

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

Facultatea de Medicină

# Teza de Doctorat

## *Studiul variației nivelului de pigment macular la grupe de risc*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător științific:**

**Prof. Univ. Dr. Liliana Mary Voinea**

**Doctorand:**

**Tudosescu Ruxandra**

București 2018

## Cuprins

Listă abrevieri.....	4
Introducere.....	5
Mulțumiri.....	7
<i>Partea generală</i> .....	8
1. Noțiuni de anatomie a globului ocular .....	9
2. Retina-structură și modalități de examinare .....	16
3. Pigmentul macular.....	26
3.1 Localizarea pigmentului macular .....	26
3.2 Rolul pigmentului macular.....	30
3.3 Procesul vederii și funcția vizuală.....	32
3.4 Factori ce influențează pigmentul macular .....	33
3.5 Modalitățile de măsurare a pigmentului macular.....	36
3.6 Sursele de pigmenți maculari .....	39
4. Patologii asociate cu scăderea pigmentului macular .....	40
4.1 Degenerescenta maculară legată de vârstă .....	40
4.2 Corioretinita seroasă centrală.....	43
4.3 Stresul oxidativ și lumina albastră .....	45
<i>Contribuții personale</i> .....	47
5. Premise ce au stat la baza cercetării .....	48
5.1 Motivația alegerii temei și ipoteza de lucru .....	48
5.2 Metodologia generală.....	49
6. Studiu privind evaluarea modificărilor pigmentului macular la pacienții utilizatori de dispozitive electronice.....	53
6.1 Scopul studiului.....	53
6.2 Designul studiului .....	53
6.3 Pacienți și metode.....	54
6.4 Rezultate.....	58
6.5 Discuții .....	82
6.6 Concluzii .....	84
7. Studiu privind evaluarea modificărilor pigmentului macular în relație cu parametri oculari interni și externi .....	87

7.1	Scopul și obiectivele studiului.....	87
7.2	Designul studiului .....	87
7.3	Pacienți și metode.....	87
7.4	Rezultate.....	21
7.5	Discuții .....	125
7.6	Concluzii .....	128
8.	Studiu privind evaluarea modificărilor pigmentului macular la pacienții cu corioretinită seroasă centrală .....	130
8.1	Scopul și obiectivele studiului.....	130
8.2	Designul studiului .....	130
8.3	Pacienți și metode.....	130
8.4	Rezultate.....	133
8.5	Discuții .....	162
8.6	Concluzii .....	164
	Concluzii generale și contribuția personală.....	166
	Bibliografie.....	169
	Anexe.....	184
	Anexa 1: Consimțământul informat .....	184
	Anexa 2: Testele pentru glare și sensibilitate la contrast .....	188
	Anexa 3: Lista de lucrări științifice publicate .....	189
	Anexa 4: Avizul comisiei de etică a Spitalului Universitar de Urgență București.....	190

## Listă abrevieri

AV = acuitate vizuală

BHR = bariera hemato-retiniană

NVC = membrana coroidiană neovasculară

CRSC = corioretinita seroasă centrală

DMLV = degenerescență maculară legată de vârstă

EPR = epiteliu pigmentar retinian

FC = fără corecție

HFP = Heterochromatic Flicker Photometry

L = luteină

MPS = Macular Pigment Screener

MZ = mezo-zeaxantină

OCT = tomografie prin coerență optică

OD = ochi drept

OS = ochi stâng

PM = pigment macular

Z = zeaxantină

SD = deviația standard

MPOD=Macular Pigment Optical Density(Densitatea optică a pigmentului macular)

MD= mediana

ERG= electroretinogramă

EOG=electrooculogramă

PEV= potențiale vizuale evocate

RLO= radicali liberi de oxigen

## Introducere

Pigmentul macular este localizat la nivelul maculei lutea (pata galbenă), unde se găsește o concentrație mare de cei 3 carotenoizi: luteina, zeaxantina și mezo-zeaxantina. Rolurile acestui pigment, la primate, sunt multiple și includ creșterea performanțelor vizuale prin îmbunătățirea acuității vizuale și a sensibilității la contrast și lumină. De asemenea studii multiple au arătat că stresul oxidativ influențează în mod negativ regiunea maculară și crește riscul de dezvoltare a degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV). Datorită rolului antioxidant al pigmentilor xantofilici prin care reduc efectele stresului oxidativ date de lumina albastră, există pe plan internațional un interes deosebit în studiul efectelor benefice, precum și a rezultatelor date de suplimentarea lor.

În lumea occidentală, degenerescența maculară legată de vârstă este cauza principală a pierderii vederii la pacienții cu o vârstă de peste 65 de ani. Pe deasupra, în 2010 în lume, tratamentul pentru DMLV a fost în jur de 255 miliarde de dolari, deși această afecțiune are multipli factori de risc care pot fi modificați precum fumatul, obezitatea, dieta. Cu toate că nu se cunoaște exact etiopatogenia acestei boli, numeroase dovezi arată că stresul oxidativ este un important factor de risc. De aici și ideea că PM poate oferi protecție datorită proprietăților sale antioxidante. În ultimii 20 de ani studiile AREDS și AREDS 2 au demonstrat că suplimentarea cu luteină și zeaxantină duce la o creștere a pigmentului macular, reducând astfel riscul de apariție a DMLV.

Direcția spre care se îndreaptă medicina modernă este cea proactivă și cea de prevenție, luând în considerare ca ne aflăm în fața unei populații îmbătrânite la nivel global și care are din ce în ce mai multă expunere la lumină albastră.

Multiple studii au evidențiat modificări ale MPOD date de diferitele caracteristici personale cum ar fi fumatul, sexul, culoarea irisului, aportul alimentar și dieta, indicele de masă corporală precum și unele patologii (retinopatia pigmentară, corioretinita seroasă centrală).

Utilizând o investigație rapidă, reproductibilă și non invazivă se pot identifica pacienții la risc precoce de DMLV pentru a iniția toate modalitățile de prevenție și de scădere a acestuia.

# *Partea generală*

## **1. Noțiuni de anatomie a globului ocular**

Ochiul reprezintă segmentul periferic al analizatorului vizual care realizează unul dintre cele mai importante simțuri ale omului, vederea. Acesta este sediul celulelor fotoreceptoare, celulele cu bastonașe și conuri, ce transformă stimulul luminos (cu o lungime de undă între 400-760 nm) în semnale electrice, care pe calea nervilor optici și tracturilor optice, vor ajunge la nivelul cortexului vizual unde va fi integrată informația vizuală.(1)

Structural, ochiul este alcătuit din 3 tunici care sunt așezate concentric alcătuind peretele său:

- *tunica externă* care este fibroasă și include **SCLERA** și **CORNEEA**
- *tunica mijlocie* care este vasculară și este reprezentată de **UVEE**,
- *tunică internă* care este cea nervoasă și este reprezentată de **RETINĂ** (2)

## **2. Retina-structură și modalități de examinare**

Retina reprezintă locul unde razele luminoase după ce traversează mediile transparente, refringente sunt transformate în semnal nervos. La nivelul ei se găsesc mare parte din elementele căii vizuale. Astfel aici este sediul receptorului reprezentat de celulele fotoreceptoare (celulele cu conuri și bastonașe). Protoneuronul căii optice este alcătuit de celulele cu con și bastonaș, iar deutoneuronul este reprezentat de celule bipolare. Fototransducția începe la nivelul celulelor senzoriale unde semnalul luminos se va transforma în semnal electric printr-o serie de reacții celulare ce implică pompele de  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$  care duc la hiperpolarizarea segmentului extern al fotoreceptorilor. Astfel semnalul electric va fi transmis către celulele bipolare, acestea făcând sinapsă cu celulele ganglionare. Axonii acestor celule formează nervul optic care va părăsi globul ocular, iar semnalul va fi transmis către al 3 lea neuron situat la nivelul corpului geniculat lateral talamic. Integrarea corticală se va face la nivelul ariilor vizuale de la nivelul cortexului occipital în ariile Brodman 17. (2)

Din punct de vedere histologic, retina neurosenzorială este alcătuită din 10 straturi.

În ceea ce privește *anatomia topografică* a retinei, aceasta poate fi împărțită în:

➤ **Macula lutea (retina centrală)** – zona de retină de aproximativ 5-6 mm diametru care histologic are mai mult de 2 straturi de celule ganglionare(3) este regiunea care conține pigmentul macular xantofilic.

➤ **Papila nervului optic** - de aproximativ 1,5 mm, reprezentând locul de ieșire al fibrelor optice de la nivelul globului ocular, fiind o zonă fără fotoreceptori.

➤ **Retina periferică** – situată de la ora serrata până la limita periferiei maculei.

➤ **Ora serrata** – reprezintă o zonă de tranziție cu aspect dantelat datorită structurii alternative de golfuri orale separate de procese dințate între retina senzorială periferică și corpul ciliar (pars plana)(1, 2, 4)

Din punct de vedere *embriologic*, originea retinei este în ectodermul neural.

Modalitățile de examinare ale structurilor retiniene se pot face atât din punct de vedere funcțional cât și anatomic cu aparatură ce se dezvoltă de la an la an pentru a obține informații structurale și funcționale cât mai corecte.

### **3. Pigmentul macular**

Documentarea pentru prima dată a existenței unei zone la nivelul maculei de culoare galbenă a fost făcută de Buzzi în 1782, însă cel care a descris și din ce este alcătuit acest pigment macular a fost Wald în 1945.(5) El a postulat că aceasta zonă ar fi constituită din pigmenți xantofilici care fac parte din grupul carotenoizilor.

#### **3.1 Localizarea pigmentului macular**

A fost dificilă stabilirea exactă a localizării pigmentului macular la nivel celular pentru a putea stabili care sunt straturile retiniene ce îl conțin. Pigmentul macular se află la nivelul întregii retine în cantități diferite, având cea mai mare densitate la nivelul maculei lutea de unde și denumirea acestei zone ce reprezintă o porțiune ovalară cu diametrul de 2 mm centrata de fovee.(6, 7) Localizarea pigmentilor xantofilici de la nivelul foveei a fost identificată de Snodderly și co. în partea internă a foveolei și în zona perifoveolară mai exact la nivelul stratului plexiform intern și al stratului fibrelor nervoase axonale ale receptorilor.(8)

#### **3.2 Rolul pigmentului macular**

Carotenoizii care intră în compoziția pigmentului macular xantofilic (luteina, mezozeaxantina, zeaxantina) care conferă colorația galbenă a maculei lutea (9) au mai multe roluri:

- *Protecție împotriva luminii vizibile cu lungime de unda scurtă* - protecția este pentru celulele cu con care se află în cantitate foarte mare la nivelul maculei (8)
- *Reducerea aberațiilor cromatice și a dispersiei luminii* (10, 11)
- *Ameliorarea acuității vizuale și a calității vederii Ameliorarea fotofobiei* (12)
- *Îmbunătățirea timpului de readaptare a vederii Antioxidant* prin care ajută la inhibarea peroxidării membranei fosfolipidice și la eliminarea radicalilor liberi de oxigen(RLO), reducând astfel stresul oxidativ asupra celulelor retiniene.

### 3.3 Procesul vederii și funcția vizuală

**Acuitatea vizuală** este o măsură a funcției vizuale. Vederea în ansamblu nu se rezumă doar la acuitate vizuală ci cuprinde și alte limitări care pot avea un impact asupra calității vederii. Ea include :

- Măsurarea acuității vizuale – puterea sistemului vizual la 100% contrast discriminând semnele la 1 minut de arc; este asigurată de o bună funcționare a conurilor, iar acuitatea vizuală maximă este dată de fovee
- Sensibilitatea la contrast – reprezintă capacitatea de a face diferența între obiecte cu luminanță similară; ajută în viața de zi cu zi la condus, identificarea facială (13); este un indicator mai fidel pentru funcționalitatea retiniană decât acuitatea vizuală fiind o măsurătoare a calității vederii
- Percepția profunzimii și tridimensionalitatea
- Discriminarea culorilor
- Recunoașterea mișcărilor(14)

### 3.4 Factori ce influențează pigmentul macular

Multiple studii au investigat factorii care pot influența pigmentul macular. Au fost aduși în vedere aportul alimentar de carotenoizi, fumatul, culoarea iriană sau indicele de masă corporala(BMI).(15, 16)

#### 3.4.1 Culoarea irisului

Relația dintre culoarea irisului și densitatea de pigment macular a fost stabilită într-un studiu realizat în 1996 de Hammond et al. (17).

### 3.4.2 *Fumatul*

Hammond et al., într-un studiu caz-control efectuat în 1996 a încercat să demonstreze o corelație între fumat și densitatea de PM. (18) De aceea o reducere a pigmentului macular la fumători poate contribui la o creștere a riscului de apariție a formei exudative de DMLV.

### 3.4.3 *Sexul feminin*

Datele epidemiologice sunt mixte și controversate totuși în ceea ce privește asocierea DMLV și sex.

### 3.4.4 *Aportul alimentar de carotenoizi și concentrația serică a divșilor factori de risc*

Densitatea pigmentului macular poate varia foarte mult între indivizi, aportul alimentar de pigmenți xantofilici putând fi unul dintre factorii care o pot influența

### 3.4.5 *Nivelul seric de luteină și zeaxantină*

Conform studiului LUXEA suplimentarea cu carotenoizi duce la acumulare de luteină predominant la nivel foveolar și de zeaxantină în zone mai întinse la nivel retinian. (19)

## 3.5 **Modalitățile de măsurare a pigmentului macular**

Măsurarea densității optice a pigmentului macular la pacienții vii se face prin:

- *metode psihofizice*
  - Heterochromatic Flicker Photometry - HFP
  - Motion Photometry - fotometrie de miscare
- *metode optice*
  - spectrometrie cu autofluorescență
  - reflectometrie
  - reflectometrie imagistică

Cele mai utilizate investigații sunt HFP și reflectometria, autofluorescența fiind cea mai recent introdusă.

## 3.6 **Sursele de pigmenți maculari**

Din punct de vedere al concentrației de pigmenți maculari legumele de tipul celor cu frunze verzi (spanac, brocoli) au cea mai mare concentrație, urmate de legumele galben-portocalii care au o cantitate mai mare de zeaxantină decât de luteină. (20)

## **4. Patologii asociate cu scăderea pigmentului macular**

### **4.1 Degenerescenta maculară legată de vârstă**

DMLV este cauza principală ce determină o deteriorare ireversibilă a vederii pe tot globul și mai ales în țările dezvoltate la persoanele vârstnice. Prevalența acestei afecțiuni va fi în continuă creștere datorită longevității crescânde a populației.(21)

OCT-ul este investigația care poate să identifice precoce neovascularizația, prezența de lichid intraretinian precum și creșterea grosimii retiniene.(22, 23)

Tratamentul în forma exudativă a DMLV cuprinde mai multe modalități.

### **4.2 Corioretinita seroasă centrală**

Este o afecțiune idiopatică care afectează coroida și retina și care are caracteristic decolarea seroasă în mod spontan a retinei neurosenzoriale la nivelul regiunii maculare. Aceasta a fost descrisă pentru prima dată de Albrecht von Graefe în 1866 ulterior Gass fiind cel care o îi conferea termenul de CRSC idiopatică.(22, 24, 25).

Diagnosticul afecțiunii poate fi pus clinic și prin oftalmoscopie, ulterior fiind confirmat prin teste paraclinice.

Prognosticul este unul bun, fiind o boală autolimitată, dar care prezintă recurențe în mod frecvent pacienții nerămânând cu modificări permanente. Rata recurențelor este cuprinsă între 20%- 30%.(26) În puține cazuri, poate apărea o deteriorare importantă a vederii mai ales în forma cronică sau la pacienții care dezvoltă neovascularizație coroidiană.(27)

### **4.3 Stresul oxidativ și lumina albastră**

Procesele oxidative sunt foarte răspândite in vivo la nivelul tuturor celulelor. Energia înmagazinată în ATP și utilizată ulterior apare în urma ciclului Krebs celular din oxidarea glucozei până la dioxid de carbon și apă la nivel mitocondrial.(28) În urma acestor procese apar radicalii liberi de oxigen (intermediari reactivi de oxigen) RLO

La nivel retinian există multiple mecanisme care duc la generarea lor .

Ham et al. în studiul lor din 1978 au arătat că după expunerea la lumină albastră (441 nm) a 20 de retine de la maimuțe rhesus timp de 1000 secunde au apărut leziuni la nivelul epiteliului pigmentar cu un răspuns ulterior histopatologic de tipul hipopigmentare datorită stresului fotochimic.(29)

# *Contribuții personale*

## **5. Premise ce au stat la baza cercetării**

### **5.1 Motivația alegerii temei și ipoteza de lucru**

Localizarea pigmentului macular la nivel macular a făcut ca multiple studii să analizeze rolurile sale benefice și implicarea sa în protecția împotriva DMLV.(30-32)

Este cunoscut faptul că retina este foarte susceptibilă la stresul oxidativ datorită consumului crescut de oxigen, datorită cantității crescute de acizi grași polinesaturați și datorită expunerii la lumina albastră. Astfel lumina albastră este un factor foarte important, iar unul din rolurile pigmentului macular este de a o absorbi. Actualmente majoritatea dispozitivelor electronice emit lumină albastră deci expunerea populației este din ce în ce mai mare. De la vârste fragede suntem expuși la cantități mari de lumină cu lungime de undă scurtă datorită creșterii frecvenței utilizării calculatoarelor în toate domeniile și a tuturor celorlalte dispozitive electronice. De unde pleacă și ideea unui studiu privind pigmentul macular și expunerea la lumină albastră.

### **5.2 Metodologia generală**

În lucrarea de față prezint trei studii observaționale nerandomizate, două de tip caz-control și unul transversal care au fost realizate în Clinica de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București cu avizul Comisiei de Etică.

În primul studiu al tezei -studiu caz-control- am încercat să analizez în detaliu ce modificări pot fi observate la nivelul pigmentului macular comparativ între subiecții care au avut o expunere mai mare de 8 ore pe zi timp de 5 ani la lumina albastră emisă de calculator (lotul de studiu) și cei care nu au avut o asemenea expunere. În cel de al 2 lea studiu am urmărit dacă există corelații între diverși factori externi și interni (sex, vârstă, viciu de refracție, culoarea iriană) și MPOD. Cel de al treilea studiu de tip caz-control încearcă să aducă date cu privire la modificările ce apar în CRSC la nivelul pigmentului macular la subiecții care au un ochi bolnav cu CRSC și celălalt sănătos.

Protocolul de studiu a inclus o anamneză completă și un examen oftalmologic complet.

➤ **Determinarea pigmentului macular**

Pentru aceasta s-a folosit tehnica HFP utilizând *Macular Pigment Screener MPS II* (Elektron Technology UK Ltd.), metodă noninvazivă, rapidă și cu reproductibilitate bună (0.97)(33).

➤ **Determinarea glare**

A fost folosit testul furnizat de Macushield prezentat în Anexa 3.

➤ **Determinarea sensibilității la contrast**

Pentru determinarea sensibilității la contrast s-a folosit testul furnizat de Macushield prezentat în Anexa 3.

➤ **Determinarea structurii retiniene, grosimea retiniană și a lichidului subretinian în zona maculară**

În acest scop s-a utilizat SD-OCT (computer tomograf ocular) care realizează o secțiune in vivo a straturilor retinei noninvaziv.

## **6. Studiu privind evaluarea modificărilor pigmentului macular la pacienții utilizatori de dispozitive electronice**

### **6.1 Scopul studiului**

Studiul clinic desfășurat în cadrul tezei mele de doctorat a avut ca scop măsurarea pigmentului macular la pacienții care utilizează calculatorul și au fost expuși la lumina albastră emisă de acesta .

Utilizând determinarea densității pigmentului macular cu ajutorul MPS II, s-au formulat următoarele ipoteze de studiu:

- Măsurarea densității pigmentului macular la cele 2 loturi
- Analiza MPOD și a relației acestuia cu anumite date demografice cum ar fi sexul și vârsta (grupe de vârstă)
- Evaluarea modificărilor MPOD în relație cu diverși factori oculari cum ar fi viciul de refracție și culoarea iriană
- Stabilirea existenței unei influențe a duratei crescute de expunere la lumină albastră asupra sensibilității la contrast și glare corelată cu MPOD
- Evaluarea influenței utilizării ochelarilor cu filtru pentru lumină albastră asupra MPOD în a oferi protecție subiecților care prezintă expunere crescută la radiația emanată de dispozitivele electronice

- Încercarea de a verifica ipoteza prin care expunerea la lumina albastră cu lungime de undă scurtă pe un timp îndelungat de la vârste din ce în ce mai mici ar duce la o scădere a pigmentului macular ce ar predispuce odată cu înaintarea în vârstă la dezvoltarea DMLV

## 6.2 Designul studiului

Am efectuat un studiu clinic transversal nerandomizat observational caz-control alcătuit dintr-o singură vizită în care au fost evaluate 2 loturi de pacienți care s-au prezentat în Clinica de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București în perioada mai 2017-august 2017 pentru consultul oftalmologic periodic de rutină.

## 6.3 Pacienți și metode

Eșantionul este reprezentat de populația provenind din București sau provincie, de multiple etnii și statut socio-economic variat care va fi împărțit în două loturi:

- Primul lot cuprinde 43 de pacienți (86 ochi) care folosesc mijloace informatice (computer) acesta alcătuiind *lotul de studiu*
- Al doilea lot cuprinde 40 de pacienți (80 ochi ) acesta reprezentând *lotul martor*

*Criteriul de includere în lotul de studiu* a fost: pacient care a utilizat calculatorul mai mult de 8 ore pe zi timp de minim 5 ani de zile.

La toți pacienții care au fost incluși în acest studiu s-au îndeplinit *criteriile de includere* după cum urmează:

- pacienți atât de sex feminin cât și de sex masculin cu vârsta peste 18 ani,
- cu o acuitate vizuală peste 0.8 cu corecția maximală
- fără vicii de refracție importante (miopie mai mica de 3 D, hipermetropie mai mică de 3 D, astigmatism mai mic de 1,5 D )
- să nu fie în tratament cu suplimente cu luteină, zeaxantină sau mezozeaxantină

S-au stabilit următoarele *criterii de excludere*:

- pacienți ce aveau vârsta sub 18 ani sau peste 70 ani
- antecedente de intervenții chirurgicale ale globului ocular

- afecțiuni oculare care ar putea influența măsurarea pigmentului macular (keratopatie, cataractă, retinopatie diabetică, maculopatii etc.)
- afecțiuni care pot crește riscul complicațiilor (infarct miocardic, accident vascular cerebral),
- boli mentale, Alzheimer, boala Parkinson, demență

Consimțământul informat a fost obținut de la toți pacienții explicându-li-se toate

**Analiza statistică** s-a efectuat folosind SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). SPSS reprezintă o serie de produse care în mod integrat și modular este folosit pentru planificare, colectarea datelor, pentru ca ulterior să se realizeze managementul datelor și analiza lor în vederea întocmirii de rapoarte și prezentarea rezultatelor aferente.(34, 35)

## 6.4 Rezultate

În studiu am inclus 83 de pacienți care a fost repartizați în unul dintre cele 2 loturi și au fost supuși protocolului de studiu. Pentru toți acești subiecți au fost analizate caracteristicile demografice și apoi cele de tip clinic și paraclinic. Ulterior rezultatele care au fost obținute au fost prelucrate statistic.

Dintre pacienții cuprinși în studiu 51.81% au afirmat că petrec mai mult de 8 ore pe zi în fața calculatorului în timp ce restul de 48.19% petrec mai puțin de 8 ore pe zi.

### **Vârsta**

Pacienții care au afirmat că petrec cel puțin 8 ore pe zi în fața calculatorului au avut o vârstă medie (+/-SD) de 36.02 +/-7.8, iar cei care au petrecut mai puțin de 8 ore, o vârstă medie (+/-SD) de 34.10 +/-8.60 (diferența nu a fost semnificativă statistică  $p = 0.28$ ).

Astfel în lotul de studiu care petrec mai mult de 8 ore la calculator (25,66%) au avut vârsta între 30-40 ani, urmat de cei peste 40 ani (20,48%), pe când în lotul martor 18,07% pacienți au fost cu vârsta sub 30 ani același procent fiind și între 30-40 ani.

### **Vârsta și MPOD**

Rezultatele MPOD care au fost între 0 și 1 au fost împărțite în mai multe categorii:

- Foarte scăzut 0-0.25
- Scăzut 0.25-0.5
- Bun 0.5-0.75
- Foarte bun 0.75-1

Durata (ore)	Nivel MPOD	Vârsta (ani)			Total
		< 30	30-40	≥ 40	
> 8 h	Foarte scăzut	2(2,32%)	2(2,32%)	6(6,97%)	10(11,62%)
	Scăzut	19(22,09%)	14(16,27%)	16(18,6%)	49(56,97%)
	Bun	5(5,81%)	9(10,46%)	12(13,95%)	26(30,23%)
	Foarte bun	0(0%)	1(1,16%)	0(0%)	1(1,16%)
	<b>Total</b>	26(30,23%)	26(30,23%)	34(39,53%)	86(100%)
< 8 h	Foarte scăzut	2(2,5%)	4(5%)	3(3,75%)	9(11,25%)
	Scăzut	14(17,5%)	15(18,75%)	9(11,25%)	38(47,5%)
	Bun	12(15%)	9(11,25%)	7(8,75%)	28(35%)
	Foarte bun	2(2,5%)	2(2,5%)	1(1,35%)	5(6,25%)
	<b>Total</b>	30(37,5%)	30(37,5%)	20(25%)	80(100%)

Tabel 6.4 Categoriile de MPOD în funcție de vârstă și numărul de ore petrecut la calculator

Comparând cele 2 loturi se poate observa că atât la lotul de studiu cât și la cel martor cei mai mulți subiecți au avut valoarea MPOD scăzută la toate categoriile de vârstă 56,97% pentru lotul de studiu și 47,5% pentru lotul martor, urmat de MPOD bun 30,23% pentru lotul de studiu și 35 % pentru lotul martor.

Un test Mann-Whitney U a arătat că a existat *o diferență semnificativă statistic* între valorile pigmentului macular la subiecții cu vârstă sub 30 de ani care au petrecut mai puțin de 8 ore la calculator (Md = 0.48, n = 30) și cele ale subiecților de aceeași vârstă dar care au petrecut mai mult de 8 ore la calculator (Md = 0.43, n = 26), (U = 265.500, z = -2.06, p = 0.04).

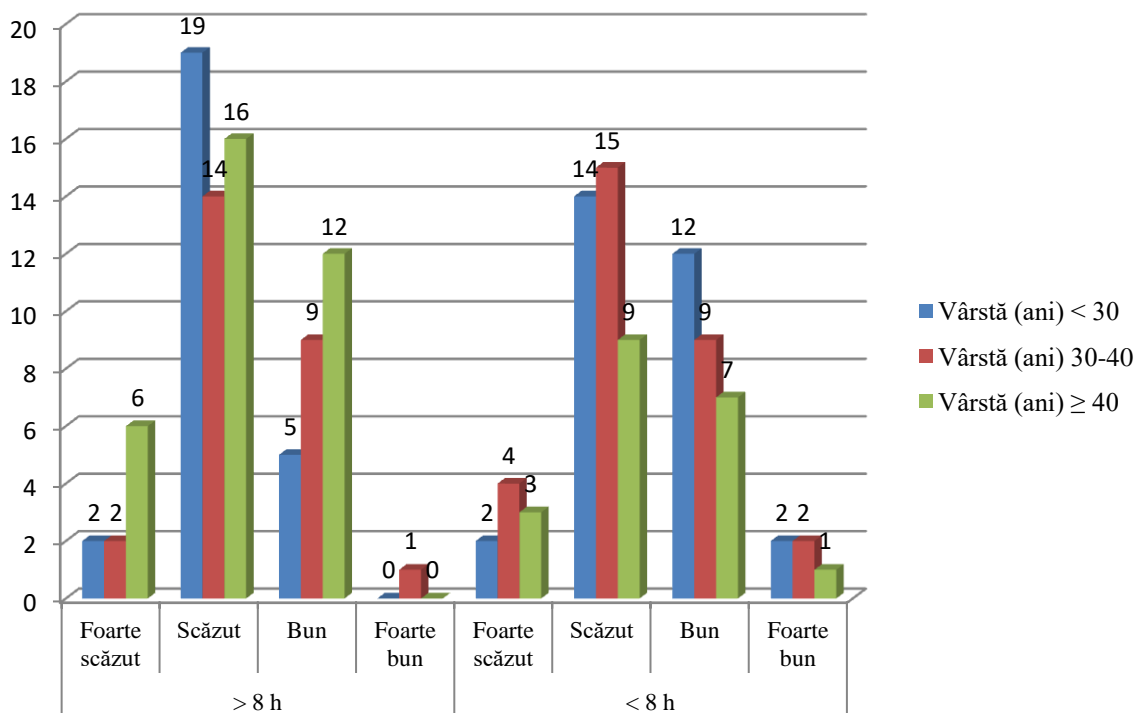


Figura 6.3 Repartiția grafică a pacienților pe grupe de vârstă a pigmentului macular în cele 2 loturi de studiu;  
OY - numărul de subiecți din fiecare categorie de vârstă

S-a observat că în ambele loturi a fost predominant sexul feminin cu 34,93% din pacienții din lotul de studiu și cu 37,34% din lotul martor.

Un test Mann-Whitney U a arătat că nu a existat o diferență semnificativă statistic între valorile pigmentului macular ale subiecților de *sex feminin* care au petrecut mai puțin de 8 ore la calculator (Md = 0.48, n = 62) și al celor de același sex dar care au avut o expunere mai mare de 8 ore (Md = 0.43, n = 58), atunci când s-a considerat fiecare ochi individual U = 1531.500, z = -1.41, p = 0.16.

Conform cu testul Mann-Whitney U nu a existat o diferență semnificativă statistic între valorile pigmentului macular ale subiecților de *sex masculin* care au petrecut mai puțin de 8 ore la calculator (Md = 0.43, n = 18) și al celor de același sex dar care au avut o expunere mai mare de 8 ore (Md = 0.43, n = 28), atunci când s-a considerat fiecare ochi individual U = 223.00, z = -0.66, p = 0.51.

În ceea ce privește viciul de refracție al subiecților din cele 2 loturi, se poate observa că atât în lotul de studiu cât și în cel martor preponderent au fost subiecții cu hipermetropie (32,32% în lotul cu peste 8 ore la calculator și 32,53% în lotul martor).

### ***Viciul de refracție și MPOD***

Comparând cele 2 loturi, referitor la MPOD și viciul de refracție al ochilor incluși în studiu, se poate observa că MPOD scăzut a fost cel mai frecvent atât la cei cu miopie (în lotul de studiu 23,25% și în cel martor 18,75%) cât și la cei cu hipermetropie (în lotul de studiu 33,72% iar în cel martor 28,75%).

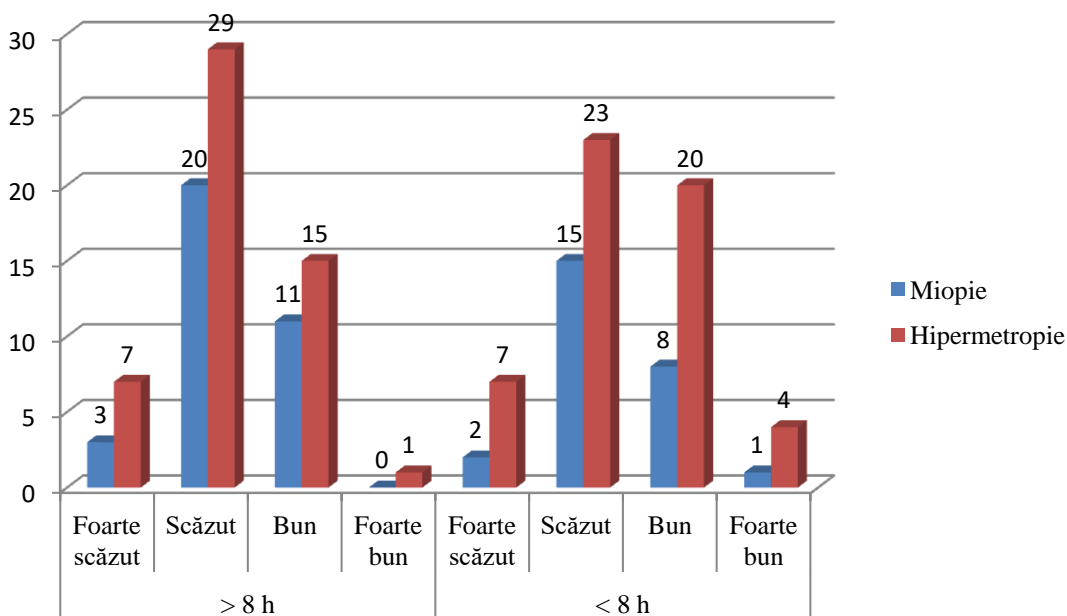


Figura 6.4 Reprezentarea grafica a densității pigmentului macular în funcție de viciul de refracție la cele două loturi

Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește proporțiile miopiei și hipermetropiei din fiecare dintre cele patru niveluri de pigment macular între subiecții care au petrecut mai puțin de 8 ore pe calculator și cei care au petrecut mai mult de 8 ore pe zi.

### ***Pigmentul macular***

Pacienții care au petrecut în fața calculatorului mai mult de 8h zilnic au prezentat valori ale pigmentului macular măsurate la nivelul OD cuprinse între 0.10 și 0.67, în medie (+/-SD) 0.42+/-0.13. Pacienții care au petrecut mai puțin timp la calculator au prezentat valori ale acestui pigment, pentru același ochi, între 0.19 și 0.77, în medie (+/-SD) =0.51+/- 0.16. Diferența între medii nu a fost una statistic semnificativă ( $t = -1.08$ ,  $p = 0.28$ ).

Valorile medii ale pigmentului macular al ambilor ochi a avut valori cuprinse între 0.14 și 0.72, cu o medie (+/-SD) = 0.45 +/- 0.14 la pacienții care au petrecut mai mult de 8 ore la calculator în timp ce la pacienții care au petrecut o durată mai mică aceste valori s-au

încadrat între 0.19 și 0.77, cu medie (+/-SD) = 0.44 +/-0.14. Nu a existat o diferență statistic semnificativă între cele două grupuri (t = 0.41, p = 0.68).

### ***Culoarea irisului și MPOD***

Analizând culoarea irisului și cantitatea de pigment macular la cele 2 loturi chiar dacă în studiu au fost incluși mai mulți pacienți cu iris închis la culoare decât cu iris deschis la culoare atât în lotul de studiu (67,44% - iris închis la culoare) cât și în lotul martor (70%) s-a putut observa că MPOD preponderentă a fost cea scăzută. Astfel în lotul cu >8 ore petrecute la calculator și MPOD scăzut 38,37% au avut iris închis la culoare, iar 18,6% iris deschis la culoare, iar în lotul martor și MPOD scăzut, 33,75% au fost cu iris închis la culoare și 13,75% cu iris deschis la culoare.

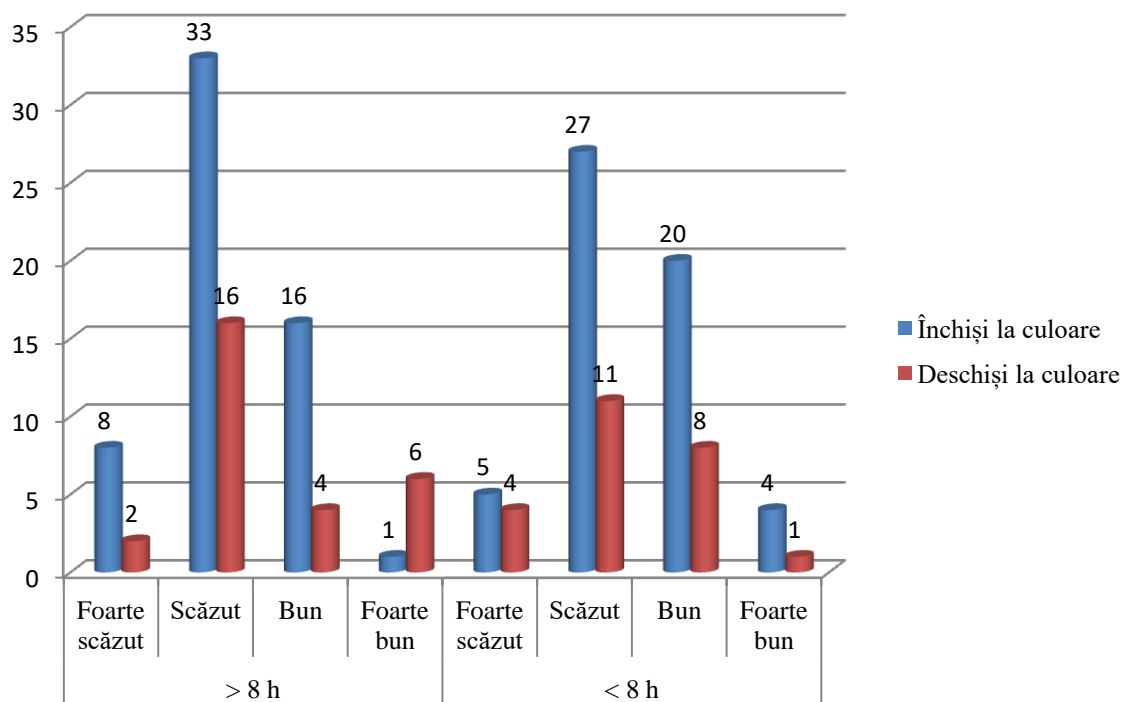


Figura 6.5 Reprezentarea grafică a nivelului MPOD pe categorii în funcție de culoarea irisului la cele 2 loturi

Folosind un test Mann-Whitney U s-a observat că nu a existat o diferență semnificativă statistic între cantitatea de pigment macular a subiecților cu ochi căprui care au petrecut mai mult de 8 ore la calculator (Md =0.43, n = 114) și cei care au petrecut mai puține ore la calculator (Md = 0.48, n = 114), U = 1361.00, z = -1.501, p = 0.13.

De asemenea testul Mann-Whitney U a arătat că nu a existat o diferență semnificativă statistică între cantitatea de pigment macular a subiecților cu ochi verzi/albaştri care au petrecut mai mult de 8 ore la calculator ( $Md = 0.38$ ,  $n = 52$ ) și cei care au petrecut mai puține ore la calculator ( $Md = 0.43$ ,  $n = 52$ ),  $U = 302.00$ ,  $z = -0.63$ ,  $p = 0.53$ .

## **6.5 Discuții**

Studiind literatura de specialitate nu am găsit un alt studiu comparativ care să încerce să gasească o legătură între expunerea la lumină albastră în mod cumulativ de-a lungul anilor. Deși a fost intens studiat pigmentul macular cu rolul său în absorbția luminii albastre rezultatele multiplelor studii nu au fost concludente.

În acest studiu doctoral la categoria de vârstă sub 30 ani valoarea MPOD a fost mai mare semnificativ statistic ( $p=0.04$ ) la cei care au petrecut mai puțin de 8 ore la calculator, deci au avut o expunere mai mică la lumina albastră. În următoarele grupe de vârstă nu s-a mai observat această modificare ceea ce arată că totuși densitatea pigmentului macular nu scade comparativ cu lotul martor chiar dacă teoretic crește expunerea cu înaintarea în vârstă deoarece subiecții nu vor schimba natura meseriei alese (expunerea se cumulează).

## **7. Studiu privind evaluarea modificărilor pigmentului macular în relație cu parametri oculari interni și externi**

### **7.1 Scopul și obiectivele studiului**

Studiul clinic desfășurat în cadrul tezei mele de doctorat a avut ca scop măsurarea pigmentului macular la pacienți din România și stabilirea relației între acesta și diverși factori oculari sau demografici (sex, vârstă, vicii de refracție, culoarea irisului).

Obiectivele studiului au fost:

- Analiza pe grupe de vârstă și sex a densității pigmentului macular
- Analiza modificărilor interoculare ale densității pigmentului (media, diferența între cei 2 ochi)
- Relația între culoarea irisului și modificările pigmentului macular
- Existența unei relații între pigmentul macular și sensibilitatea la contrast sau glare

- Stabilirea unei corelații între viciul de refracție și densitatea pigmentului macular

## 7.2 Designul studiului

Am efectuat un studiu clinic transversal nerandomizat observational alcătuit dintr-o singură vizită, în care au fost evaluați 83 pacienți care s-au prezentat în Clinica de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București, în perioada mai 2017- august 2017 pentru consultul oftalmologic periodic de rutină.

## 7.3 Pacienți și metode

La toți pacienții care au fost incluși în acest studiu s-au îndeplinit *criteriile de includere* care urmează:

- ✓ pacienți atât de sex feminin cât și de sex masculin cu vârsta peste 18 ani
- ✓ cu o acuitate vizuală peste 0.8 cu corecția maximală
- ✓ fără vicii de refracție importante (miopie mai mica de 3 D, hipermetropie mai mică de 3 D, astigmatism mai mic de 1,5 D)
- ✓ să nu fi în tratament cu suplimente cu luteină, zeaxantină sau mezozeaxantină

S-au stabilit următoarele *criterii de excludere*:

- ✓ pacienți ce aveau vârsta sub 18 ani sau peste 70 ani
- ✓ antecedente de intervenții chirurgicale ale globului ocular
- ✓ afecțiuni oculare ce ar putea influența măsurarea pigmentului macular (keratopatie, cataractă, retinopatie diabetică, maculopatii etc.)
- ✓ afecțiuni ce pot crește riscul de complicații (infarct miocardic, accident vascular cerebral)
- ✓ boli mentale, Alzheimer, boala Parkinson, demență

Consimțământul informat a fost obținut de la toți pacienții, explicându-li-se toate riscurile investigațiilor care li se vor efectua și faptul că pot refuza să intre în studiu.

La toți pacienții incluși în studiu s-au analizat și prelucrat statistic rezultatele privind caracteristici demografice (vârsta, sex), clinice (culoarea irisului, viciul de refracție) și paraclinice (densitatea de pigment macular).

## 7.4 Rezultate

În continuare, vor fi prezentate statisticile descriptive ale studiului.

Pacienții au fost împărțiți, în funcție de vârsta lor, în 3 grupuri după cum urmează:

- *Grupul 1* – pacienții mai tineri de 30 de ani
- *Grupul 2* – cu vârste cuprinse în intervalul 30 – 40 de ani (incluzând vârsta de 30 de ani)
- *Grupul 3* – vârste mai mari sau egale cu 40 de ani

În ceea ce privește MPOD acesta a fost împărțit în 4 categorii:

- *grupul 1 (foarte scăzută)*– valoare MPOD între 0 și 0,25
- *grupul 2 (scăzută)*– valoare MPOD între 0.25 și 0,50
- *grupul 3 (bună)*– valoare MPOD între 0,50 și 0,75
- *grupul 4 (foarte bună)*– valoare MPOD între 0,75 și 1

### **Vârsta**

În studiu au fost incluși un număr de 83 pacienți cu o vârstă medie (+/-SD) de 35.10+/-8.2, cu o vârstă minimă de 23 de ani și o vârstă maximă de 63 de ani.

### **Sexul**

Au fost incluși în eșantionul studiat un număr de aproximativ 3 ori mai mare de pacienți de sex feminin(72.3%), comparativ cu cei de sex masculin(27.7%) (feminin/masculin = 60/23 = 2.6).

### **Viciul de refracție**

Dintre pacienți 63.9% au avut hipermetropie, în timp ce restul de 36.1% aveau un diagnostic de miopie. Se poate observa că proporția de pacienți cu hipermetropie care nu aveau corecție a fost mai mare decât a celor cu miopie. Pentru a vedea dacă această diferență a fost statistic semnificativă s-a realizat un test Chi-square cu următoarele rezultate:  $\chi^2(1, n = 83) = 15.55, p < 0.01$ , cu alte cuvinte *a existat o diferență semnificativ statistică*. Valorile Phi și Cramer's V de 0.46 indică o mărime a efectului medie spre mare.

### **Vârsta și MPOD**

În figura 7.1 este ilustrată lipsa unei corelații liniare între vârstă și densitatea pigmentului macular. În concordanță cu datele din literatură MPOD nu este influențat de vârsta, astfel nu scade sau crește cu vârsta. În studiul lui din 2005, Berendschot et al., au arătat că densitatea pigmentului macular central este nemodificată cu vârsta chiar dacă

valorile păreau să scadă dar doar în regiunea parafoveolară la măsurătorile facute prin HFP. (36)

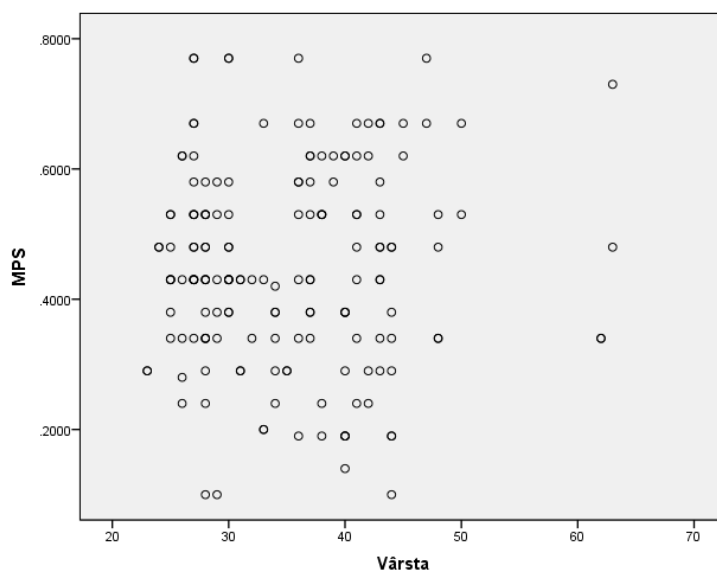


Figura 7.1 Distribuția MPOD în funcție de vârstă care arată că nu a existat o relație liniară între densitatea optică a pigmentului macular și vârsta subiecților

#### ***Valorile densității pigmentului macular***

Atât valorile pigmentului macular măsurate la ochiul drept (OD) cât și la ochiul stâng (OS) au variat între un minim de 0.10 și un maxim de 0.77, cu o medie pentru OD (+/-SD) de 0.44 +/- 0.14, respectiv pentru OS (+/-SD) = 0.45 +/- 0.16. Distribuția valorilor pigmentului macular pentru ambii ochi a fost una normală ( $p > 0.05$ ). Diferența dintre valorile medii ale pigmentului macular între cei doi ochi nu a fost una statistic semnificativă ( $p$  two tailed  $> 0.05$ ).

Între cei doi ochi a existat o diferență de pigment macular de minim 0.04 și maxim 0.34, cu o medie (+/-SD) de 0.08 +/- 0.06. Valorile diferenței de pigment macular între cei doi ochi au avut o distribuție parametrică conform cu testul Kolmogorov-Smirnov din tabelul 7.11 ( $p > 0.05$ ).

Vârsta pacienților cuprinși în studiu s-a aflat între un minim de 23 și un maxim de 63, astfel încât pentru reprezentarea variației pigmentului macular pentru fiecare dintre cei doi ochi s-a ales un pas de interval de 10. În Figura 7.8 se poate observa că pigmentul macular a variat similar pentru cei doi ochi de-a lungul intervalelor de vârstă.

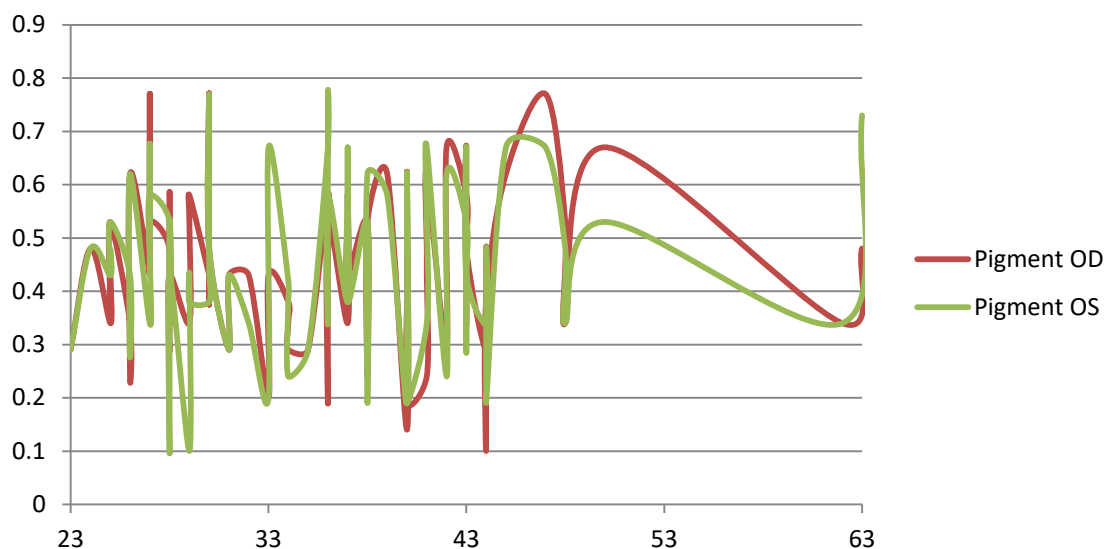


Figura 7.8. Variația pigmentului macular pentru fiecare dintre ochi în funcție de intervalele de vârstă

### ***MPOD și sexul pacienților***

Pacienții de sex feminin au avut o cantitate de pigment macular cuprinsă între un minim de 0.1 și un maxim de 0.77, cu o medie (+/-SD) = 0.45+/- 0.16, în timp ce această cantitate, la pacienții de sex masculin a variat între minim 0.1 și maxim 0.73, cu o medie (+/-SD) de 0.43+/-0.12. Se poate observa că mediana atât la sexul feminin cât și la cel masculin a fost de 0.43.

Folosind testul Mann-Whitney U, s-a observat că nu a existat o diferență semnificativă statistic între valorile pigmentului macular la subiecții de sex feminin (Md = 0.43, n = 120) și cele ale subiecților de sex masculin (Md = 0.43, n = 46), (U = 2538.00, z = -0.80, p = 0.42), atunci când s-a considerat fiecare ochi individual.

Se poate observa că MPOD scăzut (între 0.25 și 0.5) a fost cel mai frecvent la toate categoriile de vârstă atât la OD cât și la OS, astfel: la cei sub 30 ani 57,1% pacienți la OD și 60,71% pacienți la OS, între 30-40 ani 57.14% la OD și 42.85% la OS, iar la peste 40 ani 54.54% pacienți la OD și 40.74% pacienți la OS. Urmează pigmentul bun (MPOD între 0.5-0.75) la toate grupele de vârstă astfel: cei sub 30 ani 57,1% pacienți la OD și 28.57% pacienți la OS, între 30-40 ani 57.14% la OD și 38.09% la OS, iar la peste 40 ani 31.81% pacienți la OD și 40.74% pacienți la OS.

Nu au existat diferențe semnificative statistic între ochiul stâng și ochiul drept în ceea ce privește categoria de densitate a PM măsurat.

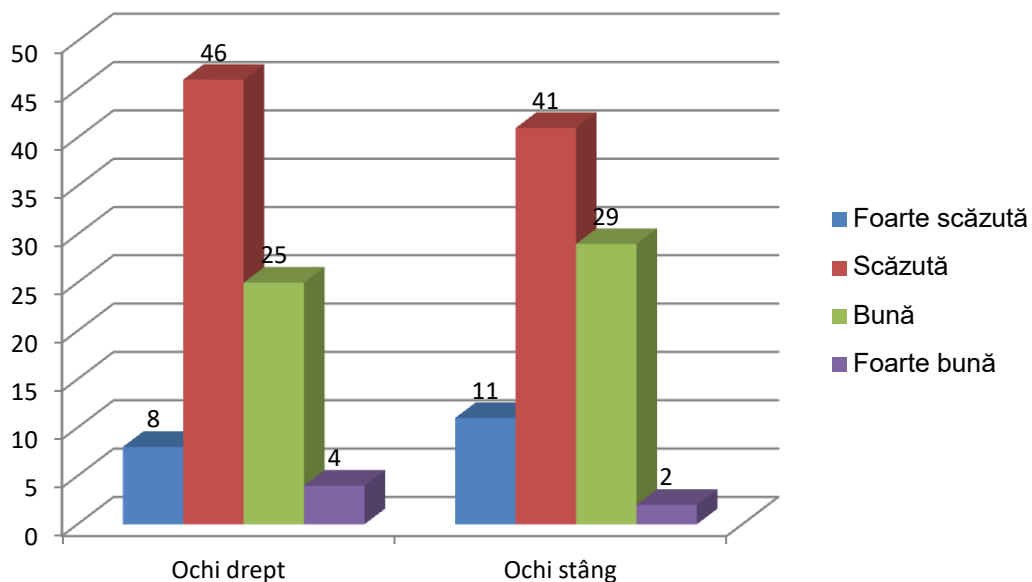


Figura 7.13. Categoriile de densitate pigmentară repartizate în funcție de ochi

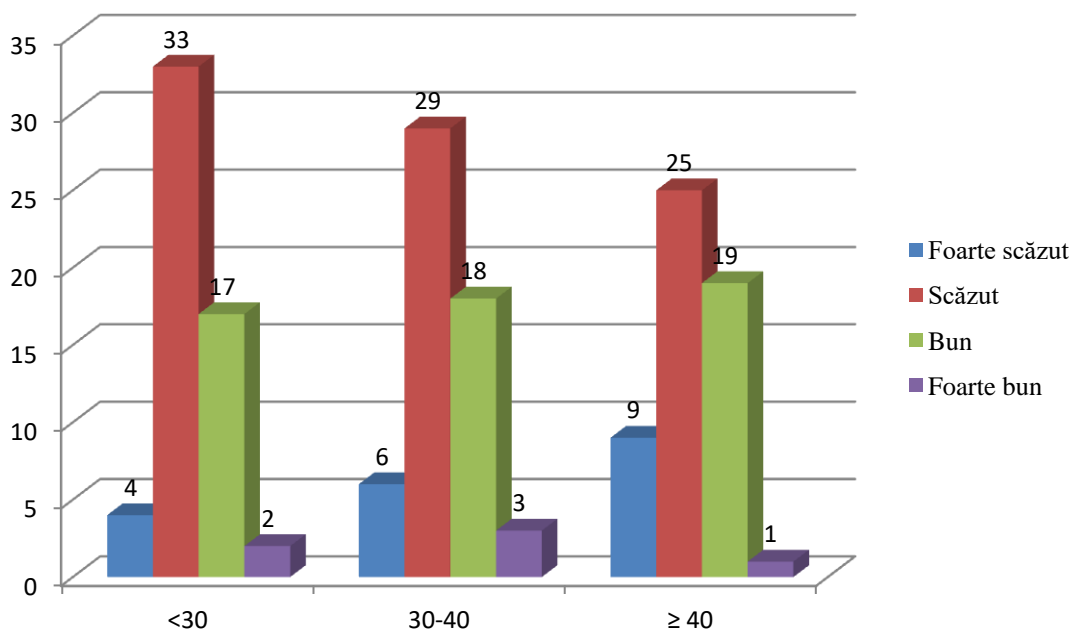


Figura 7.16 Reprezentarea grafică a categoriilor de MPOD în funcție de grupele de vârstă

Pe axa OX sunt intervalele de vârstă iar pe OY este numărul de subiecți din fiecare categorie de pigment. Un test Chi-square a aratat că nu a existat o asociere statistic

semnificativă între categoriile de vârstă ale subiecților și categoriile de pigment macular considerat pe fiecare ochi în parte,  $\chi^2 (2, n = 166) = 4.19, p = 0.65$ .

### ***Culoarea irisiului***

Dintre pacienți 68.67% au avut ochi căprui, 16.87% au avut ochi verzi iar restul de 14.46% au avut ochi albaștri.

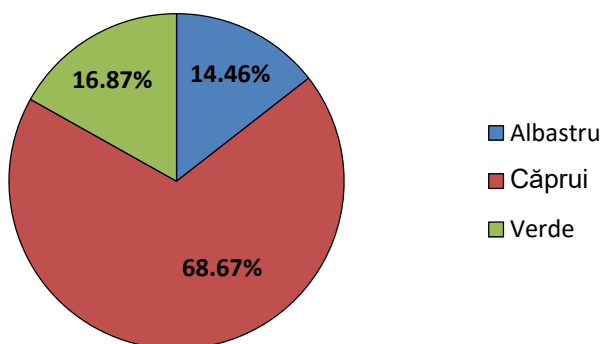


Figura 7.17. Distribuția pacienților luând în considerare ca variabilă culoarea irisiului

Nu au existat diferențe semnificative statistic între valorile medii ale pigmentului macular între pacienții cu ochi căprui față de cei cu ochi de culoare deschisă (verzi și albaștri luați împreună)  $P(T \leq t)$  two-tail=0.72.

### ***Sensibilitatea la contrast***

Majoritatea pacienților au avut un contrast foarte bun atât pentru OD (95,18%) cât și pentru OS (97,59%).

## **7.5 Discuții**

Literatura de specialitate prezintă date diferite privind cantitatea de pigment macular pe sexe. Astfel deși Bone și Sparrok (1971) nu au găsit o diferență între MPOD la femei și bărbați (37), Hammond et al.(1996) precum și alte studii au arătat că femeile au mai puțin MPOD cu 38% față de bărbați. (38, 39). În cercetarea de față nu au fost găsite diferențe semnificativ statistice între cei 2 sexe nici în ceea ce privește cantitatea de MPOD, media sau diferența între cei doi ochi .

## **8. Studiu privind evaluarea modificărilor pigmentului macular la pacienții cu corioretinită seroasă centrală**

### **8.1 Scopul și obiectivele studiului**

Studiul clinic desfășurat în cadrul tezei mele de doctorat a avut ca scop măsurarea pigmentului macular la pacienții din populația României diagnosticați la un ochi cu corioretinita seroasă centrală.

Obiectivele (ipotezele) studiului au fost:

- Analiza pe grupe de vârstă și sex a densității pigmentului macular la pacienții cu CRSC
- Analiza modificărilor interoculare ale MPOD (media, diferența)
- Relația între grosimea retiniană și grosimea lichidului subretinian și MPOD
- Existența unei relații între pigmentul macular la subiecții cu CRSC între ochiul sănătos și cel bolnav și sensibilitatea la contrast și glare
- Stabilirea unei corelații între diverși parametri ai graficului MPOD (frecvența temporală maximă și cea minimă) utilizați în calcularea MPOD la ochii cu CRSC
- Poate fi pigmentul macular utilizat ca factor de prognostic pentru calitatea vederii după resorbția lichidului?

### **8.2 Designul studiului**

Am efectuat un studiu clinic transversal nerandomizat observational caz-control alcătuit dintr-o singură vizită, în care au fost evaluați 26 pacienți care s-au prezentat în Clinica de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București, în perioada aprilie 2017-aprilie 2018 pentru consult oftalmologic.

### **8.3 Pacienți și metode**

Eșantionul este reprezentat de populația din București sau provincie, de multiple etnii și statut socio-economic variat, ce va fi împărțit în două loturi:

- ✓ lotul de studiu – ochiul care este afectat de CRSC
- ✓ lotul martor – ochiul congener sănătos

La toți pacienții care au fost incluși în acest studiu s-au îndeplinit *criteriile de includere* care urmează:

- pacienți atât de sex feminin cât și de sex masculin cu vârsta peste 18 ani
- să nu fie în tratament cu suplimente cu luteină, zeaxantină sau mezozeaxantină
- să prezinte la un ochi CRSC

S-au stabilit următoarele *criterii de excludere*:

- pacienți ce aveau vârsta sub 18 ani sau peste 70 ani
- antecedente de intervenții chirurgicale ale globului ocular
- afecțiuni ce pot crește riscul de complicații (infarct miocardic, accident vascular cerebral),
- boli mentale, Alzheimer, boala Parkinson, demență
- ochiul congener să nu aibă CRSC sau o altă afectare maculară

*Analiza statistică* a datelor s-a realizat cu ajutorul SPSS 18. Pentru calculele de statistică descriptivă s-au calculat: media cu intervalele de încredere de 95%, mediana (ca și măsurători ale tendinței centrale), varianța, deviația standard (măsurători ale dispersiei), minimul, maximul, asimetria (skewness) și boltirea (kurtosis), cele două din urmă dând informații despre distribuția datelor.

## **8.4 Rezultate**

În studiul următor au fost înrolați 26 de pacienți (52 de ochi) care au fost împărțiți în cele 2 loturi: 26 de ochi în lotul de studiu (afecțați de CRSC) și 26 de ochi în lotul martor (ochiul congener sănătos).

Se observă că doar un subiect a fost de sex feminin. 96,2% din pacienți au fost de sex masculin și numai 3,8% au fost de sex feminin, în concordanță cu datele din literatura de specialitate.

Se poate observă ca subiecții din cele 2 loturi au avut vârste cuprinse între 22 și 47 de ani cu o medie de 36.73. Ea se abate de la valoarea medie cu 5.77 ani.

### *Acuitatea vizuală la pacienții din lotul de studiu*

Subiecții care au avut CRSC la ochiul drept au avut o acuitate vizuală cu valori cuprinse între un minim de 0.7 și un maxim de 1, cu o mediană de 0.8.

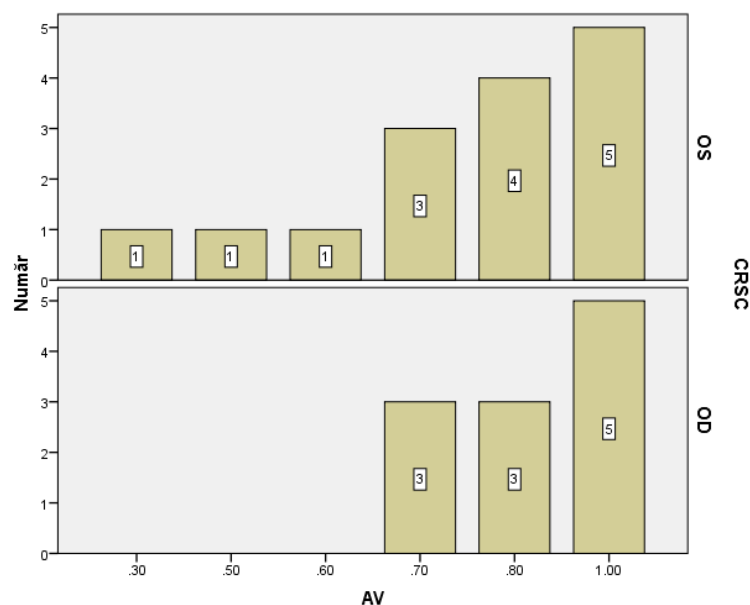


Figura 8.2 Reprezentarea grafică a frecvenței acuității vizuale la ochii cu CRSC (lotul de studiu) în funcție de ochiul afectat

***Densitatea pigmentului macular (MPOD) la pacienții din lotul de studiu***

Valorile pigmentului macular pentru ochii din lotul de studiu (ochii cu CRSC) au fost cuprinse între un minim de 0.34 și un maxim de 0.91. Valoarea mediană a fost de 0.62. Analizând distribuția valorilor, se poate observa că ele se abat de la medie în plus sau în minus cu 0,16. Asimetria (Skewness -0.287) ne arată o distribuție înclinată spre dreapta, cu mai multe valori extreme spre stânga. Indicatorul de boltire (Kurtosis=-0,923) ne indică o distribuție platicurtică.

MPOD ochi cu CRSC	Valoarea statistică	Eroarea standard
Media	.637692	.0325638
Limita inferioară	.570626	
Limita superioară	.704759	
Mediana	.620000	
Varianța	.028	
Deviația standard	.1660436	
Minimul	.3400	
Maximul	.9100	
Range	.5700	
Interquartile Range	.2900	
Coeficientul de asimetrie Skewness	-.287	.456
Coeficientul de boltire Kurtosis	-.923	.887

Tabel 8.10 Date de statistică descriptivă privind valorile pigmentului macular măsurat pentru toți ochii cu CRSC

Se poate observa că mediana MPOD la lotul cu CRSC (0.62) a fost mai mare decât cea a lotului martor (0.48).

### ***Acuitatea vizuală și MPOD***

În ceea ce privește acuitatea vizuală la pacienții din lotul de studiu (ochii cu CRSC), aceasta a avut valori cuprinse între un minim de 0.3 și un maxim de 1, cu o mediană de 0.8. Distribuția datelor a fost una non-parametrică (Kolmogorov = 0.23, p = .00).

### ***Cantitatea de MPOD și distribuția în cele 2 loturi***

Comparând cele 2 loturi se poate observa că valoarea pigmentului macular cea mai frecventă pentru lotul martor(ochi sănătoși) este de 0.43 (26,92% din pacienții lotului martor) pe când pentru lotul cu CRSC a fost mai mare 0.77(26,92% din pacienții lotului de studiu).

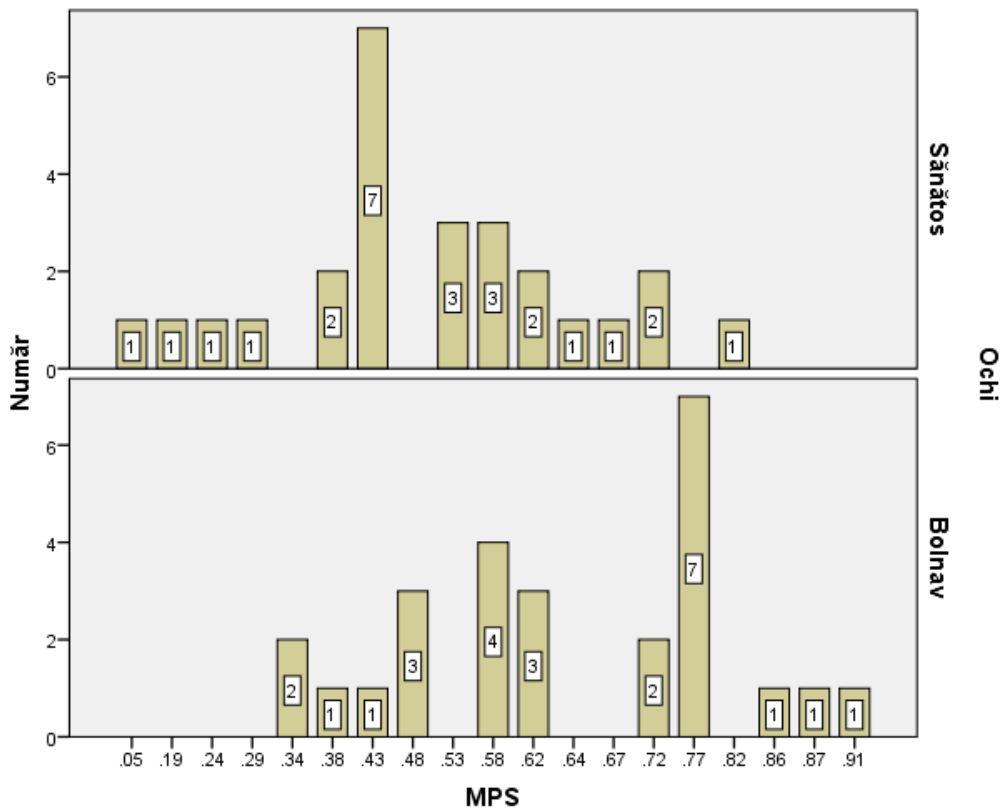


Figura 8.3 Reprezentarea grafică a pacienților din cele 2 loturi în funcție de MPOD

Utilizându-se testul Mann-Whitney U s-a evidențiat o cantitate de pigment macular măsurată la ochii cu CRSC (lotul de studiu)(Md = 0.62, n = 26) *semnificativ statistic* mai mare față de cea măsurată la ochii fără CRSC(lotul martor) (Md =0.48, n = 26), U = 183.50, z = -2.84, p = 0.00.

Analizând eșantionul pacienților- ochilor cu CRSC, se constată că valoarea medie a grosimii centrale a retinei este de 426,27 micrometri.

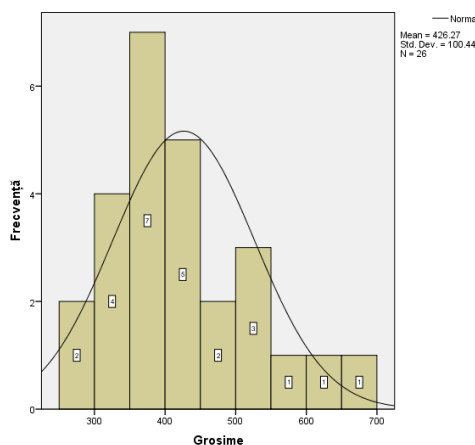


Figura 8.5. Histograma pentru variabila grosime retiniană la ochii cu CRSC

***Corelația între diferența de pigment macular și grosimea lichidului intraretinian la ochii cu CRSC***

Nu s-a observat o corelație semnificativă statistic între diferența de pigment macular dintre cei doi ochi ai unui subiect (cel cu CRSC și cel indemn) și grosimea lichidului intraretinian la lotul de studiu- ochii cu CRSC (p = 0.89).

	<b>Spearman's rho</b>	<b>Grosimea lichidului (micrometri)</b>
<b>Diferență MPOD</b>	Correlation Coefficient	.02
	Sig. (2-tailed)	.89
	N	26

Tabelul 8.18 Testul Spearman's Rho pentru corelația între diferența de MPOD între cei 2 ochi și grosimea lichidului intraretinian la ochiul cu CRSC

***Corelația între MPOD și grosimea lichidului intraretinian la ochii cu CRSC (lotul de studiu)***

Diagrama scatter (Figura 8.9) evidențiază lipsa unei corelații semnificativă statistic între pigmentul macular măsurat la ochiul cu CRSC (lotul de studiu) și grosimea lichidului intraretinian la aceiași ochi. Această observație a fost confirmată de testul de corelație Spearman ( $r = 0.28$ ,  $p = 0.16$ )

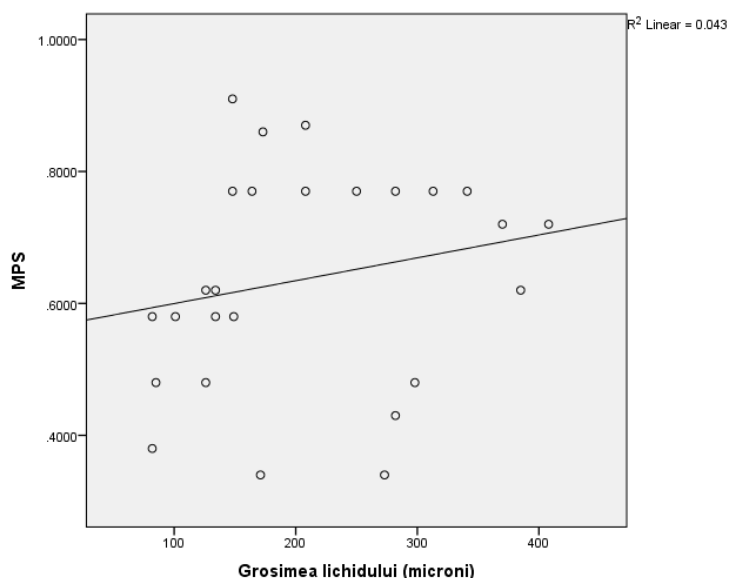


Figura 8.9 Relația dintre pigmentul macular (MPOD-valoarea MPS) la ochii cu CRSC și grosimea lichidului intraretinian

***Corelații privind glare-ul la lotul cu CRSC și lotul martor***

Utilizând testul Mann-Whitney U, acesta a evidențiat că ochii sănătoși au avut valori glare ( $Md = 9$ ,  $n = 26$ ) semnificativ mai mari comparativ cu cele măsurate la ochii afectați de CRSC ( $Md = 5.5$ ,  $n = 26$ )  $U = 51.00$ ,  $p = .00$ .

***Corelații privind glare și MPOD la lotul cu CRSC și lotul martor***

Analizând diagramele scatter (Figura 8.11) se poate observa că nu există o corelație semnificativă statistic între cantitatea de MPOD și glare-ul la aceiași ochi, atât la ochii cu CRSC - lotul de studiu, cât și la cei sănătoși - lotul martor. Această observație a fost confirmată de testul de corelație Spearman ( $r = 0.12$ ,  $p = 0.56$  pentru lotul martor și  $r = -0.09$ ,  $p = 0.54$  Tabel 8.23 a), b)).

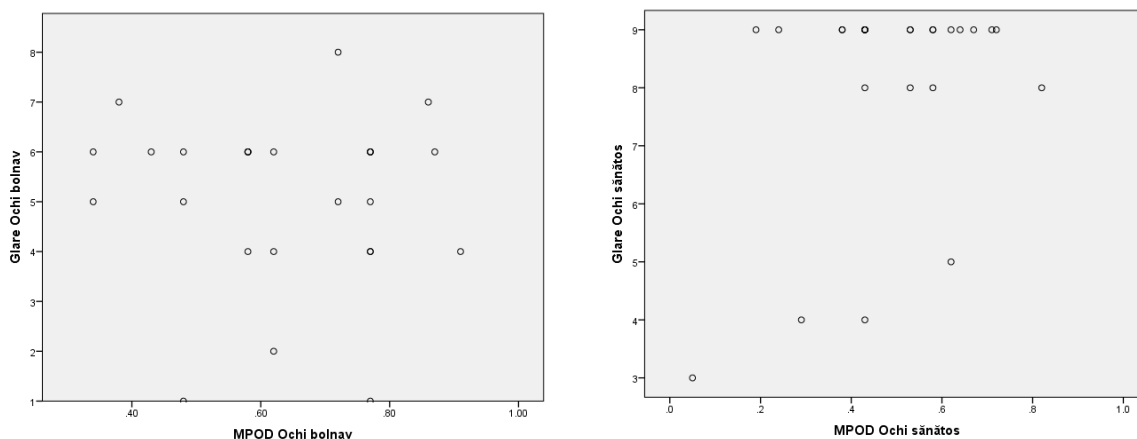


Figura 8.11 Diagrama scatter a pacienților celor 2 loturi (lotul de studiu- ochii cu CRSC și lotul martor – ochii sănătoși) în funcție de glare și MPOD

***Corelații privind sensibilitatea la contrast și MPOD la lotul cu CRSC și lotul martor***

Analizând diagramele scatter (Figura 8.13) se poate observa că nu există o corelație semnificativă statistic între cantitatea de MPOD și sensibilitatea la contrast la același ochi, atât la ochii cu CRSC - lotul de studiu, cât și la cei sănătoși – lotul martor. Această observație a fost confirmată de testul de corelație Spearman ( $r = -0.22$ ,  $p = 0.28$  pentru lotul martor și  $r = 0.26$ ,  $p = 0.2$  Tabel 7.24 a, b)).

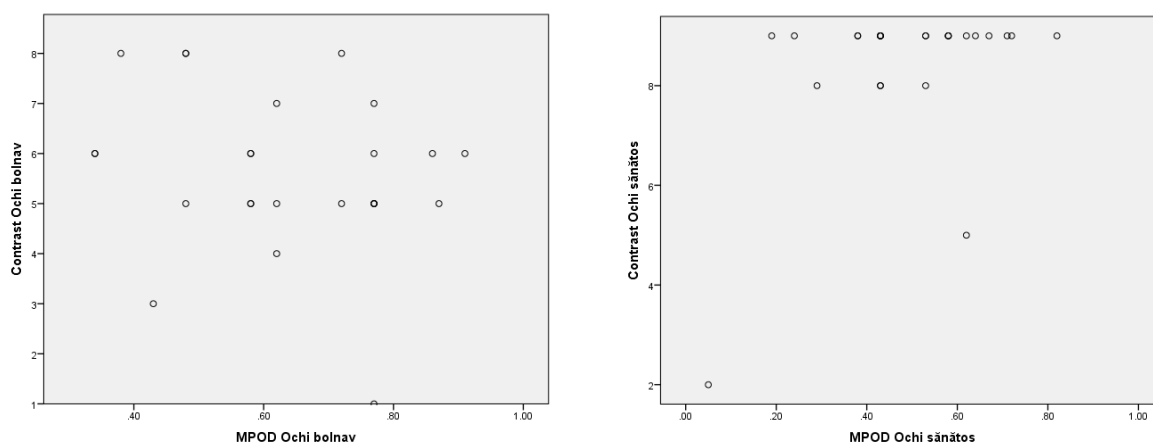


Figura 8.13 Diagrama scatter a pacienților din cele 2 loturi (lotul de studiu- ochii cu CRSC și lotul martor – ochii sănătoși) în funcție de sensibilitatea la contrast și MPOD

## 8.5 Discuții

În studiul meu doctoral am măsurat MPOD central unde s-au observat modificările în CRSC, în încercarea de a obține o corelație. S-a observat că MPOD este semnificativ statistic mai mare la ochii cu CRSC. În studiul său Berendschott et al. (2006) arată că este importantă și distribuția MPOD.(40) Deci o nouă linie de cercetare ar putea interesa distribuția MPOD pentru a vedea dacă valoarea crescută are și aceeași distribuție la nivel macular. Este demonstrat de Bone et al.(1988) că la 8 grade excentricitate pigmentul macular este neglijabil . (41)

## Concluzii generale și contribuția personală

După analizarea datelor care au rezultat în urma celor 3 studii am ajuns la elaborarea următoarelor concluzii:

✓ Din studiul privind *evaluarea modificărilor pigmentului macular în relație cu parametri oculari interni și externi* am constatat următoarele :

1. Valorile densității pigmentului macular nu sunt influențate de vârstă, participanții la studiu având o vârstă medie de 35,1 ani. Studiul din cadrul tezei de doctorat totuși a evidențiat că indiferent de grupa de vârstă (<30 ani, 30-40 ani, >40 ani) MPOD scăzut este cel mai frecvent.

2. Referitor la sexul pacienților, putem spune că acesta nu influențează MPOD, nici în ceea ce privește valoarea absolută, nici când s-a calculat media sau diferența între cei 2 ochi. Nici în cazul viciului de refracție , nu s-au observat diferențe semnificativ statistice între MPOD la subiecții miopi sau cei hipermetropi.

3. Privitor la calitatea vederii, conform acestui studiu, glare-ul și sensibilitatea la contrast bune au fost cele mai frecvente, nefiind influențate de valorile MPOD.

4. Irisul de culoare deschisă nu influențează negativ cantitatea de pigment macular.

5. Diferența de MPOD între OD și OS la același subiect a fost de 0.06 ceea ce arată că densitatea pigmentului macular nu prezintă modificări importante între cei 2 ochi, decât dacă unul prezintă o patologie.

✓ Din studiul *privind evaluarea modificărilor pigmentului macular la pacienții utilizatori de dispozitive electronice* am constatat următoarele:

1. Sub 30 ani, pigmentul macular este mai mare la cei care au petrecut mai puțin de 8 ore la calculator, deci au avut o expunere mai mică la lumina albastră, rezultatele fiind semnificativ statistic ( $p=0.04$ ), iar după 30 ani pigmentul macular nu prezintă modificări semnificativ statistice în funcție de expunerea la lumina cu lungime de undă scurtă

2. Nu există variații în MPOD date de timpul petrecut în fața calculatorului în funcție de sex, cel mai frecvent fiind pigmentul macular scăzut(0.25-0.5)

3. Nu am observat o relație care să fie semnificativ statistică între culoarea iriană MPOD legată de expunerea la lumina albastră, MPOD scăzut fiind cel mai frecvent indiferent de pigmentarea iriană , deși PM pare să fie ușor crescut la subiecții cu iris închis la culoare în ambele loturi.

4. Indiferent de expunerea la lumina albastră, MPOD scăzut asociat cu glare și contrast bun a fost cel mai frecvent, deci nu am identificat o corelație semnificativă statistică

5. Corecția optică cu ochelari cu filtru împotriva luminii albastre se corelează pozitiv semnificativ statistic cu cantitatea de pigment macular, astfel acesta este mai mare la cei care au avut protecție cu filtru pe ochelar și au avut expunere mai mică la lumina albastră- deci filtrele pentru radiația de lungime de undă scurtă ar putea avea un rol protector, dar cumulată cu o expunere scăzută ( $p = 0.00$ ).

✓ Din studiul *privind evaluarea modificărilor pigmentului macular la pacienții cu coriorită seroasă centrală* am constatat următoarele:

1. Vârsta medie a pacienților este 36,73 ani, deci pacienți tineri, predominant de sex masculin în conformitate cu datele din literatură

2. Cantitatea de pigment macular (MPOD) nu influențează acuitatea vizuală la ochii cu CRSC

3. MPOD este mai mare la ochii cu CRSC față de ochiul congener sănătos, semnificativ statistic ( $p = .00$ )

4. Diferența dintre MPOD măsurat între cei doi ochi, dintre care unul cu CRSC – un ochi din lotul de studiu și celălalt ochi cel congener este mai mare decât diferențele interoculare observate la pacienții sănătoși

5. Deși pigmentul macular este mai mare la ochiul cu CRSC, nici cantitatea de lichid subretinian și nici grosimea centrală retiniană nu au putut fi corelate semnificativ statistic cu MPOD .

6. Chiar dacă glare-ul și sensibilitatea la contrast au fost mai mici la ochii cu CRSC față de lotul martor, nu exista o corelație semnificativ statistică în ceea ce privește MPOD și aceste 2 variabile.

7. Am observat că frecvența temporală maximă și minimă sunt corelate negativ cu valoarea MPOD, ochii cu CRSC având o frecvență mai mică la o valoare MPOD mai mare.

Studiind literatura de specialitate, nu am găsit un alt studiu comparativ care să încerce să găsească o legătură între expunerea *la lumină albastră cu lungime de undă scurtă în mod cumulativ* de-a lungul anilor ceea ce constituie noutatea și contribuie **la originalitatea** tezei mele de doctorat.

Totuși este necesar un studiu pe termen lung, cu înrolarea unui număr mai mare de pacienți și cu o cuantificare mai precisă a emisiilor de radiații cu undă scurtă, pentru a evidenția dacă într-adevăr această radiația emisă în epoca modernă de toate dispozitivele electronice produce modificări cumulative pe termen lung. Având în vedere că viitorul implică utilizarea din ce în ce mai mare a acestor dispozitive și de la vârste din ce în ce mai fragede, rezultatele studiului meu doctoral mă fac să accentuez importanța limitării acestei expuneri alături de utilizarea filtrelor pentru protecție. Astfel se pot dezvolta noi linii de cercetare pentru a evalua în mod curent, de tip screening, non – invaziv influențele acestor dispozitive electronice emițătoare de lumină albastră.

De asemenea, în ceea ce privește corioretinita seroasă centrală, *pigmentul macular cu o valoare mai mare decât la ochiul congener* vine să aducă noi informații într- patologie de etiologie necunoscută și încă în curs de cercetare, fiind un alt **element de noutate** adus în cadrul acestui studiu doctoral. Astfel direcții viitoare de cercetare pot fi îndreptate către o evaluare pe PM pe un număr mai mare de pacienți, cu o urmărire a MPOD pe parcursul resorbției lichidului până la completa rezolvare a CRSC –ului. Consider că studii suplimentare sunt necesare pentru a observa dacă măsurarea pigmentului în CRSC ne poate da informații privind calitatea vederii după vindecare

## **Bibliografie selectivă** (*selectate din cadrul celor 201 note bibliografice ale tezei*)

1. Cernea P. *Tratat de Oftalmologie Clinică* editia a II-a ed: Editura Medicală; 2002.
2. Dumitrache M. *Tratat de oftalmologie* Editura Universitara "Carol Davila"; 2012.
3. course Bacs. American Academy of Ophtalmology. Association TEMD, editor: Lifelong Education Ophthalmologist; 2011-2012.
4. Pei TF SG. Some fine structural features of the ora serrata region in primate eyes 1968.; (7):[672 p.].
5. G. W. Human vision and the spectrum. *Science*. 1945(101):653–8.
6. Rapp LM MS, Choi JH. Lutein and zeaxanthin concentrations in rod outer segment membranes from perifoveal and peripheral human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000(41):1200–9.
7. Bone RA LJ, Tarsis SL. Preliminary identification of the human macular pigment. . *Vision Res* 1985(25):1531–5.
8. Snodderly DM AJ, Delori FC. The macular pigment: spacial distribution in primate retinas. . *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984(25):674- 85.
9. Landrum JT. BR. Lutein, zeaxanthin, and the macular pigment. *Arch Biochem Biophys*. 2001(385):28–40.
10. Hammond BR, Jr.; Wooten, B.R.; Engles, M.; Wong, J.C. . The influence of filtering by the macular carotenoids on contrast sensitivity measured under simulated blue haze conditions. . *Vis Res* 2012:58–62.
11. Bone R.A.; Landrum J.T.; Cains A. Optical-density spectra of the macular pigment in vivo and in vitro. . *Vis Res* 1992(32):105–10.
12. Stringham JM FK, Wenzel AJ. . Spatial properties of photophobia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004(45):3838–48.
13. Owsley CS, M.E. Contrast sensitivity, acuity, and the perception of “real-world” targets. *Br J Ophthalmol* 1987 (71):791–6.
14. Ekaterina Loskutova JN, Alan Howard and Stephen Beatty. Macular Pigment and Its Contribution to Vision. *Nutrients* 2013;5:1962-9.
15. Curran-Celentano J BJ, Hammond BR. In Vivo Assessment of Retinal carotenoids: Macular pigment detection techniques and their impact on monitoring pigment status. *J Nutrition*. 2002(132(suppl)):535S–9S.

16. Ciulla T. BRH, JR., B. R. Macular Pigment Density and Aging, Assessed in the Normal Elderly and Those With Cataracts and Age-related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2004;138(4):582-8.
17. Hammond B.R J, Fuld K., Snodderly M. Iris Color and Macular Pigment Optical Density. *Exp Eye Res*. 1996(62):293-7.
18. Hammond BR WB, Snodderly DM. . Cigarette smoking and retinal carotenoids: implications for age-related macular degeneration. *Vis Res* 1996(36):3003–9.
19. Ophthalmology AAO. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology* 2007-2008.
20. Humphries JM KF. Distribution of lutein, zeaxanthin, and related geometrical isomers in fruit, vegetables, wheat, and pasta products. *J Agric Food Chem*. 2003;51(5):1322-7.
21. Williams RA BB, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(4):514-20.
22. Dumitrache M. *Tratat de oftalmologie*. Davila" EUC, editor 2012.
23. Yanoff D. *Ophthalmology Part 6 – Retina and vitreous, Section 3 – Ancillary tests, Chapter 6.8 - Fluorescein Angiography, Indocyanine Green Angiography, and Optical Coherence Tomography*. 3rd ed: Mosby; 2008.
24. Putnam CM KW, Bassi CJ. Central serous chorioretinopathy produces macular pigment profile changes. *Optom Vis Sci*. 2013;90(7):206-12.
25. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol* 1967;63:1-139.
26. Krinsky NI LJ, Bone RA., Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. *Annu Rev Nutr*. 2003;23:171– 201.
27. Yanoff M. DJ. *Ophthalmology*. 3rd edition ed: Mosby Elsevier; 2008.
28. Beatty S, Koh, H.H., Henson, D., Boulton, M.,. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. . *Survey of Ophthalmology*. 2000.(55):115-34.
29. Ham WT Jr RJJ, Mueller HA, Clarke AM, Moon ME. Histologic analysis of photochemical lesions produced in rhesus retina by short-wave-length light. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1978;17(10):1029-35.
30. Beatty S BM, Henson D et al. . Macular pigment and age related macular degeneration. *Brit J Ophthalmol*. 1999;83(7):867–77.

31. Ivan Y-F. Leung. MP. Macular pigment: New clinical methods of detection and the role of carotenoids in age-related macular degeneration. *Optometry*. 2008 79(266-272).
32. Paul S. Bernstein FCD, Stuart Richer, Frederik J. M. van Kuijk, and Adam J. Wenzel. The Value of Measurement of Macular Carotenoid Pigment Optical Densities and Distributions in Age-Related Macular Degeneration and Other Retinal Disorders. *Vision Res*. 2010 Mar 31;50(7):716–28.
33. van der Veen RLP BT, Hendrikse F, Carden D, Makridaki M, Murray IJ. A new desktop instrument for measuring macular pigment optical density based on a novel technique for setting flicker thresholds. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2009;29(2):127-37.
34. Lazăr. Bazele Marketingului. Cluj-Napoca Editura Casa Cărții de Știință; 2001.
35. Labăr e. SPSS pentru științele educației. Iași: Editura Polirom; 2008.
36. Berendschot TT vND. On the age dependency of the macular pigment optical density. *Experimental Eye Research* 2005;81(5):602–9.
37. Bone RA SJ. Comparison of macular pigment densities in human eyes. *Vision Res*. 1971;11(10):1057-64.
38. Hammond Jr. B. C-CJ, Judd S., Fuld K., Krinsky N., Billy R. Wooten, Max Snoodderly. Sex Differences in Macular Pigment Optical Density: Relation to Plasma Carotenoid Concentrations and Dietary Patterns. *Vision Res*. 1996;36(13):2001–12.
39. John M Nolan JS, Orla O' Donovan , Edward Loane , Stephen Beatty. Risk factors for age-related maculopathy are associated with a relative lack of macular pigment. *Experimental Eye Research*. 2007(84):61-74.
40. Berendschot TT vND. Macular pigment shows ringlike structures. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(2):709–14.
41. Bone RA LJ, Fernandez L, et al. . Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988;29:843–9.

### **Lista de lucrări științifice publicate**

1. Correlations between internal and external ocular factors and macular pigment optical density. Tudosescu Ruxandra, Alexandrescu Cristina Mihaela, Istrate Sânziana Luminița, Vrapciu Alexandra Diana, Ciuluvică Radu Constantin, Voinea Liliana. Romanian Journal of Ophthalmology. January-March 2018; 62(1), 42-47. ISSN 2457 – 4325. <http://www.rjo.ro/issues/2017-2/issue-1>

2. Macular pigment density changes in central serous chorioretinopathy. Tudosescu Ruxandra, Alexandrescu Cristina Mihaela, Istrate Sânziana Luminița, Vrapciu Alexandra Diana, Ciuluvică Radu Constantin, Voinea Liliana. Romanian Journal of Ophthalmology. July- September 2018; 62(3), 222-227. ISSN 2457 – 4325. <http://www.rjo.ro/issues/2017-2/issue-3>