

**UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jelena B. Vasiljević**

**PROCENA EFEKTA PANRETINALNE  
FOTOKOAGULACIJE MERENJEM  
KVALITETA ŽIVOTA I ZADOVOLJSTVA  
LEČENJEM KOD PACIJENATA SA  
DIJABETIČNOM RETINOPATIJOM**

**Doktorska disertacija**

**Beograd, 2020. godine**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
MEDICAL FACULTY**

**Jelena B. Vasiljević**

**ASSESSMENT OF THE EFFECT OF  
PANRETINAL PHOTOCOAGULATION BY  
MEASURING THE QUALITY OF LIFE AND  
TREATMENT SATISFACTION IN PATIENTS  
WITH DIABETIC RETINOPATHY**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2020.**

**Mentor:**

**Prof.dr Milenko Stojković**, Klinika za očne bolesti, Klinički centar Srbije, Univerzitet u Beogradu.

**Članovi komisije:**

**1. Prof. dr Tatjana Pekmezović**, Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

**2. Prof.dr Miroslav Knežević**, Klinika za očne bolesti, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

**3. Doc. dr Dijana Risimić**, Klinika za očne bolesti, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

**4. Doc. dr Igor Kovačević**, Klinika za očne bolesti, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**5. Doc dr Marija Trenkić**, Klinika za očne bolesti, Klinički centar Niš, Univerzitet u Nišu

**Datum odbrane:** \_\_\_\_\_

*Izuzetna mi je čast da se najiskrenije zahvalim:*

- *Dragoj Prof. dr Aniti Grgurević za veliku i nesebičnu stručnu i praktičnu pomoć i prijateljsku podršku koju mi je pružala u toku svih faza izrade doktorske teze.*
- *Svom oftalmološkom mentoru, Prof. dr Milenku Stojkoviću na korisnim savetima i sugestijama, tokom izrade ove doktorske disertacije, ali i na podršci koju mi pruža od početka mog rada u oftalmologiji.*
- *Prof.dr Tatjani Pekmezović na prijateljskoj, stručnoj i organizacionoj podršci koju mi je pružala u ključnim fazama izrade ove doktorske disertacije. Zahvalnost dugujem i dr Gorici Marić na nesebičnoj pomoći i podršci tokom izrade doktorske teze.*
- *Članovima mog odeljenja i kabineta za laser, na čelu sa Doc. dr Dijanom Risimić, zahvaljujem na timskom radu, saradnji i pomoći u realizaciji ovog rada*
- *Svojoj porodici, majci Katici, suprugu Aleksandru i bratu Borisu, čija podrška, pomoć i podsticaj u toku izrade ovog rada i uopšte profesionalnog napredovanja su za mene od najvećeg značaja. Uvek su bezrezervno verovali u moj put. Zahvalnost je najmanje što im dugujem.*

*Mojim roditeljima, Boriši i Katici,  
Za sve ono što su mi pružili i čemu su me naučili*

# **Procena efekta panretinalne fotokoagulacije merenjem kvaliteta života i zadovoljstva lečenjem kod pacijenata sa dijabetesnom retinopatijom**

## **SAŽETAK**

**CILJ:** Kros-kulturalni prevod i validacija srpske verzije upitnika “Retinopathy Treatment Satisfaction Questionnaire” (RetTSQ). Da se izvrši procena zadovoljstva lečenjem pacijenata sa proliferativnom dijabetičnom retinopatijom panretinalnom fotokoagulacijom, kao i procena uticaja stepena dijabetične retinopatije i lečenje panretinalnom fotokoagulacijom na kvalitet života.

**METODE:** Srpska verzija RetTSQs upitnika je prevedena u skladu sa međunarodno prihvaćenim standardima. U cilju da se proceni pouzdanost i validnost prevedene verzije RetTSQs, koristili smo studiju preseka koja je obuhvatala uzorak od 101 pacijenta sa dijabetičnom retinopatijom. Kronbah alfa koeficijent je korišćen za procenu unutrašnje konzistentnosti svake subskale, dok je za procenu test-retest pouzdanosti korišćen koeficijent interklasne korelacije u razmaku od dve nedelje. Takođe smo procenjivali konkurentnu, konvergentnu i konstruktivnu validnost. Nakon toga, u cilju procene kvaliteta života i zadovoljstva lečenjem obolelih od proliferativne dijabetične retinopatije urađena je panel studija koja je obuhvatila pacijente sa dijagnozom proliferativne dijabetične retinopatije (PDR) a koji su tretirani panretinalnom fotokoagulacijom (PRP). Svakom subjektu uključenom u studijsku grupu primenjeni su upitnici: srpska verzija upitnika National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25 (NEI VFQ-25) i srpska verzija upitnika Retinopathy Treatment Satisfaction Questionnaire (RetTSQ) pre započinjanja PRP. Bolesnici koji su završili kompletnu lasersku intervenciju bez ikakvih komplikacija, ponovljeni su upitnici NEI VFQ-25 i RetTSQ, tri meseca nakon završetka tretmana.

**REZULTATI:** Kronbah alfa koeficijent se kretao od 0,783 (pozitivna skala) do 0,811 (negativna skala), dok je za sve domene bio odličan  $\alpha=0,829$ . Koeficijent unutrašnje konzistentnosti je bio veći od 0,8 za sve subskale. Univarijantna analiza je otkrila da godine života, pol, obrazovanje, bračni i radni status nisu uticali na RetTSQs rezultate, dok su pacijenti sa neproliferativnom dijabetičnom retinopatijom (DR) pokazali statistički značajno veće zadovoljstvo lečenjem u odnosu na one pacijente sa proliferativnom oblikom DR ( $p=0,001$ ). Grupa pacijenata koje je primila laserski tretman je postigla statistički značajno manje rezultate nego grupa koja nije primila laserski tretman ( $p=0,004$ ), bez obzira na tip sprovedenog lasera. Pozitivna i statistički značajna korelacija je nađena između RetTSQs rezultata i većine NEI-VFQ podskala. Prosečni ukupni NEI VFQ-25 rezultat za

čitav uzorak ispitivanja je bio  $65,4 \pm 17,4$  pre laserskog tretmana i  $63,3 \pm 19,5$  nakon ( $p=0,045$ , upareni t-test). Analiza subskala je pokazala da su dva od 11 domena povezanih sa vidom postigle statističku signifikantnu razliku pre i posla lasera (opšti vid  $p < 0,001$  i zavisnost  $p=0,037$ ), dok ni jedan od ostalih rezultata subskale nije pokazao značajnu razliku pre i posla intervencije. Ukupni rezultat RetTSQ na početku merenja je bio  $60,03 \pm 11,82$  dok je na izlaznoj kontroli bio  $60,31 \pm 12,28$ , tri meseca nakon PRP, što nije statistički značajno ( $p=0,858$ ). Za pozitivnu subskalau, srednji rezultat na početku istraživanja je bio  $34,87 \pm 6,72$  i signifikantno je porastao na  $37,00 \pm 5,56$  na kraju istraživanja ( $p=0,004$ ). Za negativnu subskalau, srednji rezultat se nije značajno razlikovao u poređenju sa rezultatom nakon 3 meseca ( $25,16 \pm 7,42$  vs  $23,31 \pm 8,19$ , respektivno,  $p=0,075$ ). Analiza podskala pre i posle PRP pokazala je statistički značajnu promenu za pet od 13 domena RetTSQ (ukupno zadovoljstvo trenutnim lečenjem, nelagodnost/bol, neprijatnost lečenja, uticaj pacijenata na lečenje i informacije o primljenom tretmanu).

## ZAKLJUČAK

Prevedena Srpska verzija RetTSQ upitnika je pokazala adekvatne psihometrijske karakteristike kao prihvatljiv, pouzdan i validan upitnik. Upitnik je dobro shvaćen od strane srpskih dijabetičnih pacijenata i ovaj upitnik obećava da će se koristiti u dnevnoj kliničkoj praksi kao instrument merenja zadovoljstva lečenjem pacijenata sa dijabetičnom retinopatijom. Upotreba upitnika o kvalitetu života i zadovoljstvu lečenjem zajedno sa kliničkim pregledom daje sveobuhvatniji pregled svakodnevnog blagostanja pojedinca nakon panretinalne fotokoagulacije.

**Ključne reči:** diabetična retinopatija, panretinalna laserska intervencija, srpska verzija RetTSQ upitnika, zadovoljstvo lečenjem, kvalitet života povezan sa vidom

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Epidemiologija, UDK broj:

# **Assessment of the effect of panretinal photocoagulation by measuring the quality of life and treatment satisfaction in patients with diabetic retinopathy**

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** Cross-cultural translation and validation of the Serbian version of the Retinopathy treatment satisfaction questionnaire status version (RetTSQs).

**METHODS:** The Serbian version of RetTSQs was translated in accordance with standard methods that have been adopted internationally. In order to assess the reliability and validity of the translated RetTSQs, we used a sample of 101 patients with diabetic retinopathy. The internal consistency of the questionnaire items was assessed via Cronbach's alpha, whereas the interclass correlation coefficient was used to calculate test-retest reliability, in surveys performed 2 weeks apart. We also evaluated concurrent, convergent and construct validity.

Subsequently, in order to assess the quality of life and satisfaction with the treatment of patients with proliferative diabetic retinopathy, a panel study was conducted that included patients diagnosed with proliferative diabetic retinopathy (PDR) treated with panretinal laser coagulation. Each subject included in the study group was administered the Serbian version of the National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25 (NEI VFQ-25) and the Serbian version of the RetTSQ prior to initiating the PRP. Patients who completed the laser intervention without any complications were retested with the NEI VFQ-25 and RetTSQ questionnaires, at least three months after the end of treatment.

**RESULTS:** Cronbach  $\alpha$  coefficient of the subscales ranged from 0.783 (positive scale) to 0.811 (negative scale) and for all domains it was excellent at  $\alpha = 0.829$ . The intraclass correlation coefficient was greater than 0.8 for all of the subscales. Univariate analyses revealed that age, gender, education, marital status and working status did not affect the RetTSQ scores, whereas participants with non-proliferative diabetic retinopathy reported significantly higher treatment satisfaction than those with proliferative retinopathy ( $p = 0.001$ ). The group who received laser treatment scored significantly lower than the group without it ( $p = 0.004$ ) regardless of type of performed laser. Positive and statistically significant correlations were found between the RetTSQ score and most of the NEI-VFQ subscales.

The mean NEI VFQ-25 composite score for the whole study sample was  $65.4 \pm 17.4$  before laser treatment and  $63.3 \pm 19.5$  after treatment ( $P = 0.045$ , paired t-test). Subscale analysis showed that two of 11 vision-related domains reached statistically significant difference before and after laser (general



vision,  $p < 0.001$ , and dependency  $p = 0.037$ ), while none of the other subscale scores showed any significance before and after intervention. The total mean RetTSQ score at baseline was  $60.03 \pm 11.82$  while total mean RetTSQs score was  $60.31 \pm 12.28$  at the exit visit, three months after PRP, which was not statistically significant ( $P = 0.858$ ). For the positive subsale, mean score at baseline was  $34.87 \pm 6.72$  and increased significantly to  $37.00 \pm 5.56$  at the exit visit ( $P = 0.004$ ). Yet, for the negative subscale, mean score did not differ significantly compared to the score at month 3 ( $25.16 \pm 7.42$  vs  $23.31 \pm 8.19$ , respectively,  $p = 0.075$ ). Sub-scale analysis prior to and following laser photocoagulation showed a statistically significant change for the five of 13 domains of RetTSQ (overall satisfaction with current treatment, discomfort/pain, unpleasantness of treatment, patient influence on the treatment and received information about treatment).

#### CONCLUSION:

Translated Serbian adaptation of the RetTSQs showed adequate psychometric characteristics as an acceptable, reliable and valid questionnaire. It was well understood by Serbian diabetic patients and it promises to be used in daily clinical work as an instrument for assessment treatment satisfaction for patients with diabetic retinopathy. The use of vision-related quality of life and treatment satisfaction questionnaire in conjunction with the clinical examination appears to provide more comprehensive overview of individuals' daily well-being following laser photocoagulation.

**Key words:** diabetic retinopathy, panretinal laser photocoagulation, sebian version RetTSQ questionnaire, treatment satisfaction, vision related quality of life

**Science Field: Medicine**

**Special topics: Epidemiology**

# SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD   | 1  |
| 1.1. DIABETES MELLITUS  | 1  |
| 1.1.1. Dijabetična retinopatija   | 2  |
| 1.1.1.1. Učestalost i rasprostranjenost dijabetične retinopatije                    | 3  |
| 1.1.1.2. Klasifikacija dijabetične retinopatije                                     | 4  |
| 1.1.1.3. Dijabetični makularni edem   | 9  |
| 1.1.1.4. Dijagnostika dijabetične retinopatije i dijabetičnog makularnog edema      | 12 |
| 1.1.1.4.1. Indirektna oftalmoskopija  | 12 |
| 1.1.1.4.2. Fundus fotografija i fluoresceinska angiografija                         | 13 |
| 1.1.1.4.3. Optička koherentna tomografija   | 15 |
| 1.1.1.4.4. Optička koherentna tomografija angiografija                              | 16 |
| 1.1.1.4.5. Ultrazvuk  | 17 |
| 1.1.1.5. Lečenje dijabetične retinopatije i dijabetičnog makularnog edema           | 18 |
| 1.1.1.5.1. Regulacija osnovne bolesti i drugih faktora rizika                       | 18 |
| 1.1.1.5.2. Skrining   | 19 |
| 1.1.1.5.3. Anti VEGF agensi   | 21 |
| 1.1.1.5.4. Kortikosteroidi  | 22 |
| 1.1.1.5.5. Lasersko lečenje   | 23 |
| 1.1.1.5.6. Hirurško lečenje   | 26 |
| 1.1.1.5.7. Lečenje dijabetičnog makularnog edema                                    | 26 |
| 1.2. KVALITET ŽIVOTA I DIJABETES  | 27 |
| 1.2.1. Kvalitet života i kvalitet života povezan sa zdravljem                       | 27 |
| 1.2.2. Kvalitet života povezan sa vidom   | 28 |
| 1.2.3. Zadovoljstvo lečenjem  | 29 |
| 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA   | 31 |
| 3. MATERIJAL I METODE   | 32 |
| 3.1. Tip studije i izbor ispitanika   | 32 |
| 3.2. Instrumenti merenja  | 34 |
| 3.2.1. Specifični upitnik vidne funkcije NEI VFQ-25                                 | 35 |
| 3.2.2. Specifični upitnik zadovoljstva lečenjem kod dijabetične retinopatije RetTSQ | 35 |

|  |    |
|--|----|
| 3.2.2.1. Prevođenje i adaptacija srpske verzije upitnika RetTSQ – proces lingvističke validacije | 37 |
| 3.3. Statistička analiza   | 38 |
| 3.3.1. Pouzdanost  | 38 |
| 3.3.2. Validnost   | 39 |
| 4. REZULTATI   | 40 |
| 4.1 Psihometrijske karakteristike upitnika RetTSQ  | 40 |
| 4.1.1 Pouzdanost   | 41 |
| 4.1.2 Validnost  | 43 |
| 4.1.2.1. Faktorska struktura   | 43 |
| 4.1.2.2. Validnost sadržaja i konstrukcije   | 45 |
| 4.1.2.3. Konvergentna konstruktivna validnost  | 46 |
| 4.2. Analiza vidnih funkcija   | 47 |
| 4.3. Poređenje kvaliteta života ispitanika pre i posle panretinalne fotokoagulacija              | 49 |
| 4.4. Poređenje zadovoljstva lečenjem ispitanika pre i posle panretinalne fotokoagulacija         | 50 |
| 5. DISKUSIJA   | 54 |
| 6. ZAKLJUČCI   | 61 |
| 7. LITERATURA  | 63 |

## 1. UVOD

### 1.1. DIABETES MELLITUS (ŠEĆERNA BOLEST)

Dijabetes mellitus (DM) je metaboličko oboljenje kod koga su primarno pogođeni metabolizam ugljenih hidrata i masti, a nastaje kao posledica poremećaja stvaranja i/ili mehanizama dejstva insulina, specifičnog proteina koji izlučuju beta ćelije Langerhansovih ostrvaca pankreasa (American Diabetes Association, 2009). Jedno je od najčešćih metaboličkih oboljenja na svetu i predstavlja veliki javno - zdravstveni problem. Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) (World Health Organization – WHO, 2015) i Međunarodnoj federaciji za dijabetes (International Diabetes Federation – IDF) procenjeno je da 2013. godine u svetu od dijabetesa boluje 387 miliona ljudi, dok će se broj obolelih do 2035. godine povećati na 592 miliona (Guariguata i sar, 2014). Najveći broj obolelih se očekuje u zemljama u razvoju, gde pripada i naša zemlja, a kao rezultat rasta populacije, starenja, gojaznosti i sedenternog načina života (King i sar.1998).

U Republici Srbiji bez Kosova i Metohije (u daljem tekstu Srbija), prema proceni Instituta za javno zdravlje Srbije, od dijabetesa boluje približno 710.000 osoba ili 12,4% odraslog stanovništva (Institut za javno zdravlje Srbije Dr Milan Jovanović Batut, 2013). Diabetes mellitus je među pet vodećih uzroka smrti u većini zemalja u svetu, a u Srbiji nalazi se na šestom mestu, čineći 2,6% svih umrlih. Broj osoba sa tipom 2 dijabetesa je mnogostruko veći (95%) u odnosu na osobe sa tipom 1 dijabetesa. Pri tom, prema procenama domaćih eksperata, a na osnovu rezultata međunarodnih studija, čak 36% osoba sa tipom 2 dijabetesa nema postavljenu dijagnozu i ne zna za svoju bolest (Ford i sar, 2005).

Šećernu bolest karakteriše hiperglikemija kao rezultat poremećaja izlučivanja insulina, delovanje insulina ili oba. Hronična hiperglikemija kod dijabetesa povezana je sa dugotrajnim oštećenjem, disfunkcijom i zatajivanjem različitih organa, posebno očiju, bubrega, nerava, srca i krvnih sudova (American diabetes Association, 2009). Šećerna bolest je praćena velikim spektrom ireverzibilnih komplikacija, koje se mogu podeliti u makrovaskularne i mikrovaskularne komplikacije. U makrovaskularne komplikacije spadaju cerebrovaskularna bolesti, koronarna srčana bolesti i periferna vaskularna bolest, dok u mikrovaskularne komplikacije spadaju dijabetična retinopatija (DR), dijabetična nefropatija i dijabetična neuropatija. Prevalencija ovih komplikacija je tesno povezana sa prevalencijom, tipom i dužinom trajanja dijabetesa (Williams i sar, 2004).

### 1.1.1. Dijabetična retinopatija

Dijabetična retinopatija je najčešća mikrovaskularna komplikacija dijabetesa i predstavlja vodeći uzrok slepila u starosnoj grupi između 30 i 60 godina života, ugrožavajući na taj način radno sposobno stanovništvo. Iako postoje studije koje ukazuju da je incidencija oštećenja vida zbog DR smanjena u poslednje vreme u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) uglavnom zbog bolje sistemske kontrole, DR i dalje predstavlja sve veći problem na globalnom nivou (Klein i sar, 2010).

Na osnovu podataka dobijenih iz populacionih studija u SAD, procenjeno je da je 2000. godine broj osoba sa prisutnom DR i onih sa uznapredovalim oblikom DR koji ugrožava vid (vision-threatening diabetic retinopathy - VTDR) bio oko 4.1 milion, odnosno 0.9 miliona. Očekuje se da će ovaj broj da bude triput veći do 2050. godine. Glavni faktori odgovorni za to predstavljaju povećan broj obolelih od šećerne bolesti, ali i povećana dužina života.

Dijabetična retinopatija je proces koji je u stalnoj progresiji, dok raznovrsnost promena na očnom dnu otežava precizno označavanje i tumačenje tog stanja, što predstavlja jedan od razloga za potrebnu klasifikaciju dijabetične retinopatije. (Misita, 2000). Faktori rizika za pojavu dijabetične retinopatije uključuju dužinu trajanja dijabetesa, kao i stepen metaboličke kontrole same bolesti. Pored toga, nekontrolisana hipertenzija, hiperlipidemija, bubrežne bolesti, anemija, trudnoća, pušenje, gojaznost i intraokularna hirurgija pogoršavaju rizik od i ozbiljnost već prisutne dijabetične retinopatije (Quillen i sar, 2002).

#### Patofiziologija

Dijabetična retinopatija je mikroangiopatija koja zahvata arteriole, kapilare i venule, mada se određene promene mogu javiti i na većim krvnim sudovima. Kao najraniji anatomske poremećaj se opisuje gubitak pericita u zidovima kapilara, potom okluzija malih krvnih sudova i formiranje mikroaneurizmi (Kanski, 2004). Ipak, redosled nastajanja ovih poremećaja još uvek nije sa sigurnošću utvrđen, tj. ne zna se da li prvo dolazi do nestanka pericita pa potom okluzije kapilara ili obrnuto (Stanojević-Paović i sar, 1993). Postoje različite pretpostavke koje pokušavaju da objasne mehanizam nastanka ovih promena. Za nastanak mikroaneurizmi se pretpostavlja da u patogenezi igraju ulogu vazoproliferacija, slabost kapilarnog zida usled odsustva pericita i povišen pritisak u lumenu kapilara, dok se za okluziju malih krvnih sudova pretpostavlja da zadebljanje bazalne membrane, ali i povećana agregacija trombocita i eritrocita dovode do okluzije krvnog suda. Iako patogeneza DR i dalje ostaje nedovoljno razjašnjena, u potpunosti su poznati osnovni patološki procesi: formiranje mikroaneurizmi, povećana propustljivost krvnih sudova i njihova okluzija i fibrovaskularna proliferacija (Stanojević-Paović i sar, 1993).

Hiperglikemija je glavni faktor u patogenezi dijabetične retinopatije i dijabetičnog makularnog edema. Dugotrajna hiperglikemija u sklopu DM dovodi do sloma unutrašnje hemato-retinalne barijere (HRB) preko sledećih mehanizama: aktivacija poliolosko-sorbitolskog puta, stvaranje krajnjih produkta neenzimske glikozilacije proteina (advanced glycation end products), aktivacijom protein kinaze C, aktivacijom renin-angiotenzin puta i oslobađanjem vaskularnog endotelnog faktora rasta (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF) (Robinson i sar, 1983, Brownlee i sar, 1988, Caldwell i sar, 2003). Aktivacijom ovih puteva dolazi do oslobađanja brojnih medijatora - citokina koji dovode do oštećenja zidova krvnih sudova što indukuje inflamatorni reparatorni odgovor tkiva stvarajući uslove za dalje oslobađanje citokina i faktora rasta. Oštećenje krvnih sudova retine, odnosno vaskularna hiperpermeabilnost, nastaje putem aktivacije oksidativnih i inflamatornih mehanizama (Gardner i sar, 2002).

Vaskularni endotelni faktor rasta je glavni angiogeni i mitogeni faktor, koji igra ključnu ulogu i kod normalne i kod patološke angiogeneze (Carmeliet i sar, 1996). Ekspresija VEGF se znatno smanjuje posle rođenja, ali neke retinalne ćelije kao što su ćelije retinalnog pigmentnog epitela (RPE) nastavljaju da sekretuju pikomolarne količine VEGF. U uslovima hipoksije, kakvi postoje kod DR, pored ćelija RPE i drugi tipovi ćelija u oku mogu proizvoditi VEGF (pericite, endotelne, glijalne, Müller-ove i ganglijske ćelije). U ovim ćelijama, usled hipoksije, ekspresija VEGF se povećava od 2.5 do skoro 30 puta (Shweiki i sar, 1992). VEGF je glavni medijator, ishemijski izazvane, retinalne neovaskularizacije. Osim potencijalne uloge u nastanku proliferativne dijabetične retinopatije (PDR), VEGF igra ulogu i u patogenezi dijabetičnog makularnog edema (DME).

#### **1.1.1.1. Učestalost i rasprostranjenost dijabetes melitusa i dijabetične retinopatije**

U 2005. godini je dijagnostifikovano 1,5 miliona novih slučajeva obolelih od dijabetesa. Na osnovu procene prevalencije za 2005.godine, The National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), ukupna prevalencija dijabetesa u SAD (dijagnostifikovanog i nedijagnostifikovanog) je procenjena na 20,8 miliona, odnosno 7,0% američke populacije. Od toga je dijagnostifikovano 14,6 miliona, dok je 6,2 miliona, što predstavlja gotovo 30% svih slučajeva dijabetesa, nedijagnostifikovano (NHANES, 2005). Šećerna bolest se približava razmerama epidemije. U SAD prevalencija i incidencija dijabetesa je dramatično porasla tokom poslednje dve decenije. Prema podacima National Health Interview Survey (NHIS) za period od 1980. do 2005. godine, prevalencija prilagođena starosnoj dobi dijagnostifikovanog dijabetesa je bila prilično stabilna na oko 3,0% od 1980. do 1990. godine, i od tada je počela da se povećava (NHIS). Godine 1990, stopa prevalencije prilagođena uzrastu je iznosila 2,9%, 2000. godine se povećala na 4,5%, odnosno 5,3% 2005. godine.

Ukupna prevalencija dijabetesa raste sa godinama i stopa porasta tokom vremena je najveća kod ljudi preko 65 godina života (Skyler i sar, 2002). Incidencija dijabetesa tipa 1 opada idući od severa ka jugu kontinenta ili zemlje. Tako je najveća učestalost u Evropi i Severnoj Americi, a najmanja u Aziji, Africi i Južnoj Americi. U svetu, najviša stopa incidencije dijabetesa tipa 1 je zabeležena u Finskoj (35,3 na 100.000 stanovnika) i ona je skoro 60 puta veća od stopa u Kini, Japanu, Koreji i Meksiku.

U Beogradu, prosečna standardizovana stopa incidencije za period 1982-1992. godine bila je 7,7/100.000. U razvijenim zemljama, dijabetes tipa 2 ima 85% dijabetičara, a u zemljama u razvoju skoro 100%. Najvišu prevalenciju dijabetesa tipa 2 (preko 40%), kod osoba starijih od 40 godina, imaju Pima Indijanci u Arizoni i stanovnici pacifičkih ostrva, a najnižu (1-2%) stanovnici Afrike i Kine. Danas veliki problem predstavlja drastični porast broja obolelih od dijabetesa tipa 2 među decom i adolescentima, što se dovodi u vezu sa sve učestalijom pojavom gojaznosti kod ovih osoba (Gledović Z i sar, 2009).

Dijabetična retinopatija, kao najčešća mikrovaskularna komplikacija kod osoba koje imaju dijabetes, rezultira sa više od 10.000 novih slučajeva slepila godišnje. Pored toga, DR je povezana sa produženom hiperglikemijom, razvija se sporo, a može da počne da se razvija i nekoliko godina pre kliničke dijagnoze dijabetesa tipa 2 (Harris i sar, 1993). Ipak, približno 70% dijabetičara ima ovu komplikaciju u momentu smrti (Stanojević-Paović i sar, 1993). Prevalencija oštećenja vida prilagođena starosnoj dobi se smanjila od 1997. godine kada je iznosila 23,7 na 100 obolelih od dijabetesa, da bi 2005. godine iznosila 17,7 na 100 obolelih. Prevalencija oštećenja vida kod pacijenata sa dijabetesom raste sa godinama života. U 2005. godini, 27% odraslih osoba sa dijabetesom starijih od 75 godina je imalo određen stepen oštećenja vida u poređenju sa 15% odraslih osoba sa dijabetesom između 18 i 44 godina. Trajanje dijabetesa je najznačajniji prediktor oštećenja vida kod osoba sa dijabetesom tipa 2. Čak 90% slepila uzrokovanih DR može da se spreči ako se rano otkriju i leče (CDC, 2008). U trenutku dijagnoze dijabetesa, prevalencija retinopatije je manja kod tipa 1 nego kod dijabetesa tip 2. Kod postavljanja dijagnoze dijabetesa, stope prevalencije su od 0 do 3% i 6,7% do 38% za dijabetes tipa 1 i 2, respektivno. Kada se gleda prevalencija retinopatije bez obzira na dužinu trajanja bolesti, ona se kreće od 38,3 do 82% i od 16,4 do 39% za tipove 1 i 2 (Browning, 2010).

#### **1.1.1.2. Klasifikacija dijabetične retinopatije**

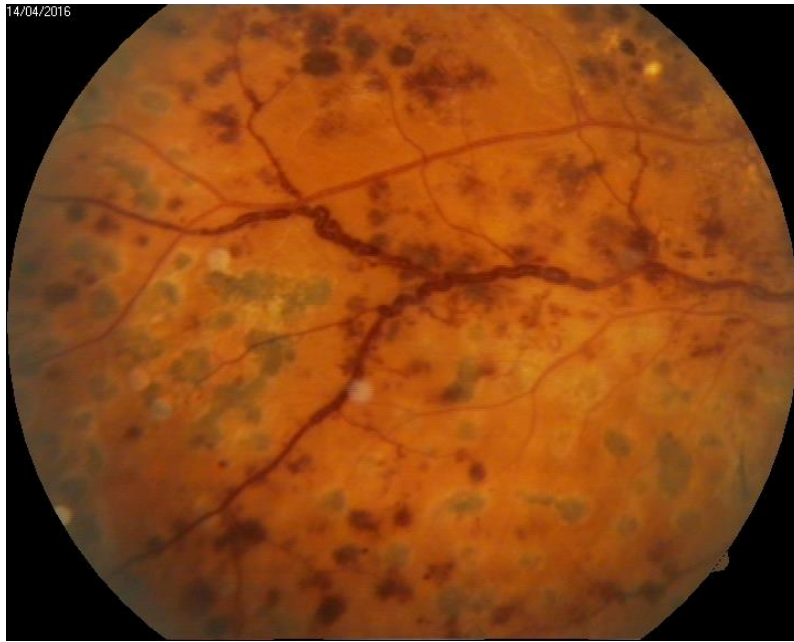
Dijabetična retinopatija se klasifikuje na osnovu njenih kliničkih karakteristika na neproliferativni i proliferativni oblik. Neproliferativna dijabetična retinopatija (NPDR – nonproliferative diabetic retinopathy) predstavlja najčešći oblik dijabetične retinopatije. Većina pacijenata sa NPDR nema

uopšte ili ima minimalne simptome u pretkliničkoj fazi bolesti tj. pre pojave oftalmoskopski vidljivih vaskularnih promena na očnom dnu. Prvi simptomi bolesti se uglavnom javljaju sa pojavom makularnog edema ili ishemije (Quillen i sar, 2002). U pretkliničkoj fazi, standardnim oftalmološkim pregledom, nalaz na očnom dnu je bez promena. Ipak, pacijenti mogu i u ovoj fazi da imaju oštećenu retinalnu funkciju viđenu elektroretinogramom, kontrastnom senzitivnošću ili testiranjem kolornog vida.

Neproliferativni oblik dijabetične retinopatije se karakteriše pojavom intraretinalnih promena (AAO 2018-2019), kao što su:

- mikroaneurizme,
- intraretinalne hemoragije (IRH) mogu biti različitog oblika u zavisnosti od retinalnog sloja u kome se nalaze
  - površne plamičaste u sloju nervnih vlakana, zatim
  - tačkasto-mrljaste “dot-blot” hemoragije iz venskog dela kapilara i
  - duboke, tamne mrljaste “dark blot” hemoragije, koje predstavljaju hemoragične retinalne infarkte (Slika 1),
- lipidni (tvrđi – engl. hard) eksudati su lipoidni depoziti lokalizovani između spoljašnjeg pleksiformnog i unutrašnjeg nuklearnog sloja i obično su lučno lokalizovani oko mesta fokalnog curenja (“circinata”)
- pamučasti eksudati (“cotton wool” plaže), koji predstavljaju fokalne infarkte u sloju nervnih vlakana retine usled okluzije prekapilarnih arteriola, pri čemu ishemija dovodi do prekida aksoplazmatskog protoka
- intraretinalne mikrovaskularne abnormalnosti (IRMA), odnosno šantove između arteriola i venula retine, čime se premošćuje kapilarna mreža u okolini kapilarne okluzije. Podsticaj za stvaranje ovih intraretinalnih krvnih sudova je ishemija unutrašnjih retinalnih slojeva uzrokovana kapilarnom okluzijom (Stanojević-Paović, 1993)
- promene na venama u smislu
  - dilatacije,
  - uvijanja u vidu omče (looping),
  - zadebljanja u vidu brojanice (beading) (Slika 1) i
  - segmentacije nalik na kobasice (sausage-like segmentation).





Slika 1. Foto fundus fotografija oka sa dijabetičnom retinopatijom gde se uočavaju zadebljanja vena u vidu brojanice. Takođe se vide brojne mrljaste “dark blot” hemoragije i ožiljci od laser pečata.

Neproliferativni oblik DR se deli na:

- Incipijentni ili blagi (mild ili “background”),
- Srednji (moderate),
- Ozbiljni (severe) oblik i
- Veoma ozbiljni (very severe) ili preproliferativni oblik (PPDR – preproliferative DR) – neke klasifikacije je izostavljaju

Blagi (mild ili “background”) je najrasprostranjeniji oblik DR. Ovaj oblik podrazumeva prisustvo minimum jedne mikroaneurizme i/ili retinalne hemoragije (plamičaste ili tačkasto-mrljaste), na jednom ili na oba oka. Srednji oblik (moderate) podrazumeva prisustvo blagih promena uz dodatno prisustvo pamučaste plaže i IRMA-e, dok ozbiljni (severe) oblik podrazumeva prisustvo 4-2-1 pravila, odnosno prisustvo IRMA-e u 1 kvadrantu, odnosno promene na venama u dva kvadranta ili intraretinalne hemoragije u sva četiri kvadranta retine. Veoma ozbiljni oblik (very severe) ili preproliferativni oblik dobijamo kada imamo dva nalaza iz prethodnog oblika (ETDRS 1991, Kanski. 2004).

S druge strane, proliferativna DR (PDR – proliferative diabetic retinopathy) predstavlja uznapredovali oblik DR koji pogađa 5-10 % dijabetičara, a koji se manifestuje prisustvom

proliferacije novih krvnih sudova (neovaskularizacije). Neovaskularizacija je direktna posledica ishemije. Neovaskularizacija može da se javi na optičkom disku (NVD – new vessels at disc), retini (NVE – new vessels elsewhere) ili dužici (NVI – new vessels on iris), kao rezultat rasprostranjene retinalne ishemije. Uz novoformirane krvne sudove proliferišu i fibroblasti pa se stvara posebna fibrovaskularna membrana. Ovde navodimo skraćenice na engleskom jeziku pošto se redovno koriste u literaturi. Simptomi kod pacijenata sa PDR mogu biti asimptomatski ili se pacijenti mogu žaliti na gubitak vida i lebdeća zamućenja nastala usled prisutnih krvarenja u staklastom telu. U slučaju neovaskularnog glaukoma, javlja se bol u oku, crvenilo i gubitak vida. Kliničke karakteristike kod pacijenata sa PDR su iste kao kod NPDR i PPDR, uz pojavu neovaskularizacije optičkog diska, retine i/ili dužice (Quillen i sar, 2002). Dijabetična retinopatija je potpuno asimptomatska do pojave navedenih komplikacija. Iz tog razloga proizilazi značaj redovnih kontrola dijabetičara, naročito onih sa preproliferativnim promenama.

Komplikacije koje mogu da se jave kod PDR su:

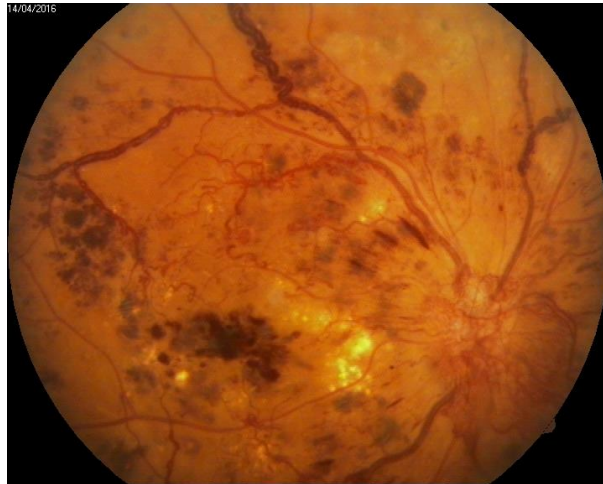
- vitrealne hemoragije (VH) ili subhijaloidne tj. preretinalne hemoragije (PRH)
- fibrovaskularna proliferacija
- trakciona ablacija retine
- neovaskularni glaukom

Proliferativni oblik DR se deli na tri stadijuma (AAO 2018-2019):

- PDR bez visoko rizičnih karakteristika (No High-risk characteristics - HRC),
- PDR sa visoko rizičnim karakteristikama (High-risk characteristics) (Slika 2) i
- Uznapredovali oblik PDR (Advance) (Slika 3, 4)

Visoko rizične promene ili karakteristike (High-risk characteristics) nose visok rizik po gubitak vida u naredne 2 godine i podrazumevaju sledeće karakteristike:

- prisustvo NVD više od 1/4 - 1/3 disk dijametra
- prisustvo NVE više od 1/2 disk dijametra uz prisustvo preretinalne hemoragije
- prisustvo NVD manje od 1/4 - 1/3 disk dijametra uz prisustvo preretinalne ili vitrealne hemoragije



Slika 2. Fundus fotografija desnog oka sa PDR sa HRC gde se može uočiti prisustvo opsežne NVD, venskih promena u smislu brojnice, tvrdi eksudati i duboke tamne hemoragije

Uznapredovali oblik PDR je posledica nekontrolisane proliferativne DR i vodi gubitku vida, Podrazumeva prisustvo

- ekstenzivnih hemoragija u staklastom telu tj. vitreusu,
- tracione ablacije retine usled povlačenja fibrovaskularne membrane, koja zahvata makulu,
- neovaskularni glaukom, kao i
- ftizu bulbusa.



Slika 3. Fundus fotografija uznapredovalog oblika PDR na desnom oku gde se može uočiti pored ekstenzivne NVD, prisustvo preretinalne i vitrealne hemoragije. U samoj fovei uočava se impakcija tvrdih eksudata



Slika 4. Uznappedovalni oblik PDR sa prisutnom fibrovaskularnom proliferacijom

### 1.1.1.3. Dijabetični makularni edem

Dijabetični makularni edem (DME - diabetic macular edema) ili dijabetična makulopatija je važna dodatna kategorija kod DR koja se javlja tokom svih nivoa ozbiljnosti DR (i NPDR i PDR) i predstavlja najčešći uzrok oštećenja vida kod pacijenata sa DR (Stitt i sar, 2016). Češće se sreće kod dijabetesa 2 tipa. Dijabetični makularni edem predstavlja zahvaćenost makule edemom i tvrdim eksudatima ili ishemijom (Kanski, 2005). Otok centralnog dela retine se javlja kao rezultat

abnormalne vaskularne propustljivosti. Dijabetični edem makule delimo na različite načine. U slučaju zahvaćenosti makule edemom, DME se klasifikuje kao otok koji zahvata centar makule (central-involved DME) ukoliko je centralnih 1 mm retine zadebljao na optičkoj koherentnoj tomografiji (OCT) i kao otok koji ne zahvata centar makule (non - centar involved DME), ukoliko zadebljanje postoji van centralnih 1 mm retine.

Studija ranog tretmana dijabetesne retinopatije (ETDRS - The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) je na osnovu oftalmoskopske slike uvela termin klinički signifikantni edem makule (CSME – Clinical Significant Macular Edema). To predstavlja stariju definiciju edema makule, koja obuhvata određene kriterijume veličine i lokacije (AAO 2018-2019), a upotrebljava se da bi se opisale promene koje su u vezi sa povećanim rizikom od gubitka vida usled edema u makuli.

Klinički signifikantni makularni edem se definiše kao:

- Edem retine prisutan unutar područja udaljenog 500  $\mu\text{m}$  od centra fovee
- Prisustvo lipidnih (tvrdih) eksudata unutar područja udaljenog 500  $\mu\text{m}$  od centra fovee i praćene edemom okolne retine (koji može da bude i izvan granica od 500  $\mu\text{m}$ )
- Edem retine opsega jednog dijametra papile (1500  $\mu\text{m}$ ) ili veći, čiji se bilo koji deo nalazi unutar područja udaljenog jednog prečnika papile od centra fovee

Preporuka ETDRS studije da je korist od primene laser tretmana makule pri postojanju CSME u tome što smanjuje za 50% verovatnoću od ozbiljnog gubitka vida u odnosu na netretirane slučajeve (ETDRS, 1991).

Postoji još nekoliko tipova podele DME. Jedna od njih je podela makularnih edema na osnovu nalaza fluoresceinske angiografije (FA). Osnovna podela je na fokalni i difuzni (Bresnick 1986), ali postoje i ishemični, mešoviti i cistoidni makularni edem. Fokalni edem je definisan kao edem uzrokovan fokalnim curenjem iz mikroaneurizmi i obično je udružen sa incipijentom retinopatijom. U makuli se nalazi grupa mikroaneurizmi okružene circinantnim prstenom tvrdih eksudata unutar kojih se nalazi blagi edem. Fluoresceinska angiografija pokazuje fokalne zone curenja (leakage), ali makularna kapilarna perfuzija je u celini zadovoljavajuća.

Difuzni edem, s druge strane, je prouzrokovan generalizovanim slomom unutrašnje hemato-retinalne barijere, te u curenju pored mikroaneurizmi učestvuju retinalni kapilari i arteriole. Ovde postoji jasno izražen makularni edem, formiraju se mikrocistični prostori u predelu makule, a FA pokazuje difuzno curenje iz krvnih sudova zadnjeg pola, koje u kasnoj fazi poprima oblik lattice cveta (Stanojević-Paović, 1993). U ranoj fazi difuzni edem je udružen sa dobrom vidnom oštrinom i povoljnim odgovorom na lečenje, dok u kasnoj fazi poprima suđerast izgled, kada govorimo o cistoidnom

makularnom edemu (CME) gde dolazi do nakupljanja tečnosti u jasno ograničenim prostorima spoljašnjeg pleksiformnog sloja retine koje tokom vremena konfluiraju dajući velike šupljine koje imaju loš prognostički značaj (Bhende i sar, 2018, Horii i sar, 2012).

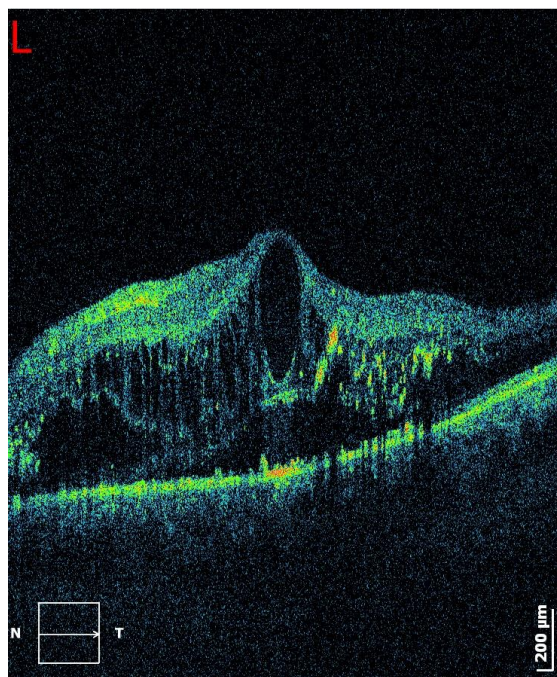
Ishemična makulopatija podrazumeva nalaz neperfuzije makule na FA nalazu, proširenje i iregularnost foveolarne avaskularne zone (FAZ) čiji dijametar normalno iznosi 350-750  $\mu\text{m}$ . Mešovita forma je kombinovana forma ishemično-hemoragijsko-eksudativnog edema. Cistoidni makularni edem predstavlja edem spoljašnjeg pleksiformnog sloja u regiji fovee, a na FA daje specifičnu sliku "poput latica cveta" zbog karakterističnog radijalnog i horizontalnog rasporeda nervnih vlakana te regije gde se javlja „pooling“ fluoresceina u cistoidne prostore u kasnoj fazi. (Bhagat i sar, 2009).

S druge strane, ETDRS je udeo mikroaneurizmatkog curenja na FA koristio za razlikovanje fokalnog od difuznog DME. Oči sa  $\geq 67\%$  curenja koja potiču iz mikroaneurizmi su klasifikovane kao fokalni DME, dok oči sa curenjem iz mikroaneurizmi između 33% i 66% imaju intermedijarni DME. Oči sa curenjem  $\leq 33\%$  iz mikroaneurizmi su klasifikovane kao difuzni DME. Propuštanje fluoresceina bez retinalnog zadebljanja nije uvršteno u definiciju DME (ETDRS, 1995).

Kako je vreme odmicalo, a uvođenjem novih dijagnostičkih metoda, nastajale su i nove podele DME na osnovu nalaza fluoresceinske angiografije i optičke koherentne tomografije. Drugačija je podela spram OCT nalaza. Analiza OCT nalaza je pokazala da je DME složen klinički entitet sa različitim obrascima, stepenom progresije i mogućih abnormalnih vitreoretinalnih veza (Panozzo i sar, 2004).

Nekoliko entiteta se posmatra na OCT nalazu prilikom klasifikacije DME:

1. Zadebljanje retine, odnosno edem retine definisan kao bilo koje zadebljanje retine zbog akumulacije tečnosti (ETDRS, 1991)
2. Retinalna mikrostruktura - glavne karaktersitike DME su povećano zadebljanje retine, smanjena intraretinalna reflektivnost, iregularnosti u slojevima retine i zaravnjenje foveolarne depresije. Ukoliko edem potraje, mogu da se jave cistične šupljine, serozna tečnost takođe može da se javi i ispod neurosenzorne retine, a mogu da budu prisutni i tvrdi eksudati, hemoragije i pamučasti eksudati u makularnom tkivu (Slika 5) (Saxena i sar, 2006)
3. Vitreoretinalna površina i makularna trakcija, gde se opisuje prisustvo i ozbiljnost makularne trakcije
4. Intergritet spoljašnjih slojeva retine, u odnosu na spoj unutrašnjeg i spoljašnjeg segmenta fotoreceptora (IS/OS – inner segment/outer segment junction photoreceptor), kao i spoljašnje granične membrane (ELM – external limiting membrane) (Koleva-Georgieva, 2012) (Slika 3)



Slika 5. OCT nalaz levog oka, gde se uočava dijabetični makularni edem, narušene mikroretinalne strukture (intraretinalno hiporeflektivne cistične šupljine koje odgovaraju edemu retine, intraretinalne hiperreflektivne formacije koje najverovatnije odgovaraju tvrdim eksudatima i/ili IRH, kao i potpuni gubitak zone IS/OS i ELM subfoveolarno)

Nakon svega navedenog, pojmovi fokalni i difuzni DME često se koriste bez jasnih definicija i znače različito za različite ljude. Postavljene definicije DME često koriste različite dijagnostičke modalitete i vrlo su nedosledne. Procenom publikovanih radova o prevelenciji fokalnog i difuznog DME, njihovom odgovoru na terapiju i procene prognoze lečenja, došlo se do zaključka da definicija DME nije saglasna niti dosledna, te se predlaže da se upotreba ovih termin koristi sa oprezom dok se ne postigne konačan dogovor (Browning i sar, 2008).

#### 1.1.1.4. Dijagnostika dijabetične retinopatije i dijabetičnog makularnog edema

Postavljanje dijagnoze dijabetične retinopatije i dijabetičnog makularnog edema se vrši jednom ili kombinacijom više dijagnostičkih metoda.

##### 1.1.1.4.1 Indirektna oftalmoskopija

Indirektna oftalmoskopija predstavlja pregled očnog dna u indirektnoj slici na biomkroskopu bezkontaktno, korištenjem lupe od 90 ili kontaktnom metodom uz pomoću panfundoskopa ili Goldmanovog stakla sa tri ogledala. Procena stepena uznapredovalosti dijabetične retinopatije i prisustva edema makule ovom metodom zavisi od veštine i iskustva lekara ali i od saradnje pacijenta,

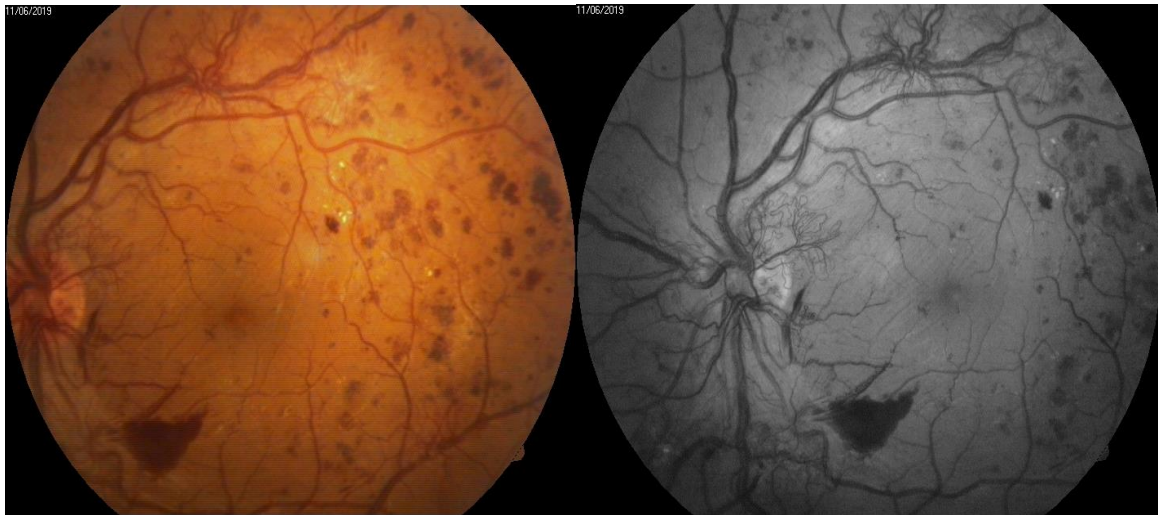
mogućnosti za postizanje midrijaze i stepena замуćenja optičkih medija. Ovom metodom možemo u trodimenzionoj slici uočiti prisustvo mikroaneurizmi, hemoragija, tvrdih i cotton-wool eksudata i na taj način klasifikovati dijabetičnu retinopatiju, ali i ustanoviti edem makule i njegovu rasprostranjenost (fokalni ili difuzni). Ova metoda nije dovoljna u otkrivanju početnog edema retine, i teško je njom proceniti odnos retine i vitreusa, odnosno zadnje hialoidee. Sve ove manjkavosti upotpunila je metoda optičke koherentne tomografije (Brown i sar, 2004).

#### 1.1.1.4.2. Fundus fotografija i fluoresceinska angiografija

Kolorna fotografija i fotografija u zelenom svetlu ili „red free“ fotografija se koriste za postavljanje dijagnoze kod masovnih skrininga (Slika 6). Na ovaj način se odvajaju nalazi koji su normalni od onih koji su za češće praćenje i kod kojih je indikovano lečenje (Gonzalez i sar, 1995). Osim u svrhe skrininga, fundus fotografije služe i za objektivno praćenja pacijenata.

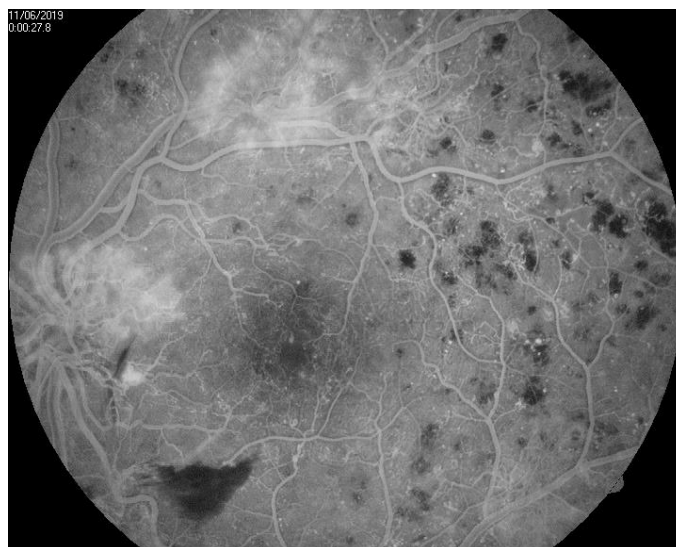
Fluoresceinska angiografija predstavlja zlatni standard u dijagnostici vaskularnih oboljenja retine, među koje spada i dijabetična retinopatija. Ovo je invazivna dijagnostička metoda, koja zahteva intravensko ubrizgavanje kontrasta, 10% Na-fluoresceina 5 ml u bolusu, nakon čega se vrši fotografisanje očnog dna putem digitalne fundus kamere sa specijalnim filterima. Prave se fotografije oba oka, posebno tokom rane faze. Iako invazivna, FA je relativno bezbedna procedura koja može izazvati blage prolazne tegobe poput mučnine, povraćanja, žućkaste prebojenosti kože i urina, a može dati i alergijske reakcije od blažih, tipa svraba po koži i urtrikarije do pojave anafilaktičkog šoka, što se smatra retkom komplikacijom (1 na 222 000) (Yannuzzi i sar, 1986). U normalnim uslovima Na-fluorescein ne prolazi intaktnu spoljašnju ni unutrašnju hemato-retinalnu barijeru. Ukoliko je barijera narušena imamo pojavu curenja „leakage“ fluoresceina u tkivo retine što je osnovna pojava kod pojave neovaskularizacije (Slika 7) i edema retine (Cunha-Vaz i sar, 1984). „Curenje“ iz mikroaneurizmi daje fokalni, jasno ograničeni edem, dok difuzni slom HRB daje difuzni edem, u sklopu kojeg u kasnoj fazi može da dođe do nakupljanja boje „pooling“ u cistoidne šupljine u spoljašnjem pleksiformnom sloju u predelu fovee dajući tipičnu sliku CME, sliku latice cveta.





Slika 6. Kolorna i red-free fundus fotografija levog oka sa proliferativnom dijabetičnom retinopatijom, uočava se NVD i NVE, kao i preretinalna hemoragija

Kod dijabetične retinopatije, na FA možemo da uočimo i poremećaj punjenja, odnosno “zone ishemije” ili “capillary drop out” zone, kao posledicu abnormalne vaskularne perfuzije što za posledicu ima hipofluorescenciju retine. Retinalne kapilarne okluzije dovode do zona neperfuzije dok krvni sudovi koji okružuju ovu zonu pokazuju znake povećane permeabilnosti koja se ogleda paravaskularnim propuštanjem boje.



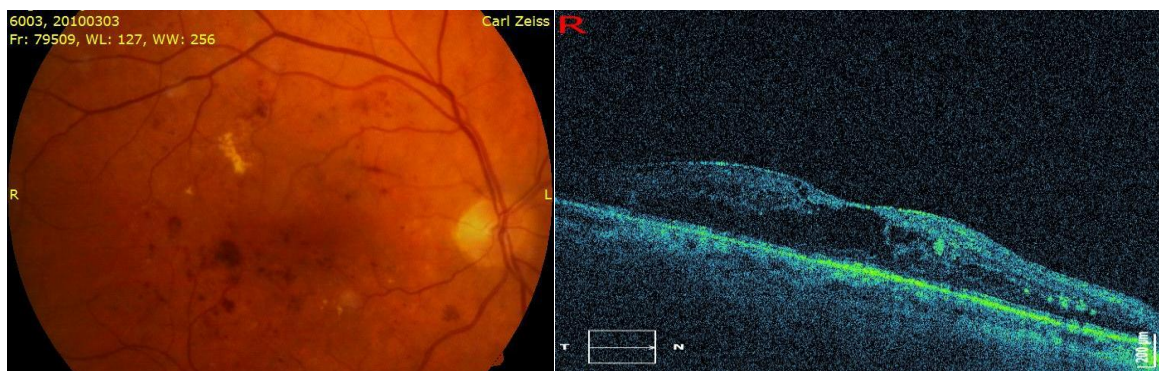
Slika 7. Fluoresceinska angiografija levog oka istog pacijenta sa PDR gde se uočava „leakage“ boje iz NVD i NVE. Takođe je povećan i iregularan FAZ

#### 1.1.1.4.3. Optička koherentna tomografija

Optička koherentna tomografija (OCT) je neinvazivna, nekontaktna imidžing metoda koji se uspešno i rasprostranjeno koristi u oftalmologiji poslednjih 25 godina zbog svoje sposobnosti vizuelizacije raznih očnih struktura pri visokoj rezoluciji (Al-Mujaini i sar, 2013). Ova tehnika daje snimke poprečnih preseka očnih struktura visoke rezolucije merenjem vremena kašnjenja i intenziteta rasute i odbijene svetlosti. Prvi put je predstavljena 1991. godine godine (Huang i sar, 1991), dok je u kliničkoj praksi od 1995. Zbog svoje jednostavnosti, neinvazivnosti i bogatstva u pruženim informacijama, OCT preuzima vođstvo u dijagnostičkom pregledu retine, pre svega makule. Osnovni princip svih OCT sistema se bazira na nisko-koherentnoj interferometriji, koja se u početku primenjivala u oftalmologiji za in vivo merenja aksijalne dužine oka (Fercher, 2010). Postoje dva tipa OCT aparata: Time-domain OCT (TD-OCT) i Fourier-domain OCT (OCT): Spectral-Domain OCT (SD-OCT) i Swept-Source OCT (SS-OCT).

Osim dijagnostike i prethodno navedenih prednosti koje OCT ima u odnosu na druge dijagnostičke metode (neinvazivnost, jednostavnost sprovođenja, ponovljivost), OCT je jedinstven jer se edem može kvantifikovati merenjem centralne makularne debljine (CMT – central macular thickness), ili zapremine - volumena preko prikazivanja mape date u numeričkim vrednostima i u skali boja (Hee i sar, 1995). Centralna debljina makule meri se između dve hiperreflektivne linije, gde unutrašnja linija potiče od unutašnje granične membrane (membrana limitans interna - ILM), a spoljašnja linija od spoja unutrašnjeg i spoljašnjeg segmenta fotoreceptora retine kod TD-OCT aparata, odnosno RPE-a kod SD-OCT aparata. Normalna centralna debljina fovee je  $166 \pm 20.9 \mu\text{m}$  za TD-OCT, odnosno  $225 \pm 17.1 \mu\text{m}$  za SD-OCT aparate (Grover i sar, 2010).

Dijabetični makularni edem se vidi kao difuzno zadebljanje retine, cistoidni edem makule, serozno odlubljenje retine i tracioni edem makule (Kim i sar, 2006). Difuzni edem makule se na OCT tomogramu vidi kao smanjena reflektivnost u spoljašnjem pleksiformnom i unutrašnjem nuklearnom sloju retine sa povećanom debljinom retine (Slika 8 a, b). U ranoj fazi je udružen sa dobrom vidnom oštrinom i povoljnim odgovorom na lečenje, dok u kasnoj fazi poprima suđerast izgled, kada govorimo o cistoidnom edemu makule gde dolazi do nakupljanja tečnosti u jasno ograničenim prostorima spoljašnjeg pleksiformnog sloja retine koje tokom vremena konfluiraju dajući velike šupljine koje imaju loš prognostički značaj (Bhende i sar, 2018).

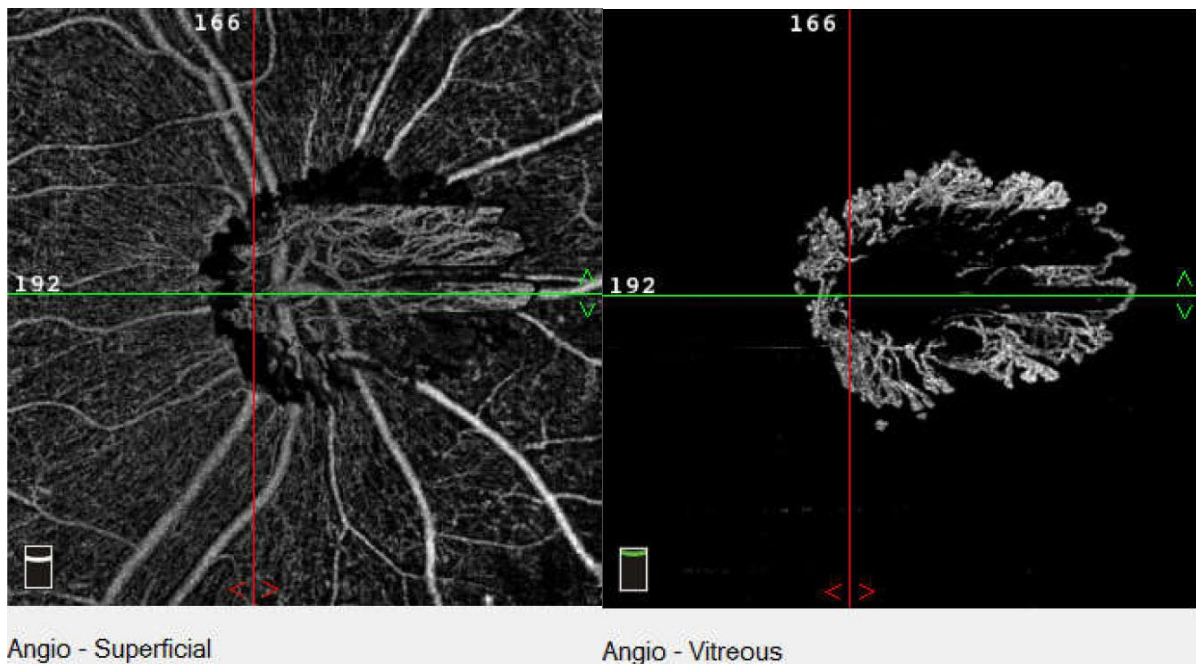


Slika 8 a. Fundus foto desnog oka sa dijabetičnim makularnim edemom. b. OCT tomogram gde se uočava zaravljena foveolarna depresija i narušena slojevita struktura retine. Intraretinalno se uočavaju prostori smanjene reflektivnosti (edem retine) koja je povećane debljine. Uočava se i epiretinalna membrana na unutrašnjoj površini retine.

Važno je napomenuti da postoji nekoliko OCT biomarkera kod dijabetesa koji su korisni prediktori progresije, ozbiljnosti i vidnog ishoda kod ovih pacijenata. U dijabetične OCT biomarkere spadaju debljina sloja nervnih vlakana retine, centralna debljina retine, hiperreflektivni fokusi spoljašnje retine, disorganizacija unutrašnjih slojeva retine (DRIL - disorganization of the inner retinal layers) unutar 1 mm centralne zone fovee i disrupcija integriteta retinalnih fotoreceptora (Sun i sar, 2015, Pires, 2013).

#### 1.1.1.4.4. Optička koherentna tomografija angiografija (OCTA)

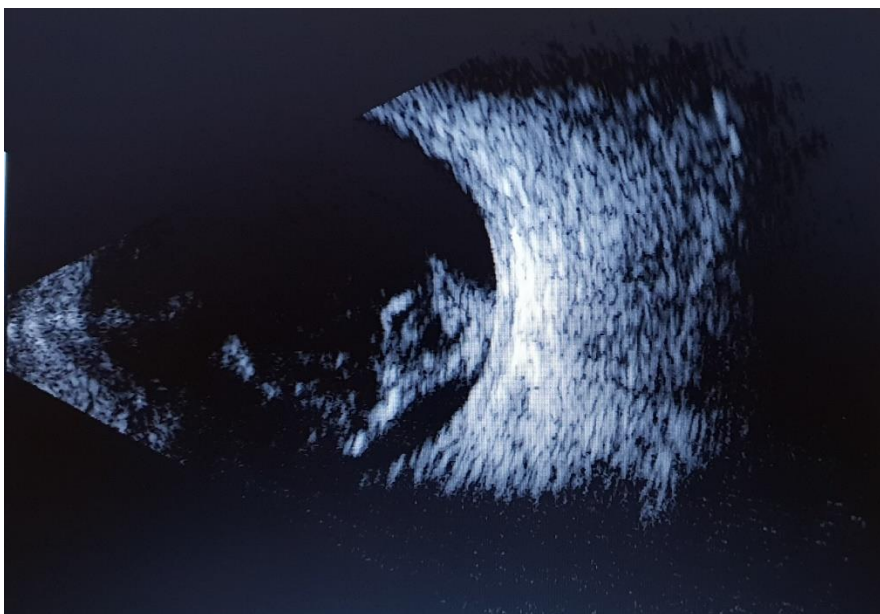
Upotreba optičke koherentne tomografije angiografije (OCTA) u svakodnevnoj kliničkoj praksi postaje sve zastupljenija i polako zamenjuje invazivnu fluoresceinsku angiografiju. OCTA omogućava ispitivanje anatomske strukture i protoka krvi u retini i horoidei i kod mnogih oboljenja daje mnogo preciznije podatke od FA. OCTA predstavlja novu neinvazivnu dijagnostičku metodu koja omogućava vizuelizaciju nepravilnosti na kapilarnom nivou retine i horoidee. Kod dijabetičke retinopatije pruža kvantitativnu procenu makularne ishemije, brzo otkrivanje NVE, NVD i kapilarne abnormalnosti koje su kritične u lečenju DR. Iako je nedostatak ove metode nemogućnost vizuelizacije curenja i ograničeno sagledavanje periferije mrežnjače, predstavlja obećavajuću alternativu invazivnoj fluoresceinskoj angiografiji (Hwang i sar, 2015). Kod proliferativne dijabetičke retinopatije, OCTA veoma detaljno registruje finu i delikatnu mrežu novoformirane neovaskularizacije optičkog diska, pri čemu je najbolja vizuelizacija u superficijalnom sloju i sloju vitreusa (Slika 9).



Slika 9. Prikaz NVD kod proliferativne dijabetičke retinopatije u superficijalnom sloju i sloju vitreusa.

#### 1.1.1.4.5. Ultrazvuk

Uloga ultrazvuka kod dijabetične retinopatije se ogleda u sagledavanju zadnjeg segmenta prilikom postojanja neprozirnih medija kao što su hifema, katarakte ili hemoftalmusa, u dijagnostici hemoftalmusa, retrohijaloidnog i subretinalnog krvarenja, prisustva vitreoretinalnih traka i trakcione ablacije retine, kao i postojanje edem u makuli (Hermesen, 1984). Ultrazvučni pregled kod dijabetičke retinopatije pomaže oftalmologu u praćenju dijagnostifikovanih patoloških promena i doprinosi u odabiru načinu lečenja i hitnosti hirurške intervencije ukoliko je ona neophodna. Krvarenja iz novoformiranih krvnih sudova kod PDR su uvek udružena sa patološkim promenama u vitreusu. Hemoftalmus, koji može biti parcijalni ili totalni, se ultrazvučno registruje kao zamućenje u staklastom telu čija reflektivnost zavisi od dužine trajanja krvarenja. Praćenje hemoftalmusa se vrši na 2 do 4 nedelje. Vitreoretinalne trake mogu vršiti trakciju na retinu i to su mesta gde može doći do trakcione ablacije retine (Schwatz i sar, 1996) (Slika 10). Retrohijaloidno krvarenje se na ultrazvuku vidi kao homogeno zamućenje između hijaloidee i mrežnjače, dok se subretinalno krvarenje registruje kao lezija srednje reflektivnosti, nepravilnog oblika i značajno veće baze nego prominencije.



Slika 10. Ultrazvučni prikaz hemoftalmusa

#### **1.1.1.5. Lečenje dijabetične retinopatije i dijabetičnog makularnog edema**

U lečenju dijabetične retinopatije i dijabetičnog makularnog edema neophodna je regulacija osnovne bolesti i drugih sistemskih faktora rizika. Što se oftalmoloških tretmana tiče, trenutne terapijske paradigme su usmerene na lečenje uznapredovale bolesti dijabetične retinopatije, odnosno kada se razvije proliferativni oblik DR i/ili DME, a podrazumevaju lasersku fotokoagulaciju, intravitrealne injekcije anti VEGF i kortikosteroidinih agenasa i vitreoretinalnu hirurgiju. Takođe, s obzirom na dokazane prednosti ranog otkrivanja, utvrđene su smernice za skrining dijabetične retinopatije.

##### **1.1.1.5.1. Regulacija osnovne bolesti i drugih faktora rizika**

Brojna istraživanja su pokazala da loša metabolička kontrola dijabetesa i hronična hiperglikemija utiču na progresiju dijabetične retinopatije i dijabetičnog makularnog edema (Klein i sar, 1998, Klein i sar, 1989.) Navedene studije su dokazale da smanjenjem nivoa glikoliziranog hemoglobin (HbA1c) smanjujemo i mogućnost razvoja i progresije komplikacija DM. Prospektivna dijabetesna studija Ujedinjenog Kraljevstva je objavila da smanjenje glikoliziranog hemoglobin za 1% umanjuje za 37% rizik od svih mikrovaskularnih komplikacija DM, a za 21% rizik od terminalnih komplikacija kao što su slepilo i dijaliza (King i sar, 1999). Po studiji Diabetes Control and Complication Trial (DCCT), za svakih 1% sniženja vrednosti HbA1c umanjuje se rizik za pojavu mikrovaskularnih komplikacija

kod obolelih od tipa 1 DM za 30 do 35%, dok kod tipa 2 smanjenje rizika je i do 38%. Američka dijabetesna asocijacija preporučuje da je cilj dugoročne kontrole održavati vrednosti HbA1C ispod 7%, što odgovara prosečnoj glikemiji ispod 8 mmol/l (American Diabetes Association, 2009).

Brojne studije su ukazale i na izuzetno važan uticaj sistemske regulacije metabolizma te se pored kontrole glikemije naglašava i neophodnost kontrole hipertenzije i nivoa lipida kako bi se usporila progresija DR (Zheng i sar, 2012, Talbert RL, 2003). Jedno istraživanje je otkrilo da za svako povećanje sistolnog pritiska od 10 mmHg postoji 1,23 puta veći rizik od dijabetične reitnopatije i 1,19 puta veći rizik od retinopatije koja ugrožava vid (Zheng i sar, 2012). Prema regulativama Zajedničkog Nacionalnog Odbora 8, preporučuje se kontrola krvnog pritiska do nivoa <140/90 (Armstrong, 2014). Ukoliko su promene na krvnim sudovima već nastale, spontana rezolucija DR i dijabetičnog makularnog edema na osnovu striktne kontrole glukoze u krvi, krvnog pritiska i holesterola je izuzetno retka i po nekim studijama iznosi svega 3%

#### 1.1.1.5.2. Skrening dijabetične retinopatije

Skrining dijabetične retinopatije je veoma važan deo lečenja jer većina pacijenata koji razviju DR nemaju simptome do pojave DME ili PDR. Većina terapijskih procedura je korisnija u sprečavanju gubitka vida nego u vraćanju već oštećene vidne oštine. Stoga je rano otkrivanje DR putem skrininga i odgovarajuće upućivanje na adekvatnu i pravovremenu terapiju važna za očuvanje vida kod osoba sa dijabetesom. Smernice sugerišu da pacijenti kojima je otkrivena DR u procesu skrininga nemaju korist od skrininga ukoliko ne postoji mogućnosti pravovremenog i odgovarajućeg upućivanja u oftalmološku ustanovu. Preporuke za skrining i upućivanje oftalmologu zasnovane na Međunarodnoj klasifikaciji dijabetične retinopatije i dijabetičnog makularnog edema su prikazane u Tabeli 1. (Wong i sar, 2018).

**Tabela 1. Preporuke za skrining i upućivanje oftalmologu zasnovane na Međunarodnoj klasifikaciji dijabetične retinopatije i dijabetičnog makularnog edema**

| <b>Klasifikacija DR</b>     | <b>Sledeći pregled</b>   | <b>Upućivanje oftalmologu</b>                       |
|-----------------------------|--|---|
| Bez DR, Blaga NPDR, bez DME | 1-2 godine   | Nije potrebno                                       |
| Blaga NPDR                  | 1-2 godine   | Nije potrebno                                       |
| Srednja NPDR                | 6-12 meseci  | Potrebno upućivanje                                 |
| Ozbiljna NPDR               | <3 meseca, razmisliti o ranoj PRP                              | Potrebno upućivanje                                 |
| Proliferativna DR           | <1 meseca, razmisliti o PRP                                    | Potrebno upućivanje                                 |
| Stabilna (tretirana) PDR    | 6-12 meseci  |   |
| <b>Tip DME</b>              |  |   |
| DME koji ne zahvata centar  | 3-6 meseci, razmisliti o fokalnom laseru                       | Nije potrebno / potrebno ako postoji dostupan laser |
| DME koji zahvata centar     | 1-3 meseca, razmisliti o fokalnom laseru ili antiVEGF terapiji | Potrebno upućivanje                                 |
| Stabilna DME                | 3-6 meseci   |   |

DR – dijabetična retinopatija, DME – dijabetični makularni edem, PDR – proliferativna DR, PRP – panretinalna fotokoagulacija, VEGF – vascular endothelial grown factor

U slučaju da imamo pacijenta bez prisutne DR ili sa prisutnim blagim i srednjim oblikom NPDR, pacijenta treba pratiti u preporučenim intervalima sa dilatiranom zenicom i retinalnim snimanjem, ukoliko je to potrebno. Takođe, treba tretirati DME prema preporukama. Ozbiljan oblik NPDR podrazumeva blisko praćenje ili rana primena panretinalne fotokoagulacije (PRP) kod pacijenata koji nose visok rizik za PDR ili postoji slaba saradnja za redovno praćenje. Korist rane PRP kod pacijenata sa ozbiljnim oblikom NPDR postoji kod pacijenata kod kojih postoji loša saradnja vezana za redovno praćenje, kod planirane operacija katarakte, trudnoće, ali i status drugog oka može da pomogne u odlučivanju pravog vremena započinjanja PRP. Kod proliferativne DR, lečenje podrazumeva panretinalnu fotokoagulaciju. Takođe, lečenje anti VEGF agensima predstavlja siguran i efikasan oblik lečenja PDR (Wong i sar, 2018).

### 1.1.1.5.3. Anti VEGF agensi

Pojava anti VEGF agenasa je bila revolucionarna u lečenju DR i DME. VEGF je važan angiogenetski faktor rasta u patogenezi dijabetesne retinopatije produkovan od strane ishemičnih zona retine, odgovoran je za rast patoloških krvnih sudova (NVI/NVE/NVD) u sklopu proliferativne dijabetesne retinopatije. Takođe, učestvuje u nastanku dijabetičnog makularnog edema uzrokujući slom HRB. Nivo VEGF u vitreusu raste proporcionalno stepenu DR, najviši je kod pacijenata sa proliferativnom dijabetičnom retinopatijom, kao i sa dijabetičnim edemom makule (Aiello i sar, 1994). Upotrebom anti VEGF agenasa postignut je veliki napredak u lečenju vaskularnih-ishemijskih oboljenja oka. Prvi takav lek koji je dobio odobrenje od FDA - US Food and Drug Administration bio je pegaptanib natrijum (Macugen®) i to za oftalmološku upotrebu u tretmanu vlažne forme staračke degeneracije žute mrlje (Cunningham i sar, 2005). Zbog kratkog poluživota u vitrealnom kavumu pokazivao je vrlo slabo dejstvo te se praktično više i ne primenjuje (Shukla i sar, 2007). Trenutni lekovi koji se koriste su ranibizumab (Lucentis®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA - Kalifornija, USA), aflibercept (EYLEA®; Regeneron, Tarrytown, New York, USA) i neregistrovani lek za oftalmološku upotrebu (off-label) bevacizumab (Avastin®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA). Poslednji zvanično registrovani preparat inhibitora angiogeneze je brolocizumab (Beovue®) koji takođe deluje na sve izoforme VEGF-a, ali predstavlja jednolančani fragment humanog antitela od svega 26kD. S obzirom da je mali molekul sa potentnim dejstvom očekuje se i mogućnost aplikovanja i većih doza sa potrebom za manje ponavljanja u perspektivi (Yannuzzi i sar, 2019).

Mnoge studije su pokazale da anti VEGF agensi daju veće poboljšanje vida u poređenju sa monoterapijom laserom kod pacijenata sa CSME (Massin i sar, 2010; Heier i sar, 2016). Takođe, DRCR.net protokol S je pokazao da anti VEGF agensi nisu inferiorni u lečenju PDR u odnosu na PRP (Sivaprasad i sar, 2017). Nedavne studije su pokazale da je anti VEGF održiva alternative lečenju PRP-a kod očiju sa PDR, posebno kod pacijenata sa koegzistirajućim DME koji već zahteva lečenje anti VEGF agensom. Oči sa PDR tretirane anti VEGF lekovima imaju ekvivalentne vidne oštine na dvogodišnjoj krajnjoj tački studije, u poređenju sa onima tretiranim PRP-om (DRCR.net, 2015). Uprkos ovim prednostima, anti VEGF terapija možda nije optimalna za one pacijente koji ne mogu da se pridržavaju redovnog režima praćenja i ubrizgavanja lekova koji su skoro jednomesečni, a neophodni su za adekvatno lečenje i sprečavanje recidiva PDR. S druge strane, svaka intravitrealna injekcija nosi rizik od neželjenih efekata vezanih i sa samim davanjem injekcije, ali i od samog leka koji se ubrizgava (Nguyen i sar, 2012). Važno je pomenuti da su rezultati ispitivanja DRCR.net protokola T pokazala da je aflibercept bio bolji od ranibizumaba i bevacizumaba u poboljšanju oštine vida kod pacijenata sa umerenim početnim oštećenjem vidne oštine u toku prve godine praćenja.



Aflibercept je ostao superiorniji od bevacizumaba, ali ne i od ranibizumaba na osnovu srednjih rezultata BCVA nakon dve godine terapije (DRCR.net, 2015).

Osim u sklopu konzervativnog lečenja PDR i DME, inhibitori angiogeneze koriste se i kao priprema za operativno lečenje kako bi se umanjio rizik od krvarenja u toku vitrektomija. Uobičajeno se aplikuju jedan do sedam dana pre planiranog operativnog zahvata (Smith i sar, 2015).

U primeni inhibitora angiogeneze često se postavlja pitanje komplikacije pacijenata s obzirom da se radi o mnogobrojnim aplikovanim injekcijama kod jednog pacijenta gde i sami pacijenti mogu odustajati od tretmana. Individualni pristup i edukacija pacijenta od strane oftalmologa uz odgovore na sva pitanja vezana za očekivanja od terapije, prirodnog toka bolesti kao i potencijalne neželjene efekte smatraju se esencijalnim u ambulantama medikal retine.

#### 1.1.1.5.4. Kortikosteroidi

Upotreba intravitrealnih kortikosteroida ima svoje mesto u lečenju DME, posebno refraktornih oblika DME (na lasersku i anti VEGF terapiju), za koje se pretpostavlja da su uzrokovani multiplim inflamatornim faktorima. Kao snažan antiinflamatorni agensi, kortikosteroidi ciljaju širok spektar medijatora inflamacije koji su uključeni u patogenezu DME. Kortikosteroidi ostvaruju svoje delovanje preko inhibicije enzima fosfolipaze A2, na taj način blokira se razgradnja i metabolizam arahidonske kiseline i produkcija kako prostaglandina tako i leukotrijena. Time se ostvaruje antiinflamatorni uticaj (inhibicija leukocitne hemotakse), redukcija vaskularnog permeabiliteta i angiostatsko delovanje (Nehme i sar, 2008).

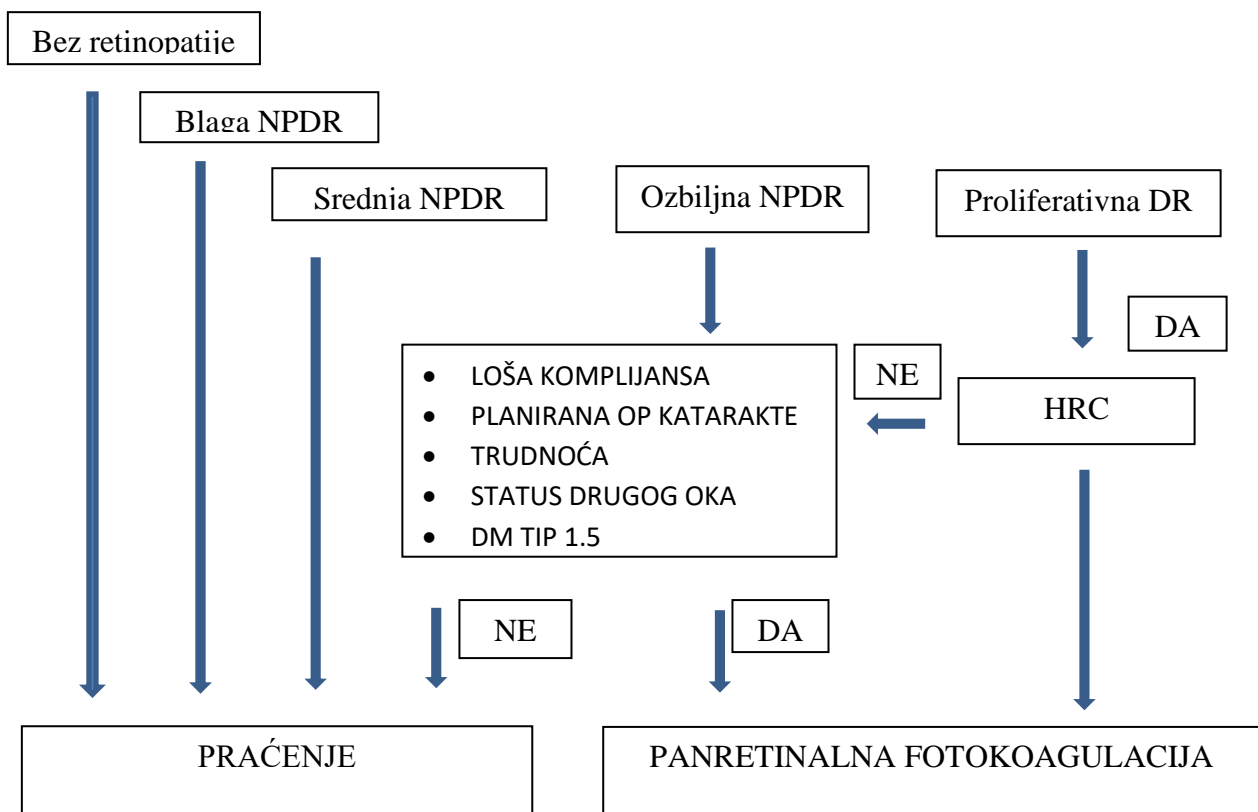
Trenutno se koriste sledeći kortikosteroidi: off label upotreba triamcinolon acetona, potom intravitrealni implant deksametazona (Ozurdex®, Allergan, Irvine, CA, USA) odobren od strane FDA (Food and Drug Administration) i flucinolon acetamid intravitrealni implant (Iluvien®, Alimera Sciences, Alpharetta, GA, USA) (Lattanzio i sar, 2017).

Zbog potrebe za ponavljanjem intravitrealnih injekcija u lečenju DME, proizvedeni su novi sistemi - intraokularni implanti za sporo otpuštanje leka koji zamenjuju ponovljeno davanje injekcija. Intravitrealni implant deksazona je biorazgradiv sistem isporuke kortikosteroida koji oslobađa kortikosteroid u staklasto telo kontinuirano do šest meseci. Korisnost ovog sistema jeste produženo izlaganje lekovima i značajno smanjenje učestalost injekcija, što dovodi do boljeg prihvatanja ovog oblika lečenja od strane pacijenata (Wang i sar, 2018). Intravitrealni kortikosteroidi

su se pokazali kao efikasni u lečenju DME, posebno kontinuirano oslobađajući oblici - implanati, koji sa sobom nose manju učestalost intraokularnih injekcija, manje troškove lečenja i bolju saradnju pacijenata. Međutim, uzimajući u obzir visoku učestalost neželjenih efekata, kao što su pojava i progresija katarakte i povećanje intraokularnog pritiska, kortikosteroidi se generalno smatraju alternativnom, drugom linijom lečenja pacijenata koji neadekvatno reaguju na druge terapijske modalitete. Takođe, efikasnost kortikosteroida u lečenju PDR još nije utvrđena (Wang i sar, 2018).

#### 1.1.1.5.5. Laserko lečenje

Panretinalna fotokoagulacija (PRP) za PDR je prvi put predložena 1960-e godine. Uprkos početnom skepticizmu da stvaranje termičkih opekotina po periferiji ishemične retine može promovisati regresiju neovaskularizacije retine, efikasnost PRP-a u smanjenju stope ozbiljnog gubitka vida u očima sa PDR su brzo i neosporno dokazale brojne studije (DRS, 1976). S druge strane, prema ETDRS, blaži fokalni ili grid (mrežni) laserski tretman primenjen kod DME je smanjio stopu umerenog gubitka vida u očima sa DME za 50% tokom 3 godine (ETDRS, 1985). Ipak, s obzirom na svoju destruktivnu prirodu, laserska terapija može biti praćena širokim spektrom neželjenih efekata povezanih sa vidom kao što su ograničenje u perifernom vidnom polju, smanjenje kontrastne senzitivnosti, akomodativni nedostaci, blage promene kolornog vida ali i blagi gubitak centralnog vida (Fong i sar, 2007). Svi ovi štetni efekti mogu ugroziti terapijski efekat laserskog lečenja, ali i biti destruktivni faktori pacijentove subjektivne percepcije kvaliteta života i negativno uticati na njegovo zadovoljstvo lečenja (Tranos i sar, 2004). Iako anti VEGF terapija sve više zauzima mesto u lečenju DR, laserska terapija i dalje igra veoma važnu ulogu u lečenju PDR, dok kod lečenja DME korisnost fokalnog lasera je dramatično smanjila učestalost davanja anti VEGF injekcija u poređenju sa mono anti VEGF terapijom (Distefano i sar, 2017). Algoritam panretinalne fotokoagulacije kod dijabetične retinopatije je prikazan na Slici 11 (Neubauer i sar, 2007).



Slika 11. Algoritam panretinalne fotokoagulacije, preuzeto od Neubauer AS, Ulbig MW. Laser treatment in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 2007;221:95–102. 10.1159/000098254.

Makularni edem se mora procenjivati odvojeno od DR

Fotokoagulacija retine podrazumeva vidljivi termički efekat na očnom dnu koji nastaje kao posledica denaturacije proteina usled porasta temperature tkiva pri konverziji elektromagnetne energije u toplotnu (Misita, 2000). Efekat PRP se objašnjava destrukcijom spoljašnjih slojeva retine (ćelija retinalnog pigmentnog epitela i fotoreceptora) i povećanom difuzijom kiseonika iz horiokapilarisa u tkivo neuroretine (Stefansson i sar, 1981). Pigmentni epitel i fotoreceptori su odgovorni za utrošak oko 70% kiseonika koji se troši u tkivu retine. Zbog troga nakon lasera, odnosno destrukcije najvećih potrošača kiseonika, više kiseonika dolazi iz horiokapilarisa u neuroretinu, a menjaju se i difuzne karakteristike spoljašnje hemato-retinalne barijere za kiseonik i druge nutritivne materije (Weiter i sar, 1980). Osnovni parametri fotokoagulacije su talasna dužina laseskog snopa, veličina pečata na retini u mikronima ( $\mu$ ), trajanje koagulacije (ekspozicije) u sekundama i snaga izražena u vatima (W) (Misita, 2000).

Danas postoje laseri koji daju manje neželjenih efekata. Pattern scanning laser (PASCAL) je nova laserska metoda koja se koristi u lečenju DME i PDR. Pascal je Nd:YAG diodni solidni laser talasne dužine od 532 nm, koji u istom aktu oslobađa multiple laser spotove u zatom rasporedu. Oftalmolog bira i broj spotova, razmak, dužinu trajanja i energiju. Preciznija kontrola lasera i smanjenje vremena lečenja dovodi do smanjenja oštećena retine izazvano laserom (Blumenkranz i sar, 2006). Upotreba mikropulsnih „subthreshold nonvisible“ diodnih lasera isporučuje seriju subpragovnih mikropulseva, koji ne ostavljaju trag na retini, a u cilju da se minimalizuje kolateralno oštećenje retine (Vujošević i sar, 2013). Mikropulsn laser se selektivno apsorbuje na nivou RPE, pri čemu su fotoreceptori i neurosenzorna retina tretiranog tkiva i okolne retine u potpunosti pošteđeni, te nema gubitka funkcije retine. Razvoj laserske tehnologije u budućnosti može dodatno povećati sigurnost i efikasnost laserske fotokoagulacije u lečenju DME i DR.

#### Pacijenti izgubljeni tokom perioda praćenja/lečenja

Iako su određene studije sugerisale da inhibitori VEGF daju slične, a verovatno i superiornije ishode u odnosu na PRP kod pacijenata sa PDR, većina ovih kliničkih studija je podrazumevala strogo pridržavanje protokolima studije. S druge strane, ograničeni su podaci o ishodu lečenja kod pacijenata koji su izgubljeni tokom perioda praćenja, a primali su inhibitore VEGF ili PRP zbog PDR. Više od 20% pacijenata sa PDR koji su lečeni inhibitorima VEGF-a i/ili panretinalnom fotokoagulacijom je izgubljeno nakon najmanje jedne procedure (Obeid i sar, 2018). Ovo je posebno zabrinjavajuće jer efekti izgubljenih pacijenata tokom lečenja PDR tek treba da bude istraženi, a posebno u poređenju između dva dostupna tretmana. Nedavne studije su pokazale značajne razlike u anatomskom i funkcionalnom ishodu između ove dve grupe ispitanika (Obeid i sar, 2019). Pacijenti koji su se izgubili više od 6 meseci tokom perioda praćenja su pokazala značajno smanjenje vidne oštine u grupi koja je primala inhibitore VEGF-a u odnosu na pacijente koji su primili PRP. Ovo nije iznenađujuće uzimajući u obzir da stopa praćenja pacijenata uključenih u kliničke studije često ne predstavlja ogledalo pacijenata iz opšte populacije i da je nekomplijansa kod pacijenata sa dijabetičnom retinopatijom veoma visoka. Uopšteno, PRP ima dugoročniji efekat sa nižim teretom lečenja u odnosu na inhibitore VEGF-a i značajno smanjuje nivou VEGF u očima sa aktivnom neovaskularizacijom. Čini se da PRP pruža rani zaštitni efekat što može da spreči gubitak vida kod pacijenata koji se izgube tokom perioda praćenja. S druge strane, zaštitni efekat intravitrealno aplikovanih inhibitora VEGF-a, iako uspostavljen kao standardni režim, u velikoj meri zavisi od strogog pridržavanja praćenja i lečenja jer dolazi do brzog uklanjanja antiVEGF supstance iz staklastog tela (Bakri i sar, 2007). Tokom prve godine lečenja, očima sa PDR je potrebno prosečno 4

do 7 injekcija te odlaganje praćenja može da dovode do naglo nastalih komplikacija (Sivaprasad i sar, 2017).

Studije su pokazale da u realnoj kliničkoj praksi postoji rizik od pogoršanja ishoda lečenja kada se pacijenti izgube tokom praćenja/lečenja. Takve rizike bi trebalo razmotriti pri svakoj poseti kada se odlučuje između PRP i inhibitora VEGF. Iako su obe metode uspešne u lečenju PDR, lekari bi prilikom odabira lečenja morali da uzmu u obzir potencijalne razlike između ove dve metode, a vezane za nedosledno praćenje ovih pacijenata.

#### 1.1.1.5.6. Hirurško lečenje

Vitreoretinalna hirurgija (vitrektomija pars plana - VPP) se koristi u uznapredovalim slučajevima PDR kao što su neresorbujuća vitrealna hemoragija ili u slučajevima tracione ablacije retine (Berrocal i sar, 2016). Takođe, vitrektomija sa ili bez pilinga unutrašnje granične membrane se koristi u lečenju DME, posebno kod oblika gde postoji epiretinalna membrane ili elementi vitreoretinalne trakcije koji dovode do zadebljanja retine. Iako je debljina retine obično poboljšana nakon vitrektomije kod DME, vidni ishod je manje izvestan gde oko trećine pacijenata dobijaju vidno poboljšanje, dok 20-30% doživi značajan gubitak vida nakon operacije (Wang i sar, 2018). Spominje se koristan uticaj VPP u lečenju DME koji nije tracione prirode pri čemu se naglašava važan uticaj pilinga unutrašnje granične membrane, kako bi se obezbedila bolja oksigencija tkiva kao i smanjena koncentracija VEGF u vitreusu njegovim odstranjenjem. Randomizirane studije koje su obrađivale ovaj problem nisu potvrdile signifikantnost u porastu vidne oštine i redukciji makularne debljine navedene hiruške procedure u odnosu na konvencionalni laser tretman (Kumar i sar, 2007; Patel i sar, 2006).

#### 1.1.1.5.7. Lečenje dijabetičnog makularnog edema

Imajući na umu sve prethodno rečeno, terapijski pristup DME zavisi od toga da li dijabetični edem zahvata centar makule ili ne. Kod fokalnog edema koji ne zahvata centar makule, lečenje podrazumeva fokalnu lasersku fotokoagulaciju ako je vidna oština iznad 0.1, pri čemu se fotokoaguliše centralni deo prstena tvrdih eksudata. Na ovaj način može doći do povlačenja edema, što rezultira stabilizacijom, a ponekad i poboljšanjem vidne oštine (Stanojević-Paović, 1993). U slučaju da edem makule zahvata centar, terapijski pristup podrazumeva upotrebu intravitrealnih lekova kao što su kortikosteroidi i anti-VEGF agensi, čime se održava, ali i poboljšava vidna oština ovih pacijenata (Jain i sar, 2013), ili kombinacija fokalnog lasera i intravitrealnih lekova (DRCR.net,

2011). Lečenje laserfotokoagulacijom kod difuznog edema nije od koristi već se pored striktno kontrole osnovnog oboljenja, uvodi lečenje intravitrealnim lekovima (Jain i sar, 2013). S obzirom na značaj VEGF u vaskularnoj propustljivosti i u patogenezi DME, jasna je upotreba ovih lekova u lečenju. Trenutno anti VEGF terapija podrazumeva intravitrealno davanje po specifičnim protokolima što može da privremeno priguši efekat VEGF i na taj način smanji edem u makuli (Musat i sar, 2015).

## **1.2. Kvalitet života i dijabetes**

### **1.2.1. Kvalitet života (Quality of life - QoL) i kvalitet života povezan sa zdravljem (engl. Health-related quality of life – HRQOL)**

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je definisala kvalitet života (Quality of life - QOL) kao percepciju pojedinca o sopstvenom položaju u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kojem živi, kao i u odnosu na sopstvene ciljeve, očekivanja, standarde i interesovanja. To je širok koncept koji uključuju najmanje 5 komponenti: fizičko zdravlje pojedinca, psihološki status, materijalnu nezavisnost/stepen samostalnosti, socijalne odnose, kao i odnos prema značajnim karakteristikama spoljašnje sredine (WHO 1998). Kvalitet života povezan sa zdravljem (engl. Health-related quality of life – HRQOL) se definiše kao stepen uticaja nekog medicinskog stanja ili tretmana na fizičko, emocionalno i socijalno blagostanje (Cella DF i sar. 1995). Proteklih decenija desile su se značajne promene u oblasti prevencije, dijagnostike i terapije oboljenja što je dovelo do “starenja” populacije, odnosno do produženja prosečnog životnog veka čoveka. Kao posledica toga javio se i porast učestalosti hroničnih oboljenja sa kojima bolesnik može da živi dugi niz godina. Život sa hroničnom bolešću nosi sa sobom ograničenja koja onemogućavaju oboleloj osobi da se maksimalno ispolji u svim željenim sferama života, što ukazuje da je osim dužine života, skoro podjednako važno kakav će da bude i njegov kvalitet (Clancy CM i sar. 1998). Kvalitet života povezan sa zdravljem je vrednost pridodata dužini života, a modifikovana oštećenjima, funkcionalnim statusom, percepcijama i socijalnim mogućnostima na koje utiču bolest, povreda, lečenje i zdravstvena politika (Patrick i sar, 1993). Kvalitet života povezan sa zdravljem se koristi da bi se procenilo kako pacijent doživljava svoju bolest, kao i da se skrene pažnja na to koliko bolest može da utiče na kvalitet svakodnevnog fizičkog, mentalnog i socijalnog funkcionisanja.

Psiho-socijalni teret života obolelih od DM do nedavno je slabo bio ispitivan. Prve kvantitativne analize koji se odnose na stavove, želje i potrebe osoba sa DM obezbedila je studija Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) (Peyrot i sar 2005). Oboleli od hroničnih bolesti, kojima pripada i DM, češće pate od depresije u odnosu na opštu populaciju, a pokazuju i znatno niži stepen

kvaliteta života. Procena kvaliteta života bolesnika od strane lekara ne poklapa se uvek sa subjektivnom procenom samog bolesnika. Veliki je uticaj psihosocijalnih i kulturnih faktora na subjektivnu procenu. Sve je veća potreba za prepoznavanjem patnje bolesnika sa DM usled ograničenja sa kojima se suočavaju, gubitka spontanosti u svakodnevnim aktivnostima, kao i potištenosti zbog pojave komplikacija (Rubin i sar, 1992). Psihosocijalna istraživanja ukazuju na zajedničku ulogu psihosocijalnih činilaca na sve aspekte lečenja DM (Steed i sar, 2003).

### **1.2.2. Kvalitet života povezan sa vidom (Vision related quality of life – VR- QOL)**

Kvalitet vida predstavlja sastavni deo kvaliteta života povezanog sa zdravljem (Brown GC, 1999). Oštećenje vida utiče na kvalitet obavljanja svakodnevnih životnih aktivnosti, smanjuje nezavisnost i životno zadovoljstvo, uzrokuje pad u fizičkom i mentalnom funkcionisanju uz povećanje rizika od pojave depresije (Brenner i sar., 1993, Stelmack, 2001). Poboljšanje vidne funkcije dovodi do poboljšanja i u drugim važnim aspektima života (Mangione i sar. 1994). Kvalitet života povezan sa vidom (VRQOL) je povezan sa vidnom funkcijom i predstavlja stepen u kojoj meri vid utiče na sposobnost pojedinca da završi svakodnevne aktivnosti (Angeles-Han i sar, 2011). Objektivni klinički parametri, kao što su određivanje vidne oštine i procena vidnog polja, ne mogu da prikažu do koje mere vidni problemi utiču na svakodnevne životne aktivnosti čoveka (Magnione i sar., 1998). Često se klinička procena o težini bolesti i njenom uticaju na kvalitet života, ne podudara sa subjektivnim doživljajem pacijenta (Stein JD, 2004). Poslednjih godina, merenje ishoda u kliničkim studijama se vrši proverom mišljenja samih pacijenata (patient reported outcome - PRO) bez interpretacije kliničara ili istraživača, a u formi različitih vrsta upitnika (Bottomley i sar, 2009).

Mnoge studije su pokazale da kod većine pacijenata sa DR bolest napreduje i značajan procenat pacijenata razvija po vid preteće komplikacije, kao što su PDR i DME. Stoga, DR predstavlja stanje koje značajno utiče na kvantitativno i kvalitativno smanjenje kvaliteta života povezanih sa zdravljem (Hirai i sar, 2011), ali i nameće teško finansijsko opterećenje za društvo vezano za troškove lečenja ali i samo oštećenje vida pacijenata (Salehi i sar, 2013). Do sada, takva istraživanja nisu vršena u Srbiji. Iako studije dovode u vezu niži kvalitet života kod osoba sa DR, njegov uticaj na vidnu funkciju nije potpuno poznat (Klein i sar, 2001). Sa primenom novih tretmana sada dostupnih za lečenje DR, uticaj sve veće ozbiljnosti DR na vidnu funkciju može da pomogne lekaru da donese odluku o početku tretmana, kao i praćenju reakcije na lečenje. Poslednjih godina razvijen je i veliki broj PRO instrumenata (engl. patient reported outcomes) koji se koriste u oftalmologiji (Khadka i sar, 2013).

Prethodne studije su dokumentovale razvoj i psihometrijske karakteristike The National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) upitnika. Ovaj upitnik se pokazao kao superioran vezano za vidnu oštrinu u merenju kvaliteta života vezanog za vid jer uzima u obzir mentalni i socijalni uticaj pored aktivnosti koje su vezane za vid (Mangione i sar, 2001). NEI VFQ-25 je razvijen kao instrument za merenje kvaliteta života kroz čitav niz vidnih poremećaja i praćenje efekata lečenja, što predstavlja prednost u odnosu na druge merne instrumente (upitnike), koji su specifičniji, a razvijeni su za procenu ishoda vezanih za određene bolesti (katarakta, glaukom, staračka degeneracija žute mrlje). Upitnik NEI VFQ je u svojoj prvoj verziji imao 51 pitanje. (Magnione i sar., 1998). Međutim, u cilju da se olakša primena i poboljša kvalitet dobijenih podataka, kasnije je razvijena i skraćena verzija sa 25 pitanja NEI VFQ-25 (Magnione i sar., 2001).

### **1.2.3 Zadovoljstvo lečenjem (Treatment satisfaction – TS)**

Poboljšanje kvaliteta života je jedan od primarnih ciljeva prilikom lečenja dijabetičnih pacijenata sa DR. Gubitak vida prouzrokovan DR duboko utiče na QOL ovih pacijenata (Rubin i sar, 1999), dok sa druge strane, laser fotokoagulacija kao tretman prvog izbora ali često i najčešće korišćen tretman za DR, ima neželjene efekte koji utiču na VR-QOL i zadovoljstvo lečenje (Fong i sar, 2007). Zadovoljstvo lečenjem može da se shvati kao „potvrdu očekivanja“ pacijenta, odnosno slaganje između onoga šta pacijent očekuje od tretmana i dobijenih rezultata lečenja (Mira i sar, 2010). Iako novi standardi lečenja savetuju usklađivanje tradicionalnih mera procene vida i primene PRO instrumenata (tj. mera ishoda prijavljenih od strane pacijenata), izbor najpogodnijeg instrumenta za merenje QOL i zadovoljstva lečenjem može da bude izazov (Hariprasad i sar, 2008). Primarni razlog korišćenja specifičnih mera kvaliteta života povezanih sa dijabetesom je pružanje tačne, sveobuhvatne i lične procene ove komplikacije analiziranjem njene uloge u životu pacijenta i maksimalizacijom varijabilnosti u odgovorima pacijenata sa istom patologijom (Valderas i sar, 2008). Zadovoljstvo pacijenta lečenjem rezultat je nekoliko faktora, pre svega efektivnošću lečenja, potom pogodnošću samog sprovođenja lečenja (npr. način primene, učestalost doziranja), ali i neželjenim efektima lečenja. Zadovoljstvo lečenjem je direktno povezano sa boljim pridržavanjem i istrajnošću u lečenju (Barbosa i sar, 2012). Iz tog razloga, postoji stalna potreba za procenom i poboljšanjem iskustva u lečenju pacijenata. Ishod lečenja dijabetesa ne treba ocenjivati samo nivoima glikoliziranog hemoglobina (HbA1C) jer je takođe važna i procena psiholoških aspekata pacijenta, uključujući zadovoljstvo lečenjem, dobrobit i kvalitet života, koji se nazivaju ishodnima prijavljenim od strane pacijenata ili engl. „patient reported outcome - PRO“. Upitnik od zadovoljstvu lečenja dijabetesa



(DTSQ – Diabetes Treatment satisfaction Questionnaire) je upitnik koji se koristi za procenu zadovoljstva lečenjem pacijenata njihovim tretmanom dijabetesa (Bradley i sar, 1990). S druge strane, upitnik o zadovoljstvu lečenjem (dijabetične) retinopatije (Retinopathy Treatment Satisfaction Questionnaire – RetTSQ) je instrument koji meri zadovoljstvo lečenjem pacijenata sa DR (Brose i sar, 2009) a napravljen je po uzoru na upitnik DTSQ koji predstavlja i daje obrazac i banku ajtema u izradi upitnika o zadovoljstvu lečenjem za različita oboljenja (Bradley i sar, 1990).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Ispitivanje psihometrijskih karakteristika upitnika RetTSQ uključujući lingvističku validaciju i kulturološku adaptaciju srpske verzije upitnika
2. Procena zadovoljstva lečenja pacijenata sa proliferativnom dijabetičnom retinopatijom nakon panretinalne fotokoagulacije
3. Procena uticaja dijabetične retinopatije i lečenje panretinalnom fotokoagulacijom na kvalitet života

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1. Tip studije i izbor ispitanika

U cilju procene kvaliteta života i zadovoljstva lečenjem obolelih od dijabetične retinopatije panretinalnom fotokoagulacijom urađena je panel studija (kombinacija studije preseka i prospektivne kohortne studije) koja je obuhvatila 95 konsekutivnih pacijenata sa dijagnozom obostrane dijabetične retinopatije. Ispitivanje je sprovedeno od juna 2017. do juna 2019. godine na Klinici za očne bolesti, Kliničkog centra Srbije u Beogradu.

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: osobe  $\geq 18$  godina sa dijagnozom obostrane dijabetične retinopatije koja zahteva panretinalnu fotokoagulaciju prema kriterijumima ETDRS (ETDRS, 1991). Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili bolesnici sa dijabetičnom retinopatijom kod kojih je već vršena neka terapijska procedura (laserska intervencija, intravitrealna aplikacija inhibitora vaskularnog endotelijanog faktora rasta ili kortikosteroida ili pars plana vitrektomija), kao i bolesnici sa pridruženim bolestima oka koje značajno utiču na vidnu oštrinu (katarakta, glaukom, staračka degeneracija žute mrlje).

Svim bolesnicima po prijemu na Očnu kliniku bila je uzeta detaljna lična, porodična i oftalmološka anamneza. Praćeni su sledeći socio-demografski parametri: pol, godine starosti, edukacija, zanimanje i bračni status. Zdravstveni parametri koji su praćeni su tip dijabetes melitus-a (DM), dužina trajanja DM, tip lečenja, nivo glikoliziranog hemoglobina, pridružene sistemske bolesti (arterijska hipertenzija, hiperlipoproteinemija, mikro i makro komplikacije DM), pušenje i fizička aktivnost. Klinički parametri koji su praćeni su najbolje korigovana vidna oštrina, merenje intraokularnog pritiska (IOP), pregled prednjeg i zadnjeg segmenta.

Vidna oštrina (VO) je određivana pomoću Snellen-ovog optotipa na udaljenosti od 6 metara i zabeležena kao decimalni broj od 0.1 do 1.0. Određivala se osnovna vidna oštrina bez korekcije, a potom najbolje korigovana vidna oštrina (best corrected visual acuity – BCVA). Ako ispitanici nisu mogli da pročitaju najveći simbol na optotipu (0.1 po Snellenu), njihova sposobnost da broje prste korišćena je kao vidna oštrina. Nemogućnost da ispitanik izbroji prste, označavala se sa mogućnošću ili nemogućnošću opažanja svetlosnog izvora, odnosno LP + ili - (light perception LP). Očni pritisak je meren Goldmanovom aplanacionom tonometrijom. Pregled prednjeg segmenta oka vršen je biomikroskopom firme Haag-Streit, Švajcarska. Notirane su promene na prednjem segmentu oka od značaja, kao što su rubeoza dužice, prisustvo sinehija, mogućnost širenja zenice, prisustvo katarakte i njena uznapredovalost, prisustvo krvi u staklastom telu (hemoftalmusa). U slučaju povišenog IOP-a i/ili viđene rubeoze, rađena je gonioskopija da bi se analizirao iridokornealni ugao i prisustvo

neovaskularizacije ugla. Nakon postignute medicinske midrijaze naizmeničnim ukapavanjem tropikamida 1% i fenilefrin 10%, očno dno je analizirano na biomikroskopu bezkontaktnom indirektnom oftalmoskopijom uz pomoću lupe od 90 D i/ili kontaktnom indirektnom oftalmoskopijom panfundoskopom. Potom je vršena procena stepena dijabetične retinopatije i prisustva edema makule.

Nakon završenog osnovnog oftalmološkog pregleda, pacijent je upućivan na dalje dijagnostičke metode. Kompjuterizovano vidno polje je rađeno aparatom Humphrey (Carl Zeiss, Germany), program Threshold C 24-2, Swedish Interactive Testing Algorithm (SITA) standardna strategija. U obzir su uzeti samo nalazi sa dobrom saradnjom ispitanika tj. vidna polja visoke pouzdanosti (reliability factor < 3%). Mali broj pacijenata nije uradio vidno polje s obzirom na lošu vidnu oštrinu. Za svako oko je beležen: (1) indeks prosečnog gubitka (mean deviation - MD) kao numerički pokazatelj prosečenog gubitka vidnog polja i (2) sumirana važnost lokalnih defekata (pattern standard deviation - PSD).

Fluoresceinska angiografija je rađena u sklopu dnevne bolnice, snimanje je vršeno digitalnom fundus kamerom Visucam, firme Carl Zeiss, Meditec, Nemačka. Nakon detaljnog upoznavanja pacijenta sa procedurom i potencijalnim neželjenim efektima koji mogu da se pojave tokom i nakon snimanja, pacijent je potpisao informisani pristanak. Prvo su uzete fundus kolorne i red-free fotografije, a nakon toga se preko plasirane braunile ubrizgao 5ml 10% fluoresceina u bolusu u antekubitalnu venu pacijenta. Kontrastne fotografije su se u prvih 5 minuta uzimale učestalo, a potom se, posle 20 minuta, vršilo snimanje kasne faze. Svo vreme tokom trajanja snimanja, i nakon završenog snimanja, pratili smo puls i opšte stanje pacijenta. Pacijent se nakon opservacije otpuštao kući uz obaveštenje o daljim dijagnostičkim i terapijskim procedurama. Nalaze koje smo pratili tokom snimanja su bili prisustvo mikroaneurizmi, edema retine, kapilarne neperfuzije, IRMA, neovaskularnih krvnih sudova (NVE, NVD), kao i prisustvo i tip DME.

U cilju objektivizacije i praćenja edema, vršena je optička koherentna tomografija aparatom Copernicus, Optopol Technology, Inc., Depew, NY sa mogućnošću memorije i analize promena u odnosu na vreme. Registrovana je centralna makularna debljina (central macular thicknes- CMT) u okviru 1mm centralne retine, izražavana je u mikronima uz varijaciju odnosno odstupanje koju pokazuju okolna standardna polja.

Klasifikacija dijabetične retinopatije i makularnog edema je postavljena korišćenjem Međunarodnog sistema kliničke klasifikacije i kriterijuma Istraživačke grupe za rano lečenje dijabetične retinopatije (International Clinical Classification System and the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group criteria) (Wilkinson i sar, 2003, ETDRS, 1991).

Svim bolesnicima je nakon prethodno sprovedene dijagnostike, izvedena laserska intervencija – panretinalna fotokoagulacija. Pre izvođenja intervencije, pacijentima je ukapavan lokalni anestetik (u kapima) tetrakain. Panretinalna fotokoagulacija izvedena je 532nm diodnim laserom (Ellek Laserek Integre 532 Green Diode Retinal Slit Lamp Laser) korišćenjem kontaktnog sočiva HR Wide Field 160 (Volk Optical Inc., Mentor OH), koji daje promer laserskog snopa i pečata na retini veći 2.0 puta. Prilikom laserske intervencije, korišćena je veličina laserskog pečata na retini od 200 mikrometara ( $\mu\text{m}$ ), trajanje koagulacije-ekspozicije 20ms. U proseku bolesnici su dobijali između 1500-3000 laserskih pečata na retini, po oku.

Svakom subjektu uključenom u studiju data su dva upitnika: srpske verzije upitnika NEI VFQ-25 i RetTSQ. Upitnici su se popunjavali intervjuom lice-u-lice neposredno pre započinjanja laserske procedure i ukoliko je intervencija prošla bez ikakvih komplikacija, tri meseca nakon završetka tretmana. Ponovno ispitivanje (retestiranje) pacijenata svim navedenim metodama je takođe ponovljeno u periodu 3 meseca nakon završetka laserskog tretmana.

Za potrebe lingvističke validacije RetTSQ upitnika, urađena je studije preseka koja je obuhvatila 101 konsekutivnog pacijenata sa dijagnozom dijabetične retinopatije. Minimalna veličina uzorka potrebna je otkrivanje korelacionog faktora od najmanje 0.3 a na osnovu snage 0,80 i nivoa značajnosti od 0,05 je utvrđena na 85. Svi ispitanici su ocenjivani u dve uzastopne posete, prva tokom prvog kontakta sa Klinikom, dok je drugi razgovor obavljen 4-6 nedelja kasnije. Sva istraživanja je sprovedla obučena lekarka istraživanja (JV) korišćenjem metode intervju licem-u -lice.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključenja u studiju.

### **3.2. Instrumenti merenja**

Nakon uzimanja anamnestičkih podataka vezanih za demografske karakteristike ispitanika (pol, uzrast, mesto stanovanja, školska sprema, zanimanje, bračno stanje) i karakteristike same bolesti (početak, vreme trajanja, način lečenja, pridružena oboljenja, pušenje, fizička aktivnost), i nakon obavljenog oftalmološkog pregleda i dodatne dijagnostike, pristupilo se ispitivanju ispitanika o kvalitetu života i zadovoljstva lečenjem pomoću dva upitnika, NEI VFQ-25 i RetTSQ.

### **3.2.1. Specifični upitnik vidne funkcije NEI VFQ-25**

NEI VFQ-25 upitnik sadrži 25 pitanja koja se odnose na kvalitet života povezan sa vidom. Pitanja su podeljena u 12 podgrupa (domena) koje se odnose na: opšte zdravlje (jedno pitanje), vid uopšte (jedno pitanje), bol u oku (dva pitanja), poteškoće u aktivnostima povezanim sa vidom na blizinu (tri pitanja), poteškoće u aktivnostima povezanim sa vidom na daljinu (tri pitanja), ograničenja u socijalnom funkcionisanju zbog problema sa vidom (dva pitanja), mentalni zdravstveni problemi zbog vida (četiri pitanja), funkcionalno ograničenje usled problema sa vidom (dva pitanja), zavisnost od drugih osoba zbog problema sa vidom (tri pitanja), poteškoće u vožnji (dva pitanja), poteškoće sa kolornim vidom (jedno pitanje) i poteškoće sa perifernim vidom (jedno pitanje). Skor za svaku podgrupu se konvertuje u skor između 0 i 100, pri čemu više vrednosti znače bolji kvalitet života povezan sa vidom. Kompozitni VFQ-25 skor je srednja vrednost skorova svih domena, osim domena koji se odnosi na opšte zdravlje (Mangione i sar., 1998). Originalna engleska verzija NEI VFQ-25 upitnika je prevedena na srpski jezik u skladu sa internacionalno prihvaćenim metodološkim uputstvom za prevod i kulturološku adaptaciju upitnika (Wild i sar, 2005) i validirana (Kovač i sar. 2015).

### **3.2.2. Upitnik za procenu zadovoljstva lečenjem kod dijabetične retinopatije (Retinopathy Treatment Satisfaction Questionnaire, RetTSQ)**

RetTSQ je specifično dizajniran upitnik da proceni zadovoljstvo lečenjem kod pacijenata sa dijabetesnom retinopatijom (Brose i sar, 2009). Postoje dve verzije upitnika: „status“ verzija koja meri trenutni status i „change“ koji meri promenu u zadovoljstvu lečenja dijabetične retinopatije, i koristi se zajedno sa status verzijom. RetTSQ upitnici se sastoje od po 13 pitanja u kojima osobe odgovaraju na pitanja koja se tiču različitih aspekata lečenja na skali od 0 (najnepovoljnija opcija) do 6 (najpovoljnija opcija), sa mogućim rasponom ukupnog rezultata od 0 do 78, gde viši rezultat ukazuje na veće zadovoljstvo lečenjem. Poslednje otvoreno pitanje je ostavljeno za upisivanje neke druge karakteristike lečenja koja izaziva zadovoljstvo ili nezadovoljstvo, a da nije bilo pomenuto u prethodnim pitanjima. RetTSQ postavlja sledeća pitanja: pitanje 1: zadovoljstvo tretmanom, pitanje 2: uspešnost tretmana, pitanje 3: neželjeni efekti tretmana, pitanje 4: bol udružena sa tretmanom, pitanje 5: neprijatnost tokom tretmana, pitanje 6: koliko je tretman težak, pitanje 7: zabrinutost zbog tretmana, pitanje 8: uticaj koji pacijent ima nad tretmanom, pitanje 9: bezbednost tretmana, pitanje 10: vreme utrošeno na tretman, pitanje 11: informacije dobijene o tretmanu, pitanje 12: ohrabrenje

drugih na tretman i pitanje 13: nastavak tretmana. Upitnik sadrži dve podskale: podskala pozitivnih aspekata merena sa 7 pitanja (pitanje 1, 2, 8, 9, 11, 12 i 13) i podskala negativnih aspekata merenih sa preostalih 6 pitanja (pitanja 3, 4, 5, 6, 7 i 10), što je prikazano u Tabeli 2.

**Tabela 2. RetTSQ subskale i skorovanje**

| <i>Broj</i> | <i>Opis pitanja RetTSQ</i>             | <i>Subskala</i> | <i>Komentari</i>  |
|-------------|--|-----------------|---|
| 1           | Zadovoljstvo tretmanom                 | Pozitivna       | Rezultati se kreću od 0 do 6 tj od najnepovoljnije ka najpovoljnijoj opciji<br>Mogući raspon ukupnog rezultata od 0 do 78<br>Subskale: pozitivne (7 ajtema: raspon od 0 do 42) i negativne (6 ajtema: negativni skor raspon od 0 do 36) |
| 2           | Uspešnost tretmana                     | Pozitivna       |   |
| 3           | Neželjeni efekti tretmana              | Negativna       |   |
| 4           | Bol udružena sa tretmanom              | Negativna       |   |
| 5           | Neprijatnost tokom tretmana            | Negativna       |   |
| 6           | Koliko je tretman težak                | Negativna       |   |
| 7           | Zabrinutost zbog tretmana              | Negativna       |   |
| 8           | Uticaj koji pacijent ima nad tretmanom | Pozitivna       |   |
| 9           | Bezbednost tretmana                    | Pozitivna       |   |
| 10          | Vreme utrošeno na tretman              | Negativna       |   |
| 11          | Informacije dobijene o tretmanu        | Pozitivna       |   |
| 12          | Ohrabrenje drugih na tretman           | Pozitivna       |   |
| 13          | Nastavak tretmana                      | Pozitivna       |   |
| 14          | Bilo koja druga karakteristika         |                 |   |

Upitnik RetTSQ, „status“ verzija, meri zadovoljstvo trenutnim tretmanom. Može da se daje više puta u toku studije, a ukupni rezultat može da se sumira i upoređuje tokom vremena da se procene sve promene u zadovoljstvu lečenjem. Rezultat je kontinuirana varijabla i ne bi trebalo da se posmatra kao „pozitivan“ ili „negativan“ rezultat već ukazuje na visok ili nizak nivo zadovoljstva lečenjem. Ako su se skupljali rezultati u toku više vremena, mogu se upoređivati jedan sa drugim, a rezultat će dati ocenu koja ukazuje na poboljšanje ili pogoršanje zadovoljstva trenutnim tretmanom. S druge strane, „change“ verzija ovog upitnika je različita mera, odnosno iako ima iste ajteme, ne može da se upoređuje sa rezultatima status verzije. Razlog za to je što je upoređivanje zadovoljstva sa prethodnim tretmanom u odnosu na trenutni tretman ugrađen u change verziju upitnika. Zbog toga se rezultati tu kreću od - 3 do + 3. Ovi rezultati se mogu ispitati kao poboljšanja (pozitivna ocena), bez promene (rezultat nula) ili kao pogoršanje zadovoljstva (negativan rezultat) tokom različitih vrsta tretmana.

Za potrebe lingvističke validacije RetTSQ upitnika, biće intervjuisani pacijenti sa različitim stepenom dijabetesne retinopatije, sa ili bez dijabetesnog makularnog edema koji su lečeni sa laserskim lečenjem, intravitrealnim injekcijama ili operativno, kao i pacijenti sa dijabetesnom retinopatijom kod kojih je lečenje podrazumevalo praćenje i periodične kontrole. Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su bolesnici sa pridruženim bolestima oka koje utiču na vidnu oštrinu (katarakta, glaukom, staračka degeneracija žute mrlje).

Dijabetesna retinopatija će biti klasifikovana na: neproliferativnu (blagu, umerenu i tešku) i proliferativnu formu, prema Airrie House klasifikaciji koja predstavlja modifikaciju klasifikacije primenjene u Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS, 1991).

### **3.2.2.1 Prevođenje i adaptacija srpske verzije upitnika RetTSQ – proces lingvističke validacije**

Upitnik RetTSQ je preveden u uskoj saradnji sa profesorkom Clare Bradley. Sporazum o licenciranju za korišćenje upitnika u ovoj studiji je obezbedila Health Psychology Research (HRP) u njeno ime. Proces lingvističke validacije sledio je preporučena uputstva i smernice za prevod i kulturološku adaptaciju upitnika (Wild i sar, 2005). Originalni anketni upitnici na engleskom jeziku su prevedeni na srpski jezik od strane dva maternja govornika srpskog jezika nezavisno jedan od drugog. Dva prevoda su potom, nakon razgovora sa timom HRP, usaglašena u jedan prevod (forward translation). Dobijeni prevod je zatim preveden nazad na engleski jezik od strane dve osobe kojima je engleski jezik maternji jezik. Bilo kakve razlike između originalnog i povratnog (backtranslation) prevoda su prodiskutovane sa timom HRP i izvršena su poboljšanja i korekcije. Nakon toga je izvršeno pilot testiranje na 5 pacijenata sa dijabetičnom retinopatijom u različitim fazama i sa različitim oblikom DM-a, regrutovanih iz baze bolesnika Klinike za očne bolesti, Kliničkog centra Srbije, za kognitivno ispitivanje i adaptaciju upitnika prema iskustvu srpskih pacijenata. Kliničku reviziju je obavio jedan od prevodilaca (JV) pre kognitivnog ispitivanja, u skladu sa visokim standardima jezičke validacije koje zahteva HRP. Rezultati pilot testiranja su pokazali da je instrument dobro prihvaćen. Trajanje testiranja je u proseku bilo oko 10 minuta i sva pitanja su bila lako razumljiva.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključenja u studiju.



### 3.3. Statistička analiza

U statističkoj obradi podataka od deskriptivnih statističkih metoda korišće se aritmetička sredina, standardna devijacija i distribucija frekvencija. Korelacija upitnika NEI VFQ-25 i RetTSQ će se procenjivati pomoću Spirmanovog koeficijenta korelacije. Za evaluaciju unutrašnje konzistentnosti RetTSQ biće korišćeni Kronbahov koeficijent alfa. Skorovi za svako pitanje i odnosi između ukupnih skorova će se procenjivati pomoću Pirsonove i Spirmanove korelacione analize. Za procenu test-retest pouzdanosti upitnika korišće se intraklasni koeficijent korelacije. Validnost će se testirati pomoću faktorske analize. U dizajnu ponovljenih merenja za testiranje razlike kompozitnog skora kod pacijenta pre i posle terapijskog tretmana korišće se Wilcoxonov test ekvivalentnih parova. Osim bivarijantnih statističkih analiza radiće se i multivarijantne analize, kao što su multipla regresiona analiza. Za signifikantni nivo statističke značajnosti uzećemo  $p < 0.05$ .

#### 3.3.1. Pouzdanost

Za procenu unutrašnje konzistentnosti (internal consistency - IC) ukupnog skora i podskala upitnika RetTSQ je korišćen Kronbahov koeficijent alfa (Cronbach alpha coefficient). Ovaj koeficijent koristi se za procenu pouzdanosti na osnovu homogenosti domena unutar skale ili podskala. U skladu sa opštim smernicama datim od strane Coltona, Kronbahov alfa koeficijent veći od 0.8 ukazuje na visok nivo unutrašnje konzistentnosti (Colton, 1974). Korelacija između skorova za svako pitanje i ukupnih skorova („Item-total“ skor korelacija) procenjivana je pomoću Spirmanove korelacione analize. Korelacije ranga od 0,00 do 0,30 sugerišu malu ili nikakvu povezanost, od 0,30 do 0,50 slab stepen povezanosti, od 0,50-0,70 umeren do dobar stepen povezanosti, a vrednosti preko 0,70 podrazumevaju dobar do odličan stepen povezanosti (Colton, 1974). Za procenu test-retest pouzdanosti korišćen je intraklasni koeficijent korelacije (interclass correlation coefficient). Test-retest podaci su dobijeni u ispitivanju izvršenom u vremenskom interval od dve nedelje koji su preporučili Streiner i Norman (Streiner 1995). Pri tumačenju rezultata, pratili smo preporuke Landis i Koch-a: 0-0,2 loš, 0,2-0,4 slab, 0,4-0,6 umeren, 0,6-0,8 značajan i 0,8-<1.0 skoro savršen (Landis, 1977).

### 3.3.2. Validnost

Analiza glavnih komponenti – AGK, (Principle Component Analysis - PCA) je korišćena za istraživanje veze između posmatranih ajtema (items) i mogućih podskala, kao i za identifikaciju faktorske strukture. Varimax rotacija sa Kaiser normalizacijom je korišćena za ispitivanje kriterijuma analize glavnih komponenti za identifikaciju faktorske strukture. Dijagram prevoja (scree plot) je korišćen kao kriterijum za broj ekstrahovanih faktora. Na linijskom dijagramu na y-osi se predstavljaju ajgenvrednosti komponenti počevši od najveće, dok se broj faktora predstavljaju na x-osi. Traži se mesto na kojem linija naglo menja pravac (“lakat”) i do te tačke se broje komponente koje će biti uključene u analizu.

Konfirmatorna faktorska analiza (KFA) je potom sprovedena u cilju da se proverí kako se uklapa „fituje“ faktorska struktura dobijena analizom glavnih komponenti.

Komparativni indeksi ispravnosti fit-a koji su korišćeni da se proverí da li se podaci slažu sa predloženim modelom su indeks fita modela (CFI - comparative fit indices), kvadratni koren prosečne kvadrirane greške aproksimacije (Root-mean-square error of approximation – RMSEA), normirani indeks fita (NFI - normed fit index), TLI – Indeks uklapanja (engl. Tucker Lewis Index) i model Hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) testa. CFI može da zauzme vrednosti od 0 do 1, a više vrednosti govore o boljem fitu u poređenju sa osnovnim modelom (Hu i sar, 1999). Donja granica za RMSEA je 0, a niže vrednosti govore o boljem fitu, odnosno o manjoj grešci aproksimacije (Garrido i sar, 2016). Smatra se da je normirani indeks fita (NFI)  $\geq 0,9$  pokazao prihvatljivo prilagođavanje. Mala vrednost  $\chi^2$  testa i p vrednost  $>0,05$  ukazuje na prihvatljiv model.

Za ispitivanje kliničke validnosti korišćeni su starost, pol, nivo obrazovanja, bračni status, stadijum dijabetične retinopatije, vrsta lečenja DM, postojanje dijabetičnog makularnog edema. Povezanost između ovih kliničkih jasno definisanih grupa i skorova RetTSQ ocenjivana je Mann-Whitney U testom. Nivo značajnosti  $<0,05$  je uzet kao značajan.

Za procenu konkurentne validnosti korišćena je Spirmanova korelacija između RetTSQ skorova i NEI-VFQ-25 skorova, za koje smo pretpostavili da su konceptualno povezani.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Psihometrijske karakteristike upitnika RetTSQ

Prvi deo rezultata se odnosio na deo studije vezan za lingvističku validaciju upitnika RetTSQ. Za ovaj deo studije intervjuisan je ukupno 101 pacijent sa dijabetičnom retinopatijom. Prosečna starost ispitanika je bila  $61,70 \pm 10,72$  godina. Među njima, 66 (65,3 %) su bili muškarci, a 35 (34,7 %) žene. Većina (92,1 %) je imala tip 2 dijabetesa, dok je ostatak imalo tip 1 DM (7,9%). Prosečno trajanje dijabetesa je bilo 16,49 godina dok je prosečna vrednost HbA1C iznosila 8,05%. Lečenje dijabetesa je podrazumevalo higijensko-dijetetski režim kod 2 osobe (n=2), oralne antiglikemike (OAG) (n=31), insulin (n=31), kombinacija OAG i insulina (n=35) i insulinska pumpa (n=2). Najčešća pridružena stanja su bila hipertenzija (90,1%) i hiperlipidemija (47,5%). Najčešća mikrovaskularna komplikacija je bila polineuropatija (45,5%), dok je nefropatija bila prisutna u 13,9 % uzorka. Ostali demografski i klinički podaci ispitanika su sažeti u Tabeli 3. Učesnicima su izvršene različite oftalmološke dijagnostičke i terapijske procedure (Tabela 4).

**Tabela 3. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika**

| Varijable                               | Uzorak, n=101     |
|---|-------------------|
| <i>Godine, prosek<math>\pm</math>SD</i> | 61,70 $\pm$ 10,72 |
| <i>Pol, ženski, broj (%)</i>            | 35 (34,7 %)       |
| <i>Bračni status, broj (%)</i>          |                   |
| U braku                                 | 77 (76,2)         |
| Ostali                                  | 24 (23,8)         |
| <i>Nivo obrazovanja, broj (%)</i>       |                   |
| Osnovna škola (1-8 godina)              | 19 (18,8)         |
| Srednja škola                           | 57 (56,4)         |
| Viša škola                              | 11 (10,9)         |
| Fakultet                                | 14 (13,9)         |
| <i>Radni status, broj (%)</i>           |                   |
| Radi                                    | 40 (39,6)         |
| Ne radi                                 | 8 (7,9)           |
| Penzioner                               | 53 (52,5)         |
| <i>Pušenje, broj (%)</i>                |                   |
| Da                                      | 19 (18,8)         |
| Ne                                      | 56 (55,4)         |

|   |              |
|---|--------------|
| Bivši pušač   | 26 (25,7)    |
| <i>Fizička aktivnost (više od 30 minuta tokom dana), broj (%)</i> |              |
| <i>Da</i>   | 55 (54,5)    |
| <i>Ne</i>   | 44 (43,6)    |
| <i>Nedostajući odgovori</i>                                       | 2 (2)        |
| <i>Vidna oštrina (Snellen), prosek ±SD</i>                        |              |
| Bolje oko   | 0,6869±0,292 |
| Lošije oko  | 0,5341±0,339 |

**Tabela 4. Sprovedene dijagnostičke i terapijske procedure zbog dijabetične retinopatije**

| <i>Tretman/dijagnostika</i>        | <i>n (%)</i> |
|------------------------------------|--------------|
| Fokalna laser fotokoagulacija      | 5 (4,9)      |
| Panretinalna laser fotokoagulacija | 33 (32,7)    |
| Intravitrealne injekcije           | 15 (14,7)    |
| Fluoresceinska angiografija        | 52 (51)      |
| Optička koherentna tomografija     | 100 (99)     |

#### **4.1.1. Pouzdanost**

Pouzdanost srpske verzije RetTSQs procenjena je analizom unutrašnje konzistentnosti (internal consistency IC) i analizom ajtema. Kronbah alfa koeficijent se kretao od 0,783 (pozitivna skala) do 0,811 (negativna skala), dok je za sve domene bio odličan  $\alpha = 0,829$  (Tabela 5).

Korigovani koeficijent korelacije ajtema sa totalnim skorom se kretao u opsegu od 0,367 (ohrabrenje drugih na tretman) do 0,652 (neprijatnost/bol tokom tretmana). Što se tiče pozitivne skale, vrednosti su se kretale od 0,354 (sigurnost tretmana) do 0,598 (uticaj na tretman), dok za negativnu skalu vrednosti su išle od 0,320 (vreme utrošeno na tretman,) to 0,746 (neprijatnost/bol tokom tretmana). Što se tiče test-retest pouzdanosi, koeficijent interklasne korelacije je bio veći od 0,8 za sve subskale, i to od 0,855 (bezbednost tretmana) do 0,998 (nastavak/ponavljjanje tretmana). Evaluacija unutrašnje konzistentnosti i test-retest pouzdanosti RetTSQs upitnika je prikazana u Tabeli 6.

**Tabela 5. Analiza pouzdanosti bazirana na Cronbach alpha koeficijentu**

|                           | Cronbach alpha koeficijent |
|---------------------------|----------------------------|
| Ukupni skor RetTSQ        | 0,829                      |
| Pozitivna subskala RetTSQ | 0,783                      |
| Negativna subskala RetTSQ | 0,811                      |

**Tabela 6. Analiza unutrašnje konzistentnosti i test-retest pouzdanosti RetTSQs upitnika**

| Ajtemi                         | Rezultat<br>(prosek±SD) | Korigovani<br>koeficijent<br>korelacije<br>ajtema sa<br>totalnim<br>skorom | Cronbach<br>Alpha u<br>slučaju<br>brisanja ajtem | Koeficijent<br>interklasne<br>korelacije<br><br>(95% CI) |
|--------------------------------|-------------------------|--|--|--|
| Zadovoljstvo<br>tretmanom      | 4,77± 1,43              | 0,491  | 0,816  | 0,960 (0,939-<br>0,973)                                  |
| Uspešnost tretmana             | 4,77 ±1,24              | 0,397  | 0,822  | 0,913 (0,870-0<br>,942)                                  |
| Neželjeni efekti<br>tretmana   | 4,89± 1,44              | 0,513  | 0,814  | 0,947 (0,921-0<br>,965)                                  |
| Bol tokom tretmana             | 4,64± 1,66              | 0,602  | 0,806  | 0,952 (0,929-0<br>,968)                                  |
| Neprijatnost tokom<br>tretmana | 4,76± 1,52              | 0,507  | 0,814  | 0,947 (0,921-0<br>,964)                                  |
| Koliko je tretman<br>težak     | 4,85± 1,51              | 0,537  | 0,812  | 0,973 (0,959-0<br>,982)                                  |
| Zabrinutost zbog<br>tretmana   | 4,02± 2,04              | 0,473  | 0,821  | 0,966 (0,949-0<br>,977)                                  |
| Uticaj nad<br>tretmanom        | 4,92± 1,52              | 0,527  | 0,813  | 0,934 (0,901-0<br>,956)                                  |

|                               |              |       |       |                     |
|-------------------------------|--------------|-------|-------|---------------------|
| Bezbednost tretmana           | 5,52± 0,90   | 0,370 | 0,824 | 0,855 (0,784-0,903) |
| Vreme utrošeno na tretman     | 4,32± 1,71   | 0,507 | 0,815 | 0,916 (0,874+0,944) |
| Informacije o tretmanu        | 5,25± 1,55   | 0,492 | 0,816 | 0,932 (0,898+0,954) |
| Ohrabrenje drugih na tretman  | 5,88± 0,50   | 0,347 | 0,828 | 0,864 (0,796+0,909) |
| Nastavak/ponavljanje tretmana | 5,62± 1,25   | 0,444 | 0,819 | 0,998 (0,998-0,999) |
| Ukupni rezultat               | 64,19± 10,81 |       |       | 0,989 (0,984-0,993) |

#### 4.1.2. Validnost

##### 4.1.2.1. Faktorska struktura

Nakon Varimax rotacije koja je sprovedena na 13 ajtema, izvučena su 2 faktora na osnovu dijagrama prevoja (scree plot), faktorsko opterećenje ukupne varijanse je 51,41% (Tabela 7). Izdvojene faktore smo uporedili sa originalnim upitnikom i prema tome ih imenovali. Pozitivna iskustva su učitana u faktoru 1, kao što su npr. “trenutno zadovoljstvo” i “bezbednost tretmana”. Najveće pozitivno faktorsko opterećenje je pokazao ajtem “uspešnost tretmana” (0,739). Faktor 2 predstavlja negativne aspekte, kao što su npr. ajtemi “neželjeni efekti tokom tretmana”, “bol i neprijatnost tokom tretmana”. Najveće negativno faktorsko opterećenje je pokazao ajtem “bol tokom tretmana” (0,854). Jedina stavka u našoj studiji koja je pripisana različitom faktoru u odnosu na originalni model je bio ajtem 10 “vreme utrošeno na tretman”, koja je učitala 0,600 za pozitivnu subskalu i 0,259 za negativnu, tako da je ta stavka više odgovarala pozitivnom aspektu (gde je učitavanje bilo više).

**Tabela 7. Rezultati faktorske analize RetTSQ upitnika: popunjavanje faktora nakon varimax rotacije.**

| Ajtemi (broj ajtema)              | Dvofaktorsko rešenje |             |
|-----------------------------------|----------------------|-------------|
|                                   | Faktori              |             |
|                                   | 1                    | 2           |
| Zadovoljstvo tretmanom (1)        | <b>,692</b>          | ,142        |
| Uspešnost tretmana (2)            | <b>,739</b>          | -,053       |
| Neželjeni efekti tretmana (3)     | ,078                 | <b>,783</b> |
| Bol tokom tretmana (4)            | ,124                 | <b>,854</b> |
| Neprijatnost tokom tretmana (5)   | ,075                 | <b>,822</b> |
| Koliko je tretman težak (6)       | ,139                 | <b>,771</b> |
| Zabrinutost zbog tretmana (7)     | ,170                 | <b>,641</b> |
| Uticaj nad tretmanom (8)          | <b>,661</b>          | ,205        |
| Bezbednost tretmana (9)           | <b>,432</b>          | ,241        |
| Vreme utrošeno na tretman (10)    | <b>,600</b>          | ,259        |
| Informacije o tretmanu (11)       | <b>,685</b>          | ,137        |
| Ohrabrenje drugih na tretman (12) | <b>,608</b>          | ,012        |
| Nastavak/ponavljanje tretmana(13) | <b>,727</b>          | ,038        |

Metoda ekstrakcije: Analiza glavnih komponenti, Metod rotacije: Varimax Kaiser-ovom normalizacijom

Potom je sprovedena konfirmatorna faktorska analiza (KFA) radi procene konstruktivne validnosti upitnika, koristeći AMOS i ovo su dobijeni rezultati: NFI=0,624, TLI=0,551, CFI= 0,684, RMSEA 0,157 (0,134-0,179),  $\chi^2$  was 220,945 ( $P < 0,001$ ). Kada smo testirali model sa izostavljanjem ajtema 10, dobili smo sledeće rezultate: NFI=0,663, TLI=0,590, CFI= 0,721, RMSEA 0,155 (0,131-0,180),  $\chi^2$  was 180,360 ( $P < 0,001$ ).

#### **4.1.2.2. Validnost sadržaja i konstrukcije**

Univarijantna analiza je otkrila da godine života, pol, obrazovanje, bračni i radni status nisu uticali na RetTSQ rezultate, dok su pacijenti sa neproliferativnim oblikom DR pokazali statistički značajno veće zadovoljstvo lečenjem u odnosu na one sa PDR ( $p = 0,001$ ). Grupa koja je primila laserski tretman je statistički značajno imala niže skorove u odnosu na grupu koja nije primila laser ( $p = 0,004$ ) bez obzira na vrstu izvedenog laserskog tretmana – PRP, fokalni ili kombinacija ta dva ( $p = 0,120$ ). Ipak, neophodno je pomenuti da su razlike između onih koji su primili PRP u poređenju sa onim pacijentima koji su primili fokalni laserski tretman bile blizu statističke značajnosti ( $p = 0,062$ ). Prisustvo DME nije postiglo statističku značajnost da bi imalo uticaj na zadovoljstvo lečenjem (srednja vrednost skora za prisustvo i odsustvo DME je 45,5 i 56,3,  $p = 0,064$ ). S druge strane, pacijenti sa različitim stepenom vidnog oštećenja su pokazala statistički značajne razlike u totalnom skor u ( $p = 0,030$ ). Grupa sa VO istom ili nižom od 0,2 (srednji skor 32,1) je pokazala statistički značajno manje zadovoljstvo lečenjem u odnosu na one sa VO iznad 0,9 (srednji skor 56,7,  $p = 0,004$ ). Ipak, nije došlo do statistički značajne razlike u poređenju sa pacijentima čija se VO kretala između 0,3 i 0,8 (srednji skor 46,2,  $p = 0,072$ ).

Pacijenti koji žive u gradu su pokazali bolje zadovoljstvo lečenjem u odnosu na one koji žive na selu ( $p < 0,01$ ), dok nije došlo do statističke značajnosti u zadovoljstvu lečenja vezano za zaposlenost i fizičku aktivnost.

#### **Podskale**

Što se tiče stadijuma DR, stepena oštećenja vida i laserskog tretmana, pozitivna i negativna subskala su pokazale razlike slične onima kao u ukupnom skor u. Učesnici sa uznapredovalim oblikom DR su prijavili značajno manje zadovoljstvo lečenjem u odnosu na one sa NPDR ( $p = 0,003$  za pozitivnu,  $p = 0,012$  za negativnu skalu).



Takođe, kao i u ukupnom rezultatu, učesnici koji su primili lasersko lečenje su pokazali znatno manje zadovoljstvo lečenjem od onih koji nisu imali laserski tretman (pozitivna skala  $p=0,030$ , negativna skala  $p=0,007$ ).

#### **4.1.2.3. Konvergentna konstruktivna validnost**

Pronađena je pozitivna korelacija između rezultata RetTSQ i svih podskala NEI VFQ-25. Za konkurentnu validnost, otkrivene su snažne Spearman-ove korelacije između rezultata većina RetTSQ subskala i sličnih domena u NEI VFQ. Otkriveno je da ukupni skorovi RetTSQ značajno koreliraju sa sledećim NEI VFQ podskalama: „opšti vid“ ( $\rho=0,349$ ,  $p=0,001$ ), „poteškoće u aktivnostima povezanim sa vidom na blizinu“ ( $\rho=0,336$ ,  $p=0,001$ ), „poteškoće u aktivnostima povezanim sa vidom na daljinu“ ( $\rho=0,443$ ,  $p<0,001$ ), kao i „kolorni vid“ ( $\rho=0,276$ ,  $p=0,010$ ) i „ograničenja u socijalnom funkcionisanju zbog problema sa vidom“ ( $\rho=0,355$ ,  $p=0,001$ ). Takođe, specifične NEI VFQ podskale kao što su „opšte zdravlje“, „mentalni zdravstveni problemi zbog vida“, „zavisnost od drugih osoba zbog problema sa vidom“, „poteškoće u vožnji“ i „poteškoće sa perifernim vidom“ su otkrile korelacije sa RetTSQs totalnim skor sa sledećim koeficijentima korelacije, respektivno,  $\rho=0,223$ ,  $p=0,036$ ;  $\rho=0,267$ ,  $p=0,012$ ;  $\rho=0,270$ ,  $p=0,011$ ;  $\rho=0,358$ ,  $p=0,027$ ;  $\rho=0,247$ ,  $p=0,020$ . S druge strane, nisu nađene korelacije sa domenom „bol u oku“. Domeni „poteškoće u aktivnostima povezanim sa vidom na blizinu“ i „ograničenja u socijalnom funkcionisanju zbog problema sa vidom“ NEI VFQ-25 koreliraju sa svim podskala RetTSQ (Tabela 8).

**Tabela 8. Korelacija RetTSQ subskala i NEI VFK-25 subskala**

|                           | Opšte zdravlje | Opšti vid | Bol u očima | Aktivnost na blizinu | Aktivnost na daljinu | Socijalno funkcionisanje | Mentalno zdravlje | Poteškoće sa ulogom | Zavisnost | Vožnja | Kolomi vid | Periferni vid |
|---------------------------|----------------|-----------|-------------|----------------------|----------------------|--------------------------|-------------------|---------------------|-----------|--------|------------|---------------|
| Negativna subskala RetTSQ |                |           |             |                      |                      |                          |                   |                     |           |        |            |               |
| CC                        |                |           |             |                      |                      |                          |                   |                     |           |        |            |               |
| Sig.                      | 0.175          | 0.213*    | 0.118       | 0.225*               | 0.316**              | 0.223*                   | 0.180             | 0.107               | 0.211*    | 0.231  | 0.207      | 0.185         |
|                           | 0.100          | 0.045     | 0.272       | 0.036                | 0.005                | 0.038                    | 0.092             | 0.321               | 0.048     | 0.164  | 0.054      | 0.084         |
| Pozitivna subskala RetTSQ |                |           |             |                      |                      |                          |                   |                     |           |        |            |               |
| CC                        |                |           |             |                      |                      |                          |                   |                     |           |        |            |               |
| Sig.                      | 0.160          | 0.374**   | 0.285**     | 0.365**              | 0.412**              | 0.335**                  | 0.260*            | 0.307**             | 0.273*    | 0.354* | 0.268*     | 0.193         |
|                           | 0.133          | 0.000     | 0.007       | 0.001                | 0.000                | 0.002                    | 0.015             | 0.004               | 0.010     | 0.029  | 0.012      | 0.072         |
| Ukupna skala RetTSQ       |                |           |             |                      |                      |                          |                   |                     |           |        |            |               |
| CC                        |                |           |             |                      |                      |                          |                   |                     |           |        |            |               |
| Sig.                      | 0.223*         | 0.349**   | 0.199       | 0.336**              | 0.443**              | 0.355**                  | 0.267*            | 0.209               | 0.270*    | 0.358* | 0.276**    | 0.247*        |
|                           | 0.036          | 0.001     | 0.063       | 0.001                | 0.000                | 0.001                    | 0.012             | 0.051               | 0.011     | 0.027  | 0.010      | 0.020         |

\* značajnost na 0,05 nivou, \*\* Značajnost na 0,01 nivou

## 4.2. Analiza vidne funkcije

Analiza vidne funkcije je podrazumevala promenu najbolje korigovane VO pre započinjanja i 3 meseca nakon završetka PRP na studijskom oku, kao i promena u centralnoj debljini makule izraženo u mikrometrima ( $\mu\text{m}$ ). Panel studija je uključila 95 pacijenata sa bilateralnom dijabetičnom retinopatijom kojima je sprovedeno PRP lečenje. Što se tiče stepena uznapredovalosti DR, 5,3% pacijenata je imalo veoma ozbiljan oblik DR (very severe), dok je ostatak od 94,7% imalo proliferativni oblik DR. Kod pacijenata sa PDR, 20% je imalo PDR bez kriterijuma visokog rizika, 45,3% je imalo PDR sa kriterijumima visokog rizika a preostalih 29,5% je imalo uznapredovali (Advance) oblik PDR. U ukupnom uzorku, 59,6% je imalo DME i to 44,6% fokalni edem, 10,7% difuzni, 28,6% CSME i 16,1% cistoidni makularni edem (CME), što je prikazano u Tabeli 9.

**Tabela 9. Karakteristike uzorka, stadijum dijabetične retinoaptije i prisustvo i tip dijabetičnog makularnog edema**

|  | Uzorak, n | %    |
|--|-----------|------|
| <i>Dijabetična retinopatija, broj, %</i>   | 95        | 100  |
| Neproliferativna “very severe” DR          | 5         | 5,3  |
| Proliferativna “no HRC” DR                 | 19        | 20   |
| Proliferativna HRC DR                      | 43        | 45,3 |
| Uznapredovala DR                           | 28        | 29,5 |
| <i>Dijabetični makularni edem, broj, %</i> | 56        | 59,6 |
| Fokalni edem                               | 25        | 44,6 |
| Difuzni edem                               | 6         | 10,7 |
| CSME                                       | 16        | 28,6 |
| CME  | 9         | 16,1 |

DR – dijabetična retinopatija, HRC – “high risk criteria”, CSME - clinically significant macular edema, CME – cistoidni makularni edem

Najbolje korigovana VO merena po Snellen-u za bolje oko je iznosila  $0,61 \pm 0,30$  pre započinjanja laserskog lečenja, dok se 12 nedelja nakon PRP statistički značajno smanjila na  $0,55 \pm 0,30$  ( $P < 0,001$ ). S druge strane, pri poređenju najbolje korigovane VO lošijeg oka pre i nakon laserskog lečenja, nije došlo do statistički značajne razlike ( $p=0,411$ ). Takođe se centralna makularna debljina statistički značajno povećala nakon PRP u poređenju sa grupom pre laserskog lečenja ( $289,37 \mu\text{m}$  prema  $312,47 \mu\text{m}$ ;  $p = 0,0001$ ). Tri meseca nakon laserskog tretmana, MD se statistički značajno smanjio sa  $-7,40 \pm 4,29 \text{ dB}$  na  $-8,43 \pm 4,81 \text{ dB}$  ( $P < 0,001$ ), dok se PSD statistički značajno pogoršao sa  $4,73 \pm 2,52 \text{ dB}$  na  $5,11 \pm 2,22 \text{ dB}$  ( $P=0,013$ ), što je tabelarno prikazano u Tabeli 10.

**Tabela 10. Korelacije između VO, CMT, MD i PSD pre i nakon laserske intervencije**

|                | Pre PRP<br>(prosek $\pm$ SD) | Tri meseca nakon PRP<br>(prosek $\pm$ SD) | P-vrednost        |
|----------------|------------------------------|---|-------------------|
| VO boljeg oka  | $0,62 \pm 0,30$              | $0,55 \pm 0,30$                           | <b>P&lt;0,001</b> |
| VO lošijeg oka | $0,43 \pm 0,36$              | $0,42 \pm 0,34$                           | P=0,411           |
| CMT boljeg oka | $289,37 \pm 86,62$           | $312,47 \pm 95,97$                        | <b>P&lt;0,001</b> |
| MD             | $-7,40 \pm 4,29$             | $-8,43 \pm 4,81$                          | <b>P&lt;0,001</b> |
| PSD            | $4,73 \pm 2,52$              | $5,11 \pm 2,22$                           | <b>P=0,013</b>    |

#### 4.2.1. Poređenje kvaliteta života ispitanika pre i posle panretinalne fotokoagulacije

Da bismo procenili efekat PRP na VR-QOL, izvršili smo poređenje između ukupne kompozitne vrednosti i vrednosti subskala upitnika NEI VFQ-25 pre i posle PRP. Prosečni ukupni NEI VFQ-25 skor za celi studijski uzorak je pre lasera bio  $65,4 \pm 17,4$  dok je nakon lasera bio  $63,3 \pm 19,5$  ( $p = 0,045$ , paired t-test). Analiza subskala je pokazala da dva od 11 domena vezanih za vid su dostigli statistički značajnu razliku pre i posle laserskog tretmana i to "opšti vid",  $p < 0,001$ , "zavisnost"  $p = 0,037$ , dok ni jedna druga subskala nije dostigla statistički značajnu razliku pre i nakon intervencije, što se može videti u Tabeli 11. Preoperativno najniži skorovi su zabeleženi za subskale "Opšte zdravlje" ( $36,1 \pm 26,5$ ), „Mentalno zdravlje“ ( $53,1 \pm 28,3$ ) i "Opšti vid" ( $54,3 \pm 19,5$ ). Subskale sa najvećim preoperativnim vrednostima skorova su bile: "Kolorni vid" ( $88,0 \pm 21,7$ ), "Socijalno funkcionisanje" ( $84,3 \pm 21,4$ ) i "Bol u očima" ( $84,0 \pm 18,2$ ).

**Tabela 11. Kompozitni i skorovi subskala (prosek  $\pm$  SD) NEI VFQ-25 ispitanika u studiji pre i nakon PRP**

| Skale                   | Pre<br>( prosek $\pm$ SD ) | Nakon<br>( prosek $\pm$ SD ) | Mean<br>difference<br>(SD) | p-vrednost   |
|-------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------|
| Opšte zdravlje          | 36.1 $\pm$ 26.5            | 37.1 $\pm$ 25.8              | -1,0 (21,5)                | 0,635        |
| Opšti vid               | 54,3 $\pm$ 19,5            | 45,9 $\pm$ 25,3              | 9,1 (19,6)                 | <b>0,000</b> |
| Bol u očima             | 84,0 $\pm$ 18,2            | 82,2 $\pm$ 17,8              | 1,8 (15,0)                 | 0,258        |
| Aktivnost na blizinu    | 63,2 $\pm$ 24,7            | 63,3 $\pm$ 23,3              | -0,2 (16,7)                | 0,929        |
| Aktivnost na daljinu    | 72,9 $\pm$ 23,5            | 72,9 $\pm$ 25,3              | -0,4 (16,3)                | 0,979        |
| Socialno funkcionisanje | 84,3 $\pm$ 21,4            | 83,7 $\pm$ 23,0              | 0,7 (15,4)                 | 0,678        |
| Mentalno zdravlje       | 53,1 $\pm$ 28,3            | 52,0 $\pm$ 28,0              | 1,2 (18,4)                 | 0,531        |
| Poteškoće sa ulogom     | 64,6 $\pm$ 31,1            | 61,7 $\pm$ 31,3              | 2,9 (15,1)                 | 0,085        |
| Zavisnost               | 77,8 $\pm$ 27,4            | 73,8 $\pm$ 30,0              | 4,1 (19,0)                 | <b>0,037</b> |
| Vožnja                  | 76,5 $\pm$ 25,0            | 75,2 $\pm$ 20,2              | 2,6 (15,4)                 | 0,290        |
| Kolorni vid             | 88,0 $\pm$ 21,7            | 86,1 $\pm$ 21,4              | 1,9 (15,4)                 | 0,239        |
| Periferni vid           | 74,2 $\pm$ 26,7            | 71,6 $\pm$ 27,0              | 2,6 (19,8)                 | 0,198        |
| Ukupni skor             | 65,4 $\pm$ 17,4            | 63,3 $\pm$ 19,5              | 2,0 (9,8)                  | <b>0,045</b> |

Boldovane vrednosti označavaju statistički signifikantne vrednosti ( $p < 0,05$ )

#### 4.2.2. Poređenje zadovoljstva lečenjem ispitanika pre i posle panretinalne laserske fotokoagulacije

Ukupni srednji skor RetTSQ na početku studije je iznosila  $60,03 \pm 11,82$ , dok je 3 meseca nakon laserskog tretmana iznosio  $60,31 \pm 12,28$  što nije pokazalo statistički značajnu razliku ( $p=0,858$ ). Što se pozitivne subskale tiče, srednji skor pre početka lečenja je bio  $34,87 \pm 6,72$  da bi se statistički značajno povećao na  $37,00 \pm 5,56$  3 meseca nakon PRP ( $p=0,004$ ). Ipak, za negativnu subskalu, srednje vrednosti se nisu statistički razlikovale pre i nakon laserskog lečenja ( $25,16 \pm 7,42$  vs  $23,31 \pm 8,19$ , respektivno,  $p=0,075$ ). Analiza podsкала pre i nakon tretmana je pokazala statistički značajnu razliku kod pet od 13 domena upitnika RetTSQ i to sledećih: zadovoljstvo tretmanom, neprijatnost/bol tokom tretmana, neprijatnost tokom tretmana, uticaj nad tretmanom i dobijene informacije o tretmanu, kao što je prikazano u Tabeli 12.

**Tabela 12. Promena RetTSQ skora za sve domene pre i nakon PRP tretmana**

| <i>RetTSQ subskale</i>        | Prosek | SD   | p-value      |
|-------------------------------|--------|------|--------------|
| Zadovoljstvo tretmanom        | -0,48  | 2,10 | <b>0,027</b> |
| Uspešnost tretmana            | -0,29  | 1,74 | 0,103        |
| Neželjeni efekti tretmana     | 0,12   | 2,19 | 0,608        |
| Bol tokom tretmana            | 0,93   | 2,33 | <b>0,000</b> |
| Neprijatnost tokom tretmana   | 0,72   | 2,47 | <b>0,006</b> |
| Koliko je tretman težak       | 0,44   | 2,28 | 0,062        |
| Zabrinutost zbog tretmana     | -0,45  | 2,64 | 0,099        |
| Uticaj nad tretmanom          | -0,58  | 2,28 | <b>0,015</b> |
| Bezbednost tretmana           | 0,01   | 1,31 | 0,938        |
| Vreme utrošeno na tretman     | 0,11   | 2,28 | 0,654        |
| Informacije o tretmanu        | -0,60  | 1,64 | <b>0,001</b> |
| Ohrabrenje drugih na tretman  | -0,03  | 0,89 | 0,731        |
| Nastavak/ponavljanje tretmana | -0,15  | 1,30 | 0,271        |

**Skraćenice:** RetTSQ, retinopathy treatment satisfaction questionnaire; SD, standardna devijacija

Boldovane vrednosti označavaju statistički signifikantne vrednosti ( $p < 0,05$ )

Analiza logističke regresije je rađena sa smanjenjem skora nakon panretinalne fotokoagulacije u odnosu na početne vrednosti, kao zavisnom varijablom. Što se tiče upitnika NEI VFQ-25, prisustvo nefropatije i srednji broj laser pečata (koji označava intenzitet tretmana) su se pokazali kao prediktori lošijeg ishoda tj. smanjenja kvaliteta života naših pacijenata, OR 0,997 (0,996-0,999), p=0,02 and OR = 3,43 (1,24-9,50), p=0,018, respektivno. Hiperlipoproteinemija je bila blizu statističke signifikantnosti, OR 2,25 (0,96-5,27), p=0,063, dok ostali prediktori nisu uticali na promenu NEI VFQ-25 skora (Tabela 13).

**Tabela 13. Univarijantna logistička regresija demografskih i kliničkih karakteristika sa smanjenjem skorova nakon panretinalne fotokoagulacije kao zavisnom varijablom**

| Varijable                                       | Univarijantna    |              |
|---|------------------|--------------|
|   | OR (95% CI)      | P – vrednost |
| <b>NEI VFQ-25</b>                               |                  |              |
| Godine života                                   | 1,01 (0,98-1,04) | 0,59         |
| Pol (M/Ž)                                       | 0,89 (0,35-2,26) | 0,80         |
| Bračni status (U braku/ostali)                  | 0,63 (0,26-1,49) | 0,29         |
| Stručna sprema<br>(osnovna/srednja/viša/visoka) | 0,75 (0,44-1,29) | 0,31         |
| Pušenje (Da/ Ne)                                | 0,57 (0,25-1,32) | 0,19         |
| Mesto stanovanje (Selo, grad)                   | 0,56 (0,22-1,40) | 0,22         |
| Fizička aktivnost (Da/ Ne)                      | 0,68 (0,30-1,60) | 0,38         |
| Tip DM (Tip I/Tip II)                           | 1,11 (0,36-3,43) | 0,85         |
| Vrednost HgA1C                                  | 1,02 (0,81-1,30) | 0,86         |
| Hipertenzija (Da/Ne)                            | 0,49 (0,15-1,65) | 0,25         |
| Hiperlipoproteinemija (Da/ Ne)                  | 2,25 (0,96-5,27) | 0,06         |
| Polineuropatija (Da/ Ne)                        | 2,06 (0,86-4,92) | 0,10         |
| Nefropatija (Da/ Ne)                            | 3,43 (1,24-9,50) | <b>0,018</b> |
| Istorija KV incidenata (Da/ Ne)                 | 0,91 (0,36-2,31) | 0,83         |
| VO pre bolje oko                                | 0,51 (0,13-2,04) | 0,34         |
| VO pre lošije oko                               | 1,14 (0,36-3,58) | 0,82         |
| VO posle bolje oko                              | 0,41 (0,10-1,66) | 0,21         |
| VO posle lošije oko                             | 0,74 (0,22-2,52) | 0,63         |
| Postojanje DME na boljem oku (Da/ Ne)           | 0,93 (0,40-2,12) | 0,85         |

|  |                     |              |
|--|---------------------|--------------|
| Postojanje DME na lošijem oku (Da/ Ne) | 0,88 (0,37-2,11)    | 0,77         |
| Broj laser pečata                      | 0,997 (0,996-0,999) | <b>0,002</b> |

U model multivarijantne logističke regresije sa postojanjem smanjenja kompozitnog skora kao zavisnom varijablom uključeni su svi oni prediktori koji su u univarijantnim modelima bili statistički značajni na nivou značajnosti od 0,05. Model sadrži 2 prediktora navedenih u Tabeli 14. Ceo model (sa svim prediktorima) bio je statistički značajan ( $p < 0,001$ ). Ne postoji značajna multikolinearnost između prediktora. U modelu multivarijantne logističke regresije, statistički značajni prediktori smanjenja kompozitnog skora su: manji broj pečata ( $B = -0,003$ ;  $p = 0,002$ ) i nefropatija ( $B = 1,341$ ;  $p = 0,016$ ).

**Tabela 14. Analiza multivarijantne logističke regresije**

| Varijable   | Multivarijantna logistička regresija |                      |              |
|-------------|--------------------------------------|----------------------|--------------|
|             | B                                    | OR (95% CI)          | P – vrednost |
| Broj pečata | -0,003                               | 0,997(0,996-0,999)   | 0,002        |
| Nefropatija | 1,341                                | 3,823 (1,284-11,381) | 0,016        |

S druge strane, analiza faktora koji predviđaju promenu RetTSQ skora je pokazala da nijedna varijabla nije predviđala smanjenje promene ukupnog rezultata RetTSQ tj. ni jedna varijabla nije dala statističku značajnost nivoa  $< 0,05$  (Tabela 15), te iz tog razloga, nije rađena multivarijantna logistička regresija.

**Tabela 15. Univarijantna logistička regresija demografskih i kliničkih karakteristika sa smanjenjem skorova nakon panretinalne fotokoagulacije kao zavisnom varijablom**

| Varijable                                       | Univarijantna    |              |
|---|------------------|--------------|
|   | OR (95% CI)      | P – vrednost |
| <b>RetTSQ</b>                                   |                  |              |
| Godine života                                   | 0,98 (0,95-1,01) | 0,28         |
| Pol (M/Ž)                                       | 0,97 (0,39-2,41) | 0,94         |
| Bracni status (U braku/ostali)                  | 1,16 (0,50-2,72) | 0,73         |
| Stručna sprema<br>(osnovna/srednja/viša/visoka) | 0,92 (0,54-1,56) | 0,76         |
| Pušenje (Da/ Ne)                                | 0,83 (0,37-1,86) | 0,65         |
| Mesto stanovanje (Selo, grad)                   | 1,06 (0,45-2,50) | 0,89         |
| Fizicka aktivnost (Da/ Ne)                      | 0,59 (0,26-1,33) | 0,20         |
| Tip DM (Tip I/Tip II)                           | 0,50 (0,58-1,60) | 0,24         |
| Vrednost HgA1C                                  | 0,91 (0,72-1,15) | 0,42         |
| Hipertenzija (Da/Ne)                            | 0,31 (0,09-1,04) | 0,06         |
| Hiperlipoproteinemija (Da/ Ne)                  | 2,27 (0,99-5,18) | 0,05         |
| Polineuropatija (Da/ Ne)                        | 1,54 (0,68-3,53) | 0,30         |
| Nefropatija (Da/ Ne)                            | 1,55 (0,64-3,72) | 0,33         |
| Istorija KV incidenata (Da/ Ne)                 | 0,99 (0,40-2,50) | 0,99         |
| VO pre bolje oko                                | 1,52 (0,40-5,69) | 0,54         |
| VO pre lošije oko                               | 0,83 (0,27-2,51) | 0,74         |
| VO posle bolje oko                              | 1,86 (0,49-7,12) | 0,37         |
| VO posle lošije oko                             | 0,73 (0,22-2,42) | 0,61         |
| Postojanje DME na boljem oku (Da/ Ne)           | 0,54 (0,23-1,20) | 0,12         |
| Postojanje DME na lošijem oku (Da/ Ne)          | 0,79 (0,34-1,83) | 0,59         |
| Broj laser pečata                               | 0,99 (0,98-1,00) | 0,38         |



## 5. DISKUSIJA

Prvi cilj istraživanja je bio da se izvrši evaluacija pouzdanosti i validnosti upitnika RetTSQ u srpskoj populaciji među pacijentima sa različitim stepenom DR. Prema našim saznanjima, ovo istraživanje je prva studija koja je merila psihometrijske osobine bilo kog instrumenta za lečenje dijabetične retinopatije u Srbiji, a i osim validacije originalne engleske verzije upitnika, nije pronađen prethodni rad validacije ovog upitnika u drugim jezičkim verzijama. Ova studija je pokazala da srpska verzija upitnika RetTSQ ima izuzetna psihometrijska svojstva. Takođe je važno naglasiti da je ovaj upitnik prihvatljiv za naše pacijente obolele od dijabetesa jer se nijedno pitanje nije pokazalo kao neprijatno, nerazumljivo, zastrašujuće. Nije bilo značajnih promena u opisu ajtema tokom procesa prevođenja i validacije. Pouzdanost srpske verzije RetTSQ je testirana pomoću unutrašnje konzistentnosti i ajtem-skala korelacije. Zadovoljavajući nivo Cronbach alfa vrednosti od 0.829 za ukupni rezultat RetTSQ pokazao je adekvatnost unutrašnje konzistentnosti skale i odgovara vrednostima originalne engleske verzije upitnika (0,90) (Brose i sar, 2009). Svi korigovani koeficijenti korelacije ajtema sa totalnim skorom su bili veći od 0,30 što je pokazalo da je svaki ajtem povezan sa ukupnom skalom. Visoka test-retest reproducibilnost RetTSQ upitnika je važna karakteristika za upotrebu upitnika u studijama koje podrazumevaju praćenje i ponovna testiranja pacijenata (Kovač i sar, 2015). Koeficijent korelacije veći od 0,80 za dva testiranja iste skale sa razmakom od jedne do dve nedelje, ukazuje na adekvatnu stabilnost.

Analiza glavnih komponenti „Principal component analysis“ srpske verzije RetTSQ upitnika je proizvela dve čiste konstrukcije ukupne varijanse od 51,41%. Ovaj rezultat je sličan originalnom upitniku koji je objasnio 56,5% ukupne varijanse (Brose i sar, 2009). Osam ajtema je odgovaralo pozitivnim aspektima (ajtemi 1, 2, 8, 9, 10, 11, 12 i 13), dok je pet ajtema odgovaralo negativnim aspektima (ajtemi 3, 4, 5, 6 i 7). Jedini ajtem u našoj studiji koji je pripisan različitom faktoru u poređenju sa originalnim modelom je bio ajtem 10 (“vreme utrošeno na tretman”) koji se učitao u pozitivni aspekt. Mi smo ponovo proverili izveštaje, prevode, prodiskutovali ih međusobom i oni su se pokazali adekvatnim, odnosno da se ajtem 10 dobro razumeo među ispitanicima. Ova razlika bi mogla da se objasni time što su mnogi ispitanici/pacijenti u Srbiji verovatno navikli na produženo vreme čekanja na svoj termin, te ovu stavku nisu uzeli/shvatili kao negativnu. Drugi mogući razlog mogao bi biti taj što pacijenti sa dijabetesom daju prednost zakazanom terminu zbog straha od gubitka vida u odnosu na dužinu čekanja.

Konfirmatorna faktorska analiza (KFA) je potom sprovedena u cilju da se proveru kako se uklapa faktorska struktura dobijena analizom glavnih komponenti. Konfirmatorna faktorska analiza originalnog RetTSQ upitnika sa 13 ajtema je pokazala suboptimalno uklapanje modela kada se analiza zasnivala na modelu iz originalne studije, ali i kada se zasnivala na alternativnom modelu sa 12 ajtema (izbacivanjem ajtema 10), gde su se indeksi KFA poboljšali iako ni tada nisu dali

zadovoljavajući model. Jedno od objašnjenja za ovo može biti mala veličina uzorka koja je čest problem prilikom prikupljanja podataka iz upitnika, ali i zbog posebnosti samog uzorka.

Prilikom analize pouzdanosti subskala, Cronbach's Alpha koeficijent u slučaju brisanja određenih ajtema se povećava za negativnu subskalu ukoliko se izostavi ajtem 10 što je i u skladu sa činjenicom da u našem uzorku, ajtem 10 više odgovara pozitivnoj subskali. Ako stavka (ajtem) ne radi kako treba, postoji mogućnost da se taj ajtem ukloni iz subskale, a da se istovremeno zadrži u celoj skali. To bi značilo da se i pozitivna subskala i ukupna skala skoruju na potpuno isti način kao u prethodnim jezičkim verzijama, dok bi se negativna subskala drugačije bodovala, sa jednim ajtemom manje. Iako su se većina upitnika o zadovoljstvu lečenja za mnoga druga stanja pokazala snažnim tokom testa vremena i prilikom razvoja novih tretmana, postoje upitnici koji nemaju više iste subskale kao one koje su bile identifikovane prilikom razvoja originalnog modela (Romaine J i sar, 2016), verovatno kao rezultat promene u dostupnim opcijama lečenja ali i uspeha tih tretmana prilikom lečenja.

Pregledom literature, pretpostavlja se da veće smanjenje vidne oštine, uznapredovali stadijum DR, lečenje laserskim tretmanom, posebno panretinalnom fotokoagulacijom, ima slabije RetTSQ rezultate u poređenju sa odgovarajućim kontrolama (Brose i sar, 2009). Kada su se stadijumi DR razlikovali na dva oka, onda se stadijum boljeg oka uzimao za kategorizaciju. Validnost izdvojenih prediktora u studiji je pokazala da prisustvo PDR i prethodno rađeni laserski tretman su negativno uticali na zadovoljstvo lečenjem. Ovaj rezultat je u skladu sa rezultatima Brose i sar koji su prikazali da je negativno iskustvo jače povezano sa uznapredovalim oblikom DR i invazivnijom terapijskom procedurom. Ozmen i sar. su takođe istakli da je prisustvo bilo koje dijabetične komplikacije, kao i invazivnija terapija negativno utiču na zadovoljstvo lečenjem (Ozmen i sar, 2010). S druge strane, pojedini autori nisu našli vezu između zadovoljstva lečenjem i stadijuma DR, dok su pronašli razliku u određenim prediktorima kao što su ozbiljnost makularnog edema (Alcubierre i sar 2014). Mi smo takođe očekivali značajnu povezanost rezultata RetTSQ i prisustvo DME. Međutim, u ovoj studiji, iako su pacijenti sa DME skorovali svoje zadovoljstvo lečenjem lošije u poređenju sa pacijentima bez njega, razlika nije dostigla statističku značajnost ( $p=0,060$ ). Pregled literature uglavnom ukazuje na niže zadovoljstvo lečenjem kod pacijenata sa makularnim edemom, dok Brose i sar. ukazuju da njihove rezultate ipak treba uzeti sa rezervom zbog male veličine uzorka (Brose i sar, 2009, Alcubierre i sar 2014).

Analiza jedne varijable je pokazala da godine života nisu uticale na RetTSQ rezultate. Ovi rezultati su u skladu sa nalazima Brose i sar., iako bi se moglo očekivati da ljudi kako stare imaju više zdravstvenih problema i niža očekivanja od tretmana, pa je verovatnije da će biti zadovoljniji lečenjem (McMillan i sar, 2006). Takođe, nije bilo rodne razlike u RetTSQ rezultatima, što se razlikuje od rezultata Brose i sar, koji su pokazali da su muškarci zadovoljniji sa negativnim

aspektima lečenja u odnosu na žene (Brose i sar, 2009). Pregled literature takođe ukazuje na lošije zadovoljstvo lečenjem među ženama u poređenju sa muškarcima (Nicolucci i sar, 2009, Wredling i sar, 1995). Oni koji žive u gradu su pokazali veće zadovoljstvo lečenjem u odnosu na one koji žive na selu. Ovi rezultati se mogu objasniti manjom pristupačnošću specijalističke nege među seoskim stanovništvom u poređenju sa gradskim.

Kao indikator dobre konvergentne validnosti, ukupni skor RetTSQ se očekuje da značajno korelira sa NEI VFQ subskalama pošto DR predstavlja hronično stanje sa širokim spektrom okularne nelagodnosti i invaliditeta vezanog za vid. U ovoj studiji, ukupni RetTSQ skor značajno korelira sa umerenim koeficijentom sa skoro svim NEI VFQ subskalama. Ove korelacije između ukupnog RetTSQ skora i skoro svih NEI VFQ domena potvrđuju dobru konkurentnu validnost.

Ipak, u cilju donošenja definitivnog zaključka, na određena ograničenja treba obratiti pažnju. Pre svega, kod studija preseka vezu između dve varijable treba pažljivo tumačiti imajući u vidu da ovaj tip studije ne uključuje dimenziju vremena i samim tim ne može se podržati zaključivanje uzročno-posledičnih veza. S druge strane, prilikom tumačenja rezultata treba uzeti u obzir i veličinu studijskog uzorka. Iako je broj učesnika bio zadovoljavajući što se tiče minimalno potrebnog uzorka, ovaj uzorak verovatno nema dovoljnu statističku moć da identifikuje neke razlike kao statistički značajne. Svakako u budućim studijama je neophodno postići veći uzorak kako bi se dobio pouzdaniji rezultat psihometrijskih testova. Treće, nismo procenili da li je metod sprovođenja upitnika uticao na konačne rezultate (samostalno popunjavanje nasuprot lice-u-lice intervjua). Iako su potrebna dodatna istraživanja kako bi se rešili ovi potencijalni problemi, upitnik RetTSQ je spreman da se koristi u Srbiji u kliničkim istraživanjima zadovoljstva lečenja za pacijente sa DR. Rezultati ove studije su pokazali da je prevedena srpska verzija upitnika RetTSQ pokazala odgovarajuće psihometrijske karakteristike te da je ovaj upitnik validan i pouzdan instrument. Naši pacijenti su ga dobro razumeli te on ima potencijal da se koristi u svakodnevnom kliničkom radu kao instrument za procenu zadovoljstva lečenjem pacijenata sa dijabetičnom retinopatijom sa ili bez edema makule.

Drugi deo naše studije se odnosio na procenu zadovoljstva lečenja i kvaliteta života kod pacijenata sa proliferativnom dijabetičnom retinopatijom pre i posle panretinalne fotokoagulacije. Naši rezultati su pokazali da kompozitni skor NEI VFQ-25 za ceo uzorak pre i nakon PRP pokazuje statistički značajan efekat na VR-QOL pacijenata. U kvalitativnoj proceni naših rezultata, primećeno je da laserska fotokoagulacija rezultira pogoršanjem rezultata dva domena „opšti vid” i „zavisnost”, dok ostali aspekti vidne funkcije pregledani uz pomoć NEI VFQ-25 upitnika nisu postigli statistički značaj da bi imali uticaj na VR-QOL. Naši rezultati se razlikuju od rezultata Tsilibarisa i saradnika koji su ustanovili da lečenje PRP nema značajan efekat na rezultate NEI VFQ-25, gde su srednje vrednosti ukupnog skora i subskala ostali nepromenjeni pre i nakon laserske intervencije (Tsilibaris i sar,

2013). Ipak, prilikom tumačenja ovih rezultata trebalo bi uzeti u obzir da je u našoj studiji došlo do statistički značajnog pada najbolje korigovane vidne oštine nakon laserskog tretmana, dok Tsilibaris u svojoj studiji otkriva mali, ali ne i statistički značajan pad vidne oštine. Uzimajući u obzir pogoršanje vidne oštine u našem uzorku, razlike koje su pronađene između ovih studija nisu iznenađujuće. Takođe, veličinu uzorka studije definitivno treba uzeti u obzir prilikom tumačenja rezultata pošto mali uzorci u nekim studijama mogu da dovedu do nedostatka snage studije da prikaže neke razlike kao statistički značajne. Poznato je da nakon PRP može da dođe do smanjenja centralnog i perifernog vida, što je i potvrđeno našom studijom u smislu smanjenja najbolje korigovane vidne oštine i smanjenja MS i PSD parametara nakon terapijske procedure. Ipak, naša studija nije pokazala da postoji značajna promena u NEI VFQ-25 domenima „aktivnost na blizinu”, „aktivnost na daljinu” i „periferni vid” sa odgovarajućim razlikama u skorovima upitnika pre i nakon lečenja, što ukazuje da neki simptomi ne mogu biti objašnjeni vidnim deficitima mereni psihometrijskim testovima. Woodcock i saradnici su takođe ustanovili da pacijenti sa DR ukazuju da gubitak vida utiče na višestruka područja blagostanja, kao što su nezavisnot, pokretljivost i samobriga. Takođe ukazuju da ovaj uticaj nije vezan samo za oštećenje vida već predstavlja i emocionalnu reakciju na dijagnozu i/ili tretman, zabrinutost za budućnost ali i savet koji se tiče ograničenja fizičkih aktivnosti (Woodcock i sar, 2004).

Što se tiče ukupnog RetTSQ skora, naša studija nije pokazala značajne razlike u zadovoljstvu lečenjem pre i nakon PRP. S druge strane, pregledom literature, pojedini autori dobijaju značajno niže RetTSQ skorove kod pacijenata koji su primili laserski tretman u poređenju sa svojim kontrolama, i to bez obzira na vrstu izvedenog laserskog tretmana – PRP, fokalni ili kombinacija ta dva (Brose i sar, 2009, Karadžić i sar, 2020) iako razlike u skorovima između onih koji su primili PRP u poređenju sa onima koji su primili fokalni laser, nisu dostigle statističku značajnost.

Analizom podskala RetTSQ upitnika na našem uzorku, uočili smo signifikantne promene pre i posle PRP u pet od 13 domena i to: „Ukupno zadovoljstvo lečenjem”, „Bol tokom tretmana”, „Neprijatnost tokom tretmana”, „Uticaj na tretman” i „Informacije o tretmanu”. Ramu je sa svojim saradnicima došao do zaključka da je zadovoljstvo dijabetičnih pacijenata tretmanom povezano sa njihovom krajnjom vidnom oštrinom, dok početna VO i debljina makule nisu uticale na RetTSQ skorove (Ramu i sar, 2017). S obzirom na smanjenje VO u našoj studiji nakon lasera, značajna promena skora u domenu „Ukupno zadovoljstvo lečenjem” nije iznenađujuće.

Prilikom tumačenja PRO rezultata, trebalo bi obratiti pažnju na razliku između statistički značajnih i klinički značajnih rezultata. Bez obzira na to da li se može utvrditi statistički značajna razlika ili ne, klinički značajna promena može se definisati u različitim tačkama (Ramu i sar, 2017). Ranije je objavljeno da je NEI VFQ-25 osetljiva mera funkcije povezana sa vidom i da promena od 4 do 6 bodova, predstavlja klinički značajnu promenu (Suñer i sar, 2009). Što se tiče rezultata RetTSQ, treba

uzeti u obzir da klinički signifikantna promena ne može da se proceni sa tačnošću jer za ovaj upitnik trenutno ne postoji prag (Ramu i sar, 2017).

Mnogi pacijenti panretinalnu fotokoagulaciju doživljavaju kao bolnu i neprijatnu proceduru, a to može da dovede da znatan broj pacijenata ostaje sa nezavršenim i nedovoljnim lečenjem i samim tim pod većim rizikom od razvoja slepila (Lucena i sar, 2013). Takođe, širenje zenica pre laserskog tretmana može da dovede do zamagljenog vida i nekoliko sati nakon tretmana. Kapi za oči koje se koriste nakon postupka (nesteroidni antiinflamatorni lekovi) mogu da dovedu do vidnih simptoma kod pacijenata sa dijabetesom u smislu pečenja i drugih neprijatnosti oka. Sve ovo može da utiče na zadovoljstvo lečenjem ali i na saradnju naših pacijenata koji su podvrgnuti ovoj terapijskoj proceduri. Naša studija je i pokazala da su skorovi za RetTSQ domene „Bol tokom tretmana” i „Neprijatnost tokom tretmana” značajno smanjeni nakon PRP, odnosno da pacijenti panretinalnu fotokoagulaciju doživljavaju kao bolnu i neprijatnu proceduru.

Rezultati naše studije su sugerisali da dijabetični pacijenti smatraju da su dobili oskudne informacije o svom tretmanu od strane zdravstvenih radnika, što je pokazala statistički značajna promena RetTSQ skora za domen „Informacije o tretmanu” pre i nakon PRP tretmana, odnosno pacijenti su pokazali niži stepen zadovoljstva nakon laserske procedure za ovaj domen. S obzirom na to da bi plan lečenja trebalo da bude individualizovan i da predstavlja dogovor između pacijenta i porodice sa jedne strane i lekara sa druge strane, naši rezultati ukazuju na širi problem svesti među zdravstvenim radnicima o važnosti pružanja informacija pacijentima o njihovom lečenju. Naše istraživanje je takođe pokazalo da pacijenti sa DR osećaju da nisu dovoljno uključeni u odlučivanje o svom lečenju jer su pokazali niži stepen zadovoljstva i u odnosu na domen „Uticaj nad tretmanom”. Implementacija plana lečenja zahteva da i pacijent i lekari razumeju i dogovore sve aspekte lečenja i da su ciljevi i plan lečenja razumni.

Naši pacijenti su primili prosečan broj laserskih pečata koji se kretao do 1286 do 2980 po tretiranom (studijskom) oku. Ozbiljnost tretmana koja se merila srednjim brojem laserskih pečata postavljenim tokom svake sesije je korelirao sa promenom kompozitnog skora NEI VFQ-25 nakon PRP. Varijabla broj pečata ima odnos šansi  $OR=0,997$  što pokazuje da ispitanici sa svakim pečatom više imaju za 0,3% manji rizik za smanjenje kompozitnog skora, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu. Naši rezultati se ne slažu sa rezultatima Tsilimbarisa (Tsilimbaris i sar, 2013) koji je istakao da u rasponu tretmana koji su dobili njihovi pacijenti ne postoji značajna veza intenziteta tretmana na promenu kvaliteta života vezanog za vid merenim upitnikom NEI VFQ-25. Ova razlika bi mogla da se objasni kraćim vremenom praćenja njihove studije (od 1 meseca) gde još nije došlo do smanjenja vida posle PRP jer su otkrili mali, ali ne i statistički značajan gubitak vidne oštine pacijenata.

S druge strane, varijabla nefropatija ima odnos šansi  $OR=3,823$ . To pokazuje da ispitanici sa nefropatijom imaju skoro 4 puta veću šansu za smanjenje kompozitnog skora, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu. Postoje studije koje su pokazale da što pacijenti duže boluju od DM, veća je verovatnoća da će dobiti dijagnozu nefropatije od svojih lekara, što dovodi do njihovog emocionalnog opterećenja. Takođe se čini da je povezanost nefropatije sa opterećenjem lečenja slabije merena alatima koji procenjuju mentalna, fizička i društvena opterećenja u svakodnevnom životu. To sve sugeriše da nefropatija može da poveća teret bolesti koji utiče na VR-QOL (Tönnies i sar, 2019).

Snaga ove studije je njen prospektivni dizajn i sistemska procena i pregled učesnika čije su medicinske i funkcionalne karakteristike zabeležene uz pomoć validnih instrumenata. Subjektivna percepcija vidne funkcije pacijenata je procenjena uz pomoć NEI VFQ-25 upitnika, instrumenta koj je testiran i koji se pokazao pouzdanim i korisnim za međugrupno upoređivanje kvaliteta života povezanog sa vidom. Sa druge strane, ne postoje uporedivi podaci iz drugih istraživanja za upitnik RetTSQ kod pacijenata sa PDR kod kojih je radjena PRP. Činjenica da je RetTSQ korišćen u samo jednoj studiji (Ramu i sar, 2017) i da nije strogo testiran u više istraživanja predstavlja jedno od ograničenja trenutne studije. Potrebno je dalje testiranje upitnika RetTSQ za merenje zadovoljstva lečenjem pacijenata sa DR različitim terapijskim opcijama. Ostali nedostaci ove studije jesu nedostatak kontrolne grupe, relativno mali broj ispitanika i kratak vremenski period praćenja. Ipak sistem „pre i posle“ korišćen u ovoj studiji podrazumeva da je svaka osoba praktično sama sebi kontrola čime se smanjuju inter-individualne razlike koje mogu biti konfauding faktori u slučaju postojanja odvojene kontrolne grupe. Iako je broj učesnika bio zadovoljavajući u pogledu minimalne potrebne veličine uzorka, ovaj uzorak verovatno nema dovoljnu statističku snagu da identifikuje neke razlike kao statistički značajne u ovoj analizi. Treba naglasiti da se naša studija nastavlja i biće u budućnosti dostupni podaci sa većim brojem pacijenata i dužim vremenom praćenja. U budućim studijama bilo bi interesantno uporediti zadovoljstvo lečenjem različito tretiranih grupa pacijenata i istražiti iskustva i sklonosti npr nakon laserskog tretmana i antiVEGF injekcija.

U zaključku, upotreba upitnika o kvalitetu života i zadovoljstvu lečenjem zajedno sa kliničkim pregledom daje sveobuhvatniji pregled svakodnevnog blagostanja pojedinca nakon panretinalne fotokoagulacije. Iako PRP i dalje predstavlja primarnu terapijsku opciju za proliferativni oblik dijabetične retinopatije, rezultati ove studije su pokazali da laserski tretman dovodi do pogoršanja određenih aspekata funkcionalnog statusa, kvaliteta života vezanog za vid i zadovoljstva lečenjem kod tretiranih pacijenata. Lekari moraju informisati pacijente o mogućim opcijama lečenja i više ih uključiti u odlučivanje o terapijskoj metodi. Upotrebom PRO upitnika možemo dobiti dodatne informacije o socijalnom i emocionalnom uticaju PDR i PRP a koje nisu vezane za psihofizičke procene. Mogli bi se identifikovati pacijenti koji bi mogli imati koristi od dodatne emocionalne

podrške i potencijalno terapije. Svakako, lečenje mentalnih i socijalnih oštećenja može poboljšati njihovo svakodnevno funkcionisanje nezavisno od vidnog deficita. Naš rad nudi dodatnu podršku poznatoj ulozi PRP kao primarne terapijske opcije za PDR. Svakako studije sa većim brojem pacijenata i sa drugim terapijskim opcijama će biti potrebne da potvrde ove naše rezultate. Panretinalna fotokoagulacija nije se pokazala kao štetna za socijalno funkcionisanje bolesnika sa PRP iako dovodi do već ranije poznatog smanjenja vidne oštine i vidnog polja, potvrđene i u ovoj studiji. U skladu sa benefitima pravovremene PRP potrebno je osigurati lakši pristup oftalmološkom pregledu pacijenata sa DR sa ciljem pravovremenog otkrivanja DR i započinjanja lečenja ovih pacijenata.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Rezultati ove studije pokazuju da je prema tradicionalnim psihometrijskim metodama, Srpska verzija RetTSQ upitnika, validan i pouzdan instrument za procenu zadovoljstva lečenjem pacijenata sa dijabetičnom retinopatijom u našoj populaciji
2. Jedini ajtem u našoj studiji koji je pripisan različitom faktoru u odnosu na originalni model je bio ajtem 10 “vreme utrošeno na tretman”, koji se očitao u pozitivnom aspektu dok je u originalnom modelu pripadao negativnom aspektu.
3. Konfirmatorna faktorska analiza originalnog RetTSQ upitnika sa 13 ajtema je pokazala suboptimalno uklapanje modela kada se analiza zasnivala na modelu iz originalne studije, ali i kada se zasnivala na alternativnom modelu sa 12 ajtema (izbacivanjem ajtema 10), gde su se indeksi KFA poboljšali iako ni tada nisu dali zadovoljavajući model. Ako stavka (ajtem) ne radi kako treba, postoji mogućnost da se taj ajtem ukloni iz subskale, a da se istovremeno zadrži u celoj skali. To bi značilo da se i pozitivna subskala i ukupna skala skoruju na potpuno isti način kao u prethodnim jezičkim verzijama, dok bi se negativna subskala drugačije bodovala, sa jednim ajtemom manje.
4. Naši rezultati su pokazali da panretinalna fotokoagulacija negativno utiče na kvalitet života povezanog sa vidom delujući na određene aspekte svakodnevnog funkcionisanja i to na „opšti vid” i „zavisnost”, dok ostali aspekti vidne funkcije mereni upitnikom NEI VFQ-25 nisu imali uticaj na kvalitet života povezanog sa vidom nakon laserskog tretmana
5. Naša studija nije pokazala da panretinalna laser fotokoagulacija utiče na zadovoljstvo lečenjem kod pacijenata sa proliferativni oblikom dijabetične retinopatije. Ipak, analizom podskala RetTSQ upitnika na našem uzorku smo uočili signifikantne promene pre i posle laserske intervencije u domenima vezanim za „ukupno zadovoljstvo lečenjem”, „bol tokom tretmana”, „neprijatnost tokom tretmana”, „uticaj na tretman” i „informacije koje pacijenti dobijaju o tretmanu”.
6. Upotreba upitnika o kvalitetu života i zadovoljstvu lečenjem zajedno sa kliničkim pregledom daje sveobuhvatniji pregled svakodnevnog blagostanja pojedinca nakon panretinalne fotokoagulacije. Iako PRP i dalje predstavlja primarnu terapijsku opciju za proliferativni oblik dijabetične retinopatije, rezultati ove studije su pokazali da laserski tretman dovodi do pogoršanja određenih aspekata funkcionalnog statusa, kvaliteta života vezanog za vid i zadovoljstva lečenjem kod tretiranih pacijenata. Lekari moraju informisati pacijente o mogućim opcijama lečenja i više ih uključiti u odlučivanje o terapijskoj metodi.
7. Upotrebom PRO upitnika možemo dobiti dodatne informacije o socijalnom i emocionalnom uticaju PDR i PRP, a koje nisu vezane za psihofizičke procene. Mogu se identifikovati



pacijenti koji bi mogli imati koristi od dodatne emocionalne podrške i potencijalno terapije. Svakako, lečenje mentalnih i socijalnih oštećenja može poboljšati njihovo svakodnevno funkcionisanje nezavisno od vidnog deficita.

8. Naš rad nudi dodatnu podršku poznatoj ulozi PRP kao primarne terapijske opcije za PDR. Svakako studije sa većim brojem pacijenata i sa drugim terapijskim opcijama će biti potrebne da potvrde ove naše rezultate. Panretinalna fotokoagulacija nije se pokazala kao štetna za socijalno funkcionisanje bolesnika sa PDR iako dovodi do već ranije poznatog smanjenja vidne oštine i suženja vidnog polja, potvrđenih i u ovoj studiji. U skladu sa benefitima pravovremene PRP potrebno je osigurati lakši pristup oftalmološkom pregledu pacijenata sa DR sa ciljem pravovremenog otkrivanja DR i započinjanja lečenja ovih pacijenata.

## 7. LITERATURA

1. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331(22):1480–7.
2. Al-Mujaini A, Wali UK, Azeem S. Optical coherence tomography: clinical applications in medical practice. *Oman Med J*. 2013;28(2):86–91. doi:10.5001/omj.2013.24
3. Alcubierre N, Rubinat E, Traveset A, Martinez-Alonso M, Hernandez M, Jurjo C, et al. prospective cross-sectional study on quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients with retinopathy without other major late diabetic complications. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Aug 20;12:131. doi: 10.1186/s12955-014-0131-2
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 1(Suppl 1):S62–S67. doi:10.2337/dc09-S062
5. Angeles-Han ST, Griffin KW, Harrison MJ, Lehman TJ, Leong T, Robb RR. et al. Development of a vision-related quality of life instrument for children ages 8-18 years for use in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Arthritis care & research*, 2011: 63(9), 1254–1261. doi:10.1002/acr.20524
6. Armstrong C, Joint National Committee. JNC8 guidelines for the management of hypertension in adults. *Am Fam Physician*. 2014 Oct 1; 90(7):503-4.
7. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology*. 2007;114: 855e859.
8. Barbosa CD, Balp MM, Kulich K, Germain N, Rofail . A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6():39-48.
9. Basic and clinical science course (BCSC) Section 12: Retina and vitreous. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2018-2019:78
10. Berrocal MH, Acaba LA, Acaba A. Surgery for Diabetic Eye Complications. *Curr Diab Rep*. 2016 Oct; 16(10):99.
11. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32
12. Bhende M, Shetty S, Parthasarathy MK, Ramya S. Optical coherence tomography: A guide to interpretation of common macular diseases [published correction appears in *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(3):485]. *Indian J Ophthalmol*. 2018; 66(1):20–35. doi:10.4103/ijo.IJO\_902\_17

13. Blumenkranz M.S., Yellachich D., Andersen D.E., Wiltberger M.W., Mordaunt D., Marcellino G.R., Palanker D. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina*. 2006;26:370–376. doi: 10.1097/00006982-200603000-00024.
14. Bottomley A, Jones D, Claassens L. (2009) Patient-reported outcomes: assessment and current perspectives of the guidelines of the Food and Drug Administration and the reflection paper of the European Medicines Agency. *Eur J Cancer*, 45:347-53
15. Bradley C, Lewis KS. Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. *Diabet Med*. 1990;7 (5): 445-51.
16. Brenner MH, Curbow B, Javitt JC, et al. (1993) Vision change and quality of life in the elderly. Response to cataract surgery and treatment of other chronic ocular conditions. *Archives of Ophthalmology*, 111:680–685 G
17. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology*. 1986 Jul; 93(7):989-97.
18. Brose LS, Bradley C. Psychometric development of the Retinopathy Treatment Satisfaction Questionnaire (RetTSQ) *Psychology, Health & Medicine* Vol. 14, No. 6, December 2009, 740–754
19. Brown GC. (1999) Vision and quality of life. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 97:473-511 G
20. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP, Di Bernardo C, Bressler NM. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherent tomography. *Arch Ophthalmol* 2004;122:330-5.
21. Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, Bressler SB, Scott IU Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 649-655, 655. e1-e6
22. Browning DJ. *Diabetic retinopathy, Evidence-based Menagement*. Springer Science Bussines Media LLC 2010, New York, USA, ISBN 978-0-387-85899-9
23. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988;318:1315–21.
24. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AE, Al-Shabrawey M, Platt DH, Caldwell RW. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:442-5
25. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 1996; 80:435-9
26. Cella DF, Bonomi AE. (1995) Measuring quality of life: 1995 update. *Oncology*, 9(11Suppl):47-60

27. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes Data and Trends. Available at: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/newDataTrends.htm> Accessed April 18, 2008
28. Clancy CM, Eisenberg JM. (1998) Outcomes research: Measuring the end results of health care. *Science*, 282:245-246 Trt
29. Colton T. *Statistics in medicine*. 1st ed. Boston: Little, Brown; 1974
30. Cunha-Vaz JG, Travassos A. Breakdown of the blood retinal barriers and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984;28:485-92.
31. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressier NM, D'Amico DJ, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112(10):1747-57.
32. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes*. 1986 May; 35(5):530-45.
33. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, "Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema," *Ophthalmology*, 2011, vol. 118, no. 4, pp. 609–614
34. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol*. 1976 Apr; 81(4):383-96.
35. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network., Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015 Mar 26; 372(13):1193-203.
36. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (Writing Committee), Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, Antoszyk AN, Baker CW, Berger BB, Bressler NM, Browning D, Elman MJ, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Marcus DM, Melia M, Stockdale CR, Sun JK, Beck RW. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Nov 24; 314(20):2137-2146.
37. Distefano L.N., Garcia-Arumi J., Martinez-Castillo V., Boixadera A. Combination of anti-VEGF and laser photocoagulation for diabetic macular edema: A review. *J. Ophthalmol*. 2017;2017:2407037. doi: 10.1155/2017/2407037.
38. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research roup. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796–1806. doi: 10.1001/archopht.1985.01050120030015.

39. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report Number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766–785
40. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy ETDRS report number 12. *Ophthalmology*. 1991 May; 98(5 Suppl):823-33
41. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline ETDRS report number 19. *Arch Ophthalmol*. 1995 Sep; 113(9):1144-55.
42. Fercher AF. Optical coherence tomography - development, principles, applications. *Z Med Phys*. 2010; 20(4):251-76.
43. Fong DS, Girach A, Boney A: Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina* 2007, 27(7):816–824. 10.1097/IAE.0b013e318042d32c
44. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28:1769–1778.
45. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl 2):S253-62
46. Garrido LE, Abad FJ, Ponsoda V. Are fit indices really fit to estimate the number of factors with categorical variables? Some cautionary findings via Monte Carlo simulation. *Psychol Methods*. 2016 Mar;21(1):93-111. doi: 10.1037/met0000064. Epub 2015 Dec 14.
47. Gledović Z, Janković S, Jarebinski M, Marković-Denić Lj, Pekmezović T, Šipetić-Grujičić S. i sar, *Epidemiologija. SPRINT*, Beograd, 2.izdanje, 2009. Str 220 ISBN 978-86-7117-254-7
48. Gonzalez ME, Gonzalez C, Stern MP, Arredondo B, Martinez S. Mexico City diabetes study retinopathy group: Concordance in diagnosis of diabetic retinopathy by fundus photography between retina specialis and a standardized reading center. *Arch Med Res* 1995;26:127-31.
49. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV; Comparison of Retinal Thickness in Normal Eyes Using Stratus and Spectralis Optical Coherence Tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2010;51(5):2644-2647. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4774>.
50. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Feb;103(2):137-49. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.002. Epub 2013 Dec 1.

51. Hariprasad SM, Mieler WF, Grassi M, Green JL, Jager RD: Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2008, 92(1):89–92. 10.1136/bjo.2007.122416
52. Harris R, Leininger L. Preventive care in rural primary care practice. *Cancer*. 1993;72(3 suppl):1113–1118. [PubMed] [Google Scholar]
53. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1019-29.
54. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, Boyer DS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Holz FG. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016 Nov; 123(11):2376-2385.
55. Hermes V. The use of ultrasound in the evaluation of diabetic vitreoretinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 1984;24:125-141
56. Hirai FE, Tielsch JM, Klein BE, Klein R. Ten-year change in vision-related quality of life in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118:353–358
57. Horii T, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Uji A, Arakawa N, Muraoka Y, Yoshimura N. Relationship between fluorescein pooling and optical coherence tomographic reflectivity of cystoid spaces in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012 May; 119(5):1047-55.
58. Hu, L.-t., Bentler, P. M. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling*, 6(1), 1999; 1–55. <https://doi.org/10.1080/10705519909540118>
59. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22; 254(5035):1178-81.
60. Hwang TS, Jia Y, Gao SS, Bailey ST, Lauer AK, Flaxel CJ et al. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina*. 2015;35 (11):2371-76. doi: 10.1097/IAE.0000000000000716. PMID: 26308529; PMCID: PMC4623938.
61. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije 2013. godina. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut"; 2014.
62. Jain A, Varshney N, Smith C. The evolving treatment options for diabetic macular edema. *Int J Inflam*. 2013;2013:689276. doi:10.1155/2013/689276

63. Kanski J. *Klinička oftalmologija*, peto izdanje, 2004, ISBN 86-7478-005-0, Data status, 2004, Beograd
64. Karadžić J, Stojković M, Risimić D, Božić M, Slijepčević N, Polovina S, Grgurević A. Cross-cultural validation of the Retinopathy Treatment Satisfaction Questionnaire status version (RetTSQs) in Serbian community: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2020;0:e031236. doi:10.1136/bmjopen-2019-031236
65. Khadka J, McAlinden C, Pesudovs K. (2012) Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53:1276
66. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006 Sep; 142(3):405-12.
67. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(5):643–648. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x
68. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–1431.
69. Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy 11. The incidence of macular edem. *Ophthalmology* 1989;96(10):1501-10.
70. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruick-Shanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy 17. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105(10):1801-15.
71. Klein R, Moss SE, Klein BE, Gutierrez P, Mangione CM. The NEI-VFQ-25 in people with long-term type 1 diabetes mellitus: The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:733–40
72. Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better?: a long-term epidemiological perspective. *Diabetes*. 2010 Aug; 59(8):1853-60.
73. Koleva-Georgieva, Desislava N. Conference Proceedings. Optical Coherence Tomography Findings in Diabetic Macular Edema, 2012
74. Kovač B, Vukosavljevic M, Djokic Kovac J, Resan M, Trajkovic G, Jankovic J, et al. Validation and cross-cultural adaptation of The National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) in Serbian patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Sep 15;13:142. doi: 10.1186/s12955-015-0330-5.

75. Kumar A, Sinha S, Azad R, Sharma YR, Vohra R. Comparative evaluation of vitrectomy and dye-enhanced ILM peel with grid laser in diffuse diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:360-8.
76. Landis JR, Koch GG. (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159–174
77. Lattanzio R, Cicinelli MV, Bandello F. (2017) Intravitreal Steroids in Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol*. 60():78-90.
78. Lucena CR, Ramos Filho JA, Messias AM, Silva JA, Almeida FP, Scott IU, et al. (2013) Panretinal photocoagulation versus intravitreal injection retreatment pain in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Arq Bras Oftalmol*. 76(1):18-20.
79. Mangione CM, Phillips RS, Lawrence MG, et al. (1994) Improved visual function and attenuation of declines in health-related quality of life after cataract extraction. *Archives of Ophthalmology*, 112:1419–1425.
80. Mangione CM, Berry S. (1998) Identifying the content area for the 51- item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons. *Arch Ophthalmol*, 116:227-233.
81. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. (2001) Development of the 25-item national eye institute visual function questionnaire. *Arch Ophthalmol*, 119 (7):1050–1058.
82. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010 Nov; 33(11):2399-405.
83. McKean-Cowdin R, Varma R, Hays RD, Wu J, Choudhury F, Azen SP. Los Angeles Latino Eye Study Group. Longitudinal changes in visual acuity and health-related quality of life: the Los Angeles Latino Eye study. *Ophthalmol*. 2010;117(10):1900–07.
84. McMillan C, Bradley C, Razvi S, Weaver J. Psychometric Evaluation of a New Questionnaire Measuring Treatment Satisfaction in Hypothyroidism: The ThyTSQ. *Value Health*. 2006; 9(2):132-9. PMID:16626417
85. Mira JJ, Aranaz J: Patient satisfaction as an outcome measure in healthcare. *Med Clin (Barc)* 2010, 114(3):26–33.
86. Misita V. Dijabetična retinopatija, lečenje laserfotokoagulacijom. *Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2000: 125.*



87. Musat O, Cernat C, Labib M, et al. Diabetic macular edema. *Rom J Ophthalmol*. 2015;59(3):133–136.
88. National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>
89. National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention. National Health Interview Survey. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/nhis.htm> [PubMed]
90. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):789-801. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039. Epub 2012 Feb 11.
91. Nehme A, Edelman J. Dexamethason inhibits high glucose, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  induced secretion of inflammatory and angiogenic mediators from retinal microvascular pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2030-8
92. Neubauer AS, Ulbig MW. Laser treatment in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 2007;221:95–102. 10.1159/000098254.
93. Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, Lapolla A, Musacchio N, Leotta S, et al. QuoLITY Study Group (2009) Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19(1):45–53
94. Obeid A, Gao X, Ali FS, et al. Loss to follow-up in patients with proliferative diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation or intravitreal anti-VEGF injections. *Ophthalmology*. 2018;125:1386-1392.
95. Obeid A, Su D, Patel SN, Uhr JH, Borkar D, Gao X et al. Outcomes of eyes lost to follow-up with proliferative diabetic retinopathy that received panretinal photocoagulation versus intravitreal anti-Vascular endothelial growth factor and were lost to follow up. *Ophthalmology*. 2019 Mar; 126(3): 407-413. doi:10.1016/j.ophtha.2018.07.027. Epub 2018 Aug 2.
96. Özmen B, Eser E, Özkaya Kafesçiler S, Pala T, Güçlü F, Hekimsoy Z. Psychometric properties and responsiveness of the Turkish version of the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (s) on a sample of diabetics of three consecutive monitoring periods. *Acta Diabetol*. 2010 Dec;47 Suppl 1:123-31. doi: 10.1007/s00592-009-0151-2. Epub 2009 Nov 20
97. Patel JJ, Hykin PG, Schadt M, Luong V, Bunce C, Fitzke F, Gregor ZJ. Diabetic macular oedema: pilot randomized trial of pars plana vitrectomy vs macular argon photocoagulation. *Eye (Lond)* 2006;20(8):873-81.

98. Patrick DL, Erikson P. (1993) Health status and health policy. New York: Oxford University Press
99. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Snoek FJ, Matthews DR, Skovlund SE. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Diabet Med* 2005; 22(10): 1379-85
100. Pires I. Subclinical Macular Edema as a Predictor of Progression to Clinically Significant Macular Edema in Type 2 Diabetes *Ophthalmologica* 2013;230:201-206
101. Quillen DA, Blodi BA. *Clinical retina* AMA Press, ISBN 1-57947-284-2, USA, 2002.
102. Ramu J, Chatziralli I, Yang Y, Menon G, Bailey C, Eckstein M, et al. Health-related quality of life, visual function and treatment satisfaction following intravitreal dexamethasone implant for diabetic macular edema. *Patient Prefer Adherence*. 2017 Mar 17;11:579-586. doi: 10.2147/PPA.S132859. eCollection 2017.
103. Robinson WGJ, Kador PF, Kinoshita JH. Retinal capillaries: basement membrane thickening by galactosemia prevented with aldose reductase inhibitor. *Science* 1983;221:1177-9.
104. Romaine J, Murray M, Bradley C (2016) Psychometric evaluation of the revised HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (HIVTSQ). *Value in Health* 19 (7), A420.
105. Rubin RR, Peyrot M. Psychosocial problems and interventions in diabetes. A review of the literature. *Diabetes Care* 1992; 15(11): 1640-57.
106. Rubin RR, Peyrot M: Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999, 15(3):205-218.10.1002/(SICI)1520-7560(199905/06)15:3<205::AID-MRR29>3.0.CO;2-O
107. Salehi M, Vaziri H, Khoshgam M, Rafaati N. Applying the generalized additive model to determine the risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients in Tehran. *Razi Journal of Medical Sciences*.2013; 19(97).
108. Saxena, S. & Meredith, T.A. (1st ed). (2006). *Optical coherence tomography in retinal diseases*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi, India
109. Schwatz SD, Alexander R, Hiscott P, Gregor ZJ. Recognition of vitreoschisis in proliferative diabetic retinopathy: a useful landmark in vitrectomy for diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology* 1996; 103(2):323-328
110. Shukla D, Namperumalsamy P, Goldbaum M, Cunningham ET Jr. Pegaptanib sodium for ocular vascular disease. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55(6):427-430. doi:10.4103/0301-4738.36476
111. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359:843-5

112. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, Riddell A, Murphy C, Kelly J, Bainbridge J, Tudor-Edwards R, Hopkins D, Hykin P, Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. CLARITY Study Group. *Lancet*. 2017 Jun 3; 389(10085):2193-2203.
113. Skyler JS, Oddo C. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002 Sep-Oct;18 Suppl 3:S21-6. Review. PMID: 12324981
114. Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(8): CD008214. doi: 10.1002/14651858.CD008214.pub3
115. Stanojević-Paović A, Milenković S, Zlatanović G. *Sistemske bolesti i oko*, Beograd (Drasler Partner), Medicinski fakultet, 1993,131-136 ISBN 86-7117-004-7
116. Steed L, Cooke D, Newman S. A systematic review of psychosocial outcomes following education, self-management and psychological interventions in diabetes mellitus. *Patient Educ Couns* 2003; 51(1): 51-5.
117. Stefansson E, Landers MB 3rd, Wolbarsht ML. Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981;79:307-334.
118. Stein JD. (2004) Disparities between ophthalmologists and their patients in estimating quality of life. *Curr Opin Ophthalmol*, 15:238-243
119. Stelmack, J. (2001). Quality of life of low-vision patients and outcomes of low-vision rehabilitation. *Optometry and Vision Science*, 78:335-342.
120. Streiner DL, Norman GR. Reliability. In: Streiner DL, Norman GR, editors. *Health measurement scales : a practical guide to their development and use*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1995. p. 79-96.
121. Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, Gardiner TA, Lyons TJ, Hammes HP, Simó R, Lois N The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2016 Mar; 51():156-86.
122. Sun JK. Neural Retinal Disorganization as a Robust Marker of Visual Acuity in Current and Resolved Diabetic Macular Edema. *Diabetes* 2015; 64(7):2560-2570.
123. Suñer IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(8):3629-3635.

124. Tönnies T, Stahl-Pehe A, Baechle C, Castillo K, Yossa R, Holl RW et al. Diabetic nephropathy and quality of life among youths with long-duration type 1 diabetes: A population-based cross-sectional study. *Pediatr Diabetes*. 2019 Aug;20(5):613-621. doi: 10.1111/pedi.12837. Epub 2019 Apr 16.
125. Tranos PG, Topouzis F, Stangos NT, Dimitrakos S, Economidis P, Harris M, et al Effect of laser photocoagulation treatment for diabetic macular oedema on patient's vision-related quality of life. *Curr Eye Res*. 2004 Jul;29(1):41-9.
126. Tsilimbaris MK, Kontadakis GA, Tsika C, Papageorgiou D, Charoniti M. Effect of panretinal photocoagulation treatment on vision-related quality of life of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2013 Apr;33(4):756-61. doi: 10.1097/IAE.0b013e31826b0c06
127. Valderas JM, Alonso J: Patient reported outcome measures: a model-based classification system for research and clinical practice. *Qual Life Res* 2008, 17(9):1125–1135. doi: 10.1007/s11136-008-9396-4
128. Vujosevic S., Martini F., Convento E., Longhin E., Kotsafti O., Parrozzani R., Midenia E. Subthreshold laser therapy for diabetic macular edema: Metabolic and safety issues. *Curr. Med. Chem*. 2013;20:3267–3271. doi: 10.2174/09298673113209990030.
129. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1816. Published 2018 Jun 20. doi:10.3390/ijms19061816
130. Weiter JJ, Zuckerman R. The influence of the photoreceptor-RPE complex on the inner retina. An explanation for the beneficial effects of photocoagulation. *Ophthalmology*. 1980 Nov;87(11):1133-9. PMID: 6972502
131. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agarch CD, Davis M, et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group: Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003, 110(9):1677–1682.
132. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review*. *Eye (Lond)*. 2004 Oct;18(10):963-83.
133. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, Erikson P. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: report of the ISPOR task force for translation and cultural adaptation. *Value Health*, 2005; 8:94-104.
134. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC. et al. Guidelines on Diabetic Eye Care *Ophthalmology* 2018, Volume 125, Issue 10, 1608 – 1622

135. Woodcock A, Bradley C, Plowright R, et al. The influence of diabetic retinopathy on quality of life: interviews to guide the design of a condition-specific, individualised questionnaire: the RetDQoL. *Patient Educ Couns.* 2004;53(3):365–83.
136. World Health Organization. WHO model list of essential medicines. [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML\\_2015\\_FINAL\\_amended\\_NOV2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2015_FINAL_amended_NOV2015.pdf?ua=1), (Accessed December 1, 2017)
137. Wredling R, Sta ¨lhammar J, Adamson U, Berne C, Larsson Y, Ostman J. Well-being and treatment satisfaction in adults with diabetes: a Swedish population-based study. *Qual Life Res* 1995; 4(6):515–522
138. Yannuzzi LA, Rohrer KJ, Tinker LJ, Sobel RS, Constanza MA, Shields W, Zang E. Fluorescein angiography complications survey. *Ophthalmology* 1986;93:611-7.
139. Yannuzzi NA, Freund KB. Brolucizumab: evidence to date in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:1323–1329. Published 2019 Jul 24. doi:10.2147/OPHTH.S184706
140. Zheng Y, Lamoureux EL, Lavanya R, Wu R, Ikram MK, Wang JJ. et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in migrant Indians in an urbanized society in Asia: the Singapore Indian eye study. *Ophthalmology.* 2012;119(10):2119–2124. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.04.027

## **BIOGRAFIJA**

Jelena (Boriša) Vasiljević (rođena Karadžić) je rođena 01.01.1979. godine u Subotici, Srbija. Medicinski fakultet u Novom Sadu je upisala 1997. godine, a diplomirala je 07.07.2004. godine sa prosečnom ocenom 9,38 i ocenom 10 na diplomskom ispitu. Specijalizaciju iz oftalmologije je započela 2007. godine na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu, a 05.12.2011. godine je položila specijalistički ispit sa odličnom ocenom. Od 2013. godine je stalno zaposlena na Klinici za očne bolesti, Kliničkog centra Srbije, kao lekar specijalista oftalmolog, na odeljenju Medikal retine. Takođe, vrši klasičnu operaciju protiv ablacije retine. Upisala je doktorske studije, smer Epidemiologije, školske 2013/14. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. U decembru 2015. godine je izabrana za kliničkog asistenta na katedri za oftalmologiju Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Edukaciju je obavljala u poznatim inostranim klinikama Univerzitetska Očna Klinika u Lajpcigu, Nemačka, potom Moorfields Eye Hospital, London, na odeljenjima Medikal retine i vitreoretinalne hirurgije, kurs za dijabetičnu retinopatiju u Pragu i seminar u Salzburgu u sklopu AAF. Član je Srpskog lekarskog društva, Udruženja oftalmologa, Evropskog udruženja retinologa (EURETINA). Autor i koautor je više naučnih i stručnih radova, od čega je 15 radova objavljeno in extenso u časopisima indeksiranim u CC/SCI bazi podataka.

## Prilog 1.

### Изјава о ауторству

Име и презиме аутора **Јелена Василијевић**

Број индекса **ЕП-14, 13**

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**„Процена ефекта панретиналне фотокоагулације мерењем квалитета живота и задовољства лечењем код пацијената са дијабетичном ретинопатијом“**

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 15.07.2020.

Василијевић

## Prilog 2.

### Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора **Јелена Васиљевић**

Број индекса **ЕП-14, 13**

Студијски програм **Епидемиологија**

Наслов рада „Процена ефекта панретиналне фотокоагулације мерењем квалитета живота и задовољства лечењем код пацијената са дијабетичном ретинопатијом“

Ментор **Проф. Др Миленко Стојковић**

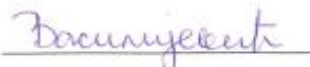
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 15.07.2020.





### Prilog 3.

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**„Процена ефекта панретиналне фотокоагулације мерењем квалитета живота и задовољства лечењем код пацијената са дијабетичном ретинопатијом“**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

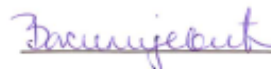
Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 15.07.2020.



1. **Ауторство.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.