

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ



THE MEDICAL FACULTY
UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

**Ефекат анти – VEGF моноклонског антитела на
структурне промене у макули код болесника са влажном
формом сенилне дегенерације жуте мрље**

Аутор: др Драгана Ристић

Ментор: проф. др Мирјана А. Јанићијевић Петровић

Крагујевац, 2017.

САДРЖАЈ

1. УВОД	6
1.1. Сенилна дегенерација жуте мрље - дефиниција	7
1.1.1. Фактори ризика за настанак сенилне дегенерације жуте мрље	7
1.1.1.1. Ендогени фактори ризика	8
1.1.1.2. Егзогени фактори ризика	9
1.2. Клиничка слика и класификација сенилне дегенерације жуте мрље	10
1.2.1. Рани стадијум сенилне дегенерације жуте мрље	10
1.2.2. Средњи стадијум сенилне дегенерације жуте мрље	11
1.2.3. Узнапредовали или касни стадијум сенилне дегенерације жуте мрље	11
1.3. Патофизиологија настанка сенилне дегенерације жуте мрље	11
1.3.1. Оксидативни стрес	13
1.3.2. Липофусциногенеза	14
1.3.3. Друзогенеза	14
1.3.4. Инфламација	14
1.3.5. Неоваскуларизација	15
1.4. Влажна форма сенилне дегенерације жуте мрље	15
1.4.1. Патофизиологија настанка хороидалне неоваскуларне мембране	16
1.4.2. Фактор раста васкуларног ендотела	17
1.5. Дијагностика сенилне дегенерације жуте мрље	18
1.5.1. Индиректна офталмоскопија	18

1.5.2. Флуоресцеинска ангиографија	18
1.5.3. Индоцијанин грин ангиографија	20
1.5.4. Оптичка кохерентна томографија	20
1.5.5. Фундус аутофлуоресценција	23
1.6. Лечење сенилне дегенерације жуте мрље	24
1.6.1. Медикаментна терапија	24
1.6.1.1. Употреба витамина и других суплемената	24
1.6.1.2. Анти -VEGF терапија	24
1.6.1.2.1. Инхибитори фактора раста васкуларног ендотела.....	25
1.6.1.2.1.1. Бевацизумаб (Avastin®)	26
1.6.1.2.2. Лекови који се укључују у друге механизме активације VEGF	27
1.6.1.2.3. Лекови који неутралишу VEGF рецепторе	27
1.6.1.2.4. Лекови који се укључују у путеве удружене са VEGF путевима	28
1.6.1.3. Лекови са алтернативним путевима деловања	28
1.6.2. Хируршке методе лечења	29
1.6.2.1. Субмакуларна хирургија	29
1.6.2.2. Транслокација макуле	29
1.6.3. Остали видови терапије	29
1.6.3.1. Фотодинамска терапија	29
1.6.3.2. Радиациона терапија	30
1.6.3.3. Генска терапија	30

1.6.3.4. Корекција вида помоћним средствима	31
1.7. Интравитреална апликација лекова	31
1.7.1. Преоперативна припрема	31
1.7.2. Апликација лека	32
1.7.3. Постоперативна терапија	33
1.7.4. Постоперативне компликације	33
2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА И ХИПОТЕЗЕ	35
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	37
3.1. Врста студије	38
3.2. Испитаници	38
3.3. Метод	39
3.4. Снага студије и величина узорка	43
3.5. Статистичка обрада података	44
4. РЕЗУЛТАТИ	45
4.1. Општи подаци пацијената.....	46
4.2. Резултати ефикасности анти - VEGF третмана у односу на видну оштрину	46
4.3. Резултати ефикасности анти - VEGF третмана у односу на централну дебљину макуле мерену ОСТ-ом	48
4.4. Резултати ефикасности анти - VEGF третмана у односу на запремину мембране у макули мерене ОСТ-ом	51
4.5. Структурне карактеристике неоваскуларне мембране дефинисане помоћу ОСТ-а у обе групе испитаника	54

4.6. Однос различитих структурних карактеристика неоваскуларне мембране дефинисаних ОСТ-ом са видном оштрином (BCVA) и централном дебљином у макули (СМТ)	61
4.6.1. Однос IRF са BCVA и СМТ	62
4.6.2. Однос SRF са BCVA и СМТ	72
4.6.3. Однос PED са BCVA и СМТ	81
4.6.4. Однос SHTC са BCVA и СМТ	90
4.6.5. Однос ELM са BCVA и СМТ	100
4.6.6. Однос ERM са BCVA и СМТ	109
4.7. Нежељени ефекти лечења	118
5. ДИСКУСИЈА	119
5.1. Анализа ефекта анти - VEGF терапије на видну оштрину и централну дебљину у макули код пацијената са неоваскуларном AMD (Ефикасност анти - VEGF терапије) ..	120
5.2. Анализа ефекта анти-VEGF терапије у односу на структурне промене у макули дефинисане ОСТ-ом	123
5.3. Анализа заступљености различитих структурних карактеристика CNV одређених ОСТ-ом са типом CNV дефинисаном методом флуоресцеинске ангиографије	126
5.4. Предлози за даљи напредак	129
6. ЗАКЉУЧАК	131
7. ЛИТЕРАТУРА	133

I

Увод

Сенилна дегенерација жуте мрље (Age-related macular degeneration-AMD) спада међу водеће узроке слепила код људи старијих од 50 година у развијеним земљама света. Према светским статистичким подацима број оболелих од AMD-а креће се између 20-25 милиона, а очекује се да тај број порасте 1.5 пута у наредних 10 година, због пораста старије популације (1,2). У нашој земљи не постоје статистички подаци о броју оболелих од ове болести.

Најчешћа форма AMD-а је сува форма и она се јавља код 80-90% оболелих, док 10-20% развије влажну или неоваскуларну форму болести. Клиничку слику AMD-а карактерише нарушена централна видна оштрина, тако да су свакодневне активности оболелих особа веома отежане. Због тога AMD представља, не само медицински већ и значајан социоекономски проблем.

Велики број светских студија бавио се истраживањем фактора одговорних за настанак и прогресију ове болести као и начинима њеног лечења. Још 2001. године објављени су резултати студије Age-Related Eye disease Study 1 (AREDS1) која је на основу патофизиолошких промена, које настају код AMD-а дефинисала потребан унос суплемената за спречавање настанка узнапредовале форме болести (3). Током 2006. године спроведена је AREDS2 студија, која је у своја испитивања додала још неке групе суплемената (4). Клиничке студије као што су Minimally classic/occult trial of the anti-VEGF antibody ranibizumab in the treatment of neovascular AMD (MARINA) (5), Anti -VEGF antibody for the treatment of predominantly classic CNV in AMD (ANCHOR) (6), Efficacy and safety of Ranibizumab in patients with subfoveal CNV secondary to AMD (EXCITE) (7), Prospective OCT study with Lucentis for neovascular AMD (PrONTO) (8), Open-Label, Multicenter, Phase II Study Assessing the effects of Same-Day Administration of Ranibizumab and Verteporfin PDT (PROTECT) (9), испитивале су ефекат лечења ове болести локалном применом антитела која делују на васкуларни ендотелијални фактор раста (анти-VEGF), као и начин дозирања лека ради што боље ефикасности. Поређењем ефикасности бевацизумаба и ранибизумаба бавила се Comparison of Age-Related macular degeneration treatments trials (CATT) студија, која је показала да бевацизумаб по својим резултатима није инфериорнији у односу на ранибизумаб (10).

1.1. Сенилна дегенерација жуте мрље – дефиниција

Сенилна дегенерација жуте мрље (Age-related macular degeneration—AMD) је обољење које узрокује оштећење централне видне оштрине. То је споро напредујућа дегенеративна болест са не тако израженим сметњама у виду у раним стадијумима болести. Рану клиничку слику карактерише појава кривљења слике, да би временом дошло до појаве замућења, а касније и развоја централног скотома у видном пољу (слика 1) (2).

Нормалан вид

Кривљење слике и замућење

Скотом



Слика 1. Како види пацијент са дегенерацијом жуте мрље

Испитивања су показала да се сенилна дегенерација жуте мрље јавља чешће код особа женског пола (11), док су резултати Blue Mountains Eye Study показали да је учесталост појаве влажне форме сенилне дегенерације жуте мрље код жена дупло већа него код мушкараца (1.2% vs. 0.6%) (12). Експерименти спроведени на животињама показали су да код женки постоји већа експресија киназа рецептора (kinase insert domain receptor-KDR), рецептора за фактор раста васкуларног ендотела (vascular endothelial growth factor-VEGF), те се тако и објашњава већа учесталост ове болести. Такође болест се чешће јавља код беле популације (13,14,15).

1.1.1 Фактори ризика за настанак сенилне дегенерације жуте мрље

Постоји велики број фактора који могу довести до настанка AMD-а. Можемо их поделити на ендогене и егзогене. У групу ендогених фактора спадају старење и генетски фактори, док у групу најзначајнијих егзогених фактора спадају: пушење, излагање интензивној светлости, неправилна исхрана (сиромашна витаминима) и кардиоваскуларни фактори (16).

1.1.1.1 Ендогени фактори ризика

Старење

Сам назив болести у себи садржи израз „сенилна“ што говори у прилог томе да управо дегенеративне промене које се дешавају у процесу старења утичу на појаву ове болести. Постепен губитак заштитних супстанци и гомилање отпадних продуката посебно у ћелијама ретиналног пигментног епитела (Retinal pigment epithelium-RPE) лежи у корену ове болести (16,17,18).

Генетски фактори ризика

Још раније су идентификовани гени који су повезани са испољавањем AMD-а. То су ABCA4, ELOVL4, FIBL-6, APOE, SOD2 (16). Током 2005. године откривен је комплемент фактор X ген (complement factor H-CFH) и његов најзначајнији полиморфизам Y402H за који се сматра да има највећи утицај на развој AMD-а (16,19). Даља испитивања у склопу genome-wide association studies-GWAS указала су на постојање још 20 локуса који могу објаснити наследног фактора ове болести (20). Међу најзначајнијим локусима истичу се 1q31 и 10q26.

Кардиоваскуларни фактор и атеросклероза

Сматра се да повезаност између AMD-а и атеросклерозе потиче делом због сличности молекулске композиције друза и атеросклеротичних плакова (21,22,23). Повезаност између системске хипертензије и неоваскуларне AMD приписује се улози ангиотензина II (22). Ангиотензин II индукује експресију фактора раста васкуларног ендотела и ангиопоетина, фактора укључених у процес ангиогенезе. Постоје докази да блокада ангиотензин II рецептора делимично инхибира настанак експерименталне хороидалне неоваскуларне мембране (choroidal neovascular membranee-CNV) на моделу пацова (24).

1.1.1.2 Егзогени фактори ризика

Пушење

У спроведеним епидемиолошким студијама Cong-a и Lawrensaon-a са сарадницима показано је да због ослобађања про-оксидативних и про-инфламаторних компоненти током пушења долази до прогресије сенилне дегенерације жуте мрље (23,25,26).

Утицај светлости

Излагање интензивној светлости такође утиче на развој AMD-а. Светлосни таласи таласне дужине 400-500 nm (плава светлост) лако могу проћи кроз делове ока и оштетити ретину и фоторецепоре (27). Што је краћа таласна дужина (УВ зраци), већа је енергија коју они ослобађају, а самим тим и штета коју наносе ткиву. Познато је да и таласи дуже таласне дужине могу имати штетан ефекат (28).

Исхрана - унос храњљивих материја

Студије AREDS1 (2001. године) и AREDS2 (2006. године) истакле су значај дијететских суплемената у успоравању настанка AMD-а (3,4). То су пре свега витамини С и Е, лутеин, зеаксантин, селен и цинк. Сматра се да они директно превенирају штетне последице оксидативног стреса.

1.2 Клиничка слика и класификација сенилне дегенерације жуте мрље

Према AREDS студији и клиничкој слици AMD се може поделити у три основна стадијума: рани, средњи и узнатредовали (табела 1) (29).

Табела 1. Стадијуми сенилне дегенерације жуте мрље на основу AREDS студије

AMD стадијуми	Карактеристике
Рани	доста малих друза (<63 μm пречника) или пар величине ($\geq 63 \mu\text{m}$ до 125 μm)
Средњи	доста (≥ 20) меких нејасних друза средње величине ($\geq 63 \mu\text{m}$ до 125 μm) или најмање 1 велика друза ($\geq 125 \mu\text{m}$) или географска атрофија која не захвата центар фовеоле
Узнатредовали	хороидална неоваскуларна мембрана/ожиљак географска атрофија која захвата центар макуле

1.2.1. Рани стадијум сенилне дегенерације жуте мрље

Рани стадијум карактерише присуство друза различите величине, које се сматрају почетним промена ове болести. Оне су у ствари екстрацелуларни депозит који се налази између базалне мембране ретиналног пигментног епитела и унутрашње колагене зоне Bruch-ове мембране. У овом стадијуму може се наћи доста малих (тврдих) друза <63 μm или пар меких друза величине од $\geq 63 \mu\text{m}$ до 125 μm . Субјективне сметње у виду још увек не постоје, или су пак врло благе у смислу кривљења слике.

Велики број студија потврдио је да су управо меке друзе прекретница ка напредовању ове болести (29).

1.2.2 Средњи стадијум сенилне дегенерације жуте мрље

У овом стадијуму повећава се број и величина друза као и њихова локализација. Њега карактерише доста (≥ 20) меких нејасних друза средње величине ($\geq 63\mu\text{m}$ до $125\mu\text{m}$) или најмање 1 велика друза ($\geq 125\mu\text{m}$), или развијена географска атрофија ван центра фовеоле. Међутим велики значај у овом стадијуму болести придаје се и ретикуларним псеудодрузама, или ретикуларној болести макуле (30,31), јер се управо ове промене сматрају важним прекурсорима ка развоју узрапредовале форме болести (32). Анализом ових промена на снимку методом оптичке кохерентне томографије (Optical coherence tomography-ОСТ) утврђено је да су псеудодрузе лоциране изнад ретиналног пигментног епитела за разлику од осталих друза које се налазе испод (33). Поред кривљења слике у овом стадијуму јавља се и централно замућење вида.

1.2.3 Узрапредовали или касни стадијум сенилне дегенерације жуте мрље

Овај стадијум чине два подтипа, сува AMD или географска атрофија (geographic atrophy-GA) и влажна или неоваскуларна AMD. Код касне суве AMD долази до прогресивне атрофије RPE, хориокапилариса и фоторецептора (34). Код влажне форме болести долази до развоја хороидалне неоваскуларне мембране. У овом стадијуму постоји изражен централни скотом.

1.3 Патофизиологија настанка сенилне дегенерације жуте мрље

Ретина је ткиво са највећом метаболичком активношћу и потрошњом кисеоника по јединици тежине у организму (35). Ретинални крвни судови допиру до спољашњег плексиформног слоја снабдевајући кисеоником и хранљивим материјама унутрашње две трећине ретине. Спољашња трећина је аваскуларна. Она добија хранљиве материје преко хориокапилариса (35). Управо промене на нивоу RPE, фоторецептора, Bruch-ове мембране и хориокапилариса одговорне су за настанак AMD-а.

Фоторецептори и RPE

Физиолошка улога RPE, Bruch-ове мембране и хороидеје је стварање оптималног стања за функционисање фоторецептора (штапића и чепаћа) чија је основна улога у апсорпцији фотона и детекцији видних сигнала из околине. Ћелије RPE формирају једнослојну мембрану и у тесној су вези са унутрашњим сегментом фоторецептора који садрже густо паковане молекуле видног пигмента. Оне пре свега формирају крвно–ретиналну баријеру, испоручују хранљиве материје и кисеоник фоторецепторима и скупљају метаболитичке продукте фоторецептора настале у току видног циклуса. Обзиром да припадају ћелијама централног нервног система немају способност регенерације.

Bruch-ова мембрана

Bruch-ова мембрана се састоји од пет слојева који садрже колаген и еластин. Њена улога је да физички раздвоји сензорну ретину од васкуларног корита хориокапилариса. Управо промене на нивоу ове мембране могу довести до урастања нових крвних судова и формирања хороидалне неоваскуларне мембране.

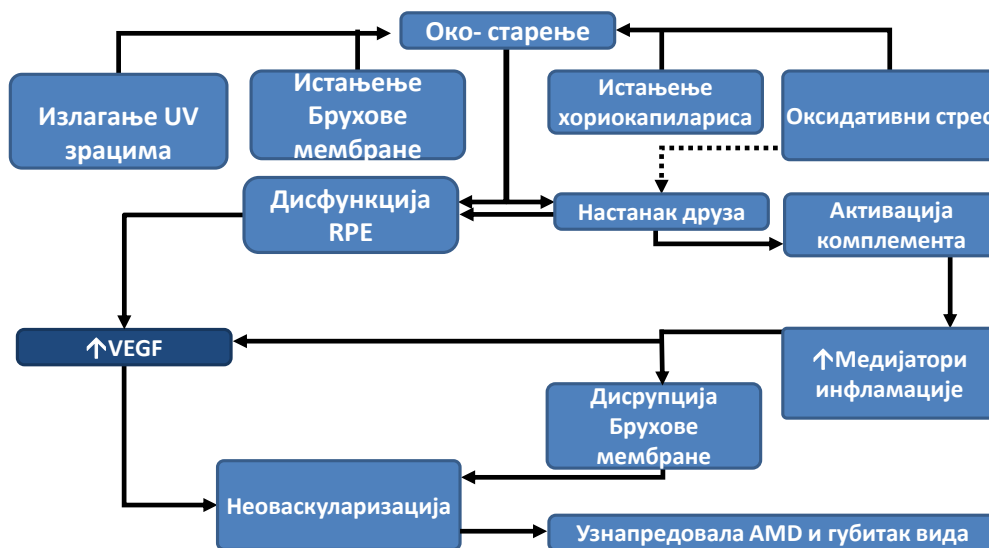
Хороида

Хороида представља један од два циркулаторна система који учествују у исхрани ретине. Преко хориокапилариса хранљиве материје доспевају до спољашње трећине ретине.

Све наведене структуре неопходне су за нормално функционисање вида, али под утицајем различитих процеса ремете се границе хомеостазе и креира биохемијска платформа за будућу патологију настанак AMD-а (36,37,38,39).

У те процесе одговорне за настанак AMD-а спадају (слика 2)(36):

1. неконтролисани оксидативни стрес
2. липофусциногенеза
3. друзогенеза
4. благи инфламаторни процес - параинфламација
5. неоваскуларизација код влажне форме AMD-а



Слика 2. Механизам настанка неоваскуларне AMD

1.3.1. Оксидативни стрес

Како би се одржала хомеостаза у организму постоје различити регулаторни механизми на свим нивоима који одржавају равнотежу између оксидативних и антиоксидативних процеса. Сваки поремећај равнотеже између ова два процеса доводи до оштећења ћелија и ткива. Та се појава назива оксидативни стрес. Оксидативни стрес је чест феномен који се дешава код свих живих бића. У нормалним физиолошким процесима ослобађају се слободни радикали (reactive oxygen species-ROS и reactive nitrogen species-RNS) који брзо бивају неутралисани активацијом ензима или неким другим путевима. Слободни радикали су јако нестабилни и брзо реагују са другим молекулима да би успоставили стабилно стање. Имају директно цитотоксично дејство. Када дође до оштећења система одбране од слободних радикала долази до испољавања њиховог штетног дејства. У процесу оксидативног стреса у ретини највише страдају дуги ланци полизасићених масних киселина (polyunsaturated fatty acids-PUFA).

Највећу штету ретини као слободни радикали чине ROS и lipid-derived oxidative protein (40,41,42,43,44).

1.3.2 Липофусциногенеза

Липофусциногенеза је процес формирања липофусцина. Липофусцин се таложи у многим ћелијама у организму у процесу старења. Ретинални липофусцин се разликује од осталих јер садржи деривате витамина А који потичу из видног циклуса. Акумулација липофусцина у ћелијама RPE је важан знак старења ока (45).

1.3.3 Друзогенеза

Друзогенеза је формирање екстрацелуларног депозита између RPE и Bruch-ове мембране (45). Друзе су депозити који се акумулирају екстрацелуларно у делу између RPE и унутрашње колагене зоне Bruch-ове мембране (46,47). Оне се сматрају основним параметром у дијагностици AMD-а. Клинички се могу поделити у тврде и меке друзе у зависности од величине и облика, а такође описују се и ретикуларне псевдодрузе. Друзогенеза је комплексан мултифакторијалан процес који се споро дешава током више година. Тако формирани депозити не само да физички одвајају RPE од фоторецептора већ и индиректо утичу, највероватније развојем локалног инфламаторног одговора на напредовање болести (48).

1.3.4 Инфламација

AMD није класична инфламаторна болест (49,50,51). Промене које се дешавају у процесу њеног настанка називају се параинфламацијом јер само по неким аспектима одговарају инфламаторном процесу (52).

Параинфламација је иначе процес адаптације ткива на штетне продукте који настају и као последица оксидативног стреса. Нормалан параинфламаторни одговор неопходан је за обнављање ткива и успостављање нормалне функционисања. Нарушавањем нормалних параинфламаторних путева у ретини долази до развоја AMD-а.

Параинфламација заједно са активацијом микроглије, инфилтрацијом макрофага и активацијом система комплементата, нарочито алтернативног пута са неконтролисаним стварањем MAC комплекса (membrane attack complex-MAC) утиче на настанак AMD-а, пре свега доводи до друзогенезе (53,54,55).

1.3.5 Неоваскуларизација

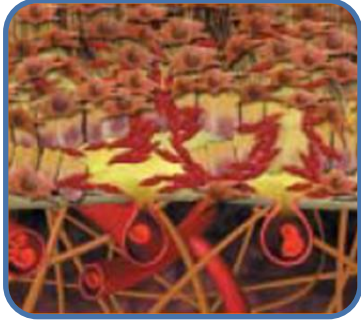
Неоваскуларизација у склопу AMD-а представља формирање неоваскуларне мембране. Неоваскуларна мембрана настаје урастањем новоформираних крвних судова из хориокапилариса кроз оштећења на Bruch-овој мембрани ка RPE и фоторецепторима (45,56). Она је основни супстрат у формирању влажне форме AMD.

1.4 Влажна форма сенилне дегенерације жуте мрље

Основу ове форме болести карактерише, како смо већ поменули, присуство хороидалне неоваскуларне мембране због чега се и назива неоваскуларна AMD. У основи настанка неоваскуларне мембране лежи процес ангиогенезе. Ангиогенеза је формирање нових крвних судова из постојећих крвних судова код одраслих особа. Јавља се као одговор на различите процесе као што су исхемија и инфламација. Ангиогенеза може бити физиолошка и патолошка. Физиолошка ангиогенеза је зарастање рана и процес рециркулације у миокарду, док патолошку представља настанак субретиналне неоваскуларне мембране, реуматоидног артритиса и карцинома (57).

Као најзначајнији фактор ангиогенезе у настанку CNV истиче се VEGF који утиче на повећање васкуларног пермеабилитета и стимулацију неоваскуларизације.

Ангиогенеза је контролисана балансом између стимулације и инхибиције ангиогенезе (58). Инхибитор ангиогенезе је Pigment epithelium-derived factor (PEDF). Управо нарушена равнотежа између ова два процеса услед продуката оксидативног стреса доводи до предности VEGF-а у односу на активност PEDF-а и као последица тога долази до развоја CNV (слика 3)(58).



Слика 3. Развој хоридалне неоваскуларне мембране

1.4.1 Патофизиологија настанка хоридалне неоваскуларне мембране

Сматра се да главну улогу у настанку неоваскуларне мембране имају ћелије RPE. Оне садрже меланин који их штити од оксидативног стреса. Током година смањује се количина меланина. Некомплетна дигестија отпадних продуката у процесу видног циклуса доводи до постепене акумулације липофусцина (59). Једна од компоненти липофусцина је и ретиноид A2E који може да оштети DNA у ћелијама RPE и наруши интегритет митохондријалне мембране (60). Временом долази до задебљања Bruch-ове мембране, опадања густине и дијаметра хориокапилариса и формирања друза (61). Друзе су депозити који се акумулирају екстрацелуларно у делу између RPE и унутрашње колагене зоне Bruch-ове мембране. Све то доводи до смањеног протока и транспорта хранљивих материја до ћелија RPE. Као последица тога настаје хипоксија која доводи до активације transcription factor hypoxia-inducible factor (HIF) 1 α (HIF1A) (62). То су транскрипциони фактори за појачану продукцију VEGF и апсолутно су неопходни за повећану транскрипцију многих гена као одговор на хипоксију (63,64). HIF није једини фактор који стимулише експресију гена за VEGF. Ту су још и epidermal growth factor-EGF, transforming growth factor- TGF α и инфламаторни цитокини (65,66,67,68). Појачана експресија VEGF доводи до формирања нових крвних судова који урастају из хориоиде према ретини и њихове појачане ексудације, што доводи до настанка хоридалне неоваскуларне мембране.

1.4.2 Фактор раста васкуларног ендотела

VEGF је гликопротеин чије су основне функције регулација васкулогенезе, ангиогенезе и преживљавање ендотелних ћелија (69). Моћан је индуктор васкуларне пермеабилности (70,71,72). Сматра се такође да утиче и на ретиналну леукостазу и неуропротекцију. Постоје четири различита типа VEGF. Чланови фамилије су VEGF А, В, С, D и плацентарни фактор раста (placental growth factor-PIGF).

Они имају различите афинитете за различите рецепторе на ендотелним ћелијама (vascular endothelial factor receptors-VEGFRs) (73,74,75). Идентификоване су три врсте рецептора тирозин киназе: VEGFR1; VEGFR2 и VEGFR3. VEGFR1 има позитиван и негативан ефекат на ангиогенезу.

VEGFR2 је примарни медијатор митогеног, ангиогеног и ефекта на пермеабилност крвних судова VEGF-А. VEGFR3 је укључен у лимфангиогенезу (69,76,77,78,79). Највише података постоји о VEGF-А фактору раста због његовог значаја у окуларној патологији. VEGF-А је мета деловања највећег броја анти-VEGF лекова (80,81). Своје деловање остварује преко VEGFR1 и VEGFR2 рецептора и једини је индукован хипоксијом. VEGF-В се селективно везује за VEGFR1 и има улогу у регулацији деградације екстрацелуларног матрикса, ћелијске адхезије и миграције (82). VEGF-С и VEGF-D везују се за VEGFR2 и VEGFR3 рецепторе и регулишу лимфогенезу. VEGF-С укључен је у процес зарастања рана (83). PIGF (phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, classF) се селективно везује за VEGFR1 рецептор. Познат је по томе што потенцира VEGF-А индуковану пролиферацију ендотелних ћелија (82,83).

Код људи је идентификовано девет главних изоформи VEGF-А: VEGF121, VEGF145, VEGF148, VEGF162, VEGF165, VEGF165b, VEGF183, VEGF189 и VEGF206 (83). Сматра се да је изоформа VEGF165 најзаступљенија, и да има виталну улогу у ангиогенези (85,86). У физиолошким условима VEGF-А учествује у процесу васкулогенезе. Васкулогенеза је процес „*de novo*“ формирања крвних судова током ембриогенезе који почиње диференцијацијом, пролиферацијом и миграцијом хематогених матичних ћелија уз утицај VEGF-А и PIGF (87,88). VEGF-А има улогу у процесу васкулогенезе и ангиогенезе. Централна улога VEGF-А доказана је у патогенези окуларних исхемијских-неоваскуларних болести.

Интраокуларни ниво VEGF повезан је и са формирањем нових крвних судова код пацијената са дијабетесном ретинопатијом и другим исхемијским обољењима (89,90,91).

1.5 Дијагностика сенилне дегенерације жуте мрље

Дијагностика сенилне дегенерације жуте мрље врши се комбинацијом више дијагностичких метода. То су индиректна офталмоскопија, флуоресцеинска ангиографија (ФА), индоцијанин грин ангиографија (indocyanine green angiography–ICG), оптичка кохерентна томографија (ОСТ) и фундус аутофлуоресценција (fundus autofluorescence-FAF).

1.5.1 Индиректна офталмоскопија

Представља преглед фундуса у индиректној слици на шпалт лампи. То је безконтактна метода уз коришћење лупе од 90 или 60 D, или контактном методом уз помоћ Голдман-овог стакла. Преглед се ради у мидријази. Хороидална неоваскуларна мембрана се види као зеленкастосивкаста промена у макули са присутним ретиналним едемом, субретиналним или интраретиналним хеморагијама. Последњи стадијум болести је формирање ожиљка.

Веома је важно разликовати CNV од друза. Тврде друзе су мале, округле, жућкасто беличасте накупине. Појединачно ове друзе се сматрају нормалним физиолошким налазом у процесу старења. Меке друзе су веће од 63 μm у пречнику, жуте или сивкасте, нејасних граница. Густина им се смањује од центра ка периферији. Могу се спајати у веће друзе. Својим спајањем могу довести до формирања друзеноидног постериорног епителијалног одвајања (posterior epithelial detachment-PED).

1.5.2 Флуоресцеинска ангиографија - ФА

У случајевима када постоји дилема да ли се ради о конфлуентним друзама или неоваскуларној мембрани ради се флуоресцеинска ангиографија. ФА служи за дефинисање величине мембране, њене локализације, типа и активности.

ФА се изводи убризгавањем 5 ml 10% раствора натријум-флуоресцеина у кубиталну вену. Након ињекције слика се очно дно и то од ране фазе (10-20 sec.) па до касне фазе. Тумачење налаза нам омогућава класификацију CNV на основу њене локализације и типа флуоресценције. По типу флуоресценције CNV се дели на: класичну, предоминантно класичну, минимално класичну и окултну мембрану (92,93). По месту локализације мембрана може бити субфовеална (захвата фовеолу), јукстафовеална (у кругу од 200 μ m од фовеоле) и екстрафовеална (200 μ m или више од фовеоле).

Ако се ради о тврдим друзама, њихова флуоресценција на ФА кореспондира са друзама и истањењем RPE испод њих. Меке друзе пак показују рану хиперфлуоресценцију са касним бојењем али без цурења контраста.

Класичну CNV карактеришу јасне границе хиперфлуоресценције у односу на околно ткиво у раним фазама. У касним фазама постоји прогресивно цурење контраста изван граница дефинисаних још у раној фази. Класична CNV је боље дефинисана од окултне мембране јер пролиферације постоје изнад RPE.

Окултну CNV карактерише истачкано поље хиперфлуоресценције у касним фазама ангиограма нејасно дефинисаних граница у односу на околно ткиво.

Постоје два облика окултне CNV (94): фиброваскуларно одвајање ретиналног пигментног епитела који се види као пегава хиперфлуоресценција након 1-2 минута после ињекције са перзистентним бојењем или цурењем боје у субретинални простор након 10 минута, и цурење у касној фази из недефинисаног извора, што се види као касна пегава хиперфлуоресценција којој недостају добро дефинисане ивице, са цурењем боје у околни субретинални простор.

Предоминантно класична CNV је мешовита CNV код које поље класичне мембране чини више од 50% лезије.

Минимално класична CNV је мешовита CNV код које поље класичне мембране чини мање од 50% лезије.

1.5.3 Индоцијанин грин ангиографија - ICG

Индоцијанин грин је боја која се раствара у води и везује се за протеине плазме. Флуоресцеира близу инфрацрвеног ранга. Боја остаје примарно у хороидалној циркулацији што омогућава визуелизацију хороидалног крвног протока који се не може видети од субретиналне крви и ексудације када се ради ФА. ICG је корисна за идентификацију лоше дефинисаних окултних CNV и оних које се не могу прецизно дефинисати методом ФА.

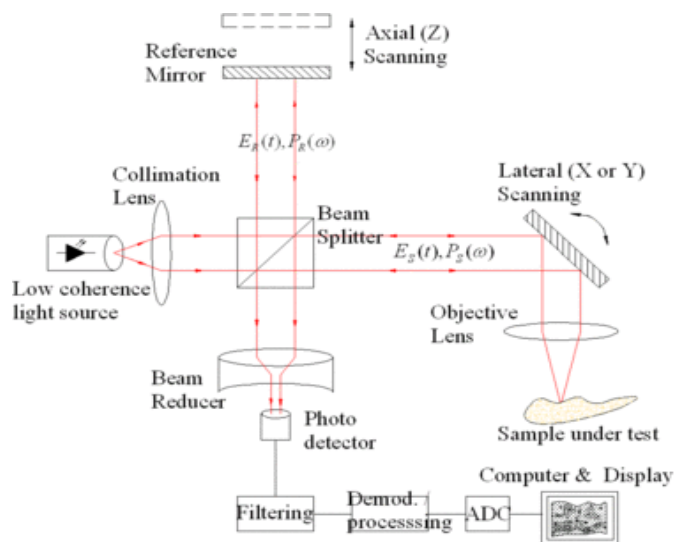
Постоје 3 начина бојења ICG-ом. "Hot spots" одговарају окултним мембранама на ФА. Оне су мање од дијаметра оптичког диска по величини и показују рану, добро дефинисану хиперфлуоресценцију.

Плакови су већи од дијаметра диска у пречнику, касније флуоресценцирају и могу бити добро или лоше дефинисаних граница. Чешће се јављају у односу на "hot spots".

Комбиновано бојење карактерише појаву и "hot spot" и плака. На ICG-у тврде друзе хиперфлуоресценцирају после 2-3 минута и касније. Неке меке друзе је могуће и не детектовати, док друге хипофлуоресценцирају кроз све фазе (94).

1.5.4 Оптичка кохерентна томографија

Оптичка кохерентна томографија је неинвазивна, безконтактна дијагностичка процедура. Веома је једноставна за извођење и може се радити и на уску зеницу. Не захтева припрему пацијента. ОСТ датира још од 1991. године. На хуманој ретини први пут је примењена 1993. године (95,96,97). Заснива се на принципу ниско кохерентне светлосне интерферометрије (слика 4) (98,99).



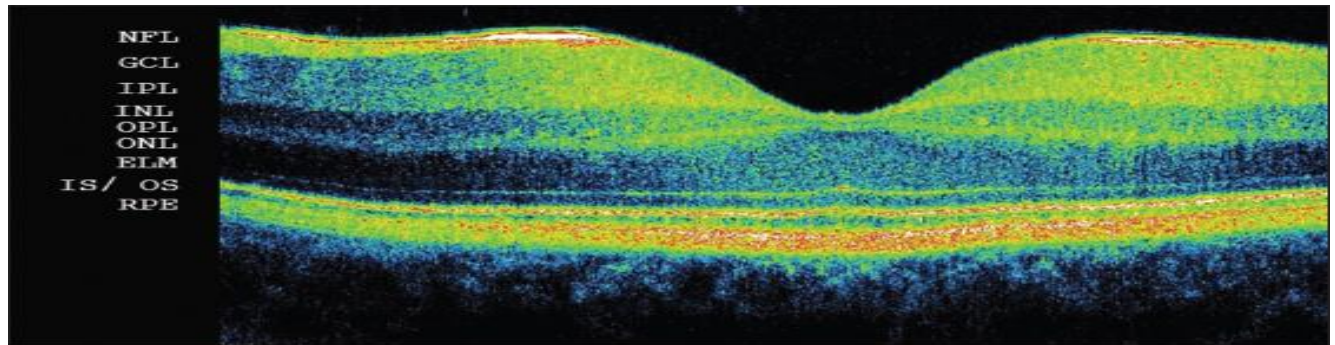
Слика 4. Механизам функционисања оптичке кохерентне томографије

Постоје две врсте апарата: time domain OCT (TD-OCT) и spectral-domain OCT (SD-OCT). Код TD-OCT-а емитовани светлосни зрак од стране суперлумисцентне диоде цепа се на два дела. Један зрак пролази кроз оптичке медије а потом се рефлектује од слојева ретине. Други зрак се одбија од референтног огледала. Промене позиције огледала на путу референтног светлосног снопа омогућавају анализу структура ретине на различитим дубинама у току светлосног ехоа формирајући A-scan. Време потребно за скенирање карактеристика је TD-OCT-а.

Савременији SD-OCT нема потребу за огледалом које се креће на путу референтног снопа светлости, што омогућава много бржу слику високе резолуције. SD-OCT омогућава сабирање великог броја снимака високе резолуције 50 пута брже од TD-OCT-а. Веома квалитетна слика добијена у две или три равни омогућава визуелизацију унутрашње структуре ретине, односно макуле. То је уствари оптичка биопсија макуле, или како је још називају и хистологија уживо.

Помоћу OCT-а у макули описујемо следеће слојеве од споља ка унутра: хороида и хориокапиларис; ретинални пигментни епител; спој између спољашњих и унутрашњих сегмената фоторецептора (IS/OS junction between inner and outer segments of photoreceptors); спољашња гранична мембрана (ELM-external limiting membrane); спољашњи нуклеарни слој (ONL-outer nuclear layer); спољашњи мрежаста слој (OPL-outer plexiform layer); унутрашњи нуклеарни слој (INL-inner nuclear layer);

унутрашњи мрежаста слој (IPL-inner plexiform layer); слој ганглијских ћелија (GCL-ganglion cell layer); унутрашња гранична мембрана/слој нервних влакана (ILM/INFL-internal limiting membrane/nerve fiber layer) (слика 5)(97).



Слика 5. Хистолошки /ОСТ пресек макуле по слојевима

Обзиром на визуелизацију слојева ретине у макули може се тачно дефинисати у ком слоју постоје промене. Могу се пратити следеће патолошке промене: 1. присуство интратетиналне течности (intraretinal fluid-IRF), 2. субретиналне течности (subretinal fluid-SRF), 3. течности испод ретиналног пигментног епитела (pigment epithelial detachment-PED), 4. субретиналног хиперрефлективног ткивног комплекса (subretinal hiperreflective tissue complex-SHTC), 5. спољашњеграничне мембране (external limiting membrane-ELM) и 6. задебљање унутрашње граничне мембране–епиретинална мембрана (epiretinal membrane-ERM).

IRF-интратетинална течност се на ОСТ-у види као подручје смањене рефлективности између слојева ретине уз пораст дебелине макуле. SRF-субретинална течност говори о стању спољашње хематоретиналне баријере јер њеним попуштањем долази до накупине течности, што се види као оптички празан простор између ретине и RPE. PED или серозна аблација ретине је течност испод RPE, што се и види као одвајање RPE. SHTC-субретинални хиперрефлективни ткивни комплекс или субретинална фиброза види се као високо рефрактивна мембрана између неуросензорне ретине и Bruch-ове мембране.

ELM-спољашња гранична мембрана уочава се као хиперрефлективна континуирана линија испред слоја фоторецептора који се пак описује као хиперрефлективни слој испред RPE. ERM-епиретинална мембрана је задебљана унутрашња гранична мембрана која набира површину макуле. На основу OCT-а може се извршити и класификација неоваскуларне мембране коју је предложио Donald Freund (94).

OCT класификација се заснива на односу хороидалне неоваскуларне мембране и RPE.

1. Тип 1 - CNV се налази испод RPE и Bruch-ове мембране
2. Тип 2 - CNV се налази између ретине и RPE
3. Тип 3 - CNV се налази унутар ретине

Може постојати и комбинација неког од ових начина урастања.

Осим дијагностике и наведених предности које OCT има у односу на друге дијагностичке методе, она је јединствена јер се едем може квантификовати приказивањем централне дебљине у макули (central macular thickness-CMT), или запремине-волумена течности у макули (100,101).

Централна дебљина макуле мери се између две хиперрефлективне линије. Унутрашња линија потиче од унутрашње граничне мембране (membrana limitans interna-ILM), а спољашња од слоја фоторецептора ретине. Запремина мембране одређује се директо преко софтвера инсталираног у апарату. Због своје неинвазивности и једноставности OCT служи и за праћење пацијената након примењене терапије.

1.5.5. Фундус аутофлуоресценција- ФАФ

У овој дијагностичкој процедури камера прима аутофлуоресценцију емитовану од стране флуорофора ретине. Екситација липофусцина се врши уз помоћ таласне дужине између 470 и 550 nm. Унутар тамне фовеалне аваскуларне зоне, услед накупине пигмента едем се види као расветљавање због померања пигмента (102).

Атрофија RPE се види као тамно поље јасно ограничено, чак и боље у односу на фундус фотографију.

Свеже хеморагије видимо као тамна поља. Накупине течности испод RPE, друзе, течност пореклом од хороидалне неоваскуларне мембране може се приказати са појачаним, нормалним или смањеним флуоресцентним интензитетом. Због тога ову методу треба комбиновати са осталим дијагностичким процедурама (102).

1.6 Лечење сенилне дегенерације жуте мрље

1.6.1 Медикаментна терапија

1.6.1.1 Употреба витамина и других суплемената

Употреба витамина и других суплемената успорава напредовање сенилне дегенерације жуте мрље, пре свега из суве у влажну форму. Велике студије (AREDS1 и AREDS2) дефинисале су адекватну формулацију витамина и суплемената за успоравање сенилне дегенерације жуте мрље. Формула садржи 500 mg витамина C, 400 IU витамина E, 10 mg лутеина, 2 mg зеаксантина, 1000 mg omega 3 масних киселина, 25 mg цинка и 2 mg бакра у облику бакар оксида (3,4).

1.6.1.2 Анти - VEGF терапија

Све Анти-VEGF лекове можемо поделити у више група у зависности од њиховог механизма деловања (103):

1. лекови који неутралишу VEGF (Pegaptanib, Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept, KN902, AdGVPEDF11D, Bevasiranib)
2. лекови који се укључују у друге путеве активације VEGF (Sirolimus)
3. лекови који неутралишу VEGFR (још нису коришћени у офталмологији)
4. лекови који се укључују у путеве удружене са VEGF путевима (JSM6427, Volociximab).

Посебну групу чине лекови са алтернативним путевима деловања (лекови чији путеви деловања нису везани за VEGF). У ту групу спадају агенци који доводе до оштећења крвних судова као што су: Eculizumab, ARC1905, Infliximab и Ozurdex (103).

Најзначајнију групу чине лекови који неутралишу дејство VEGF. Тренутно се у офталмологији највише користе следећи Анти-VEGF лекови: Ranibizumab (Lucentis®), Bevacizumab (Avastin®) и Aflibercept (Eylea®).

1.6.1.2.1 Инхибитори фактора раста васкуларног ендотела

Pegaptanib sodium (Macugen®) био је први лек ове врсте одобрен од стране US Food and Drug Administration-FDA за лечење влажне форме AMD-а још 2004. године. Лек се везује само за VEGF-A, односно само за његов изоформ VEGF-A 165. Због бољих резултата који су постигнути лечењем другим анти-VEGF лековима употреба овог лека је доста смањена а у многим земљама и избачена.

Ранибизумаб (Lucentis®) регистрован је 2006. године од стране FDA на основу резултата добијених у студијама MARINA и ANCHOR.

Ранибизумаб чине рекомбинована хуманизована антитета у виду фрагмената, активна против свих изоформи VEGF-A.

Aflibercept (Eylea®) - VEGF Trap-Eye је солубилни VEGF рецептор. То је рекомбиновани фузиони протеин који садржи делове VEGFR-1 и VEGFR-2 рецептора и Fc фрагмент хуманог IgG. Везује све VEGF-A изоформе (са већим афинитетом у односу на друге Анти-VEGF лекове) (104), VEGF-B и Phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class F-PIGF. За лечење влажне форме AMD-а званично је регистрован 2011/2012. године. Због снажнијег афинитета везивања и дужег полувремена живота у оку, лек се може апликовати у малим дозама и са већим размацама (105,106).

Bevasiranib (siRNA - 027) инактивира mRNA VEGF тако да супримира продукцију VEGF (107,108,109).

Ефекат овог лека се испитује у студији Cand5 Anti-VEGF RNA – CARE, док се у III фази студије Combining Bevasiranib and Lucentis Therapy - COBALT испитује његов ефекат у комбинацији са ранибизумабом (110).

КН902 је рекомбиновани солубилни VEGFR протеин који садржи делове VEGFR1 и VEGFR2 рецептора комбинованим са Fc делом IgG (слично афлиберцепту) (110,111).

AdGVPEDF11D сарджи у себи ген Pigment epithelium-derived factor-PEDF за који се сматра да утиче на инхибицију ангиогенезе (112,113).

1.6.1.2.1.1 Бевацизумаб - Avastin®

Бевацизумаб је рекомбинантно хуманизовано моноклонско IgG антитело. Делује на све VEGF-A изоформе. Садржи антитела у целини, молекулске тежине 149D (слика бр. 6)(105).

Прва Off-label интравенска употреба Avastina® у лечењу неоваскуларне AMD први пут је објављена 2005. године (114). Након тога објављено је доста радова везаних за ефекат овог лека након интравитреалне примене (115,116,117,118,119,120). Бевацизумаб (Avastin®) је званично одобрен од стране FDA 2004. године за интравенску примену као хемотерапија у лечењу метастатских карцинома колона и ректума.

CATT (comparison of AMD treatment trial, Bevacizumab vs Ranibizumab) студија чији су резултати објављени 2011. и 2012. године показала је да бевацизумаб није инфериорнији по својим резултатима у односу на ранибизумаб у лечењу влажне форме AMD-а. После AMD-а подручје примене овог лека проширено је и код дијабетесног макуларног едема и оклузије централне ретиналне вене и/или њене гране.



Слика 6. Бевацизумаб (Avastin) – антитело у целини са везаним VEGF молекулима

Бевацизумаб се преко RPE и хоридее транспортује активним транспортом у циркулацију, те се зато не препоручује особама са срчаном инсуфицијенцијом и ангином пекторис, као и особама које су прележале мождани удар.

До сада није нађена повезаност овог лека са системским нежељеним ефектима (121). У малој серији третираних пацијената са неоваскуларном AMD једини системски нежељени ефекат била је хипертензија. Окуларна токсичност није потвђена у спроведеним студијама (122,123,124,125,126).

International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey студија која је испитивала нежељене ефекте утврдила је да нема већег системског ризика у односу на ризик који постоји од наведених стања која су иначе честа у популацији старијих. Од локалних нежељених ефеката везаних за давање ињекција могу се јавити суфузија, ерозија, лезија сочива, а врло ретко аблација мрежњаче и енд офталмитис (127). Што се тиче начина дозирања ту још не постоје тачно дефинисане смернице (128).

На основу MARINA и ANCHOR студије дати су следећи предлози дозирања бевацизумаба и ранибизумаба:

1. месечно дозирање
2. PRN-pro re nata (по потреби) дозирање праћено ОСТ-ом
3. PRN дозирање праћено ОСТ-ом и флуоресцеинском ангиографијом
4. PRN дозирање праћено ОСТ-ом, флуоресцеинском ангиографијом и продужењем интервала између посета када се постигне стабилно стање (treat and extend)

1.6.1.2.2 Лекови који се укључују у друге путеве активације VEGF

Постоји више агенаса у овој групи, али за сада је нај значајнији Сиरोлимус.

Sirolimus је агенс чија је мета деловања Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF1 α). Фактор који утиче на активацију HIF1 α је mehanistic target of rapamycin (mTOR). Инхибитор mTOR је сиरोлимус. Sirolimus (Rapamune) има анти-инфламаторну, анти-ангиогену и анти-фибротичну активност.

Од стране FDA одобрен је као превенција од одбијања трансплантираних органа (129,130). У току су студије за испитивање његовог ефекта у лечењу неоваскуларне AMD.

1.6.1.2.3 Лекови који неутралишу VEGF рецепторе

Механизам дејства ових лекова огледа се у блокади VEGF-рецептора. Ови лекови нису још тестирани у офталмологији.

1.6.1.2.4 Лекови који се укључују у путеве удружене са VEGF путевима

JSM6427 је први селективни мали молекул инхибитор интегрина $\alpha 5\beta 1$. Интегрини су молекули који могу бити активирани VEGF-ом и понашати се као рецептори. На пример VEGF-A165 може активирати више интегрина укључених у ангиогенезу. Један од њих је и $\alpha 2\beta$ (131,132,133).

Volociximab је моноклонско антитело са истим механизмом као и JSM6427. Прва испитивања овог лека рађена су на зечевима где је CNV била изазвана ласером.

1.6.1.3 Лекови са алтернативним путевима деловања (лекови чији путеви деловања нису везани за VEGF)

Агенси који доводе до пуцања (дисрупције) крвних судова

У последњих 10 година откривено је доста молекула који изазивају пуцање ново насталих крвних судова. Ти молекули имају исти механизам дејства као колхицин и веома сличну структуру. Везују се за β -тубулин у незрелим едотелним ћелијама.

Као резултат тога долази до промена на крним судовима. Ни један од ових лекова није укључен у студију за лечење AMD-а (134).

Инхибитори инфламације - активација система комплемената сматра се важним догађајем који доводи до хроничне локалне инфламације код AMD-а. То чини систем комплемената могућом тачком деловања у лечењу AMD-а. Ту спадају Eculizumab (Soliris), ARC1905 који се везују за C5 компоненту система комплемената (135,136).

Infliximab (Remicade) је рекомбиновано моноклонско антитело које се везује за TNF α (tumor necrosis factor- α). Тренутно је у II фази испитивања у лечењу AMD-а.

Ozurdex спада у групу кортикостероида (дексаметасон) који инхибише инфламаторну реакцију.

1.6.2 Хируршке методе лечења

1.6.1.1 Субмакуларна хирургија

Служи за уклањање субретиналне CNV и крви. Хируршка ексцизија субфовеалне CNV показала је добробит у стањима где постоји CNV код миопије и окуларне хистоплазмозе (137). Не баш импресивни резултати у лечењу неоваскуларне AMD-а приписани су уплитању RPE у комплекс мембране, па током операције долази и до његовог уклањања, као и уклањања захваћеног хориокапилариса, што резултира лошијом постоперативном видном оштрином (138).

1.6.2.2 Транслокација макуле

Изводи се у случајевима где су јако оштећени фоторецептори, RPE, Bruch-ова мембрана и хориокапиларис. Уклањање субретиналне CNV оставља зону оштећеног ткива тако да нема подршке успостављању видне функције. Изводи се тако што се центар макуле ротира у односу на новонастале крвне судове на здрави део ретине. Када се помери макула онда се ласер користи за уништавање новонасталих крвних судова. Ротација макуле је показала краткотрајно побољшање вида код неких пацијената (139,140). Операцију померања макуле прати и операција померања одговарајућих мишића. Нажалост резултати су често непредвидиви и на дуге стазе прогноза је нејасна. Код неких случајева долази до развоја пролиферативне витроретинопатије и аблације мрежњаче.

1.6.3. Остали видови терапије

1.6.3.1 Фотодинамска терапија (photodynamic therapy - PDT)

Користи се у терапији влажне форме сенилне дегенерације жуте мрље. Verteporfin (Visudyne) регистрован је 2000. године од стране FDA. Овај лек се убризгава интравенским путем у циркулацију. Има појачан афинитет за новонастале крвне судове у макули (неоваскуларна мембрана). Ласерским зраком одређене таласне дужине лек се активира и доводи до формирања тромбова и блокирања абнормалних крвних судова, тачније њиховог цурења и формирања ожиљка. Ефекат лека траје око 3 месеца. Често захтева више понављања. Ова терапија омогућава селективно деловање на тачно одређена поља док други делови макуле могу остати поштеђени (141,142).

Због честе појаве атрофије на нивоу RPE и развоја Анти-VEGF терапије употреба PDT је доста смањена, или је сведена на употребу у комбинацији са другим агенсима.

1.6.3.2 Радиациона терапија

Третирање субфовеалне CNV радиационом терапијом није новост у офталмологији (143,144,145,146). Најновији систем који је конструисан у ове сврхе назива се Ocular IRay. То је не инвазивни систем и често се користи након терапије анти-VEGF лековима. Апарат користи ниско енергетске X зраке које изузетно фокусирано испоручује до макуле. Студије на животињама су спроведене ради потврде циљаности и безбедности система. IRay испоручује дозу од 22 Gy користећи 3 зрака кроз склеру до макуле. Пре клиничка испитивања Ocular IRay система потврдила су да нема штетног зрачења на сочиво и оптички нерв.

1.6.3.3 Генска терапија

Истраживања на пољу генске терапије направила су изузетан помак у последњих 15 година. Циљ ове терапије је да се убацивањем генетског материјала у око и његовом активацијом омогући компензација активности модификованог гена домаћина. Ген се пласира у око интравитреално или субретинално, везан за вектор који најчешће представљају модификовани адено вирус (AAV-Adeno-associated virus). Овако модификовани вирус не изазивају никакве штетне ефекте. У свету је у току 12 студија које испитују ефекат генске терапије код различитих обољења ретине.

У фази I клиничког испитивања студије “Retinostat,” потврђена је сигурност субретиналне апликације лека код пацијената са влажном формом AMD и дијабетесним едемом (147).

Друга студија која испитује ефекат генске терапије код пацијената са влажном формом AMD зове се “AAV-sFLT” (ген sFLT који блокира VEGF везан модификован адено вирус). Први резултати ове студије објављени су 2013. године од стране Heier-a (148).

Испитивања рађена на приматима показала су да у оку у коме је убризгана ова супстанца не долази до развоја неоваскуларне мембране и ако постоји стимулација за то. Терапијски ефекат на приматима трајао је више од годину година. На основу тога започета је студија и на људима где је AAV2-sFlt01 дат у комбинацији са луцентисом.

Пацијенти су праћени на месечном нивоу годину дана. Није било нежељених ефеката. У групи где је дата генска терапија ретретман са луцентисом био је значајно мањи него у контролној групи (0.33 наспрам 3.00 ињекција).

1.6.3.4 Корекција вида помоћним средствима (Low-vision rehabilitation)

За постизање боље видне оштрине могу се користити и уређаји који имају посебна сочива или електронске системе који продукују увећане слике оближњих објеката. Они помажу слабовидим људима међу којима су и пацијенти у завршној фази сенилне дегенерације жуте мрље.

1.7 Интравитреална апликација лекова

Интравитреална апликација лека подразумева давање лека у стакласто тело (витреус). Овакав начин омогућава његову бржу апсорпцију, а самим тим и брже испољавање ефекта. Ова интервенција подразумева следеће: преоперативну припрему пацијента; апликацију лека; примену постоперативне терапије.

1.7.1 Преоперативна припрема

Лек се даје у операционој сали у стерилним условима. Пацијент потписује информативни пристанак. Топикална антисепса спроводи се капима 5% повидон јодида које укапавамо у конјунктивални сакус 2-3 минута пре интервенције. Такође кап истог повидона капа се и на само место апликације лека на конјунктиви.

Анкета спроведена 2011. године показала је да 99% офталмолога у Америци користи повидон јод као топикални антисептик (149). Повидон јод има широк спектар антибактериског дејства и брзо време деловања (15-120s), без познате резистенције и анафилаксе (150). Проспективна рандомизована студија чије резултате је објавио Friedman показала је да 5% повидон јод за 30s постиже значајну редукцију бактерија (151). Ињекција се даје у локалној анестезији.

Основни циљ анестезије је да спречи померање пацијента и повећа његову сигурност и комфор. Најчешће се користе топикална и субкоњунктивална анестезија.

Резултати студије Влаћа и сарадника показали су да не постоји разлика што се тиче бола приликом апликације лека независно од тога да ли се користе пропракаин, тетракаин капи, лидокаин туфери или се лидокаин даје субконјунктивално. Највише нежељених ефеката изазвао је субконјунктивално апликован лидокаин (152). Студија која је поредила 0.5% пропракаин, пропракаин + 4% лидокаином натопљен туфер и 3.5% лидокаин гел показала је да нема разлике што се тиче појаве бола код давања интравитреалних ињекција (153).

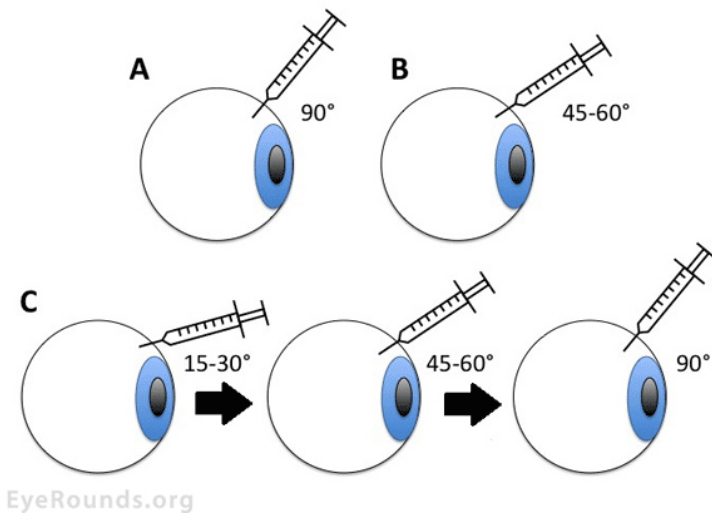
1.7.2 Апликација лека

Постоји три основне технике апликације лека у зависности од угла под којим игла пробада склеру, а то су (слика 7)(154):

А. Апликација под углом од 90° (убод под правим углом)

Б. Апликација под углом од 45° - 60° (убод укосом под углом од 45° - 60°)

Ц. Апликација са формирањем двоструког тунела где се склера пробија под углом од 15° - 30° , затим се игла помера до 45° - 60° што ствара тунел у две различите равни. Аплицира се лек, а затим игла извлачи под углом од 90° .



Слика 7. Технике интравитреалног давања ињекције - шема три различите путање уласка игле кроз склеру

Приликом апликације лека могу се користити и игле различите величине. Постоји више студија које су испитивале утицај величина игле, угао под којим се игла пласира, дубину инсерције на рефлукс лека, контаминацију игле, инкарцерацију витреуса, бол приликом апликације, оштећење склере, саму испоруку лека.

Више студија је показало да је рефлукс витреуса (мерен по величини субконјунктивалног јастучета после инјекције) значајно нижи код формирања склералног тунела приликом давања ињекције када се пореди са другим техникама (154,155,156,157,158). Величина игле која се користи је 29 и 30 G (gauge). Игле са 26 и 27 G доводе до већег рефлукса витреуса (154). Сматра се да величина игле не утиче као фактор контаминације (159).

1.7.3 Постоперативна терапија

По питању употребе антибиотика после давања интравитреалне инјекције постоје различита мишљења. У појединим студијама објављено је да антибиотици не да редукују појаву ендофталмитиса постоперативно него су повезани са њиховом већом инциденцом (160).

Dave и аутори показали су да очи које су третиране антибиотикима после ињекције развијају резистентну конјунктивалну флору у односу на очи које нису примале антибиотик (161). Коришћење 5% повидон јодида пре интервенције без употребе антибиотика после ињекције не доводи до развоја бактеријске резистенције или приметне промене конјунктивалне флоре написали су у свом раду (162).

1.7.4 Постоперативне компликације

Честе компликације код интравитреалне апликације јесу дискомфорт на месту убода, субконјунктивално крварење, витреални рефлукс и транзиторно повишење интраокуларног притиска. Пацијенти могу развити витреална или ретинална крварења и аблацију мрежњаче. Најтежа компликација јесте ендофталмитис.

У великим мултицентричним рандомизованим студијама показана је учесталост ендофталмитиса од 0.019% - 0.09 % (149,163).

Најчешћа компликација после давања ињекције јесте постоперативни скок интраокуларног притиска (ИОП). Настаје због повећаног интраокуларног садржаја после апликације лека (164). Скок је транзиторан (165). Неки аутори предлажу масажу булбуса 5 минута пре ињекције да не би касније дошло до значајног скока интраокуларног притиска (166).

II

Циљ истраживања и хипотезе

Главни циљ ове студије је да се утврди ефекат анти-VEGF моноклонског антитела на различите структурне промене слојева ретине у макули код влажне форме сенилне дегенерације жуте мрље. У складу са овим циљем поставили смо и следеће специфичне циљеве:

1. Испитати утицај анти-VEGF моноклонског антитела на централну дебљину ретине у макули
2. Испитати утицај анти-VEGF моноклонског антитела на видну оштрину
3. Испитати утицај анти-VEGF моноклонског антитела на различите структурне промене у макули дефинисане методом оптичке кохерентне томографије
4. Утврдити повезаност типова мембране класификоване методом флуоресцеинске ангиографије са структурним променама у макули

Радне хипотезе:

1. Интравитреално примењено анти-VEGF моноклонско антитело утиче на смањење централне дебљине ретине у макули код пацијената са влажном формом сенилне дегенерације жуте мрље.
2. Ефекат анти-VEGF моноклонског антитела на видну оштрину зависи од различитих структурних карактеристика неоваскуларне мембране одређене методом оптичке кохерентне томографије.

III

Материјал и методе

3.1. ВРСТА СТУДИЈЕ

Ово истраживање је спроведено као клиничка, кохортна, проспективна, нерандомизована студија на Клиници за очне болести Војномедицинске Академије у Београду, од септембра 2013. до марта 2015. године. Студија је одобрена од стране Етичког комитета Војномедицинске Академије. Од укупно 101 испитаника, 82 је укључено у студију, док је осталих 19 искључено због непотпуне документације. Сви пацијенти су праћени минимално 6 месеци. Праћен је ефекат VEGF инхибитора (бевацизумаба) апликованог интравитреално на резолуцију неоваскуларне мембране и на њене различите структурне карактеристике.

3.2. ИСПИТАНИЦИ

Испитаници укључени у студију су одрасле особе, оба пола, старије од 65 година са потврђеном дијагнозом влажне форме сенилне дегенерације жуте мрље која раније није лечена. Сви пацијенти потписали су информативни пристанак у писаној форми. У зависности од типа неоваскуларне мембране дијагностиловане методом флуоресцеинске ангиографије подељени су у две основне групе.

1. Група: испитаници са типом I неоваскуларне мембране (окултна и минимално класична CNV)
2. Група: испитаници са типом II неоваскуларне мембране (класична и предоминантно класична CNV)

Сви пацијенти укључени у студију примили су укупно по 6 инјекција бевацизумаба у размаку од 30(\pm 2) дана. Контроле су рађене први, седми и тридесети дан после интервенције. Тог тридесетог дана апликована је и следећа доза лека.

Критеријуми за укључивање у студију су :

1. Болесници са влажном формом сенилне дегенерације жуте мрље која раније није лечена
2. Болесници који не болују од акутних или хроничних запаљења ока
3. Болесници са провидним оптичким медијама у које спадају и почетна катаракта, као и псеудофакно око
4. Болесници са видном оштрином ≥ 0.05
5. Болесници који могу и који су мотивисани да долазе на редовне контроле
6. Болесници који су потписали писану сагласност за учешће у студији

Критеријуми за искључивање из студије су:

1. Постојање других обољења на очном дну
2. Декомпензовани глауком
3. Пацијенти који су прележали срчани или мождани удар
4. Болесници који су одустали од лечења

3.3. МЕТОД

Пацијенти су у клинику за очне болести ВМА упућивани од стране надлежних офталмолога из примарних и секундарних здравствених центара ради дијагностике и терапије постојећих промена у макули. Преглед је започињао узимањем опште и офталмолошке анамнезе. Офталмолошки преглед је подразумевао одређивање најбоље кориговане видне оштрине (best corrected visual acuity-BCVA) уз помоћ Snellen-ових таблица. Интраокуларни притисак (ИОП) одређиван је апланационим тонометром по Goldmanu. Преглед предњег сегмента ока вршен је биомикроскопом фирме Haag-Streit. Ширење зеница ради прегледа очног дна спроводили смо укапавањем капљица тропикамид 0.5% и фенилефрин 5%. Преглед очног дна рађен је на биомикроскопу безконтактном индиректном офталмоскопијом уз помоћ лупе од 90 D фирме Volk Optical.

На основу овог прегледа регистровано је присуство неоваскуларне мембране у макули. Након овог прегледа пацијентима су рађене флуоресцеинска ангиографија и оптичка кохерентна томографија. Флуоресцеинску ангиографију смо радили на Topcon Trc–NW7SF–FA фундус камери. Након урађене ФА извршена је класификација неоваскуларне мембране на тип I који чине окултна и минимално класична CNV и тип II коју чине класична и преодминантно класична CNV и на основу тог налаза сви пацијенти су подељени у две групе.

1. Испитаници са типом I неоваскуларне мембране (окултна и минимално класична CNV)

2. Испитаници са типом II неоваскуларне мембране (класична и преодминантно класична CNV)

Окултну CNV описујемо као истачкано поље хиперфлуоресценције нејасних граница према околном ткиву. Класична CNV је јасних границама у односу на околно ткиво. Преодминантно и минимално класична CNV су мешовити типови мембране и зависе од тога да ли је више од 50% лезије класична CNV (преодминантно класична), или је мање од 50% лезије класична CNV (минимално класична мембрана).

Флуоресцеинску ангиографију изводимо тако што након постигнуте медицинске мидријазе прво сликамо колор фотографије оба фундуса, потом фотографије у зеленом светлу „red free“, а након тога се намешта плави филтер на апарату и пацијенту се преко брауниле апликује 5ml 10% раствора натријум-флуоресцеина. Контрасне фотографије сликају се фреквентно у првих 5 минута а потом после 20 минута врши се снимање касне фазе. Након завршетка снимања на фундус камери и класификације присутне CNV пацијенту радимо оптичку кохерентну томографију ради даље струкурне анализе неоваскуларне мембране.

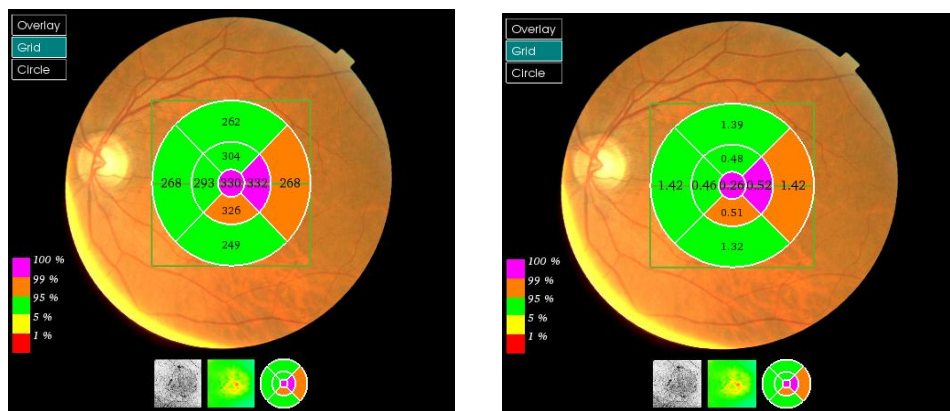
ОСТ смо радили на Topcon 1000–SD OCT Top 1000–T3D3 Draster апарату (слика бр. 8). На основу OCT налаза мерили смо централну дебљину ретине у макули (СМТ), запремину мембране и присуство или одсуство следећих параметара: 1. интратетиналне течности (intraretinal fluid-IRF); 2. субретиналне течности (subretinal fluid-SRF); 3. аблације ретиналног пигментног епитела (posterior epithelial detachment-PED); 4. субретиналног хиперрефлективног ткивног комплекса (subretinal hyperreflective tissue complex-SHTC); 5. спољашње граничне мембране (external limiting membrane-ELM) и

6. епиретиналне мембране (epiretinal membrane-ERM). У нотирању ових промена учествовале су две особе, а све је надгледано и одобрено од стране ментора.



Слика 8. OCT апарат

За сликање на OCT-у коришћен је програм „3D макула“ који подразумева тродимензионални снимак макуле. Структурне промене неоваскуларне мембране анализирани су у субфовеалном пољу ширине 1 mm. Регистрована је централна дебелина ретине у макули (central macular thickness-CMT) и запремина мембране (Total volume-TV) изражена у mm^3 по ETDRS шеми (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group) (слика 9).



Слика 9. Анализа снимка макуле помоћу OCT-а

IRF региструјемо као течност између слојева унутрашње ретине. SRF видимо као течност између ретине и RPE. PED се види као течност испод RPE, што се и види као одвајање RPE. SHTC-субретинални хиперрефлективни ткивни комплекс или субретинална фиброза се види као високо рефрактивна мембрана између неуросензорне ретине и Брухове мембране. ELM се уочава као хиперрефлективна континуирана линија испред слоја фоторецептора који се пак описује као хиперрефлективни слој испред RPE. ERM видимо као задебљану унутрашњу граничну мембрана која набира површину макуле.

OCT налаз анализиран је непосредно пре апликације сваке дозе лека. У случајевима код којих је дошло до потпуног повлачења течности у макули, формирања ожиљка, или развоја атрофије пре дате шесте дозе лека прекинули би лечење и ти пацијенти су искључени из студије.

Апликација лека вршена је у операционој сали у стерилним условима. Дезинфекцију коњуктиве постизали смо укапавањем стерилног повидон јодида у коњуктивални сакус, а дезинфекцију околине ока вршили смо брисањем коже 10% раствором повидон јода. За локалну анестезију коришћене су капи 1% тетракаина. Хирург се припрема као и за сваку хируршку интервенцију (прање руку, стерилни мантил, стерилне рукавице, маска). Бевацизумаб је предходно припремљен навлачењем у стерилне инсулинске шприцеве у количини од 1.25mg бевацизумаба (0.05ml од комерцијалне бочице Avastina[®]). Апликација лека у стакласто тело врши се у пределу парс плана на 4 mm од лимбуса. Величина игле је 29 G. Након апликације лека стављају се капи dexamethason-neomycin и маст chloramphenicol и око се затвара до куће. Ради превенције инфекције пацијентима је саветовано да укапавају капи uniflox (ofloxacinum 0.3%) 3x днево 3 дана после интервенције. Контроле су рађене први, седми и тридесети дан после интервенције. Првог дана после интервенције одређивана је видна оштрина и праћено је да ли има неких компликација. Седмог и тридесетог дана (± 2 дана) одређивана је BCVA и рађен је OCT. Тридесетог дана (± 2) на основу OCT налаза, апликована је следећа доза лека. Контролна ФА рађена је после шесте дозе лека, или раније ако је постојала дилема о процени активности CNV. Циљ је био смањење CNV, односно повлачење течности и смиривање активности CNV.

Активна CNV подразумева повећање количине течности у макули у односу на ранији снимак, повећање дебљине макуле 50 μ m или више, и/или присуство течности која перзистира независно од примене анти-VEGF терапије.

Сви наши испитаници примили су шест доза у размаку од 30 (\pm 2) дана. Одлука о месечном дозирању лека и количина од шест доза донешена је на основу увида у до сада спроведе студије и нашег вишегодишњег искуства.

3.4. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

На почетку испитивања, болесници су према улазним критеријумима (тип неоваскуларне мембране) подељени у две групе. Иако се сви предвиђени параметри прате у одређеним временима после сваке од 6 примењених ињекција лека, стабилан терапијски одговор се очекује после тромесечне примене препарата. Стога је одлучено да се за процену величина група користе 4 временске тачке (базална вредност оштрине вида, вредности оштрине вида после 1., 2., и 3 ињекције бевацизумаба).

Према прелиминарним испитивањима и подацима из литературе које су објавили Bloch и сарадници очекује се лошија видна оштрина у II групи (класична/предоминантно класична CNV) због чешћег развоја субретиналне фиброзе. На основу тога очекује се да ће побољшање видне оштрине бити за око 15% боље у I групи (167).

Conrad са сарадницима објавио је да се видна оштрина код пацијената после примене бевацизумаба после 8 недеља поправила са 0.1 на 0.2, а централна дебљина у макули смањила са 316 \pm 107 μ m на 206 \pm 45 μ m после 8 недеља (120).

Glenn J. Jaffe са сарадницима објавио је да највећи утицај на коначну видну оштрину има IRF у односу на SRF и PED (168).

Уз снагу студије од 0.8 (80%) и вероватноћу грешке првог типа ($\alpha= 0.05$), произилази да потребан број болесника (очију) износи 82 (41 у свакој групи).

Процена величине узорака извршена је применом комерцијалног софтвера GPower 3.1.

3.5. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Анализа праћених показатеља обољења вршена је путем стандардних параметара дескриптивне статистике (средња вредност и стандардна девијација) или путем регистрације учесталости појаве неких обележја (фреквенција).

У зависности од типа поређења коришћена је ANOVA за понављана мерења (унутар група) или ANOVA у 2 правца за поређења између група. Поређење дистрибуција фреквенција различитих група вршена су путем χ^2 теста. Могућа повезаност појединих праћених параметара утврђена је применом Pearson-ове корелационе анализе.

Значајност утицаја појединих структурних промена ретине на оштрину вида испитана је применом мултипле регресионе анализе. Значајност разлика испитиваних обележја прихваћена је на нивоу $p < 0.05$.

За статистичку анализу коришћен је комерцијални статистички софтвер SPSS верзија 20.0.

IV

Результати

У студију је био укључен укупно 101 пацијент, 19 је искључено због непотпуне документације а обрађени су подаци 82 пацијента. Свим испитаницима третирано је само једно око. На основу налаза флуоресцеинске ангиографије подељени су у две групе (по 41 испитаник у свакој групи). Прву групу чине испитаници код којих је на флуоресцеинској ангиографији постојала окултна и минимално класична CNV, а другу групу чине испитаници са класичном и предоминантно класичном CNV. Такође, свим испитаницима урађена је и структурна анализа неоваскуларне мембране помоћу оптичке кохерентне томографије. Праћени су горе наведени параметри. Сви пацијенти примили су по 6 доза анти-VEGF терапије (бевацизумаб) у размаку од 30 (\pm 2) дана.

4.1. Општи подаци пацијената

Животна доб испитаника кретала се од 71 до 88 година. Просечна старост у првој групи износила је 77.2 (SD=6.48) а у другој 77.8 (SD=6.55) година. Особа мушког пола у првој групи било је 20 а у другој 22, док је особа женског пола у првој групи било 21, а у другој 19 (Табела 2).

Група	просечна старост у годинама	мушки пол	женски пол
I	77.2	20	21
II	77.8	22	19

Табела 2. Просечна старост и расподела испитаника по полу

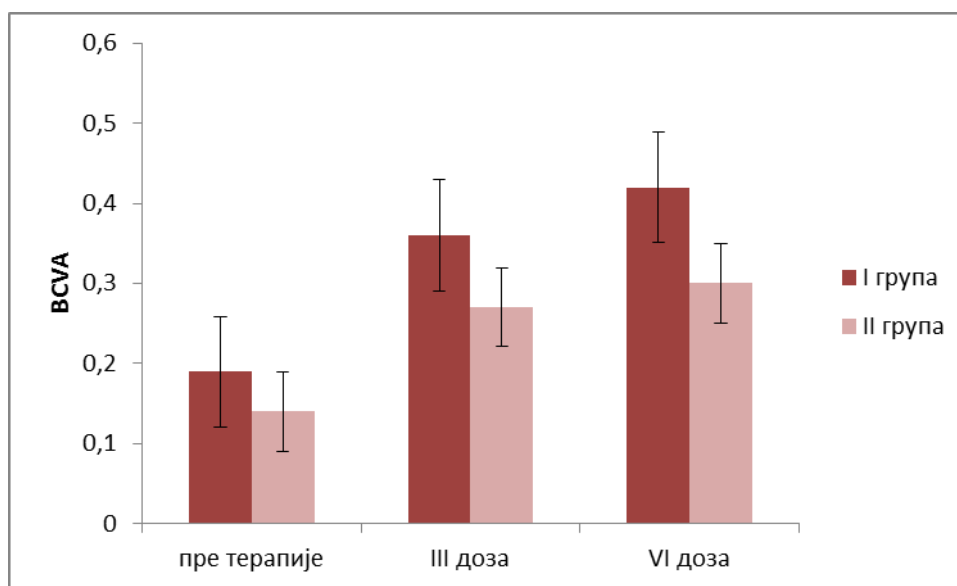
4.2 Резултати ефикасности анти-VEGF третмана у односу на видну оштрину

Просечна најбоље коригована видна оштрина (BCVA) пре започињања терапије у првој групи износила је 0.19, а у другој 0.14. После треће дозе у првој групи износила је 0.36, у другој 0.27, а након шесте дозе 0.42 у првој и 0.30 у другој групи (Табела 3, Графикон 1).

BCVA	пре третмана	после треће дозе	после шесте дозе	Однос почетне и BCVA после 3 месеца (Z вредност)	Однос почетне и BCVA после 6 месеци (Z вредност)	Однос BCVA после 3. и 6. месеца (Z вредност)
I група	0.19	0.36	0.42	5.551	5.315	3.473
II група	0.14	0.27	0.30	5.647	5.616	3.894
Статистичка значајност				p<0.01	p<0.01	p<0.01

*BCVA-best corrected visual acuity

Табела 3. Просечне вредности BCVA пре и након апликације анти-VEGF терапије и поређење између временских тачака по групама (Wilcoxon test)



Графикон 1. Просечне вредности BCVA пре и након апликације анти-VEGF терапије

Провера статистичке разлике вредности BCVA између различитих временских тачака за сваку групу посебно (Wilcoxon тест) показала је да постоји високо статистички значајна разлика за сваку групу посебно (p<0.01) (Табела 3 и Графикон 1).

За поређење BCVA између група коришћен је *Mann-Whitney U* тест по коме видимо да је однос вредности просечне BCVA значајно промењен после треће дозе у односу на вредности пре терапије ($p < 0.01$), док у односу треће и шесте дозе добијамо побољшање просечне BCVA, али разлика није високо статистички значајна ($p < 0.05$) (Табела 4).

	Однос почетне BCVA између група	Однос почетне и BCVA после три месеца између група	Однос BCVA после 3. и 6. месеца између група
Mann-Whitney U	677.0	530.5	598.0
Z вредност	1,549	2.951	2.258
значајност	$p > 0.05$	$p < 0.01$	$p < 0.05$

*BCVA-best corrected visual acuity

Табела 4. Поређење BCVA између група (Mann-Whitney U тест)

Уочавамо да се групе нису значајно разликовале по почетној BCVA. Просечна BCVA је боља у I групи испитаника и пре и након третмана, али нема статистички значајне разлике између група. Обе групе су значајно одреаговале на анти-VEGF терапију.

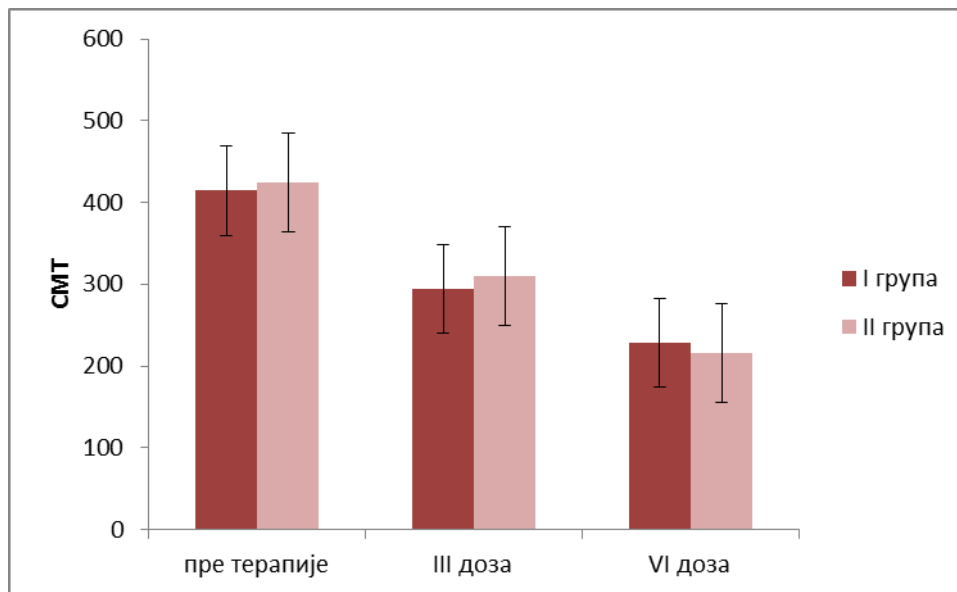
4.3 Резултати ефикасности анти-VEGF третмана у односу на централну дебљину макуле мерену OCT-ом

Просечна централна дебљина у макули (СМТ) на почетку третмана у првој групи износила је 414.49 μm , у другој 424.88 μm . После треће дозе у првој групи едем се смањило на 294.24 μm , а у другој на 310.10 μm . После шесте дозе СМТ у првој групи износила је 228.41 μm , а у другој групи 216.05 μm (Табела 5 и Графикон 2).

СМТ (μm)	пре терапије	после 3 месеца	после 6 месеци
I група	414.49	294.24	228.41
II група	424.88	310.10	216.05

*СМТ central macular thickness

Табела 5. Просечне вредности СМТ пре и након апликације анти-VEGF терапије



Графикон 2. Просечна СМТ пре и након апликације анти-VEGF терапије

Групе	Време праћења	средња вредност CMT(μm)	SD	Wilks Lambada тест	Значајност
I	почетна	414.49	64.07	0.082	p<0.01
	после 3 месеца	294.24	61.17		
	после 6 месеци	228.41	58.71		
II	почетна	424.88	68.18	0.068	p<0.01
	после 3 месеца	310.10	54.79		
	после 6 месеци	216.05	45.60		

*CMT central macular thickness

Табела 6. Поређење CMT између временских тачака по групама (Wilks Lambada)

Поређење CMT за сваку групу посебно између времена рађено је *ANOVA* и *Wilks Lambada* тестом који су показали да постоји високо статистички значајна разлика у обе групе (p<0.01) (Табела 6).

Поређења између група (Студентов Т тест) показала су да са протоком времена долази до значајног смањења едема у макули у обе групе и да нема статистички значајне разлике између група по свим временским тачкама посматрања (p>0.05) (Табела 7).

	Однос почетне CMT између група	Однос почетне и CMT после три месеца између група	Однос CMT после 3. и 6. месеца између група
Студентов Т тест	0.71	0.49	1.75
Значајност	p>0.05	p>0.05	p>0.05

*CMT -central macular thickness

Табела 7. Поређење CMT између група

4.4 Резултати ефикасности анти-VEGF третмана у односу на запремину мембране у макули мерену OCT-ом

Просечна вредност запремине мембране по ETDRS шеми (Истраживачка група раног третмана дијабетесне ретинопатије-Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group) изражена у mm^3 (Total volume-TV) пре започињања терапије износила је 8.78 mm^3 у првој и 8.96 mm^3 у другој групи. После три месеца дошло је до смањења запремине тако да је она износила 7.84 mm^3 у првој и 7.94 mm^3 у другој групи. Након шест месеци просечна вредност достигла је 7.23 mm^3 у првој и 7.02 mm^3 у другој групи (Табела 8).

TV (mm^3)	пре терапије	после 3 месеца	после 6 месеци	X ²	значајност
I група	8.78	7.84	7.23	71.19	p< 0.01
II група	8.96	7.94	7.02	80.04	p< 0.01

*TV-Total volume

Табела 8. Запремина CNV пре и након апликације анти-VEGF терапије и Friedman-ов тест

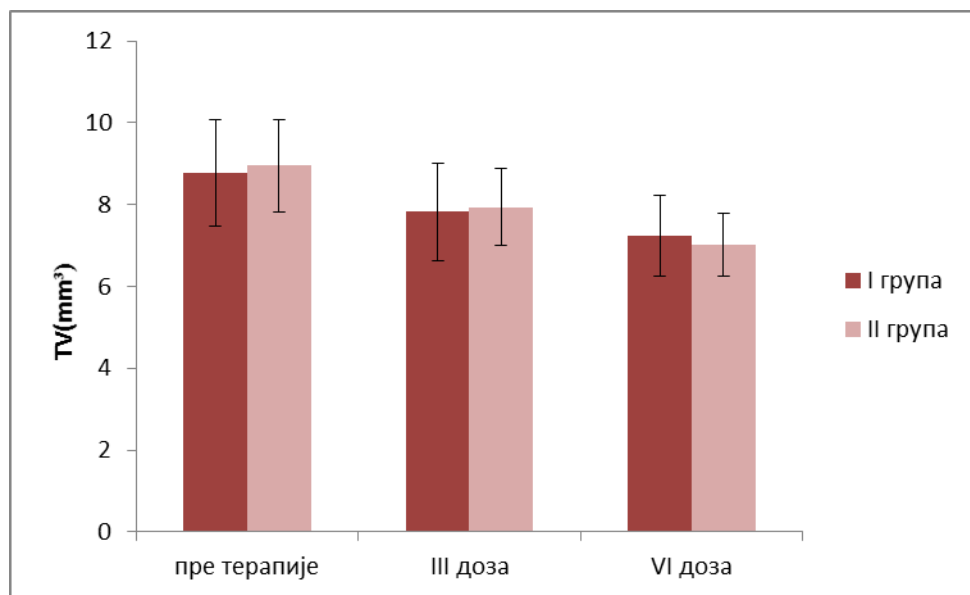
Поређења рађена у свакој од група по временским тачкама посматрања (*Friedmanov* тест) показала су да у обе групе постоји значајно смањење запремине CNV између наведених временских интервала (p< 0.01) (Табела 8, Графикон 3).

Поређење вредности запремине неоваскуларне мембране по временским тачкама посматрања извршено је *Kolmogorov-Smirnovim* тестом који је показао да нема статистички значајне разлике (p>0.05) (Табела 9).

Групе	TV	TV(mm ³)-средња вредност	SD	Kolmogorov-Smirnov	Значајност
I	почетна	8.78	1.31	0.19	p>0.05
	после 3 месеца	7.83	1.19	0.20	
	после 6 месеци	7.23	0.99	0.75	
II	почетна	8.95	1.14	0.20	p>0.05
	после 3 месеца	7.94	0.95	0.20	
	после 6 месеци	7.02	0.78	0.17	

*TV-Total volume

Табела 9. Поређење вредности запремине неоваскуларне мембране по временским тачкама посматрања унутар група



Графикон 3. Просечна запремина неоваскуларне мембране пре и након апликације анти-VEGF терапије (TV-Total volume)

Поређења између група (*Wilcoxon* тест суме рангова) показала су да у обе групе постоји статистички значајна разлика у вредности запремине CNV између свих времена ($p < 0.05$) (Табела 10).

	Однос почетне и запремине CNV после три месеца	Однос почетне и запремине CNV после 6 . месеца	Однос запремине CNV после 3. и 6. месеца
Wilcoxon тест	5.57	5.57	5.14
значајност	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$

*CNV- choroidal neovascular membrane

Табела 10. Поређење запремине CNV између група (*Wilcoxon* тест)

4.5. Структурне карактеристике неоваскуларне мембране дефинисане помоћу OCT-а у обе групе испитаника

Структурне Карактеристике CNV	пре интервенције		после 3 месеца		после 6 месеци	
	групе		групе		групе	
	I	II	I	II	I	II
Присутна(+) IRF N(%)	17(41.5)	38(92.7)	6(14.6)	34(82.9)	8(19.5)	16(39.0)
Одсутна(-) IRF N(%)	24(58.5)	3(7.3)	35(85.4)	7(17.1)	33(80.5)	25(61.0)
Присутна (+) SRF N(%)	39(95.2)	30(73.2)	31(75.6)	3(7.3)	17(41.5)	1(2.4)
Одсутна(-) SRF N(%)	2(4.8)	11(26.8)	10(24.4)	38(92.7)	24(58.5)	40(97.6)
Присутна (+) PED N(%)	40(97.6)	16(39.0)	26(63.4)	0(0)	1(2.4)	1(2.4)
Одсутна (-) PED N(%)	1(2.4)	25(61.0)	15(36.6)	41(100)	40(97.6)	40(97.6)
Присутна(+) SHTC N(%)	0(0)	25(61.0)	5(12.2)	30(73.2)	24(58.5)	28(68.3)
Одсутна (-) SHTC N(%)	41(100)	16(39)	36(87.8)	11(26.8)	17(41.5)	13(31.7)
Присутна (+)ELM N(%)	41(100)	41(100)	39(95.1)	34(82.9)	26(63.4)	11(26.8)
Одсутна (-) ELM N(%)	0(0)	0(0)	2(4.9)	7(17.1)	15(36.6)	30(73.2)
Присутна (+) ERM N(%)	8(19.5)	3(7.3)	8(19.5)	6(14.6)	8(19.5)	7(17.1)
Одсутна (-) ERM N(%)	33(80.5)	38(92.7)	33(80.5)	35(85.4)	33(80.5)	34(82.9)

Интраретинална течност(IRF); Субретинална течност(SRF); Аблација ретиналног пигментног епитела(PED); Субретинални хиререкфлексивни ткивни комплекс(SHTC); Спољашња гранична мембрана(ELM); Епиретинална мембрана(ERM);

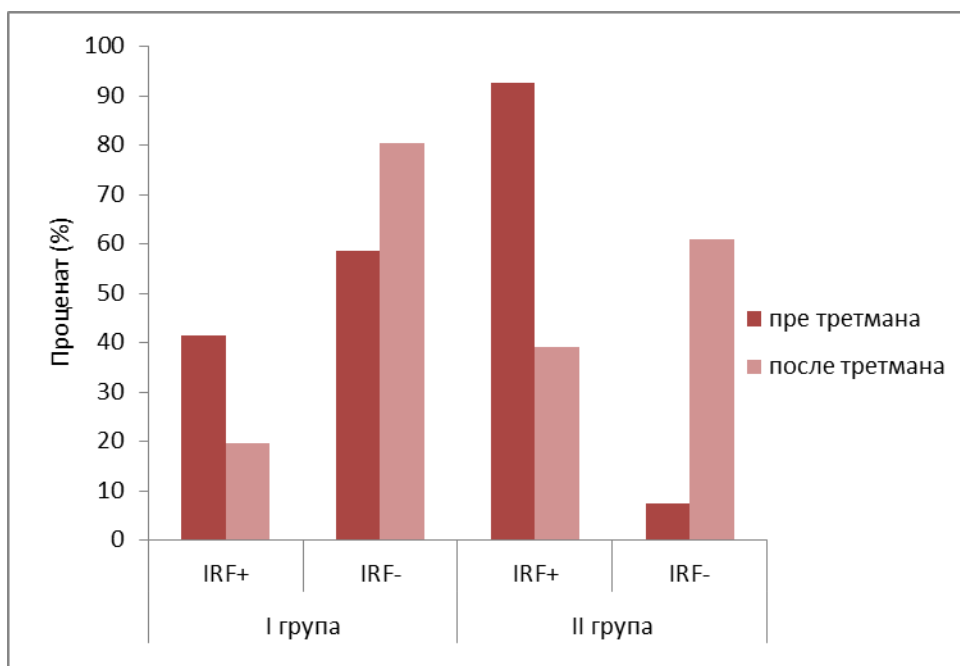
Табела 11. Број испитаника са различитим структурним карактеристикама CNV дефинисаним OCT-ом

У табели 11 приказујемо број испитаника са присутним и одсутним различитим структурним карактеристика неоваскуларне мембране дефинисаних OCT-ом у односу на тип неоваскуларне мембране дефинисане методом FA.

IRF је била присутна (IRF+) код 17 (41.5%) испитаника у првој и 38 (92.7%) у другој групи пре започињања терапије.

У првој групи након треће дозе IRF је била присутна код 6 (14.6%), а у другој код 34 (82.9%) испитаника.

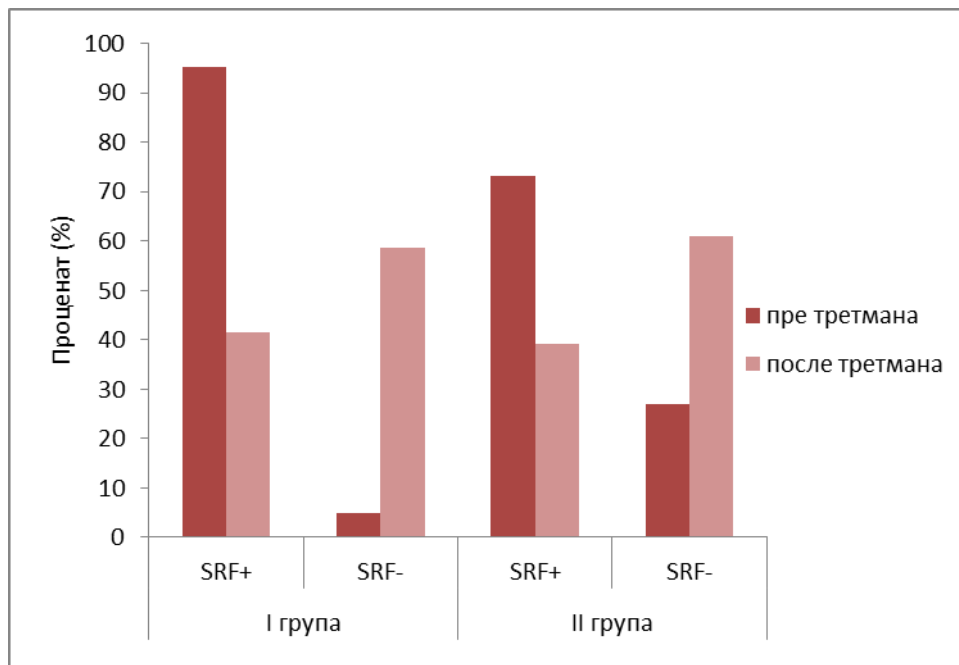
После шесте дозе IRF је била присутна код 8 (19.5%) испитаника у и 16 (39.0%) у другој групи. Уочавамо да се број испитаника са присутном IRF смањило временом. Анализа података Студентовим Т тестом показала је да је број испитаника са присутном IRF пре третмана био значајније већи у првој групи ($p < 0.01$), као и да се смањило значајно у обе групе након примене анти-VEGF терапије, значајније у првој групи (Графикон 4).



Графикон 4. Присуство и одсуство IRF пре и после третмана у I и II групи

SRF је била присутна (SRF+) код 39 (95.2%) испитаника у првој и 30 (73.2%) у другој групи пре започињања терапије. У првој групи након треће дозе SRF је била присутна код 31(75.6%) испитаника, а у другој код 3(7.3%). После шесте дозе SRF је била присутна код 17 (41.5%) испитаника у првој и код 1 (2.4%) у другој групи.

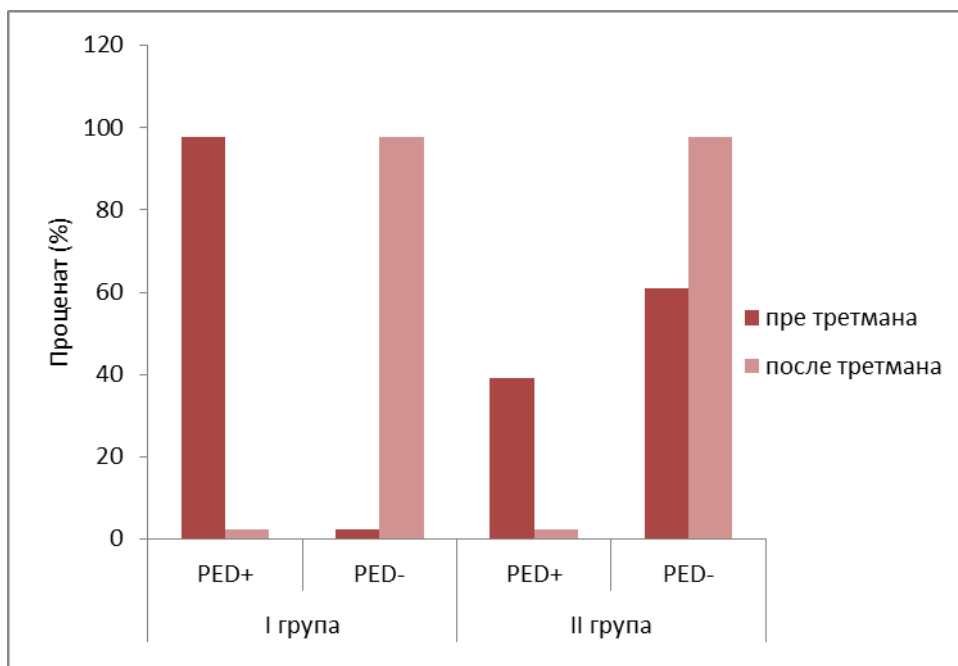
Уочавамо да се број испитаника са присутном SRF смањило временом. Анализа података Студентовим Т тестом показала је да је број испитаника са присутном SRF пре третмана био без значајне разлике у обе групе, као и да се значајно смањило у обе групе након завршетка терапије ($p < 0.01$), значајније у другој групи ($p < 0.01$) (Графикон 5).



Графикон 5. Присуство и одсуство SRF пре и после третмана у I и II групи

PED је била присутна (PED+) код 40 (97.6%) испитаника у првој и код 16 (39.0%) у другој групи пре започињања терапије. У првој групи након треће дозе PED је била присутна код 26 (63.4%) испитаника, а у другој није регистровано њено присуство. После шесте дозе PED је била присутна код 1 (2.4%) испитаника у првој и код 1 (2.4%) у другој групи. Уочавамо да се број испитаника са присутном PED смањило временом.

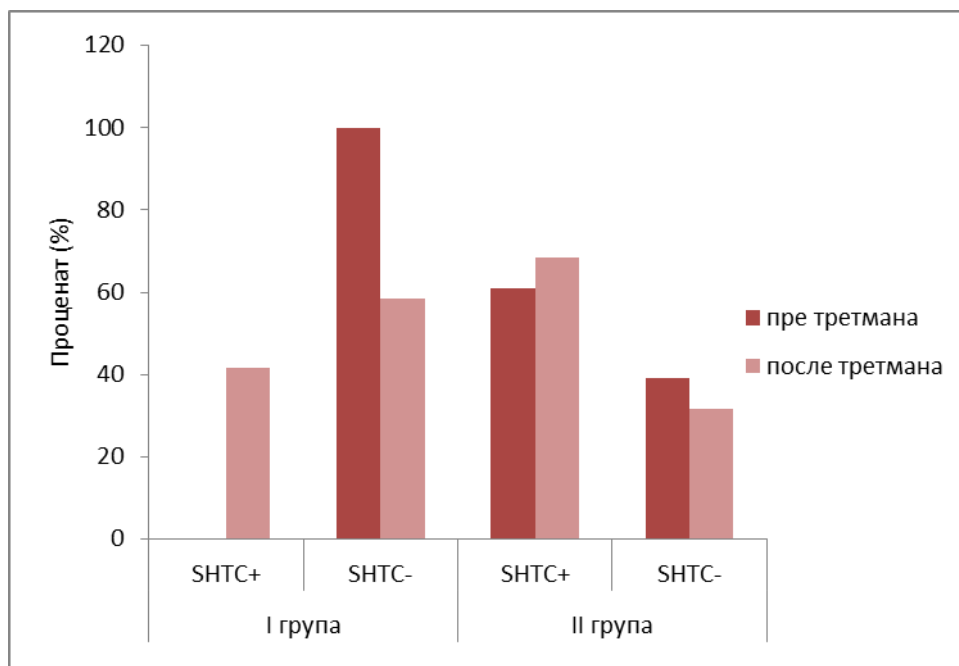
Анализа података Студентовим Т тестом показала је да је број испитаника са присутном PED пре третмана био значајно већи у првој групи ($p < 0.01$), док се по завршетку третмана значајно смањило у обе групе, тако да на крају терапије нема разлике између група по броју испитаника са присутном PED (Графикон 6).



Графикон 6. Присуство и одсуство PED пре и после третмана у I и II групи

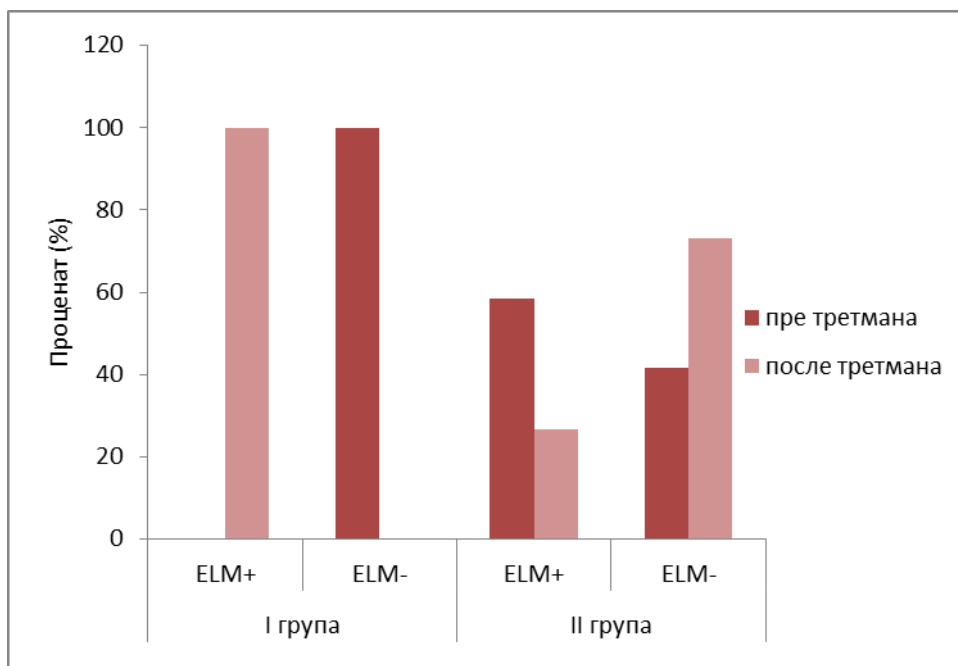
SHTC или (SHTC+) није била присутна код испитаника у првој групи пре започињања терапије, док је у другој групи регистрована код њих 25 (61.0%). У првој групи након треће дозе SHTC је била присутна код 5 (12.2%) испитаника, а у другој групи код 30 (73.2). После шесте дозе SHTC је била присутна код 24 (58.5%) испитаника у првој и код 28 (68.3%) у другој групи. Уочавамо да се број испитаника са присутном SHTC повећао временом.

Анализа података Студентовим Т тестом показала је да је број испитаника са присутном SHTC пре третмана био значајно већи у другој групи ($p < 0.01$). По завршетку третмана значајно се повећао број испитаника са присутном SHTC у првој групи, док је у другој групи практично остао не промењен, тако да на крају терапије нема разлике између група по броју испитаника са присутним SHTC (Графикон 7).



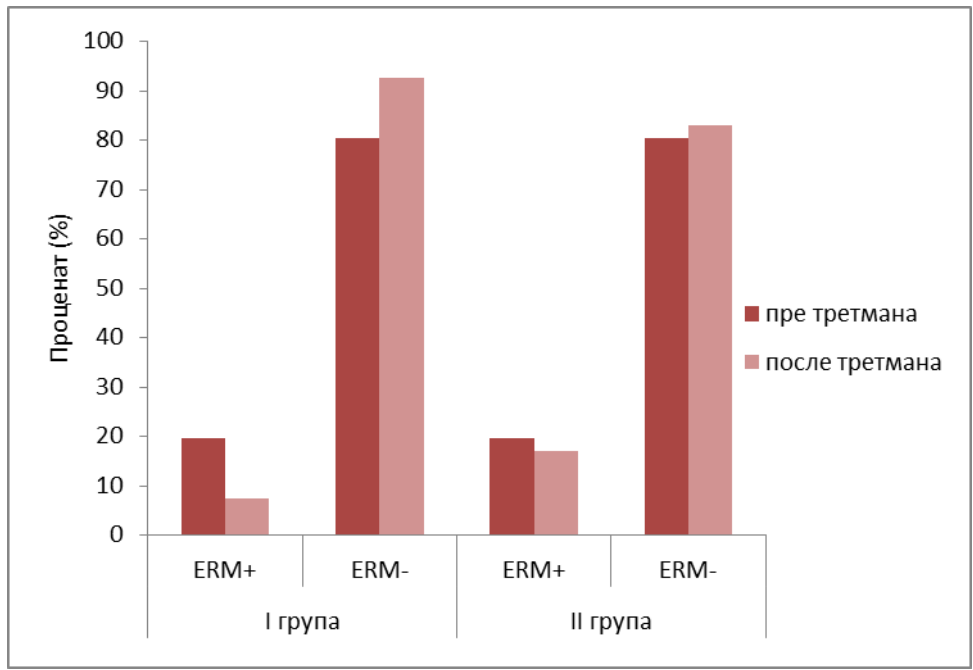
Графикон 7. Присуство и одсуство SHTC пре и после третмана у I и II групи

ELM је била присутна (ELM+) код свих испитаника (100%) у обе групе пре започињања терапије. У првој групи након треће дозе ELM је била присутна код 39 (95.1%) испитаника, а после шесте дозе код 26 (63.4%). У другој групи после треће дозе ELM је била присутна код 34 (82.9%), а после шесте код само 11 (26.8%) испитаника. Видимо да се број пацијената са очувањем континуитета ELM свременом смањује тако да после шесте дозе број испитаника са одсутном ELM (ELM-) у првој групи износи 15 (36.6%), а у другој групи 30 (73.2%). Анализа података Студентовим Т тестом показала је да је број испитаника са очуваном ELM пре третмана био подједнак у обе групе, док се након терапије тај број смањило у обе групе, значајније у другој групи ($p < 0.01$) (Графикон 8).



Графикон 8. Присуство и одсуство ELM пре и после третмана у I и II групи

ERM је била присутна (ERM+) код 8 испитаника (19.5%) у првој и 3 (7.3%) у другој групи пре започињања терапије. У првој групи након треће дозе ERM је била присутна код 8 (19.5%), а у другој код 6 (14.6%) испитаника. После шесте дозе ERM је била присутна код 8 (19.5%) испитаника у првој и код 7 (17.1%) у другој групи. Видимо да се број испитаника код којих постоји присутна ERM повећао временом. Анализа података Студентовим Т тестом показала је да је број испитаника са присутном ERM пре третмана био нешто већи у првој групи, и да на крају третмана није дошло до значајног повећања броја испитаника са присутном ERM ($p > 0.05$) (Графикон 9).



Графикон 9. Присуство и одсуство ERM пре и после третмана у I и II групи

4.6. Однос различитих структурних карактеристика неоваскуларне мембране добијених ОСТ-ом са видном оштрином (BCVA) и централном дебљином у макули (CMT)

Структурне Карактеристике CNV	Просечна BCVA					
	пре интервенције		после 3 месеца		после 6 месеци	
	групе		групе		групе	
	I	II	I	II	I	II
Присутна (+) IRF	0.16	0.14	0.24	0.27	0.18	0.24
Одсутна (-) IRF	0.21	0.08	0.38	0.23	0.47	0.34
Присутна (+) SRF	0.19	0.11	0.34	0.15	0.38	0.15
Одсутна (-) SRF	0.10	0.22	0.42	0.28	0.46	0.30
Присутна (+) PED	0.19	0.12	0.40	/	0.60	0.20
Одсутна (-) PED	0.10	0.20	0.33	0.27	0.41	0.31
Присутна (+) SHTC	/	0.14	0.17	0.22	0.32	0.46
Одсутна (-) SHT	0.19	0.14	0.40	0.38	0.56	0.25
Присутна (+)ELM	0.19	0.19	0.37	0.29	0.53	0.46
Одсутна (-) ELM	/	/	0.15	0.17	0.23	0.24
Присутна (+) ERM	0.18	0.17	0.32	0.26	0.33	0.26
Одсутна (-) ERM	0.20	0.14	0.37	0.27	0.44	0.31

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Интратетинална течност (IRF); Субретинална течност (SRF); Аблација ретиналног пигментног епитела (PED); Субретинални хирерективни ткивни комплекс (SHTC); Спољашња гранична мембрана (ELM); Епиретинална мембрана (ERM);

Табела 12. Приказ просечне BCVA код испитаника са различитим структурним карактеристикама CNV дефинисаним ОСТ-ом

Структурне карактеристике CNV	пре интервенције СМТ(μm)		после 3 месеца СМТ(μm)		после 6 месеци СМТ(μm)	
	групе		групе		групе	
	I	II	I	II	I	II
Присутна (+) IRF	421.9	423.7	285.3	307.3	248.7	225.2
Одсутна (-) IRF	409.2	440.3	295.7	323.8	223.5	210.2
Присутна (+) SRF	416.1	434.6	301.2	367.7	248.2	241.0
Одсутна (-) SRF	383.5	398.4	278.8	305.5	215.9	215.4
Присутна (+) PED	416.3	402.0	290.0	/	204.0	295.0
Одсутна (-) PED	340.0	439.5	301.3	310.1	229.0	214.1
Присутна (+) SHTC	/	417.0	335.4	313.1	247.5	230.8
Одсутна (-) SHT	414.5	437.2	288.5	302.0	201.4	184.2
Присутна (+)ELM	414.5	414.5	295.9	303.6	211.8	183.7
Одсутна (-) ELM	/	/	262.0	341.4	257.2	227.9
Присутна (+) ERM	424.0	456.0	312.4	337.0	262.9	236.0
Одсутна (-) ERM	412.2	422.4	289.9	305.5	220.1	211.9

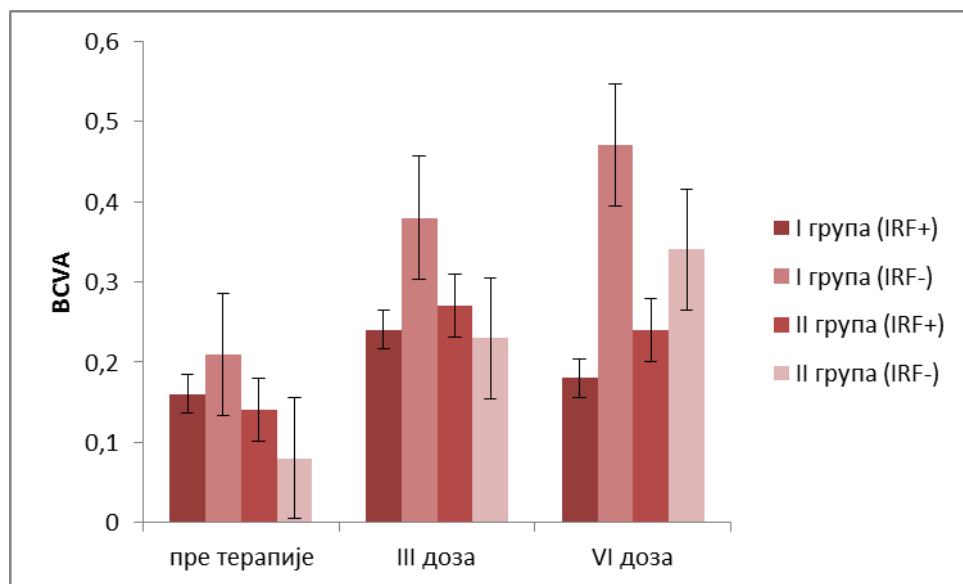
Интраретинална течност (IRF); Субретинална течност (SRF); Аблација ретиналног пигментног епитела (PED); Субретинални хиререклексивни ткивни комплекс (SHTC); Спољашња гранична мембрана (ELM); Епиретинална мембрана (ERM); Централна дебљина у макули (СМТ)

Табела 13. Приказ просечне СМТ код испитаника са присутном и одсутним структурним карактеристикама CNV по групама

4.6.1. Однос IRF са BCVA и СМТ

Просечна BCVA у првој групи пре почетка терапије износила је 0.16 код пацијената са присутном IRF (IRF+). После треће дозе просечна BCVA повећала се на 0.24, а после шесте опет смањила на 0.18 код пацијената са IRF+. У истој групи, код испитаника код којих није постојала IRF (IRF-) пре започињања терапије просечна BCVA износила је 0.21, после треће дозе се повећала на 0.38, а после шесте на 0.47. У другој групи просечна BCVA износила је 0.14 пре започињања терапије код пацијената са присутном интраретиналном течношћу (IRF+).

После треће дозе просечна BCVA се повећала на 0.27, а после шесте износила је 0.24. У истој групи код пацијената код којих није било присутне интраретиналне течности (IRF-) пре започињања терапије просечна BCVA износила је 0.08, после треће дозе повећала се на 0.23, а после шесте дозе на 0.34 (Табела 12, Графикон 10).



Графикон 10. Просечна BCVA у I и II групи код присутне и одсутне IRF

За праћење BCVA унутар група по временима код испитаника са присутном и одвојено са одсутном IRF коришћен је *Friedmanov* и *Wilcoxon* тест суме рангова.

		BCVA	Значајност BCVA поч-3м	Значајност BCVA 3м-6м	Значајност BCVA поч-6м
Присутна IRF	Пре третмана	0.16	p<0.05	p<0.05	p>0.05
	После месеца 3	0.24			
	После месеци 6	0.18			
Одсутна IRF	Пре третмана	0.21	p<0.05	p<0.05	p<0.01
	После месеца 3	0.38			
	После месеци 6	0.47			

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Интратретинална течност (IRF)

Табела 14. Приказ односа BCVA кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном IRF за I групу

		BCVA	Значајност BCVA поч-3м	Значајност BCVA 3м-6м	Значајност BCVA поч-6м
Присутна IRF	Пре третмана	0.14	p<0.05		p<0.05
	После месеца 3	0.27		p>0.05	
	После месеци 6	0.24			
Одсутна IRF	Пре третмана	0.08	p<0.01		p<0.01
	После месеца 3	0.23		p<0.05	
	После месеци 6	0.34			

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Интратретинална течност (IRF)

Табела 15. Приказ односа BCVA кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном IRF за II групу

На основу ове анализе уочавамо да се у првој групи просечна BCVA код испитаника са присутном IRF поправила и то са 0.16 пре третмана на 0.24 после 3 месеца (p<0.05). Од трећег месеца у односу на шести BCVA се погоршала са 0.24 на 0.18 (p<0.05). Поредџи почетну и крајњу видну оштрину 0.16-0.18 видимо да не постоји статистички значајна разлика у побољшању видне оштрине након шесте дозе лека у првој групи код испитаника са присутном IRF (p>0.05). У истој групи код испитаника са одсутном IRF BCVA се са 0.21 пре терапије поправила на 0.38 после треће дозе (p<0.05), и са 0.38 на 0.47 после шесте дозе (p<0.05). Гледајући вредност пре третмана (0.21) и вредност после шест месеци (0.47) видимо да постоји статистички значајна разлика у побољшању видне оштрине код испитаника са одсутном IRF у првој групи (p<0.01) (Табела 14).

У другој групи код пацијената са присутном IRF BCVA се са почетка третмана (0.14) поправила на 0.27 после треће дозе (p<0.05), док се после шесте дозе смањила на 0.24 у односу на трећу дозу (p>0.05) (Табела 15).

Пратећи вредности пре третмана и након шесте дозе (0.14-0.24) видимо да је ипак дошло до побољшања видне оштрине (p<0.05) код испитаника са присутном IRF (Графикон 10).

Код испитаника са одсутном IRF просечна BCVA износила је 0.08 пре третмана, после треће дозе се повећала на 0.23 ($p < 0.01$), а после шесте дозе износила је 0.34 (са 0.23-0.34) ($p < 0.05$). Поређећи почетну видну оштрину и ону после шест месеци (0.08-0.34) видимо да је значајно дошло до побољшања видне оштрине ($p < 0.01$) код пацијената са одсутном IRF (Табела 15).

Поређење BCVA унутар група између испитаника са присутном и одсутном IRF рађено је *Mann-Whitney U тестом*.

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	Присутна (+)IRF	Одсутна (-)IRF	Присутна (+)IRF	Одсутна (-)IRF	Присутна (+)IRF	Одсутна (-)IRF
I група BCVA	0.16	0.21	0.24	0.38	0.18	0.47
значајност	$p > 0.05$		$p < 0.05$		$p < 0.01$	
II група BCVA	0.14	0.08	0.27	0.23	0.24	0.34
значајност	$p < 0.01$		$p > 0.05$		$p < 0.05$	

Интраретинална течност (IRF); Најбоље коригована видна оштрина (BCVA)

Табела 16. Поређење BCVA код испитаника са присутном и одсутном IRF унутар група

У табели број 16 уочавамо да вредности BCVA унутар прве групе пре почетка терапије не показују статистички значајне разлике ($p > 0.05$) без обзира да ли испитаници имају присутну, или одсутну IRF. У истој групи после треће дозе, видимо да постоји значајна разлика по питању BCVA и да је то у корист пацијената без IRF. После шесте дозе та разлика се још више увећава ($p < 0.01$) у корист испитаника без IRF.

У другој групи пре почетка лечења постоји статистички значајна разлика по питању BCVA ($p < 0.01$) и она је у корист испитаника који немају IRF.

После треће дозе у овој групи нема разлике ($p>0.05$) између BCVA без обзира да ли испитаници имају присутну IRF или не. После шесте дозе разлика постоји ($p<0.05$) и то у корист BCVA испитаника без IRF.

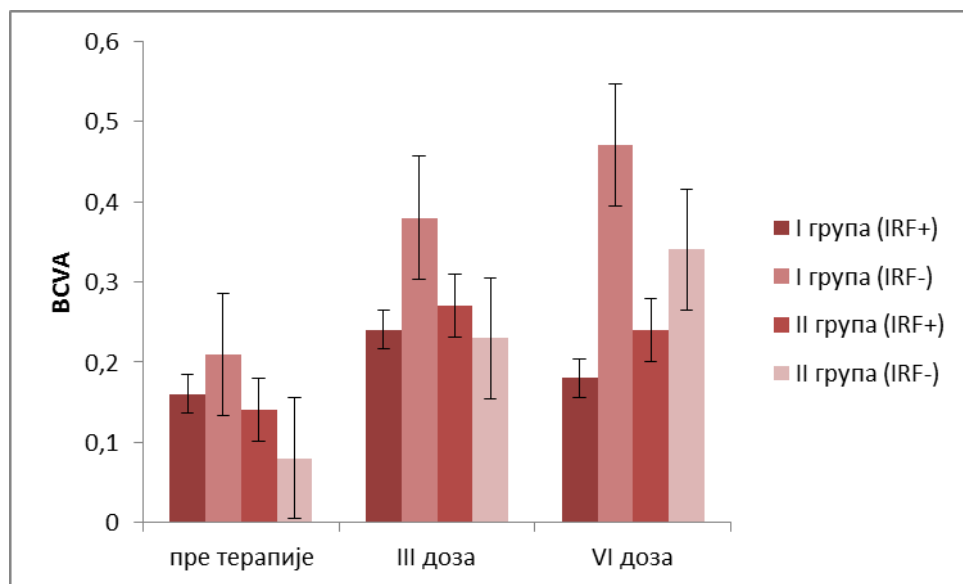
За поређење просечне BCVA између група код испитаника са присутном и одсутном IRF коришћен је *Mann-Whitney U test*.

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	I група BCVA	II група BCVA	I група BCVA	II група BCVA	I група BCVA	II група BCVA
IRF+	0.16	0.14	0.24	0.27	0.18	0.24
значајност	$p>0.05$		$p>0.05$		$p<0.05$	
IRF-	0.21	0.08	0.38	0.23	0.47	0.34
значајност	$p<0.01$		$p<0.05$		$p<0.05$	

Присутна IRF (IRF+); Одсутна IRF (IRF-); Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Интраретинална течност (IRF)

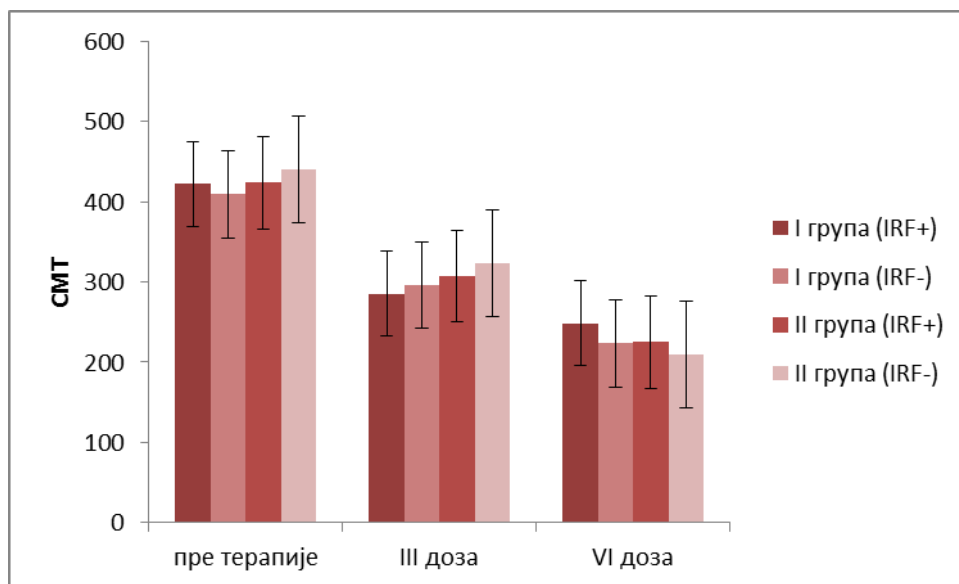
Табела 17. Поређење BCVA између група код испитаника са присутном и одсутном IRF

У табели 17 уочавамо да пре почетка третмана код испитаника са присутном IRF између прве и друге групе није постојала разлика у видној оштрини ($p>0.05$), док код испитаника са одсутном IRF пре третмана постоји значајна разлика ($p<0.01$) по питању BCVA између група. После треће дозе код присутне IRF нема значајне разлике између група ($p>0.05$), док код одсутне IRF постоји разлика по питању BCVA ($p<0.05$). По завршетку третмана код испитаника са присутном IRF јавља се значајна разлика између група ($p<0.05$), као и код одсутне IRF по завршетку третмана.



Графикон 11. Просечна BCVA између I и II групе код присутне и одсутне IRF

У табели број 13 уочавамо да је просечна СМТ у првој групи пре започињања терапије износила 421.9 μm код IRF+, док је код пацијената са IRF- износила 409.2 μm . У истој групи после треће дозе просечна СМТ износила је 285.3 μm (IRF+) и 295.7 μm (IRF-), а после шесте 248.7 μm (IRF+) и 223.5 μm (IRF-). У другој групи пре започињања терапије просечна СМТ износила је 423.7 μm (IRF+) и 440.3 μm (IRF-). После треће дозе лека просечна СМТ износила је 307.26 μm (IRF+) и 323.8 μm (IRF-), а после шесте дозе 225.2 μm (IRF+) и 210.2 μm (IRF-) (Графикон 12).



Графикон 12. Просечна CMT (μm) у I и II групи код присутне и одсутне IRF

За праћење CMT унутар група по временима код испитаника са присутном и одвојено са одсутном IRF коришћен је *Wilks Lambda* тест, а затим и поређење парова.

		CMT (μm)	Значајност CMT поч-3м	Значајност CMT 3м-6м	Значајност CMT поч-6м
Присутна IRF (+)	Пре третмана	421.9	p<0.01		p<0.01
	После месеца 3	285.3			
	После месеци 6	248.7		p<0.05	
Одсутна IRF (-)	Пре третмана	409.2	p<0.01		p<0.01
	После месеца 3	295.7			
	После месеци 6	223.4		p<0.05	

Централна дебљина у макули (CMT); Интраретинална течност (IRF);

Табела 18. Приказ односа CMT кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном IRF за I групу

		CMT (μm)	Значајност CMT поч-3м	Значајност CMT 3м-6м	Значајност CMT поч-6м
Присутна IRF (+)	Пре третмана	423.7	p<0.01		p<0.01
	После месеца 3	307.2			
	После месеци 6	225.2		p<0.05	
Одсутна IRF (-)	Пре третмана	440.3	p<0.01		p<0.01
	После месеца 3	323.8			
	После месеци 6	210.2		p<0.01	

Централна дебљина у макули (CMT); Интратретинална течност (IRF)

Табела 19. Приказ односа CMT кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном IRF за II групу

На основу ове анализе видимо да се у првој групи просечна CMT код испитаника са присутном IRF смањила са почетне 421.9 пре третмана на 285.3 после 3 месеца (p<0.01). Од трећег месеца у односу на шести CMT се смањила на 248.7 (p<0.05). Поредѐћи почетну и крајњу CMT видимо да постоји статистички значајна разлика у смањењу CMT након шесте дозе лека у првој групи код испитаника са присутном IRF (p<0.01). У истој групи код испитаника са одсутном IRF CMT се са 409.2 пре терапије смањила на 295.7 после треће дозе (p<0.01), и на 223.5 после шесте дозе (p<0.05). Поредѐћи вредност пре третмана и вредност после шест месеци видимо да постоји статистички значајна разлика у побољшању CMT код испитаника са одсутном IRF у првој групи (p<0.01) (Табела 18).

У другој групи код пацијената са присутном IRF CMT се са почетка третмана (423.7) смањила на 307.3 после треће дозе (p<0.01), док се после шесте дозе смањила на 225.2 у односу на трећу дозу (p<0.05). Поредѐћи вредности пре третмана и након шесте дозе уочавамо да је дошло до значајног смањења CMT (p<0.01) код испитаника са присутном IRF (Табела 19).

Код испитаника са одсутном IRF просечна СМТ износила је 440.3 пре третмана, после треће дозе се смањила на 323.8 ($p < 0.01$), а после шесте дозе износила је 210.2 ($p < 0.01$). Гледајући почетну СМТ и ону после шест месеци видимо да је значајно дошло до смањења СМТ код пацијената са одсутном IRF ($p < 0.01$) (Графикон 12).

Поређење СМТ унутар група између испитаника са присутном и одсутном IRF рађено је Студентовим Т тестом.

IRF	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	Присутна (+)IRF	Одсутна (-) IRF	Присутна (+)IRF	Одсутна (-) IRF	Присутна (+)IRF	Одсутна (-) IRF
I група СМТ	421.9	409.2	283.3	295.7	248.7	223.48
значајност	$p > 0.05$		$p > 0.05$		$p > 0.05$	
II група СМТ	423.7	440.3	307.2	323.8	225.2	210.2
значајност	$p > 0.05$		$p > 0.05$		$p > 0.05$	

Централна дебљина у макули (СМТ); Интратретаинална течност (IRF)

Табела 20. Поређење СМТ између испитаника са присутном и одсутном IRF унутар група

У табели број 20 видимо да вредности СМТ унутар прве групе пре почетка терапије не показују статистички значајне разлике без обзира да ли испитаници имају присутну IRF или не ($p > 0.05$). Тако се понашају и вредности СМТ после треће и шесте дозе лека ($p > 0.05$). У другој групи пре почетка лечења не постоји статистички значајна разлика по питању СМТ, без обзира да ли постоји присутна или не IRF ($p > 0.05$). После треће и шесте дозе такође нема значајне разлике између СМТ без обзира да ли испитаници имају присутну IRF или не ($p > 0.05$).

За поређење просечне СМТ између група код испитаника са присутном и одсутном интратретаиналном течношћу користили смо Студентов Т тест.

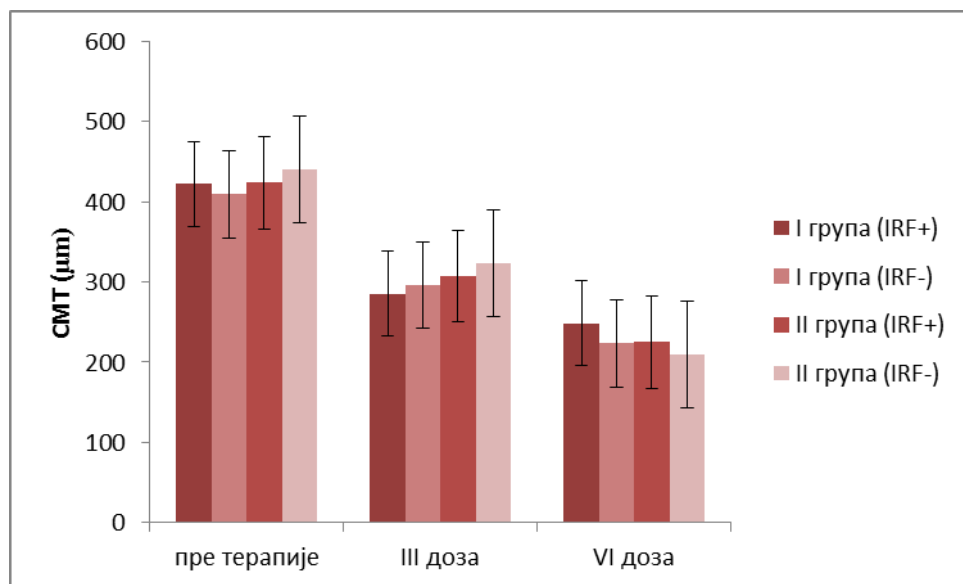
	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	I група	II група	I група	II група	I група	II група
CMT (μm) IRF+	421.9	423.7	285.3	307.2	248.7	225.2
значајност	p>0.05		p>0.05		p>0.05	
CMT (μm) IRF-	409.2	440.3	295.7	323.8	223.4	210.2
значајност	p<0.05		p<0.05		p>0.05	

Присутна IRF(IRF+); Одсутна IRF (IRF-); Централна дебљина у макули (CMT); Интратетинална течност (IRF)

Табела 21. Поређење CMT између група код испитаника са присутном и одсутном IRF

У табели 21 пратимо поређење CMT између прве и друге групе код испитаника са IRF+ и IRF-. Видимо да пре почетка третмана код испитаника са IRF+ између прве и друге групе не постоји разлика у CMT ($p>0.05$), док код испитаника са IRF- пре третмана постоји разлика ($p<0.05$) по питању CMT између прве и друге групе. После треће дозе код испитаника са IRF+ нема значајне разлике између прве и друге групе ($p>0.05$), док код IRF- постоји разлика по питању CMT ($p<0.05$).

По завршетку третмана код IRF+ и даље нема разлике између група као и код IRF- ($p>0.05$) (Графикон 13).

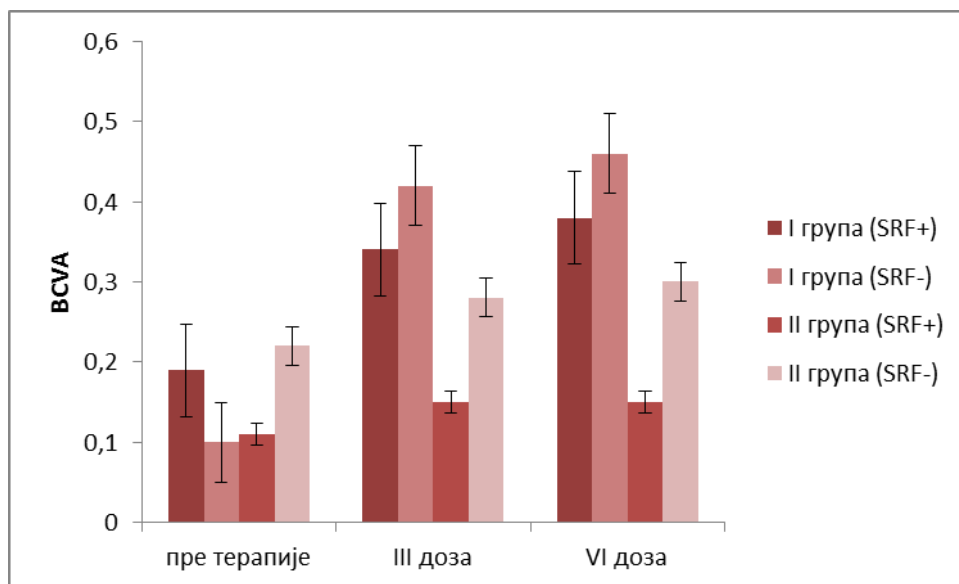


Графикон 13. Просечна CMT (μm) између група код присутне и одсутне IRF

4.6.2. Однос SRF са BCVA и CMT

Просечна BCVA у првој групи пре почетка терапије износила је 0.19 код пацијената са присутном SRF (SRF+). После треће дозе просечна BCVA била је 0.34, а после шесте 0.38 код пацијената са SRF+. У истој групи, код испитаника код којих није постојала SRF (SRF-) пре започињања терапије просечна BCVA износила је 0.10, после треће дозе 0.42, а после шесте 0.46.

У другој групи просечна BCVA износила је 0.11 пре започињања терапије код пацијената са присутном SRF (SRF+). После треће дозе просечна BCVA износила је 0.15, а после шесте исто 0.15. У истој групи код пацијената код којих није било присутне SRF (SRF-) пре започињања терапије просечна BCVA износила је 0.22, после треће дозе 0.28, а после шесте дозе 0.30 (Табела 12, Графикон 14).



Графикон 14. Просечна BCVA у I и II групи код присутне и одсутне SRF

За праћење BCVA унутар група по временима код испитаника са присутном и одвојено са одсутно SRF коришћен је *Friedmanov* и *Wilcoxon* тест суме рангова.

		BCVA	Значајност BCVA поч-3м	Значајност BCVA 3м-6м	Значајност BCVA поч-6м
Присутна SRF	Пре третмана	0.19	p<0.05		p<0.01
	После месеца 3	0.34			
	После месеци 6	0.38		p>0.05	
Одсутна SRF	Пре третмана	0.10	p<0.01		p<0.01
	После месеца 3	0.42			
	После месеци 6	0.46		p>0.05	

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Субретинална течност (SRF)

Табела 22. Приказ односа BCVA кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном SRF за I групу

		BCVA	Значајност BCVA поч-3 м	Значајност BCVA 3 м-6 м	Значајност BCVA поч-6 м
Присутна SRF	Пре третмана	0.11	p>0.05		p>0.05
	После месеца	3 0.15		p>0.05	
	После месеци	6 0.15			
Одсутна SRF	Пре третмана	0.22	p>0.05		p>0.05
	После месеца	3 0.28		p>0.05	
	После месеци	6 0.30			

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Субретинална течност (SRF)

Табела 23. Приказ односа BCVA кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном SRF за II групу

На основу ове анализе видимо да се у првој групи просечна BCVA поправила и то са 0.19 пре третмана на 0.34 после 3 месеца ($p < 0.05$). Од трећег месеца у односу на шести BCVA се променила са 0.34 на 0.38 ($p > 0.05$). Пратећи почетну и крајњу видну оштрину 0.19-0.38 ($p < 0.01$) уочавамо да постоји статистички значајна разлика у побољшању видне оштрине након шесте дозе лека у првој групи код испитаника са SRF+. У истој групи код испитаника са SRF- BCVA се са 0.10 пре терапије поправила на 0.42 после треће дозе ($p < 0.01$) и са 0.42 на 0.46 после шесте дозе ($p > 0.05$). Пратећи вредност пре третмана 0.10 и вредност после шест месеци 0.46 видимо да постоји статистички значајна разлика у побољшању видне оштрине код испитаника са SRF- у првој групи ($p < 0.01$) (Табела 22).

У другој групи код пацијената са SRF+ BCVA се са почетка третмана 0.11 поправила на 0.15 после треће дозе ($p > 0.05$), и остала непромењена и после шесте дозе. Гледајући вредности пре третмана и након шесте дозе (0.11-0.15) видимо да нема значајног побољшања BCVA ($p > 0.05$) код испитаника са SRF+. Код испитаника са SRF- просечна BCVA износила је 0.22 пре третмана, али се после треће дозе повећала на 0.28 ($p > 0.05$), а после шесте на 0.30 ($p > 0.05$) (Табела 23).

Поређећи почетну видну оштрину и ону после шест месеци (0.22-0.30) уочавамо да је дошло до побољшања видне оштрине, али не значајно статистички ($p > 0.05$) код пацијената са SRF-.

Поређење BCVA унутар група између испитаника са присутном и одсутном субретиналном течношћу рађено је *Mann-Whitney U* тестом.

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	Присутна (+) SRF	Одеутна (-) SRF	Присутна (+) SRF	Одеутна (-) SRF	Присутна (+) SRF	Одеутна (-) SRF
I група BCVA	0.19	0.10	0.34	0.42	0.38	0.46
значајност	$p < 0.05$		$p < 0.05$		$p < 0.05$	
II група BCVA	0.11	0.22	0.15	0.28	0.15	0.30
значајност	$p < 0.05$		$p < 0.05$		$p < 0.05$	

Субретинална течност (SRF); Најбоље коригована видна оштрина (BCVA)

Табела 24. Поређење BCVA код испитаника са присутном и одсутном SRF унутар група

У табели број 24 видимо да се почетне вредности BCVA унутар обе групе значајно поправљају након треће и шесте дозе лека без обзира да ли испитаници имају присутну, или одсутну SRF ($p < 0.05$).

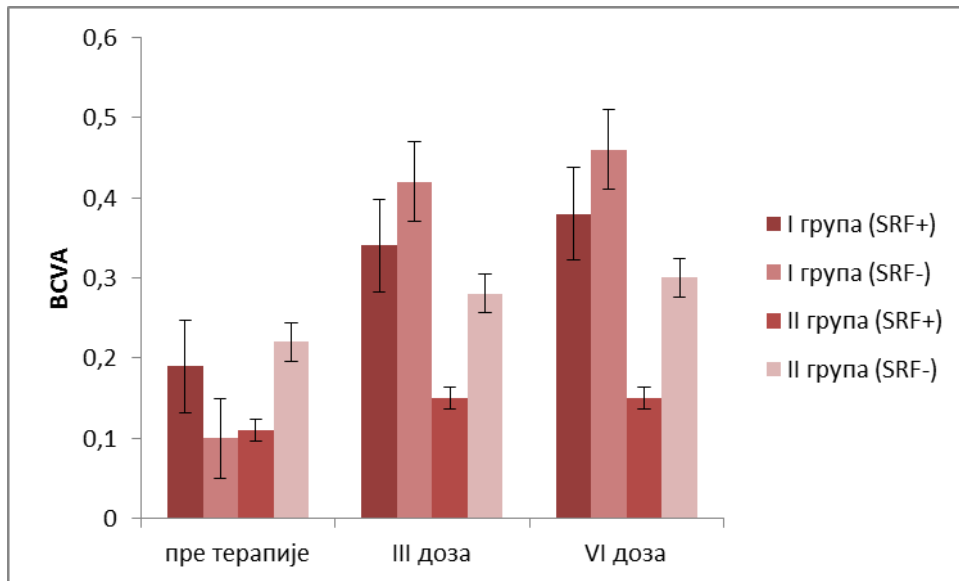
За поређење просечне BCVA између група код испитаника са присутном и одсутном субретиналном течношћу користили смо *Mann-Whitney U* тест.

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	I група BCVA	II група BCVA	I група BCVA	II група BCVA	I група BCVA	II група BCVA
SRF+	0.19	0.11	0.34	0.15	0.38	0.15
значајност	p<0.05		p<0.01		p<0.01	
SRF-	0.10	0.22	0.42	0.28	0.46	0.30
значајност	p<0.05		p<0.05		p<0.05	

Субретинална течност (SRF); Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Присутна SRF (SRF+); Одсутна SRF (SRF-)

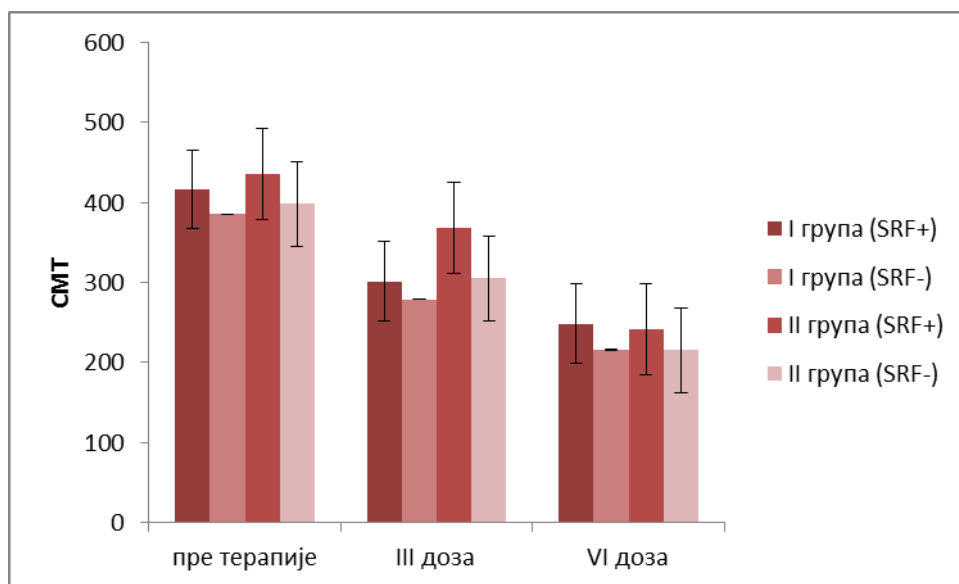
Табела 25. Поређење BCVA између група код испитаника са присутном и одсутном SRF

У табели 25 видимо да пре почетка третмана код испитаника са присутном SRF између прве и друге групе постоји разлика у видној оштрини у корист испитаника из прве групе ($p<0.05$). После три и шест месеци разлика у видној оштрини значајно се поправила код испитаника у првој групи ($p<0.01$). Код испитаника са одсутном SRF пре третмана такође је постојала разлика у видној оштрини у корист испитаника из друге групе ($p<0.05$). После треће дозе разлика у видној оштрини била је у корист испитаника прве групе, што је остало не промењено и после шесте дозе ($p<0.05$) (Графикон 15).



Графикон 15. Просечна BCVA између група са присутном и одсутном SRF

У табели број 13 уочавамо да је просечна СМТ у првој групи пре започињања терапије износила 416.1 μm (SRF+), док је код пацијената са SRF- износила 383.5 μm . У истој групи после треће дозе просечна СМТ износила је 301.2 μm (SRF+) и 278.8 μm (SRF-), а после шесте 248.2 μm (SRF+) и 215.9 μm (SRF-). У другој групи пре започињања терапије просечна СМТ износила је 434.6 μm (SRF+) и 398.4 μm (SRF-). После треће дозе лека просечна СМТ износила је 367.7 μm (SRF+) и 305.5 μm (SRF-), а после шесте дозе 241.0 μm (SRF+) и 215.4 μm (SRF-) (Графикон 16).



Графикон 16. Просечна СМТ (μm) у I и II групи код присутне и одсутне SRF

За праћење СМТ унутар група по временима код испитаника са присутном и одвојено са одсутном SRF коришћен је *Wilks Lambda* тест, а затим и поређење парова.

		CMT (μm)	Значајност CMT поч-3м	Значајност CMT 3м-6м	Значајност CMT поч-6м
Присутна SRF (+)	Пре третмана	416.1	p<0.05		p<0.01
	После месеца 3	301.2			
	После месеци 6	248.1		p<0.05	
Одсутна SRF (-)	Пре третмана	383.5	p<0.05		p<0.01
	После месеца 3	272.8			
	После месеци 6	215.9		p<0.05	

Централна дебљина у макули (CMT); Субретинална течност (SRF)

Табела 26. Приказ односа CMT кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном SRF за I групу

		CMT (μm)	Значајност CMT поч-3м	Значајност CMT 3м-6м	Значајност CMT поч-6м
Присутна SRF (+)	Пре третмана	434.6	p<0.05		p<0.01
	После месеца 3	367.7			
	После месеци 6	241.0		p<0.05	
Одсутна SRF (-)	Пре третмана	398.4	p<0.05		p<0.01
	После месеца 3	305.5			
	После месеци 6	215.4		p<0.05	

Централна дебљина у макули (CMT); Субретинална течност (SRF)

Табела 27. Приказ односа CMT кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном SRF за II групу

На основу анализе података видимо да се у првој групи просечна СМТ код испитаника са присутном SRF значајно смањила са почетне 416.1 пре третмана на 301.2 после три и 248.2 после шест месеци ($p < 0.05$). У истој групи код испитаника са одсутном SRF СМТ се са почетне 383.5 пре терапије значајно смањила на 272.8 после три и 215.9 после шест месеци ($p < 0.05$).

Поредећи почетну и крајњу СМТ видимо да постоји статистички значајна разлика у смањењу СМТ након шесте дозе лека код испитаника са присутном и одсутном SRF ($p < 0.01$) (Табела 26).

У другој групи код пацијената са присутном SRF СМТ се са почетка третмана смањила са 434.6 на 367.7 после треће и 241.0 после шесте дозе ($p < 0.05$). Код испитаника да одсутном SRF у истој групи СМТ се смањила са почетних 398.4 на 305.5 после три и 215.4 после шест месеци ($p < 0.05$). Гледајући вредности пре третмана и након шесте дозе видимо да је дошло до значајног смањења СМТ код испитаника и са присутном и одсутном SRF ($p < 0.01$) (Табела 27).

Поређење СМТ унутар група између испитаника са присутном и одсутном SRF рађено је Студентовим Т тестом.

SRF	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	Присутна (+)SRF	Одсутна (-)SRF	Присутна (+)SRF	Одсутна (-)SRF	Присутна (+)SRF	Одсутна (-)SRF
I група СМТ(μm)	416.1	383.5	301.2	272.8	248.1	215.9
значајност	$p > 0.05$		$p > 0.05$		$p < 0.05$	
II група СМТ (μm)	434.6	398.4	367.7	305.5	241.0	215.4
значајност	$p > 0.05$		$p < 0.05$		$p < 0.05$	

Централна дебљина у макули (СМТ); Субретинална течност (SRF)

Табела 28. Поређење СМТ између испитаника са присутном и одсутном SRF унутар група

У табели 28 уочавамо да вредности СМТ унутар прве групе пре почетка терапије не показују статистички значајне разлике без обзира да ли испитаници имају присутну SRF или не ($p>0.05$). После треће дозе лека такође не постоји значајна разлика између вредности СМТ код испитаника са присутном и одсутном SRF ($p>0.05$). Међутим вредности СМТ после шесте дозе лека значајно се разликују у корист испитаника са одсутном SRF ($p<0.05$).

У другој групи такође нема значајне разлике у вредностима СМТ пре почетка терапије без обзира да ли постоји SRF или не ($p>0.05$). После треће и шесте дозе долази до значајног смањења СМТ код испитаника са SRF- у односу на оне са присутном SRF ($p<0.05$).

За поређење просечне СМТ између група код испитаника са присутном и одсутном субретиналном течношћу користили смо Студентов Т тест.

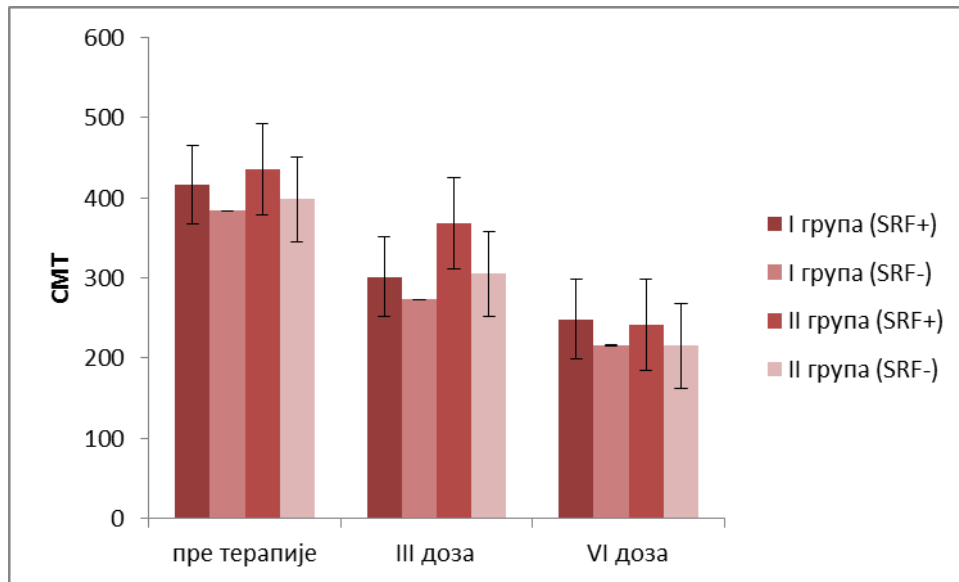
	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	I група	II група	I група	II група	I група	II група
CMT (μm) SRF+	416.1	434.6	301.2	367.7	248.1	241.0
значајност	$p>0.05$		$p<0.05$		$p>0.05$	
CMT (μm) SRF-	383.5	398.4	272.8	305.5	215.9	215.4
значајност	$p>0.05$		$p<0.05$		$p>0.05$	

Субретинална течност (SRF); Присутна SRF (SRF+); Одсутна SRF (SRF-); Централна дебљина у макули (CMT)

Табела 29. Поређење СМТ између група код испитаника са присутном и одсутном SRF

У табели 29 пратимо поређење СМТ између прве и друге групе код испитаника са SRF+ и SRF-. Видимо да пре почетка третмана код испитаника са SRF+ између прве и друге групе не постоји разлика у СМТ, као и код испитаника са SRF- ($p>0.05$).

После треће дозе лека постоји значајна разлика између вредности СМТ у корист значајнијег смањења код испитаника у првој групи ($p < 0.05$) и код оних са присутном и одсутном SRF. После шесте дозе опет нема значајне разлике по питању вредности СМТ код испитаника прве и друге групе, без обзира да ли постоји SRF или не ($p > 0.05$) (Графикон 17).

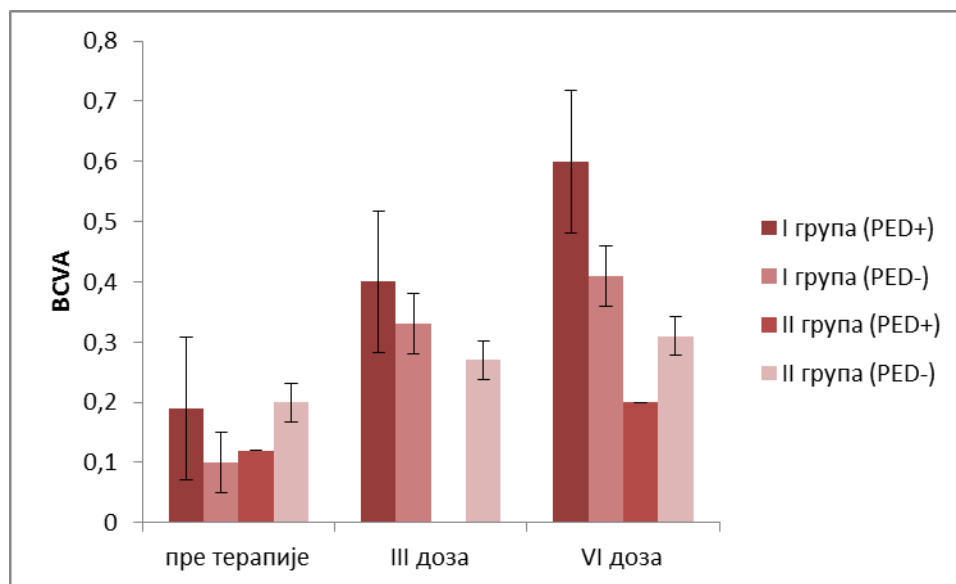


Графикон 17. Просечна СМТ (μm) између група са присутном и одсутном SRF

4.6.3. Однос PED са BCVA и СМТ

Просечна BCVA у првој групи пре почетка терапије износила је 0.19 код пацијената са присутном PED (PED+). После треће дозе просечна BCVA била је 0.40, а после шесте 0.60 код пацијената са PED +. У истој групи, код испитаника код којих није постојала PED (PED-) пре започињања терапије просечна BCVA износила је 0.10, после треће дозе 0.43, а после шесте 0.41 (Табела 12, Графикон 18).

У другој групи просечна BCVA износила је 0.12 пре започињања терапије код пацијената са присутном PED (PED+). После треће дозе PED није била присутна ни код једног пацијента. После шесте у овој групи PED се поново појавио код одређеног броја испитаника и њихова просечна BCVA била је 0.20. У истој групи код пацијената код којих није било присутне PED (PED-) пре започињања терапије просечна BCVA износила је 0.20, после треће дозе 0.27, а после шесте дозе 0.31 (Табела 12, Графикон 18)



Графикон 18. Просечна BCVA у I и II групи испитаника у зависности од тога да ли је PED присутна или не

За праћење BCVA унутар група по временима код испитаника са присутном и одвојено са одсутном PED коришћен је *Friedmanov* и *Wilcoxon* тест суме рангова.

		BCVA	Значајност BCVA поч-3м	Значајност BCVA 3м-6м	Значајност BCVA поч-6м
Присутна PED	Пре третмана	0.19	p<0.05	p<0.05	p<0.01
	После месеца 3	0.40			
	После месеци 6	0.60			
Одсутна PED	Пре третмана	0.10	p<0.05	p>0.05	p<0.01
	После месеца 3	0.33			
	После месеци 6	0.41			

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Течност испод ретиналног пигментног епитела (PED)

Табела 30. Приказ односа BCVA кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном PED за I групу

		BCVA	Значајност BCVA поч-3м	Значајност BCVA 3м-6м	Значајност BCVA поч-6м
Присутна PED	Пре третмана	0.12			p>0.05
	После месеца 3	/			
	После месеци 6	0.20			
Одсутна PED	Пре третмана	0.20	p>0.05		p>0.05
	После месеца 3	0.27		p>0.05	
	После месеци 6	0.31		p>0.05	

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Тачност испод ретиналног пигментног епитела (PED)

Табела 31. Приказ односа BCVA кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном PED за II групу

На основу ове анализе видимо да се у првој групи просечна BCVA поправила и то са 0.19 пре третмана на 0.40 после 3 месеца ($p<0.05$). Од трећег месеца у односу на шести BCVA се променила са 0.40 на 0.60 ($p<0.05$). Поредићи почетну и крајњу видну оштрину 0.19-0.60 ($p<0.01$) уочавамо да постоји статистички значајна разлика у побољшању видне оштрине након шесте дозе лека у првој групи код испитаника са PED+. У истој групи код испитаника са PED- BCVA се са 0.10 пре терапије поправила на 0.33 после треће дозе ($p<0.05$) и са 0.33 на 0.41 после шесте дозе ($p>0.05$). Поредићи вредност пре третмана (0.12) и вредност после шест месеци (0.41) уочавамо да постоји статистички значајна разлика у побољшању видне оштрине код испитаника са PED- у првој групи ($p<0.01$) (Табела 30).

У другој групи код пацијената са PED+ после три месеца није било ни једног пацијента са присутном PED, тако да можемо поредити почетну вредност 0.12 и после шест месеци (0.20) што показује да нема значајне разлике по питању побољшања BCVA ($p>0.05$). Код испитаника са PED- просечна BCVA износила је 0.20 пре третмана, али се после треће дозе повећала на 0.28 ($p>0.05$), а после шесте на 0.31 ($p>0.05$).

Поређећи почетну видну оштрину и ону после шест месеци (0.20-0.31) видимо да је дошло до побољшања видне оштрине, али не значајно статистички ($p>0.05$) код пацијената са PED- (Табела 31).

Поређење BCVA унутар група између испитаника са присутном и одсутном PED рађено је *Mann-Whitney U* тестом.

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	Присутна (+)PED	Одсутна (-)PED	Присутна (+)PED	Одсутна (-)PED	Присутна (+)PED	Одсутна (-)PED
I група BCVA	0.19	0.10	0.40	0.33	0.60	0.41
значајност	$p>0.05$		$p>0.05$		$p<0.05$	
II група BCVA	0.12	0.20	/	0.27	0.20	0.31
значајност	$p>0.05$				$p>0.05$	

Течност испод ретиналног пигментног епитела (PED); Најбоље коригована видна оштрина (BCVA)

Табела 32. Поређење BCVA код испитаника са присутном и одсутном PED унутар група

У табели број 32 уочавамо да се почетне вредности BCVA унутар обе групе не разликују значајно код испитаника са присутном и одсутном PED ($p>0.05$). После треће дозе у првој групи такође не постоји значајна разлика по питању BCVA без обзира на присутну или одсутну PED. У другој групи после треће дозе није било ни једног испитаника са присутном PED тако да ту нисмо могли урадити поређења BCVA.

После шесте дозе у првој групи постоји значајна разлика по питању BCVA код испитаника са PED+ и PED-. Боља BCVA уочена је код испитаника са присутном PED ($p<0.05$). У другој групи и после шесте дозе нема разлике између BCVA код испитаника са PED+ и PED- ($p>0.05$).

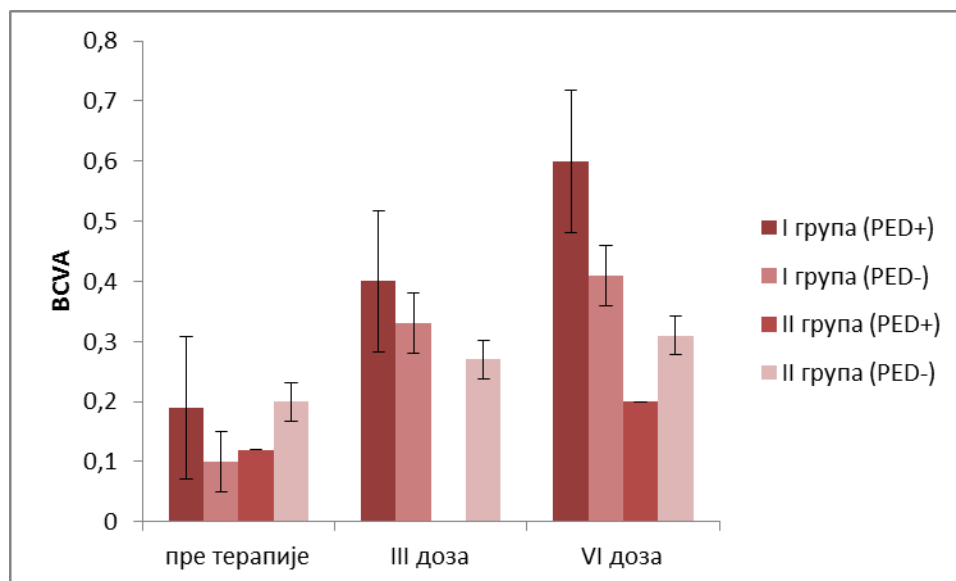
За поређење просечне BCVA између група код испитаника са присутном и одсутном PED користили смо *Mann-Whitney U* тест.

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	I група BCVA	II група BCVA	I група BCVA	II група BCVA	I група BCVA	II група BCVA
PED+	0.19	0.12	0.40	/	0.60	0.20
значајност	p>0.05				p<0.01	
PED-	0.10	0.20	0.33	0.27	0.41	0.31
значајност	p>0.05		p>0.05		p>0.05	

Течност испод ретиналног пигментног епитела (PED); Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Присутна PED (PED+); Одсутна PED (PED-)

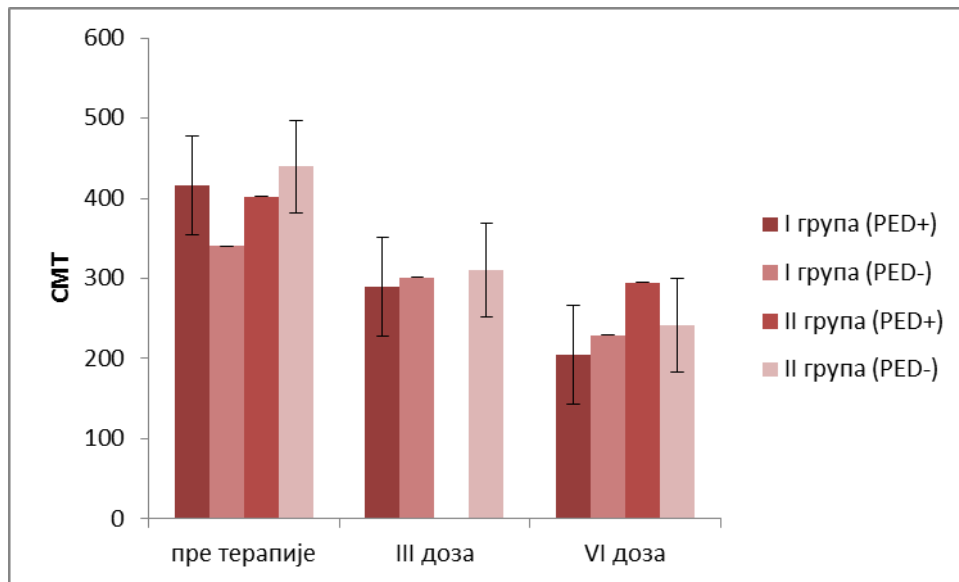
Табела 33. Поређење BCVA између група код испитаника са присутном и одсутном PED

У табели 33 видимо да пре почетка третмана код испитаника са присутном PED између прве и друге групе не постоји разлика у видној оштрини ($p < 0.05$). После шест месеци разлика у видној оштрини значајно се поправила код испитаника са PED+ у првој групи ($p < 0.01$). Код испитаника са одсутном PED пре третмана такође није постојала разлика у видној оштрини између испитаника прве и друге групе ($p > 0.05$) и тако остаје и после треће и шесте дозе лека (Графикон 19).



Графикон 19. Просечна BCVA између група, присутна и одсутна PED

У табели број 13 видимо да је просечна СМТ у првој групи пре започињања терапије износила 416.3 μm (PED+), док је код пацијената са PED- износила 340.0 μm . У истој групи после треће дозе просечна СМТ износила је 290.0 μm (PED+) и 301.3 μm (PED-), а после шесте 204.0 μm (PED+) и 229.0 μm (PED-). У другој групи пре започињања терапије просечна СМТ износила је 402.0 μm (PED+) и 439.5 μm (PED-). После треће дозе лека није било испитаника са PED+, а код оних са PED- просечна СМТ износила је 310.1. После шесте дозе просечна СМТ износила је 295.0 μm (PED+) и 214.1 μm (PED-) (Графикон 20).



Графикон 20. Просечна СМТ (μm) у I и II групи испитаника у зависности од тога да ли је присутна PED или не

За праћење СМТ унутар група по временима код испитаника са присутном и одвојено са одсутном PED коришћен је *Wilks Lambda* тест, а затим и поређење парова.

		CMT (μm)	Значајност CMT поч-3м	Значајност CMT 3м-6м	Значајност CMT поч-6м
Присутна PED (+)	Пре третмана	416.3	p<0.01		p<0.01
	После месеца 3	290.0		p<0.05	
	После месеци 6	204.0			
Одсутна PED (-)	Пре третмана	340.0	p<0.05		p<0.01
	После месеца 3	301.3		p<0.05	
	После месеци 6	229.0			

Централна дебљина у макули (CMT); Течност испод ретиналног пигментног епитела (PED)

Табела 34. Приказ односа CMT кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном PED за I групу

		CMT (μm)	Значајност CMT поч-3м	Значајност CMT 3м-6м	Значајност CMT поч-6м
Присутна PED (+)	Пре третмана	402.0	p<0.01		p<0.01
	После месеца 3	/		p<0.05	
	После месеци 6	29.,0			
Одсутна PED (-)	Пре третмана	439.5	p<0.05		p<0.01
	После месеца 3	310.1		p<0.05	
	После месеци 6	214.1			

Централна дебљина у макули (CMT); Течност испод ретиналног пигментног епитела (PED)

Табела 35. Приказ односа CMT кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном PED за II групу

На основу анализе података видимо да се у првој групи просечна СМТ код испитаника са присутном PED значајно смањила са почетне 416.3 пре третмана на 290.0 после три ињекције ($p < 0.01$). Поређећи вредности СМТ после три (290.0) и после шест месеци (204.0) уочавамо да је дошло до значајног смањења СМТ ($p < 0.05$). Поређећи почетну и крајњу СМТ видимо да постоји статистички значајна разлика у смањењу СМТ након шесте дозе лека у првој групи код испитаника са присутно PED ($p < 0.01$). У истој групи код испитаника са одсутном PED СМТ се са почетне 340.0 пре терапије значајно смањила на 301.3 после три и 229.0 после шест месеци ($p < 0.05$). Гледајући почетну и крајњу СМТ видимо да постоји статистички значајна разлика у смањењу СМТ након шесте дозе лека код испитаника са одсутном PED ($p < 0.01$) (Табела 34).

У другој групи код пацијената са присутном PED СМТ се са почетка третмана смањила са 402.0 на 295.0 после шесте дозе ($p < 0.01$). Није било испитаника са присутном PED после треће дозе лека . Код испитаника да одсутном PED у истој групи СМТ се смањила са почетних 439.5 на 310.1 после три и 214.1 после шест месеци ($p < 0.05$) (Табела 35). Поређећи вредности пре третмана и након шесте дозе видимо да је дошло до значајног смањења СМТ код испитаника и са присутном и одсутном PED ($p < 0.01$).

Поређење СМТ унутар група између испитаника са присутном и одсутном PED рађено је Студентовим Т тестом.

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	Присутна (+)PED	Одсутна (-)PED	Присутна (+)PED	Одсутна (-)PED	Присутна (+)PED	Одсутна (-)PED
I група СМТ(μm)	416.3	340.0	290.0	301.3	204.0	229.0
значајност	$p < 0.05$		$p > 0.05$		$p > 0.05$	
II група СМТ (μm)	402.0	439.5	/	310.1	295.0	214.1
значајност	$p > 0.05$				$p < 0.05$	

Централна дебљина у макули (СМТ); Течност испод ретиналног пигментног епитела (PED)

Табела 36. Поређење СМТ између испитаника са присутном и одсутном PED унутар група

У табели 36 уочавамо да су вредности СМТ унутар прве групе пре почетка терапије значајно више код испитаника са PED+ него оних са PED- ($p < 0.05$). У првој групи после треће и шесте дозе лека вредности СМТ између испитаника са PED+ и PED- се не разликују значајно ($p > 0.05$).

У другој групи такође нема значајне разлике у вредностима СМТ пре почетка терапије без обзира да ли постоји PED или не ($p > 0.05$). После шесте дозе долази до значајног смањења СМТ код испитаника са PED- у односу на оне са присутном PED ($p < 0.05$).

За поређење просечне СМТ између група код испитаника са присутном и одсутном PED користили смо Студентов Т тест.

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	I група	II група	I група	II група	I група	II група
СМТ(μm) PED+	416.3	402.0	290.0	/	204.0	295.0
значајност	$p > 0.05$				$p < 0.05$	
СМТ(μm) PED-	340.0	439.5	301.3	310.1	229.0	214.1
значајност	$p < 0.05$		$p > 0.05$		$p > 0.05$	

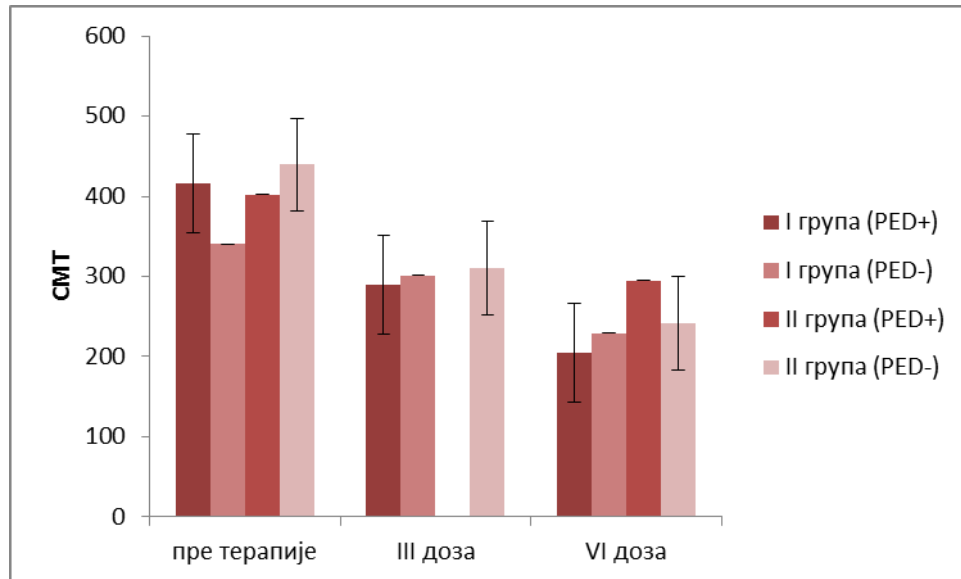
Течност испод ретиналног пигментног епитела (PED); Присутна течност испод ретиналног пигментног епитела (PED+); Одсутна течност испод ретиналног пигментног епитела (PED-); Централна дебљина у макули (СМТ)

Табела 37. Поређење СМТ између група код испитаника са присутном и одсутном PED

У табели 37 пратимо поређење СМТ између прве и друге групе код испитаника са PED+ и PED-. Видимо да пре почетка третмана код испитаника са PED+ између прве и друге групе не постоји разлика у СМТ ($p > 0.05$). После треће дозе лека нисмо могли урадити поређења СМТ јер у другој групи није било испитаника.

После шесте дозе опет постоји разлика по питању вредности СМТ код испитаника са присутном РЕД у корист испитаника прве групе ($p < 0.05$).

Код испитаника са одсутном РЕД видимо да пре почетка третмана постоји значајно мања СМТ код испитаника у другој групи ($p < 0.05$). После треће и шесте дозе нема значајне разлике по питању СМТ код испитаника прве и друге групе са одсутном РЕД ($p > 0.05$) (Графикон 21).



Графикон 21. Просечна СМТ (μm) између група, присутна или одсутна РЕД

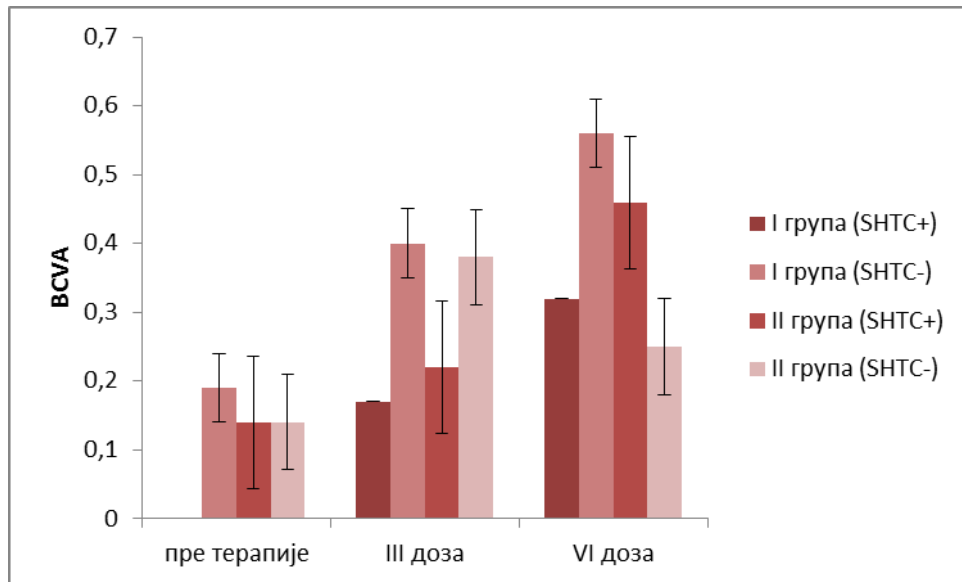
4.6.4. Однос SHTC са BCVA и СМТ

У првој групи није било испитаника са присутним SHTC пре започињања терапије, тако да немамо ни просечну BCVA. Просечна BCVA у првој групи пре почетка терапије износила је 0.19 код пацијената са одсутним SHTC (SHTC-).

После треће дозе просечна BCVA била је 0.17, а после шесте 0.32 код пацијената са SHTC+. У истој групи, код испитаника код којих није постојала SHTC (SHTC-) после треће дозе просечна BCVA износила је 0.40, а после шесте 0.56.

У другој групи просечна BCVA износила је 0.14 пре започињања терапије код пацијената са присутном SHTC (SHTC+).

После треће дозе просечна BCVA износила је 0.22, а после шесте исто 0.46. У истој групи код пацијената код којих није било присутне SHTC (SHTC-) пре започињања терапије просечна BCVA износила је 0.14, после треће дозе 0.38, а после шесте 0.25 (Табела 12, Графикон 22).



Графикон 22. Просечна BCVA у I и II групи испитаника у зависности од тога да ли је присутна SHTC или не

За праћење BCVA унутар група по временима код испитаника са присутном и одвојено са одсутном SHTC коришћен је *Friedmanov* и *Wilcoxon* тест суме рангова.

		BCVA	Значајност BCVA поч-3м	Значајност BCVA 3м-6м	Значајност BCVA поч-6м
Присутна SHTC	Пре третмана	/			
	После месеца 3	0.17			
	После месеци 6	0.32	p<0.05		
Одсутна SHTC	Пре третмана	0.19	p<0.01		p<0.01
	После месеца 3	0.40			
	После месеци 6	0.56	p<0.05		

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Субретинални хиперрефлективни ткивни комплекс (SHTC)

Табела 38. Приказ односа BCVA кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном SHTC за I групу

		BCVA	Значајност BCVA поч-3м	Значајност BCVA 3м-6м	Значајност BCVA поч-6м
Присутна SHTC	Пре третмана	0.14	p>0.05		p<0.01
	После месеца 3	0.22			
	После месеци 6	0.46	p<0.05		
Одсутна SHTC	Пре третмана	0.14	p<0.05		p<0.05
	После месеца 3	0.38			
	После месеци 6	0.25	p<0.05		

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Субретинални хиперрефлективни ткивни комплекс (SHTC)

Табела 39. Приказ односа BCVA кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном SHTC за II групу

У првој групи није било испитаника са присутном SHTC пре започињања терапије. После три месеца просечна BCVA код ових испитаника износила је 0.17 а после шест месеци се поправила на 0.32. Поредећи ове податке видимо да постоји значајна разлика између ових тромесечних и шестомесечних вредности BCVA ($p < 0.05$). У овој групи код испитаника са SHTC- просечна BCVA износила је 0.19 пре почетка терапије. Код ових испитаника просечна BCVA се после три месеца поправила на 0.40 ($p < 0.01$), а после шест месеци на 0.56. Гледајући почетну и крајњу видну оштрину 0.19-0.56 видимо да постоји статистички значајна разлика у побољшању видне оштрине након шесте дозе лека у првој групи код испитаника са SHTC- ($p < 0.01$) (Табела 38).

У другој групи код пацијената са SHTC+ BCVA се са почетка третмана 0.14 поправила на 0.22 после треће дозе ($p > 0.05$), и на 0.46 после шесте дозе ($p < 0.05$). Гледајући вредности пре третмана и након шесте дозе (0.14-0.46) видимо да постоји значајно побољшање BCVA ($p < 0.01$) код испитаника са SHTC+. Код испитаника са SHTC- просечна BCVA износила је 0.14 пре третмана, али се после треће дозе повећала на 0.38 ($p < 0.05$), а после шесте се смањила на 0.25 ($p < 0.05$) (Табела 39).

Поредећи почетну видну оштрину и ону после шест месеци (0.14-0.25) видимо да је дошло до погоршања видне оштрине, али не високо статистички значајно ($p < 0.05$) код пацијената са SHTC-.

Поређење BCVA унутар група између испитаника са присутним и одсутним субретиналним хиперрефлективним ткивним комплексом рађено је *Mann-Whitney U* тестом.

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	Присутна (+)SHTC	Одсутна (-)SHTC	Присутна (+)SHTC	Одсутна (-)SHTC	Присутна (+)SHTC	Одсутна (-)SHTC
I група BCVA	/	0.19	0.17	0.40	0.32	0.56
значајност			p<0.01		p<0.01	
II група BVCA	0.14	0.14	0.22	0.38	0.46	0.25
значајност			p<0.05		p<0.05	

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Субретинални хиперрефлексивни ткивни комплекс (SHTC)

Табела 40. Поређење BCVA код испитаника са присутним и одсутним SHTC унутар група

У табели број 40 видимо да у првој групи пре почетка третмана није било испитаника са присутном SHTC. После треће дозе просечна BCVA је код ових испитаника са SHTC+ износила 0.17, а код оних са SHTC- 0.40 ($p<0.01$). После шесте дозе такође постоји високо статистички значајна разлика у вредности BCVA између испитаника са SHTC+ и SHTC- у корист оних без SHTC ($p<0.01$). У другој групи испитаника пре почетка терапије не постоји разлика у BCVA код испитаника са SHTC+ и SHTC-. После треће дозе бољу просечну BCVA имају испитаници са SHTC-, а после шесте са SHTC+ ($p<0.05$).

За поређење просечне BCVA између група код испитаника са присутном и одсутном SHTC користили смо *Mann-Whitney U* тест.

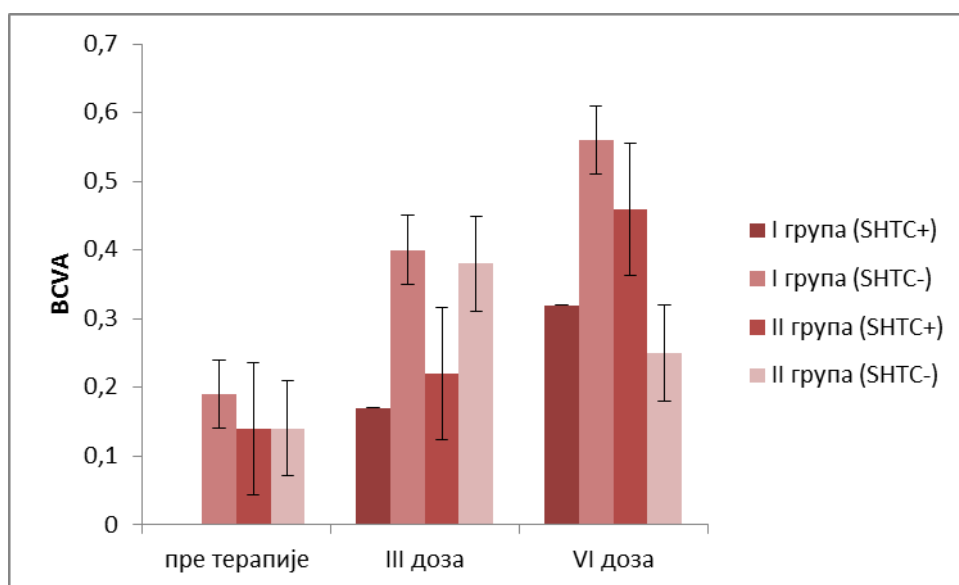
	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	I група BCVA	II група BCVA	I група BCVA	II група BCVA	I група BCVA	II група BCVA
SHTC+	/	0.14	0.17	0.22	0.32	0.46
значајност			p>0.05		p<0.05	
SHTC-	0.19	0.14	0.40	0.38	0.56	0.25
значајност	p>0.05		p>0.05		p<0.05	

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Субретинални хиперрефлективни ткивни комплекс (SHTC); Присутна SHTC (SHTC+); Одсутна SHTC (SHTC-)

Табела 41. Поређење BCVA између група код испитаника са присутном и одсутном SHTC

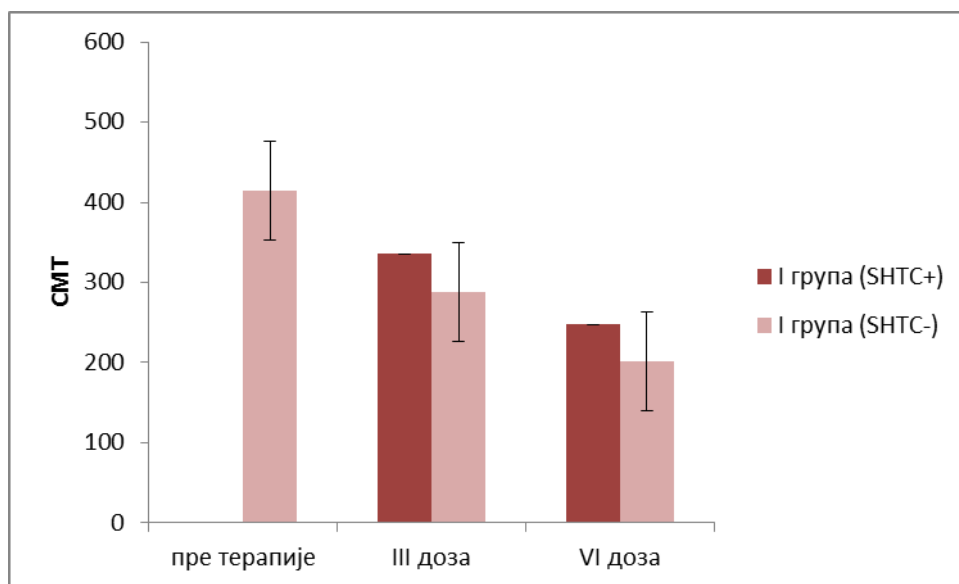
У табели 41 уочавамо да пре почетка третмана у првој групи нема испитаника са присутном SHTC. После треће дозе не постоји разлика по питању BCVA код испитаника са SHTC+ између прве и друге групе ($p>0.05$). После шесте дозе постоји значајна разлика између просечне BCVA код испитаника са SHTC+ у корист оних из друге групе ($p<0.05$).

Код испитаника са одсутном SHTC пре третмана и после треће дозе не постоји разлика по питању BCVA ($p>0.05$), док се после шесте дозе та разлика повећава у корист боље BCVA код испитаника у првој групи са SHTC- ($p<0.05$) (Графикон 23).



Графикон 23. Просечна BCVA између група са присутном и одсутном SHTC

У табели број 13 уочавамо да је просечна СМТ у првој групи пре започињања терапије износила 414.5 μm (SHTC-), док није било пацијената са SHTC+. У истој групи после треће дозе просечна СМТ износила је 335.4 μm (SHTC+) и 288.5 μm (SHTC-), а после шесте 247.5 μm (SHTC+) и 201.4 μm (SHTC-). У другој групи пре започињања терапије просечна СМТ износила је 417.0 μm (SHTC+) и 437.2 μm (SHTC-). После треће дозе лека просечна СМТ износила је је 313.1 μm (SHTC+) и 302.0 μm (SHTC-), а после шесте дозе 230.8 μm (SHTC+) и 184.2 μm (SHTC-) (Графикон 24).



Графикон 24. Просечна СМТ (μm) у I групи испитаника у зависности да ли је присутан SHTC или не

За праћење СМТ унутар група по временима код испитаника са присутном и одвојено са одсутном SHTC коришћен је *Wilks Lambda* тест, а затим и поређење парова.

		CMT (μm)	Значајност CMT поч-3м	Значајност CMT 3м-6м	Значајност CMT поч-6м
Присутна SHTC (+)	Пре третмана	/			
	После месеца	3 335.4			
	После месеци	6 247.5		p<0.05	
Одсутна SHTC (-)	Пре третмана	414.5	p<0.05		p<0.01
	После месеца	3 288.5			
	После месеци	6 201.4		p<0.05	

Централна дебљина у макули (CMT); Субретинални хиперрефлективни ткивни комплекс (SHTC)

Табела 42. Приказ односа CMT кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном SHTC за I групу

		CMT (μm)	Значајност CMT поч-3м	Значајност CMT 3м-6м	Значајност CMT поч-6м
Присутна SHTC (+)	Пре третмана	417.0	p<0.05		p<0.01
	После месеца	3 313.1			
	После месеци	6 230.8		p<0.05	
Одсутна SHTC (-)	Пре третмана	437.2	p<0.05		p<0.01
	После месеца	3 302.0			
	После месеци	6 184.2		p<0.05	

Централна дебљина у макули (CMT); Субретинални хиперрефлективни ткивни комплекс (SHTC)

Табела 43. Приказ односа CMT кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном SHTC за II групу

На основу анализе података видимо да се у првој групи просечна СМТ код испитаника са присутном SHTC значајно смањила 335.4 после треће дозе на 247.5 после шесте дозе ($p<0.05$).

У истој групи код испитаника са одсутном SHTC СМТ се са почетне 414.5 пре терапије значајно смањила на 288.5 после три ($p<0.05$) и 201.4 после шест месеци. Гледајући почетну и крајњу СМТ видимо да постоји статистички значајна разлика у смањењу СМТ након шесте дозе лека код испитаника са одсутном SHTC ($p<0.01$) (Табела 42).

У другој групи код пацијената са присутном SHTC СМТ се са почетка третмана смањила са 417.0 на 313.1 после треће и 230.8 после шесте дозе ($p<0.05$). Код испитаника са одсутном SHTC у истој групи СМТ се смањила са почетних 437.2 на 302.0 после три и 184.2 после шест месеци ($p<0.05$). Поређећи вредности пре третмана и након шесте дозе видимо да је дошло до значајног смањења СМТ код испитаника и са присутном и одсутном SHTC ($p<0.01$) (Табела 43).

Поређење СМТ унутар група између испитаника са присутном и одсутном SHTC рађено је Студентовим Т тестом.

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	Присутна (+)SHTC	Одсутна (-)SHTC	Присутна (+)SHTC	Одсутна (-)SHTC	Присутна (+)SHTC	Одсутна (-)SHTC
I група СМТ(μm)	/	414.5	335.4	288.5	247.5	201.4
значајност			$p<0.05$		$p<0.05$	
II група СМТ (μm)	417.0	437.2	313.1	302.0	230.8	184.2
значајност	$p>0.05$		$p>0.05$		$p<0.05$	

Централна дебљина у макули (СМТ); Субретинални хиперрефлективни ткивни комплекс (SHTC)

Табела 44. Поређење СМТ између испитаника са присутном и одсутном SHTC унутар група

Обзиром да у првој групи испитаника није било пацијената са присутном SHTC, нисмо у могућности да поредимо просечне вредности СМТ између испитаника са SHTC+ и SHTC- пре терапије.

У истој групи вредности СМТ се значајно разликују у смислу мање СМТ код испитаника са SHTC- после три и шест месеци ($p < 0.05$) (Табела 44).

У другој групи пре почетка терапије не постоји значајна разлика по питању СМТ између испитаника са SHTC+ и SHTC-, као и после треће дозе ($p > 0.05$). После шесте дозе појављује се значајна разлика у прилог мање СМТ код испитаника са SHTC- ($p < 0.05$) (Табела 44).

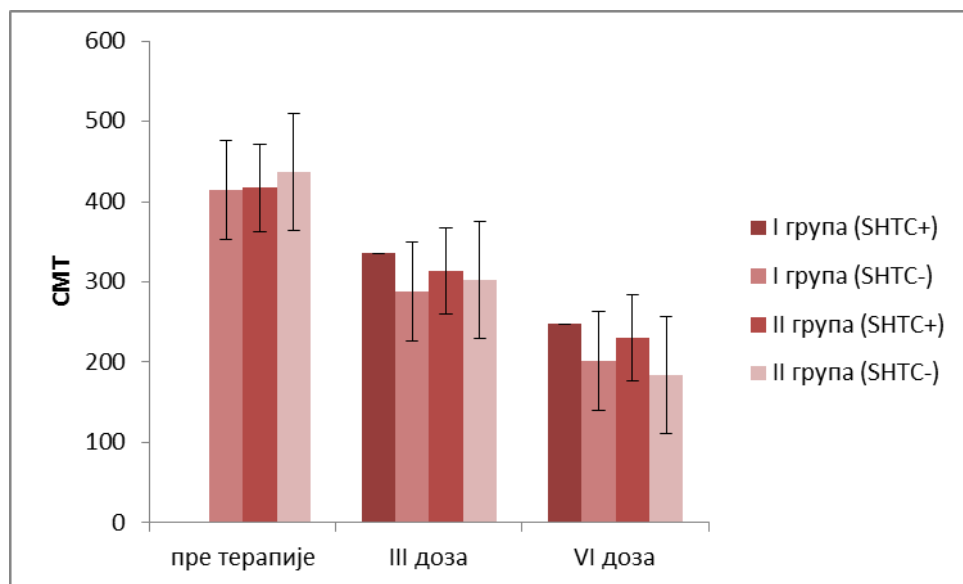
За поређење просечне СМТ између група код испитаника са присутном и одсутном SHTC користили смо Студентов Т тест

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	I група	II група	I група	II група	I група	II група
СМТ(μm) SHTC+	/	417.0	335.4	313.1	247.5	230.8
значајност			$p > 0.05$		$p > 0.05$	
СМТ(μm) SHTC-	414.5	437.2	288.5	302.0	201.4	184.2
значајност	$p > 0.05$		$p > 0.05$		$p > 0.05$	

Субретинални хиперрефлективни ткивни комплекс (SHTC); Присутан субретинални хиперрефлективни ткивни комплекс (SHTC+); Одсутан субретинални хиперрефлективни ткивни комплекс (SHTC-); Централна дебљина у макули (СМТ)

Табела 45. Поређење СМТ између група код испитаника са присутном и одсутном SHTC

У табели 45 пратимо поређење СМТ између прве и друге групе код испитаника са SHTC+ и SHTC-. Уочавамо да временска поређења по групама између SHTC+ и SHTC- ни у једном тренутку не показују значајну статистичку разлику ($p > 0.05$) (Графикон 25).

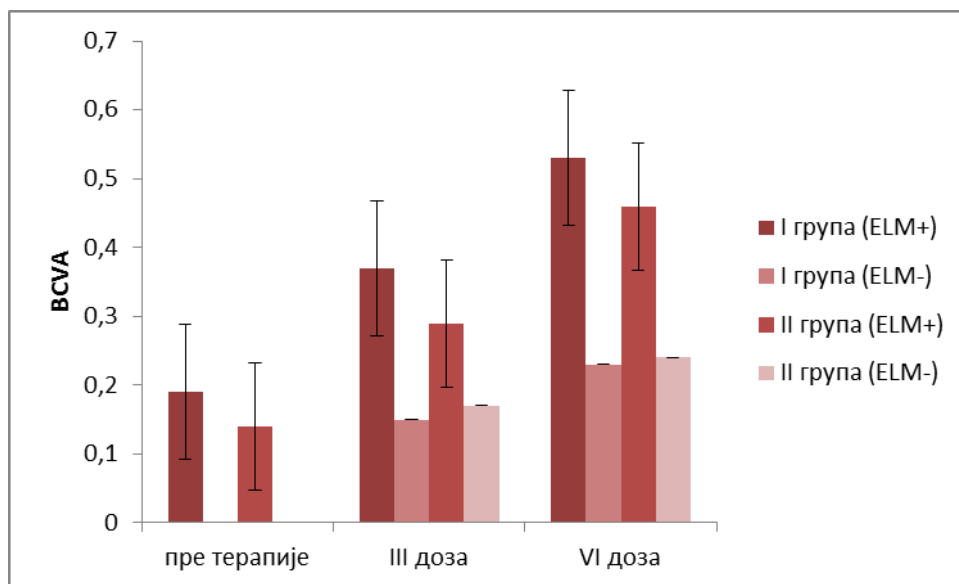


Графикон 25. Просечна CMT (μm) између група са присутном и одсутном SHTC

4.6.5. Однос ELM са BCVA и CMT

Просечна BCVA у првој групи пре почетка терапије износила је 0.19 код пацијената са присутном ELM (ELM+). После треће дозе просечна BCVA била је 0.37, а после шесте 0.53 код пацијената са ELM+. У истој групи, пре почетка терапије није било испитаника са одсутном ELM (ELM-). После треће дозе просечна BCVA износила је 0.15, а после шесте 0.23. У другој групи просечна BCVA износила је 0.14 пре започињања терапије код пацијената са присутном ELM (ELM+). После треће дозе просечна BCVA износила је 0.29, а после шесте 0.46.

У истој групи код пацијената код којих није било присутне ELM (ELM-) после треће дозе просечна BCVA износила је 0.17, а после шесте дозе 0.24 (Табела 12, Графикон 26).



Графикон 26. Просечна BCVA у I и II групи код присутне и одсутне ELM

За праћење BCVA унутар група по временима код испитаника са присутном и одвојено са одсутном ELM коришћен је *Friedmanov* и *Wilcoxon* тест суме рангова.

		BCVA	Значајност BCVA поч-3м	Значајност BCVA 3м-6м	Значајност BCVA поч-6м
Присутна ELM	Пре третмана	0.19	p<0.05	p<0.05	p<0.01
	После месеца 3	0.37			
	После месеци 6	0.53			
Одсутна ELM	Пре третмана	/	p>0.05	p>0.05	
	После месеца 3	0.15			
	После месеци 6	0.23			

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Спољашња гранична мембрана(ELM)

Табела 46. Приказ односа BCVA кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном ELM за I групу

		BCVA	Значајност BCVA поч-3м	Значајност BCVA 3м-6м	Значајност BCVA поч-6м
Присутна ELM	Пре третмана	0.14	p<0.05		p<0.01
	После месеца	3 0.29		p<0.05	
	После месеци	6 0.46			
Одсутна ELM	Пре третмана	/			
	После месеца	3 0.17		p>0.05	
	После месеци	6 0.24			

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Спољашња гранична мембрана(ELM)

Табела 47. Приказ односа BCVA кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном ELM за II групу

На основу ове анализе уочавамо да се у првој групи просечна BCVA поправила и то са 0.19 пре третмана на 0.37 после 3 месеца (p<0.05). Од трећег месеца у односу на шести BCVA се променила са 0.37 на 0.53 (p<0.05).

Поредећи почетну и крајњу видну оштрину 0.19-0.53 (p<0.01) уочавамо да постоји статистички значајна разлика у побољшању видне оштрине након шесте дозе лека у првој групи код испитаника са ELM+. У истој групи код испитаника са ELM- BCVA се са 0.15 после треће дозе поправила на 0.23 после шесте дозе (p>0.05)(Табела 47).

У другој групи код пацијената са ELM+ просечна BCVA пре терапије износила је 0.14, после три месеца 0.29 (p<0.05), и после шест месеци 0.46 што показује значајну разлику по питању побољшања BCVA (p<0.01). Код испитаника са ELM- просечна BCVA износила је 0.17 после треће дозе и повећала се на 0.24 после шесте (p>0.05)(Табела 48).

Поређење BCVA унутар група између испитаника са присутном и одсутном ELM рађено је *Mann-Whitney U* тестом.

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	Присутна (+)ELM	Одсутна (-)ELM	Присутна (+)ELM	Одсутна (-)ELM	Присутна (+)ELM	Одсутна (-)ELM
I група BCVA	0.19	/	0.37	0.15	0.53	0.23
значајност			p<0.05		p<0.05	
II група BCVA	0.14	/	0.29	0.17	0.46	0.24
значајност			p>0.05		p<0.05	

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Спољашња гранична мембрана (ELM)

Табела 49. Поређење BCVA код испитаника са присутном и одсутном ELM унутар група

У табели број 49 уочавамо да није било испитаника са одсутном ELM пре терапије у обе групе тако да се не могу поредити ни вредности BCVA пре терапије. После треће и шесте дозе у првој групи постоји значајна разлика по питању BCVA у корист испитаника са ELM+ (p<0.05). У другој групи после треће дозе не постоји значајна разлика по питању BCVA између испитаника са ELM+ и ELM- (p>0.05). После шесте дозе у другој групи постоји значајна разлика по питању BCVA код испитаника са ELM+ и ELM- и то у корист боље BCVA код испитаника са присутном ELM (p<0.05).

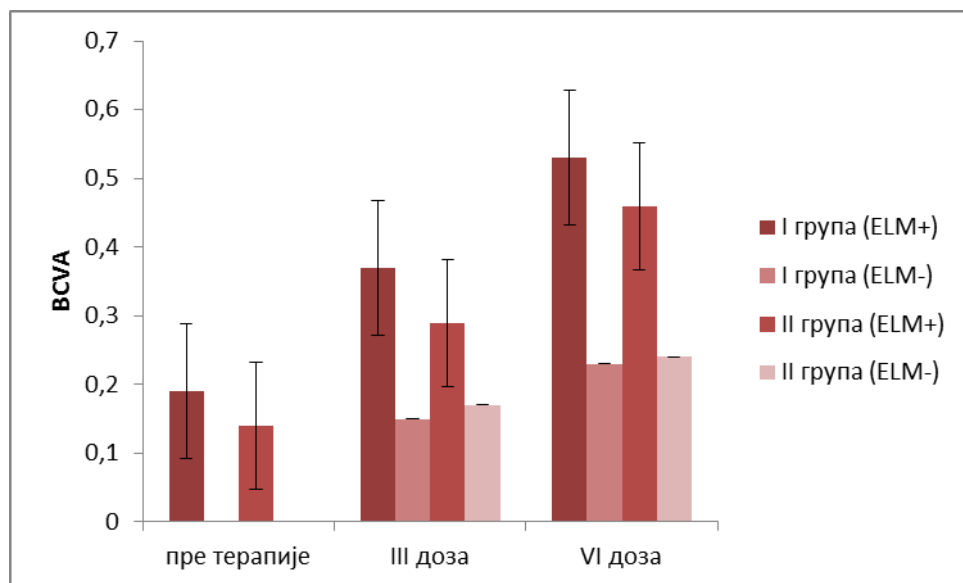
За поређење просечне BCVA између група код испитаника са присутном и одсутном ELM користили смо *Mann-Whitney U* тест.

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	I група BCVA	II група BCVA	I група BCVA	II група BCVA	I група BCVA	II група BCVA
ELM+	0.19	0.14	0.37	0.29	0.53	0.46
значајност	p>0.05		p>0.05		p>0.05	
ELM-	/	/	0.15	0.17	0.23	0.24
значајност			p>0.05		p>0.05	

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Спољашња гранична мембрана (ELM)
Присутна ELM (ELM+); Одсутна ELM (ELM-)

Табела 50. Поређење BCVA између група код испитаника са присутном и одсутном ELM

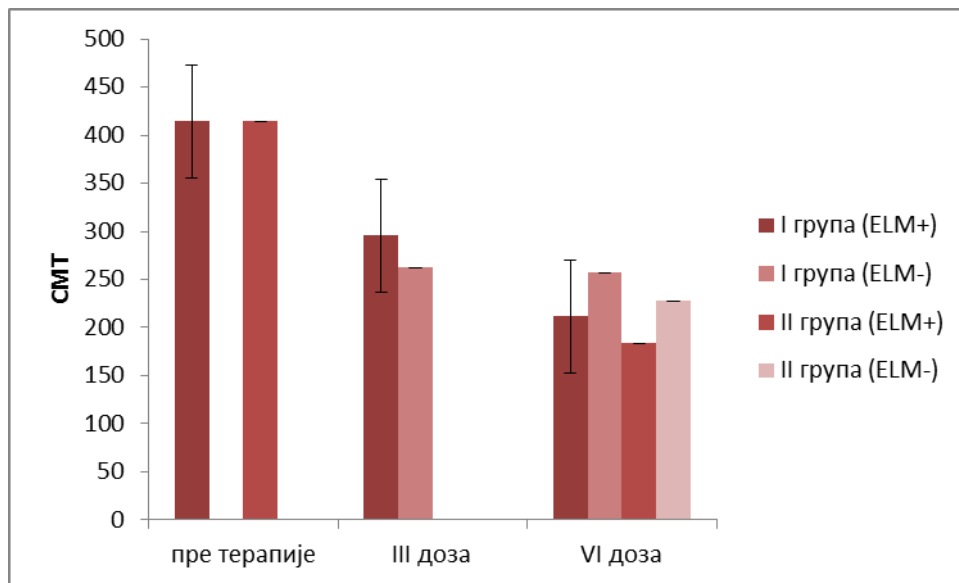
У табели 50 уочавамо да код испитаника са ELM+ и одвојено ELM- не постоји значајна статистичка разлика у вредностима BCVA између група по временским тачкама посматрања (p>0.05) (Графикон 27).



Графикон 27. Просечна BCVA између група са присутна и одсутном ELM

У табели број 13 уочавамо да је просечна СМТ у првој групи пре започињања терапије износила 414.49 μm (ELM+). Није било испитаника са ELM-. У истој групи после треће дозе просечна СМТ износила је 295.9 μm (ELM+) и 262.0 μm (ELM-), а после шесте 211.81 μm (ELM+) и 257.20 μm (ELM-).

У другој групи пре започињања терапије просечна СМТ износила је 414.49 μm (ELM+). Није било испитаника са ELM-. После шесте дозе лека просечна СМТ износила је 183.73 μm (ELM+) и 227.90 μm (ELM) (Графикон 28).



Графикон 28. Просечна СМТ у I и II групи код присутне и одсутне ELM

За праћење СМТ унутар група по временима код испитаника са присутном и одвојено са одсутном ELM коришћен је *Wilks Lambda* тест, а затим и поређење парова.

		CMT (μm)	Значајност CMT поч-3м	Значајност CMT 3м-6м	Значајност CMT поч-6м
Присутна ELM (+)	Пре третмана	414.49	p<0.05		p<0.01
	После месеца 3	295.90			
	После месеци 6	211.81		p<0.05	
Одсутна ELM (-)	Пре третмана	/			
	После месеца 3	262.00			
	После месеци 6	257.20			

Централна дебљина у макули (CMT); Спољашња гранична мембрана (ELM)

Табела 51. Приказ односа CMT кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном ELM за I групу

		CMT (μm)	Значајност CMT поч-3м	Значајност CMT 3м-6м	Значајност CMT поч-6м
Присутна ELM (+)	Пре третмана	414,49	p<0.05		p<0.01
	После месеца 3	303,65			
	После месеци 6	183,73			
Одсутна ELM (-)	Пре третмана	/			
	После месеца 3	341,43			
	После месеци 6	227,90			

Централна дебљина у макули (CMT); Спољашња гранична мембрана (ELM)

Табела 52. Приказ односа CMT кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном ELM за II групу

Уочавамо да нема испитаника са ELM- пре почетка терапије у првој групи. На основу анализе података у првој групи просечна CMT код испитаника са присутном ELM значајно смањила са почетних 414.49 на 295.9 после треће дозе и 211.81 после шесте дозе ($p < 0.05$).

У истој групи код испитаника са одсутном ELM CMT се са 262.0 после треће смањила на 257.20 после шесте дозе ($p > 0.05$). Поређећи почетну и крајњу CMT видимо да постоји статистички значајна разлика у смањењу CMT након шесте дозе лека код испитаника са очуваном ELM ($p < 0.01$) (Табела 51).

У другој групи код пацијената са присутном ELM CMT се са почетка третмана смањила са 414.49 на 303.65 после треће и 183.73 после шесте дозе ($p < 0.05$). Код испитаника са одсутном ELM у истој групи CMT се смањила са 341.43 после три на 227.90 после шест месеци ($p < 0.05$). Поређећи вредности пре третмана и након шесте дозе видимо да је дошло до значајног смањења CMT код испитаника са присутном ELM ($p < 0.01$) (Табела 52).

Поређење CMT унутар група између испитаника са присутном и одсутном ELM рађено је Студентовим Т тестом.

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	Присутна (+)ELM	Одсутна (-)ELM	Присутна (+)ELM	Одсутна (-)ELM	Присутна (+)ELM	Одсутна (-)ELM
I група CMT(μm)	414.49	/	295.90	262.00	211.81	257.20
значајност			$p > 0.05$		$p < 0.05$	
II група CMT (μm)	414.49	/	303.65	341.43	183.73	227.90
значајност			$p < 0.05$		$p < 0.05$	

Централна дебљина у макули (CMT); Спољашња гранична мембрана (ELM)

Табела 53. Поређење CMT између испитаника са присутном и одсутном ELM унутар група

Обзиром да у првој групи испитаника није било пацијената са одсутном ELM, нисмо у могућности да поредимо просечне вредности CMT између испитаника са ELM+ и ELM- пре терапије.

У истој групи вредности CMT нису се значајно разликовале између испитаника са ELM+ и ELM- после три месеца ($p>0.05$), док после шест месеци разлика у вредности CMT се значајно разликовала у корист испитаника са присутном ELM ($p<0.05$).

У другој групи такође није било испитаника са одсутном ELM пре терапије. После треће и шесте дозе постојала је значајна разлика у вредности CMT између испитаника са ELM+ и ELM- и то у корист испитаника са присутном ELM ($p<0.05$) (Табела 53).

За поређење просечне CMT између група код испитаника са присутном и одсутном ELM користили смо Студентов Т тест.

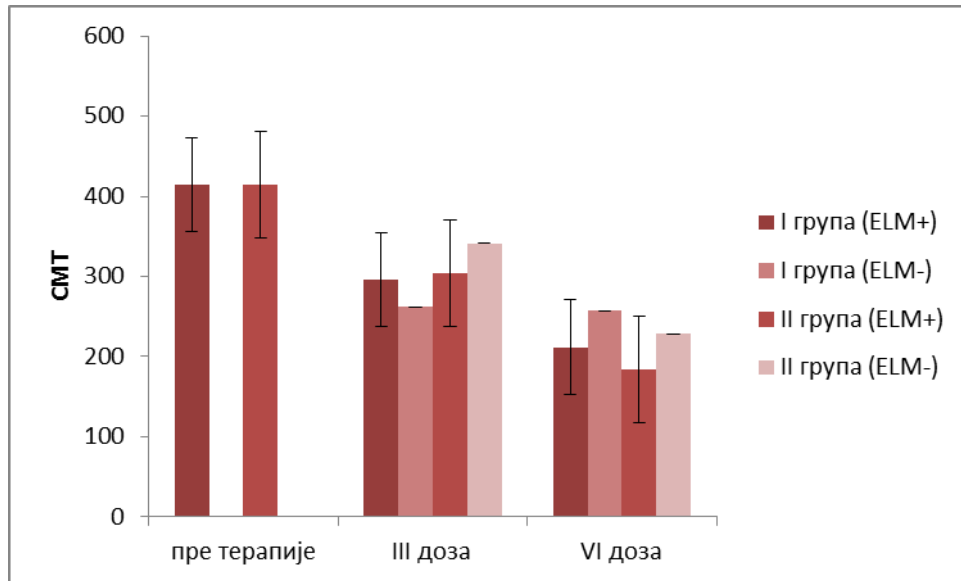
	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	I група	II група	I група	II група	I група	II група
CMT(μm) ELM+	414.4	414.4	295.9	303.6	211.8	183.7
значајност			$p>0.05$		$p>0.05$	
CMT(μm) ELM-	/	/	262.0	341.4	257.2	227.9
значајност			$p<0.05$		$p>0.05$	

Централна дебљина у макули (CMT); Спољашња гранична мембрана (ELM); Присутна ELM (ELM+); Одсутна ELM (ELM-)

Табела 54. Поређење CMT између група код испитаника са присутном и одсутном ELM

У табели 54 пратимо поређење CMT између прве и друге групе код испитаника са ELM+ и ELM-. Видимо да пре почетка третмана код испитаника са ELM+ између прве и друге групе не постоји разлика у CMT. У обе групе нисмо имали испитанике са одсутном ELM пре почетка третмана. После треће и шесте дозе код испитаника са ELM+ не постоји значајна разлика у вредности CMT између прве и друге групе испитаника ($p>0.05$).

Код испитаника са одсутном ELM после треће дозе постоји разлика у СМТ у корист испитаника прве групе ($p < 0.05$), док се после шесте дозе та разлика губи ($p > 0.05$) (Графикон 29).

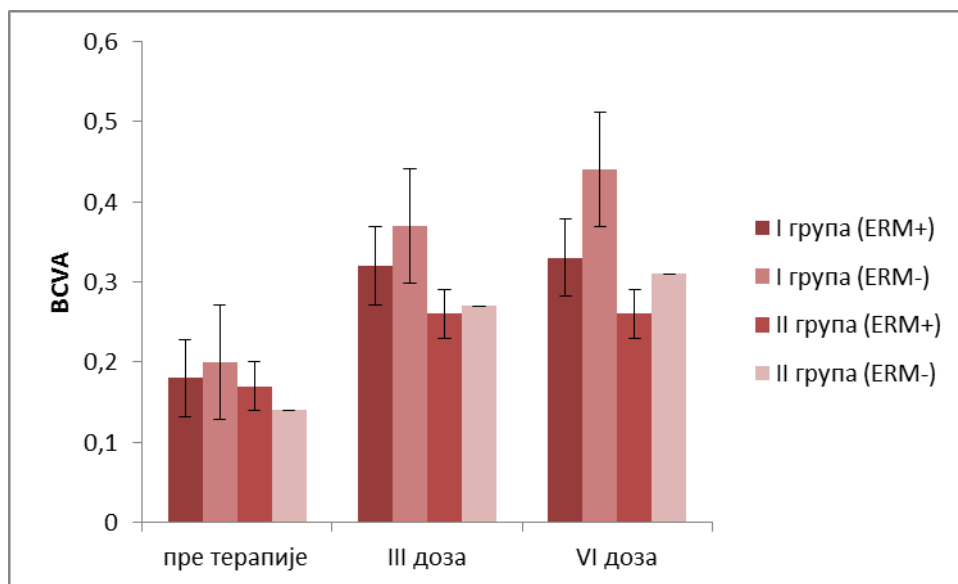


Графикон 29. Просечна СМТ (μm) између група код присутне и одсутне ELM

4.6.6. Однос ERM са BCVA и СМТ

Просечна BCVA у првој групи пре почетка терапије износила је 0.18 код пацијената са присутном ERM (ERM+). После треће дозе просечна BCVA била је 0.32, а после шесте 0.33 код пацијената са ERM+. У истој групи, код испитаника код којих није постојала ERM (ERM-) пре започињања терапије просечна BCVA износила је 0.20, после треће дозе 0.37, а после шесте 0.44.

У другој групи просечна BCVA износила је 0.17 пре започињања терапије код пацијената са присутном ERM (ERM+). После треће дозе просечна BCVA била је 0.26, а после шесте такође 0.26. У истој групи код пацијената код којих није било присутне ERM (ERM-) пре започињања терапије просечна BCVA износила је 0.14, после треће дозе 0.27, а после шесте дозе 0.31 (Табела 12, Графикон 30).



Графикон 30. Просечна BCVA у I и II групи код присутне и одсутне ERM

За праћење BCVA унутар група по временима код испитаника са присутном и одвојено са одсутном ERM коришћен је *Friedmanov* и *Wilcoxon* тест суме рангова.

		BCVA	Значајност BCVA поч-3м	Значајност BCVA 3м-6м	Значајност BCVA поч-6м
Присутна ERM	Пре третмана	0.18	p<0.05		p<0.05
	После месеца 3	0.32			
	После месеци 6	0.33	p>0.05		
Одсутна ERM	Пре третмана	0.20	p<0.05		p<0.01
	После месеца 3	0.37			
	После месеци 6	0.44	p>0.05		

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Епиретинална мембрана (ERM)

Табела 55. Приказ односа BCVA кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном ERM за I групу

		BCVA	Значајност BCVA поч-3м	Значајност BCVA 3м-6м	Значајност BCVA поч-6м
Присутна ERM	Пре третмана	0.17	p>0.05		p>0.05
	После месеца	3 0.26			
	После месеци	6 0.26			
Одсутна ERM	Пре третмана	0.14	p<0.05		p<0.05
	После месеца	3 0.27			
	После месеци	6 0.31		p>0.05	

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Епиретинална мембрана (ERM)

Табела 56. Приказ односа BCVA кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном ERM за II групу

У првој групи код испитаника са присутном ERM пре започињања терапије постојала је разлика у вредности BCVA у корист боље BCVA после три месеца ($p<0.05$), док после шест месеци вредност BCVA се није значајно променила. У овој групи код испитаника са ERM- просечна BCVA износила је 0.20 пре почетка терапије. Код ових испитаника просечна BCVA се после три месеца поправила на 0.37 ($p<0.05$), а после шест месеци на 0,44 . Поређећи почетну и крајњу видну оштрину (0.20-0.44) видимо да постоји статистички значајна разлика у побољшању видне оштрине након шесте дозе лека у првој групи код испитаника са ERM- ($p<0.01$) (Табела 55).

У другој групи код пацијената са ERM+ BCVA се са почетка третмана (0.17) поправила на 0.26 после треће дозе ($p>0.05$), и на 0.26 после шесте дозе. Код испитаника са ERM- просечна BCVA износила је 0.14 пре третмана, али се после треће дозе повећала на 0.27 ($p<0.05$), а после шесте износила је 0.31 ($p>0.05$). Поређећи почетну видну оштрину и ону после шест месеци (0.14-0.31) видимо да је дошло до побољшања, али не високо статистички значајно ($p<0.05$) (Табела 56).

Поређење BCVA унутар група између испитаника са присутном и одсутном ERM извршено је *Mann-Whitney U* тестом.

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	Присутна (+)ERM	Одсутна (-)ERM	Присутна (+)ERM	Одсутна (-)ERM	Присутна (+)ERM	Одсутна (-)ERM
I група BCVA	0.18	0.20	0.32	0.37	0.33	0.44
значајност	p>0.05		p>0.05		p<0.05	
II група BVCA	0.17	0.14	0.26	0.27	0.26	0.31
значајност	p>0.05		p>0.05		p>0.05	

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Епиретинална мембрана (ERM)

Табела 57. Поређење BCVA код испитаника са присутним и одсутним ERM унутар група

У табели број 57 уочавамо да вредности BCVA унутар прве групе пре почетка терапије не показују статистички значајне разлике без обзира да ли испитаници имају присутну или одсутну ERM ($p>0.05$). У истој групи после треће дозе такође није постојала значајна разлика у вредности BCVA између испитаника са ERM+ и ERM- ($p>0.05$). После шесте дозе већ постоји статистички значајна разлика у вредности BCVA између испитаника са ERM+ и ERM- у корист испитаника са ERM- ($p<0.05$). У другој групи испитаника пре почетка терапије, после три месеца и после шест месеци не постоји разлика у вредности BCVA код испитаника са ERM+ и ERM- ($p>0.05$).

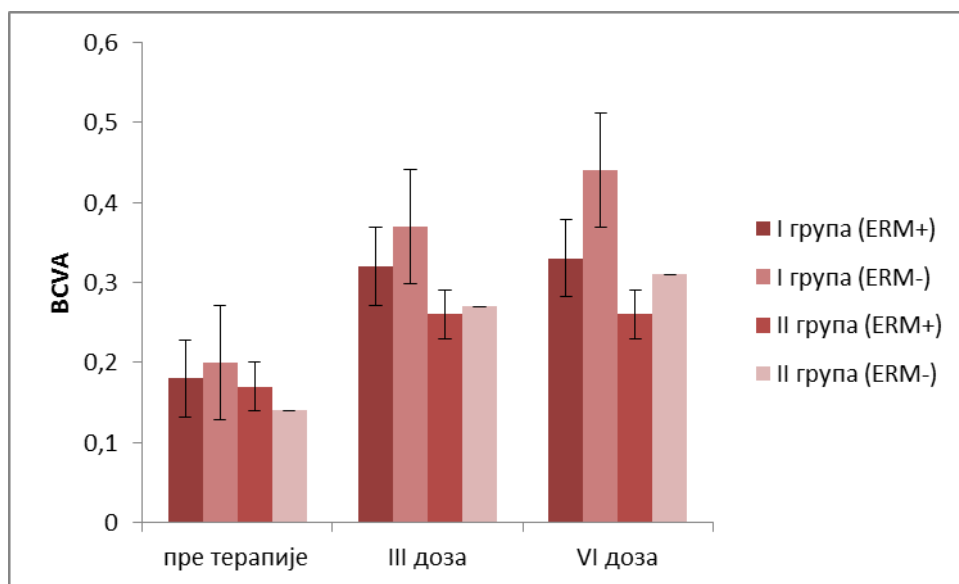
За поређење просечне BCVA између група код испитаника са присутном и одсутном ERM користили смо *Mann-Whitney U* тест.

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	I група BCVA	II група BCVA	I група BCVA	II група BCVA	I група BCVA	II група BCVA
ERM+	0.18	0.17	0.32	0.26	0.33	0.26
значајност	p>0.05		p>0.05		p>0.05	
ERM-	0.20	0.14	0.37	0.27	0.44	0.31
значајност	p>0.05		p<0.05		p<0.05	

Најбоље коригована видна оштрина (BCVA); Епиретинална мембрана (ERM); Присутна ERM (ERM+); Одсутна ERM (ERM-)

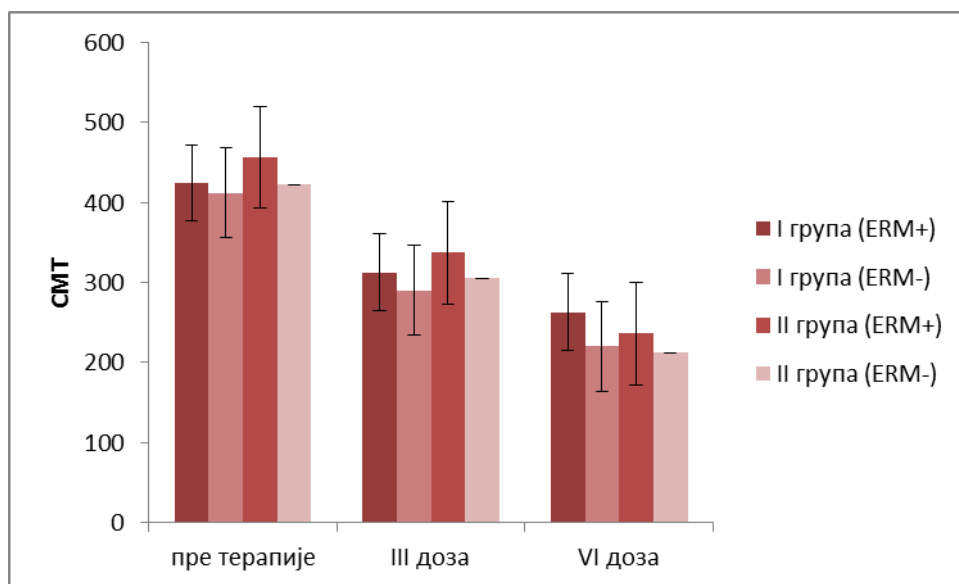
Табела 58. Поређење BCVA између група код испитаника са присутном и одсутном ERM

У табели 58 уочавамо да пре почетка третмана код испитаника са ERM+ између прве и друге групе не постоји статистички значајна разлика у вредности BCVA у свим временским тачкама посматрања ($p>0.05$). Код испитаника са ERM- пре почетка терапије не постоји статистичка значајна разлика у вредностима BCVA између прве и друге групе ($p>0.05$). После треће и шесте дозе постоји значајна разлика између просечне BCVA код испитаника са ERM- у корист испитаника из прве групе групе ($p<0.05$) (Графикон 30).



Графикон 30. Просечна BCVA између група, присутна и одсутна ERM

У табели број 13 видимо да је просечна СМТ у првој групи пре започињања терапије износила 424.0 μm (ERM+), и 412.2 μm (ERM-). У истој групи после треће дозе просечна СМТ износила је 312.4 μm (ERM+) и 289.9 μm (ERM-), а после шесте 262.9 μm (ERM+) и 220.1 μm (ERM-). У другој групи пре започињања терапије просечна СМТ износила је 456.0 μm (ERM+) и 422.4 μm (ERM-). После треће дозе лека просечна СМТ износила је 337.0 μm (ERM+) и 305.5 μm (ERM-), а после шесте дозе 236.0 μm (ERM+) и 211.9 μm (ERM-) (Графикон 31).



Графикон 31. Просечна СМТ (μm) у I и II групи код присутне и одсутне ERM

За праћење СМТ унутар група по временима код испитаника са присутном и одвојено са одсутном ERM коришћен је *Wilks Lambda* тест, а затим и поређење парова.

		CMT (μm)	Значајност CMT поч-3м	Значајност CMT 3м-6м	Значајност CMT поч-6м
Присутна ERM (+)	Пре третмана	424.0	p<0.05		p<0.01
	После месеца 3	312.4			
	После месеци 6	268.8		p<0.05	
Одсутна ERM (-)	Пре третмана	412.2	p<0.05		p<0.01
	После месеца 3	289.9			
	После месеци 6	220.1		p<0.05	

Централна дебљина у макули (CMT); Епиретинална мембрана (ERM)

Табела 59. Приказ односа CMT кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном ERM за I групу

		CMT (μm)	Значајност CMT поч-3м	Значајност CMT 3м-6м	Значајност CMT поч-6м
Присутна ERM (+)	Пре третмана	456.0	p<0.05		p<0.01
	После месеца 3	337.0			
	После месеци 6	236.0			
Одсутна ERM (-)	Пре третмана	422.4	p<0.05		p<0.01
	После месеца 3	305.5			
	После месеци 6	211.9		p<0.05	

Централна дебљина у макули (CMT); Епиретинална мембрана (ERM)

Табела 60. Приказ односа CMT кроз временске тачке посматрања унутар испитаника са присутном и одсутном ERM за II групу

У обе групе код испитаника са ERM+ и ERM- пре почетка терапије и после три месеца постоји значајна статистичка разлика у смањењу вредности СМТ ($p < 0.05$), док после шест месеци та разлика у односу на почетну СМТ је високо статистички значајна ($p < 0.01$) (Табеле 59 и 60).

Поређење СМТ унутар група између испитаника са присутном и одсутном ERM рађено је Студентовим Т тестом.

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	Присутна (+)ERM	Одсутна (-)ERM	Присутна (+)ERM	Одсутна (-)ERM	Присутна (+)ERM	Одсутна (-)ERM
I група СМТ(μm)	424.0	412.2	312.4	289.9	262.9	220.1
значајност	$p > 0.05$		$p > 0.05$		$p > 0.05$	
II група СМТ (μm)	456.0	422.4	337.0	305.5	236.0	211.9
значајност	$p > 0.05$		$p > 0.05$		$p > 0.05$	

Централна дебљина у макули (СМТ); Епиретинална мембрана (ERM)

Табела 61. Поређење СМТ између испитаника са присутном и одсутном ERM унутар група

У обе групе у оквиру временских тачака посматрања између вредности СМТ код испитаника са ERM+ и ERM- не постоји статистички значајна разлика ($p > 0.05$) (Табела 61).

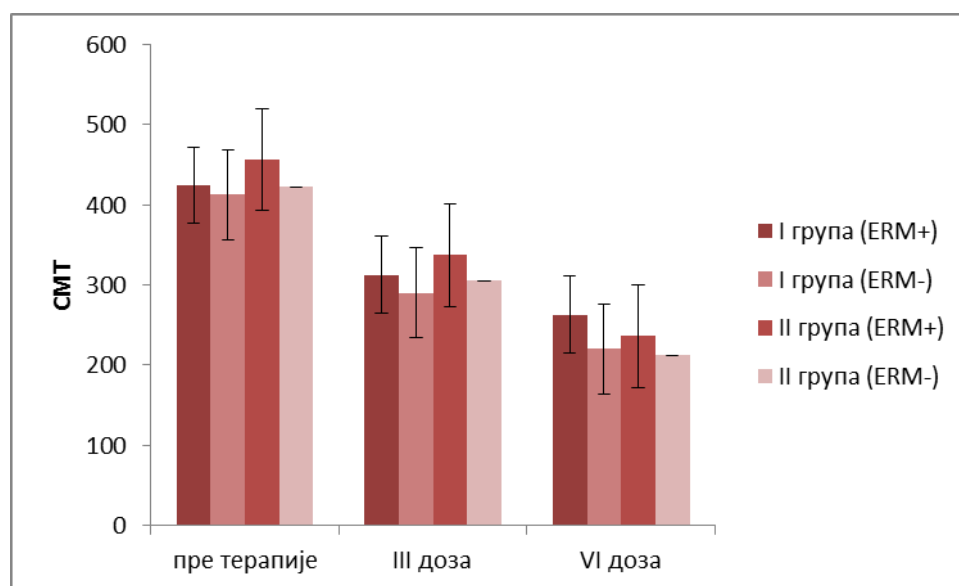
За поређење просечне СМТ између група код испитаника са присутном и одсутном ERM користили смо Студентов Т тест.

	Пре интервенције		3 месеца после интервенције		6 месеци после интервенције	
	I група	II група	I група	II група	I група	II група
CMT(μm) ERM+	424.0	456.0	312.4	337.0	262.9	236.0
значајност	p>0.05		p>0.05		p>0.05	
CMT(μm) ERM-	412.2	422.4	289.9	305.5	220.1	211.9
значајност	p>0.05		p>0.05		p>0.05	

Централна дебљина у макули (CMT); Епиретинална мембрана (ERM);Присутна ERM (ERM+); Одсутна ERM (ERM-)

Табела 62. Поређење CMT између група код испитаника са присутном и одсутном ERM

У табели 62 пратимо поређење CMT између прве и друге групе код испитаника са ERM+ и ERM-. Пре почетка третмана, као и у свим временским тачкама посматрања вредности CMT између I и II групе не показују статистички значајну разлику, било да се ради о испитаницима са ERM+ или ERM- (p>0.05) (Графикон 32).



Графикон 32. Просечна CMT (μm) између група са присутном и одсутном ERM

4.7. Нежељени ефекти лечења

У овој студији укупно је апликовано 492 интравитреалне инјекције Авастина. Лек је апликован на 4 mm од лимбуса (pars plana) најчешће у горњем темпоралном квадранту. На контроли следећег дана код 34 (6.8%) имали смо субконјунктивалну хеморагију управо испод горњег капка. Цртасту ерозију рожњаче имали смо након једног давања (0.2%), и то је санирано без икаквих последица. Ове компликације настале су од самог убода игле и нису представљале никакву опасност по видну оштрину.

Никаквих по вид опасних компликација као што су, руптура и аблација мрежњаче, интравитреално крварење, енд офталмитис, није било. Такође нисмо имали ни компликације које су везане за сам лек, као што су оклузија централне ретиналне артерије, увеитис, прогресија катаракте, нити системске нежељене ефекте (тромбоемболијске компликације и скок крвног притиска).

V

Дискусија

Влажну форму сенилне дегенерације жуте мрље карактерише формирање неоваскуларне мембране у макули. Главне промене везане су за активност васкуларног ендотелијалног фактора раста који доводи до повећане пермеабилности капилара, а то последично доводи до цурења течности или крви у макули. Деценије трагања у лечењу ове болести довеле су до креирања биолошке терапије у виду антитела усмерених на VEGF. Локална апликација лека у виду интравитреалне ињекције направила је још један корак напред. Лек апликован на место промене у малој концентрацији има велику ефикасност без значајних системских нежељених ефеката.

У овој студији покушали смо да утврдимо ефекат анти-VEGF моноклонског антитела (бевацизумаба) на резолуцију CNV и видну оштрину код пацијената са различитим типовима неоваскуларне мембране дефинисане методом ФА, као и утицај различитих структурних карактеристика CNV на ефекат бевацизумаба.

Према радној хипотези очекивали смо да интравитреално примењен бевацизумаб утиче на побољшање видне оштрине у обе групе, са тим да у првој групи BCVA буде боља за 15% у односу на другу групу испитаника, као и да доведе до смањења централне дебљине ретине у макули у обе групе испитаника. Поред тога пратили смо и утицај различитих структурних карактеристика неоваскуларне мембране одређене методом оптичке кохерентне томографије на ефекат бевацизумаба.

5.1. Анализа ефекта анти-VEGF терапије на видну оштрину и централну дебљину у макули код пацијената са неоваскуларном AMD (Ефикасност анти-VEGF терапије)

Увођење анти-VEGF терапије у лечењу неоваскуларне AMD пре нешто више од десет година направило је велики корак напред. Раније се за успоравање напредовања неоваскуларне мембране користила ласерфотокоагулација, а након тога и Вертепорфин фотодинамска терапија.

Употреба нових биолошких лекова, антитела усмерених на молекулу који је пресудан у настанку CNV, као и његова интравитреална апликација, показали су најбоље резултате у лечењу ових пацијената (114,115,116,117,118,119,120).

Постоји велики број студија које су проучавале ефикасност третмана инхибиторима VEGF на CNV код пацијената са сенилном дегенерацијом жуте мрље. Поред праћења самог ефекта лека, рађено је и поређење различитих врста анти-VEGF лекова, као и различитих начина дозирања.

Ефикасност терапије праћена је на основу мерења централне дебљине у макули и видне оштрине пре и након третмана. У радовима објављеним 2006. године (Rosenfeld (115); Avery (116); Bashshur (117); Spaide (119); Conrad (120) приказује се значајно смањење СМТ и побољшање BCVA након апликације бевацизумаба . Conrad са ауторима наводи да је после 8 недеља након само једене апликоване дозе бевацизумаба дошло до побољшања просечне BCVA са 0,1 на 0,2, а просечна СМТ се са почетних $316 \pm 107 \mu\text{m}$ поправила на $206 \pm 45 \mu\text{m}$. После тога објављени су и резултати великих светских студија (anti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic CNV in AMD—ANCHOR; и minimally classic/occult trial of the anti-VEGF antibody ranibizumab in the treatment of neovascular AMD -MARINA), које су потврдиле ефикасност терапије независно да ли се ради о преодминантно класичној CNV или минимално класичној/окултној мембрани дефинисаној методом ФА (5,6). ANCHOR студија поредила је ефикасност ранибизумаба у односу на PDT терапију код испитаника са класичном CNV. Резултати су показали да се после 12 месеци вид није погоршао за 15 слова (три реда) у односу на почетну BCVA код 94.3% испитаника који су примили ранибизумаб у односу на 64.3% код испитаника којима је рађен PDT.

Резултати MARINA студије после 12 месеци показали су да је BCVA била $\geq 6/12$ код скоро 40% третираних у односу на 11% испитаника који су били у контролној групи (5).

Према подацима које су објавили Bloch и сарадници лошија просечна BCVA након спроведеног лечења постиже се у II групи испитаника, (класична и преодминантно класична CNV) пре свега због веће инциденце развоја субретиналане фиброзе, тако да се код испитаника у I групи очекује за 15% боља просечна BCVA (167).

У студији Comparison of Age-Related macular degeneration treatments trials (CATT) показано је да ранибизумаб није супериорнији по својим резултатима у односу на бевацизумаб. CATT студија је спроведена на 1208 испитаника и праћен је ефекат ранибизумаба и бевацизумаба код месечног и PRN дозирања (10,169).

После две године резултати су показали да бевацизумаб није инфериорнији по постигнутим резултатима, као и да месечно дозирање има бољи резултат у односу на PRN ($p=0,46$) (10,169). Управо на основу ових резултата ми смо се одлучили за бевацизумаб, чија је цена вишеструко повољнија у односу на ранибизумаб, као и за месечно дозирање. У Европи је на 610 испитаника спроведена студија the inhibition of VEGF in age-related choroidal neovascularisation (IVAN), која је такође потврдила да бевацизумаб није инфериорнији у односу на ранибизумаб ($p=0,26$), као и да нема значајне разлике у постигнутим резултатима без обзира на начин дозирања лека (месечно или PRN) ($p=0,18$) (170,171).

Резултати у нашој студији по питању ефекта бевацизумаба на BCVA и СМТ у потпуности корелирају са до сада објављеним резултатима. Вредности BCVA су се кретале од 0.19-0.36-0.42 у првој и 0.14-0.27-0.30 у другој групи испитаника (табела 3 и графикон 1). Вредности СМТ кретале су се од 414.9 μm у првој и 424.88 μm у другој групи пре третмана, а после треће и шесте дозе СМТ се смањила у првој групи на 294.24 μm и 228.41 μm , и 310.10 μm и 216.05 μm другој групи (табела 5 и графикон 2). Статистичка анализа података унутар временских тачака посматрања за сваку групу посебно показала је да се вредности просечне BCVA значајно поправљају у току трајања терапије ($p<0.01$). Такође добили смо да је однос вредности просечне BCVA значајно промењен после треће дозе у односу на вредности пре терапије ($p<0.01$), док у односу треће и шесте дозе добијамо побољшање просечне BCVA, али разлика није високо статистички значајна ($p<0.05$).

Резултати наше студије такође су показали да нам је коначна просечна BCVA за 12% боља код испитаника у I групи у односу на II групу, што је у сагласности са раније објављеним резултатима.

Поређења за сваку групу посебно код праћења СМТ, показала су да постоји високо статистички значајна разлика између свих временских тачака у обе групе испитаника. Поређења између група показала су да са протоком времена долази до високо значајног смањења едема у макули у обе групе ($p<0.01$).

5.2. Анализа ефекта анти-VEGF терапије у односу на структурне промене у макули дефинисане ОСТ-ом

У САТТ студији праћен је ефекат анти-VEGF терапије (BCVA и СМТ) на различите парамететре у макули дефинисане ОСТ-ом. То су пре свега присуство IRF, SRF и PED (10, 169). Резултати ове студије показали су да код испитаника који су на месечном нивоу добијали терапију све три локализације течности у макули током прве године ефективније елиминисане у односу на испитанике који су третирани по PRN режиму. До комплетне резолуције течности дошло је код 25.7% очију третираних месечно бевацизумабом у односу на 19.8% третираних PRN режимом. Такође закључено је да ранибизумаб боље елиминише IRF него бевацизумаб ($p=0,01$); разлика између лекова је мања ако је у питању SRF ($p=0.052$) и PED ($p=0.11$). Показано је да наведене структурне промене у макули дефинисане ОСТ-ом, значајно утичу на ефекат анти-VEGF терапије и тесно су повезане са видном оштрином. Анти-VEGF третман без обзира на врсту лека и начин дозирања доводи до редукције течности у макули, смањења СМТ и нормализације ретиналне анатомије (168,169). Присуство IRF удружено је са већим падом видне оштрине, у поређењу са осталим параметрима. Кључ ове студије је откриће да IRF дефинисана ОСТ-ом има већи негативан утицај на BCVA од SRF и PED (168,169).

У нашој студији значајно је боља BCVA код испитаника који нису имали присутну IRF и то у обе групе. У првој групи код ових испитаника BCVA се кретала од 0.21-0.38-0.47 ($p<0.01$), а у другој групи од 0.08-0.23-0.34 ($p<0.01$) (табела 12, графикон 10). Вредности СМТ су се значајно смањивале без обзира на то која је врста течности доминирала ($p<0.01$) (табела 13, графикон12). Што се тиче односа SRF са BCVA такође смо добили значајно побољшање видне оштрине код испитаника који нису имали SRF. Вредности BCVA су се кретале у првој групи код ових испитаника од 0.10-0.42-0.46 ($p<0.01$) , а у другој групи од 0.22-0.28-0.30 ($p<0.01$) (табела 12, графикон 14). Код испитаника са присутном SRF у обе групе дошло је до побољшања BCVA и то значајно само у првој групи. Вредности СМТ значајно су се поправиле у обе групе по завршетку лечења ($p<0.01$) (табела 13, графикон 16).

Код испитаника са присутном PED(+) вредности BCVA у првој групи кретле су се од 0.19-0.40-0.60($p < 0.01$), а у другој групи испитаника од 0.12 до 0.20($p > 0.05$) (табела 12, графикон 18). Вредности СМТ значајно су се поправиле у обе групе испитаника, без обзира да ли је PED била присутна или не ($p < 0.01$) (табела 13, графикон 20).

Mathew са сарадницима у свом раду поред присутва различитих типова течности у макули прати и континуитет ELM и ERM на OCT-у. У њиховој студији је третирано 110 очију. Закључили су да је интегритет ELM који прати и интегритет фоторецептора важан предиктор очувања видне оштрине, као и да је IRF негативан предиктор видне оштрине. Добит у видној оштрини била је значајна само код испитаника са окултном CNV (172). Да је ELM значајна као позитивни предиктор видне оштрине објављено је и раније код пацијената са неоваскуларном AMD и CRVO лечених PDT-ом (173,174).

О значају ELM пише Oishi у свом раду, где поред ELM прати и очување фоторецептора, који су у тесној вези са ELM. Он закључује да је статус ELM више у корелацији са BCVA него стање фоторецептора (173).

Alkin са ауторима у свом раду прати ефекат бевацизумаба на утицај BCVA код испитаника са неоваскуларном AMD код којих се на OCT-у описује и присуство ERM, и закључује да не постоји статистички значајна разлика у промени BCVA без обзира на присуство или одсуство ERM (175). Промене BCVA се нису значајно статистички разликовале између група (прва група неоваскуларна AMD, друга група неоваскуларна AMD+ERM) после 3,6 и 12 месеци ($p=0.65$, $p=0.94$, $p=0.47$). Просечне вредности СМТ се такође нису статистички значајно разликовале између група кроз све временске тачке посматрања ($p=0.13$, $p=0.52$, $p=0.94$) (175).

Pietro са сарадницима у свом раду показао је да се ERM јавља код 26% до 32% очију са неоваскуларном AMD (176).

Luttrul са сарадницима описује да витректомија са уклањањем ERM и анти-VEGF терапија доводе до побољшања BCVA код ових испитаника (177).

Seko са сарадницима у свом раду наводи могућност да хронична тракција на ретину (ERM) може да изазове промене на RPE и Бруховој мембрани (доводи до ниског нивоа инфламације и стимулише прогресију неоваскуларне AMD индуковајући ослобађање VEGF (178). Такође ове тракционе силе могу да антагонизују ефекат анти-VEGF третмана и доведу до фармаколошке резистенције код ових пацијената (179).

Резултати наше студије показали су да у обе групе постоји значајна разлика по питању вредности BCVA у корист испитаника са присутном ELM (+) (0.19-0.37-0.53) у првој групи и (0.14-0.29-0.46) у другој групи ($p < 0.05$), као и да нема разлике између група код испитаника са ELM+ између прве и друге групе (табела 12, графикон 26). Што се тиче вредности СМТ у обе групе постоји статистички значајна разлика у смањењу СМТ код испитаника са очуваном ELM ($p < 0.01$) (табела 13, графикон 27).

Код испитаника са присутном ERM(+) добили смо да између прве и друге групе не постоји статистички значајна разлика у вредностима BCVA у свим временским тачкама посматрања ($p > 0.05$) (табела 12, графикон 29). Код испитаника са одсутном ERM(-) пре почетка терапије не постоји статистичка значајна разлика у вредностима BCVA између прве и друге групе ($p > 0.05$), док после треће и шесте дозе постоји значајна разлика код испитаника са ERM- у корист испитаника прве групе ($p < 0.05$).

Пре почетка третмана, као и у свим временским тачкама посматрања вредности СМТ између I и II групе не показују статистички значајну разлику, било да се ради о испитаницима са ERM+ или ERM- ($p > 0.05$) (табела 13, графикон 31).

Vloch са сарадницима у свом раду испитивала је утицај субретиналне фиброзе (SHTC) на видну оштрину. Закључили су да је развој субфовеалне фиброзе код неоваскуларне AMD удруженији са типом II CNV (предоминантно класичном и класичном CNV) и лошијом видном оштрином због дисфункције фоторецептора као последице лоше исхране RPE (167). Предоминантно класична и класична CNV су познатије као агресивнији тип мембране и озбиљније нарушавају видну оштрину, што је у сагласности са нашим подацима (167,168).

Анализа MARINA и ANCHOR студија показала је да и после две године лечења по месечном режиму примене ранибизумаба, повећање CNV повезано је са редукцијом видне оштрине (5,6). Директно поређење ових студија са нашим резултатима није могуће због разлика у дизајну и методологији, али постоји генерално слагање јер атрофија мрежњаче и развој субфовеалне фиброзе доводе до лошије видне оштрине након лечења у односу на испитанике код којих није дошло до развоја ових промена (167).

Резултати у нашој студији показали су да су се вредности BCVA у обе групе значајније поправиле код испитаника са одсутном SHTC у односу на оне код којих је SHTC била присутна. У првој групи код испитаника са присутном SHTC(+) поправила се са 0.17 на 0.32 ($p < 0.05$), а код оних са одсутном SHTC(-) са 0.19 на 0.56 ($p < 0.01$). У другој групи код испитаника са SHTC(+) поправила се са 0.14 на 0.46 ($p < 0.01$) и са 0.14-0.56 код испитаника са одсутном SHTC(-) ($p < 0.05$).

Такође у нашим резултатима видимо да временска поређења по групама између SHTC+ и SHTC- ни у једном тренутку не показују значајну статистичку разлику ($p > 0.05$) (табела 12, графикон 23). Вредности СМТ у обе групе су се значајно смањиле (табела 13, графикон 29).

5.3. Анализа заступљености различитих структурних карактеристика CNV одређених OCT-ом са типом CNV дефинисаном методом флуоресцеинске ангиографије

Прва класификација неоваскуларне мембране дата је на основу налаза флуоресцеинске ангиографије. Шта нас је навело да трагамо за повезаношћу између различитих структурних карактеристика CNV одређених OCT-ом са типом CNV дефинисаном методом флуоресцеинске ангиографије?

У студијама ANCHOR и MARINA показано је да је ефекат анти-VEGF терапије подједнак код типа I и типа II CNV (5,6). Међутим у клиничкој пракси наилазимо на нешто другачије резултате. Први који је предложио хистолошку класификацију CNV био је Gass (94,180). Међутим без развоја модерних OCT апарата (од 1991. године) нисмо били у могућности да тако детаљно дефинишемо хистолошку структуру жуте мрље (181). Базирано на хистолошкој класификацији Donalda Gassa помоћу OCT-а Freund је у свом раду пратио повезаност промена на OCT-у и типа мембране дефинисане методом ФА (94).

У својој студији Freund са сарадницима закључио је да се код окултне CNV (тип I) среће у већем проценту SHTC, а на крају се може јавити фиброваскуларни PED и SHTC, те због тога ови пацијенти лошије реагују на анти-VEGF терапију и имају лошију коначну BCVA и ако долази до смањења СМТ (94). Приметили су да се код око 10-15% пацијената са неоваскуларном AMD који имају окултну CNV чешће јавља IRF, PED, и долази до оштећења на нивоу ELM и фоторецептора.

Овакви пацијенти су осетљивији на анти-VEGF терапију, али коначна BCVA је прилично незадовољавајућа због губитка фоторецептора.

Код пацијената са класичном CNV (тип II) Freund и сарадници закључили су да доминирају IRF и SHTC, док се PED се ретко среће. Овакви пацијенти изузетно су осетљиви на анти-VEGF терапију. Ако се јави SHTC често се губи ELM (94).

Bloch са сарадницима је у свом раду закључила да су преодоминантно класична и класична CNV агресивније и озбиљније нарушавају BCVA (167). Такође закључили су да код очију са типом II CNV чешиће долази до развоја субфовеалне фиброзе и лошије BCVA у односу на оне са типом I CNV.

Везу између видне оштрине и очувања континуитета ELM и слоја фоторецептора који се ту налазе код лечења неоваскуларне AMD фотодинамском терапијом у свом раду описао је још 2009 године Oishi са сарадницима (173), а исте године о томе пише и Sayanagi само након примене анти-VEGF терапије (182).

Почетна видна оштрина, стање фоторецептора и интегритет ELM поред СМТ важни су предиктори видне оштрине након повлачења ексудације.

Анализом наших података уочили смо да је присуство ELM и фоторецептора повезано са бољом видном оштрином, како пре започињања терапије, тако и након завршетка исте. Значајну улогу ELM и фоторецептора као важног прогностичког фактора у процени коначне BCVA у својој студији потврђује и Mathew са сарадницима (172).

У нашој студији значајно побољшање BCVA постоји у обе групе код пацијената са очуваним континуитетом ELM и фоторецептора, док у случајевима где се губи њихов интегритет имамо и лошију BCVA (постоји побољшање, али разлика није високо статистички значајна).

Број пацијената са очуваним континуитетом ELM и пратећих фоторецептора смањује се после третмана, нарочито у II групи где постоји значајно мањи број испитаника са очуваним континуитетом ELM после терапије. Значи да се већи број пацијената са очуваном ELM и фоторецепторима налази I групи (окултна и минимално класична CNV). У литератури се по овом питању могу наћи различити резултати.

Bloch са сарадницима (167) у својој студији добија сличне резултате нашим, док Freund (94) у свом раду управо говори да је одговор на анти-VEGF терапију бољи код пацијената у другој групи (класична и преодоминантно класична CNV).

У студијама као што су ANCHOR и MARINA показано је да без обзира на тип неоваскуларне мембране класификоване методом ФА након анти-VEGF терапије долази до побољшања вида (5,6). Овакве резултате смо и ми потврдили, као и да је значајно боља видна оштрина ако на крају лечења постоји очуван континуитет ELM и фоторецептора.

Тип II CNV у које спадају класична и предоминантно класична CNV познатије су као агресивније промене које више нарушавају видну оштрину него тип I CNV (167,168), што се и показало и у нашој студији.

Зашто се добијају овако различити резултати? Сматра се да одговор лежи у томе што је морфолошка структура CNV изузетно сложена и велики број њених структурних параметара утиче на коначну видну оштрину.

У нашој студији добили смо да је SRF пре почетка третмана заступљена у обе групе, више у I групи него у другој (95.12%-73.17%)($p<0.01$) (табела 11) Са наставком лечења количина SRF се значајно смањила код испитаника у II групи, али је BCVA на крају третмана била боља код испитаника у I групи и ако је код њих био значајно већи проценат присутне SRF него у другој групи. CMT не зависи значајно ни од једног од параметара, она се временом значајно смањивала у корелацији са поправком BCVA (графикон 5).

IRF је пре третмана била заступљенија у II у односу на I групу (92.7%-41.5%) (табела 11)($p<0.01$). На крају третмана IRF је и остала заступљенија у II групи што је у корелацији и са бољом BCVA на крају третмана у I групи код испитаника који нису имали присутну IRF (фигура 4).

PED је била пре третмана заступљенија у I групи у односу на другу (97.6%-39.0%) (табела 11). На крају лечења обе групе су добро одреаговале и дошло је до значајног смањења PED-а у обе групе. Што се тиче BCVA она је на крају била боља у I групи и то код испитаника код којих је остало присутно PED-а. Ова констатација такође потврђује значај осталих морфолошких структура CNV које такође утичу на коначну BCVA ($p<0.01$)(графикон 6).

SHTC је значајно била заступљенија код испитаника у II групи, јер код испитаника у I групи пре терапије није било присутне SHTC (табела 11).

На крају третмана SHTC се развила у обе групе, нешто више у II групи. BCVA је код испитаника у I групи била боља код оних који нису имали присутан SHTC, док је у II групи била боља код испитаника са присутним SHTC ($p<0.01$)(графикон 7).

Сматра се да је то због тога што код испитаника у другој групи већи утицај на коначну видну оштрину има присутна IRF.

ELM и пратећи фоторецептори били су присутни код свих испитаника пре почетка терапије. По завршетку број испитаника са ELM био је значајно мањи у I групи, него у II (63.4%-26.8%) ($p < 0.01$) (табела 11, графикон 8). Што се тиче BCVA она је била боља на крају лечења у обе групе код испитаника са очуваном ELM и пратећим фоторецепторима.

ERM је на почетку третмана била заступљенија у I групи него у II (19.5%-7.3%) (табела 11, графикон 9). На крају лечења у I групи остао је исти број испитаника са присутном ERM, док се у II групи тај број нешто повећао. Што се тиче BCVA, она је на крају била боља код испитаника са одсутном ERM и то у обе групе, а код оних са одсутном ERM BCVA је била боља у I него у II групи ($p > 0.05$).

5.4. Препоруке за даљи напредак

Сам протокол давања анти-VEGF лекова још увек није јасно дефинисан. У студијама као што су Lucentis compared to Avastin study (LUCAS) (183) и Randomized trial to compare the safety and efficacy of two ranibizumab dosing regimens in a Turkish cohort patient with choroidal neovascularisation secondary to AMD (SALUTE) режим давања био је treat and extend, док у Prospective OCT study with Lucentis for neovascular AMD (PRONTO) и Study to evaluate ranibizumab in subjects with choroidal neovascularisation secondary to AMD (SAILOR) начин дозирања био је Pro re nata (PRN) treat and observe (184).

Такође спроводе се студије које пре свега испитују да ли дуготрајно лечење анти-VEGF лековима може довести до развоја географске атрофије у макули (185).

Студија the Verteporfin plus Ranibizumab for choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration (DENALI) испитивала је ефекат комбиноване терапије ранибизумаба са фотодинамском терапијом и само ефекат ранибизумаба (186).

Резултати нису показали већу предност комбиноване у односу на моно терапију (186). Исто то је потврђено и у The verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration (MONT BLANC) (187).

Интравитреална употреба кортикостероида, нарочито триамцинолона у комбинацији са PDT терапијом испитивана је у неколико рандомизованих студија (188,189,190) .Ова терапија није заживела због великог ризика од настанка глаукома и катаракте (191).

Покушано је и лечење кобиновањем три врста лека пацијената са неоваскуларном AMD. Третирани су комбинацијом анти-VEGF лека, интравитреалним кортикостероидима и PDT-ом (192,193). Ове студије су показале да долази до редукције дебљине у макули и побољшања BCVA. У сваком случају ова стратегија је резервисана за пацијенте код којих конвенционална терапија не постиже резултате.

Нови терапеутски агенси, као што је platelet-derived growth factor (PDGF) антитела испитивана су у комбинацији са анти-VEGF терапијом за лечење неоваскуларне AMD. Обзиром да оба агенса регулишу ангиогенезу и допуњују један другог циљ њихове комбинације је да појача њихову снагу у смањењу хороидалне и ретиналне васкуларне пролиферације. Перицити третирани анти-PDGF агенсом требало би да буду осетљивији на ефекат анти-VEGF терапије (194).

Концепт персонализоване медицине код пацијената са AMD-ом брзо напредује (195). Она се базира на идентификацији генотипа (148).

VI

Закључак

Анализом наших података дошли смо до следећих закључака:

1. Интравитреална употреба анти-VEGF моноклонског антитела у лечењу влажне форме сенилне дегенерације жуте мрље доводи до значајног смањења централне дебљине у макули и побољшања видне оштрине у обе групе испитаника.
2. На ОСТ-у код испитаника са окултном и минимално класичном CNV преовлађују субретинална течност (SRF) и серозна аблација ретиналног пигментног епитела (PED).
3. На ОСТ-у код испитаника са класичном и предоминантно класичном CNV преовлађују интравитреална течност (IRF) и субретинални хиперрефлексивни ткивни комплекс (SHTC).
4. Серозна аблација ретиналног пигментног епитела (PED) након примене анти-VEGF моноклонског антитела заступљенија је код окултне и минимално класичне CNV.
5. Очуван континуитет спољашње граничне мембране (ELM) и пратећих фоторецептора утиче на бољу коначну видну оштрину по завршетку лечења код обе групе испитаника.
6. Присутна епиретинална мембрана (ERM) утиче на лошију коначну видну оштрину код оба типа неоваскуларне мембране.
7. Након примене анти-VEGF моноклонског антитела боља видна оштрина постигнута је код испитаника са окултном и минимално класичном CNV.
8. Код испитаника са класичном и предоминантно класичном CNV након примене анти-VEGF моноклонског антитела и даље преовлађује присуство IRF и SHTC што је директан узрок лошијој коначној видној оштрини.
9. Третман анти-VEGF моноклонским антителом је ефикасан и безбедан у терапији влажне форме сенилне дегенерације жуте мрље.

VII

Литература

1. Kanagasingam Y, Bhuiyan A, Abramoff MD, Smith RT, Goldschmidt L, Wong TY. Progress on retinal image analysis for age related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2014; 38: 20-42.
2. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122 (4): 564-72.
3. Age-Related Eye Disease Study research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. AREDS Report N°8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1417-1436.
4. AREDS2 Research Group, Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W, Sperduto R, Ferris FL. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). *Ophthalmology* 2012; 119(11): 2282-9.
5. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Eng J Med* 2006; 355(14): 1419-31.
6. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009; 116(1): 57-65.
7. Bora Eldem B. Visual acuity response profiles of patients with choroidal neovascularization AMD treated with quarterly dosing of ranibizumab in the EXCITE Study. Presented at: 27th Annual Meeting of the American Society of Retina Specialists; September - October 2009, New York, NY.
8. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 43-58.
9. Schmidt-Erfurth U, Wolf S; PROTECT Study Group. Sameday administration of verteporfin and ranibizumab 0.5 mg in patients with choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1628-1635.

10. Martin DF, Maguire MG, Fine SL. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119: 1388–98.
11. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003; 48(3): 257-93.
12. Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W: Five –year incidence of age-related maculopathy lesions: The Blue Mountains eye study. *Ophthalmology* 2002; 109: 1092-7.
13. Friedman DS, Katz J, Bressler NM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999; 106: 1049-55.
14. Klein R, Klein BE, Marino EK. Early age-related maculopathy in the cardiovascular health study. *Ophthalmology* 2003; 110: 25-33.
15. Pieramici DJ, bressler NM, bressler SB, Schachat AP. Choroidal neovascularisation in black patients. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1043-6.
16. Nowak JZ. AMD - the retinal disease with an unprecised etiopathogenesis: in search of effective therapeutics. *Acta poloniae pharmaceutica - drug research* No 900-916, 2014; 71: pp 6.
17. Campochiaro PA, Soloway P, Ryan SJ. The pathogenesis of choroidal neovascularisation in patients with age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5: 34.
18. Rodrigues EB. Inflammation in dry age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2007; 221(3): 143-52.
19. Imai D, Mori K, Heroie-Inoue K, Gehlbach P, Awata T, Inoue S, Yoneya S. CFH, VEGF, and PEDF genotypes and the response to intravitreal injection of bevacizumab for the treatment of age-related macular degeneration. *J Ocul Biol Dis Infor* 2010; 3(2): 53-59.
20. Black JR, Clark SJ. Age-related macular degeneration: genome- wide association studies to translation. *Genet Med.* 2016;18(4):283-9.
21. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman DS. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J* 2000; 14: 835-46.

22. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-related macular degeneration risk factors study group. *ArchOphthalmol* 2000; 118: 351-8.
23. Klein R, Clegg L, Cooper LS. Prevalence of age-related maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1203-10.
24. Cong R, Zhou B, Sun Q, Gu H, Tang N, Wang B. Smoking and the risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 647–656.
25. Lawrensaon JG, Evans JR. *BMC Public Health* 2013; 13: 564.
26. Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(3): 504-10.
27. Algrever PV, Marshall J. 'Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard'. *Acta OphthalmologicaScandinavica* 2006; 84(1): 4-15.
28. Roberts JE. Ocular phototoxicity. *J PhotochemPhotobiol B Biol* 2001; 64: 136–143.
29. Bressler NM, Bresslerb SB, Fine SI. Age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1988; 32: 375-413.
30. Smith RT, Sohrab MA, Busuioc M, Barille G. 2009. Reticular macular disease. *Am.J. Ophthalmol* 2009; 148: 733-743.
31. Smith RT, Chan JK, Busuioc M, Sivagnanavel V, Bird AC, Chong NV. Autofluorescence characteristics of early, atrophic, and high-risk fellow eyes in age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(12): 5495-5504.
32. Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, Sarks JP. Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy. *Retina* 1995; 15: 183-191.
33. Zwifel SA, Imamura Y, Spaide TC, Fujiwara T, Spaide RF. Prevalence and significance of subretinaldrusenoid deposits (Reticularpseudodrusen) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2010; 119: 1775-1781.
34. Lim IS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. 2012. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012; 379(9827): 1728-1738.
35. Yu DY, Cringle SJ. Retinal degeneration and local oxygen metabolism. *Exp Eye Res* 2005; 80: 745–751.

36. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep* 2006; 58: 353–363.
37. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, Chapin EA, Johnson PT, Curletti CR, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: Hypothesis revisited *Prog Retin. Eye Res* 2010; 29: 95–112.
38. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron* 2012; 12; 75(1): 26-39.
39. Bhutto I, Luty G. Understanding age-related macular degeneration. *Mol Sp Med* 2012; 33: 295–317.
40. Cai J, Nelson KC, Wu M, Sternberg P, Jones DP. Oxidative damage and protection of the RPE *Prog Retin. Eye Res* 2000; 19: 205–221.
41. Jarret SG, Boulton ME: Consequences of oxidative stress in age-related macular degeneration. *Mol Aspects Med* 2012; 33: 399–417.
42. Klettner A. Oxidative stress induced cellular signaling in RPE cells. *Front Biosci (Schol Ed)* 2012; 4: 392–411.
43. Roberts JE. Ocular phototoxicity. *J Photochem Photobiol B* 2001; 64: 139–149.
44. Salomon RG, Hong L, Hollyfield JG. Discovery of carboxyethylpyrroles (CEPs): critical insights into AMD, autism, cancer, and wound healing from basic research on the chemistry of oxidized phospholipids. *Chem Res Toxicol* 2011; 24: 1803–1816.
45. Nowak JZ. Oxidative stress, polyunsaturated fatty acids-derived oxidation products and bisretinoids as potential inducers of CNS diseases: focus on age-related macular degeneration. *Pharmacological reports* 2013; 65: 288-304.
46. Bressler NM, Silva J, Bressler SB, Fine SL, Green WR. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina* 1994; 14: 130-142.
47. Nowak JZ. Drusen, basal deposits, inflammation and age-related macular degeneration (AMD), (in Polish). *Mag Okul* 2005; 42(2): 174–186.
48. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(3): 411-31.

49. Nussenblatt R, Lee RWJ, Chew E, Wei L, Liu B, Sen N, Dick AD, et al. Immune Responses in Age Related Macular Degeneration and a possible Long Term Therapeutic Strategy for Prevention. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(1): 5–11.e2.
50. Donoso LA, Kim D, Frost A, Callahan A, Hageman G. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 137–52.
51. Weber BH, CharbelIssa P, Pauly D, Herrmann P, Grassmann F, Holz FG. The role of the complement system in age-related macular degeneration. *DtschArztebl Int* 2014; 21; 111(8): 133-8.
52. Xu H, Chen M, Forrester JV. Para-inflammation in the aging retina. *Prog Retin. Eye Res* 2009; 28: 348–368.
53. Penfold PL, Provis JM, Furby JH, Gatenby PA, Billson FA. Autoantibodies to retinal astrocytes associated with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228: 270–274.
54. Gu X, Meer SG, Miyagi M, Rayborn ME, Hollyfield JG, Crabb JW, et al. Carboxyethylpyrrole protein adducts and autoantibodies, biomarkers for age-related macular degeneration. *J BiolChem* 2003; 278: 42027–35.
55. Patel M, Chan CC. Immunopathological aspects of age-related macular degeneration. *Semin Immunopathol* 2008; 30: 97–110.
56. Green WR, Harlan JW, Maguire MG. Age-related macular degeneration. Histopathologic features. *St. Louis Mosby* 1991, p 81-154.
57. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002; 29: 10–4.
58. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid, and other diseases. *Nat Med* 1995; 1: 27-31.
59. Bergmann M, Schutt F, Holz FG. Inhibition of the ATP-driven proton pump in RPE lysosomes by the major lipofuscinfluorophore A2-E may contribute to the pathogenesis of age-related macular degeneration. *FASEB J* 2004; 18(3): 562-4.
60. Sparrow JR, Zhou J, Cai B. DNA is a target of the photodynamic effects elicited in A2E-laden RPE by blue-light illumination. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(5): 2245-51.

61. Ramrattan RS, Van der Schaft TL, Mooy CM. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(6): 2857-64.
62. Sheridan CM, Pate S, Hiscott P. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α and 2 α in human choroidal neovascular membranes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247(10): 1361-7.
63. Zhang P, Wang Y, Hui Y. Inhibition of VEGF expression by targeting HIF-1 α with small interference RNA in human RPE cells. *Ophthalmologica* 2007; 221(6): 411-7.
64. Schlingemann RO. Role of growth factors and the wound healing response in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242(1): 91-101.
65. Nagineni CN, Samuel W, Nagineni S. Transforming growth factor-beta induces expression of vascular endothelial growth factor in human retinal pigment epithelial cells: involvement of mitogen-activated protein kinases. *J Cell Physiol* 2003; 197(3): 453-62.
66. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res* 2000; 55: 15-35.
67. Browning AC, Dua HS, Amoaku WM. The effects of growth factors on the proliferation and in vitro angiogenesis of human macular inner choroidal endothelial cells. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(7): 1003-8.
68. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(2): 154-62.
69. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Moromizato Y, Aiello LP, Ogura Y, Adamis AP. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Am J Pathol* 2000; 156(5): 1733-9.
70. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219(4587): 983-5.
71. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246(4935): 1306-9.

72. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *BiochemBiophys Res Commun* 1989; 161: 851–8.
73. Penn JS, Madan A, Caldwell RB. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin. Eye Res* 2008; 27(4): 331-71.
74. Waisbourd M, Loewenstein A, Goldstein M. Targeting vascular endothelial growth factor: a promising strategy for treating age-related macular degeneration. *Drugs Aging* 2007; 24(8): 643-62.
75. Ferrara N, Gerber HP, Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9(6): 669-76.
76. Azzouz M, Ralph GS, Storkebaum E, Walmsley LE, Mitrophanous KA, Kingsman SM, et al. VEGF delivery with retrogradely transported lentivector prolongs survival in a mouse ALS model. *Nature* 2004; 429(6990): 413–17.
77. Ding XM, Mao BY, Jiang S, Li S, Deng Y. Neuroprotective effect of exogenous vascular endothelial growth factor on rat spinal cord neurons *in vitro* hypoxia. *Chin Med J* 2005; 118(19): 1644–50.
78. Karkkainen MJ, Makinen T, Alitalo K. Lymphatic endothelium: a new frontier of metastasis research. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 2–5.
79. Olofsson B, Korpelainen E, Pepper MS, Mandriota SJ, Aase K, Kumar V, et al. Vascular endothelial growth factor B (VEGF-B) binds to VEGF receptor-1 and regulates plasminogen activator activity in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(20): 11709–14.
80. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, Gertstenstein M, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 1996; 380(6573): 435–9.
81. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002; 29: 10–4.
82. Yonekura H, Sakurai S, Liu X, Migita H, Wang H, Yamagishi S, et al. Placenta growth factor and vascular endothelial growth factor B and C expression in microvascular endothelial cells and pericytes. Implication in autocrine and paracrine regulation of angiogenesis. *J Biol Chem* 1999; 274(49): 35172–8.

83. Bauer SM, Bauer RJ, Liu ZJ, Chen H, Goldstein L, Velazquez OC. Vascular endothelial growth factor-C promotes vasculogenesis, angiogenesis, and collagen constriction in three-dimensional collagen gels. *J Vasc Surg* 2005; 41(4): 699–707.
84. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor VEGF/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci* 2005; 109: 227–41.
85. Keyt BA, Berleau LT, Nguyen HV, Chen H, Heinsohn H, Vandlen R, Ferrara N. The carboxyl-terminal domain (111-165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency. *J Biol Chem* 1996; 271(13): 7788–95.
86. Soker S, Takashima S, Miao HQ, Neufeld G, Klagsbrun M. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell* 1998; 92(6): 735–45.
87. Gogat K, Le Gat L, Van Den Berghe L, Marchant D, Kobetz A, Gadin S, et al. VEGF and KDR gene expression during human embryonic and fetal eye development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(1): 7–14.
88. Demir R, Kayisli UA, Cayli S, Huppertz B. Sequential steps during vasculogenesis and angiogenesis in the very early human placenta. *Placenta* 2006; 27(6-7): 535–9.
89. Rakic JM, Lambert V, Devy L, Luttun A, Karmeliet P, Claes C, et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(7): 3186–93.
90. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(12): 1644–50.
91. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukmamoto H, Nakano K, Yamashita H, Mishima HK. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244(3): 309–15.
92. Malamos P, Sacu S, Gergopoulos M, Kiss C, Prunte C, Schmidt-Erfurth U. Correlation of high-definition optical coherence tomography and fluorescein angiography imaging in neovascular macular degeneration. *Investigative ophthalmology & Visual Science* 2009; 50(10): 4926-4933.

93. Munk MR, Kiss C, Huf W, Sulzbacher F, Roberts P, Mittermuler T, et al. One year follow-up of functional recovery in neovascular AMD during monthly Anti-VEGF treatment. *Am J Ophthalmol* 2013; 9394(13): 7.
94. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Retina. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina* 2011; 31(1): 208.
95. Huang D, Swanson E, Lin C, Schuman JS, Stinson WG, Scang W, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-81.
96. Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W, Kamp G, Sattamann H. *In vivo* optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1993; 116(1): 113-4.
97. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, Huang D, Lin CP, Schuman JS, et al. *In vivo* retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett* 1993; 18(21): 1864-6.
98. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al. Imaging of macular disease with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995; 102: 217-29.
99. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of ocular disease. 2nd ed. Thorofare: Slack Incorporated; 2004.
100. 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.
101. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998; 105: 360-70.
102. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. *In vivo* fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 718-29.
103. Schiffelers RM, Van der Vaart TK, Storm G. Neovascular age-related macular degeneration. *Biodrugs* 2011; 25(3): 171-189.
104. Economides AN, Carpenter LR, Rudge JS, Wong V, Koehler-Stec EM, Hartnett, et al. Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action. *Nat Med* 2003; 9(1): 47-52.

105. Holash J, Davis S, Papadopoloulus N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF - Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(17): 11393-8.
106. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 667-8.
107. Reich SJ, Fosnot J, Kuroki A, Tang W, Yang X, Maguire AM, et al. Small interfering RNA targeting VEGF effectively inhibits ocular neovascularization in a mouse model. *Mol Vis* 2003; 9: 210-6.
108. Singerman LJ. Combination therapy using the small interfering RNA bevasiranib. *Retina* 2009; 29: 49-50.
109. Singerman LJ. Intravitreal Bevasiranib in exudative age-related macular degeneration or diabetic macular edema. 25th Annual Meeting of the American Society of the Retina Specialists: Indian Wells; 2007.
110. Nowak JZ. AMD - the retinal disease with an unprecised etiopathogenesis: in search of effective therapeutics. *Acta poloniae pharmaceutica-drug research* 2014; 71(6): 900-916.
111. Zhang M, Zhang J, Yan M. Recombinant anti-vascular endothelial growth factor fusion protein efficiently suppresses choroidal neovascularization in monkeys. *Mol Vis* 2008; 14: 37-49.
112. Ablonczy Z, Prakasam A, Fant J. Pigment epithelium-derived factor maintains retinal pigment epithelium function by inhibiting vascular endothelial growth factor-R2 signaling through gamma-secretase. *J Biol Chem* 2009; 284(44): 30177-86.
113. Bhutto IA, McLeod DS, Hasegawa T. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2006; 82(1): 99-110.
114. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005; 112(6): 1035-47.
115. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36(4): 331-5.

116. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113(3): 363-72.e5.
117. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Nouredin BN, et al. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(1): 1-9.
118. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW Jr, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26(5): 495-511.
119. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26(4): 383-90.
120. Conrad PW, Zacks DN, Johnson MW. Intravitreal bevacizumab has initial clinical benefit lasting eight weeks in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2008; 2(4): 727-33.
121. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(11): 1344-9.
122. Manzano RP, Peyman GA, Khan P, Kivilcim M. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006; 26(3): 257-61.
123. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemel E, Lewis G, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006; 26(3): 262-9.
124. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006; 26: 270-4.
125. Spitzer MS, Wallenfels-Thilo B, Sierra A, Yoeruek E, Peters S, Henke-Fahle S, et al. Antiproliferative and cytotoxic properties of bevacizumab on different ocular cells. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1316-21.
126. Luthra S, Narayanan R, Marques LE, Chwa M, Kim DW, Dong J, et al. Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (Avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina* 2006; 26(5): 512-8.

127. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injections: a comprehensive review. *Retina* 2004; 24(5): 676-98.
128. Bressler NM. Early detection and treatment of AMD. Summaries based on a presentation at a symposium preceding the AAO/PAO meeting in San Francisco, California, 2009.
129. Marcen R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs* 2009; 69(16): 2227-43.
130. Saemann MD, Haidinger M, Hecking M. The multifunctional role of mTOR in innate immunity: implications for transplant immunity. *Am J Transplant* 2009; 9(12): 2655-61.
131. Zahn G, Volk K, Lewis GP. Assessment of the integrin alpha5beta1 antagonist JSM6427 in proliferative vitreoretinopathy using in vitro assays and a rabbit model of retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(2): 1028-35.
132. Zahn G, Vossmeier D, Stragies R. Preclinical evaluation of the novel small-molecule integrin alpha5 - beta1 inhibitor JSM6427 in monkey and rabbit models of choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(10): 1329-35.
133. Maier AK, Kociok N, Zahn G. Modulation of hypoxia-induced neovascularization by JSM6427, an integrin alpha - 5beta1 inhibiting molecule. *Curr Eye Res* 2007; 32(9): 801-12.
134. Fens MH, Storm G, Schiffelers RM. Tumor vasculature as target for therapeutic intervention. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19(11): 1321-38.
135. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis revisited. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29(2): 95-112.
136. Parker CJ, Kar S, Kirkpatrick P, Eculizumab. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6(7): 515-6.
137. Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS. Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1994; 101: 1384-96.
138. Trach AB, Marx JL, Frambach DA. Choroidal hypoperfusion after surgical excision of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol* 1996; 20: 205-13.
139. Aisenbrey S, Lafaut BA, Szurman P. Macular translocation with 360 degrees retinotomy for exudative age-related macular degeneration. *Arch ophthalmol* 2002; 120; 451-9.

140. Akduman L, Karavellas MP, Mac Donald JC, Olk RJ, Freeman WR. Macular translocation with retinotomy and retinal rotation for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 1999; 19: 418-23.
141. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 198–207.
142. Verteporfin in Photodynamic Therapy [VIP] Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report no. 1. *Ophthalmology* 2001; 108: 841–852.
143. Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB. Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 265-273.
144. Bergink GJ, Deutman AF, van-den-Broek JF, van-Daal WA, van-der-Maazen RW. Radiation therapy for subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 32: 591-598.
145. Brady LW, Freire JE, Longton WA. Radiation therapy for macular degeneration: technical considerations and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 945-948.
146. Sasai K, Murata R, Mandai M. Radiation therapy for ocular choroidal neovascularization (phase I/II study): preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 173-178.
147. Pecun PE, Kaiser PK. Current phase ½ research for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015; 26(3) 188-93.
148. Heier JS. Neovascular age-related macular degeneration: individualizing therapy in the era of anti-angiogenic treatments. *Ophthalmology* 2013; 120(5): S23-S25.
149. Mason JO, 3rd White MF, Feist RM, Thomley ML, Albert MA, Persaud TO, et al. Incidence of acute onset endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Retina* 2008; 28(4): 564-7.
150. Wykoff CC, Flynn HW, Jr Rosenfeld PJ. Prophylaxis for endophthalmitis following intravitreal injection: antisepsis and antibiotics. *Am J Ophthalmol* 2011; 152(5): 717-9.e2.

151. Friedman DA, Mason JO, 3rd Emond T, Mc Gwin G Jr. Povidone-iodine contact time and lid speculum use during intravitreal injection. *Retina* 2013; 33(5): 975-81.
152. Blaha GR, Tilton EP, Barouch FC, Marx JL. Randomized trial of anesthetic methods for intravitreal injections. *Retina* 2011; 31(3): 535-9.
153. Davis MJ, Pollack JS, Shott S. Comparison of topical anesthetics for intravitreal injections : a randomized clinical trial. *Retina* 2012; 32(4): 701-5.
154. Rodrigues EB, Grumann A Jr, Penha FM, Shiroma H, Rossi E, Meyer CH, et al. Effect of needle type and injection technique on pain level and vitreal reflux in intravitreal injection. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011; 27(2): 197-203.
155. Rodrigues EB, Meyer CH, Grumann A Jr, Shiroma H, Aguni JS, Farah ME. Tunneled scleral incision to prevent vitreal reflux after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol* 2007; 143(6): 1035-7.
156. Knecht PB, Michels S, Sturm V, Bosch MM, Menke MN. Tunnelled versus straight intravitreal injection: intraocular pressure changes, vitreous reflux, and patient discomfort. *Retina* 2009; 29(8): 1175-81.
157. De Stefano VS, Abechain JJ, de Almeida LF, Verginassi DM, Rodrigues EB, Freymuller E, et al. Experimental investigation of needles, syringes and techniques for intravitreal injections. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011; 39(3): 236-42.
158. Ozkaya A, Alkin Z, Celik U, Yuksel K, Ozgurhan EB, Agca A, et al. Comparing the effects of three different intravitreal injection techniques on vitreous reflux and intraocular pressure. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29(3): 325-9.
159. Tufan HA, Vural A, Gencer B, Kara S, Arikan S, Yuksel E. Bacterial contamination of needles used for intravitreal injections: comparison between 27-gauge and 30-gauge needles. *Ocul Immunol Inflamm* 2013; 21(5): 366-70.
160. Storey P, Dollin M, Pitcher J, Reddy S, Vojtko J, Vander J, et al. Post-Injection Endophthalmitis Study T. The role of topical antibiotic prophylaxis to prevent endophthalmitis after intravitreal injection. *Ophthalmology* 2014; 121(1): 283-9.
161. Dave SB, Toma HS, Kim SJ. Changes in ocular flora in eyes exposed to ophthalmic antibiotics. *Ophthalmology* 2013; 120(5): 937-41.

162. Hsu J, Gerstenblith AT, Garg SJ, Vander JF. Conjunctival flora antibiotic resistance patterns after serial intravitreal injections without postinjection topical antibiotics. *Am J Ophthalmol* 2014;157(3): 514-8.e.1.
163. Bhavsar AR, Stockdale CR, Ferris FL, 3rd Brucker AJ, Bressler NM, Glassman AR, Diabetic Retinopathy Clinical Research N. Update on risk of endophthalmitis after intravitreal drug injections and potential impact of elimination of topical antibiotics. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(6): 809-10.
164. Kotliar K, Maier M, Bauer S, Feucht N, Lohmann C, Lanzl I. Effect of intravitreal injections and volume changes on intraocular pressure: clinical results and biomechanical model. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85(7): 777-81.
165. Knecht PB, Michels S, Sturm V, Bosch MM, Menke MN. Tunnelled versus straight intravitreal injection: intraocular pressure changes, vitreous reflux, and patient discomfort. *Retina* 2009; 29(8): 1175-81.
166. Lee J, Hwang JH, Park YS, Lee YJ, Lee BR. Preoperative ocular massage to lower the immediate intraocular pressure spike following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2005; 46(5): 1454.
167. Bloch SB, Lund-Andersen H, Sander B, Larsen M. Subfoveal fibrosis in eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2013; 156(1): 116-124.
168. Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, Daniel E, Maguire MG, Ying GS, et al. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2013; 120(9): 1860-70.
169. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364(20): 1897–1908.
170. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012; 119(7): 1399–1411.

171. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA. IVAN study investigators. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9900): 1258–1267.
172. Mathew R, Richardson M, Sivaprasad S. Predictive value of spectral-domain optical coherence tomography features in assessment of visual prognosis in eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab. *Am J Ophthalmology* 2013; 155(4): 720-6.
173. Oishi A, Hata M, Shimozono M, Mandai M, Nishida A, Kurimoto Y. The significance of external limiting membrane status for visual acuity in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2010; 150(1): 27–32.
174. Yamaike N, Tsujikawa A, Ota M. Three-dimensional imaging of cystoid macular edema in retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2008; 115(2): 355–362.
175. Alkin Z, Ozkaya A, Osmanbasoglu OA, Agca A, Karakucuk Y, Yazici AT, Demirok A. The role of epiretinal membranes on treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal bevacizumab. *Scientific World Journal* 2013; 1: 958724.
176. Pierro L, Zampedri E, Milani P, Gagliardi M, Isola V, Pece A. Spectral domain OCT versus time domain OCT in the evaluation of macular features related to wet age-related macular degeneration. *Clinical Ophthalmology* 2012; 6(1): 219-223.
177. Luttrul JK, Spink C. Vitrectomy after anti-VEGF therapy for epiretinal membranes coincident with age-related subfoveal choroidal neovascularisation. *Ophthalmic Surgery Laser and Imaging* 2008; 39(6): 455-459.
178. Seko Y, Seko Y, Fujikura H, Pang J, Tokoro T, Shimokawa H. Induction of vascular endothelial growth factor after application of mechanical stress to retinal pigment epithelium of the rat in vitro. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1999; 40(13): 3287-3291.
179. Mojana F, Cheng L, Bartsch D-UG. The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results. *American Journal of Ophthalmology* 2008; 146(2): 218-227.
180. Gass JD. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 258-298.

181. Huang D, Swanson EA, Lin CP. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-1181.
182. Sayanagi K, Sharma S, Kaiser PK. Photoreceptor status after antivascular endothelial growth factor therapy in exsudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(5): 622-626.
183. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015 ;122(1): 146–152.
184. Agarwal A, Rhoades WR, Hanout M, Soliman MK, Sarwar S, Sadiq MA, et al. Sepah YJ, Do DV, Nguyen QD. Management of neovascular age-related macular degeneration: current state-of-the-art care for optimizing visual outcomes and therapies in development. *Clin Ophthalmol* 2015; 9(6): 1001-15.
185. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013; 120(11): 2292–2299.
186. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, Slakter JS, Pilz S, Weisberger A. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. *Ophthalmology* 2012; 119(5): 1001–1010.
187. Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology* 2012; 119(5): 992–1000.
188. Chan WM, Lai TY, Wong AL, Tong JP, Liu DT, Lam DS. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of subfovealchoroidalneovascularisation in age related macular degeneration: a comparative study. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(3): 337–341.
189. Chaudhary V, Mao A, Hooper PL, Sheidow TG. Triamcinolone acetonide as adjunctive treatment to verteporfin in neovascular age-related macular degeneration: a prospective randomized trial. *Ophthalmology* 2007; 114(12): 2183–2189.

190. Arias L, Garcia-Arumi J, Ramon JM, Badia M, Rubio M, Pujol O. Photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization: one-year results of a randomized study. *Ophthalmology* 2006; 113(12): 2243–2250.
191. American Academy of Ophthalmology. Age-Related Macular Degeneration. Preferred Practice Pattern® Guideline. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2014. Available at: <http://www.aao.org/Assets/db935a77-1997-4d60-b850-71-b7602f46e2/635582143853270000/age-related-macular-degeneration-ppp-pdf>. Accessed May 21, 2015.
192. Kovacs KD, Quirk MT, Kinoshita T. A retrospective analysis of triple combination therapy with intravitreal bevacizumab, posterior sub-tenon's triamcinolone acetonide, and low-fluence verteporfin photodynamic therapy in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2011; 31(3): 446–452.
193. Forte R, Bonavolontà P, Benayoun Y, Adenis JP, Robert PY. Intravitreal ranibizumab and bevacizumab in combination with full-fluence verteporfin therapy and dexamethasone for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 2011; 45(3): 129–134.
194. Englander M, Kaiser PK. Combination therapy for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; 24(3): 233–238.
195. Souied EH, Leveziel N. Toward personalized medicine for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2012; 154(3): 427–428.