

Piotr Kanclerz

**Podawanie leku bevacizumab pacjentom z retinopatią cukrzycową
proliferacyjną przed planowanym zabiegiem witrektomii**

Praca na stopień doktora nauk medycznych



Katedra i Klinika Okulistyki

Gdańsk Uniwersytet Medyczny

Kierownik: Prof. dr hab. med. Krystyna Raczyńska

Promotor: Prof. dr hab. med. Krystyna Raczyńska

Gdańsk, 2015

*Dziękuję Pani Profesor Krystynie Raczyńskiej
za życzliwość okazaną na kolejnych etapach pracy zawodowej,
a także żonie, tacie i synkowi za cierpliwość.*

Spis treści

I. Spis skrótów	5
II. Wstęp	8
1. Wprowadzenie oraz epidemiologia cukrzycy	8
2. Patomechanizm angiopatii cukrzycowej	9
3. Rola śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń VEGF w angiogenezie .	11
4. Powikłania oczne cukrzycy	15
4.1. Retinopatia cukrzycowa	15
4.2. Keratopatia cukrzycowa	19
4.3. Choroidopatia cukrzycowa	20
5. Badania okulistyczne u pacjentów z cukrzycą	21
5.1. Badanie podmiotowe	21
5.2. Badanie przedmiotowe	21
5.3. Badania obrazowe	28
6. Leczenie retinopatii cukrzycowej	32
6.1. Kontrola glikemii	32
6.2. Leczenie farmakologiczne	32
6.3. Laseroterapia siatkówki	34
6.4. Krioterapia	36
6.5. <i>Pars plana</i> witrektomia	37
7. Zastosowanie bevacizumabu w okulistyce	41
III. Założenia i cele pracy	44
IV. Materiał i metoda	45
V. Wyniki	56

1. Wpływ bevacizumabu na stopień unaczynienia proliferacji włóknisto-naczyniowych.....	56
2. Zestawienia tabelaryczne - Ostrość wzroku w skali Log MAR	61
3. Zestawienia tabelaryczne – ciśnienie wewnątrzgałkowe	64
4. Zestawienia tabelaryczne - krwawienie	67
5. Zestawienia tabelaryczne – ocena zabiegu	70
6. Zestawienia tabelaryczne – korelacje	74
VI. Omówienie wyników i dyskusja.....	86
VII.Wnioski.....	107
VIII. Streszczenie pracy.....	108
IX. Piśmiennictwo	113
X. Spis rycin i tabel	127

I. Spis skrótów

- AMD** - Age-related Macular Degeneration- zwyrodnienie plamki związane z wiekiem
- BCVA** - Best Corrected Visual Acuity - najlepsza skorygowana ostrość wzroku
- BIOM** - Binocular Indirect Ophthalmic Microscope - system obuocznej pośredniej oftalmoskopii mikroskopowej opracowanej przez firmę Oculus®
- CATT** - Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials - badanie kliniczne oceniające skuteczność leczenia pacjentów z AMD
- CSME** - clinically significant macular edema - klinicznie znamienne obrzęk plamki
- DCCT** - Diabetic Control and Complications Trial - badania dotyczące uregulowania cukrzycy i jej powikłań
- ETDRS** - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study - badanie dotyczące wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej
- FDA** - US Food and Drug Administration - Urząd ds. żywności i leków
- FLA** - fluorescein angiography - angiografia fluoresceinowa
- GFR** - glomerular filtration rate - wielkość przesączania kłębuszkowego
- HGF** - Hepatocyte Growth Factor - czynnik wzrostu hepatocytów
- HBA_{1C}** - hemoglobina glikowana
- HIF** - Hypoxia Inducible Factor - czynnik transkrypcyjny indukowany hipoksją

ICO	- International Council of Ophthalmology - Międzynarodowa Rada Okulistyki
IGF-1	- Insulin-like Growth Factor - insulinopodobny czynnik wzrostu
IOL	- intraocular lens - soczewka wewnątrzgałkowa
IOP	- intraocular pressure - ciśnienie wewnątrzgałkowe
LADA	- Latent Autoimmune Diabetes in Adults - utajona cukrzyca autoimmunologiczna dorosłych
MODY	- Maturity Onset Diabetes of the Young - cukrzyca osób młodych
NPDR	- non-proliferative diabetic retinopathy - retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna
NVD	- neovascularisation at the optic disc - neowaskularyzacja na tarczy nerwu wzrokowego
NVE	- neovascularisation elsewhere - neowaskularyzacja poza tarczą nerwu wzrokowego
OCT	- optical coherence tomography - optyczna koherentna tomografia
PD-ECGF	- Platelet-derived Endothelial Cell Growth Factor - płytkopochodny czynnik wzrostu śródbłónka
PDR	- proliferative diabetic retinopathy - retinopatia cukrzycowa proliferacyjna
PFK	- panfotokoagulacja
PIGF	- Placental Growth Factor - łożyskowy czynnik wzrostu
PPV	- pars plana vitrectomy - witrektomia wykonana z dojścia poprzez część płaską ciała rzęskowego
RPE	- retinal pigment epithelium - nabłonek barwnikowy siatkówki

- SDI** - stereoscopic diagonal inverter - narzędzie do odwracania obrazu
- SOCT** - spectral optical coherence tomography - spektralna optyczna koherentna tomografia
- UKPDS** - United Kingdom Prospective Diabetes Study - prospektywne badanie cukrzycowe w Wielkiej Brytanii
- WHO** - World Health Organization - Światowa Organizacja Zdrowia
- VEGF** - Vascular Endothelial Growth Factor - śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń
- VEGFR** - Vascular Endothelial Growth Factor Receptor - receptor śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń

II. Wstęp

1. Wprowadzenie oraz epidemiologia cukrzycy

Mianem cukrzycy (łac. diabetes mellitus, ang. diabetes mellitus) określa się grupę chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia skutkuje uszkodzeniem, zaburzeniem funkcji oraz niewydolnością takich narządów, jak: oczy, nerki, nerwy, serce i naczynia krwionośne. Prowadzi do przedwczesnego inwalidztwa, zmniejszenia oczekiwanej długości życia oraz pogorszenia jego jakości, generując koszty opieki zdrowotnej. Leczenie cukrzycy jest problemem wielodyscyplinarnym.

Cukrzyca typu 1 charakteryzuje się bezwzględnym niedoborem insuliny w wyniku autoimmunologicznego lub idiopatycznego uszkodzenia komórek β wysp trzustkowych. Przyjmuje się, iż pod wpływem czynnika wyzwalającego, którym jest wirus, toksyna lub białko pokarmowe, rozwija się reakcja autoimmunologiczna, charakteryzująca się pojawieniem przeciwciał przeciwwyspowych i przeciwinulinowych.¹ W efekcie dochodzi do stanu zapalnego wysp trzustkowych i utraty ich możliwości wydzielniczych.

Cukrzycę typu 1 możemy podzielić na postacie:

- szybko postępująca
- wolno postępująca (*LADA - latent autoimmune diabetes of adults*)

W cukrzycy typu 2 stwierdza się względny niedobór insuliny oraz insulinooporność tkankową. Dochodzi do tego pod wpływem czynnika genetycznego lub środowiskowego. Otyłość brzuszna jest najważniejszym nabytym czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2.

Rzadziej występującą postacią jest cukrzyca ciężarnych, która dotyczy około 7% ciąż.² Rozwija się ona w drugim trymestrze, natomiast nasila w trzecim.

Cukrzyca może również wystąpić na tle niedostatecznego lub wadliwego odżywiania, chorób trzustki, endokrynopatii (hiperkortyzolemia, akromegalia, hiperaldosteronizm pierwotny, nadczynność tarczycy), polekowo, wskutek nieprawidłowości budowy insuliny i jej receptorów, a także w niektórych zespołach genetycznych np. cukrzyca typu MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*).

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (*WHO - World Health Organization*) w 2013 roku 347 milionów osób chorowało³, natomiast 5,1 miliona osób zmarło na cukrzycę.⁴ Szacuje się, iż w roku 2030, będzie to siódma co do częstości przyczyna zgonów na świecie. W Polsce ocenia się, iż na cukrzycę choruje 2 miliony osób.⁵

Cukrzyca jest istotnym problemem społecznym. Co więcej, w wielu krajach obserwowana jest wyraźna tendencja wzrostowa zachorowalności. Według *Diabetes Atlas* w latach 2010 - 2030 populacja chorych zwiększy się o 54%, czyli około 2,2% rocznie.⁴ Jest to przyrost prawie dwukrotnie większy od prognozowanego wzrostu populacji świata. Szacuje się, że znaczna jego część dotyczyć będzie samych Indii oraz Chin.⁶ Już dziś ocenia się, iż 80% diabetyków żyje w krajach o średnim i niskim dochodzie narodowym.⁴

2. Patomechanizm angiopatii cukrzycowej

Trudności w kontroli poziomu glikemii powodują, iż nie udaje się zapobiec rozwojowi powikłań przewlekłych cukrzycy tj: mikro- i makroangiopatii. Do tych związanych z mikroangiopatią zaliczamy:

- powikłania oczne
- powikłania nerkowe
- neuropatię cukrzycową

Chociaż powikłania te klasyfikuje się jako mikroangiopatyczne, to na ich rozwój wpływają również zmiany w dużych naczyniach np. nadciśnienie tętnicze wpływa na rozwój retinopatii i nefropatii cukrzycowej.⁷

Mechanizm uszkodzenia komórek obejmuje wiele czynników⁸:

- aktywacja szlaku polioloowego - powoduje wytwarzanie wolnych rodników, wzrost stężenia diacyloglicerolu, prostacyklin, a jednocześnie hamuje utlenianie kwasów tłuszczowych, produkcję tlenu azotu oraz procesy naprawy DNA
- stres oksydacyjny - przyczynia się do powstania wolnych rodników, prowadzi do zmniejszenia aktywności enzymów o działaniu antyoksydacyjnym (katalazy i dysmutazy nadtlenkowej). Wolne rodniki występujące w nadmiarze powodują uszkodzenie DNA oraz błon komórkowych
- nadmierna aktywacja kinazy białkowej C, a zwłaszcza jej izoformy PKC- β . Reguluje ona wzrost i proliferację komórek, a także wpływa na syntezę białek macierzy pozakomórkowej oraz inhibitora aktywatora plazminogenu.
- nagromadzenie końcowych produktów glikacji. Prowadzi to do zmiany funkcji białek wewnątrzkomórkowych, zaburza funkcję macierzy pozakomórkowej, pośrednio wpływając na wydzielanie cytokin i wolnych rodników.

Na skutek długotrwałej hiperglikemii w naczyniach włosowatych dochodzi do śmierci pericytów. Efektem tego jest powstawanie mikrotętniaków oraz nieszczelność naczyń. Pogrubienie błony podstawnej może prowadzić do zamknięcia ścian naczyń. Utrata miocytów powoduje zaburzenie regulacji naczyniowej.⁹ Przy ekspozycji na działanie wysokich stężeń glukozy śródbłonek wydziela do macierzy pozakomórkowej kolagen, fibronektynę, a także białka działające prozakrzepowo. Ponadto dochodzi do zmniejszonej proliferacji, migracji oraz apoptozy komórek endotelium.¹⁰

Poza zmianami w morfologii naczyń, w cukrzycy stwierdza się również zmiany reologiczne i hematologiczne: obniżenie elastyczności erytrocytów i leukocytów, wzmożoną agregację trombocytów oraz erytrocytów, zahamowanie fibrynolizy oraz zaburzenie lepkości osocza. Ułatwiona adhezja do ścian naczynia prowadzi do wzrostu przepuszczalności i/lub zamknięcia światła oraz przemieszczenia elementów morfotycznych do przestrzeni pozanaczyniowej.

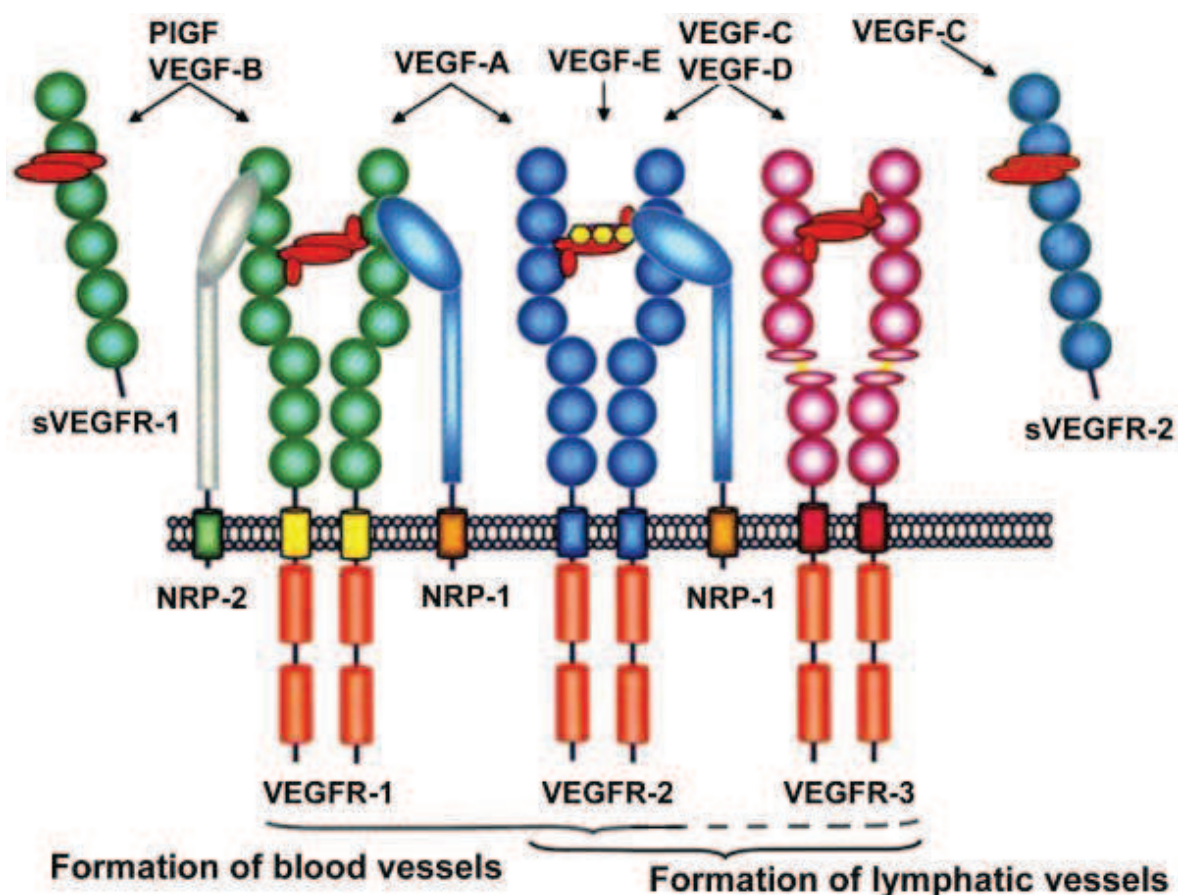
Zamknięcie drobnych naczyń powoduje powstanie obszarów pozbawionych perfuzji i w konsekwencji do niedotlenienia siatkówki. Prowadzi to do wytwarzania czynników stymulujących angiogenezę. Podkreśla się również rolę lokalnego stanu zapalnego w patogenezie uszkodzenia związanego z hiperglikemią.¹¹ Obserwuje się podwyższenie stężenia VEGF, HGF, PlGF, IGF-1, PD-ECGF, IL-1 β , TNF- α , a także zmniejszenie wydzielania endogennych inhibitorów angiogenezy, takich jak: endostatyna, angiostatyna, czynnik wzrostu pochodzący z nabłonka barwnikowego.^{8,11} Efektem tego jest powstawanie nowych naczyń przedsiatkówkowo lub śródsiatkówkowo.

3. Rola śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń VEGF w angiogenezie

Śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (*VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor*) jest uważany za główny czynnik angiogenezy. Odpowiada za tworzenie naczyń krwionośnych w życiu płodowym poprzez stymulację aktywności angioblastów. Ich migracja oraz agregacja prowadzi do powstawania pierwotnego splotu naczyniowego (waskulogeneza), który następnie różnicuje się do układu krwionośnego (angiogeneza).¹² Aktywność VEGF związana jest przede wszystkim z działaniem na komórki śródbłonka naczyń: stymuluje on ich mitozę oraz migrację. Może też mieć wpływ na inne rodzaje komórek, np. stymulować migrację monocytów i makrofagów. VEGF zwiększa również przepuszczalność naczyń włosowatych, stąd też nazywany jest *czynnikiem przepuszczalności naczyniowej*.

Gen VEGF zlokalizowany jest w *locus* 6p21-p12. W wyniku alternatywnego składania (tzw. *splicingu*) mogą powstać cząsteczki białka o liczbie aminokwasów 121, 165, 189, a także 120 i 188. Istnieją dowody pozwalające przypuszczać, że heterogenność przestrzenna cząsteczki VEGF wpływa na jej rozpuszczalność oraz aktywność biologiczną.¹³ Warianty *splicingowe* tworzą następnie homodimery związane glikozyłowanym dwusiarczkiem i w tej postaci są uwalniane z komórek. Na podrodzinę białek VEGF składa się 6 czynników VEGF A-F oraz PlGF (*Placental Growth Factor - łożyskowy czynnik wzrostu*). VEGF-A został odkryty jako pierwszy, stąd w niektórych publikacjach spotyka się określenie VEGF. VEGF-E jest produkowany przez wirusy, natomiast VEGF-F stwierdza się w jadzie niektórych węży.¹⁴

Wszystkie białka rodziny VEGF stymulują odpowiedź komórkową przez wiązanie z receptorami VEGFR [Rycina 1].¹⁵ Każdy receptor zbudowany jest z domeny zewnątrzkomórkowej, pojedynczego obszaru transmembranowego oraz elementu wewnątrzkomórkowego zawierającego domenę kinazy tyrozynowej. Rodzina receptorów komórkowych VEGF składa się z VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1/KDR) i VEGFR-3 (Flt-4). Zidentyfikowano również rozpuszczalny receptor sVEGFR-1 oraz sVEGFR-2.^{15,16}



Rycina 1. Funkcje receptorów VEGF w angiogenezie.

Rola receptora VEGFR-1 (Flt-1) jest mało znana. Jest on wydzielany przez komórki śródbłonka naczyń żylnych oraz monocyty.¹⁷ Powinowactwo cząsteczki VEGF do receptora VEGFR-1 jest dziesięciokrotnie wyższe niż do VEGFR-2.¹⁷⁻¹⁸ Właściwości autofosforylacji receptora VEGFR-1 są trudne do wykrycia, co więcej stymulacja ligandami nie wpływa na jego aktywację. W komórkach nie posiadających VEGFR-2, a jedynie VEGFR-1, nie obserwuje się aktywności związanej z jego aktywacją.¹⁷⁻²⁰ Stwierdzono jego obecność w osoczu oraz surowicy zdrowych mężczyzn i kobiet. Przypuszcza się, iż odgrywa istotną rolę w blokowaniu działania VEGF, poprzez wychwytywanie krążących we krwi cząsteczek VEGF. Blokuje to aktywację receptora VEGFR-2 i może mieć znaczenie przy tworzeniu naczyń w życiu płodowym.²² Receptor VEGFR-1 wiąże VEGF-A oraz VEGF-B.

Receptor VEGFR-2 (Flk-1/KDR) pośredniczy w większości znanych odpowiedzi komórkowych na VEGF. Po związaniu cząsteczki VEGF dochodzi do dimeryzacji tego receptora oraz aktywacji poprzez transfosforylację. Powoduje to angiogenezę w wyniku migracji oraz proliferacji komórek śródbłonna, fenestracji oraz poszerzenia światła naczyń krwionośnych, wzrostu aktywności metaloproteinaz macierzy komórkowej oraz integryny $\alpha\beta 3$. Dochodzi do wydzielania zewnątrzkomórkowego tlenu azotu, co prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych. W badaniach na modelach zwierzęcych wykryto, iż receptor Flk-1 jest najwcześniejszym markerem angioblastów.¹² Ligandami dla VEGFR-2 są cząsteczki VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E oraz VEGF-F.

Trzeci receptor, VEGFR-3 (Flt-4), nie wiąże VEGF-A. Jego ligandami są VEGFR-C i VEGFR-D. Pełni on rolę w tworzeniu naczyń układu sercowo-naczyniowego oraz chłonnego w okresie płodowym.²³ Znaczenie receptora VEGFR-3 dla rozwoju naczyń limfatycznych zostało udowodnione, gdy stwierdzono powiązanie pomiędzy pierwotnym obrzękiem limfatycznym, a locus VEGFR-3 zlokalizowanym w dystalnej części ramienia długiego chromosomu 5.²⁴⁻²⁶ W pierwotnym obrzęku limfatycznym naczynia chłonne są aplastyczne lub hipoplastyczne, nie transportują wystarczającej ilości chłonki do układu żylnego, czego rezultatem jest obrzęk kończyn.

Rozpuszczalne receptory sVEGFR-1 oraz sVEGFR-2 mają znaczenie w modulacji odpowiedzi komórkowej poprzez wiązanie wolnych cząsteczek VEGF. Udowodniono antyangiogenne właściwości receptora sVEGFR-1 – odgrywa on istotną rolę w rozwoju awaskularnego charakteru rogówki w okresie płodowym u myszy.²⁷ sVEGFR-2 wiążąc VEGF-C ma wpływ na inhibicję limfangiogenezy.¹⁵

VEGF syntezowany jest w komórkach nie otrzymujących odpowiedniej ilości tlenu. W warunkach hipoksji produkowany jest HIF - *Hypoxia Inducible Factor* - czynnik indukowany hipoksją. Jest to czynnik transkrypcyjny stymulujący między innymi uwalnianie VEGF. Szczególnie nasiloną ekspresję VEGF u pacjentów z cukrzycą stwierdzono w kłębuszkach nerkowych, podocytach, a także w siatkówce. Krążący VEGF wiąże się z receptorami na komórkach śródbłonna, uruchamiając szlak kinazy tyrozynowej prowadzący do angiogenezy. Stwierdzono podwyższoną ekspresję VEGF w nowotworach głowy, szyi, sutka, przełyku, okrężnicy, odbytnicy, jajnika, szyjki macicy, nerki, skóry oraz białych krwinek.²⁸ Ma to istotne znaczenie w potencjalnych możliwościach terapeutycznych tych schorzeń.

4. Powikłania oczne cukrzycy

4.1. Retinopatia cukrzycowa

4.1.1 Epidemiologia

Retinopatia cukrzycowa jest wiodącą przyczyną ślepoty osób pracujących.²⁹ Co więcej, wraz ze wzrostem populacji chorych na cukrzycę, rośnie liczba osób z retinopatią cukrzycową. W 2011 roku szacowano ją na 126 milionów osób. Poprzez interpolację można prognozować, iż w 2030 roku na retinopatię cukrzycową będzie chorować 191 milionów osób na całym świecie.

Dane odnośnie odsetka chorych na retinopatię cukrzycową w populacji diabetyków są zróżnicowane. Według danych z 33 krajów zebranych w *World Diabetes Atlas* retinopatię cukrzycową stwierdza się od 10% (Norwegia) do 61% (Południowa Afryka) chorych na cukrzycę.⁴ U osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą retinopatię cukrzycową stwierdzono u 1,5% osób (u Afroamerykanów w Stanach Zjednoczonych Ameryki) do 31% (w Chinach). Szacuje się, iż w Polsce na retinopatię cukrzycową choruje 600 tysięcy osób.⁵

4.1.2. Czynniki ryzyka

Do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju retinopatii cukrzycowej należą: rodzaj cukrzycy (typ 1) i czas jej trwania, złe wyrównanie metaboliczne cukrzycy, współtowarzyszące nadciśnienie tętnicze.⁸ Ponadto opisuje się następujące czynniki ryzyka retinopatii cukrzycowej:⁸

- hiperlipidemia
- ciąża
- palenie tytoniu
- niedokrwistość
- operacja zaćmy
- podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI - *Body Mass Index*)³⁰
- nefropatia: występowanie białkomoczu,³¹ obniżenie GFR,³² podwyższone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy.⁹
- pochodzenie etniczne (w populacji Stanów Zjednoczonych Ameryki: rasa czarna, oraz Latynosi)³³

Choć intensywna kontrola metaboliczna nie zapobiega wystąpieniu retinopatii cukrzycowej, to może spowolnić jej postęp. Obniżenie stężenia HbA_{1c} we krwi o jedną jednostkę procentową powoduje zmniejszenie ryzyka progresji retinopatii o 40%.³⁰ Płeć męska jest jednym z czynników ryzyka progresji choroby.³⁴

4.1.3. Klasyfikacja

Najbardziej powszechnie stosowaną klasyfikacją retinopatii cukrzycowej jest zaproponowana w 1991 roku przez grupę badawczą *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*.³⁵

Tabela 1. Skrócona klasyfikacja retinopatii cukrzycowej wg Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

Kategoria	Objawy
Bez cech retinopatii cukrzycowej	Brak
Bardzo łagodna retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna	Tylko mikroaneuryzmaty
Łagodna retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna	Mikroaneuryzmaty, wybroczyny, wysięki, ogniska waty, brak śródsiatkówkowych anomalii mikronaczyniowych (IRMA) i przewężeń naczyń żylnych
Umiarkowana retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna	<ul style="list-style-type: none"> - Ciężkie wylewy siatkówkowe: około 20 średnich lub dużych wybroczyn na kwadrant obecne w 1-3 kwadrantach, lub niewielkie IRMA - Znaczne przewężenie naczyń żylnych w jednym kwadrancie - Często ogniska waty
Ciężka retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna	Przynajmniej jeden z poniższych objawów: <ul style="list-style-type: none"> - ciężki wylew w czterech kwadrantach - przewężenie naczyń żylnych w dwóch lub więcej kwadrantach - umiarkowane IRMA w jednym lub więcej kwadrantów

Bardzo ciężka retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna	Dwa lub więcej kryteriów dla ciężkiej retinopatii cukrzycowej nieproliferacyjnej
Łagodna-umiarkowana retinopatia cukrzycowa proliferacyjna	Nowe naczynia na tarczy (NVD) lub poza tarczą nerwu wzrokowego (NVE), ale wielkość nie spełnia kryteriów wysokiego ryzyka
Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna wysokiego ryzyka	- NVD o wielkości większej niż $\frac{1}{3}$ tarczy nerwu wzrokowego) - każde NVD z wylewem do komory ciała szklanego i przedsiatkówkowym - NVE większe od $\frac{1}{2}$ tarczy z wylewem krwi do komory ciała szklanego i przedsiatkówkowym (lub wylew z NVD/NVE)
Zaawansowana cukrzycowa choroba oczu	Trakcyjne odwarstwienie siatkówki, wylew krwi do komory ciała szklanego lub jaskra neowaskularna

W celach terapeutycznych wprowadzono pojęcie klinicznie znamiennego obrzęku plamki (*CSME - clinically significant macular edema*). Jest on diagnozowany na podstawie następujących objawów:³⁶

- obrzęku siatkówki w obszarze 500 μm od centrum dołka,
- wysięków twardych zlokalizowanych w odległości mniejszej niż 500 μm od dołka, z towarzyszącym zgrubieniem (czyli obrzękiem) przyległej siatkówki
- obrzęku siatkówki obejmującego co najmniej jedną średnicę tarczy nerwu wzrokowego (około 1500 μm), jeśli któraś jego część leży w odległości mniejszej niż jedna średnica tarczy nerwu wzrokowego od centrum dołka.

4.2. Keratopatia cukrzycowa

Prawidłowe unerwienie tkanek powierzchni oka jest kluczowym mechanizmem warunkującym przezierność rogówki. Rogówka jest najbardziej unerwioną tkanką w ciele ludzkim. Zaopatrujące ją nerwy powiązane są przede wszystkim z nocycceptorami. Receptory te są odpowiedzialne za czucie bólu, przewodzą również bodźce mechaniczne, termiczne i chemiczne.

Neuropatia cukrzycowa w zakresie nerwu nosowo-rzęskowego prowadzi do obniżenia czucia rogówkowego, a nawet odnerwienia rogówki. Efektem tego jest powstawanie ubytków nabłonka.³⁷ Zmiany unerwienia rogówki dotyczą także obszaru rąbkowego, gdzie zlokalizowane są komórki macierzyste, stanowiące rezerwuar komórkowy dla nabłonka obszaru centralnego. Prowadzi to do dysfunkcji mechanizmów naprawczych: wolniejszego gojenia ubytków nabłonka, nawrotowych erozji, owrzodzeń, a także obrzęku rogówki.³⁸ Przyjmuje się, iż stężenie glukozy w filmie łzowym osoby z cukrzycą jest czterokrotnie wyższe niż u osób zdrowych, natomiast produkcja łez jest obniżona.¹¹

Wspomniane zmiany mogą doprowadzić do neurotroficznego zapalenia rogówki. Początkowo przebiega ono asymptotycznie i bezbólowo. Jedynym objawem może być obniżenie ostrości wzroku. Charakterystyczna dla tej choroby jest dysproporcja pomiędzy stanem miejscowym powierzchni oka, a zgłaszanymi przez pacjenta objawami. Pierwszym objawem zapalenia jest pofałdowanie nabłonka. Dochodzi do erozji i przewlekłych ubytków epitelium. W kolejnych etapach choroby może dochodzić do owrzodzenia rogówki, a nawet malacji i perforacji.³⁹

Ocenia się, iż nawet 70% osób chorych na cukrzycę może mieć dolegliwości związane z keratopatią cukrzycową.¹¹ Z tego względu zaleca się szczególną

ostrożność przy zalecaniu soczewek kontaktowych u diabetyków.³⁸ Jest to też względne przeciwwskazanie do chirurgii refrakcyjnej.⁴⁰

4.3. Choroidopatia cukrzycowa

Waskulopatia naczyniówkowa w przebiegu cukrzycy jest podobna do tej opisywanej w pozostałych obszarach ludzkiego organizmu. Przypisuje się jej istotną rolę w patogenezie retinopatii cukrzycowej, gdyż zewnętrzne warstwy siatkówki są w znacznej mierze zależne od podaży środków odżywczych i tlenu z naczyniówki.⁴¹

W mikroskopii elektronowej naczyniówki pacjentów z cukrzycą typu 1 (trwającą 14-23 lata) obserwowano zmniejszenie średnicy naczyń włosowatych, zapadnięcie ścian mikrowłóścinek, a także ogniskowe bliznowacenie. Stwierdza się obecność płynu w zrębie naczyniówki oraz pod nabłonkiem barwnikowym siatkówki. U części pacjentów występowała neowaskularyzacja, naczyniówkowa oraz podsiatkówkowa, na średnim i dalekim obwodzie dna oka, podobna do tej w retinopatii proliferacyjnej.⁴¹

Badania przepływu indocyjaniny u osób z retinopatią cukrzycową wykazały obecność naczyniówkowych stref bezperfuzyjnych w 51,61% oczu. Stwierdzono wyraźne różnice pomiędzy częstością występowania tego zjawiska u pacjentów z retinopatią cukrzycową nieproliferacyjną (41,03% oczu) a proliferacyjną (73,91% oczu). Obserwowano ogniska wczesnej (75,81%) i późnej (59,68%) punktowatej hiperfluorescencji. U 58,06% pacjentów wystąpiło zjawisko odwróconego przepływu naczyniowego.⁴²

5. Badania okulistyczne u pacjentów z cukrzycą

5.1. Badanie podmiotowe

Wielu pacjentów z retinopatią cukrzycową nie ma objawów chorobowych do momentu wystąpienia zaawansowanych zmian. Pierwsze z nich to pogorszenie ostrości wzroku związane z makulopatią cukrzycową lub wylewem krwi do komory ciała szklonego. Pacjenci widzą wówczas smugę lub męty, natomiast jeżeli wylew jest większy i znajduje się w osi widzenia, dochodzi do znacznego pogorszenia ostrości wzroku. W wywiadzie okulistycznym należy uwzględnić dotychczasowe leczenie, zabiegi operacyjne lub laseroterapię siatkówki.

Istotna jest ocena typu oraz czasu trwania cukrzycy, wieku pacjenta oraz innych czynników ryzyka rozwoju retinopatii. Równie ważne jest określenie powikłań cukrzycy, t.j. nefropatii cukrzycowej, powikłań sercowo-naczyniowych lub neurologicznych.

5.2. Badanie przedmiotowe

Objawy subiektywne retinopatii cukrzycowej występują późno. Niezwykle istotne jest wykonywanie okresowych badań okulistycznych. Badanie takie zaleca się do 5 lat po wykryciu cukrzycy typu 1, natomiast bezpośrednio w chwili stwierdzenia cukrzycy typu 2.

Leczenie powinno być uzależnione od stopnia zaawansowania retinopatii. Międzynarodowa Rada Okulistyki (*ICO - International Council of Ophthalmology*) zaleca u diabetyków:⁴³

1. bez cech retinopatii - badanie okulistyczne co 12-24 miesiące.
2. z łagodną retinopatią cukrzycową nieproliferacyjną - badanie okulistyczne co 12-24 miesiące.

3. z umiarkowaną retinopatią cukrzycową nieproliferacyjną - badanie okulistyczne co 6-12 miesięcy.
4. z ciężką retinopatią cukrzycową nieproliferacyjną lub retinopatią proliferacyjną - wykonanie panfotokoagulacji.
5. z cukrzycowym obrzękiem plamki - terapia lekami anty-VEGF. W przypadku braku dostępności tej terapii laseroterapia ogniskowa lub typu *grid*.

Podczas ciąży i porodu badania powinny być wykonywane co miesiąc, niezależnie od stopnia zaawansowania retinopatii.⁴⁴ Podstawowe badania okulistyczne u pacjentów z cukrzycą obejmują:

5.2.1. Badanie ostrości wzroku

Poprzez *visus* (łac. widzenie) określamy ułamek odległości z której badany rozpoznaje znak danej wielkości (optotyp) do odległości z jakiej winien być rozpoznawany. Najczęściej stosowane są tablice optotypów Snellena lub tablice logarytmiczne.⁴⁵

W początkowych stadiach retinopatii cukrzycowej pacjent może nie odczuwać żadnych dolegliwości. Wraz z pojawieniem się wybroczyn w plamce oraz jej obrzęku, dochodzi do nieznacznego pogorszenia widzenia. Do ciężkiego upośledzenia widzenia, definiowanego jako spadek ostrości wzroku poniżej 5/200 w dwóch kolejnych badaniach w odstępie 4 miesięcy, dochodzi na skutek: wylewu krwi do komory ciała szklonego lub przedsiatkówkowego, obrzęku plamki, trakcyjnego odwarstwienia siatkówki oraz jaskry neowaskularnej.⁴⁶

5.2.2. Ocena refrakcji

Jednym z częściej zgłaszanych objawów oftalmopatii cukrzycowej są zaburzenia refrakcji. Są one związane z hiperglikemią, która poprzez zmianę ciśnienia osmotycznego cieczy wodnistej prowadzi do wzrostu współczynnika

refrakcji soczewki. Zmiany te najczęściej ustępują po wyrównaniu glikemii. Obniżenie zdolności akomodacyjnej związane jest z polineuropatią cukrzycową. Prowadzi ono do przyspieszenia objawów starczowzroczności.

5.2.3. Badanie reakcji źrenic na światło

Objawem często niezauważanym przez pacjentów jest zaburzenie regulacji szerokości źrenicy. W cukrzycowej chorobie oczu dochodzi do zwężenia źrenicy w warunkach spoczynkowych, a także opóźnionej reakcji na bodźce skotopowe oraz fotopowe. U tych chorych istnieje niebezpieczeństwo związane z prowadzeniem samochodu w godzinach nocnych. Oświetlenie oka przez nadjeżdżający z naprzeciwka pojazd może spowodować oślepienie wynikające z opóźnionej reakcji źrenic na światło.

5.2.4. Pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego

U pacjentów z cukrzycą konieczna jest ścisła kontrola ciśnienia wewnątrzgałkowego. Stwierdza się u nich częstsze występowanie jaskry pierwotnej otwartego kąta oraz jaskry wtórnej neowaskularnej.

Za przyczynę występowania jaskry otwartego kąta uważa się zwiększenie stresu oksydacyjnego, a przez to większą podatność nerwu wzrokowego na uszkodzenia.⁴⁷⁻⁴⁸ U pacjentów z cukrzycą dochodzi do zaburzeń autoregulacji naczyniowej, a przez to do zmniejszenia przepływu w naczyniach siatkówki.⁴⁹ Obserwowany jest także tzw. *remodeling* tkanki łącznej tarczy nerwu wzrokowego, co zwiększa jego podatność na ciśnienie wewnątrzgałkowe.⁵⁰⁻⁵¹

Retinopatia cukrzycowa jest jedną z częstszych przyczyn występowania jaskry wtórnej neowaskularnej.⁵² Jaskra neowaskularna jest późnym powikłaniem retinopatii cukrzycowej. Występuje w stadium zaawansowanej cukrzycowej chorobie oczu.

5.2.5. Badanie poczucia kontrastu

Podczas rutynowego badania ostrości wzroku oceniane są optotypy o przybliżonym kontraście 100%. W codziennym życiu niezbędna jest percepcja bodźców wzrokowych o niższej kontrastowości.

Badanie poczucia kontrastu wykonuje się z użyciem tablicy Peli-Robson. Tablica składa się z 48 optotypów o jednakowej wielkości i różnym wysyceniu barwy – od czarnej do jasnoszarej – na białym tle. Dokładniejsza ocena w warunkach mezopowych i skotopowych jest możliwa przy użyciu testera wzroku *Functional Vision Analyzer*TM.

W cukrzycowym obrzęku plamki obserwuje się korelację pomiędzy nasileniem obrzęku siatkówki, a obniżeniem wrażliwości na kontrast.⁵³ Panfotokoagulacja wpływa na obniżenie poczucia kontrastu, natomiast doszkliskowe podanie bevacizumabu temu zapobiega.⁵⁴ Preti i wsp. u pacjentów po zakrzepie żyły środkowej siatkówki oraz gałęzi żyły środkowej siatkówki stwierdzili zwiększenie poczucia kontrastu oraz zmniejszenie obrzęku plamki po podaniu bevacizumabu.^{55,56}

5.2.6. Badanie poczucia barw

U pacjentów z cukrzycą mogą występować zaburzenia widzenia barw, zazwyczaj w pierwszej kolejności barwy niebieskiej. Objawy te mogą poprzedzać inne objawy retinopatii cukrzycowej. Najbardziej precyzyjnym testem służącym do określenia zaburzeń widzenia barwnego jest test *Fansworth-Munsell 100-hue*.

5.2.7. Badanie pola widzenia

Przy połowicznych ubytkach pola widzenia wystarczające bywa badanie konfrontacyjne. W przypadku obecności mniejszych ubytków wskazane jest wykonanie perymetrii kinetycznej Goldmanna lub automatycznej perymetrii statycznej.

5.2.8. Badanie ruchomości gałek ocznych

Konsekwencją neuropatii ruchowej w cukrzycy może być porażenie nerwów czaszkowych unerwiających mięśnie okoruchowe (nerw okoruchowy, boczny lub odwodzący). Typowym objawem jest wystąpienie dwojenia o nagłym przebiegu.

5.2.9. Badanie oftalmoskopowe

Najczęściej stosowana jest oftalmoskopia bezpośrednia przy użyciu wziernika okulistycznego. Badanie to może być łatwo wykonane przez lekarzy wszystkich specjalności. Jest ono szybkim testem umożliwiającym ocenę tarczy nerwu wzrokowego i naczyń krwionośnych siatkówki. Uzyskujemy obraz prosty i powiększony. Niedogodnością tej metody jest małe pole obserwacji oraz dwuwymiarowość obrazu. Oftalmoskopią oceniamy stadium zaawansowania retinopatii cukrzycowej zgodnie z Tabelą 1. Przed badaniem ważne jest rozszerzenie źrenicy 10% fenylefryną oraz 1% tropicamidem. Rzadziej stosowana jest oftalmoskopia pośrednia. Wykonuje się ją przy pomocy wziernika obuocznego (tzw. wziernika Fisona) oraz specjalnego układu soczewek o mocy 14-30 D.

5.2.10. Badanie w lampie szczelinowej

W cukrzycy istotna jest ocena biomikroskopowa struktur przedniego odcinka oka. Należy zwrócić uwagę na tęczęwkę, która może mieć cechy rubeozy. Zmętnienie soczewki, czyli zaćma, jest częstsza u diabetyków niż w populacji osób zdrowych w tym samym wieku. Ze względu na możliwość wystąpienia keratopatii cukrzycowej ważna jest ocena rogówki i filmu łzowego.

Obniżone pH filmu łzowego w cukrzycy może sprzyjać rozwojowi zakażeń w obrębie spojówki oraz powiek.⁵⁷ W efekcie może dochodzić do zapalenia spojówek, zapalenia brzegów powiek, a także gradówek. W wyniku uszkodzenia bariery krew-siatkówka może dojść do zapalenia błony naczyniowej oka. Co więcej, w kwaśnym środowisku filmu łzowego działanie niektórych antybiotyków może być obniżone.

W lampie szczelinowej możliwa jest ocena kąta przesączania (gonioskopia) oraz siatkówki (oftalmoskopia pośrednia). Stosuje się przy tym soczewki bezkontaktowe o mocy 60-90 D, które umożliwiają uzyskanie obrazu powiększonego i odwróconego. Rzadziej stosowane są soczewki nagałkowe tj. trójlustro Goldmanna lub czwórlustro. Ocena gonioskopowa jest istotna u pacjentów z jaskrą, gdyż w postaci wtórnej neowaskularnej obserwuje się proliferacje naczyniowe w kącie przesączania.

Zastosowanie filtra bezczerwienego umożliwia dobrą ocenę wybroczyn śródsiatkówkowych, śródsiatkówkowych nieprawidłowości naczyniowych (IRMA) oraz naczyń proliferacyjnych. Ponadto wskazane jest jego użycie u pacjentów z nadwrażliwością na światło.

Obecnie oftalmoskopia pośrednia w lampie szczelinowej z użyciem soczewek bezkontaktowych staje się coraz popularniejsza, wypierając metodę

bezpośrednią. Umożliwia ona szybką i precyzyjną ocenę stopnia zaawansowania retinopatii cukrzycowej.

5.2.11. Badanie czucia rogówkowego

Prawidłowe unerwienie struktur powierzchni oka jest kluczowym mechanizmem warunkującym przezroczystość rogówki oraz zapewniającym prawidłowe widzenie. Badanie czucia rogówkowego, określające wrażliwość na bodźce dotykowe, pozwala pośrednio wnioskować o stanie unerwienia rogówki.⁵⁸ W przebiegu neuropatii cukrzycowej dochodzi do obniżenia czucia rogówkowego.

Estezjometria jakościowa wykonywana jest przy pomocy kłaczka waty. Przed badaniem nie powinno się podawać środków znieczulających. Zaleca się ustawienie badającego z boku pacjenta oraz dotknięcie powierzchni rogówki w centrum oraz w czterech kwadrantach obwodowych. Ocenia się wystąpienie objawu mrugania. Na jego podstawie czucie rogówkowe określa się jako prawidłowe, obniżone lub zniesione.

Estezjometria ilościowa umożliwia precyzyjniejsze określenie czucia. Wykonuje się ją najczęściej przy pomocy ręcznego estezjometru Cochet-Bonnetta. Jest to urządzenie z wysuwalną cienką monofilamentową nicią nylonową. Ma ona długość 6 cm. Może być wysunięta na dowolną długość od 6 cm do 5 mm. Poprzez skracanie nici zmniejszamy wartość zadanego ciśnienia od 11 mm/g do 200 mm/g. Badanie wykonywane jest centralnie oraz obwodowo w czterech kwadrantach rogówki. Możliwe jest również wykonanie estezjometrii ilościowej poprzez uderzenie strumieniem powietrza (technika *air-puff*), wykonując stymulację chemiczną przy użyciu kapsaicyny, bądź bodźcem termicznym (przy użyciu frakcyjnego lasera gazowego CO₂).⁵⁹

Badaniami uzupełniającymi przy ocenie czucia rogówkowego mogą być: test fluoresceinowy, analiza filmu łzowego, mikroskopia konfokalna rogówki.

5.3. Badania obrazowe

5.3.1. Fotografia barwna dna oka

Jest to technika umożliwiająca bardzo precyzyjne określenie stopnia zaawansowania oraz progresji retinopatii cukrzycowej. Prosta w wykonaniu, bezbolesna i powtarzalna, umożliwia trwałą dokumentację obrazu chorobowego.

Lokalizacja wysięków twardych i wybroczyn w obrębie bieguna tylnego może być łatwo porównana z fotografiami z poprzednich wizyt. Niedogodnością badania jest ograniczony dostęp do funduskamery, gdyż nie każdy gabinet okulistyczny jest w nią wyposażony.

5.3.2. Badanie FLA

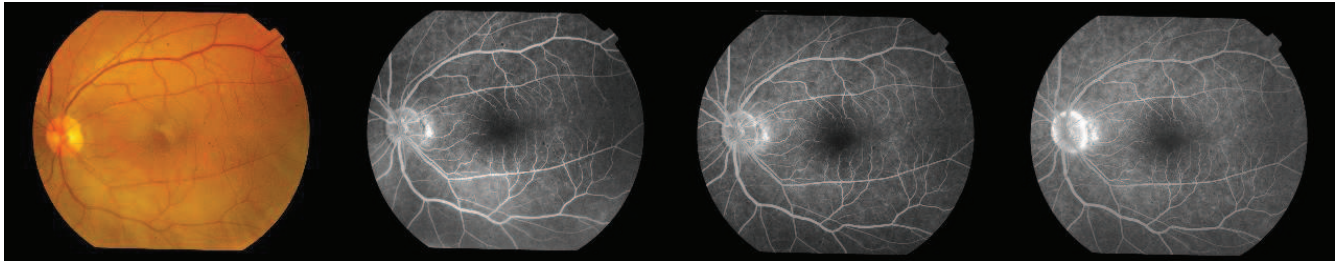
W badaniu angiografii fluoresceinowej (*FLA - fluorescent angiography*) podaje się do żyły odłokciowej 2-5 ml 10% fluoresceiny. Barwnik ten posiada zdolność fluorescencji, a więc emisji światła żółto-zielonego (520-530 nm) po wzbudzeniu światłem niebieskim (465-490 nm).⁶⁰ Fluoresceina pojawia się w naczyniach krążenia naczyniówkowego i siatkówkowego w ciągu 10-20 s. Czas ten określamy jako czas ramię-oko. Po tym czasie wykonuje się zdjęcia dna oka z użyciem filtra niebieskiego. Kolejne fazy dystrybucji barwnika to:⁶¹

- faza I: przedtętnicza, która ze względu na wypełnienie łożyska naczyniówki nazywana jest również fazą naczyniówkową; trwa 0,5-1 s
- faza II: tętnicza, gdy dochodzi do wypełnienia tętnic siatkówki bez naczyń włosowatych; trwa 1-2 sekundy
- faza III: tętniczo-żylna, włosniczkowa, obserwowane jest wypełnienie tętnic siatkówki, naczyń włosowatych, mikrotętniaków i wczesny laminarny przepływ barwnika w żyłach; trwa 2 sekundy,

- faza III: tętniczo-żylna, włosniczkowa, obserwowane jest wypełnienie tętnic siatkówki, naczyń włosowatych, mikrotętniaków i wczesny laminarny przepływ barwnika w żyłach; trwa 2 sekundy,
- faza IV: żylna – wczesna, pośrednia (w czasie której dochodzi do prawie całkowitego wypełnienia żył) oraz późna (polegająca na całkowitym wypełnieniu żył i zmniejszeniu fluorescencji tętnic siatkówki); trwają one po 15-20 sekund,
- faza V: recyrkulacji barwnika. Większość fluoresceiny jest usuwana z krwi podczas pierwszego przejścia przez nerki. W fazie recyrkulacji stężenie fluoresceiny w naczyniach oraz nasilenie fluorescencji zmniejsza się. Faza ta rozpoczyna się po około 5 minutach od podania fluoresceiny.
- faza VI: późna, w 10 minut po iniekcji, fluorescencja naczyń siatkówkowych zanika, natomiast w tarczy nerwu wzrokowego, błonie Brucha i twardówce wciąż jest zauważalna.

W retinopatii cukrzycowej angiografia fluoresceinowa ma kluczowe znaczenie w określeniu patologii naczyń siatkówkowych. Pozwala na ustalenie lokalizacji i rozległości obszaru malformacji naczyniowych, a także dokładną ocenę obrzęku plamki. Możliwe jest też dokładne zaplanowanie obszaru laseroterapii.

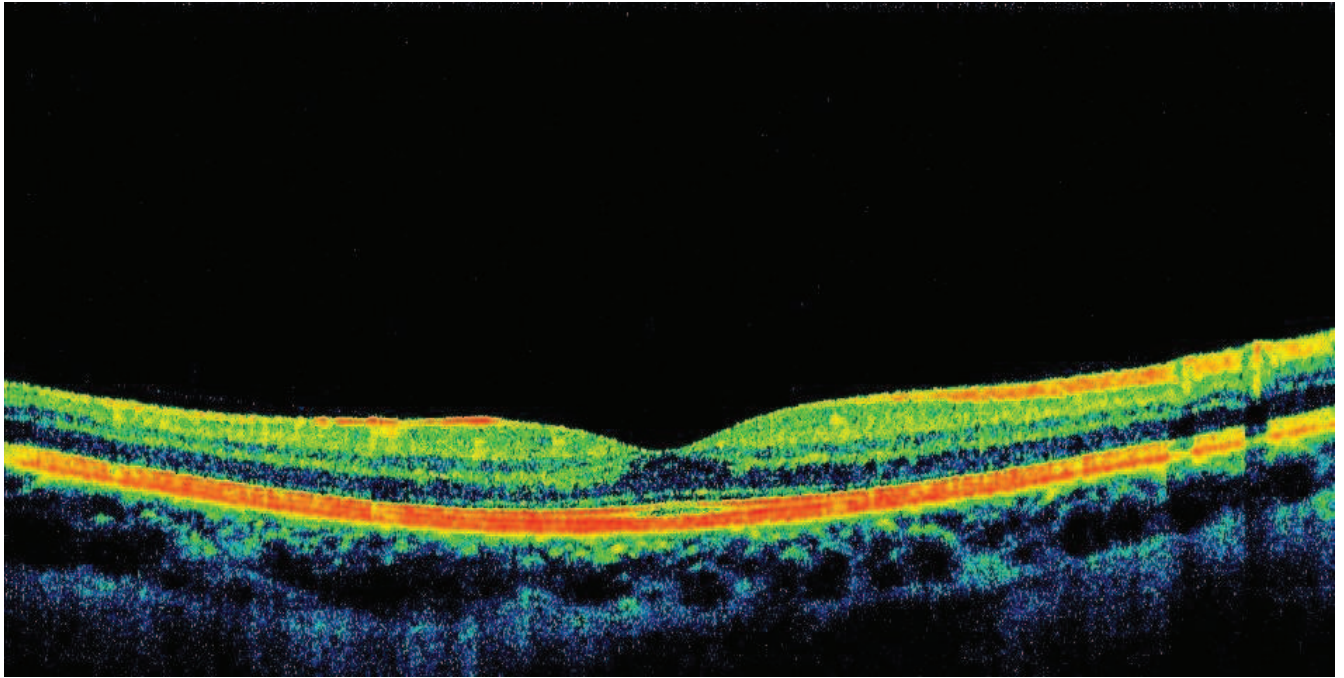
Badanie FLA ze względu na swoją inwazyjność ma liczne przeciwwskazania. Należą do nich nadwrażliwość na fluoresceinę, niewydolność nerek, niewydolność krążenia. Innym bezwzględnym przeciwwskazaniem jest ciąża, gdyż fluoresceina przechodzi przez łożysko. Pacjent powinien być poinformowany o skutkach ubocznych tego badania. Najczęstszym z nich jest przejściowe żółte zabarwienie skóry i moczu (eliminacja kontrastu przez nerki). Część pacjentów (2-4%) odczuwa mdłości ok. 30-60 sekund po podaniu kontrastu. Poważniejsze objawy obejmują pokrzywkę, skurcz oskrzeli i obrzęk krtani. Wstrząs anafilaktyczny, zatrzymanie akcji serca czy oddechu zdarzają się niezmiernie rzadko.^{60,61} Z powodu coraz większego rozpowszechnienia OCT angiografia fluoresceinowa wykonywana jest coraz rzadziej.



Rycina 2. Prawidłowy obraz dna ocznego w badaniu angiografii fluoresceinowej

5.3.3. Badanie OCT

Optyczna koherentna tomografia (*OCT - optical coherence tomography*) jest badaniem wykorzystującym czas i intensywność odbicia fal optycznych z zastosowaniem techniki interferometrii. Technika ta obrazuje jedynie powierzchniowe struktury, ponieważ światło przy przejściu przez tkanki ulega rozproszeniu. Głębokość 1-2 mm jest wystarczająca, aby uzyskać doskonałej jakości obrazy siatkówki oraz przedniego odcinka oka. OCT pozwala na badanie morfologii tkanek z dużo wyższą rozdzielczością niż w przypadku innych sposobów obrazowania. Dotyczy to zwłaszcza metody spektralnej (*SOCT - spectral optical coherence tomography*). Obrazy uzyskane w tym badaniu mogą być przedstawione jako przekroje lub mapy topograficzne. Przekroje przypominają obraz USG w prezentacji B, a punktom o różnej refleksyjności przyporządkowano różne kolory. Mapy topograficzne umożliwiają określenie uśrednionej oceny grubości siatkówki. W retinopatii cukrzycowej OCT ma zastosowanie w ocenie obrzęku plamki.



Rycina 3. Prawidłowy obraz badania OCT

5.3.4. Badanie USG

Badanie ultrasonograficzne jest sposobem wizualizacji gałki ocznej i przestrzeni pozagałkowej z użyciem sondy o wysokiej częstotliwości - 10 MHz. Szczególnie przydatne staje się przy nieprzeziernych ośrodkach optycznych, a zwłaszcza przy określeniu gęstości, rozległości wylewów krwi do komory ciała szklistego, obecności trakcji witreoretinalnych, proliferacji naczyniowych i błon włóknisto-naczyniowych lub trakcyjnego odwarstwienia siatkówki. Ostatnio również coraz częściej zwraca się uwagę na zmiany hemodynamiczne w retinopatii cukrzycowej. W badaniu dopplerowskim tętnicy ocznej pacjentów z retinopatią cukrzycową stwierdza się przyśpieszenie szczytowego przepływu skurczowego (PSV - peak systolic velocity) oraz przepływu późnorozkurczowego (EDV - end diastolic velocity) tętnicy ocznej oraz obniżenie jej współczynnika oporowości (RI - resistance index).⁶²

6. Leczenie retinopatii cukrzycowej

6.1. Kontrola glikemii

Długoterminowe korzyści z właściwej kontroli glikemii zostały ocenione w trzech dużych badaniach: *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) oraz *Stockholm Interventional Study*. Dotyczyły one pacjentów z cukrzycą typu 2. Stwierdzono, że ścisła kontrola glikemii obniża ryzyko wystąpienia retinopatii cukrzycowej o 27%. Terapia jest najbardziej efektywna, jeśli zostanie wdrożona we wczesnych fazach retinopatii cukrzycowej.⁶³ Co więcej, badanie DCCT wykazało, iż wzrost stężenia HbA_{1c} o jeden punkt procentowy powoduje ponad 2,5-krotne podwyższenie ryzyka progresji retinopatii cukrzycowej na przestrzeni 4 lat.³²

W badaniu UKPDS określono częstość występowania powikłań mikronaczyniowych u pacjentów ze ścisłą kontrolą glikemii, w porównaniu z terapią konwencjonalną. W trakcie 6-letniej obserwacji grupa osób ze ścisłą kontrolą miała wyraźnie niższe ryzyko dwustopniowej progresji retinopatii cukrzycowej.⁶⁴

6.2. Leczenie farmakologiczne

Leczenie retinopatii cukrzycowej to kolejne wyzwanie współczesnej medycyny i farmakologii. Kluczową rolę w procesie neowaskularyzacji w przebiegu retinopatii cukrzycowej wydaje się odgrywać naczyniopochodny śródbłonkowy czynnik wzrostu (*VEGF - vascular endothelial growth factor*). Wykazano wyraźną zależność pomiędzy stopniem zaawansowania procesu angiogenezy i uszkodzeniem bariery krew-siatkówka, a wewnątrzgałkowym stężeniem VEGF.⁶⁵

Ranibizumab (*Lucentis, Genentech*) jest fragmentem ramienia (Fab) rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 skierowanego przeciwko śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń. Wiąże on wszystkie izoformy czynnika VEGF, posiadając możliwość jednoczasowego wiązania jedynie jednej cząsteczki czynnika. Ze względu na niższą masę cząsteczkową ma krótszy czas półtrwania (9 dni), niż bevacizumab (17-21 dni).^{66,67}

Bevacizumab (*Avastin, Genentech*) to rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1, skierowane przeciwko śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń VEGF-A. Bevacizumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka.⁶⁸ Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF powoduje zatrzymanie tworzenia nowych naczyń oraz regresję patologicznego unaczynienia.

Według aktualnych wytycznych ICO terapia preparatami anty-VEGF jest leczeniem z wyboru w ogniskowym i rozlanym cukrzycowym obrzęku plamki.⁴³

Podejmuje się także próby leczenia retinopatii glikokortykosteroidami stosowanymi w postaci terapii systemowej, w iniekcjach okołogałkowych i podspojówkowych, a także bezpośrednio do komory ciała szklanego. W leczeniu wykorzystywane są właściwości glikokortykosteroidów polegające na hamowaniu tworzenia nowych naczyń oraz zwiększenia szczelności naczyń siatkówki. W praktyce klinicznej stosowany jest triamcynolon. Podanie leku bezpośrednio do komory ciała szklanego umożliwia osiągnięcie wysokiego stężenie wewnątrzgałkowego przy minimalnej toksyczności ogólnej. Triamcinolon nie tylko zmniejsza lokalne stężenie VEGF, ale także poprzez oddziaływanie na metabolizm macierzy pozakomórkowej i komórek nabłonka barwnikowego siatkówki, przyczynia się do wzrostu szczelności bariery krew-

siatkówka. Iniekcje doszkliskowe mogą wpłynąć na zmniejszenie przewlekłego obrzęku siatkówki, a zwłaszcza postaci niereagujących na konwencjonalną terapię.⁶⁹

6.3. Laseroterapia siatkówki

Fotokoagulacja siatkówki została wykonana po raz pierwszy przez Meyera-Schwickeratha w latach 60-tych XX wieku. Za pomocą łuku ksenonowego próbowano bezpośrednio niszczyć nowe naczynia (NVD/NVE). Tworzyły się duże ogniska powodujące destrukcję wszystkich warstw siatkówki na znacznym obszarze.⁷⁰ Dziś laseroterapia naczyń ma już jedynie znaczenie historyczne.

Obecnie celem fotokoagulacji siatkówki jest regresja obrzęku siatkówki oraz zahamowanie procesu tworzenia nowych naczyń. W bliźnie powstałej po fotokoagulacji fotoreceptory są zastępowane komórkami glejowymi, które zawierają niewiele mitochondriów i mają niskie zużycie tlenu. Dochodzi do ogniskowego zmniejszonego zapotrzebowania tlenowego, a w konsekwencji do lepszego utlenowania wewnętrznych warstw siatkówki. Prowadzi to do zmniejszenia wytwarzania czynników wazoproliferacyjnych.⁷¹

Obecnie najczęściej stosowanym laserem jest laser Nd-YAG (skrót od *Neodymium-doped yttrium aluminium garnet*) o zdwojonej częstotliwości, emitujący falę o długości 532 nm. Ta długość fali jest dobrze absorbowana przez melaninę oraz hemoglobinę. Stosuje się również laser kryptonowy, emitujący światło czerwone o długości fali 647 nm. Łatwiej penetruje on przez nieprzeziernie ośrodki optyczne, np. w przypadku zaćmy lub wylewu krwi do komory ciała szklonego. Laser diodowy emituje fale o długości 810 nm z zakresu podczerwieni i jest niewidoczny dla pacjenta. Zmniejsza przez to liczbę mimowolnych ruchów gałką oczną. Taka długość fali jest silnie absorbowana przez naczyniówkę i może prowadzić do jej uszkodzenia. Coraz rzadziej stosuje się laser argonowy o długości fali 488 nm.⁷²

Panfotokoagulacja laserowa polega na wykonaniu 800-1600 impaktów o średnicy 500 µm lub 500-1000 impaktów o średnicy 1000 µm o czasie trwania 0,1 sekundy. Podczas 2-4 sesji koaguluje się siatkówkę poza obszarem tarczowo-plamkowym oraz arkadami naczyniowymi.

W badaniu *Diabetic Retinopathy Study* określono wskazania do wykonania laseroterapii. Zależy to od obecności następujących czynników wysokiego ryzyka pogorszenia ostrości wzroku:⁷³

- NVD większe lub równe od $\frac{1}{4}$ do $\frac{1}{3}$ powierzchni tarczy nerwu wzrokowego
- obecność krwotoku przedsiatkówkowego lub do ciała szklanego z towarzyszącą neowaskularyzacją
- NVE zajmujące więcej niż $\frac{1}{2}$ powierzchni tarczy z wylewem przedsiatkówkowym lub do komory ciała szklanego

W tych przypadkach ryzyko poważnej utraty wzroku było określone jako 26% na przestrzeni 2 lat, w porównaniu z wskaźnikiem wysokości 7% dla retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej. Zastosowanie laseroterapii zmniejszyło 2-letnie ryzyko poważnej utraty wzroku o 50% lub więcej. Efektem ubocznym terapii jest zawężenie pola widzenia, które spotyka się w 10% oczu leczonych laserem argonowym.⁷³ Może również dojść do pogorszenia ostrości wzroku po leczeniu.

U pacjentów z retinopatią cukrzycową nieproliferacyjną lub retinopatią cukrzycową profileracyjną, bez czynników wysokiego ryzyka, nie wykazano wpływu laseroterapii na ostrość wzroku. Ryzyko znacznej utraty ostrości wzroku wynosi odpowiednio:⁷³

- u pacjentów z retinopatią nieproliferacyjną:
 - w 2 lata: 3,2% dla oczu nieleczonych, 2,8% dla oczu po laseroterapii
 - w 4 lata: 12,8% dla oczu nieleczonych, 4,3% dla oczu po laseroterapii

- u pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną bez czynników wysokiego ryzyka:
w 2 lata: 7,0% dla oczu nieleczonych, 3,2% dla oczu po laseroterapii
w 4 lata: 20,9% dla oczu nieleczonych, 7,4% dla oczu po laseroterapii

Kolejnym wskazaniem do laseroterapii siatkówki jest obecność klinicznie znamienego obrzęku płamki. Zalecane jest wykonanie laseroterapii ogniskowej mikroaneuryzmatów z zastosowaniem impaktów o średnicy 50-100 μm i czasie trwania 0,05-0,1 sekundy, w obszarze 500-3000 μm od centrum dołeczka, uzyskując zbielenie siatkówki lub zmianę koloru dużych mikrotętniaków. W przypadku rozlanego przecieku zaleca się laseroterapię zogniskowaną na nabłonku barwnikowym siatkówki w obszarze do 2 średnic tarczy nerwu wzrokowego od centrum dołeczka z użyciem impaktów o średnicy 50-200 μm i dużym odstępem pomiędzy impaktami. Celem leczenia jest redukcja ryzyka utraty ostrości wzroku średniego stopnia. W przypadku natychmiastowej laseroterapii ryzyko takie zostało obniżone o 50% dla 3 letniego okresu obserwacji (12% w grupie osób leczonych, 24% w grupie nieleczonej).⁷⁴

6.4. Krioterapia

Krioterapia jest alternatywą terapeutyczną dla panfotokoagulacji u pacjentów, u których ze względu na brak przezierności ośrodków optycznych nie ma możliwości wykonania laseroterapii. Należy ją rozważyć przy zaawansowanej zaćmie, zmętnieniach rogówki lub wylewie krwi do komory ciała szklistego. Zabieg wykonuje się przezspojówkowo przez przyłożenie do gałki ocznej na kilka sekund sondy o temperaturze $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Benedett i wsp. zaobserwowali redukcję neowaskularyzacji 6 miesięcy po krioterapii u 52% pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną. Wśród pacjentów z wylewem krwi do komory ciała szklistego po krioterapii u 50% z nich doszło do zmniejszenia wylewu w przeciągu 6 miesięcy, w 33% leczenie

pozostało bez wpływu na jego nasilenie. Poprawę ostrości wzroku obserwowano u 44% osób w półrocznym okresie obserwacji, u 23% pacjentów ostrość wzroku pozostała bez zmian. Powikłaniami zabiegu było odwarstwienie siatkówki (4% przypadków) oraz ponowny wylew do komory ciała szklanego (17%).⁷⁵

Wskazaniem do krioterapii jest również jaskra wtórna neowaskularna w przebiegu retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej. Przespojówkowa krioablacja ciała rzęskowego obniża wytwarzanie cieczy wodnistej w jaskrze wtórnej neowaskularnej, prowadząc do normalizacji ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Obecnie ze względu na coraz powszechniejszy dostęp do witrektomii oraz do operacji zaćmy zabieg krioterapii stracił na znaczeniu.

6.5. Pars plana witrektomia

Najczęstszymi wskazaniami do witrektomii w retinopatii cukrzycowej są:

- wylew krwi do komory ciała szklanego lub przedsiatkówkowy
- trakcyjne odwarstwienie siatkówki
- błony nasiatkówkowe

Pars plana witrektomia (PPV) polega na usunięciu ciała szklanego. W trakcie zabiegu wykonywane są 3 liniowe cięcia twardówkowe (tzw. porty), przez które wprowadza się narzędzia chirurgiczne i substancje niezbędne podczas wykonywania zabiegu. Są to:

- port dla noża mikrochirurgicznego, tzw. witrektomu. Najczęściej wykorzystywany jest witrektom pneumatyczny, znacznie rzadziej stosowany jest witrektom elektryczny
- port dla światłowodu, oświetlającego wnętrze gałki ocznej. Obraz z mikroskopu operacyjnego uzyskany jest z użyciem szerokokątnego systemu obrazowania

(BIOM - *biocular indirect ophthalmomicroscopy*) z narzędziem do odwracania obrazu (*SDI - stereoscopic diagonal inverter*)

- port dla infuzji, wyrównującej ciśnienie wewnątrz gałki ocznej podczas usuwania ciała szklanego

Porty wykonuje się w technice bezszwowej (23 Gauge, 25 Gauge, 27 Gauge) lub z koniecznością założenia wchłaniających szwów twardówkowych oraz spojówkowych (20 Gauge). W technikach bezszwowych wykorzystuje się specjalne trokary uszczelniające porty twardówkowe, które umożliwiają wielokrotne wprowadzanie narzędzi chirurgicznych bez dodatkowej traumatyzacji tkanek. Zalety i wady technik operacyjnych witrektomii zostały zebrane w Tabeli 2.

Witrektomia najczęściej wykonywana jest w znieczuleniu pozagałkowym, niekiedy również w znieczuleniu ogólnym.

W trakcie operacji możliwe jest wypełnienie komory ciała szklanego olejem silikonowym lub gazem perfluorokarbonowym.

Tabela 2. Zalety i wady technik operacyjnych witrektomii. ⁷⁶

Wielkość narzędzi	Specyfikacja	Zalety i wady
20 Gauge	nacięcie 880-910 μm , wymagające szycia	+ nie występuje hipotonia pooperacyjna + znane ryzyko pooperacyjnego odwarstwienia siatkówki + niskie ryzyko zapalenia wnętrza gałki ocznej - wymaga użycia szwów - dłuższa rehabilitacja wzrokowa - zwiększone ryzyko odczynu zapalnego - wysokie ryzyko wytworzenia otworu w siatkówce

23 Gauge	nacięcie niekiedy szycia	590-630 μm , wymagające	<ul style="list-style-type: none"> + technika bezszwowa + zmniejszone ryzyko odczynu zapalnego + średniej wielkości ryzyko wytworzenia otworu w siatkówce - nieznaną częstość występowania pooperacyjnej hipotonii, odwarstwienia siatkówki i zapalenia wnętrza gałki ocznej - brak możliwości wykonania lensektomii
25 Gauge	nacięcie samo adaptujące się	490-500 μm	<ul style="list-style-type: none"> + technika bezszwowa + zmniejszone ryzyko odczynu zapalnego + szybsza rekonwalescencja + zmniejszone ryzyko wytworzenia jatrogenego otworu w siatkówce - zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej - zwiększone ryzyko pooperacyjnego odwarstwienia siatkówki - trudne usunięcie podstawy ciała szklanego - brak możliwości wykonania lensektomii oraz podania oleju silikonowego
27 Gauge	nacięcie samo adoptujące się	400-420 μm	<ul style="list-style-type: none"> + technika bezszwowa + jeszcze mniejsze ryzyko odczynu zapalnego i szybsza rekonwalescencja wzrokowa + zmniejszone ryzyko wytworzenia jatrogenego otworu w siatkówce - zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej - zwiększone ryzyko pooperacyjnego odwarstwienia siatkówki - trudne usunięcie podstawy ciała szklanego - brak możliwości wykonania lensektomii oraz podania oleju silikonowego

Technika 20G zalecana jest w przypadku skomplikowanych odwarstwień siatkówki, odwarstwienia trakcyjnego, zwichnięcia soczewki własnej lub sztucznej do komory ciała szklanego oraz ciężkich stanów pourazowych. Istotna

jest tutaj możliwość zastosowania narzędzi z każdego zakresu wielkości bez konieczności poszerzania cięcia. Technika 23G, dzięki rozwojowi narzędzi, umożliwia wykonanie coraz szerszego spektrum zabiegów witreoretinalnych. Witrektomia 25G i 27G wskazana jest głównie w chorobach plamki (otwór w plamce, błona przedsiatkówkowa) oraz wybranych zmętnieniach ciała szklanego. Wraz z wprowadzaniem coraz to mniejszych narzędzi, natrafia się na następujące trudności: ⁷⁷

- obniżony przepływ - zgodnie z prawem Hagen-Poiseuille'a strumień objętości przepływu (Φ_V), czyli pochodna objętości (dV) względem czasu (dt), jest iloczynem przepływu pomiędzy średnią prędkością przepływu (V_s), a kwadratem wewnętrznego promienia przewodu (r^2)

$$\Phi_V = \frac{dV}{dt} = v_s \pi r^2 = \frac{\pi r^4}{8\eta} \left(-\frac{dp}{dz} \right) = \frac{\pi r^4}{8\eta} \frac{\Delta p}{l},$$

Zatem zmniejszenie zewnętrznej średnicy narzędzi o 20% będzie skutkowało zmniejszeniem wewnętrznej średnicy o 26% i obniżeniem strumienia objętości nawet o 70%. Strumień przepływu jest odwrotnie proporcjonalny do długości i do współczynnika lepkości dynamicznej cieczy (η). Z tego względu przy mniejszych średnicach narzędzi podaż oleju silikonowego jest utrudniona. Gradient ciśnienia wzdłuż osi przewodu (dp/dz), jest to różnica ciśnień (Δp) na obu końcach przewodu (l - długość przewodu). Kolejnymi ograniczeniami związanymi z mniejszą średnicą narzędzi są:

- zmniejszone oświetlenie - mniejsza średnica światłowodu powoduje zmniejszenie iluminacji wnętrza gałki ocznej
- zwiększona elastyczność instrumentów operacyjnych - może dojść do ich odkształcania, a nawet złamania
- ograniczona dostępność narzędzi operacyjnych - nie wszystkie narzędzia w mniejszych średnicach są dostępne. Dla operacji trudnych, takich jak fakofragmentacja, wciąż zastosowanie ma technika 20G.

7. Zastosowanie bevacizumabu w okulistyce

Bevacizumab znajduje się na liście leków *List of Essential Medicines* Światowej Organizacji Zdrowia.⁷⁸ Został on zaakceptowany przez amerykańską FDA (*U.S. Food and Drug Administration - Urząd ds. Żywności i Leków*) do stosowania dożylnego w leczeniu chorób nowotworowych. Pierwszą rejestrację otrzymał w 2004 roku, jako uzupełnienie chemioterapii przerzutowego raka jelita grubego. W kolejnych latach dopuszczono jego użycie w niedrobnokomórkowym raku płuc, pewnych typach raka nerek, jajników, a także w glioblastoma multifome.⁷⁹ Zatwierdzono także jego stosowanie w raku piersi; zgodę wycofano w związku z brakiem jego skuteczności w kolejnych badaniach. Obecnie trwają prace kliniczne nad jego zastosowaniem w połączeniu z chemioterapią w raku trzustki, a także mięśniakach u dzieci, takich jak leiomyosarcoma. Aktualnie podejmowane są próby stosowania bevacizumabu w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi. Są one skuteczne i nie upośledzają jakości życia chorych na raka.⁸⁰

Bevacizumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna.⁶⁸ Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF powoduje zatrzymanie tworzenia nowych naczyń oraz regresję patologicznego unaczynienia.

W okulistyce bevacizumab od około 10 lat znajduje zastosowanie jako lek *off-label* w leczeniu postaci wysiękowej AMD (*Age-related Macular Degeneration - zwyrodnienie plamki związane z wiekiem*). Lekiem zarejestrowanym do podawania doszklistkowego w tej chorobie jest ranibizumab. Skuteczność leczenia pacjentów z postacią wysiękową AMD oceniono w badaniu CATT (*Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials*). W okresie 24 miesięcy nie stwierdzono różnicy w efektach leczenia bevacizumabem i ranibizumabem.⁸¹ Wskazano również, iż ciągle podawanie

leków w miesięcznych odstępach czasu powoduje większą poprawę ostrości wzroku w porównaniu do dawkowania “na żądanie”. Jako korzyść ze stosowania bevacizumabu podaje się większą efektywność ekonomiczną takiego leczenia.⁸²

Bevacizumab stosuje się w cukrzycowym obrzęku plamki. Metaanaliza Virgili i wsp. wykazała, iż terapia bevacizumabem daje większą poprawę ostrości wzroku w porównaniu z laseroterapią siatkówki typu *grid*.⁸³ Pacjenci leczeni bevacizumabem po roku leczenia mieli ostrość wzroku o 1,6 rzędu lepszą niż chorzy po laseroterapii. Nie stwierdzono przy tym istotnych działań niepożądanych terapii anti-VEGF. Według aktualnych wytycznych *ICO* terapia preparatami anti-VEGF jest leczeniem z wyboru w ogniskowym oraz rozlanym cukrzycowym obrzęku plamki.⁴³

W wielu badaniach podkreśla się również skuteczność bevacizumabu w leczeniu obrzęku plamki towarzyszącemu zakrzepowi żyły środkowej siatkówki. Hirose i wsp. stwierdzili, iż podanie bevacizumabu do komory ciała szklonego powoduje poprawę ostrości wzroku oraz zmniejszenie grubości siatkówki.⁸⁴ Przy stosowaniu leku “według potrzeby” obserwowano całkowite ustąpienie obrzęku plamki u 33% chorych w okresie 24 miesięcy od zakrzepu gałązki żyły środkowej siatkówki.⁸⁵

Bevacizumab w iniekcjach doszkliskowych stosuje się także przed operacją trabekulektomii w jaskrze wtórnej neowaskularnej,⁸⁶ w leczeniu neowaskularyzacji towarzyszącej retinopatii wcześniaczej w stadium 3+ w strefie I,⁸⁷ naczynek zarodkowych siatkówki⁸⁸ oraz melanocytoza.⁸⁹

Podjęte próby podawania bevacizumabu do worka spojówkowego w neowaskularyzacji rogówki,⁹⁰ a także w zapobieganiu odrzutu w przeszczepach rogówki wysokiego ryzyka.⁹¹ W badaniach na modelach zwierzęcych obserwowano niską penetrację bevacizumabu do rogówki, tęczówki, ciała

rzęskowego, siatkówki i naczyńówki po podawaniu kroplowym.⁹³⁻⁹⁴ Przy podaniu 1,25 mg/0,05 ml sześć razy dziennie do worka spojówkowego przez 7 dni obserwowano śladowe stężenie leku w odcinku przednim oka.⁹³ Natomiast przy iniekcji pod spojówkę obserwuje się penetrację do bieguna przedniego oraz tylnego gałki ocznej. Osiągane stężenia są przy tym niższe niż przy podaniu doszklistkowym. Podobne obserwacje potwierdzono na małych grupach pacjentów, u których pobrano ciecz wodnistą podczas operacji zaćmy lub ciało szkliste podczas witrektomii.⁹⁵

Tak szerokie zastosowanie leku w okulistyce, a także wpływ na regresję patologicznego unaczynienia, daje nadzieję na uzyskanie poprawy wyników witrektomii u pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną.

III. Założenia i cele pracy

Operacji witrektomii wykonywanej u pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną towarzyszą liczne powikłania. Dużym problemem są na przykład śródoperacyjne krwawienia pojawiające się w trakcie usuwania błon włóknistocnaczyniowych.

W niniejszej pracy u chorych na cukrzycę typu 1 lub 2 z proliferacyjną retinopatią cukrzycową postanowiono ocenić antyangiogenne działanie leku anty-VEGF – bevacizumabu – podawanego doszklistkowo przed operacją. Następnie sprawdzono, jak takie postępowanie wpływa na przebieg i efekty operacji witrektomii.

Określono następujące cele pracy:

1. Ocena przebiegu witrektomii poprzedzonej doszklistkowym podaniem bevacizumabu i porównanie z operacją bez zastosowania leku.
2. Ocena powikłań pooperacyjnych występujących w oczach, w których zastosowano bevacizumab i oczach, bez podania tego leku.
3. Ocena pooperacyjnych efektów funkcjonalnych uzyskanych w oczach pacjentów po podaniu doszklistkowym bevacizumabu, z wynikami witrektomii bez zastosowania leku.

IV. Materiał i metoda

Materiał

W prospektywnym, randomizowanym badaniu wzięło udział 29 pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną (10 kobiet, 19 mężczyzn, średni wiek 57 ± 13 lat, czas trwania cukrzycy $20,0 \pm 6,1$ lat, 39 oczu). Oczy pacjentów były przyporządkowane do jednej z dwóch grup: badanej (21 oczu) oraz kontrolnej (18 oczu). W związku z faktem, iż kryteria włączenia do badania były wąskie, a sam zabieg witrektomii jest procedurą drogą i wysokospecjalistyczną, istniała możliwość, aby jedno oko pacjenta było w grupie badanej, a drugie w grupie kontrolnej (5 osób), a także aby pacjent miał operowane jedno i drugie oko w ramach tej samej grupy (5 osób). W takiej sytuacji okres pomiędzy leczeniem jednego, a drugiego oka wynosił przynajmniej 12 miesięcy.

Cukrzyca zdiagnozowana była według kryteriów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.⁹⁶ Są one zgodne z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego.¹

Kryteria włączenia do badania:

1. Cukrzyca typu 1 lub 2
2. Wiek powyżej 18 lat.
3. Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna potwierdzona angiograficznie.
4. Obecność trakcji szkliskowo-siatkówkowych i obrzęku plamki.
5. Przezroczyste ośrodki optyczne lub początkowe zmętnienie soczewki własnej, umożliwiające wykonanie witrektomii

Kryteria wyłączenia z badania:

1. Retinopatia cukrzycowa powikłana trakcyjnym odwarstwieniem siatkówki.
2. Ostrość wzroku większa niż 4,0 wg ETDRS.
3. Cięża lub laktacja.

4. Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających dalsze stosowanie leku lub objawów nadwrażliwości na substancję czynną / substancje pomocnicze.
5. Czynne zakażenie w obrębie powiek lub gałki ocznej, odwijanie powiek.
6. Jaskra wtórna neowaskularna.
7. Uczulenie na fluoresceinę.
8. Wylew krwi do komory ciała szklonego uniemożliwiający wykonanie angiografii fluoresceinowej.
9. Obecność stref awaskularnych w badaniu angiografii fluoresceinowej.
10. Stan po urazach lub zabiegach operacyjnych w zakresie bieguna tylnego gałki ocznej.

Uzyskano zgodę komisji bioetycznej przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym na badanie (NKEBN-219/2008). Operacje wykonane badane były w Klinice Chorób Oczu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2008-2012. Pacjenci podpisali świadomą zgodę na procedurę medyczną oraz byli poinformowani o stosowaniu leku poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Tabela 3. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej łącznie

		Łącznie (n=29 osób)
Płeć	kobieta	10 (34,5%)
	mężczyzna	19 (65,5%)
Wiek	śr. (SD)	57 (13)
Typ cukrzycy	1	8 (27,6%)
	2	21 (72,4%)
Czas trwania cukrzycy		

	śr. (SD)	20,0 (6,1)
	95%CI	(17,5; 22,5)
	zakres (min-max)	6,0-33,0
	mediana	22,0
Leczenie cukrzycy		
	leki doustne	3 (10,3%)
	insulinoterapia	21 (72,4%)
Dobowa dawka insuliny		
	śr. (SD)	50,8 (37,7)
	95%CI	(34,9;66,7)
	zakres (min-max)	0,0-150,0
	mediana	51,0
W ilu dawkach podawano insulinę		
	śr. (SD)	2,4 (1,3)
	95%CI	(1,8; 3,0)
	zakres (min-max)	0,0-4,0
	mediana	2,0

Tabela 4. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej łącznie pod względem chorób współistniejących.

	Łącznie (n=29 osób)
Nadciśnienie tętnicze	19 (65,5%)
Hipercholesterolemia	11 (39,3%)
Stopa cukrzycowa	1 (3,4%)

Przewlekła choroba nerek	2 (6,9%)
Choroba niedokrwienna serca	5 (17,2%)
Polineuropatia cukrzycowa	1 (3,4%)
Przepuklina rozworu przełykowego	1 (3,4%)
Dna moczanowa	1 (3,4%)
Zespół depresyjny	1 (3,4%)
Stan po zawale mięśnia sercowego	3 (10,3%)
Stan po udarze	1 (3,4%)
Jaskra przewlekła otwartego kąta	1 (3,4%)
Przerost prostaty	1 (3,4%)
Niedoczynność tarczycy	1 (3,4%)
Przewlekła niewydolność żylna kończyn dolnych	1 (3,4%)

Choroby ogólne towarzyszące cukrzycy stwierdzono u 20 osób (68,9 %).

Tabela 5. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej łącznie pod względem przyjmowanych leków.

	Łącznie (n=29 osób)
Statyny	11 (39,3%)
Inhibitory układu R-A-A	
nie	12 (42,9%)
inhibitory konwertazy angiotensyny	10 (35,7%)
inhibitory receptora angiotensynowego	2 (7,1%)
inhibitory konwertazy angiotensyny + receptora angiotensynowego	4 (14,3%)
Beta-bloker	9 (32,1%)
Leki wzmacniające i uszczelniające naczynia krwionośne	7 (25,0%)
Kwas acetylosalicylowy	6 (21,4%)

Metoda

Pełne badanie okulistyczne

U każdego pacjenta zbierano wywiad lekarski obejmujący informacje o czasie trwania cukrzycy, przebytych chorobach oraz stosowanym leczeniu przeciwcukrzycowym. Przeprowadzono pełne badanie okulistyczne. Obejmowało ono ocenę ostrości wzroku przy użyciu tablic ETDRS, badanie w lampie szczelinowej, badanie dna oka, a niekiedy również optyczną koherentną tomografię OCT oraz angiografię fluoresceinową FLA. OCT wykonywano urządzeniem Zeiss Stratus [Rycina 4], natomiast FLA funduskamerą Topcon TRC 50 Ex Retinal Camera [Rycina 5]. W okresie przedoperacyjnym badanie okulistyczne wykonano przed każdym podaniem bevacizumabu, następnie 2 tygodnie po podaniu leku oraz w dzień poprzedzający operację witrektomii PPV.



Rycina 4. OCT Zeiss Stratus



Rycina 5. Funduskamera Topcon TRC 50 Ex

Podanie bevacizumabu do komory ciała szklistego

Pacjentom z grupy badanej podawano 1,25 mg/0,05 ml bevacizumabu do komory ciała szklistego. Bevacizumab dostępny jest w fiolkach 4 ml lub 16 ml o stężeniu 25 mg/ml. Konieczność dzielenia leku wymusza aseptyczne przygotowanie dawek. Lek przygotowany był przez centralną aptekę szpitalną w jałowych ampułkostrzykawkach. Przed i po każdej iniekcji leku pacjenci stosowali krople z 0,3% ofloksacyną do worka spojówkowego 3 razy dziennie przez 3 dni.

Iniekcję wykonywano w warunkach sali operacyjnej - stosowano obłożenie pola operacyjnego, jałową rozwórkę, sterylne rękawic, ubrania i maseczki operacyjnych. Skóra była 10% roztworem jodopowidonu, preparatem zawierającym oktenidynę oraz etanol (Octanisept), a następnie wytarta jałowym gazikiem. Następnie na 60 sekund podawano 5% roztworu jodopowidonu do

worka spojówkowego przed przerwaniem ciągłości ściany gałki ocznej. Iniekcję wykonywano w kwadrancie skroniowym górnym lub w innym sektorze w kolejnej iniekcji. Wkłucie wykonywano w odległości 3,5-4,0 mm od rąbka rogówki w oczach z soczewką własną, 3,0-3,5 mm od rąbka rogówki w oczach pseudofakijnych i afakijnych.

W godzinę po podaniu leku wykonywano pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Kontrolne badanie okulistyczne przeprowadzano po dwóch tygodniach. W przypadku poprawy ostrości wzroku wykonywano ponowną iniekcję bevacizumabu po kolejnych 2 tygodniach (maksymalnie 3 iniekcje). W razie braku poprawy pacjenta przyjmowano do Kliniki oraz wykonywano witrektomię.

Zabieg operacyjny witrektomii tylnej - PPV

Na 7 dni przed witrektomią zalecano zaprzestanie leczenia kwasem acetylosalicylowym stosowanym z przyczyn sercowo naczyniowych. Terapię pochodnymi acenokumarolu zamieniano na terapię heparynami drobnocząsteczkowymi, stosowano je przedoperacyjnie oraz przez 5 dni po operacji. Na 1-2 dni po zabiegu ponownie powracano do pierwotnego leczenia.

Dzień przed operacją w godzinach wieczornych płukano worek spojówkowy 1% roztworem jodopowidonu. W dniu operacji pacjenci mieli płukany worek spojówkowy 0,9% roztworem soli fizjologicznej oraz otrzymywali krople 10% fenylefryny oraz 1% tropicamidu do worka spojówkowego.

Sedację osiągnęto poprzez podanie pochodnych benzodiazepiny w godzinach wieczornych dnia poprzedzającego zabieg operacyjny, a niekiedy również w godzinach porannych w dniu zabiegu.

Operację PPV wykonywano witrektomem DORC Associate 2500 [Rycina 6]. Preferowaną metodą znieczulenie był blok pozagałkowy, część zabiegów wykonano w znieczuleniu ogólnym. Operacje wykonane były przez jednego operatora w technice 20 G. Oceniano przebieg zabiegu: czas trwania zabiegu (mierzony od momentu zakończenia indukcji znieczulenia lub wykonania blokady do zamknięcia pola operacyjnego), nasilenie krwawienia śródoperacyjnego, konieczność wykonania dodatkowych czynności śródoperacyjnych, powikłania operacyjne, rodzaj zastosowanej endotamponady.



Rycina 6. Witrektom DORC Associate 2500

Po witrektomii przez 2 tygodnie podawano do oka operowanego leki: 1% tropicamid, 0,1% diclofenac oraz preparat łączony zawierający 0,3% tobramycyny i 0,1% deksametazonu (Sol. Tobradex). Kontrole pooperacyjne przeprowadzano odpowiednio po 24 godzinach, 2 tygodniach, 2-3 miesiącach, 4-6 miesiącach oraz 7-12 miesiącach. Wykonywano pełne badanie okulistyczne

obejmujące ocenę ostrości wzroku przy użyciu tablic ETDRS, badanie w lampie szczelinowej, badanie dna oka. W badaniu zwracano szczególną uwagę na obecność wylewu krwi do komory ciała szklanego oraz wysokiego ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Analiza statystyczna

Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft. Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system). version 10.0. www.statsoft.com oraz arkusza kalkulacyjnego Excel.

Zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej (zakres) oraz 95%CI (przedział ufności). Natomiast zmienne typu jakościowego zostały przedstawione za pomocą licznosci oraz wartości procentowych (odsetka).

Do sprawdzenia, czy zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym posłużono się testem W Shapiro-Wilka. Natomiast do sprawdzenia hipotezy o równych wariancjach wykorzystano test Levena (Brown-Forsythe'a).

Istotność różnic pomiędzy dwoma grupami (model zmiennych niepowiązanych) zbadano testami istotności różnic: t-Studenta (lub w przypadku braku homogeniczności wariancji test Welcha) lub test U Manna-Whitneya (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma grupami sprawdzono testem F (ANOVA) lub Kruskala-Wallisa (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności ANOVA). W przypadku otrzymania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zastosowano testy post hoc (dla F test Tukeya. dla Kruskala-Wallisa test Dunna).

W przypadku modelu dwóch zmiennych powiązanych wykorzystano test t-Studenta lub test kolejności par Wilcoxon (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma w modelu zmiennych powiązanych sprawdzano analizą wariancji z powtarzanymi pomiarami lub testem Friedmana (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej).

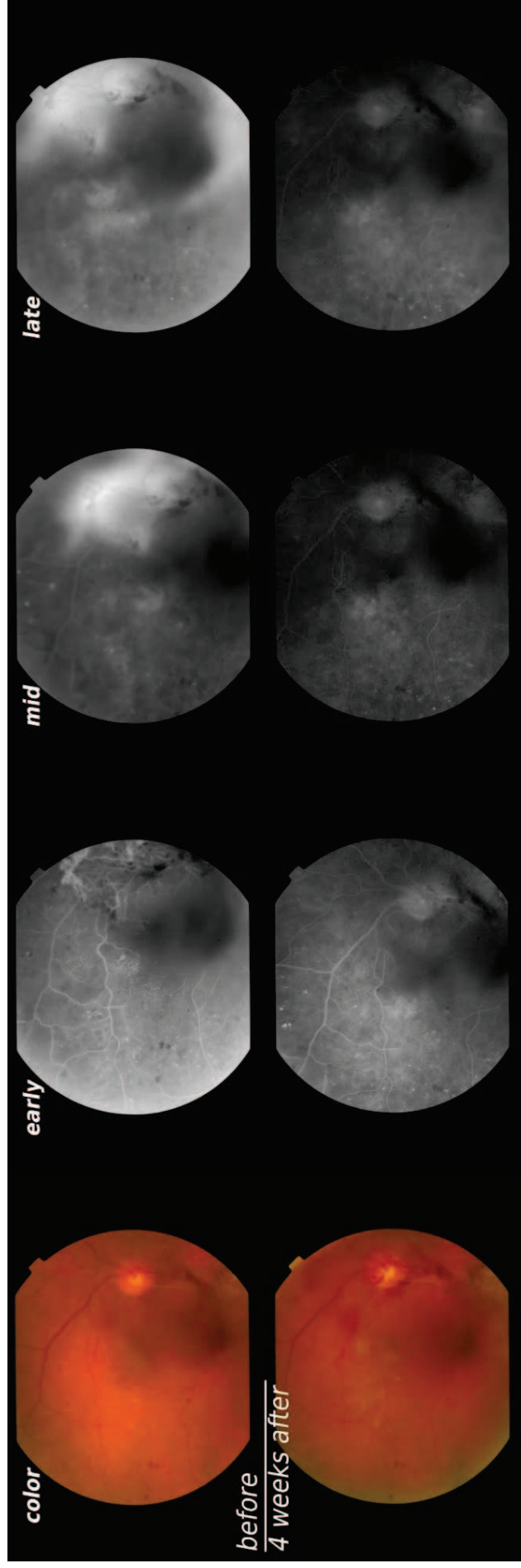
Testy niezależności Chi-kwadrat wykorzystano dla zmiennych jakościowych (odpowiednio z wykorzystaniem korekcji wg Yatesa dla liczebności komórek poniżej 10, sprawdzeniem warunków Cochra, dokładny test Fishera).

W celu stwierdzenia powiązania, siły oraz kierunku między zmiennymi zastosowano analizę korelacji obliczając współczynniki korelacji Pearsona i/lub Spearmana. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto $p=0.05$.

V. Wyniki

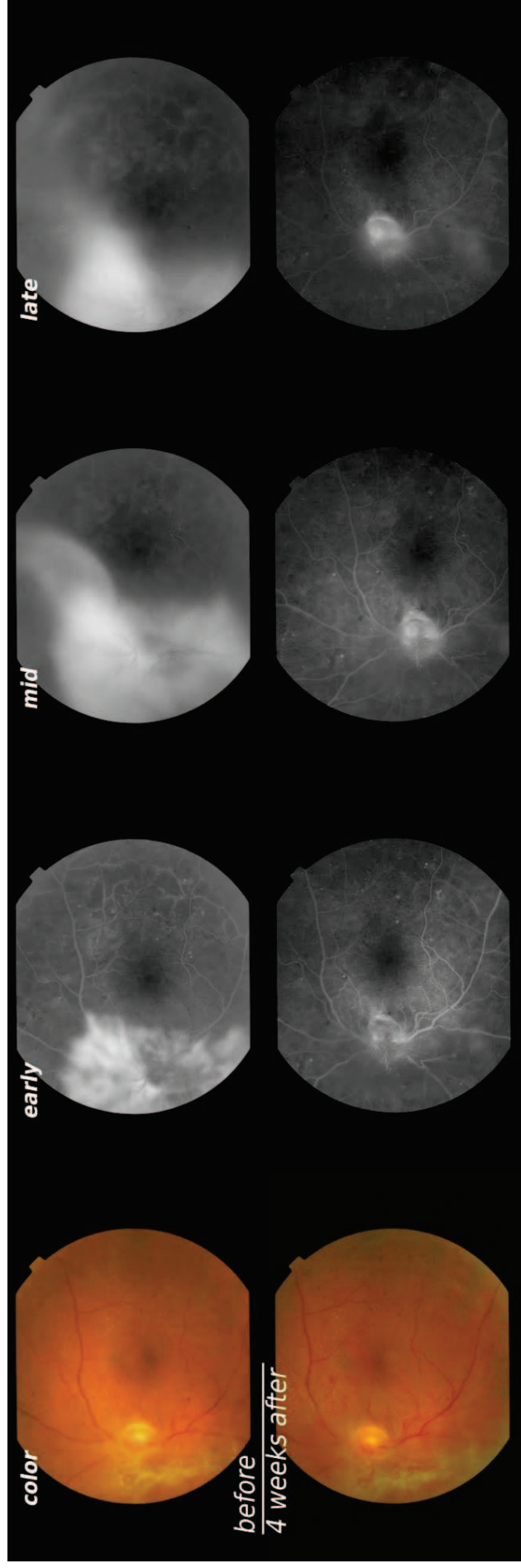
1. Wpływ bevacizumabu na stopień unaczynienia proliferacji włóknisto-naczyniowych

W badaniu angiografii fluoresceinowej obserwowano zmniejszenie przecieku naczyniowego oraz redukcję komponenty naczyniowej błon włóknistych po podaniu 1,25 mg bevacizumabu, co zostało przedstawione na Rycinach 7-10.⁹⁷



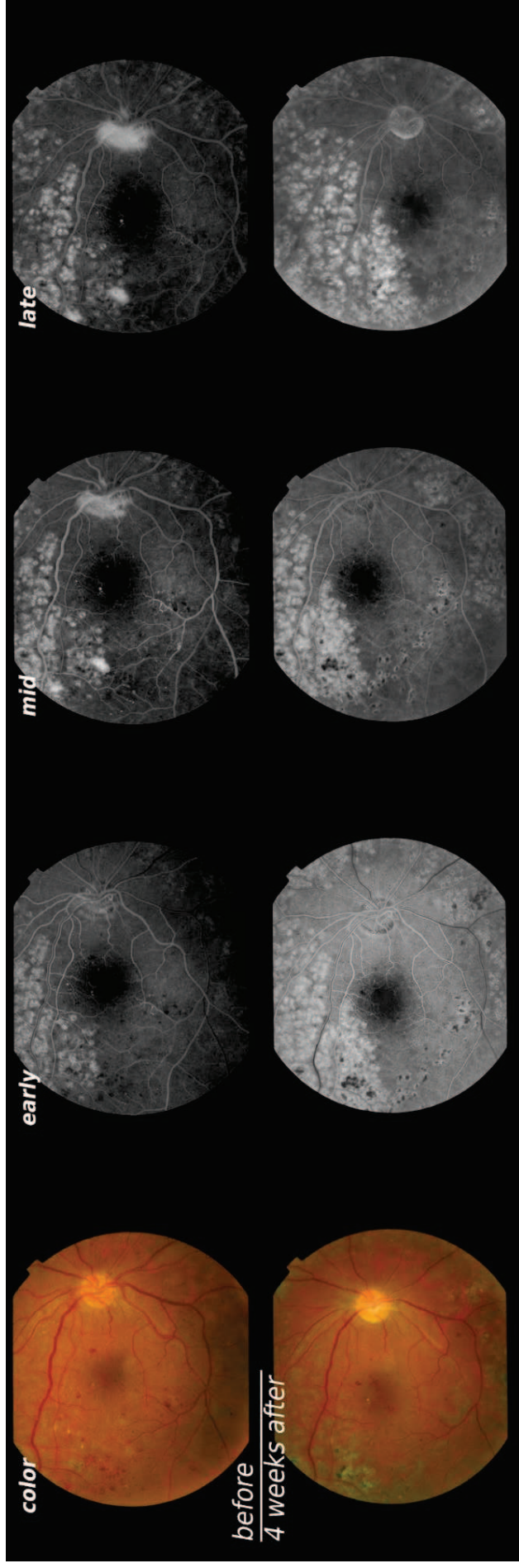
Rycina 7. Angiografia fluoresceinowa prawego oka 63-letniej pacjentki z retinopatią cukrzycową proliferacyjną przed oraz 4 tygodnie po podaniu bevacizumabu.

Skroniowo od tarczy nerwu wzrokowego obserwowano rozproszoną krew po wylewie do ciała szklistego. Nowe naczynia na tarczy nerwu wzrokowego (NVD) oraz ponad nią (NVE) w trakcie FLA wykazują cechy intensywnego przecieku. Zwraca uwagę zmniejszenie przecieku związanego z NVD i NVE po podaniu bevacizumabu (dolny rząd zdjęć). Krew po wylewie od ciała szklistego uległa częściowej resorpcji. (color – zdjęcie barwne dna oka, early – faza włośniczkowa angiografii fluoresceinowej, mid – faza żylna wczesna, late – faza żylna późna)



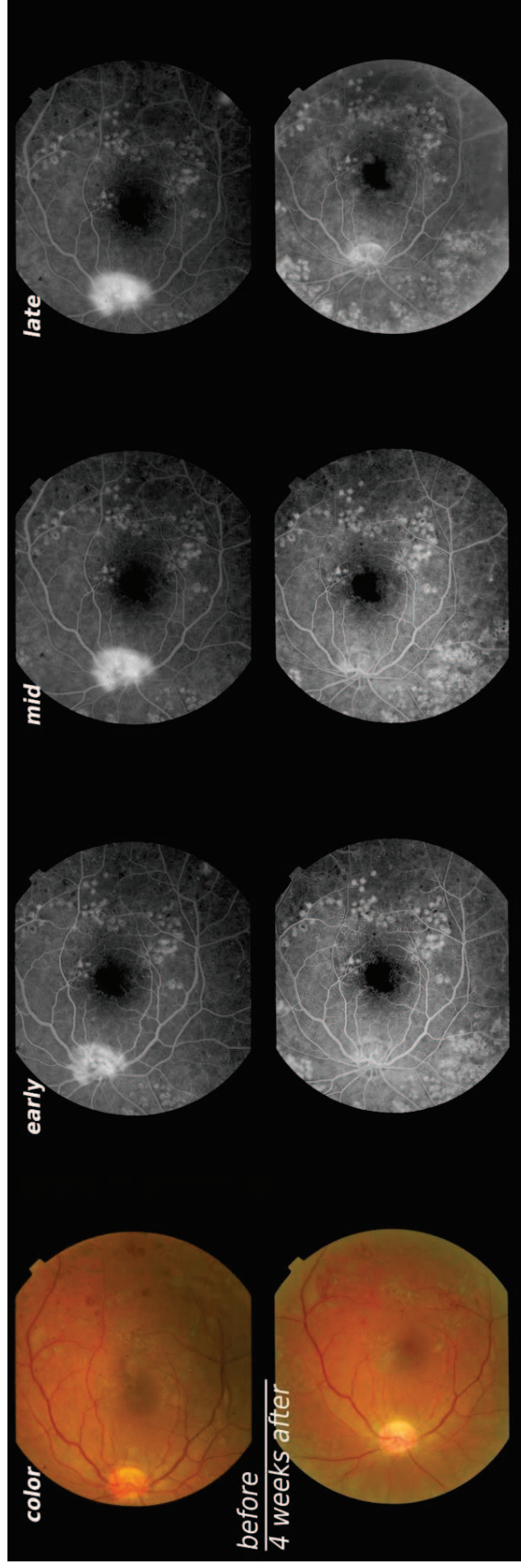
Rycina 8. Angiografia fluoresceinowa lewego oka 63-letniej pacjentki z retinopatią cukrzycową proliferacyjną przed oraz 4 tygodnie po podaniu bevacizumabu.

Stwierdzono błony włóknisto-naczyniowe nosowo i dolnie od tarczy nerwu wzrokowego. W trakcie FLA widoczne cechy intensywnego przecieku fluoresceiny w rzucie zmiany. Można zauważyć spadek komponenty naczyniowej błony po podaniu bevacizumabu, co wiąże się z wyraźnym obniżeniem przecieku naczyniowego. (color – zdjęcie barwne dna oka, early – faza włókniczka angiografii fluoresceinowej, mid – faza żylna wczesna, late – faza żylna późna)



Rycina 9. Angiografia fluoresceinowa prawego oka 37-letniego pacjenta z retinopatią cukrzycową proliferacyjną przed oraz 4 tygodnie po podaniu bevacizumabu.

Oftalmoskopowo widoczne liczne ogniska po fotokoagulacji oraz wybroczynki śródsiatkówkowe. Stwierdzono obecność nowych naczyń na tarczy nerwu II (NVD). W trakcie angiografii fluoresceinowej wykazują one cechy przecieku. Po zastosowaniu leku przeciek uległ znacznemu zmniejszeniu. (color – zdjęcie barwne dna oka, early – faza włośniczkowa angiografii fluoresceinowej, mid – faza żylna wczesna, late – faza żylna późna)



Rycina 10. Angiografia fluoresceinowa lewego oka 37-letniego pacjenta z retinopatią cukrzycową proliferacyjną przed oraz 4 tygodnie po podaniu bevacizumabu.

Oftalmoskopowo widoczne liczne ogniska po fotokoagulacji oraz wybroczynki śródsiatkówkowe. Stwierdzono obecność nowych naczyń na tarczy nerwu II (NVD). W trakcie angiografii fluoresceinowej wykazują one cechy przecieku. Po zastosowaniu leku przeciek uległ znacznemu zmniejszeniu. (color – zdjęcie barwne dna oka, early – faza włośniczkowa angiografii fluoresceinowej, mid – faza żylna wczesna, late – faza żylna późna)

2. Zestawienia tabelaryczne - Ostrość wzroku w skali LogMAR

Tabela 6. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem ostrości wzroku w skali LogMAR.

	Grupa badana (n=21)	Kontrola (n=18)	Łącznie (n=39 oczu)
Ostrość wzroku w skali LogMAR przed 3 iniekcją			
śr. (SD)	2,2 (1,1)	-	2,2 (1,1)
95%CI	[-8,0;12,4]	-	[0,0;0,0]
zakres (min-max)	1,4-3,0	-	1,4-3,0
mediana	2,2	-	2,2
Ostrość wzroku w skali LogMAR przed 2 iniekcją			
śr. (SD)	1,4 (1,0)	-	1,4 (0,9)
95%CI	[0,4;2,4]	-	[0,5;2,2]
zakres (min-max)	0,3-3,0	-	0,3-3,0
mediana	1,2	-	1,1
Ostrość wzroku w skali LogMAR przed iniekcją			
śr. (SD)	1,4 (1,3)	-	1,4 (1,3)
95%CI	[0,8;2,0]	-	[0,8;2,0]
zakres (min-max)	0,0-4,0	-	0,0-4,0
mediana	1,0	-	1,0

W grupie badanej wartości średnie ostrości wzroku w skali LogMAR przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 7. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem ostrości wzroku w skali LogMAR.

	Grupa badana (n=21)	Kontrola (n=18)	Łącznie (n=39 oczu)	Wartość p
Ostrość wzroku w skali LogMAR przedoperacyjnie				
śr. (SD)	1,4 (1,3)	1,9 (1,2)	1,6 (1,2)	
95%CI	[0,8;2,0]	[1,3;2,5]	[1,2;2,0]	
zakres (min-max)	0,0-4,0	0,1-3,0	0,0-4,0	
mediana	1,0	1,7	1,2	p=0,1938
Ostrość wzroku w skali LogMAR 24 godziny po witrektomii				
śr. (SD)	2,0 (1,2)	2,3 (1,0)	2,1 (1,1)	
95%CI	[1,4;2,5]	[1,8;2,9]	[1,8;2,5]	
zakres (min-max)	0,1-4,0	0,7-4,0	0,1-4,0	
mediana	2,0	3,0	2,7	p=0,3551
Ostrość wzroku w skali LogMAR 2 tygodnie po witrektomii				
śr. (SD)	1,5 (1,2)	2,0 (1,3)	1,7 (1,3)	
95%CI	[0,9;2,0]	[1,3;2,7]	[1,3;2,1]	
zakres (min-max)	0,0-4,0	0,0-5,0	0,0-5,0	
mediana	1,0	1,7	1,2	p=0,1914
Ostrość wzroku w skali LogMAR 2-3 miesiące po witrektomii				
śr. (SD)	1,6 (1,2)	2,1 (1,7)	1,9 (1,5)	
95%CI	[1,0;2,3]	[1,2;3,0]	[1,3;2,4]	
zakres (min-max)	0,0-3,0	0,0-5,0	0,0-5,0	
mediana	1,4	2,0	1,7	p=0,5401
Ostrość wzroku w skali LogMAR 4-6 miesięcy po witrektomii				
śr. (SD)	2,1 (1,6)	2,1 (1,9)	2,1 (1,7)	
95%CI	[1,2;3,1]	[0,9;3,3]	[1,4;2,8]	
zakres (min-max)	0,0-4,0	0,0-5,0	0,0-5,0	
mediana	2,5	1,7	2,0	p=0,8461

Ostrość wzroku w skali LogMAR 7-12 miesięcy po witrektomii				
śr. (SD)	2,1 (1,7)	2,2 (2,0)	2,1 (1,8)	
95%CI	[1,1;3,0]	[0,9;3,5]	[1,4;2,9]	
zakres (min-max)	0,0-5,0	0,0-5,0	0,0-5,0	
mediana	2,4	2,0	2,0	p=0,8774

Szczegółowe dane ostrości wzroku w skali LogMAR dla grupy badanej i kontroli zawarto w Tabeli 6. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ostrości wzroku w skali LogMAR pomiędzy badanymi grupami.

W grupie badanej ostrość wzroku w skali LogMAR nie zmieniła się w sposób istotny statystycznie w okresie obserwacji (wartość statystyki testowej Friedmana 8,86, $p=0,1150$).

W grupie kontrolnej ostrość wzroku w skali LogMAR nie zmieniła się w sposób istotny statystycznie w okresie obserwacji (wartość statystyki testowej Friedmana 1,51, $p=0,9118$).

3. Zestawienia tabelaryczne – ciśnienie wewnątrzgałkowe

Tabela 8. Charakterystyka badanej grupy pod względem ciśnienia wewnątrzgałkowego przed pierwszą, drugą i trzecią iniekcją.

	Przed iniekcją	Po	Wartość p
3 iniekcja			
śr. (SD)	13,5 (3,5)*	15,5 (7,8)*	
95%CI	[-18,3;45,3]	[-54,4;85,4]	-
zakres (min-max)	11,0-16,0	10,0-21,0	
mediana	13,5	15,5	
2 iniekcja			
śr. (SD)	15,1 (4,5)	17,2 (6,0)	p=0,0592
95%CI	[10,4;19,8]	[10,8;23,5]	
zakres (min-max)	10,0-23,0	9,0-27,0	
mediana	14,8	16,5	
1 iniekcja			
śr. (SD)	16,3 (4,8)	17,6 (3,5)	p=0,0106
95%CI	[14,1;18,4]	[16,0;19,2]	
zakres (min-max)	8,0-29,0	10,0-24,0	
mediana	17,3	18,0	
Wszystkie iniekcje			
śr. (SD)	15,8 (4,6)	17,3 (4,2)	p=0,0016
95%CI	[14,1;17,6]	[15,7;18,9]	
zakres (min-max)	8,0-29,0	9,0-27,0	
mediana	16,0	18,0	

*zbyt mała liczba danych

W grupie badanej ciśnienie wewnątrzgałkowe po pierwszej iniekcji istotnie wzrosło (p=0,0106). Dla wartości drugiej iniekcji nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego (p=0,0592).

Tabela 9. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem ciśnienia wewnątrzgałkowego.

	Grupa badana (n=21)	Kontrola (n=18)	Łącznie (n=39 oczu)	Wartość p
Przedoperacyjnie				
śr. (SD)	17,2 (5,0)	14,2 (3,9)	15,8 (4,7)	p=0,0475
95%CI	[14,9;19,4]	[12,3;16,2]	[14,3;17,3]	
zakres (min-max)	10,0-29,0	6,0-21,0	6,0-29,0	
mediana	17,0	15,0	15,0	
24 godziny po witrektomii				
śr. (SD)	16,6 (4,6)	17,2 (7,2)	16,9 (5,9)	p=0,7691
95%CI	[14,5;18,7]	[13,6;20,8]	[15,0;18,8]	
zakres (min-max)	9,0-24,0	7,0-33,0	7,0-33,0	
mediana	17,3	15,5	16,0	
2 tygodnie po witrektomii				
śr. (SD)	15,3 (3,9)	16,1 (4,1)	15,6 (3,9)	p=0,5451
95%CI	[13,5;17,0]	[14,0;18,2]	[14,3;16,9]	
zakres (min-max)	8,5-21,0	10,0-25,0	8,5-25,0	
mediana	15,0	17,0	16,0	
2-3 miesiące po witrektomii				
śr. (SD)	13,7 (5,0)	17,9 (12,1)	15,7 (9,2)	p=0,4768
95%CI	[11,0;16,3]	[11,2;24,6]	[12,3;19,1]	
zakres (min-max)	4,0-22,0	11,0-60,0	4,0-60,0	
mediana	14,8	14,0	14,6	
4-6 miesięcy po witrektomii				
śr. (SD)	13,3 (6,0)	16,3 (3,8)	14,7 (5,2)	p=0,0348
95%CI	[9,8;16,7]	[14,0;18,6]	[12,7;16,8]	
zakres (min-max)	4,0-30,0	9,0-22,0	4,0-30,0	
mediana	12,0	17,0	14,0	
7-12 miesięcy po witrektomii				
śr. (SD)	14,9 (6,3)	15,7 (4,0)	15,3 (5,3)	p=0,7029
95%CI	[11,2;18,5]	[13,1;18,3]	[13,1;17,4]	
zakres (min-max)	3,0-20,0	10,0-23,0	3,0-29,0	
mediana	15,5	15,5	15,5	

Szczegółowe dane ciśnienia wewnątrzgałkowego dla grupy badanej i kontroli zawarto w Tabeli 8. Ciśnienie wewnątrzgałkowe przedoperacyjne było istotnie wyższe w grupie badanej ($p=0,0475$). Natomiast 4-6 miesięcy po zabiegu ciśnienie wewnątrzgałkowe było istotnie wyższe w grupie kontrolnej ($p=0,0348$).

W grupie badanej ciśnienie wewnątrzgałkowe nie zmieniło się w sposób istotny statystycznie w okresie obserwacji (wartość statystyki testowej Friedmana 7,61, $p=0,1792$).

W grupie kontrolnej ciśnienie wewnątrzgałkowe nie zmieniło się w sposób istotny statystycznie w okresie obserwacji (wartość statystyki testowej Friedmana 1,88, $p=0,8653$).

4. Zestawienia tabelaryczne - krwawienie

Tabela 10. Zależność przyjmowania kwasu acetylosalicylowego i wylew podspojówkowy (0-brak wylewu/nie stosowanie kwasu acetylosalicylowego, 1-wylew/stosowanie kwasu acetylosalicylowego).

	Wylew		Wartość p
	0	1	
Kwas acetylosalicylowy			
0	3 (13,6%)	3 (75,0%)	
1	19 (86,4%)	1 (25,0%)	0,0074

Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy przyjmowaniem kwasu acetylosalicylowego, a wystąpieniem wylewu podspojówkowego.

Tabela 11. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem krwawienia.

		Grupa badana (n=21)	Kontrola (n=18)	Łącznie (n=39 oczu)	Wartość p
Krwawienie podczas witrektomii	zakres (min-max)	0,0-4,0	0,0-3,0	0,0-4,0	p=0,3038
	mediana	0,0	0,0	0,0	
Krwawienie w badaniu 24 godziny po witrektomii	zakres (min-max)	0,0-4,0	0,0-3,0	0,0-4,0	p=0,9417
	mediana	0,5	1,0	1,0	
Krwawienie 2 tygodnie po witrektomii	zakres (min-max)	0,0-4,0	0,0-4,0	0,0-4,0	p=0,4366
	mediana	0,0	0,0	0,0	
Krwawienie 2-3 miesiące po witrektomii	zakres (min-max)	0,0-4,0	0,0-4,0	0,0-4,0	p=0,6073
	mediana	0,0	0,0	0,0	
Krwawienie 4-6 miesięcy po witrektomii	zakres (min-max)	0,0-4,0	0,0-4,0	0,0-4,0	p=0,3824
	mediana	0,0	0,0	0,0	
Krwawienie 7-12 miesięcy po witrektomii	zakres (min-max)	0,0-4,0	0,0-4,0	0,0-4,0	p=0,5715
	mediana	0,0	0,0	0,0	

Szczegółowe dane dotyczące krwawienia dla grupy badanej i kontrolnej zawarto w Tabeli 11. Krwawienie nie różniło się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami.

W grupie badanej krwawienie nie zmieniło się w sposób istotny statystycznie w okresie obserwacji (wartość statystyki testowej Friedmana 5,73, p=0,3333).

W grupie kontrolnej krwawienie nie zmieniło się w sposób istotny statystycznie w okresie obserwacji (wartość statystyki testowej Friedmana 19,73, p>0,05).

Tabela 12. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem krwawienia.

	Grupa badana (n=21)	Kontrola (n=18)	Łącznie (n=39 oczu)	Wartość p
Krwawienie podczas witrektomii	4 (19,0%)	8 (44,4%)	12 (30,8%)	p=0,0867
Krwawienie w badaniu 24 godziny po witrektomii	10 (50,0%)	11 (61,1%)	21 (55,3%)	p=0,4916
Krwawienie 2 tygodnie po witrektomii	10 (47,6%)	6 (35,3%)	16 (42,1%)	p=0,4442
Krwawienie 2-3 miesiące po witrektomii	3 (18,8%)	1 (6,7%)	4 (12,9%)	p=0,3159
Krwawienie 4-6 miesięcy po witrektomii	4 (28,6%)	1 (7,7%)	5 (18,5%)	p=0,1629
Krwawienie 7-12 miesięcy po witrektomii	4 (28,6%)	2 (16,7%)	6 (23,1%)	p=0,4726

Szczegółowe dane o krwawieniu dla grupy badanej i kontroli zawarto Tabeli 12. W grupie badanej krwawienie śródoperacyjne obserwowano w 4 oczach (19,0%), w grupie kontrolnej w 8 oczach (44,4%). Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w odsetkach oczu, u których występowało krwawienie śródoperacyjne. (wartość statystyki testowej $\chi^2=2,93$, $p=0,0867$).

W pozostałych okresach obserwacji krwawienie nie różniło się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami.

5. Zestawienia tabelaryczne – ocena zabiegu

Tabela 13. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem wybranych parametrów.

		Grupa badana (n=21)	Kontrola (n=18)	Łącznie (n=39 oczu)	Wartość p
Oko	lewe	8 (38,1%)	12 (66,7%)	20 (51,3%)	p=0,0751
	prawe	13 (61,9%)	6 (33,3%)	19 (48,7%)	
Soczewka					
	własna, przezierna	11 (28,2%)	9 (23,1%)	20 (51,3%)	p=0,0462
	zaćma początkowa	5 (12,8%)	9 (23,1%)	14 (35,9%)	
	soczewka sztuczna tylnokomorowa	5 (12,8%)	0 (0,0%)	5 (12,8%)	
Konieczność reoperacji					
	zaćma	2 (9,5%)	3 (16,7%)	5 (12,8%)	p=0,4066
	niepełne przyłożenie siatkówki	0 (0,0%)	1 (5,6%)	1 (2,6%)	
	przedplamkowy rozrostu gleju	1 (4,7%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	
	jaskra wtórna	2 (9,5%)	1 (5,6%)	3 (7,7%)	
Po ilu miesiącach reoperacja					
	śr. (SD)	5,6 (3,5)	4,6 (2,6)	5,1 (2,9)	-
	95%CI	[2,5;8,7]	[2,3;6,9]	[3,3;6,9]	
	zakres (min-max)	1,0-10,0	2,0-8,0	1,0-10,0	
	mediana	5,0	5,0	5,0	

Soczewkę własną przezierną w grupie badanej stwierdzono 9 oczach (42,9%), a w grupie kontrolnej w 11 oczach (61,1%). Zaćmę początkową obserwowano w 5 oczach w grupie badanej (12,8%) oraz w 9 oczach w grupie kontrolnej (23,1%). Soczewkę sztuczną tylnokomorową stwierdzono 5 oczu w grupie badanej (12,8%). Obserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami (wartość statystyki testowej $\chi^2=6,08$, $p=0,0462$).

Dla pozostałych parametrów w Tabeli 13 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 14. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem wybranych parametrów operacyjnych.

	Grupa badana (n=21)	Kontrola (n=18)	Łącznie (n=39 oczu)	Wartość p
Rodzaj znieczulenia				
pozagałkowe	16 (76,2%)	15 (83,3%)	31 (79,5%)	p=0,5818
ogólne	5 (23,8%)	3 (16,7%)	8 (20,5%)	
Peeling błon				
nie wykonano	6 (28,6%)	8 (44,4%)	14 (35,9%)	p=0,3047
peeling błon nasiatkówkowych	15 (71,4%)	10 (55,6%)	25 (64,1%)	
Tamponada				
brak	10 (47,6%)	4 (22,2%)	14 (35,9%)	p=0,1762
28% SF6	5 (23,8%)	4 (22,2%)	9 (23,1%)	
14% C3F8	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
olej silikonowy	6 (28,6%)	10 (55,6%)	16 (41,0%)	
Laseroterapia śródoperacyjnie				
tak	20 (94,7%)	18 (100,0%)	38 (97,5%)	p=0,3401
panfotokoagulacja	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (2,5%)	
Dodatkowe czynności śródoperacyjne				
nie	17 (89,5%)	15 (88,2%)	32 (88,9%)	p=0,5682

retinotomia 180 stopni	0 (0,0%)	1 (5,9%)	1 (2,8%)	
retinotomia 360 stopni	1 (5,3%)	1 (5,9%)	2 (5,6%)	
lensektomia	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (2,8%)	
Czas trwania witrektomii				
śr. (SD)	72,9 (27,0)	91,9 (26,5)	82,4 (28,1)	p=0,0411
95%CI	[59,5; 86,4]	[78,7; 105,1]	[72,9; 91,9]	
zakres (min-max)	40,0- 120,0	60,0- 145,0	40,0- 145,0	
mediana	69,0	84,0	78,0	
Powikłania śródoperacyjne				
otwór jatrogenny w siatkówce	1 (4,8%)	3 (16,6%)	4 (10,3%)	p=0,2223

Średni czas trwania witrektomii w grupie badanej wyniósł 72,9 (27,0) minut, a w grupie kontrolnej 91,9 (26,5) minut. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami (wartość statystyki testowej t-Studenta $t=-2,49$, $p=0,0411$).

Otwór jatrogenny w siatkówce powstał jako powikłanie 1 operacji w grupie badanej (4,8%) oraz 3 operacji w grupie kontrolnej (16,6%). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnic między grupami ($p=0,223$).

Dla pozostałych parametrów w Tabeli 14 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

6. Zestawienia tabelaryczne – korelacje

Tabela 15. Zależność pomiędzy zastosowaniem endotamponady i wystąpieniem krwawienia dla grupy badanej oraz kontrolnej łącznie (0-brak krwawienia/brak tamponady, 1-krwawienie/tamponada gazowa, 3- tamponada olejowa).

	podczas zabiegu		24 godziny		2 tygodnie		2-3 miesiące		4-6 miesięcy		7-12 miesięcy	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Tamponada												
0	12 (44,4%)	2 (16,7%)	5 (29,4%)	9 (42,9%)	8 (36,4%)	6 (37,5%)	7 (25,9%)	3 (75,0%)	5 (22,7%)	4 (80,0%)	5 (25,0%)	4 (66,7%)
1	6 (22,2%)	3 (25,0%)	5 (29,4%)	4 (19,0%)	4 (18,2%)	4 (25,0%)	6 (22,2%)	1 (25,0%)	5 (22,7%)	1 (20,0%)	5 (25,0%)	2 (33,3%)
3	9 (33,3%)	7 (58,3%)	7 (41,2%)	8 (38,1%)	10 (45,5%)	6 (37,5%)	14 (51,9%)	0 (0,0%)	12 (54,5%)	0 (0,0%)	10 (50,0%)	0 (0,0%)
	p=0,2145		p=0,6346		p=0,8407		p=0,0960		p=0,0342		p=0,0661	

Uzyskano istotną statystycznie zależność pomiędzy rodzajem zastosowanej endotamponady, a wystąpieniem krwawienia w 4-6 miesiącu po zabiegu w grupie badanej oraz kontrolnej łącznie. W oczach, w których zastosowano endotamponadę olejową, istotnie rzadziej dochodziło do krwawień w 4-6 miesięcy po witraktomii.

Tabela 16. Zależność pomiędzy zastosowaniem endotamponady i wystąpieniem krwawienia dla grupy badanej (0-brak krwawienia/brak tamponady, 1-krwawienie/tamponada gazowa, 3- tamponada olejowa).

	podczas zabiegu	24 godziny	2 tygodnie	2-3 miesiące	4-6 miesięcy	7-12 miesięcy
	0	1	0	1	0	1
Tamponada						
0	8 (47,1%)	4 (40,0%)	6 (60,0%)	5 (45,5%)	5 (50,0%)	5 (50,0%)
	2 (50,0%)	4 (40,0%)	6 (60,0%)	5 (38,5%)	2 (66,7%)	3 (75,0%)
1	4 (23,5%)	4 (40,0%)	1 (10,0%)	3 (27,3%)	2 (20,0%)	3 (30,0%)
	1 (25,0%)	4 (40,0%)	1 (10,0%)	3 (23,1%)	1 (33,3%)	1 (25,0%)
3	5 (29,4%)	2 (20,0%)	3 (30,0%)	3 (30,0%)	5 (50,0%)	4 (40,0%)
	1 (25,0%)	2 (20,0%)	3 (27,3%)	5 (38,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	p=0,9847	p=0,3012	p=0,9265	p=0,4275	p=0,1842	p=0,2259

Nie stwierdzono istotnych statycznie zależności pomiędzy rodzajem zastosowanej endotamponady, a wystąpieniem krwawienia w grupie badanej.

Tabela 17. Zależność pomiędzy zastosowaniem endotamponady i wystąpieniem krwawienia dla grupy kontrolnej (0-brak krwawienia/brak tamponady, 1-krwawienie/tamponada gazowa, 3- tamponada olejowa).

		podczas zabiegu		24 godziny	2 tygodnie	2-3 miesiące	4-6 miesięcy	7-12 miesięcy
		0	1	0	1	0	1	0
Tamponada	0	4 (40,0%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	3 (27,3%)	2 (14,3%)	1 (100,0%)	2 (20,0%)
	1	2 (20,0%)	2 (25,0%)	1 (14,3%)	3 (27,3%)	3 (21,4%)	0 (0,0%)	2 (20,0%)
	3	4 (40,0%)	6 (75,0%)	5 (71,4%)	7 (63,6%)	9 (64,3%)	7 (58,3%)	6 (60,0%)
		p=0,1206		p=0,5574	p=0,4491	p=0,1173	p=0,1644	p=0,3012

Nie stwierdzono istotnych statycznie zależności pomiędzy rodzajem zastosowanej endotamponady, a wystąpieniem krwawienia w grupie badanej.

Tabela 18. Zależność pomiędzy nadciśnieniem i wystąpieniem krwawienia dla grupy badanej oraz kontrolnej łącznie (0-brak krwawienia/nadciśnienia, 1-krwawienie/nadciśnienie).

		podczas zabiegu		24 godziny	2 tygodnie	2-3 miesiące	4-6 miesięcy	7-12 miesięcy					
		0	1	0	1	0	1	0					
Nadciśnienie	0	11 (40,7%)	5 (41,7%)	7 (41,2%)	8 (38,1%)	11 (50,0%)	5 (31,3%)	11 (40,7%)	1 (25,0%)	9 (40,9%)	1 (20,0%)	8 (40,0%)	2 (33,3%)
	1	16 (59,3%)	7 (58,3%)	10 (58,8%)	13 (61,9%)	11 (50,0%)	16 (68,8%)	11 (59,3%)	3 (75,0%)	16 (59,1%)	13 (80,0%)	4 (60,0%)	12 (66,7%)
		p=0,9567		p=0,8468		p=0,2478		p=0,5464		p=0,3821		p=0,7685	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy nadciśnieniem tętniczym, a wystąpieniem krwawienia dla grupy badanej oraz kontrolnej łącznie.

Tabela 19. Zależność pomiędzy nadciśnieniem i wystąpieniem krwawienia dla grupy badanej (0-brak krwawienia/nadciśnienia, 1-krwawienie/nadciśnienie).

	podczas zabiegu	24 godziny	2 tygodnie	2-3 miesiące	4-6 miesięcy	7-12 miesięcy
	0	1	0	1	0	1
Nadciśnienie						
0	7 (41,2%)	4 (40,0%)	6 (54,5%)	5 (38,5%)	4 (40,0%)	5 (50,0%)
1	10 (58,8%)	6 (60,0%)	5 (45,5%)	8 (61,5%)	6 (60,0%)	4 (50,0%)
	p=0,5489	p=0,6392	p=0,1035	p=0,1952	p=0,1345	p=0,0778

Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy nadciśnieniem tętniczym, a wystąpieniem krwawienia dla grupy badanej.

Tabela 20. Zależność pomiędzy nadciśnieniem i wystąpieniem krwawienia dla grupy kontrolnej (0-brak krwawienia/nadciśnienia, 1-krwawienie/nadciśnienie).

		podczas zabiegu		24 godziny		2 tygodnie		2-3 miesiące		4-6 miesięcy		7-12 miesięcy	
		0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Nadciśnienie	0	4 (40,0%)	4 (50,0%)	3 (42,9%)	5 (45,5%)	5 (45,5%)	3 (50,0%)	6 (42,9%)	1 (100%)	5 (41,7%)	1 (100%)	3 (30,0%)	2 (100%)
	1	6 (60,0%)	4 (50,0%)	4 (57,1%)	6 (54,5%)	6 (54,5%)	3 (50,0%)	8 (57,1%)	0 (0,0%)	7 (58,3%)	0 (0,0%)	7 (70,0%)	0 (0,0%)
		p=0,6714		p=0,9139	p=0,8576	p=0,2685	p=0,2609			p=0,2609			p=0,0668

Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy nadciśnieniem tętniczym, a wystąpieniem krwawienia dla grupy kontrolnej.

Tabela 21. Zależność przyjmowania kwasu acetylosalicylowego i powikłań śródoperacyjnych dla grupy badanej oraz kontrolnej łącznie (0-brak powikłań/nie stosowanie kwasu acetylosalicylowego, 1-powikłania/stosowanie kwasu acetylosalicylowego).

		Powikłania		Wartość p
		0	1	
Kwas acetylosalicylowy				
	0	25 (83,3%)	3 (75,0%)	0,6813
	1	5 (16,7%)	1 (25,0%)	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań śródoperacyjnych a przyjmowaniem kwasu acetylosalicylowego dla grupy badanej i kontrolnej łącznie.

Tabela 22. Zależność przyjmowania kwasu acetylosalicylowego i krwawienie dla grupy badanej i kontrolnej łącznie (0-brak krwawienia/ nie stosowanie kwasu acetylosalicylowego, 1-krwawienie/ stosowanie kwasu acetylosalicylowego).

Kw. acet.	podczas zabiegu		24 godziny		2 tygodnie		2-3 miesiące		4-6 miesięcy		7-12 miesięcy	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
0	23 (88,5%)	7 (70,0%)	14 (82,4%)	16 (84,2%)	21 (95,5%)	9 (64,3%)	22 (81,5%)	3 (75,0%)	17 (77,3%)	4 (80,0%)	16 (80,0%)	5 (83,3%)
1	3 (11,5%)	3 (30,0%)	3 (17,6%)	3 (15,8%)	1 (4,5%)	5 (35,7%)	5 (18,5%)	1 (25,0%)	5 (22,7%)	1 (20,0%)	4 (20,0%)	1 (16,7%)
	p=0,1831		p=0,8813		p=0,0144		p=0,7594		p=0,8947		p=0,8558	

U pacjentów, którzy nie stosowali kwasu acetylosalicylowego, krwawienie do komory ciała szklistego w 2 tygodnie po operacji występowało istotnie rzadziej.

Tabela 23. Zależność ciśnienie wewnątrzgałkowe i tamponada w grupie badanej oraz kontrolnej łącznie (0-brak tamponady, 1-28% SF6, 3- olej silikonowy).

	0	1	3	Wartość p
Przedoperacyjnie				
śr. (SD)	17,4 (4,6)	16,3 (4,4)	14,2 (4,7)	0,1958
95%CI	[14,7;20,0]	[12,9;19,7]	[11,6;16,7	
zakres (min-max)	10,0-29,0	11,0-24,0	6,0-23,0	
mediana	17,0	15,7	14,5	
24 h po zabiegu				
śr. (SD)	15,6 (3,7)	18,3 (5,1)	17,2 (7,6)	0,4469
95%CI	[13,5;17,8]	[14,4;22,2]	[13,2;21,3	
zakres (min-max)	10,0-21,0	9,0-25,0	7,0-33,0	
mediana	14,8	19,0	16,5	
2 tyg. po zabiegu				
śr. (SD)	16,7 (4,4)	15,3 (3,5)	14,9 (3,7)	0,3724
95%CI	[14,1;19,2]	[12,4;18,2]	[12,9;16,8	
zakres (min-max)	8,5-25,0	11,0-20,0	9,0-22,0	
mediana	17,0	15,7	15,2	
2-3 miesiące po witrektomii				
śr. (SD)	15,3 (3,6)	12,5 (4,6)	17,6 (13,0)	0,4860
95%CI	[12,8;17,8]	[8,3;16,8]	[10,1;25,1	
zakres (min-max)	9,0-20,0	4,0-18,0	5,0-60,0	
mediana	15,5	13,0	14,5	
4-6 miesięcy po witrektomii				
śr. (SD)	14,7 (4,0)	15,7 (4,0)	14,3 (6,7)	0,7054
95%CI	[11,6;17,8]	[11,5;19,8]	[10,0;18,5	
zakres (min-max)	9,0-20,0	10,0-21,0	4,0-30,0	
mediana	16,5	15,5	13,0	
7-12 miesięcy po witrektomii				
śr. (SD)	14,2 (4,4)	18,1 (3,3)	14,1 (6,7)	0,1400
95%CI	[10,8;17,6]	[15,1;21,2]	[9,4;18,9]	
zakres (min-max)	8,0-22,0	14,0-23,0	3,0-29,0	
mediana	15,0	18,0	14,0	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ciśnienia wewnątrzgałkowego w zależności od tamponady.

Tabela 24. Zależność reoperacji i tamponada dla grupy badanej oraz kontrolnej łącznie (0-brak tamponady/brak reoperacji, 1-28% SF6/reoperacja, 3- olej silikonowy).

Reoperacja	Tamponada			Wartość p
	0	1	3	
0	11 (78,6%)	6 (66,7%)	12 (75,0%)	0,8134
1	3 (21,4%)	3 (33,3%)	4 (25,0%)	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności reoperacji od tamponady dla grupy badanej oraz kontrolnej łącznie.

Tabela 25. Zależność reoperacji i soczewki dla grupy badanej oraz kontrolnej łącznie (0- własna, przezierna /brak reoperacji, 1- zaćma początkowa/reoperacja, 3-soczewka sztuczna tylnokomorowa).

Reoperacja	Soczewka			Wartość p
	0	1	3	
0	17 (85,0%)	10 (71,4%)	2 (40,0%)	0,1138
1	3 (15,0%)	4 (28,6%)	3 (60,0%)	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy stanem soczewki, a koniecznością wykonania ponownej operacji dla grupy badanej oraz kontrolnej łącznie.

Tabela 26. Korelacje czas trwania zabiegu i krwawienia (R-współczynnik korelacji).

	R	Wartość p
Przedoperacyjnie	0,27	0,1077
24 h po zabiegu	0,06	0,7030
2 tyg. po zabiegu	-0,05	0,7572
2-3 miesiące po witrektomii	-0,05	0,7900
4-6 miesięcy po witrektomii	0,08	0,6916
7-12 miesięcy po witrektomii	0,10	0,6383

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji pomiędzy czasem trwania zabiegu, a wystąpieniem krwawienia śródoperacyjnego.

Tabela 27. Zależność peelingu i krwawienie dla całej grupy badanej oraz kontrolnej łącznie (0-brak krwawienia/ nie wykonano, 1-krwawienie/ peeling błon nasiatkówkowych).

Peelin g	podczas zabiegu		24 godziny	2 tygodnie	2-3 miesiące	4-6 miesięcy	7-12 miesięcy					
	0	1	0	1	0	1	0	1				
0	10 (37,0%)	3 (25,0%)	8 (47,1%)	5 (23,8%)	7 (31,8%)	6 (37,5%)	9 (33,3%)	1 (25,0%)	7 (31,8%)	2 (40,0%)	6 (30,0%)	2 (33,3%)
1	17 (63,0%)	9 (75,0%)	9 (52,9%)	16 (76,2%)	15 (68,2%)	10 (62,6%)	18 (66,7%)	3 (75,0%)	15 (68,2%)	3 (60,0%)	14 (70,0%)	4 (66,7%)
	p=0,4617		p=0,1331		p=0,4154		p=0,7393		p=0,7261		p=0,8767	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy wykonaniem peelingu błon nasiatkówkowych, a krwawieniem.

VI. Omówienie wyników i dyskusja

Według World Diabetes Atlas na cukrzycę choruje 8,3% populacji świata, czyli co 12 osoba. W roku 2014 roku były to 384 miliony osób.⁴ Co więcej, aż 46,3% chorych jest najprawdopodobniej niezdiagnozowanych. W ciągu najbliższych 20 lat populacja diabetyków wzrośnie o 203 miliony. Szacuje się, że w Polsce są 2 miliony chorych⁵. Natomiast liczba osób z upośledzoną tolerancją glukozy wynosi ponad 5 milionów i jest to jeden z wyższych odsetków populacyjnych na świecie. Oszacowanie liczby zgonów spowodowanych przez cukrzycę jest trudne. Wiodącą ich przyczyną są choroby układu sercowo-naczyniowego; odpowiadają one nawet za połowę śmiertelności w niektórych populacjach chorych. Szacuje się, iż w 2013 roku cukrzyca była przyczyną do 5,1 miliona zgonów wśród osób w wieku 20 - 79 lat, odpowiadając za 8,4% globalnej śmiertelności.⁴

Cukrzyca często jest składową zespołu metabolicznego, stanu klinicznego charakteryzującego się współwystępowaniem czynników ryzyka rozwoju i progresji chorób sercowo-naczyniowych oraz zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej. U podłoża tego zespołu leży otyłość brzuszna z towarzyszącą insulinopornością.⁹⁸ Dawniej występowanie zespołu metabolicznego wiązano z cukrzycą typu 2, obecnie jest on też stwierdzany u chorych z cukrzycą typu 1.⁷ Do chorób towarzyszących cukrzycy typu 1 należą również: limfocytarne zapalenie tarczycy (do 20–40% chorych) oraz choroba trzewna – celiakia (do 10%).

W opisywanym badaniu na nadciśnienie tętnicze chorowało 19 pacjentów (65,5%), a hipercholesterolemię stwierdzono u 11 pacjentów (39,3%). Leki uszczelniające naczynia krwionośne (np. etamsylat, rytozyd, dobesylian wapnia) były przyjmowane przez 7 osób (25,0%), natomiast kwas acetylosalicylowy przez 6 osób (21,4%) [Tabela 3, 4, 5].

Pacjenci chorowali na cukrzycę średnio 20 lat ($\pm 6,1$). [Tabela 3]. Yau i wsp. na podstawie 35 badań obejmujących 22896 diabetyków, stwierdzili retinopatię cukrzycową u 34,6% z nich.⁹⁹ U 7% obserwowano postać proliferacyjną retinopatii, natomiast u 6,8% cukrzycowy obrzęk płamki. Po 20 latach choroby 60% cierpiących na cukrzycę typu 2 rozwija objawy

retinopatii cukrzycowej. Wśród chorych na cukrzycę typu 1 odsetek ten jest wyraźnie wyższy i sięga 99%.

Kwestią dyskusji jest, jaki powinien być czas od podania bevacizumabu do zabiegu witrektomii. Czas półtrwania bevacizumabu w komorze ciała szklistego wynosi 4,9 - 9,82 dnia.^{95,100} W oczach, które zostały poddane witrektomii, czas ten jest wyraźnie krótszy.^{95,100} Długość osiowa gałki ocznej i wada refrakcji nie ma wpływu na farmakokinetykę leku. Nie stwierdza się różnic pomiędzy czasem półtrwania leku w oczach soczewkowych i pseudosoczewkowych.¹⁰¹ W badaniu przeprowadzonym na oczach króliczych określono stężenie bevacizumabu w cieple szklistym na poziomie powyżej 10 ug/ml do 30 dni po podaniu leku.¹⁰² Maksymalne stężenie bevacizumabu w komorze ciała szklistego obserwowano w trzeciej dobie po podaniu. Stwierdza się także przenikanie leku z komory ciała szklistego do krwiobiegu, a maksymalne stężenie w surowicy określono na ósmą dobę od iniekcji. Avery i wsp. w badaniu na pacjentach z postacią wysiękową AMD stwierdzili maksymalne stężenie wolnego bevacizumabu w surowicy w siódmej dobie po iniekcji.¹⁰³ Średnie stężenie leku w surowicy wyniosło 22,5 pg/mL. Warto zauważyć, iż jednorazowa dawka bevacizumabu podana w leczeniu nowotworów mogą sięgać 20 mg/kg m.c.,⁶⁸ natomiast określone empirycznie stężenie leku w surowicy 3 miesiące po zakończonej terapii określono na 6,14 ug/ml.¹⁰⁴ W badaniach na oczach króliczych stwierdzono śladowe stężenie leku w oku towarzyszącym na poziomie 0,35 ng/ml w 1. dobie po iniekcji oraz do 11,17 ng/ml w 4 tygodnie po iniekcji.¹⁰²

Wydaje się, że ze względu na krótki czas działania preparatu wpływ na przebieg witrektomii w przypadku podania śródoperacyjnego jest wątpliwy. W licznych badaniach przyjmuje się okres od podaży leku do operacji na 3 do 30 dni.¹⁰⁵⁻¹⁰⁹ Di Lauro i wsp. nie stwierdzili różnicy w efektach leczenia operacyjnego u pacjentów z zaawansowaną retinopatią cukrzycową proliferacyjną pomiędzy osobami, które otrzymały bevacizumab 7 i 20 dni przed zabiegiem.¹⁰⁹ Arevalo i wsp. uważają, że podanie leku powinno nastąpić na 4 dni przed witrektomią ze względu na możliwe wystąpienie trakcyjnego odwarstwienia siatkówki po leczeniu lub jego progresję.¹¹⁰

W mojej pracy podawałem lek 2 tygodnie witrektomią, co wydaje się mieć uzasadnienie kliniczne. Kryteriami wykluczenia z badania były obecność trakcyjnego odwarstwienia siatkówki lub stref awaskularnych.

Podanie podwójnej dawki leku (3 mg) zwiększa szczytowe stężenie w gałce ocznej oraz wydłuża czas działania leku o jeden czas półtrwania (w porównaniu z dawką pojedynczą - 1,5 mg).¹¹¹ Nie obserwuje się jednak różnic w działaniu leku po 6 tygodniach od podania. Bevacizumab dostępny jest w fiolkach 4 ml lub 16 ml o stężeniu 25 mg/ml. W okulistyce powszechnie przyjęte jest podawanie do komory ciała szklanego leku w dawce 1,25 mg/0,05 ml. Arevalo i wsp. badaniu na 43 oczach pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną, stwierdził częstszą regresję neowaskularyzacji u pacjentów, którzy mieli podane do ciała szklanego 2,5 mg leku, w porównaniu do osób, które otrzymały 1,25 mg.¹¹⁰ W 24-miesięcznym okresie obserwacji stwierdzono regresję NVD u 62,5% osób, które otrzymały lek w dawce 1,25 mg oraz u 84,2% osób, które otrzymały 2,5 mg leku ($p=0,02$). Natomiast regresję NVE stwierdzono u 45,8% pacjentów przy dawce 1,25 mg oraz u 84,2% przy dawce 2,5 mg ($p=0,0001$). U pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki nie stwierdzono wpływu podwójnej dawki leku na efekt terapeutyczny.¹¹⁰

W moim badaniu stwierdziłem zmniejszenie przecieku naczyniowego oraz redukcję komponenty naczyniowej błon włóknistych po podaniu 1,25 mg bevacizumabu, co zostało przedstawione na Rycinach 7-10.⁹⁷

Po 60 minutach od iniekcji bevacizumabu mierzono ciśnienie wewnątrzgałkowe (*IOP - Intraocular Pressure*). Stwierdzono statystycznie znamienne wzrost wartości IOP ($T_{\text{przed iniekcją}}=15,8\pm 4,6$ mmHg, $T_{\text{po iniekcji}}=17,3\pm 4,2$ mmHg, $p=0,0016$) [Tabela 8]. Jest on związany ze zwiększeniem objętości przestrzeni komory ciała szklanego i utrzymuje się przez kilka godzin. Jeżeli po iniekcji obserwowano podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe ($T_{\text{po iniekcji}} > 21$ mmHg, 2 oczu, 8,7%) zlecano leczenie hipotensyjne w postaci preparatu łączonego zawierającego 2% dorzolamid oraz 0,5% timolol (Sol. Cosopt) oraz krople z 0,2% brimonidyną miejscowo. Uzyskano normalizację ciśnienia wewnątrzgałkowego po zastosowanym leczeniu. Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego stwierdzono u pacjenta z jaskrą pierwotną otwartego kąta.

W literaturze zwraca się przy tym uwagę, iż pacjenci z jaskrą są bardziej predysponowani do wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego po iniekcji w porównaniu z osobami bez jaskry.¹¹² Przetwały wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego u tych osób tłumaczy się mechanizmem zapalnym, utrudnionym odpływem agregatów białkowych, a także uszkodzeniem dróg odpływu cieczy przez mikrourazy związane z powtarzanymi iniekcjami do ciała szklistego.¹¹³ Lemos i wsp. na podstawie obserwacji przeprowadzonych pacjentach z retinopatią cukrzycową oraz AMD stwierdzili, iż wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego jest najbardziej nasilony bezpośrednio po iniekcji i wartości powyżej 21 mmHg mogą występować nawet u 78,3% pacjentów po 5 minutach od iniekcji.¹¹⁴ Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe przed iniekcją w grupie 79 osób wynosiło $15,31 \pm 3,9$ mmHg, w 5 minut po iniekcji $27,27 \pm 11,87$ mmHg, natomiast w godzinę po iniekcji $17,59 \pm 6,24$ mmHg. Proponuje się profilaktyczne zastosowanie leczenia hipotensyjnego przed iniekcją. Jednak El Chehab i wsp. określili nieskuteczność leczenia acetazolamidem jako prewencję wzrostu IOP po iniekcji doszkliskowej.¹¹⁵ Savage i Kolker zwracają uwagę na potencjalną możliwość uszkodzenia nerwu wzrokowego przez krótkotrwały wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego. Stwierdzili oni progresję ubytków w polu widzenia,¹¹⁶ a nawet deficyt widzenia centralnego¹¹⁷ spowodowany wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas operacji zaćmy u pacjentów z jaskrą. Wydaje się, iż wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego w przypadku iniekcji doszkliskowych nie jest na tyle długotrwały jak w przypadku operacji zaćmy. Niektórzy autorzy proponują doustne podanie 500 mg acetazolamidu przed iniekcją¹¹⁸, a nawet wykonanie paracentezy bezpośrednio po iniekcji.¹¹⁹

W grupie badanej wylew podspojówkowy wystąpił jako powikłanie 4 iniekcji (15,4%). Stwierdzono go w sektorze, w którym wykonano iniekcję. Obejmował on jeden kwadrant. Przyczyną jego wystąpienia jest przerwanie delikatnych naczyń krwionośnych spojówki gałkowej podczas iniekcji. To powikłanie niegroźne, lecz zmniejszające komfort życia pacjenta. Częstość jego występowania określa się w literaturze na 10%-23%.^{119,120} W opisywanym badaniu stwierdziłem korelację pomiędzy przyjmowaniem kwasu acetylosalicylowego, a wystąpieniem wylewu podspojówkowego ($p=0,07$) [Tabela 22].

Podobne wyniki przedstawia Ladas w badaniu obejmującym retrospektywną ocenę 2000 iniekcji doszklistkowych.¹²⁰

Nie stwierdziłem przypadków zapalenia błony naczyniowej po podaniu leku. Jest to najczęstsze powikłanie związane z substancjami pomocniczymi obecnymi w leku - dotyczy 1,7 - 1,9% iniekcji.^{118,120} Utrzymuje się ono do 12 dni od rozpoczęcia leczenia.¹²⁰ Zaćmę jatrogenną opisuje się jako powikłanie nawet 0,6% iniekcji, a przedarcie siatkówki 0,8 - 2,2%.^{118,121} Ich przyczyną jest nieprawidłowa technika podania leku lub wystąpienie tylnego odłączenia ciała szklistego po iniekcji. Niezwykle ważne wydaje się dokładne określenie miejsca iniekcji: 3,0 - 3,5 mm od rąbka rogówki dla oczu afakijnych oraz pseudofakijnych, 3,5 - 4 mm dla oczu z soczewką własną. Istotne jest używanie małych igieł 25G - 32G, a najlepiej 31 - 32G. Zaleca się także wykonanie skośnej sklerotomii, a przez to zapobieganie refluksowi podanego leku. Zwraca się przy tym uwagę, iż wystąpienie przedarcia może to być związane z już istniejącym ograniczonym odwarstwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki.¹²¹

U pacjentów objętych badaniem nie obserwowałem przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej. Jest to najgorzej rokujące powikłanie iniekcji doszklistkowych. W metaanalizie przeprowadzonej przez McCannela szacowane jest na 0,049% iniekcji (52 przypadki na 105536 iniekcji wykonanych w latach 2005-2009).¹²² W większości zakażenia były spowodowane bakteriami Gram dodatnimi z grupy *Staphylococcus* (65,4%) oraz *Streptococcus* (30,8%). W badaniu *Endophthalmitis Vitrectomy Study* odsetek zakażeń wewnątrzgałkowych paciorkowcami po operacji zaćmy był wyraźnie niższy, niż po iniekcjach doszklistkowych. Na podstawie tych wyników zaleca się prewencję transmisji drogą kropłową poprzez zaniechanie rozmów, kaszlu, ziewania, a także noszenie maseczek chirurgicznych. Zwraca się też uwagę na staranność przygotowania każdego etapu tej procedury.¹²³ Rutynowo stosuje się preparat z grupy fluorochinolonów do worka spojówkowego trzy razy dziennie przez 3 dni przed oraz 3 dni po iniekcji. Udowodniono, iż takie postępowanie zmniejsza liczbę bakterii na powierzchni gałki ocznej, natomiast nie potwierdzono wpływu tej procedury na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej.¹²⁴ Co więcej, coraz częściej podkreśla się wpływ takiej terapii na powstawanie szczepów lekoopornych. W przypadku wystąpienia zapalenia

wewnątrzgałkowego podkreśla się konieczność podjęcia natychmiastowego leczenia. Pacjenci byli informowani, iż w przypadku bólu, zaczerwienienia gałki ocznej, a także zmian ilościowych lub jakościowych w widzeniu, powinni natychmiast zgłosić się celem badania kontrolnego.

W przedstawionym materiale nie stwierdziłem powikłań ogólnoustrojowych podawania bevacizumabu. Carneiro i wsp. podkreślają wpływ doszkliskowej podaży bevacizumabu i w postaci wysiękowej AMD na częstość występowania powikłań zakrzepowozatorowych, tj. zawału mięśnia sercowego, udaru, przejściowego ataku niedokrwienego, dławicy piersiowej, obwodowej zakrzepicy żylniej, zatorowości płucnej oraz nagłej śmierci sercowej. W grupie 378 pacjentów udowodniono wyższe ryzyko wystąpienia tych powikłań u chorych leczonych bevacizumabem w porównaniu z leczonymi ranibizumabem.¹²⁵ Campbell i wsp. nie stwierdzają różnic w częstości wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych pomiędzy grupami leczonymi bevacizumabem i ranibizumabem.¹²⁶ Co więcej, terapia taka według powyższych autorów nie wpływa na odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych.^{126,127} Kemp poddał analizie dokumentację medyczną 1267 Australijczyków z postacią wysiękową AMD leczonych preparatami anti-VEGF. Oceniał prawdopodobieństwo wystąpienia zawału mięśnia sercowego w okresie 12 miesięcy terapii.¹²⁸ Stwierdził, iż u osób leczonych preparatami anti-VEGF jest ono wyższe, niż w grupie osób powyżej 50. roku nie chorujących na to schorzenie. Uważa on, iż ma to związek z etiologią AMD, jak również i samym działaniem inhibitorów VEGF.

Zaleca się staranną kwalifikację pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną do iniekcji anti-VEGF. Obserwowano bowiem postęp trakcyjnego odwarstwienia siatkówki po podaniu bevacizumabu.^{129,130} Kryterium wykluczenia z mojego badania była obecność trakcyjnego odwarstwienia siatkówki lub stref awaskularnych w angiografii fluoresceinowej. Torres-Soriano opisał sytuację, w której podanie bevacizumabu spowodowało wystąpienie trakcyjnego odwarstwienia siatkówki u pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną. Wystąpiło ono w 5 z 343 oczu (1,5%) w okresie 1-6 tygodni po iniekcji (średnio 3 tygodnie). Jako przyczynę tego powikłania wymienia obecność stref awaskularnych i proliferacji włóknisto-naczyniowych.¹³¹ Z kolei Arevalo i wsp. wskazuje na większe ryzyko wystąpienia lub progresji trakcyjnego odwarstwienia siatkówki po dawce

2,5 mg. Wystąpiło ono u 19 osób z 626 (3%) po dawce 1,25 mg oraz u 6 osób (27%) po dawce 2,5 mg (zwykle po $11 \pm 7,5$ dniach).¹³⁰

W grupie badanej 16 operacji (76,2%) wykonano w znieczuleniu pozagałkowym, natomiast 5 (23,8%) w znieczuleniu ogólnym. W grupie kontrolnej 15 operacji (83,3%) wykonano w znieczuleniu pozagałkowym, natomiast 3 (16,7%) w znieczuleniu ogólnym ($p=0,5818$) [Tabela 14]. Ze względu na unerwienie twardówki, ciała rzęskowego i tęczówki, jak również ból powodowany przez śródoperacyjną diatermokoagulację, laseroterapię oraz krioterapię niezbędnym jest zapewnienie komfortu pacjentowi poprzez odpowiednie znieczulenie operacyjne. Wskazaniem do wykonania zabiegu w znieczuleniu ogólnym był brak możliwości utrzymania pozycji wymuszonej podczas zabiegu operacyjnego, w zaburzeniach neurologicznych (np. choroba Parkinsona, drżenie spoczynkowe), w deformacjach układu mięśniowo-szkieletowego, w przypadku lęku przed zabiegiem operacyjnym. Innymi wskazaniami do wykonania zabiegu w znieczuleniu ogólnym jest podeszły wiek pacjenta, zespół psychoorganiczny lub niedosłuch.¹³²

Znieczulenie ogólne niesie za sobą ryzyko powikłań. Do najczęstszych, najmniej poważnych, należą chrypka i ból gardła związane z obecnością rurki intubacyjnej. Obserwowana jest także długotrwała senność, nudności i wymioty. Rzadziej spotykanymi powikłaniami są zaburzenia pracy serca, nieprawidłowa reakcja na leki i trudności z wentylacją pacjenta z powodu niemożności wprowadzenia rurki do tchawicy. W chirurgii witreoretinalnej niezbędna jest rezygnacja z zastosowania tlenu azotu w znieczuleniu. Ze względu na gradient ciśnienia dochodzi do jego przenikania z krwi do komory ciała szklanego, jeżeli zastosowano tamponadę gazową. Stinson i wsp. obliczyli, iż może to spowodować nawet trzykrotne zwiększenie objętości ciała szklanego przy zastosowaniu w znieczuleniu 70% tlenu azotu.¹³³ W konsekwencji może dojść do podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego, a nawet do ślepoty poprzez długotrwały wpływ na nerw wzrokowy.¹³⁴ Ważna jest świadomość pacjenta odnośnie obecności długotrwałej tamponady gazowej w przypadku wskazań do operacji w znieczuleniu ogólnym w innym obszarze ciała.

Zastosowanie znieczulenia miejscowego umożliwia kontakt z pacjentem podczas

operacji. Stosowaną metodą analgezji jest blok pozagałkowy. Polega ona na wprowadzeniu leku anestetycznego w obręb stożka mięśniowego poprzez iniekcję przezskórną lub przez worek spojówkowy.¹³⁵ Stosuje się do tego igłę 23 - 30 Gauge o długości 15 - 31 mm.¹³⁵⁻¹³⁷ Podaje się 4-5 cm³ 1% ropiwakainy, 2% lidokainy, 0,5% lewobupiwakainy lub 0,5% bupiwakainy¹³⁸. Lidokaina ma krótszy okres półtrwania niż pozostałe leki, natomiast uzyskuje się szybszy efekt anestetyczny. Pomocniczo do roztworu niekiedy dodaje się 3,5 IU/ml hialuronidazy celem ułatwienia rozprzestrzeniania się anestetyku lub adrenalinę (1:200000 lub 1:300000), aby przedłużyć czas działania leku.

Nie stwierdziłem powikłań znieczulenia pozagałkowego [Tabela 14]. Jako znieczulenie adiuwantowe stosowano roztwór 0,5% proksymetakainy podawany do worka spojówkowego. W badaniu stosowano roztwór 3 ml 2% lignokainy oraz 2 ml 0,5% bupiwakainy, a podawano go przezskórnym z dwóch wkłuć tępą igłą operacyjną 23 G o długości 30 mm. Poza efektem anestetycznym, takie znieczulenie zapewnia akinezję oraz zmniejszenie napięcia mięśniowego poprzez odnerwienie zwoju rzęskowego.¹³² Zapobiega to wystąpieniu odruchu oczno-sercowego.

Najczęstszym powikłaniem znieczulenia pozagałkowego jest krwiak pozagałkowy. Częstość jego występowania może sięgać nawet 3% operacji.¹³⁹ Przyczyną tego powikłania jest uszkodzenie naczyń krwionośnych okolicy okołogałkowej lub pozagałkowej podczas przechodzenia igły. Czynnikiem ryzyka wystąpienia tego powikłania jest starszy wiek pacjenta, przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego, niesterydowych leków przeciwzapalnych lub sterydów. Aby uniknąć tego powikłania stosuje się tępo zakończoną igłę. Teoretycznie powoduje ona odsuwanie tkanek podczas przechodzenia w głąb powłok skórnych, bardziej niż ich rozrywanie i traumatyzację, zwiększając komfort pacjenta.¹⁴⁰ Innym rzadkim powikłaniem znieczulenia pozagałkowego jest perforacja gałki ocznej igłą do znieczulenia. Ramsay i wsp. w badaniu na 4000 pacjentów określili częstość wystąpienia tego powikłania na 0,08%.¹⁴¹ Czynnikiem ryzyka wystąpienia tego powikłania jest wysoka krótkowzroczność osiowa, a zastosowanie tępej igły zmniejsza częstość jego wystąpienia.¹⁴²

Ze względu na duże różnice anatomiczne oraz stopień zaawansowania zmian proliferacyjnych witrektomia u pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną jest zabiegiem trudnym. Jako główne cele operacyjne stawia się usunięcie zmian ciała szklanego, segmentację i delaminację obszarów proliferacji włóknisto-naczyniowych oraz zapobieganie nawrotowi choroby poprzez wykonanie panfotokoagulacji.¹⁴³ W ciele szklanym pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną stwierdza się podwyższone poziomy licznym cytokin i czynników wzrostu m.in. VEGF, PEDF, IL-17A, IL-6, IL-8, IL-4.¹⁴⁴ Ciało szkliste, a zwłaszcza błona hialoidalna tylna, stanowi "rusztowanie" dla rozwoju proliferacji włóknisto-naczyniowych.¹⁴⁵ Gupta i wsp. zalecają dokładne usunięcie kory ciała szklanego po wykonaniu witrektomii jądrowej oraz tylnym odłączeniu ciała szklanego. Technikami stosowanymi do usunięcia proliferacji włóknisto-naczyniowych jest segmentacja i delaminacja. Segmentacja polega na rozdzieleniu dużych fragmentów tkanki włóknisto-naczyniowych na mniejsze. Stosowana jest w przypadku błon proliferacyjnych, które nie mogą zostać usunięte w całości lub do uwolnienia okrężnych trakcji szkliskowo-siatkówkowych w trakcyjnym odwarstwieniu siatkówki. Segmentację wykonuje się przy użyciu nożyczek pionowych lub witrektomu. Stosowanie narzędzi o mniejszej średnicy ułatwia segmentację, gdyż światło witrektomu znajduje się bliżej jego końca.¹⁴³ Technika delaminacji polega na wykonaniu poziomych nacięć tkanki włóknistej. Umożliwia całkowite usunięcie tkanki włóknisto-naczyniowej z powierzchni siatkówki (*en-bloc*). Wykonuje się ją przy użyciu nożyczek poziomych lub pęset mikrochirurgicznych. Jest stosowana w przypadku małych błon lub większych obszarów proliferacyjnych po ich segmentacji.

Do wspomnianych czynności często używa się techniki bimanualnej. Poprzez utworzenie dodatkowego portu dla oświetlenia żyrandolowego mamy możliwość zastosowania dwóch narzędzi manipulacyjnych. Daje to możliwość bardzo precyzyjnego opracowania błon włóknisto-naczyniowych. Najczęściej stosowanych narzędziami w technice bimanualnej są różne rodzaje mikropęset, nożyczek, a także *pick*. Sam proces oddzielania oraz wycinania dobrze unaczynionych błon powoduje krwawienie do komory ciała szklanego. Zapobiega się temu poprzez stosowanie endodiatermokoagulacji naczyń doprowadzającego w obrębie proliferacyjnych tkanek. Stosowana jest głowica endodiatermokoagulacyjna, a moc koagulacji jest zwykle 2-3 krotnie niższa niż stosowana

do spojówki. Napotyka się trudności związane z uzyskaniem efektywnej koagulacji oraz lokalizacji naczynia doprowadzającego, będącego źródłem krwawienia. Problemem jest też możliwość uszkodzenia znajdującej się w pobliżu siatkówki.

Alternatywnym sposobem hemostazy jest zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. W nowoczesnych witrektomach możliwe jest uzyskanie tej funkcji jednym naciśnięciem przycisku. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe winno być utrzymywane przez jak najkrótszy czas, gdyż ma ono niekorzystny wpływ na nerw wzrokowy. Jeżeli mimo to dojdzie do wynaczynienia krwi konieczne jest jej usunięcie przy pomocy witrektomu, gdyż rozpraszanie krwi w środowisku wodnym gałki ocznej prowadzi do utrudnienia wizualizacji bieguna tylnego gałki ocznej.

Po podaniu bevacizumabu obserwowano rzadsze występowanie krwawień śródoperacyjnych ($p=0,087$). W grupie badanej wystąpiły one przy 4 operacjach (19%), w grupie kontrolnej w 8 (44,4%) [Tabela 12].

Rizzo w badaniu na grupie 22 pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną stwierdził, iż podanie bevacizumabu przedoperacyjnie u pacjentów zmniejsza częstość wystąpienia krwawień śródoperacyjnych oraz konieczność stosowania diatermii.¹⁰⁶ Jako dodatkową korzyść wymienił fakt, iż u pacjentów, którzy przedoperacyjnie otrzymali bevacizumab, możliwe było oddzielenie błon włóknisto-naczyniowych bez użycia ostrych narzędzi. Di Lauro i wsp. zaobserwowali, iż znacznie rzadziej dochodzi do krwawień podczas witrektomii, jeżeli przedoperacyjnie podano bevacizumab. Przebadali oni 68 pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną powikłaną wylewem krwi do komory ciała szklстого lub trakcyjnym odwarstwieniem siatkówki. Stwierdzili śródoperacyjne krwawienie u 54,1% pacjentów w grupie, która nie otrzymała leku, oraz u 8,3% i 12,5% osób w grupach, które otrzymały lek odpowiednio 7 i 20 dni przed witrektomią.¹⁰⁹ Almadih i wsp. u pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną powikłaną przetrwałym wylewem krwi do komory ciała szklстого lub trakcyjnym odwarstwieniem siatkówki stwierdzili rzadsze występowanie śródoperacyjnych wylewów, jeżeli przedoperacyjnie podano bevacizumab. Krwawienie obserwowano u 10 osób, które otrzymały lek przed witrektomią (62,5%), oraz u 17 osób, które leku nie otrzymały (94,4%; $p=0,035$).¹⁴⁸

Czas trwania witrektomii w grupie badanej ($72,9 \pm 27,0$ minut) był krótszy niż w grupie kontrolnej ($91,9 \pm 26,5$ minuty; $p=0,0411$) [Tabela 14]. Pośrednio miało na to wpływ rzadsze występowanie krwawienia śródoperacyjnego, choć nie stwierdzono bezpośredniej korelacji ($p=0,11$) [Tabela 26].

Krwawienie do komory ciała szklistego powoduje utrudnienie wizualizacji pola operacyjnego. Prowadzi do konieczności zastosowania aktywnej aspiracji wynaczynionej krwi z komory ciała szklistego. Może istnieć konieczność zwiększenia ciśnienia infuzji, jeżeli krwawienie nie ustaje samoistnie. Podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego może prowadzić do uszkodzenia nerwu wzrokowego.¹⁴⁷ Co więcej, niekiedy konieczne jest wykonanie endodiatermii naczynia doprowadzającego oraz wymiana narzędzi wprowadzanych do gałki ocznej. Czynniki te wyraźnie zmniejszają komfort operatora, trudny do oceny obiektywnej.

Każda wymiana narzędzi wprowadzonych do wnętrza gałki ocznej wiąże się z potencjalnym ryzykiem komplikacji: powstania jatrogenego otworu w siatkówce, możliwością uszkodzenia soczewki. Powstanie jatrogenego otworu w siatkówce dotyczy 1,6 - 23% witrektomii.¹⁴⁸⁻¹⁵² W badaniu brytyjskim na 924 oczach stwierdzono, iż częstość powstawania otworów jatrogennych w witrektomii 20 G jest nawet dwukrotnie wyższa niż przy 23 G (16,7% zabiegów 20 G, 7,8% 23 G). Dużą różnicę obserwowano zwłaszcza dla otworów związanych z wytworzeniem sklerotomii: 7,9% w witrektomii 20 G, natomiast 1,7% w 23 G.¹⁴⁹ W badaniu japońskim na 122 oczach stwierdzono, iż technika operacyjna nie ma wpływu na częstość wystąpienia tego powikłania, natomiast czynnikiem ryzyka jest obecność zwyrodnienia kraciastego oraz brak samoistnego odłączenie tylnego ciała szklistego.¹⁵³ Według Cha i wsp. czynnikiem ryzyka powstania jatrogenego otworu w siatkówce jest mechaniczne tylne odłączenie ciała szklistego, a także długi czas trwania zabiegu operacyjnego.¹⁵⁰ U pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną ryzyko powstania jatrogenego otworu jest wyższe i określa się je nawet na 29 - 39%.¹⁵³ Najczęstszą przyczyną jest usuwanie tkanek włóknisto-naczyniowych wraz z tylnym odłączeniem ciała szklistego. Witrektomia obwodowa u tych pacjentów była przyczyną powstania jedynie 8% otworów¹⁵³.

W moim badaniu otwór jatrogenny w siatkówce wystąpił jako powikłanie 1 operacji w grupie badanej (5,3%) oraz 3 w grupie kontrolnej (17,6%). [Tabela 14]. Różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=0,2223$).

Di Lauro podaje, iż w grupie pacjentów, która przedoperacyjnie nie otrzymała bevacizumabu doszło do powstania otworu w 16,6% operacji, przy 4,1% w grupie która otrzymała bevacizumab 20 dni przed operacją ($p=0,348$). W grupie pacjentów, którzy przedoperacyjnie otrzymali bevacizumab 7 dni przed operacją nie stwierdzono powstania otworu jatrogennego ($p=0,11$).¹⁰⁹ Wskazuje również, iż u jednej osoby (4,1%), która nie miała przedoperacyjnie podanego leku, konieczne było wykonanie retinotomii odbarczającej trakcje. W moim badaniu grupie badanej wykonano ją 1 raz (5,3%), natomiast w grupie kontrolnej 2 razy (11,9%; $p=0,57$). Innym jatrogennym powikłaniem jest śródoperacyjne uszkodzenie soczewki własnej. Obserwowane może być nawet u 3% pacjentów.¹⁴⁸ Nie stwierdzono przypadków śródoperacyjnego uszkodzenia soczewki własnej w grupie badanej ani kontrolnej [Tabela 14].

Pokroy i wsp. nie stwierdzili różnicy pomiędzy czasem trwania witrektomii u pacjentów z trakcyjnym odwarstwieniem siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej, u których podano przedoperacyjnie bevacizumab, a tymi którym go nie podano (99 oczu; $p=0,90$).¹⁰⁸ Jako przyczynę takiego stanu rzeczy podali szkolenie rezydentów podczas zabiegów operacyjnych, co mogło wpłynąć na rzeczywisty czas zabiegu. Podkreślili jednak, że w grupie pacjentów poniżej 40 roku życia czas trwania zabiegu u pacjentów, który przedoperacyjnie otrzymali lek był wyraźnie krótszy ($96,4\pm 25,9$ minut) w porównaniu do grupy pacjentów, którzy nie otrzymali leku ($121,9\pm 25,9$ minut) ($p=0,02$). Według nich komponenta naczyniowa błon proliferacyjnych jest większa u młodych pacjentów i z tego wynika większe krwawienie śródoperacyjne u tych pacjentów. Wszystkie zabiegi w moim badaniu wykonane były w technice 20G przez jednego operatora. Z kolei di Lauro uważa, że podanie przedoperacyjne bevacizumabu pacjentom z retinopatią cukrzycową proliferacyjną skraca czas trwania witrektomii.¹⁰⁹ W grupie osób, które otrzymały lek na 7 dni przed zabiegiem czas ten wyniósł 65 ± 18 minut, 69 ± 21 minut przy podaniu leku 20 dni przed zabiegiem, a 84 ± 12 minut w grupie, która nie otrzymała leku. Modarres i wsp.

podają jeszcze większe różnice czasu trwania operacji pomiędzy grupą pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną, którym przedoperacyjnie podano bevacizumab ($62,0 \pm 57,3$ minut), a osobami, które go nie otrzymała ($95,5 \pm 36,0$ minut) ($p=0,03$).¹⁵⁴ Skrócenie czasu trwania witrektomii u pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną, którzy przedoperacyjnie mieli podany bevacizumab z retinopatią cukrzycową proliferacyjną przedstawia Zaman.¹⁰⁷ Misra i wsp. uważają, iż czynnikiem który wyraźnie wpłynął na skrócenie czasu PPV było wprowadzenie technik bezszwowych. W badaniu na grupie 50 pacjentów porównali czas trwania witrektomii u pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki wykonane w technice 23G oraz 20G. Stwierdzono, iż czas potrzebny na wykonanie witrektomii 23G (29 minut) był mniejszy niż 20G (39,4 minuty; $p < 0,001$).¹⁵⁵ Dane te nie zostały potwierdzone przez Zhenga i wsp. w metaanalizie na 479 oczach wykonanej w oparciu o bazę Pubmed. Stwierdzili oni, iż czas trwania witrektomii 20G i 23G jest podobny (różnica 0,14 minuty, $p=0,93$). Jednak w technice 23G krótszy jest czas wykonania portów operacyjnych (-1,97 minuty; $p < 0,00001$) oraz zamknięcia rany operacyjnej (-4,55 minuty; $p < 0,00001$).¹⁵⁶

W pracy przedstawionej przez Rizzo i wsp. u pacjentów, którzy przedoperacyjnie otrzymali bevacizumab czas witrektomii wynosił 57 ± 9 minut, w porównaniu z 83 ± 11 minutami w grupie, która go nie otrzymała.¹⁰⁶ Mniejsza była również ilość wymian narzędzi: 27 ± 9 w grupie, która przedoperacyjnie otrzymała bevacizumab i 53 ± 12 w grupie, która go nie otrzymała. Almadih podaje, iż w grupie pacjentów, którzy przedoperacyjnie otrzymali bevacizumab stosowano endodiatermię 1,9x podczas każdej procedury chirurgicznej, natomiast 2,47x w grupie która nie otrzymała przedoperacyjnie leku.¹⁴⁶ Di Lauro z kolei ocenił konieczność stosowania śródoperacyjnej diatermii na 1,5-8,3% zabiegów po podaniu bevacizumabu oraz aż w 54,1% zabiegów, gdy nie podano leku przedoperacyjnie.¹⁰⁹

Nie stwierdzono zależności, pomiędzy przyjmowaniem kwasu acetylosalicylowego, a krwawieniem śródoperacyjnym oraz 24 godziny po zabiegu. [Tabela 22]. Terapię kwasem acetylosalicylowym przerywano na 7 dni przed operacją.

Brak jest konsensusu odnośnie terapii lekami przeciwplateczkowymi oraz przeciwkrzepliwymi u pacjentów poddanych witektomii. Zaprzeszanie ich stosowania w okresie okołoperacyjnym może zwiększać ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. Z drugiej strony zaniechanie tego działania może prowadzić do poważnych powikłań śród- i pooperacyjnych.^{157,158} Oh uważa, iż podawanie leków przeciwplateczkowych u pacjentów poddanych chirurgii witeoretinalnej, wpływa na częstość krwawień śródoperacyjnych (20%, przy 9,6% w grupie nie przyjmującej leczenia, $p=0,05$, test Chi2).¹⁵⁹ Wśród pacjentów z postacią proliferacyjną retinopatii różnica ta wydaje się być jeszcze większa. U osób, które zaprzestały leczenia antykoagulantami lub lekami przeciwplateczkowymi w okresie okołoperacyjnym, ryzyko wylewu krwi do komory ciała szklistego 24 godziny po witektomii wynosiło 10,3%, natomiast 6,9% w grupie osób, która nie otrzymywała leczenia w ogóle. Ryzyko to było jeszcze wyższe wśród osób, u których nie zaprzestano terapii na czas witektomii – wyniosło 27,6%.¹⁶⁰ Połowa tej grupy wymagała ponownej interwencji chirurgicznej z powodu wylewu krwi do komory ciała szklistego. Według Browna przyjmowanie leków przeciwplateczkowych nie wpływa na częstość śródoperacyjnych wylewów u pacjentów z retinopatią cukrzycową powikłaną operowanych z powodu wylewu krwi do komory ciała szklistego. Jednak u pacjentów, którzy nie przyjmowali leczenia przeciwplateczkowego pooperacyjna ostrość wzroku statystycznie lepsza.¹⁶¹ Do badania włączeni byli również pacjenci z postacią nieroliferacyjną retinopatii.

Poważnym powikłaniem PPV jest krwotok ekspulsywny. Częstość występowania tego powikłania opisuje się na 0,17-1,9%.¹⁶²⁻¹⁶⁵ Głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia krwotoku ekspulsywnego w chirurgii witeoretinalnej jest podeszły wiek pacjenta, podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe przedoperacyjnie, afakia lub pseudofakia, implantacja plomby nadtwardówkowej, wysoka krótkowzroczność, punkcja twardówki z drenażem płynu podsiatkówkowego, krioterapia, kaszel przy obecności rurki intubacyjnej, a także wysokie ciśnienie tętnicze.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Rzadszymi (częstość poniżej 0,5% operacji) powikłaniami witektomii są komplikacje związane z infuzją: podanie płynu, powietrza lub oleju silikonowego do przestrzeni podsiatkówkowej lub nadnaczyniówkowej.¹⁶⁸ Rzadko dochodzi do przerwania torebki tylnej soczewki, zerwania obwódki rzęskowej, zwichnięcia soczewki lub jej fragmentu do komory ciała szklistego. Podczas operacji może również

dochodzić do obrzęku rogówki, powstania erozji, rozerwania spojówki, podania dekaliny pod siatkówkę, powstania krwistka, a także uszkodzenia tęczówki. Podczas badania nie obserwowałem wymienionych wyżej powikłań.

Podczas operacji rutynowo wykonuje się fotokoagulację siatkówki. Wykonano ją we wszystkich zabiegach w grupie badanej oraz kontrolnej, przy czym w trakcie jednego zabiegu w grupie badanej wykonano panfotokoagulację (5,3%; $p=0,34$) [Tabela 14]. Jej celem jest zminimalizowanie ryzyka pooperacyjnego wylewu krwi do komory ciała szklanego oraz doprowadzenie do regresji retinopatii proliferacyjnej. Ważna jest też ocena obwodu siatkówki ze zwróceniem uwagi na obecność otworów w siatkówce oraz ich zabezpieczeniem laserowym.

Olej silikonowy jest metodą z wyboru dla zapewnienia trwałej tamponady siatkówki. Długoterminowe przyłożenie siatkówki jest warunkiem niezbędnym do dobrego efektu funkcjonalnego zabiegu operacyjnego. Pomimo powikłań związanych z jego zastosowaniem, wciąż jest to metoda niezastąpiona. Krótkoterminową alternatywą dla oleju silikonowego jest tamponada gazowa z zastosowaniem sześćfluorku siarki (SF_6), perfluoroetanu (C_2F_6) oraz perfluoropropanu (C_3F_8). Zapewniają one ograniczoną czasowo tamponadę, która jest niezbędną do utrzymania siatkówki w fizjologicznym położeniu, w okresie pooperacyjnym. Czas tamponady, zależnie od zastosowanego gazu określa się jako 10-15 dni dla SF_6 , 30-35 dni dla C_2F_6 , oraz 55 - 65 dni dla C_3F_8 .⁸

W zgromadzonym materiale tamponadę 30% SF_6 zastosowano w grupie badanej trzykrotnie (23,8%), natomiast w grupie kontrolnej czterokrotnie (22,2%). Olej silikonowy podano w 6 oczach w grupie badanej (28,6%), natomiast w 10 oczach w grupie kontrolnej (55,6%). Nie zastosowano tamponady w 10 operacjach w grupie badanej (47,6%), w grupie kontrolnej w 4 operacjach (22,2%). Nie stwierdziłem istotnej statystycznej różnicy pomiędzy grupami ($p=0,1762$) [Tabela 14].

Di Lauro podaje zależność pomiędzy przedoperacyjnym zastosowaniem bevacizumabu, a koniecznością podania oleju silikonowego.¹⁰⁹ Endotamponada olejowa została zastosowana w 8,3-12,5% witrektomii po iniekcji bevacizumabu oraz w 79,1% zabiegów

bez zastosowania leku. Stawia on hipotezę, iż stosowanie bevacizumabu daje na tyle dobre efekty, iż nie istnieje konieczność stosowania tamponady. Z kolei Pokroy nie stwierdza różnicy w częstości stosowania oleju silikonowego u pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną powikłaną trakcyjnym odwarstwieniem siatkówki pomiędzy oczami, w których przedoperacyjnie podano bevacizumab, a tymi, którym go nie podano.

108

Nie stwierdzono różnic w pooperacyjnej ostrości wzroku pomiędzy grupą badaną, a grupą kontrolną [Tabela 5, 6]. W badaniu po 24 godzinach od operacji nie wystąpiły różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami ($p=0,3551$), podobnie 2 tygodnie po zabiegu ($p=0,1914$). W badaniach kontrolnych w okresie 2-3 miesięcy, 4-6 miesięcy oraz 7-12 miesięcy po witrektomii wartość p wyniosła odpowiednio 0,5401, 0,8461 oraz 0,8774.

Pokroy i wsp w półrocznym okresie obserwacji nie stwierdzili różnicy w pooperacyjnej ostrości wzroku pomiędzy oczami, którym przedoperacyjnie podano bevacizumab, a tymi, którym go nie podano.¹⁰⁸ Badaniem objęci byli pacjenci z retinopatią cukrzycową proliferacyjną, którzy z powodu trakcyjnego odwarstwienia siatkówki mieli wykonany zabieg witrektomii. Autorzy przy tym uwagę fakt, iż u osób w wieku poniżej 40 lat, którym przedoperacyjnie podano bevacizumab stwierdzono największą poprawę ostrości wzroku. Rizzo i wsp. stwierdzili różnicę w ostrości wzroku pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną 6 miesięcy po witrektomii na korzyść grupy, która przedoperacyjnie otrzymała bevacizumab (grupa badania i kontrolna po 11 oczu; $p=0,01$).¹⁰⁶ Jednak ze względu na złe rokowanie przedoperacyjne - u większości pacjentów stwierdzono trakcyjne lub trakcyjno-przedarciowe odwarstwienie siatkówki, w kilku przypadkach z rubeozą tęczęwki - nie stwierdzono u nich poprawy ostrości wzroku po witrektomii. W badaniu tym ostrość wzroku po 6. miesiącach od operacji nie różniła się istotnie statystycznie od ostrości wzroku przedoperacyjnej ($p=0,15$ dla grupy u której zastosowano przedoperacyjnie bevacizumab, $p=0,96$ w grupie w której nie zastosowano leku). Z kolei Zaman i wsp. podaje, iż w grupie pacjentów, którym przedoperacyjnie podano bevacizumab, częściej dochodziło do pooperacyjnej poprawy ostrości wzroku, niż w grupie która leku nie otrzymała.¹⁰⁷ Almadih podaje większą poprawę ostrości wzroku w grupie pacjentów, którym przedoperacyjnie podano bevacizumab.¹⁴⁶ W

przeprowadzonym przez niego badaniu średnia różnica najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (*BCVA - Best corrected visual acuity*) pomiędzy oceną przed operacją oraz miesiąc po operacji wyniosła -1,05 logMAR (wartości od -1,34 do -0,75) w grupie która otrzymała bevacizumab oraz -0,42 logMAR (wartości od -0,73 do -0,11) w grupie która go nie otrzymała.

W moich obserwacjach częstość wystąpienia krwawienia we wczesnym okresie pooperacyjnym pomiędzy grupą badaną, a kontrolną nie różniły się w sposób istotny statystycznie (w badaniu 24 godziny po zabiegu $p=0,4916$, 2 tygodnie po zabiegu $p=0,4442$) [Tabela 12]. Nie stwierdziłem korelacji pomiędzy wystąpieniem krwawienia w okresie pooperacyjnym, a stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym [Tabela 18, 19, 20]. Jako jego przyczynę we wczesnym okresie pooperacyjnym wymienia się: przetrwałe krwawienie z nowych naczyń (NVD lub NVE), krwawienie z pozostałości tkanki włóknisto-naczyniowej, wystąpienie wylewu nadnaczyńkowego oraz krwawienie z linii retinotomii.¹⁶⁹

Stwierdzono częstsze występowanie krwawienia do komory ciała szklistego 2 tygodnie po witrektomii u pacjentów, którzy przyjmowali kwas acetylosalicylowy [Tabela 22]. Kwestią dyskusji byłoby, czy nie wrócić do stosowania kwasu acetylosalicylowego we wczesnym okresie pooperacyjnym, aczkolwiek nie bezpośrednio po zabiegu. Fabiny stwierdził, iż stosowanie leków przeciwplatek/przeciwnadkrzepliwych podczas witrektomii u pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną prowadzi do częstszych wylewów pooperacyjnych ($p=0,004$), a nawet powoduje konieczność reoperacji ($p=0,024$).¹⁶⁰ Brakuje konsensusu okulistyczno-kardiologicznego w tym zakresie. Częstość stosowania kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach, jako prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego, zwiększa się.¹⁷⁰ W literaturze spotyka się informacje o próbach wykonywania witrektomii bez przerywania terapii lekami przeciwplatekowymi.¹⁶⁰ Wydaje się, iż stosowanie takiego leczenia nie pozostaje bez wpływu na wyniki witrektomii, zwłaszcza w cukrzycowej chorobie oczu.¹⁵⁹⁻¹⁶¹

Jako przyczynę wystąpienia wylewu krwi do komory ciała szklistego u pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną w późnym okresie pooperacyjnym Shi i wsp.¹⁶⁹

wymieniają przetrwałe krwawienie z nowych naczyń (NVD lub NVE) lub z pozostałości tkanki włóknisto-naczyniowej. Może ono być spowodowane również przedarciem siatkówki, wrastaniem tkanki włóknisto-naczyniowej w miejscu sklerotomii, neowaskularyzacją tęczówki i jaskrą wtórną neowaskularną, zakrzepem żyły środkowej siatkówki, retinopatią związaną z hipoperfuzją oraz czerwienicą prawdziwą.

W opisywanym badaniu nie stwierdziłem istotnej statystycznie różnicy pomiędzy występowaniem krwawienia w późnym okresie pooperacyjnym w grupie kontrolnej oraz w grupie badanej (w badaniu 2-3 miesiące po zabiegu operacyjnym $p=0,3159$, 4-6 miesięcy $p=0,1629$, 7-12 miesięcy $p=0,4726$) [Tabela 11, 12]. W jednym z opublikowanych badań zaobserwowano, iż krwotok do komory ciała szklistego u pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną stwierdza się nawet u 80% pacjentów po zabiegu witrektomii.¹⁶⁹ Najczęściej występuje on w 2 miesiące po operacji ($62,5 \pm 32,8$ dnia).

Stwierdziłem rzadsze krwawienie w późnym okresie pooperacyjnym w oczach, w których zastosowano endotamponadą olejem silikonowym (u pacjentów w 2-3 miesiące po zabiegu $p=0,0960$; 4-6 miesięcy po zabiegu $p=0,0342$; 7-12 miesięcy po zabiegu $p=0,0661$). [Tabela 15, 16, 17]

Di Lauro podaje, że wylew krwi do komory ciała szklistego w okresie 3 miesięcy po witrektomii występował częściej u pacjentów, którym nie podano bevacizumabu przed operacją (6 z 24 osób; 25%), niż u osób którym przedoperacyjnie podano ten lek. Był on obserwowany u 4,1% osób, którym podano bevacizumab 7 dni przed operacją (1 z 24 oczu; $p=0,003$), oraz u 8,3% osób, które miały podany lek 20 dni przed witrektomią (2 z 24 oczu; $p=0,01$).¹⁰⁹ Wyniki te są trudne do interpretacji, tym bardziej że w grupie, która przedoperacyjnie nie otrzymała bevacizumabu, zastosowano tamponadę olejem silikonowym w 19 z 24 oczu (79,1%). Olej silikonowy zapewnia długotrwałą hemostazę i zapobiega nawrotom wylewów krwi do komory ciała szklistego u pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną.¹⁷¹

Częstym powikłaniem po witrektomii jest podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Przyczyną tego zjawiska może być obecność mechanicznej tamponady siatkówki, reakcją

zapalną, działanie leków sterydowych, a także jaskra cieni komórkowych. W przypadku endotamponady gazowej może dochodzić do nadmiernego rozprężania gazu we wczesnym okresie pooperacyjnym, jeśli zastosowane stężenie jest zbyt wysokie. W oczach bezsoczewkowych może dochodzić do bloku źrenicznego po podaniu oleju silikonowego. Zaleca się w takich przypadkach wykonanie śródoperacyjnej irydektomii na godzinie 6:00 (tzw. metoda Ando). Umożliwia to przepływ cieczy wodnistej do komory przedniej przez dodatkową drogę odpływu.¹⁷²

Późny wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego w oczach, w których zastosowano endotamponadę olejową, często powodowany jest przez emulgację oleju silikonowego. Mikroemulgaty blokują beleczkowanie i przez to odpływ cieczy wodnistej. Powikłanie to można wyeliminować poprzez szybsze usunięcie oleju silikonowego. Niekiedy obserwuje się również rozwój keratopatii taśmowatej wskutek długotrwałego kontaktu oleju silikonowego ze śródbłonkiem rogówki.

W zgromadzonym materiale nie stwierdziłem różnicy pomiędzy ciśnieniem wewnątrzgałkowym po witrektomii pacjentów z grupy badanej i kontrolnej. Dla okresów obserwacji 24 godziny, 2 tygodnie, 2-3 miesiące oraz 7-12 miesięcy po operacji wartość p wyniosła odpowiednio 0,7691; 0,5451; 0,4768; 0,7029. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami dla okresu 4-6 miesięcy ($p=0,0348$) [Tabela 9]. Było to spowodowane wysokimi wartościami ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjenta, u którego obserwowano jaskrę wtórną w przebiegu emulgacji oleju silikonowego. Wykonano u niego usunięcie oleju silikonowego.

Nie stwierdziłem istotnej statystycznie korelacji pomiędzy rodzajem zastosowanej endotamponady, a ciśnieniem wewnątrzgałkowym w okresie pooperacyjnym ($p=0,4469$ dla pomiarów 24 godziny po zabiegu operacyjnym; $p=0,3724$; 0,4860; 0,7054; 0,1400 dla pomiarów odpowiednio 2 tygodnie, 2-3 miesiące, 4-6 miesięcy oraz 7-12 miesięcy po witrektomii) [Tabela 23].

Po witrektomii może dochodzić do zmniejszenia przezierności soczewki. Przyczyną tego może być gaz rozprężający lub oleju silikonowego w komorze ciała szklonego.⁸ Duża

objętość oraz czas trwania tamponady gazowej komory ciała szklistego powoduje zmętnienie pod torebką tylną soczewki. Zmętnienie to jest zwykle przejściowe.

Obserwuje się również późny rozwój zaćmy po witrektomii w wyniku stwardnienia jądra soczewki. W badaniu na 11000 pacjentów, którzy w Wielkiej Brytanii zostali poddani witrektomii, określono konieczność operacji zaćmy w okresie 1, 2, 3 i 5 lat od witrektomii na odpowiednio 50,2%, 68,7%, 74,0% i 85,5% pacjentów.¹⁶⁸

Nie stwierdziłem korelacji pomiędzy rodzajem zastosowanej endotamponady, a koniecznością wykonania reoperacji ($p=0,8134$) [Tabela 24].

W okresie obserwacji w grupie badanej istniała konieczność wykonania kolejnej operacji okulistycznej w 5 oczach (23,8%), natomiast w grupie kontrolnej w 4 oczach (22,2%). Nie stwierdziłem istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w tym zakresie ($p=0,4066$) [Tabela 13]. W grupie badanej wykonano fakoemulsyfikację z powodu rozwoju zaćmy w 2 oczach (9,5%), w grupie kontrolnej w 3 oczach (16,7%). Przedoperacyjnie przezierną soczewkę stwierdzono w 11 oczach w grupie badanej (56,4%) oraz 9 oczach w grupie kontrolnej (46,2%). Zaćmę początkową stwierdzono w 5 oczach w grupie badanej (25,6%) oraz w 9 oczach w grupie kontrolnej (46,2%), natomiast soczewkę sztuczną w pięciu oczach w grupie badanej (25,6% osób; $p=0,0462$) [Tabela 13]. Choć wartość ta jest istotna statystycznie, to nie ma to istotnego wpływu na wyniki badania. Co więcej, podczas nielicznych zabiegów stosowano wymianę płyn – powietrze: 5 operacji w grupie badanej (23,8%) oraz 4 oczu w grupie kontrolnej (22,2%). Nie stwierdziłem zależności, pomiędzy przedoperacyjnym stanem soczewki, a koniecznością wykonania reoperacji ($p=0,11$) [Tabela 25].

W moim badaniu nie obserwowałem pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. Wszystkie zabiegi operacyjne były wykonane techniką 20G. Jest to poważne powikłanie witrektomii. W badaniu na ponad 8000 oczu zaobserwowano 12-krotnie większą częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej w grupie pacjentów leczonych techniką 25G (0,23%), w porównaniu do techniki 20G (0,018%).¹⁷³

Innymi przyczynami reoperacji w zgromadzonym materiale były: w grupie kontrolnej niepełne przyłożenie siatkówki po zabiegu operacyjnym w 1 przypadku (5,6%) oraz przedplamkowy rozrost gleju w 1 przypadku (4,7%) w grupie badanej. W jednym oku z grupy kontrolnej (5,6%) oraz w dwóch oczach z grupy badanej (9,5%) usunięto oleju silikonowego z powodu jaskry wtórnej.

VII. Wnioski

1. Przedoperacyjne doszklistkowe podanie bevacizumabu u pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną powoduje zmniejszenie krwawienia podczas witrektomii, a tym samym lepszą wizualizację pola operacyjnego.
2. Po podaniu doszklistkowym bevacizumabu u pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną zaobserwowano skrócenie czasu trwania witrektomii, nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu na częstość powikłań śródoperacyjnych.
3. Nie wykazano wpływu przedoperacyjnego podania bevacizumabu do komory ciała szklistego na efekty funkcjonalne witrektomii pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną.
4. Wydaje się uzasadnionym przedoperacyjne podanie bevacizumabu chorym z retinopatią cukrzycową proliferacyjną i dużym ryzykiem krwawień podczas witrektomii.
5. Bevacizumab stosowany doszklistkowo jest lekiem bezpiecznym, z nieznacznym odsetkiem niegroźnych powikłań po jego zastosowaniu.

VIII. Streszczenie pracy

Cukrzyca wymieniana jest jako jedna z chorób cywilizacyjnych. Do jej wystąpienia przyczynia się rozwój społeczeństwa i związana z tym otyłość, obniżenie aktywności fizycznej, złe nawyki żywieniowe oraz zwiększenie oczekiwanej długości życia. W wielu krajach obserwowana jest wyraźna tendencja wzrostowa zachorowalności na cukrzycę. Stanowi ona coraz większe wyzwanie dla służby zdrowia. Jest problemem społecznym - ocenia się, że choruje na nią 8,3% populacji świata. W roku 2014 roku były to 384 miliony osób. Co więcej, nawet 46,3% chorych może być niezdiagnozowanych. W Polsce szacuje się, że nawet 2 miliony osób choruje na cukrzycę typu 1 i 2. Natomiast aż 5 milionów osób może mieć upośledzoną tolerancję glukozy i jest to jeden z najwyższych odsetków populacyjnych na świecie. Według Diabetes Atlas w latach 2010-2030 liczba osób chorych na cukrzycę zwiększy się o 54%, przy rocznym wzroście na poziomie 2,2%.

Jako przyczynę powikłań narządowych cukrzycy wymienia się zmiany w obrębie naczyń krwionośnych (mikro- oraz makroangiopatia). Mikroangiopatia dotyczy małych naczyń prowadząc do rozwoju retinopatii, nefropatii oraz neuropatii cukrzycowej. Angiopatia dużych naczyń skutkuje niedokrwieniem kończyn dolnych, chorobą niedokrwinną serca, nadciśnieniem tętniczym lub może doprowadzić do udaru mózgu.

W przebiegu retinopatii cukrzycowej dochodzi do zmian morfologicznych naczyń krwionośnych. Jest to spowodowane utratą pericytów, pogrubieniem błony podstawnej, zmniejszeniem liczby komórek śródbłonna oraz ich dysfunkcją. Konsekwencją tego jest poszerzenie ścian kapilar, wzrost przepuszczalności naczyń oraz przerwanie bariery krew-siatkówka. Ponadto dochodzi do deformacji krwinek czerwonych, nadmiernej agregacji płytek krwi, aktywacji leukocytów oraz wzmożonej lepkości surowicy. Konsekwencją braku perfuzji w naczyniach włosowatych jest niedokrwienie oraz niedotlenienie siatkówki. Hipoksja oraz wydzielanie substancji wazoproliferacyjnych prowadzą do inicjacji patologicznej angiogenezy i powstania anastomoz tętniczo-żylnych. Neowaskularyzacja może występować na tarczy nerwu wzrokowego (NVD) lub poza nią (NVE), a także dotyczyć tęczówki (rubeosis iridis). Prowadzi to do poważnych powikłań, takich jak wylew do ciała szklanego, jaskra wtórna, a nawet odwarstwienie siatkówki.

Efektym tego może być utrata widzenia. Już dzisiaj retinopatia cukrzycowa jest wiodącą przyczyną ślepoty osób pracujących.

Czynniki ryzyka, które mają wpływ na występowanie retinopatii cukrzycowej zaliczamy: czas trwania cukrzycy, prawidłowa kontrola metabolizmu, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, choroby nerek, niedokrwistość, wiek, pochodzenie etniczne, ciąża. Szacuje się, iż w populacji osób chorych na cukrzycę 34,6% ma objawy retinopatii cukrzycowej. Postać proliferacyjną retinopatii stwierdza się u 7% diabetyków, natomiast u 6,8% cukrzycowy obrzęk plamki.

Do metod chirurgicznego leczenia retinopatii cukrzycowej należy witrektomia. Wykonuje się ją u osób, u których rozpoznano zaawansowaną postać retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej. Jest to operacja skomplikowana i obarczona dużym ryzykiem powikłań, a jej wyniki są wciąż niezadowalające. Dużym problemem są śródoperacyjne krwawienia pojawiające się w trakcie usuwania błon włóknisto-naczyniowych. Anty-angiogenne działanie leków anty-VEGF postanowiono wykorzystać w badaniu oceniającym wpływ podania bevacizumabu na zabieg operacyjny witrektomii.

Określono następujące cele pracy:

1. Ocena przebiegu witrektomii poprzedzonej doszklistkowym podaniem bevacizumabu i porównanie z operacją bez zastosowania leku.
2. Ocena powikłań pooperacyjnych występujących w oczach, w których zastosowano bevacizumab i oczach, bez podania tego leku.
3. Ocena pooperacyjnych efektów funkcjonalnych uzyskanych w oczach pacjentów po podaniu doszklistkowym bevacizumabu, z wynikami witrektomii bez zastosowania leku.

Materiał stanowiło 29 pacjentów z potwierdzoną angiograficznie retinopatią cukrzycową proliferacyjną (10 kobiet, 19 mężczyzn, średni wiek 57 ± 13 lat, czas trwania cukrzycy $20,0 \pm 6,1$ lat, 8 osób z cukrzycą typu 1 oraz 21 osób z cukrzycą typu 2, razem 39 oczu). Oczy pacjentów były przyporządkowane do jednej z dwóch grup: badanej (21 oczu) oraz kontrolnej (18 oczu). W związku z faktem, iż kryteria włączenia do badania były wąskie, a sam zabieg witrektomii jest procedurą drogą i wysokospecjalistyczną, istniała możliwość,

aby jedno oko pacjenta było w grupie badanej, a drugie w grupie kontrolnej (5 osób), a także aby pacjent miał operowane jedno i drugie oko w ramach tej samej grupy (5 osób). W takiej sytuacji okres pomiędzy leczeniem jednego, a drugiego oka wynosił przynajmniej 12 miesięcy.

Metoda: u każdego pacjenta zbierano wywiad lekarski obejmujący informację o czasie trwania cukrzycy, przebytych chorobach i stosowanym leczeniu przeciwcukrzycowym. Przeprowadzono pełne badanie okulistyczne. Obejmowało ono ocenę ostrości wzroku przy użyciu tablic ETDRS, badanie w lampie szczelinowej, badanie dna oka, a niekiedy również angiografię fluoresceinową oraz optyczną koherentną tomografię.

Pacjentom z grupy badanej podawano 1,25 mg bevacizumabu do komory ciała szklistego. Przed i po każdej iniekcji leku pacjenci stosowali krople z 0,3% ofloksacyną do worka spojówkowego 3 razy dziennie przez 3 dni. W godzinę po iniekcji wykonywano pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Kontrolne badanie wykonywano po dwóch tygodniach. W przypadku poprawy ostrości wzroku wykonywano ponowną iniekcję bevacizumabu po kolejnych 2 tygodniach (maksymalnie 3 iniekcje). W przypadku braku poprawy pacjenta przyjmowano do Kliniki oraz wykonywano witrektomię.

Operację PPV wykonywano przy użyciu witrektomu DORC Associate 2500. Oceniano przebieg zabiegu: czas trwania zabiegu, nasilenie krwawienia śródoperacyjnego, konieczność wykonania dodatkowych czynności operacyjnych, powikłania oraz rodzaj zastosowanej endotamponady.

Kontrole pooperacyjne przeprowadzono odpowiednio 24 godziny, 2 tygodnie, 2-3 miesiące, 4-6 miesięcy oraz 7-12 miesięcy po witrektomii. Wykonano pełne badanie okulistyczne, które obejmowało ocenę ostrości wzroku przy użyciu tablic ETDRS, badanie w lampie szczelinowej, badanie dna oka. W badaniu zwracano szczególną uwagę na wystąpienie wylewu krwi do komory ciała szklistego, ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz konieczność wykonania reoperacji.

Wyniki. Podczas witrektomii u pacjentów z grupy kontrolnej obserwowano powstawanie wybroczyn oraz krwawień, co powodowało wydłużenie czasu zabiegu i konieczność stosowania dodatkowych czynności operacyjnych. W grupie badanej takie problemy występowały rzadziej.

Wystąpiły różnice czasu trwania witrektomii na korzyść oczu, którym przeoperacyjnie podano bevacizumab ($72,9 \pm 27,0$ minuty w grupie badanej, $91,9 \pm 26,5$ minuty w grupie kontrolnej; $p=0,0411$).

Obserwowano częstsze krwawienie podczas witrektomii w grupie, która nie otrzymała przedoperacyjnie bevacizumabu (8 z 18 oczu w grupie która nie otrzymała leku, 4 z 21 oczu w grupie badanej; $p=0,086$).

Stwierdzono rzadsze występowanie wylewu krwi do komory ciała szklistego w późnym okresie pooperacyjnym w oczach, które miały zastosowaną endotamponadę olejem silikonowym (dla badania 4-6 miesięcy po witrektomii $p=0,0342$, 7-12 miesięcy po witrektomii $p=0,0661$).

U pacjentów, którzy przyjmowali kwas acetylosalicylowy, częściej dochodziło do wylewu podspojówkowego po podaniu bevacizumabu ($p=0,07$) oraz wylewu krwi do komory ciała szklistego 2 tygodnie po witrektomii ($p=0,0144$).

Wnioski: Przedoperacyjne doszklistkowe podanie bevacizumabu u pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną powoduje zmniejszenie krwawienia podczas witrektomii, a tym samym lepszą wizualizację pola operacyjnego.

Po podaniu doszklistkowym bevacizumabu u pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną zaobserwowano skrócenie czasu trwania witrektomii, nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu na częstość powikłań śródoperacyjnych.

Nie wykazano wpływu przedoperacyjnego podania bevacizumabu do komory ciała szklistego na efekty funkcjonalne witrektomii pacjentów z retinopatią cukrzycową proliferacyjną.

Wydaje się uzasadnionym przedoperacyjne podanie bevacizumabu chorym z retinopatią cukrzycową proliferacyjną i dużym ryzykiem krwawień podczas witrektomii.

Bevacizumab stosowany doszklistkowo jest lekiem bezpiecznym, z nieznacznym odsetkiem niegroźnych powikłań po jego zastosowaniu.

IX. Piśmiennictwo

- 1 - American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33: 62-69.
- 2 - American Diabetes Association- Gestational Diabetes Mellitus. *Diab Care*. 2004; 27: 588-90.
- 3 - World Health Organisation. Diabetes, Fact sheet N°312. Reviewed October 2013.
- 4 - International Diabetes Foundation. World Diabetes Atlas Sixth Edition. Update 2014
- 5 - Tatoń J. Patofizjologia retinopatii cukrzycowej: płaszczyzny współdziałania diabetologa i okulisty w prewencji i leczeniu. *Przew Lek*. 2003; 6(4): 117-30.
- 6 - Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87: 4-14.
- 7 - Szczeklik K. Interna Szczeklika- Podręcznik chorób wewnętrznych. *Medycyna Praktyczna*. Kraków. 2014.
- 8 - Kański J. *Okulistyka Kliniczna*. Elsevier Urban & Partner. Wrocław. 2011: 528-44, 710.
- 9 - Wilczyński M, Borucka A. Powikłania okulistyczne cukrzycy. *Okulistyka*. 2008; 3: 4-29
- 10 - Baumgartner-Parzer SM, Wagner L, Pettermann M et al. High-glucose-triggered apoptosis in cultured endothelial cells. *Diabetes*. 1995; 44: 1323-7.
- 11 - Luttj GA. Effects of Diabetes on the Eye. *Inves Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 81-7.
- 12 - Coultas L, Chawengsaksophak K, Rossan J. Endothelial cells and VEGF in vascular development. 2005; 438: 937-45.
- 13 - Bautch VL. VEGF-Directed Blood Vessel Patterning: From Cells to Organism. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2(9): a006452.
- 14 - Tokunaga Y, Yamazaki Y, Morita T. Specific distribution of VEGF-F in Viperinae snake venoms: isolation and characterization of a VGEF-F from the venom of *Daboia russelli siamensis*. *Arch Biochem Biophys*. 2005; 439(2): 241-7.
- 15 - Pavlakovic H, Becker J, Albuquerque R et al. Soluble VEGFR-2: an antilymphangiogenic variant of VEGF receptors. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1207 Suppl 1: E7-15.
- 16 - Barleon B, Reusch P, Totzke F et al. Soluble VEGFR-1 secreted by endothelial cells and monocytes is present in human serum and plasma from healthy donors. *Angiogenesis*. 2001; 4(2): 143-54.

- 17 - de Vries C, Escobedo JA, Ueno H et al. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science*. 1992; 255: 989-91.
- 18 - Terman BI, Dougher-Vermazen M, Carrion ME et al. Ultrastructural localization of the Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor (VPF/VEGF) Receptor-2 (FLK-1, KDR) in normal mouse kidney and in the hyperpermeable vessels Induced by VPF/VEGF-expressing tumors and adenoviral vectors. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992; 187: 1579-1586.
- 19 - Seetharam L, Gotoh N, Maru Y et al. A unique signal transduction from FLT tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor VEGF. *Oncogene*. 1995; 10: 135-47.
- 20 - Kroll J, Waltenberger J. The vascular endothelial growth factor receptor KDR activates multiple signal transduction pathways in porcine aortic endothelial cells. *J Biol Chem*. 1997; 272: 32521-7.
- 21 - Gerber HP, McMurtrey A, Kowalski J et al. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-Kinase/Akt Signal transduction pathway requirement for Flk-1/KDR activation. *J Biol Chem*. 1998; 273: 30336-43.
- 22 - Karkkainen M, Petrova T. Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Oncogene*. 2000; 19: 5598-605
- 23 - Dumont DJ, Jussila L, Taipale J et al. Cardiovascular failure in mouse embryos deficient in VEGF receptor-3. *Science*. 1998; 282, 946-9.
- 24 - Ferrell RE, Levinson KL, Esman JH et al. Hereditary lymphedema: Evidence for linkage and genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet*. 1998; 7: 2073-8.
- 25 - Witte MH, Erickson R, Bernas M et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in familial Milroy lymphedema. *Lymphology*. 1998; 31, 145-55
- 26 - Evans AL, Bell R, Brice G. Identification of eight novel VEGFR-3 mutations in families with primary congenital lymphoedema. *Am J Hum Genet*. 2003; 40: 697-703.
- 27 - Hiratsuka S, Minowa O, Kuno J et al. Flt-1 lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci*. 1998; 95: 9349-54.
- 28 - Kajdaniuk D, Marek B, Fołtyń W. Naczyniowy-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) w endokrynologii i onkologii. *Endokrynologia Polska*. 2011; 62; supl. III.

- 29 - Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol.* 2007; 14: 179–83.
- 30 - Kaštelan S, Tomić M, Gverović Antunica A et al. Body mass index: a risk factor for retinopathy in type 2 diabetic patients. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 436329.
- 31 - Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102(4): 527-32.
- 32 - Wu J, Geng J, Liu L et al. The Relationship between Estimated Glomerular Filtration Rate and Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmol.* 2015; 2015: 326209
- 32 - The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000; 342(6): 381–9.
- 33 - Wong TY, Klein R, Islam FM et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol.* 2006; 141(3): 446-55.
- 34 - Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia.* 2001; 44(2): 156-63.
- 35 - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology.* 1991; 98: 742.
- 36 - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol.* 1985; 103: 1796–806.
- 37 - Zhihov A, Winter K, Hovakimayan M et al. Imaging and quantification of subbasal nerve plexus in healthy volunteers and diabetic patients with or without retinopathy. *PLoS One.* 2013; 8: e52157.
- 38 - Schultz RO, Van Horn DL, Peters MA et al. Diabetic keratopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981; 79: 180-99.
- 39 - Ioannidis AS, Zagora SL, Wechsler AW. A non-healing corneal ulcer as the presenting feature of type 1 diabetes mellitus: a case report. *J Med Case Reports.* 2011; 5: 539.

- 40 - Simpson RG, Moshirfar M, Edmonds JN et al. Laser in-situ keratomileusis in patients with diabetes mellitus: a review of the literature. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6: 1665-74.
- 41 - Hidayat AA, Fine BS. Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology*. 1985; 92(4): 512-22.
- 42 - Hua R, Liu L, Wang X et al. Imaging evidence of diabetic choroidopathy in vivo: angiographic pathoanatomy and choroidal-enhanced depth imaging. *PLoS One*. 2013; 8(12): e83494.
- 43 - International Council of Ophthalmology. ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. February 2014.
- 44 - Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. *Diab Dośw I Klin*. 2011; 11, supl. A.
- 45 - Niżankowska M. Okulistyka- podstawy kliniczne. Volumed. Wrocław. 2007; 13-79.
- 46 - Fong DS, Ferris FL, Davis MD et al. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report number 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol*. 1999; 127: 137-41.
- 47 - Zhou M, Wang W, Huang W et al. Diabetes Mellitus as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(8): e102972.
- 48 - Kong GY, Van Bergen NJ, Troncone IA et al. Mitochondrial dysfunction and glaucoma. *J Glaucoma*. 2009; 18: 93–100.
- 49 - Clermont AC, Bursell SE. Retinal blood flow in diabetes. *Microcirculation*. 2007; 14: 49–61
- 50 - Roberts MD, Grau V, Grimm J et al. Remodeling of the connective tissue microarchitecture of the lamina cribrosa in early experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50: 681–90.
- 51 - Johnson EC, Morrison JC, Farrell S et al. The effect of chronically elevated intraocular pressure on the rat optic nerve head extracellular matrix. *Exp Eye Res*. 1996; 62: 663-74.
- 52 - Hayreh SS. Neovascular Glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2007; 26(5): 470–85.
- 53 - Kim YH, Yun C, Kim JT et al. The correlation between retinal sensitivity assessed by microperimetry and contrast sensitivity in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(12): 1618-24.

- 54 - Preti RC, Ramirez LM, Monteiro ML et al. Contrast sensitivity evaluation in high risk proliferative diabetic retinopathy treated with panretinal photocoagulation associated or not with intravitreal bevacizumab injections: a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97(7): 885-9.
- 55 - Preti RC, Ramirez LM, Pimentel SL. Effect of a single intravitreal bevacizumab injection on contrast sensitivity and macular thickness in eyes with macular edema from central retinal vein occlusion: a prospective, nonrandomized, three-month follow-up study. *Ophthalmic Res.* 2014; 51(3): 140-5.
- 56 - Preti RC, Ramirez LM, Pimentel SL. Single intravitreal bevacizumab injection effects on contrast sensitivity in macular edema from branch retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol.* 2012; 75(1): 29-32.
- 57 - Pieczyński J, Bandurska-Stankiewicz E, Wiatr-Bykowska D i wsp. Cukrzycowa choroba oczu. *Diab Dośw I Klin.* 2010; 1 (10): 1-10.
- 58 - Murphy PJ, Patel S, Marshall J. A new non-contact corneal aesthesiometer (NCCA). *Ophthalmic Physiol Opt.* 1996; 16(2): 101-7.
- 59 - American Academy of Ophthalmology – Eyewiki – http://eyewiki.aao.org/Corneal_Esthesiometry
- 60 - American Academy of Ophthalmology – Eyewiki – http://eyewiki.aao.org/Fluorescein_Angiography
- 61 - Kałużny J, Mierzejewski A, Milejewski SA i wsp. Badanie angiograficzne dna oka. *Volumed.* Wrocław. 1998.
- 62 - Xu W, Wang HY, Zhao XH et al. Values of ocular hemodynamics and serum endothelin-1 in the early diagnosis of diabetic retinopathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2013; 93(1): 37-40.
- 63 - Rodriguez-Fontal M, Kerrison JB, Alfaro DV et al. Metabolic control and diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev.* 2009; 5(1): 3-7.
- 64 - UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet.* 1998;352:837–53.
- 65 - Adamiec J. Iniekcje doszklistkowe. *Przegląd Okulistyczny* 2006: 3(1): 1-2.

- 66 - Genentech Inc. Lucentis (ranibizumab) injection prescribing information. San Francisco. 2008.
- 67 - Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006; 113: 363–72.
- 68 - Europejska Agencja ds. Leków. Bevacizumab: charakterystyka produktu leczniczego. 2005.
- 69 - Deckers V, Priem H, Verbraeken H. One year of intravitreal injections of steroids. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2005; 297: 69-77.
- 70 - Meyer-Schwickerath G. Light Coagulation. Mosby. Virginia, USA. 1960.
- 71 - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report Number 9. *Ophthalmology*. 1991; 98: 766-785.
- 72 - Gupta V, Gupta A, Kaur R et al. Efficacy of various laser wavelenghts in the treatment of clinically significant macular edema in diabetes. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2001; 32: 397-405.
- 73 - The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic retinopathy study report No. 14. *Int Ophthalmol Clin*. 1987; 27(4): 239-53.
- 74 - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocouglation of diabetic macular edema. ETDRS Report Number 2.. *Ophthalmology*. 1987; 94: 761-74.
- 75 - Benedett R, Olk RJ, Arribas NP et al. Transconjunctival anterior retinal cryotherapy for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1987; 94(6): 612-9.
- 76 - Mimura T, Noma H, Funatsu H. Development of surgical treatment for vitreous disease. *Surgical Science* 2012; 3(11): 507-13.
- 77 - Riemann CD. Initial Impressions With 27-gauge Vitrectomy: The first generation of a new surgical modality shows promise. *Retina Today*. 2011; 6: 85-87.
- 78 - World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines, 18th List. 2013.
- 79 - U.S. Food and Drug Administration. Press Announcements: FDA Commissioner announces Avastin decision. 2011.
- 80 - Simkens LH, van Tinteren H, May A et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised

controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*. 2015 Apr 7. pii: S0140-6736(14)62004-3

- 81 - Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire M et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012; 119(7): 1388-98.
- 82 - Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA et al. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open*. 2014; 4(7): e005094.
- 83 - Virgili G, Parravano M, Menchini F et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 10: CD007419.
- 84 - Hirose M, Matsumiya W, Honda S et al. Efficacy and visual prognostic factors of intravitreal bevacizumab as needed for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2014;8: 2301-5.
- 85 - Tsagakataki M, Papathomas T, Lythgoe D et al. Twenty-four-month results of intravitreal bevacizumab in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Semin Ophthalmol*. 2014-05-30: 1-8. doi: 10.3109/08820538.2013.874488
- 86 - Kobayashi S, Inoue M, Yamane S et al. Long-term outcomes after preoperative intravitreal injection of bevacizumab before trabeculectomy for neovascular glaucoma. *J Glaucoma*. 2015-01-09. doi: 10.1097/IJG.0000000000000211
- 87 - Alba LE, Zaldua RA, Masini RA. Off-label use of intravitreal bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015; 90(2): 81-6.
- 88 - Slim E, Antoun J, Kourie HR et al. Intravitreal bevacizumab for retinal capillary hemangioblastoma: A case series and literature review. *Can J Ophthalmol*. 2014; 49(5): 450-7.
- 89 - Urrets-Zavalía JA, Crim N, Esposito E et al. Bevacizumab for the treatment of a complicated posterior melanocytoma. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 455—9.
- 90 - Papathanassiou M, Theodoropoulou S, Analitis A et al. Vascular endothelial growth factor inhibitors for treatment of corneal neovascularization: a meta-analysis. *Cornea*. 2013; 32(4): 435-44.
- 91 - Bhatti N, Qidwai U, Hussain M et al. Efficacy of topical bevacizumab in high-risk corneal transplant survival. *Pak J Med Sci*. 2013; 29(2): 519-22.

- 93 - Nomoto H, Shiraga F, Kuno N et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(10): 4807-13.
- 94 - Dastjerdi MH, Sadrai Z, Saban DR et al. Corneal penetration of topical and subconjunctival bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(12): 8718-23.
- 95 - Moisseiev E, Waisbourd M, Ben-Artzi E et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical and intravitreal administration in human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252(2): 331-7.
- 96 - Position of the Polish Diabetes Association. Clinical recommendations for treatment of patients with diabetes. *J Diabetes Poland*. 2013; Supl. A.
- 97 - Kanclerz P, Raczyńska K, Kuc T. Podawanie leku bevacizumab pacjentom z retinopatią cukrzycową proliferacyjną przed planowanym zabiegiem operacyjnym PPV (pars plana vitrectomy), XXIX Sympozjon Retinologiczny, Gdańsk, 16-18.04.2009: sesja plakatowa
- 98 - Wyrzykowski B. Zespół metaboliczny- rozpoznawanie i leczenie. Alfa Medical Press. Bielsko-Biała. 2008.
- 99 - Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*. 2012; 35(3): 556-64.
- 100 - Krohne TU, Eter N, Holz FG et al. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146(4): 508-12.
- 101 - Krohne TU, Muether PS, Stratmann NK et al. Influence of ocular volume and lens status on pharmacokinetics and duration of action of intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Retina*. 2015; 35(1): 69-74.
- 102 - Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology*. 2007; 114(5): 855-9.
- 103 - Avery RL, Castellarini AA, Steinle NC et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(12): 1636-41.
- 104 - Li J, Gupta M, Jin D, Xin Y et al. Characterization of the long-term pharmacokinetics of bevacizumab following last dose in patients with resected stage II and III carcinoma of the colon. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013; 71(3): 575-80.

- 105 - Pakzad-Vaezi K, Albiani DA, Kirker AW et al. A randomized study comparing the efficacy of bevacizumab and ranibizumab as pre-treatment for pars plana vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014; 45(6): 521-4.
- 106 - Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Di Bartolo E et al. Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008; 246(6): 837-42.
- 107 - Zaman Y, Rehman AU, Memon AF. Intravitreal Avastin as an adjunct in patients with proliferative diabetic retinopathy undergoing pars plana vitrectomy. *Pak J Med Sci*. 2013 ; 29(2): 590-2.
- 108 - Pokroy R, Desai UR, Du E et al. Bevacizumab prior to vitrectomy for diabetic traction retinal detachment. *Eye*. 2011; 25(8): 989-97.
- 109 - di Lauro R, De Ruggiero P, di Lauro MT et al. Intravitreal bevacizumab for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 248(6): 785-91.
- 110 - Arevalo JF, Sanchez JG, Lasave AF et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic retinopathy: The 2010 GLADAOF Lecture, *J Ophthalmol*. 2011: 584238.
- 111 - Meyer CH, Krohne TU, Holz FG. Intraocular pharmacokinetics after a single intravitreal injection of 1.5 mg. *Retina*. 2011; 31(9): 1877-84.
- 112 - Good TJ, Kimura AE, Mandava N et al. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(8): 1111–4.
- 113 - Hoang QV, Mendonca LS, Della Torre KE et al. Effect on intraocular pressure in patients receiving unilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmology*. 2012; 119(2): 321–6.
- 114 - Lemos V, Cabugueira A, Noronha M et al. Intraocular pressure in eyes receiving intravitreal antivascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmologica*. 2015-03-13. doi: 10.1159/000369478
- 115 - El Chehab H, Le Corre A, Giraud JM et al. Efficacy of prophylactic treatment of intraocular pressure spikes due to intravitreal injections. *J Fr Ophtalmol*. 2012; 35(8): 614-21.

- 116 - Savage JA, Thomas JV, Belcher CD et al. Extracapsular cataract extraction and posterior chamber intraocular lens implantation in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 1985; 92(11): 1506–16
- 117 - Kolker AE. Visual prognosis in advanced glaucoma: a comparison of medical and surgical therapy for retention of vision in 101 eyes with advanced glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1977; 75: 539–55.
- 118 - Jamroży-Witkowska A, Kowalska K, Jankowska-Lech I i wsp. Powikłania po iniekcjach do komory ciała szklistego – doświadczenia własne. *Klin Oczna.* 2011; 113(4-6): 127-31.
- 119 - Fasih U, Shaikh N, Rahman A et al. A one-year follow-up study of ocular and systemic complications of intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *J Pak Med Assoc.* 2013; 63(6): 707-10.
- 120 - Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA et al. Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: our experience after 2,000 injections. *Retina.* 2009; 29(3): 313–18.
- 121 - Tolentino M, Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol.* 2011; 56(2): 95-113.
- 122 - McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Retina.* 2011; 31(4): 654–61
- 123 - KG Falavarjani, QD Nguyen. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye.* 2013; 27(7): 787–94.
- 124 - Scott IU, Flynn HW. Reducing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina.* 2007; 27(1): 10–12.
- 125 - Carneiro AM, Barthelmes D, Falcao MS et al. Arterial thromboembolic events in patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab. *Ophthalmologica.* 2011; 225(4): 211-21.
- 126 - Campbell RJ, Bell CM, Paterson JM et al. Stroke rates after introduction of vascular endothelial growth factor inhibitors for macular degeneration: a timeseries analysis, *Ophthalmology.* 2012; 119(8): 1604-8.

- 127 - Ming-Hung H, Chia-Chin L, Jen-Chieh L. Risk of ischaemic stroke associated with intravitreal bevacizumab – a hospital-based case-crossover study, Letter to editor *Acta Ophthalmologica*. 2014; 92(6): 493–4.
- 128 - Kemp A, Preen DB, Morlet N et al. Myocardial infarction after intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors: a whole population study. *Retina*. 2013; 33(5): 920-7.
- 129 - Zlotcavitch L, Flynn HW, Avery RL et al. Progression to macula-off tractional retinal detachment after a contralateral intraoperative intravitreal bevacizumab injection for proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 69-71.
- 130 - Arevalo JF, Maia M, Flynn HWJ et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92(2): 213–16.
- 131 - Torres-Soriano ME, Reyna-Castelán E, Hernández-Rojas M et al. Tractional retinal detachment after intravitreal injection of bevacizumab in proliferative diabetic retinopathy. *Retin Cases Brief Rep*. 2009; 3(1): 70-3.
- 132 - Hoyos J, Martinez-Toldoz J. *Step by Step Basic Vitrectomy*. Jaypee Brothers Publishers. New Delhi. 2006.
- 133 - Stinson TW, Donlon JVJ. Interaction of intraocular air and sulfur hexafluoride with nitrous oxide: a computer simulation. *Anesthesiology*. 1982; 56(5): 385-8.
- 134 - Fu AD, McDonald HR, Elliott D et al. Complications of general anesthesia using nitrous oxide in eyes with preexisting gas bubbles. *Retina*. 2002; 22(5): 569-74.
- 135 - Kumar CM. Needle-based blocks for the 21st century ophthalmology. *Acta Ophthalmologica*. 2011; 89(1): 5–9.
- 136 - Jung-Hee R, Minsuk K, Jae-hyon B et al. A comparison of retrobulbar block, sub-tenon block, and topical anesthesia during cataract surgery. *Eur Journal Ophthalmol*. 2009; 19(2): 240-6.
- 137 - Carneiro HM, Teixeira KI, de Avila MP et al. A comparative study between 25 x 0.70 mm and 20 x 0.55 mm needles for retrobulbar block with small volume of anesthetic for the treatment of cataracts by phacoemulsification. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008; 58(6): 569-81.

- 138 - Aksu R, Bicer C, Ozkiris A et al. Comparison of 0.5% levobupivacaine, 0.5% bupivacaine, and 2% lidocaine for retrobulbar anesthesia in vitreoretinal surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2009; 19(2): 280-4.
- 139 - El-Hindy N, Johnston RL, Jaycock P et al. The Cataract National Dataset Electronic Multi-centre Audit of 55,567 operations: anaesthetic techniques and complications. *Eye.* 2009; 23(1): 50-5.
- 140 - Hamilton RC: A discourse on the complications of retrobulbar and peribulbar blockade. *Can J Ophthalmol.* 2000; 35: 363–72.
- 141 - Ramsay RC, Knobloch WH. Ocular perforation following retrobulbar anesthesia for retinal detachment surgery. *Am J Ophthalmol.* 1978; 86(1): 61-4.
- 142 - Berglin L, Stenkula S, Algvere PV. Ocular perforation during retrobulbar and peribulbar injections. *Ophthalmic Surg Laser.* 1995; 26(5): 429-34.
- 143 - Sharma S, Hariprasad SM, Mahmoud TH. Surgical Management of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2014; 45(3): 188, 191-3.
- 144 - Chernykh VV, Varvarinsky EV, Smirnov EV et al. Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2015; 63(1): 33-6.
- 145 - Gupta V, Arevalo JF. Surgical Management of Diabetic Retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013; 20(4): 283-292.
- 146 - Ahmadieh H, Shoeibi N, Entezari M et al. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2009; 116(10): 1943-8.
- 147 - Rossi T, Querzoli G, Angelini G et al. Ocular Perfusion Pressure During Pars Plana Vitrectomy: A Pilot Study. 2014; 55(12): 8497-505.
- 148 - Siwiec-Prościńska J, Rospond-Kubiak I. Odwarstwienie siatkówki. *Okulistyka.* 2012; 18(2): 4-18.
- 149 - Jalil A, Ho WO, Charles S et al. Iatrogenic retinal breaks in 20-G versus 23-G pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013; 251(6): 1463-7.
- 150 - Cha DM, Woo SJ, Park KH et al. Intraoperative iatrogenic peripheral retinal break in 23-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy versus 20-gauge conventional vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013; 251(6): 1469-74.

- 151 - Covert DJ, Henry CR, Bhatia SK et al. Intraoperative retinal tear formation and postoperative rhegmatogenous retinal detachment in transconjunctival cannulated vitrectomy systems compared with the standard 20-gauge system. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(2): 186-9.
- 152 - Sima P, Zoran T. Long-term results of vitreous surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol*. 1994; 87(3): 223-32.
- 153 - Kamura Y, Sato Y, Deguchi Y et al. Iatrogenic retinal breaks during 20-gauge vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7: 29-33.
- 154 - Modarres M, Nazari H, Falavarjani KG et al. Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2009; 19(5): 848-52.
- 155 - Misra A, Ho-Yen G, Burton RL. 23-gauge sutureless vitrectomy and 20-gauge vitrectomy: a case series comparison. *Eye*. 2009; 23(5): 1187-91.
- 156 - Zhang ZH, Liu HY, Wimpissinger B et al. Transconjunctival sutureless vitrectomy versus 20-gauge vitrectomy for vitreoretinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013; 251(3): 681-8.
- 157 - Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 963–81.
- 158 - Batra R, Maino A, Ch'ng SW, Marsh IB. Perioperative management of anticoagulated patients having cataract surgery: national audit of current practice of members of the Royal College of Ophthalmologists. *J Cataract Refract Surg*. 2009; 35: 1815–20.
- 159 - Oh J, Smiddy WE, Kim SS. Antiplatelet and anticoagulation therapy in vitreoretinal surgery. *Am J Ophthalmol*. 2011. 151(6): 934-9
- 160 - Fabinyi DC, O'Neill EC, Connell PP et al. Vitreous cavity haemorrhage post-vitrectomy for diabetic eye disease: the effect of perioperative anticoagulation and antiplatelet agents. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 39(9): 878–884.
- 161 - Brown JS, Mahmoud TH. Anticoagulation and clinically significant postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy. *Retina*. 2011; 31(10): 1983-7.
- 162 - Speaker MG, Guerriero PN, Met JA et al. A case-control study of risk factors for intraoperative suprachoroidal expulsive hemorrhage. *Ophthalmology*. 1991; 98: 202-9.

- 163 - Sharma T, Viridi DS, Parikh S et al. A case-control study of suprachoroidal hemorrhage during pars plana vitrectomy. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997; 28: 640-4.
- 164 - Hawkins WR, Schepens CL. Choroidal detachment and retinal surgery. *Am J Ophthalmol*. 1966; 62: 813-9.
- 165 - Piper JG, Han DP, Abrams GW, Mieler WF. Perioperative choroidal hemorrhage at pars plana vitrectomy. A case-control study. *Ophthalmology*. 1993; 100: 699-704
- 166 - Tabandeh H, Sullivan PM, Smahliuk P et al. Suprachoroidal hemorrhage during pars plana vitrectomy. Risk factors and outcomes. *Ophthalmology*. 1999; 106: 236-42.
- 167 - Pollack AL, McDonald HR, Ai E et al. Massive suprachoroidal hemorrhage during pars plana vitrectomy associated with Valsalva maneuver. *Am J Ophthalmol*. 2001; 132: 383-7
- 168 - Jackson TL, Donachie PHJ, Sparrow JM et al. United Kingdom National Ophthalmology Database Study of Vitreoretinal Surgery: Report 1; Case mix, complications, and cataract. *Eye*. 2013; 27 (5): 644–51.
- 169 - Shi L, Huang YF. Postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *J Res Med Sci*. 2012; 17(9): 865-71.
- 170 - Lanas A, Gargallo AJ. Management of low-dose aspirin and clopidogrel in clinical practice: a gastrointestinal perspective. *J Gastroenterol*. 2015; 50(6): 626-37.
- 171 - Kanclerz P, Pyrzanowska-Sumiła J, Murawska i wsp. Wylewy krwi w przebiegu proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej leczone metodą witrektomii przez pars plana – materiał własny. *Klin Oczna*. 2013; 115(4): 291-5.
- 172 - Beekhuis WH, Ando F, Zivojnović R et al. Basal iridectomy at 6 o'clock in the aphakic eye treated with silicone oil: prevention of keratopathy and secondary glaucoma. *The Br J Ophthalmol*. 1987; 71(3): 197-200.
- 173 - Kunimoto DY, Kaiser RS. Incidence of Endophthalmitis after 20- and 25-Gauge Vitrectomy. *Ophthalmology*. 2007; 114(12): 2133-7.

X. Spis rycin i tabel

Rycina 1. Funkcje receptorów VEGF w angiogenezie.	13
Rycina 2. Prawidłowy obraz dna ocznego w badaniu angiografii fluoresceinowej.....	30
Rycina 3. Prawidłowy obraz badania OCT	31
Rycina 4. OCT Zeiss Stratus	50
Rycina 5. Funduskamera Topcon TRC 50 Ex	51
Rycina 6. Witrektom DORC Associate 2500	53
Rycina 7. Angiografia fluoresceinowa prawego oka 63-letniej pacjentki z retinopatią cukrzycową proliferacyjną przed oraz 4 tygodnie po podaniu bevacizumabu.....	57
Rycina 8. Angiografia fluoresceinowa lewego oka 63-letniej pacjentki z retinopatią cukrzycową proliferacyjną przed oraz 4 tygodnie po podaniu bevacizumabu.....	58
Rycina 9. Angiografia fluoresceinowa prawego oka 37-letniego pacjenta z retinopatią cukrzycową proliferacyjną przed oraz 4 tygodnie po podaniu bevacizumabu.....	59
Rycina 10. Angiografia fluoresceinowa lewego oka 37-letniego pacjenta z retinopatią cukrzycową proliferacyjną przed oraz 4 tygodnie po podaniu bevacizumabu.....	60
Tabela 1. Skrócona klasyfikacja retinopatii cukrzycowej wg Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.....	17
Tabela 2. Zalety i wady technik operacyjnych witrektomii.	38
Tabela 3. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej.....	46
Tabela 4. Charakterystyka podstawowa badanej grupy i grupy kontrolnej pod względem chorób współistniejących.	47
Tabela 5. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem przyjmowanych leków.	49
Tabela 6. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem ostrości wzroku w skali LogMAR.	61
Tabela 7. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem ostrości wzroku w skali LogMAR.	62
Tabela 8. Charakterystyka badanej grupy pod względem ciśnienia wewnątrzgałkowego przed pierwszą, drugą i trzecią iniekcją.	64
Tabela 9. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem ciśnienia wewnątrzgałkowego.....	65

Tabela 10. Zależność przyjmowania kwasu acetylosalicylowego i wylew podspojówkowy (0-brak wylewu/nie stosowanie kwasu acetylosalicylowego, 1-wylew/stosowanie kwasu acetylosalicylowego).....	67
Tabela 11. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem krwawienia.	68
Tabela 12. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem krwawienia.	69
Tabela 13. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem wybranych parametrów.	70
Tabela 14. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem wybranych parametrów operacyjnych.....	72
Tabela 15. Zależność pomiędzy zastosowaniem endotamponady i wystąpieniem krwawienia dla grupy badanej oraz kontrolnej łącznie (0-brak krwawienia/brak tamponady, 1-krwawienie/tamponada gazowa, 3- tamponada olejowa).	74
Tabela 16. Zależność pomiędzy zastosowaniem endotamponady i wystąpieniem krwawienia dla grupy badanej (0-brak krwawienia/brak tamponady, 1-krwawienie/tamponada gazowa, 3- tamponada olejowa).	75
Tabela 17. Zależność pomiędzy zastosowaniem endotamponady i wystąpieniem krwawienia dla grupy kontrolnej (0-brak krwawienia/brak tamponady, 1-krwawienie/tamponada gazowa, 3- tamponada olejowa).	76
Tabela 18. Zależność pomiędzy nadciśnieniem i wystąpieniem krwawienia dla grupy badanej oraz kontrolnej łącznie (0-brak krwawienia/nadciśnienia, 1-krwawienie/nadciśnienie).	77
Tabela 19. Zależność pomiędzy nadciśnieniem i wystąpieniem krwawienia dla grupy badanej (0-brak krwawienia/nadciśnienia, 1-krwawienie/nadciśnienie).	78
Tabela 20. Zależność pomiędzy nadciśnieniem i wystąpieniem krwawienia dla grupy kontrolnej (0-brak krwawienia/nadciśnienia, 1-krwawienie/nadciśnienie).	79
Tabela 21. Zależność przyjmowania kwasu acetylosalicylowego i powikłań dla grupy badanej oraz kontrolnej łącznie (0-brak powikłań/nie stosowanie kwasu acetylosalicylowego, 1-powikłania/stosowanie kwasu acetylosalicylowego).....	80

Tabela 22. Zależność przyjmowania kwasu acetylosalicylowego i krwawienie dla grupy badanej i kontrolnej łącznie (0-brak krwawienia/ nie stosowanie kwasu acetylosalicylowego, 1-krwawienie/ stosowanie kwasu acetylosalicylowego).....	81
Tabela 23. Zależność ciśnienie wewnątrzgałkowe i tamponada w grupie badanej oraz kontrolnej łącznie (0-brak tamponady, 1-28% SF6, 3- olej silikonowy).....	82
Tabela 24. Zależność reoperacji i tamponada dla grupy badanej oraz kontrolnej łącznie (0-brak tamponady/brak reoperacji, 1-28% SF6/reoperacja, 3- olej silikonowy).	83
Tabela 25. Zależność reoperacji i soczewki dla grupy badanej oraz kontrolnej łącznie (0-własna, przezierna /brak reoperacji, 1- zaćma początkowa/reoperacja, 3-soczewka sztuczna tylnokomorowa).	83
Tabela 26. Korelacje czas trwania zabiegu i krwawienia (R-współczynnik korelacji).	84
Tabela 27. Zależność peelingu i krwawienie dla całej grupy badanej oraz kontrolnej łącznie (0-brak krwawienia/ nie wykonano, 1-krwawienie/ peeling błon nasiatkówkowych).	85

AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU
NIEZALEŻNA KOMISJA BIOETYCZNA
DO SPRAW BADAŃ NAUKOWYCH
przy Akademii Medycznej w Gdańsku
80-210 Gdańsk, ul. M. Skłodowskiej-Curie 3 A
telefax 349-10-11

Gdańsk, 2008-06-30

NKEBN/219/2008

Pani Profesor
Dr hab. med. Krystyna Raczyńska
Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Oczu
Akademia Medyczna w Gdańsku

W odpowiedzi na zgłoszenie badań z dnia 11.06.2008 r. na temat:
„Podawanie leku Avastin (Bevacizumab), hamującego proliferację neowaskularne pacjentom z retinopatią cukrzycową proliferacyjną przed planowanym zabiegiem operacyjnym PPV (pars plana vitrectomy)” - Niezależna Komisja Bioetyczna do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku zapoznała się z wyżej wymienionym projektem pracy na posiedzeniu w dniu 25 czerwca 2008 r. i wyraża zgodę na prowadzenie powyższych badań w zakresie przedstawionym we wniosku, gdyż są to badania dokonywane w interesie pacjentów, nie budzące zastrzeżeń natury etycznej.

PRZEWODNICZĄCY

Niezależnej Komisji Bioetycznej
do Spraw Badań Naukowych
przy Akademii Medycznej w Gdańsku

prof. dr hab. med. Stefan Raszeja