



**MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERZITET U NOVOM SADU**



**MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE MAKULE
KAO PROGNOŠTIČKI FAKTOR POBOLJŠANJA
VIDNE OŠTRINE U TERAPIJI PACIJENATA
OBOLELIH OD DIJABETENSOG MAKULARNOG
EDEMA**

- Doktorska disertacija -

Mentor:

Doc.dr Nikola Babić

Kandidat:

Mr.sci med.dr Vladislav Džinić

Novi Sad, 2016.

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ključna dokumentacijska informacija

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Vladislav Džinić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Doc. Dr Nikola Babić
Naslov rada: NR	Morfološke karakteristike makule kao prognostički faktor poboljšanja vidne oštine u terapiji pacijenata obolelih od dijabetesnog makularnog edema
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 1

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 9 / stranica 130 / slika 21 / tabela 30/ grafikona 17 / referenci 171/ prilog 1)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Oftalmologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	makularni edem; dijabetes melitus; optička koherentna tomografija; vidna oštrina; makula lutea; spoljašnji segment retinalnih fotoreceptorskih ćelija
UDK	617.735:617.751]-08-037
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	Nema
Izvod: IZ	<p>Cilj ovog istraživanja je da se ispita uticaj centralne debljine makularne regije (CMT) i prisustva subretinalne tečnosti na vidnu oštrinu (VA) kod pacijenata obolelih od dijabetesnog makularnog edema, kao i uticaj očuvanosti kontinuiteta spoja spoljašnjeg i unutrašnjeg segmenta fotoreceptora (IS/OS – kompleks) i spoljašnje granične membrane (ELM) kao prognostičkih faktora u poboljšanju vidne oštrine nakon primenjene terapije kod pacijenata obolelih od dijabetesnog makularnog edema (DME).</p> <p>Materijal i metode: u ovu retrospektivno prospektivnu kliničku studiju nasumično je uključeno 100 pacijenata koji su podeljeni u dve grupe. Grupu A – prospektivni deo studije je činilo 50 pacijenata (50 očiju) kod kojih je dijagnostikovao dijabetesni makularni edem i kod kojih je inidikovana primena terapije, laserftotkogaulacije i/ili anti-VEGF terapije (bevacizumab). Grupu B – retrospektivnu grupu je činilo 50 pacijenata (58 očiju) koji su prethodno lečeni od dijabetesnog makularnog edema primenom laserfotokoagulacije i/ili anti-VEGF terapije (bevacizumab). Nakon kompletnog oftalmološkog pregleda koji se sastojao od određivanja vidne oštrine (optotipima po Snellenu), biomikroskopije, merenja intraokularnog pritiska i pregleda očnog dna – fundusa primenom panfundoskopa izvršena je optička koherentna tomografija u svih pacijenata (primenom aparata Stratus[®] OCT, Carl Zeiss, Meditec i Copercnicus[®] Optopol). Analiza OCT snimka, je obuhvatila određivanje centralne debljine makule (CMT), prisustva subretinalne tečnosti kao i procenu stanja očuvanosti kontinuiteta spoja spoljašenjeg i unutrašnjeg segmenta fotoreceptora (IS/OS kompleks) i očuvanost kontinuiteta spoljašnje granične membrane (ELM). CMT je izračunat primenom softvera OCT aparata i izražen kao srednja vrednost za</p>

	<p>svih 9 ETDRS polja. Prisutvo subretinalne tečnosti je klasifikovano kao pozitivno ukoliko je identifikovano makar u jednom preseku OCT tomograma .Očuvanost kontinuiteta IS/OS kompleksa i ELM je analizirana u svakom pojedinačnom snimku i podeljena u 3 kategorije. Prva – ukoliko je očuvano u svim presecima, druga – ukoliko je očuvano samo u pojedinim presecima i treća – ukoliko se IS/OS kompleks i ELM nisu mogli identifikovati na nalazu OCT tomograma.</p> <p>Rezultati ukazuju da prisustvo subretinalne tečnosti pre primenjene terapije nema statistički značajnog uticaja na poboljšanje vdine oštrine nakon primenjene terapije u pacijenata grupe A ($p_A=0,915$), a statistička značajnost nije potvrđena ni kod pacijenata koji su prethodno tretirani od DME – grupa B ($p_B=0,772$). Srednja vrednosti CMT i VA u pacijaneta grupe A iznosila je $474\mu\text{m}\pm 140,67\mu\text{m}$ odnosno 0.25 ± 0.20. Nakon primenjene terapije srednja vrednost vidnih oštrina iznosila je 0.41 ± 0.25, dok su vrednosti srednje vrednosti CMT iznosile $343.68\mu\text{m}\pm 99.03\mu\text{m}$. Potvrđeno je statistički značajno poboljšanje vidne oštrine nakon primenjene terapije ($p_{VA}=0,0001$) i ststistički značajno smanjenje centralne debljine makule ($p_{CMT}=0,0001$). Korelacija VA sa vrednostima CMT pre primenjene terapije pokazuje statističku značajnost sa negativnom korelacijom ($r=-0,391$; $p=0,005$) dok se nakon primenjene terapije ne uočava statistički značajna korelacija ($r=-0,047$; $p=0,746$). Analizom vrednosti CMT pre primenjene terapije sa vrednostima VA nakon terapije se uočava statistički značajna negativna korelacija, odnosno veće vrednosti CMT pre primenjene terapije ograničavaju poboljšanje vidne oštrine nakon primenjene terapije ($r=-0,393$; $p=0,005$). Evaluacija OCT tomograma, pre primenjene terapije, u pacijenata grupe A utvrđen je u potpunosti očuvan kontinuitet IS/OS kompleksa i ELM u svim presecima u 23 odnosno 27 očiju, u pojedinim presecima u 18 odnosno 16 očiju, i nije mogao biti identifikovan u 9 odnosno 7 očiju. U pacijenata grupe A nakon primenjene terapije uočava se statistički značajno poboljšanje vrednosti VA u zavisnosti od očuvanosti kontinuiteta IS/OS kompleksa ($F=5,550$, $p=0,007$) i ELM ($F=5,428$, $p=0,008$). Univarijantna odnosno multivarijantna analiza podataka za granične vrednosti vidnih oštrina od 0,1 i koraka poboljšanja od 0,1 ukazuje na statističku značajnost prediktora IS/OS kompleksa ($p=0,012$ i $p=0,032$) i ELM ($p=0,003$ i $p=0,018$) u poboljšanju vrednosti vidnih oštrina nakon primenjene terapije. Pacijenti sa očuvanim kontinuitetom IS/OS kompelsa u svim presecima imaju 9,5 puta ($OR=9,500$) veću šansu za poboljšanje VA nakon primenjene terapije u odnosu na pacijente gde kontinuitet IS/OS kompleksa nije uočljiv. Pacijenti sa očuvanim kontinuitetom IS/OS kompleksa u pojedinim presecima imaju 7 puta veću šansu ($OR=7,000$) za poboljšanje vidne oštrine nakon terapije u poređenju sa onima kod kojih IS/OS nije uočljiv. Pacijenti sa očuvanim kontinuitetom ELM u svim presecima imaju 34,5 puta ($OR=34,500$) veću šansu za</p>
--	---

	<p>poboljšanje vidne oštrine u odnosu na pacijente gde ELM nije uočljiv. Pacijenti sa očuvanim kontinuitetom ELM u pojedinim presecima imaju 18 puta veću šansu (OR=18,000) za poboljšanje VA nakon terapije u odnosu na one kod kojih ELM nije uočljiv. Pored ststistički značajnog uticaja očuvanosti kontinuiteta IS/OS kompleksa i ELM na poboljšanje vrednosti vidnih oštrina nakon primenjen terapije, uočava se i pozitivna korelacija između vidnih oštrina pre i nakon terapije ($r=0,869$; $p=0,0001$). U pacijenata grupe B srednja vrednost CMT odnosno VA iznosila je $253,72\mu\text{m}\pm 75,27\mu\text{m}$ odnosno $0,68\pm 0,29$. Postoji statistički značajna razlika u vrednostima VA u odnosu na očuvanost kontinuiteta IS/OS kompleksa ($F=107,913$, $p=0,0001$) i ELM ($F=25,619$, $p=0,0001$). Poređenjem vrednosti parametara za obe posmatrane grupe uočava se statistički značajna razlika u vrednostima CMT koje su bile manje u grupi B ($t=5,355$, $p=0,0001$) i srednjim vrednostima VA ($t=5,137$, $p=0,0001$) koje su bile veće u grupi B. Analizom očuvanosti kontinuiteta IS/OS kompleksa ($\chi^2=0,119$, $p=0,730$) i ELM ($\chi^2=2,957$, $p=0,085$) ne uočava se statistički značajna razlika.</p> <p>Zaključak: Odnos vidnih oštrina sa centralnom debljinom makule prikazuje različite vrednosti vidnih oštrina za iste vrednosti centralne debljine makule. Značajan uticaj na vidnu oštrinu pacijenata obolelih od DME ima očuvanost integriteta spoljašnje granične membrane (ELM) i spoja unutrašnjeg i spoljašnjeg segmenta fotoreceptora (IS/OS kompleks) evaluiranih na osnovu OCT snimka – tomograma. Očuvanost integriteta ELM i IS/OS kompleksa u svim presecima na OCT tomogramu pre primenjene terapije u pacijenta sa DME se mogu smatrati pozitivnim prognostičkim faktorom u poboljšanju vidne oštrine nakon primenjene terapije. U pacijenata kod kojih je kontinuitet ELM i IS/OS kompleksa očuvan u svim pravcima vrednost CMT pre primenjene terapije nema uticaj na poboljšanje vidne funkcije nakon terapije. Integritet IS/OS kompleksa i ELM ima pozitivnu korelaciju sa vidnom oštrinom bez obzira na vrstu primenjene terapije, anti-VEGF odnosno laserfotokoagulacije. Prisustvo subretinalne tečnosti ne utiče na vidnu oštrinu pacijenata obolelih od DME. Vrednosti VA pre terapije utiču na poboljšanje vidne oštrine nakon terapije.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	09.07.2015.
Datum odbrane: DO	

Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik:
	član:
	član:
	član:
	član:

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF MEDICINE**

Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Doctoral dissertation
Author: AU	Vladislav Dzinic
Mentor: MN	Doc.dr Nikola Babić
Title: TI	Morphological characteristics of the macula as a prognostic factor of visual acuity improvement in the treatment of patients with diabetic macular edema
Language of text: LT	Serbian (latin)
Language of abstract: LA	English/Serbian
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	Chapters 9 / pages 130 / pictures 21 / tables 30 / graphs 17 / references 171 / supplements 1
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Ophthalmology
Subject, Key words SKW	Macular Edema; Diabetes Mellitus; Tomography, Optical Coherence; Visual Acuity; Macula Lutea; Retinal Photoreceptor Cell Outer Segment
UC	617.735:617.751]-08-037
Holding data: HD	Library of Medical faculty Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	
Abstract: AB	<p>The aim of this study was to investigate the influence of the central macular thickness (CMT) and the presence of sub retinal fluid on visual acuity (VA) in patients with diabetic macular edema, as well as the impact of preservation and continuity of the photoreceptor inner/outer segment junction (IS / OS - complex) and external limiting membrane (ELM) as a prognostic factor in improving visual acuity after the applied therapy in patients with diabetic macular edema (DME).</p> <p>Materials and Methods: this retrospective - prospective randomized clinical study included 100 patients who were divided into two groups. Group A - a prospective part of the study, consisted of 50 patients (50 eyes), with the diagnosis of diabetic macular edema in which laser photocoagulation and / or anti-VEGF therapy (bevacizumab) was indicated. Group B - retrospective group, consisted of 50 patients (58 eyes), who were previously treated for diabetic macular edema either with laser photocoagulation and / or anti-VEGF therapy (bevacizumab). After complete ophthalmologic examination, which consisted of the determination of visual acuity (measured with Snellen charts), biomicroscopy, intraocular pressure measurement and inspection of the fundus, optical coherence tomography was performed in all patients (using the Stratus® OCT, Carl Zeiss Meditec and Copernicus® Optopol). Analysis of OCT image, included the determination of the central macular thickness (CMT), presence of sub retinal fluid, as well as an assessment of the preservation of the continuity of the photoreceptor inner/outer segment junction (IS/OS - complex) and external limiting membrane (ELM). CMT is calculated using software of the OCT apparatus and expressed as the mean value for all 9 ETDRS fields. Presence of sub retinal fluid is classified as positive if it is identified in at least one cross-section of OCT tomogram. Preserved continuity of IS / OS complex and ELM is analyzed in each individual</p>

	<p>OCT cross-section image and divided into 3 categories. First - if it is preserved in all cross sections images, the second - if it is preserved only in certain sections and the third - if the IS / OS complex and ELM were not able to identify in OCT tomograms.</p> <p>The results indicate that the presence of sub retinal fluid before the applied therapy has no statistically significant effect on improving visual acuity after the applied therapy in patients of group A ($p_A = 0.915$), and statistical significance was not also confirmed in any of the patients who were previously treated by DME - Group B ($p_B = 0.772$). Mean CMT and VA values of patients in group A was $474\mu\text{m} \pm 140,67\mu\text{m}$ and 0.25 ± 0.20. After receiving therapy mean visual acuity was 0.41 ± 0.25, while the value of the mean CMT was $343.68\mu\text{m} \pm 99.03\mu\text{m}$. Significant improvement in visual acuity was achieved after the treatment in group A ($p_{VA} = 0.0001$) together with statistically significant reduction in central macular thickness ($p_{CMT} = 0.0001$). Correlation of VA with the values of CMT before applied therapy shows statistically significant negative correlation ($r = -0.391$; $p = 0.005$), while after the applied therapy statistical significance was not observed ($r = -0.047$; $p = 0.746$). Analyzing the values of CMT before the applied therapy with the values of VA after the treatment statistically significant negative correlation was observed, higher values of CMT before the applied therapy restrict visual acuity improvement after the applied therapy ($r = -0.393$; $p = 0.005$). Analyzing OCT tomograms in the patients in group A, before the applied therapy, fully preserved continuity of IS/OS complex and ELM in all the sections was found in 23 and 27 of the eyes, in certain sections in 18 and 16 of the eyes, and could not be identified in 9 and 7 eyes. Statistically significant improvement in VA, after the applied therapy, in patients in group A is observed, depending on the preservation of continuity of IS/OS complex ($F = 5.550$, $p = 0.007$) and ELM ($F = 5.428$, $p = 0.008$). Univariate and multivariate analysis with cut off VA value of 0.1 and step improvements of 0.1 points to statistically significant predictor of IS/OS complex ($p = 0.012$ and $p = 0.032$) and ELM ($p = 0.003$ and $p = 0.018$) in improving the VA after the applied therapy. Patients with preserved continuity of IS/OS complex in all sections are 9.5 times ($OR = 9.500$) more likely to improve the VA after receiving therapy compared to patients where continuity of IS/OS complex is not noticeable. Patients with preserved continuity of IS/OS complex in the some sections are 7 times more likely ($OR = 7.000$) for the improvement of visual acuity after treatment compared to those in which the IS/OS is not detectable. Patients with preserved continuity of ELM in all sections are 34.5 times ($OR = 34,500$) a greater chance to improve visual acuity compared to patients where ELM is not apparent. Patients with preserved continuity of ELM in the some sections are 18 times more likely ($OR = 18,000$) to improve the VA after treatment compared to those in which the ELM is not apparent. In addition to statistically significant impact of preservation of continuity of IS/OS complex and ELM for VA improvement after the treatment, statistically</p>
--	---

	<p>significant positive correlation between visual acuity before and after treatment ($r = 0.869$; $p = 0.0001$) was observed. In Group B patients, the mean CMT and VA value was $253,72\mu\text{m} \pm 75,268\mu\text{m}$ and 0.68 ± 0.29. There is a statistically significant difference in the VA values compared to the preservation of continuity of IS/OS complex ($F = 107.913$, $p = 0.0001$) and ELM ($F = 25.619$, $p = 0.0001$). Comparing the values of parameters for both groups, statistically significant difference in CMT values and mean VA was observed. CMT values were lower ($t = 5.355$, $p = 0.0001$) while VA values were higher ($t = 5.137$, $p = 0.0001$), in group B. The analysis of preservation of continuity of IS/OS complex ($\chi^2 = 0.119$, $p = 0.730$) and ELM ($\chi^2 = 2.957$, $p = 0.085$) did not show a statistically significant difference.</p> <p>Conclusion: The relationship of visual acuity with central macular thickness shows the different levels of visual acuity for the same value of the central macular thickness. A significant impact on VA in patients with DME has maintained integrity of the external limiting membrane (ELM) and the photoreceptors inner/outer segments junction (IS/OS complex) evaluated on the basis of OCT - tomograms. Preservation of the integrity of the ELM and IS/OS complex in all sections of the OCT tomogram before applied therapy in patients with DME can be considered a positive prognostic factor in improving visual acuity after receiving therapy. In patients with preserved continuity of ELM and IS/OS complex in all sections before applied therapy the CMT value has no effect on the improvement of visual function after treatment. Regardless of the type of applied therapy, anti-VEGF and/or laser photocoagulation preserved integrity of IS/OS complex and ELM has a positive correlation with visual acuity. The presence of sub retinal fluid does not affect the visual acuity in patients with DME. The values of VA before treatment influence the improvement of visual acuity after treatment.</p>
Accepted on Senate on: AS	09.07.2015.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>president:</p> <p>member:</p> <p>member:</p> <p>member:</p> <p>member:</p>

Zahvaljujem se svom mentoru Doc.dr Nikoli Babiću na nesebičnoj pomoći, savetima i posvećenom vremenu prilikom izrade ovog rada.

Posebnu zahvalnost dugujem Prof. dr Ani Oros.

Zahvaljujem se svojoj porodici na razumevanju, strpljenju i pruženoj podršci.

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1. Funkcionalna anatomija retine	2
1.1.1. Vidna oštrina	3
1.1.2. Makula – area centralis	4
1.1.3. Spoljašnja retina – RPE (retinalni pigmentni epitel).....	8
1.1.4. Unutrašnja retina - neuroretina.....	9
1.1.5. Cirkulacija neuroretine	11
1.2. Dijabetesna retinopatija (DR)	14
1.2.1. Faktori rizika i epidemiološki podaci.....	15
1.2.2. Patogenetski mehanizmi dijabetesne retinopatije	18
1.2.3. Hematoretinalna Barijera (HRB)	19
1.2.4. Inflamacija.....	24
1.2.5. Vitreoretinalni odnos.....	29
1.2.6. Klasifikacija DR i DME.....	30
1.3. Optička koherentna tomografija – OCT.....	38
1.3.1. Osnovni principi optičke koherentne tomografije.....	39
1.3.2. Konvencionalni - time domain (TD – OCT).....	40
1.3.3. Frequency Domain OCT (FD-OCT).....	42
1.3.4. OCT – tomogram	43
1.3.5. OCT – normalne strukture makule.....	44
1.3.6. Evaluacija makule primenom – OCT-a	47
1.4. OCT i DME.....	48
1.5. Terapijski pristup u DR i DME	53
1.5.1. Kontrola faktora rizika	53
1.5.2. Farmakološka terapija	55
1.5.3. Laser-fotokoagulacija.....	60
1.5.4. Vitrektomija	63
2. CILJ RADA I NAUČNA HIPOTEZA	65
3. MATERIJAL I METODE.....	66

4. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	69
5. REZULTATI.....	70
6. DISKUSIJA	97
7. ZAKLJUČAK	112
8. LITERATURA.....	113
9. PRILOZI	129
9.1. Prilog 1: Lista skraćenica.....	129

1. UVOD

Šećerna bolest (diabetes mellitus - DM) predstavlja ozbiljan globalni zdravstveni problem sa dugoročnim mikro i makro vaskularnim komplikacijama. Učestalost šećerne bolesti je u stalnom porastu (1).

Dijabetesna retinopatija (DR) predstavlja pojam koji definiše promene na retini koje se javljaju kod pacijenata obolelih od šećerne bolesti. Ukoliko je promenama zahvaćen centralni deo retine odnosno makula, takvo stanje se naziva dijabetesna makulopatija odnosno dijabetesni makularni edem (DME) (2).

Dijabetesni makularni edem (DME) je glavni uzrok gubitka centralne vidne oštine kod pacijenata obolelih od šećerne bolesti. DME nastaje kao rezultat sloma hematoretinalne barijere delovanjem endogenih permeabilnih faktora čije je oslobađanje indukovano retinalnom ishemijom. Rezultat je propuštanje tečnosti i sastojaka plazme u retinu, kao što su lipoproteini, što dovodi do sledstvenog zadebljanja retine (2,3).

Vizuelizacija očnog dna - fundusa, proteklih decenija, je značajno napredovala, uvođenjem fluoresceinske angiografije (FA), indocijanin grin angiografije (ICG), fundus autoflorescencije (FAF), laserske oftalmoskopije i od nedavno optičke koherentne tomografije (OCT). Optička koherentna tomografija je prvi put predstavljena 1991. godine kao prva in-vivo metoda vizuelizacije retine, čiji je primarni cilj bio da omogući merenje debljine retine (4,5).

OCT nam omogućava dobijanje slike poprečnih preseka humane retine (tomogram) visoke rezolucije neinvazivnom metodom (6). Za razliku od fundus fotografije, rekonstrukcijom slike OCT-a se dobija informacija o dubini reflektovanog svetla. Na osnovu ove činjenice omogućeno je precizno određivanje iz koje debljine retine (retinalnog sloja) potiče svetlosni signal, što nam omogućava uvid u pojedinačne slojeve retine.

Terapijski pristup u lečenju DME se zasniva na primeni laserfotokoagulacije (LFK), farmakološke inhibicije VEGF-a i kortikosteroidne terapije (2,7–11). Uprkos kompletnoj rezoluciji makularnog edema, kod održanih pacijenata ne dolazi do poboljšanja vidne oštine. DCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) potvrđuje postojanje

umerene korelacije između centralne debljine makule (CMT) i vidne oštine (VA) kod pacijenata sa dijabetesnim makularnim edemom (DME), odnosno izraženu varijabilnost vidne oštine sa određenim stepenom makularnog edema. Rezultati ovih istraživanja ukazuju na mogućnost postojanja i drugih faktora, izuzev veličine makularnog edema, koji utiču na vidnu oštrinu kod pacijanata sa DME.

Pored kvantifikacije DME, optička koherentna tomografija (OCT) nam omogućava i kvalitativnu analizu pojedinačnih retinalnih slojeva, što može imati značaja u prognozi terapijske efikasnosti (12,13).

1.1. Funkcionalna anatomija retine

Retina - mrežnjača predstavlja visoko funkcionalno, slojevito tkivo, organizovano u finu mrežastu strukturu. Sastoji se od pigmentnog epitela retine i neuroretine koju čini sloj fotoreceptora, sloj bipolarnih i sloj ganglijskih ćelija. U fiziologiji retine, pored specifičnosti anatomo-histoloških ćelijskih slojeva, značajnu ulogu imaju i konekcije između pojedinih slojeva: pigmentni epitel - fotoreceptori, fotoreceptori - bipolarne ćelije, bipolarne ćelije - ganglijske ćelije. Aksoni ganglijskih ćelija konvergiraju ka mestu optičkog diska i formiraju optički nerv.

Tkivo retine je zbog visokometaboličkih funkcija najveći potrošač energetske materije, glukoze i kiseonika. Zbog ovako visokog energetske obrta postoje dva izvora vaskularizacije retine, horoidalni i retinalni. Sloj pigmentovanog epitela mrežnjače i spoljašnja polovina fotoreceptora vaskularizovani su od strane horiokapilarisa. Horiokapilaris predstavlja bogato razgranatu krvnu mrežu, čija vaskularizacija potiče od zadnjih cilijarnih arterija (*arteriae ciliares posteriores*), koje su grane oftalmične arterije (*arteria ophthalmica*). Unutrašnji slojevi retine - neuroretina, je vaskularizovana od strane retinalne cirkulacije. Retinalna cirkulacija potiče od centralne retinalne arterije i vene (14).

Celokupna anatomo-topografska organizacija oka je ustrojena tako da obezbeđuje fiziološke mehanizme u retini. Fotoreceptori - čepići i štapići, prihvataju svetlost, vrše njenu konverziju preko hemijskih reakcija u električni impuls koji se dalje, preko nervnih vlakana vidnog živca, prenosi do kore velikog mozga.

Topografski, razlikuje se centralni - makularni i periferni deo retine.

1.1.1. Vidna oštrina

Funkcionalni centar mrežnjače čini predeo makule. U centru makule, u fovei, nalaze se samo čepići. Čepići imaju ulogu funkcije oštrine vida, jasnog vida, i viđenja boja. U ostalom, većem delu retine nalaze se štapićasti fotoreceptori sa funkcijom uočavanja kontrasta, pokreta i gledanja u sumraku.

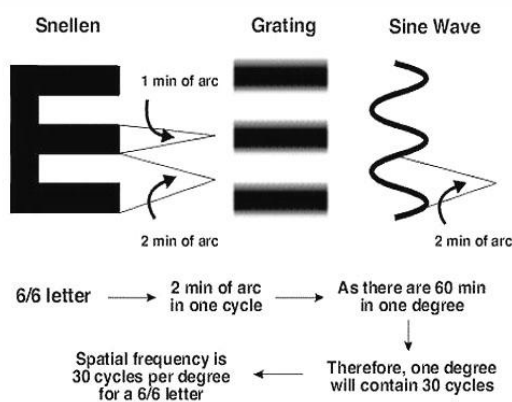
Vidnom oštrinom se zapravo prate centralne vidne funkcije neophodne za čitanje, prepoznavanje likova i druge svakodnevne aktivnosti koje zahtevaju fino razlikovanje detalja i boja.

Specifičnost vidne oštrine ogleda se u smislu vidnog ugla, koji je određen fizičkom veličinom i distancom posmatrača. Smatra se da postoje tri tipa vidne oštrine: detektivna vidna oštrina, oštrina rezolucije i identifikaciona vidna oštrina.

Detektivna vidna oštrina je najmanji stimulans koji se može uočiti odnosno razlikovati u uniformnom vidnom polju.

Rezolutivna vidna oštrina se odnosi na prostorne detalje i omogućava razlikovanje jedne tačke od druge. Ugao rezolucije je specifičnost makularne regije i rezultat je osobina fotoreceptornog mozaika i neuronskih mehanizama.

Identifikaciona vidna oštrina predstavlja uočavanje detalja što omogućava razlikovanje pojedinih objekata. Ovaj tip merenja je inače i najčešće korišćen u kliničkoj praksi (15).



Slika br. 1. Vidna oštrina Snellen tablice prevedena u prostornu frekvencu
(preuzeto sa www.webvision.med.utah.edu)

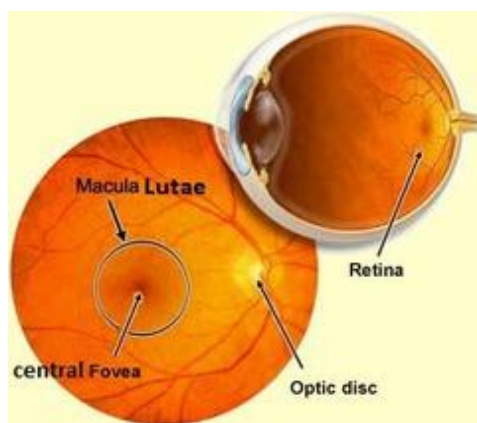
Ideja da je minimalno razdvajanje svetla mera vidne oštine datira od Hooke 1679. godine, preko Purkinja i Young-a u ranom 19. veku koji su koristili slova različite veličine u cilju razlikovanja objekata koji su bili postavljeni previše blizu ili previše daleko. 1863.g. Hermann Snellen of Utrecht je 1863. Godine razvio klasična test slova (Snellen tablice) koja su i danas u upotrebi.

Cilj prepoznavanja slova na Snellen tablici je da se jasno vidi prostor između crnih elemenata slova. Angularni razmak između znakova iznosi 1 minut na nivou vidne oštine 1.0 (20/20), dok celo slovo ima anguliranu dužinu od 5 minuta (16).

1.1.2. Makula – area centralis

Naziv makula lutea (žuta mrlja) predstavlja termin koji se odnosi na centralni deo retine. Klinički se ovo područje karakteriše blago žućkastom bojom (grč. Lutea – žut) zbog čega je i danas termin zadržan iz prošlosti, kako bi se označio specifičan deo retine koji se razlikuje od ostatka mrežnjače, kako po svojoj funkciji, zastupljenosti u vidnom korteksu tako i po bolestima koji ga zahvataju.

Prosečan dijametar makule iznosi oko 5,5mm, a granica makule odgovara toku glavnih temporalnih arkada. Anatomski centralna zona je podeljena u pet delova: umbo, foveola, fovea, parafovea i perifovea koji svi zajedno čine makulu ili areu centralis. Histološki centralna zona se razlikuje od periferije po debljini slojeva ganglijskih ćelija. U makuli, postoji nekoliko slojeva ganglijskih ćelija, koji se udaljavanjem svode na samo jedan sloj na periferiji retine (17).



Slika br. 2. Macula lutea
(preuzeto sa www.webvision.med.utah.edu)

1.1.2.1. Centar foveole - umbo

Fovea predstavlja udubljenje u centru retine i sastoji se od ivice, nagiba i dna. Dno odgovara foveoli, čiji se centar naziva umbo. Umbo predstavlja precizan centar makule, predeo retine koji je odgovoran za najveću vidnu oštrinu. Iako se klinički pojam umba koristi kao centar fovee ili makule, ni jedan od ovih termina ne predstavlja preciznu anatomsku karakteristiku.

Predominantni fotoreceptori foveole i umba su čepići. Karakterističan raspored fovealnih čepića je rezultat centripetalne migracije prvog neurona i centrifugalnog pomeranja drugog i trećeg neurona tokom sazrevanja foveole koja se javlja tri meseca pre i tri meseca nakon rođenja. Najveća koncentracija čepića se nalazi u umbu koji predstavlja zonu od oko 150-200 μ m i ona odgovara centralnoj grupi čepića. Procena gustine je od oko 113,000 do 230,000 mm^2 čepića u fovei dok u predelu umba može iznositi i do 385,000 mm^2 .

Unutrašnji segmenti čepića su povezani lateralno sa sistemom veza – spoljašnja granična membrana („membrana limitans externa“ - ELM). Njihovi unutrašnji nastavci (aksoni) se prostiru radijalno i periferno kao Henleova vlakna u spoljašnjem pleksiformnom sloju. Velika koncentracija i gustina čepića u predelu umba je uzrok karakterističnog rasporeda jedara fotoreceptora, koja su organizovana u više slojeva, u kružnom obliku.

Čepići, uključujući unutrašnje i spoljašnje segmente, su okruženi i obavijeni nastavcima Müllerovih ćelija (glijalne ćelije) čija se koncentracija povećava prema vitrealnoj strani, a najveća je neposredno ispod unutrašnje granične membrane (membrana limitans interna). Pojedinačna jedra glijalnih Müllerovih ćelija se mogu uočiti u centralnom delu, ali je većina pomerena periferno i lokalizovana u unutrašnjem nuklearnom sloju retine (INL).

Fovealni razvoj stoga uključuje migraciju, elongaciju, koncentraciju i pomeranje kako neuronskih ćelija, tako i glijalnih Müllerovih ćelija što je još važnije obzirom da one predstavljaju osnovne strukturne elemente retine.

1.1.2.2. Foveola - fovealno dno

Skupina centralnih čepića lokalizovanih u umbu je okružena fovealnim dnom, odnosno foveolom. Širina foveole iznosi 350µm, a debljina 150 µm. Ova avaskularna zona se sastoji od gusto zbijenih čepića koji su izduženi i povezani sa spoljašnjom graničnom membranom. Kao rezultat elongacije spoljašnjih segmenata čepića, spoljašnja granična membrana je povijena prema vitreusu – fenomen koji se naziva *fovea eksterna*. Umbo i foveola predstavljaju najvidljiviji deo spoljašnje retine. Do nivoa spoljašnje granične membrane svi čepići i njihovi aksoni su obavijeni nastavcima Müllerovih ćelija, koje na unutrašnjoj strani formiraju vitrealni sloj i pružaju potporu unutrašnjoj graničnoj membrani („membrana limitans interna“ - ILM). Na taj način „apex to apex“ organizacija optičkog mehura se održava Müllerovim glijalnim ćelijama, koje se pružaju do vrhova ćelija retinalnog pigmentnog epitela (RPE) u predelu foveole. Ovakav raspored ćelija omogućava da se visoki metabolički zahtevi centralnih čepića zadovoljavaju direktnim kontaktom sa pigmentnim epitelom kao i preko glijalnih nastavaka Müllerovih ćelija čija su jedra raspoređena više periferno u unutrašnjem nuklearnom sloju blizu perivaskularne fovealne arkade.

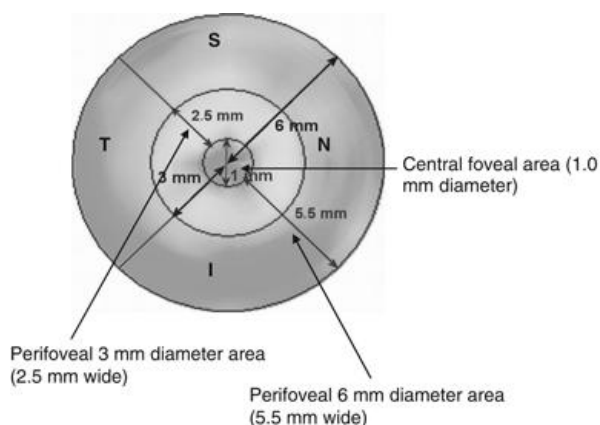
U patološkim stanjima, gubitak normalnog fovealnog refleksa može ukazivati na poremećaj u glijalnim ćelijama (akutno oštećenje nerva, otok) bilo primarno ili posredstvom staklastog tela - vitreusa koji je čvrsto vezan za tanku unutrašnju graničnu membranu . Gubitak fovealnog refleksa može stoga ukazivati na trakciju ili edem glijalnih ćelija odnosno sekundarno čepića. Unutrašnji glijalni sloj se može odvojiti od nuklearnog sloja što za posledicu ima nastanak cističnih promena.

1.1.2.3. Fovea

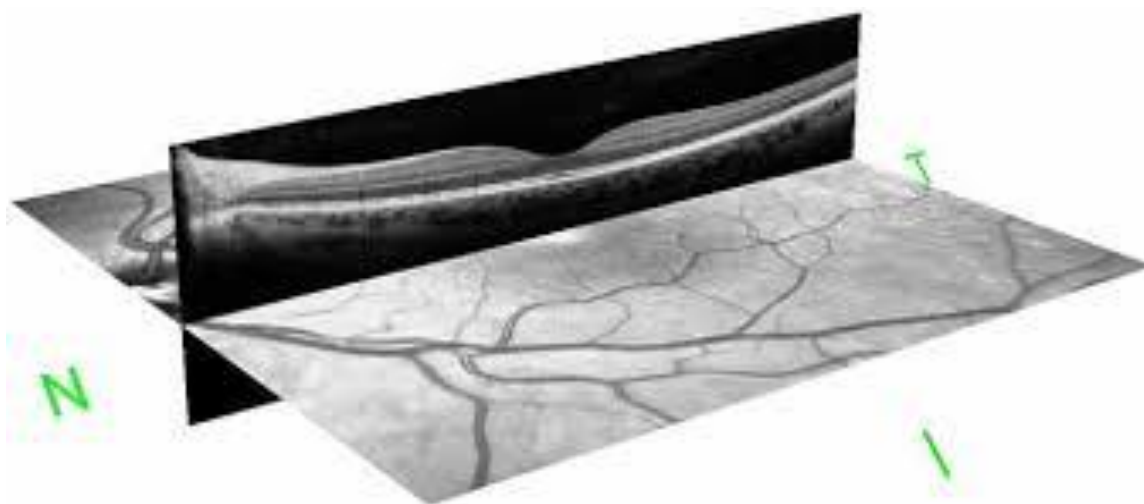
Foveu čini: tanko dno, nagib odnosno clivus (22° stepena) i periferno zadebljane ivice. Nagib od 22° odgovara lateralnom pomeranju drugog i trećeg neurona u unutrašnjem nuklearnom sloju koji najvećim delom sadrži jedra Müllerovih glijalnih ćelija. Avaskularna

fovea je okružena vaskularnim arkadama kapilara. Ovi krvni sudovi su lokalizovani u visini unutrašnjeg nuklearnog sloja i ostavljaju avaskularnu zonu od 260-600 μ m između.

Nagib fovee histološki odgovara području zadebljanja unutrašnje granične membrane, čija debljina dostiže maksimum na fovealnim ivicama. Debljina unutrašnje granične membrane i veza vitreosa je obrnuto proporcionalna, što znači da su adhezije naj snažnije u foveoli. Zbog toga ne iznenađuje da je fovealni centar najčešće zahvaćen u traumatskim rupturama makule, kod kojih glijalni operkulum ukazuje na posterioarne traksije. Ivice fovee se obično u očavaju biomikroskopijom kao prstenasta refleksija unutrašnje granične membrane promera oko 1500 μ m (veličina optičkog diska) i debljine 550 μ m.



Slika br. 3. Topografija makule
(preuzeto sa www.nature.com)



Slika br. 4. OCT tomogram sa fundus fotografijom

1.1.2.4. Parafovea i perifovea

Parafovea predstavlja pojas od oko 0,5 mm širine koja okružuje fovealnu ivicu. Na ovoj distanci, od centra, retina dobija svoju regularnu slojevitou arhitekturu koja uključuje 4-6 slojeva ganglijskih ćelija i 7-11 slojeva bipolarnih ćelija. Perifovea okružuje parafoveu prstenom promera 1,5mm. Predeo se karakteriše sa nekoliko slojeva ganglijskih ćelija i 6 slojeva bipolarnih ćelija.

1.1.2.5. Periferija retine

Periferna retina je proizvoljno podeljena u pojas bliže, srednje, dalje, i krajnje periferije u odnosu na makulu. Bliža periferije čini pojas od oko 1,5mm od centra makule, srednja periferija ili ekvator oko 3mm, a dalja i krajnja periferija se pruža od ekvatora do orre serate (16–18).

1.1.3. Spoljašnja retina – RPE (retinalni pigmentni epitel)

RPE – predstavlja sloj epitelnih ćelija koji razdvaja senzornu retinu i horoideu. Sačinjen je od jednog sloja epitelnih ćelija, kuboidalnog oblika na poprečnom preseku. Ćelije su međusobno povezane čvrstim vezama tzv. „tight junctions“ (*lat.zonulae occludentes*) koje onemogućavaju slobodan prolazak vode i jona. RPE predstavlja spoljašnju hemoretinalnu barijeru odnosno funkcionalnu barijeru prema horiokapilarisu.

Uloga RPE je u procesima metabolizma, održavanju homeostaze, i funkcije fotoreceptora. Melanin, pigment, po kome je RPE dobio naziv igra ulogu u absorpciji rasute svetlosti, minimalizuje formiranje ožiljaka u retini, predstavlja stabilizator slobodnih radikala i vezuje toksine. Uloga drugog pigmenta, lipofuscina još uvek nije dovoljno razjašnjena (2,16,18).

1.1.4. Unutrašnja retina - neuroretina

Tačno određena slojevitost retine utiče na raspored neurona, glije i vaskularnih ćelija i omogućava proces konverzije energije fotona u električne signale. Neuroretina se sastoji od tri neuronska elementa, koji su međusobno funkcionalno povezani. Prvi neuron čine fotoreceptori smešteni u spoljašnjem nuklearnom sloju. Fotoreceptori predstavljaju primarne neurone vidnog puta. Drugi neuron čine bipolarnе ćelije smeštene u unutrašnjem nuklearnom sloju. Treći neuron vidnog puta grade ganglijske ćelije.

Apikalni nastavci fotoreceptora u spoljašnjem pleksiformnom sloju, stvaraju sinapse sa dendritima drugog neurona - bipolarnim ćelijama i sa nastavcima integrativnih neurona – horizontalnim ćelijama.

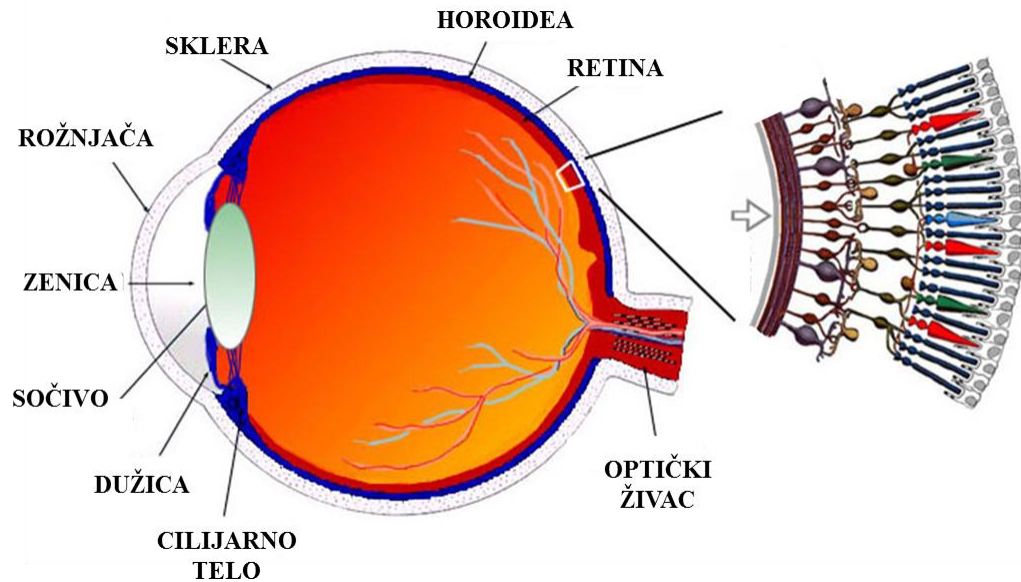
U unutrašnjem pleksiformnom sloju postoje sinapse između dendrita ganglijskih ćelija i aksona bipolarnih ćelija. Za aksone bipolarnih ćelija vezane su amakrine ćelije kao integrativni neuron.

Ganglijske ćelije pružaju svoje aksone kroz unutrašnji sloj – sloj nervnih vlakana, kroz optički nerv, do korpus genikulatuma laterale, gde prave sinapse sa neuronima četvrtog reda, prostiru svoje aksone do optičke radijacije i dalje do vidnog korteksa u okcipitalnom režnju (19,20).

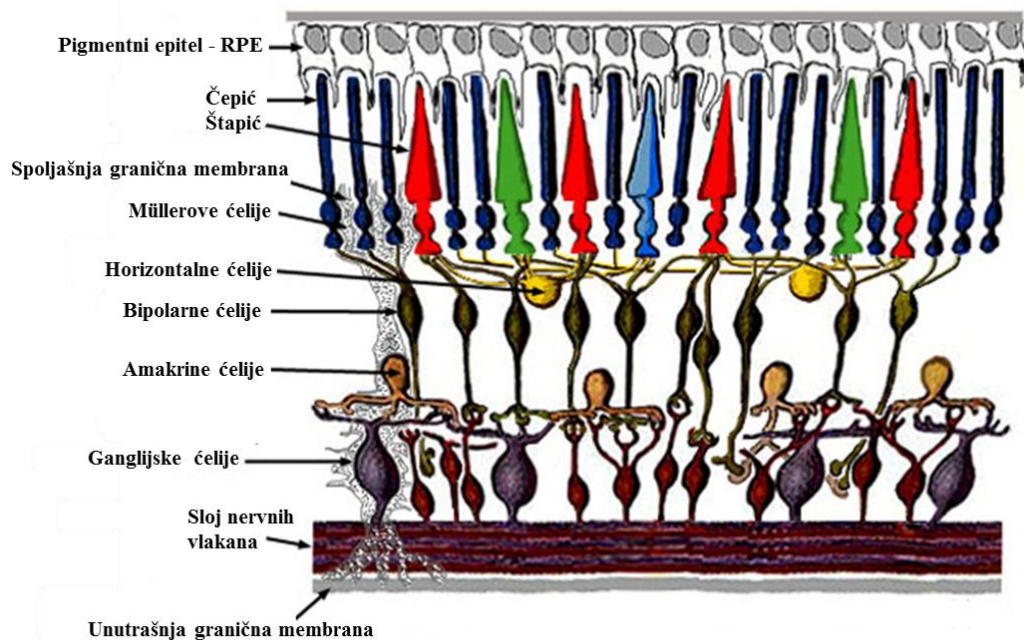
Tačno određena slojevitost makularne regije utiče na raspored neurona glije i vaskularnih elemenata, što omogućava funkciju vidne oštine. Gust i precizan aksijalni raspored u odnosu na optičke medije i okularni sistem obezbeđuje adekvatnu vidnu oštrinu. Bilo kakva promena u rasporedu neuronskih elemenata, tako da oni više nisu aksijalno raspoređeni, dovodi do promena u vidnoj oštini.

Spoljašnji segmenti čepića i štapića inicijalno pretvaraju svetlosni signal u električnu energiju. Predeo fovee ima jedinstven raspored specijalizovan za vidnu oštrinu i kolorni vid u odnosu na ostatak retine, sa najvećom gustom čepića. Centralna zona je avaskularna, bez kapilara i hrani se preko horoidalne cirkulacije. Parafovea ima najveću akumulaciju neurona u retini, većinom smeštenih u ganglijskom i unutrašnjem nuklearnom sloju. Ima manju gustinu čepića. Tu počinju da se pojavljuju štapići i idući prema perifernoj ivici ove zone spoljašnji nuklearni sloj čine pretežno štapići.

Perifovea počinje na mestu gde ganglijski ćelijski sloj ima četiri reda nukleusa i završava se periferno gde se redukuje na samo jedan sloj, što je karakteristika periferne retine (15).



Slika br.5. Shematskim presek oka (preuzeto sa www.webvision.med.utah.edu)



Slika br.6. Shematski diagram retine (preuzeto sa www.webvision.med.utah.edu)

1.1.5. Cirkulacija neuroretine

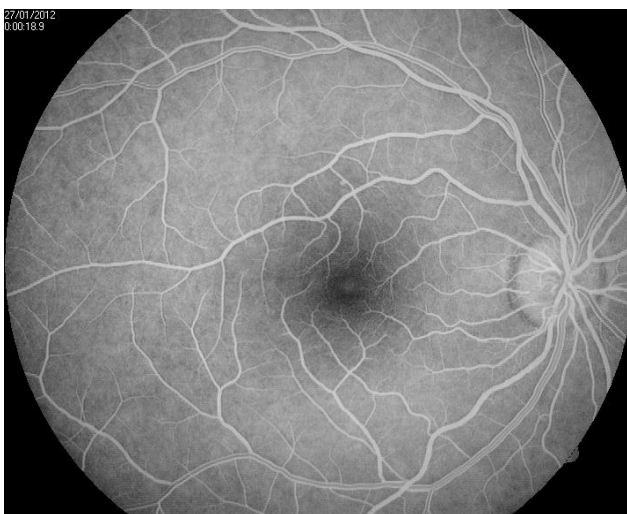
Na nivou endotela krvnih sudova retine nalazi se unutrašnja hematoretinalna barijera, kao funkcionalna membrana prema retinalnoj cirkulaciji.

Izrazito velika potrošnja energetske materije retine obezbeđena je sa dva izvora cirkulacije. Retinalnu cirkulaciju karakteriše manji, ali konstantan protok krvi uz veći stepen ekstrakcije kiseonika. Ona je autoregulisana, a fiziološka baza za kontrolu tonusa krvnih sudova je nivo kiseonika i metaboličkih produkata, visina intraokularnog i sistemskog pritiska. Lokalni efekti, azotni oksid, prostaglandini, endotelin i renin-angiotenzin imaju značajan efekat na protok krvi.

Nakon ulaska centralne retinalne arterije u oko, dolazi do njenog grananja na gornju i donju, a elastična lamina se gubi. Progresivnim grananjem prema periferiji, zidovi arterija postaju tanji, a lumen sve uži. Idući prema napred od ekvatora, tehnički, arterije odgovaraju arteriolama, ali histološki poseduju sve karakteristike identične velikim arterijama (kompletan endotel, bazalnu membranu, sloj mišićnih ćelija i adventiciju duž zida suda). Centralna retinalna arterija je jedini snabdevač retinalne cirkulacije, izuzev regiona blizu diska gde retina može da se snabdeva cilioretinalnom arterijom.

Arterije leže u sloju nervnih vlakana ili ganglijskom sloju, neposredno ispod unutrašnje granične membrane (ILM). Male prekapilarne arteriole se spuštaju u unutrašnji pleksiformni sloj da snabdevaju kapilare. Najdublji položaj dostižu na mestu ukrštanja sa venama, kada su smeštene površnije od njih.

Endotelne ćelije i intramuralni periciti grade retinalne arterije. Endotelne ćelije postavljene su cirkumferentno ili koso duž dugačke osovine krvnog suda, sadrže zonule okcludens (*lat. zonulae occludentes*) koje sprečavaju prolazak velikih molekula u cirkulaciju ili iz nje, i čine unutrašnju hematoretinalnu barijeru. Transfer materije ograničen je na difuziju i endotelnu pinocitozu još od embrionalnog razvitka, kada se ove veze i formiraju. Poremećaj propustljivosti endotelne ćelije dovodi do sloma krvno retinalne barijere.



Slika br.7. Fluoresceinska angiografija glavnih arterija i vena desnog oka

Venski sistem se širi zajedno sa arterijskim. Zid retinalnih vena sastoji se od jednog sloja endotelnih ćelija, subendotelnog omotača, elastičnih vlakana, nešto glatkih mišićnih ćelija i tanke adventicije. Vene su odvojene od nervnog tkiva glijalnim ćelijama i njihovim nastavcima.

Retinalni kapilari se prostiru kao mreža između arterijskog i venskog sistema. Postoje samo tri zone retine bez kapilara: fovealna - avaskularna, predeo retine u blizini velikih krvnih sudova i krajnja periferija retine.

U predelu fovee, kapilari se povezuju sa terminalnim arteriolama i venulama i formiraju cirkulatornu mrežu koncentrično postavljenih kanala čija širina opada kako se približavaju krajevima arkada. Ne postoji direktni šant, a jedini put ulaska i izlaska tečnosti je kroz kapilare. Na retinalnoj periferiji se kapilarno korito završava kao u predelu fovee, a kapilari su većeg kalibra i međusobno šire razdvojeni.

Volumen protoka daleko je veći u temporalnom predelu, obzirom na veličinu i veće metaboličke potrebe, izuzev u predelu fovee gde je manji zbog avaskularne zone.

Kapilarna mreža se prostire od sloja ganglijskih ćelija kroz unutrašnji nuklearni sloj. Distribucija kapilarne mreže je i dalje predmet kontraverzi. Duboki leže u unutrašnjem nuklearnom sloju i formiraju gušću mrežu, za razliku od superfcijalnog koji se nalazi u predelu sloja nervnih vlakana i sloju ganglijskih ćelija. Spoljašnji se sastoji od nešto užih kapilara, čiji lumen varira, za razliku od duboke mreže kod koje je konstantan.

U peripapilarnom predelu sloj kapilara u superficijalnom delu nervnih vlakana potiče od intraretinalnih prekapilarnih arteriola i drenira se u retinalne venule koje leže na papili vidnog živca. Imaju dugačak prav ili diskretno zakrivljen put preko sloja nervnih vlakana. Najprominentniji su u gornjem i donjem temporalnom kvadrantu peripapilarne zone. Ovakvo radijalno kapilarno korito je jedinstveno među retinalnim kapilarima obzirom da nema anastomoza sa drugim kapilarima. Ova svojstva ih čine naročito ranjive na efekte povećanog intraokularnog pritiska, promena u retinalnoj perfuziji, objašnjava nastanak lučnih skotoma u glaukomu, peripapilarnih krvarenja oblika plamena sveće i nastanak površnih mekih eksudata "cotton-wool" povezanih sa retinalnom ishemijom.

Kapilarni zid se sastoji od intramuralnih pericita i bazalne membrane. Endotelne ćelije su toliko zbijene da njihovi nukleusi prominiraju u lumen kapilara. S obzirom da je dijametar kapilara mali, nuklearna protruzija prouzrokuje distorziju cirkulišućih eritrocita koji moraju da menjaju oblik kako bi prošli kroz kapilare. Endotelne ćelije formiraju čvrste veze (lat. zonulae occludentes) međusobno, sprečavajući metabolite da slobodno prolaze kroz krvno retinalnu barijeru. Jedini način transporta kroz zid suda je putem pinocitoze. U patološkim procesima kada se narušava hemato-retinalna barijera, permeabilni agenti (VEGF, histamini) narušavaju proteinski sastav endotelnih veza i dovode do poremećaja propuštanja. Rezultat je eksudacija proteina i lipida u okolno retinalno tkivo. Ovakav slom u hemato retinalnoj barijeri je obično prolazan obzirom da endotelne ćelije podležu procesima mitoze kao odgovor na oštećenje, a mogu ponovo da formiraju i čvrste veze (lat. zonulae occludentes). Intramuralni periciti se nalaze unutar bazalne membrane kapilara. Oni obezbeđuju vaskularnu stabilnost i kontrolu endotelne proliferacije. Dodatno, sadrže kontraktilne proteine i mogu funkcionisati kao glatko-mišićne ćelije regulišući protok kroz kapilare. U ishemičnoj retini, kod šećerne bolesti i drugih stanja, periciti podležu nekrozi. Ovaj gubitak smanjuje čvrstinu kapilarnog zida i uzrokuje nastanak mikroaneurizmi. Cirkulišuća antipericitna autoantitela su nađena u pacijenata sa dijabetesnom retinopatijom. Bazalna membrana je slična kao i kod ostale retinalne vaskulature. Sadrži laminu lucidu, laminu densu, i zonu diffusu. U zoni intramuralnih pericita bazalna membrana postaje tanja. Bazalna membrana primarno je strukturna podrška endotelnim ćelijama i intramuralnim ćelijama.

Tokom života, dolazi do gubitka endotelnih ćelija i pericita. Dokle god jedan ili

drugi tip ćelija preživljava, kapilarni kanal ostaje u funkciji. Kako periferne kapilarne arkade postaju acelularne unutrašnja granična membrana se sjedinjuje sa retinalnim krvnim sudovima. Kapilarne dilatacije, šantovi i mikroaneurizme postaju karakteristike krvnih sudova u senijumu (2,15,18,20).

1.2. Dijabetesna retinopatija (DR)

Šećerna bolest (diabetes mellitus - DM) predstavlja ozbiljan globalni zdravstveni problem sa dugoročnim mikro i makro vaskularnim komplikacijama. Predstavlja najčešću metaboličku bolest savremene civilizacije. Učestalost šećerne bolesti je u stalnom porastu. U 2011.g. procena je bila da postoji oko 366 miliona osoba obolelih od šećerne bolesti, a do 2030.g. se očekuje da će broj obolelih biti oko 552 miliona (1,21,22).

Poremećaj stvaranja, odnosno, delovanja specifičnog proteina – insulina dovodi do povećanja nivoa šećera u cirkulaciji odnosno šećerne bolesti. Insulin igra ključnu ulogu u procesu transporta ugljenih hidrata kroz ćelijsku membranu. Usled njegovog nedostatka onemogućeno je adekvatno dopremanje šećera kao osnovne energetske materije, a samim tim su narušeni i procesi oksidacije. Kao posledica nedostatka energije, dolazi do ranih oštećenja što uzrokuje poremećaj ćelijske funkcije.

Diabetes Tip I, insulin zavisni dijabetes - juvenilni tip (IZDM), nastaje zbog nedovoljne produkcije insulina od strane beta ćelija - Langerhansovih ostrvaca pankreasa. Ovaj oblik se sreće kod mladih osoba, a smatra se da genetska predispozicija obolelih sa pojedinim HLA tipovima igra značajnu ulogu. Dijagnostikuje se najčešće u poodmaklom stadijumu kada gotovo ne postoje funkcionalne beta ćelije pankreasa.

Diabetes Tip II, insulin nezavisni dijabetes – adultni (INZDM), najčešće nastaje u poodmaklom životnom dobu između 50 – 70 godina. U ovom tipu pored poremećaja produkcije postoji i funkcionalni poremećaj na nivou ćelijskih receptora, odnosno nemogućnost delovanja produkovanog insulina.

Na osnovu epidemioloških studija u razvijenim zemljama učestalost tipa II je oko 5 puta veća (23).

Dijabetesna retinopatija prvi put je opisana pre više od 100 godina od strane MacKenzie-a (1879.g.) i Nettleship-a (1888.g.) mada se detaljnija istraživanja nisu sprovodila intenzivno do otkrivanja insulina. Preživljavanje bolesnika obolelih od dijabetesa u periodu pre insulina bilo je kraće od vremena koje je bilo neophodno da bi se razvile promene na očima. 1922.g. kada su Banting i Best objavili preliminarni izveštaj o ubrizganom insulinu za terapiju dijabetesa, glavne očne komplikacije su bile zamagljen vid i dijabetesna katarakta.

Širom primenom insulina, u značajnoj meri se produžilo vreme preživljavanja bolesnika. To je omogućilo da kasne komplikacije ove bolesti postanu evidentnije, uključujući dijabetesnu retinopatiju, nefropatiju i oboljenja velikih krvnih sudova. Do 1968.g. dijabetesna retinopatija je postala jedan od vodećih uzroka gubitka vidne oštine (24).

1.2.1. Faktori rizika i epidemiološki podaci

Dijabetesna retinopatija (DR) jedan je od četiri vodeća uzroka gubitka vdine oštine, odnosno, slepila u svetu. U razvijenim zemljama, kao i u našoj zemlji, dijabetesna retinopatija je vodeći uzrok slepila radno sposobne populacije i smatra se da je odgovorna za 12% novih slučajeva slepila godišnje (25).

Pet najčešćih faktora rizika koji se povezuju sa prevalencom dijabetesne retinopatije odnosno dijabetesnog makularnog edema su:

- Dužina trajanja šećerne bolesti;
- Hiperglikemija;
- Hipertenzija;
- Hiperlipidemija;
- Genetski faktori;

Dužina trajanja šećerne bolesti je najkonstantniji faktor rizika povezan sa razvojem i nastankom dijabetesne retinopatije koji je potvrđen u svim većim epidemiološkim studijama.

Sa dužinom trajanja dijabetesa progresivno raste i pojava dijabetesne retinopatije. U dijabetesu tip I nakon pet godina trajanja bolesti, dijabetesna retinopatija se razvija u 25% slučajeva, nakon deset godina u 50%, a nakon petnaest godina u 80% slučajeva.

U pacijenata sa dijabetesom tip II nakon pet godina trajanja šećerne bolesti dijabetesna retinopatija se razvija u 40% slučajeva, nakon petnaest godina u 84%, a nakon dvadesetpet godina 25% slučajeva ima proliferativnu dijabetesnu retinopatiju (PDR) (26-28). Problem pacijenata sa (INZDM) je podmukli početak bolesti, koja se kasno otkriva, kada je dijabetesna retinopatija najčešće prvo otkriveni znak šećerne bolesti.

Proliferativna DR (PDR) je retko prisutna pre 10 godina trajanja IZDM, a dostiže maksimalnu prevalenciju od oko 50% do 15 godina trajanja šećerne bolesti (16). Nakon toga prevalencija opada i smatra se da je to najverovatnije posledica drugih, sistemskih komplikacija i povećane stope smrtnosti ovih bolesnika. Dokazano je, da je kod osoba sa PDR na sedmogodišnjoj kontroli stopa smrtnosti veća za 50% u poređenju sa onima koji nisu, ili su imali samo početne znakove dijabetesne retinopatije na prvom pregledu.

Prevalenca dijabetesnog makularnog edema DME se takođe povećava sa dužinom trajanja šećerne bolesti i stepenom progresije dijabetesne retinopatije. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) je objavila dvadesetpetogodišnju kumulativnu incidencu DME koja iznosi 29% u pacijenata obolelih od šećerne bolesti tipa I (IZDM). Druga studija WESDR prikazuje učestalost DME od 25,4% u bolesnika sa dijabetesom tip II koji su na insulinskoj terapiji, odnosno 13,9% u pacijenata na terapiji oralnim hipoglikemicima (26,27).

Podaci Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) grupe ukazuju na postojanje DME u 27% pacijenata obolelih od DM tip 1 unutar 9 godina od početka DM (28,29).

Klinički značajan dijabetesni makularni edem (CSDME) ima učestalost od oko 20% nakon 25 godina IZDM i 15% kod bolesnika sa INZDM kod iste dužine trajanja bolesti (2).

Izražene komplikacije, učestalost, veliki troškovi lečenja i onesposobljavanje

pacijenata za obavljanje svakodnevnih životnih funkcija čini dijabetesnu retinopatiju izuzetno važnim javnim zdravstvenim problemom kako u svetu tako i u našoj zemlji.

The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ukazuje da u Sjedinjenim Američkim državama do 24000 pacijenata sa dijabetesom oslepe svake godine, tako da DR predstavlja vodeći uzrok slepila kod pacijenata starosti između 20. i 74. godine života. Prema novijim istraživanjima učestalost dijabetesne retinopatije kod američke populacije kod osoba sa Tip I dijabetesom dijagnostikovanim pre 30.g. života iznosi 74,9% kod belaca naspram 82,3% kod crnaca. Dijabetesna retinopatija sa pretećim gubitkom vidne oštine je dijagnostikovana u 30% belaca naspram 32,2% crnaca. U SAD oko 4.1 milion odraslih osoba starosti 40 godina i više imaju dijabetesnu retinopatiju, a jedna od 12 osoba ima gubitak vidne oštine (30,31).

Hiperglikemija. Velike randomizirane kliničke studije su pokazale efikasnost systemske kontrole nivoa šećera u krvi na razvoj i progresiju dijabetesne retinopatije. Prevalenca DME, tokom desetogodišnjeg perioda praćenja u WESDR studiji, je bila značajno veća u pacijenata sa povišenim vrednostima glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) (32). DCCT studija koja je obuhvatila pacijente sa tip I šećernom bolesti ukazuje da stroga metabolička kontrola glikemije prevenira nastanak DR u 76% slučajeva odnosno usporava napredak u 54% (33). Slične rezultate prikazuje i The United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS za pacijente obolele od šećerne bolesti tip 2 (34).

Nedavno istraživanje The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study (ACCORD) je ukazala da „strožija“ kontrola vrednosti glikoliziranog hemoglobina (HbA1c od 6,4% nasuprot 7,4% u konvencionalnoj grupi) u pacijenata obolelih od dijabetesa tip 2 smanjuje stepen progresije DR za 35% tokom 4 godine praćenja (35).

Uticaj **hipertenzije** na razvoj, progresiju i gubitak vidne oštine u pacijenata sa dijabetesnom retinopatijom i dijabetesnim makularnim edemom nije u potpunosti razjašnjen. U pojedinim studijama (UKPDS) potvrđuje se efikasnost strože regulacije krvnog pritiska (vrednosti ≤ 150 mmHg u poređenju sa ≤ 180 mmHg) na usporavanje progresije DR i pad vidne oštine, dok se u drugim studijama ovakva efikasnost ne potvrđuje (ACCORD) (34,35).

Hiperlipidemija. Lipoproteini niske gustine (LDL) i koncentracija triglicerida je direktno povezana sa incidencom i intenzitetom dijabetesne retinopatije, dok koncentracija lipoproteina visoke gustine (HDL) ima indirektan odnos (36). ETDRS potvrđuje da su pacijenti kod kojih je bila slabija efikasnost primenjene laserfotokoagulacije, a kod kojih je bio prisutan edem makule sa tvrdim eksudatima, imali visoke vrednosti lipida u krvi (37). Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes studija ukazuje da je u pacijenata, koji su tretirani sa 200mg fenofibrata dnevno, bila manja potreba za primenu laserfotokoagulacije u cilju terapije dijabetičnog makularnog edema (38). Rezultate dalje potvrđuje i ACCORD studija koja prikazuje da se dodatkom fenofibrata, simvastatinu usporava progresija dijabetesne retinopatije tokom 4 godine praćenja (35).

Učestalost od 50% dijabetičara koji su razvili proliferativnu dijabetesnu retinopatiju tokom života ukazuje na mogućnost uticaja **genetskih faktora** u razvoju i nastanku dijabetesne retinopatije. Familijarno nasleđe izražene proliferativne dijabetesne retinopatije je potvrđeno u prvom kolenu srodstva u pacijenata koji su bili uključeni u DCCT studiju (39). Polimorfizam eritropoetin gena i povezanost sa proliferativnom dijabetesnom retinopatijom u pacijenata sa završnim stadijumom renalne insuficijencije je potvrđen u 3 Evropsko-Američke grupe. Genome-wide asocijacija je sprovela istraživanje u različitim grupama pacijenata obolelih od šećerne bolesti tip I i tip II, a rezultati ukazuju na slabiju odnosno graničnu povezanost dijabetesne retinopatije među Meksikancima, Amerikancima, Kinezima i ostatkom bele populacije, dok ni jedan genetski faktor nije povezan sa nastankom DME (32,40).

1.2.2. Patogenetski mehanizmi dijabetesne retinopatije

Značaj hiperglikemije kao najjačeg faktora rizika koji doprinosi nastanku dijabetesne retinopatije (DR) i dijabetičnog makularnog edema (DME) je potvrđen u brojnim studijama, međutim tačni mehanizmi nastanka još uvek nisu dovoljno poznati.

Nekoliko biohemijskih teorija je objavljeno, ali se još uvek ne može uspostaviti ni jedan definitivni mehanizam i do sada nije pronađena u potpunosti efikasna terapija (41). Predloženi patofiziološki mehanizmi nastanka dijabetesne retinopatije (DR) i

dijabetesnog makularnog edema (DME) izneti su tabelarno zbog preglednosti i povezanosti kauzalne terapije. (Tabela br.1)

Hiperglikemijom indukovana patogeneza obuhvata četiri osnovna puta nastanka dijabetesne retinopatije i dijabetesnog makularnog edema:

1. Poliolski put – povećanje metabolizma;
2. Završni produkti glikacije – povećanje koncentracije;
3. Protein kinaza C (PKC) - aktivacija;
4. Heksozamini – povećanje metabolizma;

Svi ovi putevi zajednički dovode do povećanja oksidativnog stresa , inflamacije i vaskularne disfunkcije. Oksidativni stres i inflamacija dovode do povećanja koncentracije faktora rasta i citokina, kao što su vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), angioproteini, tumor nekrotični faktor (TNF), interleukini (ILs) i matriksne metaloproteinaze (MMps), koji zajedno dovode do sloma hematoretinalne barijere (HRB) i razvoja dijabetesne retinopatije i dijabetesnog makularnog edema (32).

1.2.3. Hematoretinalna barijera (HRB)

Glavna karakteristika rane DR je promena u strukturi i celularnoj kompoziciji mikrovaskulature retine.

Hematoretinalna barijera (HRB) odvaja neurosenzornu retinu i vaskularnu komponentu. Pravilno funkcionisanje HRB je kompleksan proces koji zavisi od brojnih faktora. HRB se sastoji od dve osnovne komponente: spoljašnje barijere i unutrašnje barijere.

Unutrašnja HRB predstavlja biološku jedinicu koja je sastavljena primarno od *zonulae occludens* između retinalnih vaskularnih endotelih ćelija i jasno definisane mreže glijalnih ćelija astrocita i Milerovih (Müller) ćelija koja omogućava ograničenu permeabilnost (2,42).

Tabela br. 1 Predloženi patofiziološki mehanizmi nastanka dijabetesne retinopatije i specifične terapije u zavisnosti od pojedinih mehanizama

PREDLOŽENI PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI NASTANKA DR-a		
Mehanizam	Način delovanja	Predložena terapija
Aldoza reduktaza	Dovodi do povećane produkcije sorbitola, uzrokuje osmotski ili drugi tip oštećenja	Aldoza reduktaza inhibitori /kliničke studije/
Inflamacija	Povećana adhezija leukocita za kapilarni endotel, može uzrokovati smanjeni protok i povećanu hipoksiju; može ubrzati slom hemato-retinalne barijere i pospešiti nastanak makularnog edema.	Aspirin (neefektivan ETDRS;nije povećao vitrealna krverenja;nije kontraindikovano);kortikosteroidi /rade se intravitrealne injekcije/
Protein kinaza C	Povećava ekspresiju VEGF; aktivnost se povećava diacil-glicerolom koji je povećan kod hiperglikemije; efektivan u inaktivaciji VEGF vezujući se za celularni receptor;	Klinička istraživanja protein kinaza Cβ izoforme
Reaktivne kiseonične vrste	Oksidativno oštećenje enzima i drugih ključnih celularnih komponenti	Antioksidansi /limitirana vrednost u kliničkim ispitivanjima/
Neenzimatska glikacija proteina: Završni produkti glikacije	Inaktivacija važnih enzima: alteracija ključnih proteina	Aminoguanidin /kliničko istraživanje/
Poremećaj ekspresije gena	Uzrokovan hiperglikemijom na nekoliko nedovoljno objašnjenih načina. Uzrokuje dugoročne alteracije na jednom ili više kritičnih celularnih puteva	Nepoznata za sada
Inducibilne forme nitratnog oksida sintetaze	Pospešuje produkciju slobodnih radikala: mogućnos uticaja na ekspresiju VEGF	Aminoguanidin
Apoptoza retinalnih kapilarnih pericita endotelnih ćelija	Smanjuje protok krvi kroz retinu, smanjuje funkciju i uzrokuje hipoksiju	Nepoznata za sada
VEGF	Povećan prilikom retinalne hipoksije; mogući i drugi mehanizmi; uključuje slom hemato-retinalne barijere; dovodi do makularnog edema; indukuje proliferaciju retinalnih kapilarnih ćelija i neovaskularizaciju	Redukcija VEGF sa ekstenzivnom (panretinalnom) fotokoagulacijom
PEDF	Protein koji se normalno oslobađa iz retine; inhibira neovaskularizaciju; smanjenje koncentracije u dijabetu eliminiše inhibiciju;	PEDF; gen u nereplikantnom adenovirusu ubačen u oko uzrokuje formiranje PEDF u retini
Hormon rasta i IGF-1	Redukcija u hormonu rasta ili IGF -1 sprečava neovaskularizaciju	Pegvisomant - blokator receptora; Octreotide (analog somostatina)

Spoljašnju hemoretinalnu barijeru čine veze *zonulae adherens* između ćelija RPE, koje uključuju i *zonulae occludens* sa prominentnim dezmozomima, i fenestriranih krvnih sudova horiokapilarisa i spoljašnje retine.

Čvrstina unutrašnje hemoretinalne barijere, koja sprečava propuštanje molekula od strane retinalnih kapilara zavisi od integriteta veza endotelnih ćelija, odnosno *zonulae occludens*, očuvanosti bazalne membrane i stanja pericita na spoljašnjem zidu kapilara.

Hemoretinalna barijera održava strogu regulaciju koncentracije elektrolita u retini. Slom ove barijere dovodi do nakupljanja tečnosti u slojevima retine i manifestuje se nastankom DME.

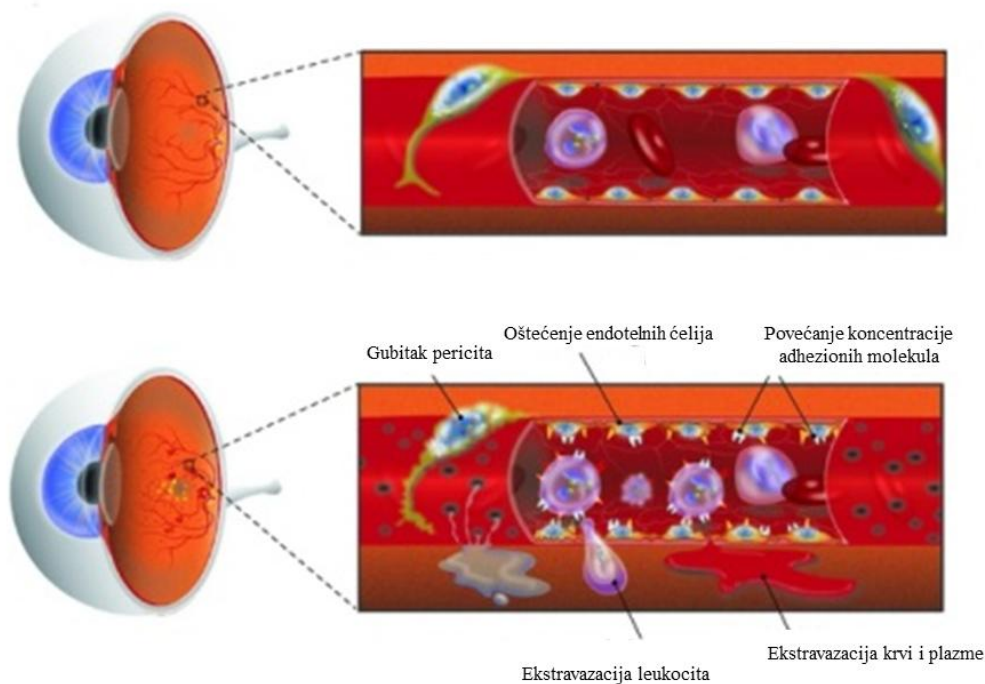
Uprkos činjenici da unutrašnja HRB predstavlja primarno mesto povećanog vaskularnog propuštanja u pacijenata sa DM, brojne studije ukazuju na značaj spoljašnje HRB u patogenezi DME.

Transport vode i elektrolita kroz HRB se odvija na dva načina: pasivni transport (u oba pravca) i aktivni transport (usmeren od retine ka horiokapilarisu preko RPE pumpe). Poremećaji u HRB dovode do povećanja dotoka tečnosti u unutrašnju neurosenzornu retinu u količini koja prevazilazi mogućnosti njene eliminacije što uzrokuje prekomerno nakupljanje tečnosti unutar retinalnih slojeva i nastanak edema.

Mehanizam sloma HRB je multifaktorijalan. Slom HRB nastaje sekundarno kao posledica gubitka endotelnih ćelije, promena u nivou *zonulae occludens*, gubika pericita, zadebljanja i povećanja propustljivosti bazalne membrane, leukostaze, povećanje vezikularnog transporta, povećanja propustljivosti u nivou RPE, aktivacije receptora završnih produkata glikacije, vaskularne dilatacije i vitreoretinalne trakcije (42).

Tri osnovne histološke promene unutrašnje HRB koje karakterišu dijabetesnu retinopatiju i dijabetesni makularni edem su:

- gubitak endotelnih ćelija i poremećaj *zonulae occludens* (tight junctions);
- gubitak pericita u zidovima kapilara;
- zadebljanje bazalne membrane (41);



Slika br.8. Oštećenje hemato-retinalne barijere

Endotelne ćelije kapilara formiraju jedan tanak sloj i međusobno su povezane čvrstim vezama (*zonulae occludens*) i adherentnim vezama (*zonulae adherens*). U dijabetesnoj retinopatiji slom ovih veza se dešava kao posledica smanjenja okcludina i nivoa vaskularnog endotelnog kaderina (chaderin) u retinalnim krvnim sudovima dijabetičnih životinja (43). Intravitrealna injekcija VEGF-a kod pacova dovodi do povećanja fosforilacije okcludina i zonule occludens. Pored sloma *zonulae occludens*, endotelne ćelije podležu apoptozi zajedno sa apoptozom pericita, što dovodi do formiranja acelularnih kapilara koji predstavljaju lezije uznapredovale dijabetesne retinopatije (2,32).

Periciti tzv. „muralne ćelije“ su modifikovane glatke mišićne ćelije sa kontraktilnim karakteristikama. Regulišu kapilarni protok, a njihov gubitak dovodi do narušavanja funkcije i predstavlja glavnu histološku leziju kod pacijenata sa dijabetesnim makularnim edemom. Moguće je da promene u faktoru rasta PEDGF-B deluju na održivost pericita u ranim stadijumima dijabetesa i da mogu dovesti do njihovog gubitka. Normalno PEDGF-B promoviše proliferaciju i migraciju pericita, koji u kontaktu sa endotelnim ćelijama stimuliše oslobađanje i aktivaciju transformišućeg

faktor rasta beta (TNF β) koji je odgovoran za inhibiciju endotelih ćelija. Gubitak pericita rezultuje fokalnom endotelnom ćelijskom proliferacijom koja verovatno doprinosi formiranju mikroanurizmi u oslabljenim zidovima retinalnih kapilara (32,42,44).

Bazalna membrana okružuje endotelne ćelije na abluminalnoj strani krvnih sudova i razdvaja i okružuje pericite kompletno. Pored strukturne podrške i rigidnosti, takođe deluje i kao filtraciona barijera i regulator ćelijske proliferacije i diferencijacije. Povećanje debljine bazalne membrane je još jedna karakteristična lezija DR, ali nije dovoljno razjašnjeno kako zadebljanje uzrokuje povećanje propuštanja krvnih sudova retine. Alteracija molekularne strukture ili distribucija negativno naelektrisanog heparin-sulfat proteoglikana verovatno doprinosi povećanoj poroznosti ove barijere kod dijabetičara.

Normalna homeostaza retine se održava balansom intravaskularnih hidrostatskih, i ekstravaskularih onkotskih sila na osnovu Starlingovog zakona. Stanja koja povećavaju hidrostatski pritisak (hipertenzija, kongestivna srčana oboljenja, oboljenja bubrega) ili stanja koja povećavaju onkotski pritisak (hipo-albuminemija) mogu dodatno narušiti i ovako kompromitovanu funkciju hematoretinalne barijere kod dijabetičara.

Dijabetesna retinopatija se još uvek smatra primarno vaskularnim oboljenjem retine u kojoj je osnovni patoanatomski supstrat lokalizovan u nivou hematoretinalne barijere, međutim novija istraživanja ukazuju na postojanje tzv. **neurovaskularne jedinice** (1).

Bliska dinamička interakcija retinalnih neurona i glijalnih ćelija koje okružuju retinalni kapilari kontroliše transport tečnosti i elektrolita u neuralnom tkivu. Slično retini, poremećaj balansa u krvno moždanoj barijeri, kao posledica neurodegeneracije, objašnjava nastanak Alchajmerove bolesti (45).

Neuro-vaskularnu jedinicu retine čine: Müllerove ćelije, astrociti, ganglijske ćelije, amakrine ćelije, endotelne vaskularne ćelije i periciti. Müllerove ćelije šalju veliki broj nastavaka koji blisko okružuju krvne sudove retine. Müllerove (Müller) ćelije oslobađaju supstance koje su odgovorne za formiranje *zonulae occludens* u retinalnim krvnim sudovima. Poremećaj u nivou Müllerovih (Müller) ćelija može nastati kao posledica povećanja koncentracije glijalne fibrilarne kiseline i promena na nivou

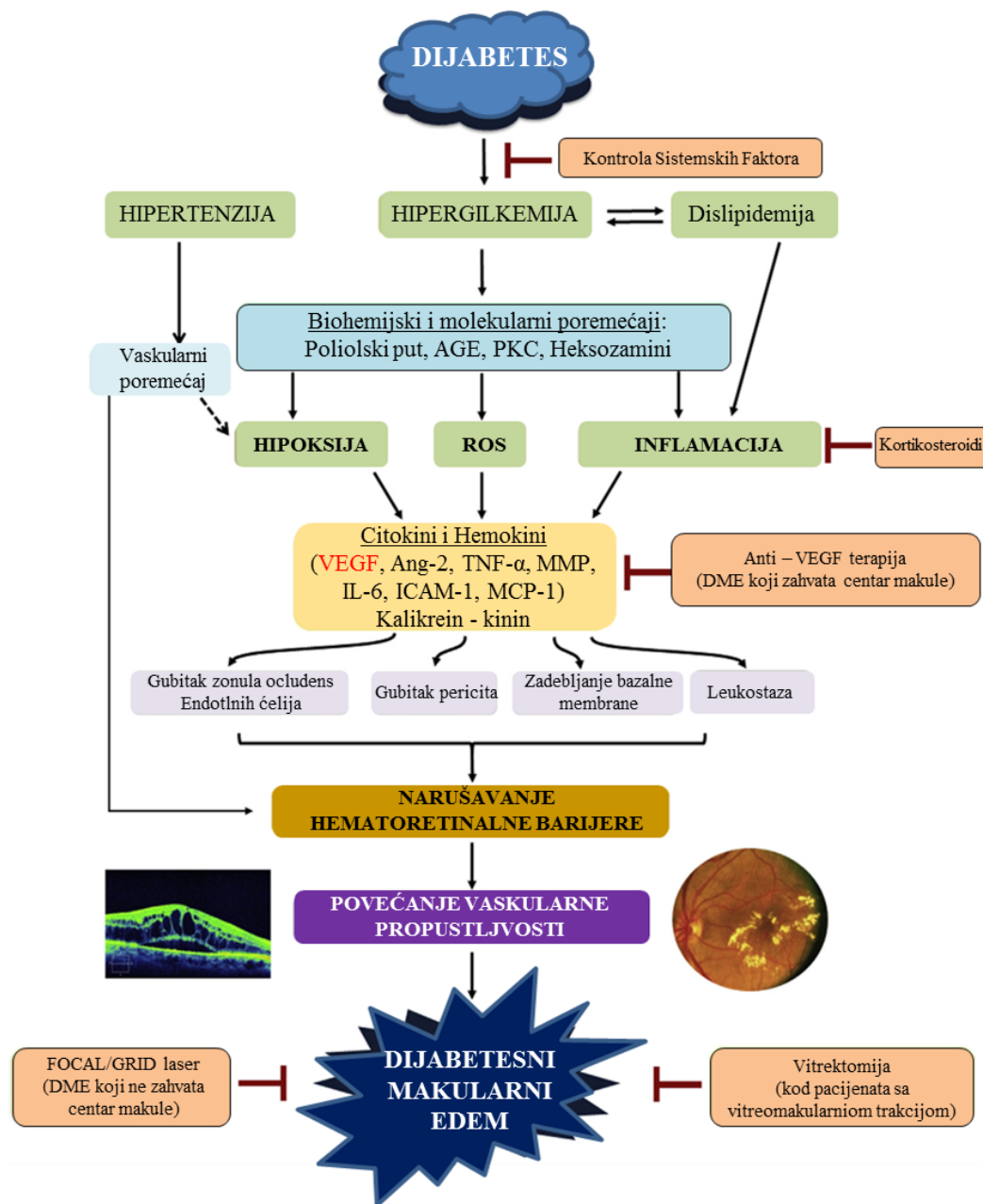
endotelnih ćelija. Neuronska disfunkcija u šećernoj bolesti je verovatno posledica brojnih promena kao što je poremećaj metabolizma glutamata, gubitak sinapsi i dendrita i apoptoza ganglijskih ćelija. Promene u vidnoj funkciji kao što su poremećaj u viđenju boja, smanjenje kontrastne senzitivnosti, promene u elektro-retinogramu (oscilatorni potencijal) i defekti u vidnom polju, koji se javljaju pre pojave samih vaskularnih lezija, se mogu objasniti ovim neuronskim promenama.

Postoje dve osnovne hipoteze koje objašnjavaju gubitak neurona kod pacijenata obolelih od šećerne bolesti: alteracije u hematoretinalnoj barijeri dovode do edema, promena u sastavu ekstracelularne tečnosti i sledstevnog gubitka neurona; hieprglikemija može direktno uzrokovati porast apoptoze koja zatim dovodi do sloma hematoreinalne barijere. Još uvek nije jasno koji mehanizam prethodi (32,46).

1.2.4. Inflamacija

Uloga inflamacije u razvoju i progresiji DR se proučava duže vreme, ali u poslednjih 10 godina značajna pažnja se posvećuje molekularnim mehanizmima u cilju razvoja novih terapijskih pristupa. Powell i Field su još 1960.godine uočili da se kod dijabetičara koji su tretirani sa anti-inflamatornim agensima nalik „salicilatima“ smanjuje incidenca DR (47). Ova studija je ukazivala da inflamacija može igrati značajnu ulogu u patogenezi DR. Ranije studije od strane Lutty i njegove grupe su istakli značaj leukocita u razvoju DR (48), a naredne studije su doprinele da se danas dijabetesna retinopatija smatra i „inflamatornom bolesti“ (49).

Inflamacija se javlja veoma rano, već unutar nedelju dana nakon nastanka dijabetesa. U eksperimentalnim životinjama dolazi do nakupljanja leukocita u krvnim sudovima retine (16). Važne komponente inflamacije, koje dovode do povećanja vaskularne permeabilnosti (DME) i neovaskualizacije (PDR) predstavljene su u tabeli br.2, dok oksidativni stres dodatno doprinosi inflamatornom procesu, regulacijom proinflamatornih proteina.



Slika br.9 Patofiziologija DME i terapijska strategija

Hiperglikemija u dijabetesu aktivira različite biohemijske puteve, koji dovode do povećanja hipoksije, formiranje raktivnih kiseoničnih jedinjenja (ROS), inflamacije i produkcije citokina i hemokina. Ovi medijatori dovode do poremećaja veza (zonulae occludens) na nivou endotelnih ćelija, leukostaze, poremećaja hematoretinalne barijere (HRB), povećanja vaskularne permeabilnosti i nastanka DME. Hiperglikemija takođe dovodi do zadebljanja bazalne membrane (BM) i gubitka pericita. Hipertenzija i hiperlipidemija koji su obično udruženi sa dijabetom dodatno oštećuju već narušenu HRB. Kontrola sistemskih faktora, focal/grid laserfotografije (DME koji ne zahvata centar), anti VEGF terapija (DME koji zahvata centar) i vitrektomija (vitromakularna trakcija) predstavljaju glavne terapijske opcije. Trenutna VEGF terapija, međutim ne tretira druge inflamatorne molekule (angioproteine Ang-2, matriksne metaloproteinaze MMP, tumor nekrotični faktor TNF α , interlukine IL) koji se nalaze u povećanim koncentracijama kod osoba sa dijabetom. Buduća terapija se može zasnivati na tretiranju drugih medijatora, AGE završnih produkata glikacije, ICAM intracelularni adhezionijskih molekula, MCP monocitnog hemotantnog proteina i PKC protein kinaze C.

Povećanje ekspresije adhezionih molekula ICAM-1 i VECAM-1 na endotelu

Adhezija leukocita na zidove krvnih sudova

Povećanje ekspresije citokina i faktora rasta

Aktivacija mikroglije

Povećanje vaskularne permeabilnosti (DME) i neovaskularizacije (PDR)

Odumiranje retinalnih ćelija

Tabela br.2. Komponente inflamacije u DR i DME

Potvrđena je veza između brojnih sistemskih inflamatornih faktora i progresije DR-a, a dalja analiza uzorka staklastog tela pacijenata obolelih od dijabetesne retinopatije je omogućila uvid u nove pro-inflamatorne biomarkere (49,50).

Smatra se da poznavanje sistemskih faktora inflamacije može biti od koristi u predviđanju progresije DR-a. Sistemski biomarkeri koji su do danas detaljno proučavani u mikrovaskularnim komplikacijama uzrokovanim DM uključuju: C-reaktivni protein (CRP) i vaskularni adhezioni molekuli (selektini, ICAM-1, VCAM-1) (51). Kliničke studije potvrđuju da povećane serumske koncentracije interleukina (IL-1beta), tumor nekrotičnog faktora (TNF α) i vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF), koreliraju sa prisustvom i stepenom razvijenosti dijabetesne retinopatije (52). VEGF je veoma važan proinflamatorni faktor čije su serumske vrednosti povišene u pacijenata sa DR i smatra se da igra ključnu ulogu u patogenezi DR (53). Studije potvrđuju povećane vrednosti monocitnog hemotantnog proteina (MCP-1), IL-1beta, IL-6, IL-8, TNF α i VEGF-a u pacijenata sa PDR, kao i vezu između serumske koncentracije TNF α i VEGF-a i koncentracije HbA1c (54). Dodatno, studije potvrđuju povećanje koncentracije serumskih hemokina, ulogu serumskih interleukina (IL-2R, IL-8, and TNF- α), i povećanje broj neutrofila. Svi ovi proinflamatorni molekuli deluju sinergistički i mogu dovesti do razvoja DR.

Povećane vrednosti hemokina i adhezivnih molekula su potvrđene u očnoj vodici i staklastom telu pacijenata sa DR. Imunološko bojenje pokazuje povećanje

koncentracije TNF- α , MCP-1 i ICAM-1 u dijabetičara , dok su vrednosti citokina: IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IP-10, MCP-1, MIP-1 β , PDGF i VEGF u staklastom telu osoba sa bilo kojim znakom dijabetesne retinopatije izrazito povećane u poređenju sa zdravim osobama. Povećane vrednosti IL-8 u staklastom telu su povezane sa smanjenjem vidne oštine pacijenata sa DR. Povećanje koncentracije f MCP-1, IP-10 i IL-8 u očnoj vodici pacijenata sa izraženom NPDR ukazuje da inflamatorne promene prethode razvoju neovaskularizacije i prelasku u PDR. Pozitivna korelacija nivoa IL-6 u očnoj vodici i centralne debljine makule (CMT) ukazuje na značaj IL-6 u nastanku DME. Koncentracije VEGF, ICAM-1, IL-6, MCP-1 u staklastom telu pacijenata sa DM su povezane sa stepenom vaskularne permeabilnosti i intenziteta DME.

Rezultati prethodno pomenutih studija ukazuju da postoji zajedničko delovanje inflamatornih citokina čije su vrednosti povećane kako u očnoj vodici tako i u staklastom telu pacijenata sa DM. Ista grupa citokina, sa brojnim međusobnim interakcijama ima ulogu u patogenezi kako neproliferativne i proliferativne DR, tako i u patogenezi dijabetesnog makularnog edema (55–59). Lokalni i sistemski faktori zapaljenja u pacijenata sa DR su prikazani u tabeli br.3.

Sistemski faktori zapaljenja	Lokalni faktori zapaljenja
IL-1beta, IL-6, IL-8	IL-6, IL-8(CXCL8), IL-10, IL-13, IP-10
TNF α	TNF α
VEGF	VEGF
C reaktivni protein	RANTES, MCP-1, MIP-1 β
Selektini, rastvorljivi ICAM-1 i rastvorljivi VCAM-a	Lipopolisaharid vezujući protein i sCD14
MCP-1/ CCL2, RANTES i SDF-1 α	
Rastvorljivi IL-2R i IL-8	

Tabela br.3. Lokalni i sistemski inflamatorni faktori u DR

Schroder *et al.* su prvi opisali leukostazu u krvnim sudovima retine kao važan fenomen u povećanju broja neutrofila i monocita, koji je u značajnoj meri povezan sa vaskularnim poremećajima krvnih sudova retine u modelima dijabetičnih pacova (60). Izraženo povećanje gustine neutrofila u dijabetesnoj retinalnoj vaskulaturi uočeno je prevashodno oko optičkog diska i makule. Povećana leukostaza predstavlja rani događaj u nastanku DR, a za razliku od akutnog vaskulitisa, inflamacija u dijabetesnoj retinopatiji je dugotrajna, sporija i hronična. Povećana leukocitna adhezija dovodi do gubitka endotelnih ćelija i sloma HRB. Adhezija nastaje kao rezultat povećane ekspresije adhezivnih molekula kao što su ICAM-1 i P-selektin, na endotelu, koji se vezuju za njihove receptore CD-18. Inhibicija adhezije prevenira gubitak pericita i nastanak acelularnih kapilara, odnosno sprečava slom hematoretinalne barijere u animalnim modelima sa dijabetesnom retinopatijom. Na osnovu ovih rezultata, smatra se da su ključni događaji koji dovode do sloma hematoretinalne barijere:

1. Povećanje ekspresije endotelijalnih adhezivnih molekula kao što su ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, P-Selectin i drugi;
2. Adhezija leukocita na endotel kapilara;
3. Oslobođanje inflamatornih citokina, vaskularnih permeabilnih faktora i faktora rasta citokina;
4. Poremećaj proteina „tight junctions“ kompleksa (VE-Cadherin, ZO-1, Claudin i dr.);
5. Infiltracija leukocita (dijapedeza) u retinu, što rezultuje poremećajima u nivou HRB:

Dijabetes posredstvom hiperglikemije dovodi do povećanja koncentracije adhezivnih molekula kao što su ICAM-1 i VCAM-1 na nivou endotela retinalne mikrovaskulature. Dalja aktivacija leukocita, uzrokuje njihovo vezivanje za endotel krvnih sudova i poremećaj na nivou „tight junction“ kompleksa. Glavni proteini endotelnog kompleksa čvrstih veza (zonulae occludens) su occludin, claudin-5, JAMs, i adherentni protein VE-Cadherin, koji je odgovoran za ograničeno propuštanje hidrosolubilnih molekula između ćelija. Normalna HRB nije propustljiva za leukocite, ali aktivacijom leukocita dolazi do prolaznog sloma HRB, što uzrokuje povećanje

proinflamatorne reakcije u retini. Migracija leukocita iz krvi u retinalno tkivo se smatraju važnim događajem sloma HRB. Potvrđeno je da dijapedeza nastaje kada su aktivirani kako leukociti tako i endotelne ćelije (68). Ovaj proces se odvija posredstvom poremećaja u nivou proteina *zonulae occludens* u endotelnim ćelijama (50,61,62).

1.2.5. Vitreoretinalni odnos

Klinički i anatomske dokazi ukazuju na činjenicu da poremećaji u strukturi vitreo-retinalnog spoja mogu imati značajnu ulogu u patogenezi DME. DME može biti dodatno pogoršan postojanjem vitreomakularne trakcije.

Vitreomakularna trakcija može se javiti kao:

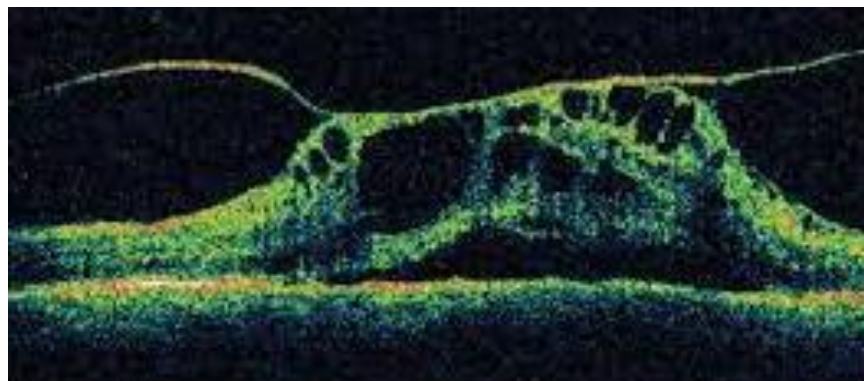
1. Posledica zaostalog vitreusa nakon nekompletnog povlačenja posteriornog staklastog tela (nekompletni PVD);
2. Zadebljane i zategnute zadnje hijaloidee koja može li ne mora biti vezana za unutrašnju graničnu membranu (ILM);
3. Trakcionom retinalnom proliferacijom – epimakularna membrana;
4. Povećanom koncentracijom citokina u lakuni premakularnog staklastog tela:

Studije ukazuju na znatno veću prevalencu DME u pacijenata bez PVD, kao i rezoluciju DME nakon spontanog ili hirurškog PVD-a (42).

Spontani PVD nastaje kao posledica slabljenja vitreo-retinalnih trakcija, likvefakcije i skupljanja staklastog tela. U dijabetičara, nakupljanje završnih produkata glikacije u vitrealnom korteksu može dovesti do jačanja unakrsnih veza fibrila kolagena sa strkturnom alteracijom zadnje hijaloidee što uzrokuje jačanje veze vitrealnog korteksa i membrane limitans interne. Na taj način vitreomakularna adhezija obično ostaje snažna bez obzira na likvefakciju i skupljanje vitrealnog gela i uzrokuje trakciju na makulu odnosno nastanak i pogoršanje DME. Rizik za nastanak difuznog DME je 3,4 puta niži u grupi pacijenata sa kompletnim odlubljenjem zadnje strane staklastog tela (PVD) u poređenju sa očima sa nekompletnim PVD (63).

Zadebljanje zadnje hijaloidee, koja je uzrokovana infiltracijom glijalnih i inflamatorih ćelija može dodatno doprineti razvoju ili održavanju DME. Zadebljana hijaloidea, mehanički dovodi do tangencijalne trakcije na makulu.

Uloga unutrašnje granične membrane (ILM), koja se nalazi u bliskom kontaktu sa nastavcima Milerovih (Müller) ćelija gde su lokalizovani receptori za završne produkte glikacije (AGEs), se ne može zanemariti. AGEs se nalaze u zadnjem kortikalnom vitreusu i ILM-u i mogu uzrokovati strukturne promene koje favorizuju nastanak vitreomakularne trakcije. Milerove (Müller) ćelije se prostiru od ILM do ELM. Aktivacijom AGEs osovine, koja je rezultat vezivanje sa receptorima u nivou ILM-a, mogu se promovisati ne trakcioni, ćelijski posredovani efekti u mikro-okruženju na suprotnoj strani Müllerovih ćelija u nivou RPE koji je u neposrednoj blizini dubokog kapilarnog pleksusa. Posledica je povećanje propustljivosti krvnih sudova i povećana sekrecija VEGF-a. Potvrda uloge ILM-a leži u činjenici da vitrektomija sa odstranjivanjem ILM membrane dovodi do smanjenja debljine makule i poboljšanja vidne oštine čak i u pacijenata kod kojih je prethodno izvršena vitrektomija bez odstranjivanja ILM-a (64–68).



Slika br.10. Epiretinalna membrana sa cistično izmenjenom retinom i seroznim odlubljenjem neuroretine

1.2.6. Klasifikacija DR i DME

Klasifikacija dijabetesne retinopatije je zasnovana na pojavi i anatomskom rasporedu lezija koje se javljaju na retini. Osnovni patološki supstrat je

mikrovaskulatura retine. Još uvek nije u potpunosti razjašnjeno da li početak promena na mikrovaskulaturi nastaje primarno kao posledica zapaljenskih procesa koji dovode do narušavanja celularne kompozicije krvnih sudova retine ili su zapravo promene u ćelijskom metabolizmu krvnih sudova posledica poremećaja njihove funkcije. Rezultat promena je nalaz karakterističan za zapaljenske reakcije koji se karakteriše oštećenjem zidova krvnih sudova, njihovim propuštanjem i nastankom otoka – edema. Stepem oštećenja krvnih sudova i nakupljanje vode i ćelijskih metabolita u ekstracelularnom matriksu daje karakterističan oftalmoskopski izgled očnom dnu.

Prvi klinički znaci koji se uočavaju oftalmoskopom su „mikroaneurizme“ i „tačkasta krvarenja“. Predstavljaju sićušne crvene tačke obično lokalizovane na zadnjem polu, koji obuhvata tri ili četiri promera papile od optičkog diska. Za njihovo razlikovanje koristimo fluoresceinsku angiografiju. Mikroaneurizme se uočavaju kao mesta hiperflorescencije zbog nakupljanja boje unutar njihovih zidova. Pojedine mikroaneurizme pokazuju znake propuštanja ili mogu trombozirati. Za razliku od njih, tačkasta krvarenja ne primaju boju i čine blok na fluoresceinskoj angiografiji.

Sa prognostičkog i terapijskog stanovišta razlika između mikroaneurizmi i tačkastih krvarenja nije u potpunosti definisana. Ukoliko su tačkasta krvarenja i mikroaneurizme prisutne u malom broju, stanje definišemo kao „background retinopathy“, odnosno blaga neproliferativna dijabetesna retinopatija. U ovom stadijumu stepen oštećenja krvnih sudova je manje izražen i predstavlja promene elasticiteta zida krvnog suda, a nije praćen edemom. Ovakvo stanje ne zahteva terapiju, a prognoza vidne oštrine je dobra (2,41).

Dalje napredovanje osnovne bolesti dovodi do nastanka novih lezija koje ukazuju na povećani rizik od progresije retinopatije u određenom vremenskom intervalu. U ove lezije svrstava se povećanje broja mrljastih krvarenja u nekim područjima retine. Mrljasta krvarenja rezultat su širenja i napredovanja promena ishemije ka sloju nervnih vlakana. Krvarenja u sloju nervnih vlakana imaju karakterističan izgled plamena sveće. U ovom stadijumu retinopatije arteriole postaju uže, dobijaju beličasti „omotač“ ili u celini pobele – okludiraju, što ukazuje da u njima nema protoka. Promene na venama se manifestuju proširenjem, „ukoričavanjem“, i varijabilnim lumenom. U nekim slučajevima vene poprimaju izgled vadičepa što predstavlja leziju karakterističnu za dijabetesnu retinopatiju. Intraretinalne

mikrovaskularne abnormalnosti (IRMA) predstavljaju fine, dilatirane intraretinalne krvne sudove koji izgledaju kao da su izmešteni sa svog mesta. One su zapravo male regije mikrovaskularne endotelne ćelijske proliferacije i dokaz su neovaskulogeneze. Ove promene karakteristične su za umerenu neproliferativnu dijabetesnu retinopatiju (NPDR) (69).

Tešku neproliferativnu formu dijabetesne retinopatije odlikuje prisustvo 20 ili više intraretinalnih krvarenja u sva četiri kvadranta, uočljive venske malformacije "venous beading" u dva ili više i evidentni znaci intraretinalnih mikrovaskularnih abnormalnosti u jednom ili više kvadranta, ali bez prisutnih znakova neovaskularizacije (70).

Na osnovu ovih karakteristika ETDRS je razvila pravilo da se klinički izdvoje pacijenti sa velikim stepenom rizika za proliferativnu DR. Dokazano je da umerena NPDR ima 15% šansi da pređe u PDR unutar godinu dana, a teška NPDR, ako ima dve od navedenih karakteristika, ima 45% šanse da pređe u proliferativnu dijabetesnu retinopatiju (71).

Pored navedenih promena, na očnom dnu se mogu uočiti i „cotton-wool“, „citoidna tela“ ili „meki eksudati“. Nastaju kao posledica infarkta sloja nervnih vlakana koji okružuju okludiranu arteriolu i mogu biti od prognostičkog značaja za dalje razvijanje i napredovanje bolesti, u smislu pogoršanja. Izgledaju kao nakupina pamuka unutar retine. Iako je ranije smatrano da sami po sebi predstavljaju indikator retinalne neovaskularizacije, dokazano je da samostalno manje utiču nego druge lezije koje se javljaju u sklopu neproliferativne retinopatije. Njihova pojava u većem broju ukazuje na veća područja retinalne ishemije i predstavljaju razlog za brigu (41).

Sve gore navedene promene na krvnim sudovima dovode do nakupljanja ekstracelularne tečnosti i metaboličkih produkata, edema i daljeg povećanja ishemije retine. Oftalmoskopski se manifestuju pojavom tvrdih eksudata. Tvrdi eksudati predstavljaju nakupine karakterističnog žućkastog odsjaja, što predstavlja istaložene lipide u ekstracelularnom matriksu. Raspored ovih eksudata zavisi od lokalizacije promena na krvnim sudovima, a karakterističan izgled je za makularni predeo kada se javlja tzv. circinatana makulopatija.

Makula kao specifični anatomske i funkcionalni predeo retine od posebnog je značaja u dijabetesnoj retinopatiji. Promene u makuli odnosno makularni edem jedan je

od najčešćih razloga smanjenja i gubitka vidne oštine. Makularni edem se može javiti u bilo kom stadijumu dijabetesne retinopatije, bilo neproliferativne ili proliferativne odnosno samostalno kao jedina karakteristika. Kada zadebljanje retine zahvati foveu ili prete da je zahvati, pojavljuju se prvi simptomi u vidu metamorfopsija i pada vidne oštine.

Dijagnoza makularnog edema se postavlja na osnovu stereoskopske biomikroskopije makule odnosno stereoskopske fundus fotografije.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) definiše klinički značajan makularni edem (CSME) kao:

1. Zadebljanje retine unutar 500 μm od centra retine;
2. Tvrđi lipidni eksudati u makuli ili unutar 500 μm od centra makule, ukoliko okružuju okolno retinalno zadebljanje;
3. Zona retinalnog zadebljanja veća ili jednaka promeru veličine papile vidnog živca, gde se najmanje jedan deo ovog zadebljanja nalazi unutar promera jednog disk dijametra od centra retine (11).

Global Diabetic Retinopathy Project Group je pojednostavila ovu međunarodnu klasifikaciju DME. Klasifikacija je bazirana na daljini retinalnog zadebljanja i/ili lipida od fovee:

1. Blagi (mild) DME – mali edem ili lipidni eksudati na zadnjem polu koji su udaljeni od fovee;
2. Srednji (moderate) DME – edem i lipidni eksudati koji se približavaju centru fovee, ali je ne zahvataju
3. Izraženi (severe) DME – edem i lipidni eksudati zahvataju centar fovee (70):

Klinički pregled još uvek predstavlja zlatni standard u dijagnozi DME, međutim poslednjih godina optička koherentna tomografija (OCT) predstavlja brz, konvencionalan dijagnostički metod za kvantitativnu analzu edema i mapiranje makularne debljine.

Dijabetesni makularni edem nastaje kao posledica sloma hematoretinalne barijere u ovom delu retine, sa posledičnim propuštanjem komponenata krvi u intracelularne

prostore retine. Nastanak edema nije izolovano samo posledica direktnog oštećenja zida krvnih sudova - „propuštanja“, značajan doprinos ima i eksudativna komponenta. Sine qua non ovog stanja je edem makularnog predela retine, a definitivna dijagnoza se ne može postaviti samo klinički ukoliko edem nije uočljiv.

Klinički značajan makularni edem javlja se u oko 14% pacijenata koji boluju od dijabetesne retinopatije u trajanju od najmanje 10.g. U zavisnosti od stadijuma dijabetesne retinopatije makularni edem se javlja u 3% kod umerene neproliferativne DR, u 38% kod teške neproliferativne i 78% pacijenata obolelih od prliferativne dijabetesne retinopatije. Prevalencija se dalje povećava sa povećanjem dužine trajanja bolesti. Oko 25% bolesnika sa IZDM, i oko 15% sa INZDM dobija makularni edem nakon 25g. trajanja bolesti. Makularni edem može da se javi i samostalno kao jedina manifestacija dijabetesne retinopatije.

Makularni edem je uzrok gubitka vidne oštine, ali ne i potpunog slepila, do čega dovodi proliferativna retinopatija.

Na makularni edem se može sumnjati u slučajevima kada postoje brojne mikroaneurizme i hemoragije makularnog predela u pacijenata kod kojih je došlo do pada vidne oštine na zahvaćenom oku. Još veću sumnju budi prisustvo „tvrdih“ lipidnih eksudata, kada su brojni i lokalizovani u formi prstena oko makularnog predela (circinatna makulopatija). U ovim slučajevima makularni edem može biti relativno lokalizovan lipidnim prstenom koji mu ujedno čini i granicu.

Makularni edem može biti podeljen na dva tipa: fokalni i difuzni. Fokalni se odnosi na lokalizovana područja retinalnog zadebljanja primarno prouzrokovana fokalnim propuštanjem mikroaneurizmi, dilatiranih retinalnih kapilara. Potpun ili nepotpun prsten tvrdih eksudata može ga ograničavati i demarkirati. Fibrozni plakovi, ne toliko često, mogu se razviti ispod makule, a kao posledica fibrozne metaplazije RPE, stimulisane od strane subretinalnih eksudata.

Difuzni makularni edem karakteriše generalizovano „curenje“ iz dilatiranih kapilara na zadnjem polu i zahvata celu ili skoro celu površinu makule. Okluzija dela kapilarnog korita dovodi do proširenja interkapilarnih prostora sa kompenzatornom dilatacijom funkcionalnih kapilara. Dilatirani kapilari imaju tendenciju difuznog propuštanja što prouzrokuje edem. Difuzni edem je najčešće simetričan na oba oka i bez značajnije eksudacije.

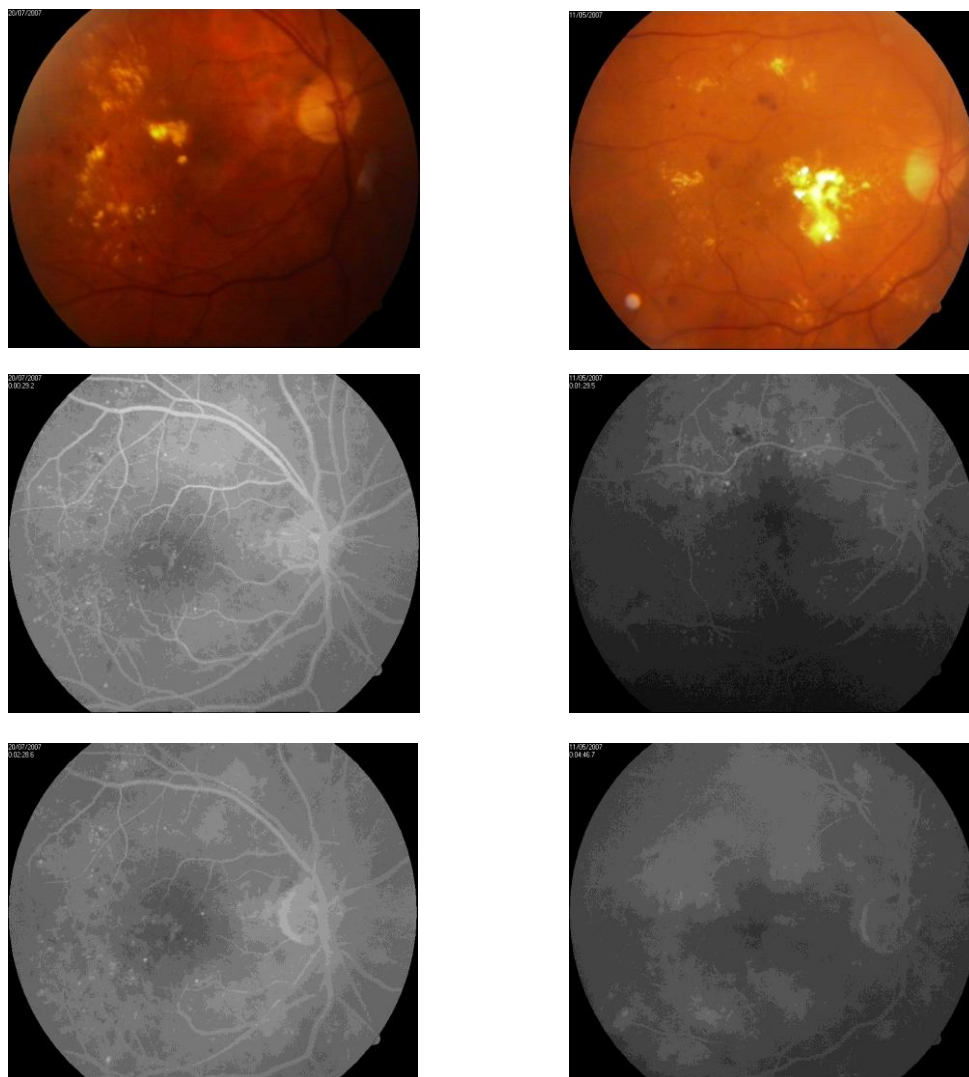
Makularni edem se može javiti i u formi „cistoidnog“ makularnog edema. Cistoidni edem makule se ne javlja samo u sklopu dijabetesne retinopatije nego i u drugim oboljenjima. Cistoidni edem nastaje kao posledica nakupljanja tečnosti duž radijalno raspoređenih ćelijskih nastavaka, koji se pružaju od makularnih čepića ka unutrašnjoj retini. Nakupljena tečnost formira radijalno raspoređene mehuriće, „cistoidne“ prostore. Ovo nisu prave ciste s obzorom na to da ne poseduju zid.

Formiranje edema i nakupljanje tečnosti u makularnom predelu dovodi do povećanja volumena ovog prostora. Refraktivni status oka se pomera ka hipermetropiji, a strukturne promene ove regije dovode do poremećaja u detekciji i prevođenju svetlosnog zraka u električne impulse. Na taj način se vidna oštrina smanjuje.

Proliferativna retinopatija (PDR) praćena je kompletnim slomom hemoretinalne barijere. Karakteriše je pojava proliferacije i neovaskularizacije na retini. Ova proliferacija se javlja u predelu venske strane cirkulacije na mestima ukrštanja vena sa arterijama. Takva lokalizacija neovaskularizacije je najverovatnije posledica smanjene kiseonične saturacije venske krvi. Najčešće mesto nastanka neovaskularizacije i najgori znak progresije bolesti predstavlja neovaskularizacija papile optičkog diska (NVD). Sledeće po učestalosti su dve glavne venske grane sa temporalne strane, iznad i ispod makule, praćene dvema nazalnih grana, a zatim mesta na retini udaljena od optičkog diska i glavnih retinalnih vena. Novoformirani krvni sudovi locirani na udaljenosti jednog promera papile od glave optičkog živca se nazivaju periferne neovaskularizacije (NVE).

Neovaskularizacija retine razvija se na ivicama ishemične zone u vidu arborizacije. U početku dolazi do stvaranja kapilarne mreže, gde su krvni sudovi izrazito propustljivi, da bi sa vremenom došlo do povećanja kalibra, broja i dužine krvnih sudova. Stvaranje novih krvnih sudova u početku prati mala količina fibroznog tkiva koje se kasnije povećava i uzrokuje pojavu vitreoretinalnih proliferacija.

Klasifikacija dijabetesne retinopatije i makularnog edema radi bolje preglednosti prikazane su na tabelama br. 4 i 5. (2,70,72).



Slika br.11. Snimak očnog dna – edem makule, sa nalazom floresceinske angiografije

Tabela br.4. Međunarodna klinička klasifikacija Dijabetesne retinopatije (DR)

Stepen Retinopatije	Oftalmoskopski nalaz na široku zenicu
Bez uočljive DR	Bez promena
Blaga neproliferativna DR / Mild nonproliferative DR /	Prisutne samo mikroaneurizme
Umerena neproliferativna DR /Moderate nonproliferative DR/	Više od “srednje” ali manje od “teške”
Teška neproliferativna DR / Severe nonproliferative DR/	Bilo šta od sledećeg: <ul style="list-style-type: none"> •20 ili više intraretinalnih krvarenja u 4 kvadranta •definisano “ukoričavanje vena” u 2 ili više kvadranta •evidentne IRMA u 1 ili više kvadranta bez uočljive neovaskularizacije
Proliferativna DR /Proliferative DR/	1 ili više od sledećeg: <ul style="list-style-type: none"> •jasno uočljiva neovaskularizacija •preretinalna ili vitrealna krvarenja

IRMA = intraretinalne mikrovaskularne abnormalnosti (Ophthalmology, 2003)

Tabela br.5. Međunarodna klinička klasifikacija dijabetesnog makularnog edema
(DME)

Predložena klasifikacija	Oftalmoskopski nalaz na široku zenicu
DME odutan	Bez retinalnog zdebljanja ili tvrdih eksudata na zadnjem polu
DME prisutan	Prisutno retinalno zadebljanje ili tvrdi eksudati na zadnjem polu
Ukoliko je DME prisutan može se klasifikovati na:	
Predložena klasifikacija	Oftalmoskopski nalaz na široku zenicu *
Blagi DME	Prisutno retinalno zadebljanje ili tvrdi eksudati na zadnjem polu, ali udaljeni od centra makule
Srednji DME	Retinalno zadebljanje ili tvrdi eksudati koji se približavaju centru makule ali ga ne zahvataju
Izraženi DME	Retinalno zadebljanje ili tvrdi eksudati koji zahvataju centar makule

*Tvrdi eksudati predstavljaju znakove postojećeg ili prošlog makularnog edema. DME je definisan kao retinalno zadebljanje i zahteva trodimenzionalnu tehniku dijagnoze, a najlakše se postavlja pregledom na široku zenicu uz pomoć biomiskoskopa sa dodatnim sočivom i/ili stereo fundus fotografijom. (Ophthalmology, 2003)

1.3. Optička koherentna tomografija – OCT

Pregled i vizuelizacija očnog dna, prvenstveno makularnog predela je neophodna u cilju postavljanja dijagnoze i praćenja toka bolesti.

Vizuelizacija očnog dna je razvijana i unapređivana tokom proteklih 40 godina primenom fluoresceinske angiografije (FA), indocijanin grin (Indocyanine green – ICG) angiografije, laser oftalmoskopije i od nedavno optičke koherentne tomografije (OCT).

Značajan progres u cilju pregleda očnog dna, baziran je na osnovu oftalmoskopije i kolor retinografije. Fundus fotografije prave se primenom monohromatskog svetla, lako se očitavaju, a u poslednje vreme autoflorescencija predstavlja još jednu referentnu metodu vizuelizacije.

Zahvaljujući transparentnosti očnih medija i retine, angiografija nam omogućava vizuelizaciju krvnih sudova retine i fotografisanje propuštanja određenih boja (indocijanin, fluorescein) nakon intravenske aplikacije.

Ovi „*imaging*“ modaliteti su omogućili izvestan progres i dali osnovu našem saznanju o retinalnim i horoidalnim vaskularnim oboljenjima, kao i analizu subretinalnih i intraretinalnih „odvojenih prostora“, prikazuju makularni edem, vizuelizaciju vaskularne mreže i različite tipove horoidalne vaskularizacije.

Za razliku od invazivnih metoda, optička koherentna tomografija (OCT) predstavlja neinvazivnu metodu vizuelizacije strukture retine (73).

OCT – princip nam omogućava dobijanje slika poprečnog preseka retine (tomogram) izuzetno visoke rezolucije, od nekoliko mikrona (6). Morfologija retine se rekonstruiše na osnovu rasutog i reflektovanog svetla. U poređenju sa klasičnom fundus fotografijom OCT nam daje informacije o dubini sa kojeg reflektovano svetlo dolazi. Ukoliko se svetlo reflektuje iz dubljih slojeva treba da prođe duži put do svetlosnog detektora u poređenju sa svetlom reflektovanim od strane površnih slojeva retine. Na osnovu ove karakteristike omogućeno je da se tačno definiše dubina odnosno sloj retine iz koje se svetlosni signal reflektuje. Stoga OCT podseća na ultrazvuk, samo sa razlikom da koristi svetlost u poređenju sa zvučnim talasima kod ultrazvuka (UZ). Korišćenje svetla omogućava OCT-u veću aksijalnu rezoluciju u poređenju sa bilo kojom metodom vizuelizacije koja se trenutno koristi u medicini.

Optičke medije su primarno transparentne i propuštaju svetlost sa minimalnom disperzijom i atenuacijom što omogućava relativno laku biomikroskopiju i fundus fotografiju.

Optička kohernetna tomografija prikazuje antero-posteriorne slike, koje nastaju kao rezultat merenja vremena i intenziteta reflektovanog svetla od strane intraretinalnih mikrostruktura.

Ovi antero-posteriorni 2D ili B presek (*scan*), analogno sa slikama UZ, su prvi put objavljeni od strane Huanga (Huang) 1991. godine i Frešera (Frecher) i Svansona (Swanson) 1993. godine na humanoj retini (4,5).

Od tog vremena OCT postaje široko primenjivana neinvazivna dijagnostička metoda *in vivo* vizuelizacije retine (6,73).

1.3.1. Osnovni principi optičke koherentne tomografije

Prilikom projekcije koherentnog svetla na retinu, svetlost prolazi transparentne medije, delom se rasipa i zatim reflektuje od strane vitreoretinalnog spoja i različitih slojeva retine i horoidee omogućavajući na taj način dobijanje slike.

Izvor svetla je obično superluminescentna dioda sa parcijalnim koherentnim svetlosnim zrakom sačinjenim od fotona i usmerenih kao prava linija koja formira talas u pravcu svog prostiranja.

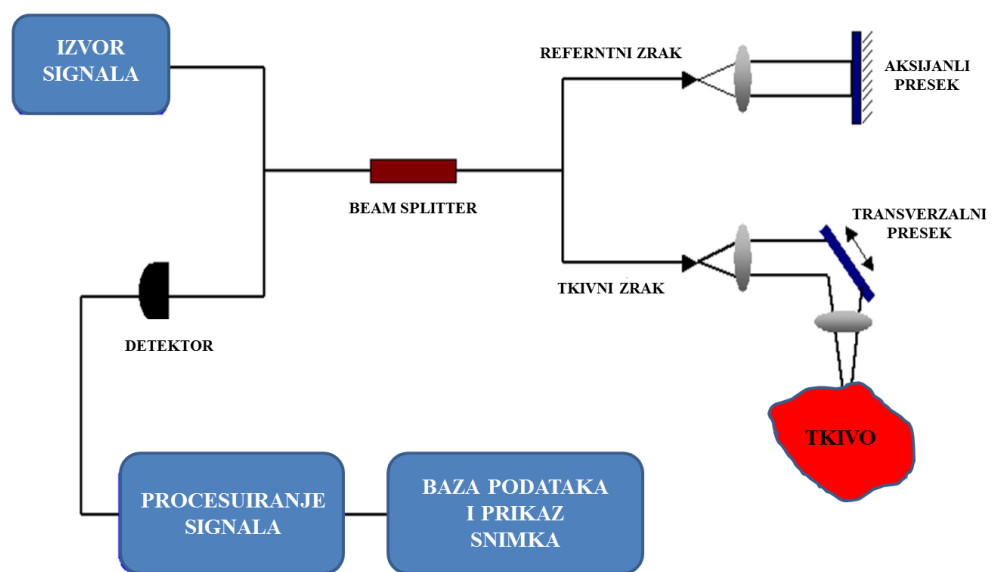
Prilikom prostiranja svetlosnog zraka i njegovog prolaska kroz različite biološke medije tokom nastanka OCT snimka, dolazi do tri različita fenomena:

- Fenomena refleksije svetlosnog zraka;
- Delimične apsorpcije od strane tkiva;
- Određenog stepena rasipanja:

Najveća količina svetla se reflektuje u obrnutom smeru od emitera svetla i ta reflektovana svetlost se snima tokom stvaranja OCT snimka. Akvizicija (stvaranje) OCT snimka se zasniva na razdvajanju reflektovanog zraka u dve frakcije: zrak snimka (*sample*) i referentni zrak. Ovi zraci se reflektuju različitim putevima ali prelaze istu dužinu. Kada reflektovani zraci (koji potiču iz oba puta) simultano stignu do detektora,

oni stvaraju signal interferencije. Amplituda signala interferencije se meri i koristi u stvaranju slike.

Princip OCT-a se zasniva na parcijalnoj interferenciji, između svetlosnog zraka reflektovanog od strane retine, i svetlosnog zraka reflektovanog od strane referentnog ogledala. Kombinacija nekoliko koherentnih svetlosnih talasa dovodi do fenomena interference sa amplitudama koje se ili dodaju ili odbacuju, a rezultuju u formiranju interferentnih pruga.



Slika br.12. Princip rada optičke koherentne tomografija (OCT)

1.3.2. Konvencionalni - time domain (TD – OCT)

Shematski, svetlosni zrak koji emituje super-luminescentna dioda se deli u dva jednaka svetlosna zraka uz pomoć tzv. bim splitera (*beam splitter*). Jedan zrak prolazi optičke medije i reflektuje se od strane različitih morfoloških elemenata - slojeva retine, dok se drugi usmerava ka referentnom ogledalu od koga se odbija.

Kako se svetlosni zraci reflektuju nazad duž istog puta, dva zraka se superponiraju i formiraju interferencu koja se detektuje uz pomoć svetlosnog detektora. Inerferencija, odnosno mešanje svetlosnih zraka se može javiti samo u slučaju kada su optički putevi iz bim splitera (*beam splitter*) i referentnog ogledala iste dužine kao i

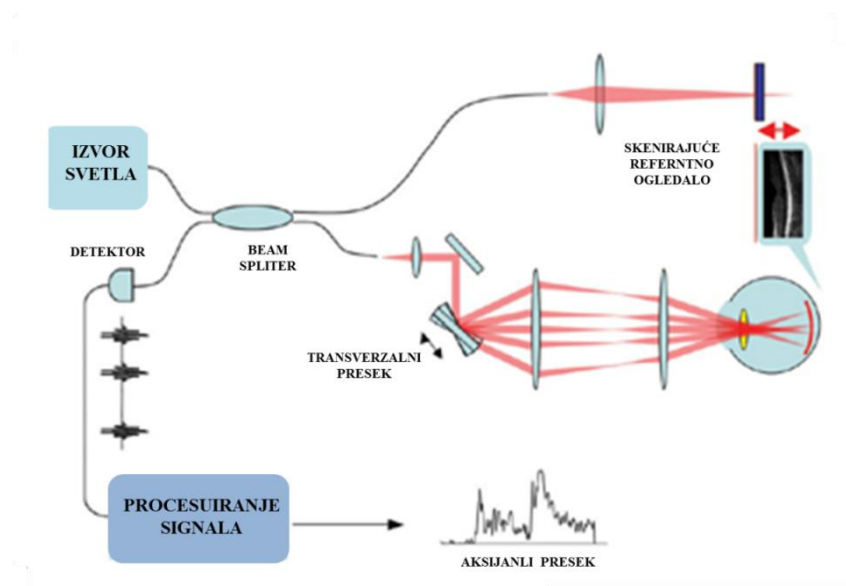
između bim splitera (*beam spllitter*) i površine retine koja odbija svetlost. U tom slučaju detektor će registrovati promenu u intenzitetu svetla.

U cilju da se detektuju druge površine retine referentno ogledalo se pomera u odnosu na bim spliter (*beam spllitter*). Pomeranje ogledala koje je postavljeno na putu referentnog svetlosnog zraka omogućava analizu struktutra na različitim dubinama tokom svakog emitovanja svetlosnog zraka formirajući na raj način tzv. A – presek (*scan*).

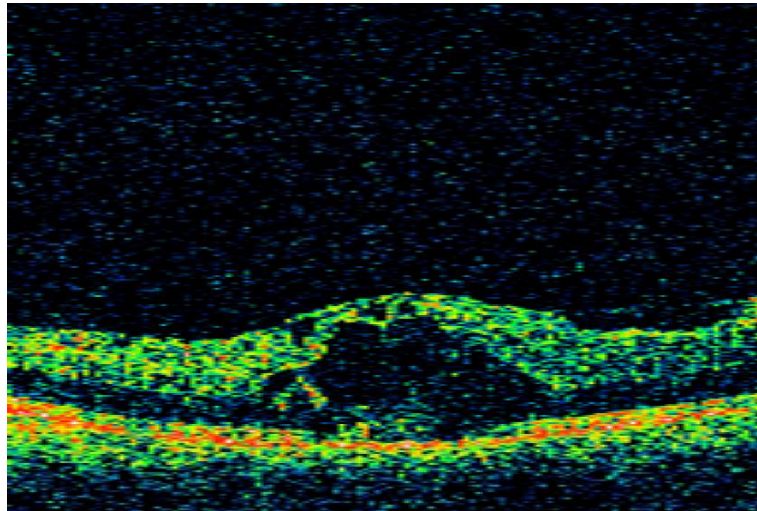
Antero-posteriorni ili tzv. B – presek (*scan*), retinalnog tkiva, sačinjen je od različitih sekvenci A preseka i predstavlja poprečan presek retine u predefinisanim uglovima (horizontalni, vertikalni, kosi).

Preciznost dobijene slike zavisi od broja preseka i dubine retinalnih zona, kao i od stepena absorpcije svetlosnog signala od strane retinalnog tkiva i subretinalnih strukutra.

Vreme neophodno za skeniranje i dobijanje ovih poprečnih preseka predstavlja glavnu determinantu koja određuje kvalitet signala odnosno slika zbog čega se i naziva *Time domain* (TD-OCT) - obzirom da se slika dobija pomeranjem referentnog ogledala u funkciji vremena i prvi put je opisana 1991 .godine (4,5,73–75).



Slika br.13. Princip rada time domain OCT-a. (TD-OCT)



Slika br.14. Tomogram SD-OCT-a (edem makule sa epiretinalnom membranom)

1.3.3. Frequency Domain OCT (FD-OCT)

Dalji tehnološki napredak je rezultirao nastankom tzv. FD – OCT (frequency domain) optičke koherentne tomografije i omogućio je daleko brže, preciznije i kvalitetnije dobijanje in vivo slike humane retine.

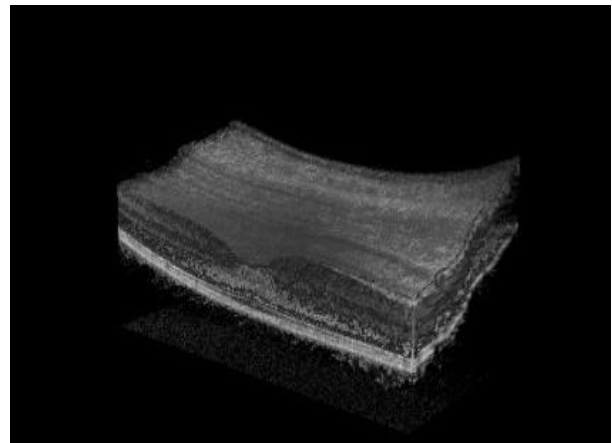
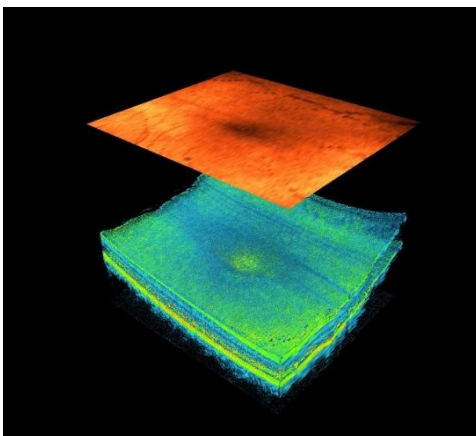
Metoda je zasnovana na *Fourier* transformacionoj matematičkoj jednačini (1807.g.) i eliminiše potrebu postojanja pomerajućeg ogledala na putu referentnog svetlosnog signala (73).

Osnovna razlika, u poređenju sa TD – OCT, je u konstrukciji slike FD-OCT-a. Za ovu tehniku je potrebno postojanje referentnog luka. Razlika u optičkom putu između zraka reflektovanog od strane retinalnih struktura i zraka reflektovanog od strane luka se kodira frekvencom interferometrijskih talasa, kao funkcije izvora svetla. Postoje dve praktične implementacije FD-OCT-a, prva *Spectral domain* (SD-OCT) u kojem se interferometrijski signal detektuje spektrometrom koji sadrži niz senzitivnih elemenata, a drugi *Swept – source* koji koristi „swept“ podesivi laser i standardni foto – diodni detektor (76,77).

Kako referentno ogledalo ostaje stabilno, primenom FD-OCT-a se postiže bolja mehanička stabilnost. Interferometrijski signal koji je nastao mešanjem referentnog i reflektovanog zraka je definisan brojem talasa i omogućava skeniranje cele dubine u jedinici vremena (78). Stoga je dobijanje fotografije primenom FD-OCT-a daleko brže

u poređenju sa TD-OCT-om i obezbeđuje odličnu rezoluciju. Ovakva karakteristika omogućava SD-OCT-u da registruje veliki broj snimaka visoke rezolucije. SD-OCT je 50 puta brži u poređenju sa standardnim TD-OCT-om. Obzirom da se slika dobija simultano iz različitih slojeva u realnom vremenu, omogućena je rekonstrukcija 3D slike koja je sačinjena od stotine slika u sekundi.

Brzo skeniranje omogućava velik broj B-preseka u kratkom vremenskom periodu sa značajnom redukcijom artefakata koji nastaju kao posledica pomeranja oka pacijenta tokom pregleda. Brzina takođe povećava kako broj tako i gustinu snimaka. Upotreba „*image processing*“ sistema u realnom vremenu smanjuje se signal - *do noise ratio* i na taj način dolazi do poboljšanja kvaliteta slike (73,76).



Slika br.15. 3D snimak makule dobijen primenom SD-OCT-a
(Copernicus™ Optopol Spa)

1.3.4. OCT – tomogram

Pojam *reflektivnost* se koristi u OCT tehnici i ekvivalent je ehogenosti u ultrazvučnoj dijagnostici. Predstavlja sposobnost analizirane strukture da reflektuje svetlosne zrake. Područja koja pokazuju smanjenu reflektivnost definisana su kao hiporeflektivna, za razliku od hiperreflektivnih koja pokazuju povećan stepen reflektivnosti.

Reflektivnost na sivoj skali je proporcionalna intenzitetu osvetljenosti na OCT snimku. Što je veća reflektivnost bliža je beloj svetlosti odnosno boji OCT snimka. U

cilju bolje detekcije struktura, na OCT-u se klinički najčešće koristi tzv. lažna kolorna skala, u kojoj su boje konvencionalno izabrane. Obično bela i crvena boja predstavljaju područja najizraženije hiperreflektivnosti, dok crna i plava odgovaraju delovima smanjene reflektivnosti. Međutim, ovaj pristup ima nedostataka koji se uglavnom odnose na artefakte (79). Ukoliko se intenzitet signala promeni, može se promeniti i boja na samom snimku.

Rezultati OCT snimka su prezentovani kao aksijalni snimci, identično A-preseku na ultrazvuku. Oni predstavljaju reflektivnost retine na različitim dubinama u pravcu prostiranja talasa. Dobijaju se kao amplitude odbijenog svetla u funkciji vremena. Kako se svetlosni zrak pomera preko retine, brojni A-preseci se dobijaju i formiraju **tomogram** koji zapravo odgovara B–preseku ultrazvuka. B presek predstavlja poprečni presek retine u ravni koja je perpendikularna na površinu koju analizira. Na osnovu brojnih B-preseka moguće je napraviti 3D rekonstrukciju slike.

Softveri koji su ugrađeni u OCT aparate omogućavaju dobijanje kvantitativnih podataka. Rezultati ovih snimaka uključuju totalnu debljinu retine, retinalne mape pojedinih slojeva kao i mape volumena. Debljina retine se najčešće izražava za centralnu tačku fiksacije u 9 ETDRS polja kao totalna debljina makule. Retinalni volumen je izražen za 9 ETDRS polja kao totalni volumen makule. Segmentacija se vrši automatski da bi se dobile ove mape. Treba imati na umu da je segmentacija automatska i da artefakti mogu dovesti do lažnih rezultata (80,81). Artefakti mogu nastati kao rezultat lošeg kvaliteta slike, pomeranja oka tokom merenja, retinalne patologije tokom automatske segmentacije (RPED, subretinalna tečnost, fibroza, hemoragije). OCT mape se mogu porediti sa normativima koje uključuju, godine, pol i rasu. Treba imati na umu da različiti aparati imaju različite normativne mape, direktno poređenje mapa sa različitim aparatima nema svrhe. Kvantitativne analize zahtevaju isti model OCT-a tokom praćenja (78,82–85).

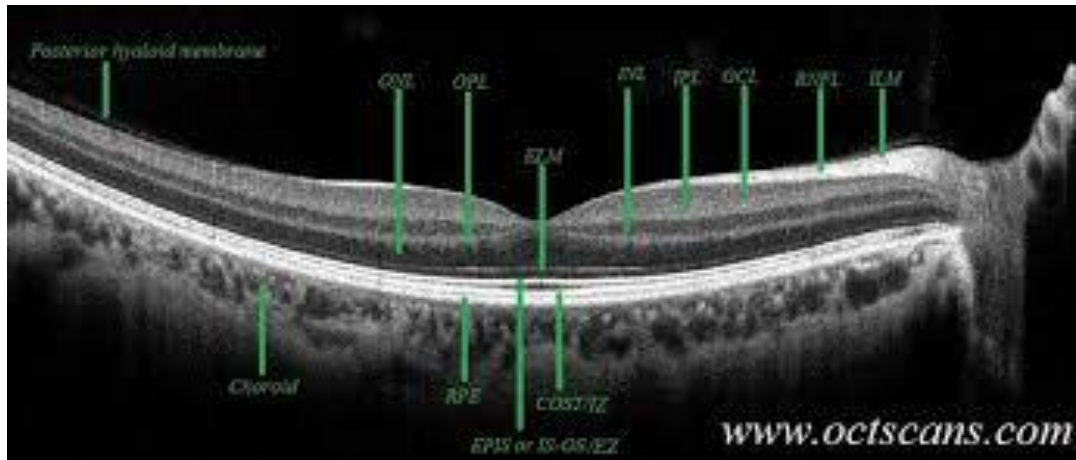
1.3.5. OCT – normalne strukture makule

Interpretacija OCT nalaza se bazira na osnovu analize tkivne reflektivnosti. OCT odslikava optičke karakteristike snimljenog tkiva. Stoga OCT ne možemo koristiti isključivo za histološko određivanje vrste i tipa tkiva. Histološka definicija se zasniva na afinitetu tkiva ka određenim bojama. Različite boje nam definišu različite histološke

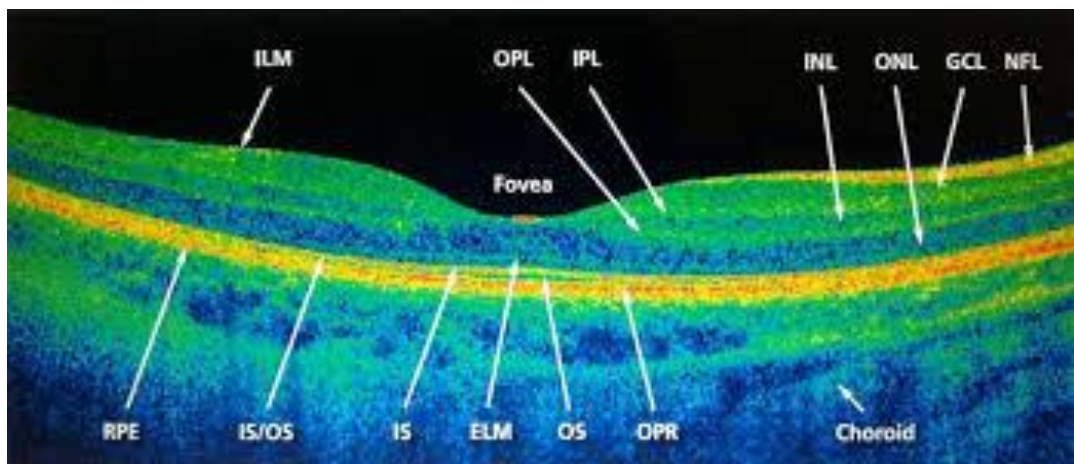
karakteristike. Sa druge strane, boje poprečnog preseka OCT snimka nam odslikavaju karakteristiku reflektivnosti tkiva. Sa obzirom na to da nalaz OCT snimka podseća na histološki nalaz, a radi se o neinvazivnoj i beskontaktnoj metodi, OCT se može smatrati i optičkom biopsijom bez potrebe ekscizije tkiva (79).

Histološki, retina se sastoji od 10 slojeva. Od toga su 4 celularna, a 2 predstavljaju neuororetinalne spojeve. Sloj nervnih vlakana–aksonski sloj i pleksiformni sloj imaju mogućnost rasipanja svetla i na OCT kolor skali imaju žutu odnosno crvenu boju. Potencijal rasipanja svetla nuklearnih slojeva je manji tako da se na OCT snimku prezentuju kao crne odnosno plave zone.

Prvi sloj uočljiv na OCT snimku, od unutra ka spolja je unutrašnja granična membrana (*membrana limitans interna* - ILM) koja ima izgled hiperreflektivne linije u predelu vitreoretinalnog spoja. Na OCT snimku se uočava zahvaljujući povećanoj mogućnosti rasipanja svetla između transparentnog vitreusa i površine retine. Ispod membrane limitans interne se nalazi sloj nervnih vlakana, obično deblji u nazalnom delu makule koji je takođe sposoban za rasipanje svetla. Sledeći je hiporeflektivni sloj ganglijskih ćelija. Dalje se uočavaju hiperreflektivni pleksiformni slojevi kao i unutrašnji nuklearni hiporeflektivni sloj, koji je smešten između dva pleksiformna sloja. Put spolja, uočava se relativno debeo hiporeflektivni spoljašnji nuklearni sloj sa tankom hiperreflektivnom linijom ispod. Tanka hiperreflektivna linija ispod spoljašnjeg nuklearnog sloja odgovara spoljašnjoj graničnoj membrani (*membrana limitans externa* - ELM). Tanka hiporeflektivna linija iznad hiperreflektivnog RPE ga odvaja od veze spoljašnjeg i unutrašnjeg segmenta fotoreceptora (IS/OS) koji ima izgled hiperreflektivne linije. Zbog povećane dužine spoljašnjeg segmenta čepića ona je u centru makule lagano produžena. Poslednji sloj na slici je retinalni pigmentini epitel - RPE. RPE sadrži melanin i ima velik potencijal rasipanja svetla, predstavljen je žuto - crvenom linijom na tomogramu. Bruhova (Bruch) membrana je izuzetno tanka da bi bila jasno definisana. Ispod RPE se uočava horiokapilaris i ostatak horoidee. U centru makule uočava se istanjenje retine sa odsustvom unutrašnjih slojeva koje se lako uočava na poprečnom preseku sa karakterističnom depresijom (78,86).



Slika br.16. Crno – beli OCT tomogram sa definisanim slojevima retine



Slika br.17. Kolori OCT tomogram sa definisanim slojevima retine

(ILM – unutrašnja granična membrana; NFL – sloj nervnih vlakana; GCL – sloj ganglijskih ćelija; IPL – unutrašnji pleksiformni sloj; INL – unutrašnji nuklearni sloj; OPL – spoljašnji pleksiformni sloj; ONL – spoljašnji nuklearni sloj; ELM – spoljašnja granična membrana; IS – unutrašnji segment fotoreceptora; OS – spoljašnji segment fotoreceptora; IS/OS – spoj spoljašnjeg i unutrašnjeg segmenta fotoreceptora; RPE – retinalni pigmenti epitel; Choroid – horioidea)

1.3.6. Evaluacija makule primenom – OCT-a

Razumevanje normalne spoljašnje retinalne strukture, prikazane primenom OCT-a je neophodno u evaluaciji morfoloških promena koje nastaju kao posledica oboljenja retine.

Spoljašnji retinalni slojevi se na OCT tomogramu normalnog oka prikazuju kao tri jasna sloja odnosno trake:

1. Traka retinalnog pigmentnog epitela (RPE) koja se sastoji od: RPE, Bruhove (Bruch) membrane i horiokapilarisa;
2. Anteriorno od RPE – spoljašnja granična membrana, IS/OS linija, i Verhoeff-a membrana;
3. Posteriorno od RPE – srednji i spoljašnji sloj horoidalnog kompleksa;

Pirčer (Pircher) i dr. (87) prvi put razdvajaju kompleks koji se nalazi anteriorno od RPE i opisuju postojanje četiri različita sloja:

1. Sloj 1 : spoljašnja granična membrana (ELM);
2. Sloj 2: spoj spoljašnjeg i unutrašnjeg segmenta fotoreceptora (IS/OS kompleks);
3. Sloj 3: spoljašnji segment RPE produžetaka (interdigitacija) – Verhoeff-a membrana;
4. Sloj 4: RPE/Bruch membranski kompleks;

Prilikom evaluacije svakog tomograma posebno je potrebno obratiti pažnju na sledeće karakteristike:

1. Proučiti najprominentniju hiperreflektivnu liniju, koja predstavlja RPE u potrazi za iregularnostima, fragmentaciji, pukotinama, prekidima kao i pojavi senki i separacije RPE od Bruhove membrane;
2. Analizirati zonu anteriorno od RPE linije: retinalna debljina, prisustvo kavitacija, depozita i hiperreflektivnih fokusa;

3. Analiza neurosenzornih retinalnih slojeva: unutrašnje granične membrane (ILM) i vitreoretinalnog odnosa;
4. Analiza zone poseteriorno od RPE linije u cilju potvrde hipereflektivnosti (horoidalna atrofija) ili hiporeflektivnost (senke);
5. Evaluaciju linije koja predstavlja vezu između unutrašnjeg i spoljašnjeg segmenta fotoreceptora. U normalnom stanju treba da izgleda kao glatka linija bez prekida. IS/OS linija može biti prekinuta ili narušena, deformisana naborima RPE, zadebljana ili čak odsutna u patološkim procesima;
6. Postojanje hiperreflektivnih fokusa, koji su predstavljeni diskretnim područjima hiperreflektivnosti unutar unutrašnjih ili spoljašnjih retinalnih slojeva odgovaraju aktiviranoj mikrogliji u inflamaciji (88):

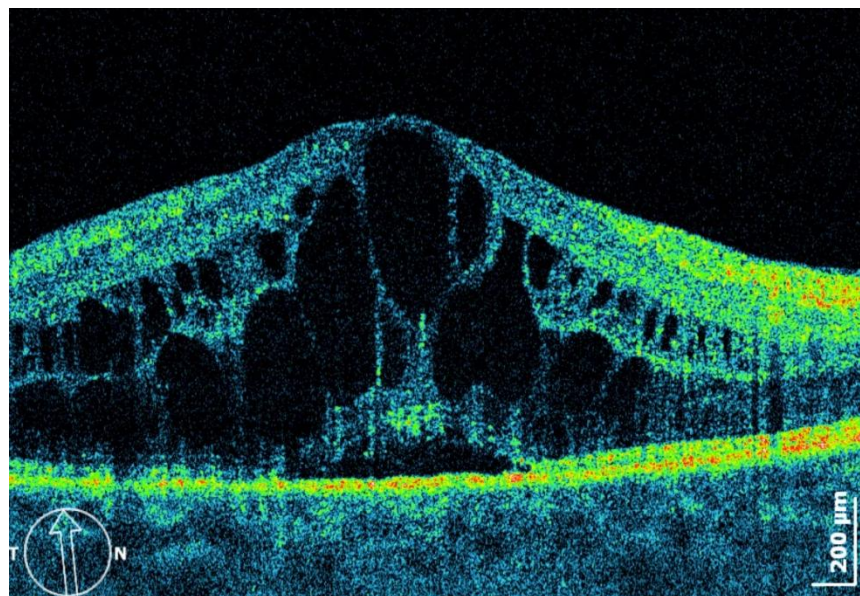
1.4. OCT i DME

Smanjena reflektivnost retine je najčešće uzrokovana intraretinalnim ili subretinalnim nakupljanjem tečnosti (edem, ablacija retine, serozno odlubljenje RPE). Patološke karakteristike mogu biti i hiperreflektivne i odgovaraju: tvrdim eksudatima, kalcifikacijama, epiretinalnoj membrane, fibrozi, hemoragijama, hemoragičnim odlubljenjem RPE, hiperplazija RPE i atrofiji retine koja omogućava uočavanje hiperreflektivne horoidee (78).

Dijabetesni makularni edem (DME) se definiše kao retinalno zadebljanje koje zahvata ili preti da zahvati centar makule (89). Predstavlja glavni razlog gubitka vidne funkcije kod pacijenata obolelih od šećerne bolesti. Do nedavno osnovni modaliteti detekcije edema su bili primena oftalmoskopije i stereo fotografije. Obe metode su imale ograničene mogućnosti u detekciji ranih promena. Optička koherentna tomografija nam omogućava, ne samo kvalitativnu već i kvantitativnu analizu edema. Jedna od prvih aplikacija OCT je bila da kvantifikuje stepen makularnog edema mereći debljinu makularne regije.

Edem može biti simetričan ili može da zahvati samo jedan deo makule. DME obično počinje kao fokalni i progredira ka difuznoj formi. U određenim slučajevima ivice makule mogu biti zadebljane dok centar makule ostaje očuvan. Dugotrajni

retinalni edem dovodi do nekroze Milerovih (Müller) ćelija i formacije cistoidnih šupljina. Cistoidne šupljine su locirane uglavnom u spoljašnjim slojevima retine (Henleov sloj i spoljašnji pleksiformni sloj) a ponekad čak i u unutrašnjem pleksiformnom sloju u očima sa dugotrajnim edemom. Nekoliko centralnih cisti se mogu spojiti i formirati veliku hiporeflektivnu kavitaciju koja dovodi do značajnog zadebljanja makule. Stoga glavna karakteristika makularnog edema na OCT-u pored povećane debljine retine uključuje uočavanje intraretinalnih prostora smanjene reflektivnosti, dezintegraciju retinalne slojevitosti, i obično zaravnjenje fovealne depresije. U određenim slučajevima tečnost može biti nakupljena i ispod neurosenzorne retine (90). OCT tomogrami mogu prikazati i hemoragije i tvrde eksudate, koji se uočavaju kao hiperreflektivni fokusi sa senkom u dubini koju formiraju.



Slika br.18. SD-OCT snimak oka sa DME.

(uočavaju se velike cistoidne šupljine (kavitacije) sa centralnim odlubljenjem neuroretine odnosno prisustvom subretinalne tečnosti)

Postoje 3 osnovne promene u nalazu OCT-a kod pacijenata sa DME, a to su:

1. Otok retine - retinalno bubrenje;
2. Cistoidni edem;
3. Serozno odlubljenje neuroretine – subretinalna tečnost;

Otok retine - nabubrela retina, na poprečnom preseku ima izgled suđera. Ima povećanu debljinu, dok je zona reflektivnosti takođe povećana. Područja smanjene reflektivnosti su izraženija u spoljašnjim slojevima retine koji predstavljaju predlekciono mesto za bubrenje – otok tkiva. Retina je kompaktno tkivo koje se sastoji od neuronskih elemenata i glijalnih ćelija (81). Glijalne ćelije okupiraju intraneuralni prostor tako da ekstracelularni prostor praktično ne postoji. Suđerasto bubrenje koje se uočava na tomogramu predstavlja intercitoplazmatsko bubrenje Milerovih (Müller) ćelija. Na osnovu histopatologije spoljašnji pleksiformni sloj – *Henle* je značajno nabubren u makularnom edemu. Prominentan prostor smanjene reflektivnosti može predstavljati nabubrele Milerove (Müller) ćelije u *Henle* sloju (spoljašnji pleksiformni).

Ukoliko je edem i dalje perzistentan dolazi do likvefakcije i nekroze Milerovih (Müller) ćelija. Nekoroza Milerovih (Müller) ćelija i okolnih neuralnih ćelija dovodi do formiranja cistoidnih šupljina u retini (80,82). U histopatološkim studijama potvrđeno je da se cistoidni makularni edem ne nalazi samo u spoljašnjem pleksiformnom sloju nego i u unutrašnjem pleksiformnom i nuklearnim slojevima, a u određenim slučajevima čak i u sloju nervnih vlakana.

Postoje izvesne morfološke karakteristike između novoformiranih i starih cista. Novoformirane ciste su obično locirane u spoljašnjim retinalnim slojevima dok su unutrašnji relativno sačuvani.

Na osnovu veličine intraretinalnih cisti predložena je klasifikacija cistoidnog makularnog edema na: blagi, srednji i izražen, a zasniva se na veličini cistoidnih prostora (91). Blagi DME se manifestuje manjim cistama lokalizovanim uglavnom u spoljašnjim retinalnim slojevima. Cistoidni prostori u srednjem i izraženom DME su veći i locirani su u samoj fovei pretežno u spoljašnjim slojevima retine. U nekim slučajevima manje ciste se mogu uočiti i u unutrašnjim slojevima retine. Ukoliko ciste nastave da rastu mogu zauzeti gotovo celu površinu retine dovodeći do retinalne atrofije i izraženog gubitka vida (78). U starijim cistama septe pojedinačnih cisti nestaju i dolazi do stvaranja konfluentnih kavitacija koje zahvataju celu površinu retne, dok ostatak retinalnog tkiva postaje atrofičan.

OCT definiše i serozno odlubljenje neuroretine kao liniju visoke reflektivnosti vezanu za RPE na periferiji koja formira i ograničava lentikularni prostor. Subretinalna tečnost (SRD) izgleda kao lučna prominencija (elevacija) retine sa optički čistim

prostorom koja je lokalizovana između retine i RPE sa jasnim perifernim granicama. Patogeneza i funkcionalne konsekvence SRD još uvek nisu potvrđene kod pacijenata sa DME (92).

Tvrđi eksudati su jedan od čestih nalaza u pacijenata sa DME i na OCT tomogramu se manifestuju kao tačke visoke reflektivnosti koje su najčešće lokalizovane u spoljašnjem pleksiformnom sloju.

Mogućnost vizuelizacije vitreoretinalnog spoja je jedinstvena karakteristika OCT-a. Omogućava vizuelizaciju trakcije na makulu, koja može igrati značajnu ulogu u patogenezi DME (24). Trakcija može nastati kao posledica vitreoretinalnih abnormalnosti kao što je nekompletno odlubljenje zadnje hijaloidee (PVD) ili epiretinalne membrane (ERM). Ukoliko je zadnja hijaloidea tanka i samo malo odlubljena od retine nije je moguće oftalmoskopski detektovati, ali se lako vizualizuje primenom OCT-a. Epiretinalna membrana, ukoliko je tanka i nema jasne distorzije, može se vizualizovati samo primenom OCT-a. Detekcija značajne trakcije na makulu utiče na terapijski pristup dijabetesnom makularnom edemu. Oslobođanje trakcije može biti najbolja terapijska opcija kod ovih pacijenata. Zbog toga je evaluacija vitreoretinalnog odnosa značajna u terapiji DME.

OCT ne služi samo za dijagnostiku već i za praćenje morfoloških karakteristika. Može se uočiti ablacija retine, epiretinalna membrana - ERM, ruptura makule. Odlubljena zadnja hijaloidea je tanka hiperreflektivna horizontalna ili kosa linija u nerefektivnoj vitrealnoj šupljini iznad retine, slobodna ili vezana za retinu. U slučajevima delimičnog PVD-a. može biti vezana za makulu ili peripapilarni predeo (93). ERM se na OCT -u prezentuje kao hiperreflektivna linija koja leži na retinalnoj površini. Ona može dovesti do povećanja debljine makule, gubitka fovealne depresije, i formiranja intraretinanih cističnih prostora odnosno pseudorupture makule. Razlika između PVD-a i epiretinalne membrane se zasniva na stepenu reflektivnosti. PVD je obično manje reflektivnosti u poređenju sa ERM. Primenom OCT-a moguće je dokumentovati debljinu ERM, distancu od površine retine, distorziju, edem i neuroretinalno odvajanje.

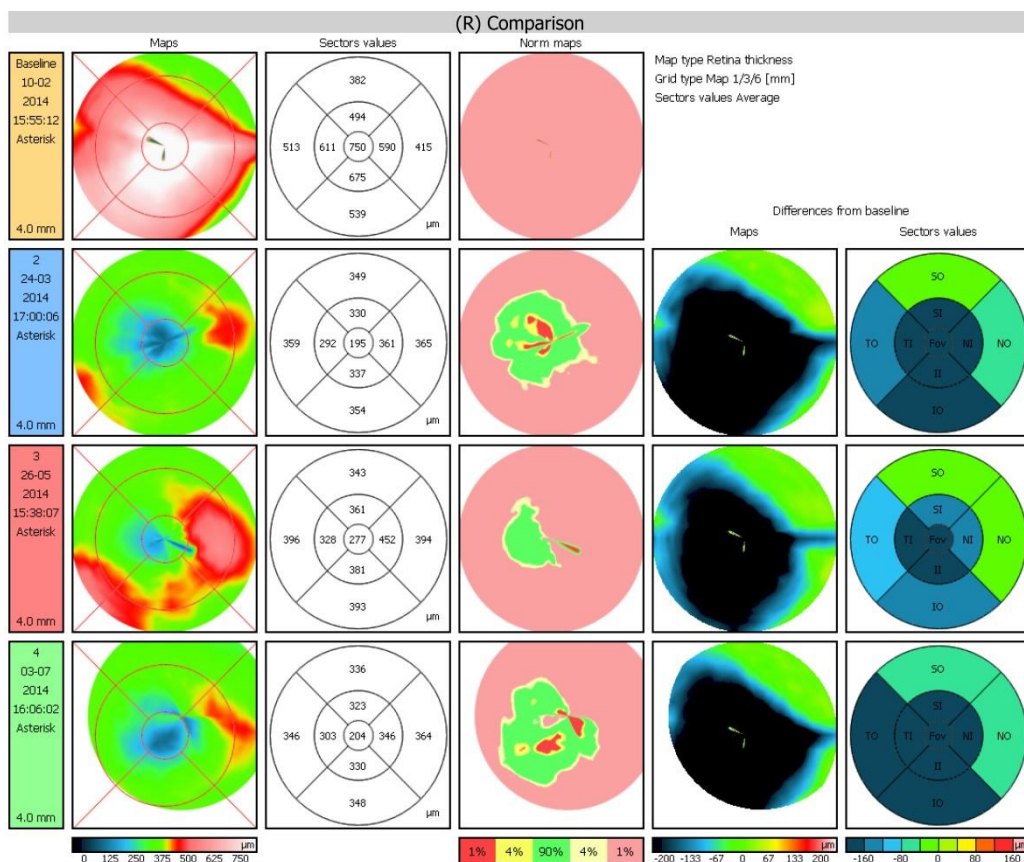
OCT je komplementaran sa UZ u dijagnozi vitreoretinalnog odnosa. UZ omogućava kompletniji pregled vitreusa ali na račun rezolucije. FD-OCT obezbeđuje daleko precizniju sliku ali na manjoj površini analize.

Ograničenja u pogledu snimaka se zasnivaju na providnosti optičkih medija i slični su FA i oftalmoskopiji. U slučajevima kada je prozirnost optičkih medija smanjena nije moguće dobiti adekvatan OCT nalaz.

Dodatna vrednost OCT je reproducibilnost i pouzdanost metode. Praćenjem mapa retinalne debljine moguće je potvrditi dijagnozu i pratiti tok bolesti nakon laserfotokoagulacije, anti-VEGF terapije, kortikosteroidne terapije i vitrektomije.

Dobijeni rezultati se mogu porediti sa normativnim mapama. Debljina retine nam ne pokazuje samo edem već i atrofiju odnosno istanjenje koje doprinosi lošijim rezultatima u poboljšanju vidne oštine nakon terapije.

Efikasnost terapije DME stoga treba biti procenjena na osnovu funkcionalnog poboljšanja koje se ogleda u vidnoj oštini i morfološkoj restituciji koja se dobija primenom OCT-a (78,94,95).



Slika br.19. Retinalna mapa
(praćenje promena debljine retine, tokom primene terapije)

1.5. Terapijski pristup u DR i DME

Dijabetesna retinopatija kao komplikacija šećerne bolesti kod velikog broja pacijenata se relativno kasno otkriva. Obično je nagli gubitak vidne oštine simptom koji dovodi pacijenta lekaru, ali već tada mogućnosti terapijskog delovanja i povratka vidne oštine su izuzetno ograničene. Iz tih razloga veoma je važna blagovremena dijagnostika i pravovremena primena terapije u cilju očuvanja vidne oštine. Smatra se da bi pacijenti sa dijabetesom tip I, 10 godina stari ili stariji trebalo da imaju kompletan oftalmološki pregled unutar 3-5 godina od početka dijabetesa. Pacijenti sa tipom II trebalo bi da imaju pregled ubrzo nakon otkrivanja šećerne bolesti. Učestalost pregleda na široku zenicu se bazira na stepenu retinopatije prikazanog u tabeli br. 2. Za pacijente sa umerenom i teškom neproliferativnom retinopatijom pregledi su potrebni češće kako bi se utvrdilo kada treba primeniti odgovarajuću terapiju (2).

1.5.1. Kontrola faktora rizika

Prevenција je najefikasniji pristup za smanjenje komplikacija i cene koštanja dijabetesne retinopatije, a samim tim i očuvanje vidne oštine. Rana detekcija i terapija predstavlja primarnu prevenciju kod osoba sa tipom I *diabetes mellitus*a dok se sekundarna prevencija odnosi na kontrolu metaboličkih parametara kao što je nivo glikemije, vrednosti krvnog pritiska i koncentracije lipida u serumu. Fizička aktivnost i gubitak težine mogu prevenirati komplikacije tip II dijabetesa kod osoba sa poremećajem tolerancije glukoze (96).

Najefikasniji terapijski princip u prevenciji dijabetesne retinopatije je kontrola nivoa glikemije. Efekti „intenzivne“ terapije u regulaciji nivoa glikemije u značajnoj meri doprinose smanjenju učestalosti nastanka i progresije DR. Sve važnije kliničke studije (DCCT, UKPDS, ACCORD) potvrdile su važnost stroge regulacije glikemije u prevenciji i usporavanju promena DR. Na osnovu ACCORD studije, zbog povećane smrtnosti, u grupi pacijenata sa „intenzivnom“ regulacijom nivoa HbA1c, nije preporučljivo ciljati vrednosti nivoa HbA1c na manje od 6% (97). Na osnovu studije DCCT dokazano je da se rizik za nastanak komplikacija smanjuje za 76% kod pacijenata koji su na intenzivnoj terapiji regulacije glikemije. Za one kod kojih već

postoji određeni stepen DR intenzivna terapija u prvoj godini dovodi do značajnijeg pogoršanja, međutim u naredne tri godine učestalost progresije se smanjuje za 54% kao i potreba za primenu LFK (29).

Povećane vrednosti krvnog pritiska doprinose nastanku i progresiji retinopatije i makularnog edema, na osnovu rezultata UKPDS. Dokazano je da se kod pacijenata sa povećanim dijastolnim pritiskom češće javlja i makularni edem. Sniženje pritiska i njegova striktna kontrola smanjuje za 34% progresiju retinopatije i za 47% rizik od smanjenja vidne oštine za tri reda (34). Za razliku od UKPDS, ACCORD studija ne potvrđuje vezu povećanja krvnog pritiska sa progresijom dijabetesne retinopatije i kardiovaskularnih događaja.

Hiperlipidemija takođe doprinosi nastanku i progresiji dijabetesne retinopatije i makularnog edema. Kod insulin zavisnih pacijenata prisustvo tvrdih eksudata je u značajnoj meri povezano sa povećanim vrednostima holesterola u serumu. Pacijenti sa povećanim vrednostima holesterola i LDL lipoproteina imaju veću tendenciju razvoja tvrdih eksudata. Razvoj retinalnih tvrdih eksudata je 50% brži kod osoba sa višim vrednostima triglicerida. Obzirom da je prisustvo tvrdih eksudata vezano za gubitak vidne oštine, kontrola lipida kod ovih pacijenata je izuzetno važna. Dodatak fenofibrata i simvastatina u značajnoj meri smanjuje progresiju DR-a, ali bez efekta na kardiovaskularni sistem.

Za razliku od DR, kontrola faktora rizika u nastanku i prevenciji DME nije u potpunosti razjašnjena. Postavlja se pitanje da li postoje benefiti u regulaciji sistemskih faktora u DME. ACCORD studija potvrđuje da nema efekta u kontroli vrednosti glikemije, visini krvnog pritiska i koncentraciji lipida u serumu u pacijenata sa DME (35). DCCT i UKPDS nisu istraživali sistemske faktore u kontroli u pacijenata sa DME.

Iako ne postoje definitivni dokazi o ulozi sistemskih faktora u DME, i dalje je preporučeno da oftalmolozi budu u tesnoj vezi sa endokrinolozima u cilju strožije kontrole vrednosti glikemije, krvnog pritiska i koncentracije lipida. Preporuke su da ciljane vrednosti glikoliziranog hemoglobina iznose oko 7%, a vrednosti sistolnog krvnog pritiska ≤ 140 mmHg

Dodatak fenofibrata u pacijenata sa DME zaslužuje dalja istraživanja u studijama. Važno je uzeti u obzir da li pacijenti sa DME uzimaju neke lekove iz grupe glitazona, zato što su potvrđeni periferni edemi i zadržavanje tečnosti kod ovih

pacijenata i u pacijenata sa DME mogu biti dodatni uzrok pogoršanja edema. Ovaj gubitak vida je, međutim, reverzibilan obzirom da isključivanje leka dovodi do rezolucije DME (32,97).

Hiperglikemija je dominantni metabolički poremećaj kod šećerne bolesti. Ona dovodi do brojnih biohemijskih efekata u vaskularnom tkivu, uključujući aktivaciju reaktivnih kiseoničnih vrsta, aktivaciju protein kinaze C, povećani protok materija preko aldoza reduktaze enzimskog sistema, i formiranja završnih produkata glikacije, povećanje koncentracije VEGF, itd.

Savremena terapija stavlja akcenat na mogućnost farmakološke inhibicije ovih puteva, a samim tim i prevenciju nastanka lezija karakterističnih za dijabetesnu retinopatiju kao što je gubitak pericita, formiranje mikroaneurizmi, poremećaj u retinalnoj hemodinamici, i neovskualrizaciju (33,98).

1.5.2. Farmakološka terapija

Farmakološka terapija se zasniva na poznavanju patofizioloških mehanizama nastanka dijabetesne retinopatije i mogućnostima delovanja na dalji tok i progresiju DR i DME. Primenjuje se samostalno ili u sklopu laserfotokoagulacije i vitrektomije. Farmakološka terapija dijabetesne retinopatije indikovana je u očima sa difuznim makularnim edemom i teškim proliferativnim formama DR-a (99). Iako postoji nekoliko biohemijskih mehanizama u patogenezi dijabetesne retinopatije efekti lekova koji blokiraju ove puteve su bili efikasni u životinjskim modelima, ali ni jedan od lekova još nije zvanično odobren za humanu upotrebu. Inhibitori aldoza reduktaze, Sorbinil[®] (Pfizer Inc., New York, Nj) i Tolrestat[®] (Wyeth-Ayerst, Princeton, Nj) nisu pokazali efikasnost u klinčkim studijama (100). Rezultati velike studije u ispitivanju aminoguanidina (blokada inhibicije glikacije) u pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom nisu objavljeni. Oralna aplikacija ruboxistaurin mesylate, Arxxant[®] (Eli Lilly, Indianapolis, IN) inhibitora protein kinaze C, u cilju sprečavanja progresije DME i progresije DR u proliferativnu formu dijabetesne retinopatije nije bila statistički značajna (101).

Neuspeh ovih studija ne isključuje ulogu ovih mehanizama u nastajanju DR. Moguće je da lekovi nisu imali efektivne koncentracije ili biohemijski put nije bio adekvatan, kao što je bio slučaj u eksperimentalnim životinjama.

1.5.2.1. Anti-VEGF

Inhibicija vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) je najčešće korišćen farmakološki pristup u terapiji dijabetesnog makularnog edema i danas predstavlja tzv. zlatni standard odnosno prvu liniju u terapiji difuznog dijabetesnog makularnog edema i proliferativne dijabetesne retinopatije (102).

„*Vascular endothelial growth factor*“ (VEGF) predstavlja potencijalni vazopermeabilni faktor. Neophodnost prisutva VEGF-a za slom hematoretinalne barijere potvrđena je u animalnim studijama (103,104). U laboratorijskih miševa kod kojih je dijabetes uzrokovan primenom streptozicina, vrednost VEGF mRNA se povećala 3,2 puta za nedelju dana, što je bilo praćeno i povećanom ekspresijom intracelularnih adhezivnih molekula (ICAM). Rezultat je bio povećano retinalno vaskularno propuštanje, dok je injekcija vezujućeg VEGF proteina prevenirala ove promene.

Vrednosti VEGF-a su značajno povišene u staklastom telu pacijenata obolelih od dijabetesnog makularnog edema u poređenju sa zdravom populacijom (105).

Anti-VEGF lekovi se aplikuju kao intravitrealne injekcije u lokalnoj kapljičnoj anesteziji u sterilnim uslovima u operacionim salama. Dužina trajanja terapijskog efekta se bazira na vremenu eliminacije leka iz staklastog tela. Reaplikacije leka se vrše u intervalima od 4-6 nedelja. Doziranje anti-VEGF terapije je zasnovano na različitim terapijskim protokolima. Mesečna aplikacija predstavlja preporučeni terapijski protokol, koga je međutim teško u potpunosti ispoštovati u svakodnevnoj kliničkoj praksi pri čemu veliki priliv pacijenata i ograničena dostupnost terapije predstavlja glavnu prepreku. U cilju smanjenja broja intravitrealnih injekcija, a bez ugrožavanja terapijske efikasnosti, razvile su se brojne modifikacije terapijskih protokola. Najčešće korišćen je tzv. *pro re nata* (PRN) odnosno po potrebi kod koga se nakon tri inicijalne doze anti-VEGF terapije, dalja primena zasniva na osnovu kontrolnih snimaka OCT-a, koji se vrše u razmacima od 4-6 nedelja. U poslednje vreme sve veću popularnost stiče tzv.

treat and extend protokol, u kome se nakon 3 inicijalne doze anti-VEGF terapije, intervali između kontrolnih pregleda postepeno povećavaju, a reaplifikacija leka se takođe zasniva na nalazu OCT snimka. Studije ukazuju da je mesečna reaplifikacija anti-VEGF terapije najefikasnija u poboljšanju i održanju vidne funkcije. Veća efikasnost mesečne terapije, međutim, je potvrđena statistički, ali bez kliničke značajnosti. Indikacija za primenu anti-VEGF terapije je centralni odnosno difuzni dijabetesni makularni edem (106,107).

Postoji nekoliko anti-VEGF lekova koji deluju na vaskularni endotelni faktor rasta. Direktni inhibitor VEGF molekula su: anti-VEGF aptamer pegaptanib (Macugen[®]; OSI Pharmaceuticals, Long Island, NY), monoklonalni fragment antitela ranibizumab (Lucentis[®]; Genetech, San Francisco, CA), i kompletno antitelo (full – lenght) bevacizumab (Avastin[®]; Genetech, San Francisco, CA). Drugi anti-VEGF molekuli uključuju: solubilni VEGF receptorni analog, aflibrecept (Eylea[®]; Regeneron, Tarrytown, NY), bevasiranib (Opko Health, Miami, FL) i rapamycin (Sirolimus[®], MacuSight, Union City, CA).

Pegaptanib (Macugen[®]) – je aptamer ribonukleinske kiseline koji selektivno blokira VEGF 165 izoformu. Dobro podnošljiv lek, a u randomiziranim studijama potvrđena je efikasnost u poređenju sa placebo injekcijom (108).

Ranibizumab (Lucentis[®]) - monoklonalno antitelo koje blokira sve izoforme VEGF-A, a afinitet je povećan da obezbedi snažniju vezu sa receptorom za VEGF-A. Lek je registrovan za terapiju pacijenata obolelih od dijabetesnog makularnog edema i proliferativne dijabetesne retinopatije. Dve velike studije su potvrdile efikasnost primenjenog leka u terapiji DME (RIDE/RISE) (107). Interesantno opažanje u ovoj studiji je bilo da se progresija i stepen dijabetesne retinopatije poboljšao u pacijenata tretiranih sa ranibizumabom. Kliničko poboljšanje kao ni dužina trajanja poboljšanja još uvek nisu potvrđeni. DRCR protocol I je ispitavao kombinovanu primenu ranibizumaba i promptne odnosno odložene laser-fotokoagulacije i potvrdio da je ranibizumab sa promptnom ili odloženom laserfotokoagulacijom efikasniji u poboljšanju VA tokom tri godine praćenja u poređenju sa izolovanom laserfotokagulacijom kod centralnog DME (109).

Bevacizumab (Avastin[®]) je humanizirano monoklonalno antitelo pune dužine koje je 3x veće od molekula ranibizumaba. Bevacizumab takođe blokira sve izoforme

VEGF-a. Koristi se kao „off-label“ lek u terapiji DME. Obzirom na manje troškove u poređenju sa ostalim anti-VEGF lekovima postao je široko rasprostranjeni lek za sve vaskularne bolesti mrežnjače. Bevacizumab Laser therapy Study je potvrdila efikasnost leka u poređenju sa laser terapijom (110).

Aflibrecept (Eylea®; Regeneron) je solubilni protein koji sadrži ekstracelularni VEGF receptor 1 i dve sekvence koje su spojene sa F_c fragmentom humanog imunoglobulina G1 molekula. Aflibrecept blokira sve izoforme VEGF-a kao i placentalni faktor rasta. Ima oko 100x veći afinitet za vezivanje za VEGF-A u poređenju sa ranibizumabom i bevacizumabom. Produženo polu vreme raspada daje mu prednost u poređenju sa drugim anti-VEGF lekovima, a preporučena aplikacija je na 2 meseca. Studije VIVID-DME i VISTA-DME su potvrdile njegovu efikasnost (111).

DRCR protocol T u direktnom poređenju efikasnosti i bezbednosti tri anti VEGF-a (ranibizumab, bevacizumab, aflibrecept) u pacijenata sa DME, ukazuje da u očima sa boljom pre terapijskom vidnom oštrinom $\leq 0,5$ razlika u efikasnosti ne postoji, međutim, ukoliko je pre terapijska vidna oštrina manja od $\leq 0,4$ aflibrecept pokazuje bolju efikasnost u poboljšanju vida tokom jedne godine praćenja. Rezultati poslednjih istraživanja pokazuju da postoji podjednaka efikasnost ranibizumaba i aflibrecepta nakon dve godine praćenja i u pacijenata sa inicijalnom vidnom oštrinom $\leq 0,4$.

Efikasnost primenjene anti-VEGF-a terapije je svrstava danas u prvu terapijsku opciju tzv. zlatni standard u terapiji centralnog DME. Postoje međutim brojni pacijenti koji imaju slabiji odgovor na primenjenu terapiju, odnosno prolaznu ili nekompletnu resorpciju edema. DRCR protocol I ukazuje na činjenicu da u 50% pacijenata nakon 12 intravitrealno aplikovanih injekcija tokom godinu dana terapije i dalje postoji povećano zadebljanje retine, što ukazuje da bi terapijski pristup trebalo usmeriti i na druge puteve u mehanizmu nastanka DME (112–114).

1.5.2.2. Antiinflamatorna terapija

Inflamacija igra značajnu ulogu u patogenezi DME. Potvrđeno je prisustvo nekoliko citokina i hemokina (VEGF, TNF α , MCP-1, IL β) u pacijenata obolelih od DME (50). Primena kortikosteroida dovodi do supresije ćelijske proliferacije i migracije u inflamatornom odgovoru, blokade sinteze i/ili aktivnosti brojnih proinflamatornih

molekula, supresiju ekspresije VEGF-a i na taj način doprinosi očuvanju integriteta hematoretinalne barijere. Potvrđeno je da intravitrealna aplikacija triamcinolon acetonida u očima sa difuznim makularnim edemom uspostavlja anatomske integritet makule i dovodi do poboljšanja vidne oštine (90). Efikasnost kortikosteroidne terapije je potvrđena u DRCR protokolu I. U ovoj studiji efikasnost intravitrealno aplikovanog triamcinolona i laserfotokoagulacije u smislu redukcije centralne debljine makule (CMT) je bila slična ili identična u periodu od 24 nedelje praćenja u poređenju sa anti-VEGF terapijom (ranibizumab). Efikasnost primenjene terapije u daljem periodu praćenja je opadala zbog nastanka katarakte. U podgrupi pacijenata sa operisanom kataratom intravitrealna aplikacija triamcinolona i laser fotokoagulacija je bila superiorna u poređenju sa izolovanom laserfotokoagulacijom odnosno ekvivalentna sa terapijom primenom ranibizumaba (115).

Slični rezultati su dobijeni u studiji Macular edema assesment of implantable dexamethasone in diabetes (MEAD), primenom deksametazon intravitrealnog implanta (Ozurdex[®], Allergan, Irvine, CA) (116). Efikasnost primenjene terapije bila je ograničena nastankom katarakte u 68% pacijenata tretiranih ozudrexom, a uočen je porast intraokularnog pritiska, koji je u svih pacijenata bio uspešno tretiran lokalnom antiglaukomsom terapijom.

FAME (Fluocinolone Acetonide for macular edema) studija ispitivala je efikasnost primene fluocinolon acetonida, i ukazala na ograničenu efikasnost obzirom da se u svih tretiranih pacijenata razvila katarakta (117).

Razlika u incidenci katarakte i porasta intraokularnog pritiska između deksametazon implanta i flucionolona se objašnjava manjom lipofilnosti deksametazona i slabijim vezivanjem za sočivo odnosno trabekulum (118).

Antiinflamatorna terapija se trenutno, zbog svojih neželjenih efekata, smatra drugom terapijskom linijom u pacijenata sa DME. Antiinflamatorna terapija je indikovana za pacijente sa slabijim odgovorom na VEGF (nakon 4-6 mesečnih injekcija). U takvih pacijenata ona može biti kombinovana sa anti-VEGF terapijom u cilju bolje kontrole bolesti.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi predstavljaju inhibitore ciklooksigenaze i prostaglandina. Koriste se u terapiji pseudofaknog cistoidnog makularnog edema nakon

hirurgije katarakte u kontroli inflamacije. Efikasnost primene aspirina na nastanak DME, progresiju DR i učestalost vitrealnih hemoragija nije potvrđena (71).

Buduće strategije terapijskog pristupa uključuju: veće doze anti-VEGF faktora i njihovo duže delovanje (implanti anti-VEGF-a.), inhibiciju brojnih faktora rasta, antiinflamatorni TNF α , inhibiciju angioproteina, inhibiciju hemokina, antagonist limfocitne funkcije vezani sa antigen 1, inhibitore integrina...itd.

Mnogi pacijenti koji primaju multiple intravitrealne injekcije anti-VEGF-a kao prve terapijske linije ne pokazuju kompletnu rezoluciju makularnog edema niti poboljšanje vidne oštrine. Focal/grid laser koji je bio zlatni standard terapije je sada rezervisan samo za slučajeve DME koji ne zahvataju centar makule i može se kombinovati sa anti-VEGF terapijom u cilju boljeg odgovora. Takođe drugi pristupi kao što je kombinacija anti-VEGF-a i lasera, ili prebacivanje na drugi anti-VEGF se uzimaju u razmatranje (119). Važno je napomenuti da anti-VEGF ima daleko snažniji efekat na angiogenezne procese (PDR, nevoaskularizacija) u poređenju sa efektima na DME. Za razliku od PDR koja primarno zavisi od VEGF-a, DME je bolest koja uključuje i druge faktore. Postavlja se pitanje koji su ti drugi faktori koje treba da tretiramo u pacijenata sa DME, izuzev VEGF-a. Sve više podataka ukazuje na važnost inflamacije u nastanku i progresiji DME. Moguće je da kod pacijenata sa slabijim odgovorom tzv. "poor responder" na anti-VEGF terapiju, drugi medijatori imaju značajnu ulogu i da se moraju tretirati. Odgovor na anti-VEGF je varijabilan, tako da se postavlja pitanje i genetskih faktora kao predispozicije u odgovoru na anti-VEGF terapiju. U budućnosti individualizovani pristup zasnovan na genetici i farmako-genetskim testiranjima može biti od koristi da potencijalno poveća efikasnost terapije. Novi pristup aplikacije leka upotrebom nano tehnologije, postepenim oslobađanjem leka i terapijom stem ćelijama su na vidiku.

1.5.3. Laser-fotokoagulacija

U poslednje tri decenije primena laserfotokoagulacije dovela je do prave revolucije u terapiji dijabetesne retinopatije. Brojne studije potvrdile su izuzetno povoljne efekte primenom panretinalne laserfotokoagulacije kod proliferativnih

retinopatija dok je fokalna fotokoagulacija smanjila u značajnoj meri gubitak vidne oštine kao posledice makularnog edema.

Od prvih publikacija ETDRS iz 1985. godine fokalni ili grid laser predstavlja zlatni standard u terapiji DME. Primenom laserfotokoagulacije redukovano je gubitak vida u 50% obolelih od DME (11). Osnovni cilj laserfotokoagulacije makularnog predela je da ograniči propuštanje krvnih sudova. To se postiže primenom serije ciljanih opekotina veličine od 50-100 mikrona na mestima propuštanja u terapiji fokalnog makularnog edema, odnosno primenom rešetkaste „grid“ fotokoagulacije kod difuznog propuštanja hemato retinalne barijere makularnog predela. Ovim se postiže smanjenje daljeg nakupljanja tečnosti u predelu makule – edema, a samim tim i očuvanje vidne oštine.

Efikasnost fokalne laserfotokoagulacije može biti, delom rezultat sposobnosti direktne okluzije propuštajućih mikroaneurizmi, ali tačni mehanizmi delovanja još uvek nisu razjašnjeni. Predloženi mehanizmi delovanja ukazuju na povećanje intraokularne koncentracije kiseonika, koje nastaje kao posledica laserom indukovano oštećenja fotoreceptora, smanjenje produkcije vazoaktivnih citokina, primarno VEGF-a i povećanje fagocitoze od strane RPE i glijalnih ćelija (120).

Histopatološke studije ukazuju da terapija LFK dovodi do promena u nivou RPE (121,122), gde ćelije RPE na ivicama laser pečata vrše modulaciju različitih citokina preko fotoreceptora (115). Drugi autori pak ukazuju na uticaj LFK-a u povećanju protoka krvi makularnog predela, koja doprinosi povećanju oksigenacije makule (123). Efekat rešetkaste (grid) fotokoagulacije, bez direktne fokalne terapije mikroaneurizmi, potvrđuje indirektno delovanje LFK kod pacijenata obolelih od DME.

Konvencionalna laserfotokoagulacija dovodi do nastanka vidljivih opekotina na retini, što ukazuje na oštećenje neuroretine toplotnom energijom, koja se širi od strane RPE kao glavnog mesta absorpcije na okolnu retinu. Rezultat termalnog širenja može dovesti do nastanka subretinalne fibroze i širenja laser ožiljka tokom vremena, što za posledicu ima pojavu skotoma i gubitak vidne oštine (120).

Razvoj savremene tehnologije omogućio je pojavu tzv. Subthreshold Micropulse diode Laser Therapy (SMD). U poređenju sa konvencionalnim laser sistemima SMD isporučuje kraće pulseve (mikropulseve) i uzrokuje manje termalno oštećenje. Kraća ekspozicija selektivno i efektivno deluje na ćelije RPE dok u isto vreme smanjuje

oštećenje okolne neuroretine i horiokapilarisa (124). Rezultat su „nevidljive“ opekotine koje nije moguće uočiti bilo kliničkim pregledom, bilo primenom fluoresceinske angiografije, optičke koherentne tomografije ili fundus auto-florescencije. Iako mehanizam delovanja nije u potpunosti razjašnjen, uticaj SMD se ogleda u modulaciji produkcije citokina od strane RPE (125). Studije ukazuju da je efikasnost primenjene SMD terapije identična u poređenju sa konvencionalnom laserfotokoagulacijom. Odsustvo neželjenih efekata daje prednost SMD laserfotokoagulaciji i raniju primenu terapije, što nam omogućava tretiranje promena pre poremećaja vidne funkcije kod pacijenata obolelih od DME (126–128).

Era laserfotokoagulacije se ubrzano zamenjuje novom farmakološkom erom u kojoj primarno mesto u terapiji DME zauzima upotreba anti-VEGF terapije. Upotreba anti-VEGF agenata poslednjih godina je suzila indikacije konvencionalne laserfotokoagulacije na fokalni odnosno difuzni DME koji ne zahvata centar fovee. SMD laser terapija predstavlja alternativu za pacijente refrakterne na konvencionalnu terapiju (anti-VEGF, kortikosteroidi), pacijente sa ograničenim DME, odnosno one koji ne žele ili nisu u mogućnosti da ispoštuju protokole intravitrealne aplikacije lekova.

Efikasnost kombinovane terapije laserfotokoagulacije i anti-VEGF-a u pacijenata sa centralnim DME ispitivana je u DRCCR studiji (115). Svrha studije je bila da potvrdi da li će brza redukcija edema primenom anti-VEGF-a obezbediti bolje funkcionalne rezultate lasera i dugotrajniji efekat anti-VEGF terapije, odnosno manji broj reaplikacija leka. Trogodišnji rezultati ukazuju da kombinovana terapija anti-VEGF-a sa promptnim LFK (unutar 4-6 dana) nakon intravitrealne aplikacije anti-VEGF-a ne daje bolje rezultate, moguće čak i lošije, u poređenju sa odloženim tretmanom LFK (24 nedelje) u pacijenta sa centralnim DME. U grupi sa promptnim laserom uočava se diskretno manji broj intravitrealnih reaplikacija (109).

Kod terapije makularnog edema u velikom broju slučajeva fotokoagulacija se primenjuje nakon pada vidne oštine, kada već postoje ireverzibilne promene zbog čega terapija ima ograničene mogućnosti u smislu poboljšanja vida.

Brojne kliničke studije dokazale su da blagovremeno sprovedena panretinalna LFK prevenira gubitak vidne oštine kao posledicu DR. Nastanak slepila bez primene terapije je neminovan, a laserfotokoagulacija i dalje igra važnu ulogu u terapiji dijabetesne

retinopatije i makularnog edema, doprinoseći povećanju kvaliteta života pacijenata sa DR (6).

1.5.4. Vitrektomija

Predstavlja tehniku hirurškog odstranjivanja vitreusa, koja je prvi put opisana u ranim 1970-im godinama od strane Mahemera (Machemer). Primarno metoda je bila dizajnirana da ukloni vitreus koji sadrži krv i zameni ga vodom kod dijabetičara sa hroničnim vitrealnim krvarenjima. Vremenom, metoda vitrektomije je našla široku primenu u terapiji izraženih fibroznih proliferacije (proliferativna dijabetesna retinopatija) sa posledičnim trakcijama koje dovode do traktionih ablacija retine. Poboljšanje instrumentacije i usavršavanje tehnike dovodi do značajnog napretka i širenja indikacionog polja vitreoretinalne hirurgije, uključujući i terapiju pacijenata sa perzistentnim DME (2).

Postoje klinički dokazi da kako traktioni tako i ne traktioni faktori vitreoretinalnog odnosa igraju značajnu ulogu u patogenezi dijabetesnog makularnog edema.

Strukturne modifikacije dijabetičnog vitreusa se javljaju sekundarno kao posledica enzimatske i ne enzimatske glikacije kolagena. Akumulacija završnih produkata glikacije (AGE) u staklastom telu dijabetičara promoviše kolagen cross-linking i može biti razlog nastanka vitreo-makularne traksije u pacijenata sa DM. AGE se akumulira duž zadnje strane vitrealnog korteksa (zadnja hijaloidea) i unutrašnje granične membrane (ILM) gde dovodi do strukturnih promena koje su uzrok vitreoretinalne traksije.

Poboljšanje DME nakon vitrektomije može nastati kao rezultat eliminacije traksione komponente: odvajanja zadnje strane vitreusa od retine, odstranjivanje zategnutog vitrealnog korteksa i odstranjivanje unutrašnje granične membrane (ILM).

Odstranjivanje zadnje hijaloide i ILM-a pozitivno utiče u pacijenata na dva načina: dolazi do eliminacije završnih produkata glikacije koji predstavljaju promotere inflamacije i eliminacije mehaničke traksije između zadnje hijaloidee i ILM-a.

Istraživanja ukazuju na povećanje koncentracije vazopermeabilnih faktora (AGE, VEGF) u staklastom telu pacijenata obolelih od DME. Odstranjivanje staklastog tela dovdri do smanjenja koncentracije DME promovišućih faktora, povećanje strujanja

tečnosti odnosno bolje oksigenacije unutrašnje retine, što rezultuje u vazokonstrikciji i rezoluciji makularnog edema nakon vitrektomije.

Mnogi autori potvrđuju pozitivne efekte vitrektomije sa ili bez odstranjivanja unutrašnje granične membrane (ILM) na rezoluciju makularnog edema i poboljšanja vidne oštine u pacijenata sa DME (42,64,94,95,129).



Slika br.20. Vitrektomija sa uklanjanjem epiretinalnih membrana



Slika br.21. Odstranjivanje membrane limitans interne

2. CILJ RADA I NAUČNA HIPOTEZA

Cilj istraživanja:

1. Ispitati uticaj centralne debljine makularne regije na vidnu oštrinu pacijenata obolelih od dijabetesnog makularnog edema (DME).
2. Ispitati uticaj prisustva subretinalne tečnosti na vidnu oštrinu pacijenata obolelih od dijabetesnog makularnog edema (DME).
3. Ispitati uticaj očuvanosti kontinuiteta membrane limitans eksterne „ELM“ kao prognostičkog faktora u poboljšanju vidne oštrine nakon primenjene terapije (anti-VEGF i/ili laserfotokoagulacije) kod pacijenata sa dijabetesnim makularnim edemom (DME).
4. Ispitati uticaj očuvanosti kontinuiteta spoja spoljašnjeg i unutrašnjeg segmenta fotoreceptora „IS/OS“- kompleks kao prognostičkog faktora u poboljšanju vidne oštrine nakon primenjene terapije (anti-VEGF i/ili laserfotokoagulacije) kod pacijenata sa dijabetesnim makularnim edemom (DME).

Postavljene su hipoteze:

1. Povećanje vrednosti centralne debljine makularne regije dovodi do smanjenja vidne oštrine kod pacijenata obolelih od dijabetesnog makularnog edema (DME).
2. Prisustvo subretinalne tečnosti dovodi do smanjenja vidne oštrine kod pacijenata obolelih od dijabetesnog makularnog edema (DME).
3. Očuvan kontinuitet membrane limitans eksterne „ELM“ dovodi do poboljšanja vidne oštrine nakon primenjene terapije (anti-VEGF i/ili laserfotokoagulacije) kod pacijenata obolelih od dijabetesnog makularnog edema (DME).
4. Očuvan kontinuitet „IS/OS“ kompleksa dovodi do poboljšanja vidne oštrine nakon primenjene terapije (anti-VEGF i/ili laserfotokoagulacije) kod pacijenata obolelih od dijabetesnog makularnog edema (DME).

3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje je dizajnirano kao klinički retrospektivno - prospektivna studija. Retrospektivna analiza bi obuhvatila prikupljanje podataka na osnovu medicinske dokumentacije pacijenata lečenih od dijabetesnog makularnog edema na Klinici za očne bolesti Kliničkog centra Vojvodine u periodu od 2013-2014. godine. Izvori podataka za ovo istraživanje će biti: istorija bolesti pacijenta, oftalmološki klinički nalaz i nalaz optičke koherentne tomografije (OCT).

Iz dostupne medicinske dokumentacije će biti uzeto:

- a) Pol i starosna dob pacijenta
- b) Tip i dužina trajanja šećerne bolesti
- c) Terapija šećerne bolesti
- d) Prisustvo drugih sistemskih bolesti (kardiovaskularne bolesti, hornična bubrežna insuficijencija i insuficijencija jetre)
- e) Lokalni oftalmološki nalaz:
 1. Vrednost vidne oštrine
 2. Vrednost intraokularnog pritiska
 3. Klinički nalaz prednjeg segmenta oka
 4. Klinički nalaz očnog fundusa - klasifikacija dijabetesne retinopatije
 5. Nalaz optičke koherentne tomografije izvršene primenom aparata Stratus™ (Carl Zeiss Jena GmbH) i Copernicus™ (Optopol Spa)

Prospektivni deo studije će obuhvatiti 50 nasumično odabranih pacijenata obolelih od dijabetesne retinopatije i dijabetesnog makularnog edema. Prvi pregled i kontrolni pregled 3 meseca nakon sprovedene terapije (anti-VEGF i/ili laserfotokoagulacije), pacijenata koji ulaze u studiju će obuhvatiti: uzimanje najbolje korigovane vidne oštrine na daljinu (pomoću Snellen tablica), merenje intraokularnog pritiska - IOP aplanacionom tonometrijom po Goldmann-u, pregled prednjeg segmenta na biomikroskopu, pregled očnog dna - fundusa u midrijazi na biomikroskopu kontaktnom metodom primenom panfundoskopa (Ocular Instruments PRP 165) radi

klasifikovanja stadijuma dijabetesne retinopatije (DR) i prisustva dijabetesnog makularnog edema (DME). Nakon kompletnog oftalmološkog pregleda izvršice se optička koherentna tomografija makule na aparatu Stratus™ (Carl Zeiss Jena GmbH) i Copernicus™ (Optopol Spa). Optička koherentna tomografija (OCT) je neinvazivna metoda koja nam koristi za praćenje i analizu strukturnih promena makularne regije i kvantifikaciju makularnog edema - centralne debljine makule. Kvantifikacija odnosno numerički izražena debljina makularnog edema će nam omogućiti precizniju statističku obradu. Debljina makularne regije će biti izračunata primenom odgovarajućeg softvera aparata, i obuhvata 9 pojedinačnih polja makule (ETDRS) kao i prosečnu srednju vrednost debljine makularne regije izražene u mikronima. Rezultat debljine makularne regije će biti izražen kao srednja vrednost dobijena iz tri snimka. Subretinalna tečnost, u minimum jednom snimku, ukoliko je prisutna će biti označeno kao stepen 1 odnosno stepen 2 ukoliko ne postoji. Analiza snimka će obuhvatiti prisustvo strukturnih karakteristika: kontinuiteta IS/OS kompleksa i membrane limitans eksterine (ELM). Područje analize će obuhvatiti širinu od 1000µm od centra fovee u oba pravca. Kontinuitet membrane limitans eksterne (ELM) će se smatrati očuvanim ukoliko je prisutan u svim presecima i biće klasifikovan kao 1, ukoliko je prekinut u makar jednom snimku biće klasifikovan kao 2, a ukoliko ELM nije moguće detektovati biće klasifikovano kao 3. Stepen oštećenja kontinuiteta IS/OS kompleksa će biti klasifikovan od 1 do 3. Stepen 1 označava u potpunosti očuvan kontinuitet, stepen 2 označava lokalizovan defekt IS/OS kompleksa, a stepen 3 potpuni nedostatak IS/OS kompleksa.

Studijom će biti obuhvaćeno ukupno 100 pacijenata podeljenih u dve grupe.

1. Grupa A - 50 pacijenata sa znacima dijabetesne retinopatije (DR), difuznog ili fokalnog dijabetesnog makularnog edema, sa jednim ili oba obolela oka, a kod kojih je indikovana primena anti-VEGF terapije i/ili laserfotokoagulacije.
2. Grupa B (kontrolna grupa) - 50 pacijenata koji su oboleli od dijabetesne retinopatije i dijabetesnog makularnog edema, sa jednim ili oba obolela oka a koji su prethodno tretirani anti-VEGF terapijom i/ili laserfotokoagulacijom.

Istraživanje će biti sprovedeno u skladu sa načelima Helsinške deklaracije. Svakom pacijentu će nakon detaljnog razgovora sa lekarom biti predočeni detalji istraživanja, moguće posledice i dobrovoljni pristanak o ulasku u studiju. Pacijent će potpisom dati saglasnost za dobrovoljni pristanak i učešće u istraživanju. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Vojvodine i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.

Faktori za uključ enje u studiju: pacijenti stariji od 18 godina, bez obzira na pol i rasu, unilateralni ili bilateralni znaci neproliferativne dijabetesne retinopatije (mild, moderate, severe) i dijabetesnog makularnog edema (debljina makularne regije preko 250 mikrona), koji je potvrđen nalazom optičke koherentne tomografije (OCT). U studiju će biti uključ eni novootkriveni pacijenti koji će biti tretirani anti-VEGF terapijom i/ili laserfotokoagulacijom u zavisnosti od tipa edema (fokalni/difuzni) kao i prethodno tretirani pacijenti, kod kojih je primenj ena anti-VEGF terapija odnosno laserfotokoagulacija, a kod kojih je došlo do pogoršanja makularnog edema, koji su dali dobrovoljni pristanak za ulazak u studiju.

Faktori za isključenje su: proliferativna dijabetesna retinopatija, edem makule uzrokovan drugim sistemskim oboljenjima koje mogu uticati na promene u makuli odnosno zadnjem segmentu (arterijska okluzije, venska okluzija, senilna degeneracija makule, zapaljenski procesi horioretine), postojanje uveitisa, ablacije retine, epiretinalne membrane i vitreomakularne trakcije, pacijenti sa značajnom kataraktom koja ometa vidnu oštrinu, kao i pacijenti koji su prethodno operisali kataraktu, pacijenti sa oboljenjem rožnjače, neovaskularizacijom dužice i prisutvom krvi u staklastom telu. Iz studije će biti isključ eni i pacijenti sa teškim sistemskim bolestima kardiovaskularnog sistema, neregulisanom arterijskom hipertenzijom, hroničnom bubrežnom insuficijencijom, insuficijencijom jetre, pacijenti sa poznatom preosetljivošću i alergijskom reakcijom na anti-VEGF terapiju kao i trudnice i dojilje.

4. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

U našem istraživanju numerička obeležja su prikazana putem srednjih vrednosti (aritmetička sredina) i mera varijabiliteta (opseg vrednosti, standardna devijacija), a atributivna obeležja korištenjem frekvencija i procenata. Komparacija vrednosti numeričkih obeležja između dve grupe vršena je primenom Studentovog t- testa, dok je za poređenje vrednosti između tri ili više grupa podataka primenjena jednosmerna analiza varijanse (ANOVA). Testiranje razlike frekvencija atributivnih obeležja vršeno je primenom χ^2 testa. Ispitivanje povezanosti dva obeležja vršeno je primenom Pearsonovog koeficijenta korelacije. U cilju ispitivanja povezanosti dva ili više obeležja, odnosno generisanja adekvatnih statističkih modela, korišćena je univarijantna i multivarijantna regresiona analiza.

U svim testovima je izražen dobijen nivo statističke značajnosti, a statistički značajnim se smatraju vrednosti nivoa $p < 0.05$. Prikupljeni podaci su unošeni u posebno kreiranu bazu na personalnom računaru, a za statističku obradu podataka korišćen je programski paket Statistical Package for Social Sciences - SPSS 21 for Windows. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički uz tekstualni komentar. Grafička prezentacija načinjena je programom Power Point for Windows, a rad je u celini obrađen u programu Word for Windows.

5. REZULTATI

Klinička prospektivno – retrospektivna studija je obuhvatila 100 pacijenata starijih od 18 godina. Pacijenti su podeljeni u dve grupe. Grupa A – koja čini prospektivni deo studije u kojoj su, na osnovu kliničkog nalaza na očnom dnu, pacijenti podvrgnuti terapiji dijabetesnog makularnog edema, primenom farmakološke anti-VEGF terapije ili laserfotokoagulacije. Grupa B – retrospektivni deo studije koji su činili, prethodno lečeni pacijenti od dijabetesnog makularnog edema.

Polnu strukturu pacijenata je činilo 49 osoba muškog pola i 51 osoba ženskog pola. Poređenjem dve grupe, ne uočava se statistički značajna razlika u polnoj distribuciji ($\chi^2 = 1,961$; $p=0,161$). Rezultati su prikazani u tabeli br.6.

Tabela br.6. Polna struktura pacijenata

	Grupa						χ^2	p	
	A		B		Ukupno				
	N	%	N	%	N	%			
Pol	Muški	28	56,0%	21	42,0%	49	49,0%	1,961	0,161
	Ženski	22	44,0%	29	58,0%	51	51,0%		
	Ukupno	50	100,0%	50	100,0%	100	100,0%		

Prosečna starost pacijenata obe grupe bila je 64,83 godine. Pacijenti iz grupe A su bili stariji u proseku, ali ne statistički značajno ($t=1,942$, $p=0,055$). Rezultati su prikazani u tabeli br. 7.

Tabela br.7. Prosečna starost pacijenata

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum	t	p
				donja granica	gornja granica				
				A	50				
B	50	63,04	7,007	61,05	65,03	49	77		
Ukupno	100	64,83	9,343	62,98	66,68	45	89		

Dužina trajanja šećerne bolesti je u proseku iznosila 15,18 godina. Poređenjem dve grupe uočava se da ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj dužini trajanja šećerne bolesti između pacijenta grupe A i grupe B ($t=0,786$, $p=0,434$). Rezultati su prikazani u tabeli br. 8.

Tabela br.8. Dužina trajanja šećerne bolesti (DM)

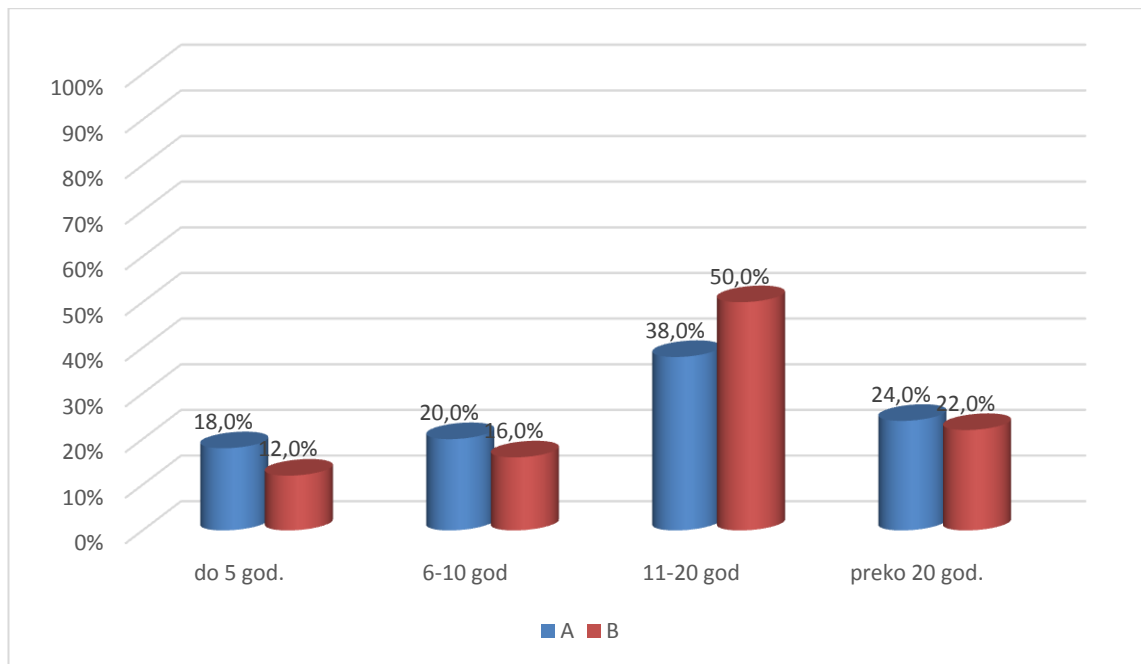
	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum	t	p
				donja granica	gornja granica				
A	50	14,560	8,4156	12,168	16,952	1	29		
B	50	15,800	7,3262	13,718	17,882	2	30	0,786	0,434
Ukupno	100	15,180	7,8745	13,618	16,742	1	30		

Incidenca dijabetesnog makularnog edema (DME) u zavisnosti od dužine trajanja šećerne bolesti je prikazana u tabeli broj 9. i grafikonu broj 1. Ne postoji statistički značajna razlika u nastanku dijabetesnog makularnog edema u odnosu na dužinu trajanja šećerne bolesti između dve posmatrane grupe ($\chi^2=1,684$; $p=0,641$).

Tabela br.9. Učestalost DME u zavisnosti od dužine trajanja DM

		Grupa						χ^2	p
		A		B		Ukupno			
		N	%	N	%	N	%		
Dužina trajanja DM	Do 5 god.	9	18,0%	6	12,0%	15	15,0%		
	6-10 god	10	20,0%	8	16,0%	18	18,0%		
	11-20 god	19	38,0%	25	50,0%	44	44,0%	1,684	0,641
	Preko 20 god.	12	24,0%	11	22,0%	23	23,0%		
	Ukupno	50	100,0%	50	100,0%	100	100,0%		

Grafikon br.1. Učestalost DME u zavisnosti od dužine trajanja DM



DME – dijabetesni makularni edem; DM – dijabetes mellitus

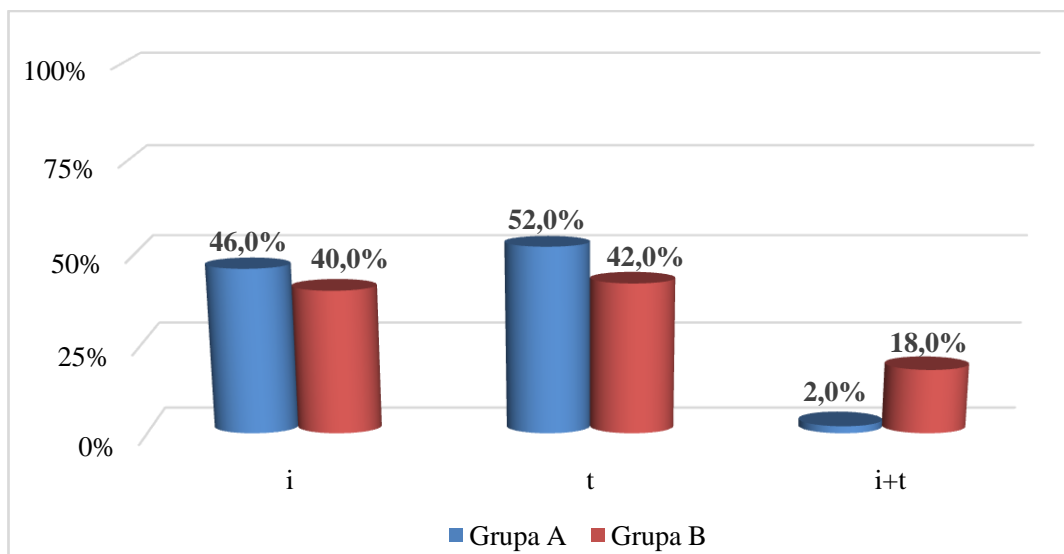
Prosečna vrednost glikemije za obe posmatrane grupe iznosila je 8,2 mmol/l. 8,02mmol/l za pacijente iz grupe A odnosno 8,38mmol/l za pacijente grupe B. Poređenjem dobijenih vrednosti ne uočava se statistički značajna razlika u vrednostima glikemije između dve posmatrane grupe ($t=0,989$, $p=0,325$). Rezultati su prikazani u tabeli broj 10.

Tabela br.10. Vrednosti glikemije u krvi

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum	t	p
				donja granica	gornja granica				
A	50	8,02	1,790	7,51	8,53	5	13		
B	50	8,38	1,850	7,85	8,91	5	15	0,989	0,325
Ukupno	100	8,20	1,820	7,84	8,56	5	15		

Terapija šećerne bolesti se nije drastično razlikovala u obe posmatrane grupe. U grupi B se uočava nešto veći broj pacijenata koji su koristili kombinovanu terapiju insulinom i oralnim hipoglikemicima. Rezultati su prikazani na grafikonu broj 2.

Grafikon br.2. Terapija šećerne bolesti



i – insulin; t – tablete; i+t – insulin+tablete

U terapijskom izboru lečenja dijabetesnog makularnog edema posmatranjem dobijenih rezultata se uočava razlika između dve posmatrane grupe. Primarna terapija u pacijentima grupe A bila je farmakološka anti-VEGF terapija (bevacizumab), dok je u grupi B primarna terapija bila laserfotokoagulacija. Takođe se uočava porast kombinovane terapije anti-VEGF i laserfotokoagulacije u pacijentima grupe B. Rezultati su prikazani u tabeli br.11 i grafikonu br.6.

Tabela br.11. Terapija dijabetesnog makularnog edema

	Grupa						
	A		B		Ukupno		
	N	%	N	%	N	%	
Th	L	2	4,0%	43	74,1%	45	41,7%
	V	39	78,0%	1	1,7%	40	37,0%
	L+V	9	18,0%	14	24,1%	23	21,3%
	Ukupno	50	100,0%	58	100,0%	108	100,0%

DME – dijabetesni makularni edem; L – laser-fotokoagulacija; V – anti-VEGF (bevacizumab); L+V – laserfotokoagulacija + anti-VEGF (bevacizumab):

GRUPA A - prospektivni deo

Srednja vrednost vidnih oštirina (VA) pre primenjene terapije iznosila je 0.25 ± 0.2 , dok je srednja vrednost debljine centralne makularne regije (CMT) u pacijenata grupe A pre primenjene terapije iznosila $474 \pm 140,67 \mu\text{m}$ (tabela br.12).

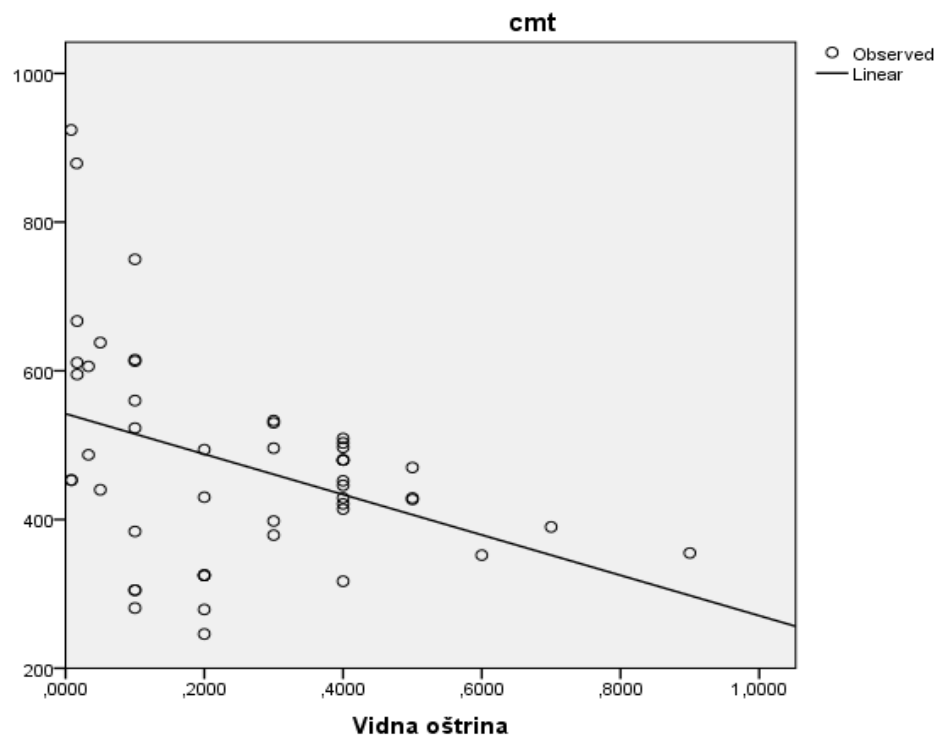
Tabela br.12. CMT – pre primenjene terapije

	N	Min	Max	Prosek	SD
VA	50	0,0083	0.9	0.2511	0.2022
CMT	50	246 μm	924 μm	474,00 μm	140,670 μm

VA – vidna oštirina; CMT – centralna debljina makule

Odnos CMT i VA pre primenjene terapije je prikazan na grafikonu br.3. na kome se uočava negativna korelacija CMT i VA ($r=-0,391$; $p=0,005$). Sa porastom debljine makularne regije uočava se pad vrednosti vidne oštirine.

Grafikon br.3. Korelacija CMT i VA pre terapije



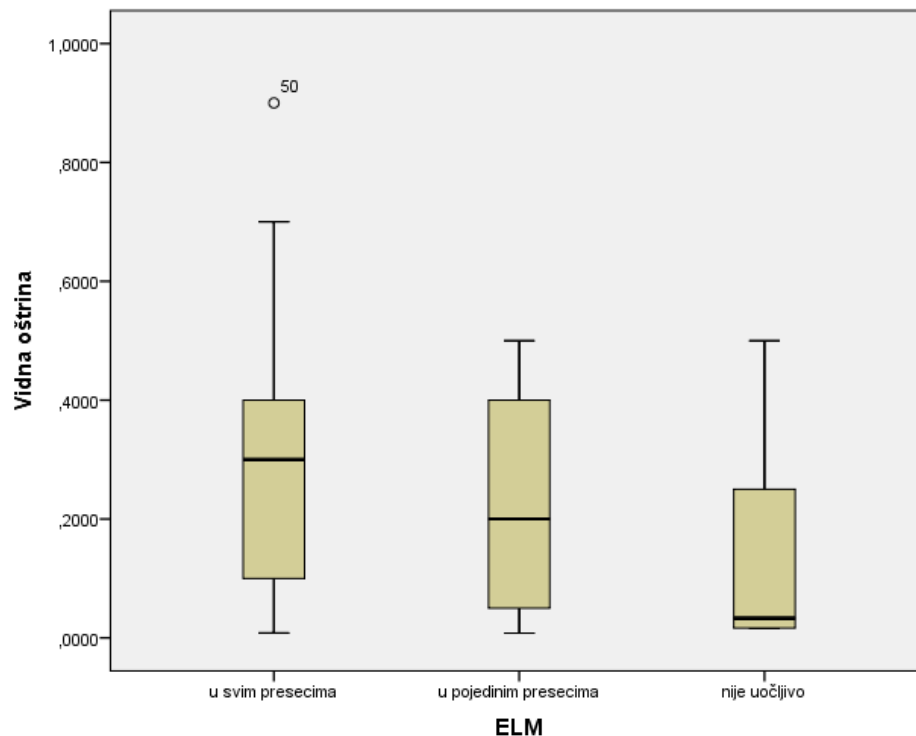
cmt – centralna debljina makule; vidna oštirina (VA)

Kontinuitet spoljašnje granične membrane (ELM) je posmatran u svakom od ukupno 14 preseka (tomograma) sa centrom fiksacije u makuli. U zavisnosti od očuvanosti kontinuiteta, pacijenti su podeljeni u 3 kategorija. Pacijenti kod kojih je kontinuitet bio očuvan u svakom preseku, pacijenti u kojih je kontinuitet očuvan samo u pojedinim presecima i pacijenti kod kojih se na OCT snimku nije mogla identifikovati spoljašnja granična membrana (ELM). Rezultati su prikazani u tabeli broj 13. Odnos očuvanosti kontinuiteta ELM sa vidnom oštrinom (VA), pre primenjene terapije je prikazan na grafikonu broj 4 na kome se uočava da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima VA u odnosu na očuvanost kontinuiteta ELM (ANOVA, $F=2,081$, $p=0,136$).

Tabela br.13. Kontinuitet ELM pre primenjene terapije

Očuvanost kontinuiteta ELM	N	prosek	SD	95% CI		Min	Max
				donja granica	gornja granica		
U svim presecima	27	0,301530	0,2108877	0,218105	0,384954	0,0083	0,9
U pojedinim presecima	16	0,208306	0,1695375	0,117966	0,298646	0,0080	0,5
Nije uočljiv	7	0,154614	0,2059775	0,035883	0,345112	0,0160	0,5
Ukupno	50	0,251130	0,2022906	0,193640	0,308620	0,0080	0,9

Grafikon br.4. Odnos kontinuiteta ELM i VA pre primenjene terapije



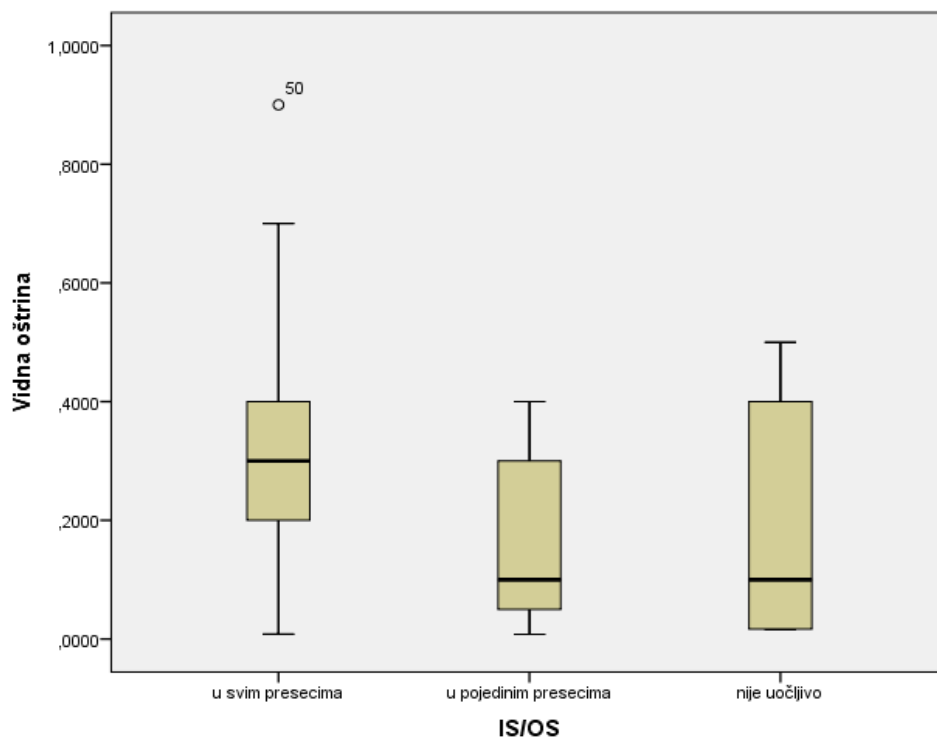
ELM – membrana limitans externa (spoljašnja graničnamembrana)

Kontinuitet IS/OS kompleksa (spoja unutrašnjeg i spoljašnjeg segmenata fotoreceptora) je posmatran na identičan način kao i ELM. Na osnovu analize svakog OCT snimka odnosno tomograma ispitanici su svrstani u tri kategorije: pacijenti kod kojih je kontinuitet bio očuvan u svakom preseku, pacijenti u kojih je kontinuitet očuvan samo u pojedinim preseccima i pacijenti kod kojih se na osnovu nalaza OCT nije mogao indentifikovati IS/OS kompleks. Rezultati su prikazani u tabeli br.14. Odnos očuvanosti kontinuiteta IS/OS kompleksa sa vidnom oštrinom (VA), pre primenjene terapije je prakazan na grafikonu br.5. Analiza dobijenih rezultata pokazuje statistički značajnu razliku u vrednostima vidnih oštrina (VA) u odnosu na očuvanost kontinuitet IS/OS kompleksa. (ANOVA, $F=4,220$, $p=0,021$)

Tabela br.14. Kontinuitet IS/OS kompleksa pre primenjene terapije

Očuvanost kontinuiteta IS/OS kompleksa	N	prosek	SD	95% CI		Min	Max
				donja granica	gornja granica		
U svim presecima	23	0,335143	0,2096190	0,244497	0,425790	0,0083	0,9
U pojedinim presecima	18	0,170328	0,1483814	0,096539	0,244116	0,0080	0,4
Nije uočljivo	9	0,198033	0,2118209	0,035213	0,360853	0,0160	0,5
Ukupno	50	0,251130	0,2022906	0,193640	0,308620	0,0080	0,9

Grafikon br.5. Odnos kontinuiteta IS/OS kompleksa i VA pre primenjene terapije



IS/OS – spoj spoljašnjeg i unutrašnjeg segmenta fotoreceptora

Tukey post hoc testom je utvrđeno da su vrednosti vidnih oštrina pre primenjene terapije statistički značajno veće kod pacijenata sa očuvanim IS/OS kompleksom u svim presecima u odnosu na očuvan IS/OS kompleks u pojedinim presecima ($p=0,022$). Ne

postoji statistički značajna razlika između pacijenata kod kojih je kontinuitet IS/OS kompleksa očuvan u pojedinim presecima i onih kod kojih IS/OS kompleks nije uočljiv.

Nalaz optičke koherentne tomografije, pre primenjene terapije, je prikazao prisustvo subretinalne tečnosti u 15 očiju. Rezultati su prikazani u tabeli br.15.

Tabela br. 15. Prisustvo subretinalne tečnosti pre primenjene terapije

Prisustvo Subretinalne tečnosti	N	prosek	SD	95% CI		Min	Max
				donja granica	gronja granica		
Prisutna	15	0,4167	0,2265	0,2912	0,5421	0,050	0,8
Odsutna	35	0,4084	0,2601	0,3190	0,4977	0,033	1,0
Ukupno	50	0,4109	0,2482	0,3403	0,4814	0,033	1,0

Nakon kompletnog kliničkog pregleda i nalaza optičke koherentne tomografije indikovana je primena terapije. Na kontrolnom pregledu tri meseca nakon sprovedene terapije srednja vrednost vidnih oštrina iznosila je 0.41 ± 0.2 dok je srednja vrednost centralne debljine makularne regije iznosila $343,68 \pm 99,03\mu\text{m}$. Rezultati su prikazani u tabeli broj 16.

Tabela br. 16. VA i CMT – nakon primenjene terapije

	N	Min	Max	Prosek	SD
VA	50	0,0083	0.9	0.4108	0.2482
CMT	50	184 μm	602 μm	343.68 μm	99.03 μm

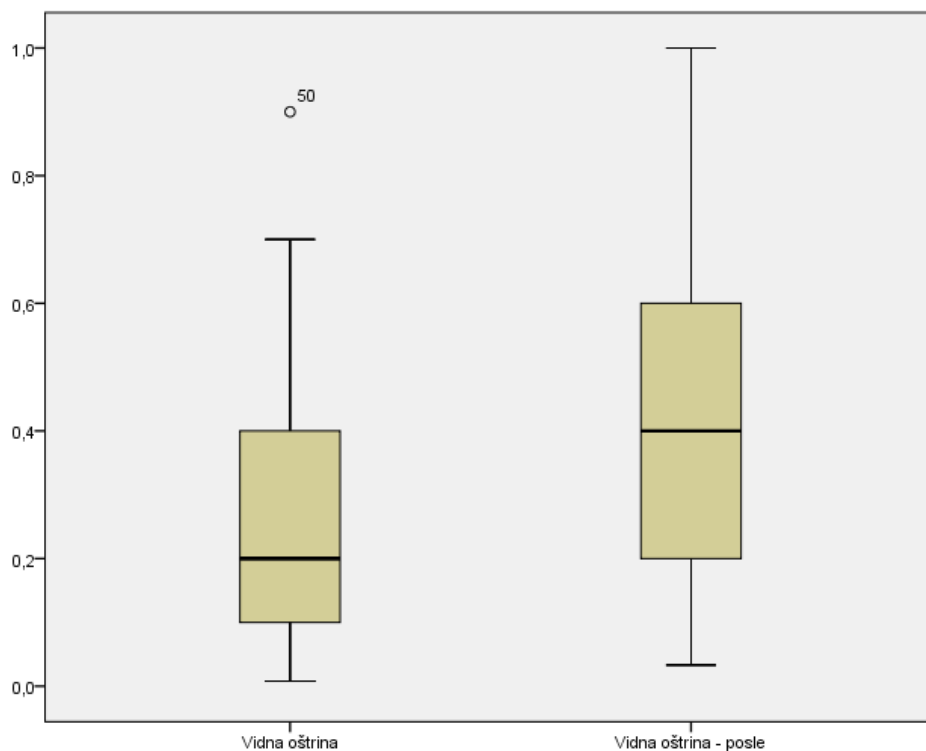
VA – vidna oštrina; CMT – centralna debljina makule

Poređenjem vrednosti vidnih oštrina pre i nakon primenjene terapije, uočava se statistički značajna razlika u smislu poboljšanja vidnih oštrina. Vrednosti VA nakon terapije su statistički značajno veće u odnosu na vrednosti VA pre terapije. (T test, $t=9,127$, $p=0,0001$), Rezultati su prikazani u tabeli br. 17 i grafikonu br.6.

Tabela br. 17. Vrednosti VA pre i nakon primenjene terapije

	N	prosek	SD	t	p
Vidna oštrina – pre th	50	0,251130	0,2022906	9,127	0,0001
Vidna oštrina – posle th	50	0,410860	0,2482137		

Grafikon br. 6. Vrednosti VA pre i nakon primenjene terapije

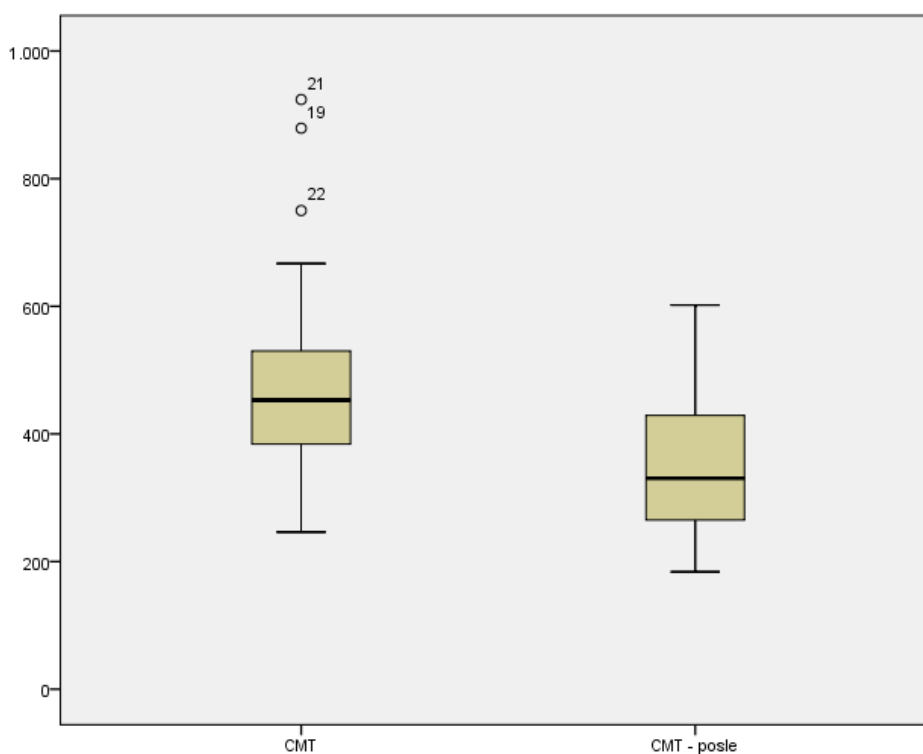


Srednje vrednosti debljine centralne makularne regije CMT u pacijenata grupe A nakon primenjene terapije, na kontrolnom pregledu 3 meseca od poslednje terapijske procedure iznosila $343 \pm 99,00\mu\text{m}$. Postoji statistički značajna razlika u odnosu na CMT pre primenjene terapije (t test, $t=5,777$; $p=0,0001$). Rezultati su prikazani u tabeli broj 18 i grafikonu broj 7.

Tabela br. 18. Vrednosti CMT pre i nakon primenjene terapije

CMT	N	prosek	SD	t	p
CMT – pre th	50	474,00	140,670	5,777	0,0001
CMT – posle th	50	343,68	99,003		

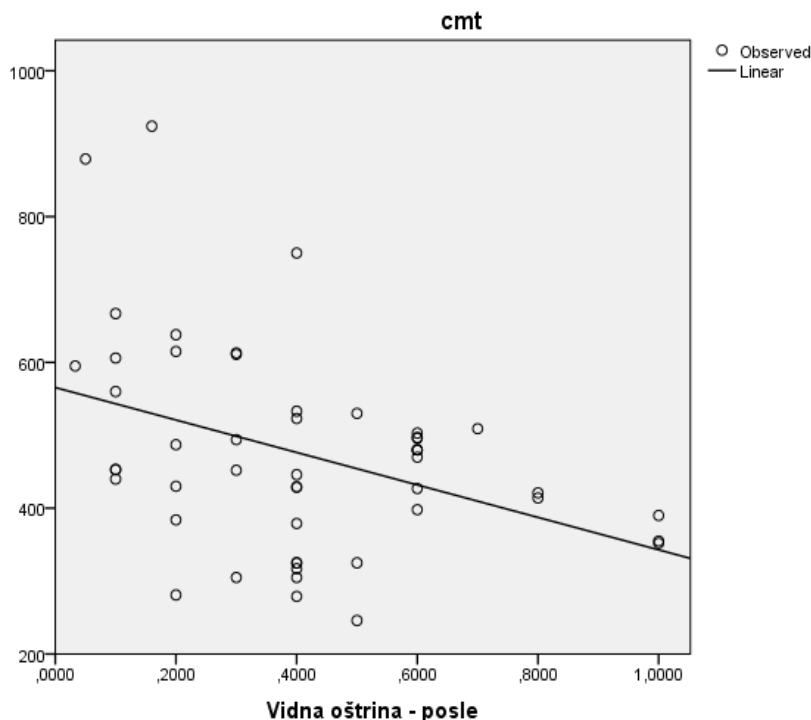
Grafikon br.7. CMT pre i posle primenjene terapije



CMT – centralna debljina makule pre terapije; CMT- posle – centralna debljina makule nakon terapije

Poređenjem izmerenih vrednosti centralne debljine makule sa vidnom oštrinom nakon primenjene terapije u pacijenata grupe A uočava se veoma značajna negativna korelacija. Veće vrednosti centralne debljine makule pre primenjene terapije ograničavaju poboljšanje vidne oštrine nakon primenjene terapije. (Pearsonova korelacija, $r=-0,393$; $p=0,005$). Rezultati su prikazani na grafikonu broj 8.

Grafikon br.8. Korelacija vrednosti CMT pre primenjene terapije sa (VA) nakon terapije



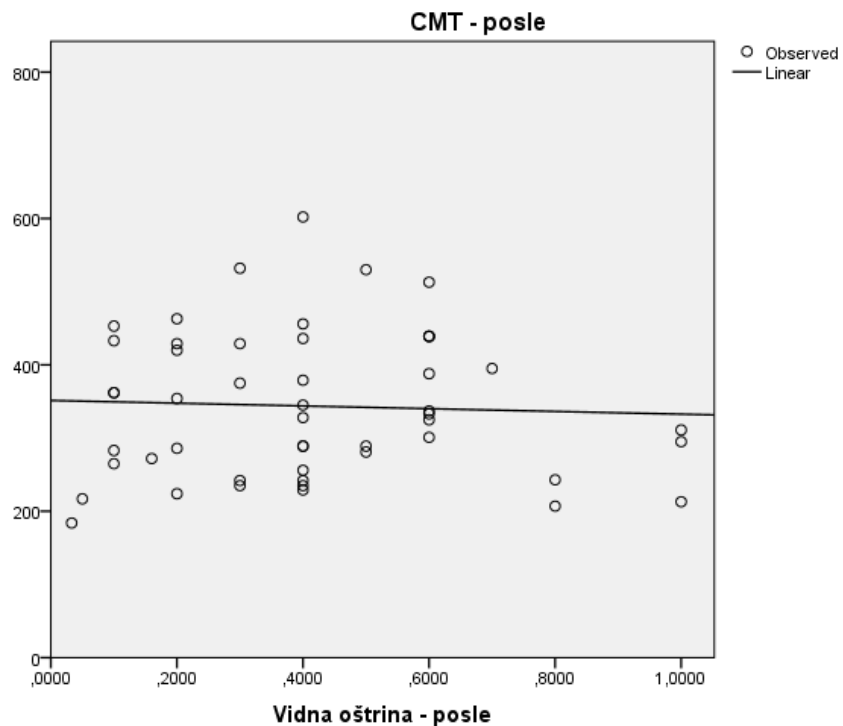
CMT – centralna debljina makule pre primenjene terapije;
VA-posle – vidna oština nakon primenjene terapije

Nakon primenjene terapije, ne uočava se statistički značajna korelacija između vidne oštine (VA - posle) nakon terapije i izmerenih vrednosti centralne debljine makularne regije nakon terapije (CMT - posle). (Pearsonova korelacija, $r=-0,047$; $p=0,746$). Rezultati su prikazani grafički. (grafikon br.9.)

Analizom podataka integriteta očuvanosti spoja spoljašnjeg i unutrašnjeg segmenta fotoreceptora (IS/OS - kompleks) i vidnih oštirina koje su izmerene nakon sprovedene terapije, dobijeni su rezultati koji su prikazani u tabeli broj 19 i na grafikonu broj 10.

Postoji statistički veoma značajna razlika u vrednostima „VA posle“ u odnosu na očuvanost integriteta IS/OS kompleksa dobijenih analizom snimaka pre sprovedene terapije (ANOVA, $F=5,550$, $p=0,007$)

Grafikon br.9. Odnos CMT i VA nakon primenjene terapije



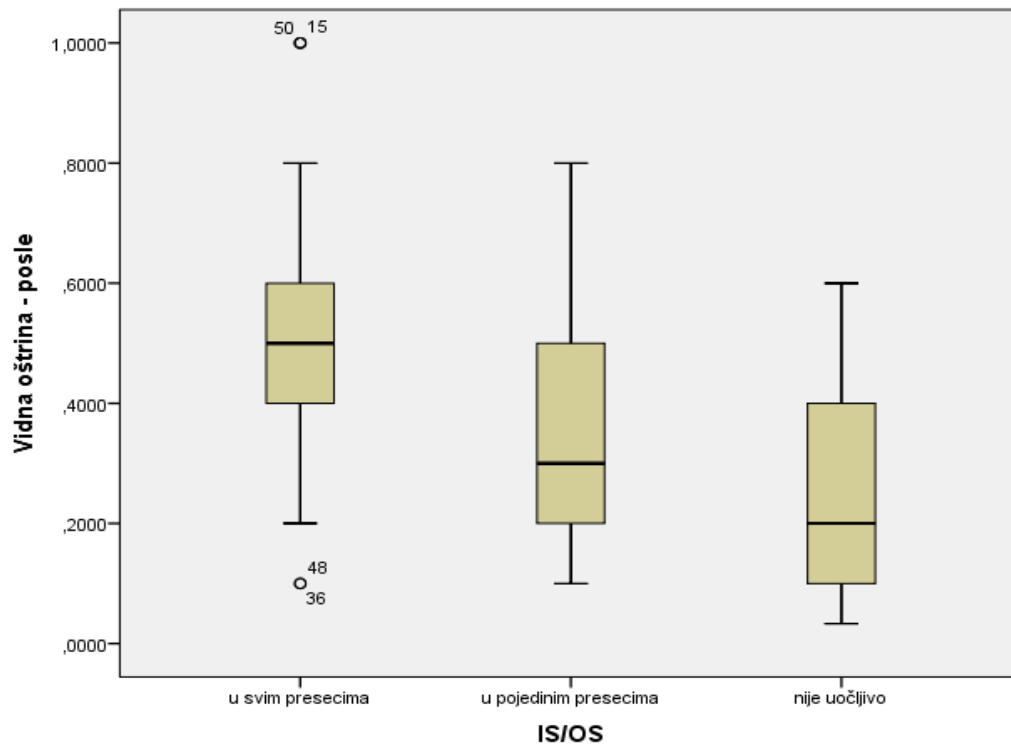
CMT –posle – centralna debljina makule nakon primenjene terapije;
VA-posle – vidna oštrina nakon primenjene terapije

Tukey post hoc testom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u vrednostima „VA posle“ ukoliko je IS/OS kompleks očuvan u svim presecima u odnosu na očuvanost IS/OS kompleksa u pojedinim presecima ($p=0,049$) i statsitički veoma značajno veće u odnosu kada IS/OS kompleks „nije uočljiv“ ($p=0,012$).

Tabela br 19. Intgričet IS/OS kompleksa i vidne oštrine nakon sprovedene terapije

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum	F	p
				donja granica	gronja granica				
U svim presecima	23	0,521739	0,2592937	0,409612	0,633866	0,1000	01,0000		
U pojedinim presecima	18	0,347778	0,1938027	0,251402	0,444154	0,1000	0,8000	5,550	0,007
Nije uočljivo	9	0,253667	0,2013914	0,098864	0,408470	0,0330	0,6000		
Ukupno	50	0,410860	0,2482137	0,340318	0,481402	0,0330	1,0000		

Grafikon br. 10. Uticaj očuvanosti integriteta IS/OS kompleksa na VA nakon terapije



IS/OS – očuvanost kontinuiteta IS/OS kompleksa pre primenjene terapije;
VA-posle – vidna oštrina nakon primenjene terapije

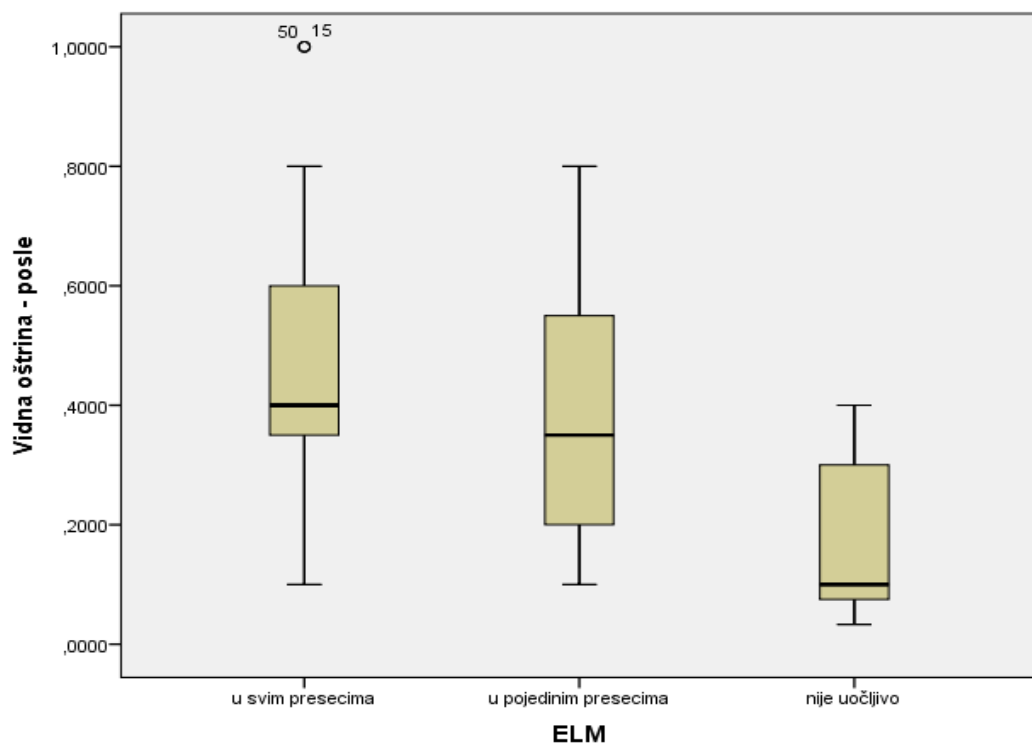
Posmatranjem kontinuiteta ELM i odnosa vidne oštrine nakon sprovedene terapije uočava se statistički veoma značajna razlika u vrednostima VA nakon sprovedene terapije u odnosu na očuvanost integriteta ELM (ANOVA, $F=5,428$, $p=0,008$)

Tukey post hoc testom je utvrđeno da su vrednosti „VA posle“ statistički značajno veće kod ELM u svim presecima u odnosu kada ELM nije uočljiv ($p=0,007$). Statistička značajnost ne postoji u očima sa očuvanim kontinuitetom u pojedinim presecima i kada ELM nije moguće uočiti. Rezultati su prikazani u tabeli br.20 i grafikonu br.11.

Tabela br 20. Integritet ELM i vidne oštrine nakon sprovedene terapije

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum	F	p
				donja granica	gornja granica				
U svim presecima	27	0,492593	0,2510377	0,393285	0,591900	0,1000	1,0000		
U pojedinim presecima	16	0,372500	0,2106340	0,260261	0,484739	0,1000	0,8000	5,428	0,008
Nije uočljivo	7	0,183286	0,1572861	0,037820	0,328751	0,0330	0,4000		
Ukupno	50	0,410860	0,2482137	0,340318	0,481402	0,0330	1,0000		

Grafikon br.11. Uticaj očuvanosti integriteta ELM na VA nakon terapije



ELM – očuvanost kontinuiteta spoljašnje granične membrane (ELM) pre primenjene terapije;
 VA-posle – vidna oštrina nakon primenjene terapije

Uticaj prisustva subretinalne tečnosti na poboljšanje vidne oštrine nakon sprovedene terapije je prikazan u tabeli broj 21. Ne postoji statistički značajna razlika u

poboljšanju vidne oštrine u zavisnosti od prisustva subretinalne tečnosti pre primenjene terapije ($t=0,107$, $p=0,915$).

Tabela br.21. Uticaj prisustva subretinalne tečnosti na VA nakon primenjene terapije

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum	t	p
				donja granica	gornja granica				
Prisutna	15	0,416667	0,2265161	0,291226	0,542107	0,0500	0,8000		
Odsutna	35	0,408371	0,2600812	0,319030	0,497712	0,0330	1,0000	0,107	0,915
Ukupno	50	0,410860	0,2482137	0,340318	0,481402	0,0330	1,0000		

Na osnovu dobijenih rezultata izvršena je univarijantna odnosno multivarijantna analiza podataka. Granična vrednost vidnih oštrina pre primenjene terapije je iznosila je 0,1, dok je granični korak poboljšanja iznosio 0,1 (1 red Snellen tablica). U svih pacijenata kod kojih je vrednost vidne oštrine bila za 0.1 veća ili jednaka smatralo se da je došlo do poboljšanja. Za pacijenate kod kojih je VA nakon terapije bila manja od 0.1 smatra se da nije došlo do poboljšanja. Rezultati su prikazani u tabeli br. 22.

Na statistički značajan doprinos poboljšanju vidne oštrine VA nakon primenjene terapije, a na osnovu zadatih graničnih parametara, u univarijantnoj analizi, ukazuje očuvanost kontinuiteta IS/OS kompleksa ($p=0,012$ i $p=0,032$) kao i očuvanost kontinuiteta ELM ($p=0,003$ i $p=0,018$).

Pacijenti sa očuvanim kontinuitetom IS/OS kompleksa u svim presecima imaju 9,5 puta ($OR=9,500$) veću šansu za poboljšanje VA nakon primenjene terapije u odnosu na pacijente gde kontinuitet IS/OS kompleksa nije uočljiv. Pacijenti sa očuvanim kontinuitetom IS/OS kompleksa u pojedinim presecima imaju 7 puta veću šansu ($OR=7,000$) za poboljšanje vidne oštrine nakon terapije u poređenju sa onima kod kojih IS/OS nije uočljiv.

Pacijenti sa očuvanim kontinuitetom spoljašnje granične membrane (ELM) u svim presecima imaju 34,5 puta ($OR=34,500$) veću šansu za poboljšanje vidne oštrine u odnosu na pacijente gde ELM nije uočljiv. Pacijenti sa očuvanim kontinuitetom ELM

u pojedinim presecima imaju 18 puta veću šansu (OR=18,000) za poboljšanje VA nakon terapije u odnosu na one kod kojih ELM nije uočljiv.

Tabela br 22. Univarijantna i multivarijantna analiza - VA 0,1

		p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
Subretinalna	Prisutna	0,145	3,391	0,655	17,556
tečnost	Odsutna		1,00 ^a		
U svim presecima		0,012	9,500	1,641	54,994
IS/OS	U pojedinim presecima	0,032	7,000	1,185	41,359
	Nije uočljivo		1,00 ^a		
U svim presecima		0,003	34,500	3,230	368,452
ELM	U pojedinim presecima	0,018	18,000	1,632	198,500
	Nije uočljivo		1,00 ^a		
CMT		0,250	0,997	0,993	1,002
VA pre	<0,2	0,129	1,00 ^a		
	>=0,2		2,667	0,753	9,450

^a Referentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Za graničnu vrednost vidnih oštrina od 0,05 pre primenjene terapije, odnosno koraka poboljšanja od 0,05 u univarijantnoj odnosno multivarijantnoj analzi dobijeni su rezultati prikazani u tabeli broj 23.

Na statistički značajan doprinos, u univarijantnoj analizi, pojavi poboljšanja VA na osnovu graničnog parametara od 0,05 ukazuje samo očuvanost kontinuiteta ELM (p=0,016) u svim presecima.

Pacijenti sa očuvanim kontinuitetom ELM u svim presecima imaju 10,67 puta (OR=10,667) veću šansu za poboljšanje VA u odnosu na one gde ELM nije uočljiv.

Parametri očuvanosti kontinuiteta IS/OS kompleksa i ELM statistički veoma značajno koreliraju (Spearman korelacija, $\rho=0,766$, p=0,0001) i ne mogu se istovremeno svrstati u multivarijantnu analizu

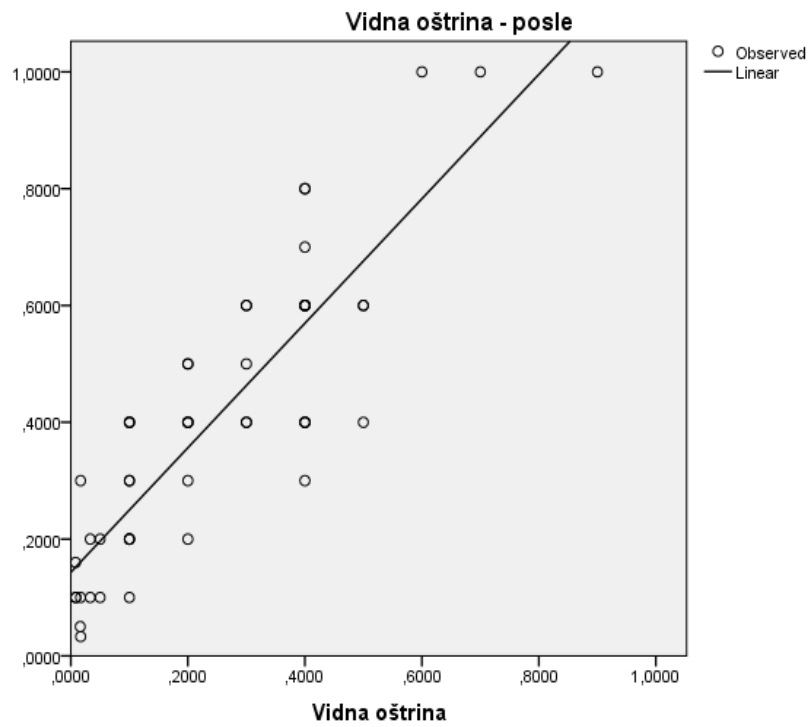
Tabela br. 23. Univarijantna i multivarijantna analiza - VA 0,05

		p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
Subretinalna tečnost	Prisutna	0,153	4,846	0,556	42,264
	Odsutna		1,00 ^a		
U svim presecima		0,067	5,333	0,891	31,918
IS/OS	U pojedinim presecima	0,133	4,000	0,657	24,369
	Nije uočljivo		1,00 ^a		
U svim presecima		0,016	10,667	1,566	72,662
ELM	U pojedinim presecima	0,078	5,778	0,819	40,760
	Nije uočljivo		1,00 ^a		
CMT		0,550	0,999	0,994	1,003
VA pre	<0,2		1,00 ^a		
	>=0,2	1,000	1,000	0,243	4,114

^a Referentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Pored statistički značajnog uticaja očuvanosti kontinuiteta IS/OS kompleksa i ELM na poboljšanje vrednosti vidnih oštrina nakon primenjene terapije, uočava se i pozitivna korelacija između vidnih oštrina pre i nakon terapije. Veće vrednosti vidne oštrine pre primenjene terapije rezultovale su boljom vidnom oštrinom nakon terapije (Pearsonova korelacija, $r=0,869$; $p=0,0001$), rezultati su prikazani na grafikonu broj 12.

Grafikon br.12. Odnos VA pre i nakon primenjene terapije



GRUPA B – kontrolna grupa

U grupi B je posmatrano 50 pacijenata (58 očiju) kod kojih je prethodno dijagnostikovani dijabetični makularni edem i koji su podvrgnuti terapijskim procedurama u cilju rezolucije makularnog edema. U svih pacijenata izvršena je analiza snimaka optičke koherentne tomografije i utvrđen uticaj pojedinačnih parametara: centralne debljine makularne regije, očuvanost integriteta spoljašnje granične membrane (ELM) i kontinuiteta IS/OS kompleksa, na vidnu oštrinu pacijenata.

Srednja vrednost centralne debljine makularne regije (CMT) iznosila je $253,72 \pm 75,29\mu\text{m}$, dok je srednja vrednost vidnih oštrina (VA) bila $0,6 \pm 0,29$. Rezultati su prikazani u tabeli broj 23. Odnos CMT i VA je prikazan na grafikonu broj 13. na kome se uočava negativna korelacija između vrednosti VA i CMT (Pearsonova korelacija, $r = -0,284$; $p = 0,031$).

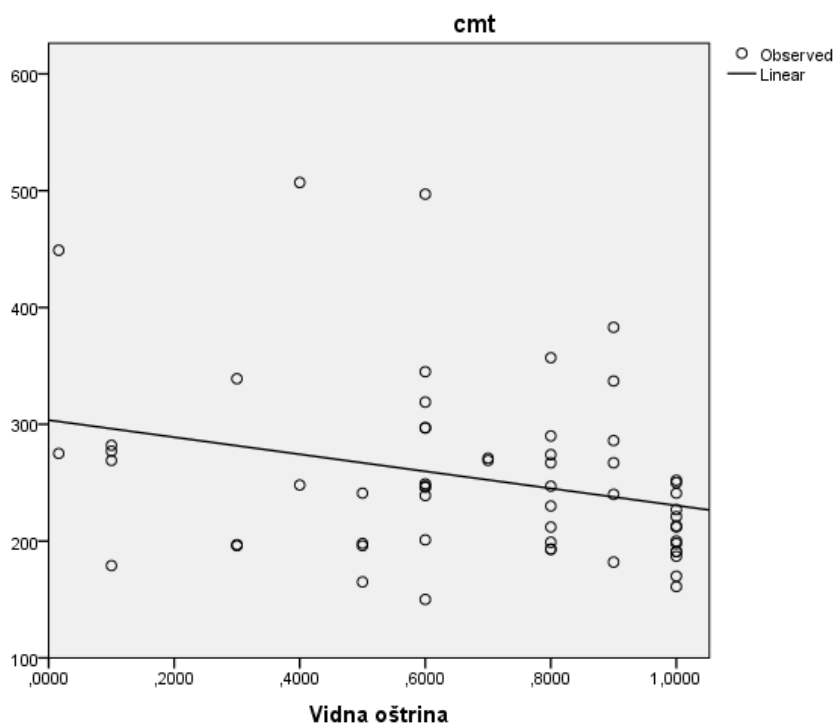
Tabela br. 24. Srednja vrednost CMT i VA

	N	Minimum	Maximum	Prosek	SD
CMT	58	150	507	253,72	75,268
VA	58	0,016	1,0	0,681586	0,2927800

CMT – centralna debljina makule; VA – vidna oštrina

Uticaj prisutstva subretinalne tečnosti na vidnu oštrinu pacijenata grupe B je prikazan u tabeli broj 25. Analizom podataka je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima vidnih oštrina u zavisnosti od prisustva subretinalne tečnosti ($t = 0,291$, $p = 0,772$).

Grafikon br.13. Odnos CMT i vidne oštine



CMT – centralna debljina makule:

Tabela br. 25. Prisustvo subretinalne tečnosti i odnos sa VA

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum	t	p
				donja granica	gronja granica				
Prisutna	3	0,633333	0,2516611	0,008172	1,258494	0,4000	0,9000		
Odsutna	55	0,684218	0,2966484	0,604023	0,764413	0,0160	1,0000	0,291	0,772
Ukupno	58	0,681586	0,2927800	0,604604	0,758569	0,0160	1,0000		

Odnos očuvanosti kontinuiteta IS/OS kompleksa i vidne oštine u pacijenata grupe B su prikazani u tabeli broj 26. i na grafikonu broj 14..

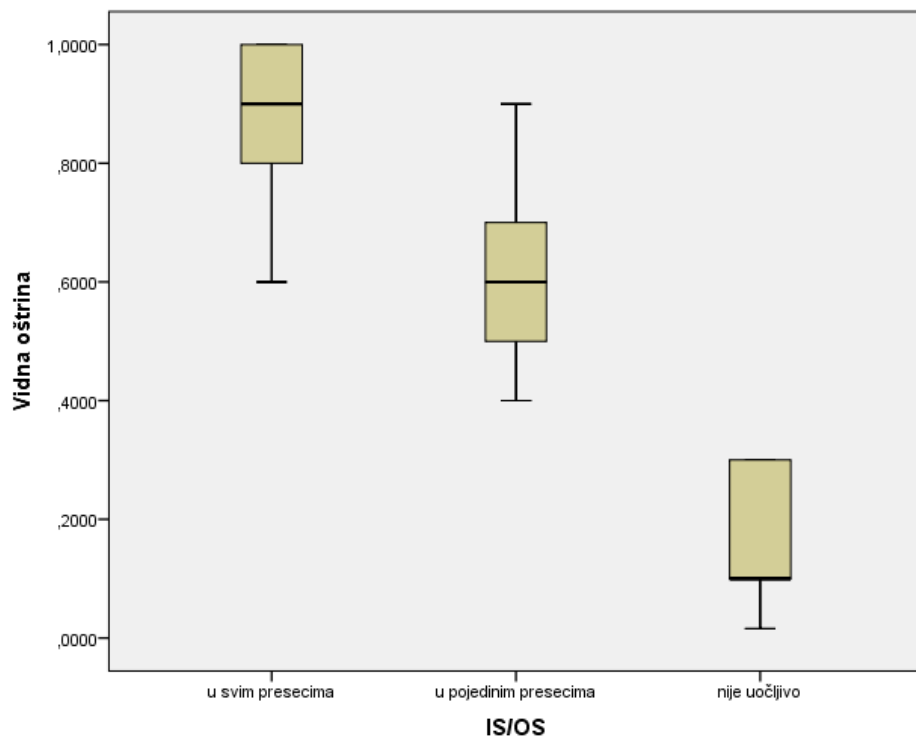
Tabela br. 26. Odnos kontinuiteta IS/OS kompleksa i VA

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum	F	p
				donja granica	gornja granica				
U svim presecima	29	0,889655	0,1318680	0,839495	0,939815	0,6	1,0		
U pojedinim presecima	20	0,620000	0,1436370	0,552776	0,687224	0,4	0,9	107,913	0,0001
Nije uočljivo	9	0,148000	0,1190462	0,056493	0,239507	0,016	0,3		
Ukupno	58	0,681586	0,2927800	0,604604	0,758569	0,016	1,0		

Postoji statistički veoma značajna razlika u vrednostima VA u odnosu na očuvanost kontinuiteta IS/OS kompleksa u grupi B (ANOVA, F=107,913, p=0,0001).

Tukey post hoc testom je utvrđeno da su vrednosti VA statistički značajno veće kod pacijenata sa očuvanim IS/OS kompleksom u svim presecima u poređenju sa pacijentima kod kojih je IS/OS kompleks očuvan samo u pojedinim presecima (p=0,0001) ili nije uočljiv (p=0,0001).

Grafikon br.14. Uticaj integriteta IS/OS kompleksa na VA



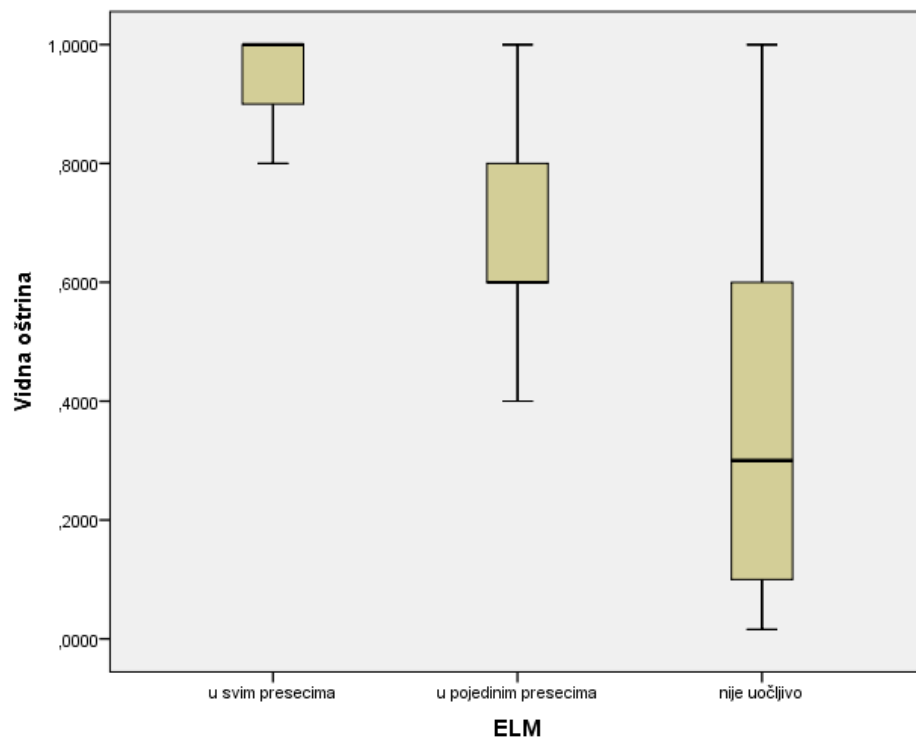
IS/OS očuvanost integriteta IS/OS kompleksa

Odnos očuvanosti kontinuiteta spoljašnje granične membrane (ELM) i vidne oštrine su prikazani u tabeli broj 27 i na grafikonu broj 15.

Tabela br.27. Odnos kontinuiteta ELM i VA

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum	F	p
				donja granica	gornja granica				
U svim presecima	17	0,929412	0,0848875	0,885767	0,973057	0,8	1,0		
U pojedinim presecima	25	0,696000	0,1903506	0,617427	0,774573	0,4	1,0	25,619	0,0001
Nije uočljivo	16	0,395750	0,3208970	0,224756	0,566744	0,016	1,0		
Ukupno	58	0,681586	0,2927800	0,604604	0,758569	0,016	1,0		

Grafikon br.15. Uticaj integriteta ELM na VA



ELM - očuvanost integriteta spoljašnje granične membrane;

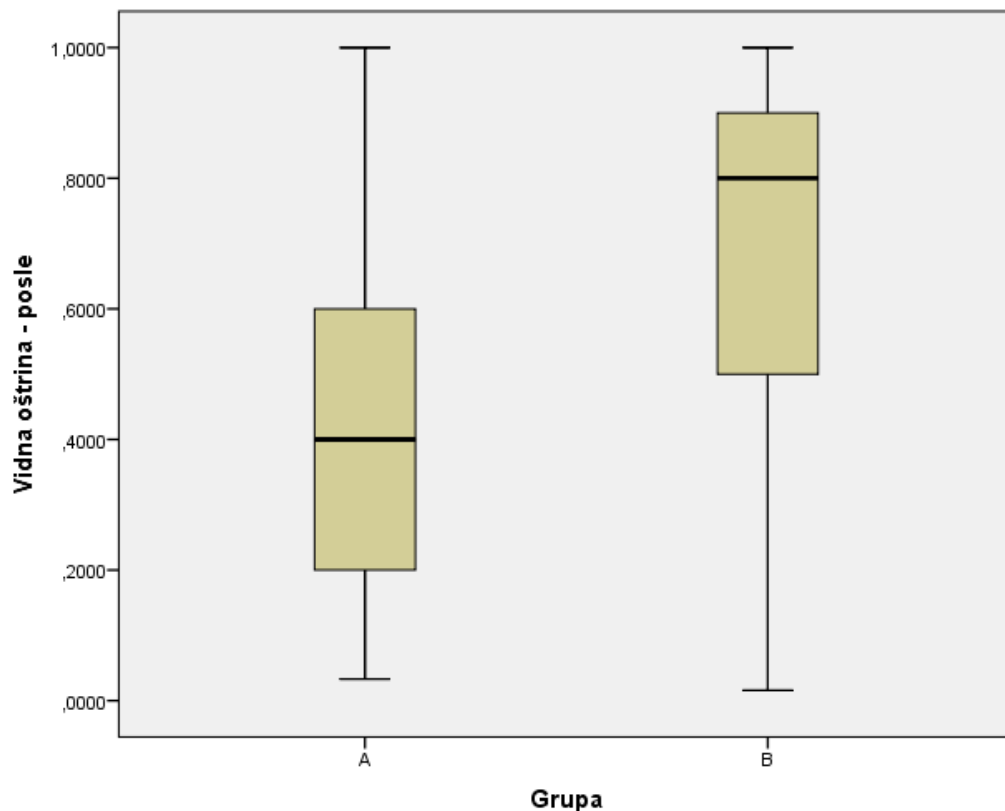
Postoji statistički značajna razlika u vrednostima VA u odnosu na kontinuitet ELM (ANOVA, $F=25,619$, $p=0,0001$)

Tukey post hoc testom je utvrđeno da su vrednosti VA statistički značajno veće u očima sa očuvanim kontinuitetom ELM u svim presecima u poređenju sa očuvanim kontinuitetom ELM u pojedinim presecima ($p=0,003$) i kada ELM nije uočljiv ($p=0,0001$).

KOMPARATIVNA ANALIZA GRUPE A I GRUPE B

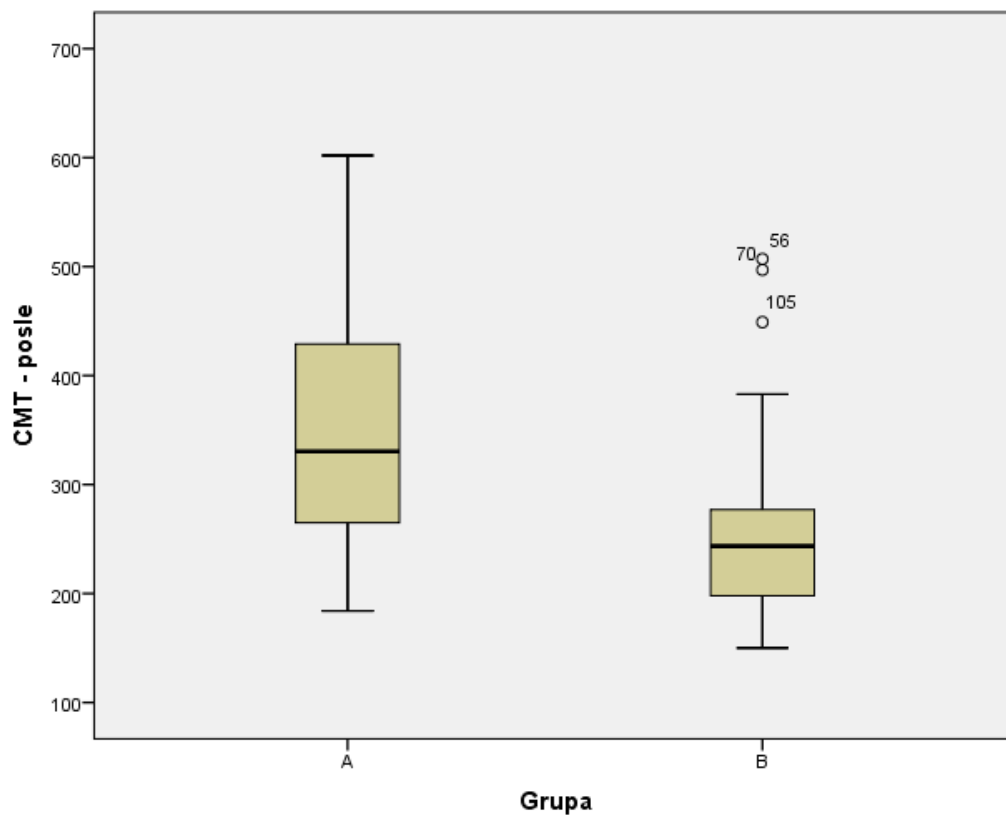
Srednja vrednost vidnih oštrina grupe A nakon sprovedene terapije iznosila je $0,41 \pm 0,25$, dok je srednja vrednost vidnih oštrina pacijenata grupe B iznosila $0,68 \pm 0,29$. Statistička obrada prikazuje statistički značajno veće vrednosti VA u pacijenata grupe B u poređenju sa pacijentima iz grupe A ($t=5,137$, $p=0,0001$). Rezultati su prikazani na grafikonu broj 16.

Grafikon br.16. Vrednosti VA grupe A nakon terapije i Grupe B



Srednja debljina centralne makularne regije (CMT) u pacijenata grupe A nakon sprovedene terapije iznosila je $343,68 \pm 99,00 \mu\text{m}$ i u poređenju sa vrednostima pacijenata grupe B koja je iznosila $253,72 \pm 75,27$ predstavlja statistički značajno veću vrednost ($t=5,355$, $p=0,0001$). Rezultati su prikazani na grafikonu broj 17.

Grafikon br.17. Vrednosti CMT grupe A nakon terapije i CMT grupe B



CMT - centralna debljina makule;

Prisustvo subretinalne tečnosti je bilo statistički značajno veće u pacijenata grupe A ($\chi^2 = 11,917$; $p=0,001$). Rezultati su prikazani u tabeli broj 28.

Tabela br.28. Prisustvo subretinalne tečnosti u grupi A i grupi B

	Grupa						χ^2	p	
	A		B		Ukupno				
	N	%	N	%	N	%			
Prisustvo subretinalne tečnosti	Prisutna	15	30,0%	3	5,2%	18	16,7%	11,917	0,001
	Odsutna	35	70,0%	55	94,8%	90	83,3%		
	Ukupno	50	100,0%	58	100,0%	108	100,0%		

Poređenjem očuvanosti kontinuiteta IS/OS kompleksa i spoljašnje granične membrane (ELM), se uočava da ne postoji statistički značajna razlika za dve posmatrane grupe ($p=0,730$ i $p=0,085$). Rezultati su prikazani u tabeli broj 29 i 30.

Tabela br.29. Kontinuitet IS/OS kompleksa u grupi A i grupi B

	Grupa						χ^2	p
	A		B		Ukupno			
	N	%	N	%	N	%		
Očuvan	41	82,0%	49	84,5%	90	83,3%		
IS/OS Narušen	9	18,0%	9	15,5%	18	16,7%	0,119	0,730
Ukupno	50	100,0%	58	100,0%	108	100,0%		

Tabela br.30. Kontinuitet ELM u grupi A i grupi B

	Grupa						χ^2	p
	A		B		Ukupno			
	N	%	N	%	N	%		
Očuvan	43	86,0%	42	72,4%	85	78,7%		
ELM Narušen	7	14,0%	16	27,6%	23	21,3%	2,957	0,085
Ukupno	50	100,0%	58	100,0%	108	100,0%		

6. DISKUSIJA

Dijabetesni makularni edem (DME) se javlja kao posledica šećerne bolesti i jedan je od vodećih uzroka gubitka centralne vidne oštine radno sposobne populacije kako u svetu tako i kod nas. S obzirom na to da je broj obolelih od šećerne bolesti u stalnom porastu, raste i incidenca mikrovaskularnih komplikacija – dijabetesne retinopatije (DR) i dijabetesnog makularnog edema (DME).

Dijabetesni makularni edem se može javiti samostalno ili u sklopu DR. Samostalno, DME može biti jedina manifestacija šećerne bolesti i razlog zbog koga se pacijenti prvi put javljaju lekaru, što ujedno i predstavlja jedan od čestih načina otkrivanja dijabetesa tip 2 u starijoj populaciji. Za razliku od samostalne manifestacije, u pacijenata kod kojih su znakovi DR već prisutni, studije potvrđuju korelaciju težine dijabetesne retinopatije i DME. Sa progresijom DR-a uočava se i povećanje učestalosti DME.

Naše istraživanje je obuhvatilo grupu od 100 pacijenata odnosno 108 očiju obolelih od dijabetes melilitusa tip II, sa nalazom neproliferativne dijabetesne retinopatije i dijabetesnog makularnog edema koji je zahtevao primenu terapije i pacijenta kod kojih je DME prethodno lečen. Pacijenti su podeljeni u dve grupe. Grupa A (50 očiju) koja predstavlja prospektivni deo studije i Grupa B (58 očiju) koja predstavlja retrospektivni deo studije.

Prospektivni deo studije (grupa A) su činili novootkriveni pacijenti kod kojih je na osnovu kliničkog nalaza i nalaza optičke koherentne tomografije dijaganostikovano dijabetesni makularni edem i indikovana farmakološka terapija (anti-VEGF) odnosno laserfotokoagulacija, a u cilju zaustavljanja patoloških procesa na retini, rezoluciji makularnog edema i sprečavanju daljeg gubitka vidne oštine.

Retrospektivni deo istraživanja (grupa B) su činili pacijenti koji su prethodno lečeni od DME primenom laserfotokoagulacije i farmakološke (anti-VEGF) terapije i kod kojih je analiziran odnos vidne oštine se nalazom optičke koherentne tomografije.

Osnovne demografske karakteristike ukazuju na homogenost ispitanika obe posmatrane grupe. Distribucija po polu je bila gotovo identična, 49% muškraca i 51% žena. Prosečna starost pacijenata iznosila je 64,83 godine, pacijenti grupe A su bili

stariji sa prosekom od 66,62 godine u poređenju sa pacijentima grupe B, 63,04 godine, ali starosna razlika nije bila statistički značajna.

Među najznačajnije faktore rizika za nastanak DME se ubrajaju: dužina trajanja šećerne bolesti, tip šećerne bolesti i vrednosti nivoa šećera u krvi odnosno glikemije što je potvrđeno brojnim rezultatima studija. Analiza dobijenih rezultata ukazuje da u našem istraživanju nije postojala statistički značajna razlika u faktorima rizika za obe posmatrane grupe pacijenata.

Prosečna dužina trajanja šećerne bolesti u našem istraživanju za obe grupe iznosila je 15,1 godinu. Dužina trajanja šećerne bolesti u grupi A bila je 14,56 godina dok je za grupu B iznosila 15,8 godina. Incidenca DME u zavisnosti od dužine trajanja šećerne bolesti za obe posmatrane grupe iznosila je 33% u pacijenata do 10 godina trajanja šećerne bolesti, 44% od 11-20 godina, i 23% kod pacijenata sa dužinom trajanja DM preko 20 godine. Prosečna vrednost glikemije obe grupe pacijenata iznosila je 8,2 mmol/l.

Terapija šećerne bolesti se takođe nije značajno razlikovala, izuzev kombinovane insulinske terapije i oralnih hipoglikemika koje je koristilo 10 pacijenata grupe B u poređenju sa jednim pacijentom grupe A.

Dobijeni rezultati ukazuju na homogenost posmatranih pacijenata u pogledu demografskih karakteristika, dužine trajanja dijabetesa i vrednostima glikemija. U našoj grupi ispitanika DME se javio u preko 70% pacijenata koji su bolovali od šećerne bolesti manje od 20 godina. Rezultati se značajno razlikuju u poređenju sa svetskim epidemiološkim studijama The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) i Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) koji objavljuju podatke o učestalosti DME od 25,4% i 13,9% nakon 25 godina trajanja šećerne bolesti (26,29). Povećana učestalost nastanka DME nam može ukazivati na lošu metaboličku kontrolu nivoa šećera u krvi, što delom i potvrđuje povećana prosečna vrednosti glikemije naših ispitanika koja je iznosila 8,2 mmol/l.

Dijabetesni makularni edem nastaje kao posledica akumulacije tečnosti u centralnoj retini i rezultat je poremećaja funkcije jedne ili obe hematoretinalne barijere. Povlačenje određene količine ekstracelularne tečnosti dovodi do poremećaja prostornog rasporeda „apex to apex“ retinalnih neurona. Rezultat narušene prostorne konformacije retinalnih neurona je gubitak vidne funkcije. Male količine tečnosti mogu dovesti do

povećanja retinalne debljine u celosti dok veće količine daju izgled cističnih šupljina odnosno cistoidnog makularnog edema (CME) (130).

Za potvrdu dijagnoze DME, nakon kompletnog kliničkog pregleda, najšire rasprostranjena metoda danas predstavlja optička koherentna tomografija (OCT). Zbog neinvazivnosti, visoke reproducibilnosti i mogućnosti uvida u morfološke karakteristike koje nam pruža OCT snimak - tomogram, OCT je preuzeo primat od fluoresceinske angiografije (FA) koja je se ranije koristila. Metode su međusobno komplementarne i ne isključuju jedna drugu. Za razliku od FA koja nam omogućava uvid u cirkulaciju retine i horoidee, optička koherentna tomografija pruža uvid u morfološke karakteristike retinalnih slojeva. FA i dalje zauzima značajno mesto u proceni statusa krvnih sudova odnosno stanja hematoretinalne barijere i dijagnozi i praćenju periferne ishemije retine.

Optička koherentna tomografija je danas primarna dijagnostička metoda za otkrivanje i praćenje toka bolesti makularnog predela. Metoda se zasniva na interferometriji svetlosnih zraka, na osnovu kojih se vrši rekonstrukcija slike pojedinačnih retinalnih slojeva. Pored kvalitativnog nalaza, OCT nam omogućava i kvantifikaciju makularnog edema koja se ogleda u numeričkim karakteristikama debljine makularne regije odnosno zapremnie cističnih prostora. Centralna debljina makule (CMT) se dobija automatskom segmentacijom pojedinih slojeva i softverskim izračunavanjem. CMT se izražava za 9 ETDRS polja, koja zapravo predstavljaju debljine pojedinačnih sektora makule u zavisnosti od udaljenosti od centra. (1mm, 3mm, 6mm). CMT se porcenjuje na osnovu normativne baze podataka, na osnovu kojih je utvrđeno da debljina do 250 μ m predstavlja normalnu debljinu makularne regije, dok su veće vrednosti rezultat patoloških procesa u makuli. (131,132)

Na osnovu nalaza optičke koherentne tomografije, dijabetesni makularni edem ima tri osnovne karakteristike: difuzni edem - odgovara sunderastom zadebljanju neuroretine, cistoidni edem i serozno odlubljenje neuroretine. Sunderasto zadebljanje makule na nalazu OCT tomograma najčešće odgovara početnim stadijumima DME, bilo da zahvata sam centar makule ili njene periferne delove. Sa progresijom i povećanjem dužine trajanja DME dolazi do formiranja tzv. cistoidnog makularnog edema. Nalaz OCT tomograma prikazuje cistične prostore niske reflektivnosti, koje podsećaju na prazne prostore unutar neuroretine. Cistični prostori nastaju kao rezultat propuštanja i sloma hematoretinalne barijere i ispunjeni su ekstracelularnom tečnošću. Lokalizacija

samih cista nam delom može ukazati i na dužinu trajanja DME. U početku ciste zahvataju spoljašnje slojeve neruroetine da bi se sa daljim napredovanjem bolesti ciste širile ka unutrašnjim i postepeno zahvatile celu debljinu neuroretine. U ranijim stadijumima cistoidnog edema makule, ciste su obično brojnije, manjih dimenzija sa jasnim međusobnim granicama koje čine intraretinalne septe. Napredovanjem bolesti dolazi do gubitka intraretinalnih septi i stvaraju se velike kavitacije odnosno šupljine koje se prostiru od unutrašnje granične membrane (ILM) do spoljašnje granične membrane (ELM), odnosno zahvataju sve slojeve neuroretine. Nalaz OCT-a u ovom stadijumu prikazuje najčešće pojedinačne velike ciste koje zahvataju sam centar makule sa svim slojevima neuroretine i predstavljaju poodmakili stadijum dijabetesnog makularnog edema. Subretinalna tečnost se može javiti u sklopu DME i odgovara seroznoj tečnosti nakupljenoj između neuroretine i retinalnog pigmentnog epitela u centru makule. Patogeneza nastanka subretinalne tečnosti u DME još uvek nije dovoljno razjašnjena (92,131,133–136).

U zavisnosti od lokalizacije, edem može zahvatiti sam centar makule tzv. „central involved“ ili može biti periferni. Lokalizacija samog edema igra značajnu ulogu u odabiru terapijske opcije lečenja. U tzv. „central involved“ DME, prva linija u terapijskom pristupu se primarno zasniva na farmakološkoj (anti-VEGF) terapiji, za razliku od perifernog tzv. „non central involved“ makularnog edema kod koga laserfotokoagulacija i dalje predstavlja zlatni terapijski standard. Prospektivni deo naše studije, grupa A, je obuhvatio 50 pacijenata (50 očiju) sa cistoidnim dijabetesnim makularnim edemom. U 48 očiju dijagnostikovano je tzv. „central involved“ DME dok u 2 oka DME nije zahvatio sam centar makule „non central involved“, odnosno fokalni dijabetesni makularni edem. Nakon kompletnog oftalmološkog pregleda i nalaza optičke koherentne tomografije indikovana je primena terapija.

Srednja vrednost vidnih oštrina pre primenjene terapije iznosila je $0,25 \pm 0,2$ dok je srednja vrednost debljine makularne regije (CMT) bila $474 \pm 140,67 \mu\text{m}$. U 15 očiju je pored nalaza cistoidnog dijabetesnog makularnog edema uočeno i prisustvo subretinalne tečnosti. Analiza dobijenih podataka pokazuje na prisustvo negativne korelacije vidne oštrine i CMT. Povećana debljina makularne regije rezultovala je smanjenjem vidne oštrine obolelih pacijenata.

Negativna korelacije CMT i VA može biti rezultat narušene prostorne organizacije fotoreceptora makule koja uzrokuje pad vidne oštine. Povećana količina intraretinalne tečnosti dovodi do poremećaja prenošenja električnog signala fotoreceptora do kore velikog mozga što za rezultat ima pad vidne oštine obolelih pacijenata. Literaturni navodi ukazuju i na postojanje različitih vrednosti CMT za identične vidne oštine pacijenata obolelih od DME. Ova činjenica nam ukazuje da se parametar CMT ne može izolovano posmatrati kao ekvivalet vidnoj oštini, odnosno na mogućnost postojanja i dodatnih faktora koji utiču na vidnu oštinu pacijenata obolelih od DME. (137–139)

Razvojem tehnologije i optičke koherentne tomografije omogućeno je dobijanje slike OCT tomograma visoke rezolucije i poprečnog preseka od svega 6 μ m. Rezultat je mogućnost dobijanja slike i uvida u pojedinačne slojeve i strukture neuroretine među kojima se u najznačajnijoj meri ističe vizuelizacija spoja unutrašnjeg i spoljašnjeg segmenta fotoreceptora – IS/OS kompleksa i spoljašnje granične membrane – ELM, kao faktora koji govore o funkcionalnom stanju fotoreceptora (140).

Procena stanja fotoreceptora u našoj studiji je izvršena na osnovu analiza snimaka optičke koherentne tomografije pre primenjene terapije u pacijenata grupe A. Analiza je obuhvatila identifikaciju i procenu očuvanosti kontinuiteta spoljašnje granične membrane - membrane *limitans externe* (ELM) i kontinuiteta spoja spoljašnjeg i unutrašnjeg segmenta fotoreceptora - IS/OS kompleksa. Prisutnost i kontinuitet su analizirani u svakom pojedinačnom snimku, koji se sastojao od 14 preseka sa centrom u makuli. Na osnovu dobijenih rezultata očuvanost kontinuiteta IS/OS kompleksa i ELM je podijeljena u 3 grupe: u potpunosti očuvan kontinuitet u svim presecima, očuvan kontinuitet u pojedinim presecima i pacijenti kod kojih se nije moglo identifikovati prisustvo kako IS/OS kompleksa tako i spoljašnje granične membrane.

Kontinuitet ELM u pacijenata grupe A pre primenjene terapije je bio očuvan u potpunosti u 27 očiju, u pojedinim presecima u 16 očiju, a nije mogao biti identifikovan u 7 očiju. Odnos kontinuiteta spoljašnje granične membrane i vidne oštine pacijenata pre primenjene terapije ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika u vidnim oštinama u odnosu na očuvanost kontinuiteta ELM ($F=2,081$, $p=0,136$). Kontinuitet spoja spoljašnjeg i unutrašnjeg segmenta fotoreceptora je bio očuvan u potpunosti u 23 oka, u pojedinim presecima u 18 očiju i nije mogao biti identifikovan ni u jednom

preseku u 9 očiju. Analizom podataka uočava se prisustvo pozitivne korelacije vidne oštine sa integritetom očuvanosti kontinuitet IS/OS kompleksa koja pokazuje statističku značajnost ($F=4,220$, $p=0,021$). Tukey post hoc testom je utvrđeno da su vrednosti vidnih oština pre primenjene terapije statistički značajno veće kod pacijenata sa očuvanim IS/OS kompleksom u svim presecima u odnosu na očuvan IS/OS kompleks u pojedinim presecima ($p=0,022$) i da ne postoji statistički značajna razlika između pacijenata kod kojih je kontinuitet IS/OS kompleksa očuvan u pojedinim presecima i onih kod kojih IS/OS kompleks nije uočljiv.

Nakon kompletnog oftalmološkog pregleda i analize nalaza optčke koherentne tomografije indicirana je primena terapije. U 48 očiju pacijenata grupe A je dijagnostikovano cistodini makularni edem koji zahvata sam centar makule tzv. „central involved“ i kod tih pacijenata je primarno primenjena farmakološka anti-VEGF terapija. U dva oka pacijenata grupe A primarno je dijagnostikovano fokalni makularni edem i na osnovu fluoresceinske angiografije je primenjena ciljana laser fotokoagulacija, kao primarna terapijska metoda. U 9 očiju nakon primarne anti-VEGF terapije uočeno je prisustvo rezidualnog makularnog edema sa izraženijim eksudativnim promenama na zadnjem polu i kod tih pacijenata je sprovedena dodatna laser fotokoagulacija. Pet od devet očiju kod kojih je bila dodata laser fotokoagulacija je imalo vidnu oštrinu pre primenjene terapije manju od 0,05, dok je vrednost CMT bila veća od $600\mu\text{m}$ i uočene su izražane eksudativne promene odnosno lipidni depoziti na zadnjem polu. U ovih pacijenata je primenjena panretinalna laser fotokoagulacija u cilju redukcije ishemije, a u 4 oka i dodatna sektorska laser fotokoagulacija makularnog predela, a na osnovu nalaza fluoresceinske angiografije

Anti-VEGF terapija je sprovedena intravitrealnom aplikacijom $0,0125\text{ml}$ ($0,625\text{mg}$) bevacizumaba (Avastin™) u sterilnim uslovima u operacionom bloku. Primenjene su 3 doze leka u razmaku od 4-6 nedelja nakon čega je izvršen kontrolni pregled. Intravitrealna aplikacija anti-VEGF lekova se vrši primenom terapijskih protokola. Zajednička karakteristika za sve protokole aplikacije leka, je primena tzv doze punjenja odnosno „loading dose“ koja se sastoji od 3 injekcije u razmaku od 4-6 nedelja. Smatra se da su tri doze neophodne za potpunu blokadu dejstva vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) nakon čega je moguće produžavati intervale aplikacije u zavisnosti od reakcije pacijenta na lek. Na osnovu ove činjenice su se razvili brojni

terapijski protokoli aplikacije koji imaju za cilj da smanje broj aplikovanih injekcija, a da se pri tom ne ugrozi terapijski efekat. Najčešće korišćen je tzv. PRN odnosno „pro re nata“ u kojem se nakon aplikacije tzv. doze punjenja, dalje re aplikacije leka vrše na osnovu nalaza OCT snimka, odnosno prisustva rezidualnog dijabetesnog makularnog edema ili egzacerbacije bolesti. DRRCR.net ukazuje na činjenicu da se odgovor na terapiju u smislu poboljšanja vidne oštrine nakon tri primenjene doze leka može smatrati prognostičkim faktorom u daljoj terapiji dijabetesnog makularnog edema (141). Vidne oštrine dobijene nakon 3 aplikacije leka predstavljaju maksimum vidnih oštrina dobijenih nakon dalje primene terapije tokom praćenja i lečenja pacijenata obolelih od DME. U našoj studiji završni kontrolni pregled u pacijenata grupe A, sa tzv. „central involved“ DME, a kod kojih su primenjene tri doze anti-VEGF terapije je izvršen nakon aplikacije treće doze leka, odnosno 3 meseca nakon početka terapije. (111,142,143)

Laserfotokoagulacija je primarno primenjena u 2 oka odnosno u 9 očiju kao dodatna terapija. Mehanizam delovanja laserfotokoagulacije nije u potpunosti razjašnjen. Efekat lasera se zasniva na promenama karakteristike hemato retinalne barijere. Neposredno nakon laserske terapije prisutna je dalja nestabilnost hemoretinalne barijere sa sledstvenom kasnijom reparacijom i stabilizacijom. Dalja nestabilnost hemoretinalne barijere se objašnjava inflamatornom reakcijom okolnog tkiva na toplotnu energiju. U daljem toku, ćelije vaskularnog endotela koje okružuju mesta laser pečata proliferišu prema mestu lezija zamenjujući koagulisane ćelije. Endotelne ćelije formiraju međućelijske čvrste veze unutar nekoliko nedjelja prilikom čega dolazi od ponovnog uspostavljanja hemoretinalne barijere. Na osnovu ovih činjenica kontrolni pregledi pacijenata u našem istraživanju, kod kojih je primenjena i laserfotokoagulacija su izvršeni 3 meseca nakon sprovedene laserfotokoagulacije (2,11).

Nakon sprovedene terapije u pacijenata grupe A uočava se statistički značajno povećanje vidne oštrine i statistički značajna redukcija makularnog edema odnosno sniženje vrednosti centralne debljine makule. Srednja vrednost vidnih oštrina iznosila je $0,41 \pm 0,25$ dok su srednje vrednosti CMT iznosile $343,68 \pm 99,03 \mu\text{m}$.

Poređenjem vrednosti centralne debljine makule pre sprovedene terapije sa vrednostima vidnih oštrina dobijenih nakon primenjene terapije uočava se negativna korelacija između ovih parametara. Veće vrednosti CMT pre terapije ograničavaju poboljšanje vidne funkcije nakon sprovedene terapije u pacijenata obolelih od DME.

($r=-0,393$; $p=0,005$). Međutim, za razliku od korelacije CMT i VA pre sprovedene terapije, koja je bila pozitivna, nakon sprovedene terapije se ne uočava statistički značajna korelacije između CMT i VA u pacijenata grupe A. Rezultati nam ukazuju na činjenicu da kod određenih pacijenata uprkos restituciji makularnog edema i uspostavljanja normalne strukture neruoretine ne dolazi do značajnijeg poboljšanja vidne oštine.

Brojni literaturni podaci ukazuju na korelacije vrednosti centralne debljine makule i vidne oštine (133,137,138,144) sa sledstvenim studijama i terapijskim opcijama koji služe za redukciju makularnog edema i poboljšanja vidne oštine (106,112,117,119,142,145,146).

Snimak optičke koherentne tomografije podseća na histološki isečak tkiva. Posmatranjem OCT snimaka, pogotovo kod pacijenta obolelih od cistoidnog dijabetesnog makularnog edema, kao histološkim isečkom, dobija se lažna slika o postojanju multiplih cističnih slojeva koje su delom odvojene retinalnom strukturom. Elektronska mikroskopija pak otkriva da se u najvećem broju slučajeva radi o pojedinačnim cističnim promenama kroz koje prolaze različite strukture od unutrašnje ka spoljašnjoj retini. Ove strukture se sastoje od Müllerovih ćelija sa aksonskim elementima i bioplarnih ćelija koje polaze od unutrašnjeg i pružaju se ka spoljašnjem pleksiformnom sloju (147). Empirijske studije su potvrdile da dva pleksiformna sloja zajedno sa spoljašnjom graničnom membranom (ELM) predstavljaju fizičku barijeru za protok tečnosti. Stoga akumulacija tečnosti se dešava u slojevima koji su oivičeni sa ova tri mesta rezistencije. U dijabetesnom makularnom edemu cistične promene mogu biti lokalizovane bilo između unutrašnjeg pleksiformnog (IPL) i spoljašnjeg pleksiformnog sloja (OPL) ili između spoljašnjeg pleksiformnog sloja (OPL) i spoljašnje granične membrane (ELM). Intraretinalna tečnost primarno lokalizovana između dva pleksiformna sloja (IPL i OPL) dovodi do poremećaja bipolarnih ćelija, njihovog pomeranja, poremećaja funkcije i gubitka. Ukoliko je pak primarna lokalizacija intraretinalne tečnosti između spoljašnjeg pleksiformnog sloja i spoljašnje granične membrane (OPL i ELM) poremećaji prvenstveno nastaju na nivou fotoreceptora (133,134).

S obzirom na to da bipolarne ćelije imaju fundamentalnu ulogu u procesu

prenosa signala između fotoreceptora i ganglijskih ćelija bilo koji poremećaj u nivou bipolarnih ćelija dovodi do promene u vidnoj funkciji.

Neuroretina predstavlja kompleksan matriks, a bipolarne ćelije su jedina veza između fotoreceptora i ganglijskih ćelija. Kao i bilo koji drugi biološki sistem i retina ima određenu sposobnost elasticiteta, te stoga sledstven ulazak određene količine tečnosti između pleksiformnih slojeva dovodi do celokupnog zadebljanja retine. Manja količina nakupljene tečnosti dovodi do difuznog zadebljanja, a kontinuitet bipolarnih ćelija može ostati očuvan. Ukoliko međutim uđe veća količina tečnosti i limiti elasticiteta retine se prekorače, dolazi do pucanja aksona bipolarnih ćelija i promena u procesu transdukcije signala. Što je retina više zadebljana aksoni se izdužuju i neki od njih pucaju što predstavlja jedan od mogućih mehanizama veze između debljine retine i vidne oštrine (130,148).

Ujedno ova činjenica može biti i razlog zbog koga u određenih pacijenata uprkos restituciji edema ne dolazi i do poboljšanja vidne funkcije, što nastaje kao rezultat promena u nivou bipolarnih ćelija.

Bipolarne ćelije čiji su aksoni bliži Milerovim (Müller) ćelijama imaju veću šansu za preživljavanje s obzirom na to da im glija daje veću snagu i manju mogućnost prostorne konformacije.

Nastavci fovelanih čepića imaju dužinu od oko 500 μ m i oni dozvoljavaju pomeranje bipolarnih ćelija do 500 μ m. Veća pomeranja kao posledica nagomilavanja tečnosti dovodi do poremećaja u konekciji a samim tim i pada VA. Ovakve anatomske karakteristike ukazuju da strukture promene koje nastaju 1mm od centra fovee mogu imati uticaj na prenos signala dobijenih u samoj fovei. U normalnoj retini na svako vlakno Milerovih (Müller) ćelija ide 34-68 okolnih bipolarnih neurona. U patološkim stanjima kao što je nakupljanje tečnosti može doći do pada broja Müllerovih ćelija ali takođe i do porasta dijametra preostalih na 15-20 μ m. S obzirom na to da Milerove (Müller) ćelije imaju ulogu u transportu jona ovo može biti važan korak u transdukciji signala. Povećanje debljine može dovesti do gubitka aksona i potencijalnog porasta broja bioplarnih ćelija na 97-128 po jednoj Milerovoj (Müller) ćeliji što za posledicu ima pad vidne oštrine.

Oporavak vidne oštrine nakon terapije, odnosno restitucije makularnog edema, može nastati kao rezultat delovanja više činilaca. Elminacija tečnosti iz spoljašnjih

slojeva retine, dovodi do promene u jonskom okruženju intracelularnog matriksa i na taj način povećava transdukciju signala, a samim tim i vidnu oštrinu. Izgubljeni neuroni se međutim ne mogu zameniti ali drenaža cističnih prostora smanjuje tenziju na preostale aksone, a samim tim i jonsko okruženje što dodatno doprinosi poboljšanju transdukcije elektirčnog signala fotoreceptora (130,148).

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da se različite vrednosti vidnih oštrina mogu javiti kod pacijenata sa istim intenzitetom DME, odnosno istim vrednostima CMT, što odgovara dobijenim rezultatima DRCR grupe. (138). U pacijenata grupe A pre primenjene terapije postojala je ststistički značajna negativna korelacija između vrednosti CMT i VA. Međutim, nakon primenjene terapije, uprkos činjenici da su vrednosti VA statistički značajno veće, a vrednosti CMT statistički značajno manje, gubi se statistički značajna korelacija između CMT i VA. Dobijeni rezultati ukazuju na postojanje samo umerene korelacije centralne debljine makule i vidne oštrine što nam ukazuje na postojanje i drugih faktora koji mogu imati uticaj na promenu vidne oštrine u pacijenata obolelih od DME nakon primenjene terapije.

Lokalizacija intraretinalne tečnosti u pacijanta sa DME pored uticaja na procese transdukcije električnog signala do II i III neurona vidnog puta, može imati i uticaj na poremećaj u funkcionisanju fotoreceptora. Spoljašnja granična membrana (ELM) se može posmatrati kao bazalna membrana fotoreceptora. Poremećaj u funkcionisanju ELM dovodi do promena u jonskom sastavu intraretinalne tečnosti što za posledicu može dovesti do promena na nivou fotoreceptora odnosno njihovog gubitka (149,150). Iz navedenog razloga uprkos restituciji makularnog edema moguće je da poboljšanje vidne oštrine bude ograničeno. Makularna ishemija (94,135,151,152) i subfovealni tvrdi eksudati (153) mogu takođe biti jedan od značajnih faktora u redukciji vidne oštrine uprkos rezolucije makularnog edema.

Analiza rezultata pacijenata grupe A nakon sprovedene terapije ukazuje na statistički veoma značajnu razliku u vrednostima vidnih oštrina nakon sprovedene terapije u odnosu na očuvanost integriteta ELM ($F=5,428$, $p=0,008$) Tukey post hoc testom je utvrđeno da su vrednosti vidnih oštrina statistički značajno veće u očima sa očuvanim kontinuitetom ELM u svim presecima u odnosu na pacijente kod kojih se nije mogla identifikovati spoljašnja granična membrana - ELM ($p=0,007$). Analiza očuvanosti kontinuiteta IS/OS kompleksa ukazuje na postojanje statistički značajne

razlike u vrednostima vidnih oštrina nakon primenjene terapije i u odnosu na očuvanost integriteta IS/OS kompleksa dobijenih analizom snimaka pre sprovedene terapije ($F=5,550$, $p=0,007$), a Tukey post hoc testom je utvrđeno da su vrednosti vidnih oštrina nakon primenjene terapije statistički značajno veće u pacijenata sa očuvanim IS/OS kompleksom dobijenim u svim preseccima OCT tomograma u odnosu na očuvanost integriteta IS/OS kompleksa u pojedinim preseccima ($p=0,049$) i statistički značajno veće u odnosu na pacijente kod kojih IS/OS kompleks nije mogao biti identifikovan ($p=0,012$).

Prisustvo subretinalne tečnosti nije imalo uticaj na poboljšanje vidne oštrine nakon primenjene terapije i ne postoji statistički značajna razlika u poboljšanju vidne oštrine u zavisnosti od prisustva subretinalne tečnosti. ($t=0,107$, $p=0,915$).

Analiza dobijenih podataka ukazuje na statistički značajan doprinos prediktora ELM i IS/OS kompleksa na poboljšanje vidne oštrine VA nakon primenjene terapije, u univarijantnoj analizi. Pacijenti sa očuvanim kontinuitetom IS/OS kompleksa u svim preseccima imaju 9,5 puta ($OR=9,500$) veću šansu za poboljšanje VA nakon terapije u odnosu na one pacijente gde kontinuitet IS/OS kompleksa nije uočljiv. Pacijenti sa očuvanim kontinuitetom IS/OS kompleksa u pojedinim preseccima imaju 7 puta veću šansu ($OR=7,000$) za poboljšanje vidne oštrine nakon terapije u poređenju sa onima kod kojih IS/OS kompleks nije uočljiv.

Posmatranjem integriteta spoljašnje granične membrane uočava se da pacijenti sa očuvanim kontinuitetom ELM u svim preseccima imaju 34,5 puta ($OR=34,500$) veću šansu za poboljšanje vidne oštrine u odnosu na pacijente gde ELM nije uočljiv, dok pacijenti sa očuvanim kontinuitetom ELM u pojedinim preseccima imaju 18 puta veću šansu ($OR=18,000$) za poboljšanje VA nakon terapije u odnosu na one kod kojih ELM nije uočljiv.

Vidna funkcija predstavlja izuzetno kompleksan proces koji uključuje prijem svetlosnog signala, njegovu konverziju u električni impuls i transdukciju do kore velikog mozga. Pojedinačni slojevi retine imaju važnu ulogu u svakom nivou vidne funkcije. Hipotetički neuroretinu možemo podeliti na dva sloja. Unutrašnja neuroretina koja je primarno zadužena za prenos svetlosnog signala preko II i III neurona vidnog puta do kore velikog mozga i spoljašnja neuroretina koju predstavljaju fotoreceptori i

koja je zadužena za prijem i konverziju svetlosnog signala u električni impuls. Vežu između ova dva sloja predstavlja spoljašnja granična membrana (ELM). Fotoreceptori i spoljašnja granična membrana se na OCT tomogramu vizualizuju u vidu dve tanke hiperreflektivne linije, a na osnovu čijeg integriteta se procenjuje njihova funkcija. Fotoreceptori su predstavljeni linijom koja odgovara spoju spoljašnjeg i unutrašnjeg segmenta fotoreceptora (IS/OS kompleks) dok spoljašnja granična membrana odgovara vezi između fotoreceptora i ćelija unutaršnje neuroretine. Gubitak integriteta spoljašnje granične membrane i spoja unutrašnjeg i spoljašnjeg segmenta fotoreceptora - IS/OS kompleksa odgovara poremećaju percepcije svetla, odnosno prenosu svetlosnog signala do drugog neurona vidnog puta i dovodi do gubitak vidne funkcije.

Rezultati našeg istraživanja u pacijenata grupe A ukazuju da se pored statistički značajnog uticaja očuvanosti kontinuiteta ELM i IS/OS kompleksa na povećanje vrednosti vidnih oštrina nakon primenjene terapije, uočava i pozitivna korelacija između vidnih oštrina pre i nakon terapije. Veće vrednosti vidne oštrine pre primenjene terapije rezultovale su boljom vidnom oštrinom nakon terapije ($r=0,869$; $p=0,0001$). Rezultati govore u prilog činjenici da vidna oštrina predstavlja kompleksan proces za koga je neophodna adekvatna očuvanost svih komponenti vidnog puta i da predstavlja parametar koji objedinjuje sve pojedinačne faktore koje merimo i ispituje. (154,155).

Spoljašnja granična membrana – ELM, ne predstavlja pravu membranu, ona zapravo odgovara mestu vezivanja okolnih fotoreceptora i Müllerovih ćelija. ELM se može posmatrati kao marker stanja fotoreceptora. U poređenju sa IS/OS kompleksom koji ispoljava fiziološke varijacije, spoljašnja granična membrana je konstantna i karakteriše je bolja reproducibilnost prilikom analize. Činjenica da ELM blokira prolazak makromolekula i da predstavlja transportnu barijeru ukazuje da poremećaji na nivou ELM mogu dovesti do promena u onkotskom pritisku, gradijentu proteina i sledstvenom pogoršanju funkcije fotoreceptora ili njihovoj degradaciji (156,157). Poremećaji na nivou ELM mogu nastati kao posledica fotoreceptorne degeneracije odnosno apoptoze čepića fovee ili mogu predstavljati samo dezorganizaciju veze između fotoreceptora i Müllerovih ćelija. Unutrašnji segment fotoreceptora (IS), koji učestvuje u građi membranskih proteina spoljašnjeg (OS) segmenta fotoreceptora, je lokalizovan sa spoljašnje strane ELM. Gubitak integriteta ELM, stoga može uzrokovati

ireverzibilno direktno oštećenje unutrašnjeg segmenta fotoreceptora što dovodi do gubitka vidne oštrine (158).

Retrospektivni deo studije gupu B, je činilo 50 pacijenata (58 očiju) lečenih od DME u periodu od 2013-2014. Godine. U poređenju sa prospektivnom grupom, u grupi B se uočava veći broj pacijenata sa laserfotokoagulacijom kao jedinom terapijskom metodom, koja je bila primenjena u 43 oka. Takođe, uočava se i veći broj pacijenata sa kombinovanom terapijom laserfotokoagulacije i farmakološke anti-VEGF terapije koja je primenjena u 14 očiju. Samo kod jednog pacijenta je primenjena isključivo farmakološka anti-VEGF terapija. Dobijeni rezultati ukazuju na činjenicu da laserfotokoagulacije i dalje zauzima značajno mesto u terapiji DME i da predstavlja efikasnu metodu lečenja koja sprečava pogoršanje i dalji gubitak vidne oštrine obolelih pacijenata. Srednja vrednost vidnih oštrina u kontrolnoj grupi pacijenata, grupi B je iznosila 0.6 ± 0.29 , dok je srednja vrednost CMT bila $253,72 \pm 75,29 \mu\text{m}$. Odnos VA sa CMT je bio negativan, veća debljina makularne regije je uzrokovala manju vidnu oštrinu u ovoj grupi pacijenata. Statistička analiza ukazuje na statistički značajno veće vrednosti vidnih oštrina kod pacijenata koji su imali očuvan integritet kako IS/OS kompleksa tako i ELM u poređenju sa pacijentima koji su imali očuvan integritet samo u pojedinim presecima ili kod kojih se procena integriteta nije mogla definisati. U 3 oka iz ove grupe uočeno je i prisustvo subretinalne tečnosti, ali ono nije imalo statistički značaj na vrednosti vidnih oštrina.

Prisustvo subretinalne tečnosti nije imalo statistički značajan uticaj na vidnu oštrinu u našoj studiji za obe posmatrane grupe. Dobijeni rezultati odgovaraju i rezultatima drugih studija. Alasil i saradnici ukazuju da prisustvo subretinalne tečnosti, uprkos činjenici da dovodi do porasta CMT-a, nema uticaj na vidnu oštrinu kod pacijenata obolelih od DME (13).

Poređenjem vrednosti CMT i VA obe grupe uočava se statistički značajna razlika između ovih parametara u posmatranim grupama. Srednja vrednost vidnih oštrina u pacijenata grupe B je statistički značajno veća ($p=0,0001$) u poređenju sa VA nakon terapije u pacijenata grupe A. Takođe centralna debljina makularne regije u pacijenata grupe B je statistički značajno manja ($p=0,0001$) u poređenju sa pacijentima grupe A. Bolje vidne oštrine, koje su praćene i nižim vrednostima CMT u pacijenata grupe B se mogu objasniti tipom dijabetesnog makularnog edema. Činjenica da se u 43

oka pacijenata grupe B terapijski izbor u lečenju DME svodio na izolovanu primenu laserfotokoagulacije, u poređenju sa samo 2 oka pacijenata grupe A, ukazuje da se tretirao fokalni DME ili početni difuzni oblici bez zahvatanja samog centra makule. Statistička značajnost nije bila prisutna poređenjem nalaza očuvanosti integriteta IS/OS kompleksa i spoljašnje granične membrane za obe posmatrane grupe ($p=0,730$ i $p=0,085$).

OCT je od skoro uvršten u rutinsku klinički metodu za procenu stanja makularne regije i omogućio nam je procenu morfoloških karaktteristika u DME. Costa i saradnici ističu uticaj dva hipereflektivna sloja u nivou spoljašnje retine, koja odgovaraju IS/OS kompleksu i ELM, opisuju ih kao tzv. „treću hemato-retinalnu barijeru“ i ističu značaj njene identifikacije u oštećenoj retini (159). Slične rezultate potvrđuju i Sandberg, Piccolino, Eandi i saradnici u očima sa pigmentnom retinopatijom, centralnom seroznom retinopatijom i retinalnom venskom okluzijom (160–162). Na osnovu ovih radova, dolazi se do zaključka da je očuvan integritet fotoreceptora dobijen nalazom optičke koherentene tomografije povezan sa boljom vidnom oštrinom u odnosu na stanja kada tzv. treću hemato-retinalnu barijeru“ ne možemo identifikovati, na šta ukazuju i naši rezultati.

Opšte prihvaćena činjenica je da smanjenje centralne debljine makule dovodi do poboljšanja vidne funkcije kod pacijenata obolelih od DME na šta delom ukazuju i rezultati naše studije (137,138,144,163,164).

U kliničkim uslovima, međutim uočavamo pacijente kod kojih dolazi samo do delimičnog poboljšanja uprkos činjenici da je makularni edem u potpunosti resorbovan. U pacijenata grupe A ova činjenica se ogleda u promeni odnosa korelacije CMT i VA pre i nakon terapije. Analiza dobijenih rezultata u pacijenata grupe A ukazuje i da vrednosti CMT pre primenjene terapije nemaju efekat na vrednosti vidnih oštrina nakon terapije u pacijenata kod kojih je integritet IS/OS kompleksa i ELM u potpunosti očuvan.

Naša studija ukazuje da integritet fotoreceptora koji je prikazan statusom IS/OS kompleksa i integritet spoljašnje granične membrane predstavljaju zanačajne predisponirajuće faktore vidne funkcije i da promene u nivou IS/OS kompleksa i ELM mogu dovesti do smanjenja vidne oštrine kod pacijenata obolelih od DME što se slaže sa rezultatima drugih istraživača (140,165–170)

Maheshwary i saradnici ukazuju da je procenat oštećenja IS/OS kompleksa jedini statistički značajan faktor koji utiče na vidnu oštrinu kod pacijenata obolelih od DME nakon primenjene terapije (12). Yohannan i saradnici ukazuju na činjenicu gubitka retinalne osetljivosti i vidne oštrine kod pacijenata obolelih od DME u zavisnosti od oštećenja spoja spoljašnjeg i unutrašnjeg segmenta fotoreceptora (171). Otani i saradnici ukazuju da je integritet IS/OS kompleksa i ELM dobijen nalazom OCT-a ima veću korelaciju sa vidnom oštrinom u poređenju sa vrednostima CMT kod pacijenata obolelih od DME što odgovara i rezultatima naše studije (170).

Gubitak vidne oštrine pacijenata obolelih od DME nastaje kao rezultat brojnih patoloških promena na različitim nivoima vidnog puta. Očekivanja pacijenata nakon sprovedene terapije veoma često nisu realna. Uprkos činjenici da u velikoj većini slučajeva, primena terapije dovodi do statističkih poboljšanja vidne oštrine obolelih, neretko njihova očekivanja nisu ispunjena. Analiza podataka u našem istraživanju u predikciji poboljšanja vidne oštrine i uticaju CMT na osnovu očuvanosti integriteta IS/OS kompleksa i ELM, u pacijenta grupe A vršena je sa graničnom vrednosti vidnih oštrina od 0,1 odnosno 1 red Snellen tablica, što se ujedno smatralo i poboljšanjem. Rezultati ukazuju na važnost očuvanosti integriteta tzv. „treće“ hemoretinalne barijere u poboljšanju vidne oštrine pacijenata sa DME nakon terapije. Uprkos činjenici da gubitak vidne oštrine u pacijenata sa DME može nastati kao rezultat disfunkcije kako u percepciji tako i u prenosu signala, na osnovu naših rezultata gubitak vidne oštrine nastaje primarno kao rezultat poremećene funkcije fotoreceptora. Kod pacijenta sa očuvanim kontinuitetom IS/OS kompleksa i ELM, bez obzira na vrednosti CMT pre terapije dolazi do značajnog poboljšanja vidne oštrine. Ovi rezultati mogu ukazati na činjenicu i da su promene u nivou bipolarnih i Müllerovih ćelija reverzibilne u slučajevima kada je ELM intaktna. Nasuprot tome, u pacijenata kod kojih je ova barijera narušena poboljšanja vidne oštrine su u značajnoj meri ograničena i zavisna od vrednosti CMT, što dodatno ukazuje na važnost ELM u homeostazi retine.

7. Zaključak

- Odnos vidnih oštrina sa centralnom debljinom makule prikazuje različite vrednosti vidnih oštrina za iste vrednosti centralne debljine makule;
- Rzulucija DME i redukcija centralne debljine makule ne dovodi obavezno i do poboljšanje vidne oštrine pacijenata obolelih od DME;
- Značajan uticaj na poboljšanje vidne oštrine, nakon primenjene terapije kod pacijenata obolelih od DME, ima očuvanost integritete ELM i IS/OS kompleksa evaluiranih na osnovu OCT snimka – tomograma pre primenjene terapije;
- Postoji pozitivna korelacije između poboljšanju vrednosti vidnih oštrina i očuvanosti integriteta ELM i IS/OS kompleksa pre primenjene terapije;
- Očuvanost integriteta ELM i IS/OS kompleksa u svim presecima na OCT tomogramu pre primenjene terapije u pacijenta sa DME se može smatrati pozitivnim prognostičkim faktorom u poboljšanju vidne oštrine nakon terapije;
- Izbor terapijske metode nema uticaj na poboljšanje vidne oštrine kod pacijenata sa očuvanim integritetom ELM i IS/OS kompleksa;
- Prisustvo subretinalne tečnosti nema statističku značajan uticaj na vidnu oštrinu pacijenata obolelih od DME;
- U pacijenata kod kojih je kontinuitet ELM i IS/OS kompleksa očuvan u svim pravcima vrednost CMT pre primenjene terapije nema uticaj na poboljšanje vidne funkcije nakon terapije;
- Vrednosti CMT pre primenjene terapije ograničavaju poboljšanje vidne oštrine nakon primenjene terapije u pacijenata sa narušenim kontinuitetom IS/OS kompleksa i ELM u pojedinim presecima ili kada kontinuitet nije moguće identifikovati;
- Vrednosti VA pre terapije utiču na poboljšanje vidne oštrine nakon terapije;

8. Literatura

1. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2012;336(13):1227–39.
2. Džinić V. Uticaj laserfotokoagulacije na vidnu oštrinu i očni pritisak kod obolelih od dijabetesne retinopatije. Magistarski rad. Medicinski fakultet Novi Sad; 2008.
3. Jousseaume AM, Smyth N, Niessen C. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol.* 2007;39:1–12.
4. Swanson EA, Izatt JA, Lin CP, Fujimoto JG, Schuman JS, Hee MR, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett.* 1993;18(21):1864.
5. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science (80-).* 1991;254(5035):1178–81.
6. Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, Ko T, Schuman JS, Kowalczyk A, et al. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2005;112(10):1734–46.
7. Džinić V, Oros A. Rezultati primene anti-VEGF-a u terapiji pacijenata obolelih od dijabetesne makulopatije. *Med danas.* 2012;11:163–7.
8. Džinić V. Clinical evaluation of anti-VEGF therapy in patients with residual diabetic macular edema after laser photocoagulation. In Milan: EURETINA; 2012. Available from: <http://www.euretina.org/abstracts.asp>
9. Džinić V. Bevacizumab (Avastin) in every day practice - one year experience. In London: EURETINA; 2011. Available from: <http://www.euretina.org/abstracts.asp>
10. Džinić V. Clinical evaluation of anti-VEGF therapy in patients with branch retinal vein occlusion (BRVO). In Hamburg: EURETINA; 2013. Available from: <http://www.euretina.org/abstracts.asp>
11. ETDRS. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(12):1796–806.
12. Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RMS, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.*

- 2010;150(1):63–7.
13. Alasil T, Keane PA, Updike JF, Dustin L, Ouyang Y, Walsh AC, et al. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(12):2379–86.
 14. Basic and Clinical Science Course. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008.
 15. Duane T. *Duane's Ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
 16. Yanoff M, Duker J, Augsburger J. *Ophthalmology*. St Louis: Mosby;2004.
 17. Pavlović S. Laserfotokoagulacija u lečenju lezija makularne regije. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Novi Sad; 1998.
 18. Ogden T. Basic Science and Inherited Retinal Disease. In: Ryan JS (eds.). *Retina*. St Louis: Mosby;1994.p1–907.
 19. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Surv Ophthalmol*. 2002;47 Suppl 2:S253–62.
 20. Lang G. *Ophthalmology*. Stuttgart:Thieme;2007.
 21. Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care*. 2003;26(3):917–32.
 22. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047–53.
 23. Babović S. Tok dijabetičke retinopatije nakon konvencionalne operacije katarakte. Magistarski rad. Medicinski fakultet Niš; 2008.
 24. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(1):122–35.
 25. Ciulla T, Amador A, Zinman B. Diabetic Retinopathy and Diabetic. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2653–64.
 26. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: The Twenty-five-Year Incidence of Macular Edema in Persons with Type 1 Diabetes. *Ophthalmology*.

- 2009;116(3):497–503.
27. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV. *Ophthalmology*. 1995;102(1):7–16.
 28. Romero-Aroca P. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2484–5.
 29. White NH, Sun W, Cleary P a, Tamborlane W V, Danis RP, Hainsworth DP, et al. Effect of Prior Intensive Therapy in Type 1 Diabetes on 10-Year Progression of Retinopathy in the DCCT / EDIC : Comparison of Adults and Adolescents. *Diabetes*. 2010;59(5):1244–53.
 30. Kempen JH, O’Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):552–63.
 31. Roy MS, Klein R, O’Colmain BJ, Klein BEK, Moss SE, Kempen JH. The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):546–51.
 32. Das A, McGuire PG, Ranganamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1375–94.
 33. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86.
 34. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(5):643–8.
 35. Group AS, Group AES, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(3):233–44.
 36. Benarous R, Sasongko MB, Qureshi S, Fenwick E, Dirani M, Wong TY, et al. Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(10):7464–9.
 37. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22.

- Arch Ophthalmol. 1996;114(9):1079–84.
38. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TME, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2007;370(9600):1687–97.
 39. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes*. 1997;46(11):1829–39.
 40. Kuo JZ, Wong TY, Rotter JI. Challenges in elucidating the genetics of diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(1):96–107.
 41. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2004;350(1):48–58.
 42. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(1):1–32.
 43. Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, Lieth E, Tarbell JM, Gardner TW. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. Penn State Retina Research Group. *Diabetes*. 1998;47(12):1953–9.
 44. Frank NR. Diabetic retinopathy. *Progress in retinal and eye research* 1995;14(2):361-392.
 45. del Zoppo GJ. The neurovascular unit in the setting of stroke. *J Intern Med*. 2010;267(2):156–71.
 46. Jackson GR, Scott IU, Quillen DA, Walter LE, Gardner TW. Inner retinal visual dysfunction is a sensitive marker of non-proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):699–703.
 47. Powell ED, Field RA. Diabetic retinopathy and rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1964;2(7349):17–8.
 48. Luttig GA, Cao J, McLeod DS. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. *Am J Pathol*. 1997;151(3):707–14.
 49. Adamis P. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol*. 2002;86(4):363–5.

50. Das A, Rangasamy S, McGuire P. Diabetic retinopathy and inflammation: Novel therapeutic targets. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012;19(1):52–9.
51. Klein BEK, Knudtson MD, Tsai MY, Klein R. The relation of markers of inflammation and endothelial dysfunction to the prevalence and progression of diabetic retinopathy: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1175–82.
52. Kaul K, Hodgkinson A, Tarr JM, Kohner EM, Chibber R. Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes? *Curr Diabetes Rev*. 2010;6(5):294–303.
53. Ozturk BT, Bozkurt B, Kerimoglu H, Okka M, Kamis U, Gunduz K. Effect of serum cytokines and VEGF levels on diabetic retinopathy and macular thickness. *Mol Vis*. 2009;15:1906–14.
54. Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP, Terzieva D. Serum inflammatory cytokines IL-1beta, IL-6, TNF-alpha and VEGF have influence on the development of diabetic retinopathy. *Folia Med (Plovdiv)*. 2011;53(2):44–50.
55. Suzuki Y, Nakazawa M, Suzuki K, Yamazaki H, Miyagawa Y. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol*. 2011;55(3):256–63.
56. Petrovič MG, Korošec P, Košnik M, Hawlina M. Association of preoperative vitreous IL-8 and VEGF levels with visual acuity after vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(8):e311–6.
57. Yoshimura T, Sonoda K, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One*. 2009;4(12):e8158.
58. Oh IK, Kim S-W, Oh J, Lee TS, Huh K. Inflammatory and angiogenic factors in the aqueous humor and the relationship to diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2010;35(12):1116–27.
59. Wakabayashi Y, Usui Y, Okunuki Y, Kezuka T, Takeuchi M, Goto H, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor with chemokines in the vitreous in diabetic retinopathy. *Retina*. 2010;30(2):339–44.
60. Schröder S, Palinski W, Schmid-Schönbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic

- retinopathy. *Am J Pathol.* 1991;139(1):81–100.
61. Muller WA. Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. *Trends Immunol.* 2003;24(6):327–34.
 62. Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, Kotajima N, Tamura J, Kobayashi I, et al. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *J Diabetes Complications.* 2001;15(5):257–9.
 63. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999;77(2):170–5.
 64. Recchia FM, Ruby AJ, Carvalho Recchia CA. Pars plana vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in the treatment of persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(3):447–54.
 65. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Shimizu E, Hori S. Relation of diabetic macular edema to cytokines and posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(3):321–7.
 66. Ghazi NG, Ciralsky JB, Shah SM, Campochiaro PA, Haller JA. Optical Coherence Tomography Findings in Persistent Diabetic Macular Edema: The Vitreomacular Interface. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(5):747–54.
 67. Mitchell P, Wong TY. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(3):505–13.
 68. Retinopathy D, Writing N. Vitrectomy Outcomes in Eyes with Diabetic Macular Edema and Vitreomacular Traction. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1087–93.e3.
 69. Basic and Clinical Science Course. Retina and Vitreous. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008.
 70. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1677–82.
 71. Treatment E, Retinopathy D. Effects of Aspirin Treatment on Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology.* 1991;98(5):757–65.
 72. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(5):470–90.
 73. Coscas G, Coscas F, Vismara S, Zourdani A, Li Calzi CI. Optical Coherence

- Tomography in Age-Related Macular Degeneration. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009.
74. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995;102(2):217–29.
 75. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(3):325–32.
 76. Chinn SR, Swanson EA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source. *Opt Lett*. 1997;22(5):340.
 77. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2002;7(3):457–63.
 78. Sikorski BL, Malukiewicz G, Stafiej J, Lesiewska-Junk H, Raczynska D. The diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy. *Mediators Inflamm*. 2013;2013.
 79. Brar M, Bartsch D-UG, Nigam N, Mojana F, Gomez L, Cheng L, et al. Colour versus grey-scale display of images on high-resolution spectral OCT. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(5):597–602.
 80. Giani A, Cigada M, Esmaili DD, Salvetti P, Luccarelli S, Marziani E, et al. Artifacts in automatic retinal segmentation using different optical coherence tomography instruments. *Retina*. 2010;30(4):607–16.
 81. Han IC, Jaffe GJ. Evaluation of artifacts associated with macular spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1177–89.
 82. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam K V. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis). *Am J Ophthalmol*. 2009;148(2):266–71.
 83. Pierro L, Giatsidis SM, Mantovani E, Gagliardi M. Macular thickness interoperator and intraoperator reproducibility in healthy eyes using 7 optical coherence tomography instruments. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(2):199–204.
 84. Song WK, Lee SC, Lee ES, Kim CY, Kim SS. Macular thickness variations with sex, age, and axial length in healthy subjects: a spectral domain-optical coherence

- tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(8):3913–8.
85. Patel N, Chowdhury H, Leung R, Sivaprasad S. Sensitivity and specificity of time-domain versus spectral-domain optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(5):208–12.
86. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia.* 2(1-2):9–25.
87. Pircher M, Götzinger E, Findl O, Michels S, Geitzenauer W, Leydolt C, et al. Human macula investigated in vivo with polarization-sensitive optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(12):5487–94.
88. Bandello F, Corcostegui B. Optical Coherence Tomography. In: Coscas G, Loewenstein A, Bandello F (eds.). *ESASO Course Series.* Basel: Karger; 2014.
89. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991;98(5 Suppl):786–806.
90. Koleva-Georgieva D, Sivkova N. Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol = Albr von Graefes Arch für Klin und Exp Ophthalmol.* 2009;247(11):1461–9.
91. Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP. Types of diabetic macular edema assessed by optical coherence tomography. *Folia Med (Plovdiv).* 50(3):30–8.
92. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(6):688–93.
93. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(4):520–6.
94. Faghihi H, Vahedi A, Riazi M, Harandi ZA, Tabatabaei A, Mansouri MR, et al. Vitrectomy for diffuse refractory diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *J Ophthalmic Vis Res.* 2007;2(1):52–7.
95. Patel JI, Hykin PG, Schadt M, Luong V, Fitzke F, Gregor ZJ. Pars plana

- vitrectomy for diabetic macular oedema: OCT and functional correlations. *Eye*. 2006;20(6):674–80.
96. Fong DS. Changing times for the management of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2002;47 Suppl 2:S238–45.
97. Frank RN. Systemic Therapies for Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2295–6.
98. Klein R. Prevention of visual loss from diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2002;47 Suppl 2:S246–52.
99. Johnson MW. Etiology and Treatment of Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(1):11–21.
100. Frank RN. Potential new medical therapies for diabetic retinopathy: protein kinase C inhibitors. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(5):693–8.
101. PKC-DMES Study Group. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(3):318–24.
102. Bhavsar AR, Torres K, Glassman AR, Jampol LM, Kinyoun JL. Evaluation of results 1 year following short-term use of ranibizumab for vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(7):889–90.
103. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Moromizato Y, Aiello LP, Ogura Y, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Am J Pathol*. 2000;156(5):1733–9.
104. Ozaki H, Hayashi H, Vinorez SA, Moromizato Y, Campochiaro PA, Oshima K. Intravitreal sustained release of VEGF causes retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the blood-retinal barrier in rabbits and primates. *Exp Eye Res*. 1997;64(4):505–17.
105. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(1):73–9.
106. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase iii randomized

- trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789–801.
107. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013–22.
108. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, Dombi T, Ice KS. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1107–18.
109. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Ferris FL, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2312–8.
110. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema (BOLT Study). 12-Month Data: Report 2. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1078–86.
111. Korobelnik JF, Do D V., Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247–54.
112. Heier JS, Bressler NM, Avery RL, Bakri SJ, Boyer DS, Brown DM, et al. Comparison of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema: Extrapolation of Data to Clinical Practice. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(1):95–9.
113. Wells JA, Glassman AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Baker CW, et al. Association of Baseline Visual Acuity and Retinal Thickness With 1-Year Efficacy of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(2):127–34.
114. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;
115. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al.

- Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064–77.
116. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904–14.
117. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):626–35.e2.
118. Thakur A, Kadam R, Kompella UB. Trabecular meshwork and lens partitioning of corticosteroids: implications for elevated intraocular pressure and cataracts. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(7):914–20.
119. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193–203.
120. Park YG, Kim EY, Roh YJ. Laser-based strategies to treat diabetic macular edema: History and new promising therapies. *J Ophthalmol*. 2014;2014:1-9.
121. Tso MO, Wallow IH, Elgin S. Experimental photocoagulation of the human retina. I. Correlation of physical, clinical, and pathologic data. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(6):1035–40.
122. Apple DJ, Goldberg MF, Wyhinny G. Histopathology and ultrastructure of the argon laser lesion in human retinal and choroidal vasculatures. *Am J Ophthalmol*. 1973;75(4):595–609.
123. Wilson DJ, Finkelstein D, Quigley HA, Green WR. Macular grid photocoagulation. An experimental study on the primate retina. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(1):100–5.
124. Framme C, Walter A, Prahs P, Regler R, Theisen-Kunde D, Alt C, et al. Structural changes of the retina after conventional laser photocoagulation and selective retina treatment (SRT) in spectral domain OCT. *Curr Eye Res*. 2009;34(7):568–79.
125. Gao X, Xing D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low

- power laser irradiation. *J Biomed Sci.* 2009;16:4.
126. Friberg TR, Karatza EC. The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology.* 1997;104(12):2030–8.
127. Luttrull JK, Musch DC, Mainster MA. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(1):74–80.
128. Venkatesh P, Ramanjulu R, Azad R, Vohra R, Garg S. Subthreshold micropulse diode laser and double frequency neodymium: YAG laser in treatment of diabetic macular edema: a prospective, randomized study using multifocal electroretinography. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(11):727–33.
129. Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y. Vitrectomy for cystoid macular oedema with attached posterior hyaloid membrane in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(1):12–4.
130. Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, McHugh D, Stanford MR, Marshall J. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(5):2741–8.
131. Bressler NM, Edwards AR, Antoszyk AN, Beck RW, Browning DJ, Ciardella AP, et al. Retinal Thickness on Stratus Optical Coherence Tomography in People with Diabetes and Minimal or No Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(5).
132. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Bressler NM, Bressler SB, Danis RP, et al. Optical Coherence Tomography Measurements and Analysis Methods in Optical Coherence Tomography Studies of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2008;115(8):1366–72.
133. Hee MR. Quantitative Assessment of Macular Edema With Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(8):1019.
134. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 1998;105(2):360–70.
135. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina.* 2002;22(6):759–67.
136. Gaucher D, Sebah C, Erginay A, Haouchine B, Tadayoni R, Gaudric A, et al.

- Optical Coherence Tomography Features During the Evolution of Serous Retinal Detachment in Patients with Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(2).
137. Larsson J, Zhu M, Sutter F, Gillies MC. Relation between reduction of foveal thickness and visual acuity in diabetic macular edema treated with intravitreal triamcinolone. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(5):802–6.
138. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Relationship between Optical Coherence Tomography-Measured Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2007;114(3):525–36.
139. Soheilian M, Ramezani A, Yaseri M, Mirdehghan SA, Obudi A, Bijanzadeh B. Initial Macular Thickness and Response To Treatment in Diabetic Macular Edema. *Retin J Retin Vitre Dis.* 2011;31(8):1564–73.
140. Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Horii T, Yoshimura N. Association of pathomorphology, photoreceptor status, and retinal thickness with visual acuity in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(2):310–7.
141. Harrison L. First three injections predict success of anti-VEGFs in diabetic macular edema. 2016 [cited 2016 May 2]; Available from: <http://ophthalmologytimes.modernmedicine.com/ophthalmologytimes/news/first-three-injections-predict-success-anti-vegfs-diabetic-macular-edema>
142. Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, Basu K, Ehrlich JS. Outcomes with as-needed ranibizumab after initial monthly therapy: Long-term outcomes of the phase III RIDE and RISE trials. *Ophthalmology.* 2015;122(12):2504–13.
143. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):615–25.
144. Nussenblatt RB, Kaufman SC, Palestine AG, Davis MD, Ferris FL. Macular thickening and visual acuity. *Ophthalmology.* 1987;94(9):1134–9.
145. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology.* 2015;122(10):2044–52.
146. Bandello F, Lang GE. Ranibizumab leading the anti-VEGF evolution. 2014;

147. Gass JD. Müller cell cone, an overlooked part of the anatomy of the fovea centralis: hypotheses concerning its role in the pathogenesis of macular hole and foveomacular retinoschisis. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(6):821–3.
148. Biedermann B, Skatchkov SN, Brunk I, Bringmann A, Pannicke T, Bernstein HG, et al. Spermine/spermidine is expressed by retinal glial (Müller) cells and controls distinct K⁺ channels of their membrane. *Glia.* 1998 Jul;23(3):209–20.
149. Otani T, Kishi S. A controlled study of vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(2):214–9.
150. Shah SP, Patel M, Thomas D, Aldington S, Laidlaw DAH. Factors predicting outcome of vitrectomy for diabetic macular oedema: results of a prospective study. *Br J Ophthalmol.* 2006 Jan;90(1):33–6.
151. Klein R, Klein BE, Moss SE, Linton KL. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology.* 1992;99(1):58–62.
152. Jahn CE, Töpfner von Schutz K, Richter J, Boller J, Kron M. Improvement of visual acuity in eyes with diabetic macular edema after treatment with pars plana vitrectomy. *Ophthalmol J Int d'ophtalmologie Int J Ophthalmol Zeitschrift für Augenheilkd.* 2004;218(6):378–84.
153. Otani T, Kishi S. Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(1):50–4.
154. Yamaike N, Tsujikawa A, Ota M, Sakamoto A, Kotera Y, Kita M, et al. Three-dimensional Imaging of Cystoid Macular Edema in Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology.* 2008;115(2).
155. Murakami T, Tsujikawa A, Ohta M, Miyamoto K, Kita M, Watanabe D, et al. Photoreceptor Status After Resolved Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion Treated With Tissue Plasminogen Activator. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(1):171–3.
156. Marmor MF. Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema. *Doc Ophthalmol.* 1999;97(3-4):239–49.
157. Bunt-Milam AH, Saari JC, Klock IB, Garwin GG. Zonulae adherentes pore size in the external limiting membrane of the rabbit retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985;26(10):1377–80.

158. Wallow IH, Danis RP, Bindley C, Neider M. Cystoid macular degeneration in experimental branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1988;95(10):1371–9.
159. Costa RA, Calucci D, Skaf M, Cardillo JA, Castro JC, Melo LA, et al. Optical coherence tomography 3: Automatic delineation of the outer neural retinal boundary and its influence on retinal thickness measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(7):2399–406.
160. Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, Berson EL. The association between visual acuity and central retinal thickness in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(9):3349–54.
161. Eandi CM, Chung JE, Cardillo-Piccolino F, Spaide RF. Optical coherence tomography in unilateral resolved central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2005;25(4):417–21.
162. Piccolino FC, de la Longrais RR, Ravera G, Eandi CM, Ventre L, Abdollahi A, et al. The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(1):87–99.
163. Gibran SK, Khan K, Jungkim S, Cleary PE. Optical Coherence Tomographic Pattern May Predict Visual Outcome after Intravitreal Triamcinolone for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2007;114(5):890–4.
164. Browning DJ, Apte RS, Bressler SB, Chalam K V, Danis RP, Davis MD, et al. Association of the extent of diabetic macular edema as assessed by optical coherence tomography with visual acuity and retinal outcome variables. *Retina*. 2009;29(3):300–5.
165. Benitez-Herreros J, Lopez-Guajardo L, Camara-Gonzalez C, Vazquez-Blanco M, Castro-Rebollo M. Association between macular perfusion and photoreceptor layer status in diabetic macular edema. *Retina*. 2015;35(2):288–93.
166. Nishijima K, Murakami T, Hirashima T, Uji A, Akagi T, Horii T, et al. Hyperreflective foci in outer retina predictive of photoreceptor damage and poor vision after vitrectomy for diabetic macular edema. *Retina*. 2014;34(4):732–40.
167. Al Faran A, Mousa A, Al Shamsi H, Al Gaeed A, Ghazi NG. Spectral domain optical coherence tomography predictors of visual outcome in diabetic cystoid macular edema after bevacizumab injection. *Retina*. 2014;34(6):1208–15.

168. Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(4):710–7.e1.
169. Forooghian F, Stetson PF, Meyer SA, Chew EY, Wong WT, Cukras C, et al. Relationship Between Photoreceptor Outer Segment Length and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Retina.* 2010;30(1):63–70.
170. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina.* 2010;30:774–80.
171. Yohannan J, Bittencourt M, Sepah YJ, Hatef E, Sophie R, Moradi A, et al. Association of retinal sensitivity to integrity of photoreceptor inner/outer segment junction in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2013;120(6):1254–61.

9. Prilozi

9.1. Prilog 1: Lista skraćenica

DM – Dijabetes mellitus
DR – Dijabetesna retinopatija
DME – Dijabetesni makularni edem
ICG – Indocijanid green angiografija
FAF – Fundus autofluorescencija
OCT – Optička koherentna tomografija
LFK – Laserfotokoagulacija
VEGF – Vaskularni endotelni faktor rasta
CMT – Centralna debljina makule
ELM – Spoljašnja granična membrana
ILM – Unutrašnja granična membrana
RPE – Retinalni pigmentni epitel
IZDM – Insulin zavisni dijabetes
IZNDM – Insulin nezavisni dijabetes
TNF – Tumor nekrotični faktor
IL – Interleukini
MMps – Matriksne metaloproteinaze
HRB – Hematoretinalna barijera
ROS – Reaktivna kiseonična jedinjenja
BM – Bazalna membrana
AGE – Završni produkti glikacije
ICAM – Intracelularni adhezioni molekul
MCP – Monocitni hemoktantni protein
PKC – Priotein kinaza C
VECAM – Vaskularni endotelni adhezioni molekul
CRP – C reaktivni protein
HbA1c – Glikolizirani hemoglobin
PDGF – Trombocitni faktor rasta

PVD – Odlubljenje zadnje strane staklastog tela
NVD – Neovaskularizacija diska
NVE – Neovaskularizacija periferne retine
IRMA – Intraretinalne mikrovaskularne abnormalnosti
NFL – Sloj nervnih vlakana
GCL – Sloj ganglijskih ćelija
IPL – Unutrašnji pleksiformni sloj
INL – Unutrašnji nuklearni sloj
OPL – Spoljašnji pleksiformni sloj
ONL – Spoljašnji nuklearni sloj
IS – Unutrašnji segment fotoreceptora
OS – Spoljašnji segment fotoreceptora
Choroid – horioidea
SRT – subretinalna tečnost
ERM – epiretinalna membrana