DEBLJINA SLOJA ŽIVČANIH VLAKANA MREŽNICE U BOLESNIKA LIJEČENIH MULTIPLIM INTRAVITREALNIM INJEKCIJAMA ANTI-VEGF-a (BEVACIZUMABA)

Kopić, Andrijana

Doctoral thesis / Disertacija

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:479501

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Andrijana Kopić

DEBLJINA SLOJA ŽIVČANIH VLAKANA MREŽNICE U BOLESNIKA LIJEČENIH MULTIPLIM INTRAVITREALNIM INJEKCIJAMA ANTI-VEGF-a (BEVACIZUMABA)

Doktorska disertacija

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Andrijana Kopić

DEBLJINA SLOJA ŽIVČANIH VLAKANA MREŽNICE U BOLESNIKA LIJEČENIH MULTIPLIM INTRAVITREALNIM INJEKCIJAMA ANTI-VEGF-a (BEVACIZUMABA)

Doktorska disertacija

Osijek, 2017.

Mentorica rada: doc. dr. sc. Dubravka Biuk, dr. med.

Komentor rada: doc. dr. sc. Josip Barać, dr. med.

Rad ima 80 listova

Sadržaj

1. Uvod 1

1.1. Senilna makularna degeneracija 1

1.1.1. Etiopatogeneza senilne makularne degeneracije 1

1.1.2. Klinička slika i dijagnoza senilne makularne degeneracije 2

1.1.3. Liječenje senilne makularne degeneracije 3

1.2. Dijabetička makulopatija 4

1.2.1. Etiopatogeneza dijabetičke makulopatije 5

1.2.2. Klinička slika i dijagnoza dijabetičke makulopatije 5

1.2.3. Liječenje dijabetičke makulopatije i retinalnih komplikacija dijabetesa 6

1.3. Primarni glaukom otvorenog kuta 6

1.3.1. Etiopatogeneza primarnog glaukoma otvorenog kuta 6

1.3.2. Klinička slika i dijagnoza primarnog glaukoma otvorenog kuta 7

1.3.3. Liječenje primarnog glaukoma otvorenog kuta 7

1.4. Terapija anti-VEGF-a u pacijenata oboljelih od eksudativne SMD ili dijabetičke makulopatije i primarnog glaukoma otvorenog kuta 7

2. Hipoteza 9

3. Ciljevi istraživanja 10

4. Ispitanici i metode 11

4.1. Ispitanici 11

4.2. Metode 12

4.2.1. Opći oftalmološki pregled 12

4.2.2. OCT snimanje debljine RNFL-a 13

4.2.3. Intravitrealna aplikacija bevacizumaba 14

4.2.4. Kontrolna skupina 15

4.2.5. Statistička analiza 15

5. Rezultati 16

5.1. Analiza rezultata za 1. skupinu ispitanika ARMD + POAG 16

5.1.1. Razdioba ispitanika za 1. skupinu ispitanika ARMD + POAG 16

5.1.2. Analiza razlika u prosječnoj debljini sloja živčanih mrežničnih vlakana PNO (ARMD + POAG, ispitivano oko) 17

5.1.3. Analiza razlika u debljini sloja živčanih mrežničnih vlakana PNO po kvadrantima (ARMD + POAG, ispitivano oko) 17

5.1.4. Analiza razlika u prosječnoj debljini sloja živčanih mrežničnih vlakana PNO (ARMD + POAG, kontrolno oko) 19
5.1.5. Analiza razlika u debljini sloja živčanih mrežničnih vlakana PNO po kvadrantima (ARMD + POAG, kontrolno oko) 19
5.1.6. Analiza razlika u prosječnoj debljini živčanih mrežničnih vlakana PNO između ispitivanog i kontrolnog oka za 1. skupinu ispitanika (ARMD + POAG) 21
5.1.7. Analiza razlika u debljini živčanih mrežničnih vlakana PNO između ispitivanog i kontrolnog oka za 1. skupinu ispitanika (ARMD + POAG) po kvadrantima 22
5.2. Analiza rezultata za 2. skupinu ispitanika DME + POAG 23
5.2.1. Razdioba ispitanika za 2. skupinu ispitanika DME + POAG 23
5.2.2. Analiza razlika u prosječnoj debljini sloja živčanih mrežničnih vlakana PNO (DME + POAG, ispitivano oko) 24
5.2.3. Analiza razlika u debljini sloja živčanih mrežničnih vlakana PNO po kvadrantima (DME + POAG, ispitivano oko) 25
5.2.4. Analiza razlika u prosječnoj debljini sloja živčanih mrežničnih vlakana PNO (DME + POAG, kontrolno oko) 26
5.2.5. Analiza razlika u debljini sloja živčanih mrežničnih vlakana PNO po kvadrantima (DME + POAG, kontrolno oko) 27
5.2.6. Analiza razlika u prosječnoj debljini živčanih mrežničnih vlakana PNO između ispitivanog i kontrolnog oka za 2. skupinu ispitanika (DME + POAG) 28
5.2.7. Analiza razlika u debljini živčanih mrežničnih vlakana PNO između ispitivanog i kontrolnog oka za 2. skupinu ispitanika (DME + POAG) po kvadrantima 30
5.3. Usporedba rezultata između 1. (ARMD + POAG) i 2. skupine ispitanika (DME + POAG) 30
5.4. Promjene vrijednosti očnog tlaka (mmHg) nakon intravitrealne aplikacije bevacizumaba kod 1. skupine ispitanika (ARMD + POAG) 32
5.4.1. Analiza vrijednosti očnog tlaka (ARMD + POAG – prvi dolazak) 33
5.4.2. Analiza vrijednosti očnog tlaka (ARMD + POAG – drugi dolazak) 34
5.4.3. Analiza vrijednosti očnog tlaka (ARMD + POAG – treći dolazak) 35
5.4.4. Analiza značajnosti razlika vrijednosti očnog tlaka (ARMD + POAG – četvrti dolazak) 36
5.5. Promjene vrijednosti očnog tlaka (mmHg) nakon intravitrealne aplikacije bevacizumaba kod 2. skupine ispitanika (DME+POAG) 37
5.5.1. Analiza vrijednosti očnog tlaka (DME + POAG – prvi dolazak) 38
5.5.2. Analiza vrijednosti očnog tlaka (DME + POAG – drugi dolazak) 39
5.5.3. Analiza vrijednosti očnog tlaka (DME + POAG – treći dolazak) 40
5.5.4. Analiza vrijednosti očnog tlaka (DME + POAG – četvrti dolazak) 41
5.5.5. Analiza vrijednosti očnog tlaka (DME + POAG – peti dolazak) 42
6. Rasprava 43
6.1. anti-VEGF i RNFL 44
6.2. Utjecaj bevacizumaba na RNFL ispitanika oboljelih od eksudativne SMD i POAG-a 45

6.3. Utjecaj bevacizumaba na RNFL ispitanika oboljelih od dijabetičke makulopatije i POAG-a ...46

6.4. Vrijednosti očnog tlaka nakon intravitrealne aplikacije bevacizumaba i njihov mogući utjecaj na debljinu RNFL-a u ispitanika 1. skupine ...47

6.5. Vrijednosti očnog tlaka nakon intravitrealne aplikacije bevacizumaba i njihov mogući utjecaj na debljinu RNFL-a u ispitanika 2. skupine ...48

6.6. Daljnje mogućnosti istraživanja i šire implikacije ...49

7. Zaključci ...50

8. Sažetak ...51

9. Summary...52

10. Literatura...53

11. Životopis...63

12. Prilozi ...66

Popis kratica rabljenih u tekstu

OCT – engl. *optical coherence tomography*

SD-OCT – engl. *spectral domain optical coherence tomography*

PNO – lat. *papilla n.optici*

RNFL – engl. *retinal nerve fiber layer*

POAG – engl. *primary open angle glaucoma*

SMD – senilna makularna degeneracija

CNV – engl. *choroidal neovascularization*

RPE – retinalni pigmentni epitel

PED – engl. *pigment epithelial detachment*

VEGF – engl. *vascular endothelial growth factor*

FAG – fluoresceinska angiografija

IOT – intraokularni tlak

AT – aplanacijska tonometrija

ARMD – engl. *age-related macular disease*

DME – engl. *diabetic macular edema*

Popis slika

Slika 4.1. Prikaz nalaza OCT debljine RNFL-a za oba oka jednog od ispitanika. Vidi se prikaz prosječne debljine RNFL-a PNO, kao i debljine RNFL-a (μm) po kvadrantima za oba oka...14
Slika 5.1. Aritmetičke sredine debljina živčanih vlakana za ispitivano oko za 1. skupinu (ARMD + POAG) po kvadrantima s 95 % pouzdanim intervalima, na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci 18
Slika 5.2. Aritmetičke sredine debljina živčanih vlakana za kontrolno oko za 1. skupinu (ARMD + POAG) po kvadrantima s 95 % pouzdanim intervalima, na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci 20
Slika 5.3. Aritmetičke sredine debljina živčanih vlakana (ARMD + POAG) ispitivanog i kontrolnog oka s 95 % pouzdanim intervalima, na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci 22
Slika 5.4. Aritmetičke sredine debljina živčanih vlakana (DME + POAG) ispitivanog oka po kvadrantima s 95 % pouzdanim intervalima, na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci.....26
Slika 5.5. Aritmetičke sredine debljina živčanih vlakana za kontrolno oko za 2. skupinu (DME + POAG) po kvadrantima s 95 % pouzdanim intervalima, na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci 28
Slika 5.6. Aritmetičke sredine debljina živčanih vlakana (DME + POAG) ispitivanog i kontrolnog oka s 95 % pouzdanim intervalima, na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci 29
Slika 5.7. Aritmetičke sredine debljina živčanih vlakana bolesnog oka (ARMD + POAG i DME + POAG) s 95 % pouzdanim intervalima, na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci 31
Slika 5.8. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (ARMD + POAG, prvi dolazak) 33
Slika 5.9. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (drugi dolazak) 34
Slika 5.10. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (treći dolazak) 35
Slika 5.11. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (četvrti dolazak) 36
Slika 5.12. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (prvi dolazak) 38
Slika 5.13. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (drugi dolazak) 39
Slika 5.14. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (treći dolazak) 40
Slika 5.15. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (četvrti dolazak) 41
Slika 5.16. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (peti dolazak).....42

Popis tablica

Tablica 5.1. Razdioba ispitanika prema spolu, starosti, ispitivanom oku i broju intravitrealnih aplikacija bevacizumaba za 1. skupinu ispitanika (ARMD + POAG) 16
Tablica 5.2. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa zavisnih uzoraka za 1. skupinu ispitanika (ARMD + POAG, ispitivano oko).....17
Tablica 5.3. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa zavisnih uzoraka za ispitivano oko (1. skupina ispitanika ARMD + POAG) po kvadrantima nakon 12 mjeseci....18
Tablica 5.4. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa zavisnih uzoraka za 1. skupinu ispitanika (ARMD + POAG, kontrolno oko).....19
Tablica 5.5. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa zavisnih uzoraka za kontrolno oko (1. skupina ispitanika ARMD + POAG) po kvadrantima nakon 12 mjeseci.....20
Tablica 5.6. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa kojim su analizirane razlike između prosječnih debljina živčanih vlakana ispitivanog i kontrolnog oka za 1. skupinu ispitanika (ARMD + POAG) 21
Tablica 5.7. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa kojim su analizirane razlike između debljina živčanih vlakana mrežnice ispitivanog i kontrolnog oka (ARMD + POAG) po kvadrantima na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci 23
Tablica 5.8. Razdioba ispitanika prema spolu, starosti, ispitivanom oku i broju intravitrealnih aplikacija bevacizumaba za 2. skupinu ispitanika (DME + POAG).....24
Tablica 5.9. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa zavisnih uzoraka za 2. skupinu ispitanika (DME + POAG, ispitivano oko).....24
Tablica 5.10. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa zavisnih uzoraka za ispitivano oko (2. skupina ispitanika DME + POAG) po kvadrantima nakon 12 mjeseci.....25
Tablica 5.11. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa zavisnih uzoraka za 2. skupinu ispitanika (DME + POAG, kontrolno oko) 26
Tablica 5.12. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa zavisnih uzoraka za kontrolno oko (2. skupina ispitanika DME + POAG) po kvadrantima nakon 12 mjeseci 27
Tablica 5.13. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa kojim su analizirane razlike između prosječnih debljina živčanih vlakana ispitivanog i kontrolnog oka za 2. skupinu ispitanika (DME + POAG) 29
Tablica 5.14. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa kojim su analizirane razlike između debljina živčanih vlakana mrežnice ispitivanog i kontrolnog oka (DME + POAG) po kvadrantima na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci 30
Tablica 5.15. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa kojim su analizirane razlike između prosječnih debljina živčanih vlakana ARMD + POAG i DME + POAG ispitivanog oka.....31
Tablica 5.16. Broj ispitanika i prosječne vrijednosti očnog tlaka kod svakog dolaska na intravitrealnu aplikaciju bevacizumaba za 1.skupinu ispitanika (ARMD + POAG).....32
Tablica 5.17. Broj ispitanika i prosječne vrijednosti očnog tlaka kod svakog dolaska na intravitrealnu aplikaciju bevacizumaba za 2. skupinu ispitanika (DME + POAG).....37

1. Uvod

1.1. Senilna makularna degeneracija

Senilna makularna degeneracija kronična je degenerativna bolest makule, te ujedno vodeći uzrok sljepoće ljudi starijih od 50 godina u razvijenim zemljama. Primjerice, u SAD-u uzrok je čak 54 % slučajeva teškog gubitka vida (1). Prema poznatoj Framinghamskoj studiji 6,4 % ljudi starih između 65 i 74 godine, te 19,7 % starijih od 75 godina imaju na fundusu neke znakove senilne makularne degeneracije (2). Incidencija bolesti raste s dobi, a procjenjuje se da pacijenti s jednim oboljelim okom imaju 50 % vjerojatnosti da obole i na drugo oko u periodu od 5 godina (1). Bolest se dijeli na dvije osnovne forme: 1. suha forma koja u kasnijim fazama najčešće prelazi u geografsku atrofiju i 2. vlažna, eksudativna ili neovaskularna forma karakterizirana stvaranjem korioidalnih neovaskularizacija (engl. *CNV – choroidal neovascularization*). Procjenjuje se da otprilike 85–90 % oboljelih boluje od suhe ili neeksudativne forme senilne makularne degeneracije, dok preostalih 10–15 % ima vlažnu ili eksudativnu formu senilne makularne degeneracije (3). Sama bolest uzrokovana je međudjelovanjem više čimbenika – genetskim nasljeđem, okolišnim čimbenicima i načinom života. Rizični faktori za oba tipa jesu: dob, bijela rasa, nasljeđe, pušenje, niska razina antioksidansa (vitamina C i E, luteina, zeaksantina) i cinka, te najvjerojatnije: arterijska hipertenzija, visoki unos masnoća i do sada slabije dokazani čimbenici: operacija mrene, šarenica plave boje, izloženost sunčevom zračenju i ženski spol (4 - 7).

1.1.1. Etiopatogeneza senilne makularne degeneracije

Etiologija bolesti unatoč visokoj prevalenciji i sve boljoj dijagnostici nije do kraja razjašnjena. U posljednje vrijeme sve su aktualnija genetska istraživanja koja pokušavaju dokazati povezanost mutacija određenih gena, okolišnih faktora i nastanka bolesti (8). Riječ je o složenom genskom poremećaju , te je od 2005. do sada identificirano preko 30 genskih lokusa koji su povezani s aktivacijom sustava komplementa, metabolizmom lipida, oksidativnim stresom i angiogenezom (9). U tom sustavu genetskih istraživanja najveći utjecaj imaju geni za komplement faktor H (CFH) (9 - 10), ali i geni koji kodiraju druge komponente komplementa – faktor B (BF), komponentu komplementa 2 (C2), komponentu komplementa 3 (C3) i komplement faktor I (CFI) (11, 12). Udruženi utjecaj mutacija triju gena: CFH Y402H, C3 i ARMS2 za različite komponente komplementa povećava rizik za

nastanak senilne makularne degeneracije za čak 76 % (13). Ta genetska istraživanja važna su zato što omogućuju da se ranim i relativno jednostavnim komercijalnim genetskim testiranjem osoba s visokim rizikom utvrdi osim rizika za obolijevanje i predviđanje uspješnosti djelovanja pojedinih lijekova.

Normalna funkcija fotoreceptora u makularnom području podrazumijeva zdrave strukture RPE, Bruchove membrane i korioideje. Starenje oka i makularnog područja već samo po sebi izaziva brojne promjene u makularnom području: smanjuju se gustoća i distribucija fotoreceptora, događaju se ultrastrukturalne promjene na razini pigmentnog epitela, te se mijenja i propada koriokapilaris (14, 15).

Stanice RPE razgrađuju i fagocitiraju vanjske dijelove fotoreceptora, hrane ih i ujedno služe kao zaštitna barijera od mogućih loših utjecaja iz korioideje. Ispod RPE leži Bruchova membrana, koja također ima zaštitnu ulogu. Druze kao najvažniji i prvi znak senilne makularne degeneracije nastaju na granici između sloja RPE i Bruchove membrane, a načinjene su od lipida (40 %) te raznih proteina.

Eksudativna forma senilne makularne degeneracije u patogenetskoj podlozi ima odvajanje retinalnog pigmentnog epitela od Bruchove membrane, te nakupljanje tekućine u tom prostoru (engl. *pigment epithelial detachment – PED*) (16). U kasnijim fazama, kao posljedica ishemije iz koriokapilarisa nastaju abnormalne krvne žile – korioidalne neovaskularizacije (engl. *choroidal neovascularizations – CNV*) posredstvom više izoformi vaskularnog endotelijalnog faktora (engl. *vascular endothelial growth factor – VEGF*) (17), te njihovim vezanjem za odgovarajuće receptore na endotelu. Abnormalne krvne žile prolaze kroz Bruchovu membranu, lako pucaju te često uzrokuju krvarenje, koje može biti preretinalno, subretinalno, vitrealno ili povezano s PED-om (18). Abnormalne krvne žile prate i fibroblasti koji također prolaze kroz Bruchovu membranu tvoreći zajedno fibrovaskularnu ploču. U kasnijim fazama dolazi do cikatrizacije, te u zadnjoj fazi bolesti imamo manje ili više opsežno ožiljno tkivo u makularnom području.

1.1.2. Klinička slika i dijagnoza senilne makularne degeneracije

U izgledu fundusa suhe forme dominiraju druze smještene u makuli, a ponekad i na srednjoj periferiji retine. Razlikujemo tvrde (manje, oštro ograničene), te meke (veće i nejasnih granica). Suha makularna degeneracija obično zahvaća asimetrično oba oka, a

karakterizira ju postupan gubitak vida. Na slici fundusa nalaze se druze, defekti lista retinalnog pigmentnog epitela, te tijekom vremena sve veće atrofično područje.

Dijagnoza se postavlja temeljem pregleda fundusa indirektnom nekontaktnom lupom ili oftalmoskopom, optičkom koherentnom tomografijom (engl. *optical coherent tomography – OCT*), OCT angiografijom te fluoresceinskom angiografijom (engl. *fluorescein angiography – FAG*) (19, 20).

U kliničkoj slici eksudativne senilne makulopatije imamo nagli pad centralne vidne oštrine ili jako zamućen centralni vid. Klinički se na fundusu vidi centralni edem, te nakupljanje (cijeđenje) tekućine u subretinalni, intraretinalni ili sub-RPE prostor ili krvarenje različitog opsega ili lokacije (preretinalno, subretinalno, vitrealno ili povezano s PED-om). U kasnijim fazama dolazi do cikatrizacije, što rezultira trajnim smanjenjem centralne vidne oštrine, te se manje kvalitetna slika stvara na drugim dijelovima retine – periferni vid očuvan je ukoliko nema drugih bolesti. Dijagnoza se postavlja pregledom fundusa, potvrđuje OCT-om, OCT- angiografijom ili FAG-om (3, 19, 20).

1.1.3. Liječenje senilne makularne degeneracije

Liječenje suhe forme senilne makularne degeneracije obuhvaća peroralno uzimanje antioksidansa (vitamin C + E + beta karoten + cink + bakar), te ksantofila (lutein + zeaksantin) i omega 3 masne kiseline kao profilakse prema smjernicama te korekciju eventualnih rizičnih faktora (pušenje, izlaganje sunčevom zračenju). U začecima je i laserski tretman, te eksperimentalna kirurgija, ali za sada svi oblici liječenja imaju slabe rezultate (21, 22).

Eksudativna senilna makularna degeneracija liječi se najučinkovitije intravitrealnom primjenom faktora anti-VEGF-a koji sprječavaju djelovanje VEGF-a na receptore, te napredovanje bolesti. U što se ranijoj fazi primijeni lijek, to je i očuvana vidna oštrina bolja nakon aplikacije lijeka, jer on sprječava progresiju bolesti.

Od anti-VEGF faktora najčešće je u uporabi bevacizumab (Avastin, Genentech, San Francisco, SAD). Bevacizumab je humanizirano rekombinantno monoklonalno IgG antitijelo koje veže i inhibira sve izoforme VEGF-a. Odobren je u liječenju kolorektalnog karcinoma, a kao *off-label* liječenje primjenjuje se u nizu indikacija u oftalmologiji: eksudativna senilna makulopatija (23, 24), dijabetička makulopatija (25), neovaskularni glaukom, retinopatija nedonoščadi (26, 27), pa čak i u liječenju nekih metastatskih karcinoma (28) te tromboza

retinalne vene (29). Njegova intravitrelna upotreba u oftalmologiji s iznimno dobrom kliničkom praksom traje posljednjih 13 godina. Nuspojave intravitrealne aplikacije bevacizumaba na oku jesu: ablacija retine, oštećenje leće, oštećenje retinalnog pigmentnog epitela (30), endoftalmitis (31), uveitis, te povišenje očnog tlaka (32, 33). Od sistemskih nuspojava po nekim studijama nešto je povećana incidencija moždanog udara (33). Nuspojave tog liječenja odnose se na samu intravitrealnu aplikaciju lijeka, dok sam bevacizumab nema značajnijih nuspojava i njegova je sistemska apsorpcija iznimno mala.

Liječenje se odvija tako da se početno apliciraju intravitrealno minimalno tri injekcije, svaka u razmaku od 4 do 6 tjedana, a nakon toga aplikacija se nastavlja prema različitim terapijskim protokolima. Osim bevacizumaba, koji i nije registriran za intravitrealnu upotrebu, postoje i protutijela koja se upotrebljavaju isključivo za intravitrealno liječenje oka: pegaptanib (Macugen, Eyetech, USA) (34), prvi lijek rabljen za tu namjenu, te ranibizumab (Lucentis, Genentech, San Francisco, USA) (35) i aflibercept (Eylea, Bayer, Germany) (36) sada već često u kliničkoj primjeni. Osim tih lijekova, u tijeku su brojna ispitivanja za novije anti-VEGF agense i potencijalne lijekove za intravitrealnu primjenu u svrhu liječenja makularnih bolesti.

Do sada provedena istraživanja govore da nema značajnije razlike u kliničkim rezultatima liječenja, ali je cijena ranibizumaba i aflibercepta na tržištu u odnosu na bevacizumab značajno viša (37). Aplikacija bevacizumaba odvija se u operativnoj sali, strogo poštujući pravila asepse. Prethodno se područje oka opere povidon jodidom, koji se prije aplikacije ukapa u spojničnu vreću. Lijek se aplicira iglom 27-gaugea okomito na skleru polaganom aplikacijom intravitrealno (38).

1.2. Dijabetička makulopatija

Dijabetička makulopatija javlja se najčešće u sklopu dijabetičke retinopatije, a obuhvaća kliničku sliku retinopatije smještene centralno, u makuli. Ubraja se u najčešće komplikacije šećerne bolesti na oku. Prema dosadašnjim istraživanjima, najvažniji su faktor rizika trajanje bolesti i starost pacijenta. To vrijedi za oba tipa dijabetesa, dijabetes tipa I i dijabetes tipa II. Prema epidemiološkim studijama, nakon 20 godina trajanja bolesti, čak 90 % oboljelih i više imat će neki stupanj promjena na retini kao komplikaciju dijabetesa. Kod dijabetesa tipa I komplikacije se vrlo rijetko javljaju do 5 godina od postavljanja dijagnoze, a nakon toga javljaju se sa starenjem jednako kao i kod dijabetesa tipa II (39).

1.2.1. Etiopatogeneza dijabetičke makulopatije

Promjene na retini uzrokovane dijabetesom ubrajaju se u mikrovaskulopatije. Smatra se da dulja izloženost hiperglikemiji dovodi do staničnog endotelnog oštećenja čemu prethode brojna fiziološka i biokemijska oštećenja. Patogeneza obuhvaća oštećenje i zadebljanje bazalne membrane, gubitak pericita i proliferaciju endotela, što dovodi do kapilarne okluzije i retinalne ishemije. Nakon toga dolazi do sloma endotelne barijere i curenja tekućine u makularno područje te nastanka edema.

Postoji više faktora koji u tom procesu imaju ulogu: povećana agregacija trombocita i eritrocita, povišena koncentracija serumskih lipida, ishemija koja vodi do pojačanog stvaranja i lučenja više izoformi VEGF-a, te na kraju stvaranje neovaskularizacija. Kao i u eksudativne makulopatije, i ovdje VEGF ima vjerojatno najvažniju ulogu (40, 41).

1.2.2. Klinička slika i dijagnoza dijabetičke makulopatije

U kliničkoj slici dijabetičke retinopatije javljaju se mikroaneurizme, točkasta i mrljasta krvarenja i tvrdi lipidni eksudati po retini. Promjene, ukoliko napreduju, prelaze iz neproliferativne u tzv. proliferativnu dijabetičku retinopatiju koja osim tih promjena ima i neovaskularizacije, te proliferacije fibroznog tkiva koje ukoliko se ne liječe dovode do sljepoće.

Dijabetički makularni edem može se javiti u bilo kojoj fazi dijabetičke retinopatije i smješten je u makuli. Razlikujemo fokalni i difuzni dijabetički makularni edem. Fokalni je karakteriziran propuštanjem tekućine iz specifičnih i ograničenih kapilarnih područja, dok difuzni edem nastaje zbog curenja tekućine iz većeg područja i sloma retinalno-krvne barijere. Te vrste edema najbolje se razlikuju FAG-om (42, 43).

U oba slučaja dolazi do naglog ili postupnog smanjenja centralne vidne oštrine, ponekad samo zamućenog centralnog vida. Ukoliko nema druge retinalne patologije, periferni vid ostaje uglavnom očuvan.

Dijagnoza se postavlja pregledom fundusa oftalmoskopom ili indirektnom nekontaktnom lupom, OCT-om i FAG-om, a u novije vrijeme i OCT-angiografijom. Te dijagnostičke metode u pravilu pomažu u klasifikaciji bolesti i odluci o daljnjem liječenju (44).

1.2.3. Liječenje dijabetičke makulopatije i retinalnih komplikacija dijabetesa

Prevencija komplikacija dijabetesa podrazumijeva promjenu stila života, kontrolu glukoze u krvi, arterijske hipertenzije i koncentracije lipida u krvi, kontrolu tjelesne težine i indeksa tjelesne mase te prestanak pušenja.

Liječenje obuhvaća lasersku fotokoagulaciju i intravitrealnu aplikaciju anti-VEGF-a ili triamcinolona (45). Uz razvoj tehnologije, za makularno područje preporučuje se takozvana upotreba mikropulsnog lasera koji ne ostavlja vidljive pečate i samim time ne narušava centralnu vidnu oštrinu (46). Novije studije i smjernice za liječenje dijabetičkog makularnog edema promoviraju intravitrealnu aplikaciju anti-VEGF faktora ispred laserske fotokoagulacije.

1.3. Primarni glaukom otvorenog kuta

Primarni glaukom otvorenog kuta je kronična sporonapredujuća optikoneuropatija – bolest koja svojom progresijom dovodi do gubitka vidnog polja. Smanjuje se periferni vid, a ostaje očuvana centralna vidna oštrina. Jedan od najvažnijih rizičnih faktora dostupnih za praćenje bolesti jest povišen očni tlak, a osim toga u rizične faktore ubrajaju se i rasa, smanjena centralna kornealna debljina, pozitivna obiteljska anamneza i genetsko nasljeđe, miopija i vaskularne bolesti (47).

Inače razlikujemo i više vrsta glaukoma – primarni koji nastaje kao osnovna bolest i sekundarni koji nastaje zbog nekog drugog stanja oka. Primarni glaukom može biti otvorenog, zatvorenog kuta, normaltension glaukom, PEX glaukom i neovaskularni glaukom. Sekundarni glaukom može biti otvorenog, zatvorenog kuta, upalni (često u sklopu uveitisa), fakolitički, fakomorfni i traumatski (48, 49). Vrlo ih je važno diferencijalno dijagnostički razlikovati, kako bi se mogli adekvatno pratiti i liječiti.

1.3.1. Etiopatogeneza primarnog glaukoma otvorenog kuta

Iako su brojne studije iz područja glaukoma aktualne, ostaje nejasan točan mehanizam nastanka glaukomskog oštećenja *papille n. optici* (lat. *PNO*) i specifičnih ispada vidnog polja. Smatra se da važnu ulogu u nastanku tog oštećenja imaju direktno mehaničko oštećenje retinalnih živčanih vlakana, možda i dok prolaze kroz *laminu cribrosu*, te ishemijsko

oštećenje, vjerojatno nastalo zbog kompresije krvnih žila koje opskrbljuju PNO. Oba tipa oštećenja vjerojatno dovode do smanjenja opskrbe kisikom i hranjivim tvarima te otežanog uklanjanja produkata metabolizma.

1.3.2. Klinička slika i dijagnoza primarnog glaukoma otvorenog kuta

Primarni glaukom otvornog kuta najčešće nema simptome, i u početnim fazama ne uzrokuje smanjenje vidne oštrine niti pacijentima uzrokuje bol. Otkriva se najčešće slučajno, na oftalmološkom pregledu, mjerenjem intraokularnog tlaka i pregledom fundusa. Ukoliko pacijent ima glaukom, imat će najčešće i povišen cup/disc omjer papile vidnog živca te će biti upućen na daljnju dijagnostiku. Ona obuhvaća gonioskopski pregled kojim se utvrđuje stupanj otvorenosti kuta prednje očne sobice, određivanje debljine sloja retinalnih živčanih vlakana (engl. *RNFL – retinal nerve fiber layer*) na OCT-u, te ispitivanje najčešće kompjutoriziranje perimetrije, koja će otkriti specifične ispade vidnog polja. Stanjenje debljine RNFL-a pojavit će se prije perimetrijskih ispada vidnog polja.

Tek rezultatima svih tih dijagnostičkih metoda postavlja se dijagnoza primarnog glaukoma otvorenog kuta i uvodi se terapija. Osim dijagnoze, važno je diferencijalno dijagnostički isključiti druge moguće vrste glaukoma, te potencijalne neurološke i vaskularne bolesti koje također mogu dovesti do stanjenja RNFL-a i ispada vidnog polja.

1.3.3. Liječenje primarnog glaukoma otvorenog kuta

Liječenje primarnog glaukoma otvorenog kuta najčešće započinje medikamentoznim topičkim preparatima, a ukoliko se ne postigne zadovoljavajuće sniženje očnog tlaka i spriječi progresija bolesti, koristi se i lasersko te kirurško liječenje glaukoma.

1.4. Terapija anti-VEGF-a u pacijenata oboljelih od eksudativne SMD ili dijabetičke makulopatije i primarnog glaukoma otvorenog kuta

U pacijenata koji istovremeno imaju dijagnozu eksudativne senilne makularne degeneracije ili dijabetičke makulopatije i POAG-a u opasnosti su i centralna vidna oštrina, ali i periferni vid. Mehanizam kojim bi anti-VEGF mogao uzrokovati dodatno stanjenje sloja živčanih vlakana mrežnice dvojak je. Prvi je pojačana ishemija sprječavanjem angiogeneze, a

drugi pikovi očnoga tlaka pri intravitrealnoj aplikaciji bevacizumaba (50, 51). U glaukomskih pacijenata s eksudativnom senilnom makularnom degeneracijom i dijabetičkom makulopatijom važno je utvrditi jesu li ti pikovi očnog tlaka veći nego kod drugih skupina pacijenata, te je li višestrukom i dugotrajnom aplikacijom bevacizumaba došlo do dodatnog stanjenja RNFL-a.

Budući da VEGF stvaranjem novih krvnih žila djeluje neuroprotektivno sprječavajući ishemiju, postavlja se pitanje je li primjena anti-VEGF-a neurotoksična na sloj živčanih vlakana mrežnice (52). Dosadašnje eksperimentalne studije na životinjama pokazale su da nije, a klinička ispitivanja djelomično su to potvrdila (53, 54). Do sada izvedene studije pokazuju da intravitrealna aplikacija bevacizumaba ne dovodi do dodatnog stanjenja RNFL-a, dok istraživanja s ranibizumabom govore u prilog tome da bi on ipak mogao imati utjecaj na RNFL (55).

VEGF je angiogeni i neurotropni faktor, te se upravo supresijom neurotropnih citokina može objasniti teoretski dodatno stanjenje RNFL-a. Nadalje, poznato je da intravitrealna aplikacija lijekova dovodi ponekad do najčešće tranzitornog povećanja IOT-a. Upravo su u skupini bolesnika s primarnim glaukomom otvorenog kuta takvi višestruki pikovi povišenog očnog tlaka potencijalno opasni, te mogu dovesti dugoročno do dodatnog stanjenja RNFL-a.

Do sada provedene studije koje su se bavile utjecajem bevacizumaba i anti-VEGF-a na RNFL uglavnom su učinjene na pacijentima s eksudativnom senilnom makulopatijom, a mali broj na pacijentima s dijabetičkom makulopatijom i okluzijom vene. Dijabetička makulopatija i okluzija vene ujedno su bolesti koje u svojoj patogenezi hipoksijom mogu dodatno utjecati na RNFL. Sve dosadašnje studije isključivale su pacijente koji uz osnovnu dijagnozu zbog koje primaju bevacizumab imaju glaukomsku bolest, te je nejasno djeluje li bevacizumab na stanjenje RNFL-a u pacijenata s primarnim glaukomom otvorenog kuta više negoli u onih koji nemaju tu dijagnozu.

2. Hipoteza

Dugotrajna terapija eksudativne senilne makularne degeneracije i dijabetičke makulopatije s intravitrealnim injekcijama bevacizumaba u oboljelih od glaukoma ne dovodi do stanjenja sloja živčanih vlakana retine unatoč oscilacijama intraokularnog tlaka.

3. Ciljevi istraživanja

Ciljevi ovoga istraživanja jesu:

1. Determinirati učinak multiplih injekcija bevacizumaba na debljinu sloja živčanih vlakana mrežnice u promatranim skupinama pacijenata.
2. Utvrditi razlike u debljini sloja živčanih vlakana mrežnice u ispitivanim skupinama pacijenata.
3. Usporediti oscilacije IOT-a kod intravitrealne aplikacije bevacizumaba i njegov međusobni odnos na debljinu sloja živčanih vlakana mrežnice.
4. Utvrditi utječe li veći broj injekcija bevacizumaba od tri na veće stanjenje RNFL-a.

4. Ispitanici i metode

4.1. Ispitanici

Ovo prospektivno istraživanje u cijelosti je provedeno na Zavodu za oftalmologiju KBC-a Osijek tijekom 2015. i 2016. godine. U studiju je uključeno 60-ak redovnih pacijenata iz ambulante za stražnji segment oka starijih od 18 godina, obaju spolova, koji su podijeljeni u dvije skupine, a koji bi i inače bili liječeni višestrukom intravitrealnom aplikacijom bevacizumaba zbog svoje osnovne bolesti:

1. skupina – ispitanici oboljeli od eksudativne senilne makularne degeneracije i primarnog glaukoma otvorenog kuta
2. skupina – ispitanici oboljeli od dijabetičke makulopatije i primarnog glaukoma otvorenog kuta.

Kontrolnu skupinu činilo je prateće oko ispitivanih skupina pacijenata u koje prije studije ili za vrijeme njezina trajanja nije bio apliciran bevacizumab, a koje ima iste fiziološke uvjete kao i oko tretirano lijekom (primarni glaukom otvorenog kuta, dijabetes, čimbenici koji su doveli do senilne makularne degeneracije koja sama po sebi ne utječe na debljinu sloja živčanih vlakana mrežnice).

Incidencija pacijenata oboljelih istovremeno od primarnog glaukoma otvorenog kuta i dijabetičke makulopatije ili eksudativne senilne makularne degeneracije ujedno je i limitirajući čimbenik za broj pacijenata u tim skupinama ispitanika.

Kriteriji za isključivanje ispitanika iz istraživanja bili su sljedeći: u istraživanje nisu bili uključeni pacijenti koji imaju druga patološka stanja na oku – uznapredovale katarakte, glaukomski pacijenti s nereguliranim vrijednostima IOT-a, pacijenti koji su ambliopi, glaukomski pacijenti s cup/disc omjerom većim od 0,8, pacijenti koji imaju smanjenu transparenciju rožnice zbog distrofičnih i degenerativnih promjena, pacijenti sa zamućenjem drugih medija (prednja očna sobica, vitreus) zbog nemogućnosti snimanja OCT-a, ispitanici koji su bili podvrgnuti laserskom retinološkom tretmanu za vrijeme trajanja studije, ispitanici s vitrektomiziranim očima te ispitanici kojima je prije ili za vrijeme trajanja studije utvrđena potreba obostrane aplikacije anti-VEGF-a zbog osnovne bolesti.

Svim je ispitanicima pri naručivanju za aplikaciju bevacizumaba, uz obavijest za ispitanike o istraživanju, uručen i poseban formular kojim se informira pacijenta o vrsti terapije, načinu izvođenja tog zahvata, općim rizicima zahvata, uspješnosti liječenja i načinu ponašanja pacijenta u ranom postaplikacijskom periodu (Prilog 1.), a koji se rutinski uručuje

svakom pacijentu pri naručivanju na aplikaciju bevacizumaba na Zavodu za oftalmologiju. Svi ispitanici potpisali su informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju (Prilog 2.).

Svi ispitanici dobili su odobrenje Povjerenstva za lijekove za *off-label* intravitrealnu terapiju bevacizumabom što je također standardna procedura pri naručivanju pacijenata za tu vrstu terapije.

4.2. Metode

4.2.1. Opći oftalmološki pregled

Dijagnoza i uključivanje ispitanika u istraživanje postavljeni su općim oftalmološkim pregledom te snimanjem OCT-a makularnog područja (Copernicus HR, Optopol, Poljska) kako bi se utvrdilo postojanje osnovne makularne patologije. Ispitanici oboljeli od dijabetičke makulopatije u sklopu dijagnostičke obrade imali su i snimanje fluoresceinskom angiografijom (Visupac FF450, Zeiss) radi procjene stupnja retinalne ishemije i odluke o načinu liječenja te skupine pacijenata.

Svim ispitanicima s dijagnosticiranim bolestima i naručenima za intravitrealnu aplikaciju bevacizumaba kod prijema je uzeta detaljna osobna i oftalmološka anamneza, određena je vidna oštrina na Snellenovim optotipovima, izmjeren očni tlak metodom aplanacijske tonometrije po Goldmannu te učinjen pregled na procjepnoj svjetiljci Haag Streit (USA and Reliance, Medical products 3535 Kings Mills road Mason, Ohio 45040-2303).
Također je učinjen pregled očne pozadine indirektnom nekontaktnom lupom, a navedeni su podaci evidentirani u povijest bolesti.

Dijagnoza i uključivanje ispitanika u istraživanje postavljeni su općim oftalmološkim pregledom, te snimanjem OCT-a makularnog područja (Copernicus HR, Optopol, Poljska) kako bi se utvrdilo postojanje osnovne makularne patologije. Ispitanici oboljeli od dijabetičke makulopatije u sklopu dijagnostičke obrade imali su i snimanje fluoresceinskom angiografijom (Visupac FF450, Zeiss) radi procjene stupnja retinalne ishemije i odluke o načinu liječenja te skupine pacijenata.

Svi ispitanici u sklopu postavljanja dijagnoze primarnog glaukoma otvorenog kuta imali su gonioskopski pregled i procjenu otvorenosti kuta prednje očne sobice, pahimetrijski nalaz debljine rožnice, te nalaz kompjutorizirane perimetrije (Zeiss Humphrey Field Analyzer HFA3).

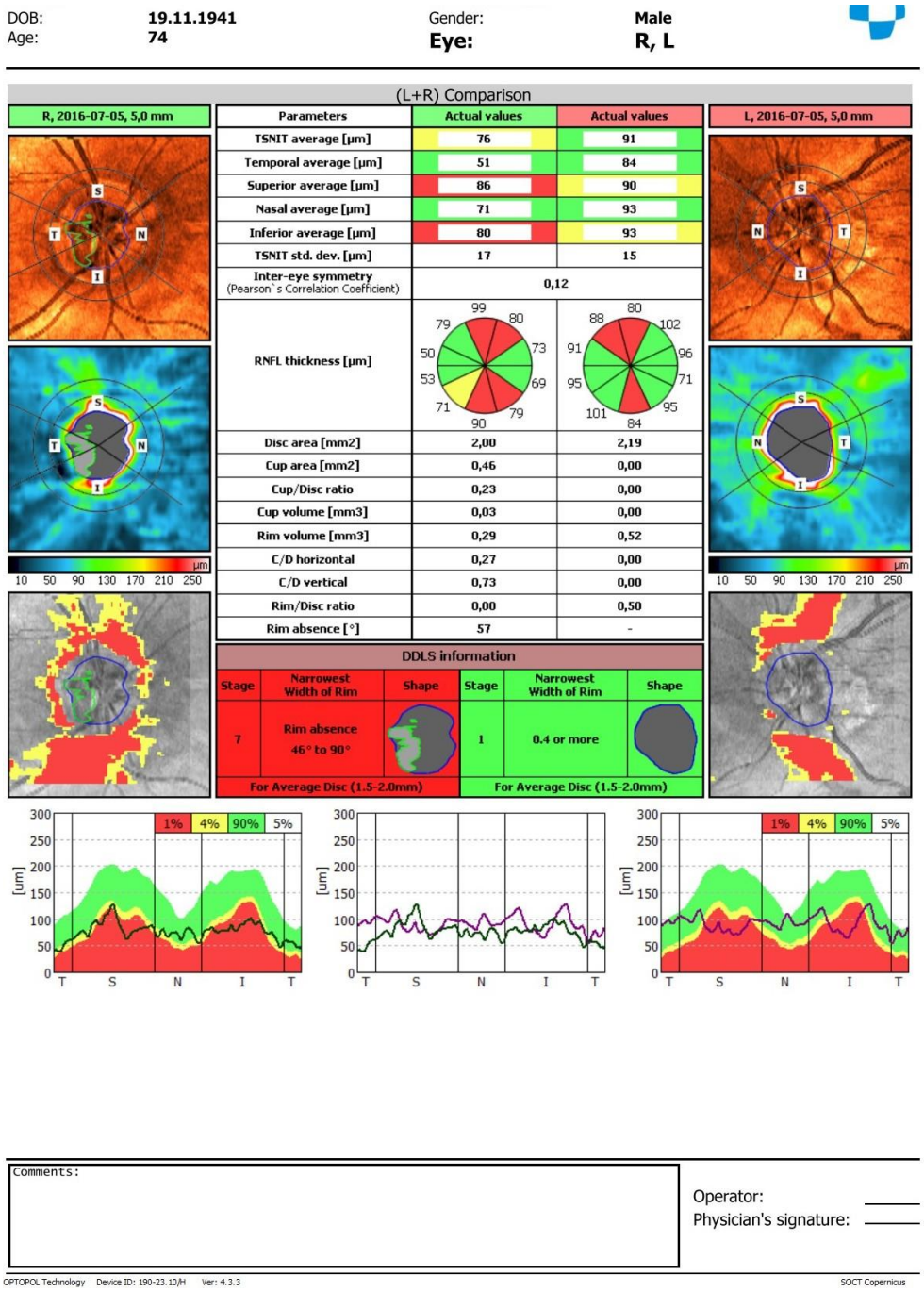
Pregled na procjepnoj svjetiljci, te pregled očne pozadine nekontaktnom lupom učinjen je svim ispitanicima pri svakom dolasku na aplikaciju lijeka. Također je izmjeren očni

tlak metodom aplanacijske tonometrije po Goldmannu svim ispitanicima prije aplikacije, pola sata nakon intravitrealne aplikacije bevacizumaba, 24 sata, te 7 dana nakon intravitrealne aplikacije lijeka.

4.2.2. OCT snimanje debljine RNFL-a

Svakom ispitaniku učinjeno je snimanje debljine RNFL-a PNO optičkom koherentnom tomografijom – OCT (Copernicus HR, Optopol) prije te 1 (jedan), 3 (tri), 6 (šest) i 12 (dvanaest) mjeseci nakon intravitrealne aplikacije bevacizumaba, pri čemu su pacijenti primili bevacizumab minimalno četiri puta. Svim ispitanicima učinjeno je snimanje OCT PNO i mjerenje debljine sloja živčanih vlakana mrežnice u području PNO prosječno, te po kvadrantima (gornji, donji, temporalni te nazalni). Ispis nalaza jednog od ispitanika prikazan je na slici 4.1.

OCT uređaj rabljen za to snimanje je Copernicus Optopol, Poljska. Riječ je o SD-OCT (engl. *spectral domain OCT*) uređaju koji ima svjetlosnu diodu od 840 nm, brzinu snimanja 25 000 skenova u sekundi, aksijalnu rezoluciju od 6 mikrona te transverzalnu rezoluciju od 12 mikrona.



Slika 4.1. Prikaz nalaza OCT debljine RNFL-a za oba oka jednog od ispitanika. Vidi se prikaz prosječne debljine RNFL-a PNO, kao i debljine RNFL-a (µm) po kvadrantima za oba oka.

4.2.3. Intravitrealna aplikacija bevacizumaba

Svim ispitanicima u sklopu liječenja osnovne bolesti apliciran je intravitrealno bevacizumab u dozi 1,25 mg u minimalno četiri navrata svakih 4 do 6 tjedana, a nekima i više. Intravitrealna aplikacija lijeka provedena je u aseptičnim uvjetima u operacijskoj sali, injekcijom sterilnom iglom 3–4 mm od limbusa u donjem temporalnom kvadrantu bulbarne

spojnice u kapljičnoj anesteziji tetrakainskim kapima ukapanim u spojničnu vrećicu prije i tijekom zahvata. Intravitrealnu aplikaciju lijeka svaki je puta svim ispitanicima davao isti oftalmolog.

Aseptička priprema prije zahvata obuhvatila je svaki puta pranje operacijskog polja 10 % betadin jodidom (Betadin, Alkaloid Skoplje) i ispiranjem spojnične vrećice 5 % otopinom betadin jodida u trajanju od minimalno 60 sekundi. Nakon intravitrealne aplikacije također je spojnična vrećica isprana 5 % otopinom betadin jodida, te je oko zatvoreno tupferom.

Pojedinačna doza bevacizumaba pripremljena je svaki puta u aseptičkoj komori bolničke ljekarne što je standardni protokol za intravitrealnu primjenu navedenog lijeka. Apliciran je lijek bevacizumab u dozi 1,25 mg u 0,05 ml volumena.

4.2.4. Kontrolna skupina

Pri svakoj aplikaciji bevacizumaba u liječeno oko, na pratećem oku također je učinjen oftalmološki pregled na procjepnoj svjetiljci, pregled očne pozadine indirektnom nekontaktnom lupom, mjerenje očnog tlaka aplanacijskom tonometrijom po Goldmannu, te je kao i za ispitivanu skupinu očiju učinjeno snimanje debljine RNFL-a PNO u istim vremenskim intervalima kao i na ispitivanoj skupini očiju.

4.2.5. Statistička analiza

U analizi podataka rabljene su metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Sa svrhom ispitivanja značajnosti razlika u debljini živčanih vlakana na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci, unutar istih skupina, primijenjen je t-test zavisnih uzoraka. U analizi razlika u prosječnim debljinama živčanih vlakana između pacijenata i kontrolne skupine (bolesno i kontrolno oko) rabljen je t-test za nezavisne uzorke. Aritmetičke sredine debljina živčanih vlakana s 95 % pouzdanim intervalima prikazane su i grafički. Statistički značajnim smatrane su u analizi razlike potvrđene na razini $p < 0,05$.

5. Rezultati

5.1. Analiza rezultata za 1. skupinu ispitanika ARMD + POAG

5.1.1. Razdioba ispitanika za 1. skupinu ispitanika ARMD + POAG

U istraživanje je u prvoj skupini (ARMD + POAG) bilo uključeno 30 ispitanika. Ispitanici su bili prosječno stari 67,37 godina sa standardnom devijacijom 11,93 godine. Najmlađem ispitaniku bilo je 29, a najstarijem 84 godine. Prema medijanu, polovica ispitanika imala je 68,5 godina ili manje, a druga polovica 68,5 godina ili više. Bilo je ukupno 12 muških i 18 ženskih ispitanika. Tijekom ispitivanog razdoblja od 12 mjeseci prosječno su primili 6,27 injekcija bevacizumaba intravitrealno. Rezultati razdiobe za 1. skupinu ispitivanih očiju prikazani su u tablici 5.1.

Tablica 5.1. Razdioba ispitanika prema spolu, starosti, ispitivanom oku i broju intravitrealnih aplikacija bevacizumaba za 1. skupinu ispitanika (ARMD + POAG)

Obilježje	**Broj ispitanika**	**Postotak**
Spol		
Muški	12	40,0
Ženski	18	60,0
Dobna skupina		
29 – 55	4	13,3
56 – 70	13	43,3
71 – 84	13	43,3
Ispitivano oko		
Lijevo	16	53,3
Desno	14	46,7
Broj aplikacija bevacizumaba		
4	1	3,3
5	5	16,7
6	11	36,7
7	11	36,7
8	2	6,7

5.1.2. Analiza razlika u prosječnoj debljini sloja živčanih mrežničnih vlakana PNO (ARMD + POAG, ispitivano oko)

Prema rezultatima t-testa za zavisne uzorke, prosječna debljina živčanih vlakana mrežnice (ARMD + POAG) ispitivanog oka nakon 12 mjeseci statistički je značajno manja nego na početku aplikacije, te se nakon 12 mjeseci smanjila za prosječno 1,07 μm. Rezultati t-testa za ovu skupinu ispitanika prikazani su u tablici 5.2.

Tablica 5.2. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa zavisnih uzoraka za 1. skupinu ispitanika (ARMD + POAG, ispitivano oko)

	Vrijeme	Aritmetička sredina (μm)	Standardna devijacija (μm)	Razlika (μm)	t	*p*
ARMD+POAG	0. mjesec	77,27	12,48	1,07	8,449	0,000*
	12. mjesec	76,20	12,53			

* Statistički značajno na razini $p < 0,05$

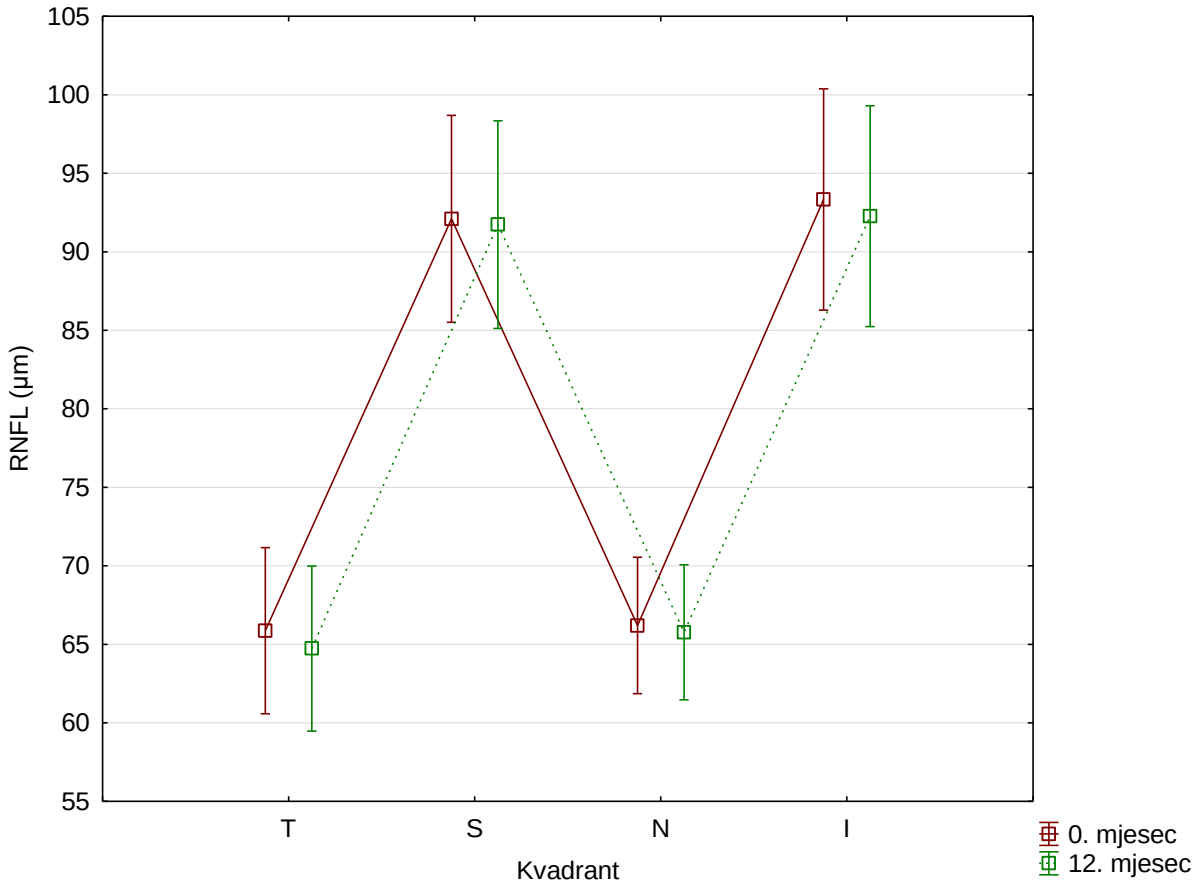
5.1.3. Analiza razlika u debljini sloja živčanih mrežničnih vlakana PNO po kvadrantima (ARMD + POAG, ispitivano oko)

Prema rezultatima t-testa za zavisne uzorke, prosječna debljina živčanih vlakana u svim kvadrantima: temporalnom (T), nazalnom (N), donjem (I), te gornjem (S) za ispitivano oko u 1. skupini ispitanika (ARMD + POAG) nakon 12 mjeseci statistički je značajno manja nego na početku aplikacije. Najveće je smanjenje debljine RNFL-a izmjereno nakon 12 mjeseci u temporalnom (T) kvadrantu za 1,13 μm, a najmanje u gornjem (S) kvadrantu za 0,37 μm. Rezultati ove analize prikazani su u tablici 5.3. te na slici 5.1.

Tablica 5.3. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa zavisnih uzoraka za ispitivano oko (1. skupina ispitanika ARMD + POAG) po kvadrantima nakon 12 mjeseci

Kvadrant	Vrijeme	Aritmetička sredina (µm)	Standardna devijacija (µm)	Razlika (µm)	t	*p*
T	0. mjesec	65,86	14,17	1,13	9,109	0,000*
	12. mjesec	64,73	14,08			
S	0. mjesec	92,10	17,64	0,37	3,612	0,001*
	12. mjesec	91,73	17,71			
N	0. mjesec	66,20	11,64	0,43	4,176	0,000*
	12. mjesec	65,77	11,53			
I	0. mjesec	93,33	18,88	1,06	7,443	0,000*
	12. mjesec	92,27	18,83			

* Statistički značajno na razini $p < 0,05$



Slika 5.1. Aritmetičke sredine debljina živčanih vlakana za ispitivano oko za 1. skupinu (ARMD + POAG) po kvadrantima s 95 % pouzdanim intervalima, na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci

5.1.4. Analiza razlika u prosječnoj debljini sloja živčanih mrežničnih vlakana PNO (ARMD + POAG, kontrolno oko)

Prema rezultatima t-testa za zavisne uzorke, prosječna debljina živčanih vlakana mrežnice PNO za 1. skupinu ispitanika kontrolnog oka (ARMD + POAG) nakon 12 mjeseci statistički je značajno manja nego na početku aplikacije, te se nakon 12 mjeseci prosječno smanjila za 1,43 μm. Rezultati su prikazani u tablici 5.4.

Tablica 5.4. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa zavisnih uzoraka za 1. skupinu ispitanika (ARMD + POAG, kontrolno oko)

	Vrijeme	Aritmetička sredina (μm)	Standardna devijacija (μm)	Razlika (μm)	t	*p*
ARMD+POAG	0. mjesec	76,46	16,40	1,43	10,785	0,000*
	12. mjesec	75,03	16,39			

* Statistički značajno na razini $p < 0,05$

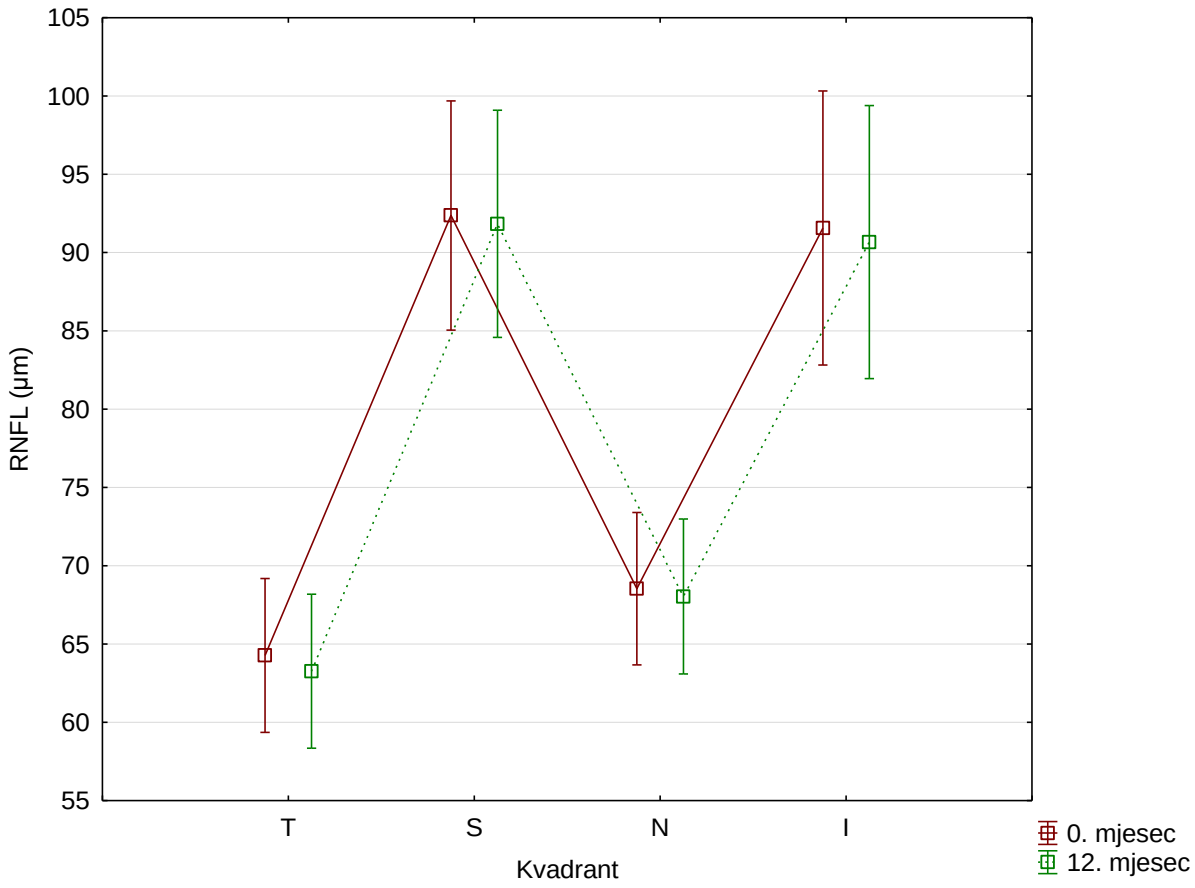
5.1.5. Analiza razlika u debljini sloja živčanih mrežničnih vlakana PNO po kvadrantima (ARMD + POAG, kontrolno oko)

Prema rezultatima t-testa za zavisne uzorke, prosječna debljina živčanih vlakana u svim kvadrantima: temporalnom (T), nazalnom (N), donjem (I), te gornjem (S) za ispitivano oko u 1. skupini ispitanika (ARMD + POAG) nakon 12 mjeseci statistički je značajno manja nego na početku aplikacije. Najveće je smanjenje debljine RNFL-a izmjereno nakon 12 mjeseci u temporalnom (T) kvadrantu za 1,00 μm, a najmanje u nazalnom (N) kvadrantu za 0,50 μm. Rezultati ove analize prikazani su u tablici 5.5. te na slici 5.2.

Tablica 5.5. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa zavisnih uzoraka za kontrolno oko (1. skupina ispitanika ARMD + POAG) po kvadrantima nakon 12 mjeseci

Kvadrant	Vrijeme	Aritmetička sredina (µm)	Standardna devijacija (µm)	Razlika (µm)	t	*p*
T	0. mjesec	64,27	13,16	1,00	6,021	0,000*
	12. mjesec	63,27	13,17			
S	0. mjesec	92,36	19,60	0,53	2,719	0,011*
	12. mjesec	91,83	19,43			
N	0. mjesec	68,53	13,04	0,50	3,042	0,005*
	12. mjesec	68,03	13,25			
I	0. mjesec	91,57	23,43	0,90	5,137	0,000*
	12. mjesec	90,67	23,34			

* Statistički značajno na razini $p < 0,05$



Slika 5.2. Aritmetičke sredine debljina živčanih vlakana za kontrolno oko za 1. skupinu (ARMD + POAG) po kvadrantima s 95 % pouzdanim intervalima, na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci

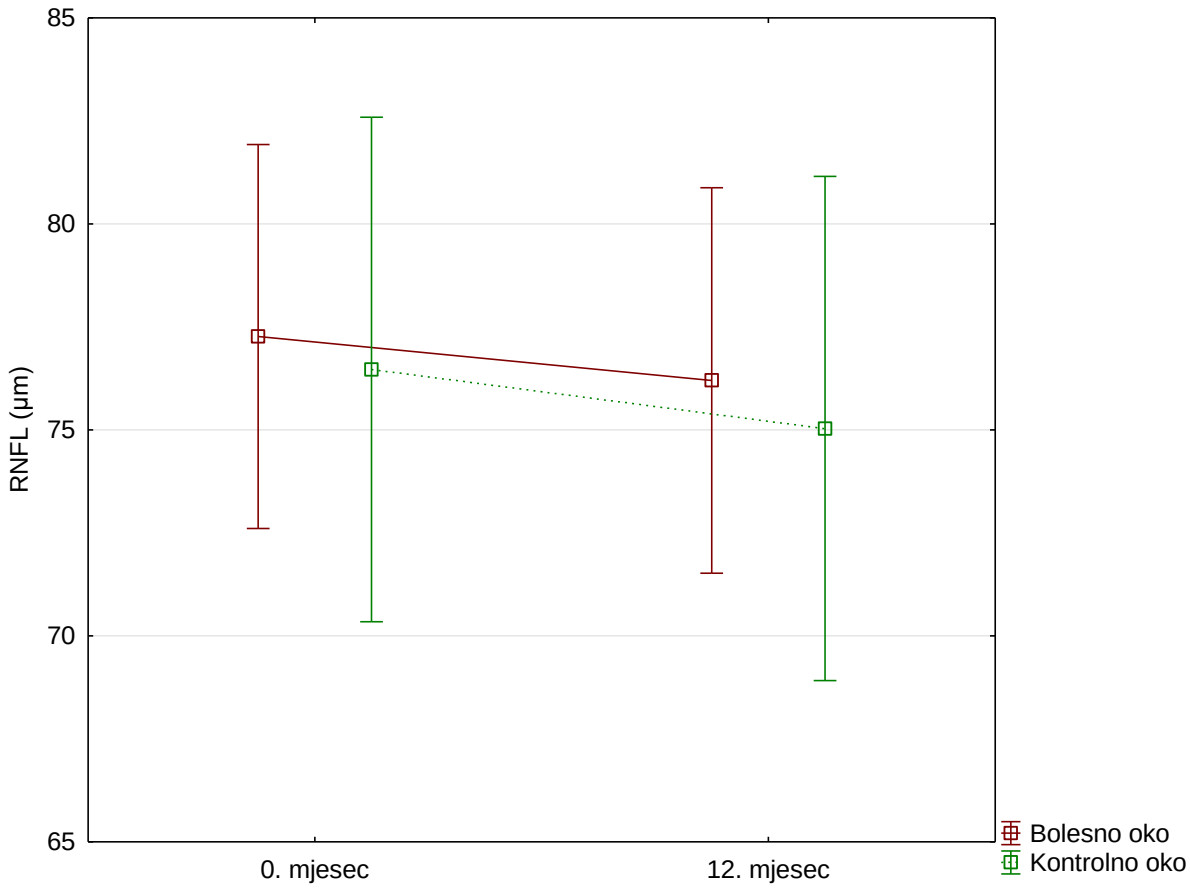
5.1.6. Analiza razlika u prosječnoj debljini živčanih mrežničnih vlakana PNO između ispitivanog i kontrolnog oka za 1. skupinu ispitanika (ARMD + POAG)

Prema rezultatima t-testa, razlike u prosječnim debljinama živčanih vlakana ispitivanog i kontrolnog oka (ARMD + POAG), na početku aplikacije, kao i nakon 12 mjeseci, nisu statistički značajne. Rezultati ove analize prikazani su u tablici 5.6. te na slici 5.3.

Tablica 5.6. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa kojim su analizirane razlike između prosječnih debljina živčanih vlakana ispitivanog i kontrolnog oka za 1. skupinu ispitanika (ARMD + POAG)

Vrijeme	Oko	Aritmetička sredina (μm)	Standardna devijacija (μm)	Razlika (μm)	t	*p*
0. mjesec	Ispitivano	77,27	12,48	0,81	0,213	0,832
	Kontrolno	76,46	16,40			
12. mjesec	Ispitivano	76,20	12,53	1,17	0,310	0,758
	Kontrolno	75,03	16,39			

* Statistički značajno na razini $p < 0,05$



Slika 5.3. Aritmetičke sredine debljina živčanih vlakana (ARMD + POAG) ispitivanog i kontrolnog oka s 95 % pouzdanim intervalima, na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci

5.1.7. Analiza razlika u debljini živčanih mrežničnih vlakana PNO između ispitivanog i kontrolnog oka za 1. skupinu ispitanika (ARMD + POAG) po kvadrantima

Prema rezultatima t-testa, nijedna razlika u debljinama živčanih vlakana ispitivanog i kontrolnog oka (ARMD + POAG) po kvadrantima na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci nije statistički značajna. Analiza je pokazana u tablici 5.7.

Tablica 5.7. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa kojim su analizirane razlike između debljina živčanih vlakana mrežnice ispitivanog i kontrolnog oka (ARMD + POAG) po kvadrantima na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci

Kvadrant	Vrijeme	Oko	Aritmetička sredina (μm)	Standardna devijacija (μm)	Razlika (μm)	t	*p*
T	0. mjesec	Ispitivano	65,86	14,17	1,59	0,453	0,652
		Kontrolno	64,27	13,16			
	12. mjesec	Ispitivano	64,73	14,08	1,46	0,417	0,678
		Kontrolno	63,27	13,17			
S	0. mjesec	Ispitivano	92,10	17,64	-0,26	-0,055	0,956
		Kontrolno	92,36	19,60			
	12. mjesec	Ispitivano	91,73	17,71	-0,10	-0,021	0,983
		Kontrolno	91,83	19,43			
N	0. mjesec	Ispitivano	66,20	11,64	-2,33	-0,731	0,468
		Kontrolno	68,53	13,04			
	12. mjesec	Ispitivano	65,77	11,53	-2,26	-0,707	0,482
		Kontrolno	68,03	13,25			
I	0. mjesec	Ispitivano	93,33	18,88	1,76	0,322	0,749
		Kontrolno	91,57	23,43			
	12. mjesec	Ispitivano	92,27	18,83	1,60	0,292	0,771
		Kontrolno	90,67	23,34			

* Statistički značajno na razini $p < 0,05$

5.2. Analiza rezultata za 2. skupinu ispitanika DME + POAG

5.2.1. Razdioba ispitanika za 2. skupinu ispitanika DME + POAG

U istraživanje je u drugoj skupini (DME + POAG) bilo uključeno 30 ispitanika. Ispitanici su bili prosječno stari 64,5 godina sa standardnom devijacijom 11,22 godine. Najmlađem ispitaniku bila je 41 godina, a najstarijem 84 godine. Prema medijanu, polovica ispitanika imala je 64,5 godina ili manje, a druga polovica 64,5 godina ili više. Bilo je ukupno 13 muških i 17 ženskih ispitanika. Tijekom ispitivanog razdoblja od 12 mjeseci prosječno su primili 6,5 injekcija bevacizumaba intravitrealno. Rezultati razdiobe za 2. skupinu ispitivanih očiju prikazani su u tablici 5.8.

Tablica 5.8. Razdioba ispitanika prema spolu, starosti, ispitivanom oku i broju intravitrealnih aplikacija bevacizumaba za 2. skupinu ispitanika (DME + POAG)

Obilježje	**Broj ispitanika**	**Postotak**
Spol		
Muški	13	43,3
Ženski	17	56,7
Dobna skupina		
41 – 55	6	20,0
56 – 70	16	53,3
71 – 84	8	26,7
Ispitivano oko		
Lijevo	11	36,7
Desno	19	63,3
Broj aplikacija bevacizumaba		
5	3	10,0
6	13	43,3
7	10	33,3
8	4	13,3

5.2.2. Analiza razlika u prosječnoj debljini sloja živčanih mrežničnih vlakana PNO (DME + POAG, ispitivano oko)

Prema rezultatima t-testa za zavisne uzorke, prosječna debljina živčanih vlakana (DME + POAG) ispitivanog oka nakon 12 mjeseci statistički je značajno manja nego na početku aplikacije, te se nakon 12 mjeseci smanjila za prosječno 3,80 μm. Rezultati t-testa za ovu skupinu ispitanika prikazani su u tablici 5.9.

Tablica 5.9. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa zavisnih uzoraka za 2. skupinu ispitanika (DME + POAG, ispitivano oko)

	Vrijeme	Aritmetička sredina (μm)	Standardna devijacija (μm)	Razlika (μm)	t	*p*
DME+POAG	0. mjesec	84,90	16,41	3,80	15,726	0,000*
	12. mjesec	81,10	16,08			

* Statistički značajno na razini $p < 0,05$

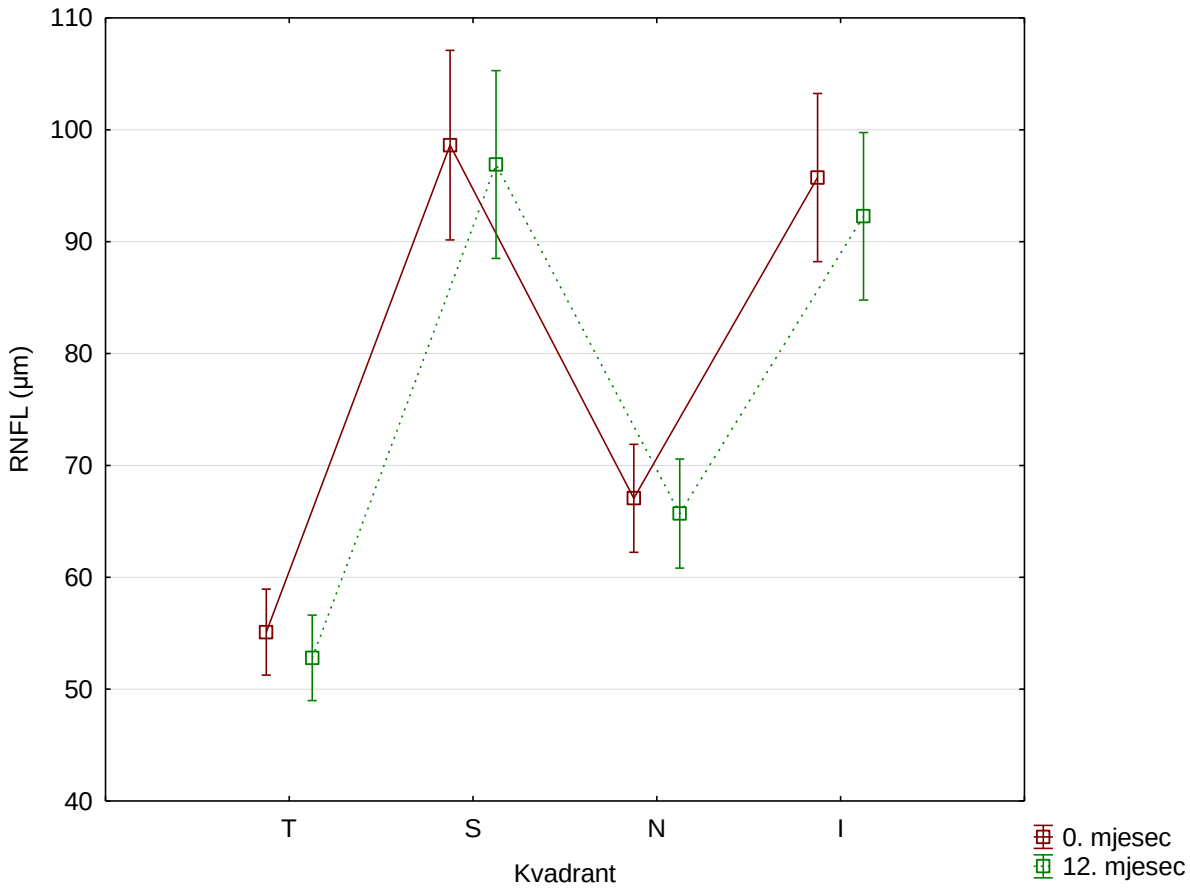
5.2.3. Analiza razlika u debljini sloja živčanih mrežničnih vlakana PNO po kvadrantima (DME + POAG, ispitivano oko)

Prema rezultatima t-testa za zavisne uzorke, prosječna debljina živčanih vlakana u svim kvadrantima: temporalnom (T), nazalnom (N), donjem (I), te gornjem (S) za ispitivano oko u 1. skupini ispitanika (DME + POAG) nakon 12 mjeseci statistički je značajno manja nego na početku aplikacije. Najveće je smanjenje debljine RNFL-a izmjereno nakon 12 mjeseci u donjem (I) kvadrantu za 3,46 μm, a najmanje u nazalnom (N) kvadrantu za 1,37 μm. Rezultati ove analize prikazani su u tablici 5.10. te na slici 5.4.

Tablica 5.10. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa zavisnih uzoraka za ispitivano oko (2. skupina ispitanika DME + POAG) po kvadrantima nakon 12 mjeseci

Kvadrant	Vrijeme	Aritmetička sredina (μm)	Standardna devijacija (μm)	Razlika (μm)	t	*p*
T	0. mjesec	55,10	10,29	2,30	12,752	0,000*
	12. mjesec	52,80	10,22			
S	0. mjesec	98,63	22,69	1,73	7,901	0,000*
	12. mjesec	96,90	22,48			
N	0. mjesec	67,07	12,92	1,37	2,700	0,011*
	12. mjesec	65,70	13,05			
I	0. mjesec	95,73	20,13	3,46	12,268	0,000*
	12. mjesec	92,27	20,05			

* Statistički značajno na razini $p < 0,05$



Slika 5.4. Aritmetičke sredine debljina živčanih vlakana (DME + POAG) ispitivanog oka po kvadrantima s 95 % pouzdanim intervalima, na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci

5.2.4. Analiza razlika u prosječnoj debljini sloja živčanih mrežničnih vlakana PNO (DME + POAG, kontrolno oko)

Prema rezultatima t-testa za zavisne uzorke, prosječna debljina živčanih vlakana mrežnice PNO za 2. skupinu ispitanika kontrolnog oka (DME + POAG) nakon 12 mjeseci statistički je značajno manja nego na početku aplikacije, te se nakon 12 mjeseci prosječno smanjila za 2,27 µm. Rezultati su prikazani u tablici 5.11.

Tablica 5.11. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa zavisnih uzoraka za 2. skupinu ispitanika (DME + POAG, kontrolno oko)

	Vrijeme	Aritmetička sredina (µm)	Standardna devijacija (µm)	Razlika (µm)	t	*p*
DME+POAG	0. mjesec	92,30	13,60	2,27	9,663	0,000*
	12. mjesec	90,03	13,52			

* Statistički značajno na razini $p < 0,05$

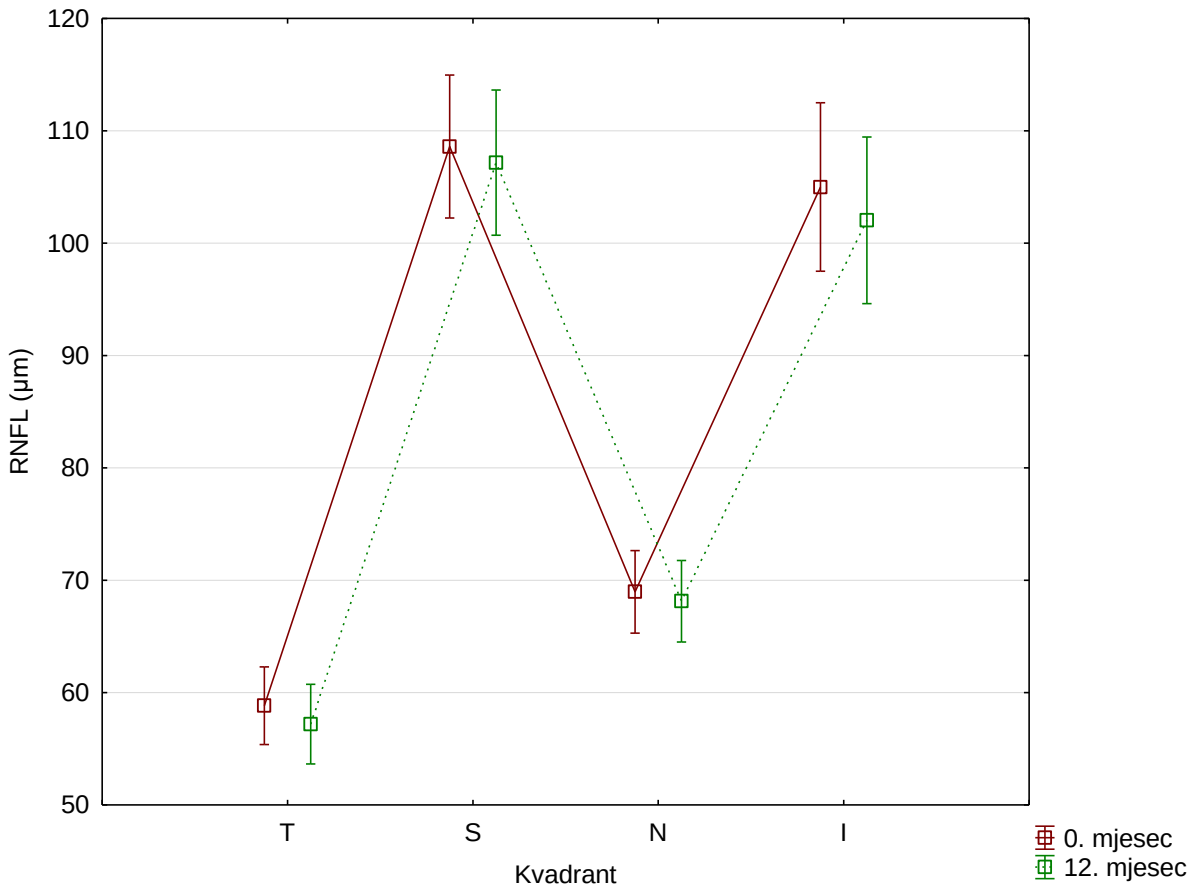
5.2.5. Analiza razlika u debljini sloja živčanih mrežničnih vlakana PNO po kvadrantima (DME + POAG, kontrolno oko)

Prema rezultatima t-testa za zavisne uzorke, prosječna debljina živčanih vlakana u svim kvadrantima: temporalnom (T), nazalnom (N), donjem (I), te gornjem (S) za ispitivano oko u 1. skupini ispitanika (ARMD + POAG) nakon 12 mjeseci statistički je značajno manja nego na početku aplikacije. Najveće je smanjenje debljine RNFL-a izmjereno nakon 12 mjeseci u donjem (I) kvadrantu za 2,97 μm, a najmanje u nazalnom (N) kvadrantu za 0,83 μm. Rezultati ove analize prikazani su u tablici 5.12. te na slici 5.5.

Tablica 5.12. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa zavisnih uzoraka za kontrolno oko (2. skupina ispitanika DME + POAG) po kvadrantima nakon 12 mjeseci

Kvadrant	Vrijeme	Aritmetička sredina (μm)	Standardna devijacija (μm)	Razlika (μm)	t	*p*
T	0. mjesec	58,83	9,25	1,63	7,350	0,000*
	12. mjesec	57,20	9,49			
S	0. mjesec	108,60	17,04	1,43	6,738	0,000*
	12. mjesec	107,17	17,31			
N	0. mjesec	68,96	9,84	0,83	4,805	0,000*
	12. mjesec	68,13	9,72			
I	0. mjesec	105,00	20,09	2,97	2,423	0,000*
	12. mjesec	102,03	19,87			

* Statistički značajno na razini $p < 0,05$



Slika 5.5. Aritmetičke sredine debljina živčanih vlakana za kontrolno oko za 2. skupinu (DME + POAG) po kvadrantima s 95 % pouzdanim intervalima, na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci

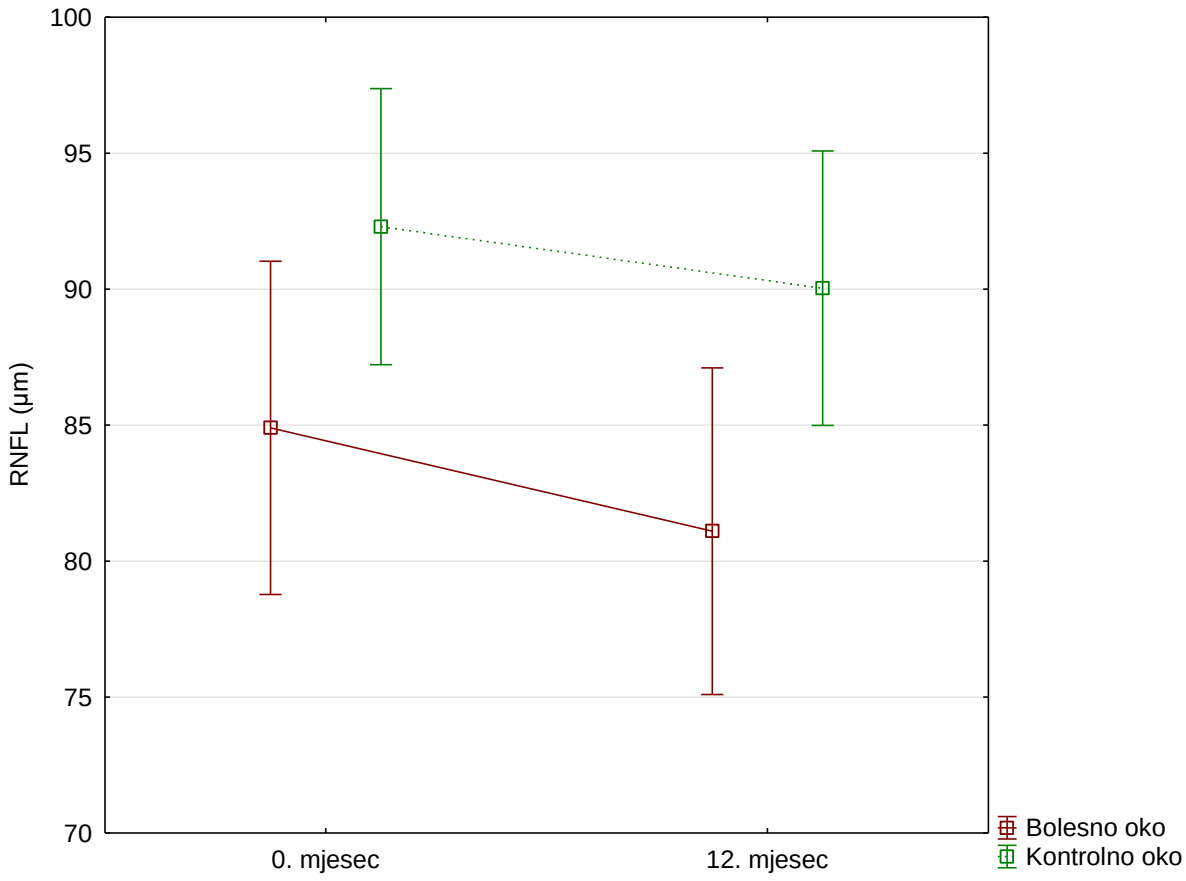
5.2.6. Analiza razlika u prosječnoj debljini živčanih mrežničnih vlakana PNO između ispitivanog i kontrolnog oka za 2. skupinu ispitanika (DME + POAG)

Prema rezultatima t-testa, razlike u prosječnim debljinama živčanih vlakana ispitivanog i kontrolnog oka (DME + POAG), na početku aplikacije nisu, a nakon 12 mjeseci jesu statistički značajne. Rezultati ove analize prikazani su u tablici 5.13. te na slici 5.6.

Tablica 5.13. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa kojim su analizirane razlike između prosječnih debljina živčanih vlakana ispitivanog i kontrolnog oka za 2. skupinu ispitanika (DME + POAG)

Vrijeme	Oko	Aritmetička sredina (µm)	Standardna devijacija (µm)	Razlika (µm)	t	*p*
0. mjesec	Ispitivano	84,90	16,41	-7,40	-1,902	0,062
	Kontrolno	92,30	13,60			
12. mjesec	Ispitivano	81,10	16,08	-8,93	-2,329	0,023*
	Kontrolno	90,03	13,52			

* Statistički značajno na razini $p < 0,05$



Slika 5.6. Aritmetičke sredine debljina živčanih vlakana (DME + POAG) ispitivanog i kontrolnog oka s 95 % pouzdanim intervalima, na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci

5.2.7. Analiza razlika u debljini živčanih mrežničnih vlakana PNO između ispitivanog i kontrolnog oka za 2. skupinu ispitanika (DME + POAG) po kvadrantima

Prema rezultatima t-testa, nijedna razlika u debljinama živčanih vlakana ispitivanog i kontrolnog oka (DME + POAG) po kvadrantima na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci nije statistički značajna. Analiza je pokazana u tablici 5.14.

Tablica 5.14. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa kojim su analizirane razlike između debljina živčanih vlakana mrežnice ispitivanog i kontrolnog oka (DME + POAG) po kvadrantima na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci

Kvadrant	Vrijeme	Oko	Aritmetička sredina (μm)	Standardna devijacija (μm)	Razlika (μm)	t	*p*
T	0. mjesec	Ispitivano	55,10	10,29	-3,73	-1,477	0,145
		Kontrolno	58,83	9,25			
	12. mjesec	Ispitivano	52,80	10,22	-4,40	-1,728	0,089
		Kontrolno	57,20	9,49			
S	0. mjesec	Ispitivano	98,63	22,69	-9,97	-1,924	0,059
		Kontrolno	108,60	17,04			
	12. mjesec	Ispitivano	96,90	22,48	-10,27	-1,982	0,052
		Kontrolno	107,17	17,31			
N	0. mjesec	Ispitivano	67,07	12,92	-1,89	-0,641	0,524
		Kontrolno	68,96	9,84			
	12. mjesec	Ispitivano	65,70	13,05	-2,43	-0,819	0,416
		Kontrolno	68,13	9,72			
I	0. mjesec	Ispitivano	95,73	20,13	-9,27	-1,785	0,080
		Kontrolno	105,00	20,09			
	12. mjesec	Ispitivano	92,27	20,05	-9,76	-1,895	0,063
		Kontrolno	102,03	19,87			

* Statistički značajno na razini $p < 0,05$

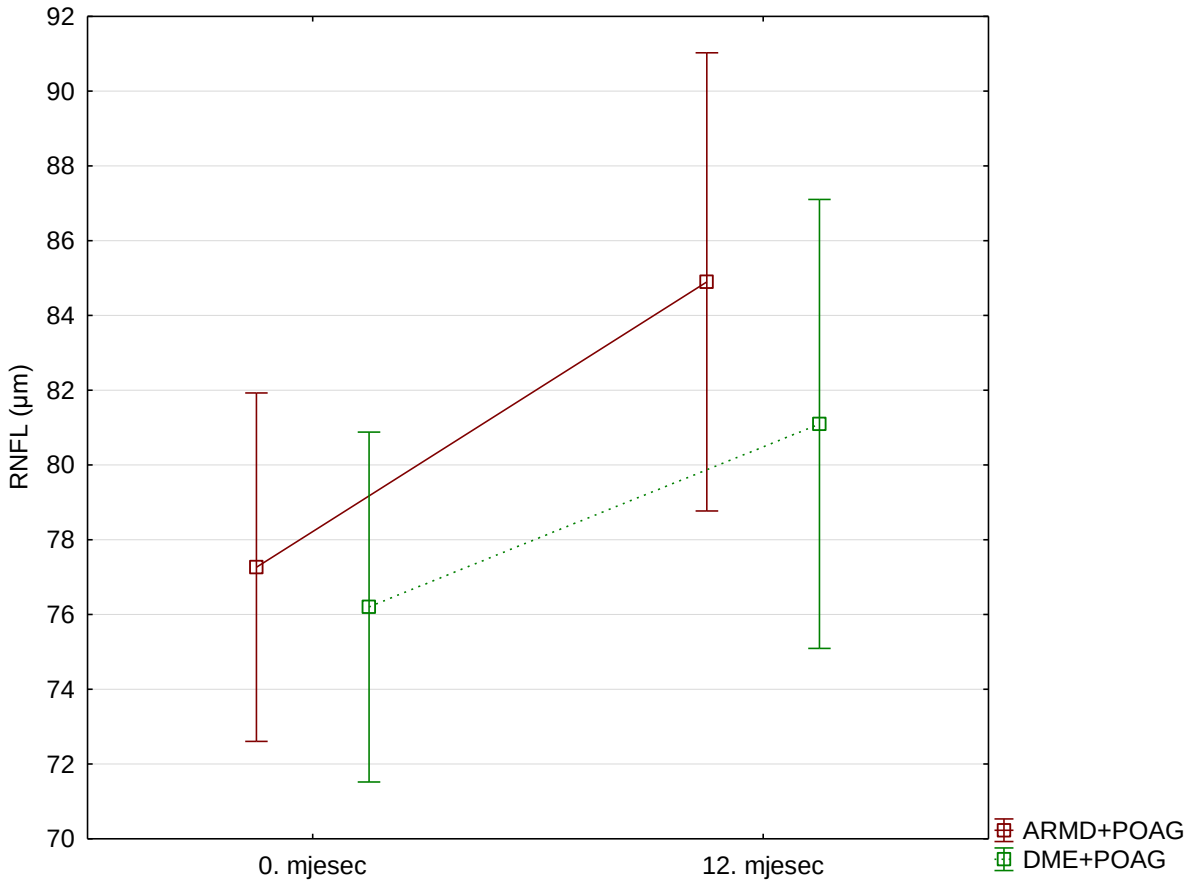
5.3. Usporedba rezultata između 1. (ARMD + POAG) i 2. skupine ispitanika (DME + POAG)

Prema rezultatima t-testa, prosječna debljina živčanih vlakana ARMD + POAG ispitivanog oka na početku aplikacije bila je statistički značajno manja od prosječne debljine živčanih vlakana DME + POAG ispitivanog oka. Nakon 12 mjeseci, razlika u prosječnim debljinama živčanih vlakana ARMD + POAG i DME + POAG bolesnog oka nije statistički značajna. Rezultati su prikazani u tablici 5.15. i na slici 5.7.

Tablica 5.15. Deskriptivni statistički pokazatelji i rezultati t-testa kojim su analizirane razlike između prosječnih debljina živčanih vlakana ARMD + POAG i DME + POAG ispitivanog oka

Vrijeme	Skupina	Aritmetička sredina (µm)	Standardna devijacija (µm)	Razlika (µm)	t	*p*
0. mjesec	ARMD+POAG	77,27	12,48	-7,63	-2,028	0,047*
	DME+POAG	84,90	16,41			
12. mjesec	ARMD+POAG	76,20	12,53	-4,90	-1,316	0,193
	DME+POAG	81,10	16,08			

* Statistički značajno na razini $p < 0,05$



Slika 5.7. Aritmetičke sredine debljina živčanih vlakana bolesnog oka (ARMD + POAG i DME + POAG) s 95 % pouzdanim intervalima, na početku aplikacije i nakon 12 mjeseci

5.4. Promjene vrijednosti očnog tlaka (mmHg) nakon intravitrealne aplikacije bevacizumaba kod 1. skupine ispitanika (ARMD + POAG)

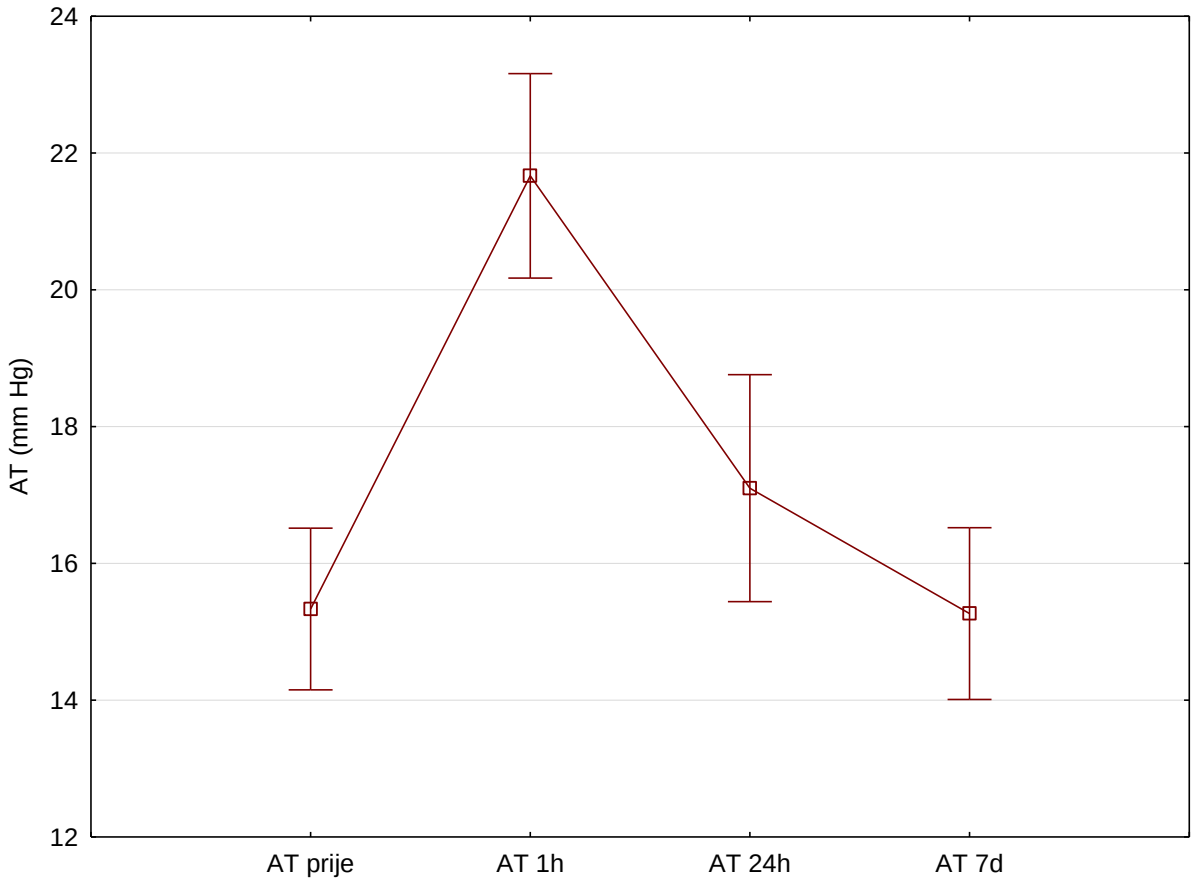
Tablica 5.16. Broj ispitanika i prosječne vrijednosti očnog tlaka kod svakog dolaska na intravitrealnu aplikaciju bevacizumaba za 1.skupinu ispitanika (ARMD + POAG)

Dolazak	Broj pacijenata	Prosječna vrijednost očnog tlaka (mmHg)			
		AT prije	AT 1h	AT 24h	AT 7d
1.	30	15,33	21,67	17,10	15,27
2.	30	14,17	19,03	14,93	14,07
3.	30	15,83	19,17	16,73	15,73
4.	30	16,50	20,43	17,63	16,43
5.	29	16,83	19,79	17,03	16,14
6.	24	16,92	19,96	17,13	16,13
7.	13	17,77	19,23	16,92	15,77
8.	2	16,00	18,00	15,50	16,00

Pri prvom dolasku na intravitrealnu aplikaciju bevacizumaba 4 ispitanika od ukupno 30 imala su u svim postaplikacijskim mjerenjima povišen očni tlak. Pri drugom dolasku jedan ispitanik imao je povišen očni tlak u svim posjetima, a pri 3. dolasku troje ispitanika. Nakon 4. intravitrealne aplikacije nije bilo povišenih očnih tlakova među ispitanicima.

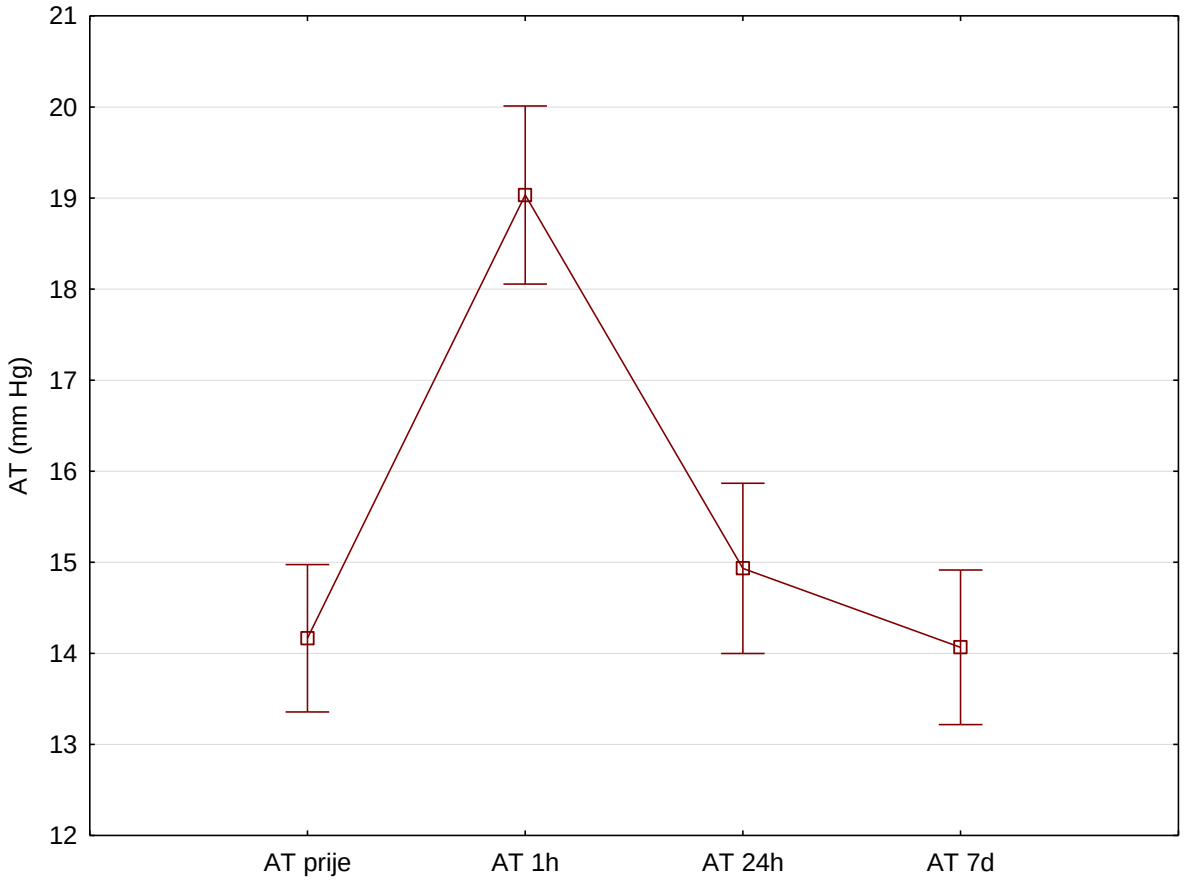
Detaljnije su analizirane razlike u vrijednostima izmjerenog očnog tlaka kod prva četiri dolaska na intravitrealnu aplikaciju bevacizumaba jer su u tim dolascima sudjelovali svi ispitanici iz 1. skupine.

5.4.1. Analiza vrijednosti očnog tlaka (ARMD + POAG – prvi dolazak)



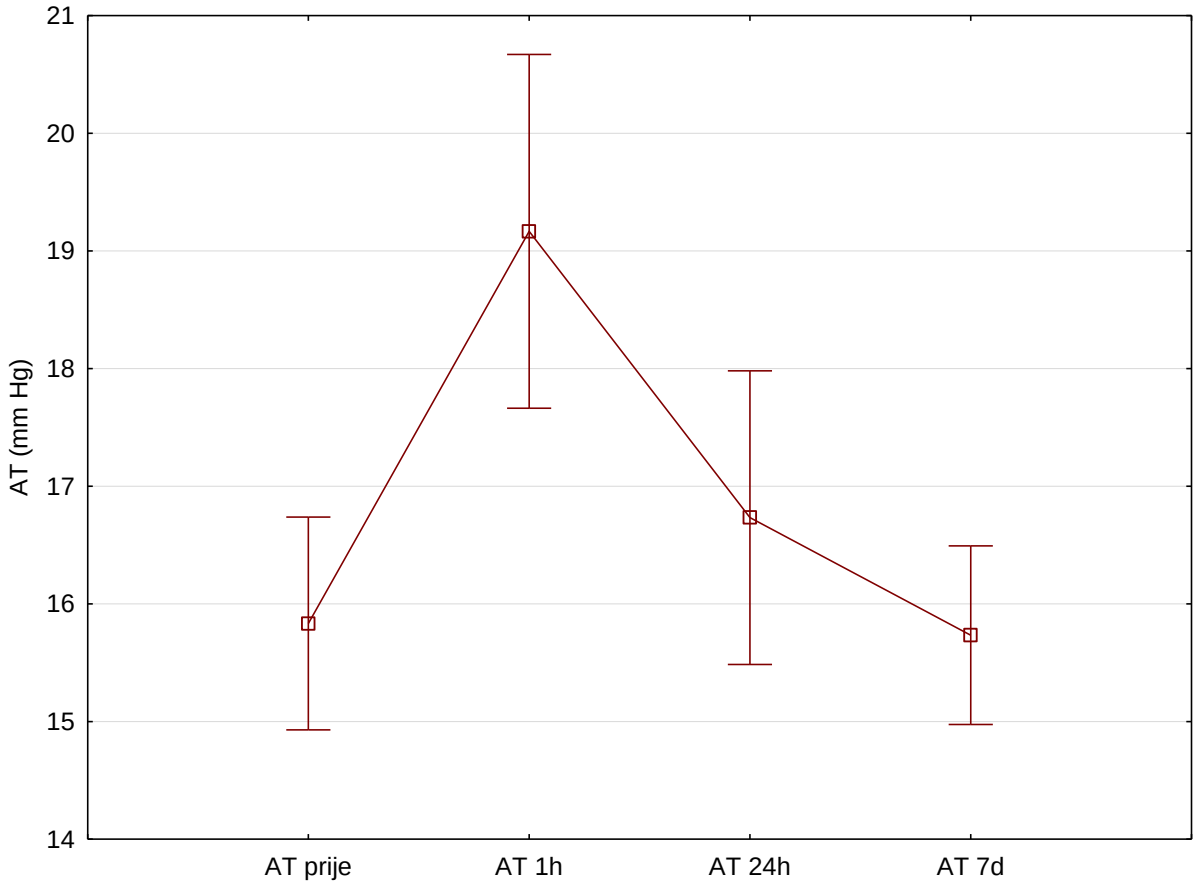
Slika 5.8. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (ARMD + POAG, prvi dolazak)

5.4.2. Analiza vrijednosti očnog tlaka (ARMD + POAG – drugi dolazak)



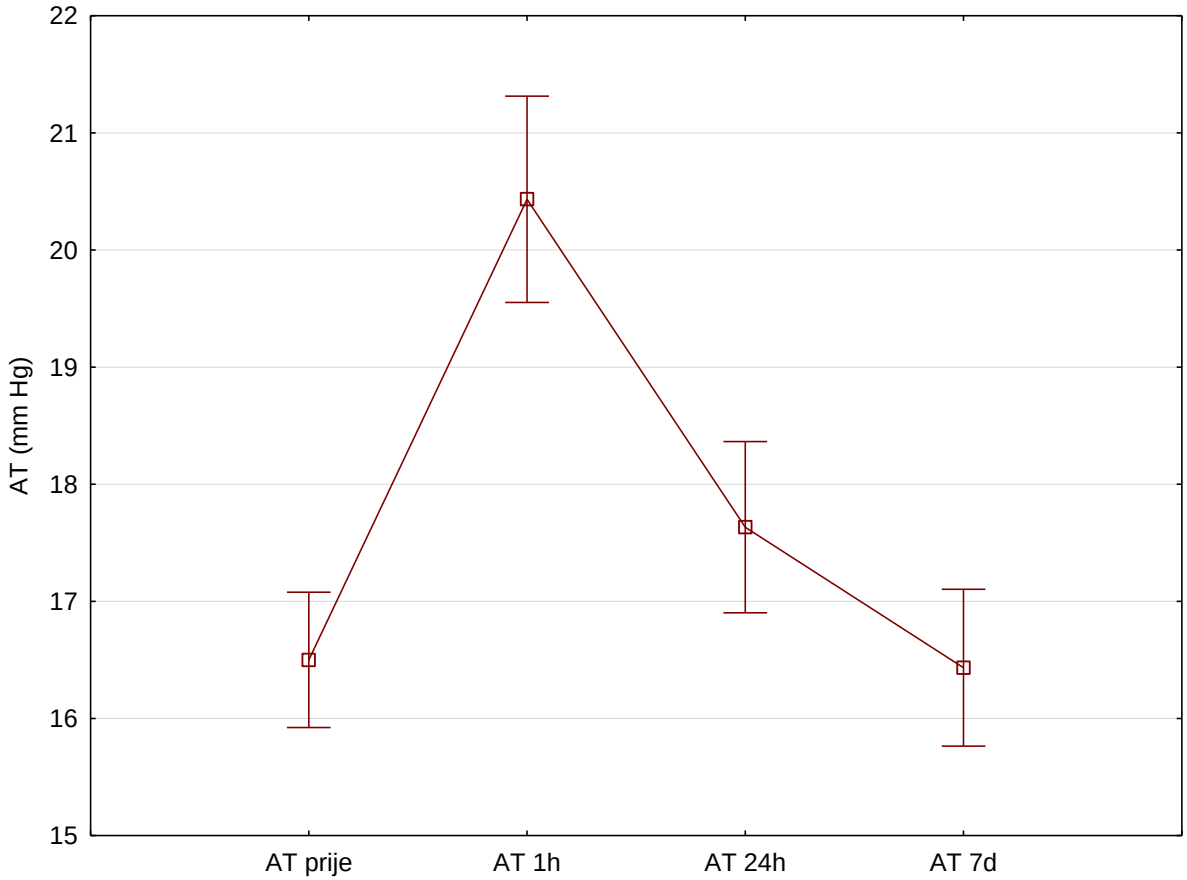
Slika 5.9. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (drugi dolazak)

5.4.3. Analiza vrijednosti očnog tlaka (ARMD + POAG – treći dolazak)



Slika 5.10. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (treći dolazak)

5.4.4. Analiza značajnosti razlika vrijednosti očnog tlaka (ARMD + POAG – četvrti dolazak)



Slika 5.11. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (četvrti dolazak)

5.5. Promjene vrijednosti očnog tlaka (mmHg) nakon intravitrealne aplikacije bevacizumaba kod 2. skupine ispitanika (DME+POAG)

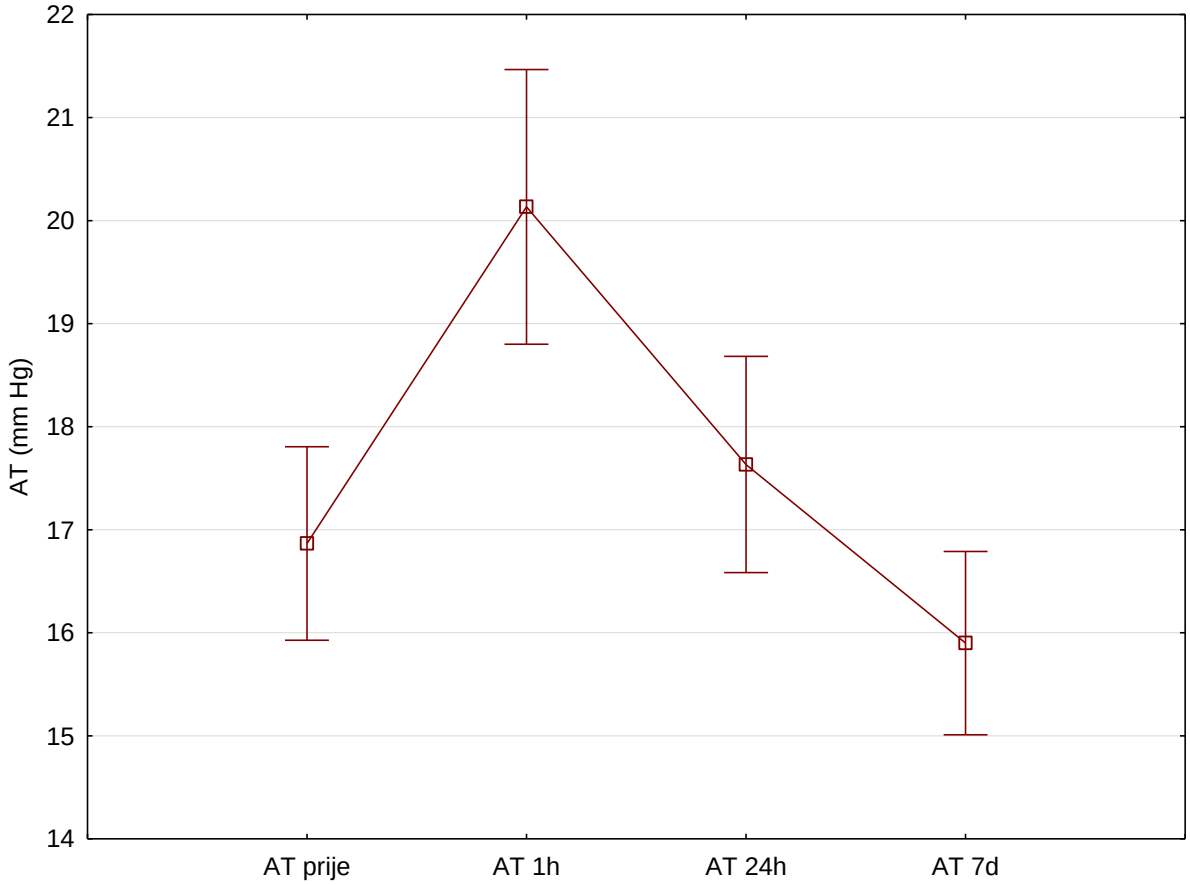
Tablica 5.17. Broj ispitanika i prosječne vrijednosti očnog tlaka kod svakog dolaska na intravitrealnu aplikaciju bevacizumaba za 2. skupinu ispitanika (DME + POAG)

Dolazak	Broj pacijenata	Prosječna vrijednost očnog tlaka			
		AT prije	AT 1h	AT 24h	AT 7d
1.	30	16,87	20,13	17,63	15,90
2.	30	17,63	20,07	19,03	17,07
3.	30	17,77	20,17	18,37	16,10
4.	30	16,70	18,60	17,60	16,53
5.	30	17,00	18,87	17,30	16,37
6.	28	16,61	18,64	17,36	15,75
7.	14	17,07	19,64	18,21	16,57
8.	4	17,00	20,50	17,75	16,50

Pri prvom dolasku na intravitrealnu aplikaciju bevacizumaba troje ispitanika od ukupno 30 imalo je u svim postaplikacijskim mjerenjima povišen očni tlak. Pri drugom dolasku četvero ispitanika imalo je povišen očni tlak u svim postaplikacijskim mjerenjima, a pri 3. dolasku troje ispitanika. Nakon 4. intravitrealne aplikacije jedan je ispitanik imao povišen očni tlak pri svim mjerenjima. Nakon 5. aplikacije troje ispitanika imalo je visok očni tlak u svim mjerenjima.

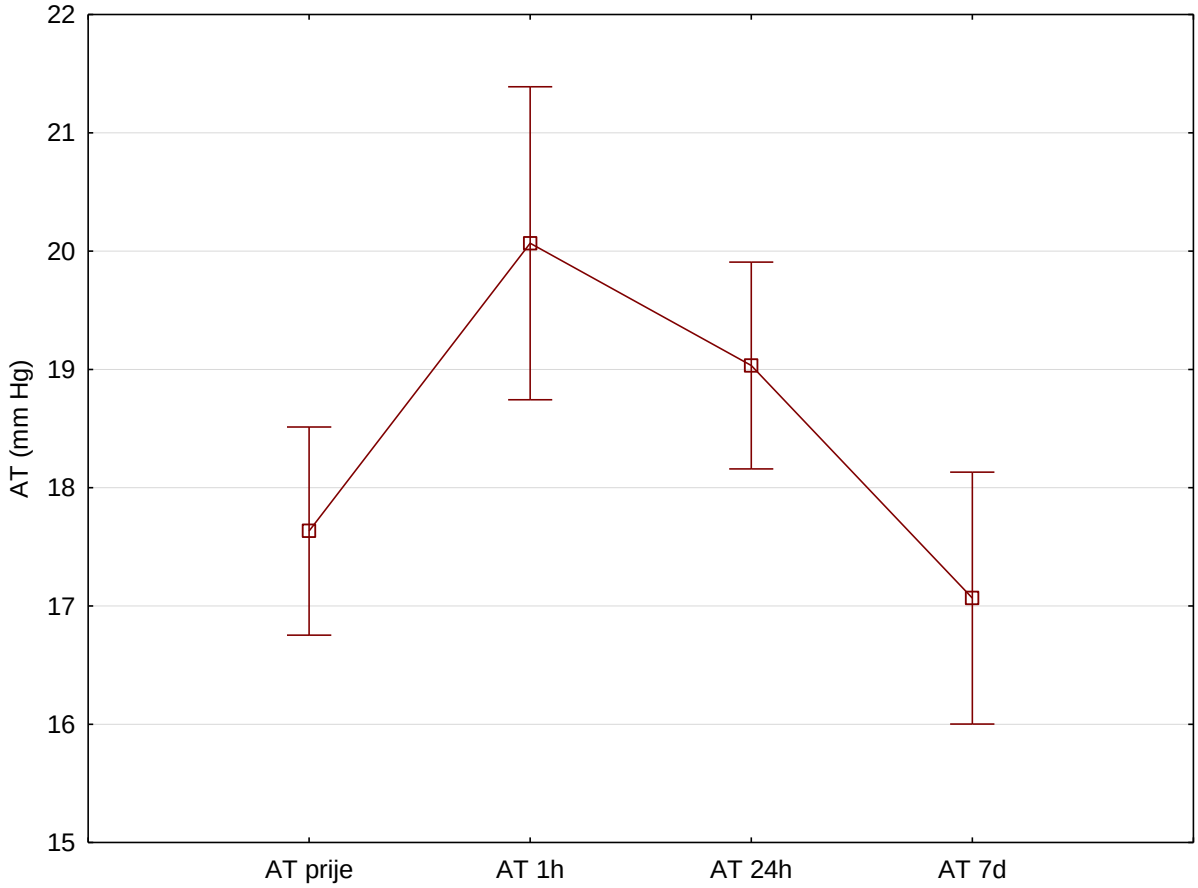
Detaljnije su analizirane razlike u vrijednostima izmjerenog očnog tlaka kod prvih pet dolazaka na intravitrealnu aplikaciju bevacizumaba jer su u tim dolascima sudjelovali svi ispitanici iz 2. skupine.

5.5.1. Analiza vrijednosti očnog tlaka (DME + POAG – prvi dolazak)



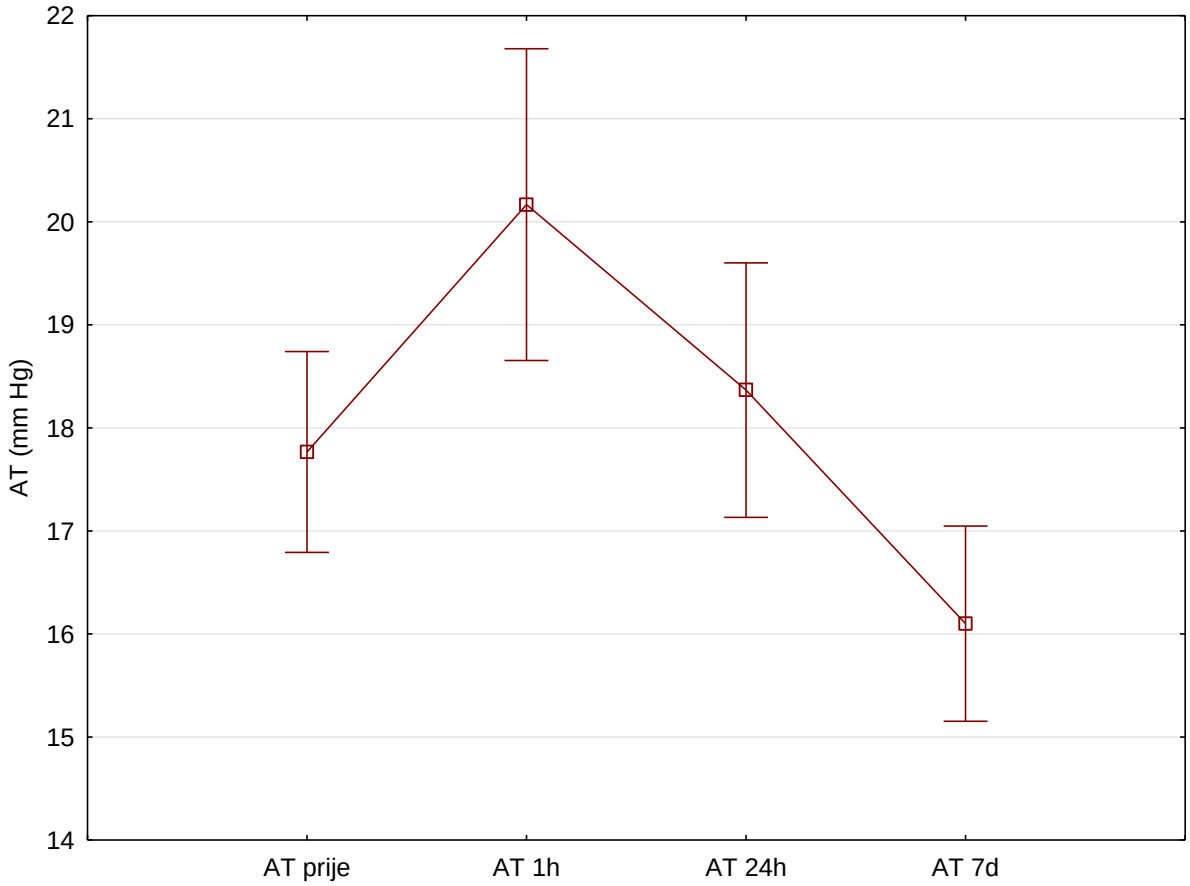
Slika 5.12. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (prvi dolazak)

5.5.2. Analiza vrijednosti očnog tlaka (DME + POAG – drugi dolazak)



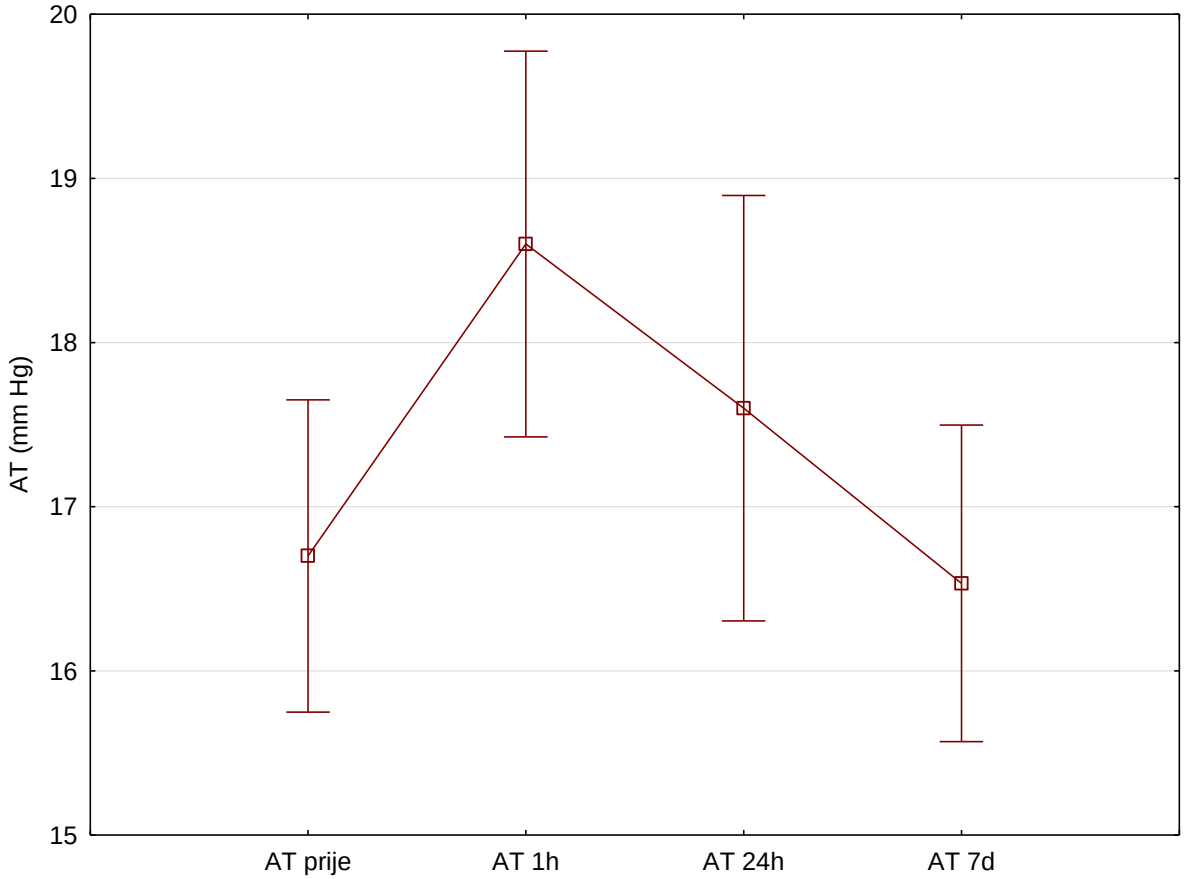
Slika 5.13. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (drugi dolazak)

5.5.3. Analiza vrijednosti očnog tlaka (DME + POAG – treći dolazak)



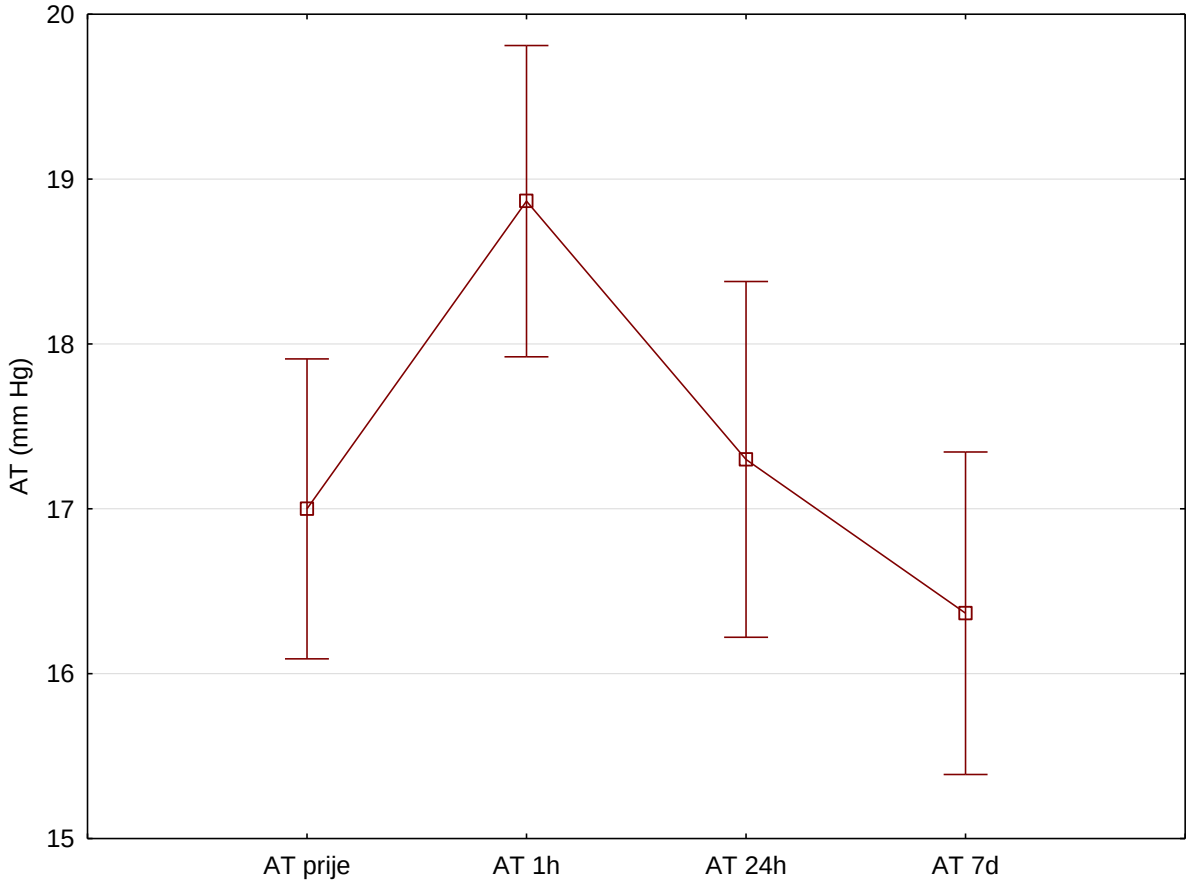
Slika 5.14. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (treći dolazak)

5.5.4. Analiza vrijednosti očnog tlaka (DME + POAG – četvrti dolazak)



Slika 5.15. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (četvrti dolazak)

5.5.5. Analiza vrijednosti očnog tlaka (DME + POAG – peti dolazak)



Slika 5.16. Aritmetičke sredine očnog tlaka s 95 % pouzdanim intervalima procjene četiri ponovljena mjerenja (peti dolazak)

6. Rasprava

S rastom očekivane životne dobi čovjeka, raste i broj ljudi s dijagnosticiranom senilnom makularnom degeneracijom, koja je na 3. mjestu uzroka sljepoće u razvijenim zemljama (56). I dok za suhi oblik senilne makularne degeneracije još uvijek nemamo adekvatnu terapiju na tržištu (57 - 59), eksudativni oblik uspješno se liječi intravitrealnom primjenom anti-VEGF agenasa. Njih je na tržištu u kliničkoj uporabi sve više, ali se u Hrvatskoj, pa tako i na našem Zavodu, zbog dostupnosti, cijene i dobrih kliničkih rezultata najviše upotrebljava bevacizumab. Osim senilne makularne degeneracije, postoji i cijeli niz drugih oftalmoloških indikacija za koje se koristi bevacizumab (60 - 64). Zbog visoke incidencije i brojnih oboljelih od dijabetesa, očne komplikacije ove metaboličke bolesti sve su češće. Tako je dijabetički makularni edem trenutačno glavni uzrok gubitka centralne vidne oštrine u oboljelih od dijabetesa (60). Kao i za eksudativnu senilnu makularnu degeneraciju, trenutačno se retinološke i makularne komplikacije dijabetičke bolesti najučinkovitije liječe anti-VEGF agensima, u našem slučaju bevacizumabom.

Brojne studije, što eksperimentalne (65), što kliničke, bavile su se sigurnošću primjene i mogućim nuspojavama tih lijekova, a osobito bevacizumaba (66, 67).

Istraživanja su vršena u početku eksperimentalno, na životinjama (68 - 70). Kasnije su najpoznatija istraživanja obuhvaćala vrlo velik broj ispitanika, a rezultati su pokazivali cjelokupno kliničko djelovanje i usporedbu učinkovitosti pojedinih anti-VEGF lijekova.

Rezultati su također dali podatke o najučinkovitijem načinu i intervalima aplikacije tih lijekova. Zabilježene su i sve moguće nuspojave intravitrealne aplikacije, te njihova incidencija i razlika incidencije tih istih nuspojava među pojedinim agensima. Najpoznatije studije vezane za bevacizumab i ranibizumab jesu: CATT, ANCHOR i MARINA studije (71 - 73), te VIEW I i VIEW II studija koja se bavi afliberceptom (74, 75).

Tijekom provođenja ovoga istraživanja nismo imali nijednu zabilježenu komplikaciju vezanu za intravitrealnu aplikaciju bevacizumaba u oko. Odlučili smo svim ispitanicima dati inicijalno tri intravitrealne injekcije bevacizumaba u redovnim razmacima svakih 4 – 6 tjedana, a nakon toga injekcije smo davali *pro-re-nata*, odnosno po potrebi. To znači da smo bolesnike učestalo pratili kliničkim pregledima i OCT pregledima, prije svake injekcije procjenjujući ponovno stanje bolesti.

6.1. anti-VEGF i RNFL

Sloj živčanih mrežničnih vlakana i njegova debljina imaju važnu ulogu u elektrofiziološkoj funkciji vida i u formiranju vidnoga polja. Riječ je o sloju živčanih vlakana koji se širi od vlakana *n. opticusa*. Iz tog je razloga uz PNO taj sloj najdeblji, a radijalno se šireći prema ostatku mrežnice postaje sve tanji, te uz *oru serratu* praktički iščezava. Debljina RNFL-a prirodno se smanjuje tijekom vremena, kako starimo, brzinom od 2 μm prosječno tijekom 10 godina, ukoliko nema drugih očnih i metaboličkih stanja koja bi utjecala na debljinu RNFL-a (76, 77).

RNFL je osjetljiva struktura. Velik je broj očnih stanja, kao i sistemskih neuroloških i vaskuarnih bolesti, koje mogu još više ubrzati njegovo propadanje. Očna stanja koja najviše i najbrže oštećuju RNFL svakako su: visok očni tlak i velike fluktuacije očnog tlaka, upalna stanja, bilo koja vrsta kirurških stanja na oku, vaskularne bolesti i općenito bilo kakva stanja hipoksije koja djeluju na retinu i RNFL. Smatra se da je bilo kakva vrsta kirurškog zahvata, kao i intravitrealna manipulacija mogući mehanički stres na retinu i da može uzrokovati mikroembolijski učinak koji stvarajući okluziju već uske mikrovaskulature proizvodi dodatnu hipoksiju i propadanje debljine RNFL-a (77 - 80).

Intravitrealna aplikacija bilo kojeg lijeka, pa tako i anti-VEGF agenasa, za retinu je svojevrsni stres. Opasnost se povećava s brojem aplikacija, a prema današnjim kliničkim nalazima, anti- VEGF agensi nerijetko se danas daju u isto oko i po nekoliko desetaka puta u razdoblju od 2 do 3 godine (81). Ipak, dobrobit u smislu očuvanja vidne oštrine u što duljem razdoblju nadilazi potencijalne rizike.

Potencijalni štetan utjecaj bevacizumaba na debljinu sloja RNFL-a i njegovo propadanje ispitivan je od samih početaka kliničke intravitrealne aplikacije tog lijeka u oko. VEGF koji se počinje lučiti u slučaju dulje ishemije retinalnog područja zapravo djeluje protektivno na RNFL, sprječavajući njegovu ishemiju i posljedično propadanje.

Kako smo naveli u uvodu, dosadašnje studije pokazale su da višekratna intravitrealna primjena bevacizumaba ne dovodi do dodatnog stanjenja RNFL-a (82 - 85). Ipak, ta su istraživanja imala brojna ograničenja: uglavnom su se temeljila na ispitanicima iz skupine oboljelih od eksudativne SMD (82 - 83), a tek nekoliko njih uključilo je i ispitanike iz skupine oboljelih od dijabetičke makulopatije i okluzije centralne retinalne vene (84, 85). Sve su kao kriterij za isključivanje ispitanika imale dijagnozu bilo koje vrste glaukoma.

To je i bio primarni razlog za oblikovanje našeg istraživanja, da bismo vidjeli dolazi li ipak u ispitanika koji uz eksudativnu SMD ili dijabetičku makulopatiju imaju i primarni

glaukom otvorenog kuta do dodatnog oštećenja RNFL-a. U svrhu istih uvjeta u očima ispitanika, oboljeli od drugih vrsta glaukoma nisu bili uključeni u ispitivanje, nego su u obzir uzeti samo oni ispitanici koji su od ranije imali postavljenu dijagnozu POAG-a s relativno dobro kontroliranom bolešću.

6.2. Utjecaj bevacizumaba na RNFL ispitanika oboljelih od eksudativne SMD i POAG-a

U 1. skupini ispitanika oboljelih od eksudativnog oblika senilne makularne degeneracije i primarnog glaukoma otvorenog kuta rezultati su pokazali da nema dodatnog stanjenja RNFL-a u očima ispitanika koji su primali intravitrealno bevacizumab tijekom 12-mjesečnog praćenja u usporedbi s kontrolnim okom. Prosječno ukupno stanjenje debljine RNFL-a u ispitivanom oku nakon 12 mjeseci praćenja iznosilo je 1,07 μm. Tijekom istog razdoblja praćenja u kontrolnom oku tih ispitanika, ukupno je prosječno stanjenje debljine RNFL-a iznosilo 1,43 μm i bilo je dakle još i veće nego u ispitivanom oku.

Takvi rezultati upućuju da u 1. skupini ispitanika ne postoji rizik da intravitrealna aplikacija bevacizumaba dugoročno dovodi do dodatnog stanjenja RNFL-a u oboljelih od POAG-a.

Analiza promjene debljine RNFL-a po kvadrantima za 1. skupinu ispitanika također je pokazala da ne postoji statistički značajna razlika između debljine RNFL-a pojedinih kvadranata ispitivanog i kontrolnog oka. U obje skupine najveće je stanjenje RNFL-a bilo u temporalnom kvadrantu. U ispitivanom oku najmanje se smanjila debljina u gornjem, a u kontrolnom oku u nazalnom kvadrantu.

Zanimljivo je primijetiti da ni u ispitivanom, ni u kontrolnom oku, stanjenje po kvadrantima nije pratilo uobičajeni uzorak stanjenja RNFL-a po kvadrantima u glaukomskih bolesnika (ISNT pravilo) (86).

Ti su rezultati u skladu s našim pretpostavkama temeljenim i na ranijim studijama: elektrofiziološkoj (87), ali i kliničkim studijama koje nisu pokazale toksičan učinak bevacizumaba na RNFL. Glavni ograničavajući čimbenik u ovoj skupini bio je mali broj pacijenata oboljelih istovremeno od glaukoma i eksudativne makularne degeneracije (88).

6.3. Utjecaj bevacizumaba na RNFL ispitanika oboljelih od dijabetičke makulopatije i POAG-a

U 2. skupini ispitanika oboljelih od dijabetičkog makularnog edema i primarnog glaukoma otvorenog kuta, 12-mjesečno praćenje pokazalo je ipak statistički značajnu razliku u debljini RNFL-a za skupinu očiju koja je primala bevacizumab u odnosu na kontrolnu. Tako je ispitivano oko pokazalo prosječno ukupno stanjenje RNFL-a PNO za čak 3,80 μm tijekom 12 mjeseci. U usporedbi s njim, kontrolno oko imalo je stanjenje od 2,27 μm tijekom 12-mjesečnog praćenja. To je statistički značajna razlika i govori u prilog značajnijem oštećenju RNFL-a u oboljelih od dijabetičke makulopatije i POAG-a koji su primali bevacizumab.

Analiza debljine RNFL-a po kvadrantima za ispitivano i kontrolno oko pokazala je statistički značajno stanjenje u svim kvadrantima. U ispitivanom oku najveće je stanjenje u donjem kvadrantu, a najmanje u nazalnom. Kontrolno oko pokazalo je istu razdiobu stanjenja debljine RNFL-a. U 2. skupini ispitanika tako smanjenje debljine RNFL-a donekle prati ISNT pravilo u glaukomskog oštećenja.

Analizirajući dobivene rezultate mjerenja za ovu skupinu ispitanika možemo zaključiti da ne smijemo sve skupine bolesnika koje upućujemo na intravitrealnu aplikaciju bevacizumaba jednako tretirati.

Dijabetes kao sistemska bolest dovodi do unutarnje retinalne ishemije u većine oboljelih s makularnim komplikacijama bolesti (89, 90). Dodatno stanjenje RNFL-a zbog dijabetesa opisano je u više do sada objavljenih istraživanja (91 - 96).

Kako su ispitanici oboljeli od dijabetičke makulopatije u sklopu same dijagnostičke obrade imali nalaze fluoresceinske angiografije, kasnijim pregledom tih snimaka vidi se značajan stupanj retinalne ishemije koja je posljedično moguće dovela do dodatnog stanjenja RNFL-a. Kako je fluoresceinska angiografija kvalitativna pretraga koja ne daje numeričke, kvantitativne podatke, to se zapažanje temelji na subjektivnoj procjeni istraživača. Ipak, uspoređujući ispitivano i kontrolno oko, može se zaključiti da u 2. skupini ispitanika intravitrealna aplikacija bevacizumaba moguće dovodi do dodatnog stanjenja RNFL-a u odnosu na kontrolno oko.

I u ovoj je skupini ispitanika bilo više ograničavajućih čimbenika. Kao i u 1. skupini, broj pacijenata oboljelih istovremeno od te dvije dijagnoze nije velik, te je s obzirom na to da se radilo o prospektivnom istraživanju, vrijeme uključivanja u studiju bilo relativno dugo. Također, s obzirom na to da se dijabetičke promjene uobičajeno nalaze na oba oka, ispitanici uključeni u naše istraživanje imali su početne dijabetičke edeme na jednom oku, ali su ih s

vremenom razvili i na drugom, tako da je bilo teško pronaći adekvatne ispitanike, kao što je bilo nemoguće i pratiti ih kroz vrijeme dulje od 12 mjeseci jer se moralo početi s liječenjem i na drugom oku.

Uspoređujući rezultate 1. i 2. skupine, vidimo da je ukupno prosječno stanjenje debljine RNFL-a PNO značajno veće u 2. skupini bolesnika.

6.4. Vrijednosti očnog tlaka nakon intravitrealne aplikacije bevacizumaba i njihov mogući utjecaj na debljinu RNFL-a u ispitanika 1. skupine

Mjerenje očnog tlaka u svim je ispitivanim skupinama dalo vrlo slične rezultate. Karakteristično 1. postaplikacijsko mjerenje 30 – 60 minuta nakon intravitrealne aplikacije bevacizumaba pokazalo je najveći porast očnog tlaka. Tako je u prvoj skupini ispitanika rast tlaka u tom mjerenju bio prosječno do najviše 21,67 mmHg, u mjerenju nakon 24 h prosječno do 17,63 mmHg, a u mjerenju nakon 7 dana do 16,43 mmHg. Ti su rezultati u skladu s istraživanjima koja od početka intravitrealne primjene bevacizumaba govore o mogućem tranzitornom povećanju intraokularnog tlaka kod te vrste terapije zbog samog dodatnog volumena unesenog u vitreus (97 - 99).

Govoreći o pojedinačnim ispitanicima, najviši je porast tlaka u prvom mjerenju 30 – 60 minuta nakon aplikacije lijeka išao do 30 mmHg. U svim posjetima (najviše 8 aplikacija) u 1. skupini ispitanika ukupno je 12 ispitanika imalo korekciju glaukomske terapije tijekom intravitrealne aplikacije bevacizumaba i našeg istraživanja. Većinom smo se odlučili za nadopunu topičke antiglaukomske terapije koja dovodi do sniženja takozvanog ciljnog tlaka u glaukomskih pacijenata. Naime, iako se smatra da je povišeni intraokularni tlak onaj iznad 21 mmHg, svakom se oboljelom od POAG-a procjenjuje onaj ciljni tlak čija vrijednost neće dovesti do dodatnog stanjenja RNFL-a i posljedično perimetrijskih defekata. Do sada je prijavljeno više slučajeva i sumnji da u pojedinih bolesnika intravitrealna terapija može čak i trajno povisiti očni tlak (100 - 102). To je ujedno bio razlog zašto smo se odlučili svakom ispitaniku mjeriti intraokularni tlak i 7 dana nakon same injekcije iako uobičajeno to ne činimo za sve bolesnike.

Svim ispitanicima s porastom očnog tlaka korekcija terapije vršila se nakon što je povišen očni tlak izmjeren 24 sata nakon same aplikacije lijeka, te ni kod jednog od njih nije zamijećeno ponovno povišenje intraokularnog tlaka nakon sljedećih aplikacija lijeka, ali je dodatna topička terapija ostala u primjeni tijekom aplikacije lijeka.

U ispitanika koji su imali veće oscilacije intraokularnog tlaka nakon intravitrealne aplikacije bevacizumaba nije primijećeno značajnije stanjenje debljine RNFL-a tijekom vremena praćenja. Iz tih rezultata ne može se sa sigurnošću zaključiti da je intravitrealna aplikacija lijeka siguran uzrok povišenja očnog tlaka s obzirom na to da je riječ o glaukomskim bolesnicima koji mogu imati porast tlaka i inače.

U ispitanika koji su tijekom ispitivanog vremena praćenja imali veći broj aplikacija lijeka (4 i više) nije došlo do dodatnog stanjenja RNFL-a PNO u odnosu na bolesnike koji su tijekom ispitivanog razdoblja imali manji broj intravitrealnih aplikacija.

6.5. Vrijednosti očnog tlaka nakon intravitrealne aplikacije bevacizumaba i njihov mogući utjecaj na debljinu RNFL-a u ispitanika 2. skupine

Rezultati mjerenja očnog tlaka pokazali su vrlo slične rezultate kao i za 1. skupinu bolesnika. Najveće je prosječno rastao tlak u mjerenju 30 – 60 minuta nakon aplikacije lijeka, i to prosječno do 20,50 mmHg. Govoreći o pojedinačnim ispitanicima, najviše je intraokularni tlak rastao do vrijednosti od 29 mmHg u mjerenju do sat vremena nakon terapije. Ukupno je u svih osam posjeta koliko ih je bilo najviše tijekom godine dana za tu skupinu ispitanika bilo njih 17 kojima je korigirana topička antiglaukomska terapija. To je više od polovice ispitanika, i više nego u 1. skupini.

Budući da je za ovu skupinu bilo na kraju veće prosječno stanjenje RNFL-a PNO negoli za 1. skupinu ispitanika, moglo bi se zaključiti da bi pikovi intraokularnog tlaka nakon aplikacije bevacizumaba mogli imati određenu ulogu u stanjenju RNFL-a u ovoj skupini bolesnika.

Ipak, analizom rezultata pojedinačnih ispitanika, ne može se zamijetiti jače stanjenje debljine RNFL-a baš u njihovom slučaju, te se takav zaključak ne može sa sigurnošću donijeti zbog ograničenog broja ispitanika uključenih u naše istraživanje.

Kao i za 1. skupinu bolesnika, dodatna topička antiglaukomska terapija uvedena je nakon mjerenja povišenog intraokularnog tlaka 24 sata nakon aplikacije lijeka, te nakon toga pri sljedećim posjetima nije primijećen ponovni porast očnog tlaka.

U pojedinačnih ispitanika koji su imali veći broj aplikacija bevacizumaba nije primijećeno veće stanjenje RNFL-a PNO tijekom 12 mjeseci njihova praćenja.

6.6. Daljnje mogućnosti istraživanja i šire implikacije

Intravitrealna aplikacija anti-VEGF lijekova postaje jedan od klinički najvažnijih načina liječenja u retinološkim, ali i drugim očnim bolestima te je u kliničkim ispitivanjima još mnogo sličnih lijekova koji će se u uporabi naći tijekom vremena. Njihova je primjena zasad višekratna i u pravilu zahtijeva velik broj aplikacija tijekom nekoliko godina (103 - 105).

Ovo istraživanje, uzimajući u obzir ranije navedene činjenice, pokazalo je da ipak nisu sve skupine bolesnika koje liječimo sigurne za njegovu primjenu. Bevacizumab i njegovo potencijalno štetno djelovanje na debljinu RNFL-a koje smo istraživanjem djelomično dokazali, pokazuje da su do sada izvedene studije ipak manjkave, jer su isključivale glaukomske bolesnike.

Upravo je naše istraživanje, uključujući po prvi puta nove skupine bolesnika, pokazalo da se u kliničkoj praksi susrećemo s mnogim multifaktorijalnim bolestima koje mogu imati utjecaj na debljinu RNFL-a.

Rezultati ovog istraživanja govore da se ne možemo u svim skupinama bolesnika ograditi od mogućeg štetnog djelovanja bevacizumaba na debljinu RNFL-a. Osobito se to odnosi na oboljele istovremeno od dijabetičke makulopatije i primarnog glaukoma otvorenog kuta, gdje je svako dodatno stanjenje RNFL-a opasno i gdje je svako povišenje IOT-a, makar i kratkotrajno, potrebno prevenirati.

Također, potrebno je imati na umu da neke od indikacija za intravitrealnu aplikaciju bevacizumaba, kao što su dijabetički makularni edem, ali i okluzije retinalnih vena ili njihovih ogranaka, posredstvom retinalne ishemije, djeluju na dodatno stanjenje RNFL-a, što je i potvrđeno dosadašnjim studijama.

Svakako je potrebno osmisliti i provesti još sličnih istraživanja s većim brojem ispitanika u koje će biti uključeni poglavito glaukomski bolesnici s duljim vremenom praćenja, kako bi se utvrdio mogući utjecaj bevacizumaba, ali i drugih, novijih vrsta anti-VEGF agenasa na debljinu sloja RNFL-a. Takva bi nova saznanja omogućila da se u kliničkoj praksi drukčije odnosimo prema nekim skupinama bolesnika. Kada je u pitanju skupina glaukomskih bolesnika, ovo je istraživanje podsjetnik da se prema njima treba odnositi s osobitim oprezom, više puta prije i nakon same terapije izmjeriti vrijednost očnog tlaka, te po potrebi dodatnom terapijom spriječiti dodatno povišenje očnog tlaka i potencijalno oštećenje RNFL-a.

7. Zaključci

- Ne može se sa sigurnošću utvrditi da višestruka intravitrealna aplikacija bevacizumaba ne dovodi do dodatnog stanjenja RNFL-a PNO u svim skupinama ispitanika.

- Ispitanici oboljeli od dijabetičke makulopatije i POAG-a pod povećanim su rizikom za stanjenje RNFL-a PNO tijekom vremena u odnosu na skupinu oboljelih od eksudativne SMD i POAG-a, najvjerojatnije zbog dodatne retinalne ishemije uzrokovane dijabetičkom bolešću.

- Višestruka intravitrealna aplikacija bevacizumaba u skupini ispitanika oboljelih od dijabetičke makulopatije i POAG-a moguće štetno djeluje na debljinu RNFL-a PNO tijekom vremena praćenja od godine dana.

- Ne postoji značajnija razlika u oscilacijama i porastu vrijednosti očnog tlaka nakon intravitrealne aplikacije bevacizumaba u promatranim skupinama bolesnika.

- Ne može se sa sigurnošću tvrditi da veći pikovi porasta intraokularnog tlaka nakon intravitrealne aplikacije dovode do dodatnog stanjenja RNFL-a PNO ni u jednoj skupini ispitanika.

- Ne može se sa sigurnošću tvrditi da broj intravitrealnih aplikacija bevacizumaba utječe na debljinu RNFL-a u promatranim skupinama ispitanika tijekom razdoblja od jedne godine.

8. Sažetak

Cilj istraživanja: Intravitrealna aplikacija anti-VEGF agenasa za različite indikacije u oftalmologiji jedna je od najprimjenjivanijih i najbrže razvijajućih terapijskih mogućnosti. Najčešće se koristi bevacizumab. Eksudativna senilna makularna degeneracija (SMD) i dijabetička makulopatija (DME) među najčešćim su indikacijama za tu vrstu terapije. Ukoliko uz ove dijagnoze bolesnici imaju i primarni glaukom otvorenog kuta (engl. *POAG – primary open angle glaucoma*), imaju i stanjenje sloja živčanih vlakana (engl. *RNFL – retinal nerve fiber layer*). Cilj ovog istraživanja bio je saznati dovodi li višestruka intravitrealna primjena bevacizumaba do dodatnog stanjenja RNFL-a u oboljelih od eksudativne SMD i POAG-a ili DME i POAG-a.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno ukupno 60 bolesnika podijeljenih u dvije skupine. Prvu skupinu činile su oči bolesnika koji imaju eksudativnu SMD i POAG, a drugu oni koji imaju DME i POAG, te su liječeni bevacizumabom u minimalno četiri navrata. Kontrolnu skupinu činilo je drugo oko u koje nije apliciran bevacizumab. Svima je mjerena debljina sloja živčanih vlakana PNO (lat. *Papilla n. optici*) na OCT-u (engl. *Optical Coherence Tomography*) tijekom jedne godine, te je uspoređena s kontrolnim skupinama i međusobno. Također se mjereći vrijednosti očnog tlaka nakon svake aplikacije pokušalo dokazati mogući utjecaj porasta očnog tlaka na debljinu RNFL-a.

Rezultati: Rezultati su pokazali da su nakon godinu dana sve skupine imale stanjenje RNFL-a, ali dok u prvoj skupini nije bilo statistički značajne razlike između liječenog i neliječenog oka (p=0,758), u drugoj skupini ta je razlika ipak bila statistički značajna (p=0,023). Uspoređujući te dvije skupine bolesnika, dobiveno je statistički veće stanjenje RNFL-a nakon godinu dana u 2. skupini ispitanika (DME + POAG) (p=0,193).

Zaključak: Višestruka intravitrealna aplikacija bevacizumaba u skupini ispitanika oboljelih od DME i POAG-a moguće djeluje štetno na debljinu RNFL-a PNO tijekom vremena praćenja od godine dana, dok u skupini ispitanika ARMD + POAG nema tog utjecaja.

Ključne riječi: bevacizumab, eksudativna senilna makularna degeneracija, dijabetička makulopatija, primarni glaukom otvorenog kuta, stanjenje RNFL-a

9. Summary

Retinal nerve fiber layer thickness in patients treated with multiple intravitreal anti-VEGF (bevacizumab) injections

Objectives: Intravitreal injections of anti-VEGF agents have been widely used and intensively developed as a treatment option for many ophthalmological indications. The most frequently used anti-VEGF agent is bevacizumab. This type of therapy is mostly indicated in patients with exudative age-related macular degeneration and diabetic macular edema. If, in addition to these two conditions, patients have a diagnosis of primary open angle glaucoma (POAG), they also present with ONH retinal nerve fibre layer (RNFL) thinning. The aim of this prospective study was to establish whether administering bevacizumab to patients with primary open angle glaucoma leads to additional thinning of the RNFL.

Subjects and methods: The study included 60 patients divided into two groups. The first group comprised the eyes of 30 patients with exudative ARMD and POAG, whereas the second group comprised the eyes of 30 patients with diabetic macular edema (DME) and POAG, all treated with bevacizumab. The control group comprised the fellow eye of each involved patient, which was not treated with bevacizumab. In a period of one year, all patients underwent OCT (optical coherence tomography) measurements of ONH retinal nerve fibre layer thickness (RNFL). We compared the results of all patients and subsequently compared them with control group results.

Results: The results showed decrease of RNFL in both groups of patients. A comparison of these two groups of patients after one year revealed a statistically more significant RNFL thickness decrease in the second group (DME + POAG).

Conclusion: Multiple intravitreal bevacizumab injections have possible toxic effect on RNFL thickness in group of patients with DME and POAG during follow up period of one year, while in the second group of patients, bevacizumab doesn't have that effect.

Keywords: bevacizumab, exudative senile macular degeneration, diabetic macular edema, primary open angle glaucoma, retinal nerve fiber layer thickness

10. Literatura

1. Kanski JJ, Bowling B. Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach.7-th ed. Elsevier Health Sciences; 2011.
2. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, i sur. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. Surv Ophthalmol. 1980; 24(Suppl):335-610.
3. Yanoff M, Duker J. Ophthalmology.3-th ed. Elsevier Health Sciences; 2009.
4. Vitale S, Clemons TE, Agrón E, Ferris FL 3rd, Domalpally A, Danis RP, Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Evaluating the Validity of the Age-Related Eye Disease Study Grading Scale for Age-Related Macular Degeneration: AREDS2 Report 10. JAMA Ophthalmol. 2016;134(9):1041-7.
5. Domalpally A, Clemons TE, Danis RP, Sadda SR, Cukras CA, Toth CA, Friberg TR, Chew EY. Peripheral Retinal Changes Associated with Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study 2: Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 12 by the Age-Related Eye Disease Study 2 Optos PEripheral RetinA (OPERA) Study Research Group. Ophthalmology. 2017; 124(4):479-487.
6. Cheung LK, Eaton A. Age related macular degeneration. Pharmacotherapy. 2013; 33(8):838-55.
7. Hobbs RP, Bernstein PS. Nutrient Supplementation for Age-related Macular Degeneration, Cataract, and Dry Eye. J Ophthalmic Vis Res. 2014;9(4):487-93.
8. DeAngelis MM, Owen LA, Morrison MA, Morgan DJ, Li M, Shakoor A, Vitale A, i sur. Genetics of age-related macular degeneration (AMD). Hum Mol Genet. 2017; R1:R45-R50.
9. Kersten E, Geerlings MJ, den Hollander AI, de Jong EK, Fauser S, Peto T, i sur. Phenotype Characteristics of Patients With Age-Related Macular Degeneration Carrying a Rare Variant in the Complement Factor H Gene. JAMA Ophthalmol. 2017;347:315-324.
10. Cipriani V, Hogg RE, Sofat R, Moore AT, Webster AR, Yates JRW, i sur. Association of C-Reactive Protein Genetic Polymorphisms With Late Age-Related Macular Degeneration. JAMA Ophthalmol. 2017; 654:567-578.

11. Medina FMC, Motta AALD, Takahashi WY, Carricondo PC, Motta MMDS, Melo MB, i sur. Association of the CFH Y402H Polymorphism with the 1-Year Response of Exudative AMD to Intravitreal Anti-VEGF Treatment in the Brazilian Population. Ophthalmic Res. 2017; 59(8):3056-3064.
12. Yang P, Skiba NP, Tewkesbury GM, Treboschi VM, Baciu P, Jaffe GJ. Complement-Mediated Regulation of Apolipoprotein E in Cultured Human RPE Cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(7):3073-3085.
13. Seitsonen SP, Onkamo P, Peng G, Xiong M, Tommila PV, Ranta PH, i sur. Multifactor effects and evidence of potential interaction between complement factor H Y402H and LOC387715 A69S in age-related macular degeneration. PLoS One. 2008;3(12):833-840.
14. Leon PE, Saviano S, Zanei A, Pastore MR, Guaglione E, Manqoque A, i sur. Spontaneous or secondary to intravitreal injections of anti-angiogenic agents retinal pigment epithelial tears in age related macular degeneration. Int J Ophthalmol. 2014; SA(4): 681-5.
15. Chatziralli I, Theodossiadis G, Panagiotidis D, Pousoulidi P, Theodossiadis P. Choriocapillaris' alterations in the presence of reticular pseudodrusen compared to drusen: study based on OCTA findings. Int Ophthalmol. 2017; 314:107-114.
16. Wintergerst MWM, Schultz T, Birtel J, Schuster AK, Pfeiffer N, Schmitz-Valckenberg S, i sur. Algorithms for the Automated Analysis of Age-Related Macular Degeneration Biomarkers on Optical Coherence Tomography: A Systematic Review. Transl Vis Sci Technol. 2017;6(4):10.
17. McKibbin M, Baker L, Baxter P, Czoski-Muray C, Setty R.The accuracy of home monitoring to detect disease activity during maintenance therapy for neovascular ARMD. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015;253(9):1479-83.
18. Sloan FA, Hanrahan BW. The effects of technological advances on outcomes for elderly persons with exudative age-related macular degeneration. JAMA Ophthalmol. 2014;132(4):456-63.
19. Ferrara D, Silver RE, Louzada RN, Novais EA, Collins GK, Seddon JM. Optical Coherence Tomography Features Preceding the Onset of Advanced Age-Related Macular Degeneration.Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(9):3519-3529.
20. McCloud C, Lake S.Understanding the patient's lived experience of neovascular age-related macular degeneration: a qualitative study. Eye (Lond). 2015;29(12):1561-9.

21. Berrow EJ, Bartlett HE, Eperjesi F, Gibson JM. The effects of a lutein-based supplement on objective and subjective measures of retinal and visual function in eyes with age-related maculopathy – a randomised controlled trial. Br J Nutr. 2013;109(11):2008-14.
22. Nitoda E, Koutsilieris M, Brouzas D, Koutsandrea C, Philippou A, Ladas D, i sur. Correlation of platelet activating factor and age-related macular degeneration. Expert Opin Ther Targets. 2014;18(9):987-97.
23. Cheung LK, Eaton A. Age related macular degeneration. Pharmacotherapy. 2013;33(8):838-55.
24. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Sowied E, Schlingemann R, i sur. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br J Ophthalmol. 2014;98(9):1144-67.
25. Das A, Stroud S, Mehta A, Rangasamy S. New Treatments of Diabetic Retinopathy. Diabetes Obes Metab. 2014; 17(3): 219-230.
26. Darlow BA, Ells AL, Gilbert CE, Gole CA, Quinn GE. Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013;9812:170-4.
27. Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. Acta Ophthalmol. 2014;92(6):577-81.
28. Augustine H, Munro M, Adatia F, Webster M, Fieldman M. Treatment of ocular metastasis with anti-VEGF: A literature review and case report. Can J Ophthalmol. 2014;49(5):175-180.
29. Papadia M, Misteli M, Jeannin B, Herbost CP. The influence of anti-VEGF therapy on present day management of macular edema due to BRVO and CRVO: a longitudinal analysis on visual function, injection time interval and complications. Int Ophthalmol. 2014;34(6):1193-201.
30. Leon PE, Saviano S, Zanei A, Pastore MR, Guaglione E, Manqoque A, i sur. Spontaneous or secondary to intravitreal injections of anti-angiogenic agents retinal pigment epithelial tears in age related macular degeneration. Int J Ophthalmol. 2014;SA(4):681-5.
31. Tabandeh H, Boscia F, Sborgia A, Ciraci L, Dayani P, Mariotti C, Furino C, i sur. Endophtalmitis associated with intravitreal injections: office-based setting and operating room setting. Retina. 2014;34(1):18-23.

32. Day S, Acquah K, Mnithyunjaya P, Grossman DS, Lee PP, Sloan FA. Ocular complications after anti-vascular endothelial growth factor therapy in Medicare patients with age related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2011;512(2):266-72.
33. Nuzzi R , Tridico F. Local and Systemic Complications after Intravitreal Administration of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents in the Treatment of Different Ocular Diseases. A five-year Retrospective Study. Semin Ophthalmol. 2013;30(2):129-35.
34. Zehetner C, Kirchmair R, Huber S, Kralinger MT, Kieselbach GF. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol. 2013;97(4):454-9.
35. Vardarinos A, Gupta N, Janjua R, Iron A, Empeslidis T, Tsaousis KT. 24-month clinical outcomes of a treat-and-extend regimen with ranibizumab for wet age-related macular degeneration in a real life setting. BMC Ophthalmol. 2017;17(1):58-61.
36. Ruiz Ramos J, Pascual-Camps I, Cuéllar-Monreal MJ, Dolz-Marco R, Fenoll MA, Font-Noguera I,i sur. Aflibercept in exudative age related macular degeneration refractory to ranibizumab. Arch Soc Esp Oftalmol. 2015;90(12):566-71.
37. Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. Bevacizumab versus Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. Retina. 2014;35(2):187-93.
38. Velez-Montoya R, Oliver SC, Olson JL, Fine SL, Mandara N, Quinoz-Nercado H. Current Knowledge and trend sin age-related macular degeneration:today's and future treatments. Retina. 2013;33(8):1487-S02.
39. Fong DS, Ferris FL III, Davis MD, Chew EY. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Am J Ophthalmol. 1999;127:137-141.
40. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetc Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. Ophthalmology. 2015;122(7):1375-94.
41. Mushtaq B, Crosby NJ, Dimopoulos AT, Lip PL, Stavrou P, EL-Sherbiny S, i sur. Effect of initial retinal thickness on outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. Clin. Ophthalmol. 2014;8:807-12.

42. Rowe CW, Haider AS, Viswanathan D, Jones M, Attia J, Wynne K, i sur. Insulin resistance correlates with maculopathy and severity of retinopathy in young adults with Type 1 Diabetes Mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2017;131:154-160.
43. De Barros Garcia JMB, Isaac DLC, Avila M. Diabetic retinopathy and OCT angiography: clinical findings and future perspectives. Int J Retina Vitreous. 2017;3:14.
44. Egan C, Zhu H, Lee A, Sim D, Mitry D, Bailey C,i sur.The United Kingdom Diabetic Retinopathy Electronic Medical Record Users Group, Report 1: baseline characteristics and visual acuity outcomes in eyes treated with intravitreal injections of ranibizumab for diabetic macular oedema.Br J Ophthalmol. 2017;101(1):75-80.
45. Qiao G, Dong WJ, Dai Y, Jiang ZH, Guo HK. Diabetic macular edema in proliferative stage treated with anti-vascular endothelial growth factor agent and triamcinolone acetonide by laser-based strategies. Int J Ophthalmol. 2017;10(7):1113-1119.
46. Mahgoub MM, Macky TA.The Effect of Laser Panretinal Photocoagulation on Diabetic Macular Edema Using the Pascal® Photocoagulator versus the Conventional Argon Laser Photocoagulator. Ophthalmologica. 2016;235(3):137-40.
47. Ramm L, Schwab B, Stodtmeister R, Hammer M, Sauer L, Spörl E, i sur. Assessment of Optic Nerve Head Pallor in Primary Open-Angle Glaucoma Patients and Healthy Subjects. Curr Eye Res. 2017;42(9):1313-1318.
48. Allocco AR, Ponce JA, Riera MJ, Magurno MG. Critical pathway for primary open angle glaucoma diagnosis.Int J Ophthalmol. 2017;10(6):968-972.
49. Gramer G, Gramer E. Stage of visual field loss and age at diagnosis in 1988 patients with different glaucomas: implications for glaucoma screening and driving ability. Int Ophthalmol. 2017;11(9):786-793.
50. Foxton RH, Finkelstein A, Vijay S et al.VEGF-A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma. Am J Pathol. 2013;182:1379-1390.
51. Zachary I. Neuroprotective role of vascular endothelial growth factor: signaling mechanisms, biologic function, and therapeutic potential. Neurosignals. 2005;14:207-221.
52. Beck M, Munk MR, Ebneter A, Wolf S, Zinkernagel MS. Retinal Ganglion Cell Layer Change in Patients Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Neovascular Age-related Macular Degeneration.Am J Ophthalmol. 2016;167:10-7.

53. Shin HJ, Kim SN, Chung H, Kim TE, Kim HC.Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy and Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Eyes With Age-Related Macular Degeneration: A Meta-Analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(4):1798-806.
54. Yau GL, Campbell RJ, Li C, Sharma S. Peripapillary RNFL thickness in nonexudative versus chronically treated exudative age-related macular degeneration. Can J Ophthalmol. 2015;50(5):345-9.
55. Sengul EA, Artunay O, Kumral ET, Yenerel M, Rasier R, Kockar A, i sur. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes in Age-Related Macular Degeneration Treated with Multiple Intravitreal Ranibizumab.J Ocul Pharmacol Ther. 2016;32(10):665-670.
56. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Sowied E, Schlingemann R, i sur. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br J Ophthalmol. 2014;98(9):1144-67.
57. Wei CX, Sun A, Yu Y, Liu Q, tan YQ, Tachibana I.Adv Exp Med Biol. Challenges in the Development of Therapy for Dry Age-Related Macular Degeneration. 2016;854:103-9.
58. Taskintuna I, Elsayed ME, Schatz P. Update on Clinical Trials in Dry Age-related Macular Degeneration. Middle East Afr J Ophthalmol. 2016;23(1):13-26.
59. Virgili G, Michelessi M, Parodi MB, Bacherini D, Evans JR. Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(10):CD006537.
60. Das A, Stroud S, Mehta A, Rangasamy S. New Treatments for Diabetic Retinopathy. Diabetes Obes Metab. 2015;17(3):219-30.
61. Darlow BA, Ells AL, Gilbert CE, Gole CA, Quinn GE. Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013;9812:170-4.
62. Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. Acta Ophthalmol. 2014;92(6):577-81.
63. Papadia M, Misteli M, Jeannin B, Herbost CP. The influence of anti-VEGF therapy on present day management of macular edema due to BRVO and CRVO: a longitudinal analysis on visual function, injection time interval and complications. Int Ophthalmol. 2014;34(6):1193-201.

64. Augustine H, Munro M, Adatia F, Webster M, Fieldman M. Treatment of ocular metastasis with anti-VEGF: A literature review and case report. Can J Ophthalmol. 2014;49(5):458-63.
65. Martinez-de-la-Casa JM, Ruiz-Caho A, Saenz-Frances F, Reche-Frutos J, Caho-Gonzalez C, Donate-Lopez J, i sur. Retinal nerve fiber layer thickness change sin patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(10):6214-8.
66. Biagi C, Conti V, Montanaro N, Melis M, Buccellato E, Donati M, i sur. Comparative safety profiles of intravitreal bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib: the analysis of the WHO database of adverse drug reactions. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(12):1505-12.
67. Enseleit F, Michels S, Sudano I, Stahel M, Zweifel S, Schlager O, i sur,SAVE-AMD: Safety of VEGF Inhibitors in Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmologica. 2017;29:561-567.
68. Zayit-Soudry S, Zemel E, Loewenstein A, Perlman I. Safety evaluation of repeated intravitreal injections of bevacizumab and ranibizumab in rabbit eyes. Retina. 2010;30:671-681.
69. Zayit-Soudry S, Zemel E, Barak A, Perlman I, Loewenstein A. Safety of intravitreal bevacizumab in the developing rabbit retina. Retina. 2011;31(9):1885-95.
70. Spitzer MS, Wallenfels-Thilo B, Sierra A, Yoeruek E, Peters S, Henke-Fahle S, i sur. Antiproliferative and cytotoxic properties of bevacizumab on different ocular cells. Br J Ophthalmol. 2006;90(10):1316-21.
71. Gale R, Korobelnik JF, Yang Y, Wong TY. Characteristics and Predictors of Early and Delayed Responders to Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Retrospective Analysis from the ANCHOR, MARINA, HARBOR, and CATT Trials.Ophthalmologica. 2016;236(4):193-200.
72. Bhisitkul RB, Desai SJ, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Fellow Eye Comparisons for 7-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated AMD Subjects from ANCHOR, MARINA, and HORIZON (SEVEN-UP Study). Ophthalmology. 2016;123(6):1269-77.
73. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, i sur. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of

Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials.Ophthalmology. 2016;123(8):1751-61.

74. Waldstein SM, Simader C, Staurenghi G, Chong NV, Mitchell P, Jaffe GJ, i sur. Morphology and Visual Acuity in Aflibercept and Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Trials. Ophthalmology. 2016;123(7):1521-9.
75. Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, Sivaprasad S, Johnston RL, Patel N, i sur. First-Year Visual Acuity Outcomes of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration.Ophthalmology. 2016;123(2):337-43.
76. Wei Y, Jiang H, Shi Y, Qu D, Gregori G, Zheng F, i sur.Age-Related Alterations in the Retinal Microvasculature, Microcirculation, and Microstructure. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(9):3804-3817.
77. Alasil T, Wang K, Keane PA, Lee H, Baniasadi N, de Boer JF,i sur. Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography. J Glaucoma. 2013;22(7):532-41.
78. Entezari M, Ramezani A, Yaseri M. Changes in Retinal Nerve Fiber Layer Thickness after Two Intravitreal Bevacizumab Injections for Wet Type Age-related Macular Degeneration. J Ophthalmic Vis Res. 2014;9(4):449-52.
79. Oishi A, Oishi M, Ogino K, Morooka S, Yoshimura N. Wide-Field Fundus Autofluorescence for Retinitis Pigmentosa and Cone/Cone-Rod Dystrophy. Adv Exp Med Biol. 2016;854:307-13.
80. Pardianto G, Moeloek N, Reveny J, Wage S, Satari I, Sembiring R,i sur. Retinal thickness changes after phacoemulsification. Clin Ophthalmol. 2013;7:2207-14.
81. Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. Bevacizumab versus Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. Retina. 2015;35(2):187-93.
82. Velez-Montoya R, Oliver SC, Olson JL, Fine SL, Mandara N, Quinoz-Nercado H.Current Knowledge and trend sin age-related macular degeneration: today's and future treatments. Retina. 2013;33(8):1487-S02.
83. Sobaci G, Güngör R, Ozge G. Effects of multiple intravitreal anti-VEGF injections on retinal nerve fiber layer and intraocular pressure: a comparative clinical study. Int J Ophthalmol. 2013;6(2):211-5.

84. Horsley MB, Mandava N, Maycotte MA, Kahook MY. Retinal nerve fiber layer thickness in patients receiving chronic anti-vascular endothelial growth factor therapy. Am J Ophthalmol. 2010;150(4):558-561.
85. Shin HJ, Shin KC, Chung H, Kim HC. Change of retinal nerve fiber layer thickness in various reinal diseases treated with multiple intravitreal antivascular endothelial growth factor. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(4):2403-11.
86. Dave P, Shah J.Applicability of ISNT and IST rules to the retinal nerve fibre layer using spectral domain optical coherence tomography in early glaucoma. Br J Ophthalmol. 2015;99(12):1713-7.
87. Foxton RH, Finkelstein A, Vijay S et al.VEGF-A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma. Am J Pathol. 2013;182:1379-1390.
88. Holló G. Progressive Decrease of Peripapillary Angioflow Vessel Density During Structural and Visual Field Progression in Early Primary Open-angle Glaucoma. J Glaucoma. 2017;26(7):661-664.
89. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. Ophthalmology. 2003;110:1690-1696.
90. Churchill AJ, Carter JG,Ramsden C.VEGF polymorphisms are associated with severity of diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49:3611-3616.
91. Hwang DJ, Lee EJ, Lee SY, Park KH, Woo SJ. Effect of diabetic macular edema on peripapillary retinal nerve fiber layer thickness profiles. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(7):4213-9.
92. Helle W.van Dijk, Frank D. Verbraak, Pauline H.H.Kok. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. Inves Ophthalmol Vis Sci. 2010;51:3660-3665.
93. Shahidi AM Sampson GP Pritchard N Retinal nerve fiber layer thinning associated with diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med. 2012;29:e106–e111.
94. Oshitari T Hanawa K Adachi-Usami E. Change of macular and RNFL thickness measured by stratus OCT in patients with early stage diabetes. Eye. 2009;23:884-889.
95. Elbendary AM, Abd El-Latef MH, Elsorogy HI, Enaam KM. Diagnostic accuracy of ganglion cell complex substructures in different stages of primary open-angle glaucoma. Can J Ophthalmol. 2017;52(4):355-360.

96. Takis A, Alonistiotis D, Ioannou N, Kontou E, Mitsopoulou M, Papaconstantinou D. Follow-up of the retinal nerve fiber layer thickness of diabetic patients type 2, as a predisposing factor for glaucoma compared to normal subjects. Clin Ophthalmol. 2017;11:1135-1141.
97. Kim YJ, Sung KR, Lee KS, Joe SG, Lee JY, Kim JG, i sur. Long-term effects of multiple intravitreal antivascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure. Am J Ophthalmol. 2014;157(6):1266-1271.
98. Lemos-Reis R, Moreira-Goncalves N, Melo AB, Carneiro AM, Falcao-Reis FM. Immediate effect of intravitreal injection of bevacizumab on intraocular pressure. Clin ophthalmol. 2014;8:1383-8.
99. Falkenstein IA ,Cheng L, Freeman WR. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). Retina. 2007;27:1044-1047.
100. Tseng JJ, Vance SK, Della Torre KE, Mendonca LS, Cooney MJ, Klancnik JM, i sur. Sustained increased intraocular pressure related to intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. J Glaucoma. 2012;21(4):241-7.
101. Bakri SJ, McCannel CA, Edwards AO. Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008;246:955-958.
102. Hollands H ,Wong J, Bruen R. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. Can J Ophthalmol. 2007;42:807-811.
103. You JY, Chung H, Kim HC. Evaluation of change sin choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration after anti-VEGF therapy using spectral domain optical coherence tomography.Curr EyeRes. 2012;37(5);438-45.
104. You JY, Chung H, Kim HC. Evaluation of changes in choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration after anti-VEGF therapy using spectral domain optical coherence tomography. Curr Eye Res. 2012;37:438-445.
105. Zhang X, Bao S,Hambly BD.Vascular endothelial growth factor-A: a multifunctional molecular player in diabetic retinopathy. Int J Biochem Cell Biol. 2009;41:2368-2371.

11. Životopis

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Andrijana Kopić

Adresa: Zavod za oftalmologiju, KBC Osijek

Europske Avenije 14–16, 31 000 Osijek

Tel: +385 31 225 856

e-mail: andrijanakopic@gmail.com

Datum rođenja: 4. 6. 1982.

Obrazovanje:

1997. – 2001. Opća Gimnazija Valpovo

2001. – 2007. Medicinski fakultet Osijek

2007. – danas Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet Osijek

2015./2016. – danas Poslijediplomski specijalistički studij Oftalmologija i optometrija, Medicinski fakultet Zagreb

Zaposlenje:

2007. – 2008. KBC Osijek, pripravnički staž

2008. – 2010. Dom zdravlja Osijek, liječnik obiteljske medicine

2010. – 2015. KBC Osijek, specijalizacija iz oftalmologije i optometrije

16. 12. 2015. KBC Zagreb – položen specijalistički ispit iz oftalmologije i optometrije

2016. – danas KBC Osijek, KBC Zagreb – uža specijalizacija iz bolesti i traume stražnjeg očnog segmenta

ZNANSTVENA I STRUČNA DJELATNOST:

Objavljeni znanstveni radovi:

Radovi koji se indeksiraju u Current Contents, SCI i SCIE

1. Kopić, Andrijana; Biuk, Dubravka; Barać, Josip; Vinković, Maja; Benašić, Tvrtka; Kopić, Vlatko. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Glaucoma Patients Treated with Multiple Intravitreal anti-VEGF (bevacizumab) injections.// Acta Clinica Croatica, vol. 56, no. 3./2017. (prihvaćen za objavljivanje).

2. Kopić, Andrijana; Vinković, Maja; Matić, Suzana; Vukojević, Nenad. Keratouveitis Caused by Handling of a Tarantula.// Serbian Archives of Medicine, Online First May 30, 2017. DOI: https://doi.org/10.2298/SARH170320123K

Radovi objavljeni u časopisima koji se indeksiraju u drugim međunarodnim indeksnim publikacijama:

1. Kadojić, Dragutin; Kadojić, Mira; Dikanović, Marinko; Štenc-Bradvica, Ivanka; Ivanović, Marko; Dinjar, Kristijan; Kovačević, Tomislav; Burić, Branka; Romić, Andrijana; Rusan, Goran. Prevalencija akutne cerebrovaskularne bolesti na području općine Bizovac u Osječko-baranjskoj županiji: rezultati populacijske studije vrata-do-vrata.// Acta medica Croatica. 61(2007); 315-318 (članak, znanstveni).

Sažeci kongresnih priopćenja objavljenih u časopisima koji se indeksiraju u drugim međunarodnim indeksnim publikacijama:

1. Kadojić, Dragutin; Kadojić, Mira; Dikanović, Marinko; Štenc-Bradvica, Ivanka; Ivanović, Marko; Dinjar, Kristijan; Kovačević, Tomislav; Burić, Branka; Romić, Andrijana; Rusan, Goran. Prevalencija akutne cerebrovaskularne bolesti na osječko-baranjskom području: Rezultati populacijske studije „vrata do vrata“.// Knjiga sažetaka znanstvenog skupa „Prostorna distribucija populacijskih kardiovaskularnih rizika u Hrvatskoj“. Zagreb, 2005. 22 (poster, sažetak, stručni).

Sažeci kongresnih priopćenja objavljenih u zbornicima skupova:

1. Kopić, Andrijana; Vinković, Maja; Matić, Suzana; Barać, Josip; Jelić Vuković, Marija. Keratouveitis uzrokovan kontaktom s tarantulom. 11. Kongres Hrvatskog oftalmološkog Društva s međunarodnim sudjelovanjem, HOD, HLZ, Primošten, svibanj 2011.
2. Jelić Vuković, Marija; Kopić, Andrijana; Matić, Suzana; Biuk, Dubravka; Vinković, Maja; Krković, Ivan. Holistic approach to a patient. X. Kongres Hrvatskog društva liječnika za kirurgiju katarakte i refraktivnu kirurgiju, CSCRS, Zagreb, listopad 2014.

11. Životopis

3. Kopić, Andrijana; Jukić, Anđela; Kliček Višnjić, Mirna; Jukić, Tomislav. Role of bevacizumab (anti-VEGF) on macular edema development after silicone oil extraction in proliferative diabetic retinopathy patients. 15. Kongres Hrvatskog oftalmološkog Društva s međunarodnim sudjelovanjem, HOD, HLZ, Vodice, svibanj 2015.
4. Kliček Višnjić, Mirna; Arsić, Vitomir; Kopić, Andrijana; Jukić, Tomislav. The role of the postoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drug in development of macular edema in diabetic patients after cataract surgery. 15. Kongres Hrvatskog oftalmološkog Društva s međunarodnim sudjelovanjem, HOD, HLZ, Vodice, svibanj 2015.
5. Benašić, Tvrtka; Vinković, Maja; Bradvica, Mario; Milojević, Predrag; Kopić, Andrijana. Barely visible and subtreshhold 577 nm yellow laser with and without Endpoint management. 16. Kongres Hrvatskog oftalmološkog Društva s međunarodnim sudjelovanjem, HOD, HLZ, Opatija, svibanj 2016.
6. Jelušić, Vera; Kopić Andrijana. Lung cancer ocular metastasis. XII. Kongres Hrvatskog društva liječnika za kirurgiju katarakte i refraktivnu kirurgiju, CSCRS, Zagreb, listopad 2016.
7. Pivić Kovačević, Ivana; Matić, Suzana; Kopić, Andrijana; Benašić, Tvrtka; Biuk, Dubravka; Barać, Josip. Amblyopia – Can we make a mistake? 17. Kongres Hrvatskog oftalmološkog Društva s međunarodnim sudjelovanjem, HOD, HLZ, Primošten, svibanj 2017.

12. Prilozi

Prilog 1.

UPUTE ZA INTRAVITREALNU INJEKCIJU AVASTINA (BEVACIZUMABA)

MOGUĆE KORISTI OD PRIMJENE LIJEKA I „OFF-LABEL“ STATUS PRIMJENE

Ovo objašnjenje trebate pročitati kako biste razjasnili prirodu stanja svog oka i kako bi Vam bio opisan predloženi tretman. Što znači „off-label“ status lijeka? To znači da ovaj lijek, Avastin, nije na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) za tretman očnih bolesti, nego je odobren za tretman metastatskog raka debelog crijeva. Kao uvjet za odobrenje, proizvođač mora tiskati „LABEL“ (upute za upotrebu) u kojima objašnjava za koje se bolesti lijek primjenjuje, rizike i koristi primjene. U uputstvu se pojašnjava da Avastin djeluje blokirajući supstancu poznatu kao faktor rasta endotela krvnih žila (VEGF). Blokirajući ili suzbijajući VEGF pomaže se pacijentu sprječavajući daljnji rast krvnih žila koji je potreban karcinomu u njegovu rastu i razvoju. Jednom kada je lijek odobren od strane Komisije za lijekove, liječnici ga smiju upotrebljavati i kao„off-label“ za druge svrhe ukoliko su dobro informirani o samom lijeku, te ukoliko je takva upotreba potvrđena znanstvenim metodama i medicinskim dokazima i moraju održavati informacije o takvoj upotrebi lijeka i efektu.

Oftalmolozi upotrebljavaju Avastin u „off-label“ indikaciji za liječenje senilne makularne degeneracije (AMD) i za liječenje zadebljanja makule, jer istraživanja ukazuju da je VEGF faktor jedan od glavnih uzroka rasta nenormalnih krvnih žila (neovaskularizacija) koje propuštaju krv i tekućinu u područje makule, što uzrokuje zamagljen ili izmijenjen fini centralni vid, potreban za vožnju automobila, čitanje sitnih slova, prepoznavanje lica itd. Neki pacijenti liječeni Avastinom pokazuju smanjenje tekućeg sadržaja i poboljšanje izgleda makularnog područja i popravlja im se vid. Avastin je odobren od strane Komisije za lijekove KBC-a Osijek **za tretman stanja oka i to će vam odobrenje naknadno stići poštom na kućnu adresu**.

Vaše stanje, nakon injekcije, možda neće biti bolje, a možda bude i lošije. No bez adekvatnog tretmana gubitak vida može progredirati i postati trajan, stoga je cilj primjene spriječiti daljnji gubitak vida. Iako u nekih pacijenata dolazi do poboljšanja vida, lijek nije u mogućnosti vratiti vid koji je već izgubljen i ne može u potpunosti sa stopostotnom sigurnošću spriječiti daljnji gubitak vida uzrokovan bolešću. Lijek se primjenjuje tako da se oko anestezira kapljicama, ispere se antiseptikom i lijek se inicira u staklovinu, tj. u želatinoznu masu u centralnom dijelu oka. Avastin se daje injekcijom u Vaše oko koliko je potrebno u određenim intervalima. Termin iduće injekcije bit će napisan na otpusnom pismu.

RAZLOZI ZA PRIMJENU OVOG LIJEKA

- Senilna ili staračka makularna degeneracija je vodeći uzrok sljepoće kod ljudi starijih od 50 godina. Postoje dva tipa makularne degeneracije: suha i vlažna. Ovim lijekovima liječi se samo vlažni tip degeneracije, pri čemu dolazi do rasta nenormalnih krvnih žila u stražnjem dijelu oka. Isto se stanje može dogoditi i u mlađih pacijenata i kod visoke kratkovidnosti, histoplasmoze, angioid streaks, i povrede oka s puknućem žilnice. Ponekad nam nije poznat uzrok abnormalnog rasta krvnih žila. Bez tretmana gubitak vida može biti brz i ozbiljan.
- začepljenje (okluzija) centralne retinalne vene
- dijabetička makulopatija ili proliferativna retinopatija
- retinopatija nedonoščadi, koja nastaje zbog povećanog lučenja VEGF čimbenika u oku i posljedičnog porasta nenormalnih krvnih žila u oku

DRUGE MOGUĆNOSTI
Vi ne morate prihvatiti liječenje Vašeg stanja, iako bez liječenja, ova bolest dovodi do daljnjeg gubitka vida i sljepoće, nekada veoma brzo. Drugi oblici tretmana su mogući. Ponekad se upotrebljava intravitrealno **Kenalog** (**triamcinolon**, dugodjelujući kortikosteroid; također u „off-label" primjeni) ili Ozurdex (depo preparat deksametazona; nije na listi lijekova HZZO-a) za liječenje stanja kao Vašeg, iako oni mogu dovesti do povišenja očnog tlaka i pojave sive mrene, te se uglavnom koriste u slučajevima jakog ili dugotrajnog i otpornog edema ili kod pacijenata koji su operirali mrenu.

KOMPLIKACIJE UZROKOVANE LIJEKOM I INJEKCIJOM:

RIZICI INJEKCIJE
Neke ili sve od sljedećih komplikacija mogu uzrokovati pogoršanje vida i/ili postoji mogućnost uzrokovanja sljepoće. Dodatno liječenje može biti potrebno za tretiranje tih komplikacija.
Moguća je alergijska reakcija kod malog broja ljudi. Simptomi uključuju osip, svrbež, otežano disanje i rijetko smrt. Općenito alergijske reakcije na lijekove najčešće se javljaju kod ljudi koji imaju alergije na druge lijekove, hranu ili neke faktore okoline kao što su prašina ili trava. Ako ste alergični na druge lijekove, hranu ili čimbenike okoline, ili imate astmu, trebali biste to reći Vašem liječniku.
Moguće komplikacije i nuspojave same procedure i davanja Avastina uključuju odljepljenje retine, razvoj katarakte (zamagljenje leće oka), glaukoma (povećanje očnog tlaka), hipotoniju (smanjenje očnog tlaka), te oštećenje retine ili rožnice (strukture oka) i krvarenja. Također postoji mogućnost infekcije unutar oka (endoftalmitis). Svaka od tih rijetkih komplikacija može voditi do ozbiljnog i trajnog gubitka vida. Pacijenti kojima se daje injekcija Avastina, mogu doživjeti i manje ozbiljne nuspojave vezane uz pripremnu proceduru prije davanja injekcije (stavljanje blefarostata, anestetske kapi, kapi za širenje zjenica, antibiotske kapi, Povidon-jodid, dezinficijens i injekciju anestetika). Te nuspojave mogu uključivati bolove u oku, supkonjunktivalno krvarenje (krvavo oko), plivajuće mutnine u oku (opacitete vitreusa), i promjenu prozirnosti ili otok rožnice, upalne promjene oka i nespecifične vidne smetnje.

KOMPLIKACIJE KAD SE AVASTIN DAJE PACIJENTIMA S KARCINOMOM
Kad se Avastin davao pacijentima s metastatskim kolorektalnim karcinomom, neki pacijenti imali su ozbiljne i nekad po život opasne komplikacije, kao što su perforacije želuca ili crijeva ili komplikacije zarastanja rane, krvarenja, arterijske tromboembolijske komplikacije (moždani udar ili infarkt), visok tlak, gubitak proteina mokraćom, te kongestivnu srčanu grešku. Pacijenti koji su imali takve komplikacije, ne samo da imaju metatstatski karcinom debelog crijeva, nego im je dana 400x veća doza nego što će Vama biti dana, u mnogo češćim intervalima i na način da se lijek širi cijelim tijelom (intravenozna infuzija).

RIZIK KAD SE AVASTIN DAJE ZA TRETMAN PACIJENATA S OČNIM BOLESTIMA
Oftalmolozi vjeruju da je rizik komplikacija za pacijente s očnim bolestima vrlo malen. Pacijenti koji primaju Avastin za bolest oka su zdraviji nego pacijenti s karcinomom i primaju značajno manje doze, koje su dane lokalno u očnu jabučicu. Moguće je blago povišenje krvnog tlaka. Međutim, kad god se lijek upotrebljava u velikog broja pacijenata, mali broj slučajnih, po život opasnih stanja može se dogoditi, a koji ne moraju imati veze s navedenim tretmanom. Na primjer, pacijenti s dijabetesom već su zbog osnovne bolesti pod povećanim rizikom za srčani i moždani udar. Ako se neki od tih pacijenata tretira Avastinom i zadobije srčani ili moždani udar, to može biti uzrokovano dijabetičkom bolešću, a ne Avastin tretmanom.

ODGOVORNOST PACIJENTA

Odmah trebate kontaktirati svog obiteljskog liječnika ili liječnika u suprotnoj smjeni ili hitnu službu ako osjetite bol u trbuhu povezanu sa zatvorom i povraćanjem, nenormalno krvarenje, bol u prsima,

ozbiljnu glavobolju, otežan govor ili slabost jedne strane tijela. U najkraćem roku potrebno je da Vi ili Vaša obitelj ili obiteljski liječnik obavijestite i oftalmologa o tim problemima.

Uobičajen je osjećaj suzenja, svrbeža, grebanja, lagane boli ili osjećaja stranog tijela u operiranom oku, ali ukoliko se pojavi jača bol ili crvenilo višesatnog ili cjelodnevnog trajanja ili pak slabljenje vida, osobito ako se pogoršava, odmah se javite očnom liječniku.

Termin za kontrolni pregled ili novu hospitalizaciju zbog iduće injekcije određen Vam je na otpusnom pismu, a **bez odgađanja se javite liječniku u slučaju:**

1. **naglog slabljenja vida na operiranom ili drugom oku**
2. **smetnji vida u smislu pojave tamne zavjese ili sjene na operiranom oku**
3. **pojave bljeskova i svjetlaca pri pokretima glave**
4. **pojave jačeg bola i višesatnog ili cjelodnevnog crvenila ili pak slabljenje vida, osobito ako se pogoršava.**

Prilog 2.

INFORMIRANI PISMENI PRISTANAK NA SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU

Zamoljeni ste za sudjelovanje u istraživanju: „Utjecaj multiplih injekcija anti-VEGF-a (bevacizumaba) na debljinu sloja živčanih vlakana mrežnice“ koje provodi Andrijana Kopić, dr. med., liječnik specijalizant na Odjelu za oftalmologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Zdravstvene vlasti zahtijevaju da Vas se upozna sa svrhom istraživanja te mogućim rizicima kojima biste mogli biti izloženi za vrijeme istraživanja.
Molimo Vas da ovu obavijest pročitate u cijelosti, te da prije pristanka na sudjelovanje u istraživanju postavite bilo koje pitanje.

SVRHA ISTRAŽIVANJA: Osnovna je svrha rada utvrditi sigurnost višestruke aplikacije bevacizumaba (Avastin, Genentech, San Francisco, SAD) u promatranim skupinama pacijenata na debljinu sloja živčanih vlakana mrežnice s osobitim naglaskom na utjecaj u glaukomskih pacijenata. Svi ispitanici lijek će dobiti zbog svoje osnovne bolesti za koju je indicirana intravitrealna aplikacija toga lijeka. Svim će pacijentima snimanjem optičke koherentne tomografije (OCT) biti utvrđena debljina sloja živčanih vlakana mrežnice prije, 1 (jedan), 3 (tri), 6 (šest) i 12 (dvanaest) mjeseci od aplikacije bevacizumaba u ispitivano oko.

OPIS PRETRAGA: Ako se odlučite dobrovoljno sudjelovati u ovom istraživanju bit ćete prije aplikacije lijeka bevacizumaba temeljem anamneze i kliničkog nalaza raspoređeni u definiranu skupinu ispitanika. Prva skupina uključit će pacijente s eksudativnom formom senilne makularne degeneracije. Druga skupina ispitanika uključit će pacijente s eksudativnom formom senilne makularne degeneracije koji boluju i od glaukoma. Treća skupina pacijenata uključit će pacijente s dijabetičkom makulopatijom, a četvrta pacijente s dijabetičkom makulopatijom koji boluju i od glaukoma. Kontrolnu skupinu činit će kolateralno oko ispitanika u koje neće biti apliciran lijek. Svim će pacijentima snimanjem optičke koherentne tomografije (OCT) biti utvrđena debljina sloja živčanih vlakana mrežnice prije, 1 (jedan), 3 (tri), 6 (šest) i 12 (dvanaest) mjeseci od aplikacije bevacizumaba u ispitivano oko. Prije i 30 – 60 minuta nakon intravitrealne aplikacije lijeka svim će pacijentima biti izmjeren očni tlak Goldmanovim aplanacijskim tonometrom na biomikroskopu Haag – Streit. Intravitrealna aplikacija bevacizumaba provest će se u aseptičnim uvjetima u operativnoj sali, injekcijom sterilnom iglom 27-gaugea 3 – 4 mm od

limbusa u donjem temporalnom kvadrantu bulbarne spojnice u kapljičnoj anesteziji tetrakainskim kapima ukapanim u spojničnu vrećicu prije i tijekom zahvata. Lijek će se aplicirati u minimalno tri navrata u intervalu svakih 4 – 8 tjedana, a neki će pacijenti tijekom praćenja od 12 mjeseci primiti bevacizumab i više puta ovisno o procjeni stanja osnovne bolesti zbog koje primaju lijek.

Svim će se pacijentima pri naručivanju na planirani zahvat, uz obavijest za ispitanike o istraživanju, uručiti i poseban formular kojim se informira pacijenta o načinu izvođenja aplikacije bevacizumaba, općim rizicima zahvata, uspješnosti liječenja i načinu ponašanja pacijenta u ranom postaplikacijskom periodu, a koji se rutinski uručuje svakom pacijentu prije planiranog zahvata – aplikacije ovoga lijeka (u prilogu).

Imate pravo na privatnost.

Sve informacije koje se dobiju ovim istraživanjem ostat će povjerljive. Bez Vašeg pristanka, Vaše ime neće biti otkriveno ni u jednom izvješću.

Vaša odluka o sudjelovanju je dobrovoljna. Možete odlučiti i ne sudjelovati. Jednom kada odlučite sudjelovati u ovom istraživanju, u svakom trenutku možete povući svoj pristanak i prekinuti sudjelovanje, za što nećete snositi nikakve posljedice niti ćete biti zakinuti u daljnjem liječenju. Vaš liječnik može prekinuti sudjelovanje u ovoj studiji u svakom trenutku i bez Vašeg pristanka. Ako imate bilo kakva pitanja o svom liječenju ili o svojim pravima kao subjekta u istraživanju za vrijeme kao i nakon studije, možete kontaktirati dr. Andrijanu Kopić na broj telefona 031/573-072 (kućni) ili 031/225-801 (KBC Osijek – Odjel za oftalmologiju), te doc. dr. sc. Dubravku Biuk 031/225-840 (KBC Osijek – Odjel za oftalmologiju).

Ova obavijest sastavljena je u skladu sa Zakonom o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakonom o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04).

12. Prilozi

IZJAVA I DOKUMENT O PRISTANKU I SUGLASNOSTI OBAVIJEŠTENOG BOLESNIKA/ISPITANIKA NA SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU

Nakon što sam pročitao/la obavijest o istraživanju u svezi sudjelovanja u svojstvu ispitanika u navedenoj studiji, razgovarao/la s Andrijanom Kopić, dr. med., izjavljujem da prihvaćam sudjelovanje u ispitivanju u svrhu realizacije istraživanja kao i realizacije dokumenta „pristanka obaviještenog ispitanika“. Dobio/la sam iscrpno objašnjenje i odgovore na sva postavljena pitanja. Dana mi je mogućnost postavljanja svih pitanja vezanih uz ovu studiju. Na pitanja mi je odgovoreno razumljivim riječima. Rizici i koristi ove studije su mi objašnjeni. Razumijem da će podaci o mojoj bolesti, bez mojih identifikacijskih podataka biti dostupni voditelju istraživanja i Etičkom povjerenstvu Medicinskog fakulteta Josipa Jurja Strossmayera i zdravstvenim organima Republike Hrvatske kako bi pregledali, analizirali, verificirali ili umnožavali zabilješke ili nalaze koji su važni za procjenu rezultata kliničkog istraživanja. Voljan/voljna sam pridržavati se uputa liječnika i aktivno sudjelovati u predviđenom programu. Također razumijem da se bilo kada mogu povući iz istraživanja, bez ikakvih posljedica na daljnje liječenje i praćenje moje bolesti čak i bez obrazloženja moje odluke da se povučem. O ovoj odluci dužan/na sam obavijestiti voditelja istraživanja. Razumijem da ću nakon potpisivanja ove potvrde i ja dobiti jedan primjerak. Bez prisile pristajem na sudjelovanje u ovoj studiji.

ISPITANIK (IME I PREZIME): _____

POTPIS:_____

DATUM:_____

ISTRAŽIVAČ: **Andrijana Kopić, dr. med., specijalist oftalmologije**
ZAKONOM OVLAŠTEN ZASTUPNIK (prema potrebi):

_____