

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dijana S. Risimi

**UTICAJ INTRAVITREALNE TERAPIJE
INHIBITORIMA ANGIOGENZE
NA FUNKCIONALNI I
MORFOLOŠKI NALAZ KOD
VLAŽNE FORME
SENILNE DEGENERACIJE MAKULE**

doktorska disertacija

Beograd, 2015.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE**

Dijana S. Risimi

**INFLUENCE OF INTRAVITREAL
TREATMENT WITH ANGIOGENESIS
INHIBITORS
ON FUNCTIONAL AND
MORPHOLOGICAL FINDINGS
IN THE WET FORM OF
AGE-RELATED MACULAR
DEGENERATION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2015.

MENTOR:

Prof. dr Svetisav Milenkovi , redovni profesor na katedri oftalmologije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR:

Prof. dr Milica Postran, redovni profesor na katedri farmakologije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

LANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Milenko Stojkovi** , redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. **Prof. dr Milka Mavija**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Banja Luci
3. **Doc. dr Vesna Jakši** , docent Medicinskog fakulteteta u Beogradu

DATUM ODBRANE: _____

Najveća radost oveku koji razmišlja je istraživanje i tiho poštovanje prema neistraženom.
(Johann Wolfgang Goethe)

Zahvaljujem se svima koji su bili uz mene i pomogli mi u ovom istraživanju:

Profesoru Svetislavu Milenkoviću, mentoru ovog rada, mom prijatelju i učitelju, dugujem ogromnu zahvalnost za nesebičnu pomoć i stalnu podršku koje mi je pružao od početka mog bavljenja oftalmologijom, kao i pri izboru teme i izradi ovog rada. Svakodnevna saradnja sa njim za mene je predstavljala istinsku privilegiju ne samo učenju oftalmologije, već i toga kakav lekar, učitelj i ovek treba biti.

Profesorki Milici Prostran iskreno zahvaljujem na prijateljskim i stručnim savetima koje mi je davana sve vreme tokom trajanja ovog istraživanja i izrade rada.

Profesoru Milenku Stojkoviću i Prof. Ivanu Stefanoviću, zahvaljujem se na svoj podršci, inicijativi, i razumevanju koju su mi pružili pri uvođenju terapije bevacizumabom u oftalmologiju, kao potpuno nove, revolucionarne terapije.

Profesorki Maviji i docentkinji Jakšić, zahvaljujem na svim prijateljskim sugestijama i podršci.

Mojim prijateljima, *Dejanu Nikoliću*, *Milanu Gajiću*, *Saši Kozlici* i *Momi Mirtoviću* hvala na pomoći u realizaciji ovog rada.

Izlanovima mog odeljenja, načelu sa gl. sestrom Jasminom Šukalj-Ivanović, zahvaljujem se na svoj nesebičnoj pomoći i timskom radu i saradnji, bez čega sprovođenje ovog kliničkog istraživanja ne bi bilo moguće.

Mom bratu, *Dejanu*, hvala za sve savete i pomoći u izradi ovog rada, kao i velikoj podršci koju mi pruža.

Mojoj Anđeli, Aleksandru i Milanu hvala za ogromno razumevanje i ljubav koju mi pružaju. Oni su uvek moja inspiracija.

Na kraju, najveću zahvalnost dugujem *mojim rodieljima*. Njihova bezrezervna ljubav, pomoći, podrška i podsticaj su nešto od neprocenjive vrednosti. Zahvalnost je najmanje što im dugujem.

Mojim roditeljima, Slavku i Jeleni,

Za sve ono što su mi pružili i emu su me nau ili...

UTICAJ INTRAVITREALNE TERAPIJE INHIBITORIMA ANGIOGENZE NA FUNKCIONALNI I MORFOLOŠKI NALAZ KOD VLAŽNE FORME SENILNE DEGENERACIJE MAKULE

Dijana S. Risimi

REZIME

Uvod: Senilna degeneracija makule (SDM) je vode i uzrok ozbiljnog, trajnog ošte enja vida kod ljudi preko pedeset godina života. To je stanje kod koga primarno dolazi do ošte enja fotoreceptora makule. Subretinalna ili horoidalna neovaskularizacija je patološki supstrat za formiranje neovaskularne membrane (SNM) kod vlažne forme senilne degeneracije makule (nSDM). U patogenezi ove membrane zna ajnu ulogu, ako ne i klju nu, ima angiogenetski faktor, tzv. vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), koji je odgovoran za pove anje vaskularnog permeabiliteta i stimulaciju neovaskularizacije. Zato je jedna od mogu ih strategija prevencije i tretmana subretinalne neovaskularne membrane inhibicija VEGF i smanjenje vaskularnog permeabiliteta.

Cilj: je da se utvrditi efikasnost i bezbednost intravitrealne primene leka iz grupe inhibitora VEGF, bevacizumaba u dozi od 1,25 mg (0,1mL) u terapiji nSDM, kao i da li intravitrealna primena ovog leka po PRN protokolu (pro-re-nata, ili po potrebi), uti e na promenu vidne oštine (poboljšanje/stabilizacija/pogoršanje) i veli inu SNM merene opti kom koherentnom tomografijom (OCT) u periodu pra enja od 44 ± 4 nedelje. Cilj ovog istraživanja je i da se utvrdi eventualni prognosti ki zna aj vidne oštine i vrste SNM ustanovljene fluoresceinskom angiografijom (FA) i OCT-om na krajnji ishod terapije. Tako e, jedan od ciljeva je i da se utvrde mogu i lokalni i sistemski neželjeni efekti intravitrealno aplikovanog bevacizumaba i njegov potencijalni efekat na promenu u vrednostima sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska, s obzirom da se lek primenjuje "off label".

Metodologija: U retrospektivnu klini ku komparativnu studiju uklju eno je 92 pacijenta sa dijagnozom nSDM. Dijagnoza nSDM je ustanovljena klini kim pregledom, a potvr ena FA i OCT-om. Kriterijum uklju enja bio je postojanje SNM ta no definisanog tipa (klasi na,

minimalno klasi na ili okultna). Svi pacijenti su bili informisani o eksperimentalnom karakteru studije, samom leku i njegovoj primeni “off label”, tako da su pre primene leka dobili da pro itaju i potpišu informisani pristanak za le enje bevacizumabom. Intravitrealna aplikacija bevacizumaba u dozi od 1,25 mg je sprovedena u sterilnim uslovima, hirurškoj sali. Bevacizumab je intravitrealno aplikovan i prvoj grupi ispitanika (vidna oštrina po Snellen-u veća od 0,1) i drugoj grupi ispitanika (vidna oštrina po Snellen-u 0,1 i manje). Na sledećoj kontroli, 4-6 nedelje od primene leka pacijentima je proveravana vidna oštrina i račun je kontrolni OCT. Svi rezultati su notirani u specijalne obrazce za kasniju obradu. Takođe su detaljno praćene i beležene eventualne komplikacije usled primene leka. Posebno je praćen i beležen arterijski krvni pritisak (TA), pre primene leka, a zatim odmah nakon intravitrealne aplikacije bevacizumaba (5-10min od aplikacije leka), zatim nakon jednog sata i na svakoj sledećoj kontroli, drugog dana, sedmog dana i nakon 4-6 nedelja.

Rezultati: Intarvitrealna primena bevacizumaba u dozi od 1,25 mg po PRN protokolu dovodi do značajnog poboljšanja najbolje korigovane vidne oštine (BCVA) i kod grupe ispitanika sa BCVA manjom i jednakom 0,1 po Snellen-u i kod ispitanika koji su imali BCVA veću od 0,1 po Snellen-u ($p < 0,001$), ali je vidna oštrina na poslednjem merenju bila značajno veća kod ispitanika koji su imali po etnu BCVA veću od 0,1 po Snellenu ($p < 0,05$). Na oku koje nije bilo leđeno bevacizumabom, prosečna BCVA je ostala nepromenjena ($p > 0,05$). Kod najvećeg broja ispitanika (85%) terapija bevacizumabom je imala pozitivan uticaj na BCVA, tj. došlo je do njenog očuvanja ili poboljšanja.

Na oku u kojem je intravitrealno ubrizgavanje bevacizumab postojala je visoko statistički značajna razlika u srednjim vrednostima centralne debljine makule (CDM) pre i nakon terapije bevacizumabom ($p < 0,001$), dok se na oku na kome nije primenjivana terapija te vrednosti nisu značajno statistički menjale ($p = 0,289$). Razlika u srednjim vrednostima srednje debljine makule (SDR) na oku na kome nije primenjivana terapija je i pre primene i nakon terapije bevacizumabom bila statistički značajna ($p < 0,001$), ali je ta razlika na poslednjoj kontroli bila manja ($p < 0,004$).

U grupi bolesnika sa okultnim tipom SNM došlo je do poboljšanja BCVA nakon intravitrealne terapije bevacizumabom, ali nije dobijena statistički značajna razlika između vrednosti BCVA pre terapije bevacizumabom i na poslednjoj kontroli ($p = 0,999$). Došlo je do

zna ajnog poveanja vrednosti BCVA u grupama sa minimalno klasi nom.($p=0,014$) (za prose no oko dva reda na optotipu) i klasi nom SNM ($p=0 .037$) (za prose no oko dva reda na Snellen-ovom optotipu) na poslednjoj kontroli u odnosu na po etnu vrednost BCVA.

79,34% ispitanika je imalo na poslednjoj kontroli na nalazu OCT-a znake ptisustva te nosti (SRT/IRT), dok 20,65% ispitanika na poslednjoj kontroli nije imalo SRT ili IRT na OCT-u.

Prose an broj injekcija koji je primenjen po PRN režimu kod naših ispitanika je bio šest.

U toku studije pra ni su sistemske neželjeni efekati nastali nakon intravitrealne primene bevacizumaba, a koji su potencijalno biti vezani za intravitrealnu primenu leka. Od svih ispitanika, 1,09% je imalo CVI i duboku vensku trombozu.

Pra ene su vrednosti sistolnog krvnog pritiska (STA) i dijastolnog krvnog pritiska (DTA). Analizom varijanse za ponovljena merenja dobijena je visok statisti ki zna ajna razlika u vrednostima STA i DTA u odnosu na vreme merenja ($p<0,001$). Pore ene su razlike u srednjim vrednosima STA izme u muškaraca i žena u svim periodima pra enja. Analizom varijanse za ponovljena merenja dobijena je visoko statisti ki zna ajna razlika u vrednostima STA i DTA po faktoru merenje ($p<0,001$), dok ni po faktoru pol ni u interakciji oba faktora nije dobijena statisti ki zna ajna razlika ($p>0,05$). Pra ene su promene vrednosti TA u grupi ispitanika sa hipertenzijom (HTA) i u grupi ispitanika koji nisu imali HTA (normotenzivna grupa). Vrednosti TA su nakon primene bevacizumaba statisti ki zna ajno niže i u grupi hipertenzivnih i normotenzivih ispitanika i ta razlika izme u grupa je statisti ki zna ajna u korist hipertenzivnih ispitanika. ($p<0,001$).

Pra ena je u estalost oftalmoloških neželjenih efekata nakon intravitrealne primene bevacizumaba. Svi lokalni neželjeni efekti su sanirani bez posledica po BCVA ispitanika, izuzev kod pacijenkinje sa ablacijom retine (1,08%) kod koje je BCVA nakon operacije bila manja u odnosu na po etnu BCVA.

Zaklju ak: Intravitrealna primena bevacizumaba po PRN-protokolu efikasno blokira patofiziološki proces neovaskularizacije kod nSDM i dovodi do o uvanja morfoloških katalogistika retine (CDM, SDR) i o uvanja i poboljšanja neurosenzorne funkcije retine, a samim tim i vidne oštine kod ve ine pacijenata sa nSDM. Krajnji ishod bolesti i BCVA veoma zavise od po etne BCVA i blagovrmenog otkrivanja i pra enja ove bolesti, što je potvr eno i u našoj studiji. Kod najve eg broja bolesnika dolazi do poboljšanja ili o uvanja BCVA. Naj eš a

pridružena bolest u našoj populaciji ispitanika, a s obzirom da se radi o starijoj populaciji je bila hipertenzija, ali intravitrealno primjenjen bevacizumab nije statisti ki zna ajno uticao na promenu vrednosti STA i DTA. S obzirom da su sistemske i lokalne, oftalmološke komplikacije veoma retke, a poboljšanje i o uvanje BCVA nakon terapije zna ajno, ova terapija se može smatrati bezbednom i efikasnom.

KLJU NE RE I: *vlažna forma senilne degeneracije makule, subretinalna neovaskularna membrana, vaskularni endotelni faktor rasta, bevacizumab, FA, OCT, BCVA*

INFLUENCE OF INTRAVITREAL TREATMENT WITH ANGIOGENESIS INHIBITORS ON FUNCTIONAL AND MORPHOLOGICAL FINDINGS IN THE WET FORM OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Dijana S. Risimi

ABSTRACT

Introduction: Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of serious, permanent sight damage after the age of fifty. In this condition macular photoreceptors are the primary sight of damage. Subretinal or choroidal neovascularization is the pathological substrate underlying the formation of a subretinal, choroidal neovascular membrane (CNM) in the wet form of age-related macular degeneration (wet AMD). In the pathogenesis of this membrane an important, if not crucial role is played by an angiogenesis factor known as vascular endothelial growth factor (VEGF), which is responsible for increasing the vascular permeability and stimulating neovascularization. Therefore, one of the possible strategies in the prevention and treatment of subretinal neovascular membrane is inhibition of VEGF and decrease in vascular permeability.

Aim: is to determine the efficacy and safety of intravitreal administration of 1.25mg (0.1mL) of the vascular endothelial growth factor inhibitor bevacizumab in the treatment of wet AMD, as well as to determine whether PRN (pro-re-nata, or as needed) application of this drug has any influence on visual acuity (improvement/stabilization/deterioration) and the size of SNM measured by optical coherence tomography (OCT), in the follow-up period of 44±4 weeks. The aim of this research is also to determine the prognostic importance of visual acuity and CNM type determined by fluorescein angiography (FAG) and OCT on the outcome of treatment. Moreover, one of the aims is to determine the possible local or systemic side effects of the intravitreal application of bevacizumab and its potential effects on systolic and diastolic blood pressure, considering the “off label” application of the drug.

Methodology: A total of 92 patients with the diagnosis of wet AMD were included in the retrospective clinical comparative study. The diagnosis of wet AMD was established by physical exam, and confirmed on FAG and OCT. The inclusion criterion was the existence of a particular

type of SNM (classic, minimally classic or occult). All patients were informed about the experimental character of the study, the drug itself and its “off label” application, so before the application of the drug they read and signed an informed consent to be treated with bevacizumab. Intravitreal application of bevacizumab in the dose of 1.25mg was conducted in the sterile environment of the operating room. Bevacizumab was applied intravitreally to the first group of patients (visual acuity by Snellen greater than 0.1) and the second group of patients (visual acuity by Snellen 0.1 or less). At the next ambulatory visit, 4-6 weeks after drug application, patients underwent visual acuity testing and OCT. All results were recorded on a special form for subsequent analysis. Any complications arising from the drug application were also carefully monitored and noted. Arterial blood pressure (BP) was monitored and recorded before and immediately after intravitreal bevacizumab application (5-10 minutes after the application), then after one hour and at every subsequent ambulatory visit, on the second day, seventh day and after 4-6 weeks.

Results: Intravitreal application of bevacizumab in the dose of 1.25mg according to the PRN protocol leads to a significant improvement in best corrected visual acuity (BCVA) in both patients with BCVA by Snellen equal or less than 0.1 as well as those with BCVA by Snellen greater than 0.1 ($p<0.001$), but visual acuity at the last measurement was significantly higher in patients whose initial BCVA by Snellen was greater than 0.1 ($p<0.05$). In the eye that was not treated with bevacizumab, average BCVA remained unchanged ($p>0.05$). In the majority of patients (85%) bevacizumab therapy had a positive effect on BCVA, i.e. it either led to its preservation or improvement.

In the eye that received intravitreal treatment with bevacizumab there was a statistically highly significant difference in the mean central macular thickness (CFT) before and after bevacizumab treatment ($p<0.001$), while in the eye that did not receive treatment these values did not change significantly ($p=0.289$). The difference in the mean values of mean average macular thickness (AMT) in the non-treated eye before and after bevacizumab treatment was statistically significant ($p<0.001$), but this difference was smaller at the last ambulatory visit ($p<0.004$).

In the group of patients with occult type of CNM we recorded an improvement in BCVA after bevacizumab treatment, but there was no statistically significant difference in BCVA values before bevacizumab treatment and at the last ambulatory visit ($p=0.999$). There was a significant

increase in BCVA values in groups with minimally classic ($p=0.014$) (around 2 rows on optotype on average) and classic SNM ($p=0.037$) (around 2 rows on Snellen optotype on average), at the last ambulatory visit in comparison to the initial BCVA values.

79.34% of patients had signs of fluid presence (SRF/IRF) on OCT at the last ambulatory visit, while 20.65% did not have any SRF or IRF on OCT.

The average number of injections applied according to the PRN regimen was 6 in our patients. During the course of the study we monitored the systemic side effects that occurred after intravitreal application of bevacizumab, and that could potentially be related to the drug application. Of all patients, 1.09% had CVA and deep venous thrombosis.

The values of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were monitored. The analysis of variance for repeated measures demonstrated a highly statistically significant difference in SBP and DBP with respect to the time of the measurement ($p<0.001$). We compared the differences in mean SBP between men and women in all follow-up periods. The analysis of variance for repeated measures demonstrated a highly statistically significant difference in SBP and DBP by factor “measurement” ($p<0.001$), while neither factor “sex” nor the interaction of both factors demonstrated a statistically significant difference ($p>0.05$). We observed changes in BP in hypertensive (HTN) and non-hypertensive patients (normotensive group). After bevacizumab application, BP values were significantly lower in both hypertensive and normotensive patients, and the difference between the groups was statistically significant and in favor of hypertensive patients ($p<0.001$).

The frequency of ophthalmological side effects after intravitreal application of bevacizumab was monitored. All local side effects were resolved without any consequences on BCVA of patients, except in a patient with retinal detachment (1.08%) whose BCVA after surgery was less than initial BCVA.

Conclusion: Intravitreal application of bevacizumab according to PRN protocol efficiently blocks the pathophysiological process of neovascularization in wet AMD and leads to preservation of morphological characteristics of the retina (CMT, MRT) and preservation and improvement in neurosensory retinal function, and thus visual acuity in most patients with wet AMD. The final outcome of the disease and BCVA largely depend on initial BCVA and timely diagnosis and monitoring of the disease, which was confirmed in our study as well. Most patients

experience either improvement or preservation of BCVA. The most commonly associated pathology in our patient population, and considering the older age of patients, was hypertension, but intravitreal application of bevacizumab did not significantly affect SBP or DBP values. Since the systemic and local, ophthalmological complications are rare, and improvement and preservation of BCVA with treatment is significant, this treatment can be considered safe and effective.

KEY WORDS: *wet form of age-related macular degeneration, subretinal neovascular membrane, vascular endothelial growth factor, bevacizumab, FAG, OCT, BCVA*

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Opšti aspekti senlne degeneracije makule	1
1.2. Epidemiologija, etiologija i genetika senilne degeneracije makule	2
1.3. Oksidativni stres i mehanizam nastanka vlažne forme senilne degeneracije makule	3
1.4. Simptomatologija, dijagnostika i klasifikacija vlažne forme senilne degeneracije makule	5
1.4.1. Simptomi i prognoza vlažne forme senilne degeneracije makule	5
1.4.2. Klasifikacija vlažne forme senilne degeneracije makule	6
1.4.3. Fluoresceinska angiografija	8
1.4.4. Optička koherentna tomografija	9
1.5 Uloga vaskularnog endoteljnog faktora rasta u nastanku i progresiji vlažne forme senilne degeneracije makule	11
1.6. Terapija vlažne forme senilne degeneracije makule	12
1.6.1. Bevacizumab u terapiji vlažne forme senilne degeneracije makule	13
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	15
3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA	17
3.1. Planirani dizajn studije	17
3.2. Pacijenti	17
3.2.1. Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju	18
3.2.2. Kriterijumi za isključivanje pacijenata iz studije	18
3.3. Oftalmološki pregled i priprema pacijenata	18
3.4. Terapijski protokol intravitrealne primene bevacizumaba	19
3.5. Protokol kontrolisanja i praćenje pacijenata – PRN protokol	20
3.6. Statistička analiza	23
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	25
4.1. Demografske karakteristike ispitivanih bolesnika	25
4.1.1. Pol	25
4.1.2. Starost	26
4.1.3. Anamnestički podaci	27
4.2. Oftalmološke karakteristike ispitanika	30
4.2.1. Boja dužice	30
4.2.2. Najbolje korigovana vidna oštrina	31
4.2.3. Oko u koje je intravitrealno primenjivan bevacizmab	33

4.3. Inicijalne morfološke karakteristike subretinalne neovaskularne membrane	34
4.3.1 Nalaz fluoresceinske angiografije i tip neovaskularne membrane	34
4.3.2. Nalaz optike koherentne tomografije	35
4.4. Efekat intravitrealne terapije bevacizumabom na najbolje korigovanu vidnu oštrinu	36
4.5. Morfološke karakteristike subretinalne neovaskularne membrane nakon primene bevacizumaba	41
4.5.1 Efekat intravitrealne terapije bevacizumabom na centralnu debljinu makule ..	41
4.5.2 Efekat intravitrealne terapije bevacizumabom na srednju debljinu makule ..	43
4.5.3. Efekat intravitrealne terapije bevacizumabom na različite tipove neovaskularne membrane	46
4.5.4. Efekat intravitrealne terapije bevacizumabom na prisustvo subretinalne i intraretinalne tečnosti	48
4.6. Broj injekcija - Pro-re-nata protokol	49
4.7. Neželjeni efekti intravitrealne primene bevacizumaba	50
4.7.1. Sistemski neželjeni efekti	50
4.7.1.1. Efekat intravitrealne primene bevacizumaba na arterijski krvni pritisak	50
4.7.2. Lokalni neželjeni efekti	63
4.8. Morfološke karakteristike oka koje nije bilo pod terapijom bevacizumabom na prvom pregledu i poslednjoj kontroli	64
5. DISKUSIJA	68
5.1. Demografske karakteristike pacijenata sa vlažnom formom senilne degeneracije makule	68
5.2. Dijagnostici i prognostički značaj fluoresceinske angiografije i optičke koherentne tomografije (vrste neovaskularne membrane)	69
5.3. Efikasnost intravitrealne primene bevacizumaba kod bolesnika sa vlažnom formom senilne degeneracije makule	71
5.3.1. Procena efekta intravitrealne primene bevacizumaba na najbolje korigovanu vidnu oštrinu	71
5.3.2. Procena efekta intravitrealne primene bevacizumaba na centralnu debljinu makule i srednju debljinu makule	72
5.3.3. Procena efekta intravitrealne primene bevacizumaba na prisustvo subretinalne i intraretinalne tečnosti	72
5.3.4. Procena efikasnosti pro-re-nata protokola primene bevacizumaba u oču uvanju vidne oštirine	74
5.3.5. Procena efekata intravitrealne primene bevacizumaba na nele enom oku	74
5.4. Efekat intravitrealne primene bevacizumaba na arterijski krvni pritisak	76
5.5. Neželjeni efekti intravitrealne primene bevacizumaba	78
6. ZAKLJUČCI	81
7. LITERATURA	83

1.0. UVOD

1.1. Opšti aspekti senilne degeneracije makule

Senilna degeneracija makule-Age Related Macular Degeneration (SDM, AMD) je vode i uzrok ozbiljnog, trajnog ošte enja vida kod ljudi preko pedesete godine života (odmah posle katarakte). Degeneracija je promena tkiva u manje aktivnu funkcionalnu formu i zbog toga je ovakvo ošte enje trajno. Gubitak vida usled SDM uzrokovani je degeneracijom fotoreceptora koja nastaje kada elije pigmentnog epitela retine smanje svoju funkciju, a potom izumru.¹

Naziv *senilna degeneracija makule* je dao Haab još daleke 1885. godine. Današnji naziv *Age Related Macular Degeneration*-AMD su dali prof Allan C. Bird i ostali u esnici internacionalne epidemiološke studijske grupe (The International AMD Epidemiological Study Group). Sam naziv ima mnoštvo sinonima i skra enica (AMD, ARMD, SDM).

Makula je centralni deo retine koji je odgovoran za centralni vid i omoguava nam da vidimo detalje. Poti e od latinske re i što zna i mrlja, ta ka To je zona na zadnjem polu retine veličine 3- 5.5 mm sa foveolom u svom središtu i predstavlja 10% itave retine. Anatomski se definiše kao oblast velike gustine fotoreceptora, naročito epitelia, sa više redova ganglijskih elija uz visoku koncentraciju žutog pigmenta ksantofila, odakle i poti e žu kasta prebojenost ovog dela retine. Upravo velika koncentracija fotoreceptora omoguava visoku rezoluciju vidne senzacije u makuli. Vidni potencijal retine zavisi od fotoreceptora (epitelia i štapića). Fotoreceptori leže na retinalnom pigmentnom epitelu - RPE-u. Oni sadrže pigment rodopsin koji se u prisustvu vitamina A pretvara u cis-retinal, a on u prisustvu svetlosti prelazi u trans-retinal. Tako nastali električni impuls se transportuje do kortikalnih moždanih centara. Trans-retinal se reciklira u cis-retinal i u RPE-u. Ceo ovaj proces se odvija uz prisustvo kiseonika i hranljivih materija dobijenih iz krvnih sudova horiokapilarisa.

Kada gledamo, vidni nadražaji, tj. slike se fokusiraju upravo u fotoreceptorma. Odatle se informacija vidnim putevima prenosi u kortikalni okcipitalni centar i pretvara u sliku onoga što vidimo.

SDM je stanje kod koga primarno dolazi do ošte enja fotoreceptora makule. Javlja se sa starenjem i vode i je uzrok slabog vida i slepila starije populacije.² Po etno formi ovog oboljenja karakteriše se prisustvo druza. Druze u histološkom smislu predstavljaju nakupine

ekstracelularnog materijala koji se nalazi između bazalne membrane retinalnog pigmentnog epitelia i unutrašnjeg kolagenog sloja Bruch-ove membrane. Gubitak vida kod osoba koje imaju SDM je uzrokovani ili progresijom atrofije fotoreceptora (geografska atrofija) ili razvojem horoidalne neovaskularizacije. Subretinalna ili horoidalna neovaskularizacija (choroidal neovascularisation-CNV) je patološki supstrat za formiranje neovaskularne membrane kod vlažne forme senilne degeneracije makule, neovaskularne SDM (nSDM)³. U patogenezi ove membrane značajnu ulogu, ako ne i ključnu^{4,5}, ima angiogenetski faktor, tzv. vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), koji je odgovoran za povećanje vaskularnog permeabiliteta i stimulaciju neovaskularizacije.^{3,4} Jedna od mogućih strategija prevencije i tretmana subretinalne neovaskularne membrane (SNM) je upravo inhibicija VEGF-a i smanjenje vaskularnog permeabiliteta.⁶

1.2. Epidemiologija, etiologija i genetika senilne degeneracije makule

“Epidemija starenja” je u porastu u zapadnom svetu. Broj stanovnika naše planete preko 60 godina života je se utrostručio sa 606 miliona u 2000. godini na blizu 2 milijarde stanovnika u 2050. godini. Prevalenca SDM varira od 1.2% do 50% godine starosti, a u akciji 7.1% do 29.3% kod starijih od 70 godina, tako da jedno od tri lica iznad 75 godina ima senilnu degeneraciju makule.⁷ Tri najznačajnije epidemiološke populacione studije, *The Beaver Dam Eye Study, Blue Mountain Eye Study and the Rotterdam study*, izveštavaju da interval prevalence SDM varira u rasponu od 1.7% u USA, 1.4% u Australiji i 1.2% u Holandiji.⁸

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), 8,7% ljudi je slepo zbog posledica nSDM.^{9,10} Očekuje se da će u 2020. godini šest miliona ljudi u svetu biti slepo zbog posledica nSDM..

Sa stanovišta moderne genetike SDM je kompleksan, ali nepotpuno razjašnjen poremećaj na nivou fotoreceptori-retinalni pigmentni epitel (RPE)-Bruhova membrana-horiokapilaris.^{11,12,13} nSDM je najčešći uzrok legalnog slepila u razvijenim zemljama zapadnog sveta sa prevalencijom od 0,2% kod mlađih od 50 godina i 11,8% kod osamdesetogodišnjaka.¹⁴

SDM je fenotipski sličan nekim monogenskim makularnim distrofijama. Pa ipak, geni koji su odgovorni za nastanak ovih distrofija, nije potvrđeno da dovode i do pojave SDM.

Genetski uticaj na pojavu SDM je ispitivan u porodici i blizana kima studijama.^{15,16} Nasleđe je dokazano u oko 46-71%, pričemu su za razvoj SDM suspektni lokusi 1q31 i 10q26.¹⁷

Razne varijante komplementa faktora H gena (CFH gena) na hromozomu 1q31 su se pokazale kao odgovorne za nastanak SDM kod belaca. Ovo otkriće ukazuje na to da je urojeni izmenjen imuni sistem igra presudnu ulogu u nastanku SDM.

LOC387715/HTRA1 lokus na genu 10q26 je ustanovljen kao najvažniji nezavisani lokus koji doprinosi nastanku SDM.^{18,19} Shodno tome, visoko su rizični homozigoti za rizične, odgovorne alele (CFH, LOC 387715 i C2BF) na sva tri lokusa koji imaju 250 puta veću šansu da dobiju SDM, što je 1% ukupne populacije, dok 10% populacije ima varijantu gena sa mogućim 40 puta većim rizikom.^{20,21}

S obzirom da bolest ima veoma veliki uticaj na kvalitet života osoba sa nSDM i sve veći uticaj na socioekonomski aspekt društva u kome je sve veći broj starih osoba, iznalaženje adekvatne terapije je od velikog značaja.

1.3. Oksidativni stres i mehanizam nastanka vlažne forme senilne degeneracije makule

Niz različitih promena u organizmu, od ateroskleroze, preko SDM do Alzheimer-a i malignih oboljenja se smatra posledicom oksidativnog stresa i nagomilavanja slobodnih radikala, tako da je od krucijalnog značaja pokušaj i iznalaženje načina za zaustavljanje ovih procesa.

Oksidativni stres nastaje kao posledica evolucije aerobnog života na zemlji i udružuje negativna dejstva sunčeve svetlosti i kiseonika (fotooksidativni stres).²² Svetlost posredstvom slobodnih radikala indukuje fotooksidaciju u fotoreceptorima. Slobodni radikali su bilo koji atomi ili jedinjenja koja sadrže slobodan elektron.²³

Fotosezibilizatori mogu biti egzogene hemijske supstance ili endogena jedinjenja kao što su porfirin i lipofuscin.²⁴ Kada ove supstance apsorbuju svetlost one prelaze u više energetsko stanje, pobrinutost stanje. Ovaj višak energije može da se prenese na kiseonik, pričemu nastaje slobodan kiseonik koji je reaktiv, slobodan radikal.

Lipofuscin je akumulacioni produkt u RPE elijama, a nastaje kao produkt nedovoljne metaboličke razgradnje retinoida. Nagomilavanje lipofuscina može povećati oksidativni stres. Komponente lipofuscina A2E i A2PE su toksične za elije i izazivaju DNK modifikaciju i

apoptoti ne procese.^{25,26} One poseduju visoku fotosenzibilnost i mogu biti oksidovane od strane oksidacionih agenasa u različite oksidativne forme.

Fotoreceptori imaju visok sadržaj lipofilnih materija, uključujući i fosfolipide i nezasićene masne kiseline. Ove nezasićene masne kiseline su delimično podložne uticaju slobodnih radikala. Pod uticajem fotooksidacije dolazi do promene u strukturi lipida u visoko molekularne polimere, koji se ne mogu razgraditi procesima katabolizma. Ove strukture se grupišu i zadržavaju u RPE-u formirajući tako druze. Lipofuscin je najznačajniji sastojak tih druza. Takođe je poznato da sa starenjem koncentracija melanina, koji ima ulogu filtera i ista a slobodnih radikala opada. Gubitkom melanina u elijama RPE fotoreceptori postaju osjetljivi na oksidativni stres.²⁷ Oksidativni stres i hipoksija dovode do povećane produkcije VEGF-a. Povećana produkcija VEGF-a je posledica oksidativnog stresa elije, što predstavlja odbrambenu reakciju organizma, tako da dolazi do proliferacije novoformiranih krvnih sudova (neovaskularizacije), ali su ovi krvni sudovi fragilni, krvare i postaju propustljivi, što izaziva oštećenje retinalnog tkiva, posebno fotoreceptora. Upravo zbog toga, jedna od mogućih strategija prevencije i tretmana subretinalne neovaskularne membrane je inhibicija VEGF i smanjenje vaskularnog permeabilитета. Studija o inhibitorima angiogeneze kod neovaskularizacije oka (VISION), dokazala je nesumnjivu ulogu VEGF u nastanku subretinalne neovaskularizacije, a inhibitora VEGF-a na supresiju neovaskularizacije.

RPE ima veoma ograničenu sposobnost replikacije i regeneracije. U najvećem broju slučaju ove elije se ne menjaju u toku života. Smešten između horioidee i retine on apsorbuje svetlost pri čemu je podložan oksidativnom stresu i nagomilavanju produkata metabolizma istih.²⁸ Lipofuscin se u elijama RPE-a pojavljuje već nakon rođenja.²⁹ Njegova koncentracija raste tokom života, a posebno nakon pedesete godine života. On je, kao i ostali fotosenzibilizatori, citohrom C oksidaza, rodopsin i hemoglobin u retini sposoban da izazove oksidativni stres.

Višestruka simbiotika veza između komponenti kompleksa fotoreceptora/ RPE/Bruhova membrana(BrMb)/horiorkapilaris(CC) biva narušena kod SDM. Predpostavlja se da na formu SDM koja će se razviti ima uticaj koja je od komponenti kompleksa fotoreceptora/RPR/BrMb/CC primarno zahvaćena.³⁰ Kod atrofije neke forme SDM (85-90% slučaju) velike konfluentne druze i hiperpigmentacija (verovatno znak disfunkcije RPE-a) predstavljaju inicijalni poremećaj, a resorpcija druzi i gubitak RPE-a (hipopigmentacija) može biti prognostički znak za nastanak

geografske atrofije-GA. Disfunkcija i smrt fotoreceptora i CC predstavljaju sekundarni uzroci za gubitak i disfunkciju RPE-a. Kod nSDM (oko 10-15% slučajeva) gubitak horoidalne cirkulacije može biti inicijalni poremećaj komponente kompleksa fotoreceptori/RPR/BrMb/CC. Poremećaj CC sa očuvanim slojem RPE je višenakodnog kod nSDM. Ovo može biti posledica redukcije snabdevanja krvlju zbog stenoze velikih horoidalnih krvnih sudova. Okruženje horiokapilrisa, bazalna membrana i interkapilarni prostor je proinflamatorna sredina gde se akumuliraju komponente komplementa kao i proinflamatori molekuli kao što je C reaktivni protein (CRP) kod SDM. U toj toksičnoj sredini, CC propada i ne funkcioniše, a i okolni RPE hipoksičnim. Ove hipoksične elije u tim uslovima proizvode angiogene substance kao što je VEGF koje stimulišu rast novih krvnih sudova iz CC, što dovodi do stvaranja horoidalne neovaskularizacije (CNV). Gubitak CC može takođe biti stimulans za stvaranje druz, dok je sistem za drenažu retinalnog debrija i otpadnog materijala RPE-a ograničen. Na kraju, fotoreceptori propadaju zbog nedostatka hranljivih materija, propuštanja iz neovaskularnih krvnih sudova i formiranih ožiljnih formacija. Zbog toga višestruka simbioti ka povezanost kompleksa fotoreceptori/RPR/BrMb/CC se gubi kod obe forme SDM i suve i vlažne. Tako, gubitak funkcionalnog integriteta i veze između komponenti dovodi do propadanja i disfunkcije svih komponenti kompleksa fotoreceptori/RPR/BrMb/CC u manjoj ili većoj meri.

1.4. Simptomatologija, dijagnostika i klasifikacija vlažne forme senilne degeneracije makule

1.4.1. Simptomi i prognoza vlažne forme senilne degeneracije makule

Vlažna forma SDM, nSDM je akutno stanje koje brzo napreduje oštete ugu i centralni vid. Neovaskularni krvni sudovi imaju tendenciju brzog rasta, oko 10-20 mikrona dnevno.³¹ Rano prepoznavanje i permanentno praćenje su od presudnog značaja jer je oštete enje vida koje uzrokuje ova bolest ireverzibilno ukoliko se bolest ne dijagnostikuje i ne leči na vreme. Zato je skrining populacije preko 50 godine života, koji podrazumeva praćenje vidne oštirine (VO tj. BCVA-najbolje korigovana VO) i pregled očnog dna neophodan u svakodnevnoj oftalmološkoj praksi.

SDM obično po inje na jednom oku, uzrokuju i različit stepen oštećenja centralnog vida. Najčešće zahvata oba oka i može biti prava ena asimetričnom klinom slikom. Najčešći i najupe atljiviji simptomi SDM su zamogljen centralni vid i krivljenje slike (metamorfopsija) kao i promena oblika i veličine predmeta. Zbog gubitka funkcije epitelia može doći do promena u kolornom vidu. Bolesnici imaju zamogljenu i nejasnu sliku predmeta koji su neobično veliki ina i ivica, a ravne linije su im iskrivljene. U uznapredovalom stadijumu bolesti, oni u potpunosti gube centralnu vidnu oštinu, što se manifestuje velikim centralnim skotomom i razvojem paracentralne fiksacije.

Amslerova rešetka je brz i jednostavan test. Ona pomaže u otkrivanju prvih simptoma SDM.

Slepilo koje izaziva SDM ne znači potpuni gubitak vida. Obično ostane sa učinkom perifernog vida, tako da osoba obolela od SDM najčešće nije potpuno slepa i može samostalno da se kreće.

Ipak, vid ovih osoba je veoma slab, a kvalitet života je znatno izmenjen.³² Otežane su svakodnevne aktivnosti, kao što su čitanje, pisanje, vožnja i mnoge druge aktivnosti gde je prepoznavanje detalja od znata.

Oko 30% pacijenata sa kasnom, razvijenom formom ovog oboljenja pati od depresije i osećaja da su neshvatati i odbiti, tako da im je ponekad, pored razgovora i saveta, potrebna i pomoć stručne osobe.

1.4.2. Klasifikacija vlažne forme senilne degeneracije makule

Najšire prihvata ena i u klinici koj praktički koristi ena je podjela SDM na suvu (sSDM) i vlažnu formu SDM - neovaskularnu SDM (nSDM). sSDM ima oko 90% svih slučajeva SDM, i karakteriše je prisustvo drugačije i hiperpigmentacije. nSDM ima oko 10% svih slučajeva SDM. U literaturi se koriste različiti sinonimi kao što su subchoroidalna neovaskularna membrana (CNV), subretinalna neovaskularizacija, disciformna degeneracija ili retinalna angiomatozna proliferacija (RAP). Smatra se da u patogenezi nastanka SNM leži oksidativni stres. "Gladni" fotoreceptori i RPE šalju signal do horiokapilarisa što dovodi do povišenja koncentracije VGEF-a, a to uzrokuje proliferaciju novoformiranih krvnih sudova makule (formiranje CNV) i pucanje Bruchove membrane. Novoformirani krvni sudovi SNM su fragilni,

tako da ošte uju fotoreceptore makule eksudacijom i krvarenjem što se finalno završava ožiljavanjem makule. Ovaj proces se odigrava u veoma kratkom vremenskom periodu i prven je velikim oštejenjem centralnog vida.³³

Najjednostavnija klasifikacija SDM bi bila na ranu i kasnu fazu. Rana faza se karakteriše pojavom druze, kao i hipo ili hiperpigmentacijom RPE-a. U kasnoj fazi koja je prvena velikim gubitkom vidne oštine dolazi do formiranja neovaskularne membrane, ablacija retinalnog pigmentnog epitela (PED), subretinalnog krvarenja ili geografske atrofije (GA).³⁴

Najnovije klasifikacije se baziraju na kliničkoj praktici i pokušaju da se predvidi rizik od nastanka kasne faze SDM³⁵, a samim tim i bolje prepozne i pravovremeno lečenje ugrožene populacije ispitanika. Konsenzusom tima od 30 stručnjaka koji se bave SDM postignut je dogovor o kliničkoj podjeli ovog oboljenja, na osnovu promena u makuli kod osoba starijih od 55 godina. Dogovoren je da se termin SDM koristi samo u slučaju oboljenja makule. Osobe koje nemaju druze niti znake hipo ili hiperpigmentacije nemaju SDM. Osobe sa malim druzama (<63 µm), smatra se da imaju normalne promene u makuli vezane za starenje, bez kliničkih znakova povećanog rizika da dobiju kasnu formu SDM. Osobe sa srednje velikim druzama (63–<125 µm), ali bez pigmentnih promena, imaju potencijalnu formu SDM. Osobe sa velikim druzama ili sa pigmentnim promenama i srednjim ili velikim druzama imaju srednje tešku formu SDM. Osobe sa CNV ili GA imaju tešku, kasnu fazu SDM. U toku petogodišnjeg prepoznavanja rizika od prelaska SDM u kasnu fazu oboljenja, primerno je da rizik raste 100 puta u grupi sa srednje teškom formom SDM, dakle od 0,5% rizika kod osoba sa normalnim promenama vezanim za starenje povećava se na 50% rizika kod osoba sa srednje teškom formom.

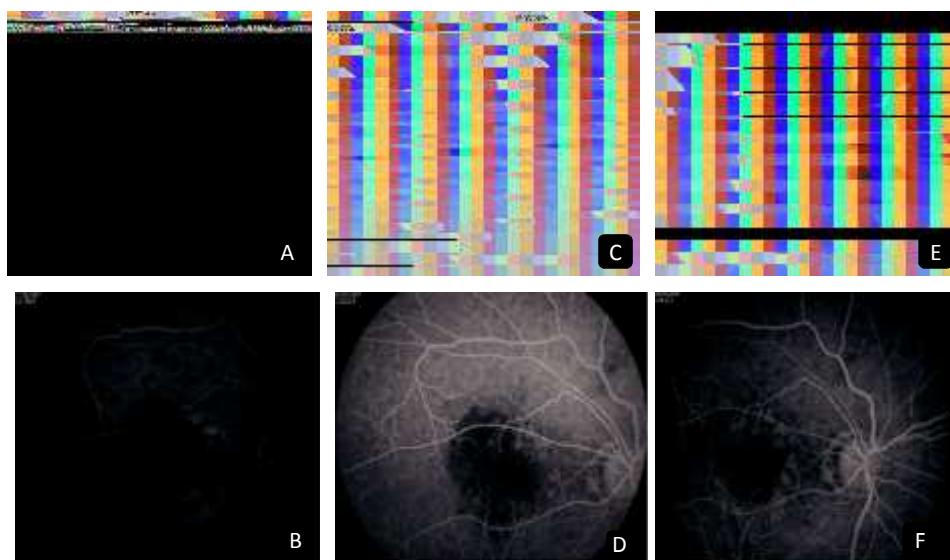
Iako horoidalna neovaskularizacija predstavlja najčešću formu kasne faze SDM oko 20% pacijenata u ovoj fazi oboljenja ima pad vidne oštine uzrokovan GA.³⁶ Smatra se da se GA javlja kod onih pacijenata kod kojih ne dolazi do produkcije faktora angiogeneze ili je njegova produkcija suprimirana primenom VEGF inhibitora.³⁷

Kad god postoji sumnja da bolest napreduje i da se razvija nSDM, potrebno je uraditi fluoresceinsku angiografiju (FA), i optičku koherentnu tomografiju (OCT) da bi se potvrdila dijagnoza.

1.4.3. Fluoresceinska anfiografija

Fluoresceinsku angiografiju (FA) su kao dijagnosti ku metodu prvi put u oftalmologiji primenili Novotny i Alvis šezdesetih godina prošlog veka.³⁸ U dijagnostici i pra enju pacijenata sa SDM, FA je mnogo godina unazad bila najvažnija i jedina dijagnosti ka metoda.³⁹ Danas postoje neinvazivne metode, kao što su OCT i autofluorescencija fundusa (FAF) koje nam pružaju detaljne anatomske i funkcionalne podatke o strukturi tkiva makule. Uprkos tome, FA i dalje igra klju nu ulogu u dijagnostici SDM, predstavljaju i bazu za postavljanje klini ke dijagnoze, klasifikaciju SDM, posebno vlažne forme i uvo enje terapije. Uloga FA je što omogu ava vizuelizaciju retinalnih krvnih sudova i neovaskularnu retinalnu/horoidalnu proliferaciju, kao i dinami ke karakteristike lezije kao što su perfuzija i eksudacija.⁴⁰

Na FA nSDM se manifestuje kao curenje iz patoloških, neovaskularnih krvnih sudova u retinalne strukture što se uo ava kao hiperfluorescencija koja se intenzivira u toku FA, ali može biti i maskirana prate om hemoragijom (**Slika 1.**).



Slika 1. Fotofundus i FA pre i nakon intravitrealne primene bevacizumaba-prostrana hipofluorescentna zona koja prekriva makulu, a odgovara hemoragiji, pre (A, B), nakon prve (C,D) i nakon druge (E,F) intravitrealne injekcije bevacizumaba.

Prema lokalizaciji mesta curenja SNM može biti: subfovealna, jukstafovealna ili ekstrafovealna, a prema karakteristikama: predominantno klasi na (klasi na), minimalno klasi na (mešovita) i okultna.^{41,42,43,44} Klasi na SNM predstavlja leziju koja je probila RPE i lokalizovana je u subretinalnom prostoru, iznad RPE-a i može sadržati intraretinalne cistoidne prostore sa ili bez subretinalne teosti. Zahvaljujući svojoj subretinalnoj lokalizaciji hiperfluorescencija neovaskularne membrane je jasnih granica. Curenje u kasnoj fazi FA potvrđuje aktivnost lezije. Okultna SNM se nalazi ispod RPE-a. Na FA uočava se kao regija nejasne tačke i mrljaste hiperfluorescencije sa curenjem u kasnoj fazi FA. Indocijanin zelena (Indocyanine green-ICGA) angiografija može pomoći u vizuelizaciji neovaskularne mreže krvnih sudova. FA ostaje jedina metoda kojom se stvarno može potvrditi prisustvo SNM, tako da lokalizacija i vrste membrane, kao i dinamika, eksudativna aktivnost lezije, koju je ponekad nemoguće utvrditi drugim metodama (OCT, FAF).

Ove karakteristike lezije, posebno veličina imaju prognostiku i treba da se razjasne da bi se napravila adekvatna terapijska strategija.^{45,46,47} FA je esencijalana metoda i za prepoznavanje retkih ali veoma specifičnih i agresivnih formi SDM kao što su retinalna angiomatozna proliferacija (RAP) i polipoidalna horoidalna vaskulopatija (PCV) koje zahtevaju specifičan terapijski pristup.

Jednom kada se postavi dijagnoza SDM pomoću FA, efekat terapije inhibitorima angiogeneze se može pratiti samo upotrebom OCT-a.^{48,49,50,51} FA se može ponoviti u izuzetnim slučajevima kada nam OCT ne pruža dovoljno potrebnih informacija, kada sumnjamo na reaktivaciju membrane na ivicama fibrozne lezije, ili kod pogoršanja, pojave svežih hemoragija i ablacija pigmentnog epitela (PED).

1.4.4. Optička koherentna tomografija

Optička koherentna tomografija je bezkontaktna, neinvazivna dijagnostička metoda kojom se dobijaju popravni preseci unutrašnjih struktura tkiva visoke rezolucije, merenjem vremena kašnjenja svetlosnih talasa i intenziteta odbijenog svetla o strukture tkiva. Prve snimke *in vitro* napravio je 1991. god. Huang, a 1995. godine Hee je napravio prve snimke *in vivo* 1995. Puliafito, Schuman, Fujimoto razvijaju ovu metodu i ona se do današnjih dana usavršava.

Koristi princip niske koherentne interferometrije, a izvodi se kao snimanje fundusa kamerom, ali radi po principu ultrazvuka. OCT predstavlja opti ku biopsiju, snimanje strukture tkiva *in situ*, u realnom vremenu, bez uzorka, što omogu ava da ustanovimo, snimimo i izmerimo antomske promene nastale kod nSDM.^{52,53} Samo nekoliko godina nakon uvo enja ove metode u klini ku praksi, OCT je postao nezamenljiv kako pri postavljanju dijagnoze, tako i u pra enju efekata terapije (**Slika 2**).



Slika 2. OCT pre i nakon primene bevacizumaba.

Uz pomo OCT –a se najjednostavnije i najbrže može pratiti efekat sprovedene terapije kao i potreba za novom. Njime se mogu vizuelizirati strukturne promene retine i RPE-a u visokoj rezoluciji “opti ke histologije”, ali bez identifikacije vaskularnih karteristika i uvida u dinami ke procese kao što su perfuzija i curenje. OCT je koristan i za dijagnostikovanje onih neovaskularnih membrana koje na FA nemaju karakteristi an izgled. Okultna SMN (tip 1) može se razli ito manifestovati. SNM je lokalizovana ispod RPE-a, formiraju i fibrovaskularni kompleks ili seroznu PED. Subretinalna te nost-SRT (subretinal fluid-SRF) se manifestuje kao taman virtuelni proctor izme u retine i RPE-a, esto sa prekidom kompleksa membrane limitans eksterne i fotoreceptora u spoljšnjem sloju retine (spoljašnji pleksiformni i nuklearni sloj). Intraretinalna te nost (IRT) se vidi na OCT-u kao kružni, tamni, cistoidni prostori u retini, ali ne moraju svi cistoidni prostori biti ispunjeni te noš u. Cisti ne formacije retine koje dugo traju verovatno predstavljaju ireverzibilno degenerisano tkivo.

Ablacije pigmentnog epitela (pigment epithelial detachment-PED) se na OCT-u manifestuju elevacijom RPE-a. Klasi na SNM (tip 2) je lokalizovana u subretinalnom prostoru. Klasi na SNM je naj eš e pra ena malom PED i visoko reflektivnom subretinalnom lezijom.

Pove ana debljina retine, SRT, cistoidni prostori i PED su esto vi eni kod ovog tipa SNM.⁵⁴ Karakteristi an je nalaz OCT-a za RAP i PCV u diferencijaciji SNM.

OCT je trenutno naj eš e koriš ena metoda u dugoro nom le enju i pra enju nSDM. Rana detekcija, dijagnoza i tretman subretinalne neovaskularizacije je najbitniji pristup da bi se što više o uvaо centralni vid, minimizirali rizici gubitka vida i o uvaо što bolji kvalitet života.

1.5. Uloga vaskularnog endotelnog faktora rasta u nastanku i progresiji vlažne forme senilne degeneracije makule

Isaac Michaelson je 1948. godine izneo u javnost predpostavku da difuzibilni faktor, koga je nazvao “factor X” može biti odgovoran ne samo za razvoj normalih krvnih sudova retine, ve i za razvoj patoloških, neovaskularnih krvnih sudova koji se javljaju kod dijabeti ke retinopatije i drugih vaskularnih oboljenja retine.⁵⁵ 1989. godine Ferrara i Keck sa saradnicima otkrivaju VEGF, koji poseduje karakteristike pomenutog “factor X”.^{56,57,58}

VEGF je protein koji proizvode elije, a koji stimuliše vaskulogenezu (*de novo* formiranje embrionalnog krvnog sistema) i angiogenezu (rast krvnih sudova iz postojeće mreže). Uloga VEGF je u formiranju novih krvnih sudova u toku embriogeneze, nakon povreda, u miši nom tkivu nakon vežbanja i formiranje kolateralne cirkulacije kod okludiranih krvnih sudova. Maligne promene koje poseduju receptore za VEGF imaju sposobnost rasta i metastaziranja.⁵⁹ Ovo saznaje je dovelo do postavljanja novog koncepta u terapiji malignih oboljenja, ali i oboljenja kod kojih dolazi do prekomerne ekspresije VEGF.⁶⁰ U procesu angiogeneze, neovaskularizacija može biti faktor reparacije i izle enja, ali i prediktor same bolesti, kao kod SDM.⁶¹

Kao što je pomenuto, VEGF-A je prvi otkriven 1989. godine⁵⁵ i tipi an je predstavnik familije gena (grupe gena sa zajedni kim sekvencama i sli nim biohemiskim funkcijama), kojoj tako e pripadaju placentalni factor rasta - PIGF, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D i VEGF-E, VEGF-F. Pre nego što su otkriveni ostali lanovi VEGF porodice gena VEGF-A je nazivan jednostavno VEGF i kad se govori o neovaskularizaciji retine on je naj eš e pominjani VEGF. VEGF-C i VEGF-D imaju ulogu u regulaciji limfati ke angiogeneze, po emu su jedinstveni kao faktori kontrole viših struktturnih komponenti vaskularnog sistema.⁶² PIgf ima ulogu u

vaskulogenezi, ali i u angiogenezi u uslovima hipoksije, ishemije, inflamacije. VEGF-E je gen kodiran od strane virusa, a VEGF-F se produkuje u otrovu nekih zmija.

Koncentracija kiseonika ima ključnu ulogu u regulaciji produkcije VEGF-a. VEGF mRNA ekspresija je indukovana ekspozicijom niskoj koncentraciji kiseonika, dakle hipoksiji koju mogu uzrokovati različita patološka stanja u organizmu, kao što je nSDM. Faktor transkripcije, hipoksijom indukovani faktor (hypoxia-inducible factor) HIF₁ je glavni medijator ovog odgovora.^{63,64}

Iako je mnoštvo drugih faktora rasta uključeno u proces angiogeneze,ini se da VEGF ima najznačajniju ulogu; njegova produkcija je stimulisana hipoksijom, visoko je selektivan za endotelne ćeliјe i ima sposobnost difuzije što mu omogućava da stigne do ciljnog, hipoksičnog tkiva.⁶⁵ VEGF utiče i na vazopermeabilitet krvnih sudova retine kao i na dilataciju istih, a ova dva faktora su veoma značajna u procesu formiranja neovaskularizacije.⁶⁶ Tako, uprkos kompleksnosti angiogenih procesa, inhibicija VEGF predstavlja revolucionarnu i obećavajuću terapiju u lečenju SDM i drugih neovaskularnih oboljenja retine.⁶⁷

1.6. Terapija vlažne forme senilne degeneracije makule

Do nedavno, postojalo je veoma malo, nedovoljno efikasnih mogućnosti za tretman SNM kod SDM; laserska fotokoagulacija je primenjivana osamdesetih godina prošlog veka, ali se pokazala kao nedovoljno efikasna.⁶⁸ U 2000. god. fotodinamska terapija Visudyne™-om (verteporfin), je dala određene rezultate ali je bila efikasna samo kod predominantno klasične SNM.^{69,70} Pokazalo se da su obe metode u osnovi destruktivne i uništavaju kako neovaskularizaciju, tako i okolno, zdravo tkivo u makularnoj regiji, te je njihova primena veoma ograničena i to samo kod ekstrafovealnih, klasičnih neovaskularnih membrana, koje predstavljaju reči tip nSDM. Pokušano je i sa hirurškim lečenjem nSDM, ali se ono više ne preporučuje u odabranim slučajevima velikih subretinalnih makularnih hemoragijsa.^{71,72} Transpupilarna termoterapija (TTT) nije se pokazala efikasnom i brzo je napuštena, dok su male doze radioterapije kod nSDM dale kontradiktorne rezultate.^{73,74,75} Sa boljim razumevanjem patogeneze nSDM razvijao se i nov pristup lečenju ovog oboljenja usmeren na molekularni nivo.

mehanizma nastanka nSDM, tako da je terapija inhibitorima angiogeneze sve više dobijala na zna aju.

Nakon nekoliko desetina pa i stotina studija, lekovi iz grupe inhibitora vaskularnog endoteljnog faktora rasta, izdvojeni su kao posebno efikasni u odnosu na druge tretmane. Na životinjskom modelu laserski indukovane subretinalne neovaskularizacije, intravitrealna injekcija inhibitora angiogeneze, ranibizumaba, inhibira formiranje membrane. U prvoj i drugoj fazi klini kog ispitivanja na ljudima, veoma obe avaju e rezultate je pokazala intravitrealna aplikacija lekova iz grupe inhibitora VEGF, poznatih kao pegaptanib natrijum i ranibizumab. Oba leka dejstvuju po principu kompetitivne inhibicije VEGF u ekstracelularnom prostoru i to zahvaljuju i penetraciji u retinu.^{76,77} Pegaptanib je odobren decembra 2004. godine od strane FDA (Food and Drug Administration) – Sjedinjene Ameri ke Države – SAD za tretman nSDM i od strane EMEA (European Medicines Agency for countries in the European Union) u januaru 2006, dok je ranibizumab odobren jula 2006. za sve tipove lezija kod nSDM, a od strane EMEA januara 2007. Zbog manje efikasnosti u pore enju sa drugim, dostupnim anti-VEGF lekovima pegaptanib se više ne preporu uje za tretman nSDM. Ova preporuka se bazira na podacima dobijenim iz studije VISION (VISION study data -evidence level I).

1.6.1. Bevacizumab u terapiji vlažne forme senilne degeneracije makule

Tre i lek sa sli nim mehanizmom dejstva koji se primenjuje za terapiju neovaskularizacije kod SDM je **bevacizumab**. To je humano monoklonsko antitelo, ina e dizajnirano za sistemsku intravensku primenu i odobreno od strane FDA za tretman kolorektalnog karcinoma. Osnovna razlika je molekularna i to na nivou dužine lanca: ranibizumab je 48-kD, dok je bevacizumab 149-kD Fab fragment istog lanca. Ovo uslovljava razli ite mogu nosti leka da dopre do ciljnog dela (manji je bolji) i da se duže zadrži u oku nakon injekcije (duži je bolji). Druga razlika je niska cena bevacizumaba u odnosu na ranibizumab.⁷⁸ Prvi rezultati u primeni bevacizumaba za le enje nSDM su publikovani avgusta 2005.godine.^{79,80} i za manje od par meseci su podstakli veliki broj istraživa a da po nu intravitrealnu primenu leka. Bevacizumab se veoma široko primenjuje u oftalmologiji po principu „off label” primene, a rezultati le enja su isti ili sli ni u pore enju sa daleko skupljim lekovima iz iste grupe.^{81,82}

Pacijenti koji su leđeni intravitrealnim injekcijama inhibitora VEGF-a moraju biti praveni prema predviđenom protokolu, a koji može biti u *mesečnom* režimu, ili individualizovanom, “*pro-re-nata*” (lat.po potrebi - PRN) ili “*tretiraj i produži*” režimu (treat-and-extend regimen).⁴⁰

Obe avaju i rezultati nakon intravitrealne primene bevacizumaba u celom svetu kao i eksperimentalno i elektrofiziološko testiranje na životinjama i ljudima pokazuju izostanak retinalne toksičnosti, kao i nepostojanje ozbiljnih sistemskih i lokalnih, oftalmoloških neželjenih efekata vezanih za intravitrealnu primenu leka.^{83,84,85,86} Iako su rezultati više nego obe avaju i članovi Udrženje retinologa Evrope se još uvek nisu izjasnili o primeni bevacizumaba kao intravitrealne injekcije u tretmanu nSDM.

2.0. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Utvrditi efikasnost i bezbednost intravitrealne primene leka iz grupe VEGF inhibitora, bevacizumaba u dozi od 1,25 mg (0,1mL) u terapiji nSDM, primjenjenog po PRN protokolu
- Utvrditi da li intravitrealna primena bevacizumaba utiče na promenu VO (BCVA) po Snellen-u, porede i BCVA pre primene leka i nakon primene leka po PRN protokolu u periodu od 12 meseci
- Utvrditi kako se BCVA menjala nakon primene bevacizumaba po PRN protokolu u toku perioda traje enja od 12 meseci
- Utvrditi da li intravitrealna primena leka bevacizumaba utiče na krajnji ishod BCVA (poboljšanje/stabilizacija/pogoršanje)
- Ukoliko intravitrealna terapija bevacizumabom dovodi do poboljšanja BCVA, utvrditi stepen poboljšanja (broj redova po Snellen-u)
- Utvrditi da li intravitrealna primena bevacizumaba dovodi do smanjenja SNM kod pacijenata sa nSDM, merene OCT-om (CDM i SDR)
- Utvrditi da li intravitrealna primena bevacizumaba po PRN protokolu dovodi do povlačenja SRT i IRT u toku traje enja od 12 meseci
- Utvrditi da li postoji razlika u efektima intravitrealne primene bevacizumaba na BCVA kod ispitanika sa nSDM koji su imali po etni vrednost BCVA > 0,1 po Snellen-u u odnosu na grupu ispitanika sa nSDM kod kojih je BCVA bila 0,1 po Snellen-u.
- Utvrditi da li postoji razlika u reakciji različitih tipova SNM (okultna, minimalno klasična, klasična) na intravitrealnu terapiju bevacizumabom
- Utvrditi da li postoji poboljšanje ili pogoršanje bilo kog od parametara traje enja (BCVA, CDM, SDR) u odnosu na po etni klinički nalaz na drugom, pratećem oku tj. da li lek prolazi kroz hemato-okularnu barijeru
- Utvrditi postojanje eventualnih lokalnih, oftalmoloskih i sistemskih neželjenih efekata intravitrealne terapije bevacizumabom

- Utvrditi da li lokalno, tj. intravitrealno aplikovan bevacizumab u dozi od 1,25 mg utiče na promenu u vrednosti sistolnog (STA) i dijastolnog (DTA) arterijskog krvnog pritiska (TA)
- Utvrditi da li postoji razlika u vrednostima TA nakon intravitrealne terapije bevacizumabom kod normotenzivnih i hipertenzivnih ispitanika sa nSDM
- Utvrditi da li postoji razlika u vrednostima TA nakon intravitrealne terapije bevacizumabom kod muškaraca i kod žena

3.0. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

3.1. Planirani dizajn studije

Klinički postavljena dijagnoza vlažne forme senilne degeneracije makule



Odreditivanje najbolje korigovane vidne oštine po Snellenu



Fluoresceinska angiografija i optička koherentna tomografija



Preoperativna priprema pacijenta i merenje TA



Intravitrealna terapija bevacizumabom



Kontrolni pregled (VOU, OCT, TA) VOU, OCT 4-6 nedelja



TA -5-10 min, 1h, 2 dana, 7 dana, 4-6 nedelja

Praćenje i lečenje po PRN protokolu

3.2. Pacijenti

U retrospektivnu kliniku komparativnu studiju uključeno je 92 pacijenata sa dijagnozom nSDM, koji su ledeni na Klinici za očne bolesti Klinike kog centra Srbije u Beogradu u period od 2010-2012.godine. Dijagnoza nSDM je ustanovljena kliničkim pregledom, a potvrđena FA (Zeiss, Visucam lite) i OCT-om (Optopol SOCT Copernicus).

Pacijenti su bili podeljeni u dve grupe: grupu ispitnika sa vidnom oštinom (VO/BCVA) 0,1 i manje po Snellen-u i grupu sa VO (BCVA) većom od 0,1 po Snellen-u. Pacijenti su nakon primene prve doze bevacizumaba ledeni dvanaest meseci.

Svi pacijenti su bili informisani o eksperimentalnom karakteru studije, samom leku i njegovoj primeni "off label". Pacijenti su pre primene samog leka dobili da proslitaju i potpišu informisani pristanak (prilog 1) za lečenje bevacizumabom, a u pisanoj formi su dobili i spisak mogućih oftalmoloških i sistemskih komplikacija (prilog 2). Detaljno su im obrazložene prednosti terapije i mogućnosti ovakvog lečenja. Za primenu bevacizumaba intravitrealno kod

le enja neovaskularnih oboljenja oka Klinika za očne bolesti Kliničkog centra Srbije (KCS) je dobila odobrenje Etičkog komiteta KCS–21.05.2007.(39/3) i odobrenje Ministarstva zdravlja–23.03.2008.(500-01-378/2008-02).

3.2.1. Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju

Kriterijumi uključenja bili su postojanje SNM tako definisanog tipa (klasi na, minimalno klasi na ili okultna) na jednom ili oba oka istog pacijenta i providne optičke medije. Dijagnoza je postavljena kliničkim pregledom, a potvrđena FA i OCT-om.

3.2.2. Kriterijumi za isključivanje pacijenata iz studije

Kriterijumi isključenja su bili je postojanje bilo kog inflamatornog stanja na prednjem i/ili zadnjem segmentu oka, kao i primenjena druga terapijska procedura leđenja nSDM, kao što je fotodinamska terapija i intravitrealna primena kortikosteroida ili nekih drugih lekova. Kriterijumi isključenja bili su, osim oftalmološkog nalaza, postojanje akutnog kardiovaskularnog oboljenja, prethodnih cerebrovaskularnih insulta (CVI), u periodu od šest meseci i manje pre početka studije, skorašnje hirurške intervencije, arterijska hipertenzija (TA veća od 140/90) pre samog davanja leka, postojanje krvnih diskrazija, alergijske reakcije.

3.3. Oftalmološki pregled i priprema pacijenata

Pacijenti sa nSDM su kompletno oftalmološki pregledani i pripremljeni. Oftalmološki pregled je započet određivanjem VO (BCVA), zatim je meren intraokularni pritisak oba oka (IOP) aplanacionim tonometrom po Goldmannu, te je gonioskopija, pregled na biomikroskopu i indirektna oftalmoskopija (lupaVolk 78D, 90D, 60D ili superfield).

Pacijentima kod kojih se posumnja na postojanje membrane, a imaju SDM, rađena je FA koja je dokumentovana fundus fotografijom i angiografskim snimcima očnog dna na osnovu čega je određivana veličina, lokalizacija i tip membrane. OCT-om je potvrđeno postojanje

membrane i njena veličina kao i debljina makularnog predela tj. centralna debljina makule (CDM tj. central field thickness-CFT), srednja debljina retine, tj makule-SDR kao i prisustvo tenosti (subretinalne SRT i/ili intraretinalne IRT). SDR je pravina kao parametar smanjenja veličine lezije i ustvari predstavlja srednju vrednost svih 9 polja makularne mape, a CDM centralnu debljinu tj. debljinu fovee u μm (Slika 4-8). Pacijentima koji ispunjavaju pomenute kriterijume predložena je intravitrealna terapija bevacizumabom i dato im je da pročitaju i potpišu pristanak.

Studija je sadržala anketu za koju je specijalno dizajniran upitnik. Cilj ovoga je uniformno prikupljanje podataka radi preciznije obrade istih i njihovog unošenja u formatirane obrasce. FA i OCT su prema protokolu studije rađeni najviše do sedam dana pre intravitrealne primene bevacizumaba, a BCVA je određivana na dan intravitrealne primene bevacizumaba i na kontrolama.

3.4. Terapijski protokol intravitrealne primene bevacizumaba

Pošto je bevacizumab fabrički dizajniran za intravensku primenu, deljen je na doze od 1,25 mg (0,1mL) u sterilnim uslovima. Iako postoje potvrde o stabilnosti bevacizumaba u plastenim špricevima do 14 dana ukoliko se uvaju na temperaturi od 4°C , sve neiskorišćene količine bevacizumaba su istog dana uništavane. O tome je većina pisana evidencija. Intravitrealna aplikacija bevacizumaba u dozi od 1,25 mg je sprovedena u sterilnim uslovima tj. u hirurškoj sali. Bevacizumab je intravitrealno aplikovan i prvoj grupi ispitanika (BCVA po Snellen-u 0,1 i više) i drugoj grupi ispitanika (BCVA po Snellen-u manja od 0,1). Pacijentima je savetovano da tri dana pre intervencije, tri puta dnevno, u oko za koje je planirana intervencija ukapavaju rastvor ciprofloksacina u obliku kapi za oči. Pre same intervencije pacijent je još jednom pregledan na biomikroskopu u smislu procene postojanja eventualnih simptoma i znakova akutne infekcije ili porasta IOP-a. Nakon stavljanja pacijenta na operacioni sto, u ležećem položaju, pacijentu je operativno polje prebrisano rastvorom povidonjodida, a zatim je stavljana sterilna kompresa preko lica. Oboljelo oko je spolja tretirano ukapavanjem 5% rastvora povidonjodida. Lokalno je davan anestetik, 2% lidokain u obliku kapi. Zatim je postavljan sterilni kapa na spekulum (blefarostat) i uz pomoći specijalnog merača, šestara, obeleženo je mesto aplikacije leka na 4mm od limba (3,5mm kod pseudofaka). Intravitrealno je na

obeleženom mestu ubrizgavan bevacizumab, kroz pars plana u dozi od 1,25mg-0,1mL (uz pomo insulinskog šprica i igle od 27G).

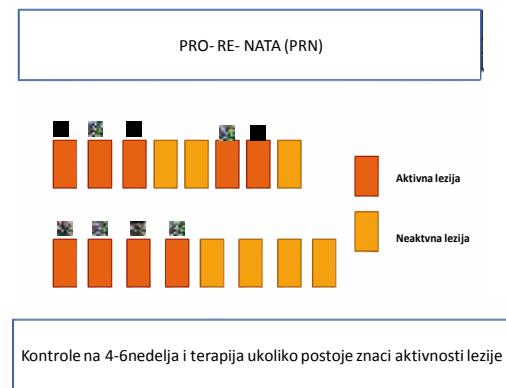
3.5. Protokol kontrolisanja i pra enje pacijenata - PRN protokol

Pacijenti su prati eni u bolni kim uslovima sat vremena nakon aplikacije leka. Pacijentima je u toku preoperativne pripreme izmeren i zabeležen arterijski krvni pritisak (TA), a zatim odmah nakon intravitrealne aplikacije bevacizumaba (10min od aplikacije leka), zatim nakon jednog sata i na svakoj slede oj kontroli, drugog dana, sedmog dana i nakon 4-6 nedelje. Nakon intravitrealne injekcije bevacizumaba, pacijentu je propisan ciprofloxacin u obliku kapi za oči, lokalno, tri puta dnevno u narednih sedam dana. Pacijentima je usmeno objašnjeno da gazu sa oka gde je aplikovan lek mogu da skinu posle par sati, da redovno održavaju higijenu oka uz odgovaraju a ograni enja i obavezu da redovno stavlju antibiotske kapi u tretirano oko.

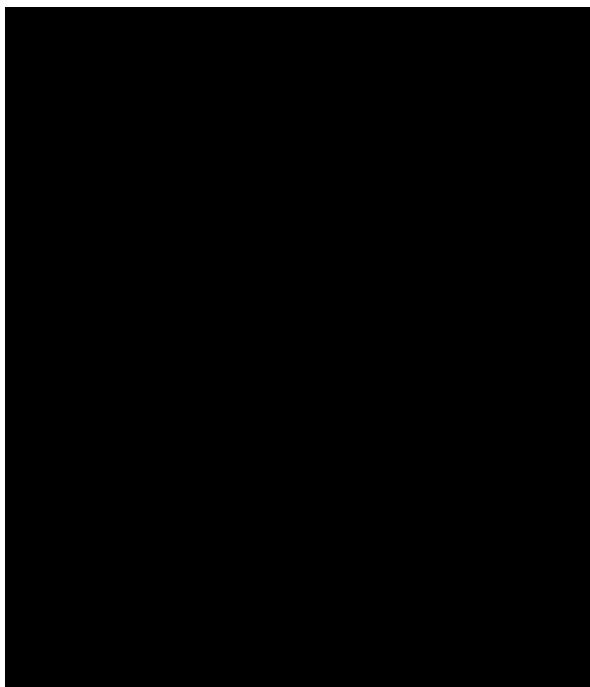
Prvo jutro nakon aplikacije bevacizumaba, pacijenti su pozivani telefonom od strane medicinskog osoblja i beležene su njihove eventualne subjektivne tegobe uz napomenu da pacijent treba da obrati pažnju na kvalitet vida, bol u oku, crvenilo, otečnost kapaka, smanjen motilitet bulbusa i sl.i ukoliko se bilo koja od navedenih promena javi da ih odmah prijavi. Drugog dana od aplikacije bevacizumaba pacijenti su kontrolisani, a to je podrazumevalo pregled na biomikroskopu i pregled fundusa. Na slede oj kontroli, 4 nedelje od primene leka pacijentima je proveravana BCVA po Snellen-u i meren je IOP, račun je kontrolni OCT, indirektna oftalmoskopija i meren je arterijski krvni pritisak, TA. Svi rezultati su notirani u specijalne obrasce za kasniju obradu. Tako su detaljno prate ene i beležene eventualne komplikacije usled primene leka.

Prema klini koj slići, BCVA i nalazu OCT-a (promena u morfološkim karakteristikama SNM - SDR i CDM i SRT i IRT), a prema PRN protokolu (Slika 3.) pacijentima je primenjena slede a doza bevacizumaba u vremenskom razmaku od etiri do šest nedelja u intravitrealnoj injekciji od 1,25 mg. Za stabilan nalaz je uziman onaj gde je došlo do poboljšanja ili stabilizacije BCVA, a na OCT-u nisu postojali znaci aktivnosti procesa (došlo je do smanjenja CDM i SDR kao i povla enja SRT i IRT). Takvi pacijeti su dalje prati eni na etiri nedelje (BCVA, OCT, pregled fundusa na široku zenicu). Ukoliko je BCVA bila stabilna ili bolja nego na prethodnom

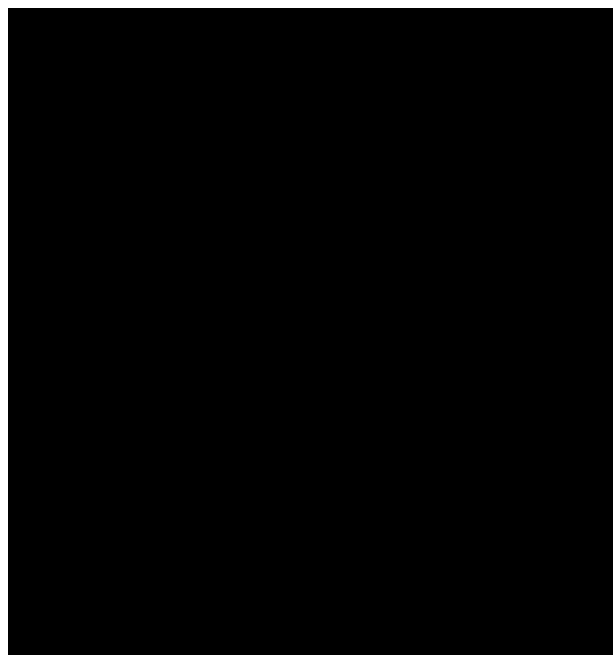
nalazu, ali su na OCT-u postojali znaci aktivnosti procesa pacijentu je ponovo intravitrealno aplikovan bevacizumab. Ukoliko je vidna oštrina bila gora, a nalaz na OCT-u se nije popravljao ni nakon tri intravitrealne aplikacije bevacizumaba, pacijent se smatrao neresponderom- ne reaguje na terapiju i nije više primao injekcije bevacizumaba. Nakon ponovne primene bevacizumaba pacijenti su bili podvrgnuti istom režimu kontrole; detaljno su kontrolisani nakon 4-5 nedelja kada je u odnosu na dobijeni nalaz, vidnu oštrinu i nalaz OCT-a (promena u veli ini SNM - SDR i CDM i SRT i IRT), donošena odluka o daljoj terapiji (slika 4, slika 5, slika 6). U izuzetnim slu ajevima, nedefinisan nalaz OCT i nekompatibilan sa nalazom BCVA, kao i postojanja sumnje na aktivnost procesa na ivicama membrane, pacijentima je ponovo ra ena FA.



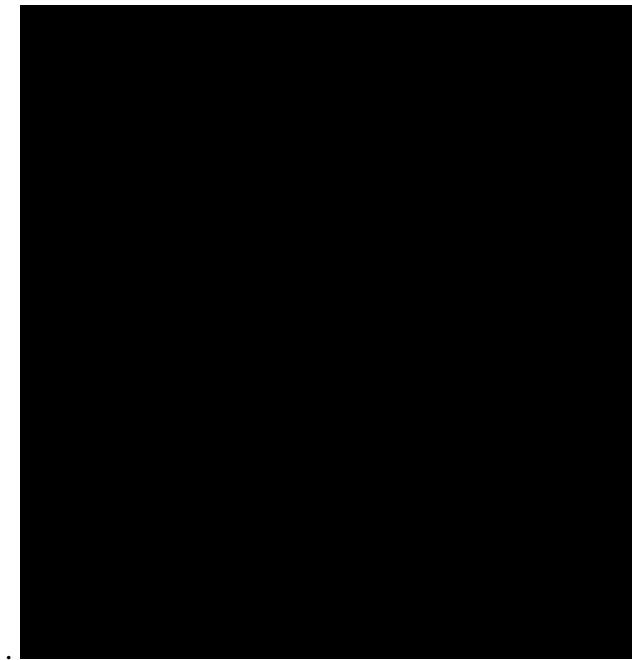
Slika 3. PRN protokol



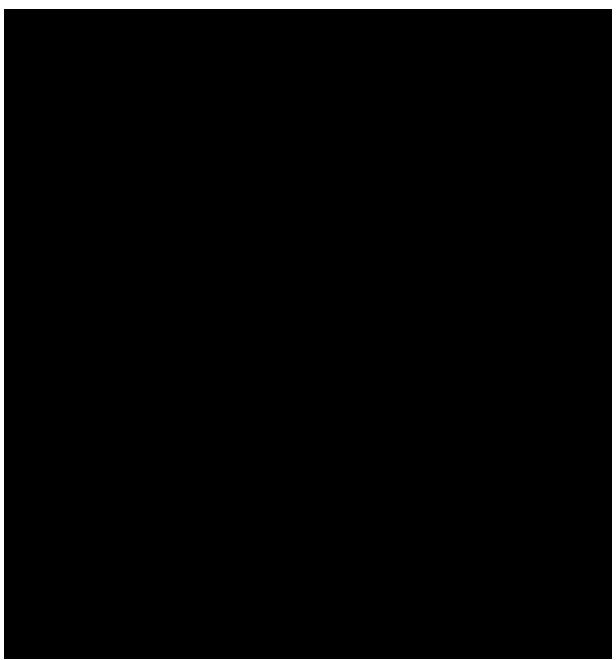
Slika 4. OCT pre primene bevacizumaba



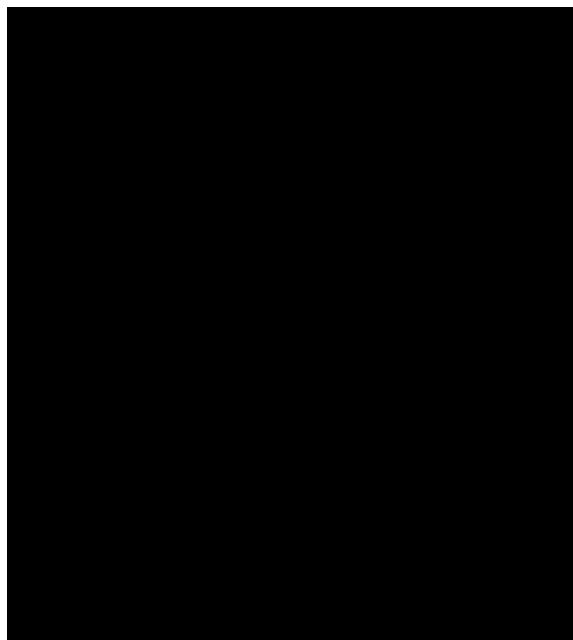
Slika 5. OCT nakon I injekcije bevacizumaba



Slika 6. OCT posle II injekcije bevacizumaba



Slika 7. OCT posle III injekcije bevacizumaba



Slika 8. OCT posle 8 injekcije bevacizumaba, bez SRT i ITR-stabilno stanje

3.6. Statisti ka analiza

Od podataka prikupljenih klini kim istraživanjem formirana je datoteka u statisti kom programskom paketu SPSS 20 uz pomo kojeg su podaci analizirani.

Prora un broja ispitanika je izvršen na osnovu podataka iz literature da stopa klini kog odgovora iznosi prose no oko 81% (49). Predvi eni broj pacijenata koji bi inili studijsku (i kontrolnu) grupu je iznosio 92, tj. 184 o iju, sa preciznoš u ocene od 11%, nivoom verovatno e sigurnosti 0,95 ($p<0,05$) i nivoom poverenja od 95% ($P=0,81$; Actual Width 0,22).

Atributivna obeležja su prikazana frekvencijama. Numeri ka obeležja su prikazana deskriptivno, u zavistnosti od distribucije podataka. Ako se podaci ponašaju po normalnoj raspodeli (što je testirano Šapiro-Vilkovim, ili Kolmogorov-Smirnovljevim testom), prikazani su kao prose na vrednost i standardna devijacija ($X \pm SD$), a ako je distribucija razli ita od normalne, nekom drugom merom centralne tendencije (Medijana).

Od analiti kih statisti kih metoda koristili smo Studentov t-test, Hi-kvadrat test i analizu varijanse za ponovljena merenja.

Razlike izme u vrednosti parametara koje se ponašaju po normalnoj raspodeli testirane su *t*-testom (t) za dva nezavisna uzorka, *t*-testom za dva vezana uzorka, ili jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) (F).

Za korelaciju izme u višestrukih numeri kih podataka koristili smo Sidakov test prilago avanja za višestruka merenja (analizu varijanse za ponovljena merenja).

Za nivo statisti ke zna ajnosti usvojena je vrednost $p=0.05$ (*), a za visoku statisti ku zna ajnost vrednost $p=0.01$ (**).

Dobijeni rezultati prikazani su tabelarno i grafi ki.

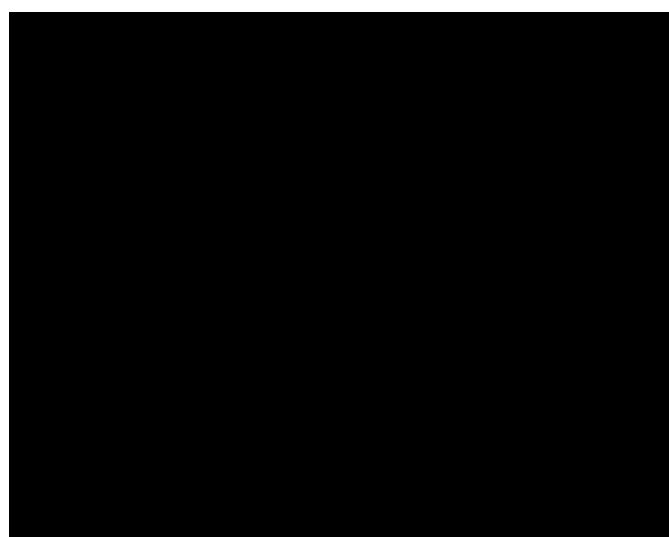
4.0 REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Odeljenje za le enje vaskularnih oboljenja oka i makule-“Medical retina”, Klinike za o ne bolesi, Klini kog centra Srbije je referentno mesto za dijagnostiku i le enje vaskularnih oboljenja oka i bolesti makule, me u koje spada i SDM. Doktorska disertacija ra ena je na ovom odeljenju u periodu od od 2010. do 2012. godine i od svih pregledanih pacijenata sa SDM u ovu studiju je prospektivno uklju eno 98 ispitanika. Kako je osnovni kriterijum za uklju enje u studiju bilo postojanje klini kih znakova i simptoma nSDM, a potvr nih FA i OCT-om, kao i analiza i provera vidne oštchine i OCT nalaza pri svakoj kontroli, minimum 8 meseci od uklju enja u studiju iz ove grupe je bilo izdvojeno 92 bolesnika koji su ispunjavali ove kriterijume.

4.1. Demografske karakteristike ispitivanih bolesnika

4.1.1. Pol

U grupi pacijenata obuhva enih ovim istraživanjem bilo je 49 (53,3%) žena i 43 (46,7%) muškaraca (**Grafikon 1**).



Grafikon 1. Distribucija bolesnika po polu.

Ukupno pramenje uticaja bevacizumaba na BCVA pacijenata obuhvatalo je period od postavljanja dijagnoze do poslednjeg pregleda bolesnika i prosečno je iznosilo 10,6 meseci-minimalno 8 meseci, maksimalno 12 meseci (**tabela 1**).

Tabela 1. Vremenski period pramenja bolesnika.

Varijabla	Minimalno (meseci)	Maksimalno (meseci)	Prosečno (meseci)
Pramenje bolesti	8	12	10,6

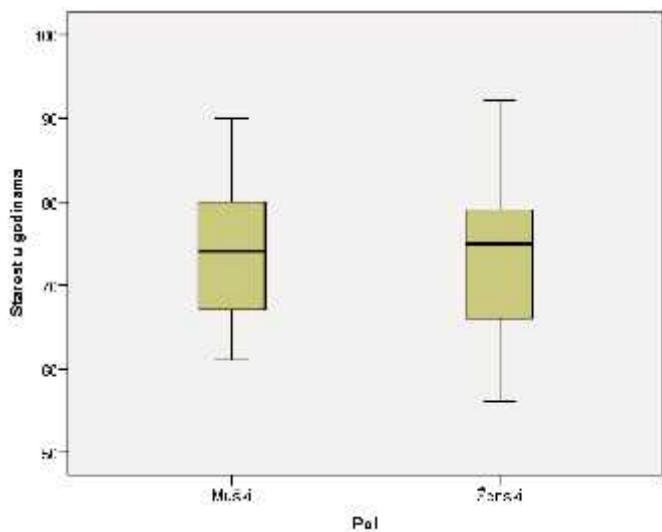
Dalja analiza ispitivanih bolesnika se odnosi na ovu grupu ispitanika koji su bili prameni u proseku 44 ± 4 nedelje.

4.1.2. Starost

Bolesnici u posmatranoj studiji su bili prosečne starosti 72,96 godine. Najmlađi bolesnik imao je 56, a najstariji 92 godine. Prosečna starost bolesnika muškog pola bila je $73,12 \pm 7,79$, a ženskog $72,96 \pm 8,66$. Srednja starost bolesnika u ispitivanoj grupi (medijana) iznosila je 74 godine, što znači da je najveći broj bolesnika je bio u osmoj deceniji života (**tabela 2 i grafikon 2**).

Tabela 2. Starost bolesnika muškog i ženskog pola

Pol		Starost u godinama					
		N	Mean	SD	Med	Min	Maks
Pol	Muški	43	73.12	7.79	74.00	61.00	90.00
	Ženski	49	72.82	8.66	75.00	56.00	92.00
	Ukupno	92	72.96	8.22	74.00	56.00	92.00



Grafikon 2. Starost bolesnika muškog i ženskog pola.

Najveći broj ispitanika 83 (90,21%) sa nSDM je pripadao populaciji starijoj od 60 godina života, a od toga 50 ispitanika (54,39%) je bilo 70 i više godina staro.

Nije postojala statistička razlika u odnosu na pol i starost u posmatranoj grupi ispitanika ($p>0,881$).

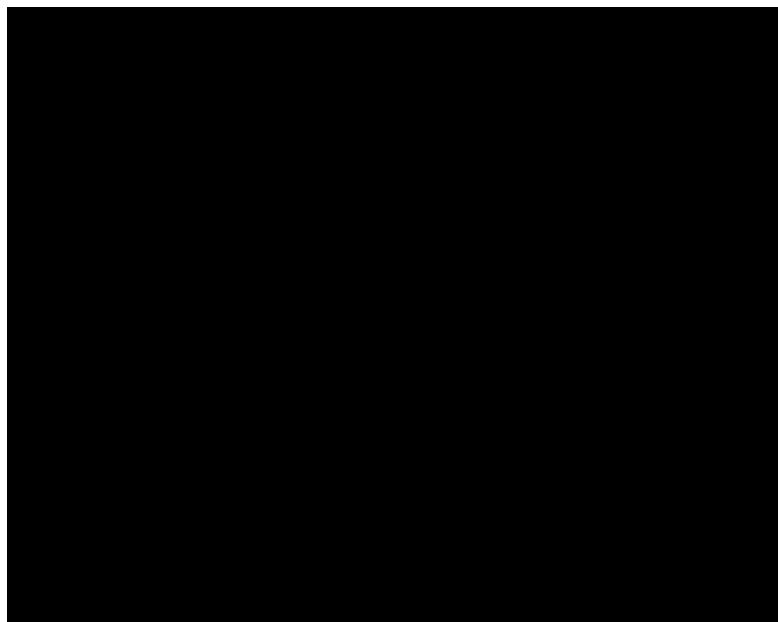
4.1.3. Anamnestički podaci

Anamnestički podaci bolesnika sa nSDM o kardiovaskularnim i hroničnim pridruženim oboljenjima (dijabetes, hipertenzija, CVI i druga degenerativna oboljenja) prikazani su na tabeli 3.

Tabela 3. Ustalost kardiovaskularnih i hronih oboljenja u studijskoj grupi.

Hroni na degenerativna oboljenja	Broj bolesnika N (%)
Dijabetes	11 (11,96)
Hipertenzija	65 (70,65)
CVI	1 (1,09)
Tromboti na stanja	2 (2,17)
Ostalo	2 (2,17)

Od hronih degenerativnih oboljenja u posmatranoj grupi bolesnika najčešće je bila prisutna hipertenzija (70,65%), dok su u 11,96% bili dijabetici, CVI je imao samo jedan pacijent 10 meseci pre intavitrealne terapije bevacizumabom, a tromboti na stanja pre primene bevacizumaba 2 pacijenta i to jedan 2 godine, a drugi 18 meseci pre primene bevacizumaba. Komorbiditet, najčešće arterijska hipertenzija je postojao u 70,65% ispitanika (**grafikon 3**).



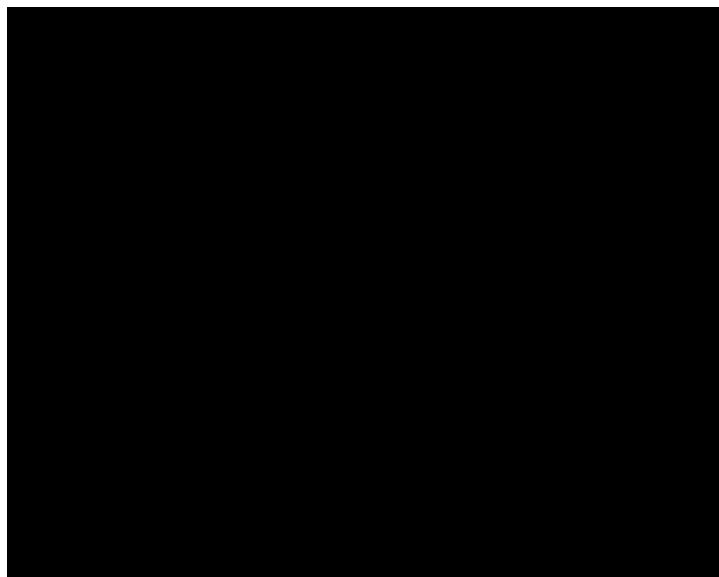
Grafikon 3. Arterijska hipertenzija u posmatranoj grupi ispitanika

Anamnesti ki podaci bolesnika sa nSDM o drugim, pridružeim oftalmološkim oboljenjima i eventualnim oftalmološkim intervencijama (dijabeti ka retinopatija, katarakta, okluzija krvnih sudova retine, glaukom, degenerativna miopija, laserska intervencija) prikazani su na **tabeli 4** i **grafikonu 4**.

Tabela 4. U estalost pridruženih oftalmoloških oboljenja u studijskoj grupi.

Pridružena oftalmološka oboljenja	Broj bolesnika N (%)
Dijabeti ka retinopatija	5 (5,4)
Katarakta	23 (25)
Okluzija krvnih sudova retine	2 (2,2)
Glaukom	4 (4,3)
Degenerativna miopija	1 (1,1)
Laserska intervencija	2 (2,2)

Od pridruženih oftalmoloških oboljenja u posmatranoj grupi bolesnika naj eš e je bila prisutna katarakta (25%), dok su druga oftalmološka oboljenja, dijabeti ka retinopatija, glaukom degenerativna miopija i okluzije krvnih sudova retine bili prisutni kod 12 ispitanika (14,04%), a laserska intervencija je bila ura ena kod 2 ispitanika (2,17%) pre primene bevacizumaba (**grafikon 4**).

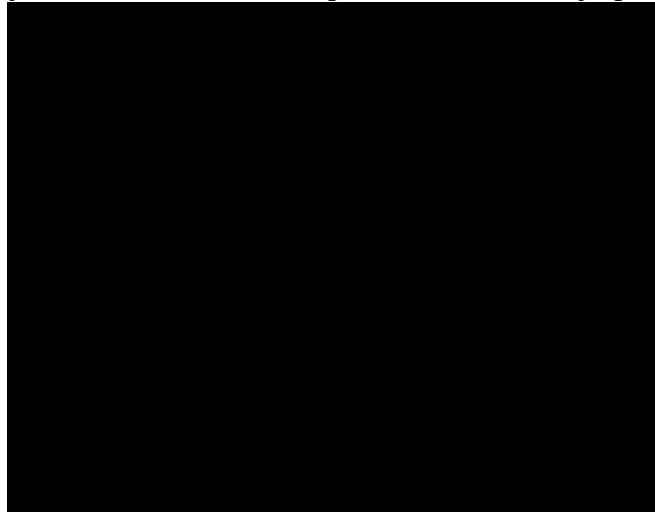


Grafikon 4. Pridružena oftalmološka oboljenja (%)

4.2. Oftalmološke karakteristike ispitanika

4.2.1. Boja dužice

U estalost različite boje dužice, kod bolesnika posmatranih u studiji, prikazana je na **grafikonu 5.**



Grafikon 5. Zastupljenost različitih boja dužice kod ispitivane populacije.

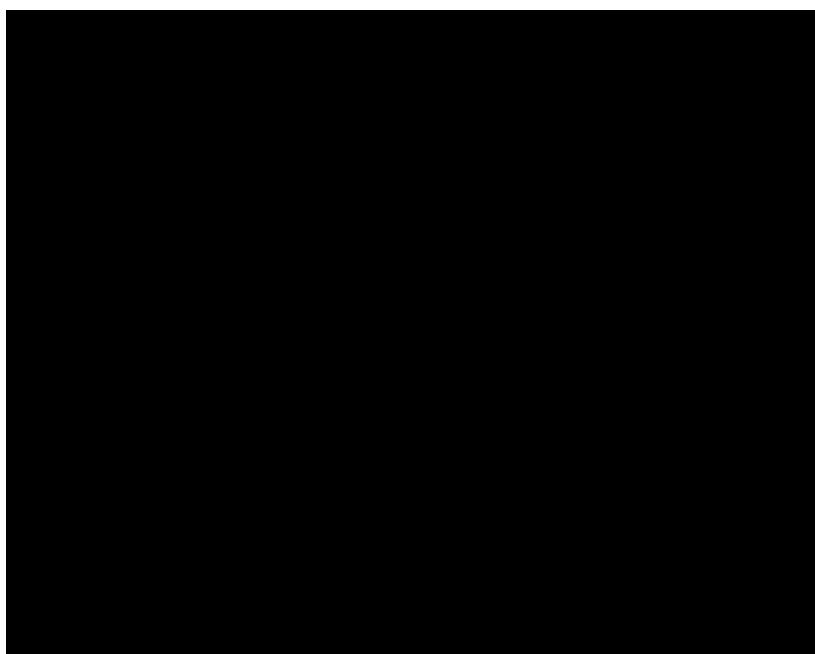
U posmatranoj grupi bolesnika 63 (68%) ispitanika je imalo tamnu, a 29 (32%) svetlu boju dužice.

4.2.2. Najbolje korigovana vidna oštrina

Posmatrani ispitanici su bili podeljeni u dve grupe: pacijenate sa BCVA 0,1 i manje po Snellen-u 41 (44,6 %) i pacijenate sa BCVA većom od 0,1 po Snellen-u 51 (55,4 %) (**tabela 5.** i **grafikon 6**).

Tabela 5. Distribucija bolesnika koji su primali intravitrealno bevacizumab u grupe na osnovu nalaza po etne BCVA po Snellen-u.

Vidna oštrina	Broj bolesnika N (%)
VO \leq 0,1	41 (44,6)
VO > 0,1	51 (55,4)



p>0,665

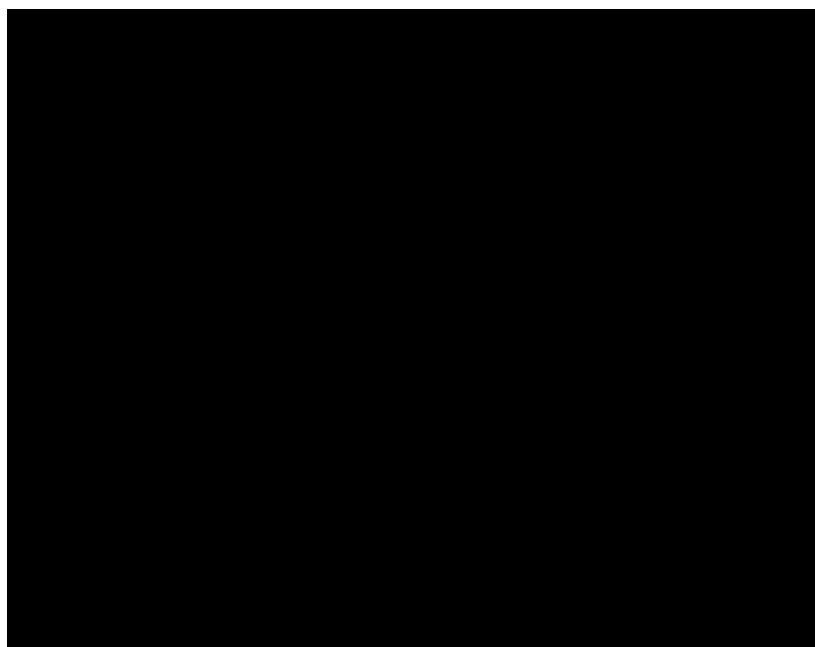
Grafikon 6. Distribucija ispitanika prema po etnoj BCVA na oku u koje je intravitrealno ubrizgavan bevacizumab i na oku koje nije leđeno bevacizumabom.

Obe grupe ispitanika su bile slične starosne dobi i u obe grupe ispitanika bio je približno isti broj muškaraca i žena (slična distribucija po polu i starosti).

Radi detaljnije analize, posmatrane grupe ispitanika su bile podeljene u podgrupe, pacijente sa BCVA od L+P+ do 5/60 grupu sa BCVA 0,1 do 0,5 i BCVA 0,6 do 1,0 (**tabela 6 i grafikon 7**).

Tabela 6. Distribucija bolesnika prema BCVA pre terapije na oku sa akutnom nSDM.

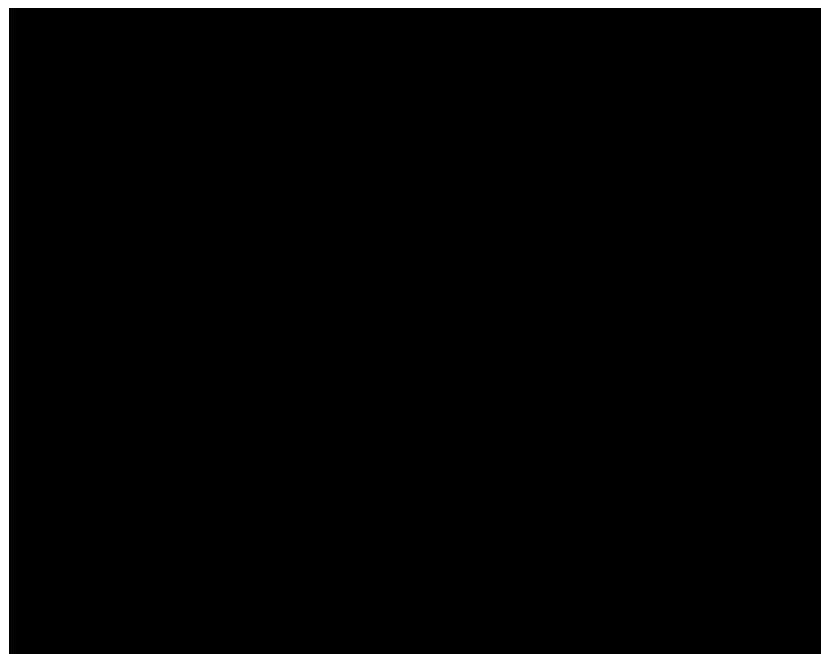
BVCA	N	%
L+P+-5/6	26	28.3
0,1-0,5	51	55.4
0,6-1,0	15	16.3
Ukupno	92	100.0



Grafikon 7. Distribucija bolesnika prema BCVA pre terapije na oku sa akutnom nSDM.

4.2.3. Oko u koje je intravitrealno primenjivan bevacizumab

Posmatrane grupe ispitanika su bile podeljene u podgrupe zavisno od toga da li je bevacizumab intravitrealno aplikovan u desno ili levo oko. Od ukupnog broja ispitanika 39 (42,4%) je primalo bevacizumab intravitrealno u desno oko, a 53 (57,6%) u levo oko (**grafikon 8**).



* $p=0,039$

Grafikon 8. Oko u koje je intravitrealno primenjivan bevacizumab (desno/levo).

Ve i broj pacijenata je primao intravitrealne injekcije bevacizumaba u levo oko i ta razlika je bila statististički značajna.

4.3. Inicijalne morfološke karakteristike subretinalne neovaskularne membrane

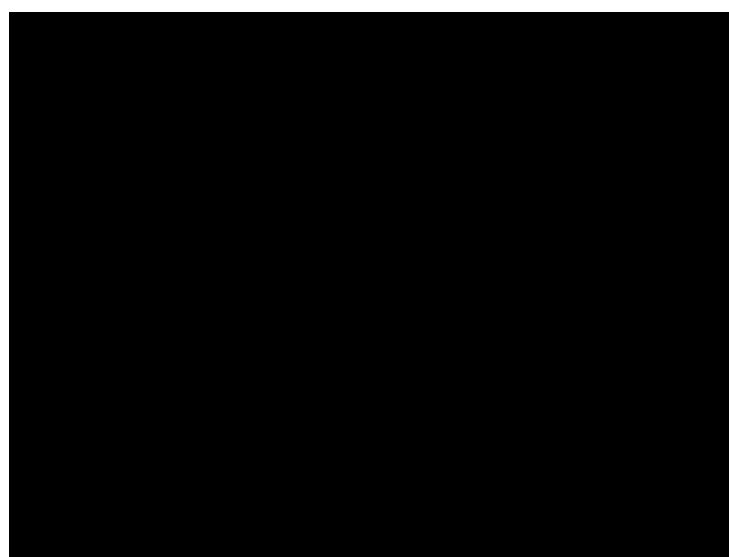
4.3.1. Nalaz fluoresceinske angiografije i tip neovaskularne membrane

FA je raena na oba oka svakog ispitanika. 45 (48,91%) ispitanika je na jednom oku imalo nSDM, a 47 (51,09%) ispitanika je na oba oka imalo nSDM (**tabela 7**). Kod 47 (51,09%) ispitanika je na jednom oku već postojala nSDM, ali ne u akutnoj formi.

Tabela 7. Distribucija forme SDM u odnosu na nalaz FA (sicca/exudativa)

SDM	OD/OS N (%)	OU N (%)	N (%)
sicca	45 (48,91)	0 (0)	45 (48,91)
exudativa	92 (100)	47 (51,09)	92 (100)

Na osnovu nalaza FA i OCT, na oku za koje je planirana terapija bevacizumabom, ispitanici su podeljeni na tri grupe, grupu sa okultnom SNM 32 (34,8%), minimalno klasificiranom SNM 32 (34,8%) i klasificiranim SNM 27 (29,3%), a njihova distribucija u posmatranoj populaciji ispitanika je prikazana na **grafikonu 9**. Za jednog ispitanika (1,1%) nismo imali podatak o vrsti SNM.



p>0,05

Grafikon 9. Distribucija ispitanika prema vrsti SNM.

Sve tri grupe ispitanika se nisu značajno razlikovale u bazi njim parametrima, po etnoj BCVA, starosnoj dobi i polu. Ispitanici sa minimalno klasičnim tipom SNM su imali nešto nižu prosečnu po etnu BCVA (0,1 po Snellen-u) u odnosu na ispitanike sa klasičnom (0,2 po Snellen-u) i okultnom SNM (0,3 po Snellen-u), ali ova razlika nije statistički značajna.

4.3.2. Nalaz optičke koherentne tomografije

Porečene su vrednosti SDR i CDM kod očiju sa sSDM i onih sa nSDM, **tabela 8.**

Tabela 8. Prosečne vrednosti SDR i CDM kod očiju sa sSDM i sa nSDM

			CDM pre tretmana	SDR na kraju tretmana
Dg	AMD sicca	N	45	45
		\bar{x}	235.84	254.06
		SD	41.15	24.48
		Med	228.00	247.67
		Min	160.00	207.44
		Maks	371.00	340.67
	AMD exudativa	N	139	139
		\bar{x}	377.91	268.23
		SD	118.61	49.76
		Med	358.00	259.78
		Min	210.00	208.67
		Maks	807.00	510.44

*p<0.05

Srednje vrednosti CDM i SDR očiju sa sSDM su bile statistički značajno manje u odnosu na srednje vrednosti CDM i SDR očiju sa nSDM kod ispitivane populacije.

4.4. Efekat intravitrealne terapije bevacizumabom na najbolje korigovanu vidnu oštrinu

Kod svih ispitanika na 4 do 6 nedelja prene su vrednosti BCVA na oku sa nSDM u koje je intravitrealno ubrizgavan bevacizumab po PRN protokolu. Raena je analiza varijanse za ponovljena merenja u okviru generalnog linearog modela, **tabela 9.**

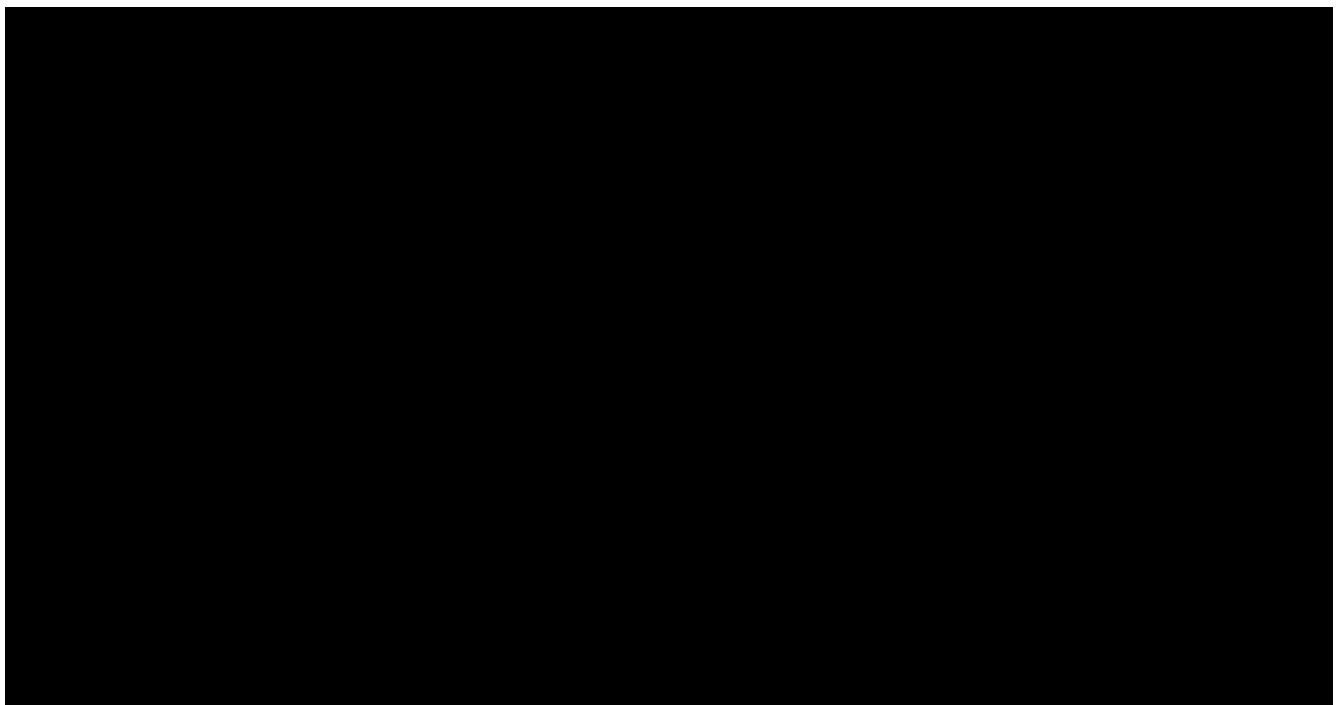
Tabela 9. Promena prose ne BCVA po kontrolama.

	Injekcija Avastina	\bar{x} (VO)	SD	N
VO0	da	7.26 (0,1)	3.13	92
	ne	9.09(0,3)	5.81	92
VO1	da	9.39(0,3)	3.25	92
	ne	9.29(0,3)	5.63	92
VO2	da	9.78(0,4)	3.15	92
	ne	9.39(0,3)	5.57	92
VO3	da	9.71(0,4)	3.23	92
	ne	9.34(0,3)	5.46	92
VO4	da	9.34(0,3)	3.08	92
	ne	9.27(0,3)	5.55	92
VO5	da	9.28(0,3)	3.05	92
	ne	9.30(0,3)	5.56	92
VO6	da	9.25(0,3)	3.01	92
	ne	9.30(0,3)	5.55	92
VO7	da	9.24(0,3)	3.09	92
	ne	9.24(0,3)	5.51	92
VO8	da	9.09(0,3)	3.17	92
	ne	9.23(0,3)	5.50	92
VO9	da	8.99(0,3)	3.16	92
	ne	9.13(0,3)	5.49	92
VO10	da	9.04(0,3)	3.13	92
	ne	9.12(0,3)	5.50	92

** p < 0,001

Prose na vrednost BCVA se u toku vremena pra enja zna ajno popravila (visoko statisti ki zna ajna razlika ($p < 0,001$) od prose ne vrednosti BCVA 0,1 po Snellen-u, pre primene bevacizumaba, do prose ne vrednosti BCVA 0,3 po Snellen-u u toku perioda pra enja od 44 ± 4 nedelje na oku koje je bilo pod terapijom bevacizumabom, dok na drugom, nele enom oku nije došlo do promene prose ne vrednosti BCVA ($p>0.05$).

Pra en je uticaj bevacizumaba na vrednosti BCVA na oku sa nSDM u koje je intravitrealno ubrizgavan bevacizumab po PRN protokolu, kao i na oku u koje nije le eno (**grafikon10**).

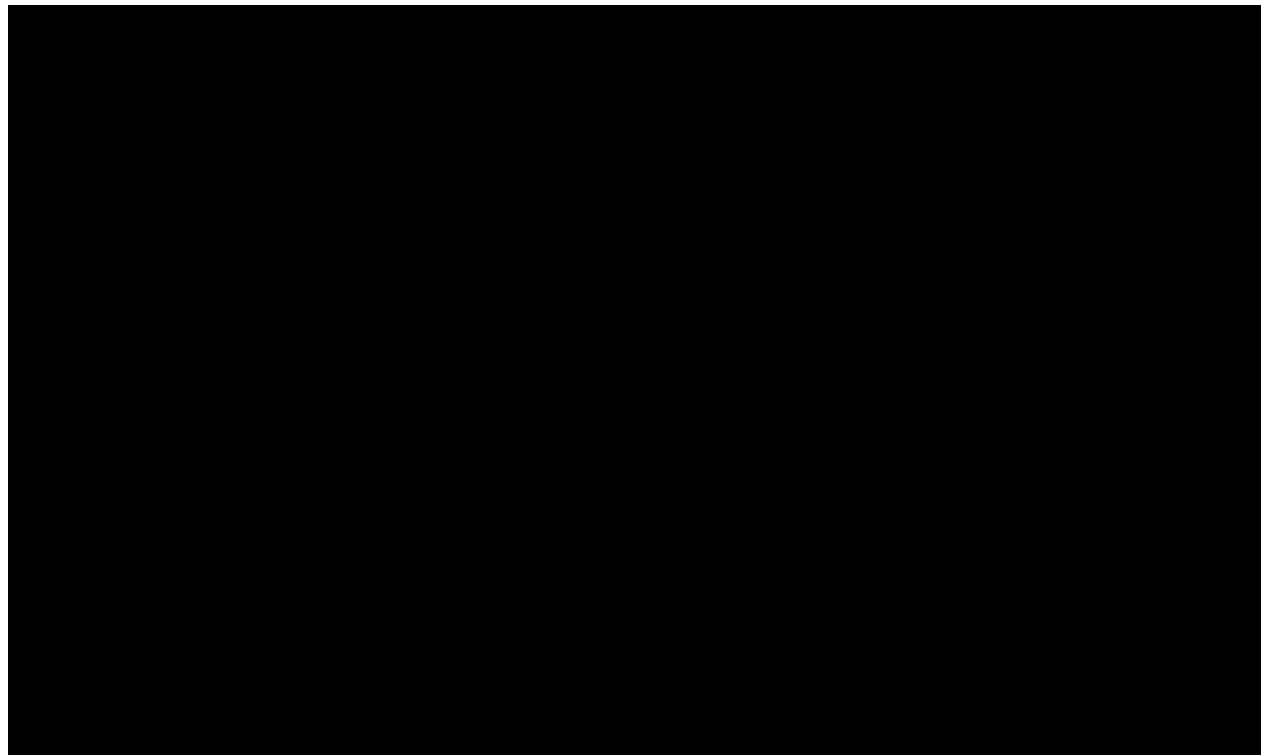


Grafikon 10. Prose ne vrednosti BCVA po kontrolama.

Na **grafikonu 10.** pokazuje kako se BCVA menjala pre i nakon primene bevaciumaba u toku perioda pra enja od 44 ± 4 nedelje, što je obuhvatalo 10 kontrola i primenu leka na 4-6 nedelja po PRN protokolu le enja, a na osnovu nalaza BCVA, FA i OCT. Najve i porast BCVA se javlja nakon drugog i tre eg meseca pra enja i le enja bevaczumabom. BCVA ostaje stabilna i bolja za prose no 2 reda po Snellen-u u odnosu na po etnu vrednost BCVA. Postoji visoko statisti ki zna ajna razlika izme u po etne BCVA i BCVA na svim kontrolama ($p < 0,001$), na oku koje je

le eno bevacizumabom, ali razlike između kontrola nisu statistički značajne ($p = 0,919$). Na oku koje nije bilo le eno bevacizumabom, prosečna BCVA je ostala nepromenjena ($p>0,05$).

Praćenje je efekat leka bevacizumaba na pacijente koji su imali $BCVA > 0,1$ po Snellen-u, kao i kod onih ispitanika koji su imali $BCVA \leq 0,1$ po Snellen-u. Poređenja su vršena Sidakovim testom za višestruka merenja (**grafikon 11**).

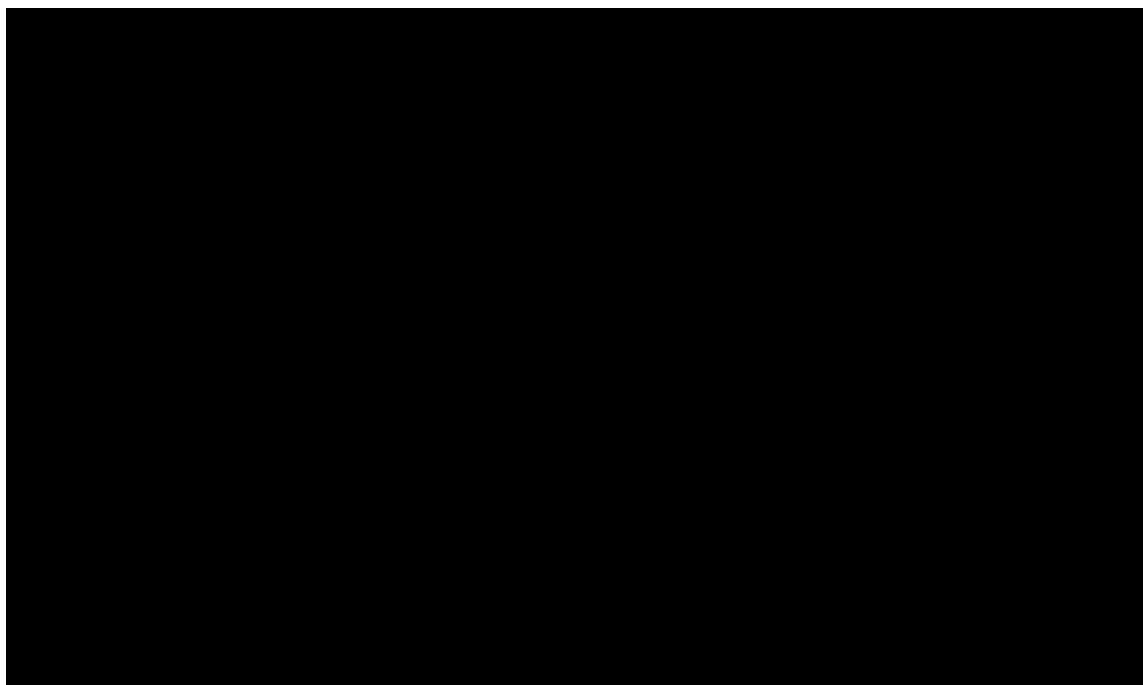


* $p<0,05$

Grafikon 11. Efekat bevacizumaba na BCVA zavisno od postetne vrednosti BCVA.

U obe grupe ispitanika došlo je do statistički značajnog poboljšanja BCVA, ali je ona bila značajno bolja kod pacijenata kod kojih je postetna vidna oštrina bila veća, tj. $>$ od 0,1 po Snellen-u.

Radi detaljnije analize uticaja bevacizumaba na BCVA, prav en je efekat leka na BCVA pacijenata koji su imali BCVA od L+P+(ose až svetla sa ta nom projekcijom) do 5/60 (broj prste na 5 metara) i kod onih ispitanika koji su imali BCVA od 0,1 do 0,5 (10-50%) po Snellen-u, kao i kod onih koji su imali BCVA od 0,6 do 1,0 (&=100%) po Snellen-u. Porečenja su vršena Sidakovim testom za višestruka merenja (**grafikon 12**).

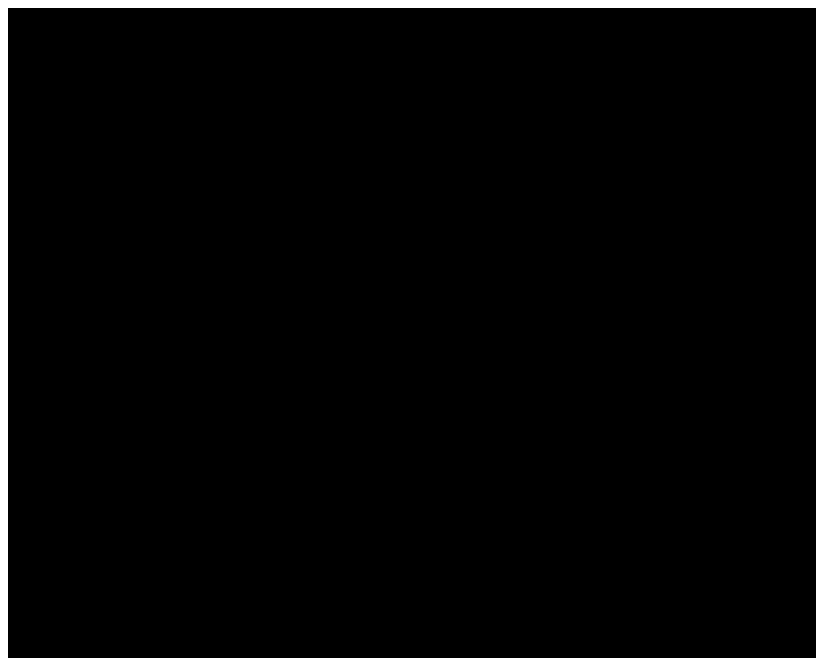


- VO 1-6 (L+P+-5/60);
- VO 7-11(0,1-0,5);
- VO 12-16(0,6-1,0)

Grafikon 12. Efekat bevacizumaba na BCVA (VO) kod ispitanika podeljenih prema vrednostima BCVA(VO).

Uporečujući i vrednosti BCVA iz **grafikona** vidimo da je u grupama bolesnika sa BCVA od L+P+ do 5/60 i BVCA od 0,1 do 0,5 došlo do statistički značajnog poboljšanja BCVA ($p<0,05$), dok u grupi bolesnika sa potpuno etnom BCVA od 0,6 do 1,0 nije bilo statistički značajne promene u vrednostima BVCA ($p>0,05$). Najveće poboljšanje na kraju terapije u odnosu na potpuno etnu vrednost (2,038 dioptrija) bilo je u grupi BCVA od 0,1 do 0,5.

Efekat bevacizumaba na BCVA kod svih ispitanika u odnosu na po etne i krajnje vrednosti BCVA (perioda pre enja od 44 ± 4 nedelje), posmatran je tako da su svi ispitanici podeljeni u tri grupe: na one kod kojih je došlo do poboljšanja BCVA, na one kod kojih je došlo do pogoršanja BCVA i na one kod kojih je BCVA ostala nepromenjena u odnosu na po etne vrednosti BCVA pre terapije bevacizumabom (**grafikon13**).



Grafikon 13. Efekat terapije bevacizumabom na BCVA

Iz **grafikona 13** vidimo da je kod 55(60%) ispitanika došlo do poboljšanja BCVA, kod 23(25%) ispitanika BCVA je ostala nepromenjena u odnosu na po etne vrednosti, a kod 14(15%) ispitanika došlo je do pogoršanja BCVA.

Dakle, kod 78(85%) pacijenata terapija bevacizumabom je imala pozitivan uticaj na BCVA, tj. došlo je do njenog o uvanja ili poboljšanja.

Tabela 10. Razlika u vrednostima BCVA pre primene bevacizumaba i na poslednjoj kontroli

Razlika VO pre i na kraju (redova)					
N	\bar{x}	SD	Med	Min	Maks
92	-1.18	2.20	-1.00	-7.00	8.00

Prose no poboljšanje iznosilo je $1,18 \pm 2,20$ redova. Medijana je bila jedan red (polovina bolesnika je imala poboljšanje za najmanje jedan red). Najveće poboljšanje bilo je sedam redova, a najveće pogoršanje osam redova. (Znak “-“ označava poboljšanje) (**Tabela 10**).

4.5. Morfološke karakteristike subretinalne neovaskularne membrane nakon primene bevacizumaba

4.5.1. Efekti intravitrealne terapije bevacizumabom na centralnu debeljinu makule (CDM)

Merene su vrednosti CDM na oku u koje je intravitrealno ubrizgavan bevacizumab, kao i na drugom oku u koje nije ubrizgavan bevacizumab (**tabela 11**).

Tabela 11. Prose ne vrednosti CDM pre primene bevacizumaba i na poslednjem merenju.

	Injekcija Avastina	\bar{x}	SD	N
CDM pre terapije	da	386.89	110.67	92
	ne	299.43	116.53	92
	Total	343.16	121.51	184
CDM posle terapije	da	249.62	39.49	92
	ne	290.72	106.64	92
	Total	270.17	82.80	184

Postoji visoko statistički značajna razlika po faktoru merenje. Vrednosti CDM pre primene bevacizumaba i na poslednjem merenju, nakon primene bevacizumaba se statistički značajno razlikuju ($F_{\text{Merenje}} = 158,805$; $p < 0,001$).

Prose na vrednost CDM na oku u koje je ubrizgavan bevacizumab pre terapije bila je veća nego na oku u koje bevacizumab nije davan. Na kraju terapije prose na vrednost na oku u koje je ubrizgavan bevacizumab manja je nego na oku u koje lek nije primenjivan. (tabela 11). Dakle, postoji visoko statistički značajna razlika u interakciji oba faktora ($F_{\text{Merenje} * \text{inj}} = 123,139$; $p < 0,001$).

Porene su prose ne razlike u vrednosti CDM između oka u koje je ubrizgavan bevacizumab i oka u koje nije, pre i nakon terapije bevacizumabom, Sidakov test (**tabela 12**).

Tabela 12. Prose ne razlike u vrednostima CDM između oka (bevacizumab-da/ne) pre i nakon terapije.

Merenje	(1) Injekcija Avastina	(2) Injekcija Avastina	Prose na razliku (1-2)	p ^b
1	da	ne	87.457	.000
2	da	ne	-41.098	.001
b. Adjustment for multiple comparisons: Sidak.				

*p<0,05

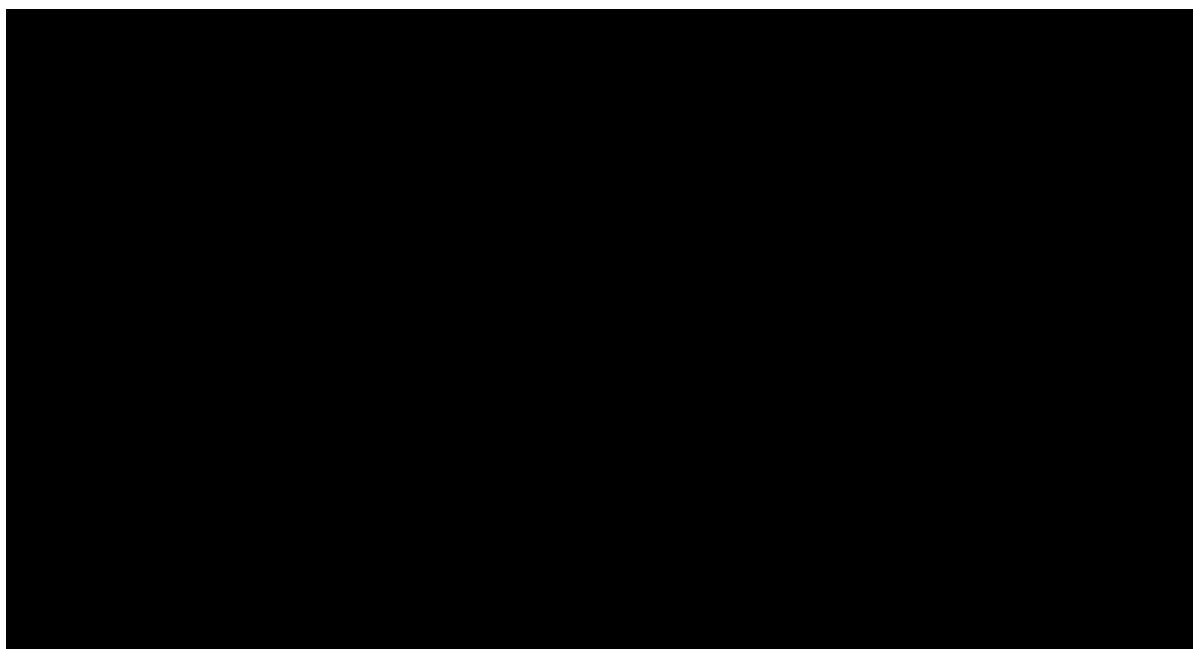
Postojala je statistički značajna razlika u vrednostima CDM između oka u koje je ubrizgavan bevacizumab i oka u koje nije i pre primene bevacizumaba i na kraju terapije.

Porene su razlike u promeni prose nih vrednosti CDM na oku u koje je ubrizgavan bevacizumab pre i nakon terapije i razlike u promeni prose nih vrednosti CDM na oku u koje nije ubrizgavan bevacizumab, Sidakov test (**tabela 13**).

Tabela 13. Razlike u promeni prose nih vrednosti CDM na oku (bevacizumab da/ne) pre i nakon terapije.

Injekcija Avastina	(1) nosta Merenje	(2) Merenje	Prose na razliku (1-2)	p
da	1	2	137.272	**.000
ne	1	2	8.717	.289

Na oku u koje je intravitrealno ubrizgavan bevacizumab postojala je visoko statistički značajna razlika u vrednostima CDM pre i nakon terapije bevacizumabom, dok na oku na kome nije primenjivana terapija te se vrednosti nisu znaju statistički menjale (**tabela 13 i grafikon 14**).



Grafikon 14. Promena prose ne vrednosti CDM pre i nakon terapije bevacizumabom.

4.5.2. Efekti intravitrealne terapije bevacizumabom na srednju debljinu makule (SDR)

Merene su vrednosti SDR na oku u koje je intravitrealno ubrizgavan bevacizumab, kao i na drugom oku u koje nije ubrizgavan lek (**tabela14**).

Tabela 14. Prose ne vrednosti SDR pre primene bevacizumaba i na poslednjem merenju.

SDR	Injekcija Avastina	\bar{x}	SD	N
SDR pre terapije	da	325.61	73.47	92
	ne	278.05	57.12	92
	Total	301.83	69.82	184
SDR posle terapije	da	255.24	26.85	92
	ne	274.29	56.71	92
	Total	264.77	45.26	184

Postoji visoko statisti ki zna ajna razlika u vrednostima SDR po faktoru merenje ($F_{\text{Merenje}} = 115,011$; $p < 0,001$).

Ne postoji statisti ki zna ajna razlika u vrednostima SDR po faktoru injektirano-neinjektirano oko ($F_{\text{Inj}} = 3,594$; $p = 0,060$).

Postoji visoko statisti ki zna ajna razlika u interakciji oba faktora ($F_{\text{Merenje}*{\text{Inj}}} = 92,890$; $p < 0,001$).

Prose ne vrednosti SDR pre primene bevacizumaba i na poslednjem merenju nakon terapije se statisti ki zna ajno razlikuju. ($F_{\text{Merenje}} = 115,011$; $p < 0,001$).

Postoji visoko statisti ki zna ajna razlika izme u odnosa prose nih vrednosti SDR pre i nakon primene bevacizumaba na oku u koje je ubrizgavan bevacizumab i oka u koje nije ubrizgavan lek ($F_{\text{Merenje}*{\text{Inj}}} = 92,890$; $p < 0,001$). Dakle, odnos prose nih vrednosti SDR na oku u koje je ubrizgavan bevacizumab i oka u koje nije ubrizgavan lek pre terapije bila je ve a nego na oku u koje bevacizumab nije ubrizgavan. Na kraju terapije, prose na vrednost SDR na oku u koje je ubrizgavan bevacizumab je manja nego na oku u koje lek nije primenjivan.

Pore ene su razlike u vrednosti SDR izme u oka u koje je aplikovan bevacizumab i oka u koje nije aplikovan bevacizumab pre i nakon terapije bevacizumabom, Sidakov test (**tabela 15**).

Tabela 15. Prose ne razlike u vrednostima SDR izme u oka (bevacizumab-da/ne) pre i nakon terapije.

Merenje	(1) Injekcija Avastina	(2) Injekcija Avastina	Prose na razlika (1-2)	p^b
1	da	ne	47.560	**.000
2	da	ne	-19.055	*.004

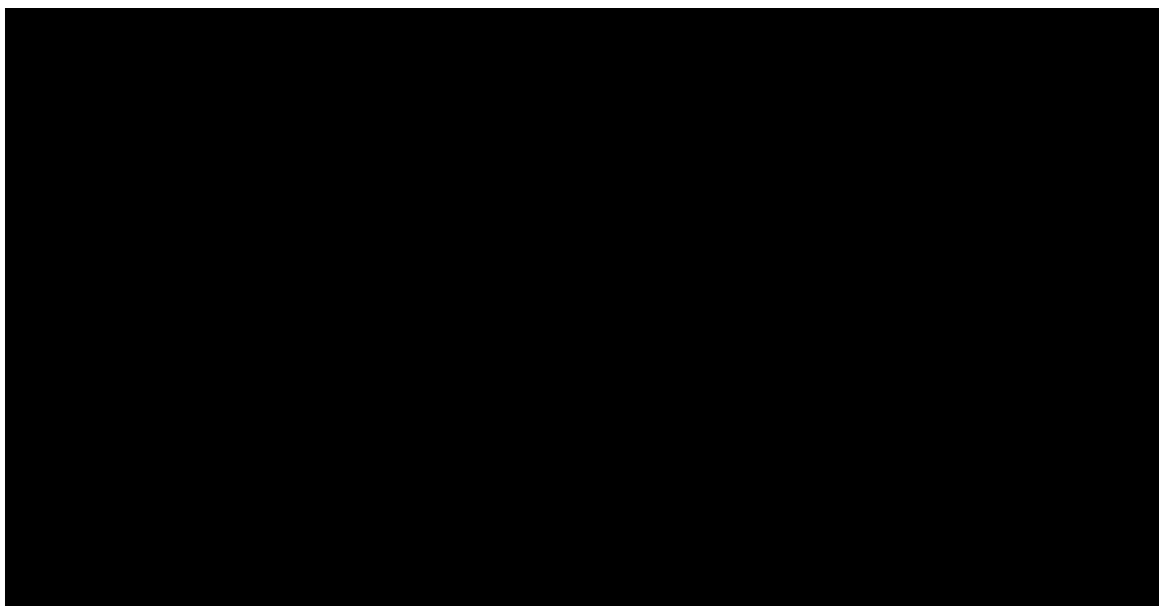
Postojala je statisti ki zna ajna razlika u vrednostima SDR izme u oka u koje je aplikovan bevacizumab i oka u koje nije aplikovan bevacizumab i na po etku i na kraju terapije, ali je ta razlika zna ajno ve a pre primene bevacizumaba.

Porene su razlike u promeni prose nih vrednosti SDR na oku u koje je ubrizgavan bevacizumab pre i nakon terapije i razlike u promeni prose nih vrednosti SDR na oku u koje nije ubrizgavan bevacizumab, Sidakov test (**Tabela 16**).

Tabela 16. Razlike u promeni prose nih vrednosti SDR na oku (da/ne bevacizumab) pre i nakon terapije.

Injekcija Avastina	(1) Merenje	(2) Merenje	Prose na razliku (1-2)	p ^b
da	1	2	70.370	**.000
ne	1	2	3.754	.443

Na oku u koje je intravitrealno ubrizgavan bevacizumab postojala je visoko statistički značajna razlika u vrednostima SDR pre i nakon terapije bevacizumabom, dok na oku na kome nije primenjivana terapija te se vrednosti nisu znatno statistički menjale (**tabela 16 i grafikon 15**)



Grafikon 15. Promena prose ne vrednosti SDR pre i nakon terapije bevacizumabom.

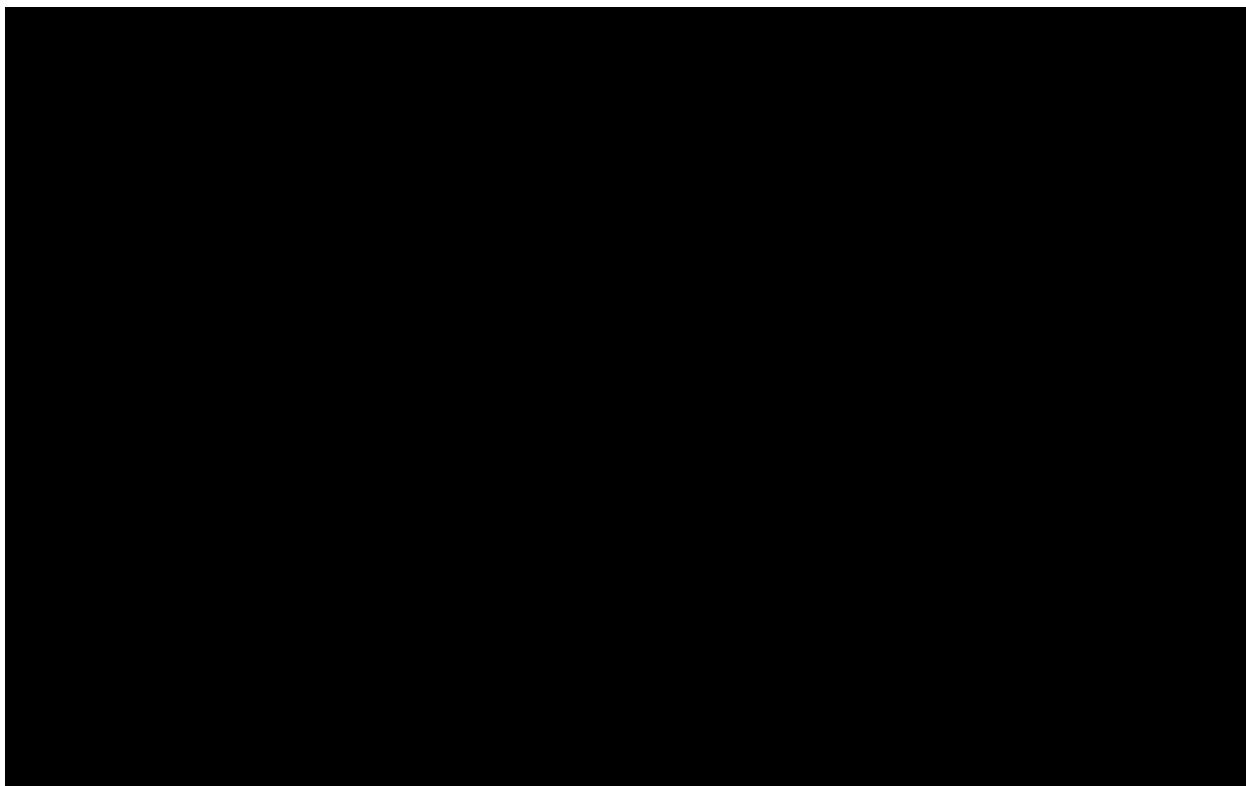
4.5.3. Efekti intravitrealne terapije bevacizumabom na razlike u vrednosti BCVA kod različitih tipova SNM u toku istavog perioda pre i posle primene (na kontrolama) Sidakovim testom.

Efekti intravitrealne terapije bevacizumaba na promenu prose ne vrednosti BCVA kod različitih tipova SNM u toku istavog perioda pre i posle primene su prikazani na **tabeli 17.**

Tabela 17. Povećanje BCVA pre primene i u toku lečenja (na kontrolama) Sidakovim testom.

Vrsta membrane	(1) Merenje	(2) Merenje	Prose na razliku (1-2)	p ^b
okultna	1	2	-1.500	.000
		3	-1.594	.002
		4	-1.625	.001
		5	-.969	.478
		6	-1.000	.318
		7	-.875	.402
		8	-.781	.847
		9	-.750	.920
		10	-.594	.999
		11	-.594	.999
min. klasificirana	1	2	-1.250	.002
		3	-1.875	.000
		4	-1.781	.000
		5	-1.719	.001
		6	-1.594	.002
		7	-1.563	.000
		8	-1.688	.001
		9	-1.281	.043
		10	-1.281	.069
		11	-1.469	.014
klasificirana	1	2	-1.815	.000
		3	-2.222	.000
		4	-2.037	.000
		5	-1.704	.004
		6	-1.593	.006
		7	-1.704	.000
		8	-1.630	.004
		9	-1.667	.004
		10	-1.519	.027
		11	-1.481	.037

U grupi bolesnika sa okultnim tipom SNM došlo je do poboljšanja BCVA nakon intravitrealne terapije bevacizumabom, ali nije dobijena statisti ki zna ajna razlika izme u vrednosti BCVA pre terapije bevacizumabom i na poslednjoj kontroli (oni su imali ve u vrednost BCVA pre terapije nego druge dve grupe). Došlo je do zna ajnog poveanja vrednosti BCVA u grupama sa minimalno klasi nom (za prose no oko dva reda na Snellen-ovom optotipu) i klasi nom SNM (za prose no oko dva reda na Snellen-ovom optotipu) na poslednjoj kontroli u odnosu na po etnu vrednost BCVA (**tabela 17, grafikon 16**).



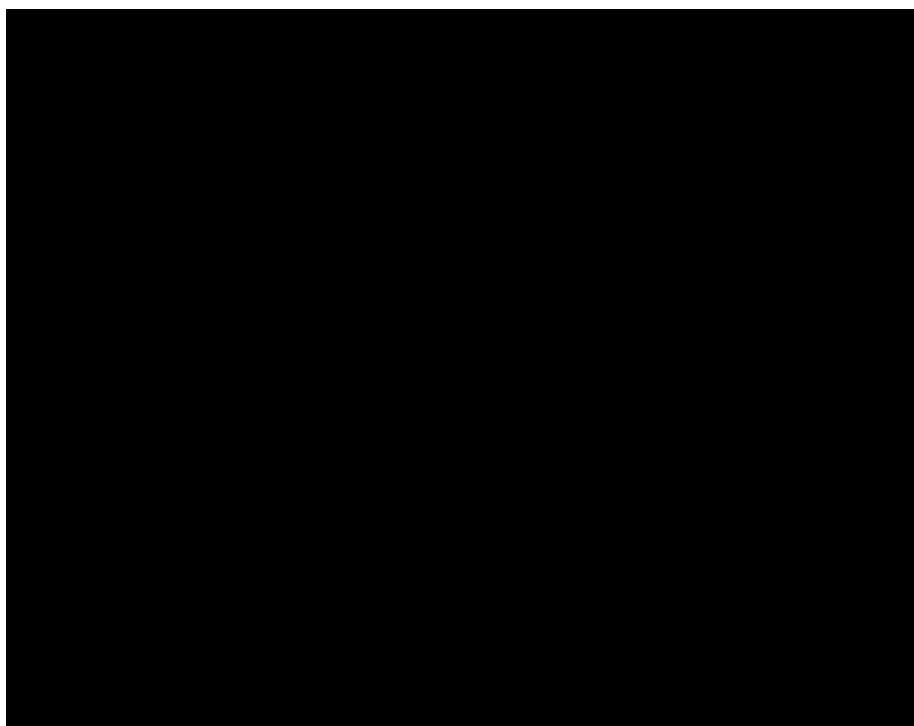
Grafikon 16. Poređenje prosenih vrednosti BCVA (VO) kod različitih tipova SNM pre primene bevacizumaba i u toku lečenja (na kontrolama).

4.5.4. Efekat intravitrealne primene bevacizumaba na prisustvo subretinalne i intraretinalne te nosti

Pra en je efekat na prisustvo SRT/IRT na poslednjoj kontroli. Nalaz OCT u odnosu na SRT i IRT tj. njihovo prisustvo ili odsustvo kao znak aktivnosti procesa i potencijalne dalje potrebe za le enjem je prikazan na **tabeli 18 i grafikonu 17.**

Tabela.18. SRT/IRT na poslednjoj kontroli

	N	%
ima SRT/IRT	73	79.3
nema SRT/IRT	19	20.7
Ukupno	92	100.0

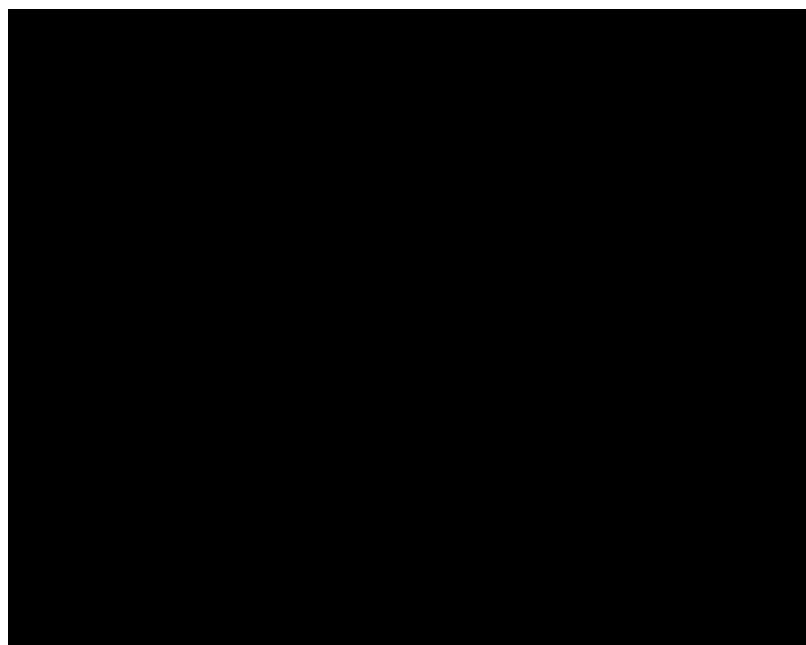


Grafikon 17. SRT/IRT na poslednjoj kontroli

73 (79,34%) ispitanika je imalo na poslednjoj kontroli na nalazu OCT-a znake ptisustva te nosti (SRT/IRT), dok 19 (20,65%) ispitanika na poslednjoj kontroli nije imalo SRT ili IRT na OCT-u.

4.6. Broj injekcija – Pro-Re-Nata protokol

Prose an broj injekcija koji je primenjen po PRN režimu kod naših ispitanika je bio šest. Najve i broj ispitanika, 29 (31,5%) primio je šest injekcija bevacizumaba, najmanje tri injekcije primilo je 7 (7,6%) pacijenata, a deset injekcija 1 (1,1%) pacijent. Šest i više injekcija primilo je 53 (57,60%) pacijenata (**grafikon 18**).



Grafikon 18. Distribucija bolesnika po broju aplikovanih intravitrealnih injekcija bevacizumaba

4.7. Neželjeni efekti intravitrealne primene bevacizumaba

4.7.1. Sistemski neželjeni efekti

U toku studije prane su sistemski neželjeni efekati nastali nakon intravitrealne primene bevacizumaba, a koji su potencijalno bili vezani za intravitrealnu primenu bevacizumaba, **tabela 19.**

Tabela 19. Sistemski neželjeni efekati nastali nakon intravitrealne primene bevacizumaba, a potencijalno vezani za intravitrealnu primenu bevacizumaba

Sistemski neželjeni efekti	Broj bolesnika N (%)
Porast TA	7 (7,60)
CVI	1 (1,09)
TIA	0 (0)
Infarkt miokarda	0 (0)
Duboke venske trombze	1 (1,09)
Smrtni ishod	0 (0)

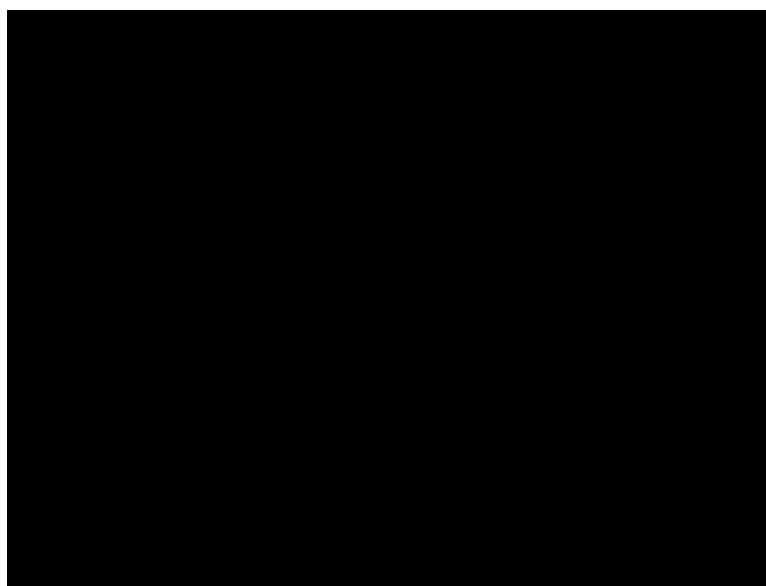
4.7.1.1. Efekat intravitrealne primene bevacizumaba na arterijski krvni pritisak

Sistemski krvni pritisak (TA), sistolni (STA) i dijastolni (DTA) je meren pre primene leka bevacizumaba, 5-10 minuta nakon primene leka, 1h nakon primene leka, 2 dana nakon primene leka, 7 dana nakon primene leka i na kontroli 4-6 nedelja od primene leka.

Srednje vrednosti STA u različitim periodima pred i posle prikazane su na **tabeli 20 i grafikonu 19.**

Table 20. Srednje vrednosti STA u različitim periodima pre enja

	\bar{x}	SD	N
STA pre	133.21	16.70	92
STA /5-10min	127.28	15.16	92
STA/1h	121.14	14.88	92
STA/2dana	127.23	17.90	92
STA/7dana	126.30	15.24	92
STA/4-6ned	123.15	14.91	92



Grafikon 19. STA u različitim periodima pre enja

Iz **tabele 20** i **grafikona 19** vidimo da dolazi do pada vrednosti STA na trećem merenju (STA/1h), a zatim do blagog porasta da bi na poslednjem merenju, 4-6 nedelje nakon primene bevacizumaba prose na vrednost STA bila niža nego pre terapije. Analizom varijanse za ponovljena merenja dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima STA u odnosu na vreme merenja ($F=13.763$; $p<0,001$).

Na **tabeli 21** prikazana su poređenja promene STA između različitih merenja, tj pre, nakon 5min, 1h, 7dana i 4-6 nedelja nakon primenе bevacizumaba.

Tabela 21. Poređenje STA između merenja Sidakovim testom

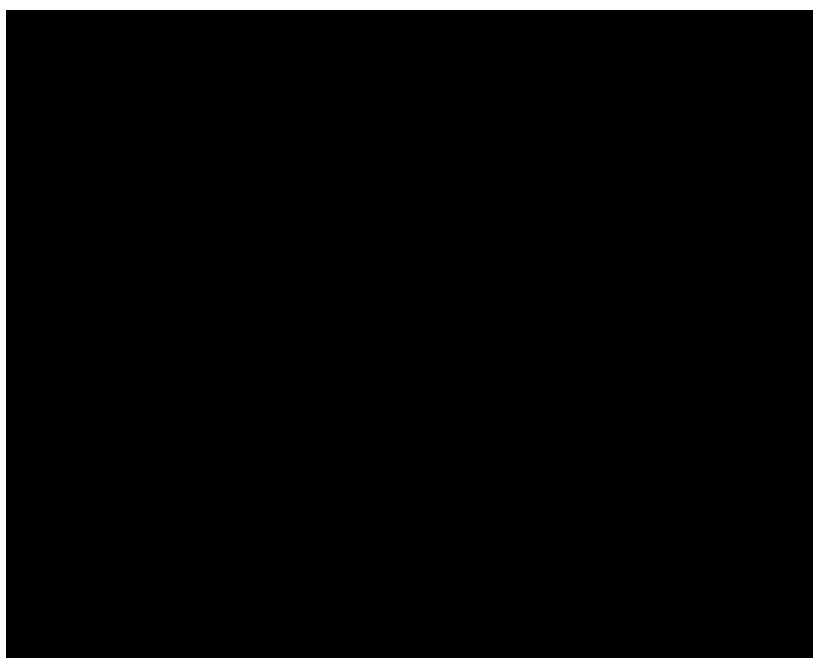
(1) Merenje	(2) Merenje	Povećanje razlike (1-2)	p
1	2	5.924	.000
	3	12.065	.000
	4	5.978	.001
	5	6.902	.000
	6	10.054	.000
2	3	6.141	.000
	4	.054	.976
	5	.978	.531
	6	4.130	.024
3	4	-6.087	.001
	5	-5.163	.000
	6	-2.011	.195
4	5	.924	.562
	6	4.076	.032
5	6	3.152	.006

Znajuća razlika u promeni STA postoji između prvog i narednih merenja ($p<0,01$).

Srednje vrednosti DTA u različitim periodima pre enja prikazane su na **tabeli 22 i grafikonu 20.**

Table 22. Srednje vrednosti DTA u različitim periodima pre enja

	\bar{x}	SD	N
DTA pre	82.07	8.65	92
DTA /5-10min	78.59	8.27	92
DTA/1h	74.46	8.43	92
DTA/2dana	79.73	9.70	92
DTA/7dana	77.88	9.59	92
DTA/4-6ned	79.46	7.43	92



Grafikon 20. DTA u različitim periodima pre enja

Iz **tabele 22 i grafikona 20** vidimo da dolazi do najvećeg pada vrednosti DTA na trećem merenju (DTA/1h), a zatim do porasta DTA, da bi na poslednjem merenju, 4-6 nedelja nakon primene bevacizumaba prose na vrednost DTA bila nešto niža nego pre terapije.

Analizom varianse za ponovljena merenja dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima DTA u odnosu na vreme merenja ($F=14,735$; $p<0,001$).

Na **tabeli 23** prikazana su poređenja promene DTA između različitih merenja, tj pre, nakon 5min, 1h, 7dana i 4-6 nedelja nakon primene bevacizumaba.

Tabela 23. Poređenje DTA između merenja Sidakovim testom

(1) Merenje	(2) Merenje	Povećanje na razliku (1-2)	p
1	2	3.478	.000
	3	7.609	.000
	4	2.337	.023
	5	4.185	.000
	6	2.609	.002
	3	4.130	.000
2	4	-1.141	.234
	5	.707	.472
	6	-.870	.365
	4	-5.272	.000
3	5	-3.424	.001
	6	-5.000	.000
	5	1.848	.059
4	6	.272	.793
	5	-1.576	.075

Značajna razlika u promeni DTA postoji između prvog i narednih merenja ($p<0,05$).

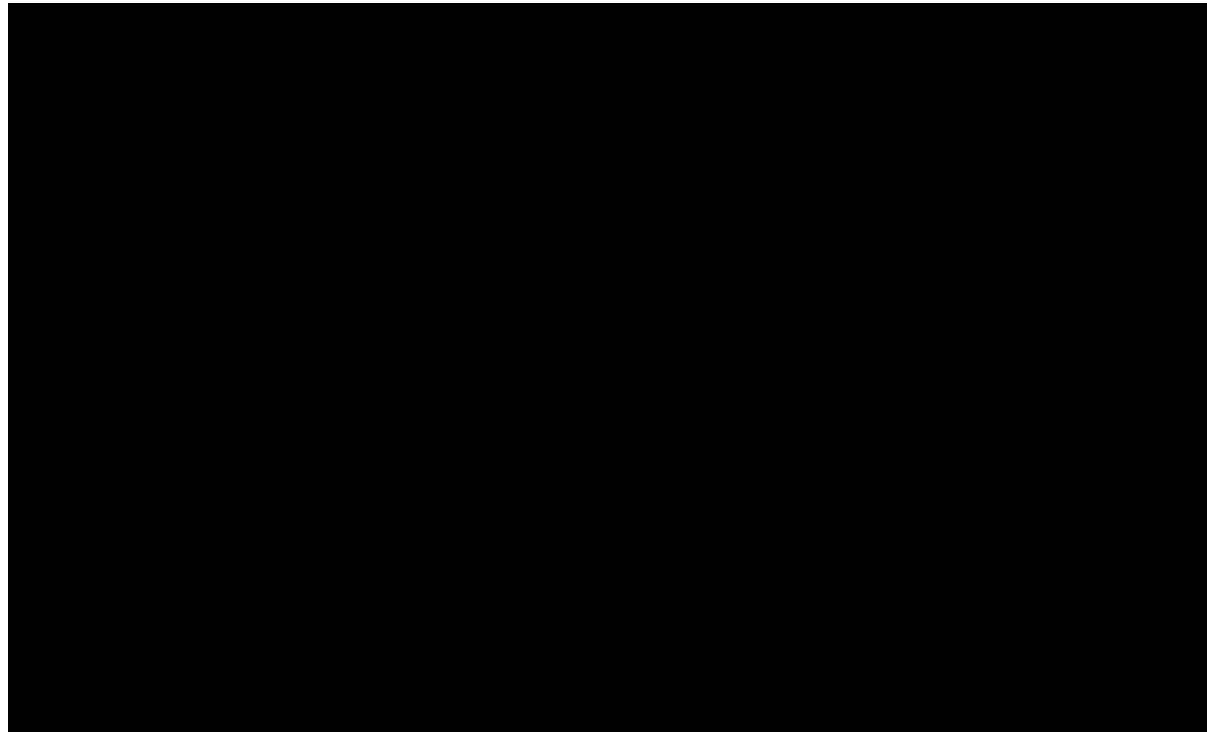
Porene su razlike u srednjim vrednosima STA između muškaraca i žena u svim periodima primene leka, odnosno pre primene leka bevacizumaba, 5-10 minuta nakon primene leka, 1h, 2 dana, 7 dana i 4-6 nedelja nakon primene leka, **tabela 24.**

Tabela 24. Srednje vrednosti STA kod ispitanika različitog pola

	Pol	\bar{x}	SD	N
STA pre	Muški	135.81	14.88	43
	Ženski	130.92	17.99	49
	Total	133.21	16.70	92
STA /5-10min	Muški	131.86	14.92	43
	Ženski	123.27	14.35	49
	Total	127.28	15.16	92
STA/1h	Muški	122.91	15.90	43
	Ženski	119.59	13.91	49
	Total	121.14	14.88	92
STA/2dana	Muški	127.44	20.36	43
	Ženski	127.04	15.64	49
	Total	127.23	17.90	92
STA/7dana	Muški	129.19	13.88	43
	Ženski	123.78	16.06	49
	Total	126.30	15.24	92
STA/4-6 ned	Muški	123.60	13.51	43
	Ženski	122.76	16.17	49
	Total	123.15	14.91	92

Analizom varijanse za ponovljena merenja dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima STA po faktoru merenje ($F_{\text{Merenje}}=14,067$; $p<0,001$), dok ni po faktoru pol ni u interakciji oba faktora nije dobijena statistički značajna razlika ($F_{\text{Pol}}= 2,291$; $p=0,134$, $F_{\text{Merenje}*{\text{Pol}}}=1,899$; $p=0,093$).

Porene su vrednosti STA kod oba pola između različitih merenja, tj pre, nakon 5min, 1h, 7 dana i 4-6 nedelja nakon primene bevacizumaba (**grafikon 21**).



Grafikon 21. Porene STA kod oba pola između merenja Sidakovim testom

Ispitanici ženskog pola su imali nešto niže vrednosti STA u odnosu na ispitanike muškog pola i na početku, pre primene bevacizumaba, u toku istavog perioda prvenja, kao i pri poslednjem merenju, 4-6 nedelja nakon primene leka.

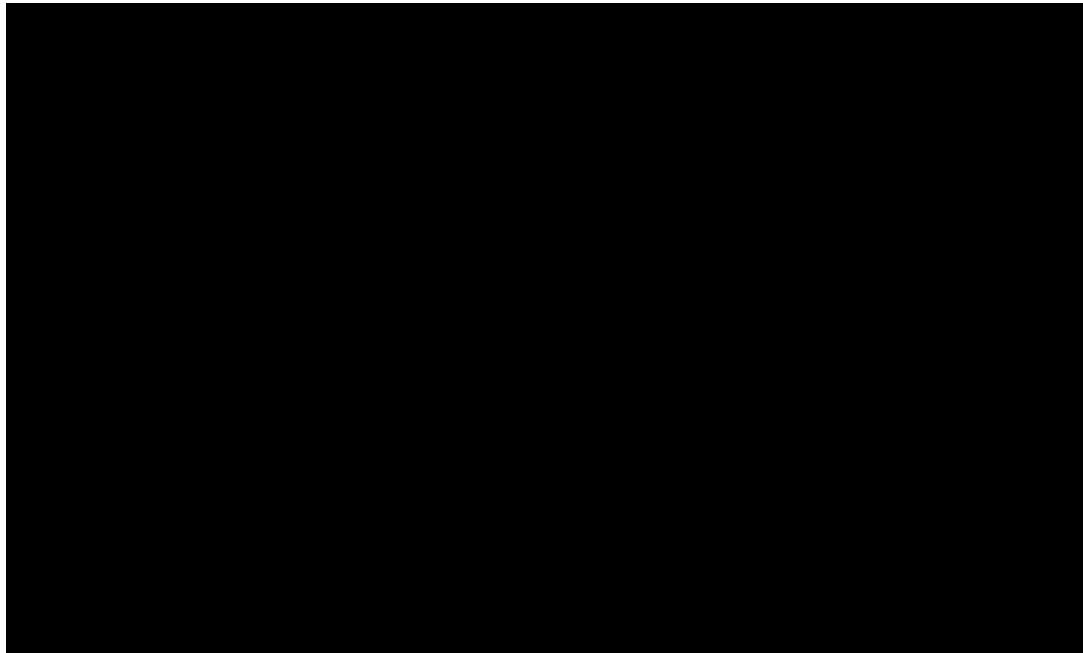
Porene su razlike u srednjim vrednostima DTA između muškaraca i žena u svim periodima primene, odnosno pre primene leka bevacizumaba, 5-10 minuta nakon primene leka, 1h, 2 dana, 7 dana i 4-6 nedelja nakon primene leka, **tabela 25.**

Tabela 25. Srednje vrednosti STA kod ispitanika različitog pola

	Pol	\bar{x}	SD	N
DTA pre	Muški	82.91	8.47	43
	Ženski	81.33	8.83	49
	Total	82.07	8.65	92
DTA /5-10min	Muški	79.19	9.06	43
	Ženski	78.06	7.56	49
	Total	78.59	8.27	92
DTA/1h	Muški	74.88	8.90	43
	Ženski	74.08	8.08	49
	Total	74.46	8.43	92
DTA/2dana	Muški	79.30	10.94	43
	Ženski	80.10	8.57	49
	Total	79.73	9.70	92
DTA/7dana	Muški	78.02	9.83	43
	Ženski	77.76	9.47	49
	Total	77.88	9.59	92
DTA/4-6ned	Muški	79.19	7.71	43
	Ženski	79.69	7.25	49
	Total	79.46	7.43	92

Analizom varijanse za ponovljena merenja dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima DTA po faktoru merenje ($F_{\text{Merenje}}=14,605$; $p<0,001$) dok ni po faktoru pol ni u interakciji oba faktora nije dobijena statistički značajna razlika ($F_{\text{Pol}}= 0,089$; $p=0,766$, $F_{\text{Merenje*Pol}}=0,503$; $p=0,774$).

Porene su vrednosti DTA kod oba pola između različitih merenja, tj pre, nakon 5min, 1h, 7 dana i 4-6 nedelja nakon primene bevacizumaba (**grafikon 22**).



Grafikon 22. Porene STA kod oba pola između merenja Sidakovim testom

Ispitanici ženskog pola su imali nešto niže vrednosti DTA u odnosu na ispitanike muškog pola i na početku, pre primene bevacizumaba, ali su u periodu nakon 7 dana i dalje, kao i pri poslednjem merenju, 4-6 nedelja nakon primene leka imali nešto više vrednosti DTA.

Praene su prose ne vrednosti STA po merenjima tj pre, nakon 5min, 1h, 7 dana i 4-6 nedelja nakon primene bevacizumaba, a na osnovu anamnesti kih podataka o postojanju i leenu HTA u grupi ispitanika sa HTA i u grupi ispitanika koji nisu imali HTA (normotenzivna grupa)

Na **tabeli 26** prikazane su promene vrednosti STA u odnosu na postojanje dijagnoze HTA.

Tabela 26. STA po merenjima u odnosu na postojanje dijagnoze HTA

	Hipertenzija	\bar{x}	SD	N
STA pre	da	137.54	15.29	65
	ne	122.78	15.53	27
	Total	133.21	16.70	92
STA /5-10min	da	129.92	14.93	65
	ne	120.93	14.01	27
	Total	127.28	15.16	92
STA/1h	da	124.08	13.72	65
	ne	114.07	15.44	27
	Total	121.14	14.88	92
STA/2dana	da	131.23	17.96	65
	ne	117.59	13.82	27
	Total	127.23	17.90	92
STA/7dana	da	130.00	14.00	65
	ne	117.41	14.63	27
	Total	126.30	15.24	92
STA/4-6ned	da	127.38	13.20	65
	ne	112.96	14.02	27
	Total	123.15	14.91	92

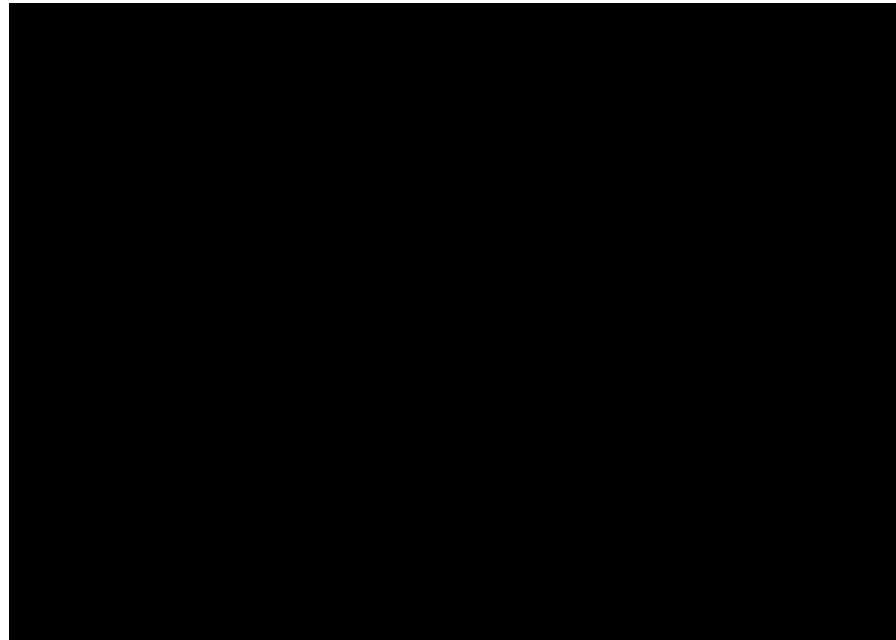
Analizom varijanse za ponovljena merenja dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima STA po faktoru merenje ($F_{\text{Merenje}}=10,468$; $p<0,001$) i po faktoru HTA ($F_{\text{HTA}}=23,620$; $p<0,001$). U interakciji oba faktora nije dobijena statistički značajna razlika ($F_{\text{Merenje}*Pol}=0,947$; $p=0,450$).

Posmatrano je prisustvo razlike u vrednostima STA u obe posmatrane grupe ispitanika (hipertoni i normotenzivni ispitanici), **tabela 27 i grafikon 23.**

Tabela 27. STA između hipertenzivnih i normotenzivnih ispitanika
Sidakovim testom po merenjima

Merenje	(1) Hipertenzija	(2) Hipertenzija	Povećana razlika (1-2)	p
1	da	ne	14.761	.000
2	da	ne	8.997	.009
3	da	ne	10.003	.003
4	da	ne	13.638	.001
5	da	ne	12.593	.000
6	da	ne	14.422	.000

Postoji statistički značajna razlika u srednjim vrednostima STA pre primene bevacizumaba, kao i na svim narednim kontrolama, ali se ona povećava u korist hipertenzivnih ispitanika na prvoj kontroli.



Grafikon 23. STA između merenja u grupi hipertenzivnih i normotenzivnih ispitanika.

Praene su prose ne vrednosti DTA po merenjima tj. pre, nakon 5min, 1h, 7 dana i 4-6 nedelja nakon primen bevacizumaba, a na osnovu anamnesti kih podataka o postojanju i leenu HTA u grupi ispitanika sa HTA i u grupi ispitanika koji nisu imali HTA (normotenzivna grupa).

Na **tabeli 28** prikazane su promene vrednosti DTA u odnosu na postojanje dijagnoze HTA.

Tabela 28. DTA po merenjima u odnosu na postojanje dijagnoze HTA

	Hipertenzija	\bar{x}	SD	N
DTA pre	da	83.85	7.74	65
	ne	77.78	9.34	27
	Total	82.07	8.65	92
DTA /5-10min	da	79.92	8.17	65
	ne	75.37	7.71	27
	Total	78.59	8.27	92
DTA/1h	da	75.62	8.73	65
	ne	71.67	7.07	27
	Total	74.46	8.43	92
DTA/2dana	da	81.77	9.62	65
	ne	74.81	8.14	27
	Total	79.73	9.70	92
DTA/7dana	da	79.92	9.08	65
	ne	72.96	9.12	27
	Total	77.88	9.59	92
DTA/4-6ned	da	81.46	6.48	65
	ne	74.63	7.46	27
	Total	79.46	7.43	92

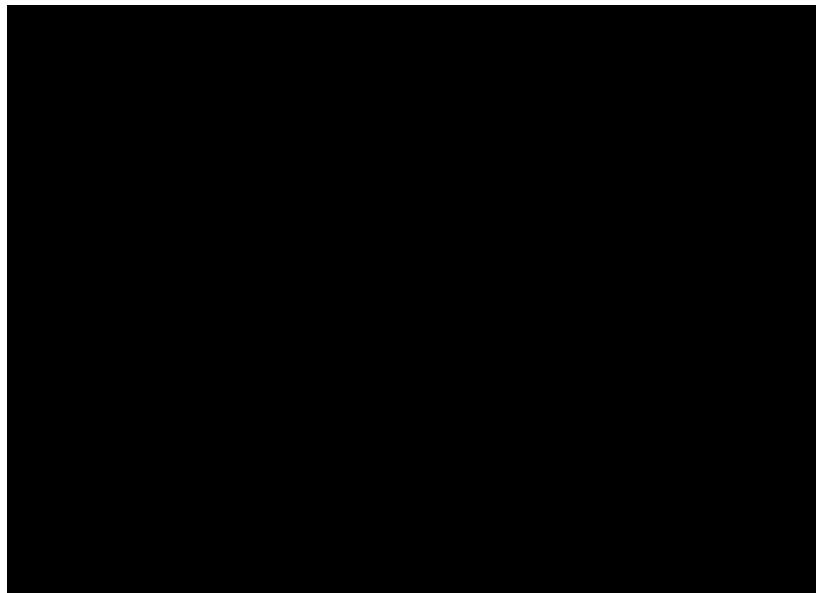
Analizom varijanse za ponovljena merenja dobijena je visoko statisti ki znaajna razlika u vrednostima DTA po faktoru merenje ($F_{\text{Merenje}} = 10,765$; $p<0,001$) i po faktoru HTA ($F_{\text{HTA}} = 18,298$; $p<0,001$). U interakciji oba faktora nije dobijena statisti ki znaajna razlika ($F_{\text{Merenje}*Pol} = 0,844$; $p=0,519$).

Posmatrano je prisustvo razlike u vrednostima DTA u obe posmatrane grupe ispitanika (hipertoni ari i normotenzivni ispitanici), **tabela 29 i grafikon 24.**

Tabela 29. DTA izme u hipertenzivnih i normotenzivnih ispitanika Sidakovim testom po merenjima

Merenje	(1) Hipertenzija	(2) Hipertenzija	Prosečna razlika (1-2)	p
1	da	ne	6.068	.002
2	da	ne	4.553	.015
3	da	ne	3.949	.040
4	da	ne	6.954	.001
5	da	ne	6.960	.001
6	da	ne	6.832	.000

Postoji statisti ki zna ajna razlika u srednjim vrednostima DTA pre primene bevacizumaba, kao i na svim narednim kontrolama, ali se ona poveava u korist hipertenzivnih ispitanika na prvoj kotroli.



Grafikon 24. DTA izme u merenja u grupi hipertenzivnih i normotenzivnih ispitanika.

4.7.2.Lokalni neželjeni efekti

Mogu i lokalni neželjeni efekti terapije bevacizumabom prikazani su **na tabeli 30.**

Tabela 30. U estalost oftalmoloških neželjenih efekata nakon intravitrealne primene bevacizumaba

Oftalmološki neželjeni efekti	Broj bolesnika N (%)
Endoftalmitis	0 (0)
Prolazni porast IOP-a	2 (2,17)
Progresija katarakte	1 (1,08)
Ablacija retine	1 (1,08)
Retinalna i/ili vitrealna hemoragija	0 (0)
Peckanje i nelagodnost	3 (3,26)
Subkonjunktivalna hemoragija	21 (22,82)
Prolazna zamena u vidu	48 (52,17)
Prolazan bol	5 (5,43)
Inflamacija/uveitis	1 (1,08)

Svi lokalni neželjeni efekti su sanirani bez posledica po BCVA ispitanika, izuzev kod pacijentkinje sa ablacijom retine (1,08%) kod koje je BCVA nakon operacije bila manja u odnosu na po etnu BCVA.

4.8. Morfološke karakteristike oka koje nije bilo pod terapijom bevacizumabom na prvom pregledu i poslednjoj kontroli

Praene su vrednosti CDM na oku koje nije bilo pod terapijom bevacizumabom na prvom pregledu i na poslednjoj kontroli.

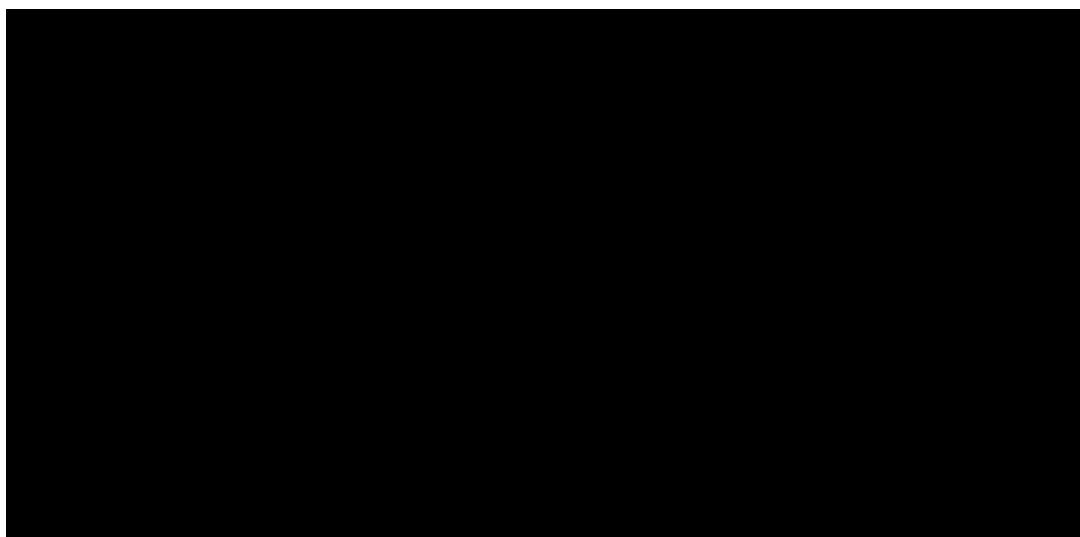
Tabela 31. Srednje vrednosti CDM na oku sa sSDM i nSDM koje nije bilo pod terapijom bevacizumabom na prvom pregledu i poslednjoj kontroli

	Dg	\bar{x}	SD	N
CDM pre tretmana	AMD sicca	235.84	41.15	45
	AMD exudativa	360.32	132.29	47
	Total	299.43	116.53	92
CDM na kraju tretmana	AMD sicca	237.47	36.69	45
	AMD exudativa	341.70	125.62	47
	Total	290.72	106.64	92

Postoji visoko statistički značajna razlika po faktoru merenje ($F_{\text{Merenje}} = 9,893$; $p = 0,002$). Postoji visoko statistički značajna razlika u interakciji oba faktora ($(F_{\text{Merenje}} * Dg) = 14,032$; $p < 0,001$).

Tabela 32. Promena srednje vrednosti CDM na oku sa sSDM i nSDM koje nije bilo pod terapijom bevacizumabom (prva i poslednja kontrola)

Dg	(I) Merenje	(J) Merenje	Prose narazlika	p
			(1-2)	
AMD sicca	1	2	-1.622	.675
AMD exudativa	1	2	18.617	**.000



Grafikon 25. Promena srednje vrednosti CDM na oku sa sSDM i nSDM koje nije bilo pod terapijom bevacizumabom (prva i poslednja kontrola)

Iz **tabele 32 i grafikona 25** vidimo da je postojala statistički značajna razlika u vrednostima CDM na oku sa nSDM, dok na oku na kome je dijagnoza bila sSDM nije postojala statistički značajna razlika na prvom pregledu i poslednjoj kontroli.

Praćene su vrednosti SDR na oku koje nije bilo pod terapijom bevacizumabom na prvom pregledu i na poslednjoj kontroli.

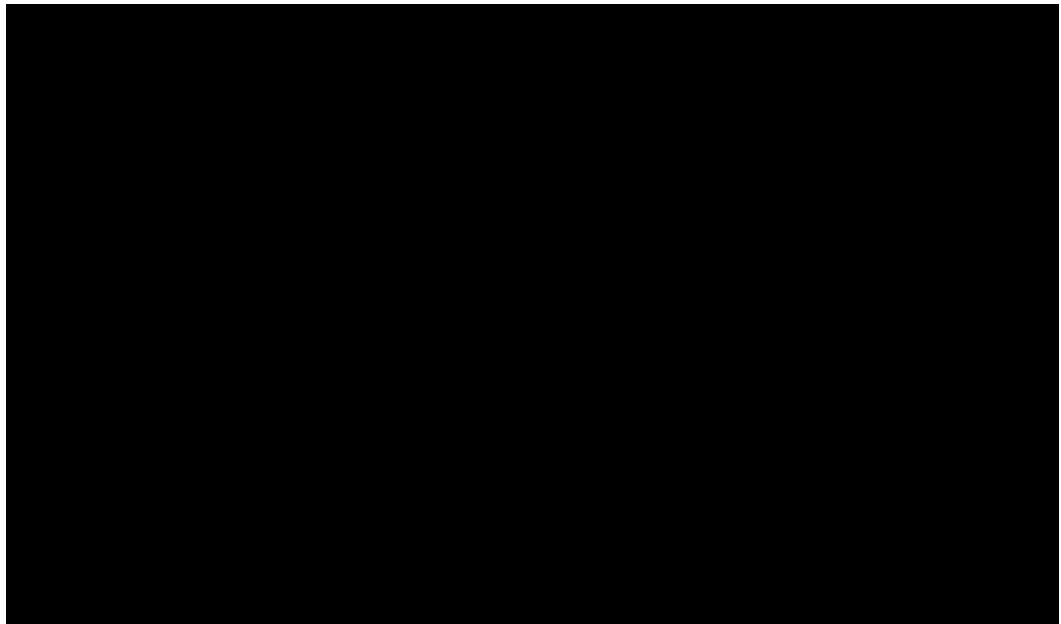
Tabela 33. SDR pre i nakon terapije bevacizumabom na oku sa sSDM i nSDM koje nije bilo pod terapijom bevacizumabom

	Dg	\bar{x}	SD	N
SDR pre tretmana	AMD sicca	256.48	25.28	45
	AMD exudativa	298.69	70.37	47
	Total	278.05	57.12	92
SDR na kraju tretmana	AMD sicca	254.06	24.48	45
	AMD exudativa	293.66	70.74	47
	Total	274.29	56.71	92

Postoji visoko statistički značajna razlika po faktoru merenje ($F_{\text{Merenje}} = 21,213$; $p < 0,001$)
Postoji statistički značajna razlika u interakciji oba faktora ($(F_{\text{Merenje}*Dg} = 2,613$; $p=0,109)$.

Tabela 34. Promena srednje vrednosti SDR na oku sa sSDM i nSDM (prva i poslednja kontrola)

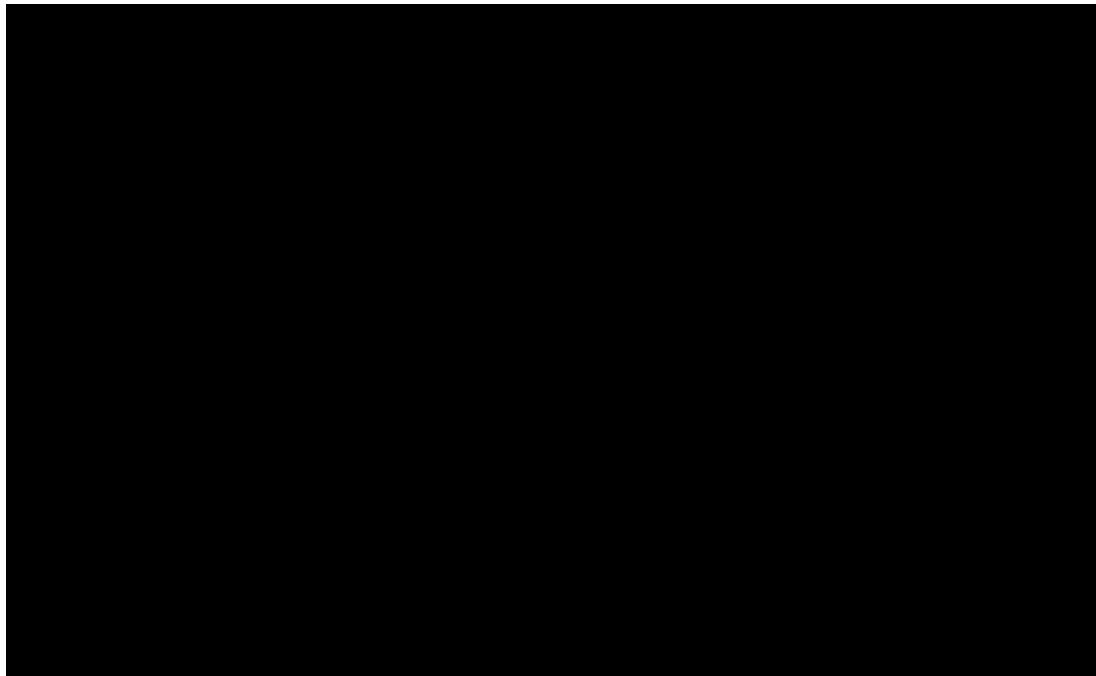
Dg	(I) Merenje	(J) Merenje	Prose narazlika (1-2)	p ^b
AMD sicca	1	2	2.421	*.039
AMD exudativa	1	2	5.031	**.000



Grafikon 26. Promena srednje vrednosti SDR na oku sa sSDM i nSDM (prva i poslednja kontrola)

Iz **tabele 34 i grafikona 26** vidimo da je postojala visoko statistički značajna razlika u vrednostima SDR na oku sa nSDM, dok je na oku na kome je dijagnoza bila sSDM postojala statistički značajna razlika na prvom pregledu i poslednjoj kontroli.

Praena je promena u srednjim vrednostima BCVA na oku koje nije bilo pod terapijom bevacizumabom kod ispitanika koji su imali dijagnozu nSDM, kao i kod onih koji su imali dijagnozu sSDM.



p>0,05

Grafikon 27. Promena srednje vrednosti BCVA na oku sa SDM i nSDM na prvoj i poslednjoj kontroli

Na **grafikonu 27** vidimo da se u grupi ispitanika sa sSDM srednja vrednost BCVA nije značajno menjala, dok u grupi ispitanika sa nSDM ona je blago rasla do četvrte kontrole, ali ta razlika nije bila statistički značajna.

5.0. DISKUSIJA

U le enju nSDM intravitrealna terapija bevacizumabom "off label" široko se primenjuje svuda u svetu. VEGF inhibitori, u koje spada bevacizumab su lekovi koji inhibiraju formiranje i rast novoformiranih krvnih sudova tako što se vezuju za protein neophodan za formiranje neovaskularne membrane.

5.1. Demografske karakteristike pacijenata sa vlažnom formom senilne degeneracije makule

Kao i u veini kliničkim istraživanja iz literature, a koji se odnose na nSDM u ovu studiju je bio uključen veći broj žena (53,3%), s obzirom da je nSDM ešte kod osoba ženskog pola⁸⁷, ali ta razlika u našoj studiji nije bila znatna, što se može objasniti malim uzorkom (Grafikon 1).

Analiza podataka iz literature pokazala je da se najveći broj bolesnika sa nSDM nalazi u osmoj deceniji života, a takvi su podaci dobijeni i u ovoj studiji (Tabela2).⁸⁸ Većina bolesnika (90,21%) bila je starija od šezdeset godina (Grafikon 2), dok je prosek godina obolelih iznosio 73 godine. Nije bilo razlike u proseku starosnoj dobi naših ispitanika sa nSDM i ispitanika iz drugih studija.⁸⁸

Hipertenzija je bila najčešće kronično sistemsко oboljenje u posmatranoj populaciji ispitanika, što se slaže sa analizama svetske literature (Grafikon3).⁸⁹

U ovoj studiji ispitanici su pretećeni u vremenskom periodu od godinu dana. S obzirom da se radi o sasvim novoj, savremenoj terapiji, veliki broj objavljenih svetskih studija je pratilo efekte bevacizumaba i drugih VEGF inhibitora u ovom vremenskom periodu.^{90,91,92} Ipak, svrsishodno je što duže pretećenje ovih bolesnika radi boljeg sagledavanja kako samih efekata bevacizumaba i drugih VEGF inhibitora na nSDM i njihovog poremenja, tako i radi sagledavanja potencijalnih neželjenih efektata, s obzirom da najveći broj obolelih od nSDM pripada starijoj populaciji sa velikim komorbiditetom (Tabela 3).

Od pridruženih oftalmoloških oboljenja, najčešće je bila prisutna kararakta kod 23% ispitanika, kao najčešće oftalmološko oboljenje senijuma.

Tamna boja dužice je esta u isto noevropskim zemljama. Prema podacima Pitera Frosta (Eye-color diversity in and near Europe (*after Beals & Hoijer, 1965, p. 213*), 20-49% ispitanika Isto ne Evrope ima svetlu boju dužice.⁹³ Neke studije ukazuju na veću estalost nSDM kod ispitanika sa svetlim dužicama kao i na lošiju prognozu bolesti kod ovih ispitanika.⁹⁴ U našoj studiji, 32% ispitanika je imalo svetlu boju dužice (Grafikon 5), što ne ukazuje na veću estalost nSDM kod ispitanika sa svetlom bojom dužice i slaže se sa Holzovim istraživanjem koji negira uticaj boje dužice na nastanak i progresiju nSDM, ali ukazuje na eventualnu atrofiju pigmenta strome dužice kao potencijalni faktor rizika kod SDM.⁹⁵

SDM je oboljenje koje se javlja na obe oka sa različitom ekspresijom. U našoj studiji kod statističkih značajkih broja (57,6%) bevacizumab je intravitrealno aplikovan u levo oko ispitanika (Grafikon 8). S obzirom da se radi o osobama sa oštete enim centralnim vidom nismo ispitivali koje je oko vodeće. Poznato je da su neurološka oboljenja, kao što su Williamsov sindrom⁹⁶ (WS) i migrena⁹⁷ često a kod osoba sa dominantnim levim okom. Oko dve trećine populacije ima vodeće, dominantno desno oko, a jedna trećina levo^{98,99}. Moguća je predpostavka da se SDM ispoljava i napreduje primarno na oku koje nije vodeće. Ovo nas upućuje na to da bi bilo poželjno usmeriti dalja istraživanja u smislu povezanosti dominantnog oka i progresije SDM, ali to nije bio cilj našeg istraživanja.

5.2. Dijagnostici i prognostički znaci fluresceinske angiografije i optičke koherentne tomografije (vrste neovaskularne membrane)

FA je rađena kod 99% ispitanika u našoj studiji u cilju postavljanja dijagnoze i diferencijacije tipa nSNM, a ponavljana kod onih kod kojih je postojala sumnja na aktivnost SNM koja nije mogla biti potvrđena kliničkim pregledom i OCT-om. Sve tri grupe ispitanika (grupa sa okultnom, minimalno klasičnom i klasičnom SNM) su bile podjednako zastupljene u ispitivanoj populaciji (Grafikon 9) i nisu se znaju razlikovale u bazi njihovih parametara, starosnoj dobi i polu, ali su po etničkoj vrednosti BCVA bile najviše kod ispitanika sa okultnom, a najniže kod ispitanika sa minimalno klasičnom tipom SNM (Tabela 17, Grafikon 16). Za jednog ispitanika nismo imali podatak o vrsti SNM. FA nije rađena zbog anamnese kog podatka o alergiji na boje i moguće ukrštene alergijske reakcije.

Iako su brojne studije pratile efekat intravitrealne primene bevacizuma na vidnu oštrinu pacijenata sa nSDM^{78,79,81,82}, malo njih se bavilo pitanjem da li tip SNM ima uticaj na krajnji ishod le enja ovih pacijenata.

Podela SNM na tri tipa je u našoj studiji bila prema nalazu FA, a ina e koriš ena u svetskoj literaturi.¹⁰⁰ Ranije primenjivane terapijske procedure koriš ene za le enje nSDM su upu ivale na zna aj podele SNM, a na osnovu FA i ak ukazivale na to da predominantno klasi na SNM ima najbolju prognozu.^{101,102} U našoj studiji bolesnici sa predominantno klasi nom (klasi nom) SNM su imali najviše vrednosti BCVA na kraju terapije, što se slaže sa rezultatima iz literature ali se terapija pokazala efikasnom kod sva tri tipa SNM (Grafikon 16).

Uvo enjem terapije inhibitorima VEGF-a u le enje nSNM postavlja se pitanje prognosti kog zna aja ove podele, kao i da li i koji tip membrane i kako reaguje na intravitrealnu terapiju bevacizumabom. Neke studije ukazuju da poboljšanje vidne oštine nakon intravitrealne terapije bevacizumabom ne zavisi od vrste tretirane nSNM.¹⁰³ Okultna SNM dobro reaguje na intravitrealnu terapiju bevacizumabom,¹⁰⁴ a predominantno klasi na membrana bolje reaguje na terapiju inhibitorima VEGF-a u pore enju sa fotodinamskom terapijom.¹⁰⁵ Kod naših ispitanika došlo je do poboljšanja BCVA u sve tri grupe, tako da su sve tri vrste SNM dobro odreagovale na intravitrealnu terapiju bevacizumabom (Grafikon 16). Kod ispitanika sa okulnim tipom SNM po etne vrednosti BCVA su bile najviše, dakle dijagnoza je verovatno najranije postavljena, ali efekat terapije bevacizumabom uglavnom je bilo o uvanje po etnih vrednosti BCVA. Kod ispitanika sa minimalno klasi nom i klasi nom SNM došlo je do poboljšanja BCVA za dva reda po Snellen-u, što je statisti ki zna ajna razlika, ali su po etne i krajnje vrednosti BCVA bile manje kod ispitanika sa minimalno klasi nim tipom SNM (Tabela 17, Grafikon 16).

Iz svega napred navedenog, možemo zaklju iti da je najbolji terapijski efekat na vrednosti BCVA postignut kod ispitanika sa klasi nim tipom SNM, da je dijagnoza najranije postavljena kod ispitanika sa okulnim tipom SNM, ali je kod ovih ispitanika efekat na BCVA bio manji, mada je BCVA ostala stabilna i nešto bolja u odnosu na po etne vrednosti. Terapijski efekat o uvanja i poboljšanja BCVA postignut je kod ispitanika sa sva tri tipa SNM.

Na kraju, treba naglasiti da OCT kao nova metoda sve više dobija na zna aju, tako da se nove podele SNM baziraju kako na nalazu FA, tako i na nalazu OCT-a.¹⁰⁶

5.3. Efikasnost intravitrealne primene bevacizumaba kod bolesnika sa vlažnom formom senilne degeneracije makule

5.3.1 Procena efekta intravitrealne primene bevacizumaba na najbolje korigovanu vidnu oštrinu

Rezultati naše studije (Grafikon 13) se slažu sa velikim randomizovanim kontrolisanim studijama (CATT, IVAN) koje ukazuju da intravitrealno primenjen bevacizumab dovodi do poboljšanja i stabilizacije BCVA.^{78,79,81,84.,107-109}

Kod naših ispitanika odmah nakon prve intravitrealne injekcije bevacizumaba došlo je do statistički značajnog poboljšanja vidne oštine, što se slaže sa nalazima ovih studija. Najveći poboljšanje pacijenti su imali u prva tri meseca pre enja i le enja ovim lekom, a zatim se vidna oština blago smanjivala, ali ostajala stabilna i bolja za prose no dva reda po Snellen-u u toku itavog perioda pre enja (Grafikon 10). Postojala je visoko statistički značajna razlika između početne vrednosti BCVA i BCVA na svim kontrolama, ali se vrednosti između narednih kontrola nisu statistički značajno razlikovale, što znači da se postignut efekat nakon prve tri injekcije bevacizumaba uglavnom zadržavao, a BCVA ostajala stabilna (Tabela 9, Grafikon 10). Već poboljšanje vidne oštine su imali ispitanici koji su imali početnu BCVA veću od 0,1 po Snellen-u, u odnosu na ispitanike sa BCVA < 0,1 (Grafikon 11). Najveći poboljšanje BCVA su imali ispitanici koji su imali BCVA između 0,1 i 0,5 po Snellen-u (Grafikon 12). Ispitanici sa BCVA ≥ 0,6 po Snellen-u su uglavnom na poslednjoj kontroli imali stabilizaciju, tj. očuvanje BCVA (Grafikon 12). Dobijeni rezultati slažu se sa rezultatima drugih studija (ANCHOR, MARINA) koje ukazuju na to da su bolji rezultati i konačna vidna oština kod onih pacijenata koji su imali bolju početnu vidnu oštine. Ispitanici kod kojih je početna vidna oština bila <0,1 po Snellen-u su takođe imali poboljšanje BCVA, ali se ono odražavalo u metrima tako da je bez obzira na smanjenje SNM i poboljšanje morfološkog nalaza prose na vrednost BCVA na poslednjoj kontroli iznosila 0,1 po Snellen-u (Grafikon 11 i Grafikon 12), što nas upućuje na značaj ranog otkrivanja ove bolesti i blagovremenog sprovođenja adekvatne terapije, a radi što boljeg očuvanja vidne oštine.¹¹⁰

Iz naših rezultata možemo zaključiti da je kod 60% ispitanika došlo do poboljšanja BCVA, kod 25% do stabilizacije, a kod 15% do pogoršanja BCVA u odnosu na po etne vrednosti BCVA (Grafkon 13). Efekat bevacizumaba na očevanje i poboljšanje BCVA kod ispitanika sa nSDM je postignut kod 85% ispitanika. Slični rezultati dobijeni su i u drugim, kliničkim studijama (CATT) koje su pratile uticaj intravitrealno aplikovanog bevacizumaba po PRN protokolu na BVCA.¹¹¹⁻¹¹⁴ Ipak, bolji efekat na BCVA utvrđen je prilikom primene bevacizumaba u mesecnom režimu, što su pokazale velike kliničke studije (CATT) i što je preporuka Vodiča evropskog udruženja oftalmologa⁴⁰.

5.3.2. Procena efekta intravitrealne primene bevacizumaba na centralnu debljinu makule i srednju debljinu makule

FA i dalje ostaje krucijalna metoda u postavljanju dijagnoze nSDM, ali je OCT značajno kvalitativne obrade dobijenih rezultata merenja, jednostavnosti primene i velikog broja podataka koje nam pruža račun je kod svih ispitanika pre primene bevacizumaba i na kontrolnim pregledima.

Zbog svojih specifičnih karakteristika i mogućnosti kvalitativne i kvantitativne obrade dobijenih rezultata merenja, jednostavnosti primene i velikog broja podataka koje nam pruža račun je kod svih ispitanika pre primene bevacizumaba i na kontrolnim pregledima.

U proceni aktivnosti nSDM, a na osnovu nalaza OCT-a značajna su dva parametra, merenje same lezije i kvalitativna procena nalaza OCT-a. U našoj studiji mi smo pratili dva parametra CDM i SDR pre primene bevacizumaba i na svakoj kontroli. Prema podacima iz literature, CDM (CFT) je najčešći parametar, ali nije uvek pouzdan u donošenju zaključaka o aktivnosti nSDM.¹¹⁵ U posmatranoj populaciji ispitanika sa nSDM došlo je do statistički značajnog smanjenja CDM porede i nalaz pre intravitrealne primene bevacizumaba i na poslednjoj kontroli, nakon primene bevacizumaba (Tabela 13, Grafikon 14). Ipak, ako uzmemos u obzir da je 79,3% ispitanika imalo na poslednjoj kontroli znake prisustva SRT i/ili IRT, kao znak aktivnosti procesa i potrebe za daljim lečenjem (Tabela 18, Grafikon 17), samu CDM možemo smatrati značajnim parametrom poboljšanja morfološkog nalaza kod ispitanika sa nSDM, ali ne i faktorom za dovođenje odluke o daljoj terapiji. Sadašnja studije ukazuju da vrednosti CDM ne koreliraju uvek sa vrednostima BCVA i da se kod nSDM strukturno-funkcionalna korelacija, dakle korelacija između vidne oštine i nalaza OCT-a, ta nije CDM gubi-

u toku tromese nog perioda pra enja.¹¹⁶ Sli an rezultat je dobijen i u našoj studiji, gde uprkos smanjenju CDM, BCVA ostaje stabilna (23%) ili se pogoršava (15%). Ovo se može objasniti time što smanjenje CDM ne korelira uvek sa funkcionalnim oporavkom fotoreceptora, tj. neurosenzorne retine.

SDR je pra ena kao parametar smanjenja veli ine same lezije i u našoj studiji ove vrednosti su se statisti ki zna ajno smanjivale nakon intravitrealne primene bevacizumaba (Tabela 14 i 16, Grafikon 15). SDR kao i CDM možemo smatrati zna ajnim parametrima pra enja morfoloških karakteristika SNM, tj. veli ine lezije kod ispitanika sa nSDM nakon le enja intravitrealnim injekcijama bevacizumaba, ali ne i faktorom za donošenje odluke o daljoj terapiji, ako uzmemo u obzir napred spomenute injenice vezane za prisustvo SRT i IRT i BCVA.

5.3.3. Procena efekta intravitrealne primene bevacizumaba na prisustvo subretinalne i intraretinalne te nosti

Od kvalitativnih parametara dobijenih OCT-om pre primene bevacizumaba i u toku le enja, kao i na poslednjoj kontroli pra eno je prisustvo SRT i/ili IRT, kao parametara aktivnosti bolesti nezavisnih od CDM i SDR.

Kod naših ispitanika došlo je do smanjenja i povla enja SRT i IRT na OCT-u u toku le enja ali je na poslednjoj kontroli 79,3% ispitanika imalo znake prisustva SRT i/ili IRT kao pokazatelje aktivnosti procesa.

CATT studija (The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials) predlaže intravitrealnu injekciju VEGF inhibitora kod svakog pacijenta koji na OCT-u ima znake aktivnosti procesa u PRN režimu le enja¹¹⁴ U ovoj studiji, dobijen je skoro identičan rezultat o prisustvu SRT i IRT, a na poslednjoj kontroli koja je u ovoj studiji bila slična našoj, dakle u 48 nedelji pra enja, prisustvo te nosti je ustanovljeno kod 79% ispitanika, a na osnovu nalaza OCT. Cistoidni prostori (IRC) prisutni pre le enja i na kraju le enja su uvek povezani sa lošom vidnom oštrinom.¹¹⁷, što smo mi u našoj studiji klasifikovali kao IRT i indikaciju za dalje le enje ovih pacijenata.

5.3.4. Procena efikasnosti Pro-Re-Nata protokola primene bevacizumaba u oči uvanju vidne oštrine

Pacijenti sa nSDM, a koji su primili intravitrealnu injekciju bevacizumaba treba da se redovno kontrolisu prema protokolu koji podrazumeva mesečni tretman, tretman po principu "treat and extend" ili individualni pristup Pro-Re-Nata-PRN. PRN protokol je najčešći primenjivan protokol u ovom pacijenata, zato što su svi lekovi iz grupe VEGF inhibitora, pa i bevacizumab skupi, a terapija traje dugo, godinama nakon pojave prvih simptoma i postavljanja dijagnoze. Upravo iz tog razloga ovaj protokol je korišten u našoj studiji.

Bolju vidnu oštinu su u krajnjem ishodu prenosi oni pacijenti koji su u eni u mesecnom režimu bevacizumabom (CATT, IVAN Study) u odnosu na naše ispitanike. PRN protokol je protokol po kome pacijenti primaju intravitrealnu injekciju VEGF inhibitora samo onda kada postoje znaci aktivnosti procesa.

Najčešći kriterijum za ponovnu intravitrealnu primenu bevacizumaba je bilo povećanje CRT.¹¹⁵ U našoj studiji, kriterijum za odluku o ponovnoj injekciji bevacizumaba je bilo prisustvo SRT i/ili IRT i BCVA.

Pronočan broj aplikovanih injekcija bevacizumaba kod naših ispitanika je bio $6 \pm 3,5$, što se vidi na grafikonu 18. Broj injekcija koji je bio aplikovan u CATT studiji za bevacizumab po PRN protokolu je bio nešto veći i iznosio je prosečno $7 \pm 3,5$ u grupi ispitanika koji su u eni po PRN protokolu.

Značajno je ista da je prenosi i blagovremena terapija od ključnog značaja kod ovih pacijenata, pogotovo ako se leže po PRN protokolu.

Isti terapijski prototokol je primenjivan i u HARBOR studiji, ali je primenjivan drugi VEGF inhibitor, ranibizumab.¹¹⁸

5.3.5. Procena efekata intravitrealne primene bevacizumaba na oči enom oku

U našoj studiji ispitivali smo eventualni efekat bevacizumaba na oči enom, prateći emoksi, s obzirom da radovi ispitivanja radiju na životinjskom modelu ukazuju na to da lek prolazi hematoookularnu barijeru.¹¹⁹

Ispitanici su podeljeni u dve grupe, grupu sa sSDM i grupu sa nSDM. Ove dve grupe ispitanika se nisu razlikovale po broju, polu i starosnoj dobi ispitanika, ali je BCVA bila statisti ki zna ajno niža kod grupe ispitanika sa nSDM. Vrednosti BCVA na nele enom, prate em oku sa sSDM pre i nakon primene bevacizumaba nisu se zna ajno menjale u periodu pra enja, tako da su prose ne vrednosti BCVA na prvoj i poslednjoj kontroli ostale iste i iznosile su 0,7 po Snellen-u (Grafikon 27). Na oku koje nije bilo le eno, a ve je u trenutku le enja drugog, prate eg oka postojala dijagnoza nSDM vrednosti BCVA su do etvrte kontrole blago rasle, ali ta razlika u BCVA izme u prve i poslednje kontrole nije bila statisti ki zna ajna ni na jednom merenju ($p<0,05$), što se vidi na grafikonu 27.

Od morfoloških parametara, pra eni su CDM i SDR. Na oku na kome je postojala nSDM postojala je statisti ki zna ajna razlika u vrednostima CDM i SDR pre i nakon terapije bevacizumabom na prate em oku (ona se smanjivala), dok na oku na kome je postojala sSDM nije postojala statisti ki zna ajna razlika u vrednostima CDM (ona se blago pove ala, ali to nije statisti ki zna ajna razlika; $p=0,675$), a SDR se na poslednjoj kontroli blago smanjila ($p=0,039$).

U svetu nema mnogo radova o efektima bevacizumaba na prate em, oku u koje nije injektiran bevacizumab, a rezultati radova na malom broju pacijenata, uglavnom sa dijabeti kim makularnim edemom su kontroverzni, neki ukazuju na smanjenje edema na neinjektiranom prate em oku^{120, 121, 122}, dok drugi negiraju zna ajan uticaj bevacizumaba na prate em, nele enom oku.¹²³ Ipak, poznato je da je zbog inflamatorne prirode bolesti hematookularna barijera narušena kod dijabeti ke retinopatije, ali i SDM je inflamatorno oboljenje bilaterale prirode, pa je samim tim mogu e ošte enje hematookularne bariere. Ipak, koncentracije bevacizumaba u o noj vodici na prate em oku su veoma male (ispod detektibilne granice ELISA)¹²⁴, tako da je diskutabilna i koncentracija u staklastom telu, a samim tim i efekat na nele enom oku.

Rezultati našeg istraživanja upu uju na to da lek prolazi hematookularnu barijeru, ali njegov efekat na BCVA nije zna ajan, iako postoji uticaj na morfološke karakteristike makule, pogotovo na oku koje ima nSDM i gde je samim tim i inflamatorna priroda oboljenja izraženija. Ovi rezultati su zna ajni i zbog, još uvek nedovoljno istraženog uticaja bevacizumaba na vrednosti VEGF u sistemskoj cirkulaciji i potencijalnih sistemskih efekata^{121, 123}, što ukazuje na potrebu za daljim istraživanjima na ve em uzorku.

5.4. Efekat intravitrealne primene bevacizumaba na arterijski krni pritisak

S obzirom da bevacizumab dat sistemski utiče na TA,¹²⁵ ispitivali smo uticaj intravitrealno primjenjenog bevacizumaba na TA. Još jedan značajan razlog za to je farmakokinetika bevacizumaba i injenica da lek prolazi hematookularnu barijeru i da njegov polu-život u sistemskoj cirkulaciji iznosi 20 dana.

U posmatranoj grupi ispitanika, a iz tabele 20 i grafikona 19 vidimo da je došlo do statistici koji značajnog pada STA na prva dva merenja TA nakon primene bevacizumaba, a da se zatim STA postepeno povećavao, ali ostajao niži u odnosu na početnu vrednost STA pre intravitrealne primene leka ($F=13,76$; $p<0,001$). Takođe uočavamo da visoko statistici koji značajna razlike postoje između prvog merenja (pre intravitrealne primene bevacizumaba) i svih narednih (Tabela 21). Sličan nalaz dobili smo i za DTA, ($F=14,735$; $p<0,001$). Na drugom merenju nakon intravitrealne primene leka uočava se statistici koji značajno padaju vrednosti DTA i pritisak se u narednim merenjima ponaša slično kao kod STA (Tabela 22 i 23, Grafikon 20). Vrednosti DTA su na poslednjem merenju, 4-6 nedelja nakon primene leka bile statistici koji značajno niže nego pre terapije ($p=0,002$). Ovaj nalaz nešto viših vrednosti STA i DTA kod ukupne populacije ispitanika (prose na vrednost STA $133,21\pm16,70$ mmHg, a DTA $82,07\pm8,65$ mmHg) može se objasniti stresom pre primene injekcije koji utiče na vrednosti TA ispitanika (strah od predstojeće intervencije i bolničke sredine “belog mantila”) kao i leže im položajem nakon primene leka (ortostatska hipotenzija).¹²⁶

U ovoj studiji, pratili smo i eventualne razlike u uticaju intravitrealne primene bevacizumaba na ispitanike sa hipertenzijom i normotenzivne ispitanike. Postojala je statistička razlika u vrednostima STA i DTA između ove dve grupe ispitanika na prvom merenju, dakle pre intravitrealne primene bevacizumaba, kao i na narednim merenjima ($p<0,001$), što se može objasniti samim prisustvom bolesti, tj. hipertenzije (Tabela 26). Iz grafikona 23 i 24 vidimo da su se STA i DTA na svim mernjima, tj. u toku istavog perioda pravilno ponašali isto u obe grupe ispitanika, ali je u hipertenzivnoj grupi ispitanika postojao veći pad vrednosti TA (STA i DTA) u odnosu na normotenzivnu grupu, što se može objasniti većim incidentom ortostatske hipotenzije kod hipertonika.¹²⁶ Možemo zaključiti, da i u hipertenzivnoj i u normotenzivnoj grupi ispitanika značajno padaju vrednosti krvnog pritiska je utvrđeno 7 dana nakon

primene bevacizumaba, iako tako zna ajna razlika nije prime ena 4-6 nedelja nakon intravitrealne primene ovog leka.

Kod obe grupe ispitanika zna ajan pad STA i DTA je ustanovljen i 1 sat posle intravitralne primene bevacizumaba, ali na kasnijim kontrolama vrednosti TA su se pove avale u obe grupe ispitanika, ali nisu dostizale prvobitne vrednosti.

Ve a senzitivnost na promene TA nakon intravitrealne primene bevacizumaba je prime ena kod pacijenata sa HTA, što se može objasniti posledicom ve e u estalosti ortostatske hipotenzije i intenzivnijeg odgovora hipertoni ara na ortostatsku hipotenziju, kao i stresom uzrokovane hipertenzije kod osoba koje boluju od ove bolesti. U krajnjem ishodu pra enja, nakon 4-6 nedelja u normotenzivnoj grupi ispitanika postojala je ve a razlika TA u odnosu na po etne vrednosti, nego u hipertenzivnoj grupi ispitanika. Ova senzitivnost kod normotenzivnih ispitanika se može objasniti injenicom da je kod ove grupe ispitanika fiziološka funkcija vazodilatacije i vazokonstrikcije bolje o uvana i zbog toga duže reaguju na intravitrealnu primenu bevacizumaba. Sane i sradnici su sugerisali da hipertenzija može biti bolest sa neadekvatnim odgovorom na angiogene faktore rasta.¹²⁵ Postoji pozitivna korelacija izme u težih obika hipertenzije i povišenih vrednosti VEGF-a kod hipertoni ara.¹²⁷

Mehanizam na koji bevacizumab, kao inhibitor VEGF-a dovodi do pove anja arterijskog krvnog pritiska je putem njegovog uticaja na metabolizam azot monoksida (NO), spre avaju i njegovu sintezu. NO je vazodilatator, tako da suzbijanjem njegove sekrecije dolazi do pove anja prifernog otpora, a na taj na in i porasta TA.¹²⁸ Kod naših ispitanika intravitrealna primena bevacizumaba nije dovela do zna ajnog pove anja TA u toku itavog perioda pra enja, tako da su bez obzira na promene vrednosti TA, ipak, u itavom periodu pra enja TA ostale u granicama normalnih vrednosti, ak su bile i nešto niže, tabela 20 i 22 (pre terapije STA 133,21±16,70 mmHg, posle terapije 123,15±14,91 mmHg, DTA pre terapije 82,07±8,6 mmHg, posle terapije 79,46±7,43 mmHg). Ipak, treba ista i da su ve ina pacijenata sa nSDM starije osobe sa izraženim komorbiditetom, posebno hipertenzijom i zato je potrebna posebna pažnja pri le enju ovih bolesnika, a naro ito kada se lekovi primenjuju "off label".

Iako neke studije ukazuju da bevacizumab primjenjen intravenski uzrokuje blago povišenje TA¹²⁵, Wu i saradnici su usnovili da je intravitrealna primena ovog leka bezbedna u periodu pra enja od godinu dana¹²⁹, što se slaže sa rezultatima dobijenim u našoj studiji.

Nije bilo zna ajnog pove anja vrednosti TA, ni STA ni DTA ni kod muškaraca ni kod žena u našoj studiji, iako su muškarci bili osetljiviji na promene i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Kontradiktorno uticaju bevacizumaba na TA kod sistemske primene u terapiji karcinoma,¹³⁰ gde rezulzati ukazuju na zna ajan porast TA nakon sistemske intravenske primene bevacizmaba, u našoj studiji, nakon intravitrealne primene bevacizumaba došlo je do pada vrednosti TA. TA na prvoj kontroli, pre primene i poslednjoj kontroli, 4- 6 nedelja nakon primene bevacizumaba je bio zna ajno niži, a ve a senzitivnost je ustanovljena kod osoba muškog pola, što se slaže sa rezultatima velikih svetskih studija o uticaju stresa na TA¹³¹ i razlike u efektu stresa na pol¹³², ako uzmememo u obzir injenicu da je intravitrealna primena lekova veoma stresna. Više po etne vrednosti STA i DTA su imali ispitanici muškog pola u našoj studiji, što se slaže sa rezultatima autora koji su pratili razlike TA kod muškaraca i žena.^{133,134} Ipak da bi se doneo pravi zaklju ak o eventualnoj razlici u uticaju intravitrealne primene bevacizumaba na TA kod muškaraca i žena potrebno je ispitivanje na ve oj grupi ispitanika.

Na osnovu rezultata dobijenih u ovoj studiji zaklju ili smo da je intravitrealna primena bevacizumaba bezbedna, što se ti e uticaja na TA u periodu pra enja od 4-6 nedelja nakon primene leka, ukoliko uzmememo u obzir poluživot bevacizumaba, i njegove farmakokineti ke osobine (zadržavanje u perifernoj cirkulaciji). Da bi se doneli definitivni zaklju ci, potrebno je ispitivanje na ve em uzorku, što bi svakako dalo i ve u senzitivnost i ta nost dobijenih rezultata. Ipak, shodno sadašnjim saznanjima, kao i rezultaima ove studije, preporu uje se permanentan nadzor pacijenata u toku itavog le enja bevacizumabom, da bi se ustanovile i predupredile eventualne mogu e sistemske komplikacije s obzirom da se lek primenjuje "off labell" i da još sa sigurnoš u ne znamo kakav uticaj može imati na inhibiciju VEGF u sistemskoj, perifernoj cirkulaciji ako se primenjuje više godina, što je esto neophodno.

5.5. Neželjeni efekti intrevitrealne primene bevacizumaba

Rezultati naše studije ukazuju na to da su ozbiljni oftalmološki i sistemski neželjeni efekti retki kod intravitrealne primene bevacizumaba. Dobijeni rezultat se slaže sa rezultatima dobijenim u velikim svetskim studijama koje su ispitivale bezbednost intravitrealne primene ovog leka.^{129,135,136,137}

U našoj studiji pra eni su sistemske neželjeni efekti nastali nakon intravitrealne primene bevacizumaba, a koji su potencijalno biti vezani za intravitrealnu primenu ovog leka.

U toku naše studije nije bilo smrtnih ishoda uzrokovanih infarktom miokarda, a koji se navode u svetskoj literaturi.¹³⁵ Jedan pacijent je imao CVI u toku perioda pra enja, a sedam pacijenata je imalo skok TA u toku le enja bevacizumabom, što se pominje i u svetskoj literaturi.¹³⁷ Treba napomenuti, da je pacijent koji je u toku terapije bevacizumabom razvio CVI imao jedan CVI deset meseci ranije, pre intravitrealne terapije bevacizumabom, tako da je uzrok ovog vaskularnog neželjenog doga aja najverovatnije vaskularni status pacijenta i prethodna postoje a sistemska bolest. Ovaj pacijent je pripadao populaciji starijoj od 80 godina, gde je u estalost CVI 18,8%, što zna i da jedna petina osamdesetpetogodišnjaka, koliko je naš pacijent bio star, ima CVI.¹³⁸

S obzirom da naši ispitanici pripadaju starijoj populaciji gde je u velikom procentu su ajeva bilo prisutno neko pridruženo kardiovaskularno ili hroni no sistemske oboljenje zna ajno je utvrditi da li je bevacizumab izazvao neki neželjeni efekat ili je on bio posledica vaskularnog statusa i prisustva pridružene sistemske bolesti. Samo saznanje da je infarkt miokarda eš i kod pacijenata koji imaju nSDM¹³⁹, kao i da loš kardiovaskularni status predstavlja jedan od rizikofaktora za nastanak SDM, što zna i da je on esto prisutan kod ovih pacijenata, upu uje nas na to da je potrebna posebna opreznost kod ovih bolesnika, kao i ispitivanje uticaja leka na velikom broju pacijenata i pra enje ovih pacijenata u dužem vremenskom periodu.

Oftalmološki neželjeni efekti su prikazani na tabeli 30. Od oftalmoloških neželjenih efekata naj eš i su bili prolazno zamagljenje vida (52,17%) i subkonjuktivalna hemoragija (22,82%), što je vezano za samu tehniku primene leka i spada u prolazne i bezazlene neželjene efekte. Endoftalmitisa nije bilo u posmatranoj grupi ispitanika, iako se u litaraturi pominje njegova incidencija od 1/1500¹⁴⁰, a ablacija retine se u toku le enja javila kod jednog pacijenta, što predstavlja retke komplikacije intravitrealnih injekcija (1/7188 intravitrealnih injekcija)¹⁴¹.

U toku trajanja ove studije, kod jednog pacijenta je došlo do progresije katarakte koja je zahtevala hiruršku intervenciju, a jedan pacijent je imao inflamatornu reakciju u prednjoj o noj komori nakon intravitrealne primene bevacizumaba koja je sanirana primenom antibiotika i kortikosteroida.

Iz rezultata dobijenih u ovoj studiji, možemo zaključiti da je intravitrealna primena bevacizumaba bezbedna što se tiče sistemskih i lokalnih, oftalmoloških neželjenih efekata u periodu traje od dvanaest meseci. Neželjeni efekti kod intravitrealne primene bevacizumaba su retki. Ovakvi rezultati o bezbednosti i sigurnosti intravitrealne primene leka bevacizumaba dobijeni su i u velikim svetskim studijima. Ipak, potrebno je duže trajeće efekata bevacizumaba na velikom broju ispitanika, što ostavlja prostor za dalja istraživanja. Savetuje se posebna obazrivost kod primene ovog leka s obzirom da se još uvek primenjuje "off label" i da je njegova primena u oftalmologiji relativno kratka, a samim tim i saznanja nepotpuna, a trajeća pacijenata sa nSDM kod velikog broja ovih pacijenata traje godinama.

Možemo da zaključimo da je primena VEGF inhibitora bevacizumaba bezbedna i efikasna jer blokira patofiziološki proces neovaskularizacije kod nSDM i dovodi do očuvanja morfoloških karakteristika retine i očuvanja i poboljšanja neurosenzorne funkcije retine, a samim tim i vidne oštirine kod većine pacijenata sa nSDM. Najčešći, u većini studija, ali i u realnom životu bolest se otkriva onda kada su simptomi i prateći gubitak vida već uveliko prisutni. Zato je jako važan skrining populacije preko 50 godine života, a da bi se izdvojili i adekvatno pratili i te ili potencijalno ugroženi pacijenti kod kojih bolest ima tendenciju da pređe u vlažnu formu ovog potencijalno opasnog oboljenja.

6.0. ZAKLJU CI

Zaklju ci našeg istraživanja o uticaju intravitrealne terapije inhibitora angiogeneze, bevacizumaba na funkcionalni i morfološki nalaz kod vlažne forme senilne degeneracije makule sprovedenog na Klinici za o ne bolesti, KCS, odeljenju Medikal Retina, na grupi od 92 bolesnika sa vlažnom formom senilne degeneracije makule su slede i:

1. Intravitrealna terapija bevacizumabom je efikasna i bezbedna terapija u le enju nSDM
2. Pozitivan efekat intravitrealne terapije bevacizumaba na BCVA je ustanovljen kod 85% pacijenata u našoj studiji; poboljšanje (60%) pacijenata, stabilizacija (25%).
3. Poboljšanje BCVA je dobijeno u obe grupe ispitanika, sa BCVA >0,1 po Snellen-u i BCVA 0,1 po Snellen-u.
4. Najve e poboljšanje BCVA su imali pacijeni sa BCVA izme u 0,1 i 0,5 po Snellen-u
5. Ve e vrednosti BCVA su nakon terapije bevacizumabom imali pacijenti sa BCVA>0,1
6. Kod pacijenata sa BCVA>0,6 po Snellen-u je uglavnom došlo do stabilizacije po etnih vrednosti BCVA.
7. Pacijenti sa BCVA 0,1 po Snellen-u su nakon terapije imali poboljšanje BCVA, ali se to poboljšanje BCVA odražavalo u metrima.
8. Prosje no poboljšanje BCVA je iznosilo dva reda po Snellen-u.
9. Kod sva tri tipa SNM (klasi na, minimalno klasi na i okultna) došlo je do poboljšanja BCVA nakon intravitrealne primene bevacizumaba, ali je najbolji terapijski efekat postignut kod klasi ne SNM.
10. CDM se statisti ki zna ajno smanjivala nakon intravirealne primene bevacizumaba ($137,272\mu\text{m}$; $p<0,001$) To je naj eš e pravilan parametar, ali nije uvek pouzdan u donošenju zaklju ka o aktivosti nSDM.
11. SDR se statisti ki zna ajno smanjivala nakon intravitrealne primene bevacizumaba, ($70,370\mu\text{m}$; $p<0,001$), ipak nije pouzdan parametar u donošenju zaklju ka o aktivosti nSDM.
12. Na osnovu nalaza OCT-a, 79,3% pacijenata sa nDSM le enih intravitrealnim injekcijama bevacizumaba imalo je na poslednjoj kontroli znake prisustva SRT i ili IRT, kao znake aktivnosti procesa i potrebe za daljim le enjem.

13. Prosječan broj injekvija u našoj studiji koristeći PRN protokol pravjenja i leđenja nSDM je iznosio 6 injekcija bevacizumaba.
14. PRN protokol se pokazao kao efikasan protokol pravjenja i leđenja pacijenata sa nSDM u našoj studiji.
15. Na pratećem, neleđenom oku nije došlo do statistički značajne promene vrednosti BCVA u odnosu na početni nalaz ni na oku sa sSDM, ni na oku sa nSDM ($p<0,05$)
16. Na pratećem, neleđenom oku došlo je do znatnog smanjenja CDM i SDR na oku sa nSDM, dok na oku sa sSDM nije uočena statistička značajnost ni za jedan od ovih parametara.
17. Na osnovu ovih nalaza BCVA i morfoloških karakteristika (CDM, SDR) na neleđenom, pratećem oku, možemo zaključiti da lek prolazi hematookularnu barijeru, ali nema uticaja na BCVA ni na oku sa sSDM ni na oku sa nSDM.
18. Intravitrealna primena bevacizumaba nije dovodila do porasta TA u našoj studiji, a su vrednosti STA i DTA bile znatno niže nakon intravitrealne primene leka ($p<0,001$) u odnosu na početne vrednosti, što se može objasniti prisustvom stresa i njegovog uticaja na početne vrednosti TA i ortostatskom hipotenzijom nakon prvog merenja uzrokovanim ležećim položajem pacijenata. TA su nakon primene bevacizumaba, 4-6 nedelja nakon primene leka, ostale u granicama normalnih vrednosti (STA pre terapije $133,21\pm16,70$, STA posle terapije $123,15\pm14,91$; DTA pre terapije $82,07\pm8,6$, DTA posle terapije $79,46\pm7,43$ mmHg).
19. Ni u grupi normotenzivnih ni u grupi hipertenzivnih ispitanika nije došlo do porasta vrednosti STA i DTA nakon primene bevacizumaba.
20. Muškarci su bili osetljiviji na promene vrednosti STA i DTA, iako ni kod muškaraca ni kod žena nije došlo do povećanja TA nakon intravitrealne primene bevacizumaba.
21. Teških sistemskih neželjenih efekata u toku intravitrealne primene bevacizumaba nije bilo, osim CVI kod jednog pacijenta koji boluje od HTA i koji je i pre intravitrealne primene bevacizumaba imao CVI.
22. Smrtnih ishoda u toku jednogodišnjeg pravjenja i leđenja naše grupe ispitanika nije bilo.
23. Od oftalmoloških neželjenih efekata naši ispitanici su najčešće imali prolazno zamagljenje vida i subkonjunktivalnu hemoragiju. Ablaciju retine je imao jedan pacijent.

7.0. LITERATURA

1. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Munoz B, Friedman DS, Kempen J, Taylor HR, Mitchell P. Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; (122):477–485.
2. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987; 31(5):291-306.
3. Bashshur YF, Bayarbachi A, schakal A, et al. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;1:1-9.
4. Eter N, Krohne TU, Holy F. New Pharmacologic approaches to therapy for age-related macular degeneration. *Biodrugs* 2006;20(3):168-79.
5. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-372.
6. Chakravarthy U, Soubrane G, Bandell F, et al. Evolving European guidance on the medical managment of neovascular age-related macular degeneratin. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1188-96.
7. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic Bevacizumab (Avastin) Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.
8. Chopdar A, Chakravathy U, Verma D. Age Related Macular Degeneration. *BMJ* 2003;(326):485-8.
9. AMD Alliance International. http://www.amdalliance.org/user/files/documents/AMD_ChronicDiseasePolicy_M03_NoCrops_Low_Rev.pdf. Accessed April 2, 2012.
10. The Angiogenesis Foundation. http://www.scienceofamd.org/wp-content/uploads/2012/02/AMD.Final_Report_2012.pdf. Accessed April 2, 2012.
11. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adami AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003; (48):257–293.
12. De Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; (355):1474–1485.
13. Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R, Bird AC. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *Am J Ophthalmol* 2004;(137):504–510.

14. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;(122):564–572.
15. De Jong PT, Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, Hofman A. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;(124):862–863.
16. Gorin MB, Breitner JC, de Jong PT, Hageman GS, Klaver CC, Kuehn MH, Seddon JM. The genetics of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;(5):29.
17. Scholl M, Flecknstein PCI, Keilhauer C, Holz GF, Weber B. An update on the genetics of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2007;7(13):196-205.
18. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T, Weber BH. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet* 2005;(14):3227–3236.
19. Ferrell RE, Gorin MB. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005;(77):389–407.
20. Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, Cramer K, Neel J, Bergeron J, Barile GR, Smith RT, Hageman GS, Dean M, Allikmets R, Chang S, Yannuzzi LA, Merriam JC, Barbazetto I, Lerner LE, Russell S, Hoballah J, Hageman J, Stockman H. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;(38):458–462.
21. Maller J, George S, Purcell S, Fagerness J, Altshuler D, Daly MJ, Seddon JM. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;(38):1055–1059.
22. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998; (116):583–589.
23. Taylor HR, West S, Munoz B, Rosenthal FS, Bressler SB, Bressler NM. The long term effects of visible light on the eye. *Arch Ophthalmol* 1992;(110):99–104.
24. Tomany SC, Klein R, Klein BE. Beaver dam eye study. The relationship between iris color, hair color, and skin sun sensitivity and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2003;(110):1526–1533.

25. Polack et al. Age related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 1996;(103):1546-1554.
26. Polack et al. The course of age-related macular degeneration following bilateral cataract surgery *Ophthalmic Surg.Lasers* 1998;(4):286-94.
27. Haddad WM, Coscas G, Soubrane G. Age- related macular degeneration and apoptosis. *J Fr Ophthalmol* 2003;26(3):307-11.(French)
28. Feeney-Burn s L, Berman ER, Rothman H Lipofuscin of human retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1980;(90):783–791.
29. Gray DA, Woulfe J. Lipofuscin and Aging: A Matter of Toxic Waste. *Sci Aging Knowledge Environ.* 2005;2(5):re1.
30. Bhutto I, Lutty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med* 2012;33(4):295-317.
31. Vander JF, Morgan CM, Schatz H. Growth rate of subretinal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989;96(9):1422-6; discussion 1426-9.
32. Mitchehell J, Bradley C. Quality of life in age-related macular degeneration: a review of the literature. *Health and Quality of Life Outcomes* 2006;(4):97.
33. Freund KB, Yannuzzi LA, Sorenson JA. Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Am J Ophtalmol* 1993;(115):786-91.
34. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international clasification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration .The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;(39):367-74.
35. Ferris FL C.P. Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, . Sadda SVR, Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2013;(4):844-851.
36. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; (122): 564–572.
37. An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris.*Proc.Natl.Acad.Sci USA* 2009;106(44):18751-18756.

38. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation* 1961; 24: 82-86.
39. Gess AJ, Fung AE, Rodriguez JG. Imaging in neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 2011;26:225–33.
40. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, Monés J, Richard G, Bandello F. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014;98:1144–1167
41. Ankoor R, Shah BS, Lucian V, Del Priore. Natural History of Predominantly Classic, Minimally Classic, and Occult Subgroups in Exudative Age-related Macular Degeneration In: *Ophthalmology* 2009;116(10):1901–1907.
42. Luis Arias. Fluorescein Angiography In: AMD Book www.amdbook.orgnewsletter
43. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment – TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1253-1268.
44. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1242-1257.
45. Ying GS, Huang J, Maguire MG, et al. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:122–9.
46. Tran TH, Querques G, Forzy G, et al. Angiographic regression patterns after intravitreal ranibizumab injections for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011;42:498–508.
47. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, et al. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials. *Ophthalmology* 2011;118:523–30.
48. Khurana RN, Dupas B, Bressler NM. Agreement of time-domain and spectral-domain optical coherence tomography with fluorescein leakage from choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2010;117:1376–80.

49. Malamos P, Sacu S, Georgopoulos M, et al. Correlation of high-definition optical coherence tomography and fluorescein angiography imaging in neovascular macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4926–33.
50. Sadda SR, Liakopoulos S, Keane PA, et al. Relationship between angiographic and optical coherence tomographic (OCT) parameters for quantifying choroidal neovascular lesions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:175–84.
51. Mathew R, Pefkianaki M, Kopsachilis N, et al. Correlation of fundus fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography in identification of membrane subtypes in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2014;231:153–9.
52. Sander B. Optical coherence tomography in ophthalmology: an overview. *Acta Ophthalmol* 2009;87:245–6.
53. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, et al. Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Surv Ophthalmol* 2012;57:389–414.
54. Coscas F, Querques G, Forte R, et al. Combined fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography imaging of classic choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration before and after intravitreal ranibizumab injections. *Retina* 2012;32:1069–76.
55. I. C. Michaelson. The mode of development of the vascular system of the retina with some observations on its significance for certain retinal disorders. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1948; 68:137–180.
56. N. Ferrara and W. J. Henzel. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1989;161(2):851–858.
57. D. W. Leung, G. Cachianes, W. J. Kuang, D. V. Goeddel, and N. Ferrara. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246(4935):1306–1309.
58. P. J. Keck, S. D. Hauser, G. Krivi et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246(4935):1309–1312.

59. G. H. Algire, H. W. Chalkley, F. Y. Legallais, and H. D. Park. Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo. I. Vascular reactions of mice to wounds and to normal and neoplastic transplants. *Journal of the National Institute* 1945;6:73–85.
60. J. Folkman. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *The New England Journal of Medicine* 1971;285(21):1182–1186.
61. N. Ferrara. Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: from basic science to therapy. *Nature Medicine* 2010;16(10):1107–1111.
62. M. J. Karkkainen, T. Mäkinen, and K. Alitalo. Lymphatic endothelium: a new frontier of metastasis research. *Nature Cell Biology* 2002;4(1):E2–E5.
63. J. W. Miller. Vascular endothelial growth factor and ocular neovascularization. *American Journal of Pathology* 1997;151(1):13–23.
64. Y. Dor, R. Porat, and E. Keshet. Vascular endothelial growth factor and vascular adjustments to perturbations in oxygen homeostasis. *American Journal of Physiology—Cell Physiology* 2001;280 (6):1367–1374.
65. G. L. Semenza. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1. *Biochemical Pharmacology* 2001;64(5-6):993–998.
66. Pearse A. Keane and Srinivas R. Sadda. Development of Anti-VEGF Therapies for Intraocular Use: A Guide for Clinicians. *Journal of Ophthalmology*. 2012. Article ID 483034:13.
67. N. Ferrara and R. S. Kerbel. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005;438(7070): 967–974.
68. Han DP, Folk JC, Bratton AR. Visual loss after successful photocoagulation of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1988;95(10):1380–4.
69. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization—verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131(5):541–60.
70. Bressler NM, Arnold J, Benchaboune M, Blumenkranz MS, Fish GE, Gragoudas ES. et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration: additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes-TAP report No. 3. *Arch Ophthalmol* 2002;120(11):1443–54.

71. Bressler NM, Bressler SB, Childs AL, Haller JA, Hawkins BS, Lewis H. et al. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 13. *Ophthalmology* 2004;111(11):1993–2006.
72. Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH, Bressler SB, Holekamp NM, Marsh MJ. et al. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 11. *Ophthalmology* 2004;111(11):1967–80.
73. Stevenson MR, Hart PM, Chakravarthy U, Mackenzie G, Bird AC, Owens SL. et al. Visual functioning and quality of life in the SubFoveal Radiotherapy Study (SFRADS): SFRADS report 2. *Br J Ophthalmol* 2005;89(8):1045–51.
74. Goverdhan SV, Gibbs FA, Lotery AJ. Radiotherapy for age-related macular degeneration: no more pilot studies please. *Eye* 2005;19(11):1137–41.
75. Marcus DM, Peskin E, Maguire M, Weissgold D, Alexander J, Fine S. et al. The age-related macular degeneration radiotherapy trial (AMDRT): one year results from a pilot study. *Am J Ophthalmol* 2004;138(5):818–28.
76. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351(27):2805–16
77. Heir J, Shapiro H, Singh A. Randomized, Controlled Phase III Study of Ranibizumab (Lucentis) for Minimally Classic or Occult Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Efficacy Results of the MARINA Study 2006.
78. Rosenfeld PJ. Intravitreal Avastin: the low cost alternative to Lucentis? *Am J Ophthalmol* 2006;142:141-43
79. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-35.
80. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36:336-39.

81. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119:1399–411.
82. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1258–67.
83. 11. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab safety Survey: using the Internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:1344-1349.
84. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H et al; Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve- month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:81-87.
85. Risimic D, Milenkovic S, Nikolic D, Simeunovic D, Jaksic V, Stojkovic M, Stefanovic I, Jakovic N, ProstranM. Influence of Intravitreal Injection of Bevacizumab on Systemic Blood Pressure Changes in Patients with Exudative Form of Age-Related Macular Degeneration. *Hellenic J Cardiol* 2013;54:435-440.
86. Kernt M, Neubauer A, Karnik A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment is safe in terms of intraocular and blood pressure. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:119-120.
87. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2012;119(3):571-80.
88. Erke MG, Bertelsen G, Peto T, Sjølie AK, Lindeklev H, Njølstad I. Prevalence of age-related macular degeneration in elderly Caucasians: the Tromsø Eye Study. *Ophthalmology* 2012;119(9):1737-43.
89. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000;118(3):351-8

90. Navea A, Mataix J, Desco MC, Garcia-Pous M, Palacios E. One-year follow-up of combined customized therapy. Photodynamic therapy and bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2009;29(1):13-9.
91. El-Mollayess GM, Noureddine BN, Bashshur ZF Bevacizumab and neovascular age related macular degeneration: pathogenesis and treatment. *Semin Ophthalmol* 2011;26(3):69-76.
92. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer B, Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;15;9.
93. Frost P. European hair and eye color A case of frequency-dependent sexual selection? *Evolution and Human Behavior* 27 (2006) 85 – 103 Michael A. Sandberg, Alexander
94. Sandberg, M. A, Gaudio, A. R, Miller, S, & Weiner, A. Iris pigmentation and extent of disease in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis.Sci* 1994;35:2734-40
95. Holz, F. G, Piguet, B, Minassian, D. C, Bird, A. C, & Weale, R. A. Decreasing stromal iris pigmentation as a risk factor for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:19-23.
96. Van Strien JW, Lagers-Van Haselen GC, Van Hagen JM, De Coo IF, Frens MA, Van Der Geest JN. Increased prevalences of left-handedness and left-eye sighting dominance in individuals with Williams-Beuren syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005;27(8):967–76.
97. Aygül R, Dane S, Ulvi H. Handedness, eyedness, and crossed hand-eye dominance in male and female patients with migraine with and without aura: a pilot study. *Percept Mot Skills* 2005;100(3 Pt 2):1137–42.
98. Reiss MR. Ocular dominance: some family data. *L laterality* 1997;2(1):7–16.
99. Ehrenstein WH, Arnold-Schulz-Gahmen BE, Jaschinski W. Eye preference within the context of binocular functions. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol* 2005;243(9):926–32.
100. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109(9):1220-31.

101. Bressler NM; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119(2):198-207.
102. Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Hao Y, Ma C, Menchini U, Miller J, Potter MJ, Pournaras C, Reaves A, Rosenfeld PJ, Strong HA, Stur M, Su XY, Virgili G; Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy study group; Verteporfin in Photodynamic Therapy study group. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no.1. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):407-18.
103. Tao Y, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration: Effect on different subfoveal membranes. *Retina* 2010;30(9):1426-31.
104. Aisenbrey S, Ziemssen F, Völker M, Gelisken F, Szurman P, Jaissle G, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2006;245(7):941-948.
105. Srinivas RS, Stoller G, Boyer D, Blodi B, Shapiro H, Ianchulev T. Anatomical benefit from ranibizumab treatment of predominantly classic neovascular age-related macular degeneration in the 2-year ancohor study. *Retina* 2010;30(9):1390-1399.
106. Freund BK; Zweifel, S A; Engelbert M. Do We Need a New Classification for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration? *Retina* 2010;30(9):1333-1349.
107. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363–72.
108. Abraham-Marin ML, Cortes-Luna CF, Alvarez-Rivera G, et al. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:651–5.
109. Gonzalez S, Rosenfeld PJ, Stewart MW, et al. Avastin doesn't blind people, people blind people. *Am J Ophthalmol* 2012;153:196–203.

110. Amissah-Arthur KN, Panneerselvam S, Narendran N, et al. Optical coherence tomography changes before the development of choroidal neovascularization in second eyes of patients with bilateral wet macular degeneration. *Eye* 2012;26:394–9.
111. A. Tufail, P. J. Patel, C. Egan et al.. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010; 340: p. c2459.
112. D. F. Martin, M. G. Maguire, G. S. Ying, J. E. Grunwald, S. L. Fine, and G. J. Jaffe. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine* 2011;364(20):1897–1908.
113. P. J. Patel, C. Bunce, A. Tufail et al. A randomised, doublemasked phase III/IV study of the efficacy and safety of Avastin (Bevacizumab) intravitreal injections compared to standardtherapy in subjects with choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: clinical trial design. *Trials* 2008; 9:56.
114. The CATT Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *The New England journal of medicine*. 2011;364(20):1897-1908.
115. Kiss CG, Geitzenauer W, Simader C, et al. Evaluation of ranibizumab-induced changes in high-resolution optical coherence tomographic retinal morphology and their impact on visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2376–83.
116. Simader C, Ritter M, Bolz M, et al. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:1237–45.
117. Schmidt-Erfurth U, Waldstein S, Deak GG, et al. A paradigm shift in the management of age-related macular degeneration: The role of biomarkers in antiangiogenic therapy. 2014Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis* 2004;7:193-201.
118. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, Rubio RG, Lai P; HARBOR Study Group. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(5): 1046-56.
119. S. J. Bakri, M. R. Snyder, J. M. Reid, J. S. Pulido, and R. J. Singh. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114(5): 855–859.

120. Bakbak B, Ozturk BT, Gonul S, Yilmaz M, Gedik S. Comparison of the effect of unilateral intravitreal bevacizumab and ranibizumab injection on diabetic macular edema of the fellow eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(8):728-32.
121. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ, Wendel R, Patel A. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113(10):1695-1705.
122. J Hanhart, L Tiosano, E Averbukh, E Banin, I Hemo and I Chowers. Fellow eye effect of unilateral intravitreal bevacizumab injection in eyes with diabetic macular edema. *Eye* 2014; 28:646-653.
123. Velez-Montoya R, Fromow-Guerra J, Burgos O, Landers MB 3rd, Morales-Catón V, Quiroz-Mercado H. The effect of unilateral intravitreal bevacizumab (avastin), in the treatment of diffuse bilateral diabetic macular edema: a pilot study. *Retina* 2009;29(1):20-6.
124. Meyer CH, Krohne TU, Holz FG. Concentrations of unbound bevacizumab in the aqueous of untreated fellow eyes after a single intravitreal injection in humans. *Acta Ophthalmol* 2012; 90(1):68-70.
125. Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis* 2004;7:193-201.
126. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension* 1992;19:508-519.
127. Felmeden DC, Spencer CG, Belgore FM, Blann AD, Beevers DG, Lip GY. Endothelial damage and angiogenesis in hypertensive patients: relationship to cardiovascular risk factors and risk factor management. *Am J Hypertens* 2003;16:11-20.
128. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007;96:1788-1795.
129. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al; Pan American Collaborative Retina Group (PACORES).Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:81-87.
130. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010;23(5):460-8.

131. Gasperin D, Netuveli G, Dias-da-Costa JS, Pattussi MP. Effect of psychological stress on blood pressure increase: a meta-analysis of cohort studies. *Cad Saude Publica* 2009;25(4):715-26.
132. Carroll D, Ring C, Hunt K, Ford G, Macintyre S. Blood pressure reactions to stress and the prediction of future blood pressure: effects of sex, age, and socioeconomic position. *Psychosom Med* 2003;65:1058-64.
133. Wiinber N, Hoegholm A, Christensen HR, Bang LE, Mikkelsen KL, Nielsen PE, Svendsen TL, Kampmann JP, Madsen NH, Bentzon MW. 24-h Ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects, related to age and gender. *Am J Hypertens* 1995;8:978-986.
134. Burl VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995;25:305–313.
135. Van der Reis, Margriet I; La Heij, Ellen C; De Jong-Hesse, Yvonne. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina* 2011;31 (8):1449-1469.
136. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344-1349.
137. Vascular events in patients with age-related macular degeneration treated with intraocular bevacizumab. Sheybani A, Kymes S, Schlieff S, Apte R. *Retina* 2009;29(10):1404-8.
138. Martin Liebetrau, Bertil Steen and Ingmar Skoog. Stroke in 85-Year-Olds: Prevalence, Incidence, Risk Factors, and Relation to Mortality and Dementia. *Stroke* 2003;34:2617-2622.
139. Duan Y, Mo J, Klein R, Scott IU, Lin HM, Caulfield J, Patel M, Liao D. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmology* 2007;114(4):732-7.
140. Shah CP, Garg SJ, Vander JF, Brown GC, Kaiser RS, Haller JA. Outcomes and risk factors associated with endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology* 2011;118(10):2028-34.
141. Meyer CH, Michels S, Rodrigues EB, Hager A, Mennel S, Schmidt JC, Helb HM, Farah ME. Incidence of rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal antivascular endothelial factor injections. *Acta Ophthalmol* 2011;89(1):70-5.

SPISAK SKRA ENICA

SDM	– senilna degeneracija makule
AMD	– age related macular degeneration
RPE	– retinalni pigmentni epitel
CNV	– horoidalna neovaskularizacija
nSDM	– vlažna forma senilne degeneracije makule
sSDM	– suva forma senilne degeneracije makule
SNM	– subretinalna neovaskularna membrana
VEGF	– vaskularni endotelni faktor rasta
SZO	– Svetska zdravstvena organizacija
DNK	– dezoksiribonukleinska kiselina
BrMb	– Bruhova membrana
CC	– horiokapilaris
GA	– geografska atrofija
CRP	– C reaktivni protein
RAP	– retinalna angiomatozna proliferacija
PED	– ablacija pigmentnog epitela (pigment epithelial detachment)
FA, FAG	– fluoresceinska angiografija
OCT	– optika koherentna tomografija
FAF	– fundus autofluorescencija
ICGA	– indocijanin zelena (green) angiografija
PCV	– polipoidalna horoidalna vaskulopatija (C-choroidal)
CDM	– centralna debljina makule (CFT-central fild thickness)
SDR	– srednja debljina makule-retine (Average macular thickness)
SRT	– subretinalna tečnost
IRT	– intraretinalna tečnost
PIGF	– placentalni faktor rasta
HIF	– hipoksijom indukovani faktor
TTT	– transpupilarna termoterapija
FDA	– Food and Drug Administration
SAD	– Sjedinjene Amerike Države
EMEA	– European Medicines Agency for countries in the European Union
PRN	– pro-re-nata (lat. po potrebi)
TA	– arterijski krvni pritisak
HTA	– hipertenzija
STA	– sistolni krvni pritisak
DTA	– dijastolni krvni pritisak
VO	– vidna oštrina
BVCA	– najbolje korigovana vidna oštrina (best corrected visual acuity)
VOU	– vidna oštrina oba oka
KCS	– Klinički centar Srbije
IOP	– intraokularni pritisak (p-pressure)

Potpuno svestan-svesna, svojim potpisom potvr ujem

PRISTANAK

da se na meni primeni novi lek **Avastin®** (bevacizumab) u obliku intraokularne injekcije a u dozi od 1,25 mg u oko od strane ovlaš enih oftalmologa u Institutu za o ne bolesti KCS u Beogradu. Upoznat sam da je ovaj lek u fazi ispitivanja i da još nije registrovan za le enje o nih bolesti.

Potrv ujem da sam potpuno upoznat(a) sa mogu nostima primene leka Avastin®, kao i sa eventualnim komplikacijama usled primene istog.

Ina e, poznata mi je priroda, mogu e komplikacije i prognoza moje osnovne o ne bolesti zbog ega dobrovoljno u estvujem u studiji le enja Avastinom® .

Pacijent,

.....

U Beogradu,

SPISAK POTENCIJALNIH KOMPLIKACIJA

Annex 1

POTENCIJALNE KOMPLIKACIJE INTRAVITREALNE APLIKACIJE AVASTINA®

(BEVACIZUMAB) u dozi od 1.25 mg

Oftalmološke komplikacije:

Subjektivno: prolazno zamagljenje vida i bol u oku1

Krvarenje konjunktive/Haemorrhagiae conjunctivae1

Upala prednjeg dela oka/Uveitis anterior1

Infekcija oka/Endophthalmitis3

Povišen intraokularni pritisak

Katarakta8

RPE tear2

Odvajanje retine/Ablatio retinae3

Krvarenje u staklastom telu/Haemophthalmus

Upala staklastog tela/Vitritis6

Opšte komplikacije

Povećanje arterijskog pritiska, posebno sistolnog4

Upala nosne i ždrelne sluznice\Nasopharyngitis ac 1

Senzibilizacija do anafilakse5

Nisu poznate druge komplikacije kod lokalne aplikacije Avastina®. U nekoliko desetina studija nih radova, nisu prikazana druga neželjena dejstva. Komplikacije pod referencom 1 su vezane za aplikaciju drugog leka iz iste grupe. OFTALMOLOŠKE KOMPLIKACIJE SU VEZANE ZA RIZIK SVIH INTRAVITREALNO DATIH INJEKCIJA, a ne samo za Avastin®

Sistemsko davanje ovog leka može dati niz komplikacija 7, ali to nije predmet ove studije.

Literatura u kojoj su objavljene komplikacije:

Chakravaty U, Sourbane G etc. *Evolving European guidance on the medical management of neovascular AMD*
Br.J.Ophthalmol 2006;90:1188-1196

C H Meyer, S Mennel, J C Schmidt, and P Kroll *Acute retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for occult choroidal neovascularisation secondary to age related macular degeneration.* Br. J. Ophthalmol., Sep 2006; 90: 1207 – 1208

Spaide, RF, Laud k, Fine HF etc *Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration,* Retina 2006, vol 26(4), p 383-390

Rosenfeld PJ,Fung A, Puliafito C. *Optical Coherence Tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from CRVO,* Oph surg laser 2005, vol.36(4), p.336-339

Spityer MS, Wallenfels Thilo etc *Antiproliferative and cytotoxic properties of bevacizumab on different ocular cells,* BJO 2006;90:1316-20

Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD et al. *Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular age-related macular degeneration.* Ophthalmology 2006;113(3) 363.

Avastin (Bevacizmab) Roche

Avastin injection for macular degeneration.dostupno na www.macular-center.com-/Procedures/Avastin.htm. visited on nov/10th 2006.

Pacijent pro itao:

.....

BIOGRAFIJA

Dijana Risimi je rođena 26.04.1970. godine u Beogradu. Medicinski fakultet u Beogradu upisala je 1989. godine, a diplomirala je 1995. godine, sa srednjom ocenom 9,97. Diplomski rad na temu "Sarkoidoza i oko" odbranila je na Klinici za očne bolesti, Kliničkog centra Srbije, sa ocenom deset (10). Po završetku opštег lekarskog staža, u maju 1996. započela je specijalizaciju iz oftalmologije, a specijalisti koji ispit je položila u maju 2001. godine, sa odličnim uspehom. Magistarsku tezu "Evaluacija faktora rizika kod arterijskih okluzija oka" odbranila je u maju 2009. godine. Od marta 1996. godine zaposlena je na određeno vreme, a od 2000. godine za stalno, na Klinici za očne bolesti Kliničkog centra Srbije. Od 2002. godine radi na "Medikal retini", odeljenju za leđenje makule i vaskularnih oboljenja oka (dnevna bolnica), a od juna 2014. imenovana je za načelnika tog odeljenja. U martu 2011. godine izabrana je u zvanje asistenta za predmet oftalmologija, na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a u aprilu 2013. dobila je Zahvalnicu za izuzetnu posvećenost radu sa studentima, od strane Studentskog parlamenta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. 2005. godine izabrana je za član Nacionalnog komiteta za prevenciju slepila, za oblast senilna degeneracija makule, pod potkroviteljstvom WHO i UN. 2013. godine je učestvovala u izradi prvog registra za evidenciju obolelih od senilne degeneracije makule, dijabetičke retinopatije i venskih okluzija oka na teritoriji Srbije. Kao dobitnica stipendije Evropskog udruženja oftalmologa (Travel Grant) novembra 2004. godine stručno se usavršavala u Londonu na Moorfields Eye Hospital, a u novembru 2011. godine u Salzburgu kao stipendista AAF fondacije (OMI – Open Medical Institute). Član je Srpskog lekarskog društva, Sekcija za oftalmologiju, Udruženja oftalmologa Srbije, Evropskog udruženja retinologa (EURETINA). Autor je i koautor u 83 stručna rada i publikacija, od čega je 17 radova objavljeno in extenso u časopisima indeksiranim u CC/SCI bazi podataka, a autor je i 11 poglavlja u monografijama i udžbenicima. Udata je i dvoje dece.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Ass. dr Dijana Risimić

broj upisa _____

Izjavljujem

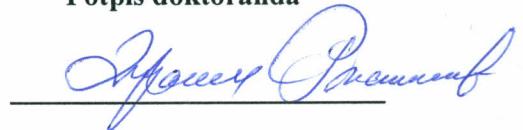
da je doktorska disertacija pod naslovom

„Uticaj intravitrealne terapije inhibitorima angiogeneze na funkcionalni i morfološki nalaz kod vlažne forme senilne degeneracije makule“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____



Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora _____ Ass. dr Dijana Risimić _____

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada: „Uticaj intravitrealne terapije inhibitorima angiogeneze na funkcionalni i morfološki nalaz kod vlažne forme senilne degeneracije makule“

Mentor _____ Prof.dr Svetislav Milenković _____

Potpisani _____ Ass. dr Dijana Risimić _____

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavlјivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Uticaj intravitrealne terapije inhibitorima angiogeneze na funkcionalni i morfološki
nalaz kod vlažne forme senilne degeneracije makule“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilozima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____

