



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI  
MEDICINSKI FAKULTET U BANJOJ LUCI



**Faruk Nišić**

**UTICAJ VRIJEDNOSTI VASKULARNIH  
ENDOTELIJALNIH FAKTORA RASTA U  
STAKLASTOM TIJELU NA KOMPLIKACIJE PARS  
PLANA VITREKTOMIJE KOD PROLIFERATIVNE  
DIJABETIČKE RETINOPATIJE**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

Banja Luka, 2017



UNIVERSITY OF BANJA LUKA  
FACULTY OF MEDICINE



**Faruk Nišić**

**EFFECTS OF THE VASCULAR ENDOTHELIAL  
GROWTH FACTORS LEVELS IN CORPUS VITREOUS  
ON PARS PLANA VITERECTOMY COMPLICATIONS  
IN PATIENTS WITH PROLIFERATIVE DIABETHIC  
RETHINOPATHY**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2017

**Mentor:** Prof. dr Milka Mavija, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci

**Komentor:** Prof. dr Emina Alimanović-Halilović, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu

## **UTICAJ VRIJEDNOSTI VASKULARNIH ENDOTELIJALNIH FAKTORA RASTA U STAKLASTOM TIJELU NA KOMPLIKACIJE PARS PLANA VITREKTOMIJE KOD PROLIFERATIVNE DIJABETIČKE RETINOPATIJE**

**REZIME:** Učestalost javljanja intraoperativnih i postoperativnih komplikacija Pars Plana Vitrektomije (PPV) kod proliferativne dijabetičke retinopatije (PDR) u velikoj mjeri određuju uspjeh operativnog liječenja. Glavni cilj istraživanja je bio procijeniti uticaj koncentracije vaskularnih endotelnih faktora rasta (VEGF- eng.vascular endothelial growth factor) u staklastom tijelu i preoperativne primjene panretinalne laser fotokoagulacije (PLFK) na učestalost i težinu intra i postoperativnih komplikacija PPV-e kod PDR-e.

**Materijali i metode:** Istraživanje je dizajnirano kao prospективna, klinička, kontrolisana studija. U istraživanje je bilo uključeno 90 ispitanika (90 očiju) oba pola kod kojih je uraden operativni zahvat PPV-a. Ispitanici su podijeljeni u 3 grupe po 30 ispitanika: grupa 1-PDR-a sa prethodnim PLFK-om, grupa 2- PDR-a bez PLFK-e, te kontrolna grupa (KG). U toku operativnog zahvata kod svih ispitanika je uzet uzorak staklastog tijela u kojem se odredila koncentracija VEGF-a. Svi ispitanici su kontrolisani 1. dan, te nakon 1. 3. 6. 12 mjeseci postoperativno i praćena učestalost javljanja komplikacija. Rezultati: Nivo VEGF-a u vitreusu u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e iznosio je 972,96 pg/mL (743,33-1149,13) i bio je značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om gdje je iznosio 69,22 pg/mL (37,33-225,15) ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na koncnetraciju VEGF-a kod KG-e gdje je iznosio 19,93 (1,15-32,17) ( $p<0,001$ ). Nivo VEGF-a u vitreusu svih ispitanika koji su imali operativne komplikacije iznosio je 903,10 pg/mL (239,68-1149,11) i bio je statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji nisu imali operativne komplikacije 41,63 pg/mL (20,67-284,18) ( $p<0,0001$ ). Logističkom regresijom je utvrđeno da su VEGF-i neovisni prediktori javljanja intraoperativnih komplikacija (OR: 1,002;  $p<0,001$ ), vitrealnog krvarenja (OR: 1,002;  $p=0,002$ ) prvi dan postoperativno, te fibrovaskularne proliferacije (OR: 1,002;  $p=0,001$ ) i glaukoma (OR: 1,002;  $p=0,003$ ) 12 mjeseci postoperativno. **Zaključci:** Rezultati istraživanja su pokazali da je najrizičnija grupa za pojavu intra i postoperativnih komplikacija PPV-e grupa ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e, u kojoj je statistički značajno bio najviši nivo vitrealnih VEGF-a. Koncentracija VEGF-a u vitreusu se pokazala kao značajan prediktor i rizik za pojavu komplikacija PPV-e.

**Ključne riječi:** dijabetička retinopatija, pars plana vitrektomija, vaskularni endotelni faktor rasta.

**Naučna oblast:** Oftalmologija

**Naučno polje:** Vitreoretinalna hirurgija

**Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifarniku:** B620

**Tip odbrane licence Kreativne zajednice:** CC BY-NC-SA

**Mentor:** Prof. dr Milka Mavija, associate professor at the Faculty of Medicine, University of Banja Luka

**Co-Mentor:** Prof. dr Emina Alimanovic-Halilovic, professor at the Faculty of Medicine, University of Sarajevo

## **EFFECTS OF THE VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTORS LEVELS IN CORPUS VITREOUS ON PARS PLANA VITRECTOMY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY**

**SUMMARY,** Frequency of intraoperative and postoperative complications occurrence of Pars Plana Vitrectomy (PPV) in patients with diabetic proliferative retinopathy (PDR) influences the success of the surgical treatment. Main goal of this study was to assess the association between vascular endothelial growth factors levels (VEGF) in corpus vitreous, and preoperative treatment with pan-retinal laser photocoagulation (PLPC) on one side and the frequency and severity of intra- and postoperative complications of PPV and PDR on the other side.

**Materials and methods:** Study design was prospective, clinical, controlled study. 90 subjects/patients (90 eyes), both males and females undergone PPV surgery, were included in the study. Subjects were categorized in three groups with 30 subjects in each: group one (1) – PDR with previous PLPC, group two (2) – PDR without PLPC, and controlled group (CG). During surgery, a corpus vitreous sample was obtained from each subject for VEGF concentration determination. First day post-surgical controls were obtained where any complication was noted and reported, followed by postsurgical check-ups on first, third, sixth and twelfth month with the same procedure.

**Results:** VEGF levels in corpus vitreous were significantly higher in the subjects group with PDR and without PLPC: 972.96 pg/ml (743.33-1149.13) compared to subjects with PDR and PLPC: 69.22 pg/mL (37.33-225.15) ( $p<0.001$ ), and the CG: 19.93 (1.15-32.17) ( $p<0.001$ ). Level of VEGF in vitreous in all subjects with intraoperative complications was 903.10 pg/mL (239.68-1149.11), being significantly higher than the level of VEGF in all subjects without intraoperative complications: 41.63 pg/mL (20.67-284.18) ( $p<0.0001$ ). Logistic regression showed that VEGF was an independent prognostic factor for the occurrence of intraoperative complications (OR: 1.002;  $p< 0.001$ ), vitreous hemorrhage (OR: 1.002;  $p=0.002$ ) on the first postoperative day, fibrovascular proliferation (OR: 1.002;  $p=0.001$ ), and glaucoma (OR: 1.002;  $p =0.003$ ) twelve months postoperatively.

**Conclusions:** The group with highest risk for having intra and postoperative complications is the subject group with PDR and without PLPC, having significantly highest levels of VEGF in vitreous. Levels of VEGF in vitreous is significant predictor and risk factor for the occurrence of surgical complications PPV .

**Key words:** diabetic retinopathy, pars plana vitrectomy, vascular endothelial growth factor.

**Scientific area:** Ophthalmology

**Scientific field:** Vitreoretinal surgery

**Classification code for the scientific field under CERIF code book:** B620

**Tip defense license Creative communities: CCBY-NC-SA**

Doktorska disartacija je urađena na OJ Klinika za očne bolesti i laboratoriji OJ Klinička imunologija, Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu.

*Rad posvećujem:*

*Mojim pacijentima koji se bore sa ovom teškom bolešću*

*Iskreno se zahvaljujem:*

- *Mentoru prof. dr. sc. Milki Maviji na nesebičnoj pomoći, stručnom usmjeravanju u izradi disertacije, korisnim savjetima i sugestijama.*
- *Komentoru prof. dr. sc. Emini Alimanović-Halilović na podršci u izradi disartacije.*
- *Prof. dr.sci. Ivanu Stefanoviću, mojem učitelju zaslužnom za ulazak u polje vitreoretinalne hirurgije, prva znanja i vještine iz ove oblasti, kao i svim mojim učiteljima.*
- *Mojim kolegama i saradnicima, koji su pomagali u pripremi i liječenju pacijenata i obavljanju mojih operativnih zahvata.*
- *Mojim roditeljima i mojoj porodici.*
- *Mojim pacijentima, koji mi ukazaše povjerenje.*
- *Svima koji su na bilo koji način svojim učešćem doprinijeli realizaciji ovog rada.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Diabetes mellitus .....	1
1.2. Dijabetička retinopatija .....	2
1.2.1. Epidemiologija i incidenca dijabetičke retinopatije .....	2
1.2.2. Patofiziologija i patogeneza dijabetičke retinopatije.....	3
1.2.3. Dijagnostičke procedure kod dijabetičke retinopatije.....	5
1.2.4. Podjela i klinička slika dijabetičke retinopatije .....	7
1.2.4.1. Neproliferativna dijabetička retinopatija .....	7
1.2.4.2. Proliferativna dijabetička retinopatija.....	8
1.2.4.3. Dijabetička makulopatija .....	9
1.3. Vaskularni endotelijalni faktor rasta .....	10
1.3.1. Priroda struktura i hemijska sinteza VEGF .....	10
1.3.2. Porodica VEGF glikoproteina.....	11
1.3.3. Receptori i medijatori za VEGF .....	13
1.3.4. VEGF i oko .....	16
1.4. Liječenje dijabetičke retinopatije .....	18
1.4.1. Pars plana vitrektomija definicija, cilj i principi .....	21
1.4.1.1. Indikacije i operativne tehnike pars plana vitrektomije .....	22
1.4.1.2. Komplikacije pars plana vitrektomije .....	23
2. HIPOTEZE .....	25
3. CILJEVI I ZADACI ISTRAŽIVANJA .....	26
4. ISPITANICI I METODE .....	28
4.1. Ispitanici .....	28
4.1.1. Kriteriji za uključivanje u istraživanje .....	29
4.1.2. Kriteriji za neuključivanje iz istraživanja .....	29
4.2. Metode istraživanja .....	30
4.2.1. Klinički pregled pacijenta .....	30
4.2.1.1. Određivanje vidne oštine.....	31
4.2.1.2. Biomikroskopski pregled prednjeg segmenta oka .....	31

4.2.1.3. Aplanaciona tonometrija .....	31
4.2.1.4. Stereobiomikroskopski pregled očnog dna i fundus fotografija .....	32
4.2.1.5. Kvantitativni prikaz složenosti kliničke slike kod PRD.....	33
4.2.1.6. Optička koherentna tomografija retine.....	34
4.2.1.7. Ultrazvučni pregled oka.....	35
4.2.2. Operativne procedure.....	36
4.2.2.1. Operativna procedura laser fotokoagulacije retine.....	36
4.2.2.2. Operativna procedura pars plana vitrektomija.....	38
4.2.2.3. Procedura uzimanja, obrade i čuvanja uzorka .....	40
4.2.2.4. Procedura za određivanje endotelnih faktora rasta.....	40
4.3. Postoperativni pregledi .....	41
4.4. Statistička obrada podataka .....	41
 5. REZULTATI.....	42
5.1 Rezultati varijabli koje karakterišu preoperativni nalaz i karakteristike ispitanika .....	42
5.2 Rezultati varijabli koje karakterišu intraperativni nalaz ispitanika .....	69
5.3 Rezultati varijabli koje karakterišu postoperativni nalaz ispitanika .....	77
 6. DISKUSIJA.....	129
 7. ZAKLJUČCI.....	172
 8. SKRAĆENICE .....	174
 9. LITERATURA .....	177
 10. PRILOZI .....	199

## 1. UVOD

### 1.1. Dijabetes mellitus

*Definicija:* Dijabetes mellitus (DM) spada u heterogenu grupu oboljenja koju karakteriše povećanje vrijednosti glukoze u krvi. To je hronična i doživotna bolest, definisana kao skup metaboličkih poremećaja, nastalih zbog poremećaja u izlučivanju i/ ili djelovanju inzulina. Bolest je rezultat apsolutnog ili relativnog manjka inzulina, a dovodi do razvoja kasnih komplikacija u organizmu oboljelih [1].

Dijabetes mellitus se na temelju prve opšte prihvaćene klasifikacije udruženja NDDG (engl. *National Diabetes Data Group*) iz 1979 godine dijeli u 4 osnovna oblika:

- tip1 uzrokovani razaranjem  $\beta$ -stanica gušterače
- tip2 uzrokovani inzulinskog rezistencijom
- drugi specifični tipovi: genskim poremećajem  $\beta$ -stanične funkcije, genskim poremećajem inzulinskog djelovanja, bolestima egzokrinog dijela gušterače, lijekovima, toksinima i gestacijski, ispoljen tokom trudnoće. U praksi se najčešće susrećemo sa tipovima 1 i 2 dijabetesa [1-6].

Danas DM predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu. Dijabetes mellitus je četvrti vodeći globalni uzrok smrti. Oboljeli od DM-a žive 5-10 godina kraće nego osobe bez DM-a [7]. Prevalencija ove bolesti u 2007. godini u svijetu iznosila je 6% u dobroj grupi 20-79 godina. U posljednjim decenijama prisutan je stalni trend porasta učestalosti DM-a, a najnovije procjene Međunarodne dijabetičke federacije IDF (engl. *International Diabetes Federation*) govore o progresivnom porastu broja osoba sa DM-om od 246 miliona u 2007. godini do više od 600 miliona oboljelih u 2040 godini [8, 9].

Glavne komplikacije DM-a su kardiovaskularne bolesti, retinopatija, nefropatija, neuropatija, dijabetičko stopalo [10, 11]. Kao sistemska bolest koja narušava cirkulatorni sistem, dijabetes izaziva mnogobrojne promjene na oku: keratopatija, zamućenje leće tj. katarakta, promjena refrakcije, oštećenje kranijalnih živaca, glaukom, poremećaji horoidalne cirkulacije i dr. Najznačajnija i najčešća komplikacija na oku, koja nastaje kao rezultat dugotrajnog dijabetesa je dijabetička retinopatija [12].

## **1.2. Dijabetička retinopatija**

Dijabetička retinopatija (DR) spada u red najtežih hroničnih komplikacija DM-a, koja nastaje kao posljedica mikrovaskularnih oštećenja. To je ishemična bolest retine koja sporo napreduje, a manifestuje pojavom neprokrvljenih dijelova retine uslijed bolešću oštećenih arteriola i kapilara, razvojem avaskularnih područja i retinalnom neovaskularizacijom (NV) [13]. Ova komplikacija na oku bitno utiče na kvalitet života oboljelih od dijabetesa u funkcionalnom i psihosocijalnom smislu, naročito u uznapredovalim kasnijim fazama bolesti, kada se javlja i značajan pad vida. Ona, kao komplikacija dijabetesa, predstavlja vodeći uzrok sljepila u populaciji ispod 60 godina starosti, a dijabetičari istovremeno imaju 25 puta veću vjerovatnoću sljepila od nedijabetičara istog pola i dobi [13,14]. Dijabetička retinopatija je tjesno povezana sa drugim sistemskim bolestima i direktno zavisna od uspješnog liječenja osnovne bolesti, kao i komorbiditetnih hemodinamskih poremećaja naročito hipertenzije i hiperlipidemije. Istraživanja: DCCT (engl. *The Diabetes Control and Complications Trial*) i UKPDS (engl. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*) su dokazala da dobra regulacija vrijednosti šećera u krvi i krvnog pritiska mogu preventivno djelovati na razvoj DR-e [15].

### **1.2.1. Epidemiologija i incidenca dijabetičke retinopatije**

Dijabetička retinopatija se javlja kod svih oblika DM-a. Nakon 10 godina oboljevanja od dijabetesa oko 50% pacijenata razvije sliku DR-e. Oboljeli s DM-om tip 1 najčešće dobijaju prve znakove DR-e sa ulaskom u pubertet u dobi između 10. i 20. godine i praktički svi ulaze u fazu bolesti u kojoj dolazi do manifestacije DR-e. Ispitanici s DM-om tip 2 oboljevaju kasnije, između 50-e i 70-e godine, te će kliničke manifestacije retinopatije imati 60-70 % oboljelih [16]. Kod dijabetesa tip1 svega 2-5% oboljelih ima znakove DR-e nakon dvije godine, 50% nakon 10 godina, 60-75% nakon 20 godina i 90% nakon 30 godina. Kod oboljelih od DM-a tip2, čak 5% pacijenata ima izražene elemente DR-e pri postavljanju dijagnoze DM-a, a oko 20% oboljelih ima znakove DR-e, dvije godine nakon postavljanja dijagnoze. Nakon 10 i više godina učestalost DR-e je ista kao i za bolesnike tipa 1 DM-a. Ukupni rezultat 35 studija provedenih u periodu 1980. – 2008. god. na 22.896 ispitanika pokazalo je da prevalenca DR-e iznosi 34,6%. Od toga PDR-e 6,96%, dijabetička makulopatija 6,81%, s tim da njihova prevalenca raste sa dužinom trajanja DM-a,

vrijednostima HbA1c i porastom krvnog pritiska [17]. Generalno prevalenca DR-e je u direktnoj korelaciji sa dužinom trajanja bolesti i efikasnošću liječenja hiperglikemije [18].

U mnogim zemljama, DR-a je najčešći uzrok preventabilnog sljepila kod radno sposobne populacije (20-74 god.). Prevalenca DR-e je različita od zemlje do zemlje, tako da npr.: US 14,1%, EU 17 %, Japan 19%, u Danskoj 23.8%, a najčešće se kreće u okvirima od 17.6–33.2% [19]. Niska prevalenca je prikazana u nekim zemljama u razvoju (Indija), ali se smatra da će promjena životnog stila, pojave gojaznosti i dužine trajanja života dovesti do porasta njene učestalosti [20].

### **1.2.2. Patofiziologija i patogeneza dijabetičke retinopatije**

Dijabetička retinopatija je multifaktorijalna bolest sa vrlo kompleksnom patogenesom, u kojoj sudjeluju retinalne ćelije, poput: Mullerovih, ganglijskih, endotelnih ćelija i ćelija pigmentnog epitela. Međutim, u osnovi patofiziološkog zbivanja ove bolesti leži neuralna disfunkcija. Iako postoji široka lepeza riziko faktora, koji su uključeni u patogenезu DR-e, najviše se ističu: hiperglikemija, hipertenzija, hiperlipidemija i ekspresija specifičnih genetskih faktora. Među najvažnija obilježja DR-e spada mikrovaskularna disfunkcija izražena kroz dva glavna procesa: povećanje kapilarne propustljivosti i obliteracija kapilara, što za posljedicu ima dijabetički makularni edem (DME) i neovaskularizacije [21-23].

Hiperglikemija je označena kao vodeći faktor rizika za nastanak DR-e, a koja zajedno sa ostalim rizicima i biološkim događajima rezultira stvaranjem vazoaktivnih faktora. Njihovo međudjelovanje dovodi do budućih funkcionalnih i strukturalnih promjena ćelija [24].

Ćelijsko oštećenje prolazi kroz nekoliko etapa, a koje uključuju: formiranje uznapredovalih glikacijskih produkata (AGEs eng. *advanced glycated end products*), promociju poliolskog puta, aktivaciju protein kinaze C (PKC), te povećanje oksidativnog stresa [25]. AGEs i njihovi receptori promovišu porast inflamacije i neurodegenerativne procese u DR-i [26]. Hiperglikemija, takođe aktivira aldozo-reduktaza metabolički put, što posljedično uzrokuje akumulaciju poliola. I sama AGEs je uključena u aktivaciju PKC koja dovodi do povećanja propustljivosti i obliteracije kapilara, oslobođanja proinflamatornih proteina i povećanje oksidativnog stresa [26, 27]. Hronična hiperglikemija kroz povećanje oksidativnog stresa, odnosno kroz stvaranje reaktivnih vrsta kiseonika ROS (eng. *reactive oxygen species*) doprinosi progresiji DR-e i oštećenju retinalnog tkiva [26, 28].

Značajno mjesto u patogenezi DR-e zauzima i inflamacija koja uzrokuje DME, ishemiju i neovaskularizacije (NV). Oboljenje prati prisustvo više proinflamatornih medijatora, kao što su: VEGF-i, azotni oksid (NO), eikosanoidi, lipidi, citokini, hemokini, angiotenzin II i renin–angiotenzin sistem (RAS). Angiotenzin II je glavna efektivna komponenta RAS sistema i korelira sa progresijom DR-e [29]. Komponente RAS-a se aktiviraju hiperglikemijom i dokazani su u vitreusu pacijenata sa DR-om. Angiotenzin II može uzrokovati vazokonstrikciju retinalnih krvnih sudova dovodeći do posljedične hipoksije. Skorija istraživanja pokazuju da inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) može reducirati VEGF-a uzrokovana permeabilnost.

Hiperlipidemija povećava rizik za razvoj DR-e [30]. Istraživanja su pokazala da lijekovi koji snižavaju nivoе holesterola i triglicerida (fenofibrati) mogu prevenirati ćelijsku migraciju, redukovati lokalne inflamacijske procese, prevenirati apoptozu retinalnih endotelnih ćelija, te povećati preživljavanje retinalnih ćelija [23].

Neurodegeneracija je važno obilježje DR-e [31]. Ispitivanjima kolornog vida i elektroretinografije utvrđeno je da kod oboljelih od DR-e postoji neuralna disfunkcija. Povećani nivo ekstracelularnih glutamata kod dijabetičara aktivira proces apoptoze, a njihovo sniženje smanjuje ćelijsku smrt i neurotoksičnost. Mikroglija igra ulogu u aktivaciji neurodegenerativne i inflamatorne kaskade, kroz oslobođanje mnogih neurotropičnih i proinflamatornih faktora [32]. Da dijabetes uzrokuje neurodegeneraciju retine i njenu disfunkciju, potvrđeno je kroz dijabetesom uzrokovano smanjenje enzima, faktora rasta i faktora transkripcije u retinalnim neuronima [33].

Povećana permeabilnost mikrocirkulacije retine dovodi do curenja tečnosti, njenog nagomilavanja i posljedično razvoja DME-a, kao važnog obilježja DR-e. Glavni uzrok tome je pucanje hematoretinalne barijere. Hematoretinalna barijera se sastoji iz dvije glavne komponente: unutrašnje i vanjske barijere, a njihova disfunkcija je odgovorna za nastanak DME-a. Mnogi vaskularni faktori igraju važnu ulogu u poremećaju funkcije hematoretinalne barijere. Vaskularni endotelni faktori rasta (VEGF) uzrokuju curenje i povećanu permeabilnost disruptirom „čvrstih veza“ (eng. *tight junction*), kompleksa smještenog između retinalnih endotelnih ćelija. Na ovaj način dovode do ekstracelularne akumulacije [34]. Prekidu hematoretinalne barijere doprinosi takođe i PKC na način da posreduje u aktivaciji VEGF-a. Periciti imaju važnu ulogu za funkciju unutrašnje hematoretinalne barijere, omogućavajući vaskularnu stabilnost. Gubitak ili disfunkcija pericita dovodi do pucanja

hematoretinalne barijere, uzrokuje kapilarnu dilataciju, formiranje mikroaneurizmi, i povećanje vaskularne permeabilnosti. Plazma kalikrein sistem doprinosi vaskularnom curenju i pucanju hematoretinalne barijere. Leukostaza u retinalnim krvnim sudovima je takođe značajan pro-angiogenetski mehanizam, a adhezija leukocita na zidove retinalnih kapilara dovodi do smrti endotelnih ćelija, gubitaka pericitu i vaskularne okluzije [35].

Kontrola glikemije je jako značajna u prevenciji, liječenju i kontroli DR-e [36, 37]. Studije kao ACCORD i DCCT su prikazali značaj regulacije glukoze u krvi kako kod tipa 1, tako i kod tipa 2 dijabetesa [38]. Hipertenzija je povezana sa progresijom DR-e od neproliferativne dijabetičke retinopatije (NPDR) u proliferativnu dijabetičku retinopatiju (PDR) [39].

### **1.2.3. Dijagnostičke procedure kod dijabetičke retinopatije**

Dijagnoza DR-e se postavlja oftalmološkim pregledom najčešće kod pacijenata koji dolaze zbog smanjenja vidne oštine ili kod periodičnih kontrola pacijenata oboljelih od dijabetesa. Uvijek je značajno uzimanje anamnestičkih podataka vezanih za dužinu trajanja dijabetesa, te vrijednosti glikemije i glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) [40].

Oftalmološki pregledi i procedure, koje se koriste u dijagnostici DR-e:

- ispitivanje vidne oštine
- stereobiomikroskopski pregled očnog dna
- snimanje i analiza kompjuterizirane tomografije i angiografije retine (OCT- eng. *optical coherence tomography*, OCTA- *optical coherence tomography angiography*) [41]
- fundus fotografija (FF) [42]
- fluoresceinske angiografija (FA) [43]
- ultrazvučni pregled oka (UZ) [44].

*Stereobiomikroskopski pregled* : Pregled očnog dna ili oftalmoskopija može biti direktna i indirektna. Direktna oftalmoskopija se izvodi pomoću oftalmoskopa i dobija se monokularna, uvećana slika očnog dna. Stereobiomikroskopski pregled je indirektna oftalmoskopija i izvodi se uz pomoć biomikroskopa i kontaktnih ili nekontaktnih leća različitih dioptrija, u zavisnosti od tražene širine vidnog polja. Slika koja se dobije je

binokularna i trodimenzionalna, a u zavisnosti od vrste sočiva koje se koristi može biti realna ili obrnuta i transponovana (odnos gore-dolje i desno- lijevo je obrnut).

*Fundus fotografija:* To je metoda koja omogućava dokumentaciju oftalmoskopskog nalaza. Prihvaćena je kao alternativna metoda oftalmoskopskom nalazu od Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Fundus fotografija ima niz ograničenja u dijagnostici DR-e, npr. njome nije moguće razlikovati hemoragije od mikroaneurizmi, niti se mogu otkriti kapilarna isključenja ili oštećenja zidova kapilarne mreže [45].

*Fluoresceinska angiografija:* Ova metoda omogućava analiziranje vaskularne mreže oka praćenjem prolaska fluoresceina kroz cirkulaciju. Značajna je metoda kao dopuna oftalmološkog nalaza, odnosno nalaza fundus fotografije. Među najvažnijim promjenama koje se fluoresceinskom angiografijom mogu dokazati spadaju: prisustvo i stepen oštećenja hematoretinalne barijere, obim zona kapilarnog isključenja retine, te diferenciranje mikroaneurizmi od hemoragija. Fluoresceinska angiografija je važna za utvrđivanje mjesta lokalnog propuštanja i procjene modela primjene laserfotokoagulacije u liječenju [46].

*Optička koherentna tomografija retine* je moderna dijagnostička tehnika, koja je uvedena u kliničku praksu 1997. godine. Optička koherentna tomografija retine se bazira na kompleksnoj analizi refleksije niskokoherentnog zračenja ispitivanog tkiva. Savremeni aparati sa visokom rezoluciom od 10 mikrona daju mogućnost za analizu mikrostruktura kao što su slojevi retine, retinalni pigmentni sloj, te horiokapilarni sloj. Optička koherentna tomografija daje tomografski prikaz presjeka tkivnih mikrostruktura visoke rezolucije direktnim fokusiranjem vodeće svjetlosne zrake u ciljno tkivo i mjerjenje zadržavanja (echo delay) povratka svjetlosne zrake do instrumenta. Ova procedura značajno doprinosi pojašnjenu razvoju kliničke slike bolesti retine i odgovora na laserfotokoagulaciju ili druge načine liječenja. Osnovna uloga OCT snimka jeste da prikaže poremećaje u retini u smislu promjene debljine retine, morfologije i reflektivnosti tkiva ili patoloških promjena. Iz tog razloga je neophodna pravilna kvantitativna i kvalitativna analiza OCT snimka [47].

*Optička koherentna angiografija retine* je nova neinvazivna, vrlo efikasna metoda za dijagnostiku struktura i vaskularizacije oka. Poseban značaj joj daje mogućnost analize mikrovaskulature horioretine kod DR-e bez upotrebe kontrastnog sredstva [48-50].

*Ultrazvuk oka:* U slučajevima kada su optički mediji neprovidni (postojanje katarakte ili vitrealne hemoragije) ultrazvučni pregled oka je od izuzetne važnosti kod dijagnostike PDR-e i nerijetko glavni parametar za indiciranje operativnog zahvata. Poseban značaj se

pridaje ultrazvuku kod diferencijalne dijagnoze brojnih bolesti oka: ablacija vitreusa, retine ili horioideje, intrabulbarni tumori oka, intravitralna krvarenja, fibrovaskularna proliferacija [51].

#### **1.2.4. Podjela i klinička slika dijabetičke retinopatije**

Dijabetička retinopatija se na osnovu kliničke slike, oftalmološkog pregleda, dijagnostičkih, terapijskih i prognostičkih kriterija dijeli na: dijabetičku retinopatiju i dijabetičku makulopatiju.

Dijabetička retinopatija može biti:

- neproliferativna dijabetička retinopatija (NPDR)
- proliferativna dijabetička retinopatija (PDR).

Ovakva klasifikacija koja se koristi širom svijeta je u osnovi bazirana na ETDRS (engl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) istraživanju [52].

##### **1.2.4.1. Neproliferativna dijabetička retinopatija**

Po definiciji ovaj oblik podrazumijeva odsustvo novoformiranih krvnih sudova neovaskularizacija (NV) uz prisustvo različitih promjena na retinalnom tkivu i cirkulaciji retine kao što su :

- *mikroaneurizme* (MA) kao kapilarna proširenja sa slabljenjem zidova kapilarnih sudova, koja vrlo često mogu biti početna mjesta poremećaja hemoretinalne barijere [53].
- *intraretinalna krvarenja različitih formi*
- *intraretinalne mikrovaskularne abnormalnosti* (IRMA)
- *abnormalnosti kalibra vena-biding*
- *eksudati u retinalnom tkivu*
- *edem retine* [54, 55].

#### **1.2.4.2. Proliferativna dijabetička retinopatija**

Pojam proliferativna dijabetička retinopatija podrazumijeva prisustvo novoformiranih krvnih sudova ili fibroznog tkiva na retini, papili vidnog živca ili u vitrealnom prostoru. Proliferativna dijabetička retinopatija se razvija kao slijed i komplikacija neproliferativne dijabetičke retinopatije, odnosno kao posljedica progresije bolesti u čijoj osnovi je retinalna ishemija. Nekada, mada, rijetko PDR-a se može naći i kod bolesnika sa novootkrivenim DM-om [55].

Prema istraživanju DRS (eng. Diabetic Retinopathy Study) oko 50% očiju na kojima se vide IRMA-e, venska proširenja, mrljaste intraretinalne hemoragije, meki i tvrdi eksudati u više od jedne polovine očnog dna, prelazi u proliferativni stadij u toku od 15 mjeseci [56].

Prema DRS-i, PDR-a se dijeli na:

- *rana proliferativna dijabetička retinopatija*, gdje se kao i kod uznapredovale preproliferativne dijabetičke retinopatije (PPDR), ne mora bezuslovno primijeniti puna panretinalna laserfotokoagulacija (PLFK) [57]
- *proliferativna dijabetička retinopatija visokog rizika*, gdje se mora primijeniti PLFK-a u cilju sprečavanja ozbiljnog smanjenja vidne funkcije u narednih 15 mjeseci.  
Proliferativnu dijabetičku retinopatiju visokog rizika prema DRS-i karakteriše:
  - neovaskularizacija diska (NVD) od najmanje 1/4 do 1/3 površine optičkog diska
  - NVD praćena vitrealnim ili preretinalnim krvarenjem
  - neovaskularizacija retine bilo gdje (NVE-eng. *Neovascularisation elsewhere*) veća od 1/2 površine diska praćena vitrealnim ili preretinalnim krvarenjem [58].

U slučaju dalje progresije PDR-e ili nezadovoljavajućeg efekta PLFK-e dolazi do dalnjih komplikacija PDR-e koje ozbiljno ugrožavaju vidnu funkciju, a to su: krvarenja u vitrealni prostor i retinu, fibrozna proliferacija, trakciona ablacija retine kada je neophodno primijeniti dodatno hirurško liječenje PPV-u [59]. Najčešći razlog irreverzibilnog smanjenja vida ili terapijski tvrdokornog liječenja su vaskularne promjene na oku. Dijabetes kao multi sistemska bolest dovodi do smanjenja vida iz više razloga. Razlozi mogu biti sljedeći: netransparentnost ili smanjena transparentnost optičkih medija (dijabetična katarakta i krvarenje u staklovini), kao i česte promjene neurosenzornog sistema. Najčešće retinalne pojave udružene s poremećajem vida u kliničkoj praksi su: edem makule i trakciona ablacija retine. Međutim, nije sigurno da su vaskularne promjene same po sebi uzročno vezane za

gubitak vida. Neizostavno je u ovaj problem uključiti i retinalno nervno tkivo i senzoričke elemente, budući da retinalni neuroni (ne krvne žile) ubličavaju vid, vidni poremećaji su direktni rezultat neuronalnog poremećaja. Zdravstveni sistemi pridaju veliki značaj rješavanju problema DR-e [60- 62].

#### **1.2.4.3. Dijabetička makulopatija**

Dijabetička makulopatija je glavni uzrok smanjenja vidne oštine kod bolesnika sa neproliferativnom dijabetičkom retinopatijom i javlja se u prosjeku kod 29% oboljelih kod kojih dijabetes traje 20 ili više godina. Dijabetička makulopatija je ujedno najčešći razlog koji dijabetičara, zbog smanjenja vidne oštine, dovodi na oftalmološki pregled [63]. Najbitnija promjena koja se javlja kod dijabetičke makulopatije je *dijabetički makularni edem*. Makulopatiju najčešće definiše prisustvo edema retine u području zadnjeg pola oka koji strukturalno i funkcionalno oštećuje makularnu regiju [64]. Edem makule se definiše kao nakupljanje tečnosti i drugih materija (lipidi, proteini), koje dovode do zadebljanja retinalnog tkiva i njegovog funkcionalnog slabljenja. Sam uzrok nastanka edema makule objašnjava se poremećajem funkcionisanja hematoretinalne barijere. Prema kliničkom nalazu dijabetički edem makule se dijeli na: fokalni eksudativni edem makule, difuzni makularni edem, ishemični oblik makularnog edema, te mješoviti oblik dijabetičkog makularnog edema [65]. Za nastanak makularnog edema su najodgovorniji poremećaji hematoretinalne barijere. Hematoretinalna barijera u normalnim uslovima onemogućava prolazak plazme i njenih komponenti iz krvi u retinu. Hematoretinalna barijera se anatomska i funkcionalno sastoji od unutrašnjeg i vanjskog dijela. Unutrašnji dio barijere se zasniva na bliskom kontaktu endotelnih ćelija retinalne kapilarne mreže, kao i na proporcionalnom odnosu njihovog broja i broja periciti. Vanjski dio ove barijere se zasniva na bliskom kontaktu ćelija pigmentnog epitela [66, 67]. Klinički značajan edem makule prema ETDRS se definiše postojanjem jedne ili više od postojećih promjena: zadebljanje retine koje zahvata centar ili zonu u prečniku od 500 mikrona od centra makule, prisustvo tvrdih eksudata u centru ili zoni od 500 mikrona od centra makule uz prateći edem retine, zadebljanje retine promjera 1500 mikrona ili veće koje se dijelom nalazi na manjem rastojanju od 1500 mikrona od centra makule [68, 69]. Istraživanja su dokazala da vrlo značajnu ulogu kako kod razvoju makularnog edema, DR-e, tako i drugih vaskularnih bolesti oka imaju VEGF-i [70].

## **1.3. VASKULARNI ENDOTELNI FAKTOR RASTA**

### **1.3.1. Priroda, struktura i hemijska sinteza VEGF**

Isaac Michaelson je prvi uveo termin i predstavio difuzibilni „faktor X“ i nagovijestio njegovu ulogu u razvoju normalnih i patoloških krvnih sudova. Vaskularni endotelni faktor rasta su otkrili Ferrara i Keck sa saradnicima 1989. godine [71]. Vaskularni endotelni faktor rasta je definisan kao signalizirajući protein sa uticajem na vaskulogenezu kao razvoj krvnih sudova iz tkivnih i cirkulirajućih endotelnih zametnih ćelija, kao i neoangiogenezu, produkciju novoformiranih sudova iz već postojećih [72-74].

Vaskularni endotelni faktor rasta je najpotentniji vazoaktivni faktor koji indukuje angiogenezu i povećava vaskularnu permeabilnost [75]. Angiogeneza je složeni proces, definisan preciznom ravnotežom faktora, koji je stimuliraju i inhibiraju (tu spadaju trombospondin, angiotatin i endostatin prikazani u tabeli br. 1). Svaki poremećaj ove ravnoteže može dovesti do poremećaja procesa angiogeneze [76,77].

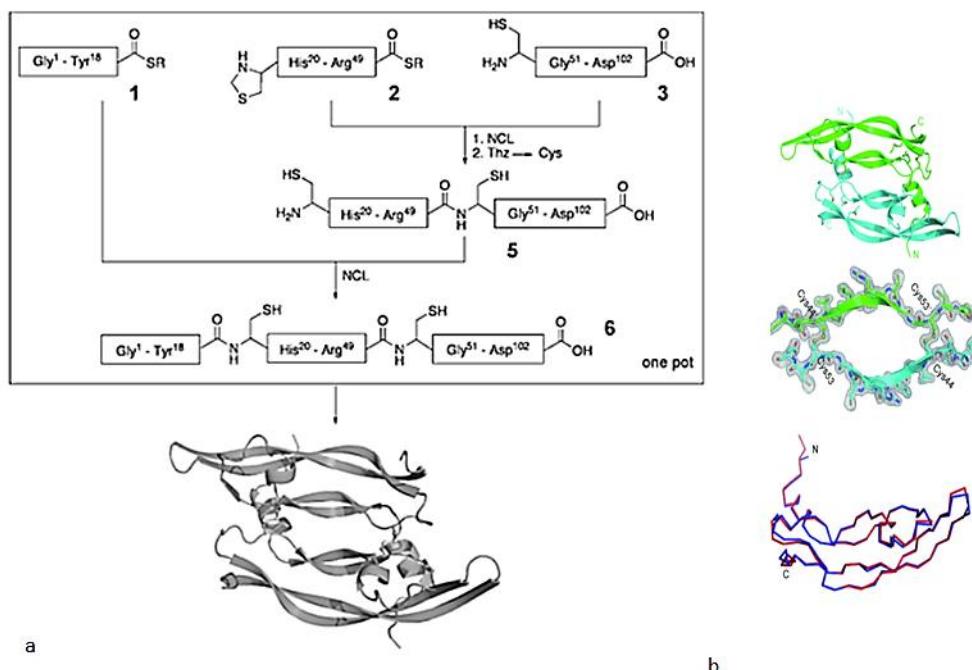
Tabela br 1. Proangiogeni faktori. Adaptirano prema: Ribatti D. i sar.[78].

- Vaskularni endotelni faktor rasta (engl. Vascular endothelial growth factor – VEGF)
- Vaskularni faktor permeabilnosti (engl. Vascular permeability factor - VPF)
- Fibroblastni faktor rasta-3 (engl. Fibroblast growth factor-3 - FGF-3)
- Transformirajući faktor rasta- $\beta$  (engl. Transforming growth factor- $\beta$  - TGF- $\beta$ )
- Epidermalni faktor rasta (engl. Epidermal growth factor - EGF)
- Hepatocitni faktor rasta (engl. Hepatocyte growth factor - HGF)
- Trombocitni derivirani faktor rasta (engl. Platelet Derived Growth Factor - PDGF)
- Placentalni faktor rasta (engl. Placenta growth factor - PIGF)
- Bazalni fibroblastni faktor rasta/ Fibroblastni faktor rasta-2 (engl. Basic fibroblast Growth factor / Fibroblast growth factor-2 - bFGF/FGF-2)
- Angiopoetin-1 (Ang-1)
- Granulocitno makrofagnih kolonija stimulirajući faktor (engl. Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor - GM-CSF)
- Eritropoetin (Epo)
- Interleukin-8 (IL-8)

Humani gen za VEGF sadrži osam aksona. Ovi aksoni programiraju redoslijed aminokiselina, a sedam introna ih međusobno razdvaja. Ovaj gen je jedinstveni kod i šifra za VEGF i dijeli se u pet molekula VEGF-a, koje su sastavljene od 121, 145, 165, 189 i 206 aminokiselina. Kodna regija od 14kb je otkrivena na 6. hromosomu [79-81].

Gensku informaciju za sintezu VEGF nosi mRNA, a njeno stvaranje pokreće hipoksija preko faktora kojeg inducira hipoksija (HIF-1). Antagonistički djeluje Von Hippel-Lindau tumorski supresorski faktor kroz supresiju gena osjetljivih na hipoksiju, a samim tim i pokretanje mehanizma za sintezu VEGF [79-81].

Značaj VEGF je dokazan eksperimentalno u razvoju anomalija na srcu i mozgu, tako da blokiranjem samo jednog alela dovodi do smrti embrija zamorca [82].



Slika br 1. Adaptirano prema: Mandal K, Kent S.B. [83]

a) princip ukupne hemijske sinteze VEGF, crtež predstavlja eksperimentalnu sintezu proteinske molekule b) rendgenska struktura hemijski sintetisanog VEGF.

### 1.3.2. Porodica VEGF glikoproteina

Porodicu VEGF po svojoj gradi predstavljaju homodimerički glikoproteini, a čine značajnu ulogu u preživljavanju endotelnih ćelija, kao i ulogu u rastu i diferencijaciji endotela vaskularnog i limfatičnog sistema. Također ima funkciju u indukciji vaskularne permeabilnosti, retinalnoj leukostazi i neuroprotekciji [83, 84].

VEGF je član velike familije angiogenetskih faktora rasta. Do sada ih je poznato 6 i to: VEGF-A (poznat kao VEGF), placentalni faktor rasta PLGF (engl. *placental growth factor*), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D i VEGF-E.

VEGF-A ima najznačajniju ulogu u angiogenezi. Kod ljudi postoji devet glavnih izoformi VEGF-A i to: VEGF121, VEGF145, VEGF148, VEGF162, VEGF165, VEGF165b, VEGF183, VEGF189 i VEGF206. Novija istraživanja su pokazala i nove izoforme kao što je VEGF-Ax izoforma [77]. VEGF165 izoforma je najčešće ekspresionirana i ima vitalnu ulogu u angiogenezi. Njegova molekularna težina je 45 kDa i predstavlja bazični, homodimerički sekretorni glikoprotein. Ima sposobnost vezivanja za heparin, dok VEGF121 nema sposobnost vezivanja za heparin. On predstavlja slabo kiseli topivi polipeptid. Može se vezivati za ćelijsku površinu, a dio frakcije ostaje u vanćelijskoj materiji. Dokazano je da iako je manje zastupljen od VEGF165 ili VEGF189 ima veći mitogeni potencijal, dok VEGF110 iako od njih ima manji mitogeni potencijal ima značajnu ulogu u pojačavanju permeabilnosti krvnih sudova. Na endotelne ćelije ima jako djelovanje VEGF121. Topivi VEGF145 zajedno s heparinom u topivi oblik pretvara bazični VEGF189 i VEGF206 i vezani su u vanćelijskoj supstanci. VEGF206 je vrlo rijetka forma izolovana iz fetalne jetre [85, 86, 76].

VEGF-B je uključen u angiogenezu embriona i to ciljano za tkivo miokarda. VEGF-B ima dvije izoforme i to: VEGF-B167 i VEGF-B186, koji se razlikuju u njihovim COOH-terminalnim aminokiselinskim sekvencama i različitim difuzijskim karakteristikama i sposobnostima vezanja receptora. Poprečno-prugasti mišići i srce su najčešće mjesto gdje je moguće identifikovati VEGF-B [87].

VEGF-C je glavni prolimfangiogenetski faktor koji je sastavljen od 399 aminokiselina. VEGF-C zajedno sa VEGF-D ima ulogu u zarastanju rana, te imaju zajedničku karakteristiku u smislu slabije angiogenske aktivnosti.

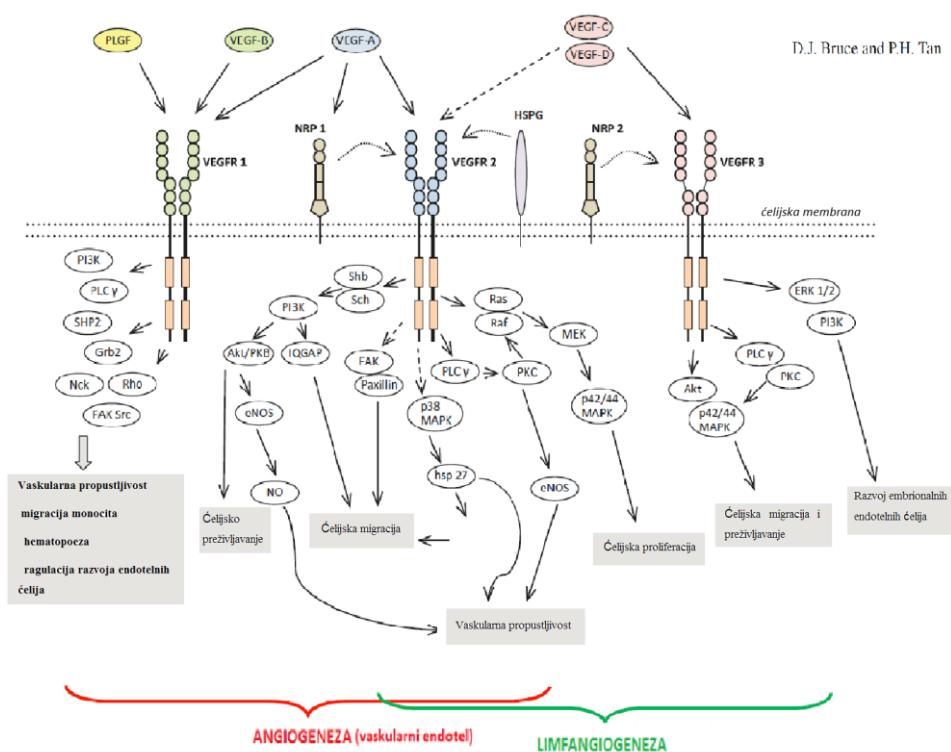
VEGF-D je potreban u razvoju vaskulature bronhiola. Najviše je zastupljen u srcu, mišićima i tankom crijevu [88].

VEGF-E je pronađen u virusima. Odgovoran je za mikrovaskularnu proliferaciju i dilataciju. To je zajednički naziv za grupu proteina virusa patogenih za ovce, koze i rijetko čovjeka [89, 90]. VEGF-E se sastoji od 120-140 aminokiselina. Ima snažnu angiogenetsku aktivnost, sličnu VEGF-A, čak moćniju u stimuliranju proliferacije endotelnih ćelija u odnosu na VEGF165 izoformu [88].

PGF je važan u vaskulogenezi i to kod zacjeljenja rana [91]. Postoje četiri izoforme ovog faktora. Skeletni mišići, štitnjača, mozak, srce i pluća su najčešća lokalizacija PGF u odrasлом ljudskom organizmu. U tumorima bubrega, testisa i štitnjače ima ulogu regulatora patološke angiogeneze, dok kod proliferativne dijabetičke retinopatije ima značajnu ulogu kroz aktivaciju upalnih ćelija i medijatora [92-94]. Genski kod za PGF nalazi se na 14. hromosomu. PGF učestvuje u regulaciji sazrijevanja krvnih žila preko matičnih hematopoetskih ćelija koštane srži aktivacijom upalnih ćelija, kao i na razvoj i stabilno sazrijevanja vaskularne mreže preko glatkih mišića [94].

### 1.3.3. Receptori i medijatori za VEGF

U grupu receptora preko kojih VEGF ostvaruje svoje djelovanje spadaju: VEGFR1 (tirozin-kinaza-1 ili Flt1), VEGFR2 (KDR ili Flk1) i VEGFR3 (Flt4); Slika br. 2 [90,95,].



Slika br. 2. Adaptirano D.J Bruce and P.H. Tan [96].

VEGFR-1 i VEGFR-2 karakteriše centralna uloga u regulaciji angiogeneze, dok VEGFR-3 posreduje u limfoangiogenezi. VEGFR-1 vezuje ne samo VEGF-A, već VEGF-B i PGF s vrlo visokim afinitetom. Ljudski VEGFR-1 se sastoji od 1338 aminokiselina i nalazi se na hromosomu 13q12.3. Izraženje u endotelnim ćelijama, pericitima, placentarnim

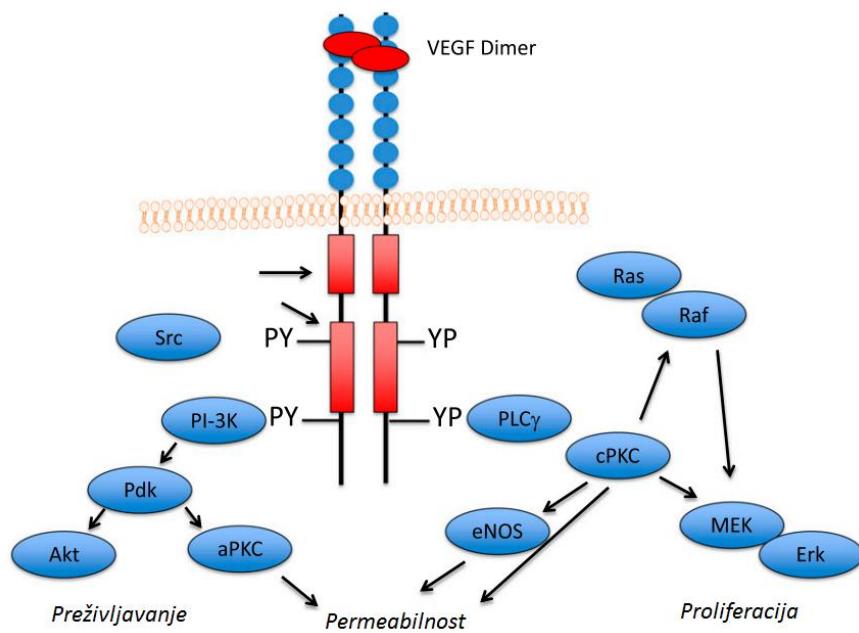
trofoblastima, osteoblastima, renalnim mezangialnim stanicama, monocitima/ makrofagima i nekim hematopoetskim matičnim ćelijama. Mitogeno djelovanje u endotelnim ćelijama preko ovih receptora je slabo izraženo. VEGFR-1 ekspresija je zavisnim mehanizmom regulisana tokom hipoksije sa hipoksijom induciranim faktorom-1- (HIF-1) [88].

VEGF ima veći afinitet vezanja za VEGFR-2 nego za VEGFR-1. VEGFR-2 se nalazi na kromosomu 4q11 → q12. To je receptor za kojeg se vežu VEGF-A, VEGF-C i VEGF-D. Ima jaku aktivnost tirozin kinaze, inducirajući mitogenezu, migraciju i permeabilnost endotelnih ćelija. Aktivacija VEGFR-2 inducira proizvodnju faktora aktivacije trombocita od strane endoletnih ćelija, stimulirajući njihovu mitozu i migraciju, te povećavajući propusnost krvožilnog sistema. Također je izražen u osteoblastima, ćelijama pankreasnog kanala, neuronalnim ćelijama, retinalnim progenitorskim ćelijama, hematopoetskim matičnim ćelijama i megakariocitima. U nervnom sistemu, VEGFR-2 stimuliše migraciju, proliferaciju i preživljavanje različitih tipova neuronskih ćelija [88].

VEGFR-3 je receptor za VEGF-C i VEGF-D. VEGFR-3 i njegovi ligandi igraju važnu ulogu u limfoangiogenezi. Uključen je u mitogenezu, diferencijaciju i preživljavanje limfnih endotelnih ćelija. Također je izražen u osteoblastima, neuronskim progenitorskim ćelijama i makrofagima [88].

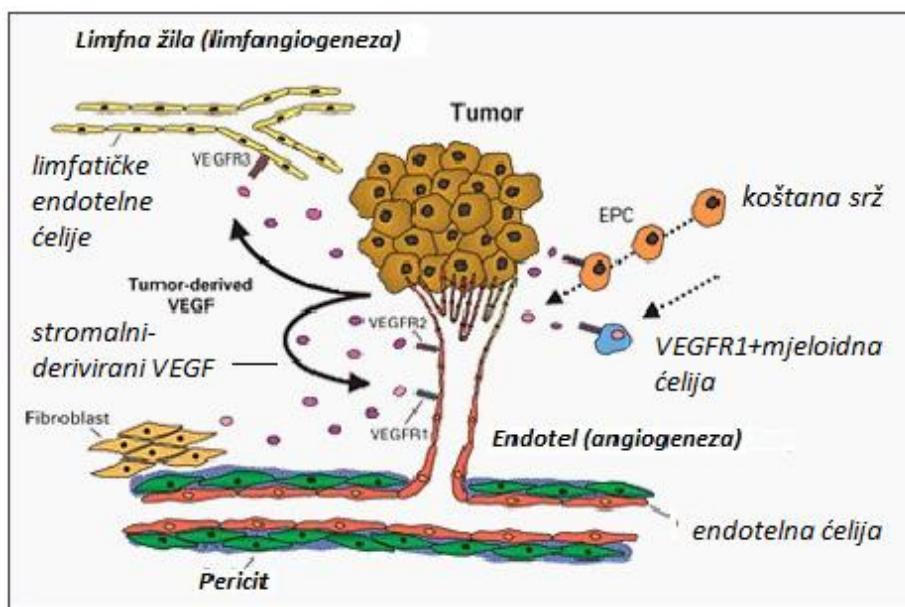
Neuropilini su receptori nontirozin kinaze na koje se mogu vezati različite forme VEGF. Ovi receptori egzistiraju u dvije forme i to: neuropilin-1 (NRP-1) i neuropilin-2 (NRP-2). Neuropilini su jednofrekventni transmembranski glikoproteini od oko 130-140 kDa i imaju 45-50% identičnosti sekvenci. Geni za NRP-1 i NRP-2 se nalaze na hromosomima 10p12 odnosno na hromosomu 2q34. Na ove receptore se veže i VEGF i PIGF. Neuropilini pojačavaju VEGF signalizaciju djelujući kao koreceptori za VEGF receptore [88].

Šematski prikaz signalnog puta VEGF preko VEGFR-2 receptora prikazan je na slici br. 3 (aktivacija puta receptora tirozin kinaze i transreceptorska fosforilacija). Signalni put obuhvata aktivaciju p42/p44 puta ekstracelularne regulisane kinaze za kontrolu proliferacije. Protein-kinaza C (PKC) putevi obuhvataju konvencionalni (cPKC) i atipični (aPKC), koja oba, aktivirana uz endotelnu sintazu nitričnog oksida (eNOS), doprinose vaskularnoj propusnosti i makularnom edemu. Fosfatidilinozitol3-kinaza (PI-3K) putem aktivacije Akt doprinosi preživljavanju endotelnih ćelija. Blokiranjem VEGF-A antitijelima efektivno se prevenira VEGF-zavisna angiogeneza i vaskularna permeabilnost [97].



Slika br.3 Adaptirano prema: Simo, Sundstrom, Antonetti [97].

Signalizacijski put u procesu tumorske angiogeneze se odvija preko VEGFR-2 receptora, koji su zastupljeni na oba endotela kako vaskularnom, tako i limfatičkom. Dokazano je da kod razvoja neoplazmi u ljudskom organizmu važno mjesto zauzimaju VEGF. Ovu svoju ulogu ostvaruju procesom „pupanjem sudova“ (engl. *sprouting angiogenesis*). Najznačajnije mjesto za ovaj proces imaju izoforme VEGF121 i VEGF165, VEGF-A (Slika br.4) [98].



Slika br.4 Adaptirano prema: Hicklin DJ, Ellis LM. J [98] djelovanje VEGF-a i njihovih receptora u tumorskoj angiogenezi.

### **1.3.5. VEGF i oko**

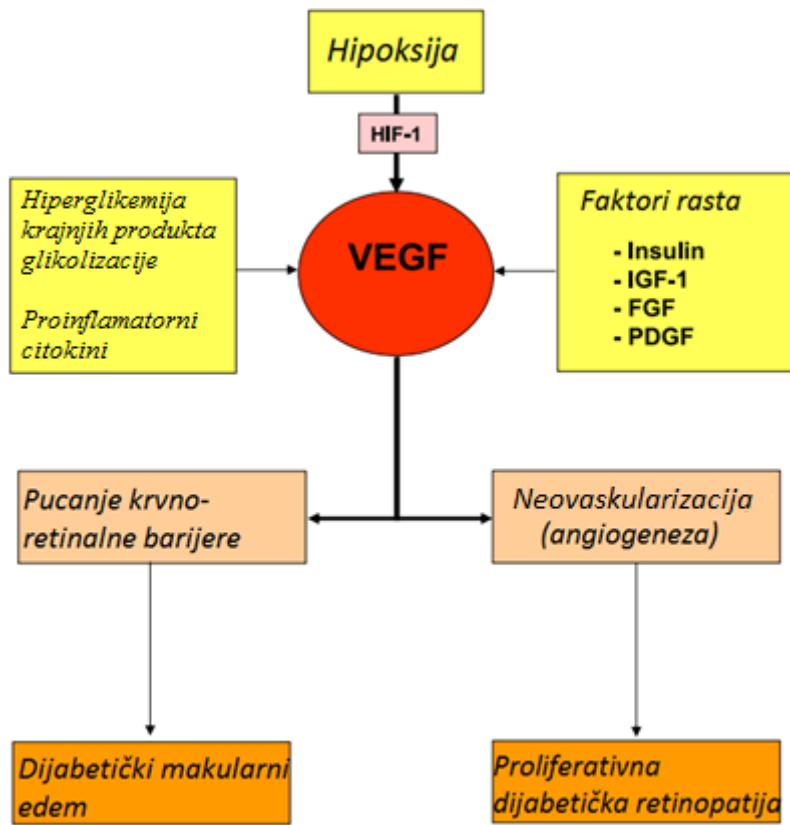
U toku embrionalnog i postnatalnog razvoja oka neizostavnu ulogu ima VGEF. Taj se značaj vidi u kontroli prve faze horoidalne i hialoidne angiogeneze, a nešto kasnije i u embriogenezi retinalne vaskularizacije, koja se produžava i na postnatalni razvoj. Hipoksija je važan stimulans za razvoj neuroretinalnog tkiva, a VEGF ima ulogu u održavanju ravnoteže u formiranju endotela zdravih krvnih sudova oka [99, 100].

U oku VEGF proizvode ćelije RPE, horiokapilarisa i irisa. Osim toga i druge retinalne ćelije i to: periciti, neuroni, endotelne ćelije, Mullerove i ganglionske mogu produkovati VEGF [101-103]. Vaskularni endotelni faktor rasta svoju značajnu ulogu u angiogenezi oka ostvaruje uticajem na procese kod kojih dolazi do poremećaja ravnoteže između pro-angiogenetskih i anti-angiogenetskih faktora. Vaskularni endotelni faktor rasta ima veliki značaj u održavanju ove ravnoteže [96]. Gotovo u svim dijelovima zdravog ili patološki izmijenjenog oka se može naći receptori za VEGF. Tako se receptori VEGFR-1 i 2 mogu naći u epitelnim i endotelnim ćelijama rožnice, endotelnim ćelijama limbalnih krvnih sudova. Dok se povećana ekspresija receptora VEGFR-2 može naći tokom upalnog procesa rožnice [104].

Zauzimajući centralno mjesto u procesima angiogeneze VEGF signalizira kaskadu značajnu za brojna ćelijska dešavanja, kao što su: endotelna ćelijska proliferacija i migracija, remodeliranje ekstracelularnog matriksa, povećavanje vaskularnog propuštanja i preživljavanje novoformiranih krvnih sudova [96]. Brojna su patološka stanja i bolesti gdje VEGF igra vrlo važnu ulogu u patogenezi, pri čemu se izdvajaju ishemische- neovaskularne bolesti oka. Dokazano je da je kod mnogih bolesti intraokularni nivo VEGF-A u korelaciji sa formiranjem novih krvnih sudova [104, 105]. Preko brojnih inflamatornih medijatora VEGF je uključen u procese: hemotaksije, inflamacije i neuroprotekcije. U stanjima narušavanja krvno retinalne barijere naglašena je uloga VEGF, jer je isti 50.000 puta potentniji u indukciji vaskularnog permeabiliteta u odnosu na histamin. Ovaj učinak se postiže širokom lepezom mehanizama koji uključuju: hemotaksu, adheziju, leukostazu, aktivaciju protein kinaze C, indukciju fenestracije i formiranje vezikovakuolarnih organela. Najviše uključena u okularnu patologiju je forma VEGF-A, te je stoga najčešće meta djelovanja velikog broja Anti-VEGF agenasa [106].

Opšte poznato je da angiogeneza kod odraslih može biti korisna i štetna. Korisna je npr. kod zarastanje rana i procesa recirkulacije u miokardu nakon infarkta, dok je nepovoljna

tokom formiranja subretinalnih neovaskularnih membrana i karcinoma. Najviše istražene bolesti sa pomenutim poremećejima angiogeneze u oku su: senilna degeneracija makule, DR-a, okluzija vene centralis retine, retinopatija prematurusa, te neovaskularizacija rožnjače. Kod PDR-e, VEGF pored proliferacije endotelnih ćelija novonastalih krvnih sudova, ima ulogu u vazopermeabilitetu što dodatno pogoršava stanje same bolesti [107]. Najizražajnije posljedice stimulacije neovaskularizacije i povećanje vaskularnog permeabiliteta nastale pod uticajem povećana produkcija VEGF-a su prisutne u patogenezi nastanka vlažnog oblika senilne makularne degeneracije. Neovaskularne membrane su produkt pokušaja odbrane od oksidativnog stresa. Međutim, ovakvi novoformirani krvni sudovi zbog slabosti zida su veoma fragilni, pa lako pucaju i krvare čime započinje cijeli ciklus dalnjih komplikacija [108].



Slika br. 5 Adaptirano prema: Simo, Sundstrom, Antonetti [97].

Glavni mehanizmi uključeni u VEGF regulaciju i njihovo djelovanje u patogenezi DR-e su prikazani na slici br. 5. Hipoksija je glavni „okidač“ za produkciju VEGF preko HIF-1. Hiperglikemija, krajnji proizvodi uznapredovale glikozilacije (AGEs), i proinflamatorni citokini između ostalih povećavaju produkciju VEGF od strane dijabetičke retine. Faktori rasta, uključujući inzulin, inzulinu sličan faktor rasta, fibroblasni faktor rasta, te trombocitni

faktor rasta također sudjeluju u povećanju nivoa VEGF, na način da povećavaju ekspresiju mRNA za VEGF. Pucanje krvno-retinalne membrane (ključna karakteristika CSME-a) i neovaskularizacije (ključna karakteristika PDR-e) su glavne posljedice povišene produkcije VEGF [97].

Povećan nivo VEGF-a i HIF-1 su uočeni u staklovini i fibrovasakularnom tkivu očiju oboljelih od PDR-e, tako da su ovi faktori postali cilj terapeutskih procedura [109]. Mogući faktor u vitreoretinalnoj fibrozi kod PDR-e je vezivno tkivni faktor rasta (eng.*connective tissue growth factor* - CTGF), koji je u uskoj interakciji sa samim VEGF-om [110]. Više studija sugerise da VEGF može izazvati promjene u međućelijskim vezama endotelnih ćelija, što narušava regulaciju endotelijalnih adhezivnih molekula (ICAM-1) i rezultira oštećenjem endotela i leukostazom [103].

## 1.4 LIJEČENJE DIJABETIČKE RETINOPATIJE

Savremene preporuke i indikacije u liječenju dijabetičkog retinopatije se zasnivaju na brojnim istraživanjima među kojima su:

- DRS (eng. *Diabetic Retinopathy Study*) 1971-1978.
- ETDRS (eng. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) 1980-1989.
- DRVS (eng. *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study*) 1976-1983.
- DCCT (eng. *Diabetes Control and Complications Trial*) 1983-1989.
- DRCRN (eng. *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*) 2008.
- UKPDS (eng. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*) 1977-1997.

Postoji veliki broj načina koji se primjenjuju u liječenju DR-e.

*Farmakološko liječenje* dijabetičke makulopatije obuhvata široku paletu lijekova koji se primjenjuju sistemski i lokalno. Rjeđe se primjenjuju *topikalni lijekovi*, čije se djelovanje temelji na mogućnosti transkornealne i transkonjunktivalne penetracije do zadnjeg očnog segmenta, a jedan je takav lijek iz grupe steroida (difluprednate) [111]. *Lijekovi za subtenonalnu i subkonjunktivalnu aplikaciju* su najčešće iz skupine kortikosteroida, kao što je triamcinolone acetonid [112]. Posebno mjesto zauzimaju lijekovi za *intravitrealnu primjenu*.

Dugogodišnja iskustva su pokazala da je ovakav vid liječenja u značajnoj prednosti zato što se na ciljnog tkivu postiže terapeutski efikasna koncentracija i djelovanje [113, 114]. Triamcinolon acetonid je lijek za intravitrealnu aplikaciju, koji je najviše korišten i istraživan u liječenje tvrdokornog dijabetičkog makularnog edema [115, 116]. Danas se najviše primjenjuju lijekovi iz grupe antagonista vaskularnih endotelnih faktora rasta (anti-VEGF) [117, 118]. Usljed otkrivanja značaja VGEF-a u patogenozi PDR-e u zadnjim decenijama mnogobrojna istraživanja su afirmisala i u prvi plan postavila davanje intravitrealnih injekcija anti-VEGF-a.

Najznačajniji anti-VEGF lijekovi su: bevacizumab (Avastin) rekombinovana humanizovana monoklonalna IgG1 antitijela, pokriva sve izoforme VEGF-a, a njegova upotreba je odobrena za liječenje metastatskih karcinoma kolona i rektuma. Aplikacija anti-VEGF lijeka Avastin, koji je najčešće primjenjivan kod PDR-e ostaje i dalje "off label", zbog sigurnosti i efikasnosti [119]. Monoklonalni fragmenti antitijela ranibizumab (Lucentis) manje molekularne težine, lakše penetrira u retinu iz vitrealnog gela i na taj način postiže jači terapijski učinak. Aptamer pegaptanib (Macugen), topljivi analozi VEGF receptora, VEGF-Trap (Regeneron Pharma-ceuticals), small interfering RNAs (siRNAs) bevasiranib i rapamycin (Sirolimus). Sve češća je primjena rekombinovanog fuzionog proteina afibbercepta (Eylea). Anti-VEGF terapija je ranije odobrena od FDA u tretiranju AMD i okluzije grane vene centralis retine (RVO), ali se intenzivno koristi i kod DME-a, PDR-e i neovaskularnog glaukoma [120, 121].

Anti-VEGF grupa lijekova blokira receptore za VEGF-e, koji učestvuju u povećanju vaskularnog permeabiliteta oštećenjem endotelijalnih proteina. Mnogi radovi dokazuju da anti-VEGF smanjuje postoperativno krvarenje u staklovini, a u slučaju trakcionog odignuća retine, minimizira krvarenje tokom delaminacije i disekcije fibrovaskularnih membrana [122, 123]. Otkriće i primjena anti VEGF-a grupe lijekova je značajno promijenilo višedecenijske protokole liječenja DR-e. Ekspanzija primjene anti-VEGF lijekova u obliku intravitrealnih injekcija je na putu da promijeni osnove definicije i modalitete liječenja DR-e. Dosadašnji algoritam izведен iz DCCT/EDIC studije je baziran na cilju da limitira rizik od progresije PDR-e ili CSMO-a, a oba ova stanja zahtijevaju liječenje s ciljem poboljšavanja ili zaustavljanja dalnjeg propadanja vidne oštchine. Međutim najnovija istraživanja, koja su još u razvoju, indiciraju da anti-VEGF injekcije mogu pozitivno preokrenuti DR-u i možda čak povećati perfuziju retine [124].

*Intravitrealni implanti:* Posurdex implant-steroid dexamethason koji je polimer, čijom biodegradaciom u trajanju od 37 dana, dejstvo lijeka se produžuje na 2 ili više mjeseci nakon implantacije. Retisert implant-steroidni implant, koji prolongirano intravitrealno oslobađa malu dozu lijeka do 3 godine. Medidur implant je steroid fluocinolone sa dizajnom za trogodišnje djelovanje i djelovanje za 18 mjeseci. Druga generacija oligonukleotida kao što je iCo-007(52), ozurdex (dexamethason). Napori koji se ulažu u pronalaženju novih lijekova se opravdavaju idejom da se postigne efikasno prolongirano dejstvo lijeka na samom mjestu razvoja patoloških promjena u oku [125].

*Lasersko liječenje DR-e:* LASER (eng. *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) ima široku medicinsku primjenu. U oftalmologiji se koriste uglavnom tri efekta laserske energije: *fotokoagulacija, fotodekompenzacija i fotodisrupcija* [126-131]. Liječenje laserom kod bolesnika sa DR-om je i pored neželjenih efekata zlatni standard u liječenju tokom više od tri decenije [132, 133]. Dijabetička retinopatija je najčešća indikacija za primjenu lasera [134]. Značaj lasera dokazan je činjenicom da se primjenom LFK-e, rizik od sljepila značajno smanjuje kod pacijenata sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom, pa je zbog toga razloga standardni način liječenja PDR-e [135]. Laser fotokoagulacijom se dobija termički efekat povećanjem temperature u mjestu fokusiranja laser zrake za 20 stepeni. Ova energija, apsorbovana od strane očnih pigmenata, dovodi do denaturacije proteina tkiva. Klinički je vidljiva kao bjeličasta lezija i pripada tipu opekovina. Standardni način za liječenje PDR-e je primjena PLFK-e. Ovo je jedan od najznačajnijih korisnih učinaka lasera, temelji se na principu isključenja hipoksičnih zona retine koagulaciom i pretvaranje u anoksične zone retine [136]. Za liječenje dijabetičkog makularnog edema laserfotokoagulacijom primjenjuje se više tehnika u zavisnosti od tipa edema. Iako tačan mehanizam nije u potpunosti objašnjen postoji veliki broj istraživanja i teorija koje objašnjavaju korisni učinak lasera u liječenju CSME-a [137]. Iako je koristan učinak lasera nedvosmisleno dokazan, moguće su i komplikacije koje mogu nastati kao posljedica LFK-e retine. Zone oštećenja fotoreceptora i drugih retinalnih ćelija oko LFK-ih ožiljaka, rupture Bruchove membrane, subretinalna fibroza [138]. Horoidalna neovaskularizacija se može javiti kao posljedica ekstenzivne primjene laserske fotokoagulacije, uz značajno oštećenje vidne oštirine. Do pogoršanja vida može doći uslijed atrofije retine sa fotoreceptorma i retinalnim pigmentnom epitelom kao jakim apsorbentom laserske energije ukoliko se laserski ožiljci vremenom povećaju i konfluiraju [139]. Znatno je češće pojava paracentralnih skotoma kao posljedica

konfluencije laserskih pečata. Prolazno pogoršanje kliničke slike CSME-a, sa pogoršanjem vidne oštine može se javiti kao posljedica PLFK-e. Stalnim usavršavanjem aparata za LFK-u pokušavaju se smanjiti potencijalne komplikacije [140].

*Hirurško liječenje* DR-e se primjenjuje onda kada druge metode liječenja ne daju očekivani rezultat. Današnji moderni principi i instrumentacija PPV-e razvijali su se u proteklih 40. godina [141-143].

*Kombinacija hirurškog i farmakološkog liječenja:* jedan od načina liječenja DME-a predstavlja i kombinacija lasera, intravitrelne injekcije steroida i anti-VEGF-a [144]. Ovakav način liječenja je posebno značajan u slučajevima gdje je prisutna PDR-a. Naime u tim slučajevima je indicirana panretinalna fotokoagulacija retine, koja sama po sebi dovodi do najčešće tranzitornog pogoršanja makularnog edema i pada vidne oštine. Jedan od načina da bi se prevenirala ovakva klinička slika jeste grid laserfotokoagulacija makule u prvom tretmanu, a potom PLFK-a u narednom [145]. Drugi protokol preporučuje davanje IVT-a (intravitreal triamcinolone acetonid) ili intravitrealnog davanja anti- VEGF lijekova prije PLFK-e [146 - 148].

#### **1.4.1. Pars plana vitrektomija**

Pars plana vitrektomija je mikrohirurški operativni zahvat koji se primjenjuje za liječenje PDR-e, onda kada laser fotokoagulacija ili farmakološka terapija ne daju rezultate ili gdje je mehanička komponenta očigledna [149]. Primarni cilj PPV-e u slučajevima PDR-e jeste odstranjenje svih vitreoretinalnih trakcija i zamućenog vitrealnog gela, uz izbjegavanje jatrogenih regmatogenih ruptura retine [150]. Vitreo-retinalnim operacijama, se vidna oština kod mnogih pacijenata ne poboljša, već se samo zaustavi napredovanje bolesti. Stalnim napredovanjem nauke poboljšavaju se i vitreoretinalne tehnike, instrumeti i mašine, tako da se ide u pravcu dobijanja što boljeg rezultata [151]. Generalni cilj PPV-e je postići bolju vidnu funkciju kod bolesnika sa uznapredovalom DR-om i bolji kvalitet života [152]. Istraživanja su pokazala da je petogodišnje preživljavanje operisanih zbog DR-e 68-95%, a vidna funkcija iznimno je važna zbog kvaliteta života [153].

#### **1.4.1.1 Indikacije i operativne tehnike PPV-e**

Najčešća patološka stanja na oku zbog kojih se radi PPV-a su: bolesti retine uzrokovane njenim pucanjem i odignućem, zamućenja u CV-u, uzrokovana krvarenjem upalom ili na drugi način koja se ne mogu riješiti primjenom drugih vidova liječenja, proliferativne promjene retine i CV-a uzrokovane PDR-om ili nekom drugom bolešću, povrede oka sa ili bez intrabulbarnih stranih tijela, makularne rupture, epiretinalne membrane i tumori oka [154]. Vitrektomija se primjenjuje i u liječenju makularnog edema kada laserfotokoagulacija ili farmakološka terapija ne daju rezultate ili gdje mehanička komponenta značajno doprinosi edemu. U slučajevima dijabetičke makulopatije najčešće hirurške procedure su: odstranjenje vitrealnog gela, hijaloideje, epiretinalnih membrana, kao i membrane limitans interne (ILM) [155].

Elementarne osnove za hirurško liječenje DR-e su definisane 1990. g. kroz DRVS. Od njenog okončanja prije 25. godina nastao je značajan napredak u hirurškim tehnikama. Primjena širokougaonih sistema za pregled očnog dna, endolaser fotokoagulacija, beševna mikroinciziona vitrektomija i korištenje anti-VEGF-a prije operacije [156,157]. Poboljšanjem dijagnostičkih aparata i ranjom dijagnozom bolesti može se prepostaviti prevalenca kasnih komplikacija dijabetesa koje vode sljepilu, te pravovremeno uraditi PPV-u [158].

Često se u liječenju DR-e primjenjuje kombinovani operativni zahvat pa se uz PPV-u primjenjuje i operacija katarakte fakoemulzifikacijom (PHACO) [159]. Odstranjeni patološki substrat i staklovina se zamjenjuju materijalima za endotamponadu, dok se za endotamponadu najčešće koriste: vazduh, ekspandirajući gasovi 25% sulfur hexafluorid (SF6), 15% perfluoro-propan (C3F8) i silikonsko ulje. Unutrašnja tamponada je neophodna u većini slučajeva sa kombinovanim trakcionim i regmatogenim ablacijama. U kombinovanim slučajevima sa trakcionim i regmatogenim ablacijama, nekada je neophodno koristiti tečnost perfluorocarbon (PFCL), koja može pomoći drenažu subretinalne tečnosti kroz periferne rupture, stabilizaciji i izravnjavanju retine. Perfluorocarbon nekada može kroz periferne rupture ući u subretinalni prostor što se može prevenirati direktnom izmjenom voda –gas. U slučaju reploriferacija ispod tamponade silikonskog ulja potrebno je uraditi dodatno odstranjenje membrana pod silikonskim uljem [150]. Ovo olakšavaju novi sistemi kanila sa valvulama za dodavanje silikona i primjenom bimanuelne tehnike. Instrumentacija kod PPV-e se stalno usavršava, pa je dostupna kao 20, 23, 25 i 27 gauge, dok vitrektomi imaju brzinu

rezanja 7.500-8.000 rezova u minuti, omogućavajući veliku preciznost. Iluminacioni sistemi kao krovna svjetla (chandelier) omogućavaju bimanuelnu tehniku rada [152].

#### **1.4.1.2 Komplikacije pars plana vitrektomije**

Zbog kompleksnosti bolesti i složenosti operativnog zahvata PPV-a operater se susreće sa različitim komplikacijama, koje često mogu biti nepredvidive i mogu se javiti intra i postoperativno [160].

**Intraoperativne komplikacije:** kao visokosofisticiran mikrohirurški zahvat na oku PPV-a nekada može imati značajne intraoperativne komplikacije, a najznačajnije su krvarenja u retini ili ispod retine, rupture- puni defekti retine, retinektomije i retinotomije, krvarenja i odizanja horioideje [161]. Intraoperativne komplikacije PPV-e mogu se svrstati u dvije grupe: 1. komplikacije na konjunktivi-laceracije, rožnici-edem, lensu-katarakta i irisu, koje su individualne i najčešće zavise od operativne tehnike i 2. komplikacije kao što su: glaukom, intraoperativno i postoperativno krvarenje retine, periferne retinalne rupture, gliozu i recidiv proliferacije fibroznog tkiva, urastanje fibrovaskularnog tkiva na mjestima sklerotomija [162]. Intraoperativno krvarenje i intraokularna fibrinska reakcija je vodeća i potencijalno ozbiljna komplikacija PPV-e [163]. Krvarenja najčešće nastaju pri pokušajima odstranjuvanja neovaskularnih membrana i proliferacija, a zapaženo je da nisu apsolutno zavisna od preoperativnog prekida uzimanja antikoagulantne terapije [164]. Jatogene rupture retine kao posteriorne retinalne rupture najčešće nastaju na mjestima adhezija fibrovaskularnih proliferacija i membrana na atrofičnu retinu. One najčešće nastaju odstranjivanjem ovih membrabna, koje uzrokuju trakcione ablacijske retine [165]. Intraoperativni edem rožnice se češće javlja kod dijabetičara zbog abnormalnosti bazalne membrane i smanjenja adhezije epitela. Upotreba viskoelastika smanjuje potrebu za debridmentom epitela u cilju postizanja bolje transparentnosti rožnice i smanjenja perzistirajućih postoperativnih erozija epitela [166].

**Postoperativne komplikacije:** Iako je PPV-a efektivan hirurški tretman mogu se javiti mnogobrojne postoperativne komplikacije, a najčešće su ponovljena krvarenja u vitrealni prostor-vitrealne hemoragije (VH), fibrovaskularna proliferacija (FVP), neovaskularni glaukom (NVG) i trakciona ablacija retine TRD (eng. *tractional retinal detachment*) [167]. Fibrinska reakcija koja se postoperativno može javiti najčešće je tranzitornog karaktera i ona se uglavnom lijeći topikalnom primjenom kortiko-steroida, mada, nekada zahtijeva i primjenu

tkivnog plasminogenog aktivatora (tPA) [168]. Širok je raspon u učestalosti javljanja vitrealnih hemoragija nakon PPV-e (5%- 80%). Vitrealno krvarenje nakon PPV-e se klasificira u rano postoperativno krvarenje u toku prvih nekoliko postoperativnih dana do 3 sedmice postoperativno i kasno postoperativno krvarenje, koje se javlja 1–6 mjeseci postoperativno. Ova komplikacija je češća kod pacijenata kod kojih prije PPV-e nije rađena PLFK-a [169]. Postoperativno krvarenje kod PPV-e može ozbiljno smanjiti najbolje korigovanu vidnu oštrinu BCVA (eng. *best correected visual aquity*) i samim tim smanjiti pozitivan učinak operativnog zahvata [59, 170 ].

Osim podjele VH-e na rane i kasne, VH-e se po težini gradira u tri grupe ili gradusa, prikazano u tabeli br. 2 [110].

Tabela br.2 Gradacija vitrealnih hemoragija po težini (VH)

<b>Gradus</b>	<b>Karakteristike nalaza VH</b>
Gr.1	Umjerena VH-a detalji na fundusu vidljivi
Gr.2	Parcijalna VH-a , vidljiv optički disk i veliki krvni sudovi
Gr.3	Jaka VH-a ,detalji na retini se ne vide, nema crvenog refleksa fundusa

Sekundarni glaukom je jedna od teških komplikacija nakon PPV-e, definisan je povišenjem IOP-a iznad 25 mmHg i više, nekada uz prisustvo neovaskularizacija irisa ili komornog ugla [171]. Postoperativna tranzitorna hipertenzija sa IOP-om od 30 mmHg i više je učestalije, može se javiti u 35% slučajeva. Ova komplikacija ima znatno bolji ishod, te je neophodno terapijski djelovati radi prevencije neuralnog oštećenja [172,173].

Prednja fibrovaskularna hialoidna proliferacija se može javiti kod mlađih dijabetičara sa dugotrajnom hipoksijom, sa učestalošću od 13%, dok su suprahoroidno krvarenje i fibrovaskularna proliferacija na mjestima sklerotomija rjeđe [168, 174, 175]. Posebno teška, mada vrlo rijetka komplikacija, je postoperativno nastali endoftalmitis [176].

## **2. HIPOTEZE**

### **2.1. Radne hipoteze:**

1. Koncentracija vaskularnog endotelijalnog faktora rasta u staklastom tijelu kod ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom, utiče na broj i težinu intraoperativnih i postoperativnih komplikacija pars plana vitrektomije.
2. Koncentracija vaskularnog endotelijalnog faktora rasta u staklastom tijelu kod ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom je različita kod predhodno laser tretiranih u odnosu na laser ne tretirane ispitanike.

### **2.2. Nulte hipoteze:**

- 1a. Koncentracija vaskularnog endotelijalnog faktora rasta u staklastom tijelu kod ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom ne utiče na broj i težinu intraoperativnih i postoperativnih komplikacija pars plana vitrektomije.
- 2a. Koncentracija vaskularnog endotelijalnog faktora rasta u staklastom tijelu kod ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom je ista kod laser tretiranih i laser ne tretiranih ispitanika.

### **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Hipoteze su dokazivane kroz slijedeće ciljeve:

1. Utvrditi uticaj epidemioloških karakteristike ispitanika: starost, pol, postojanje hipertenzije, nefropatije i drugih sistemskih bolesti, na uspjeh operativnog zahvata, kao i na intra i postoperativne komplikacije PPV-e.
2. Utvrditi uticaj dužine trajanja diabetes mellitusa, kao i uticaj dužine vremenskog period od pojave indikacije do izvođenja operativnog zahvata PPV-a, na uspjeh operativnog zahvata, kao i na intra i postoperativne komplikacije PPV-e.
3. Utvrditi efikasnost liječenja bolesti kod ispitanika kroz vrijednosti glikemijskog profila i vrijednosti HbA1C u krvi, te uticaj ovih varijabli na uspjeh operativnog zahvata, kao i na intra i postoperativne komplikacije PPV-e.
4. Utvrditi vrstu i težinu operativnih komplikacija u grupi ispitanika sa i bez provedenog liječenja laser fotokoagulaciom te kontrolnoj grupi, kao i razlike po vrsti i težini operativnih komplikacija između ispitivanih grupa.
5. Utvrditi vrstu i stepen postoperativnih komplikacija prvi postoperativni dan te 1, 3, 6 i 12. mjeseci postoperativno, kao i razliku između ispitivanih grupa i uticaj ovih varijabli na uspjeh operativnog zahvata .
6. Utvrditi uticaj preoperativnog liječenja ispitanika primjenom LFK-e po standardiziranom protokolu (ETDRS) na uspjeh operativnog zahvata PPV-e, kao i na vrstu i stepen operativnih i postoperativnih komplikacija PPV-e.
7. Utvrditi korelaciju preoperativne vidne oštine i postoperativne vidne oštine određivane 1. postoperativni dan, te 1, 3, 6 i 12 meseci postoperativno. Utvrditi korelaciju ove varijable sa uspjehom operativnog zahvata i vrstom i stepenom operativnih i postoperativnih komplikacija PPV-e.

8. Utvrditi korelaciju preoperativne vrijednosti IOP-a i postoperativne vrijednosti 1. postoperativni dan, te 1, 3, 6 i 12 meseci postoperativno. Utvrditi korelaciju ove varijable sa uspjehom operativnog zahvata i vrstom i stepenom operativnih i postoperativnih komplikacija PPV-e.
9. Utvrditi preoperativni skor složenosti kliničke slike (CS), te razliku između grupa i uticaj ove varijable na uspjeh operativnog zahvata, kao i na intra i postoperativne komplikacije PPV-e.
10. Utvrditi vrijednosti VEGF-a u staklastom tijelu, te razliku vrijednosti između ispitivanih grupa i uticaj ove varijabli na uspjeh operativnog zahvata kao i uticaj na nastanak, vrstu i stepen intra i postoperativnih komplikacija PPV-e.
11. Ispitati potencijalnu biomarkersku i prediktorsku ulogu VEGF-a u pojavi, vrsti i stepenu operativnih i postoperativnih komplikacija PPV-e

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1. ISPITANICI**

Istraživanje je provedeno u institucijama Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu na OJ Klinika za očne bolesti i OJ Klinička imunologija. Istraživanje je provedeno na uzorku od 90 ispitanika (90 očiju) u periodu od 2014 - 2016. godine. Kod svih ispitanika su uzeti osnovni podaci kroz anamnističku obradu, kroz za istraživanje posebno pripremljen protokolarni formular, koji sadrži ime i prezime, pol, dob, period liječenja, tip dijabetesa, dužina trajanja dijabetesa, te postojanje drugih bolesti sadržanih kroz inkluzione kriterije. U istraživanje su bili uključeni ispitanici oba pola kod kojih je postavljena indikacija, te urađen operativni zahvat PPV-a. Na osnovu prethodnih kliničkih, laboratorijskih i oftalmoloških ispitivanja kod 60 pacijenata je potvrđena dijagnoza PDR-e kod koje su iscrpljene mogućnosti drugih načina liječenja i jedini preostali način liječenja je PPV-a.

Na osnovu prethodnih kliničkih, laboratorijskih i oftalmoloških ispitivanja ispitanici su svrstani u tri grupe:

- Grupa 1- uključila je 30 ispitanika kod kojih dijagnosticirana PDR-a, indicirana PPV-a, a preoperativno urađena PLFK-a po protokolu ETDRS.
- Grupa 2- uključuje 30 ispitanika kod kojih je dijagnosticirana PDR-a, indicirana PPV-a, a nije predhodno rađena PLFK-a.
- Grupa 3- kontrolna grupa kod koje je postojala absolutna indikacija za operativni zahvat PPV-a, a bolest nije posljedica DM-a, a to su: regmatogene ablacije retine, vitreoretinopatije, makularne rupture i povrede oka.

Uzorak krvi je uzet u okviru rutinskih biohemiskih pretraga, koje su dio protokola u preoperativnoj pripremi ispitanika za operaciju u opštoj anesteziji. Uzorak staklastog tijela za ispitivanje koncentracije VEGF-a je uzet u toku operativnog zahvata PPV-e iz materijala, koji se po operativnom protokolu u cilju liječenja odstranjuje, kao patološki substrat (eliminiše i uništava).

#### **4.1.1. Kriteriji za uključivanje u istraživanje:**

Svi ispitanici su ispunjavali slijedeće inkluzione kriterijume:

- Grupe 1 i 2 čine ispitanici stariji od 18 godina, oba pola, kod kojih je postavljena dijagnoza oboljenja retine i vitreusa PDR-a, koja zahtijeva operativni zahvat PPV-u, a svi drugi načini liječenja su isključeni.
- Grupu 3 čine ispitanici stariji od 18 godina, oba pola, gdje operativni zahvat PPV-a apsolutno indiciran drugim bolestima retine koje nisu posljedica DM-a (regmatogene ablacije retine, vitreoretinopatije, makularne rupture i povrede oka).
- U ispitivanje su bili uključeni samo ispitanici koji su dobrovoljno potpisali Informirani pristanak.

#### **4.1.2. Kriteriji za neuključivanje u istraživanje:**

Kriterijumi koji nisu dozvolili uključivanje ispitanika u istraživanje:

- Ispitanici koji imaju druge bolesti oka: glaukom, uveitis, okluziju arterije centralis retine (OACR) ili okluziju vene centralis retine (OVCR).
- Ispitanici kod kojih je ranije rađena operacija PPV-a.
- Ispitanici koji su intravitrealno ili sistemski dobijali anti-VEGF terapiju, zbog mogućeg uticaja na vrijednosti VEGF u staklovini i očnoj vodici.
- Ispitanici koji nisu bili orjentisani u vremenu, prostoru i prema drugim licima
- Ispitanici kod kojih su subjektivni i objektivni podaci upućivali na postojanje: sistemskih akutnih ili hroničnih upalnih stanja ili malignih neoplazmi
- Ispitanici koji dobrovoljno nisu prihvatali operativni zahvat i nisu potpisali informirani pristanak na operativni zahvat, te da se rezultati dobijeni u toku liječenja mogu koristiti u istraživačke svrhe u skladu sa principima Helsinške deklaracije.

## **4.2. METODE ISTRAŽIVANJA**

Istraživanje je dizajnirano kao prospективно, клиничко i kontrolisano istraživanje. Kod svih ispitanika su urađeni sljedeći oftalmološki testovi: određivanje najbolje korigovane vidne oštine na daljini od 6m pomoću Snellen optotipa, Goldmanova aplanaciona tonometrija, biomikroskopski pregled prednjeg i stražnjeg očnog segmenta, ultrazvuk oka A i B scan.

Nakon provedenih planiranih oftalmoloških testova i dijagnostičkih procedura kod svih ispitanika je urađen operativni zahvat PPV-a i uzet uzorak staklastog tijela za analizu. Svi ispitanici su kontrolisani 1. postoperativni dan, te nakon 1, 3, 6 i 12 mjeseci radi kontrole i praćenja postoperativnog rezultata i postoperativnih komplikacija.

Metod rada: U toku istraživanja su ispoštovani svi principi Helsinške deklaracije. Svi ispitanici su prije uključivanja u istraživanje potpisali informirani pristanak na operativni zahvat te da im je na njima razumljiv način, u prisustvu treće osobe objasnjena priroda, svrha i cilj operativnog zahvata, korist od istog i svi mogući alternativni načini liječenja i prognoza bolesti ukoliko se operativni zahvat ne uradi. Potpisivanjem informiranog pristanka potvrđuju da su upoznati sa mogućim intraoperativnim i postoperativnim komplikacijama, koje mogu umanjiti uspjeh operativnog zahvata ili ugroziti vidnu funkciju i zahtijevati dodatne operativne zahvate ili drugi način liječenja. Potpisivanjem informiranog pristanaka na operativni zahvat, su saglasni da se rezultati dobijeni u toku liječenja mogu koristiti u istraživačke svrhe.

### **4.2.1. Klinički pregled ispitanika**

Svim ispitanicama su upotreboom standardnih laboratorijskih metoda urađene slijedeće laboratorijske pretrage krvi u sklopu preoperativnog programa: diferencijalna krvna slika, hemoglobin, sedimentacija, hematokrit, mineralogram, glukoza, urea, kreatinin i HbA1c. Svi su ispitanici u sklopu preoperativne pripreme bili pregledani od strane interniste, sa procjenom rizika za izvođenje operacionog zahvata. Kod svih ispitanika su evidentirane druge hronične bolesti.

#### **4.2.1.1. Određivanje vidne oštrine**

Najbolje korigovana vidna oštrina je određivana na 6m udaljenosti bez korekcije ili sa odgovarajućom korekcijom pomoću Snellen optotipa. Ukoliko je vidna oštrina manja od 0.1 po Snellenu koristile su se Flugeove kuke. U ispitivanje su uključeni ispitanici sa najmanjom vidnom oštrinom osjećaj svjetla i urednom projekcijom svjetla [177].

#### **4.2.1.2. Biomikroskopski pregled prednjeg segmenta oka**

Biomikroskopski pregled prednjeg očnog segmenta je rađen uz pomoć biomikroskopa upotrebom procjepnog svjetla i odgovarajućeg uvećanja. Za pregled prednjeg i zadnjeg očnog segmenta je korišten standardni biomikroskop sa procjepnim svjetlom (SLIT LAMP:LSL 532S MOD.1449-675.CARL ZEISS MEDITEC AG. JENA, GERMANY).

#### **4.2.1.3. Aplanaciona tonometrija**

Aplanaciona tonometrija po Goldmanu je metoda izbora za mjerjenje intraokularnog pritiska ispitanika. IOP je mjerен baždarenim apl. Goldmannovim tonometrom (HAAG-STREIT, mod.900.4.2.130621.MOLLER-WEDEL.GMbH.SWISS), a dobivene vrijednosti se izražavaju u mmHg. Prije mjerjenja intraokularnog pritiska, pacijentu se ukapava lokalna anestezija i fluorescein. Za mjerjenje pritiska se koristi dezinficirana prizma montirana na glavu tonometra koja se nasloni na rožnicu i aplanira je. Pri tom se koristi kobalt plavi filter za prikaz dva zelena polukruga. Po zakonu Imbert-Fick, intraokularni pritisak je jednak sili koja je potrebna za poravnjanje konstante područja rožnice površina od 3.06 mm. Mjerjenje se vršilo pri prvom pregledu, nakon urađene PPV-e, kao i na kontrolnim pregledima prvi postoperativni dan, te 1, 3, 6 i 12 mjeseci postoperativno.

#### **4.2.1.4. Stereobiomikroskopski pregled očnog dna i fundus fotografija**

Za pregled zadnjeg očnog segmenta je korišten standardni biomikroskop sa procjepnim svjetлом (SLIT LAMP:LSL 532S MOD. 1449-675.CARL ZEISS MEDITEC AG.JENA,GERMANY) uz upotrebu sočiva, kontaktni Volk panfundoskop (ugao sagledavanja očnog dna 120 stepeni) i kontaktna Volk prizma jačine 90D za pregled makularne regije (MAINSTER STANDARD LASER LENS, OCULAR INSTR.BELLEVUE.WA.USA ).

Fundus fotografija: je rađena kod ispitanika kod kojih su bili transparentni optički mediji. Rađena je selektivno i nije uključena u statističku obradu. Rađene je na fundus kamери (FUNDUS CAMERA CF-60 UD, CANON INC. JAPAN). Dobijene fotografije su korištene kao fotodokumentacija, koja se preoperativno i postoperativno analizirala i služila za kontrolu i poređenje nalaza.



a

b

Slika br. 6 a) neproliferativna dijabetička retinopatija b) proliferativna dijabetička retinopatija  
(originalna fotografija, snimljeno u OJ Klinika za očne bolesti UKC Sarajevo).

#### **4.2.1.5. Kvantitativni prikaz složenosti kliničke slike kod PDR-e**

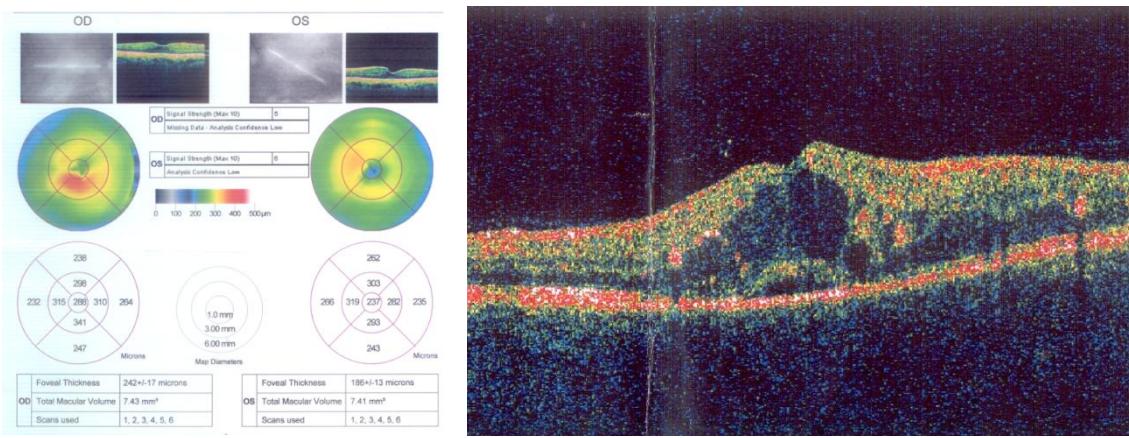
Kvantitativni prikaz složenosti kliničke slike-CS (eng. *complexity score*) izračunava se na temelju radova, koje je prikazao Gregorijan u svojim istraživanjima (40). Promjene na oku se boduju prema nalazu na retini i vitreusu. Fibrovaskularno tkivo u svakom pojedinačnom kvadrantu se računa kao 1 bod. Ukoliko je fibrovaskularno tkivo zastupljeno samo ispred ili samo iza ekvatora onda daje 0 bodova, a ukoliko je u kvadrantu i ispred i iza ekvatora boduje se sa 1 bodom. Prisustvo trakcine ablaciјe retine (TRD) daje 1 bod, a prisustvo DR-e i regmatogene ablaciјe retine (RRD) daje 2 boda. Odsustvo ablaciјe stražnjeg vitreusa u makuli (PWD) daje 1 bod. Ukoliko hemoftalmus onemogućava vizuelizaciju i evaluaciju nalaza na fundusu, CS se izračunava na osnovu ultrazvučnog nalaza i intraoperativnog nalaza nakon odstranjenja krvi iz CV-a [167].

Tabela br. 3 Kvantitativni prikaz složenosti kliničke slike-CS (eng. *complexity score*) biomikroskopskog nalaza na očnom dnu

<b>CS bodovi</b>	<b>Karakteristike nalaza</b>	<b>Zbir bodova</b>
<b>1 bod</b>	Neovaskularizacija retine i/ili vitrealno krvarenje u svakom pojedinačnom kvadrantu	
	Fibrovaskularno tkivo u svakom pojedinačnom kvadrantu	
	Prisustvo trakcine ablaciјe retine (TRD)	
	Odsustvo ablaciјe stražnjeg vitreusa u makuli (PWD)	
<b>2 boda</b>	Prisustvo regmatogene ablaciјe retine (RRD) i TRD	

#### 4.2.1.6. Optička koherentna tomografija retine

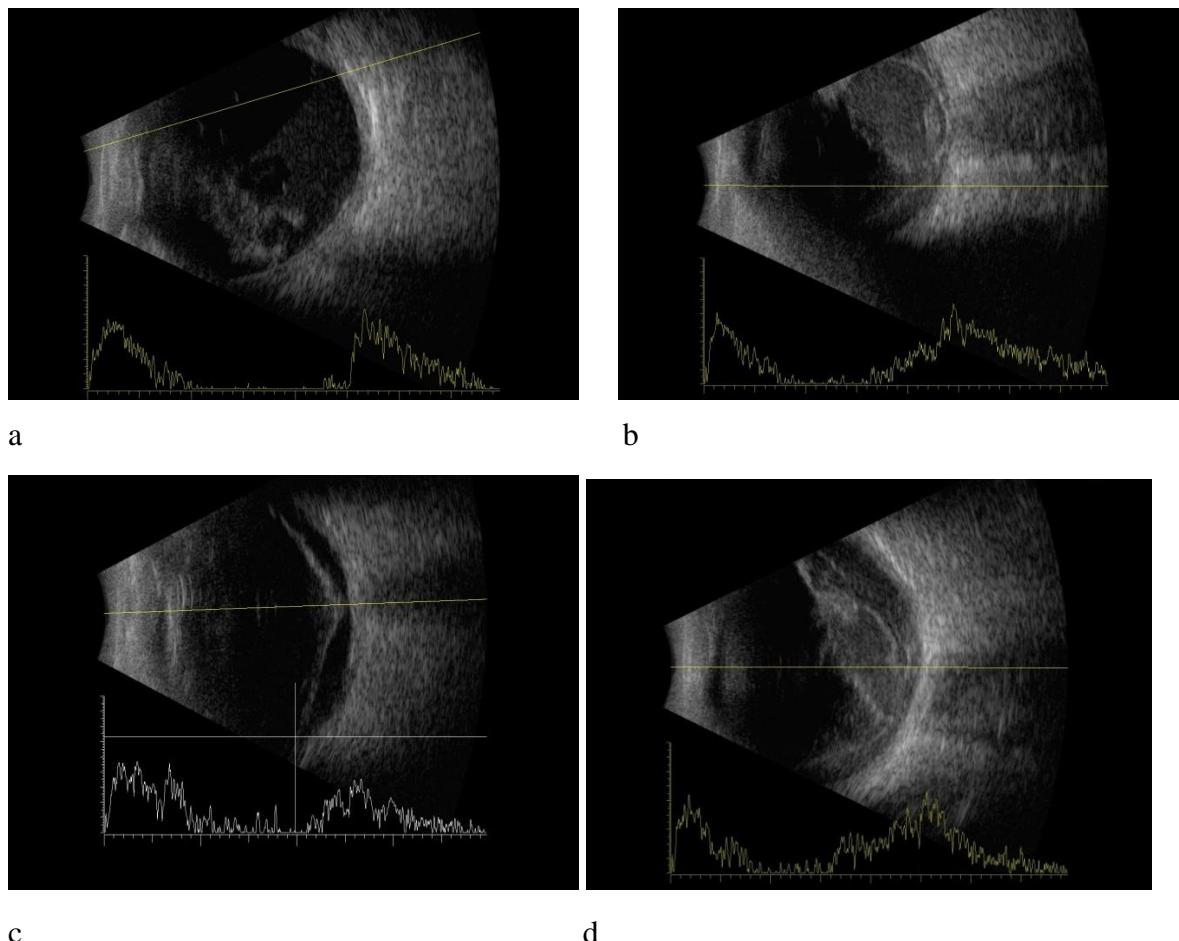
Ova dijagnostička procedura je rađena samo kod ispitanika koji su imali transparentne optičke medije i jasnu indikaciju za ovaj pregled. Indikacija je uključivala ispitanike kod kojih je u sklopu bolesti postojala komponenta koja se nije mogla objasniti stereobiomikroskopskim pregledom tj. nije bila jasno vidljiva mehanička komponenta, kao što je trakciona ablacija retine-TRD (eng.*tractional retinal detachment*), epiretinalne membrane (ERM) ili krvarenja u vitrealni prostor-VH (eng. *vitreal haemorrhage*) . Koherentna tomografija retine (OCT) snimak u ovim slučajevima može razjasniti razloge smanjenja vidne oštine kao što su: CME, promjene u senzornoj retini, Bruhovoj membrani , pigmentnom retinalnom epitelu i horiokapilarisu. Koherentna tomografija retine je rađena kod svih ispitanika na aparatu (STRATUS OCT. MODEL 3000. CARL ZEISS , MEDITEC , JENA GERMANY). Analiza OCT-e snimka je rađena kod svih ispitanika kojima je snimak uraden i njime prikazane promjene u horioretini kod ispitanika kod kojih je postojala sumnja na DME (Slika br. 7)



Slika br. 7. Potpuno razvijeni cistoidni edem makule, koji zahvata cijelu debljinu retine uz atrofiju retinalnog tkiva, a) kvantitativna, b) kvalitativna analiza dijabetičke retinopatije (originalna snimak, snimljeno u OJ Klinika za očne bolesti UKC Sarajevo orginalni snimak)

#### 4.2.1.7. Ultrazvučni pregled oka

Kod svih ispitanika preoperativno je urađen ultrazvučni pregled oka sa printanim snimkom u kabinetu za ultrazvuk Klinike za očne bolesti KCUS-u. Pregled se radi preko zatvorenih očnih kapaka u ležećem položaju ispitanika. Oko se pregleda u četiri standardna meridijana. Snimci su dokumentovani u istoriji bolesti ispitanika i analizirani: topografskom, kvantitativnom i kinetičkom ehografijom. Ultrazvučni pregled je urađen na ultrazvučnom aparatu (EchoScan, Mod. US-3300, IEC 601, CLASS I, TYPE B, NIDEK CO.,LTD. GAMAGORI, AICHI, JAPAN), a ultrazvučni snimak je printan na aparatu (MITSUBISHI VIDEO COPY PROCESSOR, MOD. P6IE, JAPAN).



Slika br. 8 Ultrazvučni nalaz različitih stadija PDR-e (originalni snimak, snimljeno u OJ Klinika za očne bolesti UKC Sarajevo); a) PDR-a sa hemoftalmusom, b) PDR-a sa fibrovaskularnim proliferacijama, c) PDR-a sa trakcionom ablaciom retine, d) PDR-a sa hemoftalmusom, fibrovaskularnim proliferacijama i trakcionom ablaciom retine.

## **4.2.2. Operativne procedure**

### **4.2.2.1. Operativna procedura laser fotokoagulacije retine**

Laser fotokoagulacija je kod naših ispitanika rađena preoperativno u grupama sa PDR-om. Za preoperativnu LFK-u korišten je aparat za laser fotokoagulaciju (Diode Laser – VISULAS 532S, talasne dužine 532 nm, Carl Zeiss, Austrija). Preoperativno su svim ispitanicima ukapane kapi za širenje zjenice Sol. Neosynephrini- POS 10% do postizanja zadovoljavajuće midrijaze.

U preoperativnoj pripremi svim ispitanicima je primijenjena lokalna topikalna anestezija Sol. Tetracaini 1%, tri puta u razmaku od po 5 minuta. Laser fotokoagulacija je izvedena sistemom sa biomikroskopom (laserska energija se odašilje na očno dno pomoću posebnog adaptera inkorporiranog u biomikroskopu). Za sagledavanje očnog dna i fokusiranje laserske energije je korištena kontaktna leća Volk panfundoskop (ugao sagledavanja očnog dna 120 stepeni).

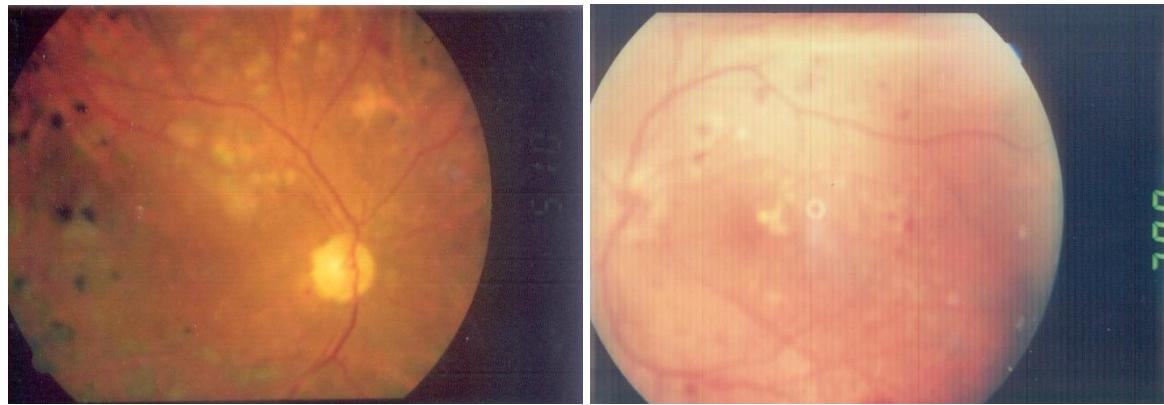
PLFK-a kod svih ispitanika grupe 1 preoperativno je urađena po protokolu ETDRS. Pan retinalna laser fotokoagulacija (PLFK) podrazumijeva da je u više seansi laser pečatima prekrivena cijela retina izuzev makularne regije, najčešće se apliciraju pečati veličine 300 mikrometara, uz ekspoziciju od 150 ms, snagom do vidljive bjeličaste reakcije retine, dok je broj LFK-ih pečata najčešće više od 3000.

Intraoperativno je rađen endo-LFK-a laser aparatom, koji je integriran i sastavni je dio maštine za vitrektomiju. Intenzitet LFK-e i broj pečata su se razlikovali po grupama.

U grupi pacijenata sa DM-om bez PLFK-e intraoperativno rađena puna PLFK-a u cilju zaustavljanja dalje progresije PDR-e. Aplicirali su se LFK-i pečati veličine 300 mikrona, uz ekspoziciju od 150 ms, snagom do vidljive bjeličaste reakcije retine uz laseriranje cijela retina izuzev makularne regije.

U grupi PDR-a sa PLFK-om samo je rađena dopuna LFK-e ili laseriranje mesta sa intraoperativnim komplikacijama kod disekcije membrana ili jatrogenih ruptura retine.

U kontrolnoj grupi LFK-a je rađen radi stvaranja horioretinalnih adhezija na mjestu ruptura retine ili preventivno za obezbjeđenje adhezija predhodno odignute retine.



a

b

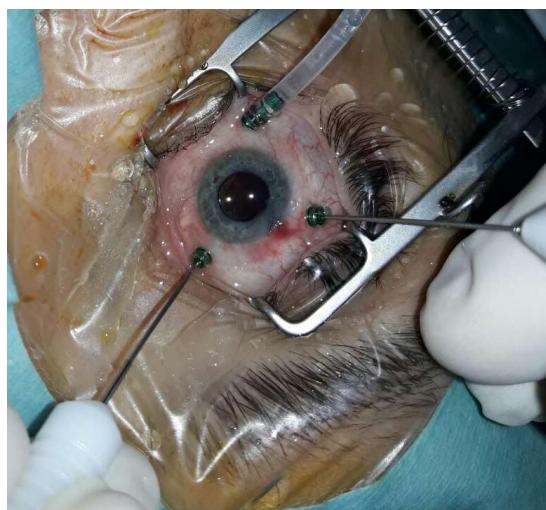
Slika br. 9. a) Panretinalna laserfotokoagulacija, b) grid laserfotokoagulacija (originalna fotografija, snimljeno u OJ Klinika za očne bolesti UKC Sarajevo)

#### **4.2.2.2. Operativna procedura pars plana vitrektomija**

Operativni zahvat PPV-a je urađen kod svih ispitanika u operacionoj sali Klinike za očne bolesti KCUS. Operativni zahvati su rađeni u lokalnoj potenciranoj retrobulbarnoj anesteziji ili u opštoj endotrahealnoj anesteziji (OET) uz upotrebu aparata za anesteziju (Drager, Primus REF860380-22.SNARUN- 0168, Drager Medical, AG & Co. KGaA, 23542 Lubeck, Germany). Svi operativni zahvati su urađeni uz pomoć operacionog mikroskopa (Carl Zeiss, OPMI VISU 200, 0000000-1179-101. CARL ZEISS MEDITEC AG. JENA, GERMANY). Za vizualizaciju očnog dna se koristio sistem biom (BIOM, OCULUS GmbH, D-35582 Wetzlar, Germany). Operativni zahvati PPV-a su rađeni standardnom 20G na aparatu Millenium ili 23G na aparatu Stellaris PC prema operativnom protokolu.

Operativni postupak: nakon uvođenja ispitanika u anesteziju slijedi hirurška dezinfekcija pri čemu se operativno polje hirurški čisti tri puta sa Sol. Povidon 10%, potom se konjunktivalni sakus ispire sa Sol. Povidoni 3%, a operativno polje se izoluje sterilnom zaštitom. Nakon toga se radi ispiranje konjunktivalnog sakusa sa Sol. NaCl 0.9% , te prepariranje i peritomija konjunktive na 3,5 mm ili 4 mm od limbusa, zavisno da li je rijeć o fakičnom ili afakičnom oku. Sklerotomije se pozicioniraju iznad i ispod hvatišta lateralnog pravog mišića i iznad medijalnog pravog mišića. Termokauterom se uradi hemostaza sklere na mjestima planiranih sklerotomija, uradi se sklerotomija vitreo retinalnim nožem-MVR (eng. *myringo blades vitreoretinal knife*) nožem 19 G/Trokar 23G ispod lateralnog pravog mišića, postavi sutura vycril 7-0. Uvede se infuziona kanila za irigaciju kod PPV-e bez otvaranja infuzionog puta, hladnim se svjetлом provjeri pozicija kanile u CV-u i privremenom suturom pričvrsti za skleru. Urade se sklerotomije iznad horizontalnih pravih mišića, te se kroz lijevu uvede hladno svjetlo, a kroz desnu vitrektom. Postavi se biom i uradi se inspekcija staklastog tijela i retine. U daljem toku se rade sve potrebne hirurške manipulacije, koji klinički nalaz na retini zahtijeva (odstranjivanje patoloških struktura: proliferacija, membrana, krvi, stranih tijela i dr.). U pojedinim slučajevima može se dodatno uraditi i uklanjanje unutrašnje limiting membrane (ILM) uz upotrebu boje za retinu, kao i neophodne retinotomije u slučajevima izražene kontrakcije retine kombinovane sa proliferativnom vitreoretinopatijom (PVR). Prema operativnom protokolu i kliničkom nalazu radi se selektivno endo laserfotokoagulacija i interna tamponada retine vazduhom, ekspandirajućim gasom SF6, C3F8 ili silikonskim uljem. Sklerotomije se zašiju koncem vicryl 7-0, zašije se

konjunktiva, te se aplicira injekcija antibiotika Gentamicin subkonjuktivalno. Konjunktivalni sakus se ispere sa Sol. 3% NaCl, ukloni blefarostat, zatvore kapci i oko pokrije sterilnim zavojem. Postupak kod 23G PPV se razlikuje u tome što se samozatvarajuće sklerotomije prave uvođenjem kanile sa valvulom (troakar) pod uglom 30-45 stepeni, a nakon urađene operacije sklerotomije se ne ušivaju, već se uradi termokauterizacija mesta perforacije konjunktive. Svi operativni zahvati su snimljeni kamerom inkorporiranom u operacioni mikroskop i čuvaju u obliku video zapisa kao foto dokumentacija.



a



b

Slika br. 10 a) Tri port pars plana vitrektomija b) izgled fundusa gledano kroz biom, prije započinjanja vitrektomije (originalna fotografija, snimljeno u OJ Klinika za očne bolesti UKC Sarajevo)

Kvantitativni prikaz složenosti operativnog zahvata CofS (engl. *parameter of the complexity of the surgery*) je definisan intraoperativnim komplikacijama tako što su evidentirane i upisivane u tabelu [180].

Tabela br. 4. Kvantitativni prikaz složenosti operativnog zahvata

Parametri složenosti operativnog zahvata			Broj
Tupa disekcija membrana	Da	Ne	
Oštra disekcija membrana	Da	Ne	
Intraoperativno krvarenje koje se zaustavlja podizanjem infuzije ili pritiskom tupim instrumentom	Da	Ne	
Intraoperativno krvarenje koje se zaustavlja upotrebom dijatermije	Da	Ne	

#### **4.2.2.3. Procedura uzimanja, obrade i čuvanja uzorka**

Postupak za uzimanje uzorka staklovine: Staklovina – corpus vitreus (CV) je uzeta u toku izvođenja operativnog zahvata PPV-e. Uzima se u sterilnim uslovima u toku izvođenja operativnog zahvata PPV-a. Kolekcija se vrši u posebnom spremniku (silikonska tuba) zapremine 1ccm, koji je originalno dizajniran za potrebe ovog istraživanja, a postavljen je u aspiracioni put vitrektoma između vitrektora i kasete za kolekciju fluida, koji se operativno odstranjuju iz oka. Uzima se 0,5 – 1 ccm nerazrijeđenog CV-a, prije otvaranja infuzionog puta. Materijal koji se istražuje uzima se iz cjelokupnog CV-a, koji se operativno odstranjuje i uništava. Uzeti uzorak CV-a se centrifugira, hitno zamrzava i čuva u frižideru zamrznut na temperaturi -80 C, nakon čega se iz istog određiva nivo VEGF-a.



(Slika br. 11.) Aparatura i instrumentarij za uzimanje vitreusa za istraživanje (originalna fotografija, snimljeno u OJ Klinika za očne bolesti UKC Sarajevo)

#### **4.2.2.4. Procedura za određivanje endotelnog faktora rasta**

Koncentracija VEGF u staklastom tijelu se određivala Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) testom. Svi postupci su rađeni u laboratorijama OJ Klinička imunologija KCUS. Kvantitativne vrijednosti koncentracije VEGF u staklastom tijelu su snimljene i korištene u statističkoj obradi. Za određivanje vrijednosti VEGF u staklovini koristio se Qvantikine ELISA originalni set (kataloški broj: DVE00, SVE00 i PDVE00).

### **4.3. Postoperativni pregledi**

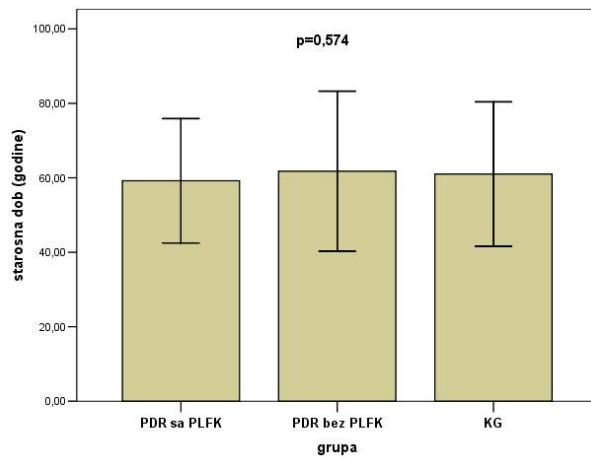
Svi ispitanici su imali kontrolne preglede prvi postoperativni dan, te nakon 1, 3, 6 i 12 mjeseci postoperativno. Na kontrolnim pregledima su praćeni svi parametri koji su ispitivani i preoperativno, te evidentirane i klasificirane postoperativne rane i kasne komplikacije. Svi ovi podaci su statistički obrađeni. Ujedno su nalazi postoperativnih pregleda prema indikacijama upućivali na dodatno konzervativno i hirurško liječenje ukoliko je bilo potrebno.

### **4.4. Statistička obrada podataka**

Rezultati su obrađeni standardnim statističkim metodama, koristeći računarski program Excel (Microsoft Office Excel 2010) i SPSS računarski program za statističke analize (*SPSS-Statistical Package for Social Sciences*) verzija 21.0. Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost (X) i standardna greška aritmetičke sredine (SEM), te kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila). Za testiranje značajnosti razlike u odstupanju od normalne distribucije koristio se Shapiro-Wilkov test. Rezultati su analizirani ANOVA testom za varijable koje su ispunjavale uslove za primjenu, odnosno odgovarajućim neparametrijskim testovima (Kruskal-Wallis test i Mann-Whitney U test) za varijable kod kojih je utvrđena nepravilna distribucija. Za zavisne varijable koje su pratile normalnu raspodjelu korišten je ANOVA test za ponovljena mjerena. Za zavisne varijable koje nisu pratile normalnu raspodjelu korišteni su Wilcoxon test ili Friedmanov test zavisno od broja ponovljenih mjerena. U analizi zavisnosti između kategorijskih varijabli korišten je Hikvadrat test, odnosno Fisherov egzaktni test. Binarna logistička regresija je urađena da bi se pokazalo kako promjenjive varijable mogu uticati na pojavu komplikacija PPV-e. Stepen korelacije određen je metodom po Pearsonu, odnosno Spermanu. Specifičnost i senzitivnost potencijalnih markera bolesti i pojavljivanja komplikacija PPV-e ispitivana je ROC krivom. Vrijednost  $p<0,05$  je uzeta kao statistički signifikantna.

## 5. REZULTATI

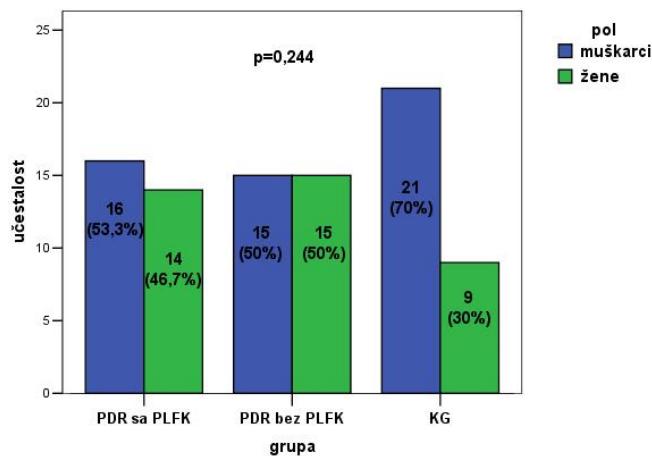
### 5.1 Rezultati varijabli koje karakterišu preoperativni nalaz i karakteristike ispitanika



**Slika 12. Starosna dob ispitanika**

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija ( $x \pm SD$ );  $p$  – vjerovatnost; PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ ); PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ ); KG-a – kontrolna grupa ( $n=30$ )

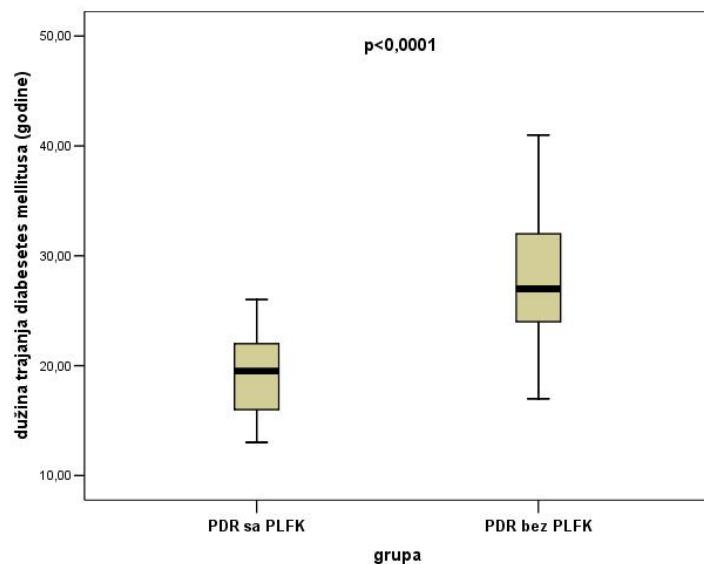
Starosna dob kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om je iznosila  $59,20 \pm 8,35$  godina, kod grupe ispitanika PDR-a bez PLFK-e  $61,76 \pm 10,75$  godina, dok u kontrolnoj grupi  $61,0 \pm 9,70$  godina. Nije utvrđena značajna razlika u starosnoj dobi ispitivanih grupa ( $p=0,574$ ) (Slika 12).



**Slika 13. Polna distribucija ispitanika ispitivanih grupa**

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti ( $N$ ), te kao procentualna vrijednost (%);  $p$  – vjerovatnost; PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ ); PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ ); KG-a – kontrolna grupa ( $n=30$ )

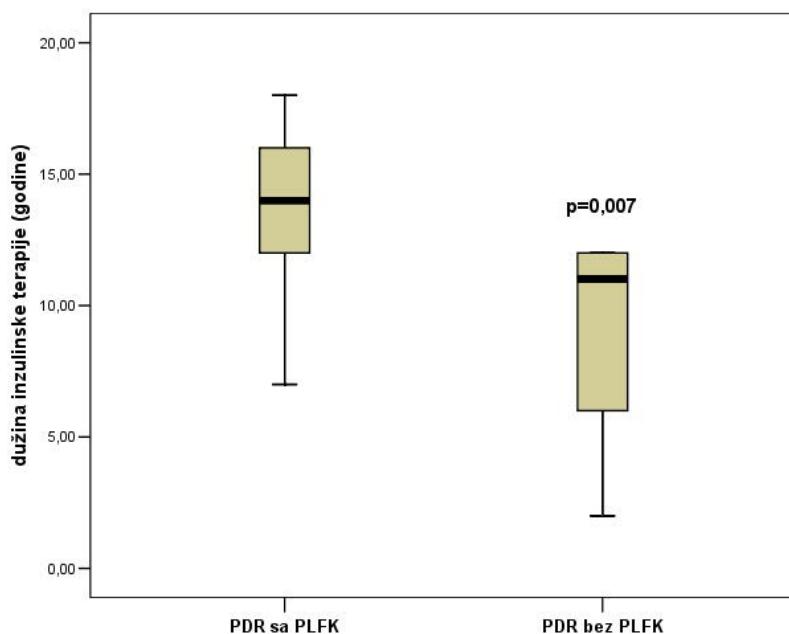
Nije utvrđena statistički značajna razlika u polnoj distribuciji između ispitanika ispitivanih grupa ( $p=0,244$ ) (Slika 13).



**Slika 14. Dužina trajanja diabetes mellitusa u grupi ispitanika sa PDR-om sa i bez PLFK-e**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila),  $p$  – vjerovatnost; PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su lječeni fotokoagulacijom ( $n=30$ ).

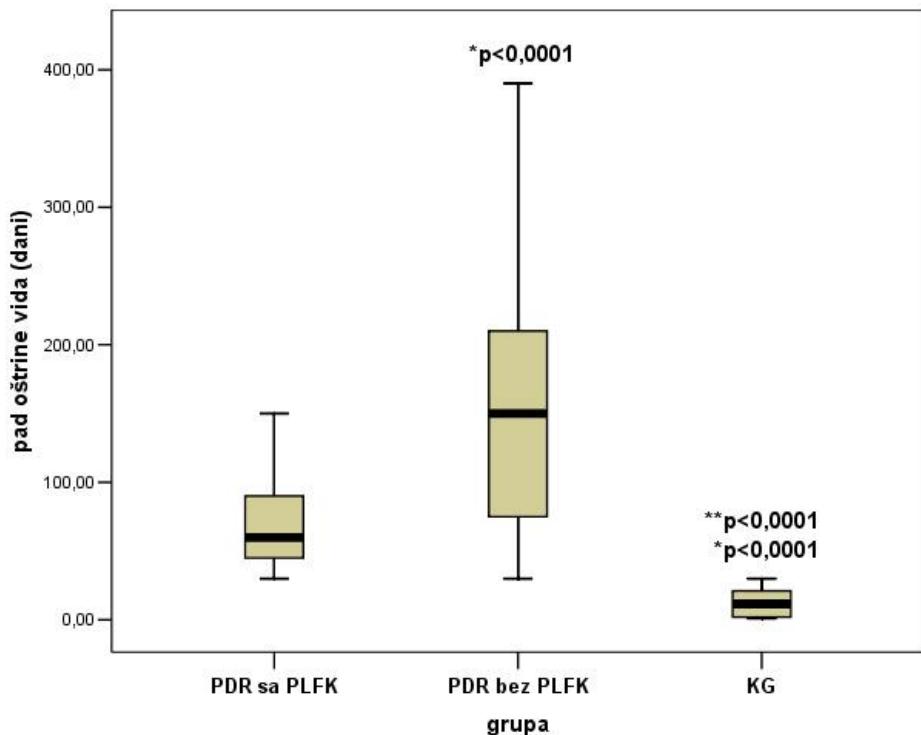
Dužina trajanja diabetes mellitusa kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e je iznosio 27 godina (23,5-32) i bio je statistički značajno duži od dužine trajanja diabetes mellitus kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om 19,5 godina (16-22,25) ( $p<0,001$ ) (Slika 14).



**Slika 15. Dužina trajanja inzulinske terapije kod ispitanika sa PDR-om sa i bez PLFK-e**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila), p – vjerovatnost; PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30); PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

Dužina trajanja inzulinske terapije kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om je iznosila 14 godina (11,75-16,25) i bila je duža od inzulinske terapije ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 11 godina (6-17) (p=0,007) (Slika 15.)



**Slika 16. Vrijednost vremenskog perioda pada vidne oštrine (BCVA) od nastanka indikacije za operativni zahvat PPV-a do izvođenja operativnog zahvata kod ispitanika ispitivanih grupa**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila), p – vjerovatnost; PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno tretirani laser fotokoagulacijom (n=30); PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno tretirani laser fotokoagulacijom (n=30); KG-a – kontrolna grupa (n=30); BCVA – eng. best corrected visual aquity, najbolje korigovana vidna oštrina; \*u odnosu na grupu PDR-a sa PLFK-om; \*\* u odnosu na grupu PDR-a bez PLFK-e

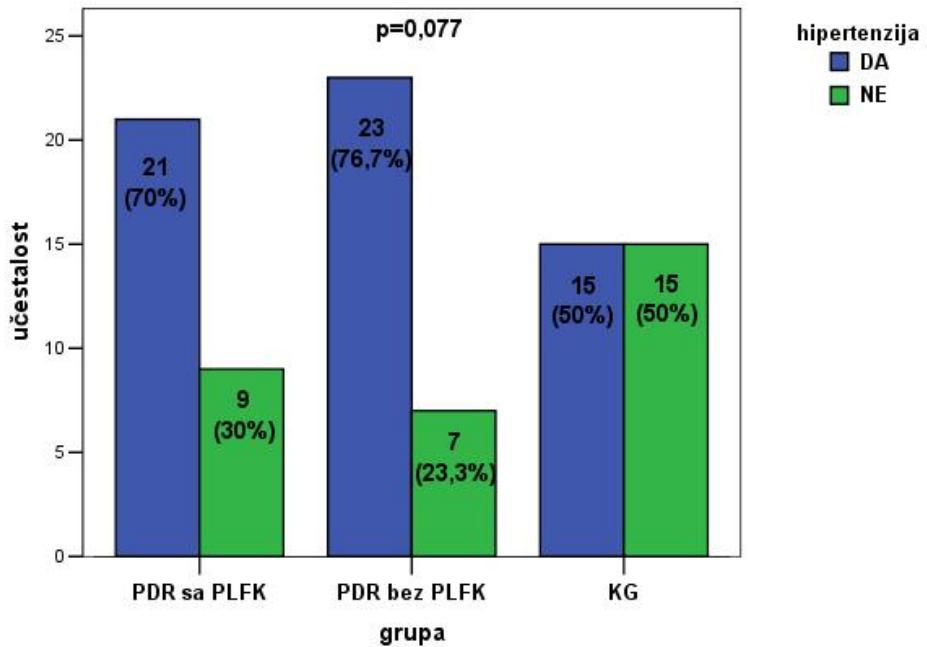
Vremenski gledano najduži period smanjenja BCVA u toku čekanja na operativni zahvat imali su ispitanici sa PDR-om bez PLFK-e 150 dana (75-210) i bio je statistički značajno duži u odnosu na period smanjenja BCVA ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om 60 dana (45-97,5) ( $p<0,0001$ ), kao i od kontrolne grupe 11,5 dana (2-21) ( $p<0,0001$ ). Značajno duži period smanjenja BCVA imali su ispitanici sa PDR-om sa PLFK-om u odnosu na kontrolnu grupu ( $p<0,0001$ ). (Slika 16)

**Tabela 5. Laboratorijski parametri ispitanika prikazani po grupama**

Varijabla	Grupa PDR+PLFK (n=30)	Grupa PDR bez PLFK (n=30)	KG (n=30)	P
Broj eritrocita/L	4,6 (4,1-4,87)	4,11 (3,8-4,6)	4,1 (3,35-5,76)	=0,636
Broj leukocita/L	6,6 (4,8-6,8)	6,6 (5,4-9,6)	5,8 (4,95-7,95)	=0,221
Sedimentacija eritrocita (mm)	11 (9-18)	18 (11-32,25)	16 (9,5-17,5)	<b>=0,005</b>
HbA1C (%)	7 (6,6-7,7)	9,8 (8,85-11)	6,9 (6,45-7,05)	<b>&lt;0,001</b>
Glukoza (mmol/L)	8,25±1,96	10,08±3,43	6,09±1,25	<b>&lt;0,001</b>
Urea (μmol/L)	6 (4,9-7,7)	7,1/6,3-8,95)	6,6 (5,3-8,45)	<b>=0,031</b>
Kreatinin (μmol/L)	71 (64-99)	112 (73-141,5)	83 (58,5-269)	<b>=0,007</b>

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila), te kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ( $x \pm SD$ );  $p$  – vjerovatnost; PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ ); PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ ); KG-a – kontrolna grupa ( $n=30$ )

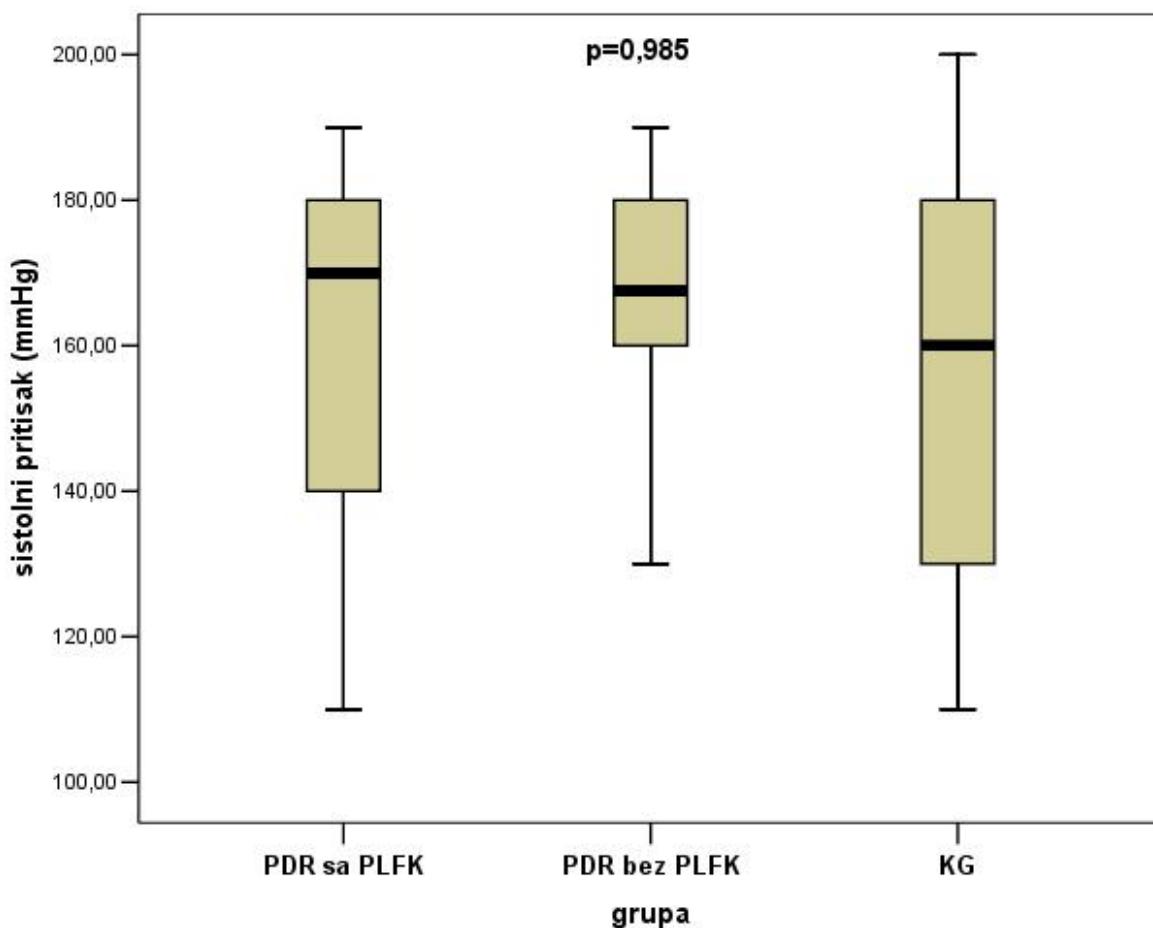
Sedimentacija eritrocita, nivo HbA1C, nivo glukoze u krvi, te vrijednost uree i kreatinina u krvi statistički se značajno razlikovali između ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e i grupa KG-a ( $p<0,05$ ), dok broj eritrocita i broj leukocita se nije značajno razlikovalo između ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e i grupa KG-a ( $p=NS$ ).



**Slika 17. Zastupljenost hipertenzije kod ispitanika prikazano po ispitivanim grupama**

Rezultati su prikazani kao apsolunte vrijednosti (N), te kao procentualna vrijednost (%) p – vjerovatnost  
*PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotoagulacijom (n=30) PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotoagulacijom (n=30) KG-a – kontrolna grupa (n=30)*

Najveća učestalost prisustva hipertenzije bila je u grupi PDR-a bez PLFK-e i iznosila je 76,3%, dok najmanja kod ispitanika kontrolne grupe i iznosila je 50,0 %. U grupi PDR-a sa PLFK-om hipertenzija je bila prisutna kod 70% ispitanika. Utvrđena razlika u prisustvu hipertenzije između ispitivanih grupa nije bila statistički signifikantna ( $p=0,077$ ) (Slika 17).



**Slika 18. Sistolni krvni pritisak kod ispitanika ispitivanih grupa**

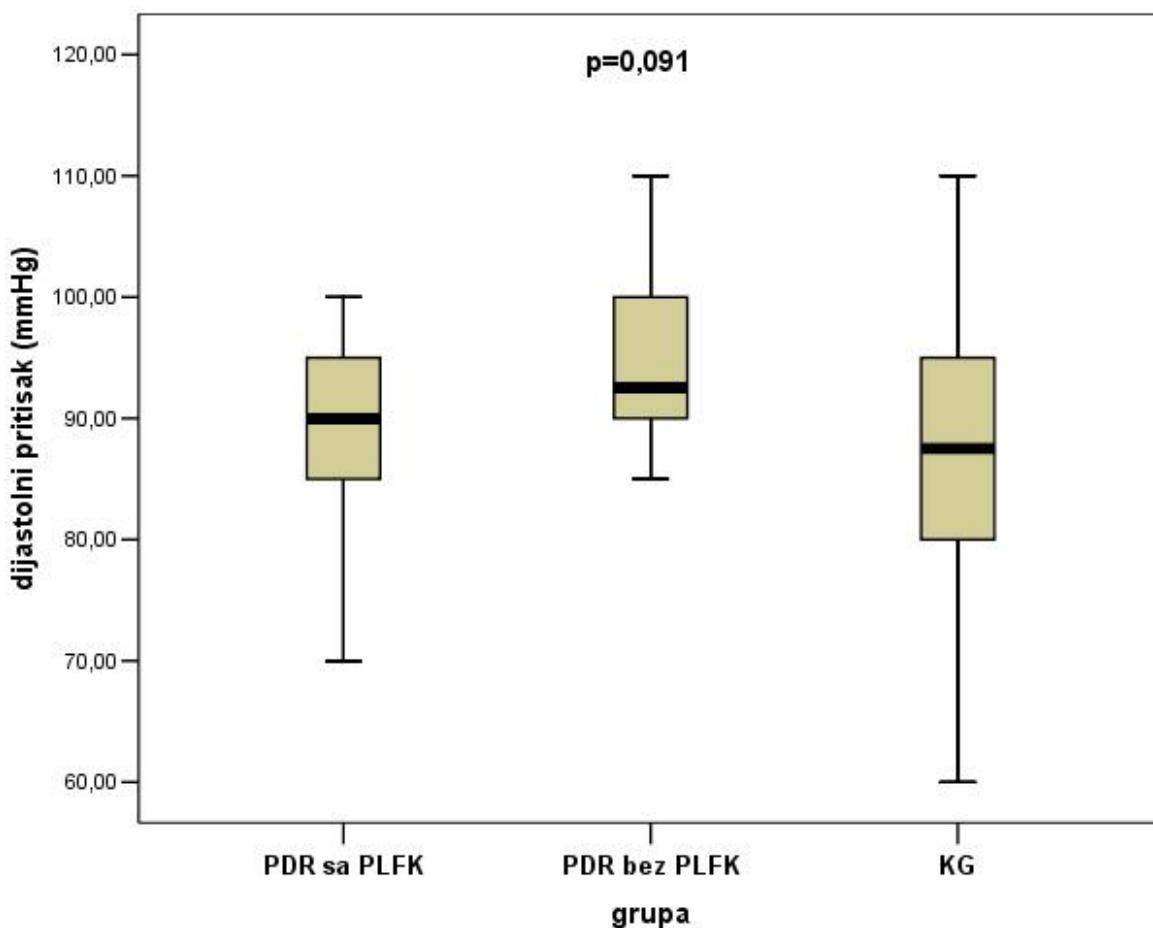
Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila),  $p$  – vjerovatnost;

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ );

PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

KG-a – kontrolna grupa ( $n=30$ )

Sistolni krvni pritisak je bio najveći kod ispitanika grupe PDR-a sa PLFK-om i iznosio je 170 (140-180) mmHg, dok najniži u kontrolnoj grupi 160 (130-180) mmHg. U grupi ispitanika PDR-a sa PLFK-om je iznosio 167,5 (155-180) mmHg. Razlika u vrijednostima sistolnog krvnog pritiska između ispitivanih grupa nije bila statistički značajna ( $p=0,985$ ) (Slika 18).



**Slika 19. Dijastolni krvni pritisak kod ispitanika ispitivanih grupa**

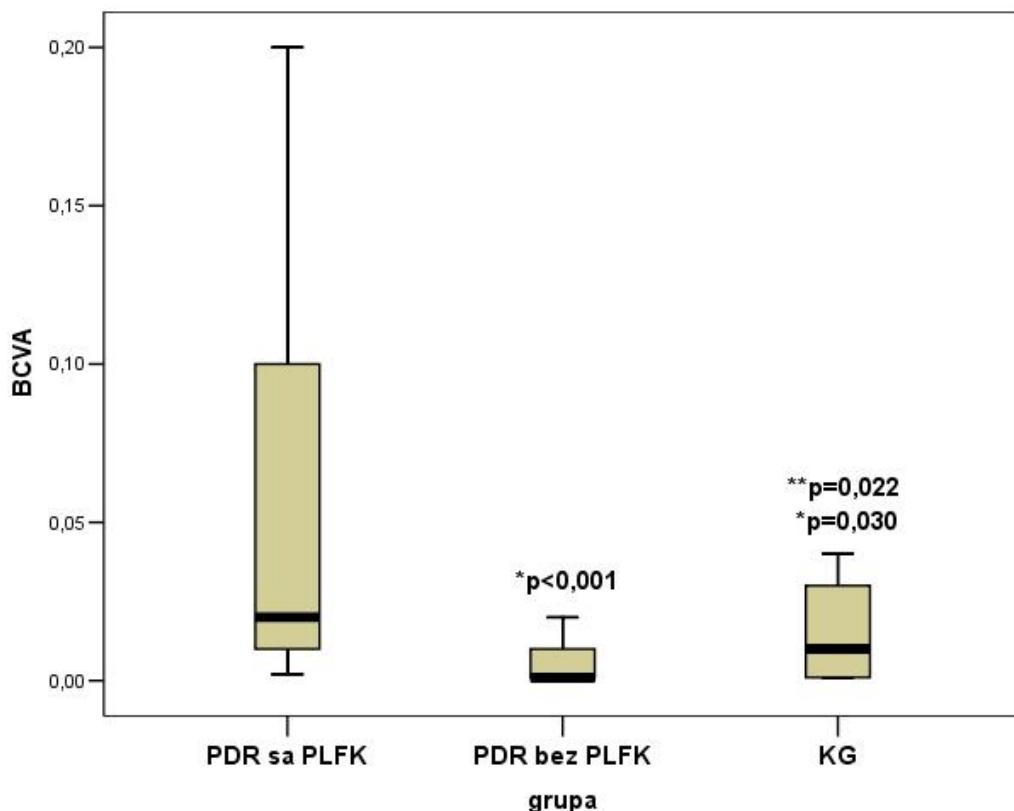
Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila),  $p$  – vjerovatnost;

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

KG-a – kontrolna grupa ( $n=30$ )

Dijastolni krvni pritisak je bio najveći kod ispitanika grupe PDR-a bez PLFK-e i iznosio je 90 (88,75-100) mmHg, dok najniži u kontrolnoj grupi 87,5 (80-96,25) mmHg. U grupi ispitanika PDR-a sa PLFK-om je iznosio 90 (83,75-95) mmHg. Razlika u vrijednostima dijastolnog krvnog pritiska između ispitivanih grupa nije bila statistički značajna ( $p=0,091$ ) (Slika 19).



**Slika 20. Preoperativne vrijednost najbolje korigovane vidne oštrine (BCVA) kod ispitanika ispitivanih grupa**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila),  $p$  – vjerovatnost;

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni aser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

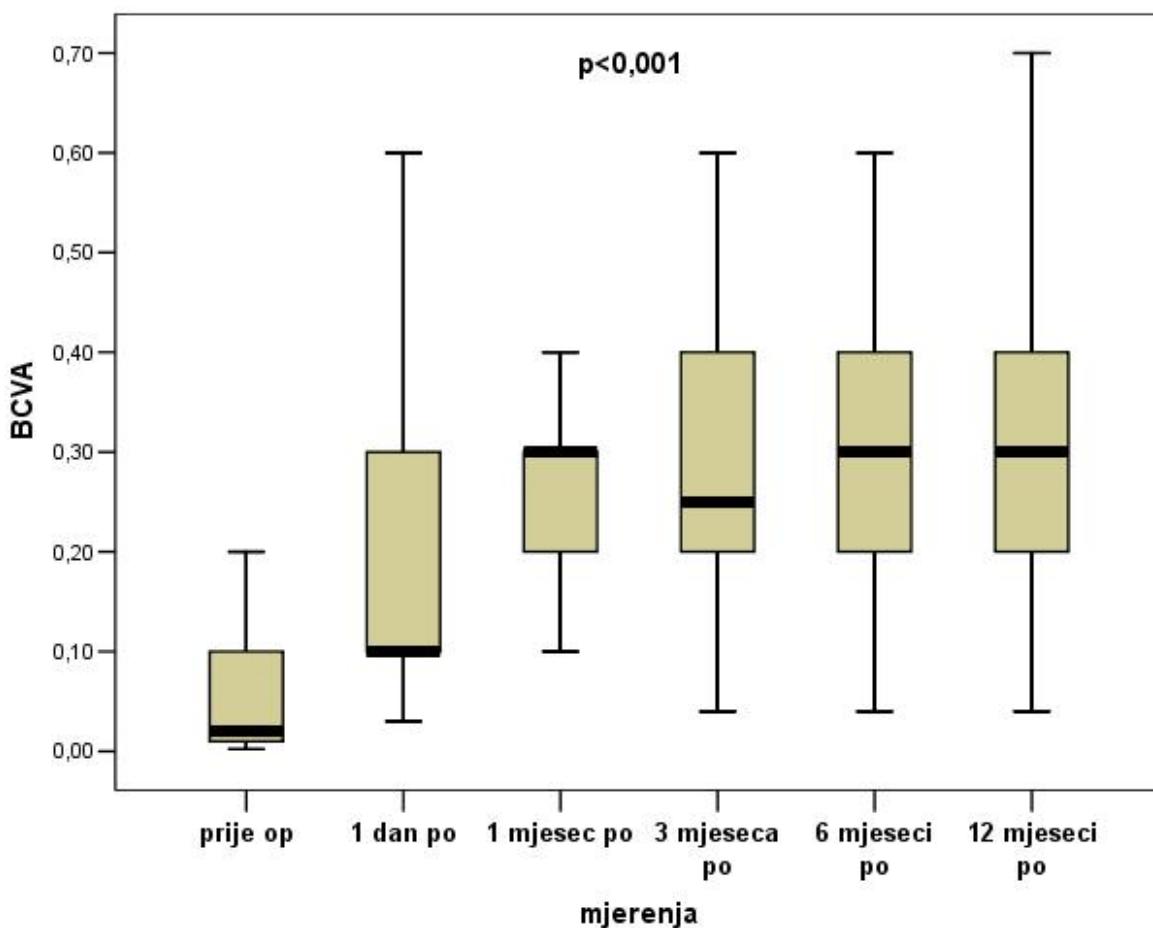
KG-a – kontrolna grupa ( $n=30$ )

BCVA – eng. best corrected visual ucuity, najbolje korigovana vidna oštrina

\*u odnosu na grupu PDR-a sa PLFK-om

\*\* u odnosu na grupu PDR-a bez PLFK-e

Najniža vrijednost BCVA bila je u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 0,001 (0,001-0,01) i bila je značajno niža od vrijednosti BCVA u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om 0,02 (0,007-0,1) ( $p<0,001$ ), kao i od vrijednosti BCVA u kontrolnoj grupi 0,01 (0,001-0,325) ( $p=0,022$ ). Ispitanici sa PDR-om sa PLFK-om imali su višu vrijednost BCVA u odnosu na kontrolnu grupu ( $p=0,030$ ) (Slika 20).



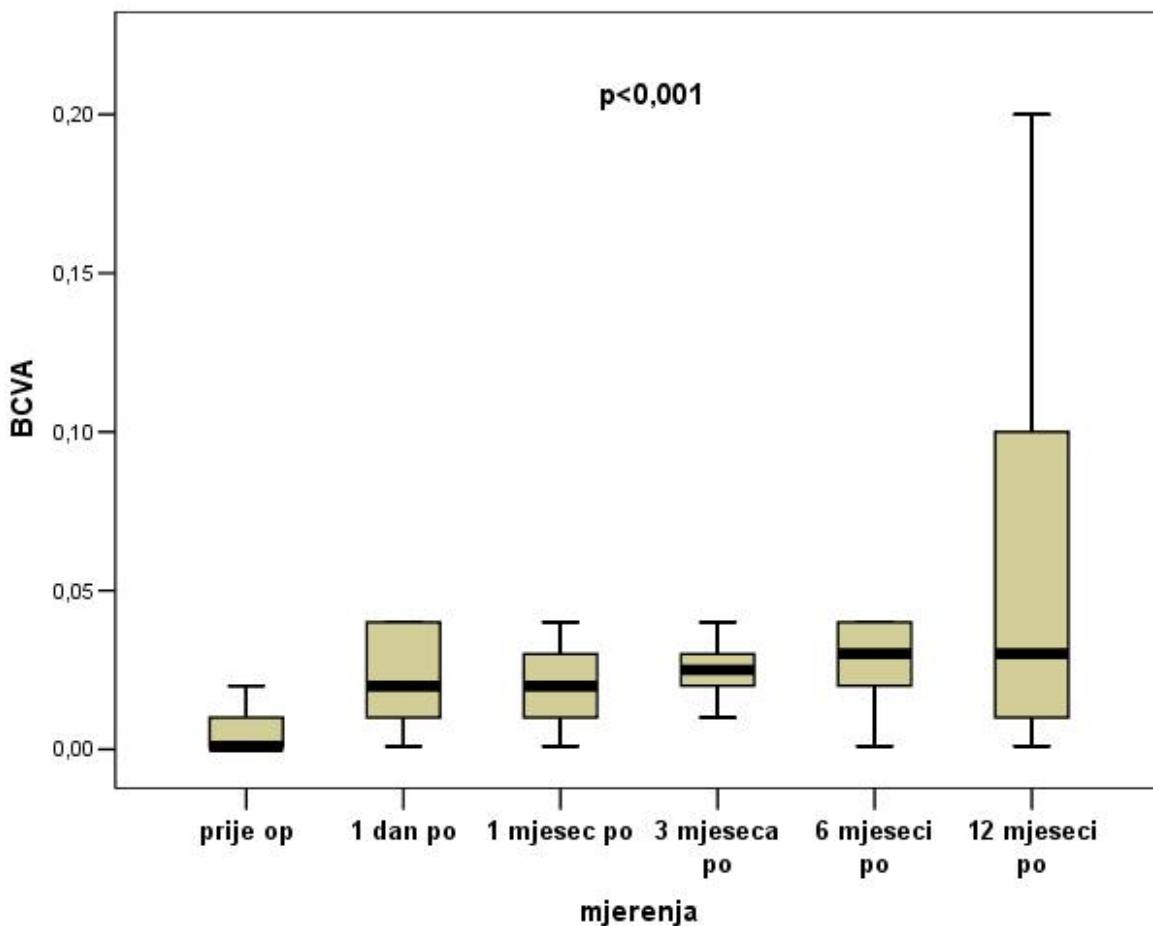
**Slika 21. Vrijednosti BCVA u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om u vremenskim intervalima**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila),

p – vjerovatnost;

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

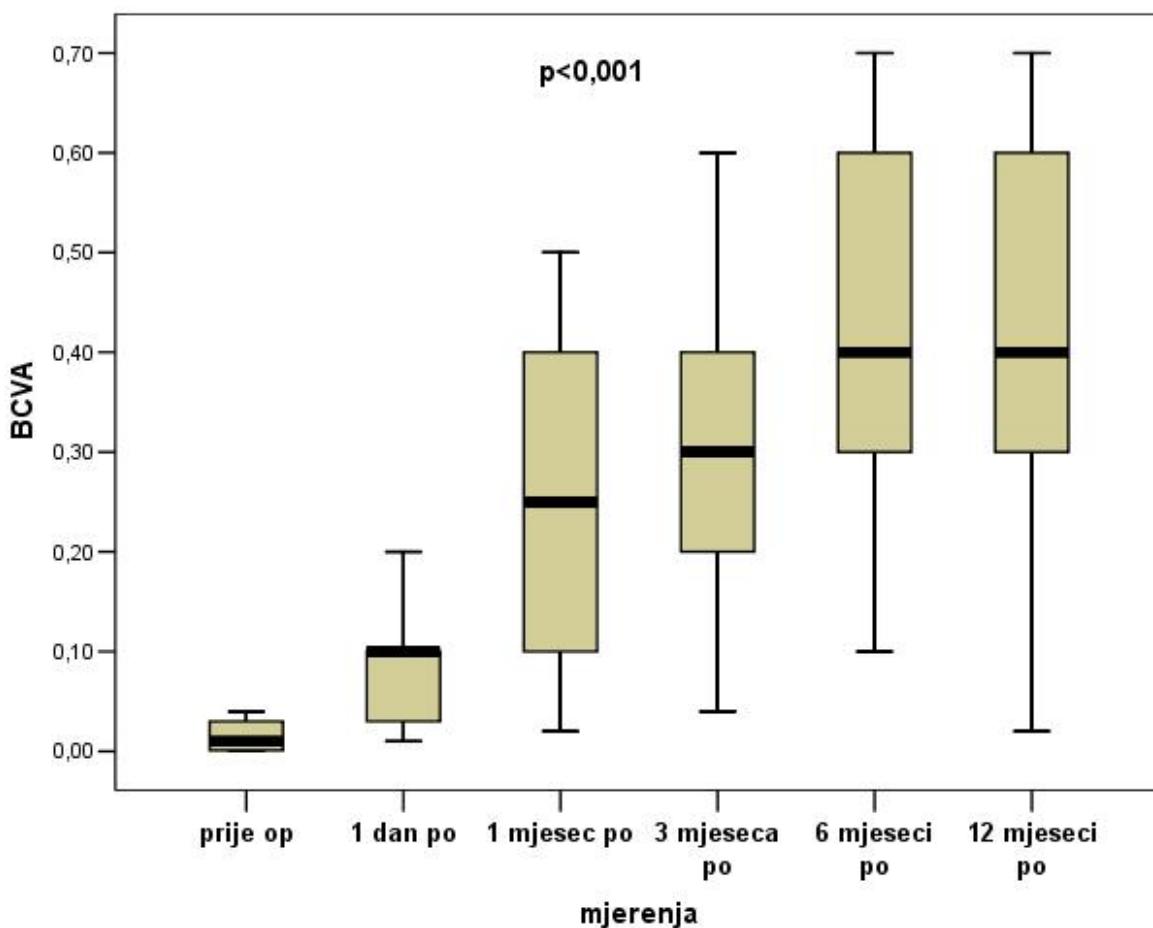
Najniža vrijednost BCVA bila je u preoperativnom periodu i iznosila je 0,02 (0,007-0,1), da bi ista 1 dan poslije operacije porasla na vrijednost 0,1 (0,1-0,3). 1 mjesec u postoperativnog perioda vrijednost BCVA je porasla na vrijednost 0,3 (0,2-0,3), da bi se blago smanjila 3 mjeseca postoperativno 0,25 (0,17-0,4). U slijedećem postoperativnom periodu, odnosno 6 mjeseci postoperativno vrijednost BCVA je ponovo porasla na 0,3 (0,2-0,4) i ova skoro ista vrijednost se održala u periodu 12 mjeseci poslije operacije 0,3 (0,2-0,42). Trend mjenjanja BCVA u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (Slika 21).



**Slika 22. Vrijednosti BCVA u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e u vremenskim intervalima**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila),  $p$  – vjerovatnost; PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

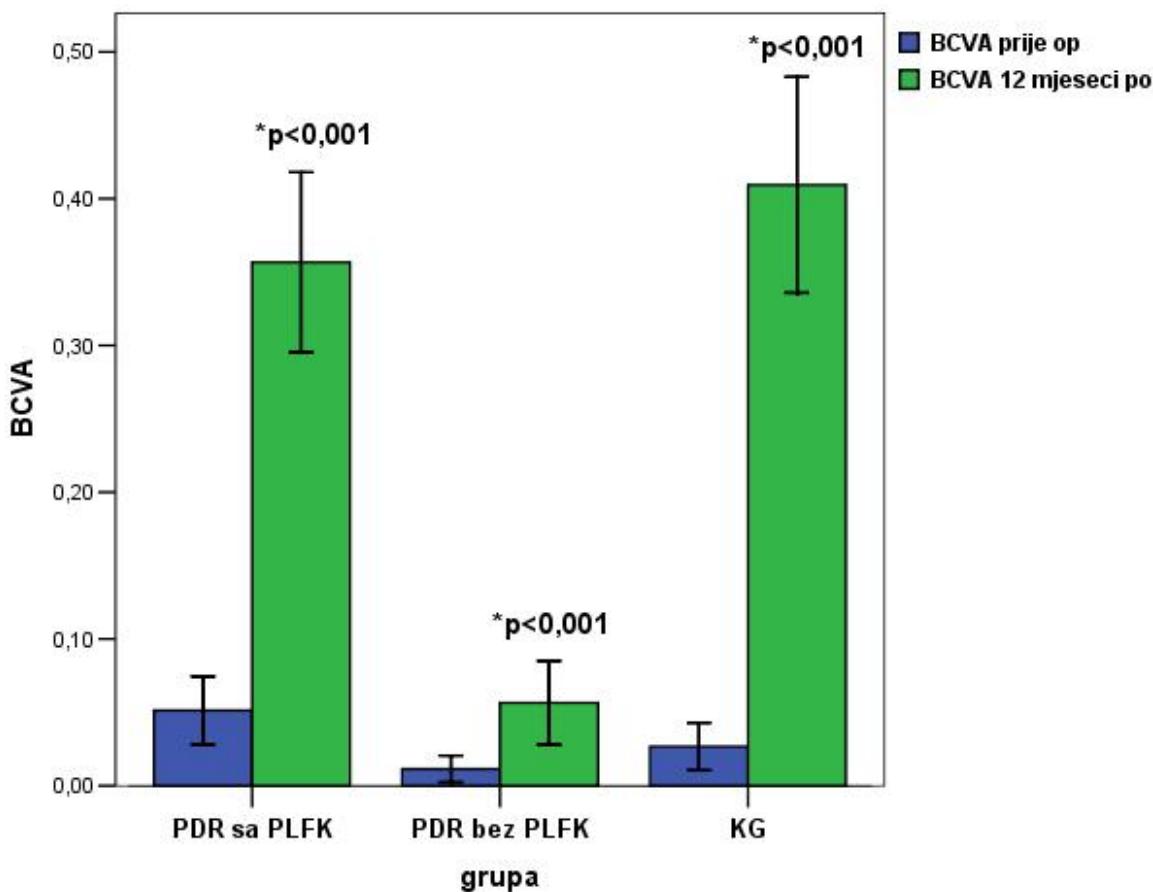
Najniža vrijednost BCVA bila je u preoperativnom periodu i iznosila je 0,001 (0,001-0,01), da bi ista 1 dan poslije operacije porasla na vrijednost 0,02 (0,01-0,04). 1 mjesec u postoperativnog perioda vrijednost BCVA je ostala relativno na istoj vrijednosti 0,02 (0,01-0,03), da bi se neznatno povećala 3 mjeseca postoperativno 0,025 (0,17-0,032). U slijedećem postoperativnom periodu, odnosno 6 mjeseci postoperativno vrijednost BCVA je ponovo porasla na 0,03 (0,01-0,05) i ova skoro ista vrijednost se održala u periodu 12 mjeseci poslije operacije 0,03 (0,01-0,1). Trend mjenjanja BCVA u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (Slika 22).



**Slika 23. Vrijednosti BCVA u kontrolnoj grupi u vremenskim intervalima**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila),  $p$  – vjerovatnost;  
Kontrolna grupa – ( $n=30$ )

Najniža vrijednost BCVA bila je u preoperativnom periodu i iznosila je 0,01 (0,001-0,032), da bi ista 1 dan poslije operacije porasla na vrijednost 0,1 (0,02-0,1). 1 mjesec postoperativnog perioda vrijednost BCVA nastavili tranz rasta na vrijednost 0,25 (0,1-0,4), da bi se povećala 3 mjeseca postoperativno na vrijednost 0,3 (0,2-0,42). U slijedećem postoperativnom periodu, odnosno 6 mjeseci postoperativno vrijednost BCVA je ponovo porasla na 0,4 (0,27-0,6) i ova ista vrijednost se održala u periodu 12 mjeseci poslije operacije 0,4 (0,27-0,6). Trend mijenjanja BCVA u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p < 0,001$ ) (Slika23).



**Slika 24. Vrijednost preoperativne BCVA i vrijednosti BCVA 12 mjeseci nakon operacije u ispitivanim grupama**

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija ( $x \pm SD$ )

p – vjerovatnost;

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokagulacijom (n=30)

PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

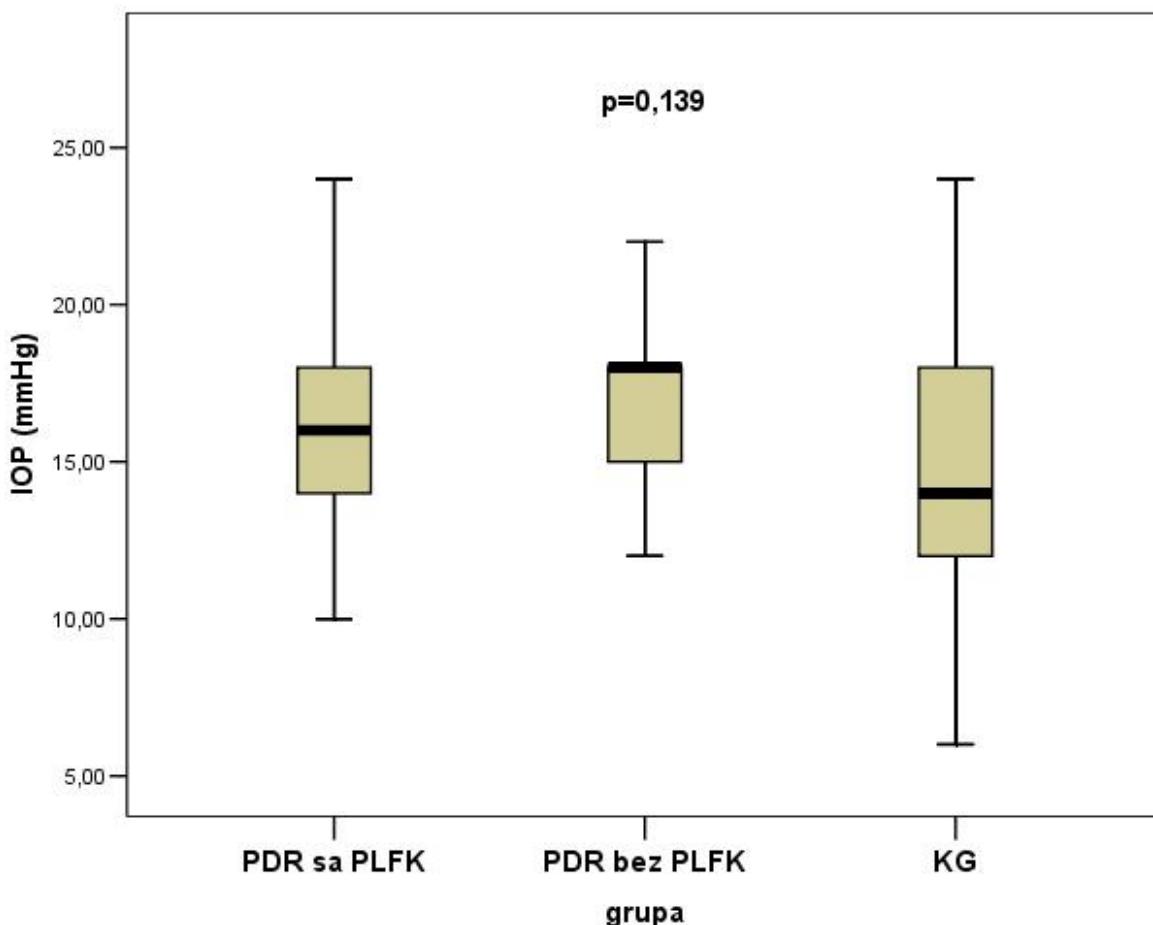
KG-a – kontrolna grupa (n=30)

\* u odnosu na preoperativnu vrijednost

Preoperativna vrijednost BCVA u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om je iznosila  $0,05 \pm 0,06$  i bila je statistički značajno niža od vrijednosti BCVA 12 mjeseci nakon operacije  $0,35 \pm 0,16$  ( $p < 0,0001$ ).

Preoperativna vrijednost BCVA u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e je iznosila  $0,01 \pm 0,02$  i bila je statistički značajno niža od vrijednosti BCVA 12 mjeseci nakon operacije  $0,05 \pm 0,07$  ( $p < 0,0001$ ).

Preoperativna vrijednost BCVA u kontrolnoj grupi je iznosila  $0,02 \pm 0,04$  i bila je statistički značajno niža od vrijednosti BCVA 12 mjeseci nakon operacije  $0,4 \pm 0,20$  ( $p < 0,0001$ ) (Slika 24).



**Slika 25. Preoperativne vrijednosti intraokularnog pritisaka kod ispitanika ispitivanih grupa**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila),  $p$  – vjerovatnost;

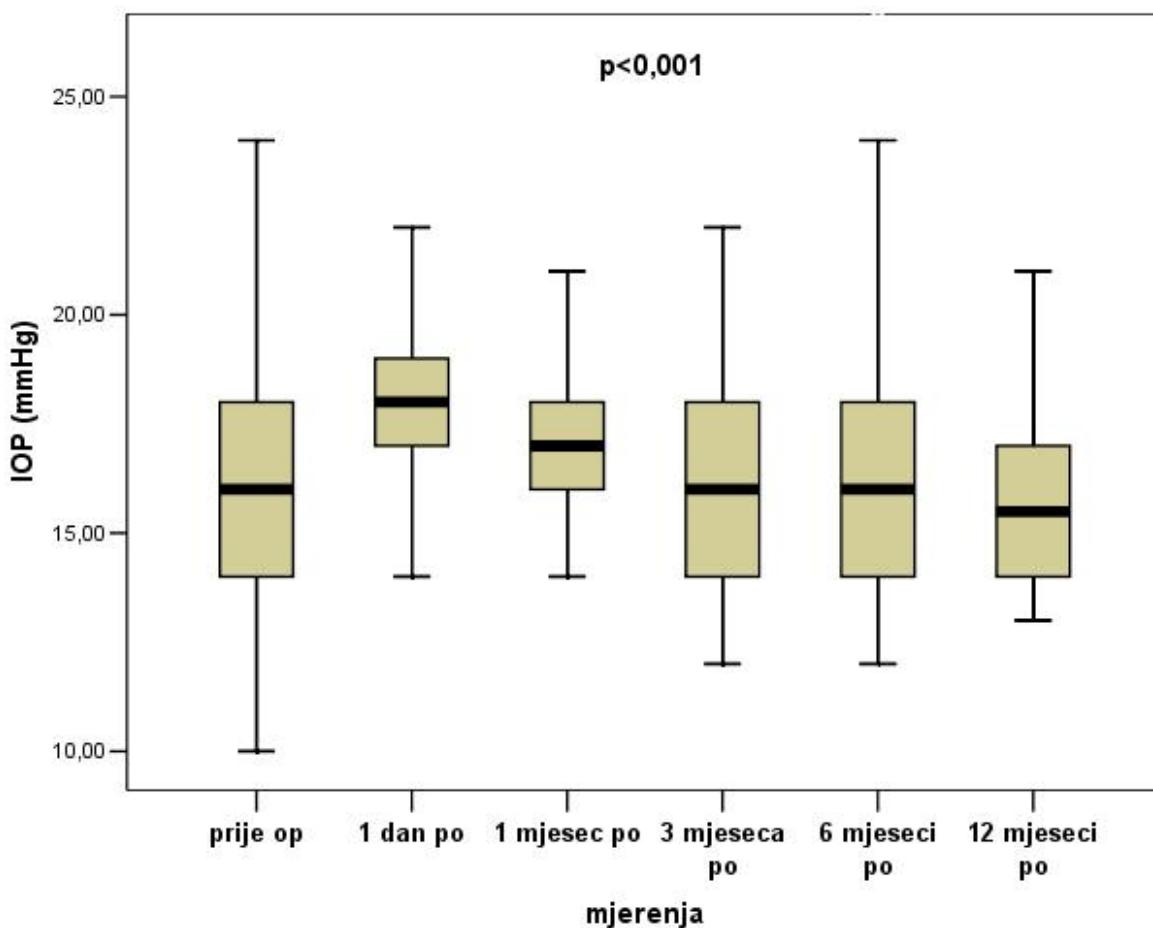
PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

KG-a – kontrolna grupa ( $n=30$ )

IOP – intraokularni pritisak

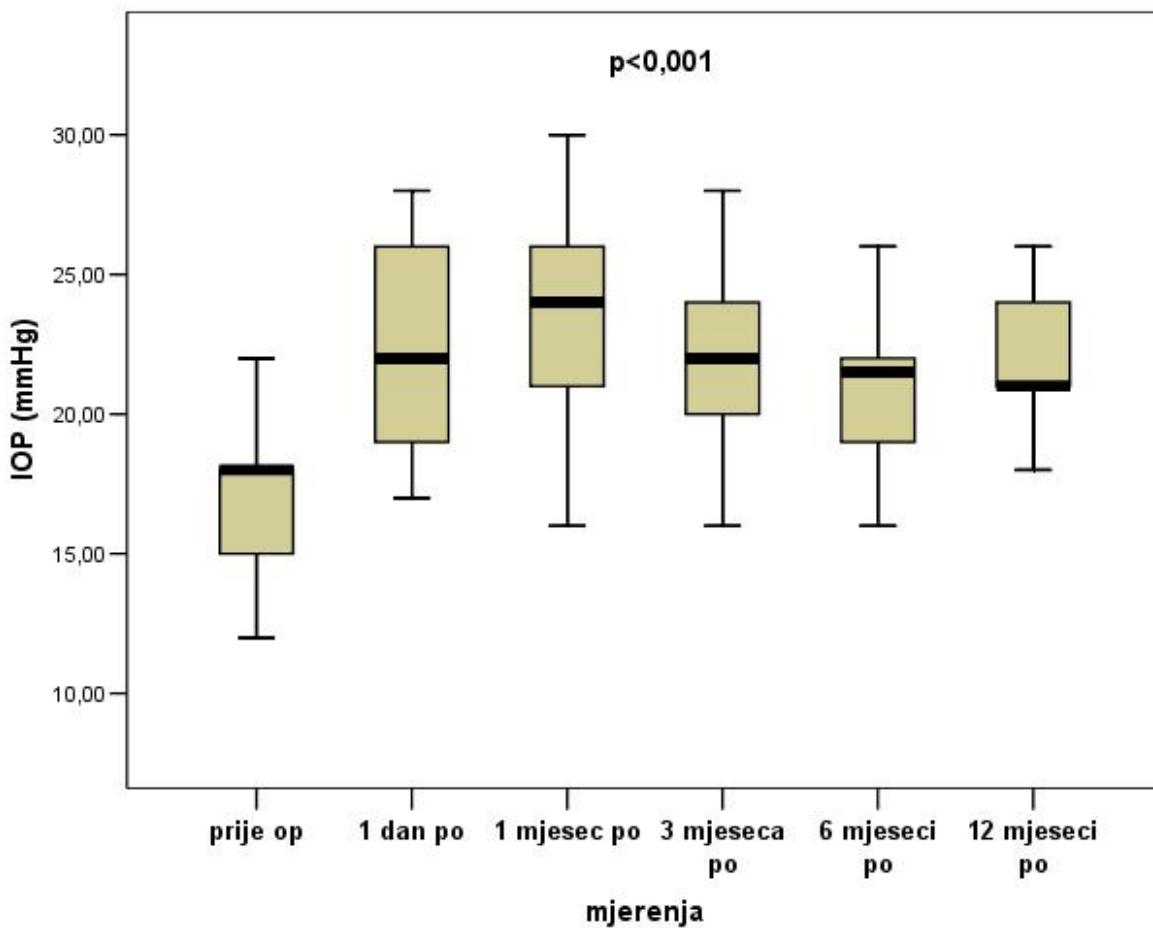
Intraokularni pritisak je bio najveći kod ispitanika grupe PDR-a bez PLFK-om i iznosio je 18 (15-18,25), dok najniži u kontrolnoj grupi 14 (12-18). U grupi ispitanika PDR-a sa PLFK-om je iznosio 16 (14-18). Razlika u vrijednosti IOP između ispitivanih grupa nije bila statistički značajna ( $p=0,139$ ) (Slika 25).



**Slika 26. Vrijednosti intraokularnog pritiska u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om u vremenskim intervalima**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila),  $p$  – vjerovatnost;  
PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

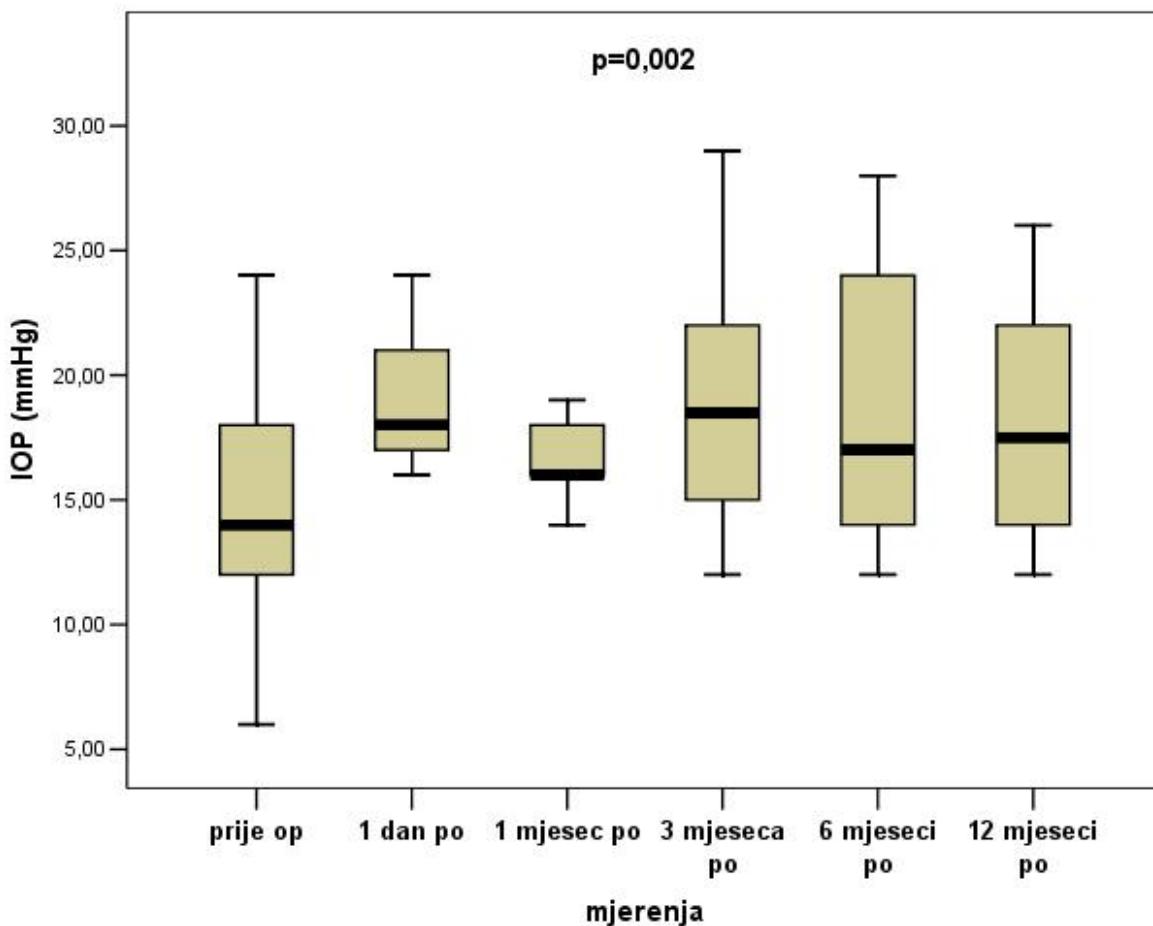
Iako je vrijednost intraokularnog pritiska preoperativno, te 3, 6 i 12 mjeseci postoperativno bila dosta slične vrijednosti i iznosila je 16 mmHg (14-18) ipak do porasta pritiska dolazilo je 1. dana postoperativno sa vrijednosću od 18 mmHg (17-19), te 1 mjesec postoperativno sa vrijednosću od 17 mmHg (16-18), što je u konačnici uzrokovalo statistički signifikantna trend mijenjanja intraokularnog pritiska u vremenskim intervalima ( $p<0,001$ ) (Slika 26).



**Slika 27. Vrijednosti intraokularnog pritiska u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e u vremenskim intervalima**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila), p – vjerovatnost; PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

Najniža vrijednost intraokularnog pritiska bila je preoperativno 18 mmHg (15-18,25), nakon čega ja nastavljen rast ove varijable u periodu 1 dan postoperativno na vrijednost 22 mmHg (19-26), zatim 1 mjesec postoperativno na vrijednost 24 mmHg (20,75-26). U periodu 3 mjeseca postoperativno IOP je pao na vrijednost 22 mmHg (19-24), te ponovo pao 6 mjeseci postoperativno na vrijednost 21,5 mmHg (19-22,5). 12 mjeseci postoperativno vrijednost IOP-a iznosila je 21 mmHg (20,75-24). Trend mjenjanja IOP-a u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (Slika 27).

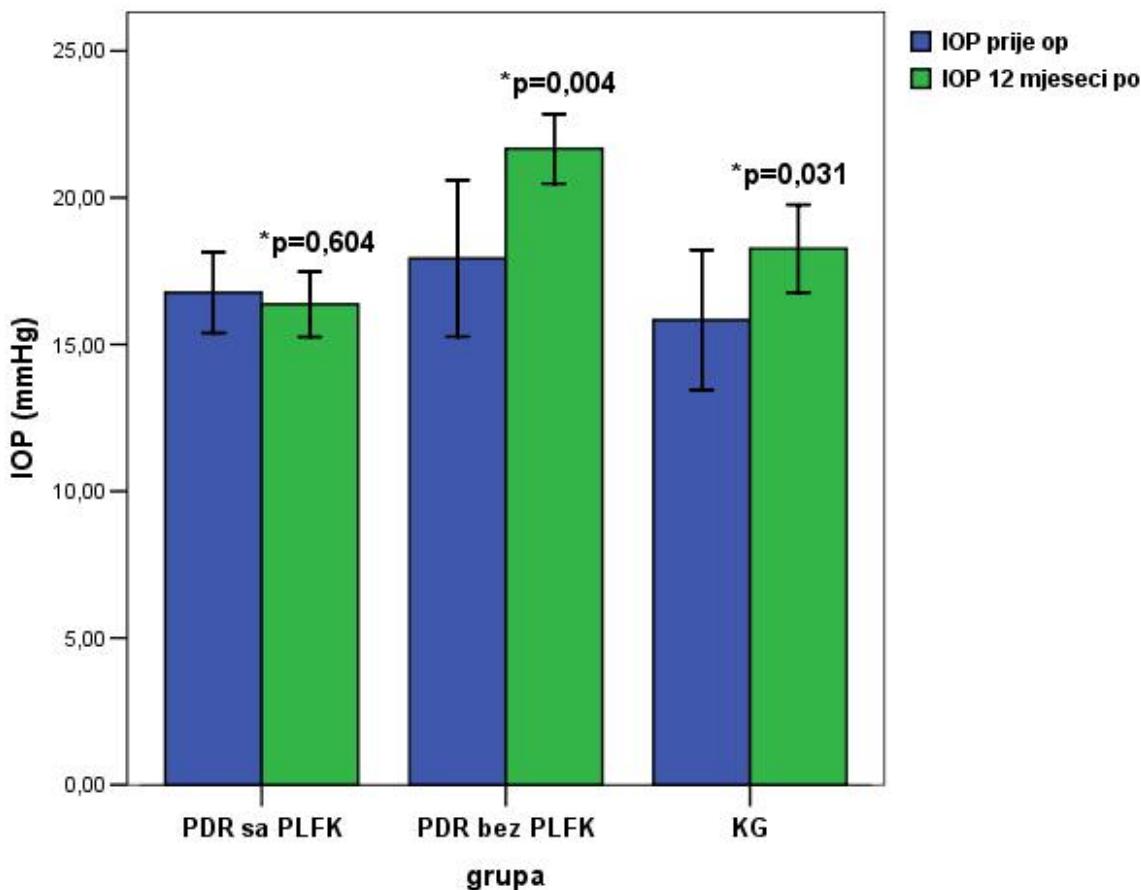


**Slika 28. Vrijednosti intraokularnog pritiska kontrolne grupe u vremenskim intervalima**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila),  $p$  – vjerovatnost;

Kontrolna grupa – ( $n=30$ )

Najniža vrijednost intraokularnog pritiska bila je preoperativno 14 mmHg (12-18), nakon čega ja nastavljen rast ove varijable u periodu 1 dan postoperativno 18 mmHg (17-22), da bi 1 mjesec postoperativno pao na vrijednost 16 mmHg (15,5-18). U periodu 3 mjeseca postoperativno IOP je porastao na vrijednost 18,5 mmHg (14,75-22), te ponovo pao 6 mjeseci postoperativno na vrijednost 17 mmHg (14-24). 12 mjeseci postoperativno vrijednost IOP-a iznosila je 17,5 mmHg (14-22). Trend mijenjanja IOP-a u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p=0,002$ ) (Slika 28).



**Slika 29. Preoperativne vrijednosti intraokularnog pritiska i vrijednosti 12 mjeseci nakon operacije u ispitivanim grupama**

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija ( $x \pm SD$ )

p – vjerovatnost;

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

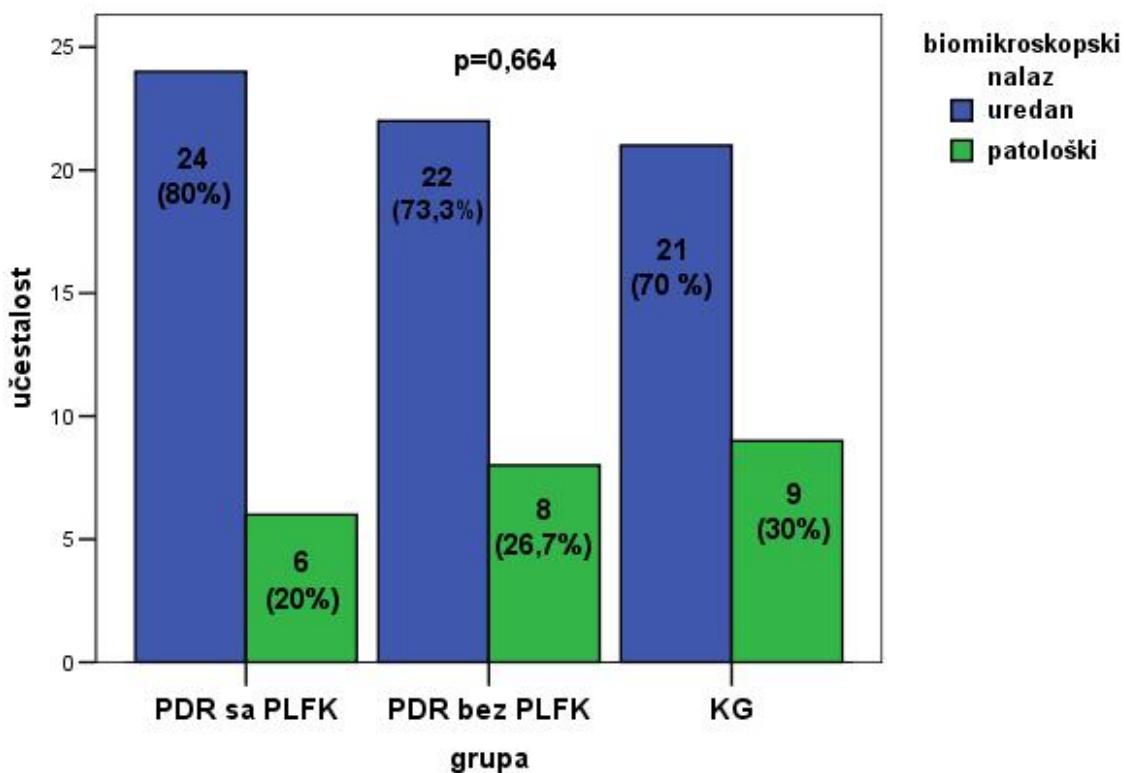
PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ ) KG-a – kontrolna grupa ( $n=30$ )

\* u odnosu na preoperativnu vrijednost

Preoperativna vrijednost IOP-a u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om je iznosila  $16,76 \pm 3,76$  mmHg i bila je viša od vrijednosti IOP-a 12 mjeseci nakon operacije  $16,36 \pm 3,03$  mmHg, ali razlika nije bila statistički signifikantna ( $p=0,604$ ).

Preoperativna vrijednost IOP-a u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e je iznosila  $17,93 \pm 7,31$  mmHg i bila je statistički značajno niža od vrijednosti IOP-a 12 mjeseci nakon operacije  $21,66 \pm 3,24$  mmHg ( $p=0,004$ ).

Preoperativna vrijednost IOP-a u kontrolnoj grupi je iznosila  $15,83 \pm 6,52$  mmHg i bila je statistički značajno niža od vrijednosti IOP-a 12 mjeseci nakon operacije  $18,26 \pm 4,08$  mmHg ( $p=0,031$ ) (Slika 29).



**Slika 30. Učestalost patoloških promjena biomikroskopskog nalaza u ispitivanim grupama**

Rezultati su prikazani kao apsolute vrednosti (N), te kao procentualna vrednost (%)

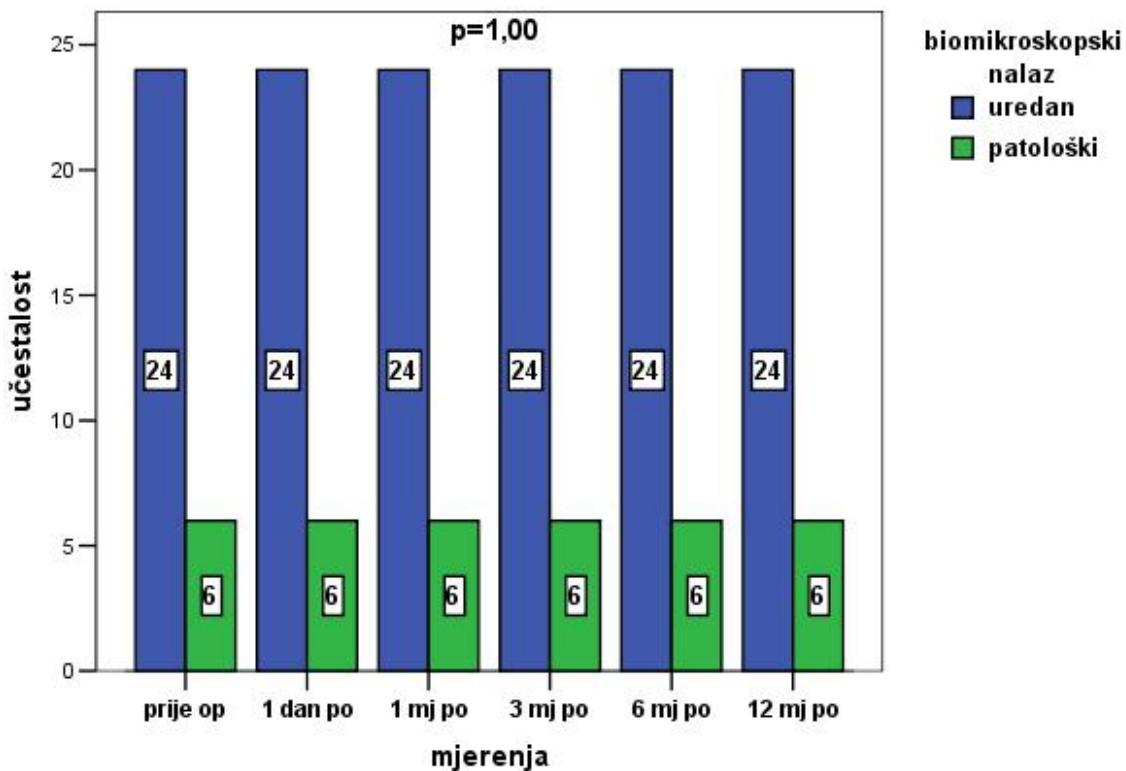
p – vjerovatnost

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

KG-a – kontrolna grupa (n=30)

Najmanja učestalost patoloških promjena biomikroskopskog nalaza bila je u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om i iznosila je 20%, dok je najveća učestalost patoloških promjena biomikroskopskog nalaza bila u kontrolnoj grupi i iznosila je 30%. Između ispitivanih grupa nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti patoloških promjena biomikroskopskog nalaza ( $p=0,664$ ) (Slika 30).



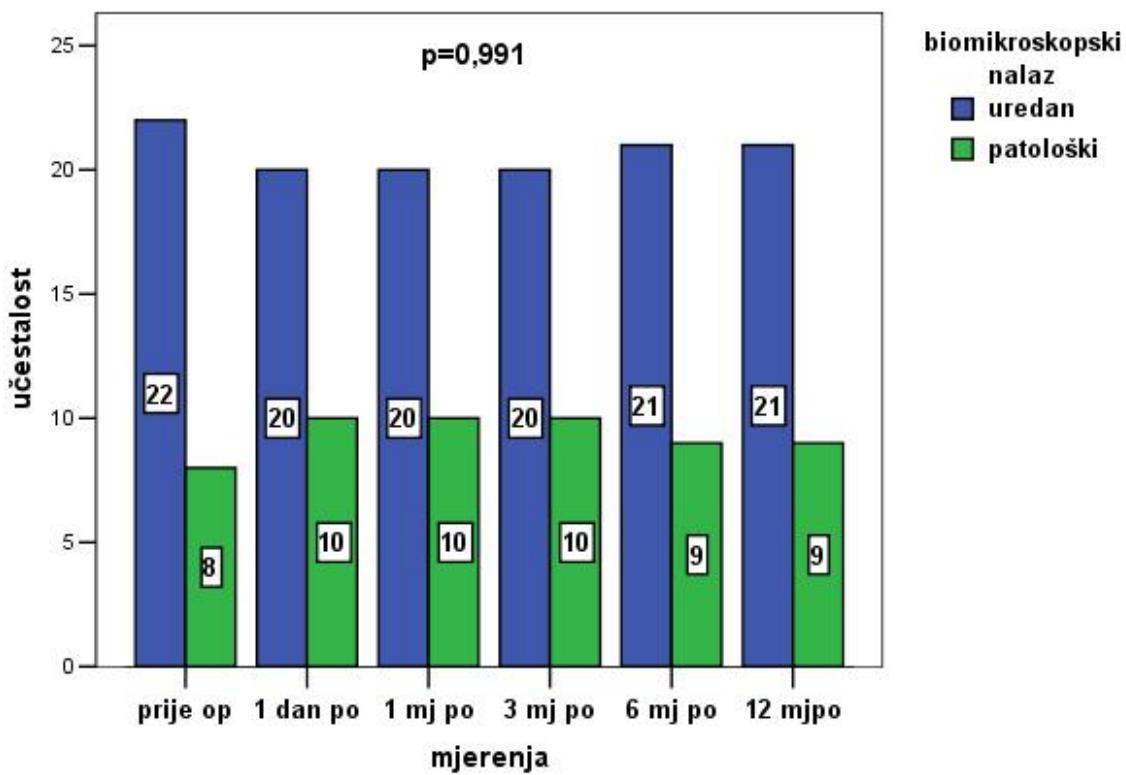
**Slika 31. Biomikroskopski nalaz u vremenskim intervalima u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om.**

Rezultati su prikazani kao apsolute vrijednosti ( $N$ ),

$p$  – vjerovatnost

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

Odnos između urednog i patološkog biomikroskpskog nalaza nije se mijenjao u vremenskim intervalima tokom praćenja ispitanika. Na početku i tokom svih mjerjenja uredan nalaz je bio kod 24 ispitanika, dok kod ostalih 6 ispitanika patološki. ( $p=1,00$ ) (Slika31)



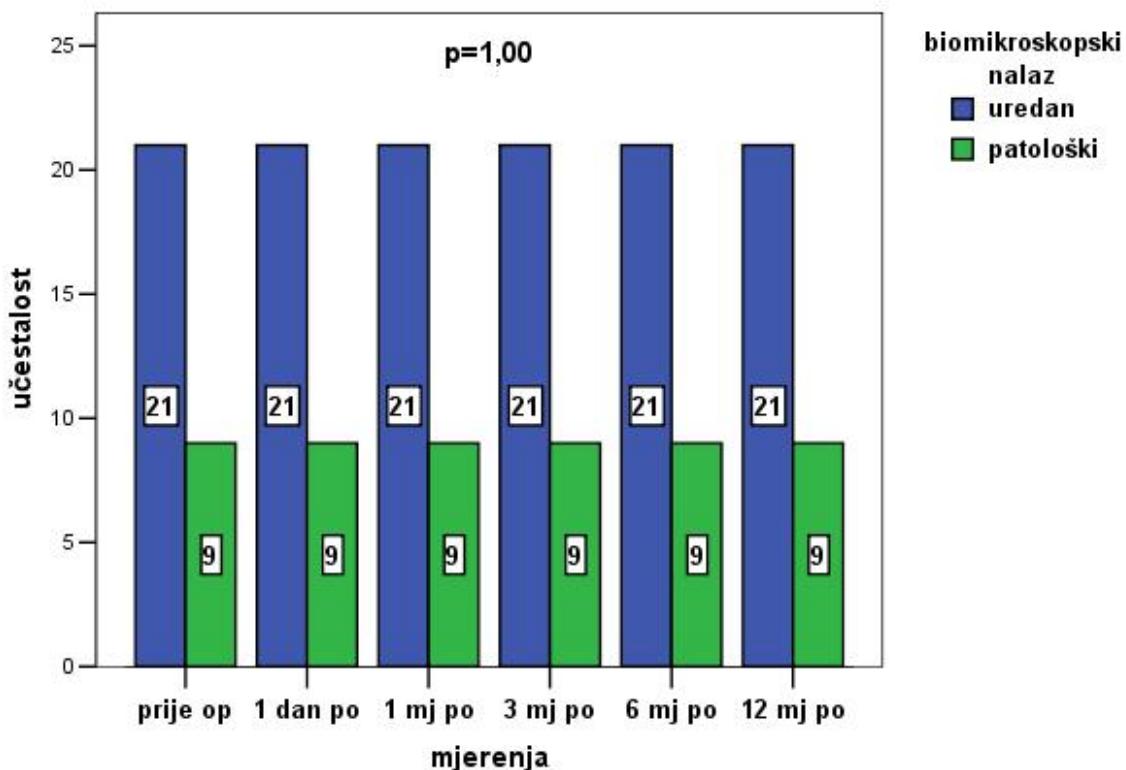
**Slika 32. Biomikroskopski nalaz u vremenskim intervalima u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e.**

Rezultati su prikazani kao apsolunte vrijednosti (N),

p – vjerovatnost

PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

Najmanja učestalost patoloških promjena biomikroskorskog nalaza bila je preoperativno i zabilježena je kod 9 ispitanika. U periodu 1 dan, 1 i 3 mjeseca postoperativno učestalost patoloških promjena biomikroskorskog nalaza registrovana je kod 10 ispitanika, da bi 6 i 12 mjeseci postoperativno bio zastavljen kod 9 ispitanika. Učestalost patoloških promjena biomikroskorskog nalaza u vremenskom intervalu nije bila statistički signifikantna ( $p=0,991$ ) (Slika 32)



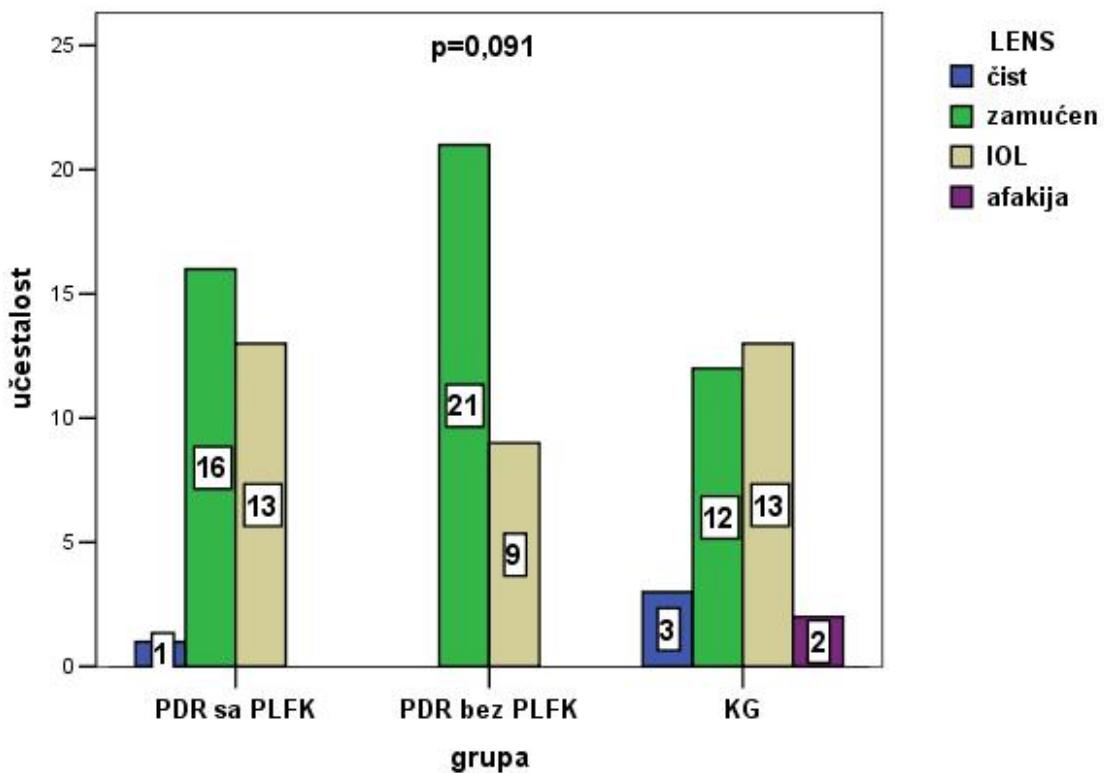
**Slika 33. Biomikroskopski nalaz u vremenskim intervalima u kontrolnoj grupi.**

Rezultati su prikazani kao apsolute vrednosti (N),

p – vjerovatnost

kontrolna grupa – (n=30)

Odnos između urednog i patološki promjenjenog biomikroskorskog nalaza nije se mijenjao u vremenskim intervalima tokom praćenja ispitanika. Na početku i tokom svih mjerena uredan nalaz je bio kod 21 ispitanika, dok kod ostalih 9 ispitanika patološki. ( $p=1,00$ ) (Slika 33)



**Slika 34. Karakteristike lensa u u ispitivanim grupama**

Rezultati su prikazani kao *apsolunte* vrijednosti (N)

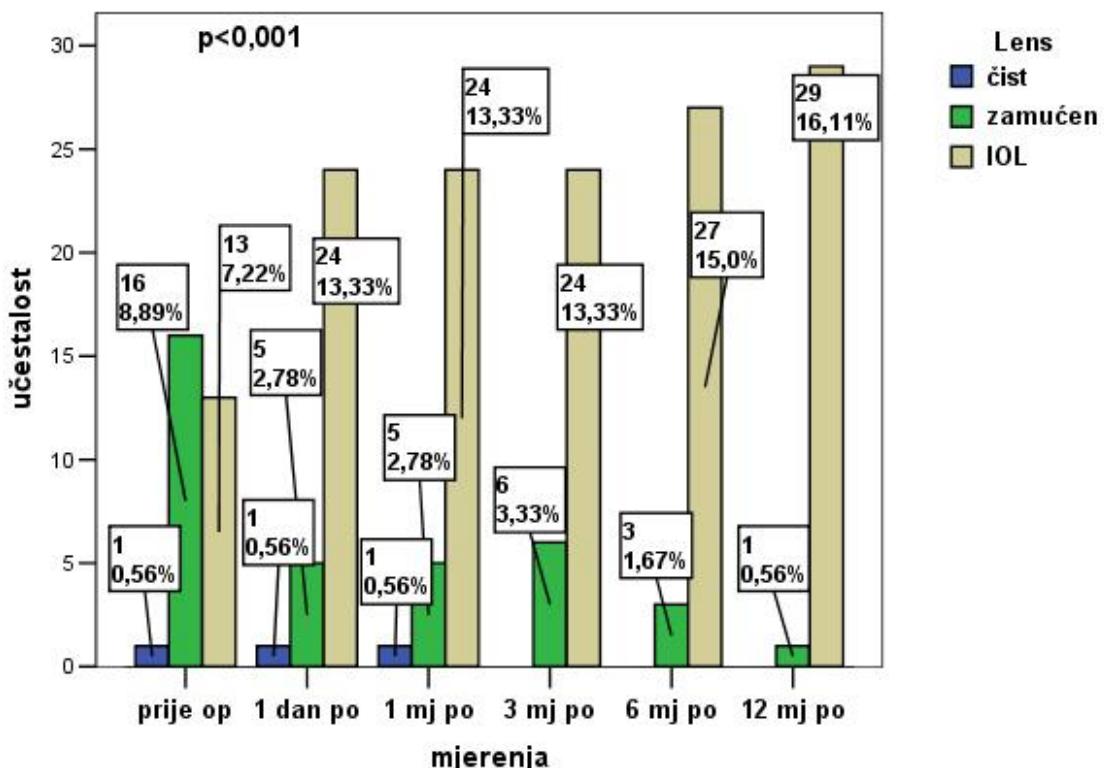
p – vjerovatnost

*PDR-a sa PLFK-om* – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno lječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

*PDR-a bez PLFK-e* – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno lječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

*KG-a* – kontrolna grupa (n=30)

Najveća učestalost zamućenog lensa bila je u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e sa učestalošću kod 21 ispitanika, kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om iznosila je 16, a u kontrolnoj grupi 12. IOL sa učestalošću od po 13 ispitanika imali su pacijenata sa PDR-om sa PLFK-om i kontrolna grupa, a ispitanici sa PDR-om bez PLFK-e 9 ispitanika. Čist lens imao je 1 ispitanik iz grupe PDR-a sa PLFK-om i 3 ispitanika kontrolne grupe. 2 ispitanika kontrolne grupe imala su afakiju. Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti karakteristika lensa ovisno o ispitivanoj grupi ( $p=0,091$ ) (Slika 34).



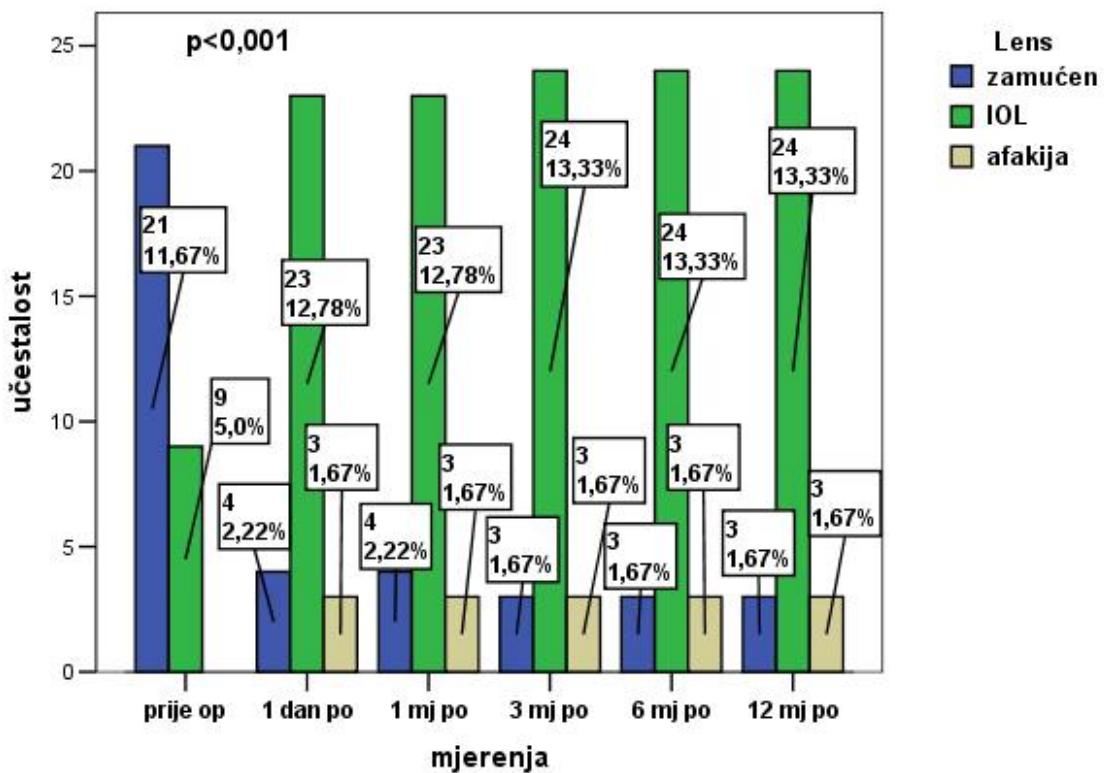
**Slika 35. Karakteristike lensa u vremenskim intervalim kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om**

Rezultati su prikazani kao apsolute vrednosti (N), te kao procentualna vrednost (%)

p – vjerovatnost

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

U periodu prije operacije čist lens imao je 1 ispitanik, 16 ispitanika je imalo zamućen lens, a ostalih 13 ispitanika IOL. Dan poslije operacije i 1 mjesec poslije operacije, čist lens imao je 1 ispitanik, dok je 5 ispitanika imalo zamućen lens, a ostala 24 ispitanika IOL. U 3 mjesecu postoperativno 6 ispitanika je imalo zamućen lens, a ostala 24 ispitanika IOL. U 6 mjesecu postoperativno 3 ispitanika je imalo zamućen lens, a ostalih 23 ispitanika IOL. U 12 mjesecu postoperativno 1 ispitanik je imao zamućen lens, a ostalih 29 ispitanika IOL. Trend povećanja IOL u vremenskom intervalu, uz smanjenje učestalosti čistog, odnosno zamućenog lensa bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (Slika 35)



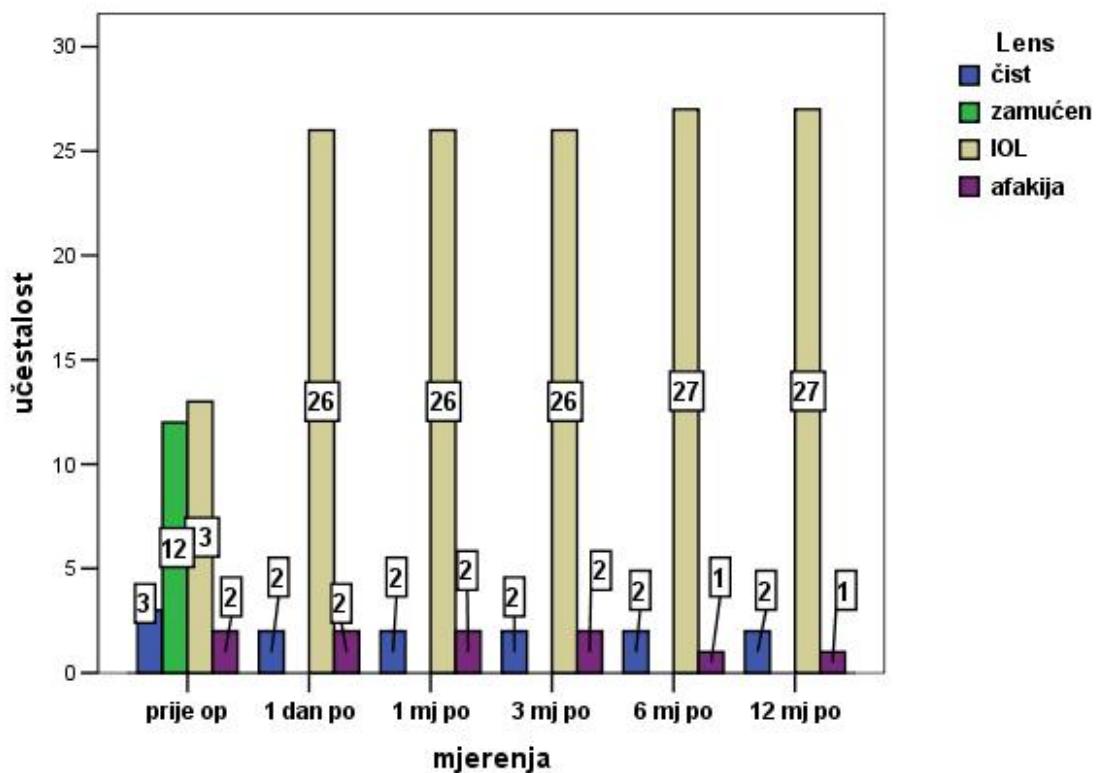
**Slika 36. Karakteristike lensa u vremenskim intervalim kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e**

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N), te kao procentualna vrijednost (%)

p – vjerovatnost

PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno lječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

U periodu prije operacije zamućen lens je imao 21 ispitanik, dok je 9 ispitanika imalo IOL. Dan poslije operacije i 1 mjesec poslije operacije, zamućen lens imalo je 4 ispitanika, 23 ispitanika su imala IOL, a ostala 3 afakiju. U 3., 6. i 12. mjesecu postoperativno 3 ispitanika je imalo zamućen lens, 24 ispitanika su imala IOL, a ostala 3 afakiju. Trend mijenjanja karakteristika lensa u vremenskom intervalu, bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ) (Slika 36)



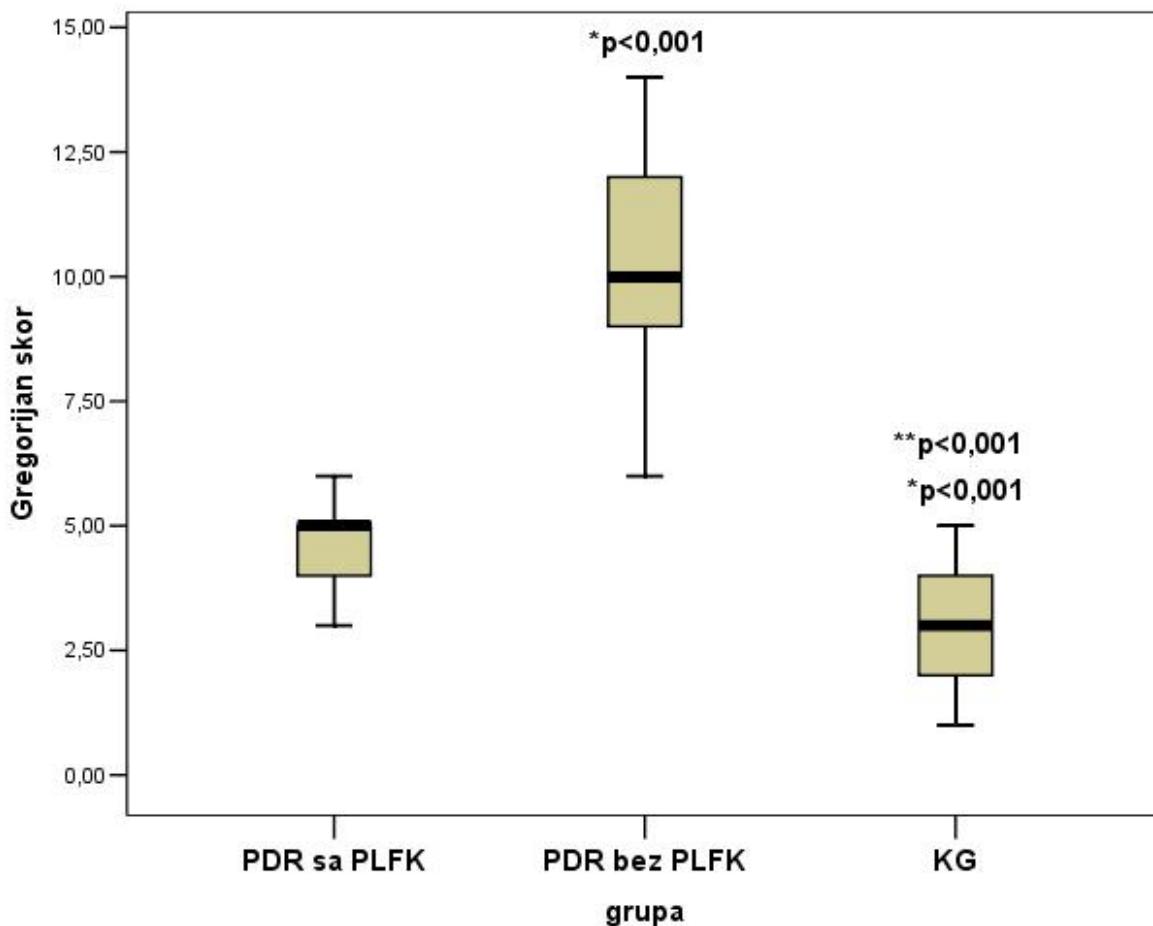
**Slika 37. Karakteristike lensa u vremenskim intervalim kod kontrolne grupe**

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N), te kao procentualna vrijednost (%)

p – vjerovatnost

kontrolna grupa – (n=30)

U periodu prije operacije čist lens su imala 3 ispitanika, zamućen lens je imalo 12 ispitanika, 13 ispitanika je imalo IOL, a ostala 2 ispitanika afakiju. Dan poslije operacije i 1 mjesec, te 3 mjeseca poslije operacije, čist lens su imala 2 ispitanika, 26 ispitanika su imala IOL, a ostalih 6 afakiju. U 6. i 12. mjesecu postoperativno čist lens su imala 2 ispitanika, 27 ispitanika su imali IOL, a 1 ispitanik afakiju (Slika 37).



**Slika 27. Gregorijan skor kod ispitanika ispitivanih grupa**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila),  $p$  – vjerovatnost;

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

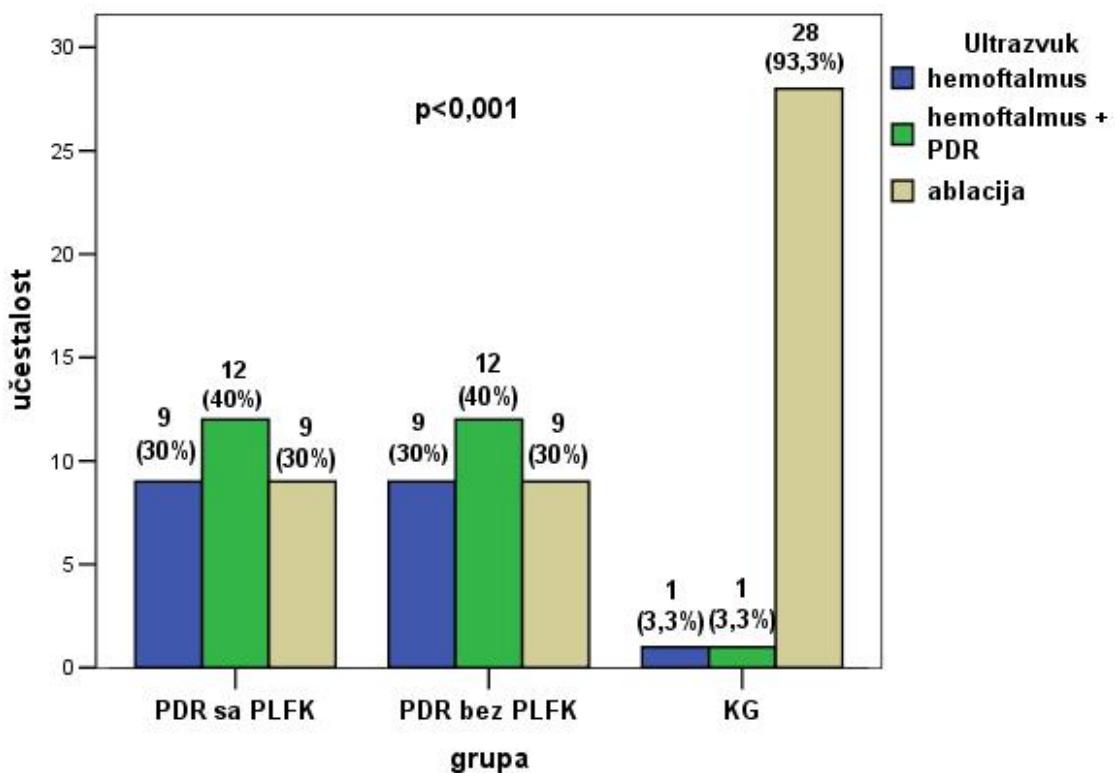
PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

KG-a – kontrolna grupa ( $n=30$ )

\*u odnosu na grupu PDR-a sa PLFK-om

\*\* u odnosu na grupu PDR-a bez PLFK-e

Gregorijan skor je bio najveći u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 10 (8,75-12) i bio je značajno viši od skora u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om 5 (4-5) ( $p<0,001$ ), kao i od skora u kontrolnoj grupi 3 (2-4) ( $p<0,001$ ). Ispitanici sa PDR-om sa PLFK-om imali su viši Gregorijan skor u odnosu na kontrolnu grupu ( $p<0,001$ ) (Slika 38).



**Slika 39. Distribucija ultrazučnog nalaza kod ispitanika ispitivanih grupa**

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N), te kao procentualna vrijednost (%)

p – vjerovatnost

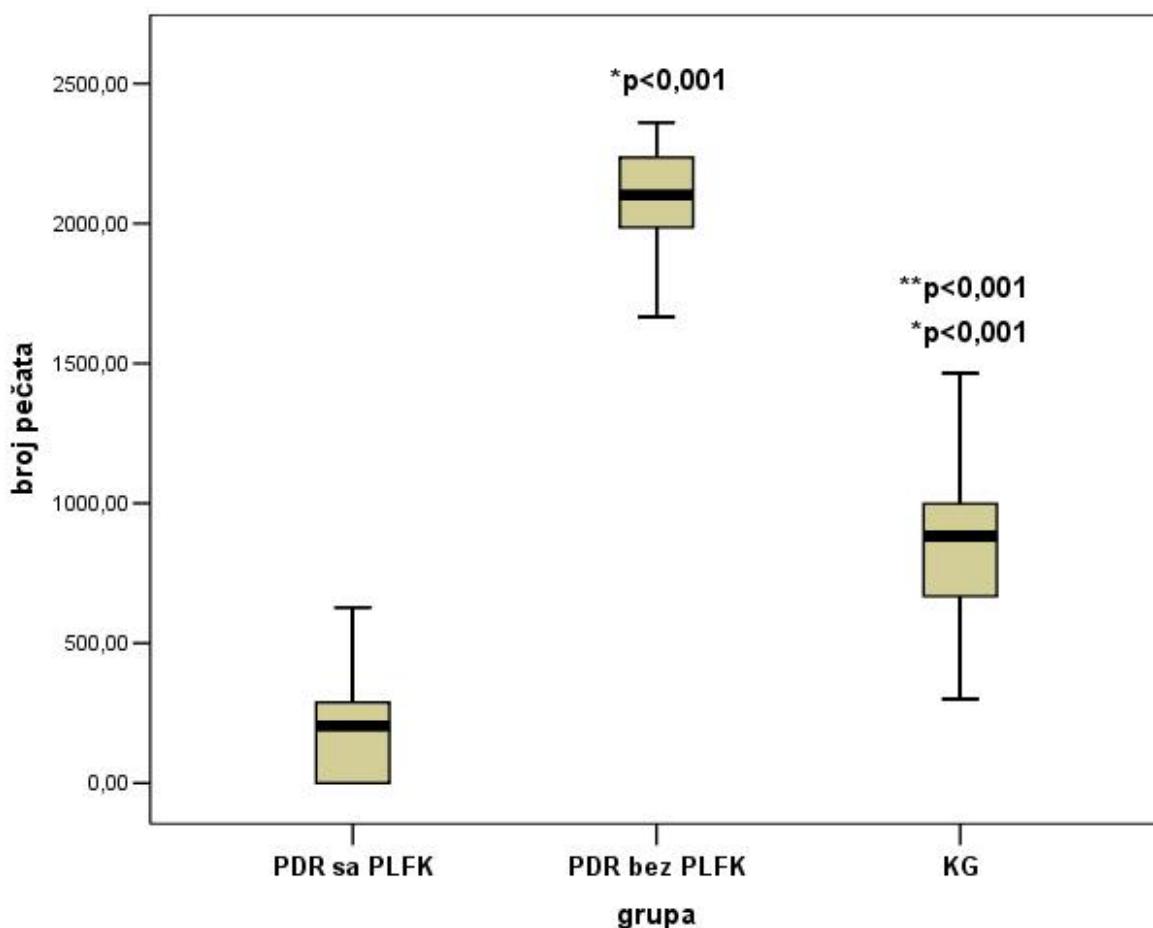
PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno lječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno lječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

KG-a – kontrolna grupa (n=30)

Ispitanici sa PDR-om sa PLFK-om i ispitanici sa PDR-om bez PLFK-e imali su identičnu učestalošću hemoftalmusa 9% u ultrazučnom nalazu, hemoftalmus +PDR 40% i ablacija 30%, dok je kontrolna grupa imala dominantnu učestalost ablacije od 93,3%. Utvrđena je značajna razlika u distribuciji ultrazučnih nalaza između ispitivanih grupa (p<0,001) (Slika 39).

## 5.2 Rezultati varijabli koje karakterišu intraperativni nalaz i karakteristike ispitanika



**Slika 40. Broj LFK-ih pečata kod ispitanika ispitivanih grupa**

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

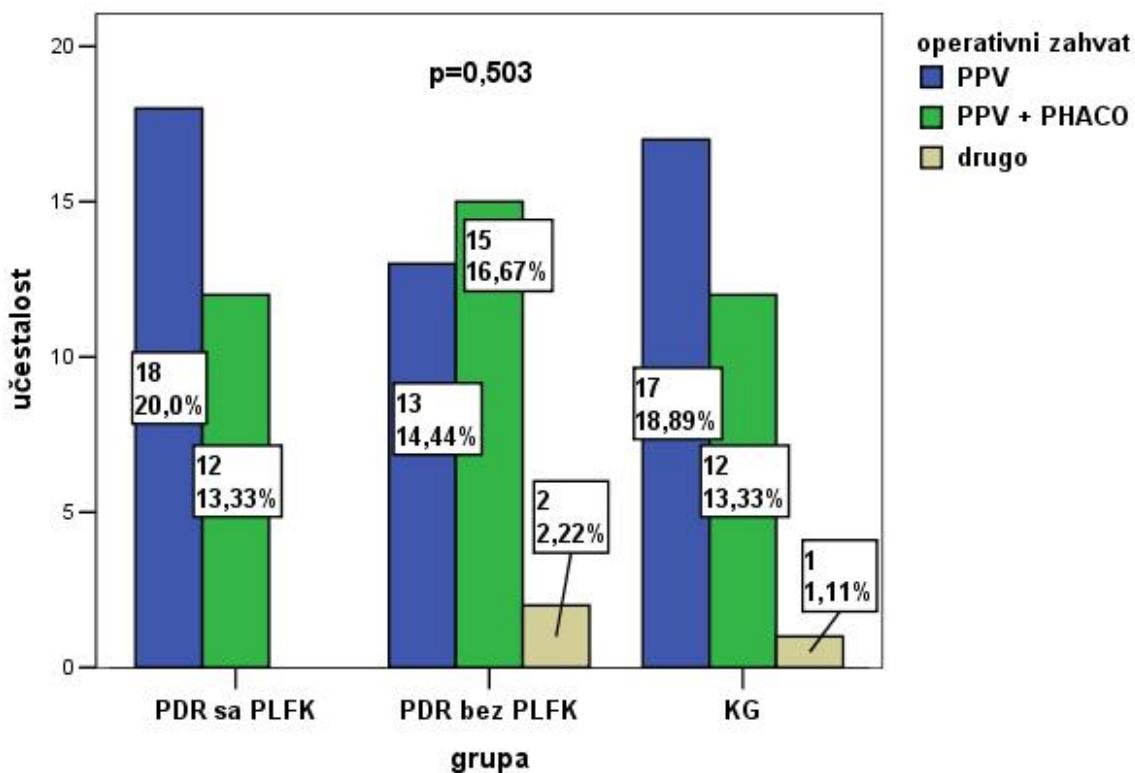
PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

KG-a – kontrolna grupa (n=30)

\*u odnosu na grupu PDR-a sa PLFK-om

\*\* u odnosu na grupu PDR-a bez PLFK-e

Najveći broj LFK-ih pečata bio je u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 2101 (1986-2259) i bio je značajno viši od broja pečata u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om 205 (0-311) (p<0,001), kao i od broja pečata u kontrolnoj grupi 881 (666,25-1024,25) (p<0,001). Ispitanici sa PDR-om sa PLFK-om imali su manji broj pečata u odnosu na kontrolnu grupu (p<0,001) (Slika 40).



**Slika 41. Operativni zahvat urađen kod ispitivanih grupa**

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N), te kao procentualna vrijednost (%)

p – vjerovatnost

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanih sa diabetes mellitusom koji su prethodno lječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

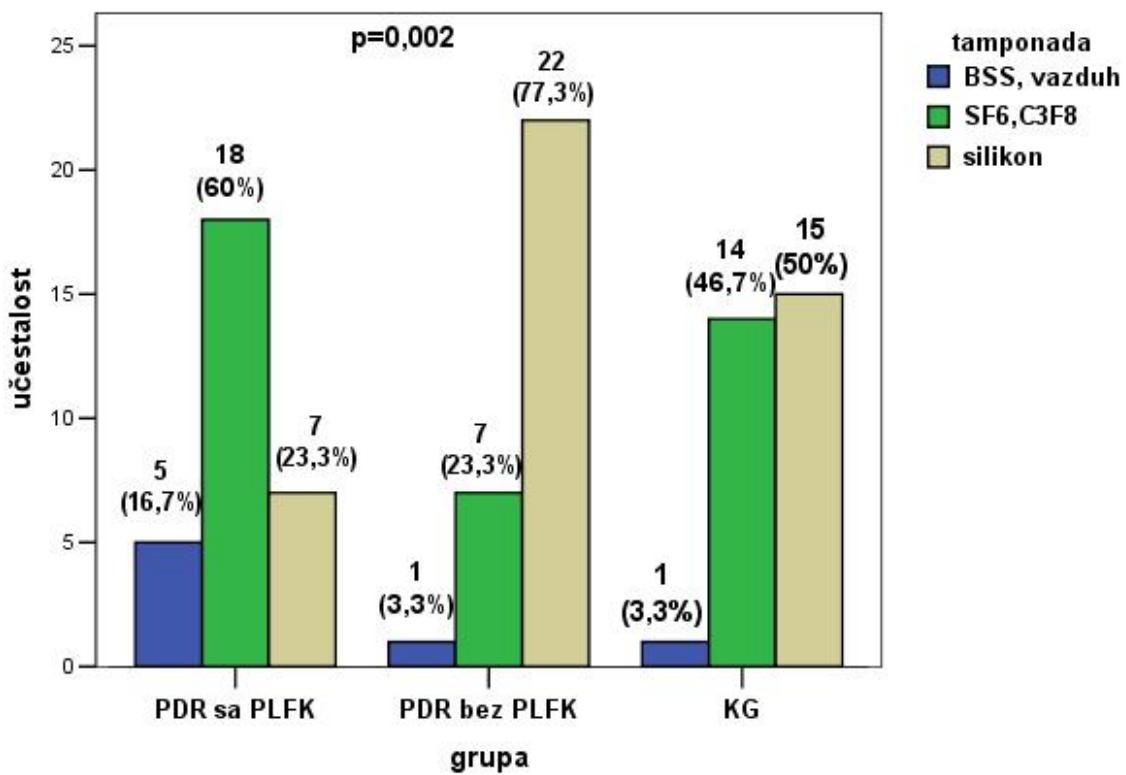
PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanih sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno lječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

KG-a – kontrolna grupa (n=30)

PPV – Pars plana vitrektomija

PPV + PHACO - Pars plana vitrektomija + Fakoemulzifikacija

U grupi ispitanih sa PDR-om sa PLFK-om kod 18 ispitanih je rađen operativni zahvat PPV-a, a kod 12 ispitanih je rađen kombinovani operativni zahvat katarakte i vitreusa PPV-a + PHACO. U grupi ispitanih sa PDR-om bez PLFK-e 13 ispitanih je rađen operativni zahvat PPV-a, 15 ispitanih je rađen operativni zahvat PPV-a + PHACO, a ostala 2 ispitanih drugim operativnim zavatom (PPV-a i lensektomija). U kontrolnoj grupi kod 17 ispitanih je rađen operativni zahvat PPV-a, kod 12 ispitanih je rađen operativni zahvat PPV-a + PHACO, a kod 1 ispitanih drugi operativni zavat (PPV-a i lensektomija). Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između operativnih zahvata po grupama operisanih ispitanih (p=0,503) (Slika 41).



**Slika 42. Distribucija formi primijenjenog sredstva za endotamponadu nakon PPV-e kod ispitanika ispitivanih grupa**

Rezultati su prikazani kao apsolutne vrijednosti (N), te kao procentualna vrijednost (%)

p – vjerovatnost

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

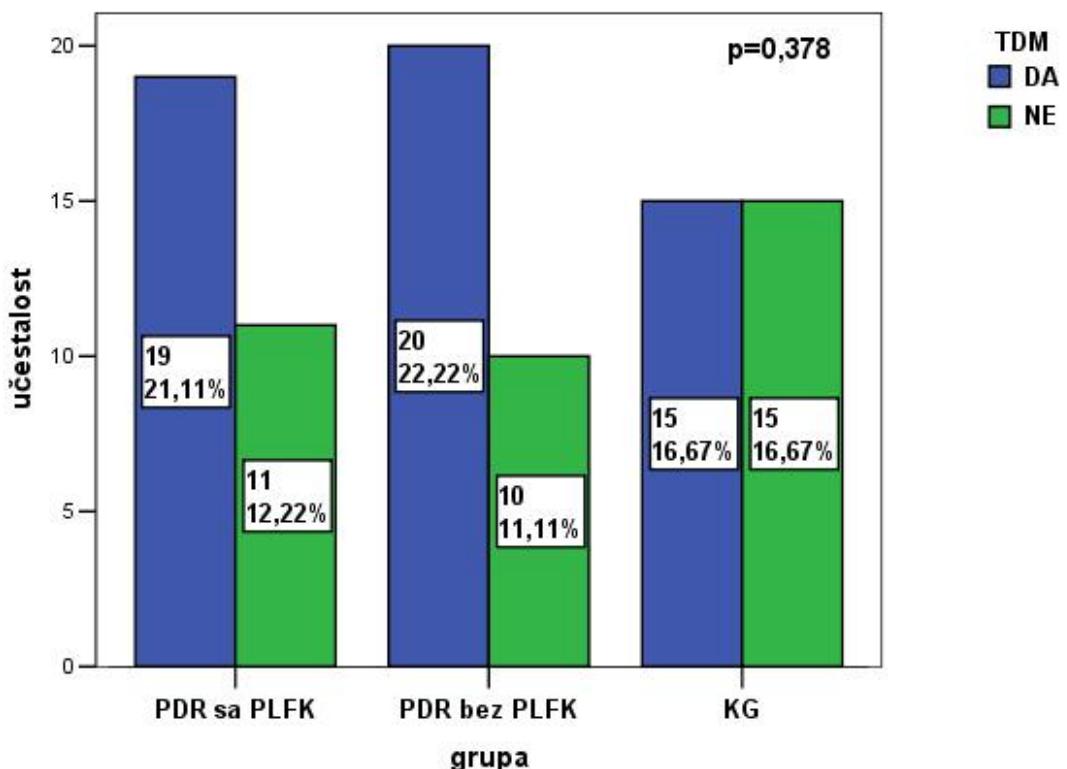
KG-a – kontrolna grupa (n=30)

BSS-eng. balanced salt solution, fiziološka otopina NaCl

SF6-sulfur hexafluorid

C3F8-perfluoropropan

Najveća učestalost primjenjivanja silikonskog ulja tokom endotamponade zabilježena je kod ispitanika grupe sa PDR-om bez PLFK-e i iznosila je 77,3 %, dok u grupi PDR-a sa PLFK-om je iznosila 23,3 %. U kontrolnoj grupi primjena silikonskog ulja tokom endotamponade zabilježena je u 50,0% ispitanika. Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti primjenjivanja sredstava za endotamponadu kod ispitanika ispitivanih grupa (p=0,002) (Slika 42).



**Slika 43. Učestalost primjene tehnike tuge disekcije membrana kod ispitanika ispitivanih grupa**

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N), te kao procentualna vrijednost (%)

$p$  – vjerovatnost

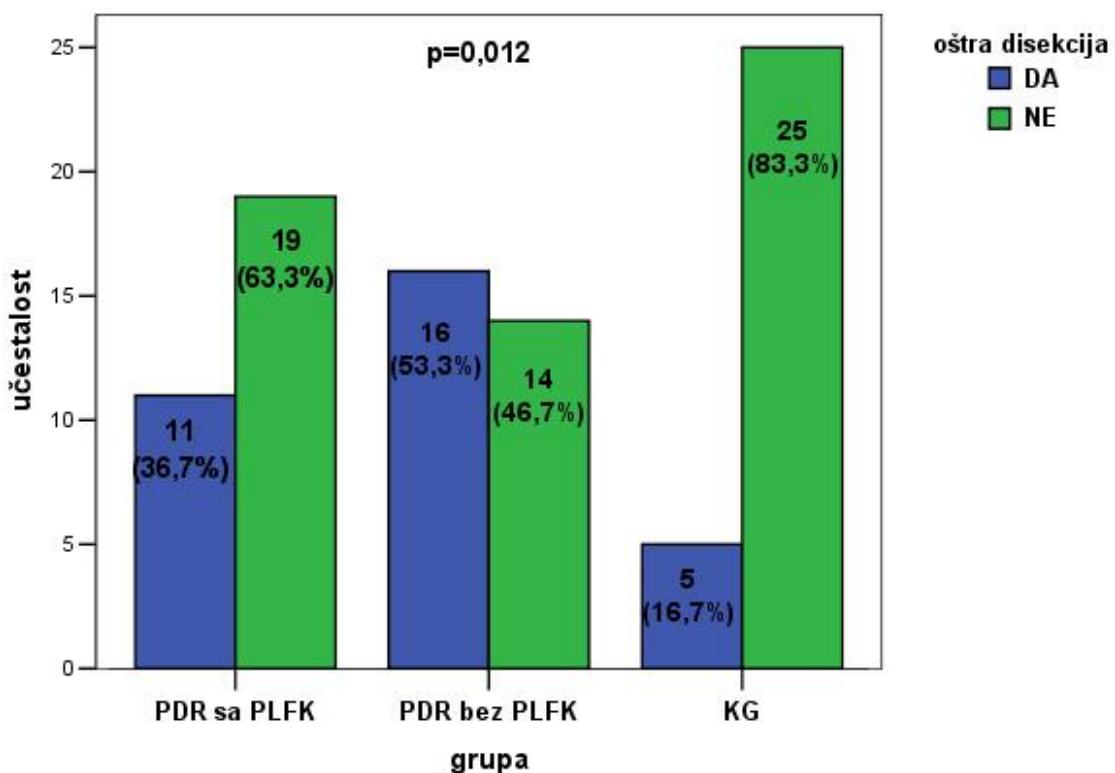
PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su nprethodno liječeni laser fotoagulacijom ( $n=30$ )

PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotoagulacijom ( $n=30$ )

KG-a – kontrolna grupa ( $n=30$ )

TDM – tuga disekcije membrana

Najveća učestalost primjene tuge disekcije membrana bila je u grupi PDR-a bez PLFK-e i zabilježena je u 20 ispitanika, dok najmanja kod ispitanika kontrolne grupe i bila je prisutna kod 15 ispitanika. U grupi PDR-a sa PLFK-om utvrđena je kod 19 ispitanika. Razlika učestalosti primjene tuge disekcije membrana između ispitanika nije bila statistički značajna ( $p=0,378$ ) (Slika 43).



**Slika 44. Učestalost primjene tehnike oštре disekcije membrana kod ispitanika ispitivanih grupa**

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N), te kao procentualna vrijednost (%)

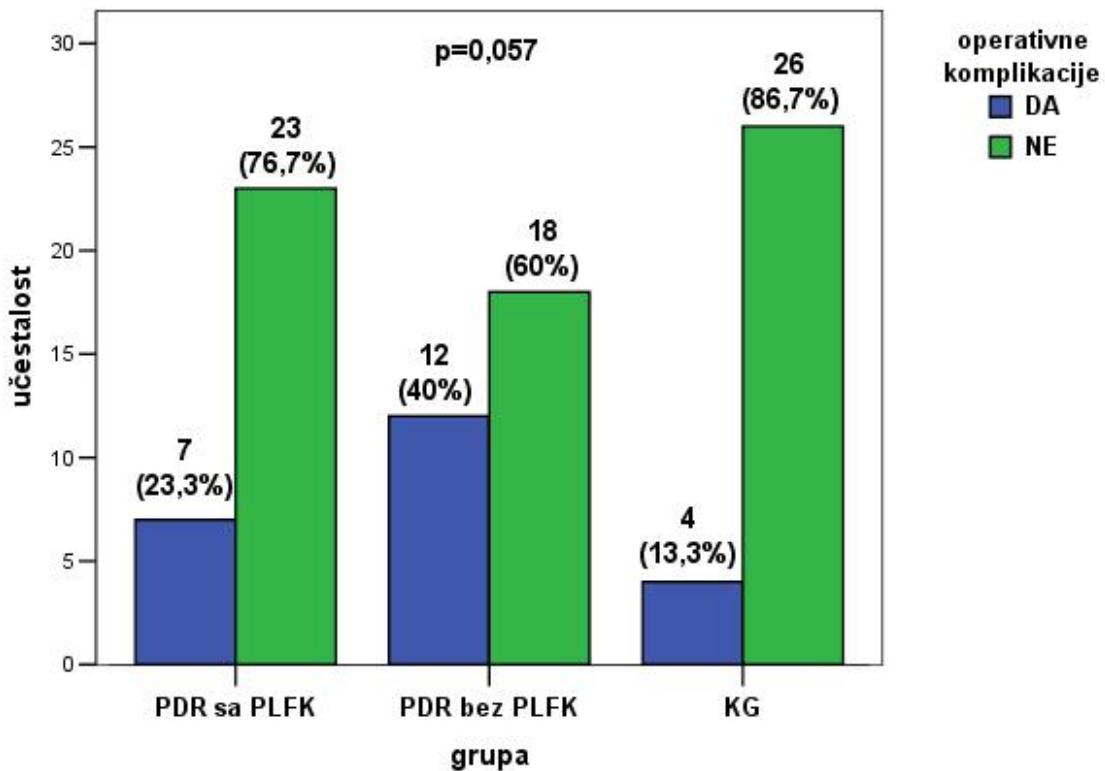
p – vjerovatnost

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

KG-a – kontrolna grupa (n=30)

Najveća učestalost primjene tehnike oštре disekcije bila je u grupi PDR-a bez PLFK-e i iznosila je 53,3%, dok najmanja kod ispitanika kontrolne grupe i iznosila je 16,7 %. U grupi PDR-a sa PLFK-om učestalost oštре disekcije iznosila je 36,7%. Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti primjene oštре disekcije zavisno o grupi ispitivanih ispitanika ( $p=0,012$ ) (Slika 44).



**Slika 45. Učestalost javljanja hemoragija kao operativne komplikacije kod ispitanika ispitivanih grupa**

Rezultati su prikazani kao apsolute vrednosti ( $N$ ), te kao procentualna vrednost (%)

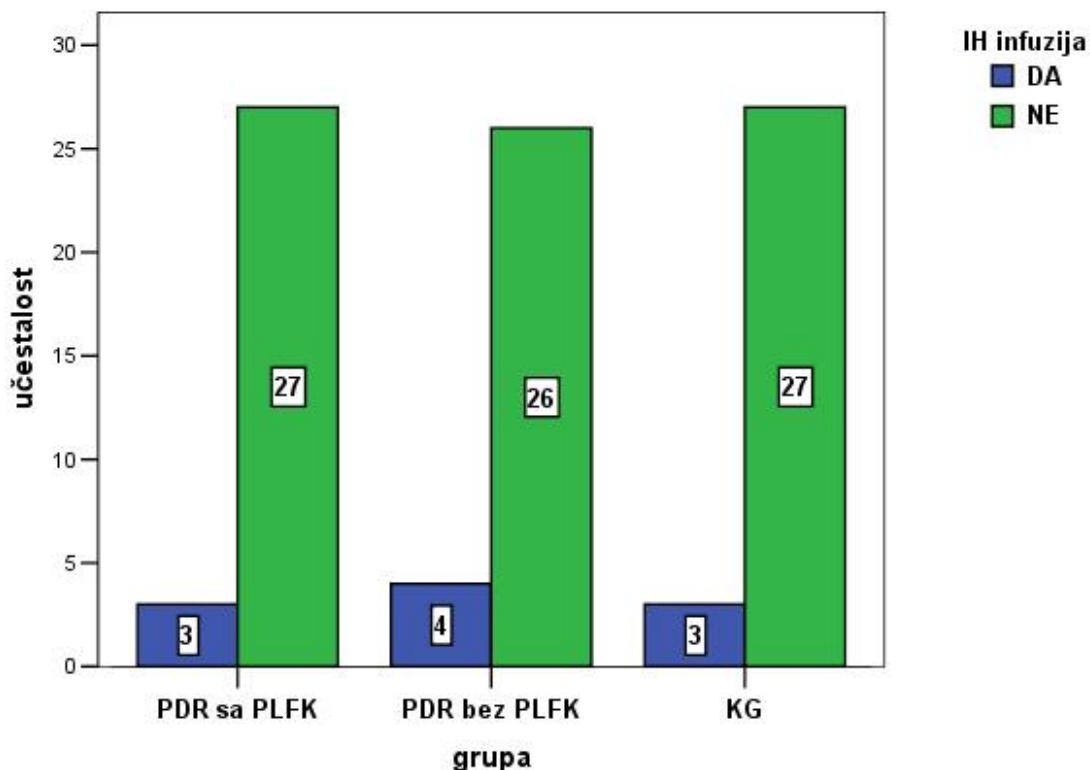
$p$  – vjerovatnost

*PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )*

*PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )*

*KG-a – kontrolna grupa ( $n=30$ )*

Najveća učestalost pojavljivanja hemoragije kao operativne komplikacije zabilježena je kod ispitanika grupe PDR-a bez PLFK-e i iznosila je 40,0 %, dok najmanja u kontrolnoj grupi gdje je učestalost iznosila 13,3%. U grupi PDR-a sa PLFK-om hemoragija kao operativna komplikacija pojavila se kod 23,3% ispitanika. Utvrđena razlika u učestalosti pojavljivanja hemoragija kao operativnih komplikacija zavisno o grupi ispitivanih ispitanika nije bila statistički signifikantna ( $p=0,057$ ) (Slika 45).



**Slika 46. Učestalost primjene podizanja infuzije u cilju zaustavljanja intraoperativne hemoragije kod ispitanika ispitivanih grupa**

Rezultati su prikazani kao apsolutne vrijednosti (N)

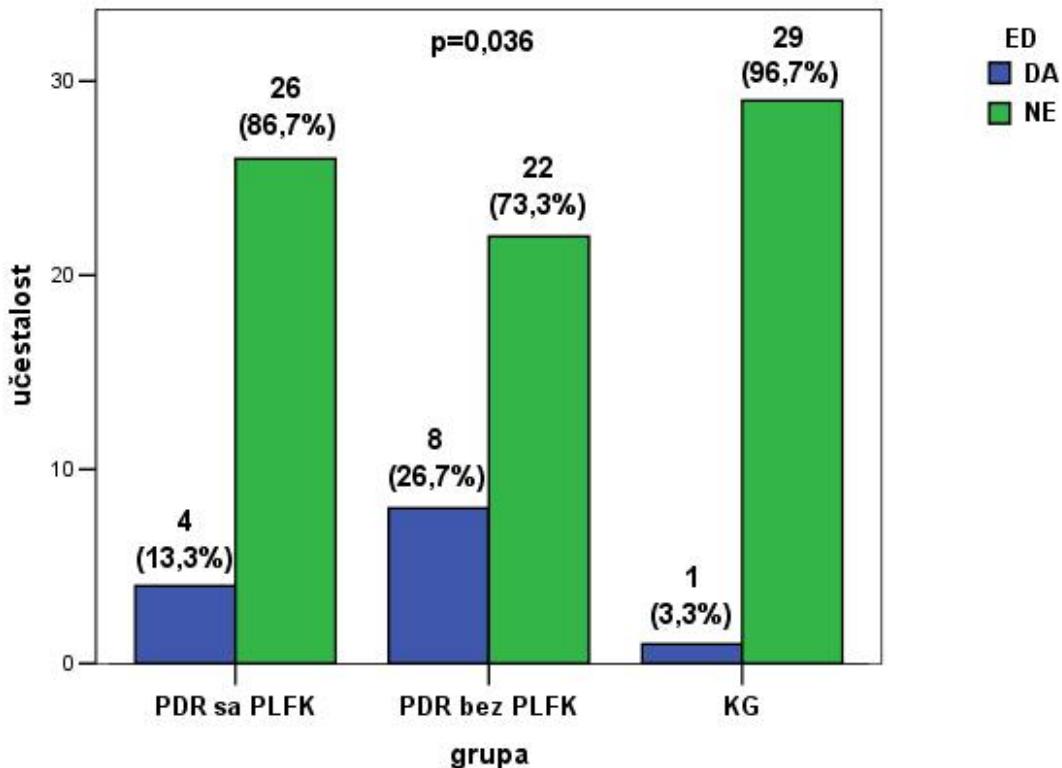
*PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)*

*PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)*

*KG-a – kontrolna grupa (n=30)*

*IH-intraoperativna hemoragija*

Najveća učestalost primjene podizanja infuzije za zaustavljanje intraoperativne hemoragije zabilježena je kod ispitanika grupe PDR-a bez PLFK-e sa učestalošću kod 4 ispitanika dok u grupi PDR-a sa PLFK-om i u kontrolnoj grupi bila je primjenjena kod 3 ispitanika (Slika 46).



**Slika 47. Učestalost primjene endodijatermije (ED) u cilju zaustavljanja krvarenja kod ispitanika ispitivanih grupa**

Rezultati su prikazani kao apsolutne vrijednosti ( $N$ ), te kao procentualna vrijednost (%)

*PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )*

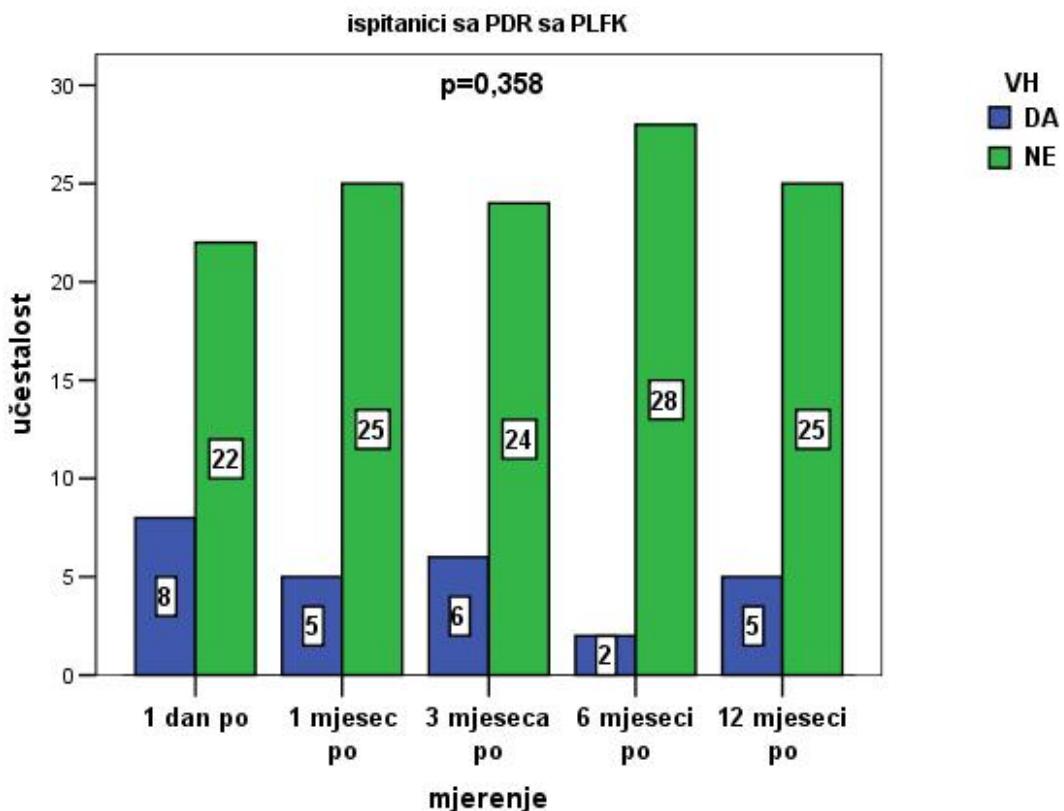
*PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )*

*KG-a – kontrolna grupa ( $n=30$ )*

*ED-endodijatermija*

Najveća učestalost primjene ED-e u zaustavljanju VH-e zabilježena je kod ispitanika grupe PDR-a bez PLFK-e sa učestalošću kod 8 (26,7%) ispitanika, dok najmanja u kontrolnoj grupi 1 (3,3%). U grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om bila je primjenjena kod 4 (13,3%) ispitanika. Utvrđena je statistički značajna učestalost primjene ED-e u zaustavljanju VH-e ovisno o ispitivanoj grupi ( $p=0,036$ ) (Slika 47).

### 5.3 Rezultati varijabli koje karakterišu postoperativneoperativni nalaz ispitanika



**Slika 48. Učestalost postoperativnog javljanja vitrealne hemoragije (VH) u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om u vremenskim intervalima**

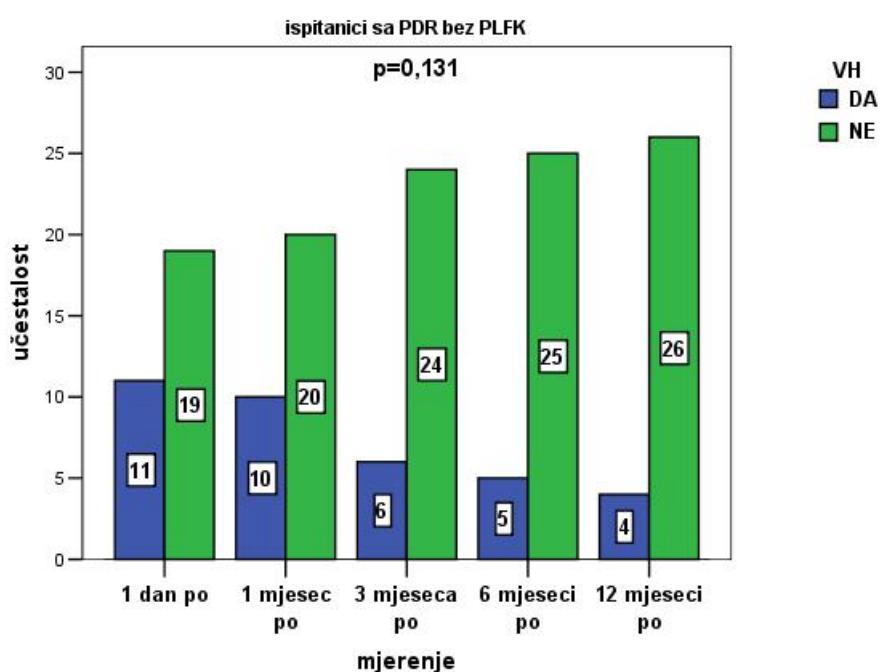
Rezultati su prikazani kao *apsolunte vrijednosti (N)*

p – vjerovatnost

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

VH- vitrealna hemoragija

Najveće učestalost javljanja VH-a bila je 1 dan postoperativno sa učestalošću od 8. 1 mjesec postoperativno VH-a se javila kod 5 ispitanika, da bi 3 mjeseca nakon operacije bila zastupljena kod 6 ispitanika. Učestalost javljanja VH-a smanjena je u periodu 6 mjeseci postoperativno i registrovana je kod 2 ispitanika, da bi 12 mjeseci postoperativno bila zabilježena kod 5 ispitanika. Trend javljanja VH-a u vremenskim intervalima nije bio statistički signifikantan ( $p=0,358$ ) (Slika 48).



**Slika 49. Učestalost javljanja postoperativnih VH-a u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e u vremenskim intervalima**

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N)

p – vjerovatnost

PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

Najveće učestalost javljanja VH-a bila je 1 dan postoperativno sa učestalosću od 11 ispitanika. 1 mjesec postoperativno ona se javila kod 10 ispitanika, da bi 3 mjeseca nakon operacije bila zastupljena kod 6 ispitanika. Učestalost javljanja VH-a smanjena je u periodu 6 mjeseci postoperativno i registrovana je kod 5 ispitanika, da bi 12 mjeseci postoperativno bila zabilježena kod 4 ispitanika. Trend javljanja VH-a u vremenskim intervalima nije bio statistički signifikantan ( $p=0,131$ ) (Slika 49).

**Tabela 6. Učestalost pojavljivanja komplikacije VH-a, u ispitivanim grupama tokom 12. mjesечноg praćenja ispitanika**

Varijabla	Ispitanici sa PDR-a sa PLFK-om (n=30)	Ispitanici sa PDR-a bez PLFK-e (n=30)	Kontrolna grupa (n=30)	p
VH1 dan poslije operacije	8 (26,7%)	11 (36,7%)	5 (16,7%)	0,216
VH 1 mjesec poslije operacije	5 (16,7%)	10 (33,3%)	4 (13,3%)	0,126
VH 3 mjeseca poslije operacije	5 (16,7%)	6 (20,0%)	4 (13,3%)	0,738
VH 6 mjeseci poslije operacije	2 (6,7%)	5 (16,7%)	5 (16,7%)	0,421
VH 12 mjeseci poslije operacije	5 (16,7%)	4 (13,3%)	3 (10,0%)	0,749

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N), te kao procentualna vrijednost (%); p – vjerovatnost; PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom; PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom; kontrolna grupa

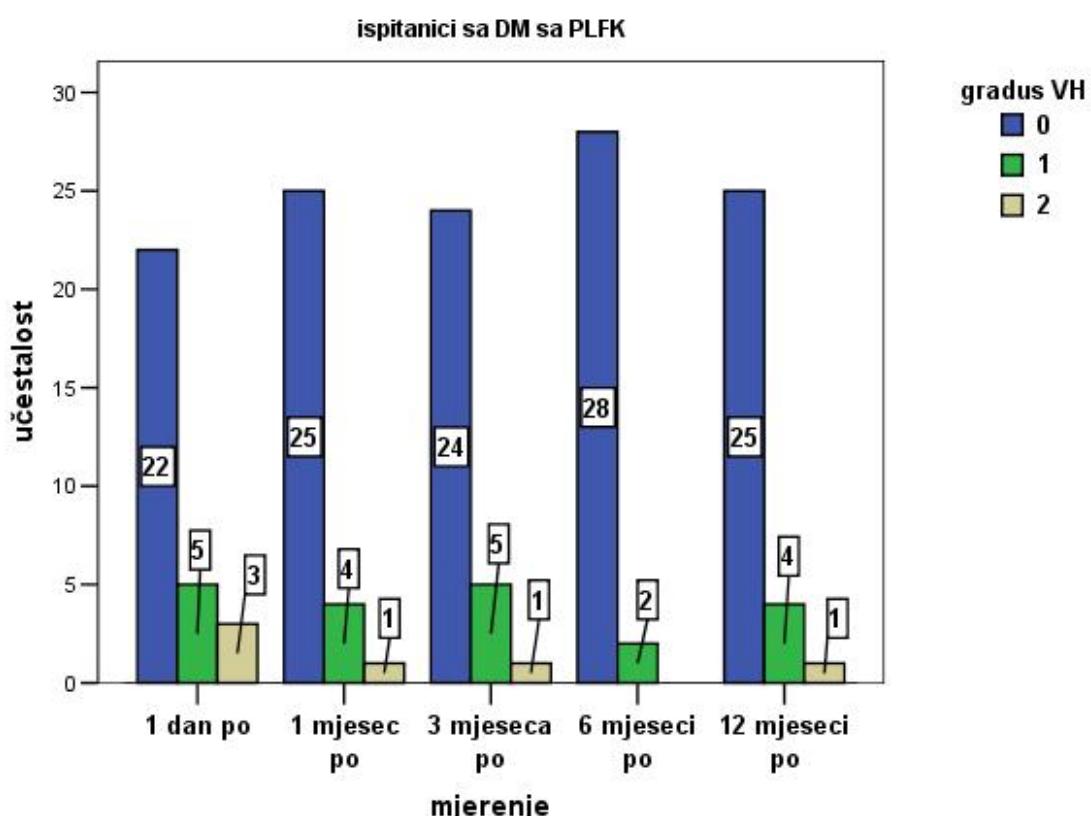
Najveće učestalost javljanja VH-a u prvom danu poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 11 (36,7%), a najmanja kod kontrolne grupe 5 (16,7%). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 8 (26,7%). Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između pojavljivanja VH-a i grupe ispitanika u prvom danu poslije operacije ( $p=0,216$ ).

Najveće učestalost javljanja VH-a u prvom mjesecu poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 10 (33,3%), a najmanja kod kontrolne grupe 4 (13,3%). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 5 (16,7%). Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između pojavljivanja VH-a i grupe ispitanika 1 mjesec poslije operacije ( $p=0,126$ ).

Najveće učestalost javljanja VH-a 3 mjeseca poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 6 (20%), a najmanja kod kontrolne grupe 4 (13,3%). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 5 (16,7%). Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između pojavljivanja VH-a i grupe ispitanika 3 mjeseca poslije operacije ( $p=0,738$ ). Učestalost javljanja VH-a 6 mjeseci poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e i kod kontrolne grupe iznosila je 5 (16,7%), a kod ispitanika sa PDR-om sa

PLFK-om 2 (6,7%). Nije utvrđena statističi značajna zavisnost između pojavljivanja VH-a i grupe ispitanika 6 mjeseci poslije operacije ( $p=0,421$ ).

Najveće učestalost javljanja VH-a 12 mjeseci poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om 5 (16,7%), a najmanja kod kontrolne grupe 3 (10,0%). Kod ispitanika sa PDR-e sa PLFK-om učestalost je iznosila 4 (13,3%). Kod kontrolne grupe učestalost je iznosila 5 (16,7%). Nije utvrđena statističi značajna zavisnost između pojavljivanja VH-a i grupe ispitanika 12 mjeseci poslije operacije ( $p=0,749$ ).

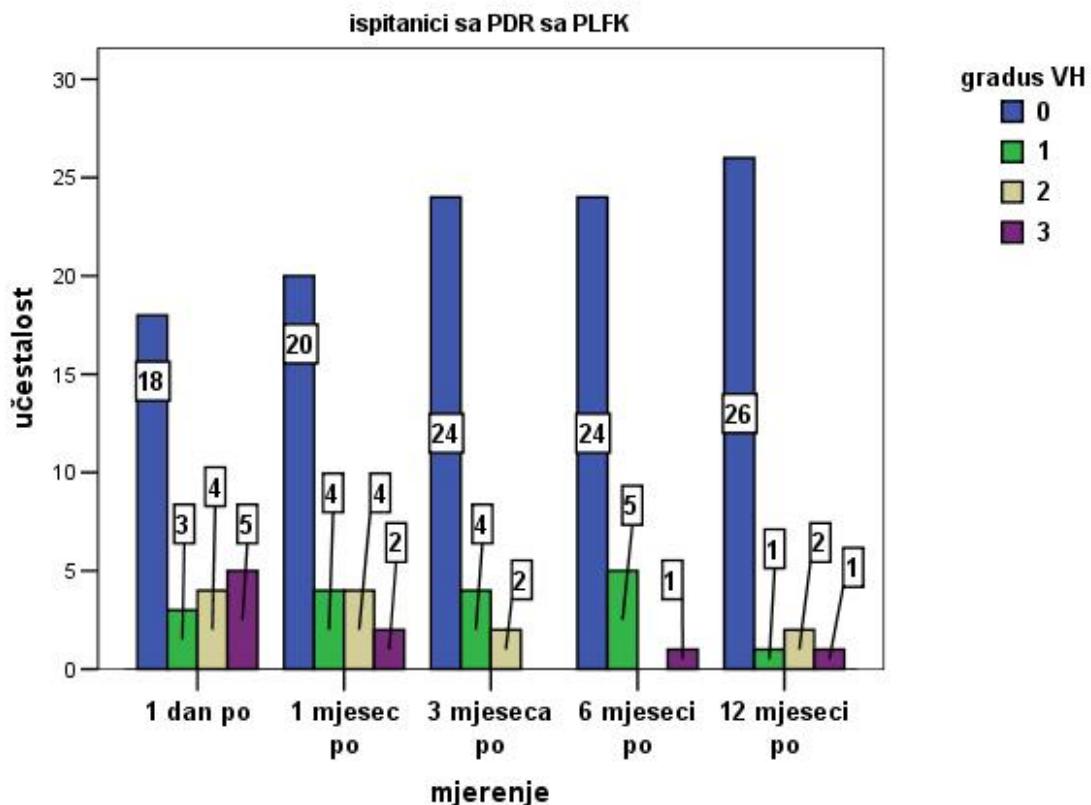


**Slika 50. Distribucija gradusa VH-a kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om tokom perioda praćenja**

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti ( $N$ )  
*PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )*

U prvom postoperativnom danu najučestaliji gradus je bio gradus 0 sa učestalošću kod 22 ispitanika. Gradus 1 imalo je 5 ispitanika, a gradus 2 su imala 3 ispitanika. 1 mjesec poslije operacije gradus 0 je imalo 25 ispitanika, gradus 1 su imala 4 ispitanika, a gradus 2 je imao 1 ispitanik. 3 mjeseca poslije operacije gradus 0 je imalo 24 ispitanika, gradus 1 je imalo 5 ispitanika, a gradus 2 je imao 1 ispitanik. 6 mjeseci poslije operacije gradus 0 je imalo 28

ispitanika, gradus 1 su imala 2 ispitanika, a gradus 2 niti jedan ispitanik. Distribucija gradusa 12 mjeseci nakon operacije je bila identična distribuciji 1 mjesec postoperativno (Slika 50).

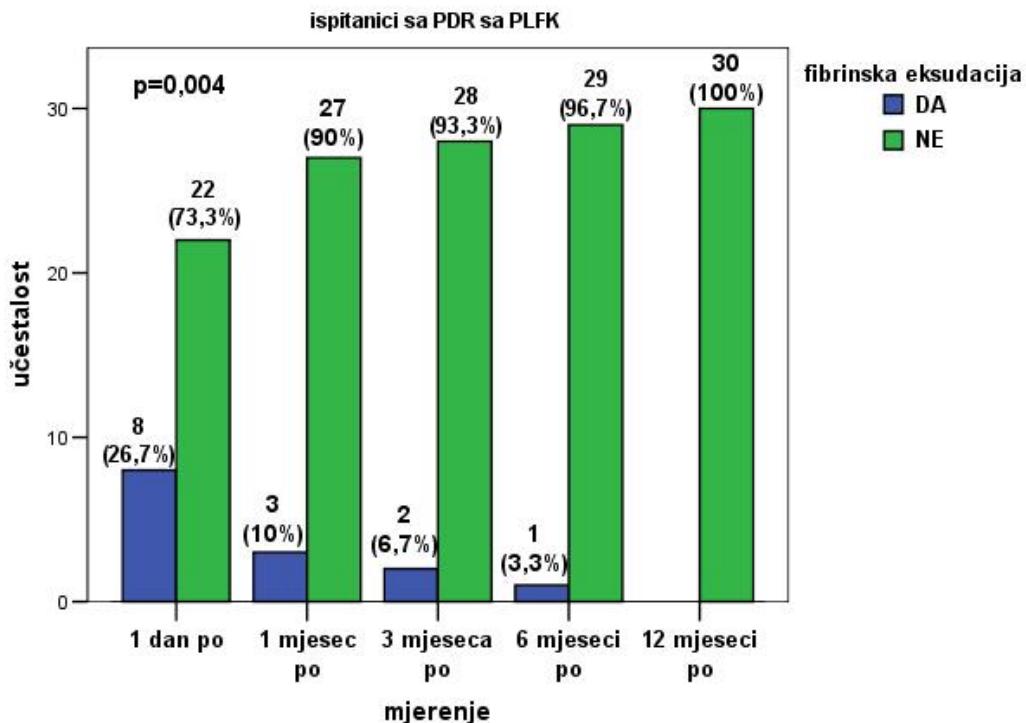


**Slika 51. Distribucija gradusa VH-a kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e tokom perioda praćenjan**

*Rezultati su prikazani kao absolute vrijednosti (N)*

*PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)*

U prvom postoperativnom danu najučestaliji gradus je bio gradus 0 sa učestalošću kod 18 ispitanika. Gradus 1 imala su 3 ispitanika, gradus 2 je imalo 5 ispitanika, a gradus 3 je imalo 5 ispitanika. 1 mjesec poslije operacije gradus 0 je imalo 20 ispitanika, gradus 1 i 2 imala su 4 ispitanika, a gradus 3 su imala 2 ispitanika. 3 mjeseca poslije operacije gradus 0 je imalo 24 ispitanika, gradus 1 su imala 4 ispitanika, a gradus 2 su imala 2 ispitanika. 6 mjeseci poslije operacije gradus 0 je imalo 24 ispitanika, gradus 1 su imala 4 ispitanika, a gradus 2 su imala 2 ispitanika. 12 mjeseci nakon operacije najučestaliji gradus je bio gradus 0 sa učestalošću kod 26 ispitanika. Gradus 1 imao je 1 ispitanik, gradus 2 su imala 2 ispitanika, a gradus 3 samo 1 ispitanik (Slika 51).

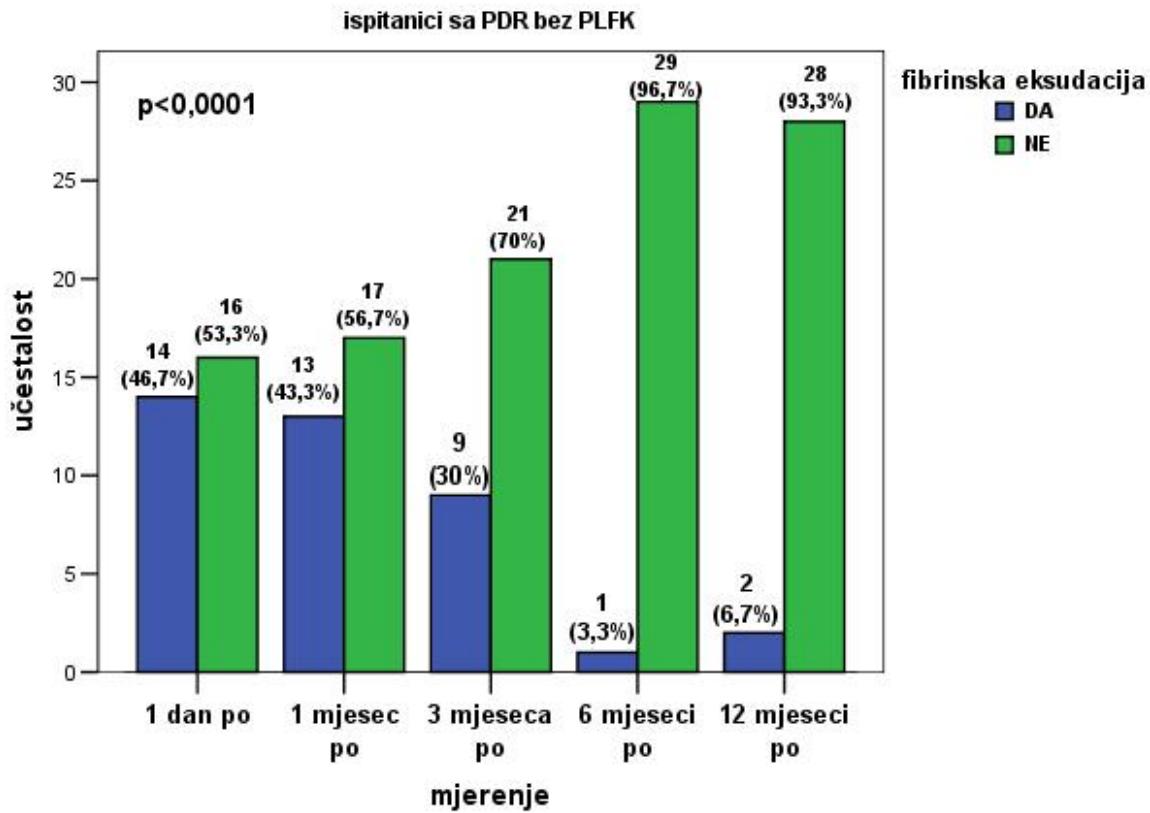


**Slika 52. Učestalost javljanja fibrinske eksudacije kao postoperativne komplikacije kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om tokom perioda praćenja**

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N), te kao procentualne vrijednosti (%)

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

Na slici 41. može se uočiti da se fibrinska eksudacija u najvećem broju javila prvi dan postoperativno 8 (26,7%), da bi tokom 1. mjeseca postoperativno imala trend smanjenja gdje je zabilježena kod 3 (10%) ispitanika. 3 mjeseca postoperativno bila je registrovana kod 2 (6,7%) ispitanika, a 6 mjeseci postoperativno kod 1 (3,3%) ispitanika. U periodu 12 mjeseci postoperativno niti jedan 0 (0%) ispitanik nije imao ovu formu komplikacije. Trend smanjenja javljanja fibrinske eksudacije u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p=0,004$ ).



**Slika 53. Učestalost javljanja fibrinske eksudacije kao postoperativne komplikacije kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e tokom perioda praćenja**

*Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N), te kao procentualne vrijednosti (%)*

*PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)*

Na Slici 42. može se uočiti da se fibrinska eksudacija u najvećem broju javila prvi dan postoperativno 14 (46,7%), da bi tokom 1 mjeseca postoperativno imala trend smanjenja gdje je zabilježena kod 13 (43,3%) ispitanika. 3 mjeseca postoperativno bila je registrovana kod 9 (30%) ispitanika, a 6 mjeseci postoperativno kod 1 (3,3%) ispitanika. U periodu 12 mjeseci postoperativno 2 (6,7%) ispitanika su imala ovu formu komplikacije. Trend smanjenja javljanja fibrinske eksudacije u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p<0,0001$ ).

**Tabela 7. Učestalost pojavljivanja fibrinske eksudacije kao komplikacije u ispitivanim grupama tokom 12. mjesечно praćenja ispitanika**

Varijabla	Ispitanici sa PDR-a sa PLFK-om (n=30)	Ispitanici sa PDR-a bez PLFK-e (n=30)	Kontrolna grupa (n=30)	p
Fibrinska eksudacija dan poslije operacije	8 (26,7%)	14 (46,7%)	15 (50,0%)	0,139
Fibrinska eksudacija 1 mjesec poslije operacije	3 (10,0%)	13 (43,3%)	2 (6,7%)	<0,0001
Fibrinska eksudacija 3 mjeseca poslije operacije	2 (6,7%)	9 (30,0%)	2 (6,7%)	0,012
Fibrinska eksudacija 6 mjeseci poslije operacije	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1,00
Fibrinska eksudacija 12 mjeseci poslije operacije	0 (0,0%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	0,355

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N), te kao procentualna vrijednost (%); p – vjerovatnost; PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom; PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom; kontrolna grupa

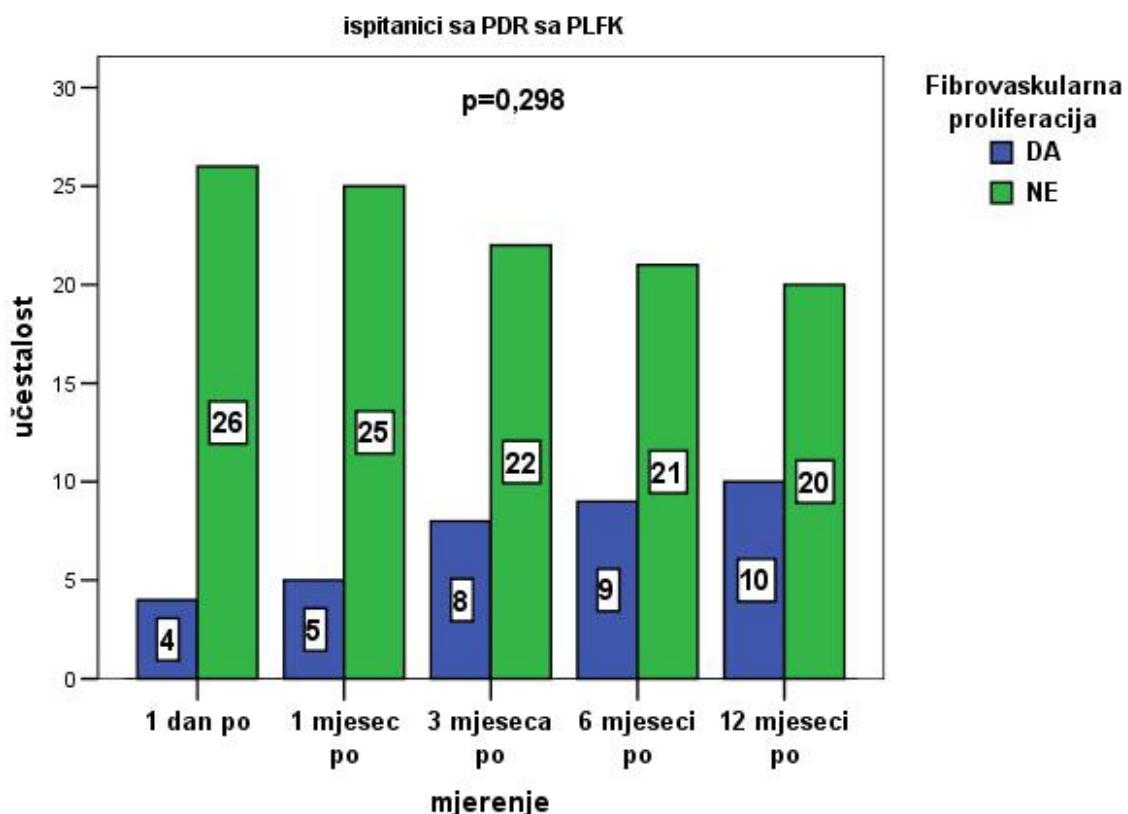
Najveće učestalost javljanja FE-e u prvom danu poslije operacije zabilježena je kod kontrolne grupe 15 (50,0%), a najmanja kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om 8 (26,7%). Kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e učestalost je iznosila 14 (46,7%). Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između pojavljivanja FE-e i liječene grupe ispitanika u prvom danu poslije operacije ( $p=0,139$ ).

Najveće učestalost javljanja FE-e u prvom mjesecu poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 13 (43,3%), a najmanja kod kontrolne grupe 2 (6,7%). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 3 (10,0%). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja FE-e i liječene grupe ispitanika 1 mjesec poslije operacije ( $p<0,0001$ ).

Najveće učestalost javljanja FE-e 3 mjeseca poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 9 (30%), a najmanja kod kontrolne grupe i kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila po 2 (6,7%). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja FE-e i liječene grupe ispitanika 3 mjeseca poslije operacije ( $p=0,012$ ).

Učestalost javljanja FE-e 6 mjeseci poslije operacije bila je jednaka u svim ispitivanim grupama i iznosila je 1 (3,3%). Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između pojavljivanja FE-e i liječene grupe ispitanika 6 mjeseci poslije operacije ( $p=1,00$ ).

Učestalost javljanja FE-e 12 mjeseci poslije operacije kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om iznosila je 2 (6,7%), a kod kontrolne grupe 1 (3,3%). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om nije zabilježen niti jedan slučaj ove komplikacije. Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između pojavljivanja FE-e i tretirane grupe ispitanika 12 mjeseci poslije operacije ( $p=0,355$ ).

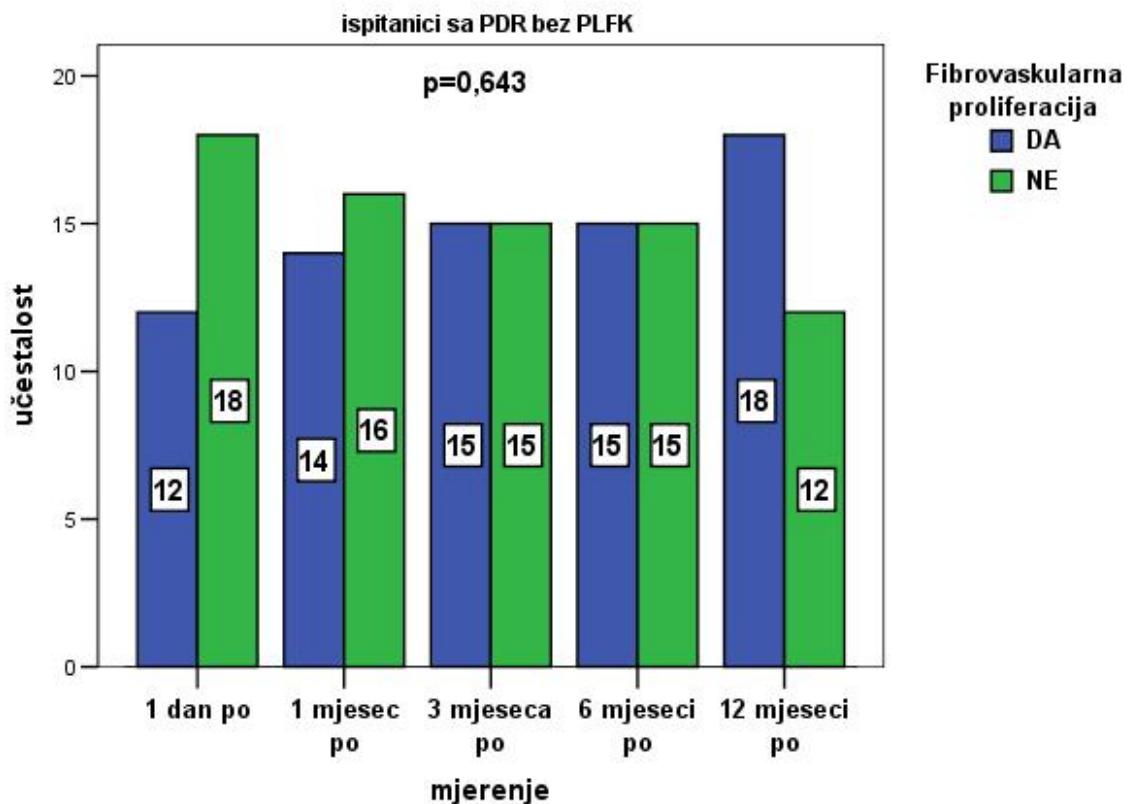


**Slika 54. Učestalost javljanja fibrovascularne proliferacije kao postoperativne komplikacije kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om tokom perioda praćenja**

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N)

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

Na Slici 54. može se uočiti da se fibrovascularna proliferacija u najmanjem broju javila prvi dan postoperativno sa učestalošću kod 4 ispitanika, da bi tokom 1 mjeseca postoperativno imala trend porasta na 5 ispitanika. 3 mjeseca postoperativno bila je registrovana kod 8 ispitanika, 6 mjeseci postoperativno kod 9, a u periodu 12 mjeseci postoperativno bila je zabilježena kod 10 ispitanika. Iako je uočljivo da je ova komplikacija imala trend rasta u vremenskim intervalima, ipak taj rast nije bio statistički signifikantan ( $p=0,298$ ).



**Slika 55. Učestalost javljanja fibrovaskularne proliferacije kao postoperativne komplikacije kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e tokom perioda praćenja**

*Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N)*

*PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)*

Na Slici 55. može se uočiti da se fibrovaskularna proliferacija u najmanjem broju javila prvi dan postoperativno sa učestalošću kod 12 ispitanika, da bi tokom 1 mjeseca postoperativno imala trend porasta na 14 ispitanika. 3 i 6 mjeseci postoperativno bila je registrovana kod 15 ispitanika, trend rasta nastavljen je i na period 12 mjeseci postoperativno, bila je zabilježena kod 18 ispitanika. Iako je uočljivo da je ova komplikacija imala trend rasta u vremenskim intervalima, ipak taj rast nije bio statistički signifikantan ( $p=0,643$ ).

**Tabela 8. Učestalost pojavljivanja fibrovaskularne proliferacije kao komplikacije u ispitivanim grupama tokom 12. mjesecnog praćenja ispitanika**

Varijabla	Ispitanici sa PDR-a sa PLFK-om (n=30)	Ispitanici sa PDR-a bez PLFK-e (n=30)	Kontrolna grupa (n=30)	p
Fibrovaskularna proliferacija dan poslije operacije	4 (13,3%)	12 (40,0%)	2 (6,7%)	0,003
Fibrovaskularna proliferacija 1 mjesec poslije operacije	5 (16,7%)	14 (46,7%)	3 (10,0%)	0,002
Fibrovaskularna proliferacija 3 mjeseca poslije operacije	8 (26,7%)	15 (50,0%)	4 (13,3%)	0,007
Fibrovaskularna proliferacija 6 mjeseci poslije operacije	9 (30,0%)	15 (50,0%)	6 (20,0%)	0,043
Fibrovaskularna proliferacija 12 mjeseci poslije operacije	10 (33,3%)	18 (60,0%)	6 (20,0%)	0,005

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N), te kao procentualna vrijednost (%); p – vjerovatnost; PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom; PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom; kontrolna grupa

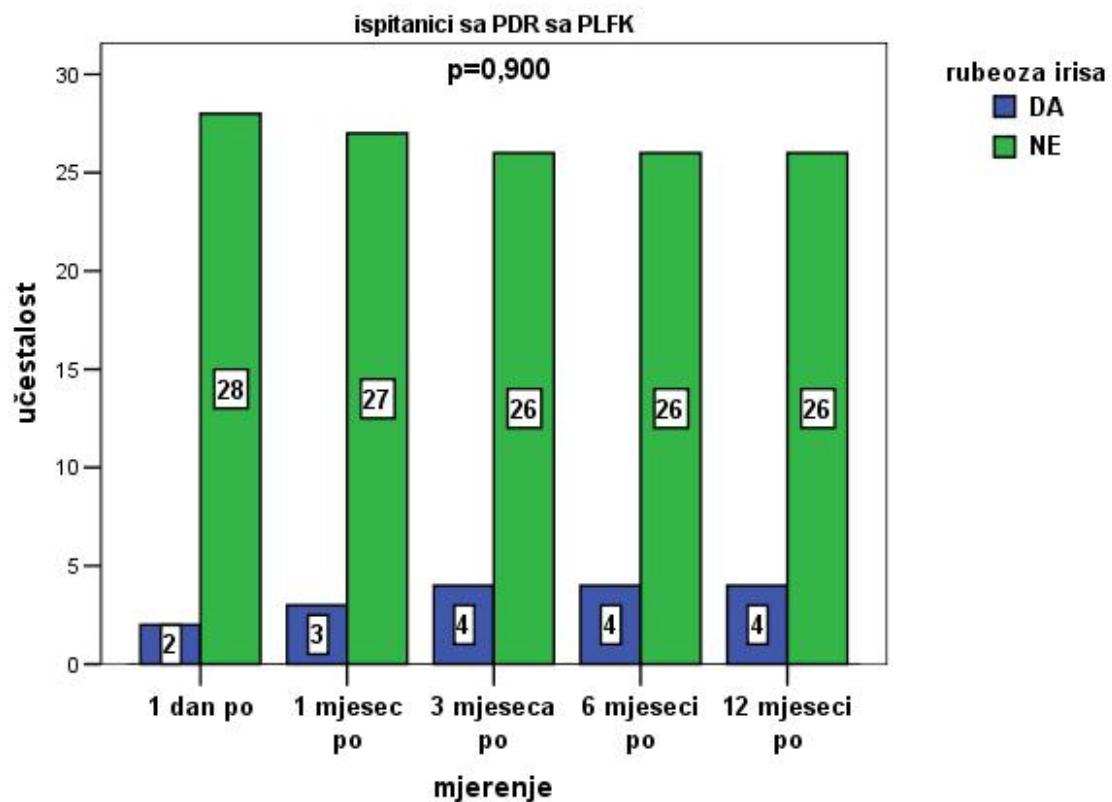
Najveće učestalost javljanja FVP-e u prvom danu poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 12 (40,0%), a najmanja kod kontrolne grupe 2 (6,7%). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 4 (13,3%). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja FVP-e i liječene grupe ispitanika u prvom danu poslije operacije ( $p=0,003$ ).

Najveće učestalost javljanja FVP-e u prvom mjesecu poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 14 (46,7%), a najmanja kod kontrolne grupe 3 (10,0%). Kod ispitanika sa PDR-a sa PLFK-om učestalost je iznosila 5 (16,7%). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja FVP-e i liječene grupe ispitanika 1 mjesec poslije operacije ( $p=0,0002$ ).

Najveće učestalost javljanja FVP-e 3 mjeseca poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 15 (50%), a najmanja kod kontrolne grupe 4 (13,3%). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 8 (26,7%). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja FVP-e i liječene grupe ispitanika 3 mjeseca poslije operacije ( $p=0,007$ ).

Najveće učestalost javljanja FVP-e 6 mjeseci poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 15 (50%), a najmanja kod kontrolne grupe 6 (20,0%). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 9 (30,0%). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja FVP-e i liječene grupe ispitanika 6 mjeseci poslije operacije ( $p=0,043$ ).

Najveće učestalost javljanja FVP-e 12 mjeseci poslije operacije zabilježena je kod ispitanika s a PDR-om bez PLFK-e 15 (50%), a najmanja kod kontrolne grupe 6 (20,0%). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 10 (33,3%). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja FVP-e i liječene grupe ispitanika 12 mjeseci poslije operacije ( $p=0,005$ ).



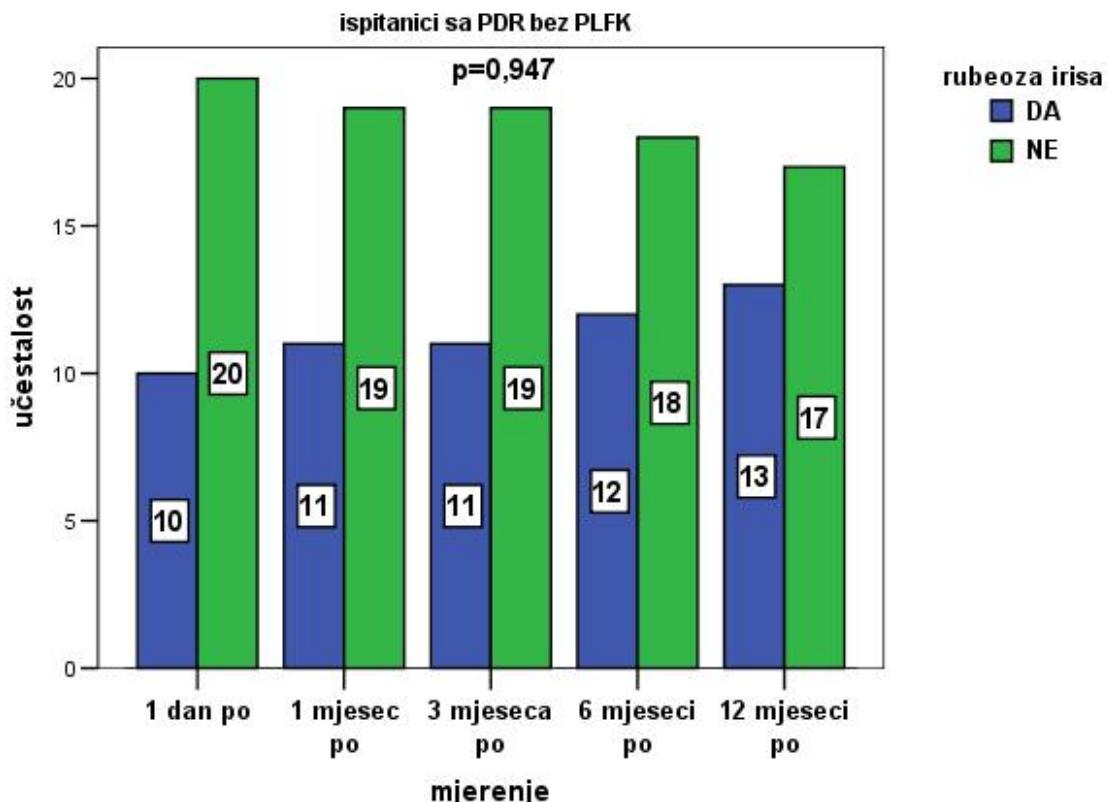
**Slika 56. Učestalost javljanja rubeoze irisa kao postoperativne komplikacije kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om tokom perioda praćenja**

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N)

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

Na Slici 56. može se uočiti da se rubeoza irisa u najmanjem broju javila prvi dan postoperativno sa učestalošću kod 2 ispitanika, da bi tokom 1 mjeseca postoperativno imala trend porasta na 3 ispitanika. 3, 6 i 12 mjeseci postoperativno bila je registrovana kod 4

ispitanika. Iako je uočljivo da je ova komplikacija imala blagi trend rasta u vremenskim intervalima, ipak taj rast nije bio statistički signifikantan ( $p=0,900$ ).



**Slika 57. Učestalost javljanja rubeoze irisa kao postoperativne komplikacije kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e tokom perioda praćenja**

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N)

PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

Na Slici 57. može se uočiti da se rubeoza irisa u najmanjem broju javila prvi dan postoperativno sa učestalošću kod 10 ispitanika, da bi tokom 1 i 3 mjeseca postoperativno imala trend porasta na 11 ispitanika. 6 mjeseci postoperativno bila je registrovana kod 12 ispitanika, sa porastom na 13 ispitanika 12. mjeseci postoperativno. Iako je uočljivo da je ova komplikacija imala blagi trend rasta u vremenskim intervalima, ipak taj rast nije bio statistički signifikantan ( $p=0,947$ ).

**Tabela 9. Učestalost pojavljivanja rubeoze irisa kao komplikacije u ispitivanim grupama tokom 12. mjesecnog praćenja ispitanika**

Varijabla	Ispitanici sa PDR-a sa PLFK-om (n=30)	Ispitanici sa PDR-a bez PLFK-e (n=30)	Kontrolna grupa (n=30)	p
Rubeoza irisa dan poslije operacije	2 (6,7%)	10 (33,3%)	0 (0,0%)	<0,001
Rubeoza irisa 1 mjesec poslije operacije	3 (10,0%)	11 (36,7%)	0 (0,0%)	<0,001
Rubeoza irisa 3 mjeseca poslije operacije	4 (13,3%)	11 (36,7%)	0 (0,0%)	0,001
Rubeoza irisa 6 mjeseci poslije operacije	4 (13,3%)	12 (40,0%)	2 (6,7%)	0,003
Rubeoza irisa 12 mjeseci poslije operacije	4 (13,3%)	13 (43,3%)	2 (6,7%)	0,001

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N), te kao procentualna vrijednost (%); p – vjerovatnost; PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom; PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom; kontrolna grupa

Najveće učestalost javljanja rubeoze irisa u prvom danu poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 10 (40,0%), a najmanja kod kontrolne grupe 0 (0,0%). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 2 (6,7%). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja rubeoze irisa i liječene grupe ispitanika u prvom danu poslije operacije ( $p<0,001$ ).

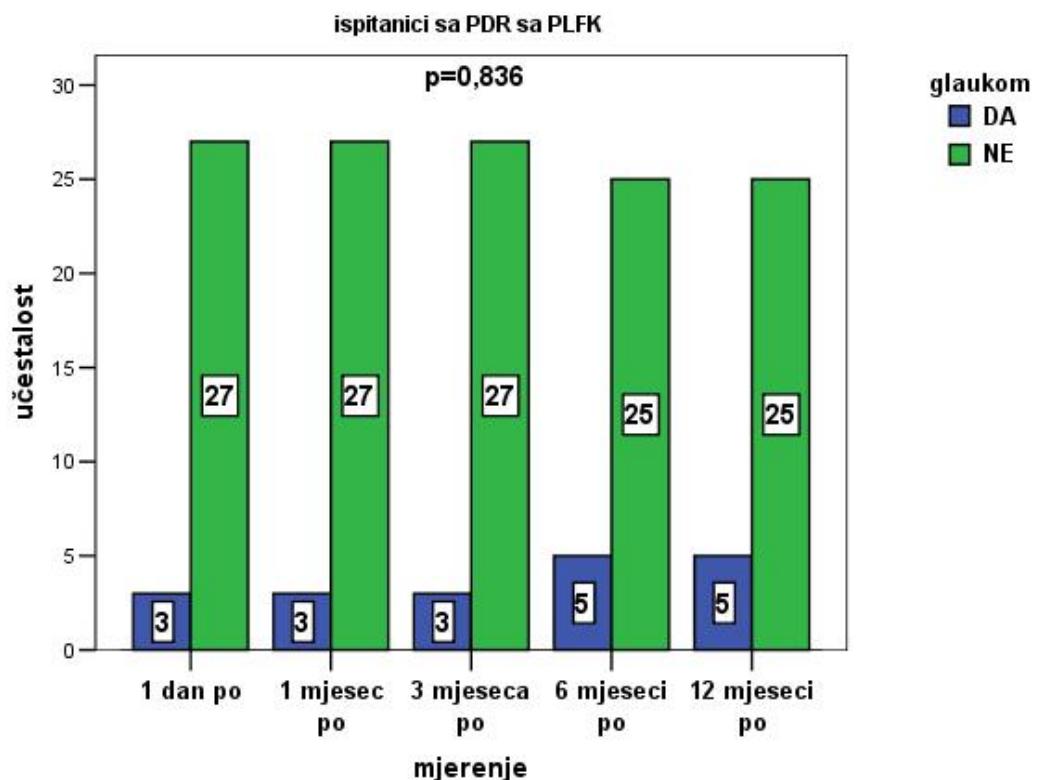
Najveće učestalost javljanja rubeoze irisa u prvom mjesecu poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 11 (36,7%), a najmanja kod kontrolne grupe 0 (0,0%). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 3 (10,0%). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja rubeoze irisa i liječene grupe ispitanika 1 mjesec poslije operacije ( $p<0,001$ ).

Najveće učestalost javljanja rubeoze irisa 3 mjeseca poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 11 (36,7%), a najmanja kod kontrolne grupe 0 (0,0%). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 4 (13,3%). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja rubeoze irisa i liječene grupe ispitanika 3 mjeseca poslije operacije ( $p=0,001$ ).

Najveće učestalost javljanja rubeoze irisa 6 mjeseci poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 12 (43,3%), a najmanja kod kontrolne grupe 2 (6,7%).

Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 4 (13,3%). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja rubeoze irisa i tretirane grupe ispitanika 6 mjeseci poslije operacije ( $p=0,003$ ).

Najveće učestalost javljanja rubeoze irisa 12 mjeseci poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 13 (40%), a najmanja kod kontrolne 2 (6,7%). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 4 (13,3%). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja rubeoze irisa i liječene grupe ispitanika 12 mjeseci poslije operacije ( $p=0,001$ ).

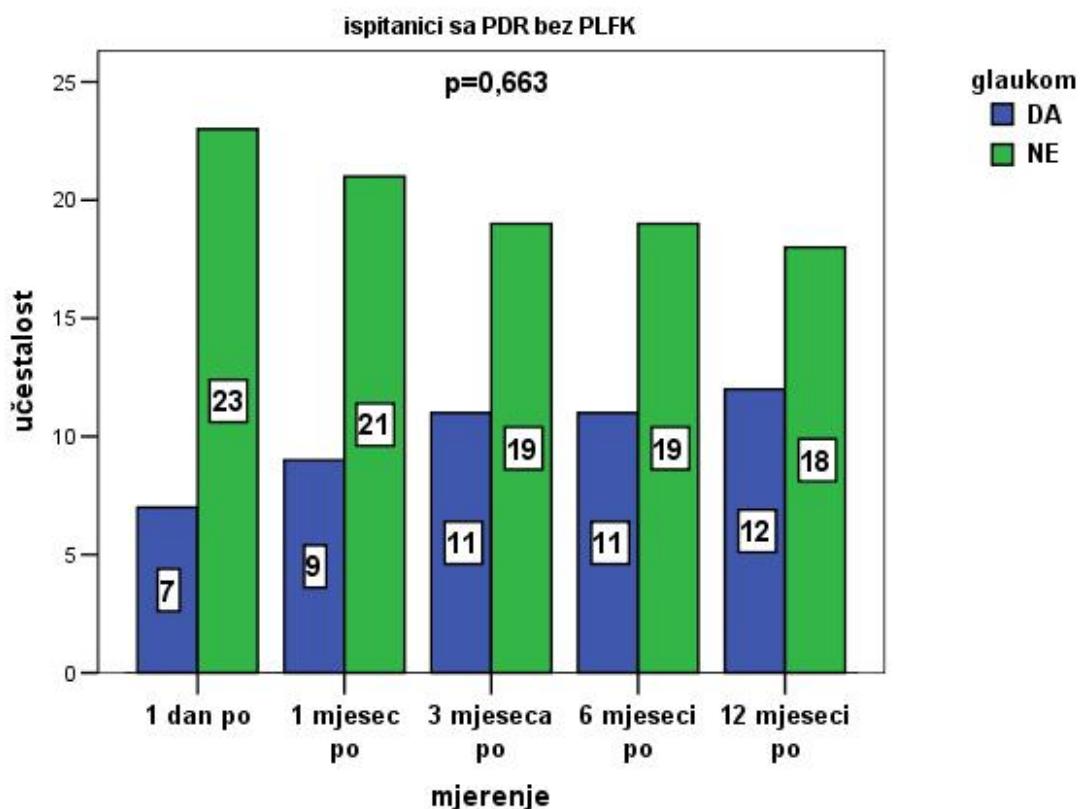


**Slika 58. Učestalost javljanja glaukoma kao postoperativne komplikacije kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om tokom perioda praćenja**

Rezultati su prikazani kao apsolutne vrijednosti (N)

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno lječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

Na Slici 58. može se uočiti da je glaukom u najmanjem broju, odnosno kod 3 ispitanika bio prisutan prvi dan postoperativno, te 3 i 6 mjeseci postoperativno. Nakon 6 i 12 mjeseci glaukom je bio registrovan kod 5 ispitanika. Iako je uočljivo da je ova komplikacija imala blagi trend rasta u vremenskim intervalima, ipak taj rast nije bio statistički signifikantan ( $p=0,836$ ).



**Slika 59. Učestalost javljanja glaukoma kao postoperativne komplikacije kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e tokom perioda praćenja**

*Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N)*

*PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)*

Na Slici 59. može se uočiti da se glaukom u najmanjem broju javio prvi dan postoperativno sa učestalošću kod 7 ispitanika, da bi tokom 1 mjeseca postoperativno imao trend porasta na 9 ispitanika. 3, 6 mjeseci postoperativno bio je registrovan kod 11 ispitanika, da bi 12 mjeseci nakon operacije glaukom bio zabilježen kod 12 ispitanika. Iako je uočljivo da je ova komplikacija imala blagi trend rasta u vremenskim intervalima, ipak taj rast nije bio statistički signifikantan ( $p=0,663$ ).

**Tabela 10. Učestalost pojavljivanja glaukoma kao komplikacije u ispitivanim grupama tokom 12. mjesечноg praćenja ispitanika**

Varijabla	Ispitanici sa PDR-a sa PLFK-om (n=30)	Ispitanici sa PDR-a bez PLFK-e (n=30)	Kontrolna grupa (n=30)	p
glaukom dan poslije operacije	3 (10,0%)	7 (23,3%)	2 (6,7%)	0,133
glaukom 1 mjesec poslije operacije	3 (10,0%)	9 (30,0%)	3 (10,0%)	0,056
glaukom 3 mjeseca poslije operacije	3 (10,0%)	11 (36,7%)	5 (16,7%)	0,031
glaukom 6 mjeseci poslije operacije	5 (16,7%)	11 (36,7%)	5 (16,7%)	0,107
glaukom 12 mjeseci poslije operacije	5 (16,7%)	12 (40,0%)	5 (16,7%)	0,052

Rezultati su prikazani kao apsolutne vrijednosti (N), te kao procentualna vrijednost (%); p – vjerovatnost; PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom; PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom; kontrolna grupa

Najveće učestalost javljanja glaukoma u prvom danu poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 7 (23,3%), a najmanja kod kontrolne grupe 2 (6,7%). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 3 (10,0%). Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između pojavljivanja glaukoma i operisane grupe ispitanika u prvom danu poslije operacije ( $p=0,133$ ).

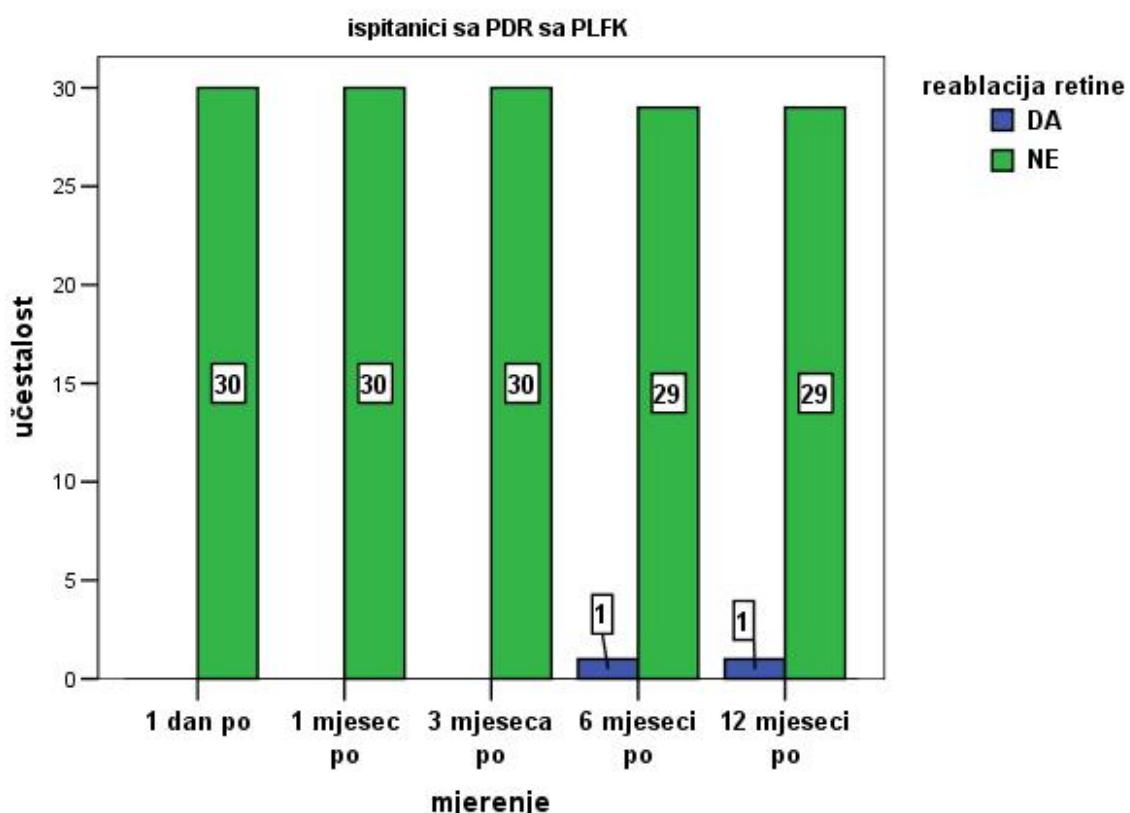
Najveće učestalost javljanja glaukoma u prvom mjesecu poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 9 (30,0%), a kod kontrolne grupe i kod ispitanika sa PDR-a sa PLFK-om učestalost je iznosila 3 (10,0%). Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između pojavljivanja glaukoma i operisane grupe ispitanika 1 mjesec poslije operacije ( $p=0,056$ ).

Najveća učestalost javljanja glaukoma 3 mjeseca poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e i to kod 11 (36,7%) ispitanika, a najmanja kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om 3 (10,0 %). Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između pojavljivanja glaukoma i operisane grupe ispitanika 3 mjeseca poslije operacije ( $p=0,031$ ).

Najveće učestalost javljanja glaukoma 6 mjeseci poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 11 (36,7%), a kod kontrolne grupe i kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 5 (16,7%). Nije utvrđena statistički značajna

zavisnost između pojavljivanja glaukoma i operisane grupe ispitanika 12 mjeseci poslije operacije ( $p=0,107$ ).

Najveće učestalost javljanja glaukoma 12 mjeseci poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 12 (40,0%), a kod kontrolne grupe i kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 5 (16,7%). Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između pojavljivanja glaukoma i operisane grupe ispitanika 12 mjeseci poslije operacije ( $p=0,052$ ).

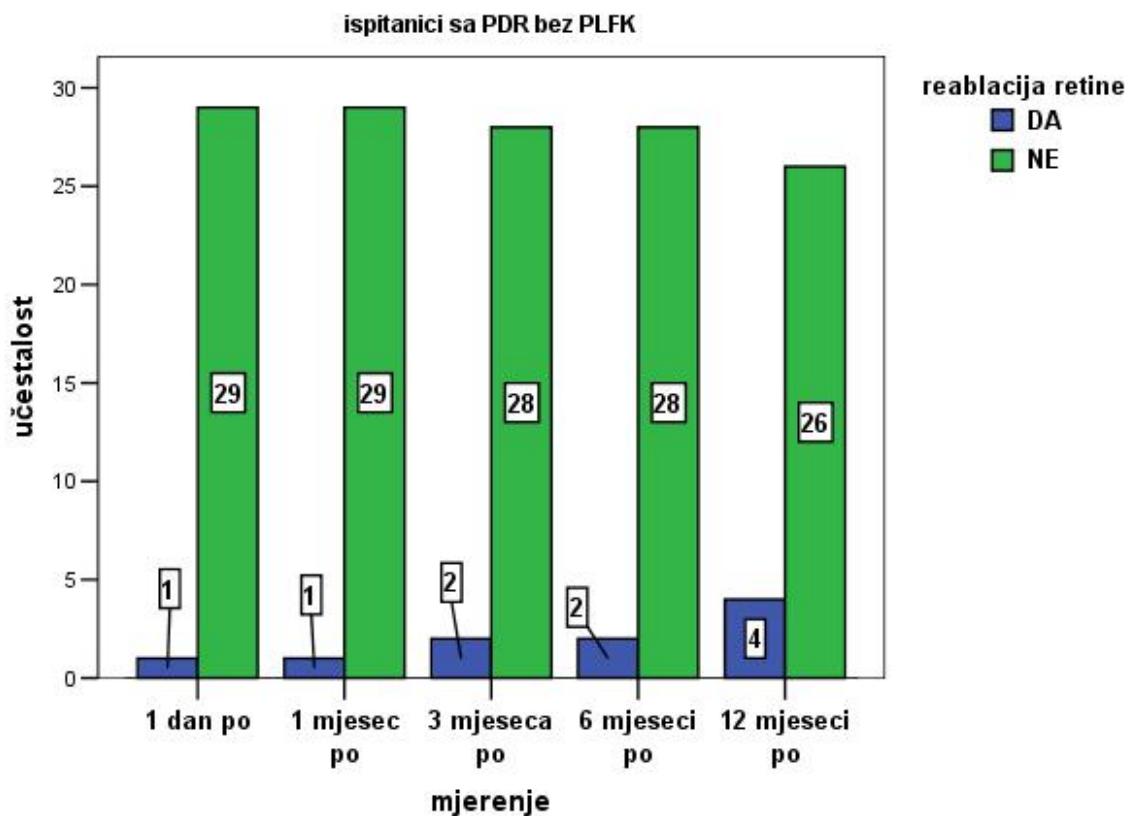


**Slika 60. Učestalost javljanja reablacije retine kao postoperativne komplikacije kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om tokom perioda praćenja**

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti ( $N$ )

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom ( $n=30$ )

Na Slici 60. može se uočiti da se reablacija retine nije javljala niti kod jednog ispitanika prvi dan postoperativno, te 1 i 3 mjeseca postoperativno. Nakon 6 i 12 mjeseci bila je registrovana kod 1 ispitanika.



**Slika 61. Učestalost javljanja reablacije retine kao postoperativne komplikacije kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e tokom perioda praćenja**

*Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N)*

*PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)*

Na Slici 61. može se uočiti da se reablacija retine prvi dan i 1 mjesec postoperativno nije javila niti kod jednog ispitanika, dok 3 i 6 mjesec postoperativno bila je registrovana kod 2 ispitanika. Nakon 12 mjeseci reablaciju retine su imala 4 ispitanika.

**Tabela 11. Učestalost pojavljivanja reablacije retine kao komplikacije u ispitivanim grupama tokom 12. mjesecnog praćenja ispitanika**

Varijabla	Ispitanici sa PDR-a sa PLFK-om (n=30)	Ispitanici sa PDR-a bez PLFK-e (n=30)	Kontrolna grupa (n=30)	p
Reablacija retine dan poslije operacije	0 (0,0%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	0,364
Reablacija retine 1 mjesec poslije operacije	0 (0,0%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	0,600
Reablacija retine 3 mjeseca poslije operacije	0 (0,0%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	0,129
Reablacija retine 6 mjeseci poslije operacije	1 (3,3%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	0,355
Reablacija retine 12 mjeseci poslije operacije	1 (3,3%)	4 (13,3%)	2 (6,7%)	0,338

Rezultati su prikazani kao absolutne vrijednosti (N), te kao procentualna vrijednost (%); p – vjerovatnost; PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom; PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom; kontrolna grupa

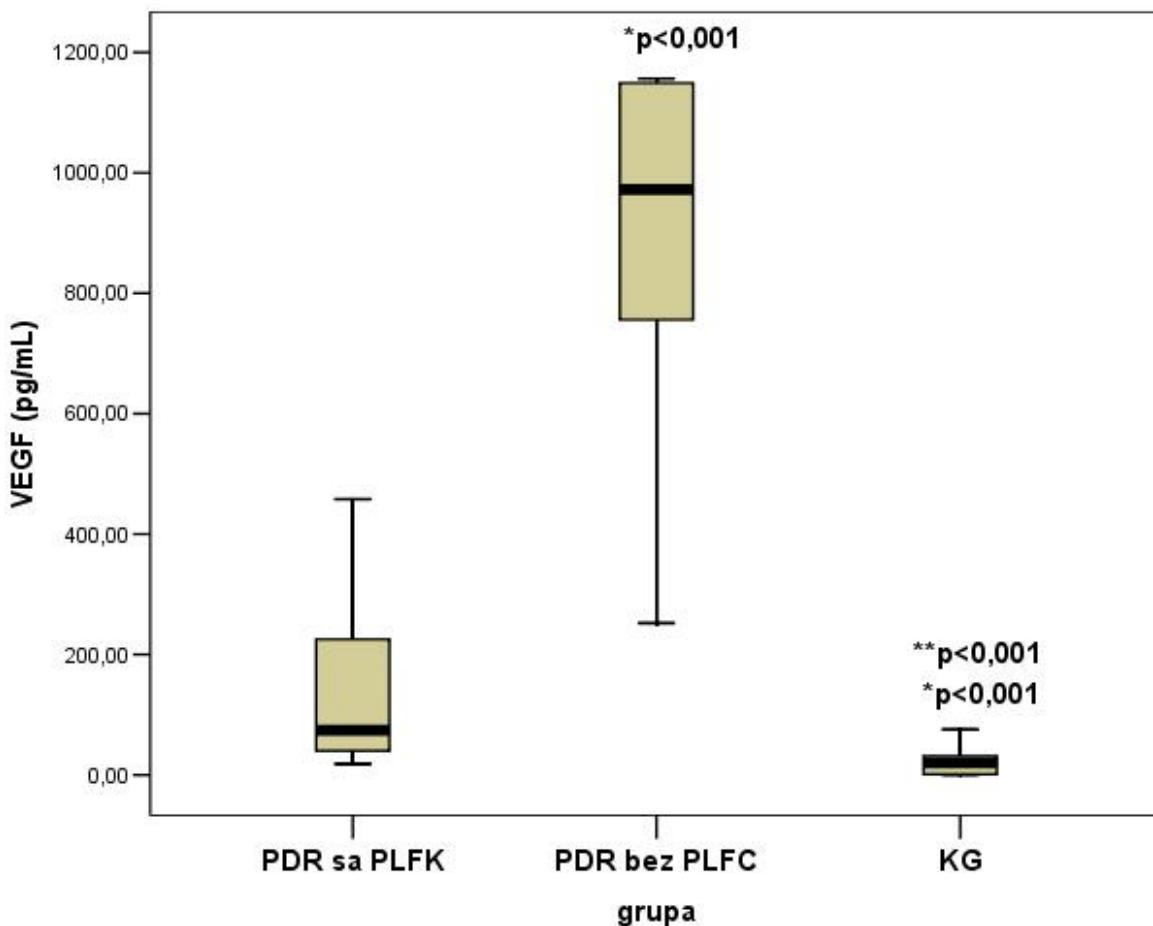
Učestalost javljanja reablacije retine u prvom danu poslije operacije zabilježena je jedino kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e sa učestalošću od 1 (3,3%), a kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om i kod kontrolne grupe nije bilo zabilježenih slučajeva. Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između pojavljivanja reablacije retine i operisane grupe ispitanika u prvom danu poslije operacije ( $p=0,364$ ).

Učestalost javljanja reablacije retine u prvom mjesecu poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e i kod kontrolne grupe sa učestalošću od 1 (3,3%), a kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om nije bilo zabilježenih slučajeva. Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između pojavljivanja reablacije retine i operisane grupe ispitanika u 1 mjesecu poslije operacije ( $p=0,600$ ).

Učestalost javljanja reablacije retine 3 mjeseca poslije operacije zabilježena je jedino kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e sa učestalošću od 2 (6,7%), a kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om i kod kontrolne grupe nije bilo zabilježenih slučajeva. Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između pojavljivanja reablacije retine i operisane grupe ispitanika u 3 mjesecu poslije operacije ( $p=0,129$ ).

Učestalost javljanja reablacije retine u prvom mjesecu poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e sa učestalošću od 2 (6,7%), te kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om sa učestalošću od 1 (3,3%), dok kod kontrolne grupe nije bilo zabilježenih slučajeva. Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između pojavljivanja reablacije retine i operisane grupe ispitanika u 6 mjesecu poslije operacije ( $p=0,355$ ).

Najveće učestalost javljanja reablacije retine 12 mjeseci poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 4 (13,3%), dok najmanja kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om gdje je učestalost iznosila 1 (3,7%). Kod kontrolne grupe učestalost je iznosila 2 (6,7%). Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između pojavljivanja reablacije retine i operisane grupe ispitanika 12 mjeseci poslije operacije ( $p=0,338$ ).



**Slika 62. Koncentracija VEGF-a u vitreusu ispitanika ispitivanih grupa**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila), p – vjerovatnost;

PDR-a sa PLFK-om – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji su prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

PDR-a bez PLFK-e – grupa ispitanika sa diabetes mellitusom koji nisu prethodno liječeni laser fotokoagulacijom (n=30)

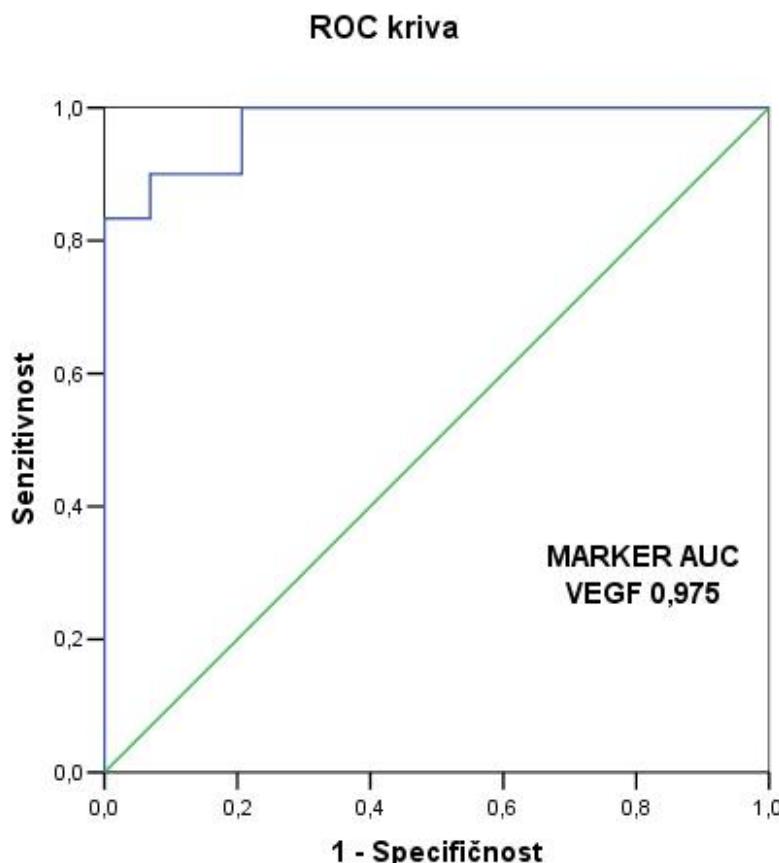
KG-a – kontrolna grupa (n=30)

BCVA – eng. best corrected visual acuity, najbolje korigovana vidna oštrina\* u odnosu na grupu PDR-a sa PLFK-om

\*\* u odnosu na grupu PDR-a bez PLFK-e

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta

Najviša koncentracija VEGF-a u vitreusu bila je kod ispitanika grupe sa PDR-om bez PLFK-e 972,96 (743,33-1149,13) i bila je značajno viša od koncentracije VEGF-a u vitreusu ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om 69,22 (37,33-225,15) ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na koncentraciju VEGF-a kontrolne grupe 19,93 (1,15-32,17) ( $p<0,001$ ). Značajno viša koncentracija VEGF-a bila je i u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om u odnosu na kontrolnu grupu ( $p<0,001$ ) (Slika 62).



**Slika 63. Senzitivnost i specifičnost VEGF-a u vitreusu kao biomarkera diferencijacije ispitanika sa PDR-om sa i bez PLFK-e**

AUC- area under curve – površina ispod krive

Varijabla	Area	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	PP (%)	NP (%)	IP	UT (%)	p<
VEGF (pgl/mL) (cut off – 462,98)	0,975	83,3	100	100	85,2	0,944-1,004	91,5	0,0001

PP – pozitivna prediktivnost

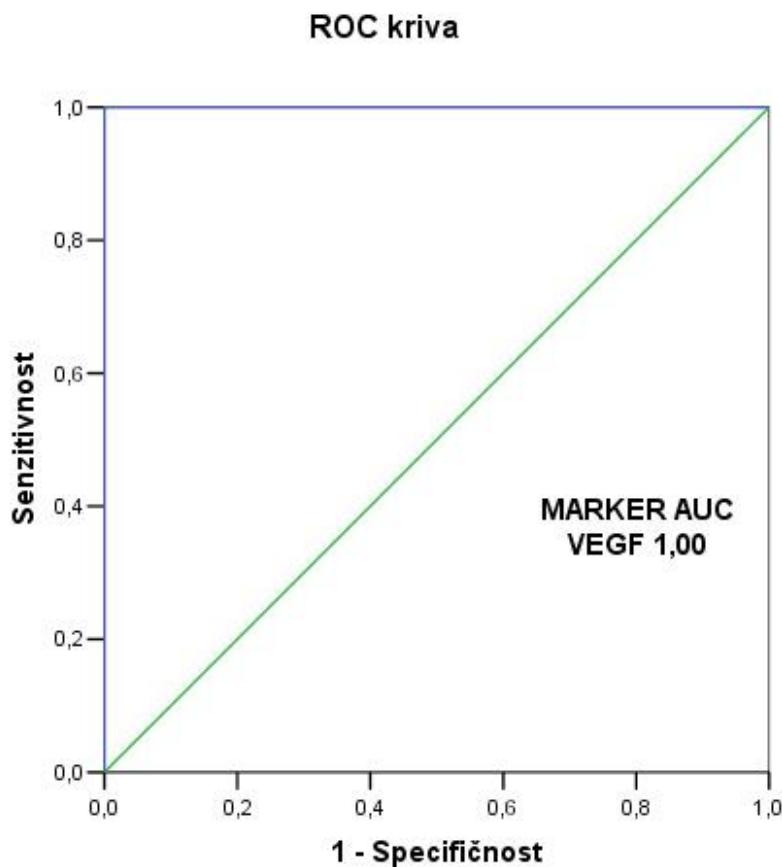
NP – negativna prediktivnost

IP – interval pouzdanosti

UT – ukupna tačnost

p – vjerovatnost;

Senzitivnost za VEGF-e iznosila je 83,3%, specifičnost 100,0%, pozitivna prediktivnost 100,0%, a negativna prediktivnost 85,2%. Ukupna tačnost iznosila je 91,5%. AUC za VEGF-e iznosila je 0,975 (Slika 52).



**Slika 64. Senzitivnost i specifičnost VEGF-a u vitreusu kao biomarkera diferencijacije ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e i kontrolne grupe**

*AUC- area under curve – površina ispod krive*

Varijabla	Area	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	PP (%)	NP (%)	IP	UT (%)	p<
VEGF (pgl/mL) (cut off – 180,91)	1,00	100	100	100	100	1,000-1,000	100	0,0001

*PP – pozitivna prediktivnost*

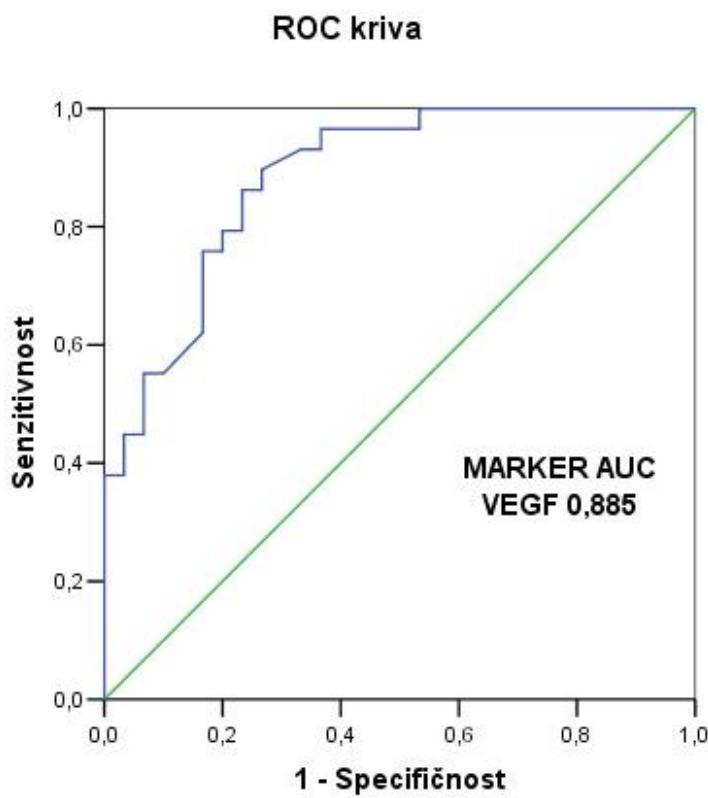
*NP – negativna prediktivnost*

*IP – interval pouzdanosti*

*UT – ukupna tačnost*

*p – vjerovatnost;*

Senzitivnost za VEGF-e iznosila je 100,0%, specifičnost 100,0%, pozitivna prediktivnost 100,0%, a negativna prediktivnost 100,0%. Ukupna tačnost iznosila je 100,0%. AUC za VEGF-e iznosila je 1,00 (Slika 64).



**Slika 65. Senzitivnost i specifičnost VEGF-a u vitreusu kao biomarkera diferencijacije ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om i kontrolne grupe**

AUC- area under curve – površina ispod krive

Varijabla	Area	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	PP (%)	NP (%)	IP	UT (%)	p<
VEGF (pgl/mL) (cut off – 32,21)	0,885	86,2	76,7	78,1	85,1	0,803-0,967	81,3	0,0001

PP – pozitivna prediktivnost

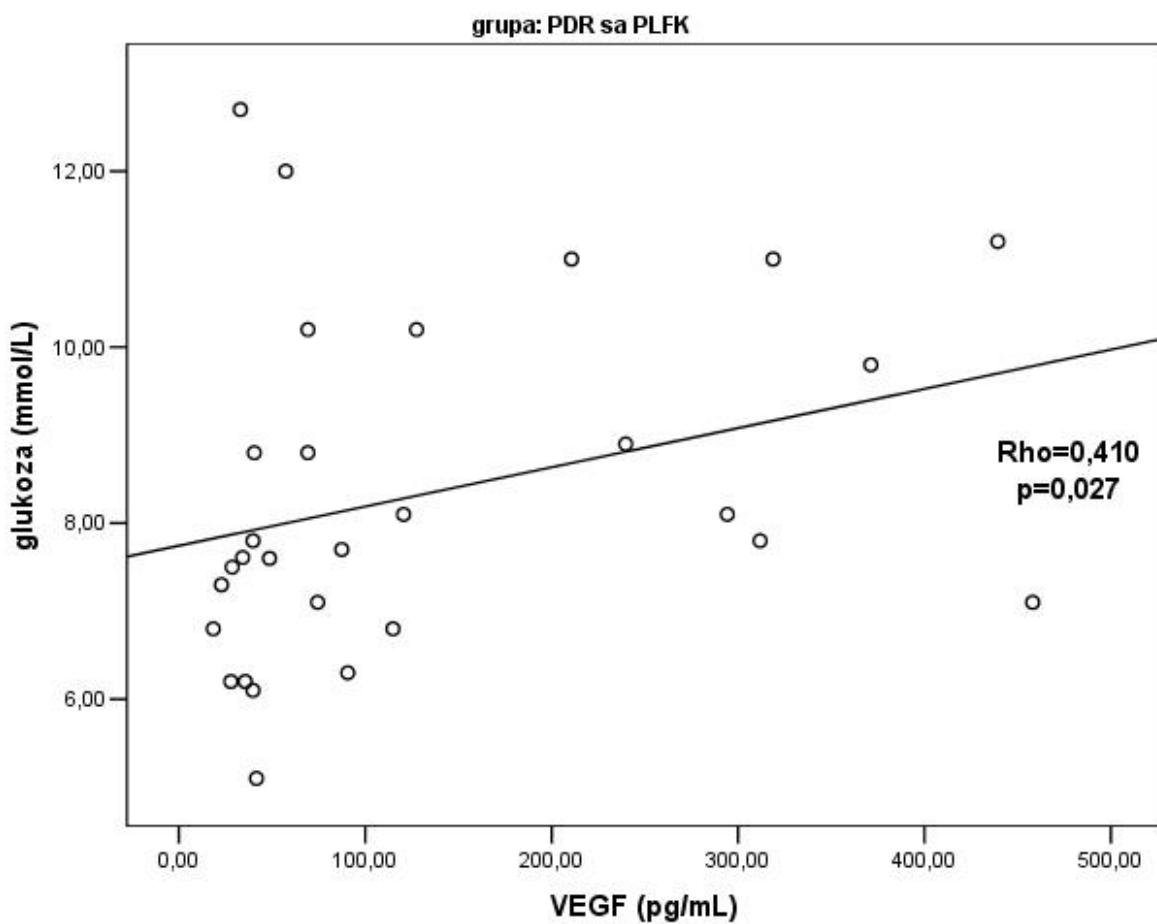
NP – negativna prediktivnost

IP – interval pouzdanosti

UT – ukupna tačnost

p – vjerovatnost;

Senzitivnost za VEGF-e iznosila je 86,2%, specifičnost 76,7%, pozitivna prediktivnost 78,1%, a negativna prediktivnost 85,1%. Ukupna tačnost iznosila je 81,3%. AUC za VEGF-e iznosila je 0,885 (Slika 65).

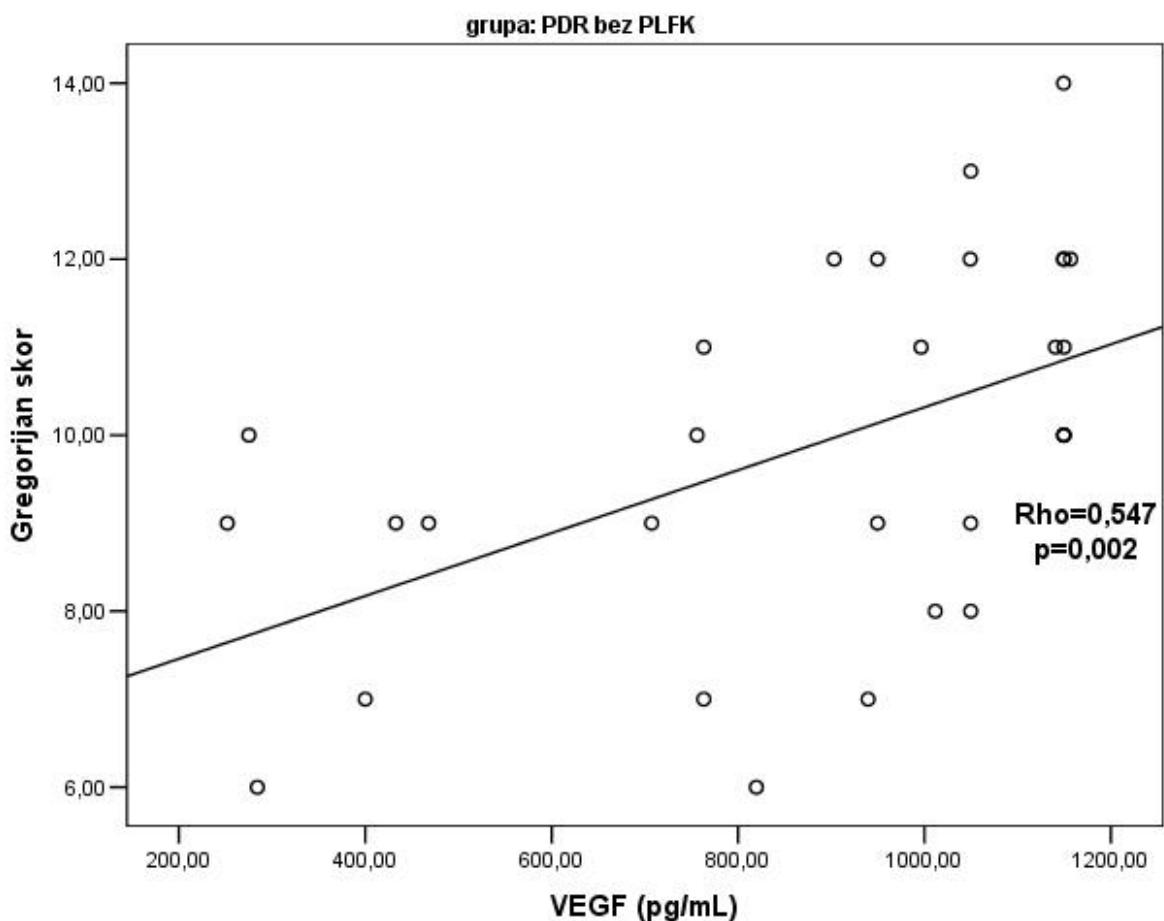


**Slika 66. Odnos koncentracije VEGF-a u vitreusu i nivoa glukoze u krvi kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om**

*Rho – koeficijent korelacije*

*p – vjerovatnost*

Utvrdjena je statistički značajna pozitivna povezanost između VEGF-a u vitreusu i nivoa glukoze u krvi kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om ( $Rho=0,410$ ;  $p=0,027$ ) (Slika 66).



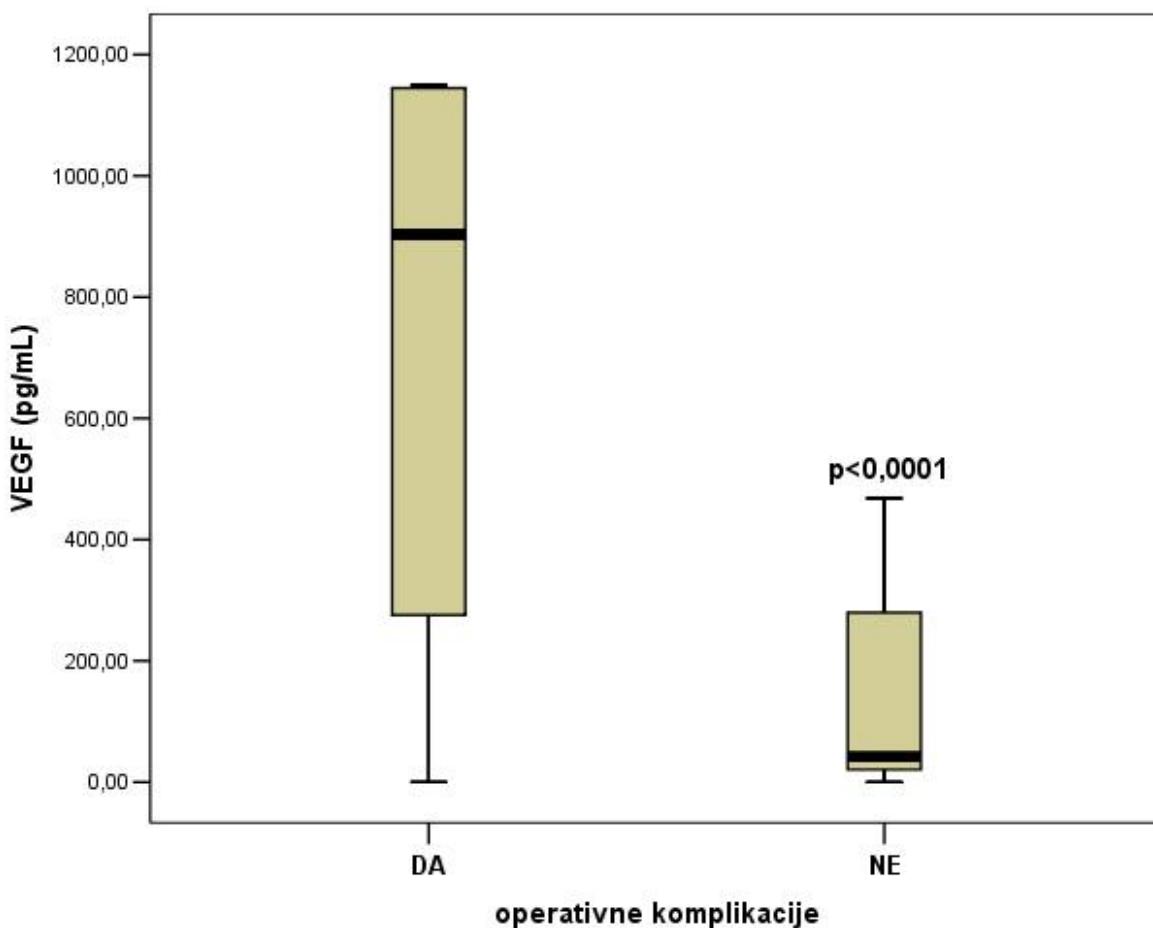
**Slika 67. Odnos koncentracije VEGF-a u vitreusu i Gregorijan skora kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e**

*Rho – koeficijent korelacije*

*p – vjerovatnost*

Utvrdjena je statistički značajna pozitivna povezanost između VEGF-a u vitreusu i Gregorijan skora kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e ( $Rho=0,547$ ;  $p=0,002$ ) (Slika 67).

U kontrolnoj grupi VEGF-i nisu statistički značajno korelirali sa laboratorijskim paramaterima, kao i sa oftalamološkim parametrima prije operacije (rezultati nisu prikazani!).



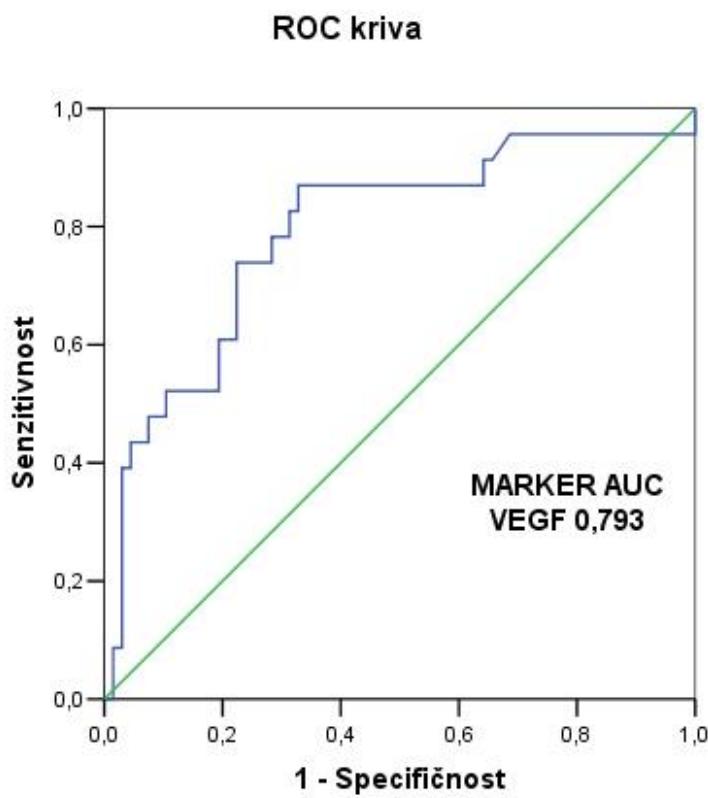
**Slika 68. Koncentracija VEGF-a u vitreusu kod svih operisanih ispitanika sa i bez operativnih komplikacija**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila),  $p$  – vjerovatnost;

DA – ispitanici koji su imali operativne komplikacije ( $n=23$ )

NE – ispitanici koji nisu imali operativne komplikacije ( $n=67$ )

Nivo VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji su imali operativne komplikacije iznosio je 903,10 pg/mL (239,68-1149,11) i bio je statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji nisu imali operativne komplikacije 41,63 (20,67-284,18) ( $p<0,0001$ ) (Slika 68).



**Slika 69. Senzitivnost i specifičnost VEGF-a u vitreusu kao biomarkera diferencijacije operisanih ispitanika sa i bez operativnih komplikacija**

AUC- area under curve – površina ispod krive

Varijabla	Area	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	PP (%)	NP (%)	IP	UT (%)	p<
VEGF (pgl/mL) (cut off – 100,31)	0,793	80,0	66,1	47,6	91,4	0,697-0,907	70,0	0,0001

PP – pozitivna prediktivnost

NP – negativna prediktivnost

IP – interval pouzdanosti

UT – ukupna tačnost

p – vjerovatnost;

Senzitivnost za VEGF-e iznosila je 80,0%, specifičnost 66,1%, pozitivna prediktivnost 47,6%, a negativna prediktivnost 91,4%. Ukupna tačnost iznosila je 70,9%. AUC za VEGF-e iznosila je 0,793 (Slika 69).

**Tabela 12. Nezavisni prediktor operativnih komplikacija**

Varijabla	B	Standardna greška	Vrijednost Waldovog Testa	Stepen slobode	p<	OR	95,0% IP	
							Donja granica	Donja Granica
VEGF	0,002	0,001	15,894	1	0,001	1,002	1,001	1,004
Konstanta	-2,100	0,405	26,877	1	0,001	0,123		

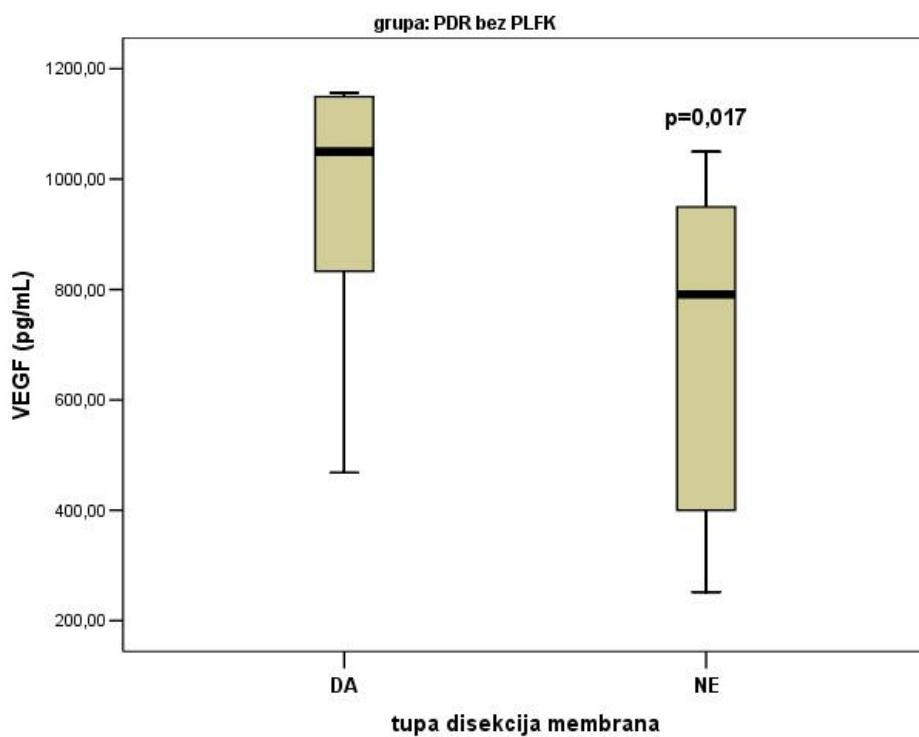
B - koeficijent B

OR – odds ratio

IP – interval pouzdanosti

p – vjerovatnost;

Da bi se pokazalo kako promjenjiva varijable mogu utjecati na pojavu operativne komplikacije urađena je binarna logistička regresija. Vjerovatnoća da će ispitanik imati operativnu komplikaciju povećava se za 0,2% (OR=1,002; 95% IP=1,001-1,004) ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za jednu jedinicu, odnosno ukoliko se poveća za 100 jedinica vjerovatnoća da će ispitanik imati operativnu komplikaciju povećava se za 20%



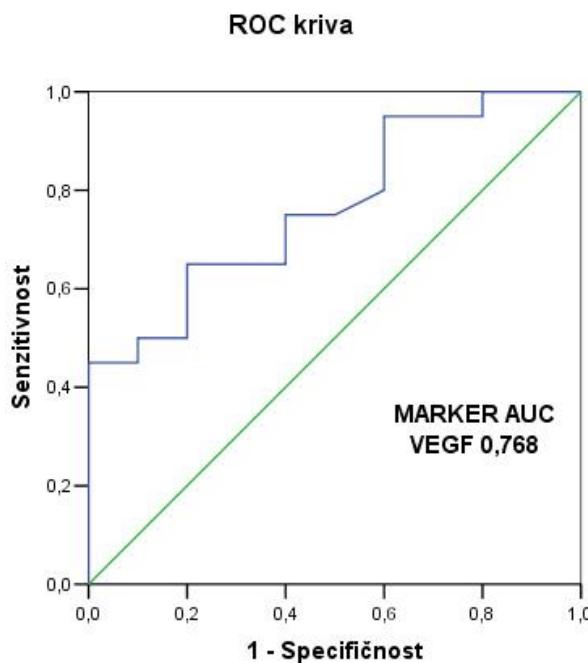
**Slika 70. Koncentracija VEGF-a u vitreusu kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e sa i bez primjene tehnike tuge disekcije membrana**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila), p – vjerovatnost;

Ispitanici sa tupo disekcijom membrana (n=20)

Ispitanici bez tuge disekcije membrana (n=10)

Nivo VEGF-a u vitreusu ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e kod kojih je primjenjivana tupa diskecija membrana iznosio je 1049,36 pg/mL (798,16-1149,46) i bio je statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e koji nisu imali primjenu tupe diskecije membrana 791,37 pg/mL (368,76-974,58) ( $p=0,017$ ) (Slika 70).



**Slika 71. Senzitivnost i specifičnost VEGF u vitreusu kao biomarkera diferencijacije primjene tehnike tipe diskecije**

*AUC- area under curve – površina ispod krive*

Varijabla	Area	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	PP (%)	NP (%)	IP	UT (%)	P
VEGF (pgl/mL) (cut off – 972,96)	0,768	65	80	86,6	53,3	0,597-0,938	70	0,019

*PP – pozitivna prediktivnost*

*NP – negativna prediktivnost*

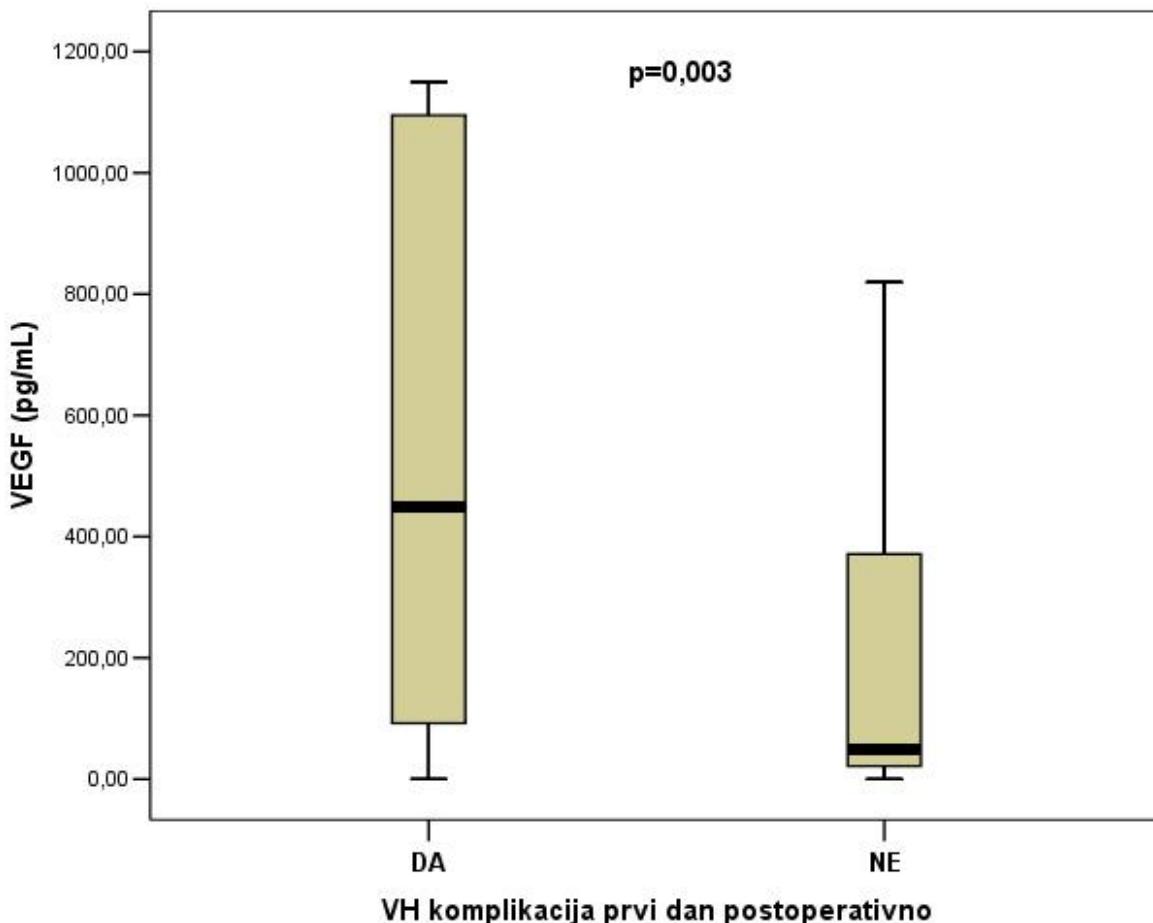
*IP – interval pouzdanosti*

*UT – ukupna tačnost*

*p – vjerovatnost;*

*VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta*

Senzitivnost za VEGF-e iznosila je 65,0%, specifičnost 80,0%, pozitivna prediktivnost 86,6%, a negativna prediktivnost 53,3%. Ukupna tačnost iznosila je 70,0%. AUC za VEGF-e iznosila je 0,768 (Slika 71).



**Slika 72. Koncentracija VEGF-a u vitreusu kod svih operisanih ispitanika sa i bez VH-a, kao postoperativne komplikacije prvi dan postoperativno**

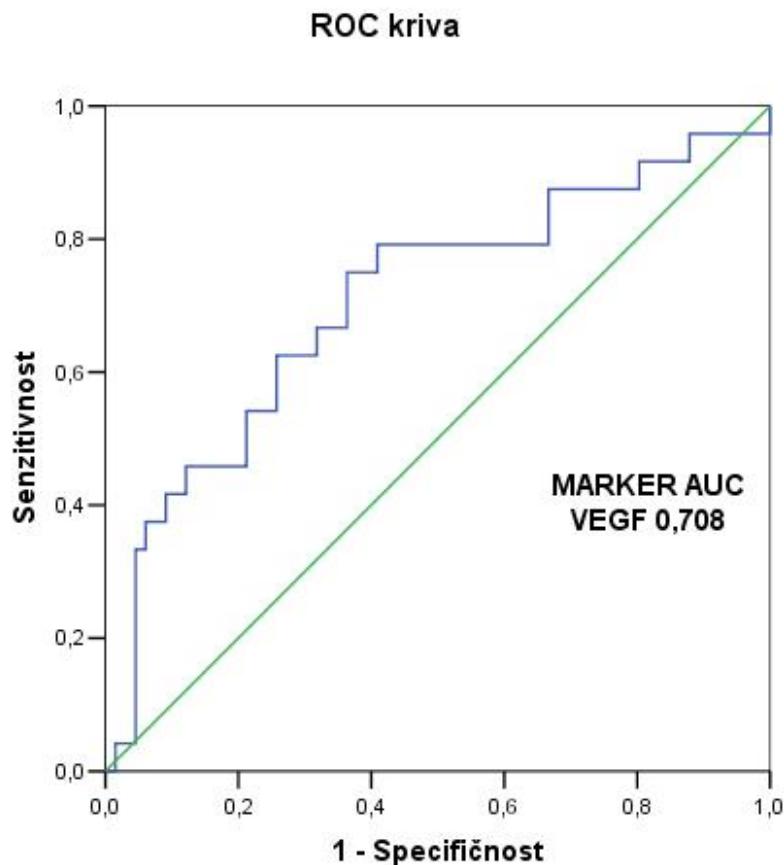
Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila), p – vjerovatnost;

DA – ispitanici koji su imali VH postoperativnu komplikaciju prvi dan postoperativno (n=24)

NE – ispitanici koji nisu imali VH postoperativnu komplikaciju prvi dan postoperativno (n=66)

Nivo VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji su imali VH-e, kao postoperativnu komplikaciju prvi dan postoperativno iznosio je 448,66 pg/mL (83,34-1117,80) i bio je statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika, koji nisu imali VH-e kao postoperativnu komplikaciju prvi dan postoperativno 48,62 pg/mL (21,21-378,42) (p=0,003) (Slika 72)

Nivo VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji su imali VH-e, kao postoperativnu komplikaciju 12 mjeseci postoperativno nije se statistički značajno razlikovao od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji nisu imali VH-e, postoperativnu komplikaciju 12 mjeseci postoperativno (rezultati nisu prikazani!).



**Slika 73. Senzitivnost i specifičnost VEGF-a u vitreusu kao biomarkera pojavljivanja VH-e, komplikacije prvi dan postoperativno**

*AUC- area under curve – površina ispod krive*

Varijabla	Area	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	PP (%)	NP (%)	IP	UT (%)	p
VEGF (pgl/mL) (cut off – 100,31)	0,708	75,0	63,6	42,8	87,5	0,578-0,838	66,6	0,003

*PP – pozitivna prediktivnost*

*NP – negativna prediktivnost*

*IP – interval pouzdanosti*

*UT – ukupna tačnost*

*p – vjerovatnost;*

Senzitivnost za VEGF-e iznosila je 75,0%, specifičnost 63,6%, pozitivna prediktivnost 42,8%, a negativna prediktivnost 87,5%. Ukupna tačnost iznosila je 66,6%. AUC za VEGF-e iznosila je 0,708 (Slika 62).

**Tabela 13. Nezavisni prediktor VH-e, kao postoperativne komplikacije prvi postoperativni dan**

Varijabla	B	Standardna greška	Vrijednost Waldovog testa	Stepen slobode	p	OR	95,0% IP	
							Donja granica	Donja granica
VEGF	0,002	0,001	9,803	1	0,002	1,002	1,001	1,003
Konstanta	-1,725	0,362	22,737	1	<0,001	0,178		

B-koeficijent B

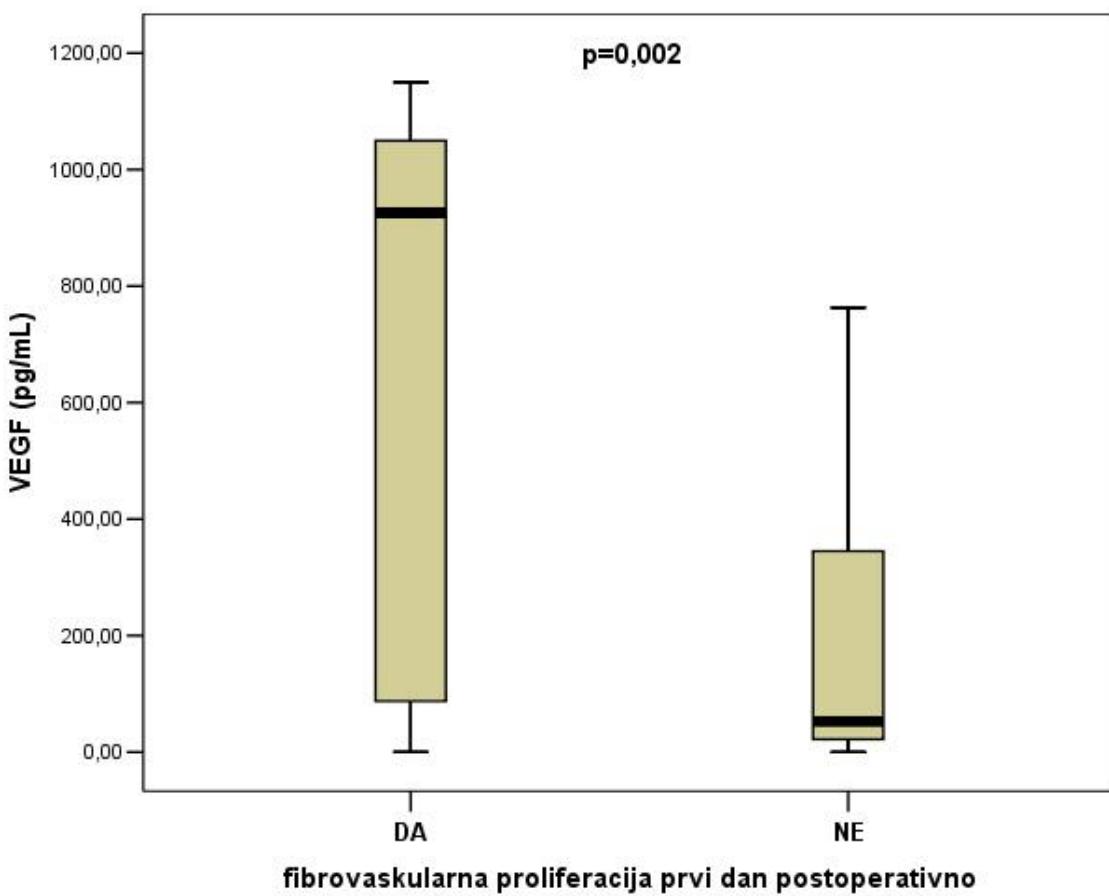
OR – odds ratio

IP – interval pouzdanosti

p – vjerovatnost;

Da bi se pokazalo kako promjenjiva varijable mogu utjecati na pojavu VH-e kao postoperativnih komplikacija prvi dan postoperativno urađena je binarna logistička regresija. Vjerovatnoća da će ispitanik imati VH-e kao postoperativnu komplikaciju prvi dan postoperativno povećava se za 0,2% (OR=1,002; 95% IP=1,001-1,003) ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za za jednu jedinicu, odnosno ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za 100 jedinica vjerovatnoća da ispitanik imati VH-e kao postoperativnu komplikaciju povećava se za 20%.

Nivo VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji su imali fibrinsku eksudaciju kao postoperativnu komplikaciju prvi dan postoperativno nije se statistički značajno razlikovalo od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operiranih ispitanika koji nisu imali fibrinsku eksudaciju kao postoperativnu komplikaciju prvi dan postoperativno (rezultati nisu prikazani!). S obzirom na to da je fibrinska eksudacija 12 mjeseci postoperativno imala nisku učestalost (svega 3 ispitanika od ukupno 90 ispitanika) na taj način nisu bili zadovoljeni uslovi za komparaciju nivoa VEGF-a.



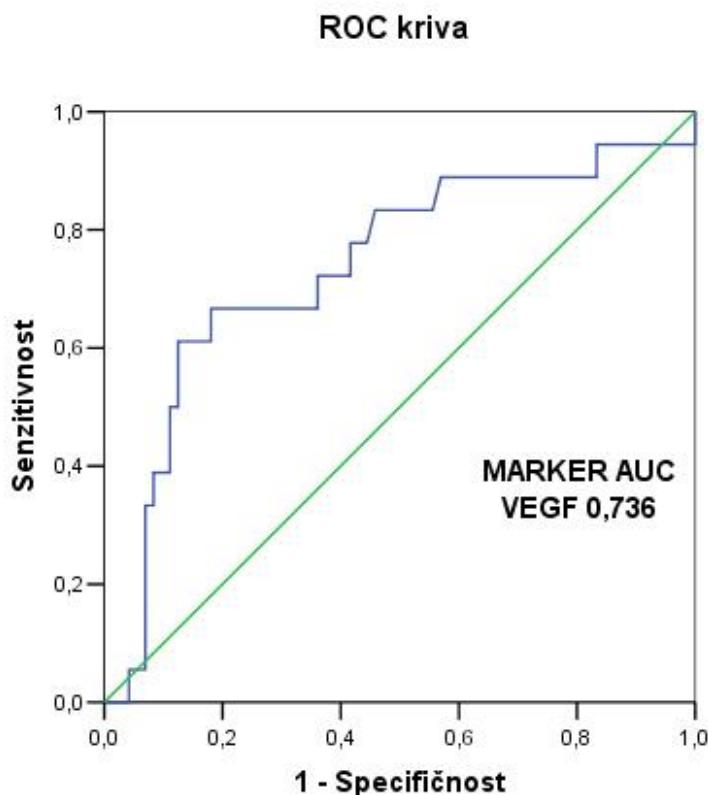
**Slika 74. Koncentracija VEGF-a u vitreusu kod svih operisanih ispitanika sa i bez fibrovaskularne proliferacije kao komplikacije prvi dan postoperativno**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila),  $p$  – vjerovatnost;

DA – ispitanici koji su imali fibrovaskularnu proliferaciju kao komplikaciju prvi dan postoperativno ( $n=18$ )

NE – ispitanici koji nisu imali fibrovaskularnu proliferaciju kao komplikaciju prvi dan postoperativno ( $n=72$ )

Nivo VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji su imali fibrovaskularne proliferacije kao komplikacije prvi dan postoperativno iznosio je 926,35 pg/mL (82,86-1072,34) i bio je statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji nisu imali fibrovaskularne proliferacije kao komplikacije prvi dan postoperativno 52,98 pg/mL (21,76-358,12) ( $p=0,002$ ) (Slika 74)



**Slika 75. Senzitivnost i specifičnost VEGF-a u vitreusu kao biomarkera pojavljivanja fibrovaskularne proliferacije prvi dan postoperativno**

AUC- area under curve – površina ispod krive

Varijabla	Area	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	PP (%)	NP (%)	IP	UT (%)	P
VEGF (pgl/mL) (cut off – 462,98)	0,736	66,6	81,9	48,0	90,7	0,596-0,877	78,9	0,002

PP – pozitivna prediktivnost

NP – negativna prediktivnost

IP – interval pouzdanosti

UT – ukupna tačnost

p – vjerovatnost;

Senzitivnost za VEGF-e iznosila je 66,6%, specifičnost 81,9%, pozitivna prediktivnost 48,0%, a negativna prediktivnost 90,7%. Ukupna tačnost iznosila je 78,9%. AUC za VEGF-e iznosila je 0,736 (Slika 75).

**Tabela 14. Neovisni prediktor fibrovaskularne proliferacije kao komplikacije prvi dan postoperativno**

Varijabla	B	Standardna greška	Vrijednost Waldovog testa	Stepen slobode	p	OR	95,0% IP	
							Donja granica	Donja granica
VEGF	0,002	0,001	11,969	1	0,001	1,002	1,001	1,003
Konstanta	-2,358	0,448	27,688	1	<0,001	0,095		

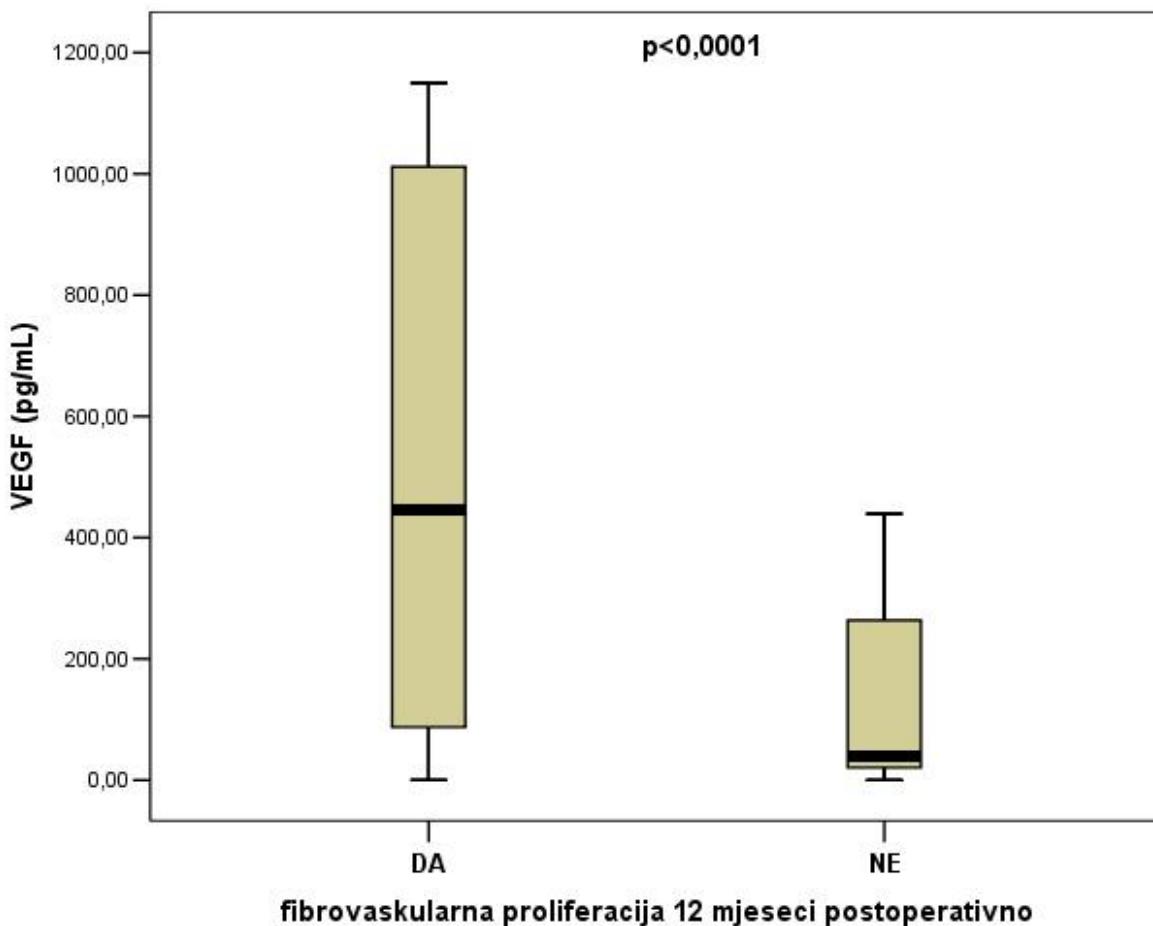
B-koeficijent B

OR – odds ratio

IP – interval pouzdanosti

p – vjerovatnost;

Da bi se pokazalo kako promjenjiva varijable mogu utjecati na pojavu fibrovaskularne proliferacije kao komplikacije prvi dan postoperativno urađena je binarna logistička regresija. Vjerovatnoća da će ispitanik imati fibrovaskularnu proliferaciju kao komplikaciju prvi dan postoperativno povećava se za 0,2% (OR=1,002; 95% IP=1,001-1,003) ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za jednu jedinicu, odnosno ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za 100 jedinica vjerovatnoća da će ispitanik imati fibrovaskularnu proliferaciju povećava se za 20%.

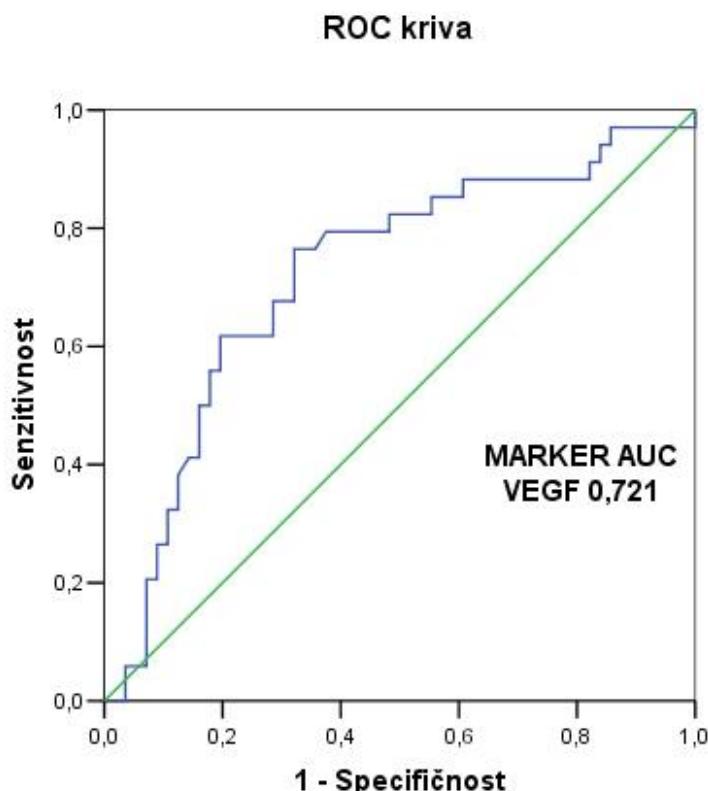


**Slika 76. Koncentracija VEGF-a u vitreusu kod svih operisanih ispitanika sa i bez fibrovaskularne proliferacije kao komplikacije 12 mjeseci postoperativno**

*Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila), p – vjerovatnost;*

*DA – ispitanici koji su imali fibrovaskularnu proliferaciju kao postoperativnu komplikaciju. 12 mjeseci postoperativno (n=34) NE – ispitanici koji nisu imali fibrovaskularnu proliferaciju kao postoperativnu komplikaciju (n=56)*

Nivo VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji su imali fibrovaskularnu proliferaciju kao komplikacije 12 mjeseci postoperativno iznosio je 445,44 pg/mL (82,86-1020,94) i bio je statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji nisu imali fibrovaskularnu proliferaciju kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno 39,77 pg/mL (20,67-269,31) ( $p<0,0001$ ) (Slika 76).



**Slika 77. Senzitivnost i specifičnost VEGF-a u vitreusu kao biomarkera pojavljivanja fibrovaskularne proliferacije 12 mjeseci postoperativno**

*AUC- area under curve – površina ispod krive*

Varijabla	Area	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	PP (%)	NP (%)	IP	UT (%)	P
VEGF (pgl/mL) (cut off – 81,25)	0,721	76,5	67,8	59,1	82,6	0,608-0,833	71,1	<0,001

*PP – pozitivna prediktivnost*

*NP – negativna prediktivnost*

*IP – interval pouzdanosti*

*UT – ukupna tačnost*

*p – vjerovatnost;*

Senzitivnost za VEGF-e iznosila je 76,5%, specifičnost 67,8%, pozitivna prediktivnost 59,1%, a negativna prediktivnost 82,6%. Ukupna tačnost iznosila je 71,1%. AUC za VEGF-e iznosila je 0,721 (Slika 77).

**Tabela 15. Neovisni prediktor fibrovaskularne proliferacije kao komplikacije 12 mjeseci postoperativno**

Varijabla	B	Standardna greška	Vrijednost Waldovog testa	Stepen slobode	p	OR	95,0% IP	
							Donja granica	Donja granica
VEGF	0,002	0,001	10,401	1	0,001	1,002	1,001	1,003
Konstanta	-1,143	0,309	13,717	1	<0,001	0,319		

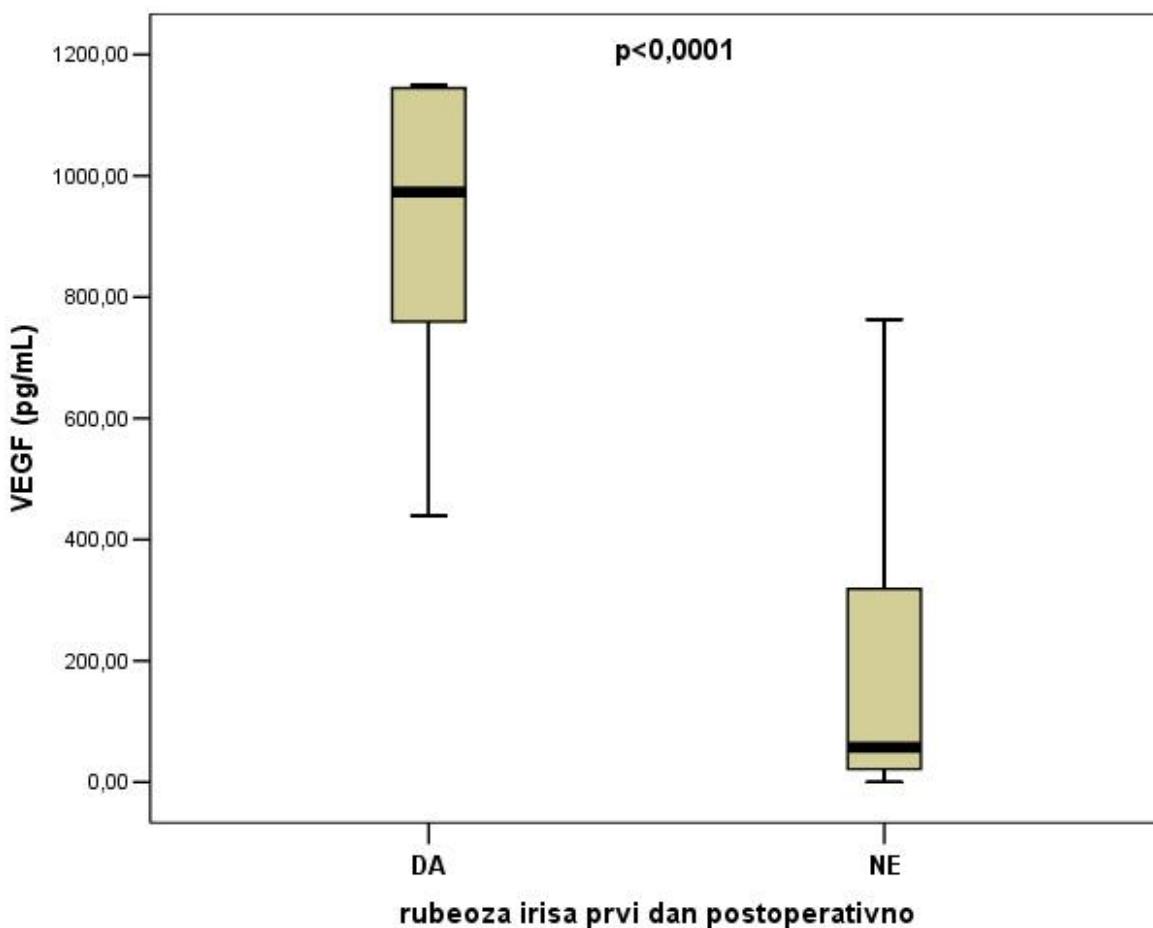
B-koeficijent B

OR – odds ratio

IP – interval pouzdanosti

p – vjerovatnost;

Da bi se pokazalo kako promjenjiva varijable mogu utjecati na pojavu fibrovaskularne proliferacije kao komplikacije 12 mjeseci postoperativno urađena je binarna logistička regresija. Vjerovatnoća da će ispitanik imati fibrovaskularnu proliferaciju kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno povećava se za 0,2% (OR=1,002; 95% IP=1,001-1,003) ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za jednu jedinicu, odnosno ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za 100 jedinica vjerovatnoća da će ispitanik imati fibrovaskularnu proliferaciju 12 mjeseci postoperativno povećava se za 20%.



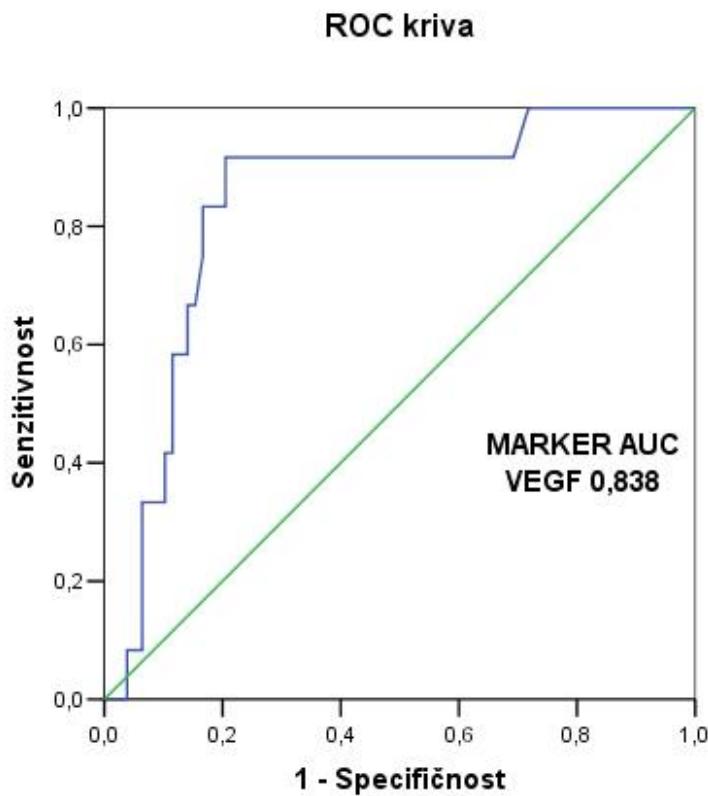
**Slika 78. Koncentracija VEGF-a u vitreusu kod svih operisanih ispitanika sa i bez rubeoze irisa kao komplikacije prvi dan postoperativno**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila), p – vjerovatnost;

DA – ispitanici koji su imali rubeozu irisa kao komplikaciju prvi dan postoperativno ( $n=12$ )

NE – ispitanici koji nisu imali rubeozu irisa kao komplikaciju prvi dan postoperativno ( $n=78$ )

Nivo VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji su imali rubeozu irisa kao komplikacije prvi dan postoperativno iznosio je 972,96 pg/mL (757,75-1146,96) i bio je statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji nisu imali rubeozu irisa kao komplikacije prvi dan postoperativno 57,34 pg/mL (21,21-331,88) ( $p<0,0001$ ) (Slika 78).



**Slika 79. Senzitivnost i specifičnost VEGF-a u vitreusu kao biomarkera pojavljivanja rubeoze irisa prvi dan postoperativno**

*AUC- area under curve – površina ispod krive*

Varijabla	Area	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	PP (%)	NP (%)	IP	UT (%)	P
VEGF (pgl/mL) (cut off – 436,08)	0,838	91,6	79,4	40,7	98,4	0,725-0,951	81,1	<0,001

*PP – pozitivna prediktivnost*

*NP – negativna prediktivnost*

*IP – interval pouzdanosti*

*UT – ukupna tačnost*

*p – vjerovatnost;*

Senzitivnost za VEGF-e iznosila je 91,6%, specifičnost 79,4%, pozitivna prediktivnost 40,7%, a negativna prediktivnost 98,4%. Ukupna tačnost iznosila je 78,9%. AUC za VEGF-e iznosila je 0,838 (Slika 79).

**Tabela 16. Nezavisni prediktor rubeoze irisa kao komplikacije prvi dan postoperativno**

Varijabla	B	Standardna greška	Vrijednost Waldovog testa	Stepen slobode	p	OR	95,0% IP	
							Donja granica	Donja Granica
VEGF	0,003	0,001	14,379	1	<0,001	1,003	1,002	1,005
Konstanta	-3,733	0,762	23,980	1	<0,001	0,024		

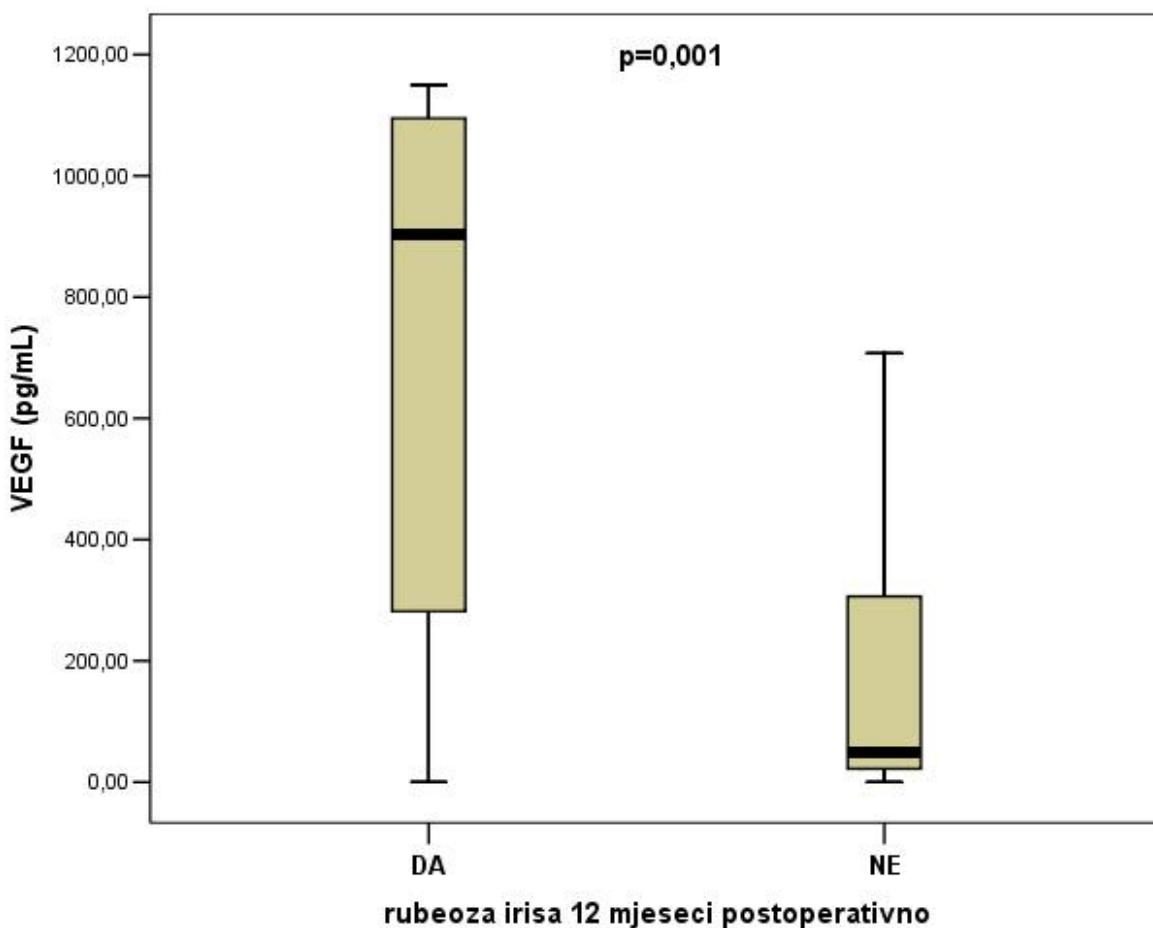
B-koeficijent B

OR – odds ratio

IP – interval pouzdanosti

p – vjerovatnost;

Da bi se pokazalo kako promjenjiva varijable mogu utjecati na pojavu rubeoze irisa kao komplikacije prvi dan postoperativno urađena je binarna logistička regresija. Vjerovatnoća da će ispitanik imati rubeoze irisa kao komplikaciju prvi dan postoperativno povećava se za 0,3% (OR=1,003; 95% IP=1,002-1,005) ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za jednu jedinicu, odnosno ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za 100 jedinica vjerovatnoća da će ispitanik imati rubeoze irisa kao komplikaciju prvi dan postoperativno povećava se za 30%.



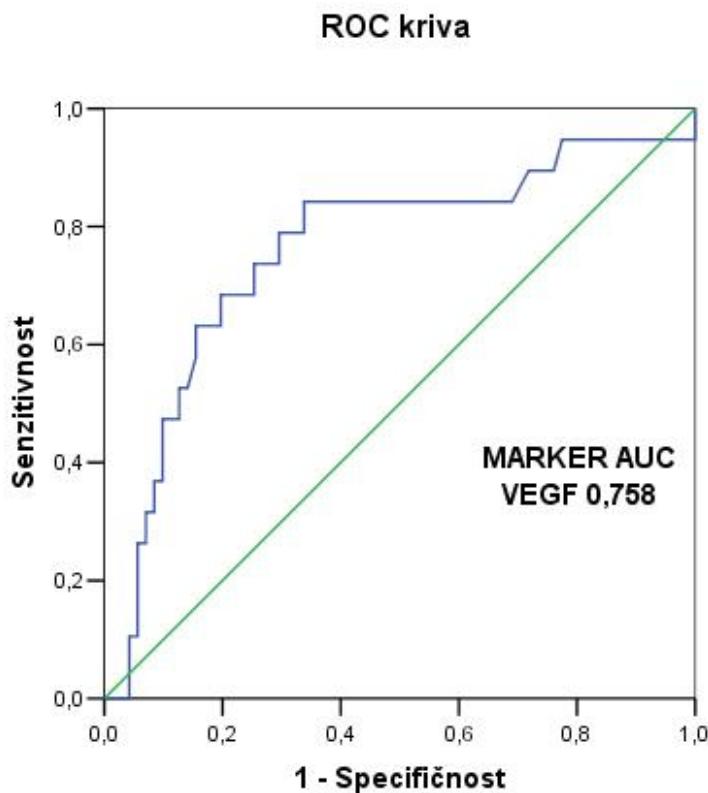
**Slika 80. Koncentracija VEGF-a u vitreusu kod svih operisanih ispitanika sa i bez rubeoze irisa kao komplikacije 12 mjeseci postoperativno**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila), p – vjerovatnost;

DA – ispitanici koji su imali rubeozu irisa kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno (n=19)

NE – ispitanici koji nisu imali rubeozu irisa kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno (n=71)

Nivo VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji su imali rubeozu irisa kao komplikacije 12 mjeseci postoperativno iznosio je 903,10 pg/mL (251,94-1140,53) i bio je statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji nisu imali rubeozu irisa kao komplikacije 12 mjeseci postoperativno 48,62 pg/mL (21,40-318,76) (p=0,001) (Slika 80)



**Slika 81. Senzitivnost i specifičnost VEGF-a u vitreusu kao biomarkera pojavljivanja rubeoze irisa 12 mjeseci postoperativno**

*AUC- area under curve – površina ispod krive*

Varijabla	Area	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	PP (%)	NP (%)	IP	UT (%)	P
VEGF (pgl/mL) (cut off – 117,71)	0,758	84,2	66,1	40,0	94,0	0,624 - 0,892	70,0	0,001

*PP – pozitivna prediktivnost*

*NP – negativna prediktivnost*

*IP – interval pouzdanoosti*

*UT – ukupna tačnost*

*p – vjerovatnost;*

Senzitivnost za VEGF-e iznosila je 84,2%, specifičnost 66,1%, pozitivna prediktivnost 40,0%, a negativna prediktivnost 94,0%. Ukupna tačnost iznosila je 70,0%. AUC za VEGF-e iznosila je 0,758 (Slika 81).

**Tabela 17. Neovisni prediktor rubeoze irisa kao komplikacije 12 mjeseci postoperativno**

Varijabla	B	Standardna greška	Vrijednost Waldovog testa	Stepen slobode	p	OR	95,0% IP	
							Donja granica	Donja Granica
VEGF	0,002	0,001	14,642	1	<0,001	1,002	1,001	1,004
Konstanta	-2,419	0,455	28,219	1	<0,001	0,089		

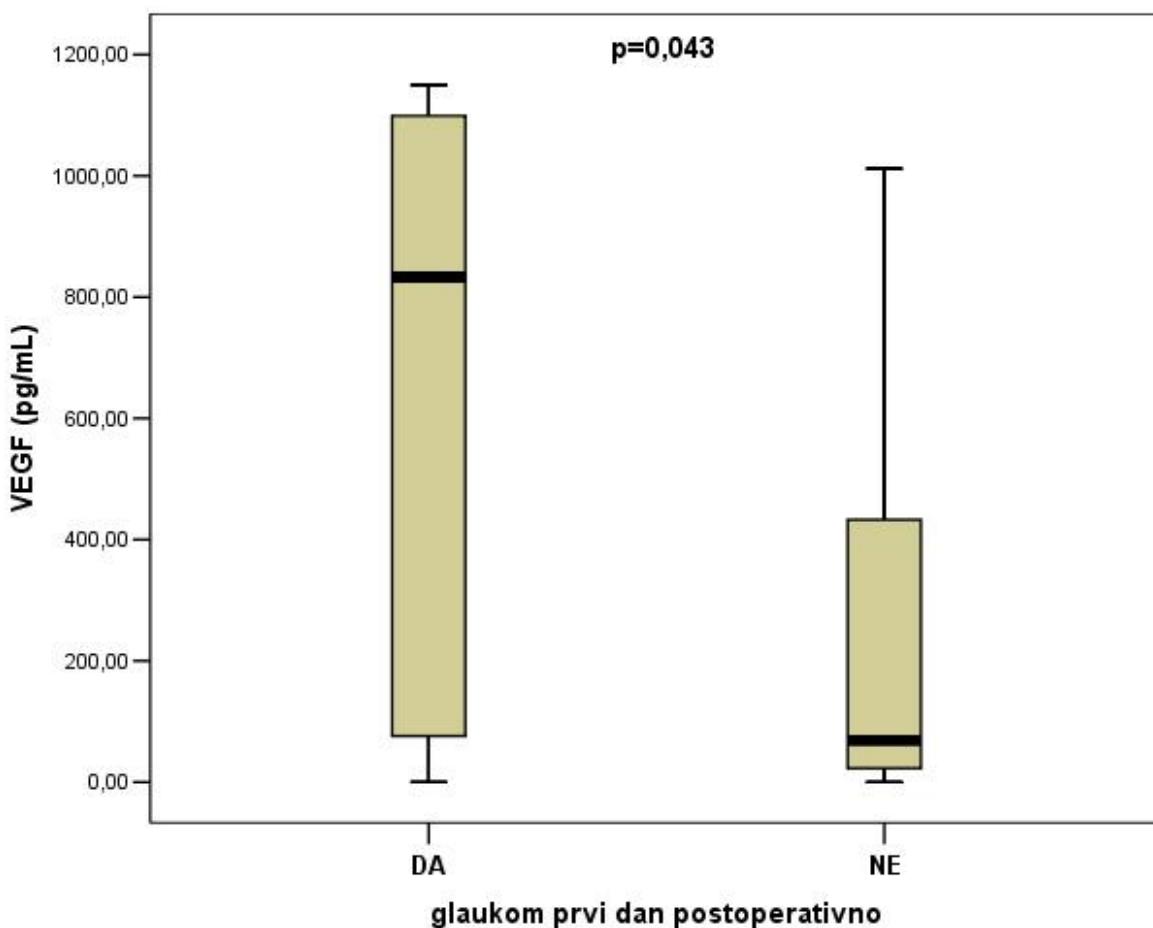
*B-koeficijent B*

*OR – odds ratio*

*IP – interval pouzdanosti*

*p – vjerovatnost;*

Da bi se pokazalo kako promjenjiva varijable mogu utjecati na pojavu rubeoze irisa kao komplikacije 12 mjeseci postoperativno urađena je binarna logistička regresija. Vjerovatnoća da će ispitanik imati rubeoze irisa kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno povećava se za 0,2% (OR=1,002; 95% IP=1,001-1,004) ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za jednu jedinicu, odnosno ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za 100 jedinica vjerovatnoća da će ispitanik imati rubeoze irisa kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno povećava se za 20%.



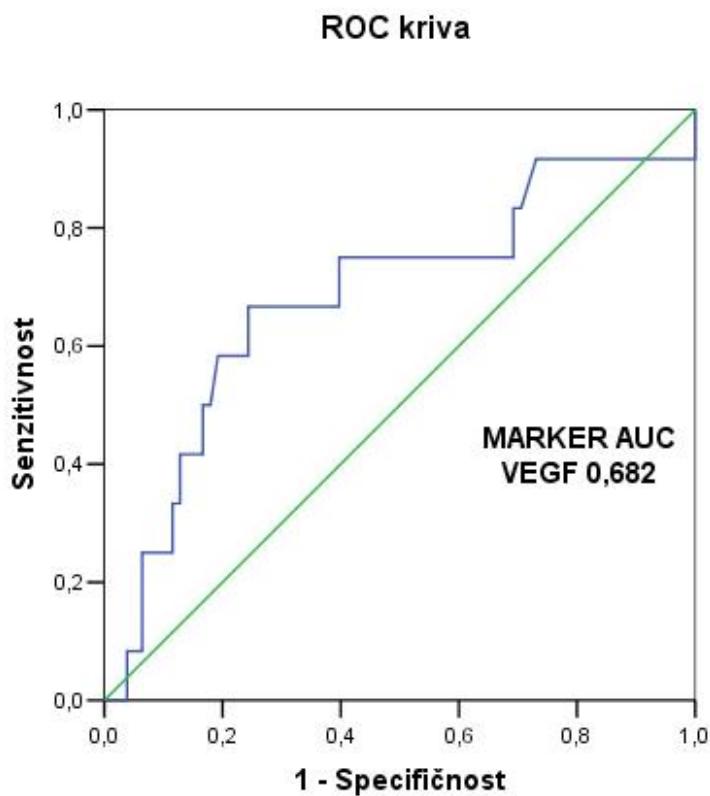
**Slika 82. Koncentracija VEGF-a u vitreusu kod svih operisanih ispitanika sa i bez glaukoma kao komplikacije prvi dan postoperativno**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila), p – vjerovatnost;

DA – ispitanici koji su imali glaukom kao komplikaciju prvi dan postoperativno (n=12)

NE – ispitanici koji nisu imali glaukom kao komplikaciju prvi dan postoperativno (n=78)

Nivo VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji su imali glaukom kao komplikaciju prvi dan postoperativno iznosio je 833,14 pg/mL (53,71-1124,12) i bio je statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji nisu imali glaukom kao komplikaciju prvi dan postoperativno 69,03 pg/mL (22,50-439,15) (p=0,043) (Slika 82).



**Slika 83. Senzitivnost i specifičnost VEGF-a u vitreusu kao biomarkera pojavljivanja glaukoma prvi dan postoperativno**

*AUC- area under curve – površina ispod krive*

Varijabla	Area	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	PP (%)	NP (%)	IP	UT (%)	P
VEGF (pgl/mL) (cut off – 436,08)	0,682	66,6	75,6	29,6	93,6	0,502- 0,863	74,4	0,043

*PP – pozitivna prediktivnost*

*NP – negativna prediktivnost*

*IP – interval pouzdanosti*

*UT – ukupna tačnost*

*p – vjerovatnost;*

Senzitivnost za VEGF-e iznosila je 66,6%, specifičnost 75,6%, pozitivna prediktivnost 29,6%, a negativna prediktivnost 93,6%. Ukupna tačnost iznosila je 74,4%. AUC za VEGF-e iznosila je 0,682 (Slika 83).

**Tabela 18. Neovisni prediktor glaukoma kao komplikacije prvi dan postoperativno**

Varijabla	B	Standardna greška	Vrijednost Waldovog testa	Stepen slobode	p	OR	95,0% IP	
							Donja granica	Donja Granica
VEGF	0,002	0,001	6,390	1	<0,011	1,002	1,000	1,003
Konstanta	-2,679	0,517	26,867	1	<0,001	0,069		

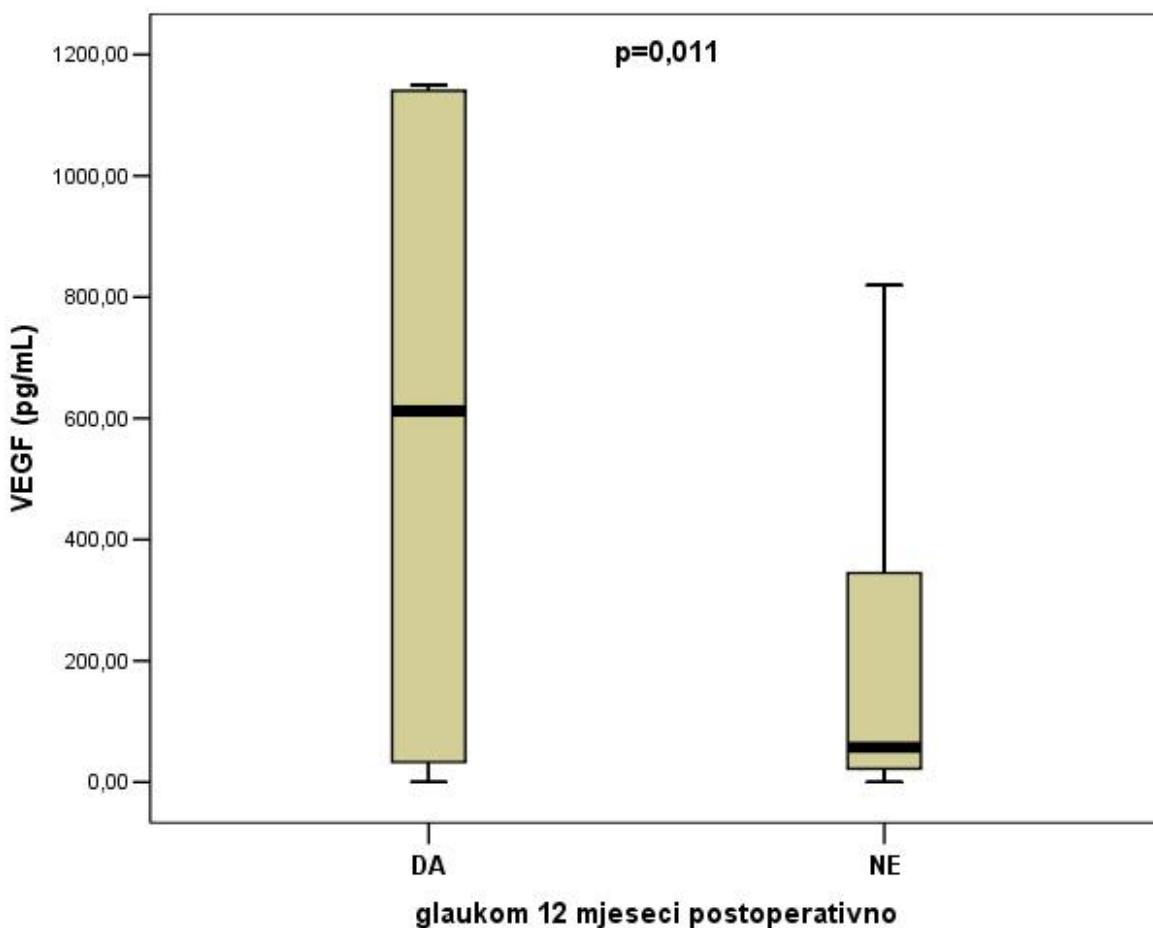
*B-koeficijent B*

*OR – odds ratio*

*IP – interval pouzdanosti*

*p – vjerovatnost;*

Da bi se pokazalo kako promjenjiva varijable mogu utjecati na pojavu glaukoma kao komplikacije prvi dan postoperativno urađena je binarna logistička regresija. Vjerovatnoća da će ispitanik imati glaukom kao komplikaciju prvi dan postoperativno povećava se za 0,2% (OR=1,002; 95% IP=1,000-1,003) ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za jednu jedinicu, odnosno ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za 100 jedinica vjerovatnoća da će ispitanik imati glaukom kao komplikaciju prvi dan postoperativno povećava se za 20%.



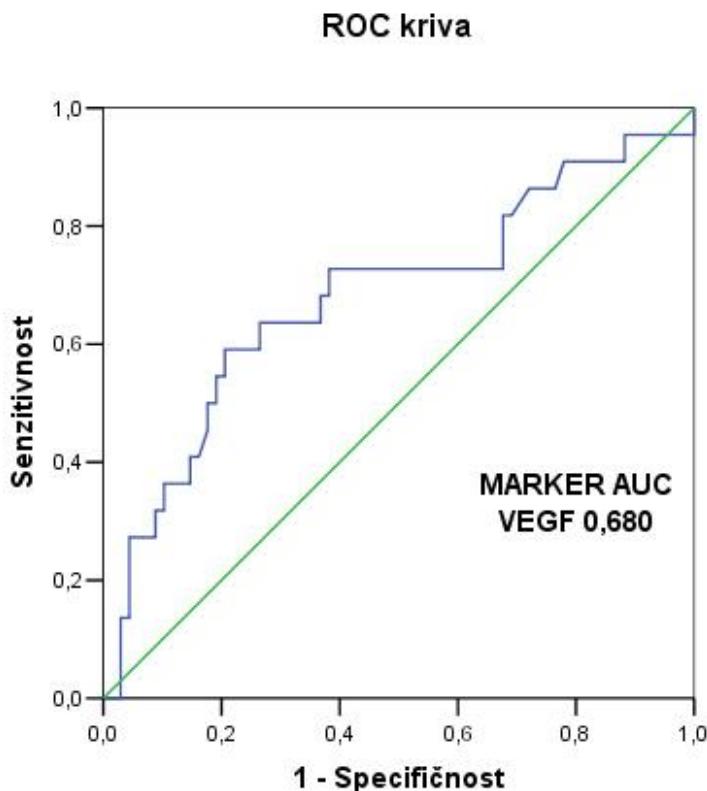
**Slika 84. Koncentracija VEGF-a u vitreusu kod svih operisanih ispitanika sa i bez glaukoma kao komplikacije 12 mjeseci postoperativno**

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila), p – vjerovatnost;

DA – ispitanici koji su imali glaukom kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno ( $n=22$ )

NE – ispitanici koji nisu imali glaukom kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno ( $n=68$ )

Nivo VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji su imali glaukom kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno iznosio je 611,95 pg/mL (32,60-1142,67) i bio je statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji nisu imali glaukom kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno 57,34 pg/mL (21,76-358,12) ( $p=0,011$ ) (Slika 84).



**Slika 85. Senzitivnost i specifičnost VEGF-a u vitreusu kao biomarkera pojavljivanja glaukoma 12 mjeseci postoperativno**

*AUC- area under curve – površina ispod krive*

Varijabla	Area	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	PP (%)	NP (%)	IP	UT (%)	P
VEGF (pgl/mL) (cut off – 436,08)	0,680	59,0	79,4	48,1	86,7	0,540-0,821	74,4	0,011

*PP – pozitivna prediktivnost*

*NP – negativna prediktivnost*

*IP – interval pouzdanosti*

*UT – ukupna tačnost*

*p – vjerovatnost;*

Senzitivnost za VEGF-e iznosila je 59,0%, specifičnost 79,4%, pozitivna prediktivnost 48,1%, a negativna prediktivnost 86,7%. Ukupna tačnost iznosila je 74,4%. AUC za VEGF-e iznosila je 0,680 (Slika 85).

**Tabela 18. Neovisni prediktor glaukoma kao komplikacije 12 mjeseci postoperativno**

Varijabla	B	Standardna greška	Vrijednost Waldovog testa	Stepen slobode	p	OR	95,0% IP	
							Donja granica	Donja Granica
VEGF	0,002	0,001	8,921	1	<0,003	1,002	1,001	1,003
Konstanta	-1,829	0,375	23,834	1	<0,001	0,161		

*B-koeficijent B*

*OR – odds ratio*

*IP – interval pouzdanosti*

*p – vjerovatnost;*

Da bi se pokazalo kako promjenjiva varijable mogu utjecati na pojavu glaukoma kao komplikacije 12 mjeseci postoperativno urađena je binarna logistička regresija. Vjerovatnoća da će ispitanik imati glaukom kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno povećava se za 0,2% (OR=1,002; 95% IP=1,001-1,003) ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za jednu jedinicu, odnosno ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za 100 jedinica vjerovatnoća da će ispitanik imati glaukom kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno povećava se za 20%.

## **6. DISKUSIJA**

Mikro i makroangiopatija kao komplikacije DM-a mogu dovesti do slabljenja i gubitka vida. Svi dijelovi oka počevši od akcesornog aparata, preko prednjeg i zadnjeg očnog segmenta, pa do vidnog puta mogu imati patološke promjene izazvane ovom bolešću. Najčešće i najznačajnije promjene su na vaskularnoj mreži i tkivu retine. Ove promjene, koje su ujedno i najnepovoljnije za funkciju organa vida, definišu se zajedničkim imenom-dijabetička retinopatija. Koliki je značaj ovog problema pokazuje činjenica da u toku 20 godina trajanja DM-a tipa 2, kod oko 66% oboljelih se razvije neki oblik DR-e, a kod oko 33% oboljelih razvije se retinopatija koja zahtijeva liječenje neophodno za sprječavanje gubitka vida [181]. Dijabetička retinopatiji je vodeći uzrok sljepila u svijetu među radno sposobnim stanovništvom. „Cost–benefit“ analizom stručnjaci procjenjuju da se u dvadeset godišnjem periodu u ovoj oblasti može uštedjeti više od milijardu dolara [182]. U cilju prevencije bolesti i liječenju komplikacija postavljeni su različiti protokoli i terapijski modeli [183].

Pars plana vitrektomija je složeni mikrohirurški operativni zahvati na staklastom tijelu- corpus vitreum (CV) i retini. Operativni principi PPV-e kod PDR-e se definišu kao operativno odstranjenje vitreusa ili drugog sadržaja iz vitrealnog prostora. Dodatno se mogu u sklopu PPV-e primijeniti i druge procedure kao što su: oslobođanje anteriorno posteriornih trakcija, disekcija fibrovaskularnih proliferacija segmentacijom i delaminacijom (ili ponekad „en block“ disekcijom). Drenaža subretinalne tečnosti kroz retinalne rupe ili pukotine (ukoliko postoje) ili se intraoperativno po potrebi kreiraju, endo laser fotokoagulacija retine te upotreba endotamponade inertnim ekspandirajućim gasovima ili silikonskim uljem. U slučajevima opsežne periferne antero - posteriorne trakcije i regmatogene ablacije može se dodatno primijeniti i skleralna plomba ili episkleralni serklaž [184]. U pojedinim slučajevima potrebno je dodatno uraditi i odstranjenje unutrašnje „limiting“ membrane (ILM), čime se može smanjiti tangencijalna retinalna trakcija i pomoći izravnjavanju retine na zadnjem polu. Velike retinotomije i retinektomije su rezervisane za kompleksne slučajeve sa izraženom kontrakcijom- skraćenjem retine i opsežnim proliferacijama (PVR), gdje se izravnjavanje i nalijeganje retine ne može postići samo odstranjnjem membrana [185]. Dosadašnja istraživanja su pokazala da se komplikacije PDR-e i potreba za operacijom PPV-om mogu javiti nezavisno od životne dobi, što je određeno kliničkom slikom bolesti.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je starosna dob kod ispitanika sa PDR-om, kod kojih je preoperativno rađen PLFK-a, iznosila  $59.20 \pm 8.35$  godina, kod grupe ispitanika sa PDR-e bez PLFK-e iznosila je  $61.76 \pm 10.75$  godina, dok u kontrolnoj grupi  $61.0 \pm 9.70$  godina. Nije utvrđena značajna razlika u starosnoj dobi ispitivanih grupa ( $p=0.574$ ). Drugi autori su imali slične rezultate našim rezultatima. U svojim istraživanjima Wang i sar. [167] su pokazali da je starosna dob ispitanika bila  $61.66 \pm 12.29$  godina. Wakabayashi i sar. [110] su prikazali sličnu starosnu dob ispitanika od 58 godina. Dok su ispitanike nešto mlađe životne dobi imali Parikh i sar. [186], gdje je srednja dob ispitanika iznosila 50.1 (19-85 god). Khuthalia i sar. [170] su svoje grupe ispitanika formirali u zavisnosti da li postoperativno postoji vitrealno krvarenje ili ne. U grupi bez postoperativnog krvarenja srednja dob je bila 67.1, dok je u grupi sa postoperativnim krvarenjem iznosila 55.6 god. Prateći dostupnu literaturu, našli smo da su jedino istraživači Rice i sar. [187], čiji ispitanici imaju srednju životnu dob 57 godina, a koji su istraživali korelaciju između starosti ispitanika i vjerovatnoće postoperativnog poboljšanja BCVA. Oni su zaključili da je starija životna dob operisanih smanjivala vjerovatnoću za poboljšanje BCVA na polugodišnjoj postoperativnoj kontroli (OR 0.92;  $p=0.042$ ).

Iako se kroz dostupnu literaturu može pronaći da se PDR-a javlja nešto češće kod muškog pola [188], rezultati našeg istraživanja, dobijeni analizom polne distribucije, su pokazali da je u svim grupama bilo više ispitanika muškog pola, mada u konačnici nije utvrđena statistički značajna razlika u polnoj distribuciji ispitanika između ispitivanih grupa ( $p=0.244$ ). U kontrolnoj grupi 70% ispitanika je muškog pola, što bi se moglo objasniti povredama kao indikacijama za PPV-u u ovoj grupi, gdje se dominantno radilo o radno sposobnim ispitanicima muškog pola.

Relativno slična i statistički neznačajna polna distribucija ispitanika je zabilježena u studiji Wang i sar. [167] koja je uključila 24 ispitanika muškog i 26 ispitanika ženskog pola. Približno ravnomjeran procentualni udio ispitanika muškog i ženskog pola prikazan je i u studiji Parikh i sar. [186]. Dok je u svom istraživanju Wakabayashi i sar. [110] bila statistički značajno veća učestalost ispitanika muškog u odnosu na ženski pol, dok su suprotne rezultate prikazali Rice i sar. [187], koji su češću indikaciju za PPV-u imali kod ispitanika ženskog u odnosu na muški pol.

Interesantne rezultate predočila je studija Khuthalia i sar. [170]. Oni su ispitivali polnu distribuciju prema javljanju postoperativnog vitrealnog krvarenja. Autori su pokazali da je u

grupi bez postoperativnog krvarenja 46% (54) ispitanika bilo muškog pola, 54% (63) ispitanika ženskog pola, dok u grupi u kojoj se javila postoperativna hemoragija učestalost ispitanika muškog pola je bila srazmjerno veća i iznosila 61% (34), a ispitanika ženskog pola 39% (22).

U mnogobrojnim ranijim istraživanjima je dokazano da je progresija i težina kliničke slike kod PDR-e u direktnoj korelaciji sa dužinom trajanja PDR-e. [17, 18]. Mi smo također u našem istraživanju analizirali tzv. „period trajanja bolesti“, koji je određen vremenom od postavljanja dijagnoze PDR-e do trenutka uključivanja u istraživanje. Naši rezultati su pokazali da je dužina trajanja diabetes mellitusa kod ispitanika sa PDR-e bez PLFK-e iznosila 27 godina (23.5 - 32) i bio je statistički značajno duži od dužine trajanja diabetes mellitusa kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om 19.5 godina (16 – 22.25) ( $p<0.001$ ).

Već ranije su istraživači, posebno u velikim multicentričnim istraživanjima, ukazali na značaj dobre regulacije vrijednosti glukoze u krvi primjenom inzulinske terapije. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je inzulin u liječenju bio duže primijenjen u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om. Dužina trajanja inzulinske terapije kod ove grupe ispitanika iznosila je 14 godina (11.75 – 16.25) i bila je duža od inzulinske terapije ispitanika sa PDR-a bez PLFK-e u trajanju od 11 godina (6 - 17) ( $p=0.007$ ). Analizirajući rezultate, koje su u svojem istraživanju prezentirali Wakabayashi i sar. [110], prikazali su da je dužina trajanja bolesti kod ispitanika 14.4 godina (6.1 – 28.2). Još kraći period trajanja bolesti kod ispitanika su imali Wang i sar. [167]. U čijem je istraživanju prikazana dužina trajanja bolesti  $11.95 \pm 7.42$  godina. Nameće se zaključak da su naši ispitanici imali generalno duže trajanje bolesti, odnosno period do odluke da se primjeni liječenje operativnim zahvatom PPV-om. Thomas i sar. [18] su istraživali zavisnost DR-e od dužine trajanja PDR-a i zaključili da je DR-a značajno povezana sa dužinom trajanja dijabetesa, kao i dužinom inzulinske terapije bez obzira na tip PDR-e. Oni su pokazali da je učestalost pojave DR-e 3.7 puta veća kod ispitanika koji imaju trajanje PDR-e duže od 10 godina u odnosu na ispitanike sa trajanjem PDR-e do 5 godina.

Dosadašnja istraživanja su u cilju rasvjetljavanja patogeneze i pronalaženja modela prevencije i liječenja DR-e dokazala značaj povišenog krvnog pritiska. Naime, od ranije je poznato da je dobra regulacija hipertenzije značajan faktor za prevenciju razvoja DR-e. [189] Analizirajući rezultate našeg istraživanja, vidimo da je najveća učestalost hipertenzije bila u grupi ispitanika, koji su imali PDR-u bez PLFK-e i iznosila je 76.3 %, dok najmanja kod

ispitanika kontrolne grupe i iznosila je 50.0 %. U grupi ispitanika PDR-a sa PLFK-om hipertenzija je bila prisutna kod 70% pacijenata. Utvrđena razlika u prisustvu hipertenzije između ispitivanih grupa nije bila statistički signifikantna ( $p=0.077$ ). Ispitujući komparativnu razliku u vrijednostima sistolnog i dijastolonog pritiska, rezultati našeg istraživanja nisu pronašli značajne razlike u vrijednostima pomenutih varijabli između ispitivanih grupa.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali hipertenziju kao komorbiditetni nalaz. Dobra regulacija hipertenzije i ujednačene vrijednosti sistolnog i dijastolonog pritiska se mogu objasniti činjenicom da su vrijednosti mjerene u toku hospitalizacije i neposredno prije operacije, kod ispitanika koji su imali anti hipertenzivnu terapiju. Ispitanici su hospitalizirani i operisani ukoliko su imali regulisan hemodinamski status najmanje tri sedmice prije operacije, gdje su ciljne vrijednosti krvnog pritiska bile osigurane i stabilne. Regulacija hipertenzije je bio jedan od preduslova za uvođenje u opštu endotrahealnu anesteziju.

I drugi istraživači su istraživali hipertenziju zbog činjenice da utiče na razvoj PDR-e. Wakabayashi i sar. [110] su u istraživanju prikazali prisustvo hipertenzije kod 55% ispitanika. Značaj dobre kontrole krvog pritiska u liječenju DR-e je prikazan u UKPDS studiji. U ovom istraživanju su ispitivane grupe sa dobrom kontrolom krvnog pritiska i grupa kod koje nije bila striktna kontrola. Nakon devetogodišnjeg praćenja istraživanjem je zaključeno da se striktnom kontrolom krvnog pritiska kod ispitanika sa DM-om tip 2 postiže klinički značajno smanjenje rizika od komplikacija: iznenadna smrt uzročno- posljedično povezana sa DM-om, progresija DR-e i umanjenje vidne oštine [190].

Ne postoji precizno definisano vrijeme kada uraditi operativni zahvat PPV-u kod oboljelih od PDR-e. Njega bitno određuju indikacije za PPV-u, odnosno postojanja TRD, NVG-a, HRPDR-e i drugih patoloških promjena, koje zahtijevaju hitnu operaciju. Kada se radi o VH-i kao indikaciji hitnost nije tako izražena. Preporuke kojih se drži većina vitreoretinalnih hirurga baziraju se na DRVS istraživanju i preporuci da bi se VH-a preoperativno pratila 3 mjeseca radi mogućnosti spontane resorpcije. Novija istraživanja sugerisu mogućnost skraćenja ovog vremenskog perioda praćenja bolesnika sa VH-om, uzimajući u obzir činjenicu da su tehnike i vitreoretinalni instrumentarij značajno unaprijeđeni i da manje traumatiziraju tkivo (mikroincisiona PPV-a).

Prema zaključcima DVRS, PPV-a je ranije indicirana u bolesnika sa dijabetesom tip 1, dok se kod dijabetesa tip 2 može duže čekati, posebno ukoliko je već urađena PLFK. Odluka o tajmingu za PPV-u kod vitrealnog krvarenja se temelji na više faktora [191]. Generalno se

kod tipa 1 dijabetesa, VH opservira 1 mjesec, ukoliko ne dolazi do znakova povlačenja pristupa se operaciji PPV-a. Kod tipa 2 dijabetesa ovaj period, prije provođenja PPV-e, je nešto duži i iznosi od 2-4 mjeseca. Ranija PPV-a se nekada treba primijeniti ukoliko znamo da nije rađena PLFK-a ili u dodatnim promjenama kao što su: prisustvo tvrdokorne guste premakularne hemoragije, koegzistirajuće trakcione ablaciјe retine koja zahvata makulu, rekurentnih vitrealnih hemoragija sa lošom vidnom oštrinom, uopšteno loša vidna oštrina, loša vidna oštrina na drugom oku, i rijeđe potrebna hitna rehabilitacija vida kod pacijenta. U slučaju prisustva signifikantnog edema makule ili loše sistemske kontrole dijabetesa, PPV-a nekada može biti i odgođena do stabilizacije osnovne bolesti [192].

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su najduži period od pada vidne oštine i operativnog zahvata, imali ispitanici sa PDR-om bez PLFK-e, u trajanju od 150 dana (75-210) i bio je statistički značajno duži u odnosu na broj dana od pada vidne oštine ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om, u trajanju od 60 dana (45-97.5) ( $p<0.0001$ ), kao i od kontrolne grupe, u trajanju od 11.5 dana (2-21) ( $p<0.0001$ ). Značajno duži period pada vidne oštine imali su ispitanici sa PDR-om sa PLFK-om u odnosu na kontrolnu grupu ( $p<0.0001$ ).

Fassbender i sar. [193] su u svojem istraživanju prezentirali rezultate PPV-e kod PDR-e ispitanika sa VH-om u zavisnosti od vremena proteklog od pada vida do operativnog zahvata. U prvoj grupi su bili ispitanici kod kojih je PPV-a rađena hitno, u periodu kraćem od 30 dana nakon pada vidne oštine, sa prosječnim vremenom od 14.8 dana, a u drugoj grupi sa vremenom od 629 dana. Preoperativna vidna oštrina je bila ekvivalentna po grupama 1.86 i 1.71 logMar jedinica. Vitrektomija je signifikantno poboljšala vidnu oštrinu u obje grupe nakon 6 mjeseci ili na zadnjoj postoperativnoj kontroli i to za 0,35 logMar jedinica u hitnoj i 0,31 logMar u odloženoj PPV-a grupi bez signifikantne razlike u finalnoj vidnoj oštini. U obje grupe je rađena PLFK-a, a indikacija je bila HRPDR-a preoperativno u 52.9% i postoperativno 17.6% ispitanika hitne PPV-a grupe i 72.4% preoperativno i 3.2% postoperativno u odloženoj PPV-a grupi. Kao zaključke autori navode: PPV-a je uspješna metoda za liječenje PDR-e sa VH-om u poređenju sa odloženom PPV-om ili pračenjem i liječenju uz primjenu PLFK-e, finalna vidna oštrina je ekvivalentana u grupi sa hitnom PPV-om. Ispitanici u odgođenoj grupi su signifikantno bili duže sa smanjenim vidom preoperativno nego u hitnoj PPV-a grupi što favorizuje hitnu PPV-u i skraćuje vremena slabovidnosti i dodatnih ambulantnih procedura. Hitna PPV-a takođe značajno smanjuje potrebu za dodatnim laserskim liječenjem.

Rice i sar. [187] su u svojem istraživanju zaključili da je PPV-a metoda izbora u liječenju PDR-e, jer u 85% slučajeva poboljšava ili stabilizira vidnu oštinu. Dugo vrijeme čekanja na operativni zahvat je u korelaciji sa morbiditetom, dok bubrežna disfunkcija nije prediktor za lošiju vidnu oštinu. Prosječno vrijeme čekanja na operaciju PPV-a je bilo 2.9 mjeseci (od 1 dan do 9 mjeseci). U periodu čekanja kod 26.9% ispitanika je došlo do pogoršanja vidne oštine sa Snellen 6/40 na manje od 1/60, a kod jednog pacijenta sa 6/24 na osjet svjetla (LP-eng. light perception). Operacija PPV-a je otkazana u 12.1% slučajeva, najčešće zbog liste čekanja, sistemskih bolesti i anesteziološkog rizika.

Kontrola, praćenje i analiza laboratorijskih nalaza je rađena kod svih ispitanika preoperativno u sklopu pripreme za operativni zahvat PPV-a. Rezultati istraživanja su pokazali da su se sedimentacija eritrocita, nivo HbA1C, nivo glukoze u krvi, te vrijednost uree i kreatinina u krvi statistički značajno razlikovali između ispitivanih grupa ispitanika ( $p<0.05$ ), dok se broj eritrocita i nije značajno razlikovao između ispitivanih grupa ispitanika. Rice i sar. [187] su u svojem istraživanju praćenja uree i kreatinina u krvi, imali kod 43.5% ispitanika sa umjerenom renalnom disfunkcijom, 9 od 124 ispitanika su imali tešku disfunkciju bubrega, a 2 pacijenta potpuni prestanak rada bubrega. Zaključili su da bubrežna disfunkcija nije u korelaciji sa finalnom vidnom oštinkom ispitanika kod kojih se radila PPV-u zbog PDR-e. U obje grupe ispitanika dijabetičara, vrijednost glukoze u krvi je bila veća nego u kontrolnoj grupi. Najveću vrijednost glukoze u krvi su imali ispitanici u grupi 2 i ona je iznosila  $10.08 \pm 3.43$ . U grupi 1 je vrijednost glukoze u krvi iznosila  $8.25 \pm 1.96$ , a najmanja vrijednost glukoze u krvi je bila u kontrolnoj grupi  $6.09 \pm 1.25$ . Naše istraživanje je pokazalo da je nivo HbA1c izražen u procentima bio povećan u obje grupe dijabetičara. U grupi 2, gdje preoperativno nije rađena PLFK-a, bio je veći i iznosio 9.8% (8.85 -11), dok je u grupi sa urađenom PLFK-om iznosio 7% (6.6-7.7). Rezultati pokazuju da su vrijednosti na gornjoj granici referentnih vrijednosti prema ADA (American Diabetes Association), a blago povišeno po IDF- Europe (International Diabetes Federation) referentnim vrijednostima, gdje je gornja granica 6.5%. Vrijednosti HbA1c predstavljaju jedan od najznačajnijih pokazatelja dobre regulacije glukoze u krvi [194]. Ovako visoke vrijednosti HbA1c u drugoj grupi (9.8%) navode na zaključak da se radi o ispitanicima sa slabo regulisanim dijabetesom. Uglavnom se radi o ispitanicima koji osim DR-e imaju i druge komplikacije dijabetesa, neredovnim kontrolama ili potpunim izostankom pregleda oftalmologa do potpunog pada vidne oštine. Kod svih ispitanika se u preoperativnom praćenju i pripremi insistiralo na striktnoj regulaciji

glukoze u krvi što je rezultiralo neznatno povišenim vrijednostima HbA1c u grupi 1. Ispitanici u ovoj grupi su redovno praćeni od strane oftalmologa, te je rađena LFK-a prema indikacijama.

Značajno je navesti da su svi ispitanici najmanje tri sedmice preoperativno imali iskorigovan metabolički status praćen kroz vrijednosti glukoze u krvi, mineralograma, vrijednosti uree i kreatinina, što je bio preduslov za operativni zahvat i uvođenje u anesteziju.

Upoređujući rezultate našeg istraživanja vidimo da su prosječne vrijednosti HbA1c kod drugih istraživača bile slične našim vrijednostima i kretale se iznad 7%. Wakabayashi i sar. [110] 7.1 (4.6 –12.1), Wang i sar. [167]  $7.52 \pm 2.52\%$ , dok su Khuthalia i sar. [170] istraživali vrijednosti HbA1c zavisno od pojave postoperativnog vitrealnog krvarenja koje je određivalo grupu. U obje grupe vrijednosti su bile slične i povišene, s tim što je u grupi sa VH-om vrijednost bila veća. U grupi bez postoperativne hemoragije HbA1c je bio 7.6%, a u grupi sa postoperativnom hemoragiom 7.9%.

Promjene koje DM izaziva na okolini oka, konjunktivi i rožnici, mogu biti razni stepeni i forme degenerativnih promjena koje izazivaju smanjenu transparentnost optičkih medija ili keratopatije. Također, intra i postoperativno, mogu nastati patološke promjene u biomikroskopskom nalazu najčešće upalne prirode kao što su keratitis, smanjena transparentnost optičkih medija, neovaskularizacije rožnice i dr. Ove promjene praćene su biomikroskopskim pregledom prednjeg očnog segmentu, koji je raden kod svih ispitanika, kako prije operacije tako i na kontrolnim pregledima.

Najmanja učestalost patoloških promjena biomikroskopskog nalaza bila je u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om i iznosila je 20%, dok je najveća učestalost patoloških promjena biomikroskopskog nalaza bila u kontrolnoj grupi i iznosila je 30%. Između ispitivanih grupa nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti patoloških promjena biomikroskopskog nalaza ( $p=0.664$ ). Najveća zastupljenost patoloških promjena biomikroskopskog nalaza u kontrolnoj grupi, može se objasniti time da je kod značajnog broja ispitanika ove grupe, upravo trauma oka bila indikacija za PPV-u, koja je prouzrovalo patološke promjene u biomikroskopskom nalazu. Odnos između urednog i patološki izmijenjenog biomikroskopskog nalaza niti u jednoj ispitivanoj grupi nije se statistički značajno mijenjao u vremenskim intervalima tokom praćenja pacijenta.

Smanjenje transparentnosti očnog sočiva – katarakta je vrlo česta komplikacija koju dijabetes izaziva na oku. Zbog toga se u toku operativnog liječenja PDR-e osim PPV-e često

primjenjuje kombinovana operacija PPV-e i operacija katarakte. Operacija katarakte se izvodi fakoemulzifikaciom (Phaco) zamućenog očnog sočiva uz implantaciju intraokularnog vještačkog sočiva (IOL). To indicira više razloga: intraoperativna nemogućnost dobre vizualizacije vitrealnog kaviteta i očnog dna zbog zamućenja lensa, potreba efikasnijeg odstranjivanja baze vitreusa, koje je obligatorno kao i zbog čestog postoperativnog zamućenja lensa i nemogućnosti praćenja nalaza na očnom dnu na postoperativnim kontrolama.

U periodu prije operacije čist lens kod ispitanikasa PDR-a sa PLFK-om imao je 1 ispitanik, 16 ispitanika je imalo zamućen lens, a ostalih 13 ispitanika IOL. Dan poslije operacije i 1 mjesec poslije operacije, čist lens imao je 1 ispitanik, dok je 5 ispitanika imalo zamućen lens, a ostala 24 ispitanika IOL. 12 mjesecu postoperativno 1 pacijent je imao zamućen lens, a ostalih 29 ispitanika IOL. Trend povećanja pseudofaknih očiju u vremenskom intervalu, uz smanjenje učestalosti čistog, odnosno zamućenog lensa bio je statistički signifikantan ( $p<0.001$ ). U periodu prije operacije kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e, zamućen lens je imao je 21 ispitanik, dok je 9 ispitanika imalo IOL. Dan poslije operacije i 1 mjesec poslije operacije, zamućen lens imalo je 4 ispitanika, 23 ispitanika su imala IOL, a ostala 3 afakiju. U 3, 6 i 12 mjesecu postoperativno 3 ispitanika je imalo zamućen lens, 24 ispitanika su bila pseudofakna, a ostala 3 afakna. Trend mijenjanja karakteristika lensa u vremenskom intervalu, bio je statistički signifikantan ( $p<0.001$ ).

U periodu prije operacije kod kontrolne grupe čist lens su imala 3 ispitanika, zamućen lens imalo je 12 ispitanika, 13 ispitanika je imalo IOL, a ostala 2 ispitanika afakiju. Nakon 6 i 12 mjeseci postoperativno čist lens su imala 2 ispitanika, 27 ispitanika je bilo pseudofakno, a 1 ispitanik je imao afakiju.

Iz rezultata se vidi da su promjene statusa lensa najviše izražene prvi postoperativni dan, jer se zamućeni lens u toku operativnog zahvata odstranjuvao uz ugradnju IOL. Promjena statusa lensa postoperativno je bila u smislu javljanja novih zamućenja iz dva razloga:

1. Pojava katarakte uzrokovane prisustvom silikonskog ulja kao endo tamponade, koja se rješavala ponovnom operaciom;
2. Sekundarna katarakta usled opacifikacija zadnje lećne kapsule, koja se rješavala Yag laser kapsulotomijom.

Učestalost katarakte u preoperativnom nalazu su istraživali i Wang i sar. [167], koji su u svojem istraživanju od 106 ispitanika imali 46 sa kataraktom. Khuthalia i sar. [170]. U grupi bez postoperativnog krvarenja su imali 56% ispitanika sa pseudofakijom (IOL) i 44%

ispitanika sa naturalnim lensom, dok su u grupi sa postoperativnom hemoragijom imali 38 % pseudofaknih očiju i 62% sa naturalnim lensom.

Slične rezultate našem su prikazali Wakabayashi i sar. [110] oni navode u svom istraživanju da je preoperativno naturalni lens imalo 88% ispitanika, a 12% (IOL). Postoperativno, zbog primjene operacije katarakte, ovo se promijenilo tako da je 90% ispitanika imalo pseudofakiju (IOL), a samo 10 % je imalo naturalni lens. Da nije bilo signifikantne razlike u operaciji katarakte, prikazali su istraživači Bakhritdinova i sar.[195], u zavisnosti da li je preoperativno bila rađena PLFK-a ili ne.

Pravovremeno i odgovarajuće liječenje PDR-e, primjenom LFK-e je od izuzetnog značaja i do pojave anti-VEGF lijekova bilo je najdominantniji i najučestaliji vid liječenja već duže od 30 godina, te je s pravom dobilo karakterizaciju „zlatni standard“. Dokazano je da PLFK-a značajno poboljšava prognozu PDR-e. Prema istraživanju DRS, PLFK-a smanjuje rizik od ozbiljnog gubitka vida za najmanje 50% kod oboljelih od PDR-e. Već tri dekade LFK-a retine je primjenjivana i za liječenje dijabetičkog makularnog edema, a ne samo PDR-e. Da PDR-a ukoliko nije adekvatno liječena dovodi do devastiranja vida pokazali su u svojem istraživanju Tremolada i sar. [196] zaključivši da ako PDR-a nije liječena sa PLFK-om vodi ireverzibilnim retinalnim ostećenjima i gubitku vida. Dok rezultati DRS pokazuju da je smanjenje vidne oštchine 50% manje kod očiju sa ozbiljnim NPDR-om ili PDR-om kod ispitanika koji su liječeni sa LFK-om u poređenju sa onima koji nisu. Ukupni rizik od ozbiljnog gubitka vida ispitanika sa PDR-om sa dvogodišnjim praćenjem je bio 6% kod liječenih očiju u odnosu na 16% iz kontrolne grupe. Kod visokorizične grupe iz DRS karakteristika, rizik se povećao na 11% kod liječenih u odnosu na 26% kod kontrolne grupe. Po DRS visokorizične karakteristike za ozbiljni gubitak vida su neovaskularizacije na disku ili druge neovaskularizacije udružene sa hemoragijama u vitreusu.

PLFK-a je preoperativno bila u našem istraživanju urađena samo u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om. U grupi PDR-a bez PLFK-e laser fotokoagulacija nije bila urađena iz više razloga. Najčešći uzrok nemogućnosti izvođenja PLFK-e je bila smanjena transparentnost optičkih medija (katarakta, hemovitreus), a potom sami stadijum bolesti i nalaz na očnom dnu koji je isključivao indikaciju za PLFK-u (traktionska ablacija retine posebno sa propagacijom na makulu, opsežna fibrovaskularna proliferacija, koja bi svojom kontrakcijom nakon PLFK-e mogla potencijalno još više pogoršati nalaz na očnom dnu) i na kraju postojanje značajnih preretinalnih i epiretinalnih membrana ili neke druge jasne mehaničke komponente, koja

može biti riješena jedino PPV-om. Kod ove grupe kao i kod KG-a, LFK-a je rađena intraoperativno kao endo LFK-a. Naše istraživanje je pokazalo da je LFK-a intraoperativno rađena kod većine ispitanika, ali je broj laser pečata bio različit po grupama. Najveći broj laser pečata bio je u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e, 2101 (1986-2259) i bio je značajno viši od broja pečata u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om 205 (0-311) ( $p<0.001$ ), kao i od broja pečata u kontrolnoj grupi 881 (666.25-1024.25) ( $p<0.001$ ). Ispitanici sa PDR-om sa PLFK-om imali su manji broj pečata u odnosu na kontrolnu grupu ( $p<0.001$ ). Ovako veliki broj laser pečata pokazuje da je u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e intraoperativno rađena puna PLFK-a u cilju zaustavljanja dalje progresije PDR-e. Mali broj laser pečata u grupi sa PDR-om sa PLFK-om je bio iz razloga što je samo rađena dopuna LFK-e ili laseriranje mesta sa intraoperativnim komplikacijama kod disekcije membrana ili jatrogenih ruptura retine. U kontrolnoj grupi endo LFK-a je rađen radi stvaranja horioretinalnih adhezija na mjestu ruptura retine ili preventivno za obezbjeđenje adhezija predhodno odignite retine.

Značaj preoperativnog i intraoperativnog liječenja PLFK-om su prikazali i drugi istraživači [197, 170, 110, 167]. Rodanes i sar. [197] 2014. god. su prikazali svoje istraživanje, gdje su pratili poboljšanje vidne oštine u odnosu na preoperativnu primjenu PLFK-e. PPV-a je kod 32 ispitanika rađena zbog prolongiranog vitrealnog krvarenja, a kod njih 21 je predhodno rađena PLFK-a. Srednja BCVA je bila postoperativno signifikantno poboljšana. Kod 10 ispitanika kod kojih je indikacija za PPV-u bila TRD, od kojih je samo 50% imalo rađenu PLFK-u, te kod njih nije došlo do signifikantnog poboljšanja BCVA. Kod grupe sa PLFK-om nije bilo ni jednog NVG-a, a kod 3 operisana pacijenta bez PLFK-e se razvio NVG.

Istražujući učinak lasera Khultalia i sar. [170] su detaljno analizirali značaj preoperativne primjene PLFK-e kroz više parametara. Istraživanje je rađeno na uzorku od 173 ispitanika, a PLFK-a je bilo preoperativno urađeno kod 127 očiju. Kod 46 očiju nije bila urađena PLFK-a. Srednja BCVA kod ispitanika koji nisu imali PLFK-u ili su imali inkompletan PLFK-u je bila lošija (1.65 logMAR; Snellen ekvivalent, 20/900) u odnosu na grupu koja je imala kompletan PLFK-u (1.45 logMAR; Snellen ekvivalent, 20/560) prije PPV-e ( $P \frac{1}{4} .021$ ). Oni su takođe pokazali da je učestalost postoperativnog krvarenja bila veća u grupi sa nepotpunom LFK-om (48%) u odnosu na grupu kojoj je preoperativno urađena PLFK-a i koja je imala VH-e u 27% ispitanika ( $P1/4.002$ ). Ispitanici koji nisu imali

PLFK-u imali su češće reoperaciju PPV-u (17%), u odnosu na grupu sa PLFK-om (11%; P1/4.038).

Upoređujući rezultate našeg istraživanja sa rezultatima drugih istraživača, prateći kao parametar broj laser pečata, koji je preoperativno apliciran kod naših ispitanika u grupi PDR-a sa PLFK-om nalazimo slične rezultate. Naime Wakabayashi i sar. [110] su naveli da je pre operativno PLFK-a bila urađena kod 68% ispitanika, sa srednjim brojem laser pečata 1496 (78–3000).

Kada je u pitanju intraoperativni broj laser pečata u našem istraživanju je bio najveći u grupi PDR-a bez PLFK-e i iznosio je 2101 i bio nešto veći nego kod istraživača Wang i sar. [167], gdje je PLFK-a aplicirana kod svih (100%) ispitanika sa nešto manjim srednjim brojem laser pečata od 1232 (885-1433).

Interesantne rezultate koji afirmišu značaj preoperativne primjene PLFK-e su prikazali Pessoa i sar. [198]. Oni naglašavaju značaj preoperativne PLFK-e za postizanje dobrog postoperativnog anatomskega uspjeha kod operisanih ispitanika. Oni navode da je preoperativno LFK-a bila urađena u 81% ispitanika, dok 19% ispitanika nije preoperativno imalo urađenu LFK-u. Anatomički uspjeh je postoperativno bio postignut kod 82.1% ispitanika. U odnosu na preoperativno urađenu PLFK-u anatomska uspjeh je bio postignut znatno češće (87%), odnosno manje kod ( 57%) ispitanika kojim preoperativno nije rađena PLFK-a.

Primjena PLFK-e kod ispitanika našeg istraživanja je značajno poboljšalu uspjeh PPV-e i smanjilo učestalost intra i postoperativnih komplikacija. Saglasno našem istraživanju afirmaciju i značaj PLFK-e su pokazali u svojem istraživanju Sameen M. i sar. [145]. Ova grupa autora je istraživala poboljšanje centralne debljine makule (CMT- eng. central macular thickness) mjerene OCT-om u grupama gdje je primijenjena PLFK-a sama ili uz intravitrealno davanje bevacizumaba (IVB). Autori su zaključili da je došlo do signifikantnog poboljšanja CMT u obje grupe, s tim da je bilo veće kod kombinovanog liječenja PLFK+IVB. Značaj PLFK-e za ishod i uspjeh PPV-e su u svom radu prikazali istraživači Bakhridinova i sar. [195]. Oni svojim zaključcima snažno podupiru preoperativnu primjenu PLFK-e kod PPV-e navodeći da PLFK-a pomaže stabilizaciji proliferativnog procesa, prevenira razvoj vitreomakularnih trakcija i zadržava postojeću BCVA. PLFK-a signifikantno poboljšava funkciju retine i smanjuje broj indikacija za PPV-u. Postoperativni oporavak je brži i uspješniji, smanjuje se učestalost primjene silikonskog ulja za endotamponadu i broj intra i

postoperativnih komplikacija. Oni zaključuju da bi buduća istraživanja trebala dokazati potrebu za ranom PLFK-om i kada će PLFK-a poboljšati ishod PPV-e i smanjiti potrebu za reoperacijama kod PDR-e.

Najbolje korigovana vidna oštrina je varijabla koja se najčešće prati u većini oftalmoloških istraživanja. To je logična praksa, jer je vidna funkcija najznačajniji mjerljivi pokazatelja funkcije čula vida. Shodno drugim istraživačima, i u našem istraživanju, BCVA je bila značajna varijabla koju smo ispitivali kako bi utvrdili uspješnost samog liječenja tj. operativnog zahvata PPV-e. Drugi aspekt je bio ispitati odnose prema drugim varijablama kao što su intra i postoperativne komplikacije. BCVA je u našem jednogodišnjem istraživanju određivana šest puta. Prvi put preoperativno pri uključivanju ispitanika u istraživanje, a kontrolisana 1. postoperativni dan, te 3, 6 i 12 mjeseci nakon urađene PPV-e.

Analizirajući po ispitivanim grupama rezultati našeg istraživanja su pokazali da je preoperativno najniža vrijednost BCVA bila je u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 0.001 (0.001-0.01) i bila je značajno niža od vrijednosti BCVA u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om 0.02 (0.007-0.1) ( $p<0.001$ ), kao i od vrijednosti BCVA u kontrolnoj grupi 0.01 (0.001-0.325) ( $p=0.022$ ). Ispitanici sa PDR-om sa PLFK-om imali su višu vrijednost BCVA u odnosu na kontrolnu grupu ( $p=0.030$ ).

Praćenje promjene BCVA u vremenskim intervalima po grupama utvrđeno je da je trend mijenjanja BCVA u vremenskim intervalima bio statistički signifikantan u svim ispitivanim grupama ( $p<0.001$ ).

Uspješnost operativnog liječenje najbolje se može dokazati upoređenjem preoperativnih vrijednosti BCVA i finalnih vrijednosti BCVA, koji su zabilježeni nakon završetka liječenja i jednogodišnjeg praćenja. Rezultati našeg istraživanje su nedvosmisленo opravdali primjenu operativnog liječenja PPV-om u svim grupama i pokazali statistički značajno poboljšanje BCVA u svim ispitivanim grupama. Iako je ovo poboljšanje BCVA bilo najmanje u grupi PDR-a bez LFK-e ipak je poboljšanje BCVA određivane preoperativno i 12 mjeseci nakon operacije bilo signifikantno povećeno. Ovi rezultati pokazuju uspješnost i značaj operativnog zahvata PPV-a u liječenju PDR-e. Trend rasta je bio najveći na mjerjenjima BCVA preoperativno i prvi postoperativni dan čemu je doprinio sam operativni zahvat PPV-a. Trend rasta nakon 3 mjeseca postoperativno se objašnjava odstranjnjem silikonskog ulja, koje je korišteno za endotamponadu koje bitno mijenja refrakciju oka. Uticaj na trend porasta BCVA

postoperativno je uticao status lensa odnosno operacija katarakte ili liječenje sekundarne katarakte Yag laser kapsulotomiom.

Naši rezultati su u skladu sa rezultatima drugih istraživača, koji su takođe BCVA uzimali kako najčešću i najznačajniju varijablu i na osnovu njenog kretanja donosili zaključke o uspješnosti liječenja. Tako su Bakhritdinova i sar. [195] istraživali poboljšanje BCVA u odnosu na preoperativnu primjenu PLFK-e. Oni su dobili rezultate slične našim, jer su usporedili BCVA u grupi ispitanika sa i bez liječenja sa PLFK-om sa naglaskom da su bolji rezultati BCVA utvrđeni u grupi sa PLFK-om. Iako se tokom dvanaesto mjesecnog praćenja svojih operisanih ispitanika vremenom povećao broj ispitanika, koji su imali bolju BCVA u obje grupe, autori su utvrdili da je postojala signifikantna razlika u učestalosti poboljšanja BCVA između grupa u korist grupe predhodno liječene sa PLFK-om.

Slične rezultate rezultatima našeg istraživanja, u smislu afirmacije operativnog zahvata PPV-a, su svojim rezultatima pokazali i Rice i sar. [187]. Istražujući pre operativnu BCVA prikazali su sljedeće rezultate: na lošijem operisanom oku preoperativna BCVA iznosila LogMAR 1.45 (Snellen 2/60). Šest očiju (48.8%) je imalo BCVA brojanje prstiju pred okom (BPPO) ili lošiju, a tri pacijenta osjećaj svjetla (L+P+). Vidna oština je bila LogMAR 1.0 (Snellen 6/60) ili lošija na boljem oku kod 23.4% ispitanika, u 20.2% ispitanika drugo oko je bilo inoperabilno. Postoperativno je bila dostupna BCVA kod (91.1%) nakon 3 mjeseca i (75.0%) nakon 6 mjeseci. Srednji LogMAR je bio 1.01 (Snellen 6/60), a nakon 3 mjeseca i 0.85 (Snellen 6/40) nakon 6 mjeseci, pokazujući signifikantno poboljšanje BCVA ( $p=0.01$ ). BCVA je bila poboljšana (za najmanje 0.3 LogMAR) u 54.9%, nepromijenjena, u 30.1% i lošija u 14.0% ispitanika nakon 6 mjeseci. Četiri oka nisu imala osjećaj svjetla nakon 6 mjeseci zbog neovaskularnog glaukoma. Ova grupa istraživača zaključila: 1) došlo je do statistički značajnog poboljšanja BCVA primjenom PPV-e, 2) poboljšanje vida nakon 6 mjeseci statistički je povezano sa lošijom vidnom oštrom u trenutku operacije, 3) izbjegavanje jatrogenih ruptura retine je bio najvažniji intraoperativni faktor za postizanje bolje BCVA i 4) BCVA je bila bolja kod očiju koje nisu zahtijevale tamponade.

Slično kao i u našem istraživanju, statistički značajno poboljšanje BCVA su kao rezultat istraživanja pokazali Khultalia i sar. [170]. Srednja preoperativna BCVA kod ispitanika koji nisu trebali reoperaciju PPV-u je bila 1,5 logMAR (20/600 Snellen), srednja postoperativna logMAR BCVA je bila 0,65 (20/90 Snellen ekvivalent) ( $p < 0.0001$ ). Kod ispitanika koji su imali reoperaciju PPV-e srednja preoperativna BCVA je bila logMAR 1.47

(20/600 Snellen ekvivalent), a nakon reoperacije PPV-e logMAR 0,8 (20/125 Snellen ekvivalent). Slične zaključke predhodnim su imali i Wang i sar. [167]. Na kraju perioda praćenja ispitanika postoperativna BCVA je bila poboljšana (68.0%) očiju, jer je srednja BCVA poboljšana na 0.71 logMAR jedinica ( 0.0-3.0), ( $t = 7.044$ ,  $P<0.001$ ).

Mi smo, u našem istraživanju, poseban aspekt stavili na značaj preoperativnog liječenja PDR-e primjenom PLFK-e. Slično istraživanje su radili Sameen M. i sar. [145] ispitujući poboljšanje BCVA primjenom kombinovanog liječenja PLFK-e + IVB-a (intravitrealno davanje bevacizumaba). Ova grupa autora je istraživala poboljšanje BCVA u grupama gdje je primijenjena samo PLFK-a ili zajedno sa IVB. Autori su zaključili da je došlo do signifikantnog poboljšanja BCVA u obje grupe s tim da je bilo veće kod kombinovanog liječenja PLFK-a + IVB ( $0.22 \pm 0.04$ ) nego kod same PLFK-e ( $0.09 \pm 0.15$ ).

Intraokularni pritisak je u svim grupama u referentnim vrijednostima prema rezultatima našeg istraživanja. Intraokularni pritisak (IOP) je bio najveći kod ispitanika grupe PDR-a sa PLFK-om i iznosio je 18 mmHg (15-18,25), dok najniži u kontrolnoj grupi 14 mmHg (12-18). U grupi ispitanika PDR-a sa PLFK-om je iznosio 16 mmHg (14-18). Razlika u vrijednosti IOP-a između ispitivanih grupa nije bila statistički značajna. Međutim, vrijednosti intraokularnog pritiska u ispitivanim grupama se mijenjao u vremenskim intervalima, što je u konačnici uzrokvalo statističku signifikantnost ( $p<0.001$ ).

Intraokularni pritisak je važan faktor koji karakteriše težinu PDR-e zbog razvoja sekundarnog glaukoma kao izuzetno teške i terapijski ograničene komplikacije. Kod analiziranja IOP-a, kao bitnog parametra uspjeha PPV-e i zaustavljanje razvoja glaukoma, mora se imati u vidu da su primjenjivani razni oblici snižavanja IOP-a da bi se zadržao u referalnim vrijednostima  $< 21$  mmHg. U većini slučajeva je primijenjena topikalna antiglauomska terapija, u dva slučaja je primijenjena Yag laser iridomija, te u dva slučaja sektorska kriocikloanemizacija. Istražujući implikacije intraokularnog pritiska na PPV-u i drugi istraživači su pratili IOP. Wang i sar. [167] su objavili da je srednja vrijednost IOP-a kod ispitanika u njihovom istraživanju bila 16.1 mmHg (8.3-21.7). Wakabayashi i sar. [110] su prikazali samo pre operativne vrijednosti IOP-a i iznosila 14.0 mmHg (9-22).

Khuthalia i sar. [170] su pratili vrijednosti IOP-a po grupama zavisno da li su postoperativno imali krvarenja ili ne. Oni su prikazali sljedeće rezultate: preoperativno u grupi bez postoperativne hemoragije su imali srednju vrijednost IOP-a 14.0 mmHg ( 9-28), dok su u grupi sa postoperativnom hemoragijom imali srednji IOP 16,0mmHg (7-36). Dok je IOP

postoperativno bio u grupi bez postoperativnog krvarenja 15,76 mmHg (10-23), a u grupi sa postoperativnom hemoragiom 15,93 mmHg (7-42)

Postoperativno povećanje IOP-a nakon PPV-e kod PDR-e su istraživali i Sharma i sar. [199] oni su zapazili rani postoperativni porast IOP-a  $> 21\text{mmHG}$  kod 20.5% ispitanika i zaključili da povećan rizik imaju ispitanici kod kojih je u toku PPV-e rađeno odstranjivanje fibrovaskularnih proliferacija, odstranjivanje lensa i koji su imali intraoperativno krvarenje. Zavisnost povećanja od predhodno primijenjene PLFK-e su u svojem istraživanju pokazali Bakhritdinova i sar. [195]. Incidenca povišenog IOP-a jedan mjesec postoperativno je bila signifikantno veća u grupi bez preoperativno urađene PLFK-e nego u grupi sa PLFK-om (36% prema 11% ispitanika).

Stereo biomikroskopski nalaz fundusa predstavlja bitnu kliničku karakteristiku PDR-e. Ovaj nalaz definiše složenost PDR-e iskazan kroz promjene na retini i u vitreusu. Ujedno ovaj nalaz direktno indicira potrebne terapijske akcije i nekada je presudan bez obzira na druge važne parametre, kao što je vidna oština i dr. Ovaj nalaz se često dokumentuje FF-om, te se koristi za analizu, praćenje i dokumentaciju. Za kvantifikaciju inače kvalitativnog nalaza koristili smo „Cs“ koji je prikazao Gregorian u svojim istraživanjima [200]. Ukoliko hemoftalmus onemogućava vizuelizaciju i evaluaciju nalaza na fundusu „Cs“ se izračunava na osnovu ultrazvučnog nalaza i intraoperativnog nalaza nakon odstranjenja krvi iz CV-u. Značaj „Cs“ se može opravdati time da on predstavlja jedan od pokazatelja složenosti nalaza i težine PDR-e. Njegov značaj je vidljiv u analiziranju ukupnog uspjeha PPV-e i zavisnost tog uspjeha od težine preoperativnog nalaza. Također se i učestalost intra i postoperativnih komplikacija može posmatrati kroz prizmu vrijednosti „Cs“. Mi smo u našem istraživanju „Cs“ izračunavali kod svih ispitanika. Gregorian skor je bio najveći u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 10 (8,75-12) i bio je značajno viši od skora u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om 5 (4-5), kao i od „Cs“ u kontrolnoj grupi 3 (2-4). Ispitanici sa PDR-om sa PLFK-om imali su viši Gregorian skor u odnosu na kontrolnu grupu.

Analizirajući dobijene rezultate nalaza na očnom dnu, prikazane kroz bodove „Cs“, vidimo da je najviše bodova „Cs“ bilo u grupi PDR-a bez PLFK-e, tj. oni su kvalitativno imali najlošiji nalaz.

Kao i u našem istraživanju „Cs“ su određivali u svojem istraživanju Castellarin i sar. [201] Oni nisu našli statistički značajnu korelaciju između CS-a i postizanja anatomskega uspjeha PPV-e u smislu nalijeganja retine. Oni su ispitivali značaj CS-a u odnosu na primijenjenu

tehniku odstranjivanja epiretinalnih membrana i zapazili da postoji signifikantno niži „Cs“ u slučajevima gdje su epiretinalne membrane u toku PPV-e odstranjivane tupom disekcijom u odnosu na grupu gdje je primjenjivana tehnika viskodisekcije membrana.

Kod ispitanika kod kojih nije moguće uraditi stereo biomikroskopski pregled očnog dna najznačajnije informacije o prirodi bolesti daje ultrazvučni pregled oka. Ultrazvuk, osim kliničkih karakteristika bolesti zadnjeg očnog segmenta, daje značajne informacije za planiranje operativnog zahvata i potencijalnih intra i postoperativnih komplikacija, kao i prognozu uspješnosti operativnog zahvata [51].

Preoperativni ultrazvučni nalaz u našem istraživanju po grupama pokazuje da su ispitanici sa PDR-om sa PLFK-om i ispitanici sa PDR-om bez PLFK-e imali identičnu učestalost patoloških promjena u ultrazvučnom nalazu. Učestalost hemoftalmusa je bila 9%, hemoftalmus + PDR-a je bila 40%, a učestalost ablacijske 30%, dok je kontrolna grupa imala dominantnu učestalost ablacijske od 93.3%. Utvrđena je značajna razlika u distribuciji UZ-nog nalaza između ispitivanih grupa ( $p<0.001$ ). Ovako visoka učestalost ablacijske kao indikacije za PPV-u u kontrolnoj grupi je zastupljena i kod drugih istraživača zbog činjenice da je regmatogena ablacija retine česta indikacija za PPV-u isto kao i PDR-a [202].

Rezultati odnosa patoloških promjena koje se dijagnosticiraju ultrazvučnim pregledom kod ispitanika kreću se u dosta velikom rasponu u zavisnosti od istraživanja. Naši rezultati su u skladu sa prosjekom analiziranih indikacija PPV-e, koje se dobiju analizom ultrazvučnog nalaza. Rice i sar. [187] su u svojem istraživanju analizirali UZ-ni nalaz i prikazali da je 16.9 % ispitanika bilo sa hemoftalmusom, 29.8 % ispitanika sa trakcionom ablaciom retine i 16.1 % ispitanika je imalo kombinovanu trakcionu i regmatogenu ablacijsku retine. Kod 29.8 % ispitanika trakciona ablacija retine je zahvatala makularnu regiju, a kod 34.7 % ispitanika je uz makularnu trakciju postojalo i vitrealno krvarenje. Analizirajući ultrazvučni nalaz Wakabayashi i sar. [110] su pokazali sljedeće patološke promjene kao indikacije za PPV: vitrealno krvarenje u 98% ispitanika, trakciona ablacija retine kod 32% ispitanika, fibrovaskularnu proliferaciju kod 52 % ispitanika i neovaskularnu proliferaciju sa disku kod 55 % ispitanika.

Pars plana vitrectomija je nezamjenljiva metoda za hirurško rješavanje kasnih komplikacija PDR-e [156]. Cilj operacije je poboljšanje ili očuvanje postojeće vidne oštine kroz zaustavljanje daljeg pogoršanja, a u cilju očuvanja kvaliteta života, jer je procenat petogodišnjeg preživljavanja nakon PPV 68-95 % [153]. Može se reći da je PLFK-a primarni

način liječenja kod PDR-e, vitrektomija se izvodi kod komplikovanijih slučajeva kod kojih nije moguće uraditi ili je sama po sebi nedovoljna PLFK-a ( krvarenja u staklovini, tracione ablacijske retine). Pars plana vitrektomija se može raditi kao samostalan zahvat ili kombinovani zahvat uz istovremenu operaciju mrene [203]. Najčešće indikacije za PPV-u kod PDR-e su: hemovitreus, fibrovaskularna proliferacija zasebno ili skupa sa tracionom ablaciom retine, a nešto rjeđe zbog povlačenje ili nabiranjem retine u makuli ili zbog smanjene providnosti fibrovaskularnog tkiva, koje prekriva makulu [51, 204, 205]. Traciona ablacija retine koja zahvata makulu je apsolutna, dok traciona ablacija retine koja ne zahvata makulu nije apsolutna indikacija za PPV-u. Kombinovana traciona - rhegmatogena ablacija retine, iako ne zahvata makulu, najčešće zahtijeva hitnu PPV-u zbog visokog rizika od progresije bolesti [206]. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om kod 18 ispitanika rađen operativni zahvat PPV-a, dok je kod 12 ispitanika rađen kombinovani operativni zahvat katarakte i vitreusa (Phaco + PPV-a). U grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e kod 13 ispitanika je rađen operativni zahvat PPV-a, 15 ispitanika je rađen operativni zahvat PPV + Phaco, a ostala 2 ispitanika operativnim zahvatom (PPV-a i lensektomija). U kontrolnoj grupi kod 17 ispitanika je rađen operativni zahvat PPV-a, kod 12 ispitanika operativni zahvat PPV-a + Phaco, a kod jednog ispitanika PPV-a i lensektomija. Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između operativnih zahvata ovisno o grupi operisanih ispitanika.

Slične rezultate našim rezultatima vezano za vrstu operacije imali su i drugi autori. Rice i sar. [187] su u pogledu operacija objavili da je od svih operacija 51 % urađeno tri- port 23 G PPV-a, 48.4 % upotrebom 20 G i samo 0.6% 25 G PPV-u. Kombinovana procedura operacije katarakte i vitrektomija je uradena u 54% slučajeva. Anatomički uspjeh tj. nalijeganje retine uz zaustavljanje dalje progresije PDR-e je postignut kod 77.1% ispitanika.

Wakabayashi i sar. [110] u svom istraživanju su objavili da je bilo 20 G PPV-a kod 33 % ispitanika, a 23 G kod 67 % ispitanika. Kombinovana procedura PPV + Phaco je urađena kod 78% ispitanika.

Wang i sar [167] iznose da je kod ispitanika kod kojih je rađena PPV-a istovremeno urađena operacija katarakte fakoemulzifikacijom kod 54.0 % ispitanika, a IOL je implantiran u 38 % operisanih.

Da bi se postigao što bolji uspjeh PPV-e nakon kompletiranja odstranjenja vitrealnog gela, potrebno je isti zamijeniti nekim sredstvom za endo tamponadu. Ukoliko se ne koristi

endo tamponada u vitrealnom prostoru ostaje BSS (eng. balanced salt solution). Ova sredstva za endo tamponadu pomažu bolje nalijeganje i sprečavanju odizanja prilegle retine i smanjuju postoperativna krvarenja. Za endo tamponadu se najčešće koriste: vazduh, gasovi SF6 (sulfur hexafluorid) i C3F8 (perfluoropropan) i silikonsko ulje. Naši rezultati su istražujući distribucija formi primijenjenog sredstva za endo tamponadu u toku PPV-e kod ispitivanih grupa pokazali da je najveća učestalost primjenjivanja silikonskog ulja tokom endo tamponade zabilježena kod ispitanika grupe PDR-a bez PLFK-e i iznosila je 77.3 %, dok u grupi PDR-a sa PLFK-om iznosila je 23.3 %. U kontrolnoj grupi primjenjivanja silikonskog ulja tokom endo tamponade zabilježena je u 50.0 % ispitanika. Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti primjenjivanja sredstava za endo tamponadu kod ispitanika ispitivanih grupa ( $p=0.002$ ).

Prikazujući rezultate primjene endo tamponade kod PPV-e Rice i sar. [187] su pokazali da su za endo tamponadu koristili silikonsko ulje u 24.2 % ispitanika, što je slično učestalosti primjene ova tehnike u našoj grupi PDR-a sa PLFK-om. Gas SF6 su primijenili u 23.4 %, C3F8 gas in 7.3 % i vazduh u 7.3 %, dok kod 37.9 % ispitanika nije bila potrebna endo tamponada. Kod ispitanika kod kojih je bilo primijenjeno silikonsko ulje za endo tamponadu u 20.0 % slučajeva je zabilježeno značajno krvarenje ispod silikonskog ulja. Srednje vrijeme tamponade silikonskim uljem je bilo 9.9 mjeseci ( 5.3 - 16.8). U ranijim je istraživanjima dokazano da funkcionalni ishod PPV-e praćen kroz BCVA zavisi od vrste tamponade i dužine zadržavanja sredstva tamponade u oku. Ovo je pokazala i pomenuta grupa istraživača navodeći da je BCVA postoperativno bila bolja kod očiju koje nisu zahtijevale tamponade i lošija kod očiju koje su i na šestomjesečnoj kontroli još uvijek imale endotamponadu silikonskim uljem.

Na slične zaključke navode i rezultati našeg istraživanja ukoliko se analizira vrsta tamponade po ispitivanim grupama, poboljšanje BCVA i pojava, težina i broj intra i postoperativnih komplikacija. Utvrđena najveća učestalost primjenjivanja silikonskog ulja kao sredstva za endo tamponade kod ispitanika grupe PDR-a bez PLFK-e, kao i statistički značajna razlika u učestalosti primjenjivanja sredstava za endo tamponadu kod ispitanika ispitivanih grupa.

Imajući u vidu naše rezultate i učestalost korištenja silikonskog ulja za endo tamponadu u toku PPV-e našli smo slično istraživanje koje su radili Castellarin i sar. [201] i pokazali značaj silikonskog ulja u endotamponadi. Oni su zaključili da rezultati istraživanja izrazito podupiru upotrebu silikonskog ulja za endo tamponadu kod komplikovanih oblika PDR-e, čak

i u slučajevima kada je prisutna rubeoza irisa, neovaskularni glaukom ili fibrinoidni sindrom. Oni svoje zaključke opravdavaju činjenicom da je retinalno nalijeganje nakon PPV-e uz upotrebu silikonskog ulja u prvoj PPV-i postignuto u 75% slučajeva bez i jednog slučaja postoperativne hipotonije. Korisni efekat endo tamponade silikonskim uljem na smanjenje RI-a i NVG-a objašnjavaju time da silikon ispunjavajući vitrealni prostor pravi granicu prema prednjem segmentu oka i zadržava progenitore angiogeneze u stražnjem segmentu oka.

Rezultat primjenjenog sredstava za endotamponadu kod istraživača Wakabayashi i sar. [110] je nešto drugačiji od naših, jer silikonsko ulje nije korišteno za endotamponadu, već je primjenjena gas tamponada kod 28% ispitanika, i to vazduh kod 15% i SF6 kod 13 % ispitanika. Khuthalia i sar. [170] su u grupi bez postoperativnog krvarenja, kao sredstvo endotamponade, koristili vazduh kod 90 % ispitanika, C3F8 kod 2 % ispitanika i 7 % SF6. U grupi sa postoperativnom hemoragijom kod 97 % ispitanika je korišten vazduh, kod 3 % SF6. Wang i sar [167] su koristili C3F8 kod 44.0 % ispitanika i silikonsko ulje u 18.0 % ispitanika. Imajući u vidu činjenicu da endotamponade ekspandirajućim gasovima ispoljavaju jači površinski pritisak i spontano se resorbuju iz oka čime se izbjegava nova operacija, ipak upotreba silikonskog ulja za endotamponadu ima svoje mjesto u PPV-i. Upotreba u kompleksnim slučajevima PDR gdje postoji potreba za prolongiranom endotamponadom u cilju postizanja što boljeg finalnog rezultata liječenja. Silikonsko ulje kao sredstvo za endotamponadu u našem istraživanju je bilo upotrebljavano u različitoj učestalosti zavisno da li je preoperativno primjenjena PLFK-a ili ne. Slične rezultate po ovom pitanju su imali istraživači Bakhritdinova i sar. [195] koji su pokazali da je učestalost primjene endotamponade silikonskim ulje signifikantno bila češća u grupi koja nije imala predhodno urađen PLFK-u, češća primjena ovog tipa endotamponade se objašnjava češćom pojavom intra operativnog krvarenja, kao i češćim postojanjem mješovitih ablacija retine (TRD + RRD) koja zahvata makulu.

Primarno neuspješna operacija PPV-a, tj. nezadovoljavajući anatomske ili funkcionalne uspjehe operativnog zahvata, kao i razvoj postoperativnih komplikacija su razlog ponavljanja PPV-e. Reoperacija je u našem istraživanju uradjena tokom 12 mjeseci praćenja kod ukupno 11 ispitanika. Po grupama najviše reoperacija je bilo u grupi 2 i to kod 6 ispitanika od čega je indikacija za reoperaciju u 2 slučajeva bila reablacija retine, koja je zahvatala makularnu regiju, a u 4 slučaja vitrealne hemoragije 2. i 3. gradusa, koja se nije spontano resorbovala i koja je onemogućavala uvid i praćenje postoperativnog stanja retine. U 1. grupi su 3

ispitanika imala reoperaciju i to u 1 slučaju zbog reablacije, a u 2 slučaja zbog vitrealne hemoragije. U kontrolnoj grupi reoperaciju su imala 2 ispitanika, a indikacija je bila reablacija retine u oba slučaja.

Autori su kroz dostupnu literaturu pokazali različitu učestalost reoperacija s tim da su indikacije za reoperaciju uglavnom slične indikacijama u našem istraživanju. Rice i sar. [187] su u svojem radu imali 8.0 % reoperacija, a indikacije su bile: zaostala subretinalna tečnost, reablacija retine i postoperativna vitrealna hemoragija. Khultalia i sar.m[170] su u svojem istraživanju imali 22 ispitanika (13 %) od uzorka od 173 koji su zahtjevali reoperaciju i to: 4 od 8 (50 %) sa ranim krvarenjem, 8 od 13 (62 %) sa odgođenim krvarenjem i 10 od 35 (29 %) sa izraženim perzistentnim postoperativnim krvarenjem.

Slične rezultate rezultatima našeg istraživanja, u pogledu broja i indikacije za reoperaciju, imali su istraživači Wang i sar. [167], koji su uradili reoperacije u 4 slučajeva i to kod 1 ispitanika zbog VH-e i FVP-e, 1 samo zbog FVP-e i kod 2 ispitanika zbog FVP-e i TRD.

Ponovljeni operativni zahvati su u našem istraživanju bili najčešći u grupi PDR-a bez PLFK-e. Slične rezultate po ovom pitanju su imali istraživači Bakhritudin-ova i sar. [195]. Oni su pokazali da je učestalost reoperacije PPV-e signifikantno bila češća u grupi, koja nije imala predhodno urađen PLFK-u (21 % u grupi bez PLFK-e i 5 %, u grupi sa PLFK-om.  $p<0.05$ ). Također je, u istoj grupi ispitanika, bila češća reoperacija lavaža vitrealnog prostora (30 % odnosno 11 %,  $p<0.05$ ).

Pars plana vitrektomija, iako je visokosofisticiran mikrohirurški zahvat na oku, nekada može imati značajne intraoperativne komplikacije. Najznačajnije komplikacije su: krvarenja u retini ili ispod retine, rupture - puni defekti retine, retinektomije i retinotomije, krvarenja i odizanja horioideje [161].

Steve [162] je u svojem istraživanju naveo mnogobrojne intraoperativne komplikacije PPV-e dijeleći ih u dvije grupe: 1. komplikacije na konjunktivi - laceracije, rožnic i- edem, lensu - katarakta i komplikacije na irisu, koje su individualne i najčešće zavise od operativne tehnike; 2. Komplikacije kao što su: glaukom, intraoperativno i postoperativno krvarenje retine, periferne retinalne rupture, glioze i recidiv proliferacije fibroznog tkiva, urastanje fibrovaskularnog tkiva (eng.ingrowth) na mjestima sklerotomija.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da najveća učestalost pojavljivanja vitrealnih hemoragija, kao operativnih komplikacija, zabilježena kod ispitanika grupe PDR-a bez PLFK-e i iznosila je 40.0 %, dok najmanja u kontrolnoj grupi gdje je učestalost iznosila 13.3 %. U

grupi PDR-a sa PLFK-om, VH-e kao operativne komplikacije pojavile su se kod 23.3 % ispitanika. Utvrđena razlika u učestalosti pojavljivanja VH-a kao operativnih komplikacija ovisno u grupi ispitanika nije bila statistički signifikantna ( $p=0.057$ ).

Bakhritdin-ova i sar. [195] su pokazali da ispitanici sa PDR-om, koji su prethodno tretirani LFK-om, su imali statistički značajno manju učestalost intraoperativnih komplikacija u odnosu na ispitanike sa PDR-om bez LFK-e. Značajno manja učestalost intraoperativnih hemoragija se javila kod ispitanika sa prethodno provedenom LFK-om, statistički značajno manje se upotrebljavala tamponada sa silikomskim uljem, kao i dužina trajanja same vitrektomije statistički značajno je trajala kraće. Autori vjeruju da prethodno sprovedena LFK-a značajano utječe na bolje rezultate vitrektomije u smislu bržeg oporavka pacijenata, kao i u smislu ostalih prednosti poput manje vjerovatnoće pojave intraoperativnih i postoperativnih komplikacija.

Ispitujući učestalost javljanja intraoperativnih komplikacija Neffendorf i sar. [207] su dokazali vrlo malu učestalost pojave istih i to svega 1% pojave horoidnih krvarenja tehnikom 20 G vitrektomije i 0.6 % javljanja horoidnih krvarenja sa tehnikom 23 G. U meta-analitičkoj studiji, koju su proveli Steel i Lotery [208] dat je pregled o sigurnosti vitrektomije kao operativne tehnike, kao i o pojavi komplikacija iste. Autori navode da se poslije vitrektomije minorna krvarenja staklastog tijela pojavljuju sa učestalošću manjom od 5 %, dok hipotonija povezana sa popuštanjem šavova rane pojavljuje se u učestalošću od 3 do 16 % operisanih pacijenata. Autori, također ističu da kod teških slučajeva DR-e postoji veći rizik od komplikacija kao što su: hipotonija, horoidalni izljevi i krvožilna krvarenja u teškim slučajevima. Također moguća je i pojava određenih jatrogenih komplikacija, ali prijavljivanje pomenutih komplikacija bilo je u zanemarljivim procentualnim vrijednostima. U svom zaključku autori sugeriraju da prednosti vitrektomije, u tretmanu široke lepeze oftalmoloških oboljenja, daleko nadmašuju rizik za pojavu komplikacija i posljedica.

U toku operativnog zahvata PPV-a kod PDR-e od izuzetne je važnosti disekcija fibrovaskularnih proliferacija i epiretinalnih membrana. Ove procedure ujedno značajno determinišu složenost operativnog zahvata PPV-e. Samo odstranjenje membrana predstavlja jedan od najsloženijih intraoperativnih postupaka i najčešće se izvodi tupom ili oštrom disekcijom. Tupa disekcija se najčešće provodi vitreoretinalnim katerom uz primjenu jake sukcijske (vakum) bez funkcije rezanja ili uz pomoć vitrealnih pinceta i spatula za odstranjenje

epiretinalnih membrana. Opisane su i druge metode kao visko disekcija, koje se rjeđe primjenjuju [185].

Najveća učestalost prisustva tupe disekcije membrana bila je u grupi PDR-a bez PLFK-e i zabilježena je u 20 ispitanika, dok najmanja kod ispitanika kontrolne grupe i bila je prisutna kod 15 ispitanika. U grupi PDR-a sa PLFK-om utvrđena je kod 19 ispitanika. Razlika učestalosti prisustva tupe disekcije membrana između ispitivanih grupa bila je statistički značajna ( $p=0.378$ ).

U slučaju nemogućnosti odstranjenja fibrovaskularnih proliferacija i epiretinalnih membrana tupom disekcijom primjenjuje se oštra disekcija. Oštra disekcija fibrovaskularnih proliferacija i epiretinalnih membrana se najčešće izvodi uz pomoć vitreoretinalnog katera uz primjenu jake sukcijske (vakum) i funkcije rezanja ili uz primjenu vitreoretinalnih makaza.

U našem istraživanju najveća učestalost oštре disekcije bila je u grupi PDR-a bez PLFK-e i iznosila je 53.3 %, dok najmanja kod ispitanika kontrolne grupe i iznosila je 16.7 %. U grupi PDR-a sa PLFK-om učestalost oštре disekcije iznosila je 36.7 %. Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti javljanja oštре disekcije ovisno u grupi ispitivanih ispitanika ( $p=0,012$ ).

Nešto veću učestalost disekcije membrana su prikazali Rice i sar.[187]. Autori su u svojem istraživanju prezentirali da je prisustvo, odnosno disekcija epiretinalnih membrana, rađena kod 93.6 % ispitanika. Kod 79.0 % ispitanika je bio prisutan neki stepen trakcije, koji zahvata makulu.

Celik i sar. [209] su također radili disekciju membrana analizirajući tehnike disekcije. Autori su zaključili da je segmentacija i uklanjanje fibrovaskularnih membrana s visokom brzinom 23 G vitrektomijom sigurna i jednostavna metoda u teškim dijabetičkim oboljenjima retine.

Disekcija proliferativnih fibrovaskularnih membrana predstavlja tehnički jedan od najtežih i najizazovnijih intraoperativnih postupaka, koji je vrlo čest kod PPV-e indukovane PDR-om. Ovaj postupak može nekada imati komplikacije kakve su jatrogene rupture retine, što su i objavili u svojem istraživanju Dogramaci i sar. [210]. Navedeni autori su objavili da su tokom vitrektomije, kod očiju koji su uporedno imale i jatrogene rupture retine, primjenjivali oštru disekciju membrane u 71.9 % slučajeva.

Zaustavljanje intraoperativnog krvarenja je moguće na dva načina koja se primjenjuju zavisno od težine ove komplikacije. Intenzitetom manje i lakše intraoperativno krvarenje

moguće je zaustaviti podizanjem infuzije, dok se u slučajevima obilnijih i težih formi intraoperativnog krvarenja primjenjuje endodijatermija.

Vitreoretinalno krvarenje koje se desi intraoperativno je česta komplikacija i otežavajuća okolnost kod mnogih slučajeva PPV-e zbog PDR-e. Najčešći povod hemoragijama je kidanje neovaskularnog tkiva koje je neophodno odstraniti, a razlog samo postojanje fragilnih neovaskularnih sudova, koji lako pucaju i krvare čak i spontano, a još češće tokom PPV-e. Ukoliko se takva krvarenja dese neophodno ih je intraoperativno zaustaviti kako bi se mogao nastaviti operativni zahvat i vizuelizirati očno dno. Ovo je osnovni preduslov za uspješan nastavak PPV-e. Zaustavljanje hemoragija se može postići na više načina, a najčešće se primjenjuju sljedeće tehnike: povećanje IOP-a podizanjem infuzije, pritiskom tupim instrumentom na mjesto krvarenja i rjeđe korištenjem perfluorodekalina ili endo laser fotokoagulaciom. Ukoliko ovi postupci ne zaustave krvarenje primjenjuje se endodijatermija (ED), koja mora biti dozirana i na dovoljnoj udaljenosti od glave vidnog živca i makularne regije zbog direktnog oštećenja retinalnog tkiva njenom primjenom. Naši rezultati su pokazali da je najveća učestalost primjene podizanja infuzije za zaustavljanje intraoperativne hemoragije zabilježena kod ispitanika grupe PDR-a bez LPFK-e sa učestalošću kod 4 pacijenta, dok u grupi PDR-a sa PLFK-om i u kontrolnoj grupi, bila primjenjena kod 3 pacijenta.

Analizirajući učestalost primjene ED-e utvrđeno je da je najveća učestalost njene primjene zabilježena kod ispitanika grupe PDR-a bez PLFK-e sa učestalošću kod 8 (26.7 %) pacijenta, dok najmanja u kontrolnoj grupi 1 (3.3 %). U grupi ispitanika PDR-a sa PLFK-om bila je primjenjena kod 4 (13.3 %) pacijenta. Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti primjene ED-e ovisno o ispitivanoj grupi ( $p=0.036$ ).

Rizzo i sar. [180] u okviru svojih rezultata prikazali da su u grupi vitrektomiranih ispitanika sa PDR-om, koji nisu prethodno tretirani anti-VEGF lijekovima, od ukupno njih 11 u 9 slučajeva bili primorani na primjenu ednodijatermije, dok u grupi ispitanika koji su prethodno tretirani anti-VEGF lijekovima, a koja je također uključila 11 njih samo u 2 slučaja primjenjivali endodijatermiju.

S obzirom na to da su rezultati našeg istraživanja pokazali da je učestalost primjene ED-e bila statistički značajno viša u grupi ispitanika sa PDR bez PLFK u odnosu na ostale ispitivane grupe, mišljenja smo da ova grupa, koja ujedno ima i ostale oftalmološke i laboratorijske

parametre, kao najnepovoljnije spada u najrizičniju grupu za pojavu komplikacija i njihovog najteženog načina saniranja

Jatogene rupture retine se mogu dobiti na mjestima adhezija fibrovaskularnih proliferacija i membrana na atrofičnu retinu. One najčešće nastaju odstranjivanjem ovih membrana, koje uzrokuju trakcione ablacije retine. Postojanje ovakvih ruptura retine nekada je glavni indikator za primjenu endotamponade [150]. Rezultati učestalosti pojavljivanja su prikazani u istraživanju Rice i sar. [187], pokazali su da je učestalost jatrogenih ruptura retine događala kod 49.2 % operisanih ispitanika

Dogramaci i sar. [210] su ustanovili da pojava jatrogenih ruptura retine zavisi od preoperativnog oftalmološkog nalaza. Kod svojih operisanih ispitanika ukupna učestalost jatrogenih ruptura retine iznosila je 10.9 %, s tim da je učestalost ove komplikacije kod operisanih ispitanika sa ablacijom retine iznosila 32.45 %. Multivarijantnom analizom pomeunti autori su pokazali da učestalost javljanja jatogene rupture retine zavisi od prisutnosti afakije i od odsustva odljepljenja stražnje stakloinske membrane PVD (engl. posterior vitreal detachment). U našem istraživanju jatogene rupture retine su zabilježene kod dva ispitanika PDR sa PLFK, tri ispitanika kod PDR-e bez PLFK-e i jednog ispitanika u KG-e.

Intraoperativni edem rožnice se češće javlja kod dijabetičara zbog abnormalnosti bazalne membrane i smanjenja adhezije epitela. Upotreba viskoelastika smanjuje potrebu za debridmentom epitela u cilju postizanja bolje transparentnosti rožnice. Perzistirajući defekti epitela se mogu takođe javiti kao komplikacija PPV-e [166]. Ova komplikacija je zabilježena i u našem istraživanju kod malog broja ispitanika.

Jedna od češćih komplikacija tokom i nakon vitrektomije su vitrealne hemoragije. Smith i sar. [169] navode da su krvarenja kao postoperativna komplikacija nakon PPV-e zastupljena u 10 % - 30 % slučajeva, dok drugi istraživači kroz literaturu navode vrlo širok raspon od 5 % - 80 % slučajeva.

Raspon učestalosti pojave ove komplikacije zavisi od literaturnih podataka. Annan i sar. [211] navode da učestalost javljanja VH-e nakon PPV-a kreće se u rasponu od 7 % do 63 %. Vitrealna hemoragija nakon PPV-e može biti prisutna od prvog postoperativnog dana (trajno - 20% do 63% bolesnika) ili se može pojaviti kao rano unutar prvih 4 do 6 nedelja (5%) ili kasnije kao odgođeno (8%). Uglavnom se javlja sekundarno zbog nepotpune intraoperativne

hemostaze, krvarenja iz disekcijskog fibrovaskularnog tkiva, kao i oslobađanje eritrocita od preostalog perifernog vitrealnog gela ili jatrogene ozljede retine.

Naše istraživanja je pokazalo da je najveća učestalost javljanja VH-a u grupi ispitanika sa PDR-om sa PFLK-om bila 1 dan postoperativno sa učestalošću od 8 ispitanika, 1 mjesec postoperativno ona je bila prisutna kod 5 ispitanika, da bi 3 mjeseca nakon operacije bila zastupljena kod 6 ispitanika. Učestalost javljanja VH-a smanjena je u periodu 6 mjeseci postoperativno i registrovana je kod 2 ispitanika, da bi 12 mjeseci postoperativno bila je zabilježena kod 5 ispitanika. Trend javljanja VH-a u vremenskim intervalima nije bio statistički signifikantan ( $p=0.358$ ). Kod ispitanika sa PDR-om bez PFLK-e najveća učestalost javljanja VH-a bila je 1 dan postoperativno sa učestalošću od 11. Prvi mjesec postoperativno je iznosila 10, da bi 3 mjeseca nakon operacije bila zastupljena kod 6 ispitanika. Učestalost javljanja VH-a smanjena je u periodu 6 mjeseci postoperativno i registrovana je kod 5 ispitanika, da bi 12 mjeseci postoperativno bila zabilježena kod 4 ispitanika. Trend javljanja VH-a u vremenskim intervalima nije bio statistički signifikantan ( $p=0.131$ ). Ispitujući razliku u učestalosti pojavljivanja VH-a između grupa u vremenskim intervalima nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti ove komplikacije između ispitivanih grupa 1. dana, kao ni 1, 3, 6 i 12 mjeseci postoperativno.

O značaju prethodnog tretmana sa LFK-om govori i istraživanje Bakhritdin-ova i sar. [195], koji su pokazali da ispitanici PDR koji su prethodno tretirani LFK-om su imali statistički značajno manju učestalost pojavljivanja VH-a u odnosu na pacijente sa PDR-om koji prethono nisu tretirani LFK-om. Njihovi rezultati su u skladu sa navodima Smith i Steel [169], koji ističu da je ova komplikacija češća kod ispitanika kod kojih prije PPV-e nije rađena PLFK-a.

Khuthaila i sar. [170] su pokazali da je razvijanje postoperativne vitrealne hemoragije statistički značajno povezano sa neadekvatnim LFK-im tretmanom preoperativno, sa fakijom i sa mlađom životnom dobi. Analizirajući graduse VH-a kod naših ispitanika, utvrđeno je da tokom vremenskog praćenja ispitanika, bez obzira na ispitivanu grupu najučestaliji gradus bio 0. Važno je istaći i to da je gradus 3, kao najteža forma bio rijedak, i u učestalosti u kojoj je postojao zabilježen je samo u grupi ispitanika sa PDR-om bez PFLK-e. Također naši rezultati su pokazali da je tokom vremena praćenja ispitanika gradus se popravljao u korist oporavka pacijenata, na način da je učestalost najpovoljnijeg gradusa (gradus 0) bila u većem procentu zastupljena 12 mjeseci postoperativno u odnosu na prvi dan postoperativno.

Fibrinska eksudacija u prednjoj očnoj komori i pupilarnom prostoru je jedna od komplikacija koja je moguća kod vitrektomiranih pacijenata, a u svom liječenju nekada zahtijeva pojačanu steroidnu terapiju, a nekada i primjenu tkivnog plasminogen aktivatora (tPA) koji je vrlo značajan kod rješavanja kako fibrinske eksudacije tako i subretinalnih hemoragija [168].

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da se fibrinska eksudacija kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om u najvećem broju javila prvi dan postoperativno 8 (26.7 %), da bi tokom 1 mjeseca postoperativno imala trend smanjenja gdje je zabilježena kod 3 (10%) ispitanika. 3 mjeseca postoperativno bila je registrovana kod 2 (6.7 %) ispitanika, a 6 mjeseci postoperativno kod 1 (3.3 %) ispitanika. U periodu 12 mjeseci postoperativno niti jedan ispitanik nije imao ovu formu komplikacije. Trend smanjenja javljanja fibrinske eksudacije u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p=0.004$ ). Kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e fibrinska eksudacija u najvećem broju javila prvi dan postoperativno 14 (46.7 %), da bi tokom 1 mjeseca postoperativno imala trend smanjenja gdje je zabilježena kod 13 (43.3 %) ispitanika. 3 mjeseca postoperativno bila je registrovana kod 9 (30%) ispitanika, a 6 mjeseci postoperativno kod 1 (3.3%) ispitanika. U periodu 12 mjeseci postoperativno 2 (6.7%) ispitanika je imalo ovu formu komplikacije. Trend smanjenja javljanja fibrinske eksudacije u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p<0.0001$ ). Analizirajući razliku u učestalosti između grupa u vremenskim intervalima u periodu 1 mjesec postoperativno utvrđena je značajna razlika u učestalosti ove komplikacije između ispitivanih grupa, s tim da je učestalost ove komplikacije značajno više bila zastupljena u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e u odnosu na grupu ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om i kontrolnu grupu ( $p<0.0001$ ). Slična statistička značajnost dobijena je i analizom 3 mjeseca postoperativno ( $p=0.012$ ). Rezultati našeg istraživanja pokazuju da se fibrinska eksudacija javljala u ranom postoperativnom periodu i da je bila tranzitornog karaktera, te da se učestalost smanjila u postoperativnom praćenju.

U dostupnoj literaturi istraživanje fibrinske eksudacije kao postoperativne komplikacije su prikazali Rice i sar. [187]. Oni su fibrinsku reakciju prednje komore našli kod 20.9 % ispitanika, kod kojih je rađena kombinovana procedura vitrektomija i operacija katarakte, te kod 5.3 % ispitanika kod kojih je rađena samo PPV-a.

U našem je istraživanju kao postoperativna komplikacija praćena i fibrovaskularna proliferacija koja se javlja kao postoperativna komplikacija i svjedoči daljnjoj progresiji

bolesti unatoč primijenjenoj terapiji. Prednja fibrovaskularna proliferacija s pojavom krvarenja u vitreusu koja se javlja poslije vitrektomije, nastaje kao rezultat proliferacije fibrovaskularne membrane sa periferije retine kroz hijaloidnu membranu do zadnje kapsule sočiva [212]. Analizirajući učestalost javljanja fibrovaskularne proliferacije u vremenskim intervalima posebno u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om, kao i u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e, nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti javljanja ove komplikacije tokom perioda praćenja. Međutim, učestalost ove komplikacije između ispitivanih grupa u vremenskim intervalima bila je statistički značajna tokom svih 5 mjerena, jer je u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e tokom svih perioda mjerena bila značajno više prisutna u odnosu na ostale ispitivane grupe. Utvrđena zavisnost između pojavljivanja FVP-e i liječene grupe ispitanika u prvom danu poslije operacije je bila statistički značajna ( $p=0.003$ ). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja FVP-e i liječene grupe ispitanika prvi mjesec poslije operacije ( $p=0.0002$ ). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja FVP-e i liječene grupe ispitanika 3. mjeseca poslije operacije ( $p=0.007$ ). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja FVP-e i liječene grupe ispitanika 6 mjeseci poslije operacije ( $p=0.043$ ). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja FVP-e i liječene grupe ispitanika 12 mjeseci poslije operacije ( $p=0.005$ ).

Fibrovaskularna proliferacija kao komplikacija se nakon PPV-e javlja u kasnijem periodu i najčešće je njeno napredovanje sporije nego prije operacija, te predstavlja nastavak progresije PDR-e. U prilog ovoj činjenici su istraživanja koja su proveli Wang i sar. [167], koji su kod 20 % ispitanika sa predhodno urađenom PPV-om, kao kasnu komplikaciju imali fibrovaskularnu proliferaciju.

U okviru nekoliko studija učestalost javljanja fibrovaskularne proliferacije događala se blizu 13 %, i to posebno kod mlađih ispitanika sa dužom perzistencijom dijabetesa, kao i kod ispitanika sa širom retinalnom ishemiom. Ona je čest uzrok i vitrealnog krvarenja 3-12 sedmica poslije vitrektomije. Autori vjeruju da je fibrovaskularna proliferacija povezana sa povećanim nivoom VEGF-a u postoperativnom periodu [191].

Guzey i sar. [213] ističu da je jedna od najvažnijih metoda liječenja u naprednom stadiju PDR-e LFK-a, koju bi esencijalno trebala prethoditi vitrektomiji. Cilj preoperativne LFK-e je staviti pod kontrolu vaskularne proliferacijske događaje u oku. Autori su uočili da čak i kada

se prethodno primjeni intenzivna LFK-a, fibrovaskularna proliferacija poslije vitrektomije je bila prisutna kod 70.83 % pacijenata.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da postoji značajno veće učestalost pojave fibrovaskularne proliferacije u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e u odnosu na ostale grupe, kao i da je ta razlika statistički značajno postojala tokom svih mjerena u periodu praćenja operisanih pacijenata, što sugerira na činjenicu značaja prethodno adekvatno sporovedene PLFK-e u prevenciji javljanja ove komplikacije.

Rubeoza irisa jedna je od komplikacija koja se također može javiti nakon vitrektomije, a karakteriše je neovaskularizacija površine irisa koja nastaje kao rezultat izrazite retinalne ishemije, a za posljedicu ima razvoj neovaskularnog glaukoma.

Analizirajući trend učestalosti javljanja rubeoze irisa u ispitivanim grupama rezultati našeg istraživanja nisu pokazali statistički značajan porast pojavljivanja ove komplikacije u periodima mjerena niti kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om, niti u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e. Iako je bilo uočljivo da je ova komplikacija imala blagi trend rasta u vremenskim intervalima, ipak taj rast nije bio statistički signifikantan (za PDR-u sa PLFK-om,  $p=0.900$ ; a za PDR-u bez PLFK-e;  $p=0.947$ ).

Međutim, učestalost ove komplikacije između ispitivanih grupa u vremenskim intervalima bila je statistički značajna tokom svih 5 mjerena, jer je u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e tokom svih perioda mjerena bila značajno više prisutna u odnosu na ostale ispitivane grupe. Najveća učestalost javljanja rubeoze irisa u prvom danu poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 10 (40.0%), a najmanja kod kontrolne grupe 0 (0,0%). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 2 (6.7 %). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja rubeoze irisa i liječene grupe ispitanika u prvom danu poslije operacije ( $p<0.001$ ).

Najveća učestalost javljanja rubeoze irisa u prvom mjesecu poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 11 (36.7 %), a najmanja kod kontrolne grupe 0 (0,0%). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 3 (10.0 %). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja rubeoze irisa i liječene grupe ispitanika prvi mjesec poslije operacije ( $p<0.001$ ).

Najveća učestalost javljanja rubeoze irisa 3 mjeseca poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 11 (36.7 %), a najmanja kod kontrolne grupe 0 (0,0%). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 4 (13.3 %). Utvrđena je

statistički značajna zavisnost između pojavljivanja rubeoze irisa i liječene grupe ispitanika 3 mjeseca poslije operacije ( $p=0.001$ ).

Najveća učestalost javljanja rubeoze irisa 6 mjeseci poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 12 (43.3 %), a najmanja kod kontrolne grupe 2 (6.7 %). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 4 (13.3 %). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja rubeoze irisa i grupe ispitanika 6 mjeseci poslije operacije ( $p=0.003$ ).

Najveća učestalost javljanja rubeoze irisa 12 mjeseci poslije operacije zabilježena je kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 13 (40%), a najmanja kod kontrolne 2 (6.7 %). Kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om učestalost je iznosila 4 (13.3 %). Utvrđena je statistički značajna zavisnost između pojavljivanja rubeoze irisa i liječene grupe ispitanika 12 mjeseci poslije operacije ( $p=0.001$ ).

Incidenca pojavljivanja rubeoze irisa poslije vitrektomije kod ispitanika sa PDR-om dešava se u rasponu od 23-42 %. [214] Učestalost javljanja rubeoze irisa je pokazana kao ozbiljna komplikacija u širokom rasponu učestalosti u različitim istraživanjima. Generalno gledano na rezultate našeg istraživanja, vezano za učestalost ove komplikacije, znatno manju učestalost su pokazali kroz svoje istraživanje Lemos i sar. [215] učestalost rubeoze irisa nakon PPV-e iznosila je 9.3 %. Ista grupa autora je iznijela da je u 57 % ispitanika došlo do regresije rubeoze irisa postoperativno. Helbig i sar. [214] su uočili da kod operisanih ispitanika sa PDR-e učestalost javljanja rubeoze irisa iznosi 8.5 %, dok većina drugih publikacije opisuje 2 - 10 puta veću incidenciju rubeoze poslije operacije nego prije operacije. U istoj studiji Helbig i sar. su pokazali nižu incidencu neovaskularizacije irisa 6 mjeseci poslije operacije, nego što je to bilo u preoperativnom periodu. Razlozi za smanjenje stope ove komplikacije najvjerojatnije leže u boljem razumijevanju patofizioloških intraokularnih neovaskularizacija, te posljedičnog prilagođavanja hirurškog pristupa u posljednje vrijeme. Formiranje patoloških neovaskularizacija počinje s činjenicom da ishemijska retina proizvodi vazoproliferativne faktore, kao što je VEGF. Faktori rasta difundiraju u prednji segment i potiču neovaskularizaciju irisa. Na životinjskim modelima, uočeno je da blokiranje VEGF može inhibirati neovaskularizaciju irisa. Nakon hirurškog uklanjanja staklastog tijela, vazoproliferativni faktori lakše dobivaju pristup do retine, te stoga vitrektomija može povećati rizik za razvoj rubeoze irisa. Zapažajući nešto veću incidencu rubeoze kod naših ispitanika,

moramo imati u vidu da se u liječenju ove komplikacije postoperativno nisu davale dodatne injekcije anti-VEGF lijekova intravitrealno.

S obzirom na to da su rezultati našeg istraživanja utvrdili da, iako nije značajan, ipak postoji blagi porast učestalosti javljanja ove komplikacije u vremenskim intervalima i u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om i u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e, kao i to da je učestalost ove komplikacije značajno više u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e u odnosu na ostale grupe kroz sve periode praćenja pacijenata, mišljenja smo da ispitanici bez prethodno primijenjene LFK-e su u većem riziku za pojavu ove komplikacije.

Dosadašnja istraživanja su pokazala da se kao komplikacija vitrektomije primjenjene u liječenju PDR-i javlja glaukom. Njegova prevalencija nakon vitrektomije kreće se u rasponu od 2-17 %. Također je uočeno da pojava glaukoma u mnogome zavisi od prethodne kliničke slike i oftalmološkog nalaza pacijenta, kao i od toga da li je pacijent prethodno liječen sa PLFK-om i anti-VEGF lijekovima. [216]

Analizirajući trend učestalosti javljanja glaukoma u ispitivanim grupama rezultati našeg istraživanja nisu pokazali statistički značajan porast pojavljivanja ove komplikacije u periodima mjerena niti kod ispitanika sa PDR-pm sa PLFK-om, niti u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e. Iako je bilo uočljivo da je ova komplikacija imala blagi trend rasta u vremenskim intervalima, ipak taj rast nije bio statistički signifikantan (za PDR-a sa PLFK-om,  $p=0.836$ ; a za PDR-a bez PLFK-e;  $p=0.663$ ).

Međutim, učestalost javljanja ove komplikacije između ispitivanih grupa u vremenskim intervalima bila je statistički značajna, ali samo u 3 mjesecu postoperativno ( $p=0.031$ ), kada je najveće učestalost javljanja ove komplikacije zabilježena kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e 11 (36.7%), a najmanja kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om 3 (10.0%). Kod kontrolne grupe učestalost je iznosila 5 (16.7%).

Ispitujući razliku u učestalosti pojavljivanja glaukoma između grupa u vremenskim intervalima (prvi dan postoperativno, te 1, 6 i 12 mjeseci poslije operacije) nije utvrđena statistički značajna učestalost ove komplikacije između ispitivanih grupa. U svojem istraživanju istraživači Rice i sar. [187] su pokazali da je najučestalija rana postoperativna komplikacija bilo povećanje IOP-a ( $>21$  mmHg) i da je nađeno kod (43.6%), ispitanika, te da je prvi mjesec postoperativno i dalje perzistiralo kod 13.1% ispitanika.

Analizirajući učestalost javljanja glaukoma nakon vitrektomije kod ispitanika sa PDR-om Goto i sar. [217] su pokazali da se glaukom 12 mjeseci nakon operacije javlja u 7.1%

slučajeva. Isti autori su ustanovili da je nezavisni rizik za pojavu glaukoma bio muški pol, mlađa životna dob, visoke preoperativne bazalne vrijednosti IOP-a, neovaskularizacija komornog ugla, te postojanje neovaskularnog glaukoma na drugom oku. Slično našem istraživanju, istraživanje učestalosti neovaskularnog glaukoma (NVG) su pratili i Wakabayashi i sar. [110]. Oni su prikazali rezultate gdje je neovaskularni glaukom bio opisan kod 8% ispitanika.

Dosadašnje kliničke studije su pokazale da je NVG kod ispitanika sa PDR-om nakon vitrektomije značajno bio povezan s tipom operativnog zahvata, kao što je kombinovana pars plana vitrektomija i lensektomijom ili preoperativnom afakijom i retinektomijama [217].

Iako obavlja nekoliko važnih fizioloških funkcija u organizmu, VEGF u stanjima hiperprodukциje postaje riziko faktor za mnogobrojna oboljenja i njihovu progresiju.

Dosadašnja istraživanja su pokazala da je VEGF uključen u patogenezu širokog spektra oftalmoloških oboljenja, uključujući i PDR-u. Također kroz veliki broj dosadašnjih studija pokazano je postojanje visokih nivoa VEGF-a, kako u vitreusu, tako i u plazmi i serumu kod ispitanika sa PDR-om.

Naši rezultati su pokazali da je najviša koncentracija VEGF-a u vitreusu bila kod ispitanika grupe PDR-e bez PLFK-e 972.96 (743.33-1149.13) i bila je značajno viša od koncentracije VEGF u vitreusu ispitanika sa PDR-e sa PLFK-om 69.22 (37.33-225.15) ( $p<0.001$ ), kao i u odnosu na koncentraciju VEGF kontrolne grupe 19.93 (1.15-32.17) ( $p<0.001$ ). Značajno viša koncentracija VEGF bila je i u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om u odnosu na kontrolnu grupu ( $p<0.001$ ).

Naši rezultati su u skladu sa rezultatima Kobierzycka-Bala i Niżankowska [218], koji su ustanovili statistički značajno niže nivoe VEGF u vitreusu ispitanika sa PDR-om koji prethodno nisu liječeni LFK-om u odnosu na pacijente sa PDR-om sa prethodno apliciranim LFK-om. Autori su mišljenja da je tretman LFK-om efikasan tretman u smanjenju VEGF koji svojim porastom postaje ozbiljan rizik za razvoj neovaskularizacije u PDR-i. Shinoda i sar. [219] su pokazali statistički značajno smanjenje i nivoa VEGF i nivoa hepatocitnog faktora rasta u očnoj vodi iz prednje očne komore nakon opsežne primjene LFK-e. Pokazano je da postoji i statistički značajna razlika u nivou ovih parametara kompariranih prema broju apliciranih LFK tretmana, na način da su njihovi nivoi bili značajno niži u grupi ispitanika sa većim brojem tretmana LFK-om.

Interesantne rezultate predočila je studija Chen i sar.[220], koja je u vremenskim intervalima pratila učinke LFK-e na nivo VEGF-a u vitreusu i humor akveusu, te komparaciju u nivou VEGF u vitreusu između LFK-om tretiranih i LEK-om ne liječenih očiju eksperimentalnih životinja. Zabilježen je značajan porast nivoa VEGF i u vitreusu i u humor akveusu prvi dan nakon LFK tretmana koji je ujedno bio i statistički značajno viši od kontrolnih očiju. Tek 14 dana nakon LFK tretmana VEGF se vratio na vrijednost kakvu je imao prije početka tretmana sa LFK-om. Autori ističu da LFK-a može uzrokovati oštećenje retine, što bi moglo potaknuti oslobođanje upalnih medijatora, citokina i različitih proteolitičkih enzima u staklastom tijelu, što posljedično može dovesti do oštećenja krvno-retinalne barijere, te smatraju da VEGF može sudjelovati i igrati ulogu u slomu krvno-retinalne barijere nakon LFK-e.

Kada je u pitanju komparacija nivoa VEGF u vitreusu ispitanika sa PDR-om i kontrolne grupe naši rezultati su pokazali da je nivo VEGF statistički značajno viši kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e u odnosu na kontrolnu grupu ( $p<0.001$ ), te da je utvrđena značajno viša koncentracija VEGF u vitreusu u grupi ispitanika sa PDR-a sa PLFK-om u odnosu na kontrolnu grupu ( $p<0.001$ ).

Naši rezultati su u skladu sa velikim brojem dosadašnjih istraživanja koja su pokazala značajno više nivo većeg VEGF-a kod ispitanika sa PDR-om u odnosu na kontrolnu grupu Li JK i sar. [221] Kao i sa istraživanjem Chernykh i sar. [222] koji su ustanovili da je vitrealna koncentracija VEGF bila statistički signifikantno viša kod ispitanika sa PDR-om u odnosu na kontrolnu grupu. Objavljeni rezultat ovog istraživanja je pokazao da je nivo vitrealnog VEGF-a kod ispitanika sa PDR-om bio 17 puta viši u odnosu na kontrolnu grupu. Signifikatno viši nivoi vitrealnog VEGF-a kod ispitanika sa PDR-om u odnosu na kontrolnu grupu pokazano je u studiji Semeraro i sar. [223] Yan i sar. [224] su 2012. god. objavili rezultate istraživanja kojima su pokazali da je koncentracija VEGF u vitreusu bolesnika sa PDR-om signifikantno veća ukoliko predhodno nisu primali intravitrealno injekciju bevacizumab. Dalje su zaključili da je koncentracija VEGF-a veća u vitreusu bolesnika koji su bevacizumab dobili sedam dana preoperativno u odnosu na bolesnike koji su injekciju dobili u periodu dužem od 7, a kraćem od 30 dana.

Analizirajući uticaj progresivnosti PDR na nivo VEGF-a u vitreusu Wang i sar. [167] su ustanovili da ispitanici sa progresivnom formom PDR-e imaju statistički signifikantno više nivo VEGF-a u vitreusu u odnosu na pacijente sa stabilnom formom PDR-e.

Istražujući razlike u nivou koncentracije VEGF-a u zavisnosti od kliničkog stadijuma DR-e Li i sar.[221] su utvrdili značajno višu koncentraciju VEGF-a kod ispitanika sa PDR-om u komparaciji sa kontrolnom grupom koju su činili ispitanici sa NPDR-om. U okviru svog istraživanja autori su pored VEGF-a dokazali da u vitreusu ispitanika sa PDR-om postoji značajno viši nivoi fibroblastnog fakora rasta.

Uz praćenje VEGF-a autori Chernykh i sar. [222] su određivali i vitrealne nivoe faktora pigmentnog epitela (FPE), te veliku porodicu inflamatornih parametara, poput: IL4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A. Nivo FPE u vitreusu je bio 1.45 puta viši kod ispitanika sa PDR-om u odnosu na kontrolnu grupu. U ovom istraživanju pokazana je statistički značajna pozitivna korelacija između VEGF-a i IL-17A, VEGF-a i IL-8, VEGF-a i IL-4, te između FPE i IL-17A, te PFE i IL-8, što je navelo autore na zaključak da aktivacija vaskularne proliferacije i lokalne inflamacije, te njihova međusobna povezanost igra značajnu ulogu u patogenezi PDR-e. Neizostavno je reći da je do sada i veliki broj studija pokazao signifikantno više nivoe serumskog VEGF-a kako kod ispitanika sa diabetes mellitusom, tako i kod ispitanika sa PDR-om u odnosu na kontrolnu grupu. [225, 226]

Vaskularni endotelni faktor rasta je najpoznatiji pro-angiogenetski faktor koji potiče rast novih krvnih sudova u proliferativnoj fazi DR-e, a povišene koncentracije VEGF-a u staklastom tijelu su jedna od značajnih obilježja PDR-e. Povišeni nivoi VEGF-a prisutni su u ranijim fazama dijabetičkih komplikacija na oku, što upućuje na to da isti može imati druge uloge u patogenezi DR-e. Stav naučnika o patogenskoj ulozi VEGF-a u PDR-i, je da on uzrokuje oštećenja krvno-retinalne barijere, potiče rast stanica endotela i neovaskularizaciju, te povećava vaskularnu propusnost u ishemijskoj mrežnici [227]. Jain i sar. [228] su ustanovili da je trajanje eksponicije VEGF-a potrebne za izazovu oštećenja krvno-retinalne barijere manji od onog koji je potreban za neovaskularizaciju.

Paine, Basu i sar. [229] su svojim istraživanjima naveli da se hronična hiperglikemija i hipoksija smatraju uzročnim faktorima razvoja PDR-e. Također navode da hipoksija izaziva povećanje ekspresije nekoliko faktora rasta i antigentskih citokina. U nekim studijama je potvrđena povezanost genetskog polimorfizma kod VEGF-a, transformirajući beta faktor rasta (TGF- $\beta$ ), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), to jest gena koji su odgovorni za hipoksijom izazvani VEGF-i posrednički neovaskularni proces patogeneze.

U skorašnje vrijeme otkriveno je mnogo novih puteva koji dovode do pojačane sekrecije VEGF-a, koji su karakterizirani tako da pružaju novi uvid u molekularne mehanizme na

kojima se temelje promjene DR-e, što zauzvrat donosi nove mogućnosti za terapeutske ciljeve, kao i potencijalno usmjeravanje na novi koristan biomarker koji može poslužiti u otkrivanje DR-e [227].

U prilog činjenici da VEGF-i mogu imati biomarkersku korist, kako u diferencijaciji ispitanika sa PDR-e sa ili bez prehodne primjene PLFK-e, kao i između ispitanika sa PDR-om i kontrolne grupe, govore i naši rezultati koji su pokazali da je senzitivnost biomarkera diferencijacije ispitanika sa PDR-a sa i bez PLFK-e za VEGF iznosila 83.3%, specifičnost 100.0%, pozitivna prediktivnost 100.0%, a negativna prediktivnost 85.2%. Ukupna tačnost VEGF-a iznosila je 91.5%, dok je AUC za isti iznosila 0.975. Kada je u pitanju diferencijacija ispitanika sa PDR-om bez LFK-e i kontrolne grupe, senzitivnost za VEGF iznosila je 100.0%, specifičnost 100.0%, pozitivna prediktivnost 100.0%, a negativna prediktivnost 100.0%. Ukupna tačnost iznosila je 100.0%. AUC za VEGF-e iznosila je 1.00. Kada je u pitanju diferencijacija ispitanika sa PDR-a sa PLFK-om i kontrolne grupe senzitivnost za VEGF iznosila je 86.2%, specifičnost 76.7%, pozitivna prediktivnost 78.1%, a negativna prediktivnost 85.1%. Ukupna tačnost iznosila je 81.3%. AUC za VEGF-e iznosila je 0.885.

S obzirom na to da su razultati našeg istraživanja pokazali da ispitanici sa PDR-om, bez obzira da li su prethodno tretirani sa PLFK-om ili ne, imaju značajno više nivoe VEGF-a u vitreusu u odnosu na kontrolnu grupu, te da postoje signifikantno viši nivoi VEGF-a u vitreusu ispitanika sa PDR-om bez LFK-e u odnosu na ispitanike sa PDR-om sa LFK-om, mišljenja smo da VEGF može biti potencijalni rizik za nastanak PDR-e, kao i za njenu progresiju. Na osnovu naših rezultata također smatramo da VEGF može biti koristan biomarker kako u dijagnostici PDR-e, tako i u progresiji bolesti kod ispitanika sa PDR-om.

Imajući u vidu činjenicu i dokaze da VEGF predstavlja riziko faktor za PDR-u, veliki broj istraživača okušao se u primjeni intravitrealne anti-VEGF terapije.

Nekoliko dosadašnjih studija je pokazalo da intravitrealna primjena anti-VEGF značajano utječe na poboljšanje BCVA kako u PDR-i tako i DMO-u [230, 231]. Tokom 1-godišnjeg praćenja liječenja PDR-e sa intravitrealnim bevacizumabom utvrđeno je da je isto bilo povezano sa smanjenim curenjem fluoresceina iz perzistirajuće neovaskularizacije, te značajnim poboljšanjem u BCVA koja prethodno nije odgovorila na primjenu PLFK-e [232]. Istraživanje Li i sar. [221] je pratilo i učinke lijekova iz grupe anti-VEGF koja je često indicirana s ciljem smanjenja postojećih visokih nivoa VEGF-a. Utvrdili su da je nivo VEGF-a bio značajno najniži kod ispitanika koji su primali veći broj doza anti-VEGF lijeka u odnosu

na ispitanike sa manjim brojem doza anti-VEGF lijeka, kao i u odnosu na ispitanike koji nisu primali ovu terapiju. Interesantan rezultat ove studije bio je u tome da je stepen vitreoretinalnih fibroza bio najviši kod ispitanika sa najvećim brojem anti-VEGF injekcija.

Da dobra kontrola osnovne bolesti, odnosno diabetes mellitusa može biti povezana sa nivoima VEGF-a govori u prilog istraživanja Baharivand i sar. [226], koji su ustanovili da ispitanici sa dobrom kontrolom diabetesa imaju signifikantno niže serumske nivoje VEGF u poređenju sa ispitanicima sa lošom kontrolom osnovne bolesti. Isti autori su ustanovili statistički signifikantnu pozitivnu korelaciju između vitrealnog nivoa VEGF-a i HbA1C, između vitrealnog nivoa VEGF-a i koncentracija albumina, te između vitrealnog nivoa VEGF-a i albuminsko-kreatiniskog odnosa. Podjelivši pacijente prema dužini trajanja diabetes mellitusa na one koji od ove bolesti boluju više od 10 i manje od 10 godina, istraživači su dokazali da je nivo VEGF-a u vitreusu bio signifikantno viši kod ispitanika kod kojih su bolovali od diabetesa duže od 10 godina. S obzirom na to da su rezultati njihove studije pokazali i pozitivnu korelaciju između serumskog i vitrealnog nivoa VEGF-a autori sugerišu da bi administracija anti-VEGF lijekova imalo visoke beneficije u redukciji progresije PDR-e.

Naši rezultati su pokazali statistički značajna pozitivna povezanost između VEGF-a u vitreusu i nivoa glukoze u krvi kod ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om ( $\text{Rho}=0.410$ ;  $p=0.027$ ), te značajna pozitivna povezanost između VEGF u vitreusu i Gregorijan skora kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK ( $\text{Rho}=0.547$ ;  $p=0.002$ ). U kontrolnoj grupi VEGF nije statistički značajno korelirao sa laboratorijskim paramaterima, kao i sa oftalmološkim parametrima prije operacije.

Naš rezultat u pokazanim korelacijama ne iznenađuje, jer je u skladu sa većinom dosadašnjih istraživanja, koji su pokazali pozitivnu povezanost između kako vitrealnog, tako i serumskog nivoa VEGF-a i laboratorijskih pokazatelja diabetes mellitusa. Ovu korelaciju potvrđuju i oftalmološki nalazi na oku, zahvaćenom brojnim komplikacijama od samog diabetes mellitusa [195].

Pokazano je da dobra kontrola glikemije dovodi do smanjenja koncentracije VEGF-a. Uprkos mnogim dokazima da abnormalna kontrola glikemije pridonosi razvoju vaskularnih komplikacija, konačna tvrdnja da pravilno usklađivanje glukoze u potpunosti ne može eliminirati rizik za pojavu komplikacija. Povećana proizvodnja VEGF-a kod ispitanika sa dijabetesom može biti rezultat ne samo periodičnih stanja hiperglikemije i hipoglikemije, već i učinak egzogenog uzimanja inzulina ili genetskim faktorom. Studije sugerišu da fluktuacije

u nivoima glukoze u krvi uzrokuju poremećaj poznat kao pseudohipoksija stanica, koji dovodi do indukcije sinteze VEGF-a [233]. Vitrektomija kao operativna tehnika može sa sobom ponijeti određeni rizik za pojavu postoperativnih komplikacija, jedan dio dosadašnjih studija bavio se tematikom prediktivnog značaja nivoa VEGF-a u vitreusu ili humor akveusu na pojavu postoperativnih komplikacija. I u nekoliko studija upravo je potvrđeno da nivo VEGF-a u vitreusu može biti značajan prediktor za pojavu određenih postoperativnih komplikacija; poput VH-e, glaukoma [110] .

Intravitrealno korištenje bevacizumaba, ranibizumaba i pegaptaniba su pokazali pozitivne efekte kod PDR-e. Anti-VEGF lijekovi induciraju regresiju diabetesom izazvanih neovaskularizacija i vrlo je korisno kod preoperativne pripreme ispitanika [122]. Prema istraživanjima Zhao, Zhu i sar. preoperativna i intraoperativna primjena bevacizumaba intravitrealo značajno smanjuje učestalost intraoperativnog i postoperativnog krvarenja u PPV-i kod DR-e [234].

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je nivo VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika, koji su imali operativne komplikacije iznosio je  $903.10 \text{ pg/mL}$  ( $239.68-1149.11$ ) i bio je statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika, koji nisu imali operativne komplikacije  $41.63$  ( $20.67-284.18$ ) ( $p<0.0001$ ). Analizom ROK krive, s ciljem utvrđivanja biomarkerske uloge VEGF-a u pojavi intraoperativnih komplikacija utvrđeno je da je senzitivnost za VEGF-e iznosila je 80.0%, specifičnost 66.1%, pozitivna prediktivnost 47.6%, a negativna prediktivnost 91.4%. Ukupna tačnost iznosila je 70.9%. AUC za VEGF-e iznosila je 0.793. Da bi se pokazalo kako promjenjiva varijabla može utjecati na pojavu operativne komplikacije urađena je binarna logistička regresija. Vjerovatnoća da će pacijent imati operativnu komplikaciju povećava se za 0.2% ( $OR=1.002$ ; 95% IP= $1.001-1.004$ ) ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za jednu jedinicu, odnosno ukoliko se poveća za 100 jedinica vjerovatnoća da će pacijent imati operativnu komplikaciju povećava se za 20 %.

Također, rezultati našeg istraživanja su pokazali da je nivo VEGF-a u vitreusu ispitanika sa PDR-a bez PLFK-e koji su imali tupu disekciju membrana iznosio je  $1049.36 \text{ pg/mL}$  ( $798.16-1149.46$ ) i bio je statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e, koji nisu imali tupu disekciju membrana  $791.37 \text{ pg/mL}$  ( $368.76-974.58$ ) ( $p=0.017$ ). Analizom ROK krive, s ciljem utvrđivanja biomarkerske uloge VEGF-a u tome da li će biti primjenjena tupa disekcija membrana pokazano je da je senzitivnost za

VEGF-e iznosila 65.0%, specifičnost 80.0%, pozitivna prediktivnost 86.6%, a negativna prediktivnost 53.3%. Ukupna tačnost iznosila je 70.0%. AUC za VEGF-e iznosila je 0.768.

Kao najčešća intraoperativna komplikacija, koja ujedno i određuje uspješnost toka same vitrektomije je vitrealna hemoragija (VH). U skladu s tim i istraživači koji su pratili učestalost javljanja intraoperativnih komplikacija uglavnom u analizi svojih rezultata iznosili su učestalost javljanja ove vrste komplikacije.

Primjerice, Demir i sar. [148] su zapazili da u toku operativnog zahvata, odnosno tokom vitrektomije VH-a, kao komplikacija je bila statistički značajno zastupljenija kod ispitanika sa PDR-e, koji nisu prije vitrektomije bili lječeni sa anti-VEGF intravitrealnim lijekovima u odnosu na pacijente koji su prethodno primali isti. Prema istraživanjima Zhao, Zhu i sar. [234] preoperativna i intraoperativna primjena bevacizumaba intravitrealo značajno smanjuje učestalost intraoperativnog i postoperativnog krvarenja u PPV-i kod DR-e.

Oshima i sar. [235] u svom istraživanju su pokazali da je srednje vrijeme intraoperativnog krvarenja bila statistički značajno duže kod ispitanika koji prije vitrektomije nisu bili tretirani sa anti VEGF lijekovima u odnosu na pacijente kojima je prije vitrektomije apliciran bevacizubam intravitrealno.

U komparativnoj analizi niova VEGF-a između svih operisanih ispitanika koji su bili stratificirani prema tome da li su imali VH-e, kao postoperativnu komplikaciju prvi dan postoperativno, naši rezultati su pokazali da je nivo VEGF-a kod ispitanika sa ovom komplikacijom iznosio 448.66 pg/mL (83.34-1117.80) i bio je statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji nisu imali VH-u kao postoperativnu komplikaciju prvi dan postoperativno 48.62 pg/mL (21.21-378.42) ( $p=0.003$ ). Analizom ROK krive, s ciljem utvrđivanja biomarkerske uloge VEGF-a u tome da li će VH-e biti prisutne kod operisanih ispitanika ili senzitivnost za VEGF-e iznosila je 75.0%, specifičnost 63.6%, pozitivna prediktivnost 42.8%, a negativna prediktivnost 87.5%. Ukupna tačnost iznosila je 66.6%. AUC za VEGF-e iznosila je 0.708. Da bi se pokazalo kako promjenjive varijable mogu utjecati na pojavu VH-a kao postoperativnu komplikaciju prvi postoperativni dan, urađena je binarna logistička regresija. Vjerovatnoća da pacijent imati VH-u kao postoperativnu komplikaciju prvi dan postoperativno povećava se za 0.2% ( $OR=1.002$ ; 95% IP=1.001-1.003) ukoliko se vrijednost VEGF poveća za jednu jedinicu, odnosno ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za 100 jedinica vjerovatnoća da pacijent imati VH-u kao postoperativnu komplikaciju povećava se za 20%.

Naši rezultati su u skladu s rezultatima Wakabayashi i sar. [110], koji su pokazali da je nivo VEGF-a u vitreusu nakon vitrektomije signifikanto viši kod PDR-e koji su imali ranu VH-u kao komplikaciju u odnosu na pacijente koji nisu imali ovu komplikaciju. Autori zaključuju da visok nivo intraokularnih VEGF-a predstavlja rizik za pojavu ranog vitrealnog krvarenja nakon vitrektomije. Njihovi rezultati sugeriraju da visoki vitrealni nivoi VEGF-a prije vitrektomije imaju visoku neovaskularnu aktivnost i opsežne proliferativne promjene, i stoga takvi ispitanici mogu biti više osjetljivi na razvoj ranih postoperativnih VH-a, mada tačan mehanizam koji bi mogao objasniti povezanost VEGF-a i pojave VH-e još uvijek nije dovoljno rasvjetljen.

Uklanjanje krvarenja može izazvati jatrogene povrede, što rezultira značajno većim krvarenjem. U nekim slučajevima, operacija se ne može nastaviti zbog krvarenja i potrebna je druga operacija. Često, operacija sa intraoperativnim krvarenjem pokazuje povećani rizik od postoperativnog krvarenja. Veliki broj istraživača smatra da je IVB koristan za izbjegavanje krvarenja [235].

U skladu s tim, meta-analitičke studije navode da korištenje pre ili intraoperativnog bevacizumaba smanjuje učestalost ranog vitrealnog krvarenja. Čini se da su sa njegovom upotrebom prijavljene komplikacije od strane istraživača dosta niske. Dalje randomizirane studije koje gledaju na druge lijekove protiv VEGF-a su u toku i ojačat će trenutne rezultate, dajući hirurzima i ispitanicima dokaze koji će voditi izboru liječenja PDR-e [236].

S obzirom na to da su rezultati našeg istraživanja pokazali da je nivo VEGF-a u vitreusu ispitanika, koji su tokom vitrektomije imali intraopertavine komplikacije signifikanto viši u odnosu na ispitanike, koji tokom vitrektomije nisu imali intraoperativne komplikacije, te da je nivo VEGF-a u vitreusu ispitanika sa VH-om, prvi dan postoperativno bio signifikantno viši u odnosu na pacijente koji prvi dan postoperativno nisu imali VH-u, mišljenja smo da viši nivoi VEGF-a pored značajne biomarkerske i predikorne uloge u neku ruku se mogu smatrati i potencijalnim rizikom za pojavu ove vrste komplikacija.

Prateći značaj vitrealnih VEGF-a u predikciji fibrinske eksudacije, naši rezultati su pokazali da VEGF-i u vitreusu svih operisanih pacijenata koji su imali fibrinsku eksudaciju kao postoperativnu komplikaciju prvi dan postoperativno nije se statistički značajno razlikovao od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih pacijenata koji nisu imali fibrinsku eksudaciju kao postoperativnu komplikaciju prvi dan postoperativno. S obzirom na to da je fibrinska

eksudacija 12 mjeseci postoperativno imala nisku učestalost (svega 3 pacijenta od ukupno 90 pacijenata) na taj način nisu bili zadovoljeni uslovi za komparaciju nivoa VEGF-a.

Kada je u pitanju zavisnot VEGF-a i pojave fibrovaskularne proliferacije (FVP), naši rezultati su pokazali da je nivo VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika, koji su imali fibrovaskularne proliferacije kao komplikacije prvi dan postoperativno iznosio je 926.35 pg/mL (82.86-1072.34) i bio je statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji nisu imali fibrovaskularne proliferacije kao komplikacije prvi dan postoperativno 52.98 pg/mL (21.76-358.12) ( $p=0.002$ ). Analizom ROK krive, s ciljem utvrđivanja biomarkerske uloge VEGF-a u tome da li će FVP-a biti prisutna kod operisanih ispitanika prvi dan postoperativno ili ne, senzitivnost za VEGF-e iznosila je 66.6%, specifičnost 81.9%, pozitivna prediktivnost 48.0%, a negativna prediktivnost 90.7%. Ukupna tačnost iznosila je 78.9%. AUC za VEGF-e iznosila je 0.736. Da bi se pokazalo kako promjenjiva varijabla može uticati na pojavu fibrovaskularne proliferacije kao komplikacije prvi dan postoperativno urađena je binarna logistička regresija. Vjerovatnoća da će pacijent imati fibrovaskularnu proliferaciju kao komplikaciju prvi dan postoperativno povećava se za 0.2% ( $OR=1.002$ ; 95%  $IP=1.001-1.003$ ) ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za jednu jedinicu, odnosno ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za 100 jedinica vjerovatnoća da pacijent imati fibrovaskularnu proliferaciju povećava se za 20%. Jednu godinu postoperativno nivo VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji su imali fibrovaskularne proliferacije kao komplikacije iznosio je 445.44 pg/mL (82.86-1020.94) i bio je statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji nisu imali fibrovaskularne proliferacije kao komplikacije 12 mjeseci postoperativno 39.77 pg/mL (20.67-269.31) ( $p<0.0001$ ). Analizom ROK krive, s ciljem utvrđivanja biomarkerske uloge VEGF-a u tome da li će se FVP-a biti prisutna kod operisanih ispitanika 12 mjeseci postoperativno ili ne, senzitivnost za VEGF-e iznosila je 76.5%, specifičnost 67.8%, pozitivna prediktivnost 59.1%, a negativna prediktivnost 82.6%. Ukupna tačnost iznosila je 71.1%. AUC za VEGF-e iznosila je 0.721. Da bi se pokazalo kako promjenjiva varijabla može uticati na pojavu fibrovaskularne proliferacije kao komplikacije 12 mjeseci postoperativno urađena je binarna logistička regresija. Vjerovatnoća da će pacijent imati fibrovaskularnu proliferaciju kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno povećava se za 0.2% ( $OR=1.002$ ; 95%  $IP=1.001-1.003$ ) ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za jednu jedinicu, odnosno ukoliko se vrijednost VEGF poveća za

100 jedinica vjerovatnoća da pacijent imati fibrovaskularnu proliferaciju 12 mjeseci postoperativno povećava se za 20%.

Kako u dostupnoj literaturi nismo pronašli studije koje su ispitivale zavisnost između vitrelanih nivoa VEGF-a i pojave fibrovaskularne proliferacije nismo u mogućnosti da na osnovu naših rezultata damo objašnjenje istog.

Međutim, pokazano je da tokom primjene lijekove iz grupe anti-VEGF u slučajevima VH, korisnost istih se ogleda u činjenici da dolazi do regresije aktivnog fibrovaskularnog tkiva [237].

Uočena učestalost neovaskularizacije irisa nakon vitrektomije kod PDR-e u ranijim istraživanjima je bila 8-26% u fakičnim očima i 31-55% u afakičnim očima, dok neovaskularnog glaukoma u rasponu od 4-13% kod fakičnih očiju i 11-35% afakičnih očiju. Međutim, ove su studije bile objavljene prije razvoja endolasera, a trenutna stopa javljanja rubeoze i neovaskularnog glaukoma je znatno niža, iz čega proizilazi zaključak da primjena LFK-e prije vitrektomije značajno utiče na bolji postoperativni ishod u smislu manje učestalosti pojave ovih vrsta komplikacija [191]. Kada je u pitanju povezanost VEGF-a i pojave rubeoze irisa rezultati našeg istraživanja su pokazali da je nivo VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji su imali rubeozu irisa kao komplikacije prvi dan postoperativno iznosio 972.96 pg/mL (757.75-1146.96) i bio je statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih pacijenata koji nisu imali rubeozu irisa kao komplikacije prvi dan postoperativno 57.34 pg/mL (21.21-331.88) ( $p<0.0001$ ). Analizom ROK krive, s ciljem utvrđivanja biomarkerske uloge VEGF-a u tome da li će se rubezoza irisa biti prisutna kod operisanih ispitanika prvi dan postoperativno ili ne, senzitivnost za VEGF-e iznosila je 91.6%, specifičnost 79.4%, pozitivna prediktivnost 40.7%, a negativna prediktivnost 98.4%. Ukupna tačnost iznosila je 78.9%. AUC za VEGF-e iznosila je 0.838. Da bi se pokazalo kako promjenjiva varijabla može utjecati na pojavu rubeoze irisa kao komplikacije prvi dan postoperativno urađena je binarna logistička regresija. Vjerovatnoća da će pacijent imati rubeoze irisa kao komplikaciju prvi dan postoperativno povećava se za 0.3% ( $OR=1,003$ ; 95%  $IP=1,002-1,005$ ) ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za za jednu jedinicu, odnosno ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za 100 jedinica vjerovatnoća da pacijent imati rubeoze irisa kao komplikaciju prvi dan postoperativno povećava se za 30%.

Jednu godinu postoperativno nivo VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji su imali rubeozu irisa kao komplikacije iznosio je 903.10 pg/mL (251,94-1140,53) i bio je statistički

značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji nisu imali rubeozu irisa kao komplikacije 12 mjeseci postoperativno 48.62 pg/mL (21,40-318,76) ( $p=0,001$ ). Analizom ROK krive, s ciljem utvrđivanja biomarkerske uloge VEGF-a u tome da li će se rubeoza irisa biti prisutna kod operisanih ispitanika 12 mjeseci postoperativno ili ne, senzitivnost za VEGF iznosila je 84.2%, specifičnost 66.1%, pozitivna prediktivnost 40.0%, a negativna prediktivnost 94.0%. Ukupna tačnost iznosila je 70.0%. AUC za VEGF iznosila je 0.758. Da bi se pokazalo kako promjenjive varijable mogu utjecati na pojavu rubeoze irisa kao komplikacije 12 mjeseci postoperativno urađena je binarna logistička regresija. Vjerovatnoća da pacijent imati rubeoze irisa kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno povećava se za 0.2% ( $OR=1,002$ ; 95% IP=1,001-1,004) ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za jednu jedinicu, odnosno ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za 100 jedinica vjerovatnoća da pacijent imati rubeoze irisa kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno povećava se za 20%.

Ispitujući komparativno nivo VEGF-a u vitreusu između operisanih ispitanika koji su imali glaukom kao komplikaciju prvi dan postoperativno naši rezultati su pokazali da su VEGF-i u vitreusu svih operisanih ispitanika koji su imali glaukom kao komplikaciju prvi dan postoperativno iznosili 833.14 pg/mL (53,71-1124,12) i bili su statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika, koji nisu imali glaukom kao komplikaciju prvi dan postoperativno 69.03 pg/mL (22,50-439,15) ( $p=0.043$ ). Analizom ROK krive, s ciljem utvrđivanja biomarkerske uloge VEGF-a u tome da li će se glaukom pojavit 1 dan postoperativno ili ne, senzitivnost za VEGF-e iznosila je 66.6%, specifičnost 75.6%, pozitivna prediktivnost 29.6%, a negativna prediktivnost 93.6%. Ukupna tačnost iznosila je 74.4%. AUC za VEGF-e iznosila je 0.682. Da bi se pokazalo kako promjenjiva varijabla može utjecati na pojavu glaukoma kao komplikacije prvi dan postoperativno urađena je binarna logistička regresija. Vjerovatnoća da pacijent imati glaukom kao komplikaciju prvi dan postoperativno povećava se za 0.2% ( $OR=1,002$ ; 95% IP=1,000-1,003) ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za jednu jedinicu, odnosno ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za 100 jedinica vjerovatnoća da pacijent imati glaukom kao komplikaciju prvi dan postoperativno povećava se za 20%.

12 mjeseci postoperativno naši rezultati su pokazali da je nivo VEGF-a u vitreusu svih operisanih ispitanika koji su imali glaukom kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno iznosio 611.95 pg/mL (32.60-1142.67) i bio je statistički značajno viši od nivoa VEGF-a u

vitreusu svih operisanih ispitanika koji nisu imali glaukom kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno  $57.34 \text{ pg/mL}$  (21.76-358.12) ( $p=0.011$ ). Analizom ROK krive, s ciljem utvrđivanja biomarkerske uloge VEGF-a u tome da li će se glaukom pojaviti 12 mjeseci postoperativno ili ne, senzitivnost za VEGF-e iznosila je 59.0%, specifičnost 79.4%, pozitivna prediktivnost 48.1%, a negativna prediktivnost 86.7%. Ukupna tačnost iznosila je 74.4%. AUC za VEGF-e iznosila je 0.680. Da bi se pokazalo kako promjenjiva varijabla može utjecati na pojavu glaukoma kao komplikacije 12 mjeseci postoperativno urađena je binarna logistička regresija. Vjerovatnoća da pacijent imati glaukom kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno povećava se za 0.2% ( $OR=1.002$ ; 95% IP=1.001-1.003) ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za za jednu jedinicu, odnosno ukoliko se vrijednost VEGF-a poveća za 100 jedinica vjerovatnoća da pacijent imati glaukom kao komplikaciju 12 mjeseci postoperativno povećava se za 20%.

Naši rezultati su u skladu sa rezultatima Wakabayashi i sar. koji su dokazali da su nivoi VEGF-a u vitreusu statistički značajno viši kod pacijenata sa PDR koji su nakon vitrektomije imali glaukom u odnosu na pacijente koji nisu imali ovu vrstu komplikacije. Autori su također pokazali da je u očnoj vodici (lat. *humor aqueus*) statistički značajno viši kod pacijenata sa PDR-om koji su nakon vitrektomije imali glaukom u odnosu na pacijente koji nisu imali ovu vrstu komplikacije. Rezultati njihovog istraživanja upućuju na to da visoki intraokularni nivo VEGF-a može biti najvažniji faktor povezan s pojavom postoperativnog glaukoma.

Dokazi o koncepcijskim studijama podupiru hipotezu da je VEGF, zaista, glavni posrednik intraokularne neovaskularizacije. Kao što je već spomenuto, primjena kimernih topljivih VEGF receptora rezultiralo je značajnom redukcijom neovaskularizacije retine u mišjem modelu sa ROP-a. Također, ispitujući učinke anti-VEGF monoklonskog antitijela na modelima primata sa neovaskularizacijom irisa induciranim sa CRVO, pokazano je da isti značajno inhibiraju rast novih krvnih sudova. Slično tumorskim modelima, primijetili smo značajnu inhibiciju rasta krvnih žila nakon primjene antitijela [238].

Salman [239] zaključuje da je intrasilikonska injekcija bevacizumaba sigurna i učinkovita u liječenju neovaskularizacije irisa nakon vitrektomije pacijenata sa naprednom PDR-om. Povećanje broja receptora za VEGF u oku ne ograničava na ishemski poremećaj retine. Imunohistohemijskom analizom utvrđena je ekspresija VEGF-a u horoidnim neovaskularnim membranama kod pacijenata sa vlažnom formom makularne degeneracije, što je vodeći uzrok ireverzibilnog teškog gubitka vida kod odrasle populacije [238].

Kada je u pitanju intravitrealna primjena anti-VEGF lijekova s ciljem prevencije glaukoma dosadašnja istraživanja su pokazala oprečne rezultate. Jedan broj studija vjeruje da intravitrealna primjena anti-VEGF može poboljšati kliničku sliku glaukoma i da bi tretman ovim lijekovima mogao biti vrlo koristan [240]. Objavljeni su i radovi gdje se drugi istraživači ne slažu sa istim smatrajući da sama aplikacija anti-VEGF, a posebno njegova duža upotreba može dovesti do porasta IOP-a i na taj način povećati rizik za nastanak i progresiju glaukoma [241]. S obzirom na to da su rezultati našeg istraživanja pokazali značajno više nivoe VEGF-a u vitreusu ispitanika koji su nakon vitrektomije imali VH-e prvi dan postoperativno, FVP-e, rubeozu irisa i glaukom, prvi dan i 12 mjeseci postoperativno u odnosu na ispitanike, koji nisu imali ove forme komplikacija, mišljenja smo da preoperativni nivoi VEGF-a u vitreusu mogu biti korisni biomarkeri i prediktori postoperativnog ishoda u smislu pojave ovih formi komplikacija. Ovakav rezultat, također sugerije i na činjenicu da bi viši nivoi VEGF-a u vitreusu mogli značiti i potencijalni rizik za pojavu pomenutih komplikacija, a primjena preoperativnog anti-VEGF lijeka otvara nove terapijske perspektive u smislu preveniranja intra i postoperativnih komplikacija vitrektomije.

## **7. ZAKLJUČCI**

1. Utvrđeno je da u preoperativnom periodu ispitanici sa PDR-om bez PLFK-e imaju značajno duže trajanje DM-a, kao i značajno kraće trajanje inzulinske terapije u odnosu na ispitanike grupe sa PDR-om sa PLFK-om.
2. Razlika u laboaratorijskom parametru: sedimentacija eritrocita, nivo HbA1C, nivo glukoze u krvi, te uree i kreatinina bila je statistički značajna između ispitivanih grupa. Najviše vrijednosti ovih parametara bile su utvrđene u grupi pacijenata sa PDR-om bez PLFK-e.
3. Gregorijan skor, kao pokazatelj kompleksnosti preoperativnog kliničkog nalaza je bio najveći u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e i bio je značajno viši od skora u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om, kao i od skora u kontrolnoj grupi. Ispitanici sa PDR-om sa PLFK-om imali su viši Gregorijan skor u odnosu na kontrolnu grupu.
4. U svim ispitivanim grupama, BCVA je bila statistički značajno viša 12 mjeseci postoperativno u odnosu na preoperativnu vrijednost BCVA. Statistički značajan trend rasta, odnosno poboljšanje BCVA nakon PPV-e zabilježen je u grupi ispitanika sa PDR-om bez obzira da li je prethodno urađen PLFK-a ili ne, što afirmiše PPV-u kao efikasnu metodu liječenja PDR-e.
5. Uprkos nepostojanju statističke signifikantnosti u učestalosti pojave intraoperativnih komplikacija između ispitivanih grupa, iste su bile najučestalije u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-om.
6. Dodatne operativne procedure uzrokovane kompleksnošću operativnog zahvata PPV-e su najčešće primjenjivane kod ispitanika grupe sa PDR-om bez PLFK-e.
7. Utvrđena je statistički značajna zavisnost između vrste primijenjenog sredstva za endotamponadu između ispitivanih grupa. Najveća učestalost primjenjivanja silikonskog ulja kao sredstva za endotamponadu zabilježena je kod ispitanika grupe PDR-a bez PLFK-e.
8. Najviši nivo VEGF-a u vitreusu zabilježen je u grupi ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e i bio je statistički signifikantno viši u odnosu na nivou VEGF-a u grupi ispitanika sa PDR-om sa PLFK-om i u odnosu na kontrolnu grupu. Analizom ROK krive utvrđeno je da nivo vitrelnih VEGF-a može poslužiti kao koristan biomarker u

dijagnostici PDR-e, a VEGF-i bi mogli biti i potencijalni rizik nastanka i progresije ovog oboljenja.

9. Utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između nivoa VEGF-a u vitreusu i koncentracije glukoze u serumu kod ispitanika grupe sa PDR-om sa PLFK-om, te statistički značajna pozitivna povezanost između VEGF-a u vitreusu i Gregorijan skora kod ispitanika sa PDR-om bez PLFK-e.
10. Značajno viši nivo VEGF-a u vitreusu utvrđen je kod ispitanika koji su u toku PPV-e imali intraoperativne komplikacije u odnosu na grupu bez intraoperativnih komplikacija. Ćime je utvrđeno je da je nivo vitrelnih VEGF-a značajan biomarker i prediktor pojave intraoperativnih komplikacija u toku PPV-e.
11. Značajno viši nivo VEGF-a u vitreusu utvrđen je kod ispitanika koji su u toku PPV-e imali primjenu tehnike tipe disekcije membrana kao obilježja kompleksnosti operativnog zahvata.
12. Vaskularni endotelni faktor rasta je značajan marker i prediktor postoperativnog krvarenja kao komplikacije operativnog zahvata, prvi dan nakon PPV-e.
13. Vaskularni endotelni faktor rasta je značajan marker i prediktor FVP-e kako prvi dan tako i 12 mjeseci nakon PPV-e.
14. Vaskularni endotelni faktor rasta je značajan marker i prediktor za rubeozu irisa kako prvi dan tako i 12 mjeseci nakon PPV-e.
15. Vaskularni endotelni faktor rasta je značajan marker i prediktor za sekundarni glaukom kako prvi dan tako i 12 mjeseci nakon PPV-e.
16. Veći rizik za pojavu intra i postoperativnih komplikacija može se dovesti u vezu sa višim nivoima VEGF-a u vitreusu koji mogu na direktni ili indirektni način zavisiti od neadekvatnog liječenja osnovne bolesti i pravovremeno provedene laserfotokoagulacije.

## 8. SKRAĆENICE

ADA	American Diabetes Association
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AGEs	eng. Advanced Glycation End Products, napredni glikacijski produkti
ARMD	eng. Age Related Macular Degeneration, senilna degeneracija makule
BCVA	eng. Best Corrected Visual Acuity, najbolje korigovana vidna oštrina
BSS	eng. Balanced Salt Solution, oftalmološka irigaciona otopina
C3F8	Perfluoropropan
CME	Cistoidni Makularni Edem
CMT	eng. Central Macular Thickness, centralna debljina makule
CofS	engl. Parameter of the Complexity of the Surgery, skor složenosti operativnog zahvata
CS	eng. Complexity Score, složenost kliničke slike
CSME	eng. Clinically Significant Macular Edema, klinički signifikantan makularni edem
CTGF	eng. Connective Tissue Growth Factor, vezivno tkivni faktor rasta
CV	Corpus Vitreum
DCCT	eng. Diabetic Control and Complications Trial
DM	Diabetes Mellitus
DME	Dijabetički Makularni Edem
DR	Dijabetička Retinopatija
DRCRN	eng. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
DRS	eng. Diabetic Retinopathy Study
DRV	eng. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study
eNOS	eng. Endothelial Nitric Oxide Synthase
ERK	eng. Extracellular Signal-Regulated Kinase
ERM	Epiretinalna membrana
ETDRS	eng. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FA	Fluoresceinska Angiografija
FF	Fundus Fotografija
FPE	Faktor Pigmentnog Epitela

FVP	Fibrovaskularna Proliferacija
HbA1c	Glikozirani Hemoglobin
HRPDR	eng. High Risk Proliferative Diabetic Retinopathy, proliferativna dijabetička retinopatija visog rizika
IDF	International Diabetes Federation
ILM	eng. Inner Limiting Membrane, Unutrašnja granična membrana
IOL	Intraokularni lens- sočivo
IOP	Intraokularni Pritisak
IRMA	Intraretinalne Mikrovaskularne Abnormalnosti
IVB	Intravitrealni Bevacizumab
IVTA	eng. Intravitreal Triamcinolone Acetonid
KG	Kontrolna Grupa
LASER	eng. Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, pojačanje svjetla postignuto stimuliranom emisijom zračenja
LF	Laser Fotokoagulacija
LFK	Laser Fotokoagulacija
LogMAR	Eng. Logarithm of the Minimum Angle of Resolution, logaritam minimalnog ugla rezolucije
MA	Mikroaneurizme
MVR	eng. Myringovitreoretinal blade, vitreoretinalni nož
NDDG	National Diabetes Data Group
NO	Eng. nitric oxide, nitrični oksid
NPDR	Neproliferativna Dijabetička Retinopatija
NV	Neovaskularizacije
NVD	Neovaskularizacija Diska
NVE	eng. Neovascularisation Elsewhere, neovaskularizacija retine
NVG	Neovaskularni Glaukom
OACR	Okluzija Arterije Centralis Retine
OET	Opšta Endotrahealna Anestezija
OCT	eng. Optical Coherence Tomography, optička koherentna tomografija
OCTA	eng. Optical Coherence Tomography Angiography, optička koherentna tomografska angiografija
OVCR	Okluzija vene centralis retine
PDR	Proliferativna dijabetička retinopatija

PFCL	Perfluorocarbon
PI-3K	Phosphoinositide 3-kinase
PKC	Protein kinasa C
PLFK	Panretinalna Laser Fotokoagulacija
PPDR	Preproliferativna Dijabetička Retinopatija
PPV	Pars Plana Vitrectomija
PVD	eng. Posterior Vitreus Detachment, ablacija staklastog tijela
PVR	Proliferativna Vitreoretinopatija
ROS	eng. Reactive Oxygen Species, reaktivna vrsta kiseonika
RAS	eng. Renin-Angiotensin System
ROP	eng. Retinopathy of Prematurity
RVO	Okluzije grane vene centralis retine
RRD	eng. Rhegmatogenous Retinal Detachment, regmatogena ablacija retine
SF6	Sulfur hexafluorid
SZO	Svjetska Zdravstvena Organizacija
Tpa	eng. Tissue Plasminogen Activator, T-Plasminogeni aktivator
TRD	eng. Tractional Retinal Detachment, trakciona ablacija retine
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
UZ	Ultrazvuk oka
VEGF	eng. Vascular Endothelial Growth Factor, vaskularni endotelni faktor rasta
VH	eng. Vitreal Haemorrhage, vitrealno krvarenje

## 9. LITERATURA

1. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes.* 2015;6(6):850-67.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2013;36 (Suppl 1):S67-74. Available from: doi: 10.2337/dc13-S067. [Accessed 14th August 2016].
3. McDonald TJ, Warren R. Diagnostic confusion? Repeat HbA1c for the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37:135-6.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(Suppl 1):S81–S90.
5. Polonsky KS. The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1332-40.
6. Renz PB, Cavagnolli G, Weinert LS, Silveiro SP, Camargo JL. HbA1c Test as a Tool in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135989.
7. Strongman H, Korhonen P, Williams R, Bahmanyar S, Hoti F, Christopher S et al. Pioglitazone and risk of mortality in patients with type 2 diabetes: results from a European multidatabase cohort study. *BMJ Open Diab Res Care.* 2017;5:e000364.
8. Tuomilehto J, Bahijri S. Epidemiology: Lifetime risk of diabetes mellitus - how high? *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(3):127-8.
9. Ducloux R, Safran MF, Altman JJ. Etiologic diagnosis of diabetes mellitus in adults: questions to ask, tests to request. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2015;35(4):604-11.
10. Cortez DN, Reis IA, Souza DA, Macedo MM, Torres HC. Complications and the time of diagnosis of diabetes mellitus in primary care. *Acta Paul Enferm.* 2015; 28(3):250-5.
11. Liu S, He CZ, Cai YT, Xing QP, Guo YZ, Chen ZL et al. Evaluation of negative-pressure wound therapy for patients with diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:533-44.

12. Lutty GA. Effects of diabetes on the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(14):ORSF81-7.
13. Khandekar R. Screening and public health strategies for diabetic retinopathy in the Eastern Mediterranean region. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012;19(2):178-84.
14. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Rev Diabet Stud.* 2015;12(1-2):159-95.
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317:703-13.
16. Harris Nwanyanwu K, Talwar N, Gardner TW, Wrobel JS, Herman WH, Stein JD. Predicting development of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1562-8.
17. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556-64.
18. Thomas RL, Dunstan FD, Luzio SD, Chowdhury SR, North RV, Hale SL, et al. Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(1):64-8.
19. Larsen MB, Henriksen JE, Grauslund J, Peto T. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in 17 152 patients from the island of Funen, Denmark. *Acta Ophthalmol.* 2017;26. Available from: doi: 10.1111/aos.13449.
20. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet.* 2010;376(9735):124-36.
21. Yu Y, Chen H, Su SB. Neuroinflammatory responses in diabetic retinopathy. *J Neuroinflammation.* 2015;12:141.
22. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond).* 2015;2:17.
23. Bandello F, Lattanzio R, Zucchiatti I, Del Turco C. Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* 2013;50(1):1-20.
24. Ishida S. Etiology of diabetic retinopathy *Nihon Rinsho.* 2012;70 (Suppl 5):343-8.

25. Safi SZ, Qvist R, Kumar S, Batumalaie K, Ismail IS. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. *Biomed Res Int.* 2014;2014:801269.
26. Pusparajah P, Lee LH, Abdul Kadir K. Molecular Markers of Diabetic Retinopathy: Potential Screening Tool of the Future? *Front Physiol.* 2016;7:200.
27. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol.* 2013;2013:343560.
28. Wu Y, Tang L, Chen B. Oxidative stress: implications for the development of diabetic retinopathy and antioxidant therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:752387.
29. Liu C, Lv XH, Li HX, Cao X, Zhang F, Wang L, et al. Angiotensin-(1-7) suppresses oxidative stress and improves glucose uptake via Mas receptor in adipocytes. *Acta Diabetol.* 2012;49(4):291-9.
30. Sambataro M, Perseghin G, Lattuada G, Beltramello G, Luzi L, Pacini G. Lipid accumulation in overweight type 2 diabetic subjects: relationships with insulin sensitivity and adipokines. *Acta Diabetol.* 2013;50(3):301-07.
31. Antonetti D, Klein R, Gardner T. Diabetic retinopathy. Mechanisms of disease. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1227-239.
32. Davalli AM, Perego C, Folli FB. The potential role of glutamate in the current diabetes epidemic. *Acta Diabetol.* 2012;49(3):167-83.
33. Hernández C, Dal Monte M, Simó R, Casini G. Neuroprotection as a Therapeutic Target for Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res.* 2016;2016:9508541.
34. Bolinger MT, Antonetti DA. Moving Past Anti-VEGF: Novel Therapies for Treating Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2016 7;17(9). pii: E1498.
35. Tarallo S, Beltramo E, Berrone E, Porta M. Human pericyte-endothelial cell interactions in co-culture models mimicking the diabetic retinal microvascular environment. *Acta Diabetol.* 2012;49(Suppl 1):S141-51.
36. Suraci C, Mulas F, Rossi MC, Gentile S, Giorda CB. Management of newly diagnosed patients with type 2 diabetes: what are the attitudes of physicians? A SUBITO!AMD survey on the early diabetes treatment in Italy. *Acta Diabetol.* 2012;49(6):429-33.

37. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Adalsteinsson JE. Post-prandial glucose and diabetic complications: systematic review of observational studies. *Acta Diabetol.* 2012;49(4):307-14.
38. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated hemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010;340:b5444.
39. Pescosolido N, Rusciano D. Diabetic Retinopathy and Hypertension. *Ann Clin Exp Hypertension.* 2015;3(2):1022.
40. Gupta N, Mansoor S, Sharma A, Sapkal A, Sheth J, Falatoonzadeh P, et al. Diabetic Retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J.* 2013;7:4-10.
41. Azrak C, Baeza-Díaz MV, Palazón-Bru A, Hernández-Martínez C, Navarro-Navarro A, Martínez-Toldos JJ, et al. Validity of Optical Coherence Tomography as a Diagnostic Method for Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(38):e1579.
42. Tang HL, Goh J, Peto T, Ling BW, Al Turk LI, Hu Y, et al. The Reading of Components of Diabetic Retinopathy: An Evolutionary Approach for Filtering Normal Digital Fundus Imaging in Screening and Population Based Studies. *PLoS One.* 2013;8(7):e66730.
43. Park YG, Roh YJ. New Diagnostic and Therapeutic Approaches for Preventing the Progression of Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res.* 2016;2016:1753584.
44. Martínez-Vizcaíno V, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Rodríguez-Artalejo F. The Accuracy of Diagnostic Methods for Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(4):e0154411.
45. Goh JK, Cheung CY, Sim SS, Tan PC, Tan GS, Wong TY. Retinal Imaging Techniques for Diabetic Retinopathy Screening. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10(2):282-94.
46. Lee CS, Lee AY, Sim DA, Keane PA, Mehta H, Zarranz-Ventura J, et al. Reevaluating the Definition of Intraretinal Microvascular Abnormalities and neovascularization Elsewhere in Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence

- Tomography and Fluorescein Angiography. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(1):101-10.
47. Krader C. Functional imaging of ocular circulation. *Ophthalmology Times.* 2015;40(16):46-7.
  48. Al-Sheikh M, Falavarjani KG, Tepelus TC, Sadda SR. Quantitative Comparison of Swept-Source and Spectral-Domain OCT Angiography in Healthy Eyes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017;48(5):385-91.
  49. Cassiman C, Casteels I, Stalmans P, Legius E, Jacob J. Optical Coherence Tomography Angiography of Retinal Microvascular Changes Overlying Choroidal Nodules in Neurofibromatosis Type 1. *Case Rep Ophthalmol.* 2017;8(1):214-20.
  50. Ting DSW, Tan GSW, Agrawal R, Yanagi Y, Sie NM, Wong CW, et al. Optical Coherence Tomographic Angiography in Type 2 Diabetes and Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(4):306-12.
  51. De La Hoz Polo M, Torramilans Lluís A, Pozuelo Segura O, Anguera Bosque A, Esmerado Appiani C, Caminal Mitjana JM. Ocular ultrasonography focused on the posterior eye segment: what radiologists should know. *Insights Imaging.* 2016;7(3):351-64.
  52. Heng LZ, Comyn O, Peto T, Tadros C, Ng E, Sivaprasad S, et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med.* 2013;30(6):640-50.
  53. Ribeiro ML, Nunes SG, Cunha-Vaz JG. Microaneurysm turnover at the macula predicts risk of the development of clinically significant macular edema in persons with mild nonproliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1254-9.
  54. Iwase T, Kobayashi M, Yamamoto K, Ra E, Terasaki H. Effects of photocoagulation on ocular blood flow in patients with severe non-proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174427.
  55. Ellis D, Burgess PI, Kayange P. Management of diabetic retinopathy. *Malawi Med J.* 2013 Dec;25(4):116-20.

56. Park H, Kim YG, Lee JW, Park JS. Newly diagnosed diabetes mellitus patients presenting with proliferative diabetic retinopathy as an initial sign. *Int J Ophthalmol.* 2014;7(1):173-8.
57. Jang L, Herbst CP Jr. Fulminant proliferative diabetic retinopathy in the non-photocoagulated eye following acute renal failure. *Int Ophthalmol.* 2016;36(6):893-900.
58. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology.* 1981;88(7):583-600.
59. Shi L, Huang YF. Postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *J Res Med Sci.* 2012;17(9):865-71.
60. Foster A. Planning a programme to prevent visual loss from diabetic retinopathy. *Community Eye Health.* 2015;28(92):1-5.
61. McAnany JJ, Wanek J, Zelkha R, Lim JI, Chau F, Shahidi M. Neural Constraints on Visual Acuity in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Optom Vis Sci.* 2014;91(2):194-9.
62. Abcouwer SF, Gardner TW. Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1311:174-90.
63. Haritoglou C, Kernt M, Wolf A. Diabetic maculopathy. *Ophthalmologe.* 2015;112 (10): 871-83.
64. Moisseiev E, Loewenstein A. Diabetic Macular Edema: Emerging Strategies and Treatment Algorithms. *Dev Ophthalmol.* 2017;60:165-74.
65. Keenan TD, Johnston RL, Donachie PH, Sparrow JM, Stratton IM, Scanlon P. United Kingdom National Ophthalmology Database Study: Diabetic Retinopathy; Report 1: prevalence of centre-involving diabetic macular oedema and other grades of maculopathy and retinopathy in hospital eye services. *Eye (Lond).* 2013;27(12):1397-404.
66. Yao H, Wang T, Deng J, Liu D, Li X, Deng J. The development of blood-retinal barrier during the interaction of astrocytes with vascular wall cells. *Neural Regen Res.* 2014;9(10):1047-54.

67. Bahrami B, Zhu M, Hong T, Chang A. Diabetic macular oedema: pathophysiology, management challenges and treatment resistance. *Diabetologia*. 2016;59(8):1594-608.
68. Romero-Aroca P, Reyes-Torres J, Baget-Bernaldiz M, Blasco-Suñe C. Laser treatment for diabetic macular edema in the 21st century. *Curr Diabetes Rev*. 2014 Mar;10(2):100-12.
69. Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015;6(3):489-99.
70. Stefanini FR, Badaró E, Falabella P, Koss M, Farah ME, Maia M. Anti-VEGF for the management of diabetic macular edema. *J Immunol Res*. 2014;2014:632307.
71. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;161(2):851-58.
72. van Lessen M, Nakayama M, Kato K, Kim JM, Kaibuchi K, Adams RH. Regulation of vascular endothelial growth factor receptor function in angiogenesis by numb and numb-like. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(8):1815-25.
73. Bry M, Kivelä R, Leppänen VM, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor-B in physiology and disease. *Physiol Rev*. 2014;94: 779-94.
74. Casie Chetty S, Rost MS, Enriquez JR, Schumacher JA, Baltrunaite K, Rossi A, et al. Vegf signaling promotes vascular endothelial differentiation by modulating etv2 expression. *Dev Biol*. 2017;424(2):147-61.
75. Canavese M, Spaccapelo R. Protective or pathogenic effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) as potential biomarker in cerebral malaria. *Pathog Glob Health*. 2014;108(2):67-75.
76. Moulisová V, Gonzalez-García C, Cantini M, Rodrigo-Navarro A, Weaver J, Costell M, et al. Engineered microenvironments for synergistic VEGF – Integrin signalling during vascularization. *Biomaterials*. 2017;126:61-74.
77. Xin H, Zhong C, Nudleman E, Ferrara N. Evidence for Pro-angiogenic Functions of VEGF-Ax. *Cell*. 2016;167(1):275-84.

78. Ribatti D, Marimpietri D, Pastorino F, Brignole C, Nico B, Vacca A, et al. Angiogenesis in Neuroblastoma. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1028:133-42.
79. Arcondéguy T, Lacazette E, Millevoi S, Prats H, Touriol C. VEGF-A mRNA processing, stability and translation: a paradigm for intricate regulation of gene expression at the post-transcriptional level. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(17):7997-8010.
80. Azimi-Nezhad M. Vascular endothelial growth factor from embryonic status to cardiovascular pathology. *Rep Biochem Mol Biol.* 2014;2(2):59-69.
81. Kurihara T, Westenskow PD, Friedlander M. Hypoxia-inducible factor (HIF)/vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in the retina. *Adv Exp Med Biol.* 2014;801:275-81.
82. Uebelhoer M, Boon LM, Vikkula M. Vascular anomalies: from genetics toward models for therapeutic trials. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(8). pii: a009688.
83. Mandal K, Kent SB. Total Chemical Synthesis of Biologically Active Vascular Endothelial Growth Factor. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2012;50(35):8029-33.
84. Kurihara T, Westenskow PD, Bravo S, Aguilar E, Friedlander M. Targeted deletion of Vegfa in adult mice induces vision loss. *J Clin Invest.* 2012;122(11):4213-7.
85. Masoumi Moghaddam S, Amini A, Morris DL, Pourgholami MH. Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2012;31(1-2):143-62.
86. Drolet DW<sup>1</sup>, Green LS<sup>1</sup>, Gold L<sup>1</sup>, Janjic N. Fit for the Eye: Aptamers in Ocular Disorders. *Nucleic Acid Ther.* 2016;26(3):127-46.
87. Hagberg C, Mehlem A, Falkevall A, Muhl L, Eriksson U. Endothelial fatty acid transport: role of vascular endothelial growth factor B. *Physiology (Bethesda).* 2013;28(2):125-34.
88. Pronto-Laborinho AC, Pinto S, de Carvalho M. Roles of vascular endothelial growth factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:947513.

89. Fagiani E, Lorentz P, Bill R, Pavotbawan K, Kopfstein L, Christofori G. VEGF receptor-2-specific signaling mediated by VEGF-E induces hemangioma-like lesions in normal and in malignant tissue. *Angiogenesis*. 2016;19(3):339-58.
90. Barratt S, Medford AR, Millar AB. Vascular endothelial growth factor in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respiration*. 2014;87(4):329-42.
91. Gologorsky D, Aristomenis T, Demetrios V. Therapeutic Interventions against Inflammatory and Angiogenic Mediators in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Mediators of Inflammation*. 2012;629452:10.
92. Nguyen QD, De Falco S, Behar-Cohen F, Lam WC, Li X, Reichhart N et al. Placental growth factor and its potential role in diabetic retinopathy and other ocular neovascular diseases. *Acta Ophthalmol*. 2016. Available from: doi: 10.1111/aos.. [Accessed 14th August 2016].
93. Khaliq A, Li XF, Shams M, Sisi P, Acevedo CA, Weich H, et al. Localisation of placenta growth factor (PIGF) in human term placenta. *Growth Factors*. 1996;13:243-50.
94. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med*. 2012;44(1):1-9.
95. Hyde CA, Giese A, Stuttfeld E, Abram Saliba J, Villemagne D, Schleier T et al. Targeting extracellular domains D4 and D7 of vascular endothelial growth factor receptor 2 reveals allosteric receptor regulatory sites. *Mol Cell Biol*. 2012;32(19):3802-13.
96. Mehta LJ, Dhalla NS. Biochemical Basis and Therapeutic Implications of Angiogenesis. New York: Springer International Publishing AG;2013.
97. Simó R, Sundstrom JM, Antonetti DA. Ocular Anti-VEGF Therapy for Diabetic Retinopathy: The Role of VEGF in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2014;37(4):893-9.
98. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Tumor Growth and Angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005;23:1011-27.
99. Kinnunen K, Ylä-Herttula S. Vascular endothelial growth factors in retinal and choroidal neovascular diseases. *Ann Med*. 2012;44(1):1-17.

100. Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(1):77-88.
101. Pożarowska D, Pożarowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. *Cent Eur J Immunol.* 2016;41(3):311-16.
102. Chalam KV, Brar VS, Murthy RK. Human ciliary epithelium as a source of synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in neovascular glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(11):1350-4.
103. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(12):1538-44.
104. Amadio M, Govoni S, Pascale A. Targeting VEGF in eye neovascularization: What's new?: A comprehensive review on current therapies and oligonucleotide-based interventions under development. *Pharmacol Res.* 2016;103:253-69.
105. Fogli S, Mogavero S, Egan CG, Del Re M, Danesi R. Pathophysiology and pharmacological targets of VEGF in diabetic macular edema. *Pharmacol Res.* 2016;103:149-57.
106. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol.* 2002;29(6):10-4.
107. Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, Kangave D, Mairaj Siddiquei, Geboes K. Angiogenic and vasculogenic factors in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *J Diabetes Res.* 2013;2013:539658.
108. Mavija M. Šta je novo u lečenju senilne makularne degeneracije. *Acta Ophthalmol.* 2014;40(2):29-40.
109. Han X, Guo C, Li Y, Hui Y. Effects of bevacizumab on the neovascular membrane of proliferative diabetic retinopathy: reduction of endothelial cells and expressions of VEGF and HIF-1 $\alpha$ . *Mol Vis.* 2012;18:1-9.
110. Wakabayashi Y, Usui Y, Okunuki Y, Ueda S, Kimura K, Muramatsu D, Kezuka T, Goto H. Intraocular VEGF level as a risk factor for postoperative complications after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(10):6403-10.

111. Nakano Goto S, Yamamoto T, Kirii E, Abe S, Yamashita H. Treatment of diffuse diabetic macular oedema using steroid eye drops. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(7):628-32.
112. Al Dhibi HA, Arevalo JF. Clinical trials on corticosteroids for diabetic macular edema. *World J Diabetes.* 2013;4(6):295-302.
113. Stewart MW. A Review of Ranibizumab for the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Ther.* 2017;6(1):33-47.
114. Figueira J, Silva R, Henriques J, Caldeira Rosa P, Laíns I, Melo P, et al. Ranibizumab for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Ophthalmologica.* 2016;235(1):34-41.
115. Zajac-Pytrus HM<sup>1</sup>, Kaczmarek R<sup>1</sup>, Strońska-Lipowicz D<sup>1</sup>, Pomorska M<sup>1</sup>, Misiuk-Hojło M<sup>1</sup>. The effects and safety of intravitreal triamcinolone injections in the treatment of diabetic macular edema. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(1):45-9.
116. O'Day RF, Barthelmes D, Zhu M, Wong TY, McAllister IL, Arnold JJ, et al. Intraocular pressure rise is predictive of vision improvement after intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular oedema: a retrospective analysis of data from a randomised controlled trial. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:123.
117. Rinaldi M, Chiosi F, dell'Omo R, Romano MR, Parmeggiani F, Semeraro F, et al. Intravitreal pegaptanib sodium (Macugen®) for treatment of diabetic macular oedema: a morphologic and functional study. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(6):940-6.
118. Willmann G, Nepomuceno AB, Messias K, Barroso L, Scott IU, Messias A, Jorge R. Foveal thickness reduction after anti-vascular endothelial growth factor treatment in chronic diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(5):760-64.
119. Benhmidoune L, McHachi A, Boukhrissa M, Chakib A, Rachid R, Elbelhadji M, Amraoui A. Use of bevacizumab in the treatment of complicated proliferative diabetic retinopathy. *J Fr Ophtalmol.* 2013;36(9):758-63.
120. Al-Latayfeh M, Silva P, Sun J, Aiello L. Antiangiogenic Therapy for Ischemic Retinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(6):006411.
121. Ma Y, Zhang Y, Zhao T, Jiang YR. Vascular endothelial growth factor in plasma and vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153(2):307-13.
122. Van Geest R, Sarit Y, Lesnik-Oberstein, H Stevie Tan, Mura M, Goldschmeding R, Van Noorden C, Klaassen I, O Schlingemann R. A shift in the balance of vascular

- endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiofibrotic switch in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:587-90.
123. Yorston D. Anti-VEGF drugs in the prevention of blindness. *Community Eye Health.* 2014;27(87):44-6.
  124. Levin AM, Rusu I, Orlin A, Gupta MP, Coombs P, D'Amico DJ, Kiss S. Retinal reperfusion in diabetic retinopathy following treatment with anti-VEGF intravitreal injections. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:193-200.
  125. Mehta H, Gillies M, Fraser-Bell S. Perspective on the role of Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) in the management of diabetic macular oedema. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(5):234-45.
  126. Kozak I, Luttrull JK. Modern retinal laser therapy. *Saudi J Ophthalmol.* 2015;29(2):137-46.
  127. Ambiya V, Goud A, Mathai A, Rani PK, Chhablani J. Microsecond yellow laser for subfoveal leaks in central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1513-9.
  128. Fernández-Martínez C, Martínez-Toldos JJ, Hernández-Artola F. Laser and ranibuzumab combination for retinal vasoproliferative tumor's management. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2015;90(12):593-6.
  129. Khan AA, Mitry D, Goudie C, Singh J, Bennett H. Retinal detachment following laser retinopexy. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(1):e76.
  130. Yilmaz I, Perente I, Saracoglu B, Yazici AT, Taskapili M. Changes in pupil size following panretinal retinal photocoagulation: conventional laser vs pattern scan laser (PASCAL). *Eye (Lond).* 2016;30(10):1359-64.
  131. Palanker D. Evolution of Concepts and Technologies in Ophthalmic Laser Therapy. *Annu Rev Vis Sci.* 2016;295-319.
  132. Evans JR, Michelessi M, Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2014 [cited 2016 Sept 11]; issue 11. Art. No.: CD011234 DOI: 10.1002/14651858.CD011234.pub2.
  133. Raman R, Santhanam K, Gella L, Pal BP, Sharma T. Morphological and functional outcomes following modified early treatment diabetic retinopathy study laser in diabetic macular edema. *Oman J Ophthalmol.* 2015;8(2):92-6.

134. Chatziralli IP, Sergentanis TN, Sivaprasad S. Prediction of regression of retinal neovascularisation after panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(9):1715-21.
135. Glassman AR. Results of a Randomized Clinical Trial of Aflibercept vs Panretinal Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy: Is It Time to Retire Your Laser? *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(7):685-6.
136. Palanker D, Blumenkranz MS. Panretinal Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(4):780-1.
137. Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Oberstein SY, Schlingemann RO, Russell SR, et al. Variability in photocoagulation treatment of diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(8):722-7.
138. Deschler EK, Sun JK, Silva PS. Side-Effects and Complications of Laser Treatment in Diabetic Retinal Disease. *Semin Ophthalmol.* 2014;29(5):290-300.
139. Schatz H, Yannuzzi LA, Gitter KA. Subretinal neovascularization following argon laser photocoagulation treatment for central serous chorioretinopathy: complication or misdiagnosis? *Retina.* 2012;32(Suppl 1):OP893-906.
140. Seymenoğlu RG, Ulusoy MO, Başer EF. Safety and efficacy of panretinal photocoagulation in patients with high-risk proliferative diabetic retinopathy using pattern scan laser versus conventional YAG laser. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016;32(1):22-6.
141. Dugel PU. Proportional reflux hydrodissection. *Retina.* 2012;32:629-30.
142. Ramezani A, Ahmadieh H, Rozegar A, Soheilian M, Entezari M, Moradian S. Predictors and Outcomes of Vitrectomy and Silicone Oil Injection in Advanced Diabetic Retinopathy. *Korean J Ophthalmol.* 2017;31(3):217-29.
143. Oellers P, Schneider EW, Fekrat S, Mahmoud TH, Mruthyunjaya P, Hahn P. Retained intraocular perfluoro-n-octane after valved cannula pars plana vitrectomy for retinal detachment. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015;46:451-56.
144. Javanović S, Canadianović V, Sabo A, Grgić Z, Mitrović M, Rakić D. Intravitreal bevacizumab injection alone or combined with macular photocoagulation compared to macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Vojnosanit Pregl.* 2015;72(10):876-82.
145. Sameen M, Khan MS, Mukhtar A, Yaqub MA, Ishaq M. Efficacy of intravitreal bevacizumab combined with pan retinal photocoagulation versus panretinal

- photocoagulation alone in treatment of proliferative diabetic retinopathy. Pak J Med Sci. 2017;33(1):142-5.
146. Aggarwal Somesh V, Shah Sonali N, Bharwada Rekha M, Negi Puja S, Jain Nimesh M. Comparison of Intravitreal Triamcinolone Injection vs Laser Photocoagulation in Angiographic Macular Edema in Diabetic Retinopathy. Natl J Community Med. 2012;3(3):437-41.
  147. Nicholson BP, Barkmeier AJ. Bevacizumab and diabetic vitrectomy. Int Ophthalmol Clin. 2014;54(2):111-26.
  148. Demir M, Oba E, Can E, Kara O, Cinar S. Effect of Bevacizumab Injection before Vitrectomy on Intravitreal Hemorrhage in Pseudophakic Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. Ophthalmol Eye Dis. 2013;5:11-5.
  149. Lai FH, Lo EC, Chan VC, Brelen M, Lo WL, Young AL. Combined pars plana vitrectomy-scleral buckle versus pars plana vitrectomy for proliferative vitreoretinopathy. Int Ophthalmol. 2016;36(2):217-24.
  150. Qamar RM, Saleem MI, Saleem MF. The outcomes of pars plana vitrectomy without endotamponade for tractional retinal detachment secondary to proliferative diabetic retinopathy. Int J Ophthalmol. 2013;6(5):671-4.
  151. Oellers P, Mahmoud TH. Surgery for proliferative diabetic retinopathy: New tips and tricks. J Ophthalmic Vis Res. 2016;11(1):93-9.
  152. Pakzad-Vaezi K, Albiani DA, Kirker AW, Merkur AB, Kertes PJ, Eng KT, et al. A randomized study comparing the efficacy of bevacizumab and ranibizumab as pre-treatment for pars plana vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2014;45(6):521-4.
  153. Banerjee PJ, Moya R, Bunce C, Charteris DG, Yorston D, Wickham L. Long-Term Survival Rates of Patients Undergoing Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy. Ophthalmic Epidemiol. 2016;23(2):94-8.
  154. Patelli F, Rizzo S. Management of complicated vitreoretinal diseases [Internet]. 1 st ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. Poglavlje 1: Macular Buckling Technique in High Myopia [cited 2016 June 22]. Available from: <http://www.springer.com/gp/book/9783319172071>.
  155. Martin DF, Maguire MG. Treatment Choice for Diabetic Macular Edema. N Engl J Med. 2015;372(13):1260-1.

156. Gupta B, Sivaprasad S, Wong R, Laidlaw A, Jackson TL, McHugh D, et al. Visual and anatomical outcomes following vitrectomy for complications of diabetic retinopathy: The DRIVE UK Study. *Eye (Lond)*. 2012;26(4):510-6.
157. Dugel PU, Abulon DJ, Dimalanta R. Comparison of attraction capabilities associated with high-speed, dual-pneumatic vitrectomy probes. *Retina*. 2015;35:915-20.
158. Lin SJ, Yeh PT, Huang JY, Yang CM. Preoperative prognostic factors in vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy. *Taiwan J Ophthalmol*. 2014; 4(4):174-8.
159. Silva PS, Diala PA, Hamam RN, Arrigg PG, Shah ST, Murtha TL, et al. Visual outcomes from pars plana vitrectomy versus combined pars plana vitrectomy, phacoemulsification, and intraocular lens implantation in patients with diabetes. *Retina*. 2014;34(10):1960-8.
160. Abouammoh MA, Abouammoh MA, Gale JS, Arevalo JF, Sharma S. A novel technique for securing sclerotomies in 20-gauge transconjunctival pars plana vitrectomy: surgical outcomes and complications in 529 consecutive cases. *Retina*. 2016;36(5):974-80.
161. Chao D, Gonzalez M, Flynn H. Giant retinal tears after pars plana vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage. *Retinal physician*. 2012; 9(7):40-2.
162. Steve C. Complications of Diabetic Vitreoretinal Surgery. *Retinal Physician*. 2010;7(5)41-6.
163. Ahmadieh H, Shoeibi N. Bevacizumab, Vitrectomy, and Vitreous Hemorrhage. *Ophthalmology*. 2013;120(1):219-20.
164. Brown JS, Mahmoud TH. Anticoagulation and clinically significant postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy. *Retina*. 2011;31:1983-7.
165. Sternfeld A, Axer-Siegel R, Stiebel-Kalish H, Weinberger D, Ehrlich. Advantages of diabetic tractional retinal detachment repair. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1989-94.
166. Chen HF, Yeung L, Yang KJ, Sun CC. Persistent corneal epithelial defect after pars plana vitrectomy. *Retina*. 2016;36(1):148-55.
167. Wang J, Chen S, Jiang F, You C, Mao C, Yu J, et al. Vitreous and plasma VEGF levels as predictive factors in the progression of proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy. *PLoS One*. 2014;9(10):e110531.
168. Fleissig E, Barak A, Goldstein M, Loewenstein A, Schwartz S. Massive subretinal and subretinal pigment epithelial hemorrhage displacement with perfluorocarbon liquid using

- a two-step vitrectomy technique. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(7):1341-47.
169. Smith J, Steel D. Rebleeding after diabetic vitrectomy. *Retinal physician.* 2012;9(7):56-61.
170. Khuthaila MK, Hsu J, Chiang A, DeCroos FC, Milder EA, Setlur V, et al. Postoperative Vitreous Hemorrhage Following Diabetic 23-Gauge Pars Plana Vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(4):757-63.
171. Cheng Y, Liu XH, Shen X, Zhong YS. Ahmed valve implantation for neovascular glaucoma after 23-gauge vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol.* 2013;6(3):316-20.
172. Toyokawa N, Kimura H, Matsumura M, Kuroda S. Incidence of Late-onset Ocular Hypertension Following Uncomplicated Pars PlanaVitrectomy in Pseudophakic Eyes. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(4):727-32.
173. Alexander P, Michaels L, Newsom R. Is day-1 postoperative review necessary after pars plana vitrectomy? *Eye (Lond.).* 2015;29(11):1489-94.
174. Chandra A, Xing W, Kadhim MR, Williamson TH. Suprachoroidal Hemorrhage in Pars Plana Vitrectomy:Risk Factors and Outcomes Over 10 Years. *Ophthalmology.* 2014;121(1):311-7.
175. Kobayashi T, Machida S, Fujiwara T, Ishibe T, Kurosaka D. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor in eyes with anterior hyaloidal fibrovascular proliferation. *Clin Ophthalmol.* 2010;20:1043-6.
176. Dave VP, Patfay A, Basu S, Gupta N, Basu S, Raval V, et al. Endophthalmitis After Pars Plana Vitrectomy: Clinical Features, Risk Factors, and Management Outcomes. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2016;5(3):192-5.
177. Tsou BC, Bressler NM. Visual Acuity Reporting in Clinical Research Publications. *JAMA Ophthalmol.* 2017 Jun 1;135(6):651-653. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0932.
178. Hodžić-Hadžibegović D, Sander BA, Lund-Andersen H. Diabetic macular oedema quantified with spectral-domain optical coherence tomography-evaluation of boundary line artefacts and the effect on retinal thickness. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(1):74-82.
179. Waheed NK, Duker JS. OCT in the Management of Diabetic Macular Edema. *Curr Ophthalmol Rep.* 2013;1(3):128-33.

180. Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Di Bartolo E, Vento A, Miniaci S, Williams G. Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(6):837-42.
181. Stefansson E. Global diabetes epidemic must not become epidemic of blindness. *Ophthalmology times.* 2017;13(2):6.
182. Rosenberg JB, Tsui I. Screening for Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med.* 2017;376:1587-8.
183. Kumar B, Gupta SK, Saxena R, Srivastava S. Current trends in the pharmacotherapy of diabetic retinopathy. *J Postgrad Med.* 2012;58(2):132-9.
184. Lai FH, Lo EC, Chan VC, Brelen M, Lo WL, Young AL. Combined pars plana vitrectomy-scleral buckle versus pars plana vitrectomy for proliferative vitreoretinopathy. *Int Ophthalmol.* 2016;36(2):217-24.
185. Jackson TL, Donachie PH, Williamson TH, Sparrow JM, Johnston RL. The royal college of ophthalmologists' national ophthalmology database study of vitreoretinal surgery: Report 4, Epiretinal Membrane. *Retina.* 2015;35(8):1615-21.
186. Parikh R, Shah RJ, VanHouten JP, Cherney EF. Ocular findings at initial pan retinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy predict the need for future pars plana vitrectomy. *Retina.* 2014;34(10):1997-2002.
187. Rice JC, Steffen J. Outcomes of vitrectomy for advanced diabetic retinopathy at Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa. *S Afr Med J.* 2015;105(6):496-9.
188. Siddiqui MA, Khan MF, Carline TE. Gender differences in living with diabetes mellitus. *Mater Sociomed.* 2013;25(2):140-2.
189. Dawson AJ, Sathyapalan T, Atkin SL, Kilpatrick ES. Biological variation of cardiovascular risk factors in patients with diabetes. *Diabet Med.* 2013;30(10):1172-80.
190. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS 38. BMJ.* 1998;317 (7160):703-13.
191. Gupta V, Arevalo JF. Surgical management of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013;20(4):283-92.
192. Zenoni S, Comi N, Fontana P. Individualised treatment of proliferative diabetic retinopathy: optimal surgical timing improves long-term outcomes. *EPMA J.* 2010;1(1):78-81.

193. Fassbender JM, Ozkok A, Canter H, Schaal S. A Comparison of Immediate and Delayed Vitrectomy for the Management of Vitreous Hemorrhage due to Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(1):35-41.
194. Foo V, Quah J, Cheung G, Tan NC, Ma Zar KL, Chan CM, et al. HbA1c, systolic blood pressure variability and diabetic retinopathy in Asian type 2 diabetics. *J Diabetes*. 2017;9(2):200-07.
195. Bakhriddinova F, Khera A, Arnopolskaya D. Proliferative Diabetic Retinopathy Surgery against the Background of Prior Retinal Laser Coagulation. *IJBM*. 2013;3(1): 29-31.
196. Tremolada G, Del Turco C, Lattanzio R, Maestroni S, Maestroni A, Bandello F, Zerbini G. The role of angiogenesis in the development of proliferative diabetic retinopathy: impact of intravitreal anti-VEGF treatment. *Exp Diabetes Res*. 2012; 2012:728325.
197. Rodanes Ajamil S, Leal Manzanas L, López Gálvez Mi. Prognostic factors and complications of vitrectomy in patients with advanced diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmolo*. 2014;92(Supp253).
198. Macedo M, Pessoa B, Ferreira N, Queiros P. Vitrectomy in Diabetic Retinopathy [Internet]. 2011 [cited Sep 2016]. Available from: <https://www.evrs.eu/vitrectomy-in-diabetic-retinopathy/>
199. Sharma YR, Pruthi A, Azad RV, Kumar A, Mannan R. Impact of early rise of intraocular pressure on visual outcome following diabetic vitrectomy. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59(1):37-40.
200. Grigorian RA, Castellarin A, Fagan R, Del Priore LV, Von Hagen S, Yarbin MA. Epiretinal membrane removal in diabetic eyes: comparison of viscodissection with conventional methods of membrane peeling. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:737-41.
201. Castellarin A, Grigorian R, Bhagat N, Del Priore L, Zarbin MA. Vitrectomy with silicone oil infusion in severe diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(3):318-21.
202. Teke MY, Balikoglu-Yilmaz M, Yuksekkaya P, Citirik M, Elgin U, Ozdal P, et al. Thirteen-Year Vitreoretinal Surgical Outcomes of 5,097 Cases from a Tertiary Referral Center in Turkey. *Ophthalmologica*. 2013;230(4):186-94.
203. Sato T, Morita S, Bando H, Sato S, Ikeda T, Emi K. Early vitreous hemorrhage after vitrectomy with preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2013;20(1):51-5.

204. Sharma S, Hariprasad SM, Mahmoud TH. Surgical management of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45:188-93.
205. Newman DK. Surgical management of the late complications of proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2010;24:441-49.
206. Yang CM, Su PY, Yeh PT, Chen MS. Combined rhegmatogenous and traction retinal detachment in proliferative diabetic retinopathy: Clinical manifestations and surgical outcome. *Can J Ophthalmol*. 2008;43:192-8.
207. Neffendorf JE, Gupta B, Williamson TH. Intraoperative complications of patients undergoing small-gauge and 20-gauge vitrectomy: a database study of 4,274 procedures. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(2):226-30.
208. Steel DH, Lotery AJ. Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye (Lond)*. 2013;27(Suppl 1):S1-21.
209. Celik E, Sever O, Horozoglu F, Yanyalı A. Segmentation and removal of fibrovascular membranes with high-speed 23 G transconjunctival sutureless vitrectomy, in severe proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:903-10.
210. Lee EJ, Dogramaci M, Williamson TH. Does unintentional macular translocation after retinal detachment repair influence visual outcome? Comment. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40(1):e126.
211. El Annan J, Carvounis PE. Current management of vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 2014;54(2):141-53.
212. Šarenac T. Savremeni principi lečenja dijabeteske retinopatije. *Med čas*. 2011; 45(3):27-31.
213. Guzey M, Müftüoğlu G. Pars Plana Vitrectomy for High Risk Severe Proliferative Diabetic Retinopathy: Anatomical and Functional Outcomes. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2001;1:31-8.
214. Helbig H, Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH. Rubeosis iridis after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:730-3.
215. Lemos JA, Carvakho R, Teixeira C, Martins JN, Menezes C, Coelho P et all. Pars Plana Vitrectomy in Proliferative Diabetic Retinopathy- Retrospective Analysis of Results and Complications. *Oftalmologia*. 2016;40:279-87.

216. Kwon JW, Jee D, La TY. Neovascular glaucoma after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(10):e6263.
217. Goto A, Inatani M, Inoue T, Awai-Kasaoka N, Takihara Y, Ito Y, et al. Frequency and risk factors for neovascular glaucoma after vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *J Glaucoma*. 2013;22(7):572-6.
218. Kobierzycka-Bala A, Niżankowska MH. Influence of retinal photocoagulation in patients with proliferative diabetic retinopathy on vitreous growth factor concentration. *Diabetologia Dośw Klin*. 2007;7(2):97-102.
219. Shinoda K, Ishida S, Kawashima S, Wakabayashi T, Uchita M, Matsuzaki T, Takayama M, Shinmura K, Yamada M. Clinical factors related to the aqueous levels of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2000;21(2):655-61.
220. Chen MS, Chang CC, Lin CP, Wang PC, Lin LR, Hou PK, Ho TC. Role of vascular endothelial growth factor in the breakdown of the blood-aqueous barrier after retinal laser photocoagulation in pigmented rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28(1):83-8.
221. Li JK, Wei F, Jin XH, Dai YM, Cui HS, Li YM. Changes in vitreous VEGF, bFGF and fibrosis in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(6):1202-6.
222. Chernykh VV, Varvarinsky EV, Smirnov EV, Chernykh DV, Trunov AN. Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(1):33-6.
223. Semeraro F, Cancarini A, Morescalchi F, Romano MR, dell'Omo R, Ruggeri G et al. Serum and intraocular concentrations of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in patients with type 2 diabetes and proliferative retinopathy. *Diabetes Metab*. 2014;40(6):445-51.
224. Yan M, Zhang Y, Zhao T, Jiang YR. Vascular Endothelial Growth Factor in Plasma and Vitreous Fluid of Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy Patients after Intravitreal Injection of Bevacizumab. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):307-13.
225. Singh K, Sandler S, Espes D. The Increased Circulating Plasma Levels of Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Type 1 Diabetes Do Not Correlate to Metabolic Control. *J Diabetes Res*. 2017;2017:6192896.

226. Baharivand N, Zarghami N, Panahi F, Dokht Ghafari MY, Mahdavi Fard A, Mohajeri A. Relationship between vitreous and serum vascular endothelial growth factor levels, control of diabetes and microalbuminuria in proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:185-91.
227. Zhang C, Wang H, Nie J, Wang F. Protective Factors in Diabetic Retinopathy: Focus on Blood-Retinal Barrier. *Discov Med* 18(98):105-112.
228. Jain A, Saxena S, Khanna VK, Shukla RK, Meyer CH. Status of serum VEGF and ICAM-1 and its association with external limiting membrane and inner segment-outer segment junction disruption in type 2 diabetes mellitus. *Mol Vis*. 2013;19:1760-8.
229. Paine S, Basu A, Mondal L, Sen A, Choudhuri S. Association of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor beta, and interferon gamma gene polymorphisms with proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Mol Vis*. 2012;18:2749-57.
230. Osaadon P, Fagan XJ, Lifshitz T, Levy J. A review of anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2014;28(5):510-20.
231. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1658-65.
232. Cintra LP, Costa RA, Ribeiro JA, Calucci D, Scott IU, Messias A, Jorge R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study): 1-year results. *Retina*. 2013;33(6):1109-16.
233. Ruszkowska-Ciastek B, Sokup A, Socha MW, Ruprecht Z, Hałas L, Góralczyk B et al. A preliminary evaluation of VEGF-A, VEGFR1 and VEGFR2 in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014;15(6):575-81.
234. Zhao LQ, Zhu H, Zhao PQ, Hu YQ. A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of vitrectomy with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for severe diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:1216-22.
235. Oshima Y, Shima C, Wakabayashi T, Kusaka S, Shiraga F, Ohji M, Tano Y. Microincision vitrectomy surgery and intravitreal bevacizumab as a surgical adjunct to treat diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology*. 2009;116(5):927-38.
236. Smith JM, Steel DHW. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity hemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic

- retinopathy. Cochrane Database Syst Rev. [Internet]. 2011 [cited 2016 Sept 11]; Issue 8. Art. No.: CD008214 DOI: 10.1002/14651858.CD008214.pub3
237. Moradian S, Ahmadieh H, Malihi M, Soheilian M, Dehghan MH, Azarmina M. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(12):1699-705.
238. Ferrara N. VEGF and Intraocular Neovascularization: From Discovery to Therapy. *Transl Vis Sci Technol.* 2016;5(2):10.
239. Salman AG. Intrasilicone bevacizumab injection for iris neovascularization after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res.* 2013;49(1):20-4.
240. Shen X, Chen Y, Wang Y, Yang L, Zhong Y. Intravitreal Ranibizumab Injection as an Adjuvant in the Treatment of Neovascular Glaucoma Accompanied by Vitreous Hemorrhage after Diabetic Vitrectomy. *J Ophthalmol.* 2016;2016:4108490
241. Lanzl I, Kotliar K. Can Anti-VEGF Injections Cause Glaucoma or Ocular Hypertension? *Klin Monbl Augenheilkd.* 2017;234(2):191-3.

## BIOGRAFIJA AUTORA

Faruk Nišić je rođen 22.09.1968 god. U Bijelom Polju – Crna Gora.  
Osnovnu školu i Gimnaziju završio je 1987. god. u Bijelom Polju.  
Diplomirao na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Sarajevu 1997. god.

Kao ljekar opšte prakse na mjestu šef Zdravstvene službe radio je u JU Gerontoški centar Sarajevo od 1997- 2003. god.

Specijalistički staž iz Oftalmologije završio je na Klinici za očne bolesti UKC Sarajevo.  
Specijalistički ispit položio 2002 god.

Od 2003 god je zaposlen na Klinici za očne bolesti UKC Sarajevo na radnim mjestima: ljekar specijalista na Odjelu za prednji očni segment i šef Kabineta za laser fotokoagulaciju, fluoresceinsku angiografiju i fotodokumentaciju. Od 2013 god. je zaposlen na radnom mjestu šef Odjela za povrede oka i operacione sale na Klinici za očne bolesti UKC Sarajevo.

Postdiplomski studij na Medicinskom Fakultetu u Sarajevu završio 2005 god.  
Magistrirao je 13.04.2012 god. na Medicinskom fakultetu u Sarajevu. Magistarska teza pod imenom „Značaj rane dijagnostike i laser fotokoagulacije dijabetičkog makularnog edema kroz evaluaciju vidne oštine i nalaza optičke koherentne tomografije“ - uža naučna oblast oftalmologija.

Počasno zvanje Primarijus dobio 2013 god.

## Izjava 1

### IZJAVA O AUTORSTVU

**Izjavljujem da je doktorska disertacija**

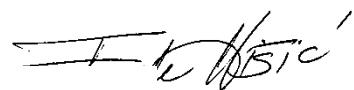
**"Uticaj vrijednosti vaskularnih endotelijalnih faktora rasta u staklastom tijelu na komplikacije pars plana vitrektomije kod proliferativne dijabetičke retinopatije"**

**"Effects of the vascular endothelial growth factors levels in corpus vitreous on pars plana vitrectomy complications in patients with proliferative diabetic retinopathy"**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cijelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci, novembar 2017.

Potpis doktoranta



## Izjava 2

**Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom**

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom

**"Uticaj vrijednosti vaskularnih endotelijalnih faktora rasta u staklastom tijelu na komplikacije pars plana vitrektomije kod proliferativne dijabetičke retinopatije"**

koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

Doktorsku disertaciju sa svim prilozima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštaju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo
2. Autorstvo-nekomercijalno
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade
- 4. Autorstvo - nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima**
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci, novembar 2017.

Potpis doktoranta



### **Izjava 3**

#### **Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije**

#### **doktorske disertacije**

Ime i prezime autora Faruk Nišić

Naslov rada **Uticaj vrijednosti vaskularnih endotelijalnih faktora rasta u staklastom tijelu na komplikacije pars plana vitrektomije kod proliferativne dijabetičke retinopatije**

Mentor Prof.dr Milka Mavija

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju sam predao za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci, novembar 2017.

Potpis doktoranta

