

**UNIVERZITET U BANJOJ LUCI  
MEDICINSKI FAKULTET**



**IZVJEŠTAJ**

*o ocjeni podobnosti teme i kandidata za izradu doktorske teze*

**PODACI O KOMISIJI**

Na osnovu člana 149. Zakona o visokom obrazovanju ("Službeni glasnik Republike Srpske" broj 73/10, 104/11, 84/12 i 108/13), člana 54. Statuta Univerziteta u Banjoj Luci i člana 18. Statuta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, Nastavno –naučno vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, na II redovnoj sjednici održanoj 23.12.2014.godine, donijelo je odluku broj: 18-3-951/2014, o imenovanju Komisije za ocjenu podobnosti teme i kandidata za izradu doktorske teze mr.sci.dr Faruka Nišića pod naslovom 'Uticaj vrijednosti vaskularnih endotelijalnih faktora rasta u staklastom tijelu na komplikacije pars plana vitrektomije kod proliferativne dijabetičke retinopatije'.

Članovi Komisije za ocjenu podobnosti teme i kandidata su:

- 1) *Prof.dr* Ivan Stefanović, redovni profesor, uža naučna oblast Oftalmologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, predsjednik komisije
- 2) *Prof. dr* Emina Alimanović-Halilović, vanredni profesor, uža naučna oblast Oftalmologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu, mentor
- 3) *Doc. dr* Milka Mavija, uža naučna oblast oftalmologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, komentor

**1. BIOGRAFSKI PODACI, NAUČNA I STRUČNA DJELATNOST KANDIDATA**

Mr. Sci. dr Faruk Nišić je rođen 22.9.1968. god u Bijelom Polju –Crna Gora. Osnovnu školu i Gimnaziju završio je 1987 g. u Bijelom Polju. Diplomirao na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Sarajevu 1997 god. Kao Ljekar opšte prakse na mjestu šefa zdravstvene službe radio je u JU Gerantološki Centar Sarajevo od 1997-2003 god. Specijalistički staž iz oftalmologije završio je na Klinici za očne bolesti, Kliničkog Centra

Univerziteta u Sarajevu a specijalistički ispit položio 2002 god. Od 2003 god. je uposlen na Klinici za očne bolesti, Kliničkog Centra Univerziteta u Sarajevu na mjestima šef Kabineta za laser fotokoagulaciju, fluoresceinsku angiografiju i fotodokumentaciju i ljekar specijalista na Odjelu za prednji očni segment. Od 2013 god Šef Odjela za povrede oka na Klinici za očne bolesti, Kliničkog Centra Univerziteta u Sarajevu. Postdiplomski studij na Medicinskom fakultetu u Sarajevu završio 2005 god. Magistrirao 2012 god na Medicinskom fakultetu u Sarajevu. Počasno zvanje Primarijus dobio 2013 god.

Postdiplomska edukacija, učešće na međunarodnim i domaćim kongresima i stručnim skupovima:

1. 5-10. 11. 2000. Sarajevo, BIH. Update of ophthalmology course.
2. 4.-7. 6. 2003. Ohrid. FYR Makedonija. XVI Kongres Ljekara Makedonije
3. 6-8. 5. 2004. Sarajevo ,BIH : I International South-East European Congress Of Ophthalmology. II Conference On Prevention Of Blindnes, Vision 2020.
4. 14-17. 12. 2004. Beograd: Alcon. Wetlab –Hirurgija katarakte.
5. 20-25. 2. 2005. Prag, R. Češka: 4. Lecop Cataract Course.
6. 1-3 .4. 2005. Dubrovnik, Hrvatska: Škola Refraktivne Hirurgije.
7. 15. 6-15. 10. 2005. Debrecen, Mađarska. University Of Debrecen. Medical And Health Science Center. Faculty Of Medicine: Transplantacija rožnice i hirurgija prednjeg očnog segmenta.
8. 17. 11. 2005. Ljubljana, Slovenija. Kurs-Dijabetička retinopatija.
9. 6- 10. 3. 2006. Split, Hrvatska: Primjena Lasera U Oftamologiji
10. 25-28. 6. 2006. Prag. R. Češka: Kurs –Dijabetička Retinopatija.
11. 16-23. 6. 2007. Norwich and Norfolk. UK : Eye Banking and Anterior Segment Surgery.
12. 22. 6. 2007. Ipswich Hospital NHS Trust. UK. Norwich University Hospital: Kurs: Očna banka i hirurgija, Ophthalmology Study Day.
13. 29. 8-2. 9. 2007. Solun, Grčka: II Ljetnji Grčki Oftalmološki Wet Lab .
14. 14-16. 3. 2008. Sarajevo, BIH. I Kongres Oftalmologa iz Bosne i Hercegovine.
15. Februar/Juni 2009. Edukacija iz oblasti Vitreoretinalne hirurgije. Institut za očne bolesti, Klinički centar Srbije. Beograd, Srbija.
16. 16-17. 5. 2009. Beograd. Srbija: Bausch & Lomb University Fitting Toric And Multi-Focal Contact Lenses.
17. 23. 5. 2009. Beograd, Srbija: Miloš klinika –Specijalna bolnica za oftalmologiju. Updates In Vitreoretinal Surgery.
18. Juni/Juli 2009: Edukacija iz Vitreoretinalne hirurgije. Ankara. R. Turska.
19. 11-14. 11. 2009. Tuzla. BIH. Kongres Oftalmologa Bosne I Hercegovine
20. 11. 12. 2010. Beograd. Srbija. International Simposium Seeos Updates On Macular Disease.
21. 01. 09-20. 09. 2011. Edukacija iz oblasti hirurgije makule. Fulya Retina. Istanbul. R.Turska.
22. 10-13. 5. 2012. Bol na Braču, Hrvatska. 12. Kongres Hrvatskog Oftalmološkog

Društva S Međunarodnim Sudjelovanjem.

23. Jul 2012, Edukacija iz oblasti Vitreoretinalne hirurgije. Klinički centar Ljubljana , Slovenija.
24. 21. 9. 2012. VMA, Beograd. Srbija: Savremeni trendovi u oftalmologiji, Simpozijum.
25. 17-20. 10. 2012. 13.Kongres Oftalmologa Srbije, Beograd. Srbija
26. 20-23 Jun 2013. God SEEOC Kongres, Ohrid, Makedonija
27. 14-16. 2. 2014. Ljubljana, Slovenia, 18<sup>th</sup> ESCRS Winter Meeting
28. 22-25. 05. 2014.Dubrovnik, Hrvatska. Congress of the International Society of Ocular Trauma.
29. 01-21. 09. 2014. Robert Cizik Eye Clinic, University of Texas. Texas Clinical Center, Houston, Texas,USA. Edukacija iz oblasti Vitreoretinalne hirurgije.

Objavljeni naučni radovi:

1. Nišić F, Turković S, Nišić A, Halilović- Alimanović E, Gorčević E, Lepara H, Dacić-Lepara S. Effects of laser photocoagulation treatment on visual acuity and retinal thickening in eyes with diabetic macular edema. *Folia Medica Facultatis Medicinae Universitatis Saraeviensis*. 2012; 47(1): 32-41.
2. Nišić F, Turković S, Mavija M, Jovanović N, Halilović-Alimanović E. Correlation Between the Findings of Optical Coherent Retinal Tomography(OCT), Stereo Bio-microscopic Images from Fundus of an Eye and Values from Visual Acuity of Diabetic Macular Edema. *ACTA INFORM MED*. 2014; 22(4): 231-236.

Objavljeni stručni radovi:

1. Nišić F, Alikadić-Husović A, Ljaljević S, Al Hasan N. Amniotic Membrane Transplantation In Keratopathy. *MED ARH*. 2008; 62(1, Supl. 1): 19-20. Notes: I. Kongres oftalmologa iz Bosne i Hercegovine-First Congress of Ophthalmology of Bosnia and Hercegovina with international Participation, Sarajevo, March 14-16th, 2008
2. Nišić F, Alikadić-Husović A, Zvizdić D, and Muhamedagić L. Pterygium Surgery : Free Limbal Autologous Conjunctival Graft. *MED ARH*. 2008; 62(1,Supl.1): 20. Notes: I. Kongres oftalmologa iz Bosne i Hercegovine-First Congress of Ophthalmology of Bosnia and Hercegovina with international Participation, Sarajevo, March 14-16th, 2008: Summaries.
3. Nišić F, Ibišević MM, Dervišević E, Alikadić-Husović A, Hadžić S, Kaliman M. Importance of Eye Bank For Kpp. *ACTA MED SAL*. 2009; 38(1, Supl. 1): 040.
4. Nišić F, Karčić S, Alimanović Halilović E, Stefanović I. 20G Vitrectomy via pars plana in luxated intraocular lens during cataract surgery. 10. Kongres HOD sa međunarodnim učešćem. 14-16 . 5 2010. Vodice.
5. Nišić F, Zvizdić D, Ljaljević S, Rizvanolli B, Hamidović E. VPP kod intrabulbarnih stranih tijela uz rekonstrukciju prednjeg segmenta. 11. Kongres HOD sa međunarodnim učešćem. 20-22.5.2011. Primošten.
6. Nišić F, Ibišević M, Alimanović E, Turković S, Gorčević E, Lepara H. KERATOPLASTIKA „A CHAUD“ . 13. Kongres oftalmologa Srbije .17-20. oktobar 2012. Beograd.

7. Alikadić –Husović A, Karčić S, Šaković A, Nišić F. Sympathetic ophthalmology as complication of perforated wound of the eye. *Med Arh.* 2005; 59(2): 135-6.
8. Ibišević MM, Alikadić-Husović A, Juršić V, Muhamedagić L, Ljaljević S, Alimanović-Halilović E, Nišić F, Cerić O. Title : Notre expérience avec 5-fluorouracil et Mitomycine-C dans le traitement des néoplasies de la conjonctive et de la cornée-conjonctive. Chemoreduction or définitive traitement ? Our experience with local application of 5-fluorouracil and Mitomycin-C for treatment of conjunctival and Corneo-conjunctival neoplasia. Chemoreduction or definitive treatment ? *Journal Francais d’Ophtalmologie SFO 114, Societe Francaise d’OPhtalmologie*, 2008; 31 (Hors-Serie No 1): 1s32 (057).
9. Ibišević MM, Alikadić-Husović A, Ljaljević S, Hajjir H, Jurišić V, Nišić F, Alendar M, Cerić O. Use of Composite Graft in Reconstruction of Full Thickness Lower Eyelid Defect of Lateral/Central Third After Malignant Tumours Excision. *CLIN EXP OPHTHALMOL.* 2008; 36 (Suppl.1): A33(Rm 608). Notes: WOC 2008-World Ophthalmology Congress, Hong Kong. 28. June - 02. July 2008.
10. Ibišević MM, Bilalović N, Kuster P, Alikadić –Husović A, Nišić F, Saračević N. Opticoreconstructive Surgery After Iridectomy (tumor Excision) in Patient With Iris Malignant Melanoma. *ACTA MED SAL.* 2009; 38 (Supl. 1): 019 .Notes: Abstracts of the Congress of Ophthalmologists in Bosnia and Hercegovina, Tuzla, Bosnia and Hercegovina Novembar 11-14, 2009.
11. Alikadić –Husović A, Nišić F. Laser treatment in macular diseases. I International South-East European Congress of Ophthalmology, II Conference on Prevention of Blindness, Vision 2020. Final Program & Abstracts; Sarajevo. Sarajevo: Ophthalmological Society in Federation of Bosnia & Hercegovina; 2004: 57.
12. Ibišević MM, Alender F, Todorović Lj, Alajbegović –Halimić J, Zvizdić D, Karčić –Hajjir H, Šaković A, Nišić F. Recurrence of presumed bilateral sarcoidosis panuveitis: *WORLD OPHTHALMOLOGY CONGRESS: Abstract book ; 2012. Abu Dhabi (UAE) Abu Dhabi: World Ophthalmology Society; 2012.*
13. Alikadić-Husović A, Nišić F, Dervišević E. Transplantacija amnijske membrane u rekonstrukciji prednjeg očnog segmenta. *MED ŽURNAL.* 2010; 16(3): 124-127.
14. Karčić S, Hajjir-Karčić H, Alimanović E, Šaković-Račić A, Al-Hassan N, Nišić F. Silicone Oil Removal Through Planned Posterior Capsulorhexis Combined with Phacoemulsification Versus Silicone Oil Removal Through Pars Plana Sclerotomy. *ACTA MED SAL.* 2009; 38(Supl. 1): 024. Notes: Abstracts of the Congress of Ophthalmologists in Bosnia and Hercegovina, Tuzla, Bosnia and Hercegovina Novembar 11-14, 2009.
15. Nišić F. Urgent Surgery And Reconstruction of The Traumatized Eye. 18<sup>th</sup> ESCRS Winter Meeting, Ljubljana, Slovenia 14-16. 2. 2014.

## 2. ZNAČAJ I NAUČNI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA

### a) Značaj istraživanja

U cilju što uspješnijeg liječenja proliferativne dijabetičke retinopatije (PDR), što za krajnji rezultat ima očuvanje vida savremena terapija se razvila u više pravaca: Laserfotokoagulacija retine (LFK), Intravitrealno davanje antagonista vaskularnih endotelijalnih faktora rasta (Anti-VEGF) i hiruško liječenje pars plana vitrektomija (PPV). Istraživanja su pokazala da laser fotokoagulacija predstavlja efikasan način liječenja proliferativne dijabetičke retinopatije (PDR). Davanje intravitrealnih injekcija Anti-VEGF značajno utiče na tok bolesti i liječenje

Nekada se komplikacije PDR razviju u kliničkoj slici PDR prije liječenja laser fotokoagulacijom retine, što zahtijeva operativni zahvat PPV bez predhodne primjene LFK. Korelacija PLFK, koncentracije VEGF u staklovinu i PPV značajno determinišu uspjeh liječenja PDR i pojavu intraoperativnih i postoperativnih komplikacija i nije u potpunosti razjašnjena. Komplikacije PPV kod PDR: krvarenja u retinu i vitrealnom prostoru, re proliferacija neovaskularnog tkiva (NV) i fibrovaskularnog tkiva, trakcije, rupture i odignuća retine i sekundarni glaukom kao i uticaj antiVEGF terapije na njihov razvoj, su u žiži mnogobrojnih istraživanja.

### b) Pregled istraživanja

Šećerna bolest diabetes mellitus (DM) je skup metaboličkih poremećaja karakteriziranih hiperglikemijom nastalom zbog poremećaja u izlučivanju inzulina i/ili djelovanju inzulina. Riječ je o bolesti apsolutnog ili relativnog manjka inzulina s razvojem kasnih komplikacija. Kao sistemska bolest koja narušava cirkulatorni sistem, dijabetes izaziva mnogobrojne promjene na oku: zamućenje leće, promjena refrakcije, oštećenje kranijalnih živaca, glaukom itd. Najznačajnija i najčešća komplikacija na oku, koja nastaje kao rezultat dugotrajnog dijabetesa je dijabetička retinopatija (DR). Dijabetička retinopatija spada u red najčešćih hroničnih komplikacija šećerne bolesti, koja nastaje kao posljedica mikrovaskularnih i/ili makrovaskularnih oštećenja. Dijabetes, odnosno DR, je vodeći uzrok novih slučajeva sljepoće kod osoba u dobi od 20. do 74. godine u SAD-u i drugim razvijenim zemljama svijeta. Kod inzulini ovisnih bolesnika koji boluju 30 ili više godina, 12% su slijepi, a vjerovatnoća da će oslijepiti je 29 puta veća nego kod osoba bez DR. Prevalenca i težina DR rastu s porastom dobi mladih bolesnika. Kod mladih bolesnika, učestalost i težina DR rastu s dužinom trajanja dijabetesa (1). Tačan molekularni mehanizam nastanka dijabetesa još nije u potpunosti otkriven. Neurodegeneracija je krajnja faza oštećenja retine kod dijabetičke retinopatije, a smatra se da joj je u pozadini vaskularna patologija (2). Dosadašnja istraživanja su pokazala povezanost između specifičnih genetskih faktora sa patogenetskim faktorima za DR (3).

Hiperglikemija je označena kao vodeći faktor u patogenezi DR, udružena je s različitim biološkim događajima koja su ustanovljena za vrijeme trajanja i razvoja DR. Zajedničko djelovanje više mehanizama rezultira stvaranjem vazoaktivnih faktora. Njihovo međudjelovanje dovodi do budućih funkcionalnih i strukturnih promjena stanice (4).

Prema kliničkim i oftalmološkim karakteristikama DR se dijeli na neproliferativnu (NDR) i proliferativnu (PDR). Neproliferativna DR je definisana oftalmološkim nalazima, kao što su: vaskularne lezije, mikroaneurizme, intraretinalna krvarenja i vazodilatacija.

Proliferativnu dijabetičku retinopatiju (PDR) karakteriše prisustvo novoformiranih krvnih sudova ili fibroznog tkiva na retini, papili ili u vitrealnom prostoru, nalaz može biti upotpunjen retinalnim i vitrealnim krvarenjima, intraretinalnim, preretinalnim ili subretinalnim fibrovaskularnim proliferacijama, trakcionim ablacijama retine i sekundarnim glaukomom.

Osnov za razvoj proliferativne dijabetičke retinopatije predstavlja izražena retinalna ishemija koja nastaje progresijom neproliferativne retinopatije. Prema Diabetic Retinopathy Study (DRS) oko 50% očiju na kojima se vide intraretinalne mikrovaskularne anomalije (IRMA), venska proširenja, mrljaste intraretinalne hemoragije, meki i tvrdi eksudati u više od jedne polovine očnog dna, prelazi u proliferativni stadij u toku od 15 mjeseci. Prevalenca DR se povećava sa dužinom trajanja dijabetesa, tako da gotovo svi pacijenti sa DM tip1 i više od 60% DM tip2 imaju retinopatiju nakon 20 godina (5).

Liječenje laserom kod bolesnika koji imaju dijabetičku retinopatiju je i pored neželjenih efekata i dalje zlatni standard u liječenju. Ako se promptno primijeni LFK petogodišnji rizik od sljepila se smanjuje za 90% kod pacijenata sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom (6).

Pars plana vitrektomia (PPV) je mikrohirurški operativni zahvat koji se primjenjuje za liječenje PDR onda kada laser fotokoagulacija ili farmakološka terapija ne daju rezultate ili gdje je mehanička komponenta očigledna. Vitreoretinalnim operacijama, se vidna oštrina kod mnogih pacijenata ne poboljša, već se samo zaustavi napredovanje bolesti. Stalnim napredovanjem nauke poboljšavaju se i vitreoretinalne tehnike, instrumenti i mašine, tako da se ide u prvcu dobijanja što boljeg rezultata (7).

Od kada je Diabetic retinopathy vitrectomy study okončana prije 25 godina, nastao je značajan napredak u hirurškim tehnikama kao na primjer širokougaoni sistemi za pregled očnog dna (wide angle viewing sistem), endolaser fotokoagulacija, beševna mikroincizionna vitrektomija (small gauge vitrectomy) i korištenje AntiVEGF prije operacije (8). Uz to ranijom dijagnozom bolesti može se pretpostaviti prevalenca kasnih komplikacija dijabetesa koje vode sljepilu, te pravovremeno uraditi PPV (9, 10).

VEGF je član velike familije angiogenetskih faktora rasta, dosad ih je poznato 6 i to: VEGF-A (poznat kao VEGF), placentalni faktor rasta-placental growth factor PGF, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D i VEGF-E. VEGF-A ima najznačajniju ulogu u angiogenezi. VEGF-B je uključen u angiogenezi embriona i to ciljano za tkivo miokarda. VEGF-C je glavni prolimfangiogenetski faktor, VEGF-D je potreban u razvoju vaskulature bronhiola, VEGF-E je pronađen u virusima. PGF je važan u vaskulogenezi i to kod zacjeljenja rana. Kod PDR, VEGF pored proliferacije endotelih ćelija novonastalih krvnih sudova, ima ulogu u vazopermeabilitetu što dodatno pogoršava stanje, u stvari na ovaj način je otkriven uticaj VEGF i u drugim bolestima oka pored DR, i to kod retinopatije prematurusa (ROP), senilne degeneracije makule (ARMD) i neovaskularizacija rožnice (11, 12).

Mogući faktor u vitreoretinalnoj fibrozi kod PDR je vezivno tkivni faktor rasta-connective tissue growth factor (CTGF). VEGF i CTGF su u jakoj interakciji (13). VEGF je neophodan faktor u procesu angiogeneze i regulisan je hipoksiom indukovanim faktorom-hypoxia inducibile factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) pod hipoksičnim uslovima. Povećan nivo VEGF i HIF1 $\alpha$  su detektovani u staklovini i fibrovsakularnom tkivu očiju oboljelih od PDR, tako da ovi faktori postaju cilj terapijskih procedura (14).

Usljed otkrivanja značaj VEGF u patogenezi PDR u zadnjim decenijama mnogobrojna istraživanja su afirmisala potpuno novi vid liječenja davanjem intravitrealnih injekcija Anti-VEGF. Inhibitori VEGF su: bevacizumab (Avastin), monoclonalni fragmenti antitijela Ra-

nibizumab (Lucentis), aptamer pegaptanib (Macugen), topljivi analozi VEGF receptora, VEGF-Trap (Regeneron Pharmaceuticals), small interfering RNAs (siRNAs) bevasiranib, i rapamycin (Sirolimus). Anti-VEGF terapija je trenutno odobrena kod FDA u tretiranju AMD i okluzije grane vene centralis retine (RVO), ali se intenzivno koristi i kod DME, PDR i neovaskularnog glaukoma (15, 16).

Aplikacija anti-VEGF lijeka Avastin koji je najčešće primjenjivan kod PDR ostaje i dalje "off label", zbog sigurnosti i efikasnosti (17). Anti-VEGF grupa lijekova djeluje na vaskularni endotelijalni faktor rasta kao važan faktor u povećanju vaskularnog permeabiliteta oštećenjem endotelijalnih proteina "tight junction proteins". Mnogi radovi dokazuju da Anti-VEGF smanjuje postoperativno krvarenje u staklovini, a u slučaju traktionog odignuća retine, minimizira krvarenje tokom delaminacije i disekcije fibrovaskularnih membrana (18, 19).

Terapija Anti-VEGF lijekovima je pokazala da je došlo do poboljšanja vida kod DME i smanjenja razvoja novonastalih krvnih sudova kod PDR, u poređenju sa LFK. Iako je Anti-VEGF terapija efektivna, ona nije idealna (20). Anti-VEGF terapija nije bez rizika. Pokazano je da pored neuroprotektivne, postoji mogućnost da terapija izazove rizik od neurodegeneracije tako što će doći do prolongirane pan-VEGF blokade koja može narušiti horiokapilarnu cirkulaciju. Dok je incidenca komplikacija kao što su glaukom i katarakta je mnogo manja nego kod intravitrealne aplikacije kortikosteroida (21).

### **c) Formulacija problema:**

Proliferativnoj dijabetičkoj retinopatiji kao vodećem uzroku sljepila u svijetu među radno sposobnim stanovništvom posvećena je velika pažnja kroz mnogobrojna istraživanja patogeneze kliničke slike i liječenja. U cilju prevencije bolesti i liječenju komplikacija postavljani su različiti protokoli i modeli terapije (22).

Od otkrića lasera pa do danas ovi se uređaji stalno usavršavaju iz razloga što je laser fotokoagulacija pokazala izuzetan uspjeh u liječenju PDR. Prema radovima Hariprasad i sar. zasnovanim na zaključcima DRS, PLFK smanjuje rizik od ozbiljnog gubitka vida za najmanje 50% kod oboljelih od PDR. Posljednje 3 dekade LFK retine je zlatni standard za liječenje dijabetičkog makularnog edema (DME) i PDR. Panretinalna laserfotokoagulacija značajno poboljšava prognozu PDR (23).

Tremolada, Del Turco i sar. na osnovu svojih radova zaključuju da ako PDR nije tretirana PLFK, vodi ireverzibilnim retinalnim oštećenjima i gubitkom vida. Rezultati DRS pokazuju da je smanjenje vidne oštine 50% manje kod očiju sa ozbiljnim NPDR ili PDR kod pacijenata koji su tretirani laser fotokoagulacijom u poređenju sa onima koji nisu tretirani. Ukupni rizik od ozbiljnog gubitka vida pacijenata sa PDR sa dvogodišnjim praćenjem je bio 6% kod tretiranih očiju u odnosu na 16% iz kontrolne grupe. Kod visokorizične grupa iz DRS karakteristika, rizik se povećao na 11% kod tretiranih u odnosu na 26% kod kontrolne grupe. Po DRS visokorizične karakteristike za ozbiljni gubitak vida su neovaskularizacije na disku ili druge neovaskularizacije udružene sa hemoragijama u vitreusu (24).

Značajno mjesto u patogenezi, kliničkoj slici i terapiji PDR pridaje se vaskularnim endotelijalnim faktorima rasta (VEGF). Odnos koncentracije VEGF u vitreusu na komplikacije PPV nije u potpunosti istražen.

Godine 1994 Aiello i Cavallerano su pokazali da osobe sa PDR imaju povišen nivo VEGF u staklovini i da terapija LFK signifikantno smanjuje nivo VEGF. Aplikacija Anti-VEGF je pokazala dobar rezultat u smanjenju napredovanj PDR (25).

Međutim, Anti-VEGF lijekovi su intenzivno studirani za DME (najznačajnije studije su

RISE i RIDE), do danas ne postoji objavljena velika randomizirana prospektivna studija o aplikaciji Anti-VEGF lijekova kod PDR. Retrospektivna studija PDR tretirana sa intravitrealnom aplikacijom bevacizumaba, praćena sa fluoroskopskom angiografijom (FA) pokazala je kompletan nestanak neovaskularizacije diska (NVD) kod 73% pacijenata. Schmidinger i saradnici su 2011 godine pokazali da tromjesečni režim bevacizumabom jeste pouzdana metoda kontrole perzistentne neovaskularizacije kod PDR nakon kompletne panretinalne LFK. Ratnarajan i Mellington svojim istraživanjima sugeriraju da se samo kod dijabetesa tip 1 dobiju benefiti od rane vitrektomije i endolasera (26).

Paine, Basu i sar. su svojim istraživanjima naveli da se hronična hiperglikemija i hipoksija smatraju uzročnim faktorima razvoja PDR. Takođe navode da hipoksija izaziva povećanje ekspresije nekoliko faktora rasta i angigentskih citokina. U nekim studijama je potvrđena povezanost genetskog polomorfizma kod VEGF, transformirajući beta faktor rasta (TGF- $\beta$ ), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), to jest gena koji su odgovorni za hipoksiom izazvani VEGF posrednički neovaskularni proces patogeneze (27). Selim, Sahan i sar. su u svojem istraživanju dokazali povećane koncentracije VEGF u očnoj vodi kod pacijenata oboljelih od DR. Zato se kao treći ali ne i manji važi oblik liječenja sa dobrim rezultatima nametnulo intravitrealno davanje lijekova bilo da se radi o kortikosteroidima kakav je triamcinolon acetamid ili o lepezi lijekova iz grupe antagonista vaskularnih endotelijalnih faktora rasta (Anti-VEGF) (28).

Intravitrealno korištenje bevacizumaba, ranibizumab i pegaptaniba su pokazali pozitivne efekte kod PDR. Anti VEGF lijekovi induciraju regresiju diabetesom izazvanih neovaskularizacija i vrlo je korisno kod preoperativne pripreme pacijenata (29). Prema istraživanjima Zhao, Zhu i saradnika preoperativna i intraoperativna primjena bevacizumaba intravitrealno značajno smanjuje učestalost intraoperativnog i postoperativnog krvarenja u PPV kod DR (30).

Hirurško rješavanje kasnih komplikacija PDR je operativni zahvat Pars Plana Vitrectomia (31). Panretinalna LFK je primarni tretman kod PDR, a vitrektomija se izvodi kod komplikovanijih slučajeva kao na primjer kod krvarenja u stakovini, trakcione ablacije retine (32).

Kao visokosofisticiran mikrohkirurški zahvat na oku VPP nekada može imat značajne intraoperativne komplikacije a najznačajnije su: krvarenja u retini ili ispod retine, rupture-puni defekti retine, retinektomije i retinotomije, krvarenja i odizanja horioideje (33).

Istraživanje sa sličnog aspekta koje su radili Sharma, Pruthi i sar. pokazuju povećan broj slučajeva nastanka glaukoma nakon PPV kod PDR, mada nisu otkriveni riziko faktori koji vode u postoperativno povišenje IOP nakon PPV (34).

Steve je u svojem istraživanju naveo mnogobrojne intraoperativne komplikacije PPV dijeleći ih u dvije grupe: 1. Komplikacije na konjunktivi-laceracije, rožnici-edem, lensu-katarakta i irisu koje su individualne i najčešće zavise od operativne tehnike i 2. Komplikacije kao što su: glaukom, intraoperativno i postoperativno krvarenje retine, periferne retinalne rupture u procentu 0,5-1%, gliozu i recidiv proliferacije fibroznog tkiva, urastanje fibrovaskularnog tkiva-ingrowth na mjestima sklerotomija. On je zaključio da su sve ove komplikacije zavisne od preoperativne primjene PLFC, preoperativne i intraoperativne primjene Anti-VEGF (35).

Smith i Steel svojim istraživanjima navode da je krvarenje kao postoperativna komplikacija nakon PPV zastupljena u 10%-30% slučajeva a drugi istraživači kroz literaturu navode vrlo širok raspon od 5%- 80% slučajeva. Isti istraživači klasificiraju vitrealno krvarenje nakon PPV u dvije grupe:



1. Rano postoperativno krvarenje u toku prvih nekoliko postoperativnih dana do 3 sedmice postoperativno.
2. Kasno postoperativno krvarenje koje se javlja 2-6 mjeseci postoperativno.

Isti autori navode da je ova komplikacija češća kod pacijenata kod kojih prije PPV nije rađena PLFK (36).

Liječenje PDR PPV uz preoperativno davanje bevacizumaba intravitralno i korelaciju sa postoperativnim komplikacijama su u svojim radovima prikazali Sato, Morita i sar. Rezultati njihovih istraživanja pokazuju da su pacijenti u grupi koja je preoperativno dobila i.v Anti VEGF mlađi te da imaju veću incidencu preoperativnih komplikacija: intravitrealno krvarenje, traciona ablacija retine i neovaskularizacija irisa od pacijenata u kontrolnoj grupi. Postoperativna vidna oština se nije značajno razlikovala među grupama.

Incidencu ranog postoperativnog krvarenja je bila veća u bevacizumab grupi, dok kasno (>4 sedmice) post operativno intravitrealno krvarenje nije pokazivalo značajnu razliku među grupama (33).

Drugi istraživači navode da preoperativno davanje bevacizumaba unutar 7 dana preoperativno značajno smanjuje intra i postoperativne komplikacije te navode da bi to mogla biti nova strategija prije izvođenja PPV u cilju liječenja PDR(37).

Ahn, Woo i Chung navode da su rezultati njihovog istraživanja pokazali da preoperativno davanje bevacizumaba smanjuje postoperativno krvarenje i da se u selektiranim slučajevima dobar rezultat postiže intraoperativnim davanjem . Romano, Gibran i sar su u svom istraživanju nasuprot ovom mišljenju zaključili da intraoperativno davanje bevacizumaba, (na kraju same operacije) kod pacijenata koji su podvrgnuti PPV zbog PDR ne može prevenirati postoperativno krvarenje (38).

U meta studiji Smith, Steel i sar. su istraživali značaj korelacije koncentracije VEGF kao i primjena Anti-VEGF preoperativno kod liječenja PDR hirurškom metodom PPV. Svojom studijom sugerišu da istraživanja pokazuju da bi preoperativna primjena Anti-VEGF smanjuje incidencu ranog, perzistentnog postoperativnog intravitrealnog krvarenja (Ahmedieh 2009; di Lauro 2009; Modarres 2009). Nijedna od uključenih studija nije komentarisala kasno postoperativno intravitrealno krvarenje. Vidna oština 6 mjeseci nakon PPV je takođe analizirana i nađene su značajne razlike u VO preoperativno i postoperativno što sugerira da preoperativno davanje bevacizumaba može značajno poboljšati vidnu oštinu mjerenu 6 mjeseci nakon PPV (Modarres 2009; Rizzo 2008) (39).

#### **d) Hipoteze**

Primarne hipoteze:

1. Koncentracija VEGF u staklastom tijelu kod ispitanika sa PDR utiče na broj i težinu intraoperativnih i postoperativnih komplikacija PPV.
2. Koncentracija VEGF u staklastom tijelu kod pacijenata sa PDR je različita kod predhodno laser tretiranih u odnosu na laser ne tretirane ispitanike.

Nulte hipoteze:

- 1a. Koncentracija VEGF u staklastom tijelu kod ispitanika sa PDR ne utiče na broj i težinu intraoperativnih i postoperativnih komplikacija PPV.
- 2a Koncentracija VEGF u staklastom tijelu kod pacijenata sa PDR je ista kod laser tretiranih i laser ne tretiranih ispitanika.

### e) Ciljevi i zadaci istraživanja

- procijeniti uticaj koncentracije vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) u staklovini na učestalost i težinu intraoperativnih i postoperativnih komplikacija Pars Plana Vitrektomije (PPV) kod proliferativne dijabetičke retinopatije (PDR).
- ispitati uticaj preoperativne primjene laser fotokoagulacije (LFK) na koncentraciju VEGF u staklovini kod PDR.

U svrhu ostvarenja ovih ciljeva postavljeni su sljedeći zadaci:

- Odrediti koncentraciju VEGF u staklovini ispitanika sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom
- Odrediti preoperativni skor kompleksnosti (CS) kliničke slike PDR kod ispitanika kod kojih je urađena pan retinalna laser fotokoagulacija (PLFK)
- Odrediti preoperativni skor kompleksnosti (CS) kliničke slike PDR kod ispitanika kod kojih nije urađena pan retinalna laser fotokoagulacija (PLFK)
- Ispitati učestalost i težinu intraoperativnih i postoperativnih komplikacija kod ispitanika kod kojih je urađena pan retinalna laser fotokoagulacija (PLFK)
- Ispitati učestalost i težinu intraoperativnih i postoperativnih komplikacija kod ispitanika kod kojih nije urađena pan retinalna laser fotokoagulacija (PLFK)
- ispitati povezanost između koncentraciju VEGF u staklovini i učestalosti i težine intraoperativnih komplikacija kod ispitanika kod kojih je urađena pan retinalna laser fotokoagulacija (PLFK)
- ispitati povezanost između koncentraciju VEGF u staklovini i učestalosti i težine intraoperativnih komplikacija kod ispitanika kod kojih nije urađena pan retinalna laser fotokoagulacija (PLFK)

### f) Materijal i metod rada

f.1. **Ispitanici:** Istraživanje će se provesti u institucijama Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu na Klinici za očne bolesti. Istraživanje će biti provedeno na uzorku od 90 ispitanika (90 očiju) u periodu od 2014. -2015. godine. Kod svih ispitanika će se uzeti osnovni podaci kroz anamnestičku obradu, kroz za istraživanje pripremljen protokolarni formular, koji će sadržavati ime i prezime, pol, dob, period liječenja, tip dijabetesa, dužina trajanja dijabetesa, socioepidemiološke podatke (pušenje, konzumiranje alkohola), te postojanje drugih bolesti sadržanih kroz inkluzione kriterije. Kod svih ispitanika će se uraditi sljedeći oftalmološki testovi: određivanje najbolje korigovane vidne oštine na daljini od 6m pomoću Snellen optotipa, Goldmanova aplanaciona tonometrija, biomikroskopski pregled prednjeg i stražnjeg očnog segmenta, ultrazvuk oka A i B scan.

U istraživanje će biti uključeni ispitanici oba spola kod kojih je postavljena indikacija, te uraditi operativni zahvat pars plana vitrektomija (PPV). Na osnovu prethodnih kliničkih, laboratorijskih i oftalmoloških ispitivanja kod 60 pacijenata je potvrđena dijagnoza PDR kod koje su iscrpljene mogućnosti drugih načina liječenja i jedini preostali način liječenja je PPV. Nakon provedenih planiranih oftalmoloških testova i dijagnostičkih procedura kod svih ispitanika će biti urađen operativni zahvat PPV. Svi ispitanici će se kontrolisati 1. postoperativni dan, sedmi postoperativni dan te nakon 1, 3, 6, 12 mjeseci radi kontrole i

praćenja postoperativnog rezultata i postoperativnih komplikacija.

Studija je dizajnirana kao prospektivna, klinička, manipulativna, kohorna, analitička kontrolisana studija. Na osnovu prethodnih kliničkih, laboratorijskih i oftalmoloških ispitivanja ispitanici su svrstani u tri grupe:

- Grupa 1- uključit će 30 ispitanika kod kojih dijagnosticirana PDR, indicirana VPP, a preoperativno urađena PLFK po protokolu Erly Treatmens Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).
- Grupa 2- uključit će 30 ispitanika kod kojih je dijagnosticirana PDR, indicirana VPP, a nije prethodno rađen PLFK.
- Grupa 3- kontrolna grupa kod koje postoji apsolutna indikacija za operativni zahvat PPV, a nije posljedica DM.

Uzorak krvi bit će uzet u okviru rutinskih biohemijskih pretraga koje su dio protokola u preoperativnoj pripremi pacijenta za operaciju u opštoj anesteziji. Uzorak staklovine za ispitivanje koncentracije VEGF bit će uzeti u toku operativnog zahvata VPP iz materijala koji se po operativnom protokolu u cilju liječenja odstranjuje, kao patološki supstrat (eliminiše i uništava).

Kriterijumi za uključivanje u ispitivanje:

Svi ispitanici će ispunjavati slijedeće inkluzione kriterijume:

- Grupe 1 i 2 čine ispitanici stariji od 18 godina, oba spola, kod kojih je postavljena dijagnoza oboljenja retine i vitreusa PDR koja zahtjeva operativni zahvat PPV, a svi drugi načini liječenja su isključeni.
- Grupu 3 čine ispitanici gdje operativni zahvat PPV apsolutno indiciran bolestima retine koje nisu povezane sa DM.
- U ispitivanje će biti uključeni ispitanici koji su dobrovoljno potpisali Informirani pristanak.

Kriterijumi za neuključivanje ispitanika u istraživanje:

- Ispitanici koji imaju druge bolesti oka: monokulusi, glaukom i uveitisi.
- Ispitanici kod kojih je ranije rađena PPV.
- Ispitanici koji su intravitrealno ili sistemski dobijali Anti-VEGF terapiju, zbog mogućeg uticaja na vrijednosti VEGF u staklovini i očnoj vodici.
- Ispitanici kojima je oduzeta poslovna sposobnost (psihijatrijska oboljenja, mentalna retardacija).
- Također u studiju neće biti uključeni ispitanici kod kojih subjektivni i objektivni podaci budu upućivali na postojanje:
  - akutnih ili hroničnih upalnih stanja
  - malignih neoplazmi
- Svi ispitanici koji dobrovoljno ne prihvate operativni zahvat i ne potpišu informirani pristanak na operativni zahvat, te da se rezultati dobijeni u toku

liječenja mogu koristiti u istraživačke svrhe.

f.2. **Metod rada:** Svi ispitanici će prije uključivanja u istraživanje potpisati informirani pristanak na operativni zahvat te da im je na njima razumljiv način, u prisustvu treće osobe objašnjena priroda, svrha i cilj operativnog zahvata, korist od istog i svi mogući alternativni načini liječenja i prognoza bolesti ukoliko se operativni zahvat ne uradi. Potpisivanjem informiranog pristanka potvrđuju da su upoznati sa mogućim intraoperativnim i postoperativnim komplikacijama koje mogu ugroziti vidnu funkciju i zahtijevati dodatne operativne zahvate ili drugi način liječenja. Potpisivanjem informiranog pristanaka na operativni zahvat, su saglasni da se rezultati dobijeni u toku liječenja mogu koristiti u istraživačke svrhe.

Svim ispitanicama će se upotrebom standardnih laboratorijskih metoda uraditi slijedeće laboratorijske pretrage preoperativnog programa: broj eritrocita, trombocita, leukocita, diferencijalna krvna slika, hemoglobin, sedimentacija, hematokrit, mineralogram, šuk, urea i kreatinin. Svi će pacijenti u sklopu preoperativne pripreme biti pregledani od strane interniste, snimljen Rtg pluća sa procjenom rizika od operacionog zahvata.

f.2.1. Određivanje vidne oštine (VO):

f.2.2. Aplanaciona tonometrija po Goldmanu.

f.2.3. Stereo biomikroskopski pregled oka.

f.2.4. Kvantitativni prikaz složenosti kliničke slike kod PDR: Kvantitativni prikaz složenosti kliničke slike (CS)-complexity score izračunava se na temelju radova koji je prikazao Gregorijan u svojim istraživanjima (40). Promjene na oku se gradiraju prema nalazu na retini i vitreusu. Fibrovaskularno tkivo u svakom pojedinačnom kvadrantu se računa kao 1 bod. Ukoliko je fibrovaskularno tkivo zastupljeno samo ispred ili samo iza ekvatora onda daje 0 bodova a ukoliko je u kvadrantu i ispred i iza ekvatora boduje se sa 1 bod. Prisustvo trascin ablacije retine (TRD) daje 1 bod a prisustvo TDR i regmatogene ablacije retine (RRD) daje 2 boda. Odsustvo ablacije stražnjeg vitreusa u makuli (PVD) daje 1 bod. Ukolikoliko hemoftalmos onemogućava vizuelizaciju i evaluaciju nalaza na fundusu CS se izračunava na osnovu ultrazvučnog nalaza i intraoperativnog nalaza nakon odstranjenja krvi iz CV. NV irisa se takoboduje sa 1 bod kao i sekundarni glaukom.

f.2.5. Kvantitativni prikaz složenosti operativnog zahvata PPV: Kvantitativni prikaz složenosti operativnih zahvata (CofS)-parameter of the complexity of the surgery se boduje tako da se sledećim komplikacijama daju bodovi. Svaka tupa ili oštra disekcija membrana 1 bod. Intraoperativno krvarenje po složenosti: ukoliko se zaustavi podizanjem infuzije 1 bod, ukoliko je potrebna endodijatermija 2 boda. Dalje se boduje intraoperativne ruptura retine svaka sa 1 bod.

f.2.6. Panretinalna laser fotokoagulacija retine (PLFC).

f.2.7. Ultrazvuk oka.

f.2.8. Pars Plana Vitrektomija (PPV): Vitrektomija je složeni mikrohirurški postupak kojim se obavljaju operativni zahvati na staklastom tijelu-corpus vitreum (CV) i retini. Najčešća

patološka stanja na oku zbog kojih se radi VPP su: bolesti retine uzrokovane njenim pucanjem i odignućem, zamućenja u CV uzrokovana krvarenjem upalom ili na drugi način koja se ne mogu riješiti primjenom drugih vidova liječenja, proliferativne promjene retine i CV uzrokovane PDR ili nekom drugom bolešću, povrede oka sa ili bez intrabulbarnih stranih tijela, makularne ruptura, epiretinalne membrane i tumori oka. Operativni zahvat PPV će biti urađen kod svih ispitanika u operacionoj sali Klinike za očne bolesti KCUS. Svi operativni zahvati će biti urađeni u opštoj endotrahealnoj anesteziji (OET) uz upotrebu aparata za anesteziju (Drager, Primus. REF 860380-22. SN ARUN-0168, Drager Medical, AG & Co. KGaA, 23542 Lubeck, Germany).

Svi operativni zahvati će se raditi uz pomoć operacionog mikroskopa (Carl Zeiss, OPMI VISU 200, 0000000-1179-101. CARL ZEISS MEDITEC AG. JENA, GERMANY). Za vizualizaciju očnog dna će se koristiti sistem biom (BIOM, OCULUS GmbH, D-35582 Wetzlar, Germany). Operativni zahvati PPV će se raditi standardnom 20G ili 23G procedurom po operativnom protokolu.

Operativni postupak: nakon uvođenja ispitanika u opštu anesteziju operativno polje se hirurški čisti tri puta sa Sol. Povidoni 10% a potom se konjunktivalni sakus se ispiru sa Sol. povidoni 3% a operativno polje se izoluje sterilnom zaštitom. Potom se radi ispiranje konjunktivalnog sakusa sa sol. NaCl 0.9% i radi prepariranje i peritomija konjunktive na 3-4 mm od limbusa iznad i ispod hvatišta lateralnog pravog mišića i iznad medijalnog pravog mišića. Termokauterom se uradi hemostaza sklere na mjestima planiranih sklerotomija, uradi se sklerotomija MVR nožem 19 G/Troakar 23G ispod lateralnog pravog mišića, postavi sutura vycril 7-0. Uvede se infuziona kanila za irigaciju kod PPV bez otvaranja infuzionog puta, hladnim se svjetlom provjeri pozicija kanile u CV i privremeno suturom pričvrsti sa skleru. Urade se sklerotomije iznad horizontalnih pravih mišića te se kroz lijevu uvede hladno svjetlo, a kroz desnu vitrektom. Postavi se biom i uradi se ispekcija staklastog tijela i retine. U daljem toku se rade sve potrebne hirurške manipulacije koji klinički nalaz na retini zahtijeva (odstranjivanje patoloških agenasa: proliferacija, membrana, krvi, stranih tijela idr.). Prema operativnom protokolu i kliničkom nalazu radi se selektivno endo laserfotokoagulacija i interna tamponada retine vazduhom, ekspandirajućim gasom SF6 ili silikonskim uljem. Sklerotomije se zašiju koncem vicryl 7-0, zašije se konjunktiva te se da injekcija antibiotika Gentamicin subkonjunktivalno. Konjunktivalni sakus se ispiru sa Sol 3% NaCl, ukloni blefarostat, zatvore kapci i oko pokrije sterilnim zavojem. Svi operativni zahvati će biti snimljeni kamerom inkorporiranom u operacioni mikroskop i biti sačuvani u obliku video zapisa kao foto dokumentacija.

f.2.9. Postupak za uzimanje uzoraka staklovine : Staklovina –corpus vitreus (CV) će se uzimati u toku izvođenja operativnog zahvata VPP. Uzima se u sterilnim uslovima u toku izvođenja operativnog zahvata VPP. Kolekcija se vrši u posebnom spremniku zapremine 1ccm koji je originalno dizajniran za potrebe ovog istraživanja a postavljen je u aspiracioni put vitrektoma između vitrektora i kasete za kolekciju fluida koji se operativno odstranjuju iz oka. Uzima se 0,5 – 1 ccm nerazrijeđenog CV prije otvaranja infuzionog puta. Materijal koji se istražuje uzima se iz cjelokupnog CV koji se operativno odstranjuje i uništava. Uzeti uzorak CV će se čuvati u frižideru zammznut na temperatura od -80<sup>0</sup>C.

f.2.1.1. Postupak za određivanje endotelijalnog faktora rasta (VEGF): Koncentracija VEGF u staklastom tijelu i očnoj vodici će se određivati Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) testom. Kvantitativne vrijednosti koncentracije VEGF u staklastom tijelu i očnoj vodici će biti snimljene i korištene u statističkoj obradi. Za određivanje vrijednosti VEGF u staklovini koristiće se Qvantikine ELISA orginalni set(kataloški broj: DVE00, SVE00 i PDVE00).

### **f.3. Statistička obrada podataka**

Rezultati će biti obrađeni standardnim statističkim metodama koristeći računarski program Excel (Microsoft Office Excel 2013) i SPSS računarski program za statističke analize (SPSS-Statistical Package for Social Sciences) verzija 20.0. Rezultati će biti izraženi kao srednja vrijednost (X) i standardna greška aritmetičke sredine (SEM). Za testiranje značajnosti razlike u odstupanju od normalne distribucije koristit će se Shapiro–Wilk test. Rezultati će se anali-zirati student t testom, ukoliko se budu ispunili uvjeti za primjenu, odnosno odgovarajućim neparametrijskim testovima (Mann-Whitney test), ukoliko se utvrdi nepravilna distribucija varijabli. Vrijednosti  $p < 0,05$  uzet će se kao statistički signifikantne. Stepem korelacije odredit će se metodom po Pearsonu, odnosno Spermanu.

### **g) Naučni doprinos istraživanja**

Rezultati istraživanja bi mogli doprinijeti afirmaciji ili negaciji preoperativne i inintraoperativne primjene Anti VEGF lijekova u cilju efikasnije PPV i smanjenju broja i težine komplikacija. Konkretna naučni doprinos istraživanja bi u slučaju afirmacije preoperativne primjene Anti VEGF terapije mogao PPV učiniti efikasnijom, a neizbježne intraoperativne i postoperativne komplikacije smanjiti.

Metodološki sam postupak uzimanja staklastog tijela za analizu, koji se vrši na način koji je orginalno dizajniran za potrebe ovog istraživanja, mogao bi se uvesti kao redovna procedura za dijagnostičko uzimanje uzoraka staklastog tijela i kod drugih bolesti retine i staklastog tijela.

### **Literatura korištena u pregledu istraživanja:**

1. Khandekar R. Screening and public health strategies for diabetic retinopathy in the Eastern Mediterranean region. Middle East Afr J Ophthalmol. 2012; 19(2): 178-84.
2. Gardner TW, Abcouwer SF, Barber AJ, Jackson GR. An Integrated Approach to Diabetic Retinopathy Research. Arch Ophthalmol. 2011; 129(2): 230–235. 9. Gardner TW, Abcouwer SF, Barber AJ, Jackson GR. An Integrated Approach to Diabetic Retinopathy Research. Arch Ophthalmol. 2011; 129(2): 230–235.
3. Santos JM, Mohammad G, Zhong Q, Kowluru RA. Diabetic retinopathy, superoxide damage and antioxidants. Curr Pharm Biotechnol. 2011;12(3):352-61.
4. Ishida S. Etiology of diabetic retinopathy. Nihon Rinsho. 2012; 70 Suppl 5: 343-8.
5. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res. 2011; 30(5): 343-58.
6. Lee SJ, Kim ET, Moon YS. Intravitreal bevacizumab alone versus combined with macular

- photocoagulation in diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol.* 2011; 25(5): 299-304.
7. B Gupta, R Wong, S Sivaprasad and T H Williamson, Surgical and visual outcome following 20-gauge vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy over a 10-year period, evidence for change in practice. *Eye* 2012; (26): 576–582;
  8. Blum A, Socea D, Ben-Shushan RS, Keinan-Boker L, Naftali M, Segol G, Tamir S. A decrease in VEGF and inflammatory markers is associated with diabetic proliferative retinopathy. *Eur Cytokine Netw*; 23(4):158-62.
  9. B Gupta, S Sivaprasad, R Wong, A Laidlaw, T L Jackson, D McHugh and T H Williamson. Visual and anatomical outcomes following vitrectomy for complications of diabetic retinopathy: The DRIVE UK Study. *Eye* 2012; (26): 510–516.
  10. Wakabayashi Y, Usui Y, Okunuki Y, Ueda S, Kimura K, Muramatsu D, Kezuka T, Goto H. Intraocular VEGF level as a risk factor for postoperative complications after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012. 21;53(10):6403-10.
  11. Gologorsky D, Aristomenis T, Demetrios V. Therapeutic Interventions against Inflammatory and Angiogenic Mediators in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Mediators of Inflammation.* Volume 2012; 629452: 10.
  12. Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, Kangave D, Mairaj Siddiquei, Geboes K. Angiogenic and vasculogenic factors in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *J Diabetes Res.* 2013; 2013:539658.
  13. Van Geest R, Sarit Y, Lesnik-Oberstein, H Stevie Tan, Mura M, Goldschmeding R, Van Noorden C, Klaassen I, O Schlingemann R. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiofibrotic switch in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 587-590.
  14. Han X, Guo C, Li Y, Hui Y. Effects of bevacizumab on the neovascular membrane of proliferative diabetic retinopathy: reduction of endothelial cells and expressions of VEGF and HIF-1 $\alpha$ . *Mol Vis.* 2012; 18: 1–9.
  15. Al-Latayfeh M, Silva P, Sun J, Aiello L. Antiangiogenic Therapy for Ischemic Retinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(6): 006411.
  16. Ma Y, Zhang Y, Zhao T, Jiang YR. Vascular endothelial growth factor in plasma and vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153(2):307-313.
  17. Benhmidoune L, McHachi A, Boukhrissa M, Chakib A, Rachid R, Elbelhadji M, Amraoui A. Use of bevacizumab in the treatment of complicated proliferative diabetic retinopathy. *J Fr Ophtalmol.* 2013 : S0181-5512(13)00144-7.
  18. Van Geest R, Sarit Y, Lesnik-Oberstein, H Stevie Tan, Mura M, Goldschmeding R, Van Noorden C, Klaassen I, O Schlingemann R. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiofibrotic switch in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012;96:587-590.
  19. Shirasawa M, Arimura N, Otsuka H, Sonoda S, Hashiguchi T, Sakamoto T. Intravitreal VEGF-A in eyes with massive vitreous hemorrhage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249(12):1805-10.
  20. Willard AL, Herman IM. Vascular complications and diabetes: current therapies and future challenges. *J Ophthalmol.* 2012; 2012: 209538.
  21. Gupta N, Mansoor S, Sharma A, Sapkal A, Sheth J, Falatoonzadeh P, Kuppermann BD, and Kenney MC. Diabetic Retinopathy and VEGF, *Open Ophthalmol J.* 2013; 7: 4–10.
  22. Kumar B, Gupta SK, Saxena R, Srivastava S, Current trends in the pharmacotherapy of diabetic retinopathy. *J Postgrad Med.* 2012; 58(2):132-9.

23. Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(1): 77-88.
24. Tremolada G, Del Turco C, Lattanzio R, Maestroni S, Maestroni A, Bandello F, Zerbini G. The role of angiogenesis in the development of proliferative diabetic retinopathy: impact of intravitreal anti-VEGF treatment. *Exp Diabetes Res.* 2012; 2012: 728325.
25. Baharivand N, Zarghami N, Panahi F, Dokht Ghafari MY, Mahdavi Fard A, Mohajeri A. Relationship between vitreous and serum vascular endothelial growth factor levels, control of diabetes and microalbuminuria in proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6: 185-91.
26. G Ratnarajan, F Mellington, M Saldanha, S R de Silva and L Benjamin. Long-term visual and retinopathy outcomes in a predominately type 2 diabetic patient population undergoing early vitrectomy and endolaser for severe vitreous haemorrhage. *Eye* 2011; 25: 704–709.
27. Paine S, Basu A, Mondal L, Sen A, Choudhuri S. Association of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor beta, and interferon gamma gene polymorphisms with proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Mol Vis.* 2012; 18: 2749-57.
28. Selim K, Sahan D, Muhittin T, Osman C, Mustafa O. Increased levels of vascular endothelial growth factor in the aqueous humor of patients with diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2010; 58(5): 375–379.
29. Van Geest R, Sarit Y, Lesnik-Oberstein, H Stevie Tan, Mura M, Goldschmeding R, Van Noorden C, Klaassen I, O Schlingemann R. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiofibrotic switch in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012;96:587-590.
30. Zhao LQ, Zhu H, Zhao PQ, Hu YQ. A sistematic reviev and meta-analysis of clinical outcomes of vitrectomy with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for severe diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2011; 95: 1216-1222.
31. Gupta B, Sivaprasad S, Wong R, Laidlaw A, Jackson TL, McHugh D, Williamson TH. Visual and anatomical outcomes following vitrectomy for complications of diabetic retinopathy: *Eye (Lond).* 2012; 26(4): 510-6.
32. Sato T, Morita S, Bando H, Sato S, Ikeda T, Emi K. Early vitreous hemorrhage after vitrectomy with preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013; 20(1): 51-5.
33. Chao D, Gonzalez M, Flynn H. Giant retinal tears after pars plana vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage. *Retinal physician.* 2012; 9(7): 40-42.
34. Sharma YR, Pruthi A, Azad RV, Kumar A, Mannan R. Impact of early rise of intraocular pressure on visual outcome following diabetic vitrectomy. *Indian J Ophthalmol.* 2011; 59(1): 37-40.
35. Steve C. Complications of Diabetic Vitreoretinal Surgery. *Retinal Physician* 2010; 7 (5) 41-46.
36. Smith J, Steel D. Rebleeding after diabetic vitrectomy. *Retinal physician.* 2012; 9(7): 56-61.
37. Ehrlich R, Gohn YW, Ahmad N, Polkinghorne P. Retinal breaks i small-gauge pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153: 868-872.
38. Ahn J, Woo SJ, Chung H, Park KH. The effect of adjunctive intravitreal bevacizumab for preventing postvitrectomy Hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118(11): 2218-2226.
39. Smith JM, Steel DHW. Anti-vascular endothelial growrh factor for prevention of



postoperative vitreous cavity hemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. The Cochrane Library 2011; 5:1-30.

40. Grigorian RA, Castellarin A, Fagan R, Del Priore LV, Von Hagen S, Yarbin MA. Epiretinal membrane removal in diabetic eyes: comparison of viscodissection with conventional methods of membrane peeling. Br J Ophthalmol 2003; 87: 737-741.

### 3. OCJENA I PRIJEDLOG

Komisija je izvršila uvid u predloženi projekat doktorske teze, priloženu dokumentaciju, biografske i bibliografske podatke, kandidata Mr.sc. dr. Faruka Nišića. Analizom dosadašnje edukacije, praktičnog rada, naučnoistraživačkog rada, internacionalnog publikovanja i prezentiranja rezultata naučnog i stručnog rada u oblasti vitreoretinalne hirurgije te ličnog dugogodišnjeg poznavanja i praćenja djelatnosti kandidata, Komisija zaključuje da je Mr sc. Dr Faruk Nišić podoban za izradu doktorske disertacije pod naslovom „Uticaj vrijednosti vaskularnih endotelijalnih faktora rasta u staklastom tijelu na komplikacije pars plana vitrektomije kod proliferativne dijabetičke retinopatije“.

Tema predložene doktorske disertacije je izuzetno aktuelna, istražuje područje vitreoretinalne oftalmologije i hirurgije u okviru proliferativne dijabetičke retinopatije, iako se i druge medicinske grane bave uticajem ednotelnog vaskularnog faktora rasta na razvoj bolesti i komplikacija u cijelom organizmu, pa i u oku. Mnogobrojna naučna istraživanja u ovoj oblasti još uvijek nisu dala potpune odgovore o načinu razvoja intraoperativnih i postoperativnih komplikacija kod proliferativne dijabetičke retinopatija, a ovo istraživanje nagovještava da može doprinijeti naučnom razjašnjenju ovakvih komplikacije . Očekujemo da će ovo istraživanje rezultirati značajnih praktičnim rješenjima.

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivna, klinička, kohortna, analitička, kontrolisana studija. Problem istraživanja je jasno definisan. Ciljevi su pravilno postavljene, a zadaci izvodljivi. Hipoteze su egzaktno navedene. Pacijenti su precizno kategorizirani u tri grupe. Metode istraživanja su detaljno opisane i definisane. Rezultati istraživanja će se dobiti korištenjem primjerenih statističkih testovima. Očekivani naučni doprinos se ogleda u afirmaciji ili negaciji preoperativne i intraoperativne primjene antiVEGF lijekova u cilju efikasnije PPV i smanjenja broja i težine komplikacija.

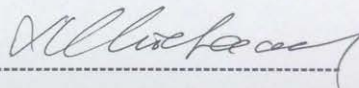
Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata za izradu doktorske teze, imenovana od strane Nastavno-naučnog vijeća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci na II redovnoj sjednici održanoj 23.12. 2014. Godine procenjuje da: kandidat *Mr sc. dr Faruk Nišić* ispunjava zakonom propisane uslove definisane u Zakonu o visokom obrazovanju, Univerziteta u Banjoj Luci i Senata Univerziteta u Banjoj Luci za izradu doktorske disertacije. Tema disertacije pod naslovom „*Uticaj vrijednosti vaskularnih endotelijalnih faktora rasta u staklastom tijelu na komplikacije pars plana vitrektomije kod proliferativne dijabetičke retinopatije*“ je izuzetno aktuelna i podobna za naučna istraživanja.

Na osnovu iznesenog imenovana Komisija, predlaže Nastavno-naučnom vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci I Senatu Univerziteta u Banjoj Luci da se kandidat Mr sc.dr Faruk Nišić sa predloženom temom za izradu doktorske teze pod naslovom „Uticaj vrijednosti vaskularnih endotelijalnih faktora rasta u staklastom tijelu na komplikacije pars plana vitrektomije kod proliferativne dijabetičke retinopatije“ prihvati, te da se omogući nastavak dalje procedure.

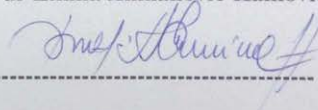
U Banjoj Luci, 06.02.2015 god.

**POTPIS ČLANOVA KOMISIJE**

**Prof dr Ivan Stefanović**



**Prof dr Emina Alimanović-Halilović**



**Doc dr Milka Mavija**

