

UNIVERZITET U BANJOJ LUCI

FAKULTET: MEDICINSKI

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊОЈ ЛУЦИ

Образак 13

Примљено: 25.09.2017

| Орг. јед. | Број        | Прилог |
|-----------|-------------|--------|
|           | 18/4.112/17 |        |



### IZVJEŠTAJ

*o ocjeni uradene doktorske disertacije*

### I PODACI O KOMISIJI

Na osnovu člana 149. Zakona o visokom obrazovanju Republike Srpske („Službeni glasnik Republike Srpske“ broj 73/10, 104/11, 84/12, 108/13, 44/15 i 90/16) člana 54. Statuta Univerziteta u Banjoj Luci i člana 18. Statuta Medicinskog fakulteta, Nastavno- naučno vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci na VIII redovnoj sjednici održanoj 31. 08. 2017.god., donijelo je odluku pod brojem 18/3. 582/ 2017 o imenovanju komisije za ocjenu i odbranu uradene doktorske teze mr. sc. Faruka Nišića pod nazivom „*Uticaoj vrijednosti vaskularnih endotelijalnih faktora rasta u staklastom tijelu na komplikacije pars plana vitrektomije kod proliferativne dijabetičke retinopatije*“ u sastavu:

1. Prof. dr Emina Alimanović Halilović, redovni profesor, uža naučna oblast oftalmologija, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu – predsjednik;
2. Prof. dr Milka Mavija, vanredni profesor, uža naučna oblast oftalmologija, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci –mentor i član;
3. Doc. dr Vesna Ljubojević, docent, uža naučna oblast citologija, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci – član;
4. Prof. dr Jasmina Halimić Alajbegović, vanredni profesor, uža naučna oblast oftalmologija, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu – član;
5. Prof. dr Nela Rašeta, redovni profesor, uža naučna oblast patološka fiziologija, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci – član;

Nakon detaljnog pregleda uradene doktorske teze kandidata mr. sc. Faruka Nišića imenovana komisija Nastavno- naučnom vijeću Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci podnosi sljedeći izvještaj:

## II PODACI O KANDIDATU

- Faruk Nišić
- 22.09.1968. Bijelo Polje, Crna Gora.
- Univerzitet u Sarajevu, Medicinski fakultet Postdiplomski studij, stečeno znanje magistra medicinskih nauka.
- Medicinski fakultet Sarajevo, magistarska teza pod imenom „Značaj rane dijagnostike i laser fotokoagulacije dijabetičkog makularnog edema kroz evaluaciju vidne oštine i nalaza optičke koherentne tomografije”, uža naučna oblast oftalmologije, 13.04.2012.
- Naučna oblast oftalmologija.

## III UVODNI DIO OCJENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Naslov doktorske disertacije mr sc Faruka Nišića je:

**„Uticaj vrijednosti vaskularnih endotelijalnih faktora rasta u staklastom tijelu na komplikacije pars plana vitrektomije kod proliferativne dijabetičke retinopatije“.**

Tema doktorske disertacije je prihvaćena od strane Nastavno-naučnog vijeća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci odlukom broj: 18-3-212/2015.godine na IV redovnoj sjednici održanoj dana 24.03.2015. godine. Senat Univerziteta u Banjoj Luci na svojoj 41. Sjednici održanoj 04.05 2015. Godine pod brojem 02/04-3. 1009-136/15 donio je odluku za davanje saglasnosti na Izvještaj o ocjeni podobnosti teme i kandidata za izradu doktorske disertacije na Medicinskom fakultetu u Banjoj Luci, kandidata mr sc. Faruka Nišića pod nazivom „Uticaj vrijednosti vaskularnih endotelijalnih faktora rasta u staklastom tijelu na komplikacije pars plana vitrektomije kod proliferativne dijabetičke retinopatije“.

Sadržaj doktorske disertacije izložen je u sljedećim poglavljima:

1. Uvod doktorske disertacije je napisan na 23 stranice
2. Hipoteze su napisane na 1 stranici
3. Ciljevi istraživanja napisani su na 2 stranice
4. Poglavlje ispitanici i metode napisano je na 13 stranica
5. Rezultati istraživanja su prikazani na 87 stranica
6. Diskusija je napisana na 43 stranice
7. Zaključci su napisani na 2 stranice
8. Spisak spomenutih skraćenica napisan je na 3 stranice
9. Spisak korištene literature prikazan je na 22 stranice
10. Prilozi su napisani na 7 stranica



Doktorska disertacija kandidata mr. sc. Faruka Nišića napisana je latiničnim pismom, fontom *Times New Roman* na 205 strana, formata A<sub>4</sub>. Na početku disertacije nalazi se 6 strana, koje nisu numerisane, a odnose se na naslov disertacije, ključne disertacijske informacije, sažetak, zahvalnicu i sadržaj. Sadrži 85 slika i grafikona, 18 tabela i 2 priloga. U disertaciji je spomenut 241 literaturni izvor.

**U prvoj cjelini** (str. 1 - 24) istaknut je razlog zbog kojeg je ovo istraživanje preduzeto, opisan je diabetes mellitus kao jedna od najznačajnijih nezaraznih bolesti savremenog čovječanstva. Također je pojašnjen značaj dijabetičke retinopatije u oštećenju čula vida. Prikazane su savremene klasifikacije dijabetičke retinopatije, pojašnjena njena patofiziologija. Jasno je prikazana klinička slika dijabetičke retinopatije, precizno su objašnjene metode kliničkog pregleda, te su opisane savremene dijagnostičke procedure dijabetičke retinopatije. Također su prezentirana dosadašnja dostignuća u liječenju dijabetičke retinopatije sa posebnim osvrtom na hirurško liječenje pars plana vitrektomijom, te efikasnošću i komplikacijama operativnog zahvata. Na poslijetku je koncizno objašnjena struktura, priroda i uloga vaskularnih endotelih faktora rasta, njihova uloga u organizmu sa posebnim naglaskom na ulogu u razvoju dijabetičke retinopatije.

**U drugoj cjelini** (str. 25) predstavljene su hipoteze spomenutog istraživanja i to prikazane u dvije grupe (radne i nulte hipoteze), koje ističu da koncentracija vaskularnih endotelih faktora rasta u staklastom tijelu kod ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom utiče na broj i težinu intraoperativnih i postoperativnih komplikacija pars plana vitrektomije. Također ističe da koncentracija vaskularnih endotelih faktora rasta u staklastom tijelu kod ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom je različita kod predhodno laser tretiranih u odnosu na laser ne tretirane ispitanike.

**U trećoj cjelini** (str. 26 - 27) precizno su prikazani ciljevi istraživanja, kroz koja su dokazivane prethodno spomenute hipoteze. Precizno su definisani parametri koji su određivani i praćeni tokom istraživanja.

Osnovna metodologija istraživanja prikazana je u **četvrtoj cjelini** (str. 28 - 41) gdje su detaljno opisani kriteriji odabira kandidata za ispitivanje, tj. faktori uključivanja, isključivanja i ne uključivanja u istraživanje. Također je dat urađeni klinički pregled ispitanika koji se sastoji od određivanja vidne oštine, biomikroskopskog pregleda prednjeg segmenta oka, aplanacione tonometrije, stereo biomikroskopskog pregleda očnog dna i na kraju ultrazvučnog pregleda. Jasno su definisane provedene hirurške procedure pars plana vitrektomija sa posebnim akcentom na intra i postoperativne komplikacije, procedura uzimanja obrade i čuvanja uzoraka staklastog tijela, kao i procedura određivanja vrijednosti vaskularnog endotelog faktora u uzorku.

Sadržaj **pete cjeline** (str. 42 - 128) čine rezultati istraživanja. U ovoj cjelini detaljno su prikazani i upoređeni: 1. Preoperativni nalazi koji su karakterisali ispitanike po grupama: starosna i polna distribucija, dužina trajanja diabetes mellitusa kod ispitanika sa i bez laserskog liječenja, dužina perioda umanjenja vidne oštine preoperativno, zastupljenost hipertenzije kod ispitanika, laboratorijski



nalazi (sedimentacija, broj eritrocita i leukocita, vrijednost glukoze i glikozirani hemoglobin A1C, uree i kreatinina u krvi). 2. Preoperativno i postoperativno su prikazani rezultati vrijednosti: najbolje korigovane vidne oštine kod ispitanika sa i bez laserskog liječenja, vrijednosti intraokularnog pritiska, biomikroskopskog nalaza, karakteristike lensa, ultrazvučni nalaz na oku, broj laserskih pečata, te skor kompleksnosti nalaza na fundusu po Gregorijanu. 3. Operativni nalaz je prikazan kroz rezultate koji su prikazali: tip operativnog zahvata ( pars plana vitrektomija ili pars plana vitrektomija kombinovana sa fakoemulzifikacijom lensa), tip i vrsta endotamponade, tip i učestalost primjene tehnika tupe i oštre disekcije membrana, učestalost i tip tehnike primijenjene za zaustavljanje krvarenja (podizanje infuzije i primjena endodijatermije), te aplikacija i intenzitet intraoperativne laser fotokoagulacije. 4. Komplikacije operativnog liječenja su prikazane intra i postoperativno kroz parametre: hemoragije (učestalost i intenzitet prikazan gradacijom), učestalost i distribuciju javljanja fibrinske eksudacije, učestalost i distribuciju javljanja fibrovaskularne proliferacije, učestalost i distribuciju javljanja rubeoze irisa, učestalost i distribuciju javljanja reablacije retine i glaukoma. 5. Koncentracija vaskularnih endotelih faktora rasta je praćen kroz rezultat intraoperativne koncentracije. Rezultati su prikazali senzitivnost i specifičnost vaskularnog endotelijalnog faktora rasta kao biomarkera i neovisnog prediktivnog faktora pojavljivanja komplikacija zbirno i pojedinačno prema vrsti komplikacije (vitrealna hemoragija, fibrovaskularna proliferacija, rubeoza irisa, glaukom).

**Šesta cjelina** (str. 129 - 171) predstavlja diskusiju o dobijenim rezultatima istraživanja i njihovom upoređivanju sa već postojećim sličnim istraživanjima. Predstavljani su i obrazloženi naučni doprinosi ovog rada u području oftalmologije. Također je predstavljen i praktični značaj provedenog istraživanja.

**Sedma cjelina** ( str. 172 - 173) predstavlja kandidatov zaključak u kojem je na jasan i sistematičan način napravljena sinteza između saznanja i naučnih činjenica iznesenih u okviru ove disertacije, dobijenih na osnovu rezultata istraživanja sprovedenih u svrhu pisanja doktorske disertacije.

**Osmu cjelinu** ( str. 174 - 176) čini popis i objašnjenje skraćenica korištenih u pisanju ove disertacije, dok **deveta cjelina** (str. 177 - 198) predstavlja spisak korištene literature.

**Desetu cjelinu** (str. 199 - 205) čine dva priloga: prilog čijim su potpisivanjem ispitanici dali saglasnost za izvođenje operativnog zahvata i uključivanje u istraživanje i prilog koji predstavlja karton ispitanika u koji su se unosili svi podaci dobijeni tokom istraživanja.

#### IV UVOD I PREGLED LITERATURE

##### IV 1. Razlog zbog kojeg je istraživanje preduzeto, problem, predmet, ciljevi i hipoteze istraživanja

Proliferativna dijabetička retinopatija je načešća i najteža komplikacija dijabetesa na oku, nastaje kao posljedica progresije bolesti u čijoj osnovi je retinalna ishemija. Pars plana vitrektomija je



mikrohirurški operativni zahvat koji se primjenjuje za liječenje dijabetičke retinopatije onda kada drugi oblici liječenja: laser fotokoagulacija ili farmakološka terapija ne daju rezultate ili gdje je mehanička komponenta očigledna. Zbog kompleksnosti bolesti i složenosti operativnog zahvata pars plana vitrektomija mogu se javiti intra i postoperativne komplikacije. Ove komplikacije često determinišu uspjeh operativnog zahvata. Vaskularni endotelni faktor rasta svoju značajnu ulogu u angiogenezi oka ostvaruje uticajem na procese kod kojih dolazi do poremećaja ravnoteže između pro-angiogenetskih i anti-angiogenetskih faktora. Vaskularni endotelni faktor rasta ima veliki značaj u održavanju ove ravnoteže. Kandidat je u svojem istraživanju jasno definisao *problem* pojavljivanja komplikacija operativnog zahvata i korelaciju ovih komplikacija u odnosu na vrijednosti vaskularnog endotelnog faktora rasta u vitreusu oboljelih. Kandidat je u disertacije objektivno i argumentovano pokazao da je *predmet istraživanja*, tj. koncentracija vaskularnih endotelnih faktora rasta u pozitivnoj korelaciji sa visinom glukoze u krvi i preoperativnim nalazima na oku prikazanom kroz Gregorijan skor. Također je utvrđen značaj vaskularnih endotelnih faktora rasta kao biomarkera u dijagnostici dijabetičke retinopatije. U istraživanju je precizno prikazana korelacija vrijednosti vaskularnog endotelnog faktora rasta u vitreusu i primjene lasera u ranijem liječenju retinopatije. Kandidat je svojim istraživanjem pokazao senzitivnost i specifičnost vaskularnih endotelnih faktora rasta kao biomarkera i neovisnog prediktivnog faktora pojavljivanja komplikacija kako intraoperativno, tako i postoperativno. *Naučni cilj* istraživanja je sticanje saznanja o navedenom problemu na bazi relevantne građe i ranijih istraživanja, što je kandidat jasno i precizno prikazao praćenjem intra i postoperativnih komplikacija i uspjeha operativnog liječenja. Uvažavajući navedene činjenice u istraživanju su postavljeni sljedeći *ciljevi doktorske disertacije*:

1. Utvrditi uticaj epidemioloških karakteristike ispitanika: starost, pol, postojanje hipertenzije, nefropatije i drugih sistemskih bolesti, na uspjeh operativnog zahvata, kao i na intra i postoperativne komplikacije pars plana vitrektomije.
2. Utvrditi uticaj dužine trajanja diabetes mellitusa, kao i uticaj dužine vremenskog perioda od pojave indikacije do izvođenja operativnog zahvata pars plana vitrektomija, na uspjeh operativnog zahvata, kao i na intra i postoperativne komplikacije pars plana vitrektomije.
3. Utvrditi efikasnost liječenja bolesti kod ispitanika kroz vrijednosti glikemijskog profila i vrijednosti glikoziranog hemoglobina A1C u krvi, te uticaj ovih varijabli na uspjeh operativnog zahvata, kao i na intra i postoperativne komplikacije pars plana vitrektomije.
4. Utvrditi vrstu i težinu operativnih komplikacija u grupi ispitanika sa i bez provedenog liječenja laser fotokoagulacijom, te u kontrolnoj grupi, kao i razlike po vrsti i težini operativnih komplikacija između ispitivanih grupa.
5. Utvrditi vrstu i stepen postoperativnih komplikacija prvi postoperativni dan te 1, 3, 6 i 12 mjeseci postoperativno, kao i razliku između ispitivanih grupa i uticaj ovih varijabli na uspjeh operativnog zahvata.



6. Utvrditi uticaj preoperativnog liječenja ispitanika primjenom laser fotokoagulacije po standardiziranom protokolu utvrđenom prema *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* na uspjeh operativnog zahvata pars plana vitrektomije, kao i na vrstu i stepen operativnih i postoperativnih komplikacija pars plana vitrektomije.
  7. Utvrditi korelaciju preoperativne vidne oštine i postoperativne vidne oštine određivane 1. postoperativni dan, te 1, 3, 6 i 12 meseci postoperativno. Utvrditi korelaciju ove varijable sa uspjehom operativnog zahvata i vrstom i stepenom operativnih i postoperativnih komplikacija pars plana vitrektomije.
  8. Utvrditi korelaciju preoperativne vrijednosti intraokularnog pritiska i postoperativne vrijednosti 1. postoperativni dan, te 1, 3, 6 i 12 meseci postoperativno. Utvrditi korelaciju ove varijable sa uspjehom operativnog zahvata i vrstom i stepenom operativnih i postoperativnih komplikacija pars plana vitrektomije.
  9. Utvrditi preoperativni skor složenosti kliničke slike (CS), te razliku između grupa i uticaj ove varijable na uspjeh operativnog zahvata, kao i na intra i postoperativne komplikacije pars plana vitrektomije.
  10. Utvrditi vrijednosti vaskularnih endotelnih faktora rasta u staklastom tijelu, te razliku vrijednosti između ispitivanih grupa i uticaj ove varijable na uspjeh operativnog zahvata kao i uticaj na nastanak, vrstu i stepen intra i postoperativnih komplikacija pars plana vitrektomije.
  11. Ispitati potencijalnu biomarkersku i prediktorsku ulogu vaskularnih endotelnih faktora rasta u pojavi, vrsti i stepenu operativnih i postoperativnih komplikacija pars plana vitrektomije
- Na osnovu problema, predmeta i ciljeva istraživanja, te na bazi ranijih poznatih istraživanja postavljene su sljedeće *hipoteze istraživanja*:: Koncentracija vaskularnog endotelijalnog faktora rasta u staklastom tijelu kod ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom, utiče na broj i težinu intraoperativnih i postoperativnih komplikacija pars plana vitrektomije. Koncentracija vaskularnog endotelijalnog faktora rasta u staklastom tijelu kod ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom je različita kod predhodno laser tretiranih u odnosu na laser ne tretirane ispitanike.

#### **IV 2. Pregled predhodnih istraživanja**

*Pregled relevantne literature* daje nam uvid i predstavlja širu sliku teme disertacije. Uvodni dio precizno definiše dijabetičku retinopatiju kao komplikaciju dijabetesa na oku. Kandidat je u uvodu koncizno objasnio prirodu, epidemiologiju, dijagnostičke procedure, te liječenje dijabetičke retinopatije. Dijabetička retinopatija je ishemična bolest retine koja sporo napreduje, a manifestuje se pojavom neprokrvljenih dijelova retine uslijed bolešću oštećenih arteriola i kapilara, razvojem avaskularnih područja i retinalnom neovaskularizacijom [1]. Prevalenca dijabetička retinopatije je različita od zemlje do zemlje, tako da npr.: USA 14,1%, EU 17 %, Japan 19%, u Danskoj 23.8%, a najčešće se kreće u okvirima od 17.6–33.2% [2]. Kontrola glikemije je jako značajna u prevenciji,



liječenju i kontroli dijabetičke retinopatije, dosadašnje studije su prikazali značaj regulacije glukoze u krvi kako kod tipa 1, tako i kod tipa 2 dijabetesa [3]. Thomas i sar. su istraživali zavisnost dijabetička retinopatije od dužine trajanja dijabetesa i zaključili da je dijabetička retinopatija značajno povezana sa dužinom trajanja dijabetesa, kao i dužinom inzulinske terapije bez obzira na tip dijabetička retinopatije [4]. Hipertenzija je povezana sa progresijom dijabetička retinopatije od neproliferativne dijabetičke retinopatije u proliferativnu dijabetičku retinopatiju. Wakabayashi i sar. su u istraživanju prikazali prisustvo hipertenzije kod 55% ispitanika [5]. Značaj dobre kontrole krvog pritiska u liječenju dijabetička retinopatije je prikazan u *United Kingdom Prospective Diabetes Study*. U ovom istraživanju su ispitivane grupe sa dobrom kontrolom krvnog pritiska i grupa kod koje nije bila striktna kontrola. Nakon devetogodišnjeg praćenja istraživanjem je zaključeno da se striktnom kontrolom krvnog pritiska kod ispitanika sa dijabetesom tip 2 postiže klinički značajno smanjenje rizika od komplikacija: iznenadna smrt uzročno- posljedično povezana sa dijabetesom, progresija dijabetička retinopatije i umanjene vidne oštine [6]. Pregledom literature se zapaža da posebno mjesto zauzima proliferativna dijabetička retinopatija i njena progresivnost. Prema istraživanju *Diabetic Retinopathy Study* oko 50% očiju na kojima se vide intraretinalne mikrovaskularne abnormalnosti, venska proširenja, mrljaste intraretinalne hemoragije, meki i tvrdi eksudati u više od jedne polovine očnog dna, prelazi u proliferativni stadij u toku od 15 mjeseci [7]. U slučaju dalje progresije proliferativne dijabetička retinopatije ili nezadovoljavajućeg efekta laser fotokoagulacije dolazi do daljnjih komplikacija proliferativne dijabetička retinopatije koje ozbiljno ugrožavaju vidnu funkciju, kada je neophodno primijeniti dodatno hirurško liječenje pars plana vitrektomijom [8]. Kandidat je u uvodno dijelu detaljno objasnio prirodu, građu, podjelu i ulogu vaskularnih endotelnih faktora rasta u ljudskom organizmu. Istraživanja su dokazala da vaskularni endotelni faktori rasta imaju vrlo značajnu ulogu kako kod razvoju makularnog edema, dijabetička retinopatije, tako i drugih vaskularnih bolesti oka [9]. Vaskularni endotelni faktor rasta je najpotentniji vazoaktivni faktor koji indukuje angiogenezu i povećava vaskularnu permeabilnost [10]. Dosadašnja istraživanja su pokazala da vaskularni endotelni faktori rasta imaju vrlo značajnu ulogu u toku embrionalnog i postnatalnog razvoja oka u kontroli prve faze horoidalne i hialoidne angiogeneze, a nešto kasnije i u embriogenezi retinalne vaskularizacije, koja se produžava i na postnatalni razvoj. Hipoksija je važan stimulans za razvoj neuroretinalnog tkiva, a vaskularni endotelni faktori rasta imaju ulogu u održavanju ravnoteže u formiranju endotela zdravih krvnih sudova oka [11]. Dokazano je da je kod mnogih bolesti intraokularni nivo vaskularnih endotelnih faktora rasta u korelaciji sa formiranjem novih krvnih sudova [12]. Istraživači Li JK i sar. [13] i Chernykh i sar. su ustanovili da je vitrealna koncentracija vaskularnih endotelnih faktora rasta bila statistički signifikantno viša kod ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom u odnosu na kontrolnu grupu. Objavljeni rezultat ovih istraživanja su pokazala da je nivo vitrealnih vaskularnih endotelnih faktora rasta kod ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom bila 17 puta viša u odnosu na kontrolnu grupu [14]. Signifikatno viši nivoi



vitrealnih vaskularnih endotelnih faktora rasta kod ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom u odnosu na kontrolnu grupu pokazano je u studiji Semeraro i sar. [15] a Yan i sar. su 2012. god. objavili rezultate istraživanja kojima su pokazali da je koncentracija vaskularnih endotelnih faktora rasta u vitreusu bolesnika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom značajno veća ukoliko prethodno nisu primali intravitrealno injekciju bevacizumab. Dalje su zaključili da je koncentracija vaskularnih endotelnih faktora rasta veća u vitreusu bolesnika koji su bevacizumab dobili sedam dana preoperativno u odnosu na bolesnike koji su injekciju dobili u periodu dužem od 7, a kraćem od 30 dana [16]. Shinoda i sar. su pokazali statistički značajno smanjenje i nivoa vaskularnih endotelnih faktora rasta i nivoa hepatocitnog faktora rasta u očnoj vodi iz prednje očne komore nakon opsežne primjene laser fotokoagulacije. Pokazano je da postoji i statistički značajna razlika u nivou ovih parametara kompariranih prema broju apliciranih laser tretmana, na način da su njihovi nivoi bili značajno niži u grupi ispitanika sa većim brojem tretmana laserom [17]. Li i sar. su istraživali učinke lijekova iz grupe antagonista vaskularnih endotelnih faktora rasta koja je često indicirana s ciljem smanjenja postojećih visokih nivoa vaskularnih endotelnih faktora rasta. Utvrdili su da je nivo vaskularnih endotelnih faktora rasta bio značajno najniži kod ispitanika koji su primali veći broj doza antagonista vaskularnih endotelnih faktora rasta u odnosu na ispitanike sa manjim brojem doza antagonista vaskularnih endotelnih faktora rasta, kao i u odnosu na ispitanike koji nisu primali ovu terapiju [13]. Kandidat je slikovito dao pregled značajnih istraživanja iz kojih su izvedene preporuke za liječenje dijabetičke retinopatije: *Diabetic Retinopathy Study* (1971-1978), *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (1980-1989), *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study* (1976-1983), *Diabetes Control and Complications Trial* (1983-1989), *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (2008), *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (1977-1997). Istraživanja su afirmisala različite lijekove i načine aplikacije. Najviše se primjenjuju lijekovi za *intravitrealnu primjenu* iz grupe antagonista vaskularnih endotelnih faktora rasta [18]. Istraživanja su pokazala da antagonisti vaskularnih endotelnih faktora rasta poboljšavaju ili zaustavljaju dalje propadanja vidne oštine, najnovija istraživanja, koja su još u razvoju, indiciraju da antagonisti vaskularnih endotelnih faktora rasta mogu pozitivno preokrenuti tok dijabetičke retinopatije i možda čak povećati perfuziju retine [19]. Istraživanja su pokazala da je dijabetička retinopatija najčešća indikacija za primjenu lasera i pored neželjenih efekata predstavlja zlatni standard u liječenju tokom više od tri decenije [20]. Tremolada i sar. zaključivši da ako proliferativna dijabetička retinopatija nije liječena sa panretinalnom laser fotokoagulacijom vodi ireverzibilnim retinalnim oštećenjima i gubitku vida. Dok rezultati *Diabetic Retinopathy Study* pokazuju da je smanjenje vidne oštine 50% manje kod očiju sa ozbiljnim neproliferativnom dijabetičkom retinopatijom ili proliferativnom dijabetičkom retinopatijom kod ispitanika koji su liječeni sa laser fotokoagulacijom u poređenju sa onima koji nisu. Ukupni rizik od ozbiljnog gubitka vida ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom sa dvogodišnjim praćenjem je bio 6% kod liječenih očiju u odnosu na 16% iz kontrolne grupe. Kod visokorizične grupa



iz *Diabetic Retinopathy Study* karakteristika, rizik se povećao na 11% kod liječenih u odnosu na 26% kod kontrolne grupe. Po *Diabetic Retinopathy Study* visokorizične karakteristike za ozbiljni gubitak vida su neovaskularizacije na disku ili druge neovaskularizacije udružene sa hemoragijama u vitreusu [21]. Khultalia i sar. su detaljno analizirali značaj preoperativne primjene panretinalne laser fotokoagulacije kroz više parametara. Istraživanje je rađeno na uzorku od 173 ispitanika, a panretinalna laser fotokoagulacija je bila preoperativno urađena kod 127 očiju. Kod 46 očiju nije bila urađena panretinalna laser fotokoagulacija. Srednja najbolje korigovana vidna oštrina kod ispitanika koji nisu imali panretinalnu laser fotokoagulaciju ili su imali inkompletnu panretinalnu laser fotokoagulaciju je bila lošija (1.65 logMAR; Snellen ekvivalent, 20/900) u odnosu na grupu koja je imala kompletnu panretinalnu laser fotokoagulaciju (1.45 logMAR; Snellen ekvivalent, 20/560) prije pars plana vitrektomije ( $P \frac{1}{4} .021$ ). Oni su također pokazali da je učestalost postoperativnog krvarenja bila veća u grupi sa nepotpunom laser fotokoagulacijom (48%) u odnosu na grupu kojoj je preoperativno urađena panretinalna laser fotokoagulacija i koja je imala vitrealne hemoragije u 27% ispitanika ( $P1/4.002$ ). Ispitanici koji nisu imali panretinalnu laser fotokoagulaciju imali su češće reoperaciju pars plana vitrektomiju (17%), u odnosu na grupu sa panretinalnom laser fotokoagulacijom (11%;  $P1/4.038$ ) [22]. Macedo i sar. naglašavaju značaj preoperativne pan laser fotokoagulacije za postizanje dobrog postoperativnog anatomskog uspjeha kod operisanih ispitanika. Oni navode da je preoperativno laser fotokoagulacija bila urađena u 81% ispitanika, dok 19% ispitanika nije preoperativno imalo urađenu laser fotokoagulaciju. Anatomski uspjeh je postoperativno bio postignut kod 82.1% ispitanika. U odnosu na preoperativno urađenu panretinalnu laser fotokoagulaciju anatomski uspjeh je bio postignut znatno češće (87%), odnosno manje kod (57%) ispitanika kojim preoperativno nije rađena panretinalna laser fotokoagulacija [23]. Bakhritdinova i sar. svojim istraživanjem snažno podupiru preoperativnu primjenu panretinalne laser fotokoagulacije kod pars plana vitrektomije navodeći da panretinalna laser fotokoagulacija pomaže stabilizaciji proliferativnog procesa, prevenira razvoj vitreomakularnih trakcija i zadržava postojeću najbolje korigovanu vidnu oštrinu. Panretinalna laser fotokoagulacija signifikantno poboljšava funkciju retine i smanjuje broj indikacija za pars plana vitrektomiju. Postoperativni oporavak je brži i uspješniji, smanjuje se učestalost primjene silikonskog ulja za endotamponadu i broj intra i postoperativnih komplikacija. Oni zaključuju da bi buduća istraživanja trebala dokazati potrebu za ranom panretinalnom laser fotokoagulacijom i kada će panretinalna laser fotokoagulacija poboljšati ishod pars plana vitrektomije i smanjiti potrebu za reoperacijama kod poliferativne dijabetička retinopatije [24]. Kandidat je precizno prikazao rezultate istraživača koji su prikazivali hirirško liječenje dijabetička retinopatije i koje se primjenjuje onda kada druge metode liječenja ne daju očekivani rezultat. Istraživanja su pokazala da je petogodišnje preživljavanje operisanih zbog dijabetička retinopatije 68-95%, a poboljšana vidna funkcija direktno utiče na kvalitet života [25]. Rice i sar. su svojim istraživanjem pokazali postoperativno signifikantno poboljšanje najbolje korigovane vidne oštrine ( $p=0.01$ ). Najbolje



korigovana vidna oštrina je bila poboljšana (za najmanje 0.3 LogMAR) u 54.9%, nepromijenjena, u 30.1% i lošija u 14.0% ispitanika nakon 6 mjeseci. Četiri oka nisu imala osjećaj svjetla nakon 6 mjeseci zbog neovaskularnog glaukoma. Ova grupa istraživača zaključila: 1) došlo je do statistički značajnog poboljšanja najbolje korigovane vidne oštrine primjenom pars plana vitrektomije, 2) poboljšanje vida nakon 6 mjeseci statistički je povezano sa lošijom vidnom oštrinom u trenutku operacije, 3) izbjegavanje jatrogenih ruptura retine je bio najvažniji intraoperativni faktor za postizanje većih vrijednosti najbolje korigovane vidne oštrine i 4) najbolje korigovana vidna oštrina je bila bolja kod očiju koje nisu zahtijevale tamponadu [26]. Statistički značajno poboljšanje najbolje korigovane vidne oštrine su kao rezultat istraživanja pokazali Khultalia i sar. Srednja preoperativna najbolje korigovana vidna oštrina kod ispitanika koji nisu trebali reoperaciju pars plana vitrektomiju je bila 1,5 logMAR (20/600 Snellen), srednja postoperativna najbolje korigovana vidna oštrina je bila 0,65 (20/90 Snellen ekvivalent) ( $p < 0.0001$ ). Kod ispitanika koji su imali reoperaciju pars plana vitrektomije srednja preoperativna najbolje korigovana vidna oštrina je bila logMAR 1.47 (20/600 Snellen ekvivalent), a nakon reoperacije pars plana vitrektomije logMAR 0,8 (20/125 Snellen ekvivalent) [22]. Slične zaključke predhodnim su imali i Wang i sar. Na kraju perioda praćenja ispitanika postoperativna najbolje korigovana vidna oštrina je bila poboljšana (68.0%) očiju, jer je srednja najbolje korigovana vidna oštrina poboljšana na 0.71 logMAR jedinica (0.0-3.0), ( $t = 7.044, P < 0.001$ ) [27]. Wakabayashi i sar. navode u svom istraživanju da je preoperativno naturalni lens imalo 88% ispitanika, a 12% pseudofakiju. Postoperativno, zbog primjene operacije katarakte, ovo se promijenilo tako da je 90% ispitanika imalo pseudofakiju, a samo 10 % je imalo naturalni lens, u svom istraživanju su objavili da je bilo 20 G pars plana vitrektomija kod 33 % ispitanika, a 23 G kod 67 % ispitanika. Kombinovana procedura pars plana vitrektomija + fakoemulzifikacija mrežnice je urađena kod 78% ispitanika [5]. Wang i sar iznose da je kod ispitanika kod kojih je rađena pars plana vitrektomija istovremeno urađena operacija katarakte fakoemulzifikacijom kod 54.0 % ispitanika, a intraokularno sočivo je implantirano u 38 % operisanih [27]. Prema zaključcima *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study*, pars plana vitrektomija je ranije indicirana u bolesnika sa dijabetesom tip 1, dok se kod dijabetesa tip 2 može duže čekati, posebno ukoliko je već urađena panretinalna laser fotokoagulacija. Odluka o tajmingu za pars plana vitrektomiju kod vitrealnog krvarenja se temelji na više faktora . Generalno se kod tipa 1 dijabetesa, vitrealna hemoragija opservira 1 mjesec, ukoliko ne dolazi do znakova povlačenja pristupa se operaciji pars plana vitrektomija. Kod tipa 2 dijabetesa ovaj period, prije provođenja pars plana vitrektomije, je nešto duži i iznosi od 2-4 mjeseca. Ranija pars plana vitrektomija se nekada treba primijeniti ukoliko znamo da nije rađena panretinalna laser fotokoagulacija ili u dodatnim promjenama kao što su: prisustvo tvrdokorne guste premakularne hemoragije, koegzistirajuće trakcione ablacije retine koja zahvata makulu, rekurentnih vitrealnih hemoragija sa lošom vidnom oštrinom, uopšteno loša vidna oštrina, loša vidna oštrina na drugom oku, i rijeđe potrebna hitna rehabilitacija vida kod pacijenta. U



slučaju prisustva signifikantnog edema makule ili loše sistemske kontrole dijabetesa, pars plana vitrektomija nekada može biti i odgođena do stabilizacije osnovne bolesti [28]. Fassbender i sar. su u svojem istraživanju prezentirali rezultate pars plana vitrektomije kod proliferativne dijabetička retinopatije ispitanika sa vitrealnom hemoragijom u zavisnosti od vremena proteklog od pada vida do operativnog zahvata zaključili da su ispitanici u odgođenoj grupi signifikantno bili duže sa smanjenim vidom preoperativno nego u hitnoj pars plana vitrektomija grupi što favorizuje hitnu pars plana vitrektomiju i skraćuje vremena slabovidnosti i dodatnih ambulantnih procedura. Hitna pars plana vitrektomija takođe značajno smanjuje potrebu za dodatnim laserskim liječenjem [29]. Rice i sar. su u svojem istraživanju zaključili da je pars plana vitrektomija metoda izbora u liječenju proliferativne dijabetičke retinopatije, jer u 85% slučajeva poboljšava ili stabilizira vidnu oštrinu. Dugo vrijeme čekanja na operativni zahvat je u korelaciji sa morbiditetom, dok bubrežna disfunkcija nije prediktor za lošiju vidnu oštrinu. Prosječno vrijeme čekanja na operaciju pars plana vitrektomija je bilo 2.9 mjeseci (od 1 dan do 9 mjeseci) [26]. Castellarin i sar. su istraživali značaj silikonskog ulja u endotamponadi. Oni su zaključili da rezultati istraživanja izrazito podupiru upotrebu silikonskog ulja za endo tamponadu kod komplikovanih oblika proliferativne dijabetičke retinopatije, čak i u slučajevima kada je prisutna rubeoza irisa, neovaskularni glaukom ili fibrinoidni sindrom. Oni svoje zaključke opravdavaju činjenicom da je retinalno nalijeganje nakon pars plana vitrektomije uz upotrebu silikonskog ulja u prvoj vitrektomiji postignuto u 75% slučajeva bez i jednog slučaja postoperativne hipotonije. Korisni efekat endo tamponade silikonskim uljem na smanjenje rubeoze irisa i neovaskularnog glaukoma objašnjavaju time da silikon ispunjavajući vitrealni prostor pravi granicu prema prednjem segmentu oka i zadržava progenitore angiogeneze u stražnjem segmentu oka [30]. Kandidat je u istraživanju naveo relevantna istraživanja koja su se bavila komplikacijama operativnog zahvata pars plana vitrektomije. Ispitujući učestalost javljanja intraoperativnih komplikacija Neffendorf i sar. su dokazali vrlo malu učestalost pojave istih i to svega 1% pojave horioidnih krvarenja tehnikom 20 G vitrektomije i 0.6 % javljanja horioidnih krvarenja sa tehnikom 23 G [31]. U meta-analitičkoj studiji, koju su proveli Steel i Lotery dat je pregled o sigurnosti vitrektomije kao operativne tehnike, kao i o pojavi komplikacija iste. Autori navode da se poslije vitrektomije minorna krvarenja staklastog tijela pojavljuju sa učestalošću manjom od 5 %, dok hipotonija povezana sa popuštanjem šavova rane pojavljuje se u učestalošću od 3 do 16 % operisanih pacijenata. Autori, također ističu da kod teških slučajeva dijabetička retinopatije postoji veći rizik od komplikacija kao što su: hipotonija, horoidalni izljevi i krvožilna krvarenja u teškim slučajevima. U svom zaključku autori sugeriraju da prednosti vitrektomije, u tretmanu široke lepeze oftalmoloških oboljenja, daleko nadmašuju rizik za pojavu komplikacija i posljedica [32]. Demir i sar. su zapazili da u toku operativnog zahvata, odnosno tokom vitrektomije vitrealna hemoragija, kao komplikacija je bila statistički značajno zastupljenija kod ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom, koji nisu prije vitrektomije bili liječeni sa antagonistima vaskularnih endotelnih faktora rasta u odnosu na



pacijente koji su prethodno primali iste [33]. Prema istraživanjima Zhao, Zhu i sar. preoperativna i intraoperativna primjena bevacizumaba intravitrealno značajno smanjuje učestalost intraoperativnog i postoperativnog krvarenja u pars plana vitrektomiji kod dijabetičke retinopatije [34]. Oshima i sar. u svom istraživanju su pokazali da je srednje vrijeme intraoperativnog krvarenja bila statistički značajno duže kod ispitanika koji prije vitrektomije nisu bili tretirani sa antagonistima vaskularnih endotelnih faktora rasta u odnosu na pacijente kojima je prije vitrektomije apliciran bevacizubam intravitrealno [35]. Celik i sar. su radili disekciju membrana analizirajući tehnike disekcije. Autori su zaključili da je segmentacija i uklanjanje fibrovaskularnih membrana s visokom brzinom 23 G vitrektomijom sigurna i jednostavna metoda u teškim dijabetičkim oboljenjima retine [36]. U svojem istraživanju Lee, Dogramaci i sar. su objavili da su tokom vitrektomije, kod očiju koji su uporedno imale i jatrogene rupture retine, primjenjivali oštru disekciju membrane u 71.9 % slučajeva [37]. Smith i sar. navode da su krvarenja kao postoperativna komplikacija nakon pars plana vitrektomije zastupljena u 10 % - 30 % slučajeva, dok drugi istraživači kroz literaturu navode vrlo širok raspon od 5 % - 80 % slučajeva [38]. El Annan i sar. navode da se učestalost javljanja vitrealnih hemoragija nakon pars plana vitrektomije kreće u rasponu od 7 % do 63 %. Vitrealna hemoragija nakon pars plana vitrektomije može biti prisutna od prvog postoperativnog dana (trajno -20% do 63% bolesnika) ili se može pojaviti kao rana unutar prvih 4 do 6 nedelja (5%) ili kasnije kao odgođena (8%) [39]. Sharma i sar. su zapazili rani postoperativni porast intraokularnog pritiska > 21mmHG kod 20.5% ispitanika i zaključili da povećan rizik imaju ispitanici kod kojih je u toku pars plana vitrektomije rađeno odstranjivanje fibrovaskularnih proliferacija, odstranjivanje lensa i koji su imali intraoperativno krvarenje [40]. Zavisnost povećanja od predhodno primijenjene panretinalne laser fotokoagulacije su u svojem istraživanju pokazali Bakhritdinova i sar. Incidenca povišenog intraokularnog pritiska jedan mjesec postoperativno je bila signifikantno veća u grupi bez preoperativno urađene panretinalne laser fotokoagulacije nego u grupi sa panretinalnom laser fotokoagulacijom (36% prema 11% ispitanika) [24]. Wang i sar. su kod 20 % ispitanika sa predhodno urađenom pars plana vitrektomijom, kao kasnu komplikaciju imali fibrovaskularnu proliferaciju [27]. Goto i sar. su pokazali da se glaukom 12 mjeseci nakon operacije javlja u 7.1% slučajeva. Isti autori su ustanovili da je nezavisni rizik za pojavu glaukoma bio muški pol, mlađa životna dob, visoke preoperativne bazalne vrijednosti intraokularnog pritiska, neovaskularizacija komornog ugla, te postojanje neovaskularnog glaukoma na drugom oku [41]. U okviru nekoliko studija učestalost javljanja fibrovaskularne proliferacije događala se blizu 13 %, i to posebno kod mlađih ispitanika sa dužom perzistencijom dijabetesa, kao i kod ispitanika sa izraženom retinalnom ishemiom. Ona je čest uzrok i vitrealnog krvarenja 3-12 sedmica poslije vitrektomije. Gupta i sar. vjeruju da je fibrovaskularna proliferacija povezana sa povećanim nivoom Vaskularnih endotelnih faktora rasta u postoperativnom periodu [42]. Lemos i sar. učestalost rubeoze irisa nakon pars plana vitrektomije iznosila je 9.3 % . Ista grupa autora je iznijela da je u 57 % ispitanika došlo do regresije rubeoze irisa postoperativno [43]. Helbig i sar. su uočili da kod



operisanih ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom učestalost javljanja rubeoze irisa iznosi 8.5 %, dok većina drugih publikacije opisuje 2 - 10 puta veću incidenciju rubeoze poslije operacije nego prije operacije. U istoj studiji Helbig i sar. su pokazali nižu incidenciju neovaskularizacije irisa 6 mjeseci poslije operacije, nego što je to bilo u preoperativnom periodu [44].

#### Literatura citirana u IV 2.

1. Khandekar R. Screening and public health strategies for diabetic retinopathy in the Eastern Mediterranean region. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012;19(2):178-84.
2. Larsen MB, Henriksen JE, Grauslund J, Peto T. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in 17 152 patients from the island of Funen, Denmark. *Acta Ophthalmol.* 2017;26. Available from: doi: 10.1111/aos.13449.
3. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated hemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010;340:b5444.
4. Thomas RL, Dunstan FD, Luzio SD, Chowdhury SR, North RV, Hale SL, et al. Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(1):64-8.
5. Wakabayashi Y, Usui Y, Okunuki Y, Ueda S, Kimura K, Muramatsu D, Kezuka T, Goto H. Intraocular VEGF level as a risk factor for postoperative complications after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(10):6403-10.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS 38. BMJ.* 1998;317 (7160):703-13.
7. Park H, Kim YG, Lee JW, Park JS. Newly diagnosed diabetes mellitus patients presenting with proliferative diabetic retinopathy as an initial sign. *Int J Ophthalmol.* 2014;7(1):173-8.
8. Ramezani A, Ahmadi H4, Rozegar A, Soheilian M, Entezari M, Moradian S. Predictors and Outcomes of Vitrectomy and Silicone Oil Injection in Advanced Diabetic Retinopathy. *Korean J Ophthalmol.* 2017;31(3):217-29.
9. Stefanini FR, Badaró E, Falabella P, Koss M, Farah ME, Maia M. Anti-VEGF for the management of diabetic macular edema. *J Immunol Res.* 2014;2014:632307.
10. Canavese M, Spaccapelo R. Protective or pathogenic effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) as potential biomarker in cerebral malaria. *Pathog Glob Health.* 2014;108(2):67-75.
11. Kinnunen K, Ylä-Herttua S. Vascular endothelial growth factors in retinal and choroidal neovascular diseases. *Ann Med.* 2012;44(1):1-17.
12. Amadio M, Govoni S, Pascale A. Targeting VEGF in eye neovascularization: What's new?: A comprehensive review on current therapies and oligonucleotide-based interventions under development. *Pharmacol Res.* 2016;103:253-69.
13. Li JK, Wei F, Jin XH, Dai YM, Cui HS, Li YM. Changes in vitreous VEGF, bFGF and fibrosis in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab. *Int J Ophthalmol.* 2015;8(6):1202-6.
14. Chernykh VV, Varvarinsky EV, Smirnov EV, Chernykh DV, Trunov AN. Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(1):33-6.
15. Semeraro F, Cancarini A, Morescalchi F, Romano MR, dell'Omo R, Ruggeri G et al. Serum and



- intraocular concentrations of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in patients with type 2 diabetes and proliferative retinopathy. *Diabetes Metab.* 2014;40(6):445-51.
16. Yan M, Zhang Y, Zhao T, Jiang YR. Vascular Endothelial Growth Factor in Plasma and Vitreous Fluid of Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy Patients after Intravitreal Injection of Bevacizumab. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(2):307-13.
  17. Shinoda K, Ishida S, Kawashima S, Wakabayashi T, Uchita M, Matsuzaki T, Takayama M, Shinmura K, Yamada M. Clinical factors related to the aqueous levels of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 2000;21(2):655-61.
  18. Willmann G, Nepomuceno AB, Messias K, Barroso L, Scott IU, Messias A, Jorge R. Foveal thickness reduction after anti-vascular endothelial growth factor treatment in chronic diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(5):760-64.
  19. Levin AM, Rusu I, Orlin A, Gupta MP, Coombs P, D'Amico DJ, Kiss S. Retinal reperfusion in diabetic retinopathy following treatment with anti-VEGF intravitreal injections. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:193-200.
  20. Chatziralli IP, Sergentanis TN, Sivaprasad S. Prediction of regression of retinal neovascularisation after panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(9):1715-21.
  21. Tremolada G, Del Turco C, Lattanzio R, Maestroni S, Maestroni A, Bandello F, Zerbini G. The role of angiogenesis in the development of proliferative diabetic retinopathy: impact of intravitreal anti-VEGF treatment. *Exp Diabetes Res.* 2012; 2012:728325.
  22. Khuthaila MK, Hsu J, Chiang A, DeCroos FC, Milder EA, Setlur V, et al. Postoperative Vitreous Hemorrhage Following Diabetic 23-Gauge Pars Plana Vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(4):757-63.
  23. Macedo M, Pessoa B, Ferreira N, Queiros P. Vitrectomy in Diabetic Retinopathy [Internet]. 2011 [cited Sep 2016]. Available from: <https://www.evrs.eu/vitrectomy-in-diabetic-retinopathy/>
  24. Bakhritdinova F, Khera A, Arnopolskaya D. Proliferative Diabetic Retinopathy Surgery against the Background of Prior Retinal Laser Coagulation. *IJBM.* 2013;3(1): 29-31.
  25. Banerjee PJ, Moya R, Bunce C, Charteris DG, Yorston D, Wickham L. Long-Term Survival Rates of Patients Undergoing Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol.* 2016;23(2):94-8.
  26. Rice JC, Steffen J. Outcomes of vitrectomy for advanced diabetic retinopathy at Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa. *S Afr Med J.* 2015;105(6):496-9.
  27. Wang J, Chen S, Jiang F, You C, Mao C, Yu J, et al. Vitreous and plasma VEGF levels as predictive factors in the progression of proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy. *PLoS One.* 2014;9(10):e110531.
  28. Zenoni S, Comi N, Fontana P. Individualised treatment of proliferative diabetic retinopathy: optimal surgical timing improves long-term outcomes. *EPMA J.* 2010;1(1):78-81.
  29. Fassbender JM, Ozkok A, Canter H, Schaal S. A Comparison of Immediate and Delayed Vitrectomy for the Management of Vitreous Hemorrhage due to Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2016;47(1):35-41.
  30. Castellarin A, Grigorian R, Bhagat N, Del Priore L, Zarbin MA. Vitrectomy with silicone oil infusion in severe diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(3):318-21
  31. Neffendorf JE, Gupta B, Williamson TH. Intraoperative complications of patients undergoing



- small-gauge and 20-gauge vitrectomy: a database study of 4,274 procedures. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27(2):226-30.
32. Steel DH, Lotery AJ. Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye (Lond).* 2013;27(Suppl 1):S1-21.
  33. Demir M, Oba E, Can E, Kara O, Cinar S. Effect of Bevacizumab Injection before Vitrectomy on Intravitreal Hemorrhage in Pseudophakic Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Eye Dis.* 2013;5:11-5.
  34. Zhao LQ, Zhu H, Zhao PQ, Hu YQ. A sistematic reviev and meta-analysis of clinical outcomes of vitrectomy with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for severe diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:1216-22.
  35. Oshima Y, Shima C, Wakabayashi T, Kusaka S, Shiraga F, Ohji M, Tano Y. Microincision vitrectomy surgery and intravitreal bevacizumab as a surgical adjunct to treat diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology.* 2009;116(5):927-38.
  36. Celik E, Sever O, Horozoglu F, Yanyali A. Segmentation and removal of fibrovascular membranes with high-speed 23 G transconjunctival sutureless vitrectomy, in severe proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:903-10.
  37. Lee EJ, Dogramaci M, Williamson TH. Does unintentional macular translocation after retinal detachment repair influence visual outcome? Comment. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012;40(1):e126.
  38. Smith J, Steel D. Rebleeding after diabetic vitrectomy. *Retinal physician.* 2012;9(7):56-61.
  39. El Annan J, Carvounis PE. Current management of vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin.* 2014;54(2):141-53.
  40. Sharma YR, Pruthi A, Azad RV, Kumar A, Mannan R. Impact of early rise of intraocular pressure on visual outcome following diabetic vitrectomy. *Indian J Ophthalmol.* 2011;59(1):37-40.
  41. Goto A, Inatani M, Inoue T, Awai-Kasaoka N, Takihara Y, Ito Y, et al. Frequency and risk factors for neovascular glaucoma after vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *J Glaucoma.* 2013;22(7):572-6.
  42. Gupta V, Arevalo JF. Surgical management of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013;20(4):283-92.
  43. Lemos JA, Carvakho R, Teixeira C, Martins JN, Menezes C, Coelho P et all. Pars Plana Vitrectzomy in Proliferative Diabetic Retinopathy- Retrospective Analysis of Results and Complications. *Oftalmologia.* 2016;40:279-87.
  44. Helbig H, Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH. Rubeosis iridis after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Graefe`s Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:730-3.

#### **IV 3. Doprinos teze u rješavanju izučavanog predmeta istraživanja**

Mnogobrojna dosadašnja istraživanja koja su provedena nisu u potpunosti dala naučno razjašnjenje kompleksnog problema komplikacija operativnog zahvata pars plana vitrektomije. Ovo istraživanje svojim rezultatima daje značajan doprinos naučnom saznanju o potrebi i uspjehu operativnog zahvata. Sistematično prikazane intra i postoperativne komplikacije doprinose boljem razumijevanju ovog problema. Poseban doprinos jeste eksplicitno prikazana korelacija vrijednosti vaskularnih endotelnih faktora rasta u vitreusu i uspjeha operativnog zahvata, kao i operativnih komplikacija. Naučni



doprinos je u tome da razumijevanje značaja samih vaskularnih endotelih faktora razvoja u razvoju dijabetičke retinopatije i naučno razumijevanje o primjeni antagonista vaskularnih faktora rasta u liječenju ove teške bolesti.

#### **IV 4. Naučni i pragmatični doprinos disertacije**

*Naučni doprinos* disertacije je jasno vidljiv u boljem razumijevanja problema uticaja vaskularnih endotelijalnih faktora na tok i razvoj dijabetičke retinopatije i komplikacije operativnog zahvata. Sama tehnika uzimanja staklastog tijela, određivanje vrijednosti vaskularnog endotelnog faktora rasta može biti standardizirana i primijenjena i kod drugih bolesti retine i staklastog tijela. Sistematično prikazane intra i postoperativne komplikacije daju direktan *pragmatični doprinos* u vitreoretinalnoj hirurgiji u cilju efikasnijeg rješavanja i prevencije istih. Pragmatični značaj zaključaka dobijenih u istraživanju o ulozi biomarkerske i prediktorske ulogu vaskularnih endotelih faktora rasta u pojavi, vrsti i stepenu operativnih i postoperativnih komplikacija pars plana vitrektomije, čime se dokazuje važnost smanjenja vrijednosti vaskularnih endotelih faktora rasta primjenom lasera ili intravitrealnih injekcija antagonista vaskularnih endotelih faktora rasta u liječenju retinopatije i preoperativnoj pripremi bolesnika za pars plana vitrektomiju.

### **V MATERIJAL I METOD RADA**

#### **V 1. Materijal i kriterijumi za izbor materijala**

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivna, klinička, kontrolisana studija. U istraživanje je bilo uključeno 90 ispitanika (90 očiju), podijeljeno u tri grupe, oba pola kod kojih je urađen operativni zahvat pars plana vitrektomija. Materijal i metode su predstavljeni na 13 stranica, usklađeni su sa postavljenim ciljevima dajući jasan uvid u problematiku istraživanja, pružajući odgovor na naučni problem odnosno predmet istraživanja

Kriteriji za uključivanje u istraživanje:

Svi ispitanici su ispunjavali slijedeće inkluzione kriterijume:

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

Kriteriji za neuključivanje u istraživanje:



Kriterijumi koji nisu dozvolili uključivanje ispitanika u istraživanje:

- Ispitanici koji imaju druge bolesti oka: glaukom, uveitis, okluziju arterije centralis retine ili okluziju vene centralis retine.
- Ispitanici kod kojih je ranije rađena operacija pars plana vitrektomija.
- Ispitanici koji su intravitrealno ili sistemski dobijali terapiju antagonista vaskularnih endotelnih faktora rasta, zbog mogućeg uticaja na vrijednosti vaskularnih endotelnih faktora rasta u vitreusu.
- Ispitanici koji nisu bili orjentisani u vremenu, prostoru i prema drugim licima
- Ispitanici kod kojih su subjektivni i objektivni podaci upućivali na postojanje: sistemskih akutnih ili hroničnih upalnih stanja ili malignih neoplazmi.
- Ispitanici koji dobrovoljno nisu prihvatili operativni zahvat i nisu potpisali informirani pristanak na operativni zahvat, te da se rezultati dobijeni u toku liječenja mogu koristiti u istraživačke svrhe u skladu sa principima Helsinške deklaracije.

## V 2. Kratak uvid u metod istraživanja

Kod svih ispitanika su uzeti osnovni podaci kroz anamnestičku obradu, kroz za istraživanje posebno pripremljen protokolarni formular, koji sadrži ime i prezime, pol, dob, period liječenja, tip dijabetesa, dužina trajanja dijabetesa, te postojanje drugih bolesti sadržanih kroz inkluzione kriterije. U istraživanje su bili uključeni ispitanici oba pola kod kojih je postavljena indikacija, te urađen operativni zahvat Pars plana vitrektomija.

Na osnovu prethodnih kliničkih, laboratorijskih i oftalmoloških ispitivanja ispitanici su svrstani u tri grupe: Grupa 1- uključila je 30 ispitanika kod kojih dijagnosticirana proliferativne dijabetičke retinopatija, indicirana pars plana vitrektomija, a preoperativno urađena panretinalna laser fotokoagulacija. Grupa 2- uključuje 30 ispitanika kod kojih je dijagnosticirana proliferativne dijabetičke retinopatija, indicirana pars plana vitrektomija, a nije predhodno rađena panretinalna laser fotokoagulacija. Grupa 3- kontrolna grupa kod koje je postojala apsolutna indikacija za operativni zahvat pars plana vitrektomija, a bolest nije posljedica dijabetesa, a to su: regmatogene ablacije retine, vitreoretinopatije, makularne rupturi i povrede oka. Uzorak krvi je uzet u okviru rutinskih biohemijskih pretraga, koje su dio protokola u preoperativnoj pripremi ispitanika za operaciju u opštoj anesteziji. Uzorak staklastog tijela za ispitivanje koncentracije vaskularnih endotelnih faktora rasta je uzet u toku operativnog zahvata pars plana vitrektomije iz materijala, koji se po operativnom protokolu u cilju liječenja odstranjuje, kao patološki substrat (eliminise i uništava).

Kod svih ispitanika su urađeni sljedeći oftalmološki testovi: određivanje najbolje korigovane vidne oštine na daljini od 6m pomoću Snellen optotipa, Goldmanova aplanaciona tonometrija, biomikroskopski pregled prednjeg i stražnjeg očnog segmenta, ultrazvuk oka A i B scan. Nakon provedenih urađenih oftalmoloških testova i dijagnostičkih procedura kod svih ispitanika je urađen operativni zahvat pars plana vitrektomija i uzet uzorak staklastog tijela za analizu. Svi ispitanici su



kontrolisani 1. postoperativni dan, te nakon 1, 3, 6 i 12 mjeseci radi kontrole i praćenja postoperativnog rezultata i postoperativnih komplikacija.

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

Sve metode primijenjene u ovom istraživanju su *adekvatne*, *dovoljno tačne* i *savremene* imajući u vidu dostignuća u ovoj oblasti istraživanja. *Nije bilo promjena* u odnosu na plan istraživanja koji je bio privlačen prijedlogom doktorske teze. *Svi ispitivani parametri daju dovoljno elemenata*, čineći ovo istraživanje kvalitetnim bez potrebe za dodatnim ispitivanjima u cilju pouzdanosti istraživanja.

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



## VI REZULTATI I NAUČNI DOPRINOST ISTRAŽIVANJA

### VI 1. Rezultati istraživanja

Dobijeni rezultati ove doktorske disertacije su prikazani na 87 stranica u dijelu rezultati i na 43 stranice u dijelu diskusija. U prvom dijelu su prikazani rezultati dobijeni analizom epidemioloških parametara, preoperativne vrijednosti laboratoriskih nalaza, te parametara preoperativne kliničke slike. Nije utvrđena značajna razlika u starosnoj dobi ispitivanih grupa ( $p=0,574$ ) i polnoj distribuciji između ispitanika ispitivanih grupa ( $p=0,244$ ). Dužina trajanja diabetes mellitusa kod ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom bez panretinalne laser fotokoagulacije je iznosila 27 godina i bila je statistički značajno duža od dužine trajanja diabetesa kod ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom sa panretinalnom laser fotokoagulacijom ( $p<0,001$ ), kao i učestalost hipertenzije, dok je dužina primjene inzulinske terapije bila veća u grupi sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom sa panretinalnom laser fotokoagulacijom. Sedimentacija eritrocita, nivo glikoziranog hemoglobina A1C, nivo glukoze u krvi, te vrijednost uree i kreatinina u krvi statistički su se značajno razlikovali između ispitivanih grupa ispitanika ( $p<0,05$ ), dok se broj eritrocita i broj leukocita nije značajno razlikovao između ispitivanih grupa ispitanika ( $p=NS$ ). Najduži period smanjenja najbolje korigovane vidne oštine u toku čekanja na operativni zahvat imali su ispitanici sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom bez panretinalne laser fotokoagulacije 150 dana. Najniža vrijednost najbolje korigovane vidne oštine bila je u grupi ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom bez panretinalne laser fotokoagulacije 0,001 (0,001-0,01) i bila je značajno niža od vrijednosti najbolje korigovane vidne oštine u grupi ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom sa panretinalnom laser fotokoagulacijom 0,02 (0,007-0,1) ( $p<0,001$ ), kao i od vrijednosti najbolje korigovane vidne oštine u kontrolnoj grupi 0,01 (0,001-0,325) ( $p=0,022$ ). Ispitanici sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom sa panretinalnom laser fotokoagulacijom imali su višu vrijednost najbolje korigovane vidne oštine u odnosu na kontrolnu grupu ( $p=0,030$ ). Trend mjenjanja najbolje korigovane vidne oštine u vremenskim intervalima bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ). Razlika u vrijednosti intraokularnog pritiska između ispitivanih grupa nije bila statistički značajna ( $p=0,139$ ) dok je trend mjenjanja intraokularnog pritiska u vremenskim intervalima bio statistički signifikantan. Između ispitivanih grupa nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalost patoloških promjena biomikroskopskog nalaza. Trend povećanja nalaza pseudofakije u vremenskom intervalu, uz smanjenje učestalosti transparentnog, odnosno zamućenog lensa bio je statistički signifikantan ( $p<0,001$ ). Gregorijan skor je bio najveći u grupi ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom bez panretinalne laser fotokoagulacije 10 (8,75-12) kao i broj laser pečata intraoperativno apliciranih 2101 (1986-2259). Nije utvrđena statistički značajna zavisnost između tipa operativnog zahvata po grupama operisanih ispitanika ( $p=0,503$ ), dok je najveća učestalost primjenjivanja silikonskog ulja tokom endotamponade zabilježena je kod ispitanika grupe sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom bez panretinalne laser fotokoagulacije i iznosila je 77,3 %.



U grupi proliferativne dijabetičke retinopatija bez panretinalne laser fotokoagulacije bila je najučestalija primjene tupe i oštre disekcije membrana, podizanje infuzije te primjene endodijatermije za zaustavljanje intraoperativne hemoragije. U istoj grupi je bila najveća učestalost hemoragija kao intra i postoperativne komplikacije dok trend javljanja ove komplikacije u vremenskim intervalima nije bio statistički signifikantan ( $p=0,358$ ). Fibrinska eksudacija se u najvećem broju javila prvi dan postoperativno pokazujući statistički signifikantan trend smanjenja javljanja u vremenskim intervalima ( $p<0,0001$ ), dok je kod fibrovaskularne proliferacije i rubeoze irisa i glaukoma bilo obrnuto, najređe pojavljivanje prvi dan postoperativno sa nesignifikantnim trendom rasta u vremenskim intervalima. Nivo vaskularnih endotelih faktora rasta u vitreusu u grupi ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom bez panretinalne laser fotokoagulacije iznosio je 972,96 pg/mL (743,33-1149,13) i bio je značajno viši od nivoa vaskularnih endotelih faktora rasta u vitreusu ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom sa panretinalnom laser fotokoagulacijom gdje je iznosio 69,22 pg/mL (37,33-225,15) ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na koncentraciju vaskularnih endotelih faktora rasta kod kontrolne grupe gdje je iznosio 19,93 (1,15-32,17) ( $p<0,001$ ). Nivo vaskularnih endotelih faktora rasta u vitreusu svih ispitanika, koji su imali operativne komplikacije iznosio je 903,10 pg/mL (239,68-1149,11) i bio je statistički značajno viši od nivoa vaskularnih endotelih faktora rasta u vitreusu svih operisanih ispitanika, koji nisu imali operativne komplikacije 41,63 pg/mL (20,67-284,18) ( $p<0,0001$ ). Logističkom regresijom je utvrđeno da su vaskularni endotelni faktori rasta neovisni prediktori javljanja intraoperativnih komplikacija (OR: 1,002;  $p<0,001$ ), vitrealnog krvarenja (OR: 1,002;  $p=0,002$ ) prvi dan postoperativno, te fibrovaskularne proliferacije (OR: 1,002;  $p=0,001$ ) i glaukoma (OR: 1,002;  $p=0,003$ ) 12 mjeseci postoperativno. Rezultati istraživanja su pokazali da je najrizičnija grupa za pojavu intra i postoperativnih komplikacija pars plana vitrektomije grupa ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom bez panretinalne laser fotokoagulacije, u kojoj je statistički značajno bio najviši nivo vitrealnih vaskularnih endotelih faktora rasta. Koncentracija vaskularnih endotelih faktora rasta u vitreusu se pokazala kao značajan prediktor i rizik za pojavu komplikacija pars plana vitrektomije.

## **VI 2. Kritičnost i korektnost tumačenja rezultata**

Rezultati istraživanja su prikazani na pregledan način. Kandidat je objektivno i jasno tumačio rezultate pokazavši objektivan i kritičan stav u procjeni rezultata i komparaciji sa rezultatima sličnih istraživanja. U diskusiji je pokazana sposobnost kandidata da rezultate na pregledan način prikupi, obradi i prezentuje, kao i da na jasan i sveobuhvatan način razmatra prikazane rezultate i uporedi ih sa literaturnim podacima.

## **VI 3. Teorijski i praktični doprinos disertacije i novi istraživački zadaci**

*Osnovni teorijski doprinos je sljedeći:* Ova disertacija proširuje postojeća znanja iz oblasti dijabetičke retinopatije i naučno razumijevanje ove bolesti u cilju bolje dijagnostike i uspješnijeg liječenja. Proširuje postojeća znanja i razumijevanje značaja samih vaskularnih endotelih faktora rasta u



razvoju dijabetičke retinopatije i naučno razumijevanje o primjeni antagonista vaskularnih faktora rasta u liječenju ove teške bolesti. Također disertacija doprinosi boljem naučnom saznanju o potrebi i uspjehu operativnog zahvata, intra i postoperativnim komplikacijama, njihovom razumijevanju, preveniranju i liječenju. Poseban doprinos jeste usvajanje novih saznanja o korelacija vrijednosti vaskularnih endotelih faktora rasta u vitreusu i uspjeha operativnog zahvata, kao i operativnih komplikacija.

*Osnovni praktični doprinos disertacije je sljedeći:* Ova doktorska disertacija svojim predmetom i problematikom istraživanja ukazuje i afirmiše primjenu vitreoretinalne hirurgije, kao i značaj vaskularnih endotelih faktora rasta u vitreusu za uspjeha operativnog zahvata. Praktični doprinos zaključaka dobijenih u istraživanju o ulozi biomarkerske i prediktorske ulogu vaskularnih endotelih faktora rasta u pojavi, vrsti i stepenu operativnih i postoperativnih komplikacija pars plana vitrektomije, čime se dokazuje važnost smanjenja vrijednosti vaskularnih endotelih faktora rasta primjenom lasera ili intravitrealnih injekcija antagonista vaskularnih endotelih faktora rasta.

*Osnovni pravci daljih istraživanja:* Rezultati ove disertacije daju odgovore na postavljeni problem istraživanja, ali i ukazuju na potrebu dodatnih istraživanja u ovoj oblasti u dva pravca: formiranje vodiča ili protokola o preoperativnoj primjeni laser fotokoagulacije i intravitrealnih injekcija antagonista vaskularnih endotelih faktora rasta, kao i potreba za dodatnim istraživanjima u odnosu na vrijeme i intenzitet njihove primjene u cilju postizanja što boljeg ishoda liječenja dijabetičke retinopatije.

## VII ZAKLJUČAK I PRIJEDLOG

Doktorska disertacija mr. sc. Faruka Nišića pod naslovom „Uticaj vrijednosti vaskularnih endotelijalnih faktora rasta u staklastom tijelu na komplikacije pars plana vitrektomije kod proliferativne dijabetičke retinopatije“ urađena je u skladu sa pravilima i principima naučno-istraživačkog rada. Disertacija je urađena u skladu sa obrazloženjem, koje je kandidat priložio prilikom prijave teme.

Kandidat je jasno, precizno i logički analizirao predloženu temu. Podaci dobijeni u istraživanju su logički vezani za postavljene hipoteze. Jasno je prikazan značaj vaskularnih endotelih faktora rasta kod razvoja dijabetičke retinopatije, te uspjeh i značaj vitreoretinalne hirurgije u njenom liječenju. Važnost smanjenja vrijednosti vaskularnih endotelih faktora rasta u staklastom tijelu je dokazana kroz eksplicitni prikaz biomarkerske i prediktorske uloge vaskularnih endotelih faktora rasta za uspjeh operativnih zahvata, te javljanje intra i postoperativnih komplikacija. Disertacija predstavlja naučni doprinos vitreoretinalnoj hirurgiji i oftalmologiji proširujući postojeća znanja i dajući praktični doprinos u liječenju dijabetičke retinopatije.



Članovi Komisije, na osnovu ukupne ocjene doktorske disertacije jednoglasno daju pozitivnu ocjenu o završenoj doktorskoj disertaciji pod nazivom: "Uticaj vrijednosti vaskularnih endotelijalnih faktora rasta u staklastom tijelu na komplikacije pars plana vitrektomije kod proliferativne dijabetičke retinopatije" mr. sc. Faruka Nišića i predlaže članovima Nastavno - naučnog vijeća Medicinskog fakulteta Univerziteta Banjoj Luci i Senata Univerziteta u Banjoj Luci da prihvate ovaj Izvještaj i omoguće kandidatu da svoju doktorsku disertaciju javno brani.

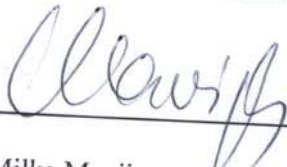
POTPIS ČLANOVA KOMISIJE

Datum: \_\_\_\_\_

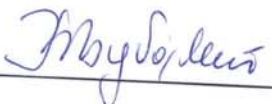
20.09.2017.

1.  \_\_\_\_\_

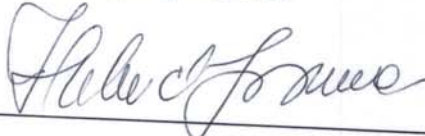
Prof. dr Emina Alimanović Halilović, predsjednik

2.  \_\_\_\_\_

Prof. dr Milka Mavija, mentor i član

3.  \_\_\_\_\_

Doc. dr Vesna Ljubojević, član

4.  \_\_\_\_\_

Prof. dr Jasmina Halimić Alajbegović, član

5.  \_\_\_\_\_

Prof. dr Nela Rašeta, član