,3 do -13,1	0,009

Inferiorno	-58,8	-108,9 do -8,6	0,02	-58,5	-111,5 do -5,5	0,03
Gustoća dubokih krvnih žila						
Cijela slika	-47,9	-104,0 do 8,3	0,09	-55,3	-108,4 do -2,1	0,04
Fovea	88,4	-120,5 do 297,2	0,40	-75,5	-153,8 do 304,5	0,52
Parafovea	-5,2	-51,7 do 41,3	0,83	-2,8	-50,3 do 44,8	0,91
Perifovea	-43,2	-105,4 do 18,9	0,17	-50,9	-110,8 do 8,9	0,09
Duboka vaskularna gustoća - parafovea						
Temporalno	-37,4	-103,1 do 28,4	0,26	-41,6	-111,7 do 28,6	0,24
Superiorno	7,8	-48,1 do 63,6	0,78	8,1	-48,3 do 64,5	0,78
Nazalno	19,1	-19,9 do 58,2	0,34	23,5	-17,8 do 64,7	0,26
Inferiorno	-2,4	-55,5 do 50,7	0,93	-0,2	-55,5 do 55,1	0,99
Duboka vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima						
Temporalno	-53,8	-114,4 do 6,8	0,08	-64,3	-124,2 do -4,4	0,04
Superiorno	-27,5	-89,7 do 34,7	0,38	-26,9	-85,2 do 31,4	0,36
Nazalno	-29,1	-102,8 do 44,7	0,44	-37,2	-110,5 do 36,1	0,32
Inferiorno	-55,0	-130,5 do 20,5	0,15	-72,7	-147,6 do 2,2	0,06
Fovealna avaskularna zona (mm ²)	0,09	-0,72 do 0,89	0,82	0,16	-0,65 do 0,97	0,70

*Prilagođeno za spol, dob, pušenje i hiperlipidemiju. Podaci su analizirani linearnim mješovitim modelom uz uključen efekt ispitanika radi korekcije za korelaciju između očiju istog ispitanika. **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

5.8. Povezanost povećanja volumena orbitalne masti s gustoćom površinskih i dubokih retinalnih krvožilnih slojeva kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom

U neprilagođenom modelu volumen orbitalnog masnog tkiva bio je značajno pozitivno povezan s površinskom vaskularnom gustoćom u parafovealnoj regiji i to u superiornom i nazalnom kvadrantu, što znači da veći volumen masnog tkiva odgovara većoj vaskularnoj gustoći.

Nakon prilagodbe za dob, spol, pušenje i hiperlipidemiju, navedene povezanosti više nisu bile značajne. Rezultati ne ukazuju na povezanost volumena orbitalnog masnog tkiva s gustoćom retinalnih krvožilnih slojeva.

Nije utvrđena značajna povezanost volumena orbitalnog masnog tkiva s gustoćom površinskih i dubokih krvožilnih slojeva niti s veličinom FAZ (Tablica 5.42.).

Omjer volumena orbitalnog masnog tkiva i ukupnog volumena orbite u neprilagođenom modelu bio je značajno pozitivno povezan s površinskom vaskularnom gustoćom u nazalnom parafovealnom kvadrantu, što znači da veći udio orbitalnog masnog tkiva u odnosu na ukupni volumen orbite odgovara većoj vaskularnoj gustoći.

Nakon prilagodbe za dob, spol, pušenje i hiperlipidemiju navedena povezanost više nije bila statistički značajna. Rezultati ne ukazuju na neovisan utjecaj relativnog volumena orbitalnog masnog tkiva na gustoću retinalnih krvožilnih slojeva.

Nije utvrđena statistički značajna povezanost omjera volumena orbitalnog masnog tkiva i ukupnog volumena orbite s gustoćom površinskih i dubokih krvožilnih slojeva u ostalim regijama niti s veličinom FAZ (Tablica 5.43.).

Tablica 5.42. Povezanost volumena orbitalnog masnog tkiva dobiven MR segmentacijom s gustoćom površinskih i dubokih retinalnih krvožilnih slojeva (linearna regresijska analiza)

	Neprilagođeni model			*Prilagođeni model		
	β	95% raspon pouzdanosti	<i>P</i> vrijednost	β	95% raspon pouzdanosti	<i>P</i> vrijednost
Gustoća površinskih krvnih žila						
Cijela slika	0,11	-0,19 do 0,41	0,46	-0,19	-1,01 do 0,62	0,64
Fovea	-0,07	-2,6 do 2,5	0,96	-2,8	-8,1 do 2,4	0,29
Parafovea	0,38	-0,02 do 0,8	0,06	-0,09	-1,2 do 1,04	0,88

Perifovea	0,07	-0,2 do 0,4	0,66	-0,14	-0,97 do 0,67	0,75
Površinska vaskularna gustoća - parafovea						
Temporalno	0,33	-0,2 do 0,8	0,18	-0,09	-1,5 do 1,3	0,89
Superiorno	0,43	0,01 do 0,85	0,04	-0,22	-1,4 do 0,9	0,70
Nazalno	0,46	0,02 do 0,90	0,04	-0,52	-1,8 do 0,73	0,41
Inferiorno	0,31	-0,11 do 0,74	0,15	0,46	-0,73 do 1,6	0,44
Površinska vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima						
Temporalno	0,14	-0,21 do 0,48	0,43	-0,03	-0,99 do 0,94	0,95
Superiorno	-0,04	-0,35 do 0,28	0,82	-0,08	-0,99 do 0,84	0,86
Nazalno	0,06	-0,23 do 0,35	0,68	0,12	-0,66 do 0,90	0,76
Inferiorno	0,04	-0,3 do 0,42	0,82	-0,32	-1,4 do 0,74	0,55
Gustoća dubokih krvnih žila						
Cijela slika	0,32	-0,08 do 0,73	0,12	0,12	-0,92 do 1,16	0,82
Fovea	-0,49	-2,0 do 1,1	0,53	3,9	-0,38 do 8,3	0,07
Parafovea	0,19	-0,14 do 0,53	0,26	0,48	-0,42 do 1,4	0,29
Perifovea	0,35	-0,11 do 0,8	0,13	0,12	-1,04 do 1,3	0,83
Duboka vaskularna gustoća - parafovea						
Temporalno	-0,01	-0,49 do 0,48	0,98	0,70	-0,65 do 2,1	0,31
Superiorno	0,39	-0,01 do 0,79	0,06	0,32	-0,75 do 1,4	0,55
Nazalno	0,16	-0,13 do 0,44	0,28	0,48	-0,32 do 1,3	0,23
Inferiorno	0,00	-0,39 do 0,4	> 0,99	0,62	-0,41 do 1,6	0,23
Duboka vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima						
Temporalno	0,25	-0,19 do 0,69	0,27	0,06	-1,1 do 1,2	0,92
Superiorno	0,30	-0,16 do 0,75	0,20	-0,39	-1,5 do 0,72	0,48
Nazalno	0,48	-0,05 do 1,01	0,08	0,55	-0,86 do 1,9	0,44

Inferiorno	0,41	-0,14 do 0,96	0,14	-0,07	-1,5 do 1,4	0,92
Fovealna avaskularna zona (mm ²)	0,00	-0,005 do 0,007	0,75	0,007	-0,008 do 0,02	0,36

*Prilagođeno za spol, dob, pušenje i hiperlipidemiju. Podaci su analizirani linearnim mješovitim modelom uz uključen efekt ispitanika radi korekcije za korelaciju između očiju istog ispitanika. **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

Tablica 5.43. Povezanost omjera volumena orbitalnog masnog tkiva i ukupnog volumena orbite kod pacijenata s distiroidnom orbitopatijom s gustoćom površinskih i dubokih retinalnih krvožilnih slojeva (linearna regresijska analiza)

	Neprilagođeni model			*Prilagođeni model		
	β	95 % raspon pouzdanosti	<i>P</i> vrijednost	β	95 % raspon pouzdanosti	<i>P</i> vrijednost
Gustoća površinskih krvnih žila						
Cijela slika	5,78	-4,8 do 16,4	0,28	2,1	-9,3 do 13,5	0,71
Fovea	24,7	-66,9 do 116,3	0,59	41,3	-64,9 do 147,7	0,44
Parafovea	13,9	-0,43 do 28,3	0,06	8,5	-7,3 do 24,2	0,29
Perifovea	4,1	-6,6 do 14,7	0,45	1,3	-10,3 do 12,9	0,82
Površinska vaskularna gustoća - parafovea						
Temporalno	10,9	-6,5 do 28,4	0,22	4,03	-15,1 do 23,2	0,68
Superiorno	13,1	-2,0 do 28,2	0,09	8,7	-7,5 do 24,9	0,29
Nazalno	17,8	2,1 do 33,6	0,03	10,9	-6,5 do 28,4	0,22
Inferiorno	14,1	-0,9 do 29,1	0,07	9,2	-7,7 do 26,2	0,28
Površinska vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima						
Temporalno	6,9	-5,2 do 19,1	0,26	4,7	-8,7 do 18,1	0,49
Superiorno	1,9	-9,4 do 13,3	0,73	0,88	-11,9 do 13,6	0,89
Nazalno	2,3	-8,0 do 12,7	0,66	-1,8	-12,7 do 9,1	0,75
Inferiorno	5,6	-7,7 do 18,8	0,41	3,7	-11,0 do 18,4	0,62
Gustoća dubokih krvnih žila						
Cijela slika	13,8	-0,7 do 28,3	0,06	12,4	-2,3 do 27,2	0,09
Fovea	10,9	-43,6 do 65,5	0,69	23,7	-39,8 do 87,3	0,46
Parafovea	5,5	-6,6 do 17,6	0,37	5,2	-7,9 do 18,2	0,43

Perifovea	14,1	-1,9 do 30,2	0,09	13,1	-3,5 do 29,7	0,12
Duboka vaskularna gustoća - parafovea						
Temporalno	-2,2	-19,6 do 15,7	0,80	-3,3	-22,9 do 16,4	0,74
Superiorno	9,4	-5,1 do 23,8	0,20	8,5	-6,8 do 23,7	0,28
Nazalno	3,9	-6,3 do 14,1	0,45	6,7	-4,6 do 17,9	0,24
Inferiorno	2,8	-11,1 do 16,7	0,69	1,7	-13,7 do 17,1	0,83
Duboka vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima						
Temporalno	9,8	-5,9 do 25,6	0,22	12,1	-4,4 do 28,6	0,15
Superiorno	13,7	-2,4 do 29,8	0,09	12,9	-3,2 do 28,9	0,12
Nazalno	16,9	-2,1 do 35,8	0,08	16,3	-3,6 do 36,2	0,11
Inferiorno	17,4	-2,0 do 36,9	0,08	16,3	-4,5 do 37,1	0,12
Fovealna avaskularna zona (mm ²)	-0,09	-0,31 do 0,11	0,37	-1,8	-0,4 do 0,03	0,09

*Prilagođeno za spol, dob, pušenje i hiperlipidemiju. Podaci su analizirani linearnim mješovitim modelom uz uključen efekt ispitanika radi korekcije za korelaciju između očiju istog ispitanika. **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

5.9. Povezanost stupnja upale prema CAS-u s gustoćom površinskih i dubokih krvnih žila kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom

U neprilagođenom modelu viši CAS bio je značajno negativno povezan s površinskom vaskularnom gustoćom u parafovealnoj regiji te u temporalnom, superiornom i nazalnom parafovealnom kvadrantu, što znači da veća aktivnost bolesti odgovara nižoj vaskularnoj gustoći. Nakon prilagodbe za dob, spol, pušenje i hiperlipidemiju zadržana je značajna negativna povezanost u parafovealnoj regiji te u temporalnom, superiornom i nazalnom parafovealnom kvadrantu.

Za gustoću dubokih krvnih žila, viši CAS bio je značajno pozitivno povezan s vaskularnom gustoćom u parafovealnim kvadrantima, značajno u nazalnom i inferiornom kvadrantu, što upućuje na porast vaskularne gustoće s većom aktivnošću bolesti. Nakon prilagodbe zadržane su sve značajnosti. Rezultati ukazuju na različit utjecaj aktivnosti bolesti na gustoću površinskih i dubokih krvnih žila, uz smanjenje površinske i povećanje duboke vaskularne gustoće s porastom vrijednosti CAS-a. Nije utvrđena značajna povezanost CAS-a s veličinom FAZ (Tablica 5.44.).

Aktivna bolest (prema CAS-u) nije bila značajno povezana s gustoćom površinskih krvožilnih slojeva ni u jednom analiziranom području, ali bila je značajno pozitivno povezana s gustoćom dubokih krvožilnih slojeva u cijeloj slici te u parafovealnoj i perifovealnoj regiji što se zadržalo i nakon prilagodbe, što znači da je u aktivnoj fazi bolesti prisutna veća vaskularna gustoća u dubokim slojevima u odnosu na neaktivnu bolest.

Na razini kvadranta u neprilagođenom modelu nije utvrđena statistički značajna povezanost između aktivnosti bolesti i duboke vaskularne gustoće u superiornom parafovealnom kvadrantu i u nazalnom perifovealnom kvadrantu. Međutim, nakon prilagodbe za dob, spol, pušenje i hiperlipidemiju, navedena povezanost postala je statistički značajna što upućuje da su dob, pušenje i hiperlipidemija djelomično prikrivali stvarni odnos između aktivnosti bolesti i mikrovaskularnih promjena.

Ostale značajne povezanosti zadržale su značajnosti i nakon prilagodbe za dob, spol, pušenje i hiperlipidemiju. Nije utvrđena značajna povezanost aktivnosti bolesti s veličinom FAZ-a (Tablica 5.45.).

Tablica 5.44. Povezanost stupnja upale prema CAS-u s gustoćom retinalnih krvožilnih slojeva kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom

	Neprilagođeni model			*Prilagođeni model		
	β	95% raspon pouzdanosti	<i>P</i> vrijednost	β	95% raspon pouzdanosti	<i>P</i> vrijednost
Gustoća površinskih krvnih žila						
Cijela slika	-0,48	-1,1 do 0,14	0,13	-0,5	-1,1 do 0,13	0,12
Fovea	-3,31	-8,6 do 2,01	0,22	-4,9	-10,8 do 0,8	0,09
Parafovea	-0,90	-1,8 do - 0,16	0,02	-1,0	-1,9 do - 0,20	0,02
Perifovea	-0,44	-1,1 do 0,18	0,16	-0,4	-1,1 do 0,2	0,18
Površinska vaskularna gustoća - parafovea						
Temporalno	-1,0	-2,0 do - 0,04	0,04	-1,1	-2,1 do -0,1	0,04
Superiorno	-1,2	-2,0 do -0,3	0,008	-1,3	-2,1 do -0,4	0,004
Nazalno	-1,01	-1,9 do - 0,11	0,03	-1,1	-2,0 do -0,1	0,02
Inferiorno	-0,78	-1,6 do 0,09	0,08	-0,9	-1,8 do 0,01	0,05
Površinska vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima						

Temporalno	-0,62	-1,33 do 0,09	0,09	-0,6	-1,4 do 0,1	0,09
Superiorno	-0,28	-0,95 do 0,38	0,40	-0,3	-1,0 do 0,4	0,40
Nazalno	-0,44	-1,04 do 0,16	0,15	-0,4	-0,9 do 0,22	0,21
Inferiorno	-0,27	-1,06 do 0,52	0,50	-0,3	-1,1 do 0,6	0,54
Gustoća dubokih krvnih žila						
Cijela slika	0,54	-0,32 do 1,4	0,21	0,6	-0,2 do 1,4	0,12
Fovea	1,5	-1,7 do 4,6	0,36	0,7	-2,7 do 4,1	0,70
Parafovea	0,81	0,12 do 1,5	0,02	0,8	0,1 do 1,5	0,02
Perifovea	0,59	-0,35 do 1,5	0,22	0,7	-0,2 do 1,6	0,14
Duboka vaskularna gustoća - parafovea						
Temporalno	0,77	-0,22 do 1,7	0,13	0,6	-0,4 do 1,7	0,23
Superiorno	0,72	-0,12 do 1,6	0,09	0,8	-0,04 do 1,6	0,06
Nazalno	0,98	0,4 do 1,5	0,001	1,0	0,4 do 1,6	0,001
Inferiorno	1,1	0,31 do 1,9	0,007	0,9	0,2 do 1,8	0,02
Duboka vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima						
Temporalno	0,56	-0,37 do 1,5	0,24	0,5	-0,4 do 1,4	0,25
Superiorno	0,01	-0,9 do 0,96	0,98	0,2	-0,6 do 1,1	0,62
Nazalno	0,9	-0,20 do 2,02	0,11	0,9	-0,2 do 1,9	0,09
Inferiorno	0,9	-0,3 do 2,01	0,14	0,9	-0,2 do 2,0	0,12
Fovealna avaskularna zona (mm ²)	0,003	-0,009 do 0,02	0,63	0,002	-0,01 do 0,01	0,76

*Prilagođeno za spol, dob, pušenje i hiperlipidemiju. Podaci su analizirani linearnim mješovitim modelom uz uključen efekt ispitanika radi korekcije za korelaciju između očiju istog ispitanika. **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

Tablica 5.45. Povezanost aktivne bolesti prema CAS klasifikaciji s gustoćom površinskih i dubokih krvnih žila bolesnika s distiroidnom orbitopatijom (linearna regresija)

	Neprilagođeni model			*Prilagođeni model		
	β	95% raspon pouzdanosti	<i>P</i> vrijednost	β	95% raspon pouzdanosti	<i>P</i> vrijednost
Gustoća površinskih krvnih žila						
Cijela slika	-0,25	-2,4 do 1,9	0,82	0,06	-2,0 do 2,2	0,95

Fovea	-6,8	-25,1 do 11,4	0,46	-11,9	-31,3 do 7,6	0,23
Parafovea	-0,99	-3,9 do 1,9	0,50	-0,7	-3,7 do 2,1	0,59
Perifovea	-0,29	-2,4 do 1,8	0,78	0,03	-2,1 do 2,2	0,98
Površinska vaskularna gustoća - parafovea						
Temporalno	-0,56	-4,1 do 2,9	0,75	-0,1	-3,7 do 3,4	0,94
Superiorno	-1,2	-4,3 do 1,8	0,42	-1,0	-4,0 do 1,9	0,49
Nazalno	-0,8	-4,0 do 2,4	0,61	-0,8	-4,0 do 2,4	0,63
Inferiorno	-1,5	-4,6 do 1,5	0,32	-1,6	-4,7 do 1,5	0,31
Površinska vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima						
Temporalno	-0,61	-3,1 do 1,9	0,63	-0,5	-3,0 do 1,9	0,67
Superiorno	0,40	-1,9 do 2,7	0,73	0,5	-1,9 do 2,8	0,70
Nazalno	-0,43	-2,5 do 1,6	0,68	0,2	-1,8 do 2,2	0,82
Inferiorno	0,29	-2,4 do 3,01	0,83	0,5	-2,3 do 3,2	0,73
Gustoća dubokih krvnih žila						
Cijela slika	3,2	0,29 do 6,1	0,03	3,6	1,0 do 6,2	0,007
Fovea	4,9	-5,9 do 15,8	0,37	2,5	-8,9 do 13,9	0,66
Parafovea	2,9	0,55 do 5,2	0,02	3,2	0,9 do 5,5	0,006
Perifovea	3,48	0,29 do 6,66	0,03	3,9	1,0 do 6,8	0,009
Duboka vaskularna gustoća - parafovea						
Temporalno	3,51	0,15 do 6,9	0,04	3,9	0,5 do 7,4	0,02
Superiorno	2,6	-0,24 do 5,5	0,07	3,3	0,5 do 6,0	0,02
Nazalno	2,8	0,80 do 4,7	0,006	3,0	1,0 do 4,9	0,003
Inferiorno	3,3	0,61 do 5,9	0,02	3,2	0,5 do 5,8	0,02
Duboka vaskularna gustoća u perifovealnim kvadrantima						
Temporalno	3,6	0,49 do 6,8	0,02	3,8	0,8 do 6,8	0,01
Superiorno	2,04	-1,2 do 5,3	0,21	2,6	-0,3 do 5,4	0,08
Nazalno	3,8	0,01 do 7,6	0,05	4,3	0,8 do 7,9	0,02
Inferiorno	4,1	0,16 do 7,9	0,04	4,4	0,7 do 8,1	0,02
Fovealna avaskularna zona (mm ²)	0,01	-0,03 do 0,05	0,67	0,006	-0,03 do 0,05	0,75

*Prilagođeno za spol, dob, pušenje i hiperlipidemiju. Podaci su analizirani linearnim mješovitim modelom uz uključen efekt ispitanika radi korekcije za korelaciju između očiju istog ispitanika. Rezultati za aktivnu bolest interpretirani su u odnosu na referentnu skupinu s neaktivnom bolešću. **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

6. RASPRAVA

GO je autoimuni poremećaj najčešće povezan s GB, a karakteriziran je remodeliranjem mekih tkiva orbite, uključujući povećanje volumena ekstraokularnih mišića i orbitalnog masnog tkiva, što može dovesti do kompresije intraorbitalnih struktura i promjena u krvotoku oka (86). Međusobni odnos strukturnih i vaskularnih promjena još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. U tom kontekstu, ovaj je doktorski rad usmjeren na analizu povezanosti između morfoloških orbitalnih promjena i retinalnih mikrovaskularnih parametara u bolesnika s GO. U ovo presječno istraživanje uključeno je ukupno 70 ispitanika (140 očiju), od kojih je 51 (73 %) bolesnik s GO, a 19 (27 %) kontrolnih ispitanika, pri čemu je analizirano ukupno 102 oka bolesnika i 38 očiju kontrolne skupine.

6.1. Obilježja ispitanika i rizični čimbenici

6.1.1. Demografska obilježja ispitanika

S obzirom na spolnu raspodjelu u ovom istraživanju dominiraju žene, koje čine 71 % bolesnika. Ovakva je distribucija u skladu s dosadašnjim epidemiološkim podacima koji pokazuju da se GB i GO značajno češće javljaju u žena, s omjerom koji varira od 3:1 do 5:1 u korist ženskog spola (10, 87).

U istraživanju koje je obuhvatilo 4260 bolesnika s GO, Oeverhaus i suradnici također su pokazali izrazitu prevagu žena, koje su činile 83 % ispitanika. Smatra se da hormonski čimbenici, osobito učinak estrogena na imunološki sustav, kao i genetska predispozicija, doprinose većoj učestalosti autoimunih bolesti štitnjače u žena (10, 88). Medijan dobi u skupini bolesnika s GO iznosio je 50 godina, što je u skladu s prethodnim istraživanjima koja su pokazala da se GO najčešće dijagnosticira između četvrtog i šestog desetljeća života (16).

S obzirom na to da je riječ o radno aktivnoj populaciji, bolest predstavlja značajan funkcionalni, psihosocijalni i ekonomski teret, osobito u bolesnika s izraženijim kliničkim simptomima i narušenom kvalitetom života (89, 90). Fizičke manifestacije GO značajno narušavaju kvalitetu života bolesnika u svim fazama bolesti. Prema istraživanju Smitha i suradnika gotovo polovica ispitanika navodi simptome depresije i anksioznosti, smanjeno samopouzdanje i opće blagostanje te zabrinutost zbog izgleda, a petina ispitanika navodi izbjegavanje društvenih situacija (91).

6.1.2. Povezanost između nastanka distiroidne bolesti i orbitopatije

U skladu s prethodnim epidemiološkim istraživanjima, uočena je bliska vremenska povezanost između nastanka autoimmne bolesti štitnjače i razvoja očnih manifestacija (11). Odnos između vremena nastanka GB i razvoja GO varira među bolesnicima, pri čemu prethodna istraživanja pokazuju da se očne manifestacije mogu javiti prije, istodobno ili nakon pojave hipertireoze. U studiji iz 1988. godine koja je obuhvatila 125 bolesnika s GO, bolest štitnjače prethodila je orbitopatiji u 37 bolesnika, javila se istodobno u 39 bolesnika, dok se u 23 bolesnika razvila nakon pojave orbitopatije (92).

Novija istraživanja ukazuju na promjenu u vremenskom odnosu između pojave GB i razvoja orbitopatije, pri čemu je udio bolesnika kod kojih se orbitopatija razvija nakon dijagnoze hipertireoze manji u odnosu na ranija razdoblja. Ovo je opažanje vjerojatno posljedica ranijeg prepoznavanja i liječenja hipertireoze, boljeg razumijevanja rizika povezanih s terapijom radioaktivnim jodom i postradiojodnom hipotireozom, kao i povećane svijesti o štetnom utjecaju pušenja.

Također je pokazano da se orbitopatija najčešće razvija u ranom razdoblju nakon dijagnoze i početka liječenja GB. Wiersinga i suradnici navode da se orbitopatija razvija u manjem udjelu bolesnika, njih 15 %, pri čemu je uglavnom blagog oblika (13 %), dok su umjereno teški i teški oblici rjeđi (2 %). Najčešće se javljaju unutar 6 do 12 mjeseci od početka liječenja antitiroidnim lijekovima (93). Slične rezultate navode Tanda i suradnici koji su zabilježili razvoj orbitopatije u 12,9 % bolesnika, pretežno blagog oblika (10,3 %), dok su umjereno teški i teški oblici bili prisutni u 2,6 % bolesnika, pri čemu se većina slučajeva pojavila unutar 6 do 12 mjeseci od početka liječenja (94).

U ovom istraživanju medijan trajanja orbitopatije iznosio je 25 mjeseci, a Gravesove bolesti 34,5 mjeseci, pri čemu je za 50 % bolesnika orbitopatija nastupila unutar 12 mjeseci od postavljanja dijagnoze autoimune bolesti štitnjače (medijan razlike 0 mjeseci; interkvartalni raspon 0 - 12) što potvrđuje blisku vremensku povezanost između GB i razvoja orbitopatije, pri čemu se u većine bolesnika očne manifestacije razvijaju u ranom razdoblju bolesti.

6.1.3. Klinička obilježja i proširenost distiroidne orbitopatije

Medijan CAS-a iznosio je 1, što je u skladu s ranijim istraživanjima u bolesnika s GO koja pokazuju veću zastupljenost blagih i neaktivnih oblika bolesti, vjerojatno zbog ranijeg upućivanja bolesnika

u specijalizirane centre (95). U ovoj su skupini najčešće zabilježeni otok vjeđa (47 očiju) i konjunktivalna hiperemija (45 očiju), dok su spontana retrobulbarna bol i bol pri pogledu u stranu zabilježene u 18, odnosno 22 oka. Eritem vjeđa bio je prisutan u 11 očiju, hiperemija karunkule i/ili plike u 10 očiju, dok je kemoza zabilježena u svega 3 oka.

U novijim istraživanjima rijetko se bilježi razvoj umjereno teških ili teških oblika orbitopatije u bolesnika bez početne zahvaćenosti orbite, što upućuje na blaži klinički fenotip GB u odnosu na ranija razdoblja (95, 96). U skladu s navedenim, dostupni podaci ukazuju da većina bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze GB ne pokazuje kliničke znakove orbitopatije, a razvoj umjereno teških i teških oblika bolesti je rijedak te najčešće vezan uz ranu fazu hipertireoze (94, 97).

Također treba istaknuti da su u ovo istraživanje uključeni bolesnici s ranim početkom bolesti, ali i oni s duljim GO.

Starija životna dob, pušenje i prethodna terapija radioaktivnim jodom prepoznati su kao značajni čimbenici rizika koji utječu na razvoj i kliničku težinu bolesti (98). U ovoj je skupini samo 12 % bolesnika bilo liječeno radioaktivnim jodom, što može djelomično objasniti niže vrijednosti CAS-a. Poznato je da terapija radioaktivnim jodom može uzrokovati pogoršanje postojeće ili razvoj *de novo* GO u 15 - 20 % bolesnika s GB, što se povezuje s porastom TRAb titra nakon liječenja (99, 100).

Unatoč tome, radioaktivni jod ostaje važna terapijska opcija, osobito u bolesnika s perzistentnom hipertireozom nakon liječenja antitiroidnim lijekovima ili relapsom bolesti, a progresija GO u slučaju potrebe liječenja radioaktivnim jodom može se prevenirati istodobnom kratkotrajnom primjenom peroralnog prednizona (101).

Također u ovom istraživanju nije uočena razlika u pušačkom statusu između aktivne i neaktivne skupine, što je u skladu s ranije objavljenim rezultatima (102). Izostanak uočenih razlika može se djelomično objasniti neuzimanjem u obzir pasivnog pušenja kao poznatog rizičnog čimbenika te nedostatkom podataka o intenzitetu i trajanju izloženosti (60, 103, 104).

Pušenje cigareta predstavlja jedan od najvažnijih promjenjivih rizičnih čimbenika u razvoju i tijeku GO (6, 28). U bolesnika koji su pušili, njih 24, medijan broja popušanih cigareta dnevno iznosio je 11, što upućuje na umjeren stupanj izloženosti duhanskom dimu u ispitivanoj skupini. Ranije je opisana doza - ovisna povezanost između pušenja i težine GO, pri čemu veći broj dnevno popušanih cigareta povećava rizik razvoja težih oblika bolesti (105).

Retrakcija gornje vjeđe zabilježena je u 63 oka (61,8 %), što je u skladu s ranijim istraživanjima koja ukazuju na njezinu čestu pojavnost u bolesnika s GO (106 - 108). Smatra se da je povezana sa zadebljanjem mišića podizača gornje vjeđe, što potvrđuju i radiološki nalazi, dok klinički može biti praćena znakovima poput kašnjenja vjeđe pri pogledu prema dolje iлагофтальмуса (107).

Ovisno o stupnju retrakcije vjeđa, može doći do kronične izloženosti oka, što dovodi do razvoja bolesti suhog oka, a u težim slučajevima i do ekspozicijske keratopatije s rizikom od ulceracija, ožiljkavanja, perforacije i drugih komplikacija rožnice. Ovo stanje dodatno se pogoršava prisutnošćuлагофтальмуса (65, 109, 110). U ovom istraživanju zahvaćenost rožnice zabilježena je u 14 očiju, pri čemu prevladavanje nižih vrijednosti CAS-a može upućivati na to da se promjene na površini oka mogu javiti i u blažim, manje aktivnim oblicima bolesti.

6.1.4. Biokemijski parametri distiroidne orbitopatije

U ovom istraživanju bolesnici s aktivnom bolešću imali su više vrijednosti TRAb u usporedbi s neaktivnom skupinom, što je u skladu s njihovom ulogom u patogenezi i aktivnosti GO. (98).

TRAb ima središnju ulogu u imunološkim mehanizmima GO, pri čemu se njegovi učinci očituju kroz više patofizioloških mehanizama, uključujući upalu orbitalnih tkiva, povećanje ekstraokularnih mišića i promjene u mikrovaskularnoj strukturi (98, 111, 112).

Uz autoimune mehanizme uočen je i doprinos sustavnog metaboličkog disbalansa, pri čemu su više vrijednosti ukupnog kolesterola i triglicerida zabilježene u bolesnika s aktivnom bolešću, što može upućivati na njihovu povezanost s oksidativnim stresom i poticanjem upalnih procesa u GO (113, 114).

Komparativna istraživanja koja su uzimala u obzir čimbenike poput dobi, etničke pripadnosti i trajanja hipertireoze pokazala su značajno više razine LDL kolesterola i veću prevalenciju ukupnog kolesterola u bolesnika s GO u usporedbi s bolesnicima bez bolesti (32, 115 - 117).

Stasiak i suradnici identificirali su obrasce koji povezuju visokorizične humani leukocitni antigen (HLA) alele za GO s razinama ukupnog kolesterola. U istraživanju su utvrđene značajno povišene vrijednosti ukupnog kolesterola u nositelja dvaju visokorizičnih alela, HLA-B37:01 i HLA-C03:02. Za potonji alel zabilježene su i značajno više koncentracije LDL kolesterola u nositelja u usporedbi s nenositeljima (118).

Poremećaji lipidnog profila često su povezani s blagom do umjerenom kroničnom sustavnom upalom (117). U ovom istraživanju dodatno je prepoznata i povezanost triglicerida s aktivnošću

bolesti, što upućuje na njihovu potencijalnu ulogu u upalnim procesima povezanim s GO, sugerirajući kako kombinacija metaboličkih parametara, retinalnih mikrocirkulacijskih pokazatelja i strukturnih promjena uočenih magnetskom rezonancijom može predstavljati osjetljiv pokazatelj aktivnosti bolesti.

6.2. Mikrovaskularne promjene

6.2.1. Povezanost distiroidne orbitopatije s hemodinamskim promjenama

Sve više dokaza upućuje na to da GO utječe na krvotok oka i orbite. Studije koje su analizirale gornju oftalmičku venu, koja je najosjetljivija na promjene anatomskih uvjeta u ograničenom orbitalnom prostoru, pokazale su smanjen protok u tih bolesnika, pri čemu su niže vrijednosti brzine protoka povezane s kliničkim znakovima poput zahvaćenosti mekih tkiva, kao i s radiološkim nalazima apikalnog zagušenja i istodobnog zahvaćanja više ekstraokularnih mišića što potvrđuje hipotezu da je smanjeni protok u gornjoj oftalmičkoj veni u bolesnika s GO povezan s venskom stazom uslijed kompresije krvnih žila (119, 120).

Također pokazano je da učinkovita orbitalna dekompresija dovodi do povećanja brzine protoka u gornjoj oftalmičkoj veni, uz posljedično smanjenje episklernalnog venskog tlaka i venske kongestije (121). Međutim, mjerenje protoka kolor dopler metodom (engl. *Colour Doppler flow imaging*, CDFI) podložno je utjecaju više čimbenika, poput pokreta očne jabučice i Dopplerovog kuta. Također, promjer promatranih krvnih žila predstavlja ograničenje u njegovoj kliničkoj primjeni (122).

6.3. Uloga OCTA u dijagnostici mikrovaskularnih promjena

Novija OCTA istraživanja koja procjenjuju promjene retinalne mikrovaskularizacije u GO donose heterogene rezultate, a točna povezanost između mikrovaskularnih promjena i progresije bolesti još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Pojedine studije opisale su povećanu gustoću krvnih žila u makularnom području tijekom aktivne faze bolesti, najvjerojatnije kao posljedica upalne hiperperfuzije, dilatacije mikrovaskulturnog speta i venske kongestije (123, 124).

6.4. Čimbenici povezani s gustoćom retinalnih krvnih žila

Nekoliko čimbenika može pridonijeti povećanoj gustoći retinalnih krvnih žila u bolesnika s GO, uključujući hipertireozu, povećani srčani minutni volumen te orbitalnu upalu posredovanu imunološkim odgovorom. (125 - 128).

Poznato je da hipertireoza smanjuje sistemski vaskularni otpor i dijastolički krvni tlak, uz istodobno povećanje srčanog minutnog volumena, sistoličkog tlaka i frekvencije srca, što može zajedno dovesti do povećanja perfuzije oka i orbite (129). U ovom istraživanju nisu utvrđene značajne razlike u funkcionalnom statusu štitnjače niti u prevalenciji arterijske hipertenzije između bolesnika s aktivnom i neaktivnom distiroidnom orbitopatijom.

Ye i suradnici uočili su povećanu gustoću krvnih žila u površinskom i dubokom kapilarnom spletu u bolesnika s aktivnom GO u usporedbi sa zdravim kontrolama (123). U ovom istraživanju zabilježena je značajna povezanost povećanja gustoće krvnih žila u dubokom kapilarnom spletu s aktivnom GO u cijelom analiziranom području, kao i u svim parafovealnim regijama te svim perifovealnim regijama osim superiornog kvadranta. Povezanost gustoće krvnih žila s površinskim kapilarnim spletomom nije uočena.

Slične rezultate navode Dogan i suradnici, koji su također pokazali povećanu gustoću krvnih žila u dubokom kapilarnom spletu u aktivnoj fazi bolesti, bez razlike između hipertireoidnih i eutireoidnih bolesnika, što upućuje na to da je povećanje mikrovaskularnih parametara u dubokom kapilarnom spletu ponajprije posljedica izraženije orbitalne upale u aktivnoj fazi GO (130).

Alp i suradnici navode da je povećana brzina protoka krvi sekundarna orbitalnoj upali (131). Razlike između retinalnih mikrovaskularnih slojeva mogu odražavati njihove anatomske i fiziološke posebnosti, pri čemu retinalna cirkulacija primarno opskrbljuje površinski kapilarni splet, dok je duboki kapilarni splet dodatno ovisan o perfuziji žilnice (128, 132).

Liang i suradnici dodatno su usporedili hipertireoidne bolesnike s aktivnom GO i bez nje, pri čemu su u aktivnoj bolesti utvrdili veću gustoću krvnih žila, što podupire pretpostavku o dilataciji mikrovaskulature kao posljedici orbitalne upale (124). Pojedina istraživanja također upućuju na povećanu parafovealnu gustoću krvnih žila u neaktivnoj fazi GO u odnosu na zdrave kontrole, što se može objasniti kompenzacijskim vaskularnim remodeliranjem nakon upalne faze (133).

S druge strane, pojedini autori opisuju redukciju kapilarne mreže, osobito u parafovealnoj regiji tijekom aktivne faze bolesti (122, 134, 135). Smanjena makularna perfuzija može biti posljedica orbitalne kongestije i povećanog otpuštanja endotelina-1 iz retinalnih endotelinih stanica, što dovodi do vazokonstrikcije mikrovaskulature (136, 137).

Del Noce i suradnici ispitivali su promjene makularnog indeksa protoka krvi (engl. *Blood flow index*, BFI) u bolesnika s umjereno teškom do teškom GO prije i nakon pulsne terapije primjenom OCTA tehnologije. Rezultati su pokazali porast makularnog protoka krvi dva mjeseca nakon terapije u svim analiziranim slojevima. Autori navedene nalaze objašnjavaju činjenicom da u aktivnoj fazi bolesti povećani volumen ekstraokularnih mišića i intraorbitalnih mekih tkiva dovodi do poremećaja retinalne perfuzije, dok protuupalni učinak intravenskog metilprednizolona smanjuje edem i zahvaćenost tkiva, čime se ublažava opstrukcija krvotoka i poboljšavaju parametri mikrocirkulacije (138).

U ovom istraživanju, iako nije uočena povezanost aktivnosti bolesti s gustoćom površinskog kapilarnog spleta, uočena je negativna povezanost stupnja CAS s gustoćom krvnih žila u površinskom kapilarnom spletu u parafovealnoj regiji, što upućuje i na promjene u površinskom kapilarnom spletu. Nakon prilagodbe za dob, spol i značajne čimbenike rizika progresije GO (pušenje i hiperlipidemija) pronađena je povezanost između povećanja volumena ekstraokularnih mišića i volumena masnoga tkiva orbite i redukcije gustoće krvnih žila u površinskom kapilarnom spletu, ali ne i u dubokom kapilarnom spletu. Moguće objašnjenje je porast intraorbitalnog volumena te mehanička kompresija na vaskulaturu oka i orbite s posljedičnim smanjenjem protoka u površinskom kapilarnom spletu što podupire opažanje da orbitalna dekompresija dovodi do poboljšanja makularne perfuzije (139).

Mihailović i suradnici zabilježili su smanjenje gustoće krvnih žila u površinskom kapilarnom spletu u parafovealnoj regiji u neaktivnih bolesnika u usporedbi sa zdravim kontrolama, bez razlike u dubokom kapilarnom spletu (135). Jamshidian Tehrani i suradnici te Abrishami i suradnici opisali su smanjenu gustoću krvnih žila u dubokom kapilarnom spletu u aktivnoj fazi bolesti. Jamshidian Tehrani i suradnici zabilježili su i smanjenje u površinskom kapilarnom spletu, dok Abrishami i suradnici nisu utvrdili razlike u istom sloju, što dodatno naglašava varijabilnost rezultata među studijama (134, 140). Yu i suradnici navode smanjenu gustoću krvnih žila u površinskom kapilarnom spletu u temporalnim i donjim parafovealnim regijama aktivnih očiju,

bez procjene dubokog kapilarnog spleta (122). Xu i suradnici nisu pokazali razlike između perfuzije u površinskom kapilarnom spletu između aktivne i neaktivne faze bolesti, dok je perfuzija u površinskom kapilarnom spletu značajno smanjena u aktivnoj GO u odnosu na zdrave ispitanike (132).

Novija istraživanja također opisuju povećanje površine FAZ-a u aktivnoj i neaktivnoj fazi bolesti u odnosu na zdrave oči (122, 132). U ovom istraživanju nije utvrđena razlika u površini FAZ-a između aktivnih i neaktivnih očiju, što je u skladu s pojedinim ranijim radovima (124, 135, 141).

Sveukupno, ovi nalazi upućuju na to da su promjene retinalne mikrovaskulature u GO dinamične i ovise o fazi bolesti te mogućem nelinearnom utjecaju upalne komponente bolesti i mehaničke kompresije na retinalnu mikrocirkulaciju. Također, uočene razlike između studija mogu se djelomično objasniti i varijacijama u demografskim obilježjima ispitanika, aksijalnoj duljini oka, aktivnosti bolesti i načinu njezine procjene, kao i razlikama u OCTA protokolima i korištenim softverskim algoritmima (142). Potrebno je uzeti u obzir i moguće etničke razlike, budući da varijacije u orbitalnoj anatomiji i ekspresiji bolesti među populacijama mogu djelomično objasniti nesukladnosti u rezultatima (143). U korelacijskoj analizi utvrđena je značajna povezanost između gustoće krvnih žila i dobi, dok povezanost s duljinom trajanja GB i GH nije uočena, što upućuje na dobno uvjetovano smanjenje mikrovaskularnih parametara (144).

6.5. Povezanost CAS-a, morfoloških orbitalnih promjena i gustoće retinalnih krvnih žila

U modelima mješovite regresije CAS se pokazao kao značajan pozitivan prediktor gustoće krvnih žila u dubokom kapilarnom spletu i nakon prilagodbe za dob i spol, što upućuje na to da upalna aktivnost ima neovisan učinak na retinalnu perfuziju. Ovi nalazi sugeriraju da gustoća krvnih žila u dubokom kapilarnom spletu odražava aktivnost GO neovisno o dobi.

Monteiro i suradnici istraživali su povezanost između kvantitativnog poremećaja protoka u gornjoj oftalmičkoj veni i stadija GO te pokazali su da su svi bolesnici u kongestivno - edematoznoj fazi bolesti imali značajno smanjen venski protok. Sličan nalaz zabilježen je i u fibroznoj fazi u kojoj je dominiralo zahvaćanje ekstraokularnih mišića. Nasuprot tome, bolesnici u fibroznoj fazi s predominantnim zadebljanjem masnog tkiva nisu pokazivali poremećaje protoka u usporedbi sa zdravim ispitanicima (145).

U istraživanju koje su proveli Perri i suradnici koje je uključivalo bolesnike s aktivnom GO i zdravu kontrolnu skupinu povećanje volumena ekstraokularnih mišića bilo je značajno povezano s retinalnim protokom mjerinim Heidelbergovim mjeračem protoka retine i stupnjem proptoze (128).

Dostupni podaci iz literature ukazuju na složen odnos između morfoloških promjena orbitalnih struktura i kliničke težine bolesti. Alkhadrawi i suradnici navode da volumen orbitalnog masnog tkiva ne pokazuje linearan porast s progresijom bolesti, već je često izraženiji u blažim oblicima, dok volumen ekstraokularnih mišića pokazuje jasnu tendenciju povećanja od zdravih ispitanika prema bolesnicima s uznapredovalim stadijima bolesti. Slični rezultati dobiveni su i u ovom istraživanju gdje je procjena marginalne sredine CAS-a mišićno - dominantnog fenotipa 2,2 (95 % CI 0,77 – 3,5), a procjena marginalne sredine CAS-a masno - dominantnog fenotipa 1,0 (95 %, - 2,61 – 4,9).

Ovi nalazi upućuju na različite obrasce zahvaćenosti orbitalnih struktura te sugeriraju da strukturne promjene ne odražavaju nužno linearno kliničku aktivnost bolesti, već odražavaju kompleksnu interakciju upalnih i mehaničkih čimbenika u patogenezi GO (146).

6.6. Morfološke promjene orbite i fenotipska obilježja bolesti

MR ima ključnu ulogu u procjeni mekih tkiva orbite i praćenju progresije bolesti. Istraživanja su pokazala da povećanje volumena orbitalnog masnog tkiva i ekstraokularnih mišića dovodi do kompresije okolnih struktura, porasta intraorbitalnog tlaka i poremećaja cirkulacije (147, 148). Također je pokazano da je debljina ekstraokularnih mišića značajno veća u bolesnika s aktivnom fazom GO u odnosu na neaktivnu fazu bolesti (149, 150).

U ovo istraživanje uključeni su bolesnici s ranim i dugotrajnim oblikom bolesti, a prevladavaju mišićno - dominantni (41,2 %) i mješoviti (45,1 %) fenotip, od čega je njih 64,3 % imalo povećanje volumena orbitalnog masnog tkiva i ekstraokularnih mišića unutar referentnog raspona. Noortje i suradnici zabilježili su sličnu raspodjelu fenotipova, pri čemu je najzastupljeniji bio mišićno - dominantni fenotip (61,1 %), zatim mješoviti fenotip, unutar kojeg je u 75 % slučajeva volumen ekstraokularnih mišića i orbitalnog masnog tkiva bio unutar referentnih vrijednosti, dok je masno - dominantni fenotip zabilježen u 5,3 % orbita (80, 81).

U analiziranoj skupini bolesnika utvrđena je značajna razlika u trajanju GO i GH među pojedinim fenotipovima u obje klasifikacije, pri čemu su najdulje trajanje imali bolesnici s masno -

dominantnim fenotipom. Također bolesnici s masno - dominantnim MR fenotipom imali su značajno niže vrijednosti CAS-a u usporedbi s mišićno - dominantnim fenotipom te su bili značajno mlađi s medijanom dobi 35 godina.

Opaženi rezultati upućuju na to da je masno - dominantni fenotip manje upalne, a više kronične prirode te su u skladu je s ranijim istraživanjima koja opisuju masno - dominantni fenotip kao klinički manje izraženi oblik bolesti, obilježen izostankom izraženih upalnih promjena i sporijim tijekom, zbog čega se bolesnici često javljaju u kasnijim fazama. U tim slučajevima primarno se uočava povećanje volumena orbitalnog masnog tkiva, uz posljedičnu proptozu i pomak vjeđa, dok je retrakcija vjeđa manje izražena, a pokretljivost oka uglavnom očuvana, što upućuje na minimalnu zahvaćenost ekstraokularnih mišića.

Navedeno dodatno potvrđuju slikovne metode koje najčešće prikazuju ekspanziju orbitalnog masnog tkiva, sugerirajući adipogenezu kao dominantni patofiziološki mehanizam uz slabo izražene upalne promjene (67, 151, 152).

Nadalje, bolesnici s mišićno - dominantnim fenotipom imali su više vrijednosti IOT-a pri pogledu prema gore u odnosu na ostale MR fenotipove. Delavar i suradnici ukazali su na povećanu učestalost glaukoma u bolesnika s GO te navode prevalenciju od 29 % u bolesnika s bolešću u usporedbi sa 6 % u kontrolnoj skupini (153). Iako mehanizmi ove povezanosti nisu u potpunosti razjašnjeni, pretpostavlja se da uključuju mehaničku kompresiju očne jabučice uslijed povišenog intraorbitalnog tlaka, porast episklernalnog venskog tlaka koji otežava otjecanje očne vodice te upalne promjene prednjeg segmenta oka.

Dodatno, primjena sistemskih kortikosteroida može pridonijeti porastu IOT-a (154 - 157). Ye i suradnici izvijestili su da otok ekstraokularnih mišića uzrokuje veće povećanje IOT-a u usporedbi s otokom orbitalnog masnog tkiva (158). S obzirom na ograničen intraorbitalni prostor definiran koštanim strukturama, zadebljanje mišića dovodi do kompresije očne jabučice i posljedičnog povećanja intraokularnog tlaka. U tom se kontekstu čini da zahvaćenost ekstraokularnih mišića ima izraženiji utjecaj na IOT u odnosu na povećanje volumena orbitalnog masnog tkiva (157).

Restriktivna miopatija ekstraokularnih mišića javlja se u približno 20 - 50 % bolesnika s GO te može biti posljedica upale i zadebljanja EOM-a u aktivnoj fazi bolesti ili fibroznih promjena u kroničnoj fazi (159 - 161). U ovom istraživanju dvoslike su se javile u 69 % bolesnika s mišićno - dominantnim fenotipom, a u 45 % svih bolesnika s GO. Ranija istraživanja upućuju na to da je

povezanost između zadebljanja ekstraokularnih mišića i poremećaja pokretljivosti oka izraženija u starijih bolesnika s aktivnom GO-om, dok je u mlađih bolesnika ta povezanost slabije izražena (162). Prethodna istraživanja pokazala su da je proptoza povezana s povećanjem volumena i orbitalnog masnog tkiva i ekstraokularnih mišića (68, 81). Također, u ovom istraživanju masno-dominantni fenotip imao je značajno veći stupanj proptoze u odnosu na mišićni i mješoviti fenotip. Zabilježen je relativno blag stupanj proptoze (medijan Hertelove egzoftalmometrije 17; interkvartilni raspon 15 - 21), što je vjerojatno povezano s nižim vrijednostima CAS-a.

Nekoliko prethodnih istraživanja pokazalo je značajnu diskriminacijsku sposobnost gustoće krvnih žila dobivene OCTA-om u razlikovanju aktivne od neaktivne GO (122, 163), kao i u razlikovanju bolesnika s orbitopatijom od zdravih ispitanika (123, 132).

6.7. Limitacije

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja. Presječni dizajn ograničava mogućnost utvrđivanja uzročno - posljedičnih odnosa te praćenja progresije mikrovaskularnih promjena tijekom vremena. Nadalje, veličina uzorka bila je relativno mala, a raspodjela ispitanika između skupina asimetrična zbog općenito niskih vrijednosti CAS-a, što može smanjiti statističku snagu i ograničiti mogućnost generalizacije rezultata. Dodatno, iz analize su isključeni bolesnici s nekvalitetnim OCT/OCTA snimkama, što može dovesti do selekcijskog pristranog uzorka i ne odražava u potpunosti stvarne kliničke uvjete.

Presječni dizajn također onemogućuje procjenu longitudinalnih promjena i tijeka bolesti. Potrebna su veća, longitudinalna istraživanja kako bi se utvrdilo mogu li promjene u dubokom kapilarnom pleksusu predvidjeti progresiju i aktivnost bolesti.

Naposljetku, sva su snimanja provedena pomoću jednog OCTA uređaja i softverske platforme, što može ograničiti usporedivost rezultata s drugim sustavima i tehnologijama.

7. ZAKLJUČCI

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

- Volumen ekstraokularnih mišića povezan je s promjenama površinskog kapilarnog spleta, što upućuje na mogući utjecaj mišićne komponente bolesti na retinalnu perfuziju.
- Volumena orbitalnog masnog tkiva nije povezan s promjenama retinalne mikrovaskularizacije, što sugerira da masna komponenta bolesti ima ograničen utjecaj na retinalni krvotok.
- Klinička aktivnost G povezana je s promjenama retinalne vaskularizacije, pri čemu aktivni oblici bolesti pokazuju izraženije promjene u dubokom kapilarnom spletu u odnosu na neaktivne oblike bolesti
- Promjene u dubokom kapilarnom spletu odražavaju upalnu aktivnost bolesti, dok su promjene u površinskom kapilarnom spletu primarno povezane s morfološkim promjenama orbite, osobito povećanjem volumena ekstraokularnih mišića.
- U konačnici, GO predstavlja složen poremećaj u kojem su strukturne orbitalne promjene i upalna aktivnost povezane s promjenama retinalne mikrovaskularizacije. Integrirana procjena kliničkih, morfoloških i mikrovaskularnih pokazatelja može pridonijeti boljem razumijevanju patofiziologije bolesti te unaprijediti procjenu njezine aktivnosti i fenotipskih obilježja.

8. SAŽETAK

Utjecaj orbitalnih morfoloških promjena na retinalne krvožilne slojeve kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom

Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati povezanost između morfoloških orbitalnih promjena i retinalne mikrovaskularizacije u bolesnika s distiroidnom ili Gravesovom orbitopatijom (GO).

Nacrt studije

Presječno (engl. cross-sectional) istraživanje.

Ispitanici i metode

U istraživanje je uključeno ukupno 70 ispitanika (140 očiju), od kojih je 51 bolesnik (102 oka) s GO-om, a 19 kontrolnih ispitanika (38 očiju). Svi su ispitanici podvrgnuti detaljnom oftalmološkom pregledu, procijenjena je klinička aktivnost bolesti (CAS) te je uzeta detaljna anamneza. Optička koherentna tomografija s angiografijom (OCTA) korištena je za kvantifikaciju gustoće krvnih žila u površinskom i dubokom kapilarnom spletu. Magnetskom rezonancijom (MR) su procijenjeni egzoftalmus, debljina ekstraokularnih mišića i orbitalnog masnog tkiva te je provedena volumetrijska analiza navedenih struktura i ukupnog volumena orbite. Laboratorijska obrada uključivala je hormone štitnjače, autoprotutijela na TSH receptor (TRAb), protutijela na tireoidnu peroksidazu (anti-TPO) te lipidni profil.

Rezultati

Medijan CAS-a iznosio je 1 (0 - 2). Bolesnici s aktivnom bolešću imali su značajno više vrijednosti TRAb-a, dok razine anti-TPO nisu pokazale razlike između skupina. Nakon prilagodbe za dob, spol, pušenje i hiperlipidemiju, omjer volumena ekstraokularnih mišića i ukupnog volumena orbite bio je negativno povezan s gustoćom površinskog kapilarnog spleta u cijeloj slici ($P = 0,002$), parafovealnoj ($P = 0,02$) i perifovealnoj regiji ($P = 0,005$), dok povezanost s dubokim kapilarnim spletom nije utvrđena. Omjer volumena orbitalnog masnog tkiva i ukupnog volumena orbite nije pokazao značajnu povezanost s gustoćom površinskih i dubokih kapilarnih slojeva ($P = 0,71$; $P = 0,09$) niti s veličinom fovealne avaskularne zone (FAZ) ($P = 0,09$). Također, nisu utvrđene značajne

razlike između MR fenotipova u gustoći površinskih ($P = 0,07$; $P = 0,15$; $P = 0,06$; $P = 0,09$) ni dubokih kapilarnih slojeva ($P = 0,48$; $P = 0,61$; $P = 0,12$; $P = 0,44$). Aktivni oblici bolesti bili su povezani s povećanom gustoćom krvnih žila u dubokom kapilarnom spletu u cijeloj slici, parafovealno i perifovealno i nakon prilagodbe ($P = 0,007$; $P = 0,006$; $P = 0,009$).

Zaključak

Promjene u dubokom kapilarnom spletu odražavaju aktivnost GO, dok su promjene u površinskom kapilarnom spletu povezane sa strukturnim promjenama orbite, osobito mišićno – dominantnom fenotipu. Ovi nalazi naglašavaju važnost integriranog pristupa u procjeni aktivnosti i morfoloških obilježja bolesti.

Ključne riječi: distiroidna orbitopatija; ekstraokularni mišići; optička koherentna tomografija; orbita; retinalne krvne žile.

9. SUMMARY

Effect of morphological orbital changes on the retinal vascular layers in patients with Graves' orbitopathy

Objectives

The aim of this study was to investigate the association between orbital morphological changes and retinal microvascular alterations in patients with Graves' orbitopathy (GO).

Study Design

Cross-sectional study.

Participants and Methods

A total of 70 participants (140 eyes) were included, comprising of 51 patients with GO (102 eyes) and 19 healthy controls (38 eyes). All participants underwent comprehensive ophthalmological examination, disease activity assessment using the Clinical Activity Score (CAS), and detailed medical history. Optical coherence tomography angiography (OCTA) was used to quantify vessel density in the superficial and deep capillary plexuses. Magnetic resonance imaging (MR) was performed to assess exophthalmos, extraocular muscle thickness, and orbital fat thickness, along with volumetric analysis of these structures and total orbital volume. Laboratory evaluation included thyroid hormone levels, thyrotropin receptor antibodies (TRAb), anti-thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO) and lipid profile.

Results

The median CAS was 1 (0 - 2). Patients with active disease had significantly higher TRAb levels, while anti-TPO levels did not differ between groups. After adjustment for age, sex, smoking, and hyperlipidemia, the ratio of extraocular muscle volume to total orbital volume was negatively associated with superficial capillary plexus vessel density in the whole image ($P = 0.002$), parafoveal ($P = 0.02$), and perifoveal regions ($P = 0.005$), with no association observed for the deep capillary plexus. The ratio of orbital fat volume to total orbital volume was not significantly associated with vessel density in either capillary plexus ($P = 0.71$; $P = 0.09$) nor with foveal avascular zone (FAZ) size ($P = 0.09$). No significant differences were found between MR

phenotypes in superficial ($P = 0.07$; $P = 0.15$; $P = 0.06$; $P = 0.09$) or deep capillary plexus vessel density ($P = 0.48$; $P = 0.61$; $P = 0.12$; $P = 0.44$). Active disease was associated with increased deep capillary plexus vessel density in the whole image, parafoveal, and perifoveal regions after adjustment ($P = 0.007$; $P = 0.006$; $P = 0.009$).

Conclusion

Alterations in the deep capillary plexus are associated with disease activity, whereas changes in the superficial capillary plexus are linked to structural orbital changes, particularly in the muscle-predominant phenotype. These findings underscore the importance of an integrated approach in evaluating disease activity and morphological characteristics.

Key words: extraocular muscles; Graves' orbitopathy; Optical Coherence Tomography; orbit; retinal blood vessels.

10. LITERATURA

1. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:615993.
2. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99:39-51.
3. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, i sur. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):52.
4. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):391-7.
5. Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):3704-20.
6. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med*. 2022;292(5):692-716.
7. Ugradar S, Goldberg RA, Douglas RS. Changing the face of thyroid eye disease. *Eye (Lond)*. 37. England2023. p. 197-9.
8. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet*. 1993;342(8877):949-54.
9. Lee THB, Sundar G. Quality of Life in Thyroid Eye Disease: A Systematic Review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020;36(2):118-26.
10. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, i sur. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):G43-g67.
11. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1552-65.
12. Wagner LH, Bradley EA, Tooley AA, Ren Y, Rachmasari KN, Stan MN. Thyroid eye disease or Graves' orbitopathy: What name to use, and why it matters. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1083886.
13. Institut za hrvatski jezik i jezikoslovlje. Struna – hrvatsko strukovno nazivlje [Internet]. Zagreb: IHJJ; [citirano 1. travnja 2026.]. Dostupno na: <https://struna.ihjj.hr/>

14. Nicolì F, Lanzolla G, Mantuano M, Ionni I, Mazzi B, Leo M, i sur. Correlation between serum anti-TSH receptor autoantibodies (TRAbs) and the clinical feature of Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(3):581-5.
15. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Panicucci M, Pinchera A. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;120(4):473-8.
16. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994; 92:477-588.
17. Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, i sur. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(6):899-905.
18. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee VK, i sur. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4873-80.
19. Rundle FF, Wilson CW. Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. *Clin Sci.* 1945;5(3-4):177-94.
20. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev.* 2000;21(2):168-99.
21. Selva D, Chen C, King G. Late reactivation of thyroid orbitopathy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2004;32(1):46-50.
22. Gupta P, Kaur N, Goyal A, Aggarwal A. Atypical Asymmetric Presentation of Severe Graves' Orbitopathy. *Cureus.* 2023;15(9):e45907.
23. Brix TH, Hegedüs L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(4):457-64.
24. Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P. Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(3):283-94.
25. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med.* 1990;150(5):1098-101.

26. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5321-3.
27. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(2):145-51.
28. Bartalena L. Prevention of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(3):371-9.
29. Diana T, Ponto KA, Kahaly GJ. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(4):703-12.
30. Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(3):267-71.
31. Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, i sur. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3700-7.
32. Sabini E, Mazzi B, Profilo MA, Mautone T, Casini G, Rocchi R, i sur. High Serum Cholesterol Is a Novel Risk Factor for Graves' Orbitopathy: Results of a Cross-Sectional Study. *Thyroid.* 2018;28(3):386-94.
33. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol.* 1989;73(8):639-44.
34. Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(3):283-303.
35. Dolman PJ, Rootman J. VISA Classification for Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2006;22(5):319-24.
36. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol.* 1977;83(5):725-7.
37. Vaishnav YJ, Mawn LA. Magnetic Resonance Imaging in the Management of Thyroid Eye Disease: A Systematic Review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2023;39(6s):S81-s91.
38. Rana HS, Akella SS, Clabeaux CE, Skurski ZP, Aakalu VK. Ocular surface disease in thyroid eye disease: A narrative review. *Ocul Surf.* 2022;24:67-73.

39. Kulbay M, Tanya SM, Tuli N, Dahoud J, Dahoud A, Alsaleh F, i sur. A Comprehensive Review of Thyroid Eye Disease Pathogenesis: From Immune Dysregulations to Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2024;25(21).
40. Tuncel M. Thyroid Stimulating Hormone Receptor. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2017;26(Suppl 1):87-91.
41. Woeller CF, Roztocil E, Hammond C, Feldon SE. TSHR Signaling Stimulates Proliferation Through PI3K/Akt and Induction of miR-146a and miR-155 in Thyroid Eye Disease Orbital Fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(13):4336-45.
42. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, i sur. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(4):341-52.
43. Lanzolla G, Ricci D, Nicoli F, Sabini E, Sframeli A, Brancatella A, i sur. Putative protective role of autoantibodies against the insulin-like growth factor-1 receptor in Graves' Disease: results of a pilot study. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(12):1759-68.
44. Łacheta D, Miśkiewicz P, Głuszko A, Nowicka G, Struga M, Kantor I, i sur. Immunological Aspects of Graves' Ophthalmopathy. *Biomed Res Int.* 2019;2019:7453260.
45. Dik WA, Virakul S, van Steensel L. Current perspectives on the role of orbital fibroblasts in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Exp Eye Res.* 2016;142:83-91.
46. Jamshidian-Tehrani M, Nekoozadeh S, Alami E, Ghadimi H, Nabavi A, Ameli K, i sur. Color Doppler imaging of orbital vasculature before and after orbital decompression in thyroid eye disease. *Orbit.* 2019;38(3):173-9.
47. Rajabi MT, Sadeghi R, Abdol Homayuni MR, Pezeshgi S, Hosseini SS, Rajabi MB, i sur. Optical coherence tomography angiography in thyroid associated ophthalmopathy: a systematic review. *BMC Ophthalmol.* 2024;24(1):304.
48. Mohammadi H, Güneş İ B, Arı Ş. Effects of pulse glucocorticoid treatment on retinal blood flow in patients with active Graves' orbitopathy. *BMC Ophthalmol.* 2025;25(1):361.
49. Trokel SL, Jakobiec FA. Correlation of CT scanning and pathologic features of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmology.* 1981;88(6):553-64.
50. Forbes G, Gorman CA, Gehring D, Baker HL, Jr. Computer analysis of orbital fat and muscle volumes in Graves ophthalmopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1983;4(3):737-40.
51. Peyster RG, Ginsberg F, Silber JH, Adler LP. Exophthalmos caused by excessive fat: CT volumetric analysis and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;146(3):459-64.

52. Nunery WR, Martin RT, Heinz GW, Gavin TJ. The association of cigarette smoking with clinical subtypes of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1993;9(2):77-82.
53. Rubin PA, Watkins LM, Rumelt S, Sutula FC, Dallow RL. Orbital computed tomographic characteristics of globe subluxation in thyroid orbitopathy. *Ophthalmology*. 1998;105(11):2061-4.
54. Rose GE. Postural visual obscurations in patients with inactive thyroid eye disease; a variant of 'hydraulic' disease. *Eye (Lond)*. 2006;20(10):1178-85.
55. Uddin JM, Rubinstein T, Hamed-Azzam S. Phenotypes of Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018;34(4S Suppl 1):S28-s33.
56. Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2009;360(10):994-1001.
57. Daumerie C, Duprez T, Boschi A. Long-term multidisciplinary follow-up of unilateral thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Intern Med*. 2008;19(7):531-6.
58. Gonçalves AC, Gebrim EM, Monteiro ML. Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(11):1327-34.
59. Müller-Forell W, Kahaly GJ. Neuroimaging of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(3):259-71.
60. Gontarz-Nowak K, Szychlińska M, Matuszewski W, Stefanowicz-Rutkowska M, Bandurska-Stankiewicz E. Current Knowledge on Graves' Orbitopathy. *J Clin Med*. 2020;10(1).
61. Zhang H, Lu T, Liu Y, Jiang M, Wang Y, Song X, i sur.. Application of Quantitative MRI in Thyroid Eye Disease: Imaging Techniques and Clinical Practices. *J Magn Reson Imaging*. 2024;60(3):827-47.
62. Edmunds MR, Boelaert K. Knowledge of Thyroid Eye Disease in Graves' Disease Patients With and Without Orbitopathy. *Thyroid*. 2019;29(4):557-62.
63. Lo C, Ugradar S, Rootman D. Management of graves myopathy: Orbital imaging in thyroid-related orbitopathy. *J aapos*. 2018;22(4):256.e1-.e9.
64. Wémeau JL, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(6):599-607.
65. Szelog J, Swanson H, Sniegowski MC, Lyon DB. Thyroid Eye Disease. *Mo Med*. 2022;119(4):343-50.

66. Rana K, Juniat V, Rayan A, Patel S, Selva D. Normative measurements of orbital structures by magnetic resonance imaging. *Int Ophthalmol*. 2022;42(12):3869-75.
67. Luccas R, Riguetto CM, Alves M, Zantut-Wittmann DE, Reis F. Computed tomography and magnetic resonance imaging approaches to Graves' ophthalmopathy: a narrative review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1277961.
68. Wiersinga WM, Regensburg NI, Mourits MP. Differential involvement of orbital fat and extraocular muscles in graves' ophthalmopathy. *Eur Thyroid J*. 2013;2(1):14-21.
69. Dastiridou A, Chopra V. Potential applications of optical coherence tomography angiography in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(3):226-33.
70. Le PH, Kaur K, Patel BC. Optical Coherence Tomography Angiography. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
71. Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(3):284-330.
72. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, i sur. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1920-31.
73. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, i sur. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5(1):9-26.
74. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3857-65.
75. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
76. Kločić I, Vorko – Jović A, ur. Epidemiologija. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.;
77. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, i sur. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(9):1323-41.
78. Norouzi A, Rahim M, Altameem A, Saba T, Rad A, Rehman A, i sur. Medical image segmentation methods, algorithms, and applications. IETE Technical Review; 2014.
79. Paniagua L, Bande MF, Abalo-Lojo JM, Gonzalez F. Computer aided volumetric assessment of orbital structures in patients with Graves' orbitopathy: correlation with serum thyroid antiperoxidase antibodies and disease activity. *Int Ophthalmol*. 2023;43(9):3377-84.

80. Regensburg NI, Wiersinga WM, van Velthoven ME, Berendschot TT, Zonneveld FW, Baldeschi L, i sur. Age and gender-specific reference values of orbital fat and muscle volumes in Caucasians. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(12):1660-3.
81. Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TT, Potgieser P, Mourits MP. Do subtypes of graves' orbitopathy exist? *Ophthalmology*. 2011;118(1):191-6.
82. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-91.
83. Daniel W.W. *Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences*. John Wiley & Sons, Inc. 2012.
84. Brown B, Prescott R. *Applied mixed models in medicine*. 2. izd. Chichester: John Wiley & Sons; 2015.
85. EQUATOR Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of Health Research [Internet]. [citirano 1. travnja 2026.]. Dostupno na: <https://www.equator-network.org/>
86. Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, Muller I, Ezra DG, Dayan CM, i sur. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(2):104-16.
87. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(8):726-38.
88. Oeverhaus M, Winkler L, Stähr K, Daser A, Bechrakis N, Stöhr M, i sur. Influence of biological sex, age and smoking on Graves' orbitopathy - a ten-year tertiary referral center analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1160172.
89. Tamhankar MA, Raza S, Brutsaert E, Urdániz E, Vainilovich Y, Heyes A, i sur. The burden of illness in thyroid eye disease: current state of the evidence. *Front Ophthalmol (Lausanne)*. 2025;5:1565762.
90. Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(4):395-402.
91. Smith TJ, Hegedüs L, Lesser I, Perros P, Dorris K, Kinrade M, i sur. How patients experience thyroid eye disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1283374.
92. Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Koornneef L. Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroïdal Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 1988;11(8):615-9.

93. Wiersinga W, Žarković M, Bartalena L, Donati S, Perros P, Okosieme O, i sur. Predictive score for the development or progression of Graves' orbitopathy in patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(6):635-43.
94. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, i sur. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1443-9.
95. Perros P, Žarković M, Azzolini C, Ayvaz G, Baldeschi L, Bartalena L, i sur. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(11):1531-5.
96. Bartalena L, Masiello E, Magri F, Veronesi G, Bianconi E, Zerbini F, i sur. The phenotype of newly diagnosed Graves' disease in Italy in recent years is milder than in the past: results of a large observational longitudinal study. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(12):1445-51.
97. Laurberg P, Berman DC, Bülow Pedersen I, Andersen S, Carlé A. Incidence and clinical presentation of moderate to severe graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2325-32.
98. Dwivedi J, Kaushal S, Arora P, Wal P, Wal A, Gasmi A. Molecular pathway and mechanism responsible for the progress of thyroid-associated orbitopathy. *Int Ophthalmol*. 2025;45(1):197.
99. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, i sur.. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998;338(2):73-8.
100. Ponto KA, Zang S, Kahaly GJ. The tale of radioiodine and Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2010;20(7):785-93.
101. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 1989;321(20):1349-52.
102. Wu Y, Tu Y, Bao L, Wu C, Zheng J, Wang J, i sur. Reduced Retinal Microvascular Density Related to Activity Status and Serum Antibodies in Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Curr Eye Res*. 2020;45(5):576-84.

103. Krassas GE, Perros P. Prevention of thyroid associated-ophthalmopathy in children and adults: current views and management of preventable risk factors. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007;4(3):218-24.
104. Krassas GE, Segni M, Wiersinga WM. Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(4):515-21.
105. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *Jama.* 1993;269(4):479-82.
106. Frueh BR, Musch DC, Garber FW. Lid retraction and levator aponeurosis defects in Graves' eye disease. *Ophthalmic Surg.* 1986;17(4):216-20.
107. Davies MJ, Dolman PJ. Levator Muscle Enlargement in Thyroid Eye Disease-Related Upper Eyelid Retraction. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2017;33(1):35-9.
108. Bingham CM, Sivak-Callcott JA, Gurka MJ, Nguyen J, Hogg JP, Feldon SE, i sur. Axial Globe Position Measurement: A Prospective Multicenter Study by the International Thyroid Eye Disease Society. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2016;32(2):106-12.
109. Li Z, Cestari DM, Fortin E. Thyroid eye disease: what is new to know? *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(6):528-34.
110. Gupta A, Sadeghi PB, Akpek EK. Occult thyroid eye disease in patients presenting with dry eye symptoms. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):919-23.
111. Nielsen CH, Brix TH, Leslie RG, Hegedüs L. A role for autoantibodies in enhancement of pro-inflammatory cytokine responses to a self-antigen, thyroid peroxidase. *Clin Immunol.* 2009;133(2):218-27.
112. Ma L, Hui S, Li Y, Hou Z, Liu Z, Chang Q, i sur. Different Characteristics of Orbital Soft Tissue Expansion in Graves Orbitopathy: Extraocular Muscle Expansion is Correlated to Disease Activity While Fat Tissue Volume With Duration. *J Craniofac Surg.* 2022;33(8):2354-9.
113. Araujo FB, Barbosa DS, Hsin CY, Maranhão RC, Abdalla DS. Evaluation of oxidative stress in patients with hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 1995;117(1):61-71.
114. Rotondo Dottore G, Ionni I, Menconi F, Casini G, Sellari-Franceschini S, Nardi M, i sur. Action of three bioavailable antioxidants in orbital fibroblasts from patients with Graves' orbitopathy (GO): a new frontier for GO treatment? *J Endocrinol Invest.* 2018;41(2):193-201.

115. Cardo C, Bernardo Santos R, Pinotti Pedro Miklos AB, Barbosa Jaconis S, Romaldini JH, Villagelin D. The relationship between cholesterol levels and thyroid eye disease. *Eur Thyroid J*. 2025;14(1).
116. Lanzolla G, Vannucchi G, Ionni I, Campi I, Sileo F, Lazzaroni E, i sur. Cholesterol Serum Levels and Use of Statins in Graves' Orbitopathy: A New Starting Point for the Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:933.
117. Lanzolla G, Sabini E, Profilo MA, Mazzi B, Sframeli A, Rocchi R, i sur. Relationship between serum cholesterol and Graves' orbitopathy (GO): a confirmatory study. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(12):1417-23.
118. Stasiak M, Zawadzka-Starczewska K, Tymoniuk B, Stasiak B, Lewiński A. Associations between Lipid Profiles and Graves' Orbitopathy can Be HLA-Dependent. *Genes (Basel)*. 2023;14(6).
119. Somer D, Ozkan SB, Ozdemir H, Atilla S, Söylev MF, Duman S. Colour Doppler imaging of superior ophthalmic vein in thyroid-associated eye disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2002;46(3):341-5.
120. Walasik-Szemplińska D, Pauk-Domańska M, Sanocka U, Sudoł-Szopińska I. Doppler imaging of orbital vessels in the assessment of the activity and severity of thyroid-associated orbitopathy. *J Ultrason*. 2015;15(63):388-97.
121. Pérez-López M, Sales-Sanz M, Rebolleda G, Casas-Llera P, González-Gordaliza C, Jarrín E, i sur. Retrobulbar ocular blood flow changes after orbital decompression in Graves' ophthalmopathy measured by color Doppler imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5612-7.
122. Yu L, Jiao Q, Cheng Y, Zhu Y, Lin Z, Shen X. Evaluation of retinal and choroidal variations in thyroid-associated ophthalmopathy using optical coherence tomography angiography. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):421.
123. Ye L, Zhou SS, Yang WL, Bao J, Jiang N, Min YL, i sur. RETINAL MICROVASCULATURE ALTERATION IN ACTIVE THYROID-ASSOCIATED OPHTHALMOPATHY. *Endocr Pract*. 2018;24(7):658-67.
124. Liang C, Liu J, Hua D, Cao T, Meng Y, Xiao D, i sur. Retinal and choroidal microvascular analysis by swept-source optical coherence tomography angiography in thyroid-associated

ophthalmopathy (TAO) and hyperthyroidism without clinical signs of TAO. *Ann Med.* 2025;57(1):2478314.

125. Hiromatsu Y, Yang D, Bednarczuk T, Miyake I, Nonaka K, Inoue Y. Cytokine profiles in eye muscle tissue and orbital fat tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1194-9.

126. Konuk O, Onaran Z, Ozhan Oktar S, Yucel C, Unal M. Intraocular pressure and superior ophthalmic vein blood flow velocity in Graves' orbitopathy: relation with the clinical features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(11):1555-9.

127. Kurioka Y, Inaba M, Kawagishi T, Emoto M, Kumeda Y, Inoue Y, i sur. Increased retinal blood flow in patients with Graves' disease: influence of thyroid function and ophthalmopathy. *Eur J Endocrinol.* 2001;144(2):99-107.

128. Perri P, Campa C, Costagliola C, Incorvaia C, D'Angelo S, Sebastiani A. Increased retinal blood flow in patients with active Graves' ophthalmopathy. *Curr Eye Res.* 2007;32(11):985-90.

129. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med.* 1990;88(6):631-7.

130. Dogan ME, Basol I, Ilhan HD, Ayaz Y, Ocal O. Evaluation of macular choroidal and microvascular network changes by activity scores and serum antibodies in thyroid eye patients and healthy subjects. *Int J Ophthalmol.* 2023;16(12):2089-94.

131. Alp MN, Ozgen A, Can I, Cakar P, Gunalp I. Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves' disease with computed tomographic correlation. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(9):1027-30.

132. Xu B, Wang S, Chen L, Tan J. The early diagnostic value of optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography in thyroid-associated ophthalmopathy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2023;14:20406223231166802.

133. Akpolat C, Kurt MM, Yılmaz M, Ordulu F, Evliyaoglu F. Analysis of Foveal and Parafoveal Microvascular Density and Retinal Vessel Caliber Alteration in Inactive Graves' Ophthalmopathy. *J Ophthalmol.* 2020;2020:7643737.

134. Jamshidian Tehrani M, Mahdizad Z, Kasaei A, Fard MA. Early macular and peripapillary vasculature dropout in active thyroid eye disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(11):2533-40.

135. Mihailovic N, Lahme L, Rosenberger F, Hirscheider M, Termühlen J, Heiduschka P, i sur. ALTERED RETINAL PERFUSION IN PATIENTS WITH INACTIVE GRAVES

OPHTHALMOPATHY USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Endocr Pract.* 26. United States 2020. p. 312-7.

136. Salvatore S, Vingolo EM. Endothelin-1 role in human eye: a review. *J Ophthalmol.* 2010;2010:354645.

137. Chu CH, Lee JK, Keng HM, Chuang MJ, Lu CC, Wang MC, i sur. Hyperthyroidism is associated with higher plasma endothelin-1 concentrations. *Exp Biol Med (Maywood).* 2006;231(6):1040-3.

138. Del Noce C, Roda M, Ferro Desideri L, Traverso CE, Vagge A. Evaluation of macular blood flow after intermittent intravenous infusion of high-dose corticosteroids (pulse therapy) in patients with thyroid-associated orbitopathy (TAO) using angio-OCT. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260(2):571-6.

139. Wu B, Zhu M, Zhang F, Cao J, Xie B, Zhu Z, i sur. Orbital decompression improves visual function and macular blood perfusion status in patients with thyroid-related eye disease. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1455226.

140. Abrishami M, Sabermoghaddam A, Salahi Z, Bakhtiari E, Motamed Shariati M. Macular microvasculature in patients with thyroid-associated orbitopathy: a cross-sectional study. *Thyroid Res.* 2023;16(1):31.

141. Fazil K, Ozturk Karabulut G, Alkin Z. Evaluation of choroidal thickness and retinal vessel density in patients with inactive Graves' orbitopathy. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020;32:101898.

142. Wu H, Song Q, Zhang Y, Cheng R, Li Y, Su M, i sur. Optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA) for assessing thyroid-associated ophthalmopathy activity. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2025;53:104578.

143. Lim NC, Sundar G, Amrith S, Lee KO. Thyroid eye disease: a Southeast Asian experience. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(4):512-8.

144. Dastiridou A, Kassos I, Samouilidou M, Koutali D, Mataftsi A, Androudi S, i sur. Age and signal strength-related changes in vessel density in the choroid and the retina: an OCT angiography study of the macula and optic disc. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(5):e1095-e102.

145. Monteiro MLR, Angotti-Neto H, Benabou JE, Betinjane AJ. Color Doppler imaging of the superior ophthalmic vein in different clinical forms of Graves' orbitopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2008;52(6):483-8.

146. Alkhadrawi AM, Lin LY, Langarica SA, Kim K, Ha SK, Lee NG, i sur. Deep-Learning Based Automated Segmentation and Quantitative Volumetric Analysis of Orbital Muscle and Fat for Diagnosis of Thyroid Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2024;65(5):6.
147. Genere N, Stan MN. Current and Emerging Treatment Strategies for Graves' Orbitopathy. *Drugs.* 2019;79(2):109-24.
148. Korkmaz S, Konuk O. Surgical Treatment of Dysthyroid Optic Neuropathy: Long-Term Visual Outcomes with Comparison of 2-Wall versus 3-Wall Orbital Decompression. *Curr Eye Res.* 2016;41(2):159-64.
149. Hu H, Chen L, Zhou J, Chen W, Chen HH, Zhang JL, i sur. Multiparametric magnetic resonance imaging for differentiating active from inactive thyroid-associated ophthalmopathy: Added value from magnetization transfer imaging. *Eur J Radiol.* 2022;151:110295.
150. Zhou M, Shen L, Jiao Q, Ye L, Zhou Y, Zhu W, i sur. ROLE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE ASSESSMENT OF ACTIVE THYROID-ASSOCIATED OPHTHALMOPATHY PATIENTS WITH LONG DISEASE DURATION. *Endocr Pract.* 2019;25(12):1268-78.
151. Crisp M, Starkey KJ, Lane C, Ham J, Ludgate M. Adipogenesis in thyroid eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(11):3249-55.
152. Eckstein AK, Johnson KT, Thanos M, Esser J, Ludgate M. Current insights into the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Horm Metab Res.* 2009;41(6):456-64.
153. Delavar A, Radha Saseendrakumar B, Lee TC, Topilow NJ, Ting MA, Liu CY, i sur. Associations Between Thyroid Eye Disease and Glaucoma Among Those Enrolled in the National Institutes of Health All of Us Research Program. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2023;39(4):336-40.
154. Potemkin V, Goltsman E, Kovaleva M. Episcleral venous pressure level in patients with thyroid associated orbitopathy. *Ophthalmology journal.* 2018;11(3):21-5.
155. Tripathy D, Rao A, Banerjee A, Padhy D. Aqueous misdirection in thyroid eye disease. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.
156. Parekh AS, Mansouri K, Weinreb RN, Tafreshi A, Korn BS, Kikkawa DO. Twenty-four-hour intraocular pressure patterns in patients with thyroid eye disease. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43(2):108-14.

157. Haruna Y, Tagami M, Tomita M, Sakai A, Misawa N, Asano K, i sur. Correlation Between Changes in Extraocular Muscles and Intraocular Pressure Following Anti-Inflammatory Therapy in Active Thyroid Eye Disease. *J Clin Med*. 2025;14(5).
158. Ye Y, Hu F, Ji Y, Wang R, Zhu K, Kong Q. The outcomes of endoscopic orbital decompression combined with fat decompression for thyroid-associated ophthalmopathy. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1):217.
159. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. *Intern Med*. 2014;53(5):353-60.
160. Ponto KA, Merkesdal S, Hommel G, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Public health relevance of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):145-52.
161. Lu TJ, Amarikwa L, Sears CM, Kossler AL. Advances in the Treatment of Thyroid Eye Disease Associated Extraocular Muscle Myopathy and Optic Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022;22(6):313-25.
162. Su Y, Liu X, Fang S, Huang Y, Li Y, Zhong S, i sur. Age-related difference in extraocular muscles and its relation to clinical manifestations in an ethnically homogenous group of patients with Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(2):583-9.
163. Dave TV, Laghmisetty S, Krishnamurthy G, Bejjanki K, Ganguly A, Jonnadula GB, i sur. Retinal vascularity, nerve fiber, and ganglion cell layer thickness in thyroid eye disease on optical coherence tomography angiography. *Orbit*. 2022;41(2):170-7.

11. ŽIVOTOPIS

Opći podaci:

Zaposlenje

- ožujak 2013. – do sada, Klinički Bolnički Centar Osijek, Klinika za očne bolesti
 - listopad 2018. postaje specijalist oftalmologije i optometrije
 - veljača 2024. postaje subspecijalist kirurgije vjeđa i orbite
- siječanj 2013. – ožujak 2014. liječnik obiteljske medicine u Domu zdravlja Đakovo
- listopad 2011. - listopad 2012. pripravnički staž u Kliničkom bolnici Osijek

Obrazovanje

- od prosinca 2014. – doktorandica na Poslijediplomskom doktorskom studiju Biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet Osijek
- 2005.– 2011. – Medicinski fakultet Osijek, studij medicine
- 2001.– 2005. – Gimnazija „Matija Mesić“ - opći smjer, Slavonski Brod

Aktivno sudjelovanje na domaćim i međunarodnim stručnim skupovima

- ožujak 2026. – Hitna stanja u oftalmologiji, Osijek; predavanje: **Toksična epidermalna nekroliza**, panelistica i predavačica
- ožujak 2026. – I. regionalni simpozij multidisciplinarnog pristupa u liječenju onkoloških bolesnika Istočne Hrvatske, Osijek; predavanje: **Najčešće zloćudne promjene vjeđa**
- veljača 2025. – 2. simpozij Sekcije za orbitu, plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju oka, Zagreb; predavanje: **Febrilna mukokutana reakcija na lijek – oftalmološke implikacije**
- listopad 2024. – 12th EUGOGO Teaching Course, Varšava; **Graves orbitopathy – treatment problems and challenges**, prikaz slučaja, oralna prezentacija
- veljača 2023. – 1. simpozij Sekcije za orbitu, plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju oka, Zagreb; predavanje: **Suzno oko i glaukom**
- svibanj 2018. – 18. kongres Hrvatskog oftalmološkog i optometrijskog društva, Vodice; predavanje: **Clinical characteristics of patients with external dacryocystorhinostomy**
- svibanj 2017. – 17. kongres Hrvatskog oftalmološkog i optometrijskog društva, Primošten; predavanje: **Can a single dose of artificial tears affect the visual field test results?**
- listopad 2016. – 12th Congress of the Croatian Society for Cataract and Refractive Surgery, Zagreb; predavanje: **Lung cancer ocular metastases – a case report**

- svibanj 2016. – 16. kongres Hrvatskog oftalmološkog i optometrijskog društva, Opatija; predavanje: **Do patients notice preservative alteration in antiglaucoma drops?**

Publikacije

- Jelusić V, Maduna I, Biuk D, Krivdić Dupan Z, Barać J, Šilješ N, Jelusić L, Benašić T, Juri Mandić J. **Retinal Microvascular and Orbital Structural Alterations in Thyroid Eye Disease.** *Journal of Clinical Medicine*, 2026.
- Gilman Kuric T, Popovic Z, Matosa S, Strujic E, Gacic I, Mirosevic Zubonja T, Juric S, Pecek Prpic M, Jelusic V, Biuk D, Tomic S. **Beyond Motor Symptoms: Central Effects of Botulinum Toxin on Anxiety and Depression in Focal Dystonia, Hemifacial Spasm, and Blepharospasm.** *Toxins*, 2026.

Nagrade

- 14. ožujka - 13. travnja 2017.- Klinika za oftalmologiju Sveučilišta Ludwig Maximilian u Münchenu, nagrađena je od strane Europskog oftalmološkog društva (Society of European Ophthalmology) u svrhu specijalizantskog usavršavanja u inozemstvu

