

UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

UNIVERSITETI MJEKËSISË TIRANË  
FAKULTETI I SHKENCAVE MJKËSORE TEKNIKE

# **DISERTACION**

**Për Marrjen e Gradës Shkencore  
DOKTOR**

**TEMA: TRAJTIMI I RETINOPATISË  
DIABETIKE**

**Kandidati: Orgeta Dervishi**

**Udhëheqës Shkencor: Prof. As. Vilma Mema**

**TIRANË 2016**

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË  
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË  
FAKULTETI SHKENCAVE MJEKËSORE TEKNIKE**

**DISERTACION  
I PARAQITUR NGA  
Znj. Orgeta DERVISHI  
PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE**

**DOKTOR**

**SPECIALITETI: OKULISTIKË**

**TEMA: “TRAJTIMI I RETINOPATISË DIABETIKE”**

**MBROHET NË DATË: 31/10/2016. PARA JURISË:**

- |                            |                  |
|----------------------------|------------------|
| 1. Prof. Edmond Pistulli   | KRYETAR          |
| 2. Prof. As. Ali Tonuzi    | ANËTAR (OPONENT) |
| 3. Prof. Florian Toti      | ANËTAR (OPONENT) |
| 4. Prof. As. Kiri Zallari  | ANËTAR           |
| 5. Prof. As. Arjeta Grezda | ANËTAR           |

***Parathënie***

*Diabeti përbën një problem mjekësor madhor në të gjithë botën dhe incidenca e tij paraqet një trend në rritje edhe në vendin tonë.*

*Diabeti shkakton komplikacione të ndryshme që ndikojnë negativisht jo vetëm te personi por edhe në koston e sistemit shëndetësor. Një nga komplikacionet madhore të sëmundjes është retinopatia diabetike. Trajtimi i hershëm i saj është thelbësor për cilësinë e jetës së pacientit.*

*Shpresojmë që studimi ynë të ndihmojë në evidentimin e metodave më efektive të trajtimit të retinopatisë diabetike.*

**Falenderim**

*Falenderoj udhëheqësen time shkencore Prof.As. Dr. Vima Mema për ndihmën në të gjitha etapat e studimit duke më ofruar eksperiencën e saj të gjatë në fushën e Okulistikës.*

*Falenderoj familjen time për mbështetjen dhe kurajon që më dhanë për të përfunduar me sukses këtë projekt shkencor.*

**Shkurtesa**

DPR	Diabetic Retinopathy
PDR	Retinopatia Diabetike Proliferative
PRP	Fotokoagulim Pan Retinal
BMI	Body Mass Index
IAM	Infarkt Akut i Miokardit
SAK	Sëmundjet e Arterieve Koronare
SKV	Sëmundje Kardio-Vaskulare
OBSH	Organizata Botërore e Shëndetësisë
EKG	Elektrokardiogramë
HTA	Hipertension Arterial
ICU	Intensive Care Unit

## **Përmbajtja**

<i>Parathënie</i> .....	3
Falenderim .....	4
Shkurtesa.....	5
Abstrakt.....	11
I HYRJE.....	12
1.1 Epidemiologjia .....	12
1.2 Shenja dhe simptomat .....	13
1.3 Patofiziologjia .....	16
1.3.1 Rritja hormonale.....	17
1.3.2 Trombocitet dhe viskoziteti gjakut.....	17
1.3.3 Faktorët vazoproliferativë dhe aldolazë reduktazë .....	18
1.3.4 Edema makulare .....	19
1.3.5 Hipoxia .....	19
1.3.6 Neovaskularizimet .....	20
1.3.7 VEGF në retinopatin diabetike .....	21
1.3.8 Aktivizimi i rrugës së VEGF nga hypoxia dhe ishemia .....	22
1.4 Etiologjia .....	23
1.4.1 Zgjatja e diabetit .....	23
1.4.2 Hipertension and hiperlipidemia .....	23
1.4.3 Shtatzania.....	24
1.4.4 Epidemiologjia.....	24

1.5 Prognoza.....	24
1.6 Faktorët e rrezikut .....	25
1.7 Historia .....	26
1.8 Ekzaminimi .....	27
1.9 Depistimi .....	27
1.10 Diagnoza.....	29
1.10.1 Ekzaminimet.....	29
1.11 Menaxhimi .....	29
1.11.1 Parandalimi primar .....	29
1.11.2 Referime .....	30
1.12 Ndërhyrjet oftalmike .....	31
1.12.1 Trajtimi me lazer: .....	32
1.12.2 Steroidët intravitroz:.....	33
1.12.3 Trajtimi me faktorin e rritjes endoteliale anti-vaskular:.....	34
1.12.4 Kirurgjia: .....	34
1.13 Komplikacionet .....	35
1.13.1 Komplikacionet e fotokoagulimit fokal:.....	35
1.13.2 Komplikacionet e fotokoagulimit panretinal .....	36
1.14. Edukimi pacientëve .....	36
1.15 Trajtimi i sëmundjes së syrit që shkaktohet nga diabeti .....	37
1.16 Depistimi .....	37
1.16.1 Rezultatet klinike të pacientëve të depistuar .....	38
1.17 Kontrolli sistemik në trajtimin e sëmundjes okulare tek diabetikët .....	38
1.18 Agjentët mjekësorë për trajtimin e edemës makulare diabetike .....	39

1.18.1	Glukokortikoidët/ steroidët.....	39
1.18.2	Inhibitorët e VEGF .....	40
1.19	Trajtimi kirurgjikal i retinopatisë diabetike .....	40
1.19.1	Vitrektomi për edemën makulare diabetike.....	40
1.19.2	Trajtimi kirurgjikal për retinopatinë diabetike proliferative.....	41
II	METODOLOGJIA.....	43
2.1	Qëllimi.....	43
2.2	Objektivat .....	43
2.3	Materiali dhe metoda.....	44
2.4	Metodologjia e analizës statistikore .....	48
III	REZULTATE .....	49
IV	DISKUTIM.....	75
V	PËRFUNDIME .....	80
VI	REKOMANDIME.....	81
VII	BIBLIOGRAFIA.....	82



### Lista e tabelave

Tabela 3. 1 Karakteristikat e pacientëve ne studim. (N=167).....	49
Tabela 3. 2 Statistika e përmbledhur e popullatës në studimit .....	50
Tabela 3. 3 Ashpërsia e retinopatisë .....	53
Tabela 3. 4 Frekuenca e makulopatisë e matur me OCT .....	55
Tabela 3. 5 Shpërndarja e BMI,duhanpirjes,konsumit të alkoolit dhe sëmundjeve CV...	56
Tabela 3. 6 Krahasimi i parametrave biokimikë sipas ashpërsisë së retinopatisë .....	59
Tabela 3. 7 Karakteristikat e pacientëve para fillimit të trajtimit .....	60
Tabela 3. 8 Edema makulare para dhe pas trajtimit sipas metodave .....	62
Tabela 3. 9 Mprehtësia e pamjes së korrigjuar para dhe pas trajtimit sipas metodave.....	63
Tabela 3. 10 Mprehtësia e pamjes së korrigjuar sipas metodave.....	64
Tabela 3. 11 Gjendja e makulopatisë diabetike pas trajtimit sipas metodave .....	66
Tabela 3. 12 Rezultati i trajtimit sipas metodave .....	67
Tabela 3. 13 Lloji i komplikacioneve sipas metodave te trajtimit.....	69
Tabela 3. 14 Efekti i kontrollit të HbA1c në rezultatin e trajtimit.....	70
Tabela 3.15 Kultura shëndetësore okulare e pacietëve .....	72

### Lista e figurave

Figura 3. 1 Histogrami i moshës së pacientëve.....	50
Figura 3. 2 Shpërndarja e pacientëve sipas gjinisë .....	51
Figura 3. 3 Krahasimi i moshës së pacientëve sipas gjinisë .....	51
Figura 3. 4 Shpërndarja e pacientëve sipas grupmoshës.....	52
Figura 3. 5 Tipi i diabetit .....	52
Figura 3. 6 Kohëzgjatja e diabetit.....	53
Figura 3. 7 Lloji i retinopatisë sipas metodës së ekzaminimit.....	54
Figura 3. 8 Ashpërsia e retinopatisë sipas metodës së ekzaminimit.....	54

Figura 3. 9 Frekuenca e makulopatisë .....	55
Figura 3. 10 Shpërndarja e BMI,duhanpirjes,konsumit të alkoolit dhe sëmundjeve CV..	57
Figura 3. 11 Korrelacioni i BMI me moshën .....	58
Figura 3. 12 Korrelacioni i kolesterolit me gliceminë sipas gjinisë .....	60
Figura 3. 13 Mprehtësia e pamjes sipas grupeve para fillimit të trajtimit .....	61
Figura 3. 14 Edema makulare sipas grupeve para fillimit të trajtimit .....	61
Figura 3. 15 Krahasimi i presionit intraokular .....	62
Figura 3. 16 Edema makulare para dhe pas trajtimit sipas metodave.....	63
Figura 3. 17 Mprehtësia e pamjes e korrigjuar para dhe pas trajtimit sipas metodave.....	64
Figura 3. 18 Mprehtësia e pamjes e korrigjuar sipas metodave.....	65
Figura 3. 19 Vlerësimi i edemës makulare pas trajtimit sipas metodave.....	66
Figura 3. 20 Rezultati i trajtimit sipas metodave .....	67
Figura 3. 21 Lloji i komplikacioneve sipas metodave të trajtimit .....	69
Figura 3. 22 Efekti i kontrollit të HbA1c në rezultatin e trajtimit .....	71
Figura 3. 23 Kultura shëndetësore okulare e pacientëve .....	73
Figura 3. 24 Probabiliteti kumulativ i përmirësimit.....	74

## Abstrakt

**Hyrje:** Diabeti mellitus (DM) përbën një problem mjekësor madhor në të gjithë botën. Diabeti shkakton komplikacione të vonëshme sistemike që ndikojnë negativisht jo vetëm tek personi por edhe te shoqëria, meqë sëmundja prek personin në moshën e tij më produktive. Incidenca e diabetit po rritet në të gjithë botën. Qëllimi i këtij studimi është vlerësimi i rezultatit të trajtimit të retinopatisë diabetike dhe i efikasitetit të metodave të trajtimit.

**Materiali dhe Metodadat:** Ky është një studim prospektiv i kryer në periudhën 2012-2015 në Klinikën e Syrit Internacional Tiranë.

**Rezultate:** Në studim morën pjesë 167 pacientë, mosha mesatare e të cilëve është 68.2 ( $\pm 10.2$ ) rang 50-83 vjeç. 103 (62%) prej të pacienteve ishin meshkuj dhe 64 (38%) femra. Mosha mesatare e meshkujve është 69.8 ( $\pm 8.1$ ) vjeç (rang 53–83 vjeç) ndersa mosha e femrave është ndryshim 67.5 ( $\pm 7.18$ ) vjeç (rang 50–81 vjeç). Trashësia makulare pas trajtimit me metoden me Laser ka pësuar reduktim nga momenti para fillimit të trajtimit 433.3 ( $\pm 114.9$ )  $\mu\text{m}$  në matjet pas 2 javësh 279.5 ( $\pm 34.1$ )  $\mu\text{m}$ , pas 1 muaji 257 ( $\pm 47.2$ )  $\mu\text{m}$ , pas 2 muajsh 263.4 ( $\pm 52$ )  $\mu\text{m}$  dhe pas 3 muajsh 259.6 ( $\pm 43.1$ )  $\mu\text{m}$  me ndryshim statistikisht të rëndësishëm (Kruskal wallis  $p < 0.01$ ). Eliminimi dhe përmirësimi i makulopatisë mbizotëron tek grupi i pacientëve të trajtuar me Lazer, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me dy metodat e tjera të trajtimit ( $\chi^2 = 28.4$   $p < 0.01$ ). Përmirësimi i pamjes, reduktimi i trashësisë makulare, përgjigje e lartë ndaj mjekimit dhe një përqindje e ulët e komplikacioneve mbizotërojnë tek grupi i pacientëve të trajtuar me Lazer, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me dy metodat e tjera të trajtimit ( $\chi^2 = 30.2$   $p < 0.01$ ).

**Përfundim:** Fotokoagulimi me lazer mund të përmirësojë mprehtësinë vizuale përmes inhibimit të edemës makulare dhe të ketë një efekt frenues mbi degjenerimin e enëve të gjakut të sapoformuara.

Promocioni dhe edukimi i pacientëve përbëjnë dy gjëra shumë të rëndësishme për parandalimin e retinopatisë diabetike dhe komplikacioneve të tjera.

**Fjalët kyçe:** diabet, retinopati diabetike, trajtim lazer fotokoagulim

## **I. HYRJE**

### **1.1 Epidemiologjia**

Diabeti mellitus (DM) përbën një problem mjekësor madhor në të gjithë botën. Diabeti shkakton komplikacione të vonshëme sistemike që ndikojnë negativisht jo vetëm tek personi por edhe te shoqëria, meqë sëmundja prek personin në moshën e tij më produktive. Incidenca e diabetit po rritet në të gjithë botën. Megjithatë, kjo rritje e incidencës është më e dukshme në vendet në zhvillim. Etiologjia e rritjes së incidencës lidhet me ndryshimet në dietë, me marrje më të mëdha yndyrnash, jeta sedentare dhe ulja e aktivitetit fizik (1,2).

Retinopatia diabetike përbën shkakun kryesor të verbimit tek personat në moshën nga 25-74 vjeç në botë. Rreth 700,000 persona në SHBA kanë retinopati diabetike proliferative, me incidencë vjetore 65,000. Një vlerësim i kohëve të fundit të prevalencës së retinopatisë diabetike në botë tregon një vlerë 28.5% tek personat me diabet të moshës 40 vjeç dhe mbi këtë moshë (3,4).

Pacientët me diabet shpesh zhvillojnë komplikacione oftalmologjike, si anomali korneale, glaukomë, neovaskularizime të irisit, katarakte dhe neuropati. Nga këto, komplikacioni më e shpeshtë dhe me potencial më të madh verbues është retinopatia diabetike.

Në stadi fillestar të diabetit, pacientët janë asimptomatikë, me avancimin e sëmundjes pacientët mund të shfaqin shqetësime të pamjes dhe deri në turbullime të saj. Mikroaneurizmat përbëjnë shenjat e para të retinopatisë diabetike.

Në diagostikimin e retinopatisë diabetike përfshihen matja e nivelit të glukozës esëll dhe HBA1c. Prekja renale, evidentohet me praninë e proteinurisë dhe rritjes së nivelit të Ure/kreatininës, dhe përbën një parashikues shumë të mirë të retinopatisë. Të dy sëmundjet shkaktohen nga ndryshimet mikroangiopatike që ndodhin në diabet, dhe prania dhe ashpërsia e njerës reflekton edhe për tjetrën. Trajtimi agresiv i nefropatisë mund të ngadalësojë progresionin në retinopati diabetike dhe glaukomë (5).

Sipas “Diabetes Control and Complications Trial” kontrollet periodike të glicemisë dhe mbajtja e nivelit të HBA1c 6-7% mund të reduktojë në mënyrë të ndjeshme progresionin e retinopatisë diabetike. Retinopatia diabetike përbën një sëmundje të mikrovaskulaturës retinale me progresion kronik, me potencial kërcënues për pamjen, që lidhet me hiperglicemitë dhe kushte të tjera të lidhura me diabetin mellitus siç është hipertensioni. DM shkakton shumë probleme të syve, më e shpeshta është retinopatia diabetike (DR), e cila përbën dhe shkakun më të zakonshëm të verbërisë tek personat e aftë për punë në shumë vende të botës si edhe në vendin tonë (6,7). Gjendje të tjera që lidhen me diabetin dhe sytë përfshijnë:

- Kataraktet.
- Rubeosis iridis
- Glaukoma.
- Paraliza e nervit motor okular.

## **1.2 Shenja dhe simptomat**

Në stadet fillestare të diabetit, pacietët janë asimptomatikë, me avancimin e sëmundjes pacietët mund të shfaqin shqetësime të pamjes dhe deri në turbullime të pamjes si dhe humbje progresive të mprehtësisë së saj. Shenjat e retinopatisë diabetike përfshijnë të mëposhtmet:

- Mikroaneurizma: shenja e parë klinike e retinopatisë diabetike, ndodh në mënyrë sekondare në murin kapilar në formë sakusi nga humbja e periciteve; shfaqen si pika të kuqe , të vogla në shtresën sipërfaqësore retinale
- Pika dhe njolla hemorragjike: Kur janë të vogla shfaqen të ngjashme me mikroaneurizmat: shfaqen nga raptura e mikroaneurizmave në shtresën e brendëshme të retinës , sic është bërthama e brendëshme dhe shtresa e jashtme plexiforme
- Hemorragjitë në formë flake: hemorragjitë splinter ndodhin në shtresën më sipërfaqësore të fibrës nervore

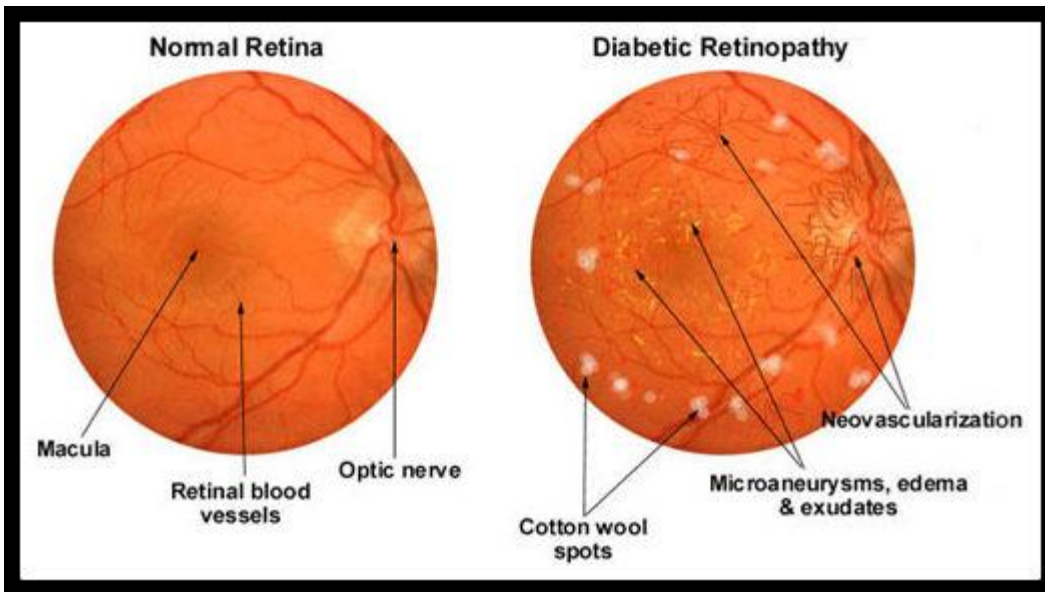
- Edema retinale dhe eksudate të bollshme: shkaktohen nga çarja e barierrave retinale të gjakut, duke lejuar rrjedhjen e proteinave të serumit, lipideve dhe proteinave nga enët
- Njolla cotton-wool: Infarktimi i shtresës së fibrës nervore nga okluzioni i arteriolës prekapilare , shpesh kufizohen nga mikroaneurizmat dhe hiperpermeabiliteti vaskular
- Laqet venoze dhe rrathët venozë: Shpesh ndodhin në afërsi të zonave të nënperfusionit; dhe pasqyrojnë rritjen e ishemië retinale, dhe prania e tyre është parashikuesi më i rëndësishëm i përparimit të retinopatisë diabetike proliferative (PDR).
- Anomalitë intraretinale mikrovaskulare: rimodelimi i shtratit kapilar pa ndryshime proliferative, zakonisht ndodh në kufinj të e retinës së paperfuzionuar
- Edema makulare: shkaku kryesor i dëmtimit të pamjes tek pacientët me diabet (8-10).

### **Retinopatia diabetike joproliferative**

- E lehtë: tregon për praninë e të paktën një mikroaneurizme
- E moderuar: përfshin praninë e hemorragjive, mikroaneurizmave dhe eksudateve të tepërta
- E rëndë (4-2-1): Karakterizohet nga hemorragji dhe mikroaneurizma në të katërt kuadratet, me rrathë venozë në të paktën 2 kuadrate dhe anomali mikrovaskulare intraretinale në të paktën një kuadrat



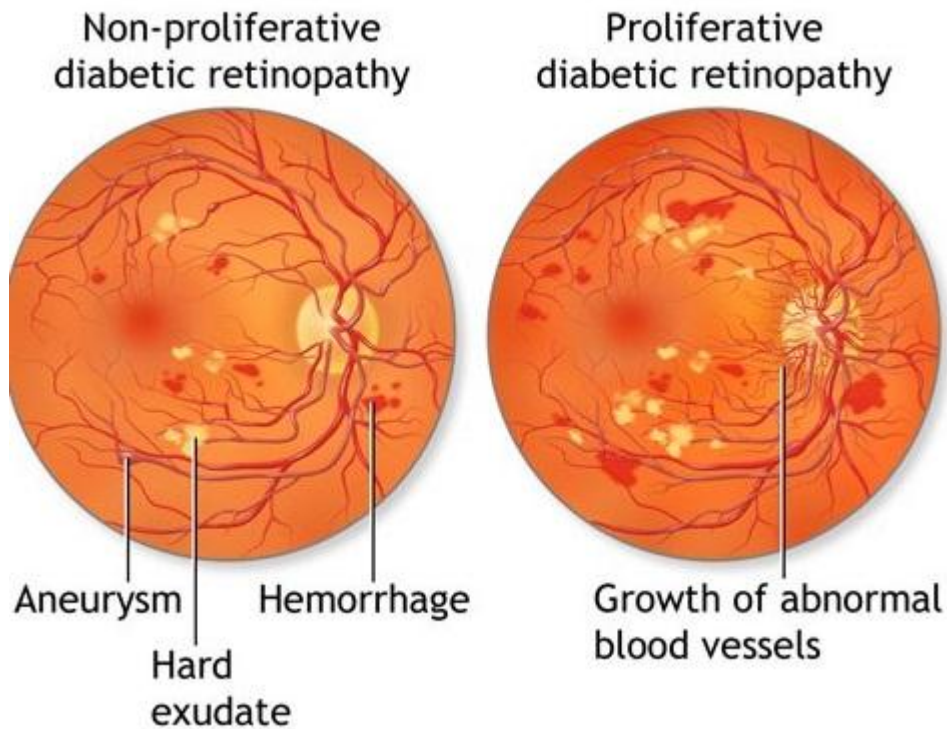
Fundus okuli normal



### **Retinopatia diabetike proliferative**

- Neovaskularizime: shenjë e PDR

- Hemorragji preretinale: shfaqet si grumbullim gjaku brenda hapësirës potenciale midis retinës dhe faqes hialoide posteriore, grumbullimi i gjakut në këtë hapësirë, bën të duken hemorragjitë në formë varke
- Hemorragjitë në trupin vitroz: Mund të duket si një mjegull e dendur difuze ose si grumbullim i trombeve të gjakut brenda xhelit
- Proliferimi fibrovaskular indor: zakonisht shoqërohet me komplekse neovaskulare, mund të duket avaskulare kur enët kanë regreduar
- Shkollitja e retinës nga traksioni: zakonisht paraqitet e palëvizëshme dhe konkave
- Edema makulare (11-13).



### **1.3 Patofiziologjia**

Mekanizmi i saktë i shfaqjes së retinopatisë gjatë diabetit mellitus mbetet i paqartë, por shumë teori kanë dalë për të shpjeguar historinë dhe rrjedhën tipike të sëmundjes.

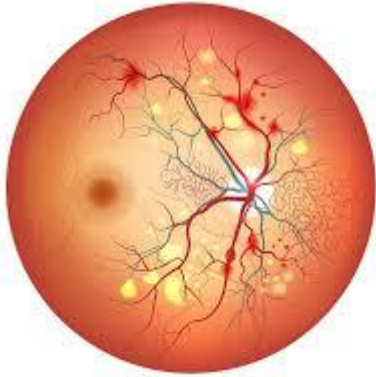


### **1.3.1 Rritja hormonale**

Rritja hormonale duket që luan një rol të rëndësishëm në zhvillimin dhe progresin e retinopatisë diabetike. Retinopatia diabetike është parë të jetë reversible tek gratë që kanë patur nekrozë hemorragjike postpartum të gjëndrës hipofizare (sindroma Sheehan). Kjo çoi në metodën e diskutueshme të heqjes së gjenjes pituitare për trajtimin ose parandalimin e retinopatisë diabetike në 1950. Kjo teknikë që atëherë është abandonuar për shkak të komplikacioneve të shumta që sillte dhe efektivitetit që u pa me trajtimin me lazer (14-16).

### **1.3.2 Trombocitet dhe viskoziteti gjakut**

Anomalitë e shumta hematologjike të para në diabet, si rritja e agregimit eritrocitar, ulja e deformueshmërisë së qelizave të kuqe të gjakut, rritja e agregimit dhe adezionit trombocitar predispozojnë individin për ngadalësim të qarkullimit, dëmtime endoteliale dhe okluzione kapilare fokale. Kjo sjell ishemi retinale, e cila në vetvete çon në formimin e retinopatisë diabetike.



### **1.3.3 Faktorët vazoproliferativë dhe aldolazë reduktaza**

Gjatë diabetit mellitus (DM) ka anomali në metabolizmin e glukozës si pasojë e uljes së nivelit ose aktivitetit të insulinës. Rritja e nivelit të glukozës në gjak ka një efekt fiziologjik dhe struktural në kapilarët retinalë duke i bërë inkompetent si nga ana funksionale dhe anatomike. Rritja persistente e glicemisë sjell shuntim të tepërt të glukozës në rrugën e aldolazë reduktazës në disa inde, të cilat konvertojnë glukozën në alkool (glukozën në sorbitol, galaktozën në dulcitol). Pericitet intramurale të kapilarëve retinalë duket që preken nga rritja e nivelit të sorbitolit, duke sjell humbje të funksionit të tyre primar (si autoregullatorë të kapilarëve retinalë). Kjo shkakton dobësi të murit kapilar dhe formim të sakuseve. Këto mikroaneurizma janë shenjat e para të detektueshme të retinopatisë DM (17-20).

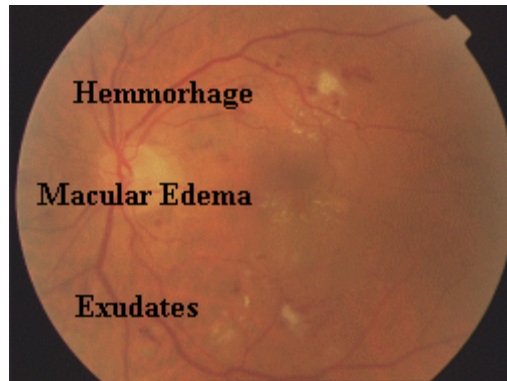
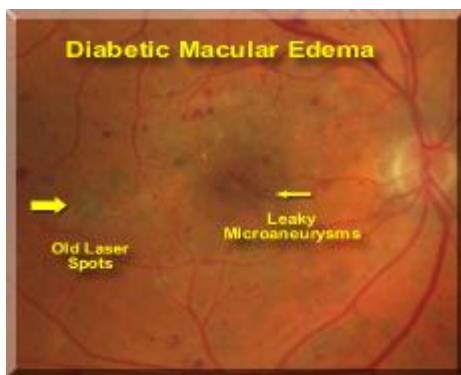
Përdorimi i video kapilaroskopisë detekton ndryshime kapilare me prevalencë të lartë, tek pacientët me diabet sidomos me ndryshime retinale. Kjo reflekton një përfshirje mikrovazale të gjeneralizuar në të dy tipet e diabetit.

Ruptura e mikroaneurizmave sjell hemorragji retinale sipërfaqësore (hemorragji në formë flake) ose të shtresës së thellë të retinës (njollat ose pikat hemorragjike).

Rritja e permeabilitetit vazal të këtyre vazave sjell rrjedhje të lëngjeve dhe materialit proteinik, ku klinikisht shfaqet si trashje retinale dhe eksudate. Nëse fryrja dhe eksudatet prekin makulën, mund të shfaqet një ulje e pamjes centrale.

### 1.3.4 Edema makulare

Edema makulare është shkaku më i zakonshëm i humbjes së pamjes tek pacientët me retinopati diabetike jo-proliferative. Megjithëse është tipike për pacientët me retinopati diabetike jo-proliferative, edema makulare mund të komplikojë dhe rastet me retinopati diabetike proliferative. Një teori tjetër që shpjegon zhvillimin e edemës makulare fokusohet në rritjen e nivelit të diacilglicerolit nga shuntimi i glukozës së tepërt. Kjo mendohet se aktivizon proteinën C-kinazë, e cila ndikon në dinamikën e gjakut retinal, sidomos në permeabilitet dhe rrjedhje duke sjellë një rrjedhje të likidit dhe trashje retinale. (21-23).



### 1.3.5 Hipoksia

Me progresionin e sëmundjes ndodh mbyllja e kapilarëve retinalë, duke sjellë hipoksi. Infarktimi i fibrës nervore çon në formimin e njollave “cotton-wool”, dhe shoqërohet me stazë në rrjedhën aksoplazmike. Hypoxia retinale shumë e shprehur sjell në formimin e mekanizmave kompesatore në sy për të siguruar oksigjenin e mjaftueshëm. Anomalitë e kalibrit venoz si laqet venoze, rrethore dhe dilatacionet rrisin në mënyrë të konsiderueshme hipoxinë dhe gjithmonë kufizojnë zonat kapilare të paperfuzionuara. Anomalitë intraretinale mikrovaskulare prezantohen ose me rritje të enëve të reja ose me

rimodelim të enëve ekzistuese nga proliferimi qelizave endoteliale brenda indit retinal që vepron si shunt midis zonave të paperfuzionuara (24).

### **1.3.6 Neovaskularizimet**

Ishemia retinale nxit prodhimin e faktorëve vazoproliferativë , të cilët stimulojnë formimin e vazave të reja. Matriksi ekstraqelizor shkatërrohet fillimisht nga proteazat dhe formon vazat e reja. Këto përbëhen kryesisht nga venulat retinale që penetrojnë membranën e brendëshme dhe nga rrjeta kapilare midis sipërfaqes së brendëshme të retinës dhe faqes posteriore hialoide.

Tek pacientët me retinopati diabetike proliferative (PDR), hypoxia intermitente e natës /reoxigjenimi që shkaktohen nga çrregullimi i frymëmarrjes gjatë gjumit, mund të jetë një faktor rrisht për neovaskularizime të irisit dhe të këndit të syrit (25).

Neovaskularizimet më shumë janë parë në kufinj të perfuzionuar dhe jo të perfuzionuar të retinës dhe zakonisht ndodhin përgjatë arkadës vaskulare dhe kokës së nervit optik.

Vazat e reja depërtojnë dhe rriten përgjatë sipërfaqes së retinës dhe në faqen posteriore hialoide. Këto qeliza vetë rrallë shkaktojnë dëmtime të pamjes, por janë fraxhile dhe shumë të penetrueshme. Kjo sjell çarjen e lehtë të këtyre qelizave ndaj traksionit vitroz, duke shkaktuar hemorragji brenda kavitetit vitroz ose sipërfaqes preretinale.

Fillimisht këto vaza të reja kanë një sasi të vogël të formacioneve indore fibrogliale. Por me rritjen e densitetit të vazave, rriten dhe formacionet fibroze.

Në stadin e vonshëm, vazat mund të regredojnë duke lënë vetëm ind fibrotik avaskular si në retinë dhe në faqen posteriore hialoide. Si pasojë e kësaj lidhjeje fibrogjene, tërheqja vitroze në retinë mund të rrisë forcën e tërheqjes, duke sjellë edemë retinale, heterotropi retinale, shkollitje retinale dhe çarje retinal. (26,27).

### **1.3.7 VEGF në retinopatin diabetike**

Të dhënat eksperimentale specifike në retinopatinë diabetike, kanë parë që aktiviteti i VEGF në sy shprehet si angiogenik dhe si faktorë i permeabilitetit vaskular. Për më tepër prania e veprimeve neuroprotektive në retinë përforcon lidhjen midis neuroneve dhe vaskulaturës në një koncept të vetëm neurovaskular.

Prania e VEGF në likidin okular të pacientëve me çrregullime neurovaskulare duke përfshirë dhe retinopatinë diabetike, u vërtetua nga studiues të ndryshëm [25]. Përqëndrimi i VEGF korrelohet me ashpërsin e sëmundjes okulare, nivelet më të larta janë raportuar tek subjektet me retinopati diabetike proliferative aktive ose neovaskularizime aktive në irisit (28-30).

Tek pacientët që i janë nënshtruar lazer fotokoagulacionit për të reduktuar aktivitetin e sëmundjes, nivelet e VEGF ishin rritur në fazën fillestare e më pas ishin ulur. Lidhja midis aktivitetit dhe nivelit të VEGF, sugjeron që frenimi i VEGF mund të jetë një mjet i mundshëm terapeutik. Tek kaviet me neovaskularizime retinale të induktuara nga ishemia, u pa që neutralizimi i VEGF duke përdorur një receptor proteinik ul në mënyrë sinjifikante zonat e neovaskularizimeve duke i krahasuar me sytë e grupit të kontrollit [26], dhe tek primatët u pa që frenimi i VEGF bllokoi zhvillimin e neovaskularizimeve të irisit. U observua që injektimi i VEGF tek sytë e primatëve do të shkaktonte retinopati diabetike, duke treguar që VEGF është një faktor shkakëtar i sëmundjes së syve tek diabetikët [28]. Ndërkohë që neovaskularizimet janë një shkak i rëndësishëm i humbjes së pamjes në sëmundjet vaskulare retinale, edema makulare nga prishja e barrierës së brendshme vazale retinale, shkakton humbje të pamjes në një numër më të madh pacientësh me diabet, siç tregohet në studime të ndryshme epidemiologjike që do diskutohen më poshtë. VEGF si një faktor i permeabilitetit vaskular është gjithashtu i përfshirë në zhvillimin edemës makulare. Studimet imunohistokimike treguan që prania e VEGF në kapilarët retinalë të prekur nga diabeti ka çuar në rritje të permeabilitetit të tyre (31,32).

Studiues të tjerë demonstruan që ka një rol shkakësor direkt në shfaqjen e permeabilitetit. Eksperimentet treguan që VEGF është e rritur në fillim të sëmundjes së diabetit, dhe kjo

korespondon me prishjen e barrierës së brendshme vazale retinale. Për më tepër kjo rritje e permeabilitetit vaskular, mund të përmbysset në një mënyrë të varur nga doza, nga administrimi sistematik i një proteine me afinitet të lartë kinerik njohur si grackë -VEGF, e përbërë nga receptor VEGF i tretshëm dhe proteinë Fc. Kjo paraqet dëshmi bindëse për përfshirjen direkte të VEGF në çarjen e barrierës retinale të gjakut.

Këto gjetje demostrojnë rolin direkt të VEGF në vaskulaturë, si në formimin e neovazave dhe në rritjen e permeabilitetit vaskular, gjithashtu ka të dhëna që VEGF vepron në neuronet retinalë. Ky fakt të lë të kuptosh efektet patologjike të tij si rregullator dhe mundësinë e inhibimit të tij. Për shembull, eksperimentet in vivo në laborator kanë treguar që administrimi izoformës VEGF ndiqet nga një dëmtim ishemic, duke sjellë një reduktim të numrit të qelizave të apoptozës në retinë. Përveç reduktimit të apoptozës, u demonstruan dhe rritje e fluksit të gjakut dhe një rëndësi në kushtet para ishemisë. Nga ana tjetër, neutralizimi sistematik i VEGF nga sFlt1 sjell një rritje të apoptozës në neuronet retinale tek kaviet (33,34).

### **1.3.8 Aktivizimi i rrugës së VEGF nga hypoxia dhe ishemia**

VEGF ka një rëndësi kritike në fiziologjinë e angiogenezës, sepse mosfunksionimi i receptorëve të VEGF është vdekjeprurës, madje dhe mosfunksionimi i një aleli të vetëm të geneve të *VEGF* tek kaviet është letal. Fiziologjia e angiogenezës përfaqëson një fushë të gjerë dhe të rëndësishme studimi, por të rëndësishme janë studimet aktuale për aktivizimin e VEGF dhe rolin e tij në patologjinë e angiogenezës në sëmundjet okulare.

## **1.4 Etiologjia**

### **1.4.1 Zgjatja e diabetit**

Tek personat me diabet të tipi 1, në 5 vitet e para pasi është bërë diagnoza fillestare e diabetit, nuk mund të diagnostikohet retinopati klinikisht sinjifikante. Pas 10-15 vitesh, 25-50% e pacientëve manifestojnë disa shenja të retinopatisë, kjo prevalencë rritet me 75-95% pas 15 vitesh dhe me 100% pas 30 vitesh diabet. Retinopatia diabetike proliferative është e rrallë brenda dekadës së parë të diagnostikimit të diabetit mellitus tip I por rritet në 14-17% pas 15 vitesh, dhe më pas ndodh një rritje në formë të qëndrueshme.

Tek pacientët me diabet mellitus tip II, incidenca e retinopatisë diabetike rritet me zgjatjen e sëmundjes. 23% e pacientëve me diabet mellitus tip II, kanë retinopati diabetike jo-proliferative pas 11-13 vitesh, 41% pas 14-16 years, dhe 60% e tyre pas 16 vitesh (41-43).

### **1.4.2 Hipertensioni dhe hiperlipidemia**

Hipertensioni sistemik, në vendosjen e nefropatisë diabetike, korrelohet ngushtë me praninë e retinopatisë. Në mënyrë të pavarur hipertensioni mund të komplikojë diabetin, duke sjellë ndryshime hipertensive vaskulare retinale që i mbivendosen retinopatisë diabetike preekzistuese, për më tepër komprimon rrjedhën e gjakut retinal.

Menaxhimi i duhur i hiperlipidemisë (rritja në serum e lipideve) mund të sjelli më pak humbje të vazave retinale dhe më pak formim eksudatesh masive, arsyeja e kësaj është e paqartë (44).

### **1.4.3 Shtatzania**

Femrat shtatzana me retinopati diabetike proliferative kanë prognozë të keqe pa trajtim, por tek ato që i janë nënshtruar fillimisht fotokoagulimit panretinal sëmundja mbetet e qëndrueshme gjatë gjithë shtatzanisë.

Femrat shtatzana pa retinopati diabetike kanë një rrezik 10% të zhvillimit të retinopatisë diabetike jo-proliferative gjatë shtatzanisë, ndërsa prania e proceseve preekzistuese të retinopatisë diabetike jo-proliferative ka një risk prej 4% të progresit në retinopati proliferative.

### **1.4.4 Epidemiologjia**

Nga 16 milion Amerikanë me diabet, 50% janë të pavetëdijshëm që kanë prekje okulare. Nga pacientët diabetikë, vetëm gjysma marrin trajtim të përshtatshëm nga mjeket okulistë. Retinopatia diabetike është shkaku kryesor i verbimit në moshta nga 25-74 vjeç në Shtetet e Bashkuara (45).

Rreth 700,000 Amerikanë kanë retinopati diabetike proliferative, me një incidencë vjetore 65,000. Rreth 500,000 persona kanë edemë makulare klinikisht sinjifikante, me një incidencë vjetore 75,000.

Diabeti është përgjegjës për rreth 8000 sy që preken nga verbimi çdo vit, kështu llogaritet që diabeti është përgjegjës për 12% të rasteve të verbimit. Me zgjatjen e sëmundjes së diabetit dhe me rritjen e moshës që nga fillimi i saj, ka një risk të lartë në zhvillimin e retinopatisë diabetike dhe të komplikacioneve të saj, ku përfshihen edema makulare diabetike ose retinopatia diabetike proliferative (46,47).

## **1.5 Prognoza**

Faktorët prognostikë të favorshëm për humbjen e pamjes përfshijnë të mëposhtmit:

- Eksudatet në formë unaze me fillimit kohët e fundit



- Rrjedhje e përcaktuar mirë
- Perfuzion i mirë perifoveal

Faktorët prognostikë të pafavorshëm për humbjen e pamjes përfshijnë:

- Edema difuze /rrjedhje multiple
- Depozitime lipidike në fovea
- Ishemia makulare
- Edema cistoide makulare
- Pamja preoperative më pak se 20/200
- Hipertensioni

Trajtimi i retinopatisë diabetike ka një kosto shumë të lartë, është vlerësuar se kjo paraqet vetëm një të tetën e kostove të pagesave të sigurimeve shoqërore për humbjen e pamjes (49-52).

Kjo kosto nuk krahasohet me koston e humbjes së produktiviteti dhe cilësisë të jetës. Studimet kanë treguar që kirurgjia me lazer për edemën makulare redukton incidencën e humbjeve të moderuara të pamjes nga 30% në 15% përgjatë një periudhe 3 vjeçare. Gjithashtu është gjetur që fotokoagulimi panretinal me shpërhapje adeguate me lazer redukton rrezikun e humbjeve të rënda të pamjes (< 5/200) më shumë se 50%.

### **1.6 Faktorët e riskut**

- Progresioni i retinopatisë i lidhur me ashpërsinë dhe kohën e zgjatjes së episodeve hiperglicemike. Nëse diabeti është diagnostikuar përpara moshës 30 vjeç, incidenca e DR pas 10 vjetëve është 50% dhe rritet me 90% pas 30 vjetëve. Nuk është vendosur pragu glicemik që do të parashikojë praninë ose mungesën e retinopatisë diabetike.
- Hipertensioni dhe faktorët e riskut kardiovaskular mund të influencojnë në fillimin dhe progresionin e retinopatisë. Janë evidentuar variacionet individuale në sensibilitetin e retinopatisë për një profil të caktuar të riskut vaskular.

- Sëmundjet renale, evidentohen nga proteinuria dhe rritja e nivelit të ure/kreatininës, që përbën një parashikues ideal për praninë e retinopatisë.
- Shtatzania mund të shoqërohet me një progresion të shpejtë të DR, sidomos nëse:
  - Ka retinopati bazë të rëndë.
  - Nëse ka kontroll të varfër të glicemisë gjatë konceptimit, gjatë shtatzanisë ose në periudhën postpartum.
  - Nëse ka përmirësime të shpejta të kontrollit të diabetit.
  - Nëse diabeti është prezent për një kohë të gjatë.
  - Nëse pacienti është hipertensiv (kronik ose i induktuar nga shtatzania).
- Disa grupe etnike të veçanta janë më të predispozuar për retinopati diabetike.
- Mendohet se kirurgjia intraokulare mund të rrisë rrezikun e progredimit të DR (53).

## **1.7 Historia**

Shumë persona ruajnë pamjen ose paraqesin ulje minimale të saj (ndonjëherë që nuk vihet re) madje dhe në prani të sëmundjeve kërcënuese të pamjes (si makulopatia diabetike dhe sëmundja proliferative).

- Një ulje graduale e padhimshme e pamjes centrale mund të shoqërohet me një nga tipet e DR. Në mënyrë të ngjashme, mungesa e dhimbjes dhe humbja e pamjes graduale shoqërohet me formim kataraktesh.
- Hemorragjitë rezultojnë me një fillim të papritur të errësimit të pamjes, janë të padhimshme dhe mund të kalojnë pas disa ditësh.
- Shumë hemorragji mund të fshehin krejtësisht trupin vitroz , duke rezultuar në një humbje të pamjes.
- Një atak akut i glaukomës precipiton nga rubeosis ridis ( vaskularizimi i irisit ); Ne keto raste pacienti manifeston dhimbje akute. Referimi urgjent është shumë i rëndësishëm (54-56).

## **1.8 Ekzaminimi**

Pa një ekzaminim të fundusit okuli ose fotografive fundale, është e vështirë të bëhet një vlerësim i përpiktë i retinopatisë diabetike (57). Më poshtë janë paraqitur disa pika për të bërë një vlerësim paraprak :

- Gjithmonë fillohet duke kontrolluar mprehtësinë e pamjes së pacientit. Reduktimi akut i pamjes përbën një shenjë jo të mirë dhe sugjeron për referim urgjent.
- Pamja më e mirë arrihet duke dilatuar pupilën, por nuk duhet harruar që pacienti nuk mund të ngasë makinën për të paktën 6 orët në vazhdim.
- Përpara se të vizualizohet fundusi, duhet të kërkohet për refleksin e kuq; njollat brenda tij sugjerojnë për hemorragji vitroze.
- Vëzhgimi fillohet në disk dhe sistematikisht vazhdohet në rrugën përgjatë secilës degë kryesore arteriale ( lartë dhe jashtë, poshtë dhe jashtë, lartë dhe brenda, poshtë dhe brenda). Përfundohet me makulën.
- Kur vëzhgohen venat, vihen re pikat e vogla të kuqe (dhe pikat hemorragjike ose aneurizmat e vogla), nivele jo të rregullta (grumbullmet venoze) dhe vazat e reja (të cilat janë të holla dhe më të çorganizuara se vazat preekzistuese).
- Me avancimin e mëtejshëm, vihen re lezionet kremoze te verdha te kufizuara qartë, që shpesh duken si grumbullime pikash (eksudate të mëdha) ndërsa lezionet me të zbehta nuk janë të kufizuara qartë (pikat cotton wool).
- Nuk është e mundur të bëhet një vlerësim pa një slit llampë por prania e çdo hemorragjie në makula përbën një gjetje të rëndësishme (58-59).

## **1.9 Depistimi**

Shfaqja e problemeve të pamjes tek diabetikët, do të shoqërohet me avancim të sëmundjes dhe me irreversibilitet të saj. Por depistimi efektiv është i rëndësishëm:

- Të gjithë pacientëve me diabet të tipit 1 në moshën 12 vjeç dhe mbi këtë moshë duhet tu ofrohet depistim retinal çdo vit (ose më shpesh nëse ka indikacione klinike).
- Të gjithë pacientëve me diabet të tipit 2 në moshën 12 dhe mbi këtë moshë duhet tu ofrohet një depistim retinal vjetor sa më shpejtë pas diagnostikimit të sëmundjes (diabeti mund të ketë qënë prezent për shumë vite para se të diagnostikohet, kështu ka një rrezik të madh që DR të jetë prezent në momentin e diagnostikimit) (60).
- Gratë shtatzana me diabet përfitojnë nga depistimet më të shpeshta:
  - Gratë me diabet që planifikojnë një shtatzani të afërt duhet të informohen për nevojën e vlerësimit të retinopatisë diabetike përpara dhe gjatë shtatzanisë.
  - Grave shtatzana me diabet preekzistues duhet tu ofrohet vlerësim retinal përmes imazherive dixhitale në fillim të shtatzanisë dhe sërish në javën e 28 të shtatzanisë nëse takimi i parë ka qënë normal. Nëse është e pranishme retinopatia diabetike, duhet të bëhet vlerësim retinal shtesë në javën e 16–20.
  - Angiograma me fluoresheinë duhet të evitohet në shtatzani, ndërsa trajtimi me lazer i retinës është i sigurtë.

Fotografite retinale dixhitale me midriazë duhet të përdoren si test depistues “standart i artë” në zbulimin e retinopatisë diabetike.

Fotografite pa midriazë janë të nevojshme nëse nuk kërkohet më shumë se një fotografi.

Oftalmoskopia indirekte plotëson kriteret e sensibilitetit dhe specifitetit por mungojnë të dhëna të shumta që lejojnë krahasimin e sigurisë së cilësisë.

Fotografite janë ekzaminuar dhe vlerësuar, me një vlerësim primar, sekondar dhe arbitrar duke u varur në ekspertizën e observuar. Analiza dixhitale e kompjuterizuar ka vërtetuar të jetë një alternativë shumë efektive dhe sensitive për ekzaminimin e fotografive retinale (61). Matje të tjera në procesin e depistimit përfshijnë vlerësimin e mprehtësisë së pamjes. Disa skema, mund të përfshijnë ekzaminimin e irisit dhe pupilës dhe kërkimin për reflekset pupilare. Programet depistuese mund të ndryshojnë nga rajoni në rajon, në varësi të burimeve në dispozicion dhe modeleve të ofrimit. Kjo mund të përfshijë mjekët e familjes, optometrinë, mjekët e spitalit dhe personelin tjetër shëndetësor (62,63).

## **1.10 Diagnoza**

- Standarti i artë për diagnozë është fotografia retinale e zmadhuar e shoqëruar nga oftalmoskopia nëse fotografitë retinale janë të një cilësie të papërshtatshme (psh pamje e turbullt kataraktale). Nëse DR është e pranishme, do të klasifikohet si më sipër.
- Mund të kërkohen investigime të mëtejshme si tomografia koherente optikale (OCT) ose angiografia fluoreshente për të përcaktuar diagnozën dhe për të ndihmuar në menaxhim.

### **1.10.1 Ekzaminimet**

- Për shumë pacientë janë të mjaftueshme fotografia dhe ekzaminimi i fundusit.
- Megjithatë, tomografia kohorente optikale po luan një rol shumë të rëndësishëm, në vlerësimin e pranisë së edemës makulare (dhe më pas vlerësimin e progresionit të saj) dhe angiografia fluoreshente mund të jetë ndihmuese, nëse është prezente edema makulare (që sugjeron për trajtim me lazer) dhe kur pamja është shumë e dobët (për të vlerësuar isheminë makulare) (64).
- Angiografia me fluoreshinë (FFA) është gjithashtu ekzaminim shumë i rëndësishëm në evidentimin e çrregullimeve vazale në retinë.

## **1.11 Manenaxhimi**

### **1.11.1 Parandalimi primar**

- Kontrolli glicemik:
  - Kontrolli glicemik optimal (zakonisht synon mbajtjen e niveleve të HbA1c <7%, në mënyrë ideale 6.5%) shoqërohet me përmirësim e komplikacioneve të mëvonëshme dhe vonon progresin e retinopatisë.
  - Megjithatë, në disa raste sidomos me retinopati proliferative dhe jo proliferative, kontrolli intensiv i glicemisë (HbA1c 6.0%) mund të shkaktojë

fillimisht dekompesim dhe përkeqësim të simptomave dhe shenjave dhe gjithashtu shoqerohet me rritje të mortalitetit.

- Medikamenti oral Pioglitazon duhet të evitohet në prani të edemës makulare.
- Kontrolli i presionit të gjakut:
  - Kontrolli i mirë i presionit arterial (target: 140/80 mm Hg ose më i vogël ) redukton progresin e DR në mënyrë të dukshme dhe lidhet me një reduktim 32% të vdekshmërisë të lidhur me diabetin.
  - Nëse është e mundur, tek pacientët me retinopati dhe/ose nefropati presioni arterial sistolik duhet të mbahet  $\leq 130$  mm Hg.
  - Përdorimi medikamentoz i medikamenteve që bllokojnë sistemin reninë-angiotenzinë sjell shumë përfitime sidomos tek rastet me retinopati në stadi fillestare. Ky mjekim duhet të ndërpritet gjatë shtatëzanisë.
- Kontrolli lipidik:
  - Përdorimi i terapisë antilipidike ka sjellë ulje të riskut të progresionit të retinopatisë diabetike, sidomos edemës makulare dhe eksudatit.
  - Për retinopatinë jo-proliferative në diabet mellitus tip 2 mund të kombinohen statina me fenofibratin (65,66).
- Duhet të diskutohet me pacientët një dietë e balancuar e shëndetshme dhe aktivitet fizik.
- Ndërprerja e duhanit

Kohët e fundit janë kryer shumë studime në lidhje me çfarë mund të bëhet tek individët që kanë kontroll të mirë të glicemisë dhe të presionit arterial por kanë progresion të DR:

### 1.11.2 Referime

- Konsultë me mjekët oftalmologë për:
  - Humbjen e papritur të pamjes.
  - Rubeosis iridis (një enë gjaku e re anormale në sipërfaqen e irisit).

- Hemorragji pre-retinale ose vitroze.
- Shkollitje retinale.
- Duhet organizuar takim i menjëhershëm me oftalmologun nëse janë të pranishme këto karakteristika :
  - Makulopatia:
    - Trashje retinale ose eksudate në diametrin e një disku në qëndër të foveas.
    - Grup eksudatesh brenda makulës (makula përcaktohet këtu si një rreth i përqëndruar në fovea, me një diametër sa distanca midis kufirit temporal të diskut optik dhe foveas).

Çdo mikroaneurizëm ose hemorragji me diametër sa një disk në qëndër të foveas, vetëm nëse shoqërohet me përkeqësim të mprehtësisë së pamjes me 6/12 ose më keq.

  - Retinopati pre-proliferative (nëse janë prezente njollat “cotton wool”, duhet te shikohen me kujdes për karakteristikat e mëposhtme :
    - Çdo xhep venoz.
    - Çdo lak venoz ose dyfishim.
    - Çdo anomali mikrovaskulare intraretinale.
    - Hemorragji të thella, të rrumbullakta ose njolla hemorragjike.
    - Çdo ulje e pashpjegueshme e mprehtësisë së pamjes.

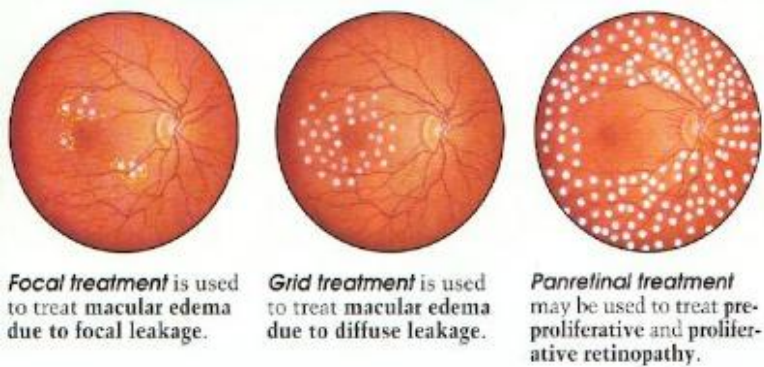
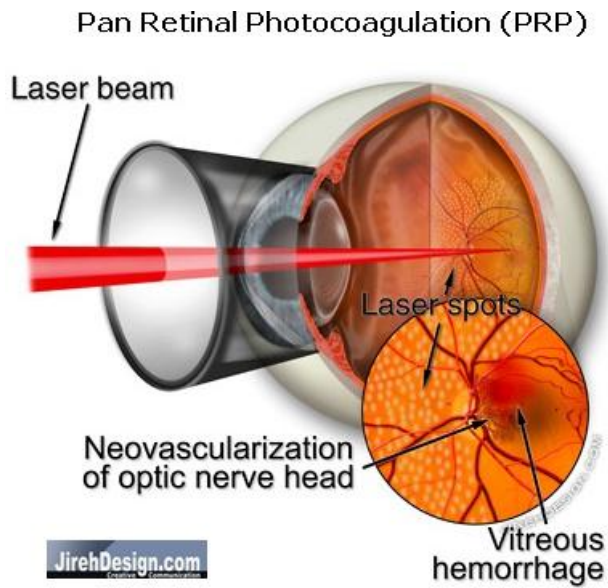
### **1.12 Ndërhyrjet oftalmike**

Shumë pacientë me DR nuk kanë nevojë për trajtim. Por nëse kërkohet trajtim, ekzistojnë disa metoda të disponueshme: (68).

### **1.12.1 Trajtimi me lazer:**

- Kjo ka qenë shtyllë e trajtimit për një periudhë 25 vjeçare: qëllimi është të nxisë regresionin të enëve të reja të gjakut dhe të zvogëlojë trashjen centrale makulare. Mendohet se procedura funksionon duke ulur lirimimin e mediatorëve vazoproliferativë nga enët retinale hipoksike dhe duke lejuar një përhapje më të lehtë dhe më të drejtpërdrejtë të oksigjenit nga furnizimin me gjak koroid .
- Trajtimi me lazer frenon progredimin e DR por nuk mund të rikthejë pamjen e humbur.
- Trajtimi mund të përqëndrohet në fusha të veçanta (trajtim fokal) ose të përqëndrohet gjatë gjithë periferisë së retinës, fotokoagulim panretinal (PRP) ku mund të ndodhin 1,200-1,600 djegie në retinë gjatë 2-3 seancash. Zgjedhja varet nga natyra e DR: edema makulare trajtohet me djegie lazer fokale ndërsa retinopatia është më e përshtatshme për PRP. Nëse ka edhe retinopati dhe makulopati, edema makulare shpesh trajtohet e para dhe e ndarë para trajtimit me PRP (69,70)
- Trajtimi me lazer realizohet në një klinike të specializuar. Në një datë të mëvonshme, zonat e trajtimit me lazer janë lehtësisht të identifikueshme si njolla të zbehta të konturuara me qendra të dallueshme ngjyrë kafe e errët. Kjo mund të jetë e dobishme në qoftë se pacienti nuk mund të kujtohet për trajtimet e mëparshme!
- Vendimi nëse duhet të kryhet trajtimi me lazer nuk është gjithmonë i qartë (psh pacientë asimptomatike me edeme makulare por pa humbje të mprehtësisë së pamjes).





### 1.12.2 Steroidët intravitroz :

- Studimet kanë treguar se fillimisht steroidët intravitroz ishin më efektive sesa trajtimi fotokoagulues me lazer, por dy vjet pas trajtimit, sytë e trajtuar me lazer kishin mprehtësi më të mirë të pamjes dhe më pak makulopati.
- Medikamenti Triamcinolon intravitroz duket se redukton edemën makulare dhe përmirëson mprehtësinë vizuale në rastet shumë të avancuara. Ajo mund të përdoret

si terapi primare ose ndihmëse. Efekti maksimal është pas një jave dhe mund të zgjasë 6 muaj.

- Mekanizmi i veprimit të kortikosteroidëve nuk është kuptuar plotësisht.
- Kjo mënyrë trajtimi shoqërohet me komplikacione (71).

Fluokinolone acetonid:

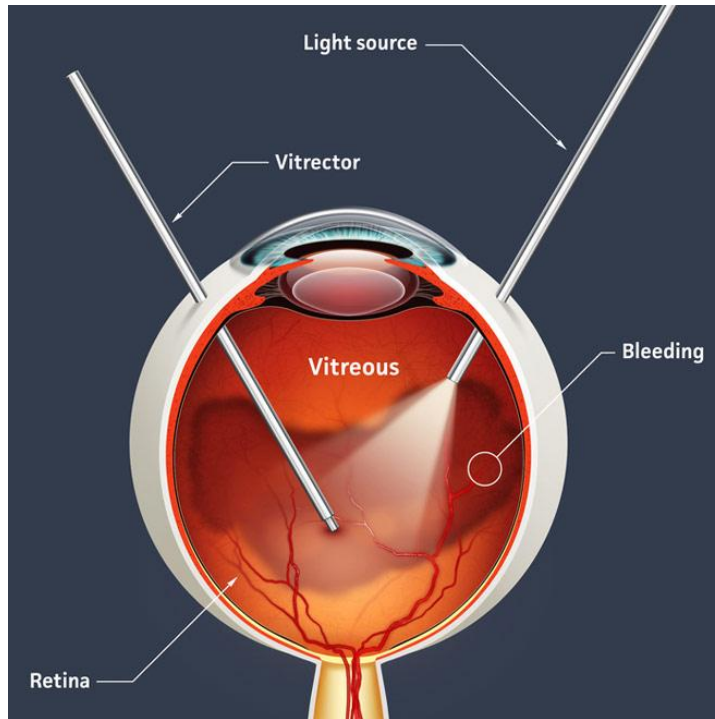
- Fluokinolonacetonidi intravitroz është një kortikosteroid me veti anti-inflamatore dhe anti-vaskulare endoteliale.
- Studimet e reja tregojnë që implantimi intravitroz i fluokinoloneacetonidit mund të rekomandohet për trajtimin e edemës makulare nga diabeti kronik, nëse ka mungesë të përgjigjes ndaj terapive të tjera.

### **1.12.3 Trajtimi me faktorin e rritjes endoteliale anti-vaskulare:**

- Në disa studime, medikamentet me faktor rritje endoteliale anti-vaskulare kanë treguar një përfitim më të vogël krahasuar me opsionet e tjera terapeutike të kohëvë të fundit për trajtimin e edemës makulare diabetike.
- Pegaptanib, bevacizumab dhe ranibizumab janë studjuar dhe nga kët janë parë rezultate premtuese.
- Kohët e fundit si çmimi dhe shpeshtësia e frekuentimit të nevojshëm (si për injeksion edhe për ndjekje) limitojnë përdorimin e këtij trajtimi në praktikën klinike.

### **1.12.4 Kirurgjia:**

- Vitrektomia (heqja e trupit vitroz) mund të shoqërohet me një hemorragji intravitroze në DR proliferative.
- Bëhet largimi i gjakut për të lejuar pamjen përmes një terreni të pastër, por çdo shkolitje retinale mund të riparohet. Fotokoagulimi intraoperativ redukton stimujt për formim të vazave të reja (73).



### **1.13 Komplikacionet**

Komplikacioni kryesor i retinopatisë diabetike është humbja e pamjes prej:

- Edemes makulare.
- Ishemia makulare.
- Hemorragjia vitroze.
- Shkollitja retinale nga traksioni.

Megjithatë, edhe modalitetet e trajtimit shoqërohen me rreziqe

#### **1.13.1 Komplikacionet e fotokoagulimit fokal:**

- Dëmtim i pamjes qendrore.
- Skotoma paracentrale.
- Neovaskularizimi koroidal.
- Formacioni membranoz epiretinal.

- Përkëqësimi i edemës makulare.

### **1.13.2 Komplikacionet e fotokoagulimit panretinal**

- Ngushtim i fushës vizive.
- Pakësim nokturnal i pamjes/verbim.
- Plagët që prekin fovean qëndrore.
- Përkeqësimi edemës makulare.
- Shkolitja seroze dhe/ose koroidale.
- Dhimbja okulare.
- Efektet anesore të dhomës anteriore –psh djegiet që prekin kornean dhe kristalinin (74-77).

### **1.14. Edukimi i pacientëve**

Një nga aspektet me të rëndësishme në menaxhimin e retinopatisë diabetike është edukimi i pacientit.

Kontrolli i kujdesshëm i glukozës është i domosdoshëm në çdo stad të retinopatisë diabetike. Shtyn fillimin dhe ngadalëson progresin e komplikacioneve të diabetit në sy.

Simptomat e mëposhtme dhe/ose shqëtësime të tilla shëndetësore mund të sugjerojnë për retinopati diabetike:

- Problemet sistemike (psh, hipertensioni, sëmundjet renale hiperlipidemia) mund të kontribuojnë në progresin e sëmundjes.
- Duhanpirja - nuk është provuar në mënyrë direkte të ndikojë në ecurinë e retinopatisë; më tej mund të kompromentojë shpërndarjen e oksigjenit në retinë. Megjithatë , duhet të bëhen të gjitha përpjekjet për reduktimin e duhanit.
- Simptomat pamore (psh ndryshimet e pamjes, njolla në shikim, strabizëm, skuqje, dhimbje) mund të jenë manifestime të progresionit të sëmundjes dhe duhet të raportohen menjëherë.

Diabeti mellitus, në përgjithësi dhe retinopatia diabetike, në veçanti përbëjnë gjendje progresive, dhe kujdesi follow-up i rregullt me një mjek është thelbësor për kapjen e ndonjë ndryshimi që mund të përfitojë nga trajtimi.

### **1.15 Trajtimi i sëmundjes së syrit që shkaktohet nga diabeti**

Trajtimi i suksesshëm fillon me parandalimin përmes menaxhimit sistemik të përshtatshëm të pacientit. Ndryshimet e herëshme të retinopatisë mund të mos shkaktojnë humbje të pamjes dhe mund të jenë të pranishme për një kohë të konsiderueshme. Programet depistuese janë të nevojshme për të identifikuar zhvillimin e retinopative kërcënuese për pamjen, e cila shpesh është asimptomatike në fazën fillestare, por kërkon trajtim të përshtatshëm që të parandaluar humbjen e pamjes. Kontrollat sistematike të vazhdueshme të diabetit mbeten të rëndësishme; retinopatia mund të jetë indikator i parë i sëmundjes mikrovaskulare diku në trup. Trajtimi me terapinë me lazer i retinopatisë proliferative dhe makulopatisë ka treguar që parandalon humbjen e pamjes. Barnat që përdoren në rrugë intraokulare përfshijnë steroidët and agjentët anti-VEGF; këta përqëndrohen në shkakun molekular të sëmundjes (78).

### **1.16 Depistimi**

Është publikuar një program i mirëpërcaktuar për të depistuar pacientët me diabet mbi moshën 12 vjeç për praninë e retinopatisë. The National Health Service (NHS) Diabetic Eye Screening Programme ofron fotografi vjetore dixhitale të fundusit tek të gjithë pacientët me diabet mbi moshën 12 vjeç. Dy imazhe me një fushë 45° janë kapur nga fotografët për klasifikim. Klasifikimi klinik i retinopatisë të përdorura nga programet depistuese bazohet në skemat e klasifikimit origjinal të Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) dhe konsiston në retinopati diabetike joproliferative të lehtë

ose të moderuara, retinopati joproliferative të rënda dhe retinopati diabetike proliferative jo me rrezik të lartë dhe me rrezik të lartë. Nëse identifikohen retinopati potencialisht kërcënuese për pamjen, takimi me mjekun specialist të syve për vlerësim të mëtejshëm dhe trajtim duhet të realizohet brenda një kohe të caktuar.

### **1.16.1 Rezultatet klinike të pacientëve të depistuar**

Pacientët me diabet por pa prani të retinopatisë klasifikohen si stadi R0.

Pacientët me retinopati, por nuk përmbushin kriteret për tu dërguar tek okulisti (“retinopati jo e referueshme”) klasifikohen si stadi R1. Të dyja këto grupe kanë si rekomandim fotografimin e fundusit cdo vit. Qëllimi kryesor i programeve depistuese është të identifikojë retinopatitë diabetike me potencial kërcënues për pamjen, të cilat përfshijnë retinopatitë e rënda proliferative dhe joproliferative (stadi R2, R3) me ose pa praninë e makulopatisë shtesë (M1). Këta pacientë duhet të referohen në një qendër të specializuar të syve, ti nënshtrohen ekzaminimeve dixhitale imazherike ose ekzaminimit klinik me biomikroskop.

Standartet shërbëjnë që të sigurohet një vlerësim i shpejtë i pacientëve me retinopati kërcënuese të pamjes në varësi të ashpërsisë së saj.

Në rastin e retinopatisë proliferative diabetike aktive pacientët duhet të shkojnë në një klinikë të specializuar për sytë brenda 4 javësh dhe, nëse është e nevojshme, të trajtohen me fotokoagulim panretinal me lazer brenda dy javësh (79).

### **1.17 Kontrolli sistemik në trajtimin e sëmundjes okulare tek diabetikët**

Ka dëshmi bindëse nga studime të ndryshme që përmirësimi i kontrollit glicemik, ka efekte të dobishme në zhvillimin dhe përparimin e retinopatisë në të dy tipet e diabetit.

Keto studime kanë përcaktuar që kontrolli glicemik intensiv në diabetin tip 1 redukton rrezikun e zhvillimit të retinoptisë (parandalimi primar) dhe ngadalëson progresin e tij në një grup me retinopati të lehtë (parandalim sekondar).

### **1.18 Agjentët mjekësorë për trajtimin e edemës makulare diabetike**

Patogeneza e komplikuar e diabetit me rrugën ndërlidhëse biokimike çon në aktivizimin e një numri të ndryshëm citokinash, paraqet shume plane për ndërhyrje farmaceutike. Rezultatet e studimeve për disa nga këto ndërhyrje, si inhibitori i proteinë kinazës C ruboxistaurin, ka patur rezultate zhgënjyese, ndoshta kjo lidhet me natyrën multifaktoriale të sëmundjes. Për përdorimin e steroidëve ekzistojne teori të ndryshme, por studime klinike në fazën 3-të kanë demonstruar efektivitetin e agjentëve anti-VEGF në këtë gjëndje.

#### **1.18.1 Glukokortikoidët/ steroidët**

Steroidët e shfaqin efektin e tyre përmes rrugëve të shumta. Ato kanë një efekt anti-inflamator direkt duke frenuar formimin e acidit arakidonik nga fosfolipazë-A2 dhe më pas reduktojnë aktivitetin e rrugës së ciklo-oxigjenazës dhe lipooxigjenazës. Ato veprojnë tek citokinat përmes veprimit intraqelizor. Ata alterojnë permeabilitetin vaskular të qelizave endoteliale duke prodhuar VEGF. Janë gjithashtu agjentë atraktivë në teori për sëmundje me rrugë biokimike të shumta të përfshira në patogenezë. Megjthatë, ato shkaktajnë katarakte dhe rrisin presionin intraokular në disa pacientë dhe ky është disavantazhi i tyre më i madh. Steroidët triamcinolone, dexamethasone dhe fluocinoloneacetonide janë shqyrtuar si trajtim për edemen makulare, me dy implantet intravitroze me lëshim të ngadaltë ,të disponueshme kohët e fundit [62].

### **1.18.2 Inhibitorët e VEGF**

Rëndësia e VEGF në patogenezën e sëmundjeve okulare, ku karakteristika kryesore është zhvillimi i neovazave, ka çuar në zhvillimin e agjentëve që pengojnë veprimin e VEGF. Veprimi këtyre inhibitorëve ka efekt të kundërt ndaj neovazave dhe çarjes së barrierës gjak-retinë, duke i kthyer në agjentë terapeutikë të mundëshëm ndaj retinopatisë dhe edemës makulare të shkaktuar nga diabeti.

Përdorimi i tyre zakonisht ndodh në trajtimin e Edemës makulare.

Anti VEGF merren si injeksion brenda në sy.

Efektet e tyre janë :

- ul e permeabilitetit vaskular – kjo ndalon ose minimizon rrjedhjen e likidit nga vazat retinale
- ul edemën dhe trashësinë e makulës dhe retinës
- Si rrjedhojë ka përmirësim të pamjes.

Medikamentet e tilla në përdorim janë :

- Lucentis ( Ranibizumab )
- Avastin ( Bevacizumab )
- Eylea ( Aflibercept )

### **1.19 Trajtimi kirurgjikal i retinopatisë diabetike**

#### **1.19.1 Vitrektomi për edemën makulare diabetike**

Vitrektomia është aplikuar tek pacientët me mprehtësi vizuale të reduktuar për shkak të edemës makulare diabetike. Fillimisht u mendua se mund të jetë efektive tek pacientët me edeme makulare difuze dhe pa makul tranksionuese nga heqja e burimit VEGF nga xheli vitroz. Tek pacientet që i janë nënshtruar kirurgjive të tilla, u panë dy faktorë parashikues të përmirësimit të pamjes, përkatësisht heqja e membranës epiretinale (përmes traksionit) dhe fillimisht mprehtësia e dobët vizuale.



### **1.19.2 Trajtimi kirurgjikal për retinopatinë diabetike proliferative**

Siç u diskutua më sipër, fotokoagulimi panretinal me lazer redukton rrezikun e humbjes së pamjes në retinopatinë diabetike proliferative. Megjithatë, disa pacientë me retinopati proliferative mund të mos e marrin në kohë trajtimin, ndërsa në disa të tjerë pa trajtim sëmundja mund të vazhdojë të përparojë, duke shfaqur tiparet e sëmundjes së avancuar diabetike të syrit, proliferim fibrovaskular, hemorragji vitroze dhe shkollitje retinale traksionuese. Nëse nuk trajtohen, këto gjëndje do të çojnë në humbje të pakthyeshme të shikimit dhe në këtë situatë ndërhyrja kirurgjikale mund të jetë zgjidhja për t'i parandaluar. Janë shqyrtuar rezultatet e kryerjes së vitrektomisë së herëshme për hemorragjitë vitroze jo-të qarta dhe për herë të parë u pa avantazh nga kryerja e operacionit sa më shpejtë në krahasim me shtyrjen pas një viti [92]. Që atëherë, përparimet në teknikat kirurgjikale dhe kuptimi më i qartë i indikacioneve kirurgjikale ka çuar në përmirësimin e rezultateve.

- Indikacionet për kryerjen e vitrektomisë në retinopatinë diabetike proliferative përfshijnë: hemorragji vitroze jo e qartë,
- shkollitje retinale traksionale që kërcënon makulën,
- hemorragji subhialoide që maskon makulën.

Objektivi i vitrektomisë është të qartësojë terrenin okular dhe të lehtësojë traksionin antero-posterior në retinë.

Fillimisht vitrektomia realizon pastrimin e hemorragjisë vitroze dhe largon xhelin vitroz. Heqja e membranës fibrovaskulare lehtëson traksionin dhe lehtëson shkollitjen retinale të traksionit. Në disa raste procesi traksional shkakton çarje retinale përpara kirurgjisë ndërsa çarjet që krijohen gjatë ndarjes së retinës janë të zakonshme. Në çdo rast të çarjeve retinale që mund të ndodhë përdoret tamponim dhe lazeri aplikohet te retina për të parandaluar neovaskularizimet e mëtejshme. Një nga faktorët që përcakton suksesin e vitrektomisë në diabet është status i trupit vitroz në drejtim të lidhjes së saj në retinë (83-85).

Ngjitja fibrovaskulare zhvillohet përmes proliferimit të vazave të reja dhe indit fibroz lidhës. Kjo mund të rezultojë në ngjitje vitro-retinale fokale ose të përhapur, që kërkon një ndarje të kujdesshme. Ndërsa ndërhyrja për rastet me një shkollitje complete të trupit vitroz të pasëm dhe pa ngjitje fibrovaskulare mund të jetë teknikisht e lehtë, në rastet kur ka adezione vitroretinale të gjera, rezultatet mund të mos jenë të suksesshme. Pre-ekzistenca e ishemisë makulare mund të kompromentojë rezultatet pamore. Terapia farmakologjike me agjentë anti-VEGF janë përdorur si shtesë në ndërhyrjen kirurgjikale.

## **II. METODOLOGJIA**

### **2.1 Qëllimi**

1. Vlerësimi i rezultateve të trajtimit të retinopatisë diabetike jo proliferative.
2. Vlerësimi I rezultateve të trajtimit të retinopatisë diabetike proliferative.
3. Efikasiteti I metodës së përzgjedhur të trajtimit për secilën nga llojet e RD sipas karakteristikave specifike të pacientit.
4. Trajtimi I njëkohshëm i EMKR dhe RD

### **2.2 Objektivat**

1. Vlerësimi I karakteristikave sociodemografike dhe faktorëve të riskut për diabet të popullatës në studim.
2. Ndikimi I kontrollit të diabetit mbi rezultatin e trajtimit.
3. Vlerësimi I kulturës shëndetësore okulare te pacientëve.
4. Vlerësimi i efikasitetit të metodave sipas:
  - Përmirësimin te mprehtësisë së pamjes post trajtimit
  - Reduktimi I edemes makulare
  - Frekuencës së dështimit të trajtimit
  - Frekuencës së komplikacioneve pas trajtimit

## **2.3 Materiali dhe Metoda**

### **Tipi i studimit**

Ky është një studim prospektiv i kryer në periudhën 2012-2015 në Klinikën e Syrit Internacional në Tiranë.

### **Kriteret e përfshirje ne studim**

Në këtë studim u përfshinë pacientët me retinopati diabetike të ekzaminuar te paraqitur në klinikë që kërkonin trajtim ne periudhen e mesiperme. Madhësia e kampionit në studim ishte 167 pacientë. Pacientët u vlerësuan klinikisht dhe u kategorizuan në retinopati diabetike proliferative ose jo-proliferative me ndën-kategoritë e tyre. Historia e plotë mjekësore është marrë nga çdo pacient duke përfshirë moshën e pacientit, fillimin e statusit diabetik, kohëzgjatjen e diabetit, tipin e diabetit historinë e hipertensionit, historinë e duhanpirjes dhe konsumimit të alkoolit.

Tek të gjithë pacientët është matur niveli i glukozës, mprehtësia vizive, presioni okular, segmenti anterior dhe posterior dhe fundus okuli. Është llogaritur prevalenca e komplikacioneve okulare të DM si dhe janë vlerësuar faktorët e riskut të RD si moshë, gjinia, kohëzgjatja e diabetit dhe HTA, BMI, duhanpirja, konsumi i alkoolit dhe sëmundje CV. Duhanpirës dhe konsumes të alkoolit janë klasifikuar jo vetëm pacientët të cilët ishin aktualisht në kohën e studimit por edhe ata të cilët referonin përdorim të tyre në të kaluarën.

Kontrolli i diabetit është diagnostikuar si i mirë, i mjaftueshëm ose i dobët kur niveli i glukozës në kapilarë ishte respektivisht 120 mg/dl ose më pak, 121–140 mg/dl, dhe më shumë se 140mg/dl ose niveli i HbA1c <7%

Në të njëjtën mënyrë, pacientët u identifikuan si hipertensivë kur niveli i presionit të gjakut ishte më i lartë se 140/90 mm Hg pavarësisht nga moshë e pacientit.

Gjithashtu u mblodhën të dhënat klinike: mprehtësia e shikimit, shenjat dhe simptomat.

**Pacientët u ndanë në mënyrë të rastësishme në tre grupe sipas trajtimit:**

Lazer fotokoagulim

Anti VEGF

Vitrektomi

Ekzaminimet imazherike te kryera janë:

-Fundus okuli

-angiografi fluoreshente FFA

-OCT - për matjen e trashësisë foveale

-Echografi për evidentimin e hemorragjisë

U mor dhe miratimi i pacienteve për angiografi fluoreshente fundore, Në studimin aktual, AFF u krye për të identifikuar zonat e neovaskularizimit ose pa perfuzion kapilar, për të studiuar statusin e perfuzionit makular dhe për tu përdorur si udhëzues për trajtimin me lazer dhe si një tregues për vlerësimin e trajtimit përgjatë ndjekjes së pacientit

Trashësia foveale u mor për të llogaritur mesatarisht trashësinë në unazën qendrore, 1000 mM në diametër, nga scan-i i OCT (Optic Coherence Tomography). Mprehtësia vizuale më e mirë e korigjuar u mat në një tabelë Snellen pas korigjimit. Analiza e mprehtësia vizuale më e mirë e korigjuar u krye nga konvertimi i matjes së mprehtësisë vizuale Snellen për të hyrë brenda këndit minimal të rezolucionit (logMAR) ekuivalent.

Të dhënat për secilin pacient u mblodhën me anë të një formulari ku përfshiheshin: të dhënat sociodemografike, klinike dhe ecuria e trajtimit.

Pacientëve me indikacion për terapi me lazer iu kryen goditje lazer me drejtim qendror, në formë rrjete, ose i kombinuar.

Indikacionet për trajtimin me lazer të retinopatisë diabetike në studim ishin neovaskularizimi, pavarësisht nga madhësia dhe prezenca e hemorragjisë preretinale, hemorragjisë vitreale me neovaskularizim të diskut, neovaskulizimi i këndit me ose pa retinopati proliferative, neovaskulizimi i irisit me neovaskulizim retinal me ose pa hemorragji preretinale ose vitreale, makulopati diabetike dhe edemë makulare klinikisht sinjifikante.

Ekzaminimi i segmentit anterior, mprehtësia vizuale më e mirë e korrigjuar dhe matja me tonometer, iu mor pacientëve me edemë makulare klinikisht sinjifikante. Niveli i ashpërsisë së retinopatisë diabetike është përcaktuar si karakteristikë në një studim bazuar në ekzaminimin e fundus okulit dhe angiografinë fluoreshente nga i njëjti mjek. Edema makulare u vlerësua nga një llampë biomikroskopi duke përdorur një lente kontakti dhe shtrirjet u vlerësuan me angiografi fluoreshente dhe tomografike. Pacientët iu nënshtuan fotokoagulimit me rrjetin lazer sipas udhëzuesit. Fotokoagulimet në pika prej 100 deri 200 mm diametër në zonën makulare, në një distancë prej një deri në dy spote nga njëri tek tjetri, në linja koncentrike, me një kohë ekspozimi prej 0.2 ~ 0.5 sekonda janë kryer në zonën qendrore. Pacientët me mikroaneurizma që variojnë nga 500 deri në 3000 Pm nga qendra u trajtuan me fotokoagulim me lazer qendror. Madhësia e spotit, fuqia, dhe vendosja e kohës ishin 100 Pm, 150 mw, dhe 0.1 sekonda. Shpërndarja e fotokoagulimit panretinal në të dy grupet që u kryen në madhësinë e spoteve në retinë ishte 500 mikronë, dhe kohëzgjatja e aplikimit ishte 0.15 në 0.2 sekonda. U përdor një kripton lazer i kuq , duke rezultuar gri në retinë. Çdo spot u prodhua nga një ekspozim prej 120-200 mw.

Numri i përgjithshëm i djegieve pas seancave të plota ishte  $1595,7 \pm 56.2$  në grupin me lazer të trajtimit. Anestezia lokale u përdorur në të gjitha rastet, dhe të gjithë pacientët janë trajtuar nga i njëjti mjek okulist.

Pacientët u ndoqën çdo 6 javë në 18 javët e zbehjes së diskut optic. Duke ndjekur ecurine e terapise, çdo pacient u vlerësua në aspektet e:

- mprehtësisë pamore,
- regresit të makulopatisë dhe

- neovaskularizimit.

Ata pacientë që kishin sëmundje korneale, sëmundje inflamatore të syrit, katarakt me mprehtësi pamore <6/10, retinopati optike, edemë makulare cistike dhe degjenerim makular i lidhur me moshën u përjashtuan nga studimi.

Gjithashtu në studim janë vlerësuar:

- Tipi dhe ashpërsia e retinopatisë
- Frekuenca e makulopatisë
- Krahasimi i parametrave biokimikë sipas ashpërsisë së retinopatisë
- Karakteristikat e pacientëve para fillimit të trajtimit
  - Mprehtësia e pamjes
  - Trashësia foveale
  - Presioni intraokular
- Rezultati i trajtimit sipas metodave
- Lloji i komplikacioneve sipas metodave të trajtimit
- Efekti i kontrollit të HbA1c në rezultatin e trajtimit
- Kultura shëndetësore okulare e pacientëve

## **2.4 Metodologjia e analizës statistikore**

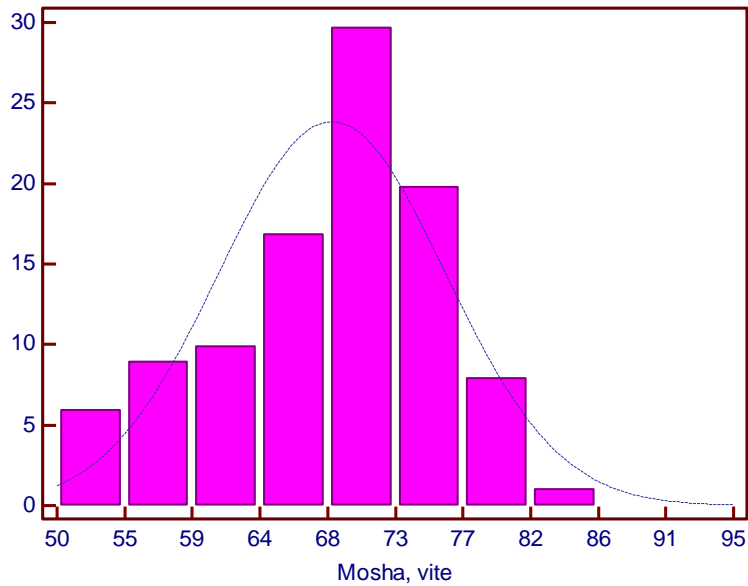
- Informacionet klinike dhe demografike u regjistruan në mënyrë prospektive në databazën e mbledhjes së informacionit të para formatuar. I gjithë informacioni u kontrollua dhe u kodua manualisht, më pas u hodh në kompjuter. Informacioni numerik i nxjerrë nga studimi u analizua sipas analizës statistikore me programin SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versioni 10. Analiza e të dhënave është kryer me anë të paketës statistikore SPSS 20.0. Për të testuar shpërndarjen e variablave të vazhduar është përdorur testi Kolmogorov-Smirnov. Është paraqitur statistika deskriptive e variablave të vazhduar të cilët janë përmbledhur si mesatare dhe deviacion standard. Variablat kategorike janë paraqitur si frekuence absolute dhe përqindje.
- Është përdorur testi hi-katror dhe Fisher's exact test për krahasimin e proporcioneve ndërmjet variablave kategorike.
- Është përdorur testi i studentit dhe testi Kruskal Wallis për krahasimin e moshës së pacientëve
- Është përdorur regresioni logjistik për vlerësimin e efektit të HbA1c në rezultatin e trajtimit të pacientëve
- Është përdorur analiza e mbijetesës me kurbat Kaplan Meier për krahasimin e probabilitetit të përmirësimit të pacientëve sipas metodave të trajtimit.
- Sinjifikanca statistikore është përcaktuar për  $p \leq 0.05$ . Testet statistikore janë të dyanëshme.



### III. REZULTATE

**Tabela 3. 1 Karakteristikat e pacientëve në studim. (N=167)**

Variablat	N	%	P
<b>Gjinia</b>			
Femra	64	38.3	
Meshkuj	103	61.7	
<b>Mosha, M (SD)</b>	68.2 (7.5)		
<b>Grupmosha, vite</b>			<0.01
50 – 59	25	14.9	
60 – 69	58	34.7	
70 – 79	69	41.6	
≥80	15	8.9	
<b>Tipi i Diabetit</b>			<0.01
I	52	31	
II	115	69	
<b>Kohëzgjatja në vite e diabetit</b>			<0.01
5-10	16	9.6	
11-15	39	23.4	
16-20	65	38.9	
>20	47	28.1	

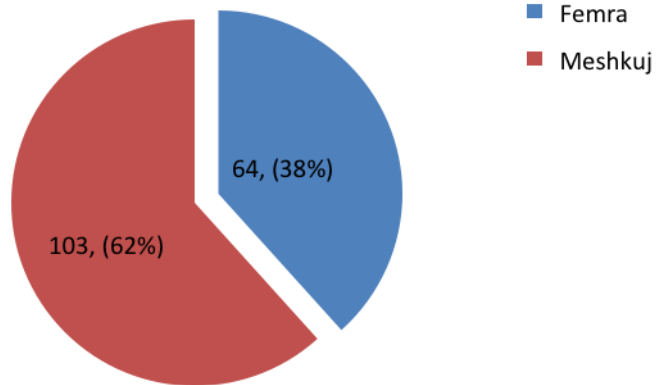


**Figura 3. 1** Histogrami i moshës së pacientëve

**Tabela 3. 2** Statistika e përmblodhur e popullatës së studimit

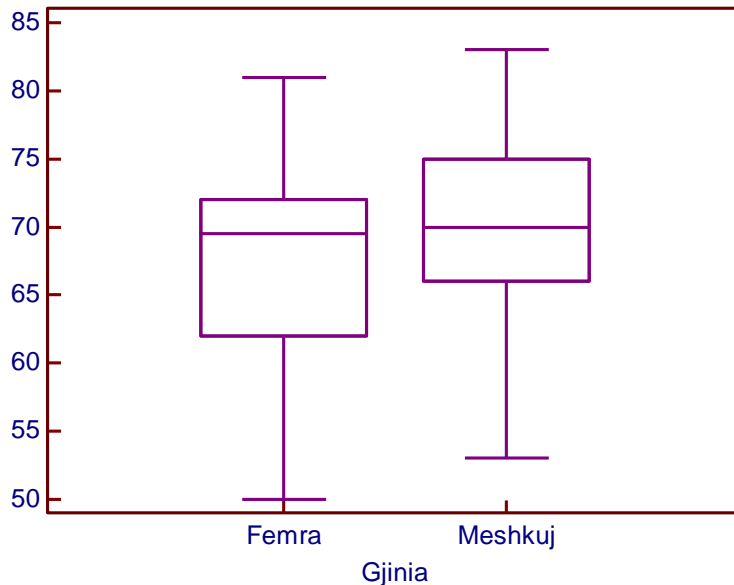
<b>Madhësia e kampionit</b>	<b>168</b>
Moshë më e vogël	50
Moshë më e madhe	83
Mesatarja	68.2
95% CI për mesataren	68.8 – 69.6
Mediana	70
Varianca	56.6
Deviacioni Standard	7.5

Në studim morën pjesë 167 pacientë, moshë mesatare e të cilëve është 68.2 ( $\pm 10.2$ ) rangu 50-83 vjeç.



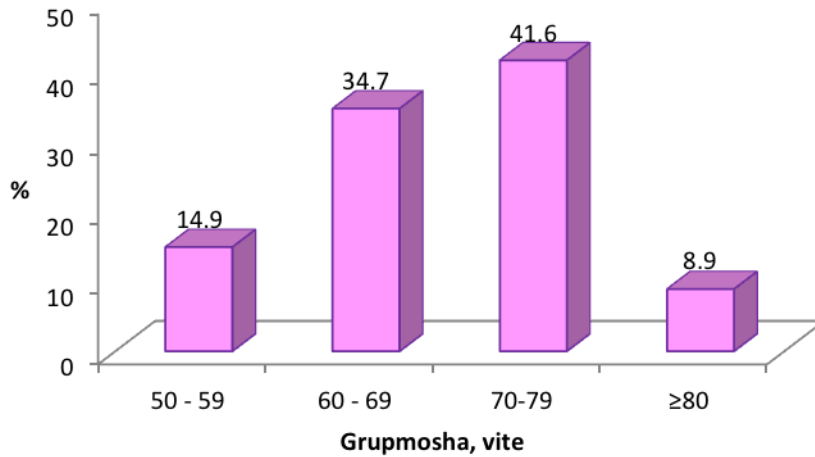
**Figura 3. 2 Shpërndarja e pacientëve sipas gjinisë**

103 (62%) prej të pacienteve ishin meshkuj dhe 64 (38%) femra me ndryshim statistikiqisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ( $p < 0.05$ ).



**Figura 3. 3 Krahasimi i moshës së pacientëve sipas gjinisë**

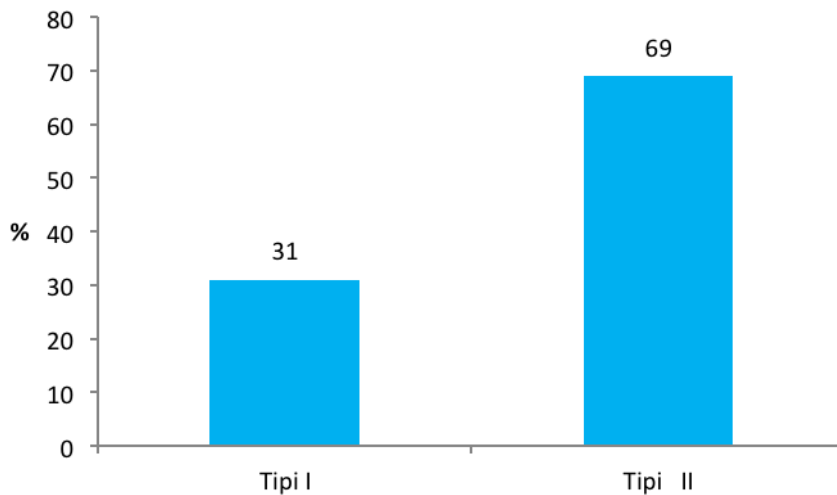
Mosha mesatare e meshkujve është  $69.8 (\pm 8.1)$  vjeç (rangju 53–83 vjeç) ndërsa mosha e femrave është  $67.5 (\pm 7.18)$  vjeç (rangju 50–81 vjeç) me ndryshim statistikiqisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ( $t = 3.9$   $p < 0.01$ ).



**Figura 3. 4** Shpërndarja e pacientëve sipas grupmoshës

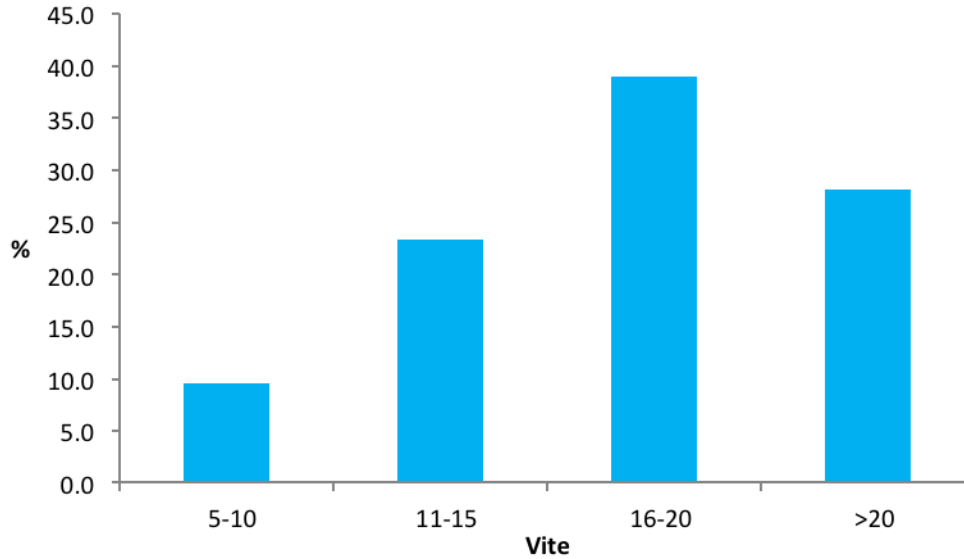
- Në grupmoshën 50-59 vjeç janë 25 (14.9%) pacientë (95% CI, 10.4%–29.4%).
- Në grupmoshën 60–69 vjeç janë 58 (34.7%) pacientë (95% CI, 21.5%–39%).
- Në grupmoshën 70–79 vjeç janë 69 (41.6%) pacientë (95% CI, 30.7%–47.1%).
- Në grupmoshën >80 vjeç janë 15 (8.9%) pacientë (95% CI, 5.2%–25.3%).

Vërehet mbizotërim i pacientëve në grupmoshën 70-79 vjeç, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me grupmoshat e tjera ( $\chi^2$  goodness of fit = 149 p<0.01).



**Figura 3. 5** Tipi i diabetit

Mbizotëron tipi 2 i diabetit në 69% të pacientëve.

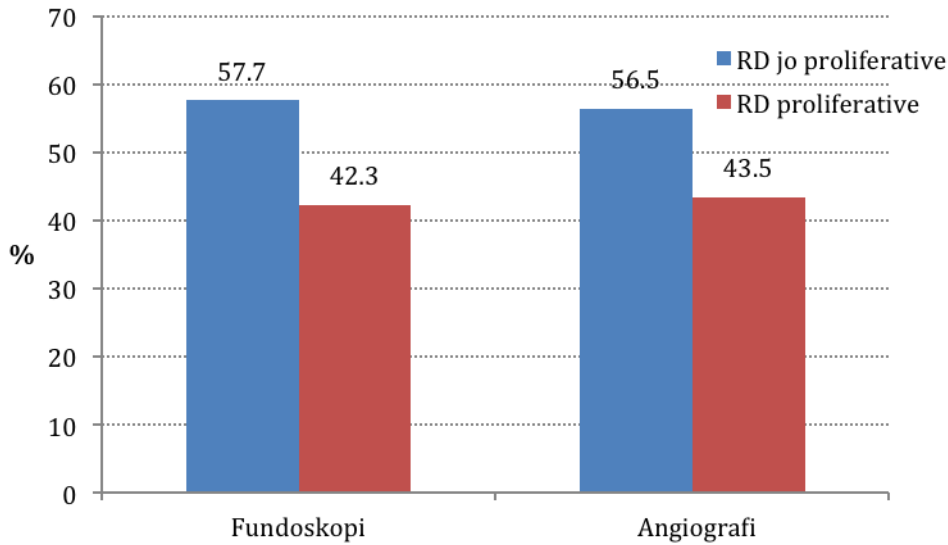


**Figura 3. 6 Kohëzgjatja e diabetit**

Vërehet që 77% e pacientëve kanë mbi 15 vjet që vuajnë nga diabeti.

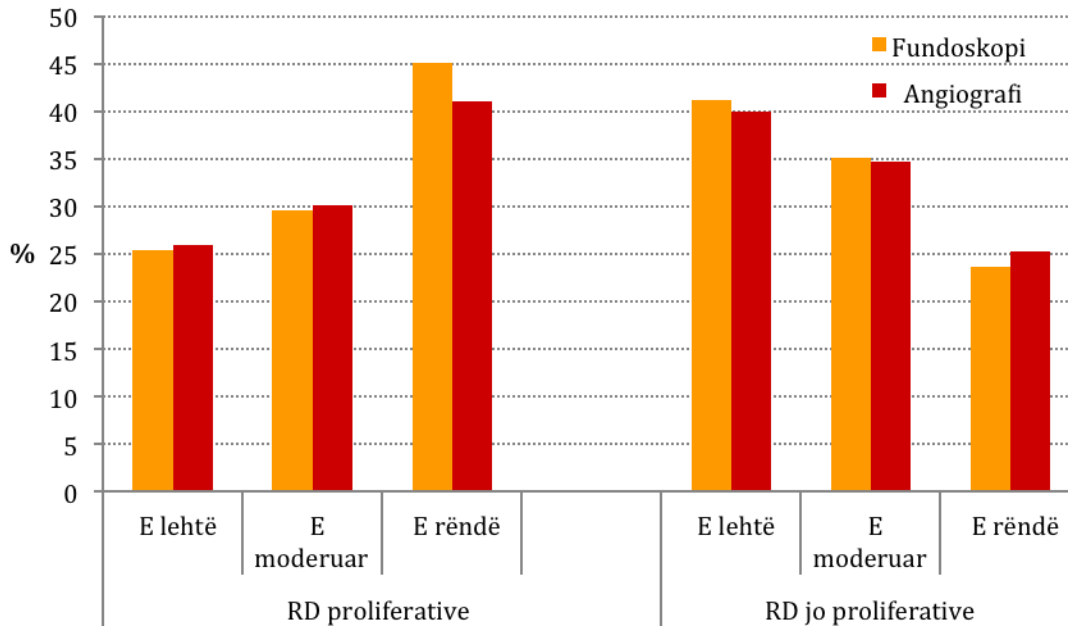
**Tabela 3. 3 Tipi dhe ashpërsia e retinopatisë**

Ashpersia e Retinopatisë Diabetike	Fundoskopi, n (%)	Angiografi, n (%)
RD jo proliferative	97 (57.7)	95 (56.5)
E lehtë	40 (41.2)	38 (40.0)
E moderuar	34 (35.1)	33 (34.7)
E rëndë	23 (23.7)	24 (25.3)
RD proliferative	71 (42.3)	73 (43.5)
E lehtë	18 (25.4)	19 (26.0)
E moderuar	21 (29.6)	22 (30.1)
E rëndë	32 (45.1)	30 (41.1)



**Figura 3. 7 Lloji i retinopatisë sipas metodës së ekzaminimit**

Nuk vërehet ndryshim sinjifikant përse i përket klasifikimit të ashpërsisë së retinopatisë diabetike ndërmjet ekzaminimit të fundoskopisë dhe angiografisë ( $\chi^2 = 0.012$   $p=0.9$ ).

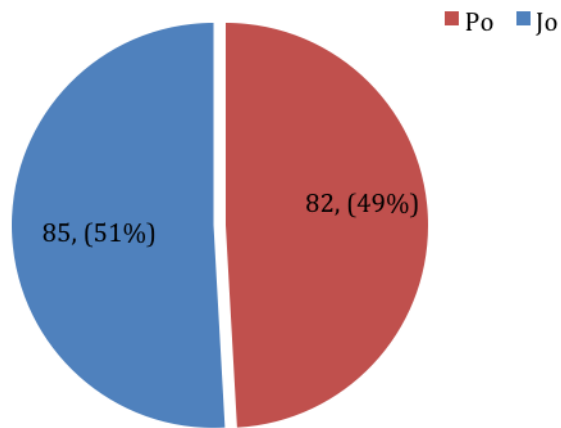


**Figura 3. 8 Ashpërsia e retinopatisë sipas metodës së ekzaminimit**

Nuk vërehet ndryshim sinjifikant përse i përket klasifikimit të ashpërsisë së retinopatisë diabetike ndërmjet ekzaminimit të fundoskopisë dhe angiografisë ( $\chi^2 = 0.9$   $p=0.9$ ).

**Tabela 3. 4 Frekuenca e makulopatisë e matur me OCT**

Makulopatia	N	%
Po	82	49.1
Jo	85	50.9
<b>Total</b>	167	10



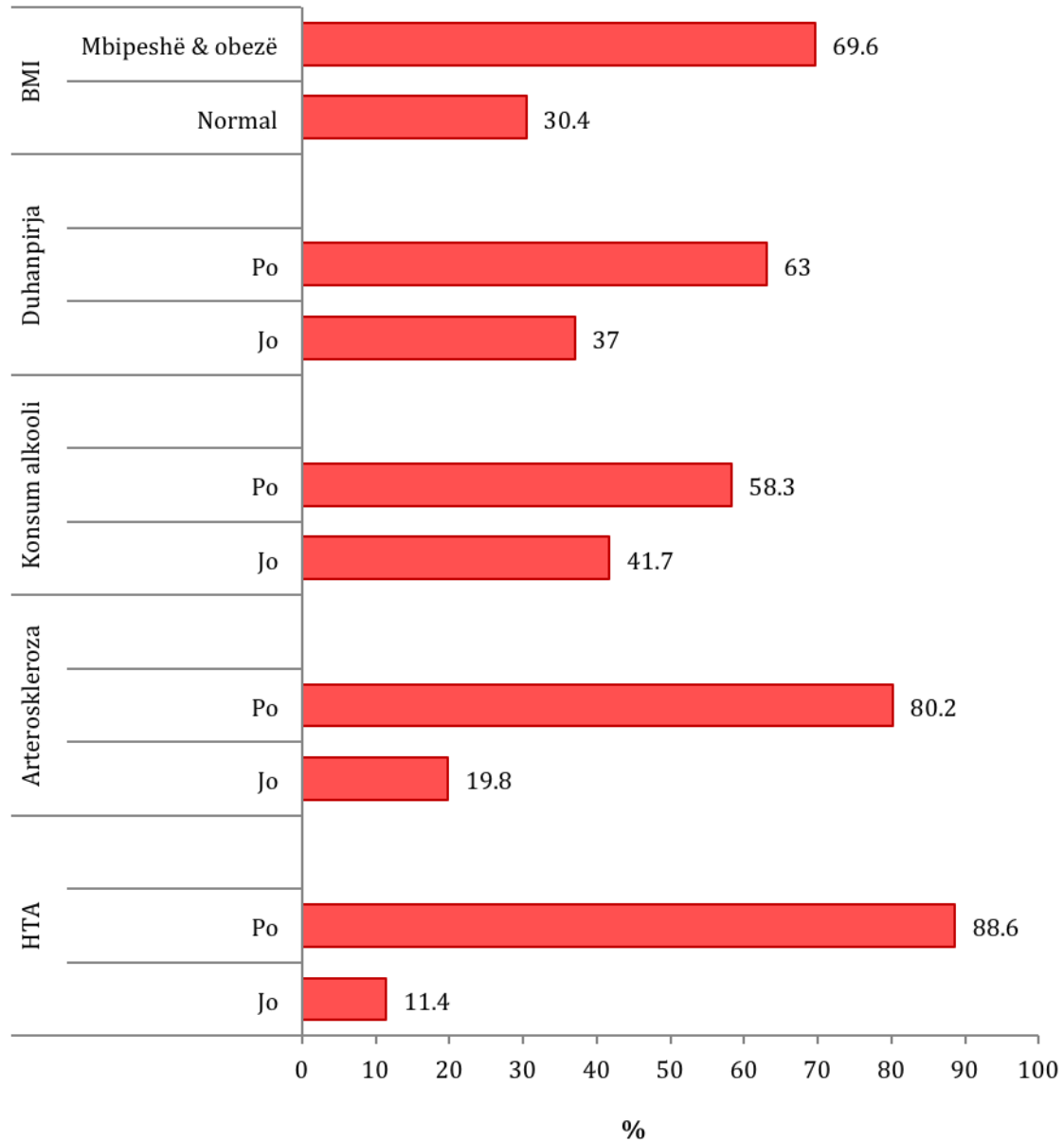
**Figura 3. 9 Frekuenca e makulopatisë**

Vërehet që me makulopati diabetike janë 82 pacientë ose 49% e tyre ndërsa pa makulopati janë 85 ose 51% e tyre, pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ( $p=0.7$ )

**Tabela 3. 5 Shpërndarja e BMI, duhanpirjes, konsumit të alkoolit dhe sëmundjeve kardiovaskulare**

Variablat	N	%	P
<b>BMI</b>			
Normal	51	30.4	<b>&lt;0.01</b>
Mbipeshë & obezë	117	69.6	
<b>Duhanpirja</b>			
Jo	62	37.0	<b>&lt;0.01</b>
Po	106	63.0	
<b>Konsum alkooli</b>			
Jo	70	41.7	<b>0.04</b>
Po	98	58.3	
<b>Sëmundje CV</b>			
<b>Arteroskleroza</b>			
Jo	33	19.8	<b>&lt;0.01</b>
Po	134	80.2	
<b>HTA</b>			
Jo	19	11.4	<b>&lt;0.01</b>
Po	148	88.6	

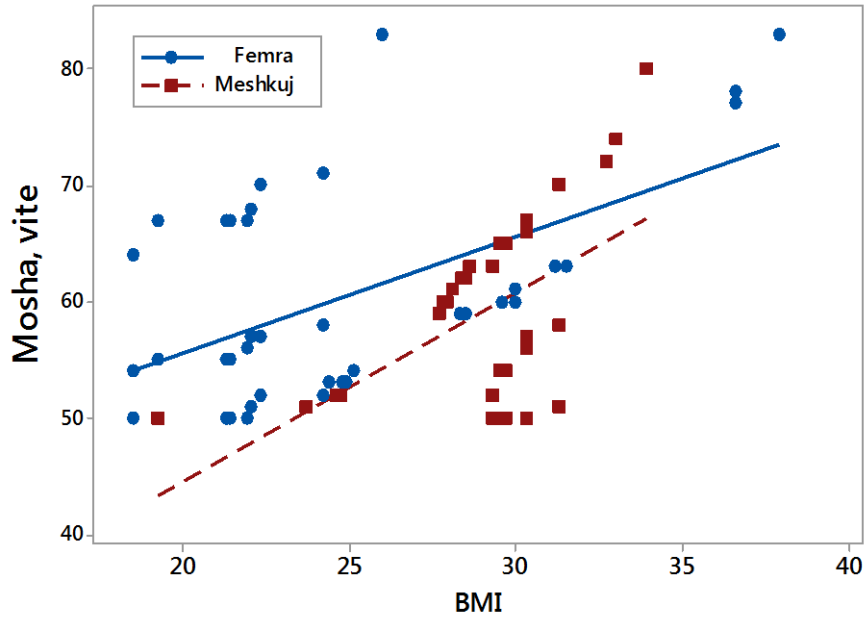




**Figura 3. 10** Shpërndarja e BMI, duhanpirjes, konsumit të alkoolit dhe sëmundjeve CV

Vërehet që shumica e pacientëve janë mbipeshë dhe obezë (69.6%) me ndryshim sinjifikant me pacientët e tjerë ( $p < 0.01$ ). Gjithashtu duhanpirje (aktualisht ose në të kaluarën) referojnë shumica e pacienteve (63.0%) ( $p < 0.01$ ). Edhe përsa i përket konsumit të alkoolit (aktualisht apo në të kaluarën) shumica kanë referuar “po” me ndryshim sinjifikant ( $p = 0.04$ ).

Në lidhje me sëmundjet kardiovaskulare mbizotërojnë arteroskleroza (80.2%) dhe HTA (88.6%),  $p < 0.01$ .



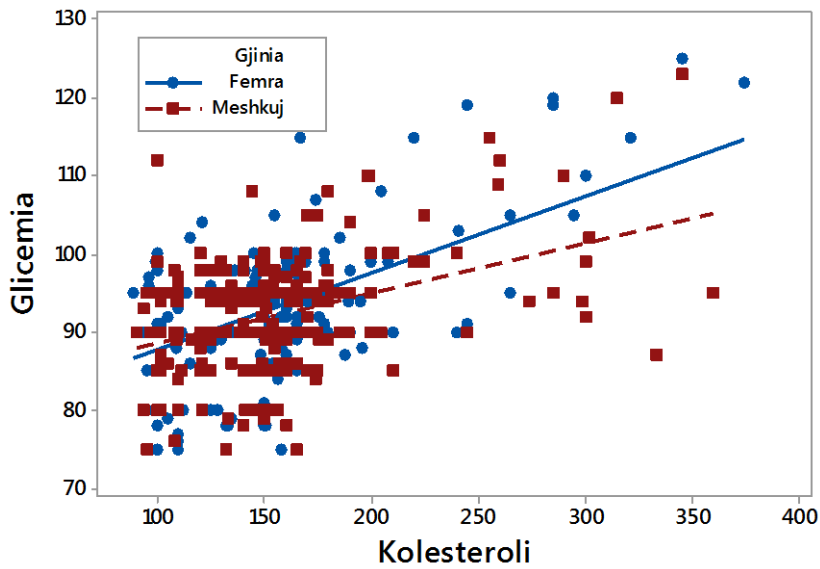
**Figura 3. 11** Korrelacioni i BMI me moshën

Vërehet korrelacion mesatar i moshës me BMI. Me rritjen e moshës rritet edhe BMI dhe marrëdhënia është statistikisht e rëndësishme ( $r=0.42$   $p < 0.01$ ).

**Tabela 3. 6 Krahasimi i parametrave biokimike sipas ashpërsisë së retinopatisë**

Parametrat	Total M (SD)	E lehte M (SD)	E moderuar & e rende M (SD)	P
BMI	30.4 (4.5)	30.2 (4.4)	32 (5.6)	<b>0.02</b>
HbA1c	7.8 (1.0)	8.0 (1.3)	8.3 (120)	<b>0.02</b>
P. sistolik (mmhg)	159 (15.5)	158 (17.0)	167 (16.3)	<b>0.03</b>
P. diastolik (mmhg)	85.5 (8.9)	84 (9.4)	89 (8.6)	<b>0.02</b>
Glicemia (mg/dl)	154 (15.4)	149 (14.7)	164 (16.3)	<b>&lt;0.01</b>
Kolesterol (mg/dl)	230 (19.5)	214 (18.6)	239 (20.1)	<b>&lt;0.01</b>
Trigliceride (mg/dl)	163 (12.8)	148 (11.1)	171 (14.6)	<b>&lt;0.01</b>
HDL (mg/dl)	48.4 (5.4)	54.5 (7.3)	42.4 (3.6)	<b>&lt;0.01</b>
LDL (mg/dl)	162.8(13.1)	161.3 (11.8)	176.2 (14.8)	<b>&lt;0.01</b>
Mikroalbuminuria	59 (28.0)	55 (35.2)	69 (22.6)	<b>&lt;0.01</b>

Vërehet që BMI, HbA1c dhe vlerat e parametrave biokimikë janë më të larta tek pacientët me DR të moderuar dhe të ashpër, me ndryshim sinjifikant me pacientet me DR te shkallës së lehtë.



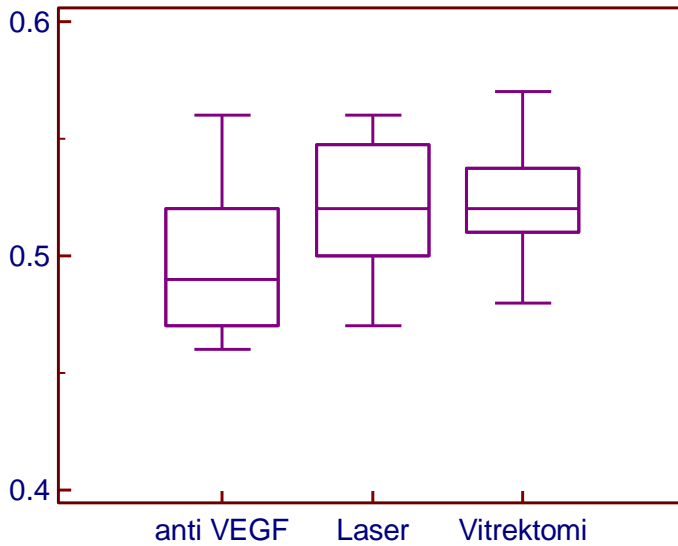
**Figura 3. 12** Korrelacioni i kolesterolit me gliceminë sipas gjinisë

Vërehet korrelacioni i moderuar statistikisht i rëndësishëm ndërmjet vlerave të kolesterolit dhe glicemisë për totalin e pacientëve ( $r=0.41$   $p<0.001$ ) si dhe për femrat ( $r=0.54$   $p<0.001$ ) dhe meshkujt ( $r=0.40$   $p<0.001$ ).

**Tabela 3. 7** Karakteristikat e pacientëve para fillimit të trajtimit

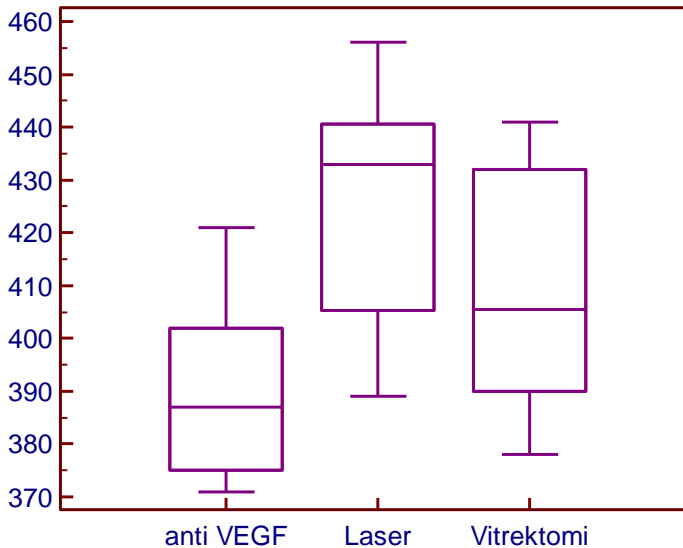
Karakteristikat	Laser fotokoagulim	anti VEGF	Vitrektomi	p
Mosha M (SD)	68± 7.8	69.7±8.2	68.±87.4	0.4
Mprehtësia e pamjes (log MAR M± SD)	0.56±0.2	0.46±0.14	0.51±0.8	0.3
<b>OCT</b> - Trashësia foveale (µm, M ± SD)	433.3±114.9	347.7±34.2	411.6 ± 89.5	0.2
Presioni intraokular (mm Hg, M ± SD)	17.2±2.7	16.8±2.6	17.1 ±2.3	0.8

Pacientët u ndanë në tre grupet e mjekimit sipas moshës pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre, (Kruskal wallis  $p=0.8$ )



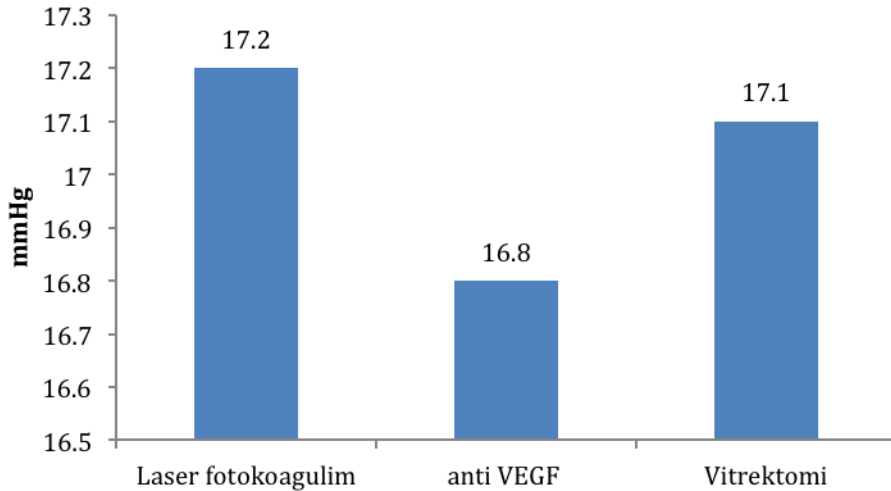
**Figura 3. 13 Mprehtësia e pamjes (log MAR) sipas grupeve para fillimit të trajtimit**

Mprehtësia e pamjes BCVA (best corrected visual aquety) (log MAR) para fillimit të trajtimit ishte  $M=0.56 (\pm 0.2)$  tek pacientët e grupit të trajtimit me Lazer,  $M=0.46 (\pm 0.14)$  tek pacientet e grupit të trajtimit me anti VEGF dhe  $M=0.51 (\pm 0.8)$  tek pacientet e grupit të trajtimit me Vitrektomi, pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre, (Kruskal wallis  $H=2.1$   $p=0.3$ ).



**Figura 3. 14 Edema makulare(µm) sipas grupeve para fillimit të trajtimit-OCT**

Edema makulare ( $\mu\text{m}$ ) para fillimit të trajtimit ishte  $433.3(\pm 114.9)$  tek pacientët e grupit të trajtimit me Lazer,  $347.7(\pm 34.2)$  tek pacientët e grupit të trajtimit me anti VEGF dhe  $M=411.6 \pm 89.5$  tek pacientët e grupit të trajtimit me Vitrektomi, pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre, (Kruskal wallis  $H=1938$   $p=0.2$ ).



**Figura 3. 15 Krahasimi i presionit intraokular**

Gjithashtu presioni mesatar intraokular nuk ndryshonte sipas grupeve (Kruskal wallis  $H=1938$   $p=0.2$ ).

**Tabela 3. 8 Edema makulare para dhe pas trajtimit sipas metodave - OCT**

Metodat	Matja para trajtimit	Pas trajtimit			
		2 jave	1 muaj	2 muaj	3 muaj
<b>Lazer fotokoagulim</b>	$433.3 \pm 114.9$	$279.5 \pm 34.1$	$257 \pm 47.2$	$263.4 \pm 52$	$259.6 \pm 43.1$
<b>anti VEGF</b>	$387.7 \pm 34.2$	$333.9 \pm 32.5$	$333.8 \pm 28.1$	$320.5 \pm 29.8$	$315.2 \pm 21.4$
<b>Vitrektomi</b>	$411.6 \pm 89.5$	$382.2 \pm 31.4$	$375.1 \pm 26.2$	$360.4 \pm 27.4$	$358.2 \pm 23.7$

Vërehet që edema makulare pas trajtimit me metodën me Lazer ka pësuar reduktim nga momenti para fillimit të trajtimit  $433.3 (\pm 114.9)$   $\mu\text{m}$  ne matjet pas 2 javesh  $279.5(\pm 34.1)$   $\mu\text{m}$ , pas 1 muaji  $257 (\pm 47.2)$   $\mu\text{m}$ , pas 2 muajsh  $263.4(\pm 52)$   $\mu\text{m}$  dhe pas 3 muajsh  $259.6 (\pm 43.1)$   $\mu\text{m}$  me ndryshim statistikisht të rëndësishëm (Kruskal walls  $p<0.01$ ).

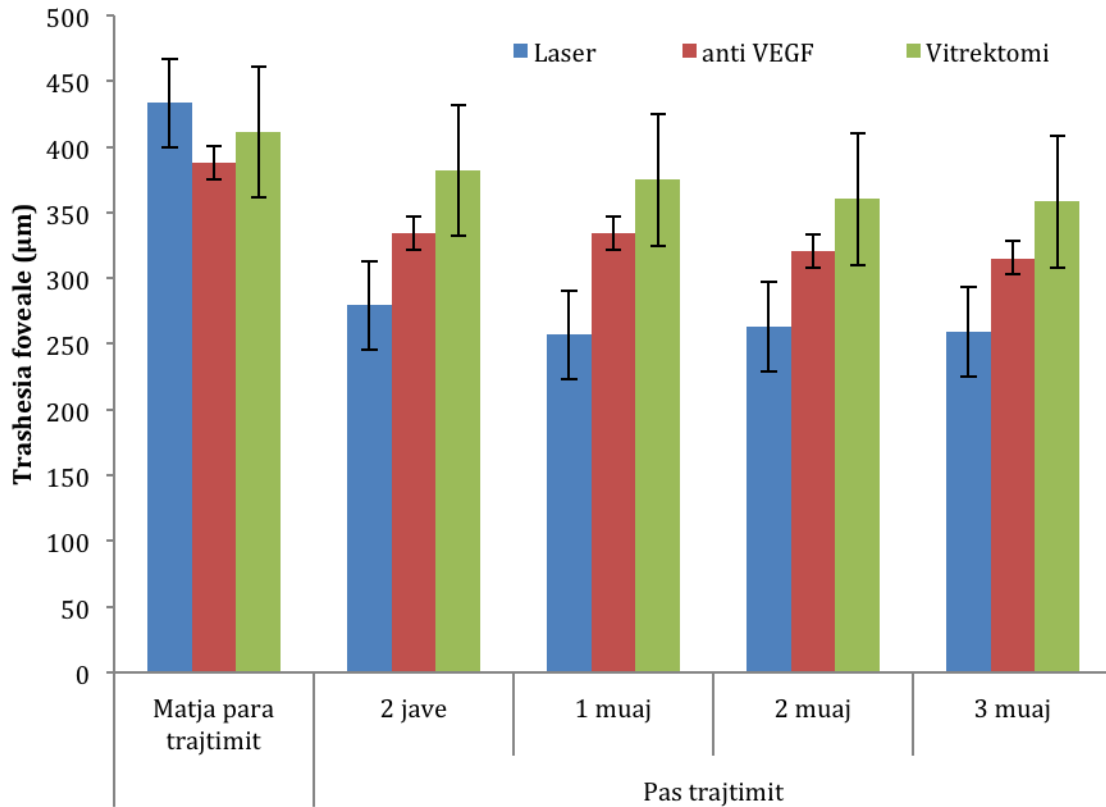
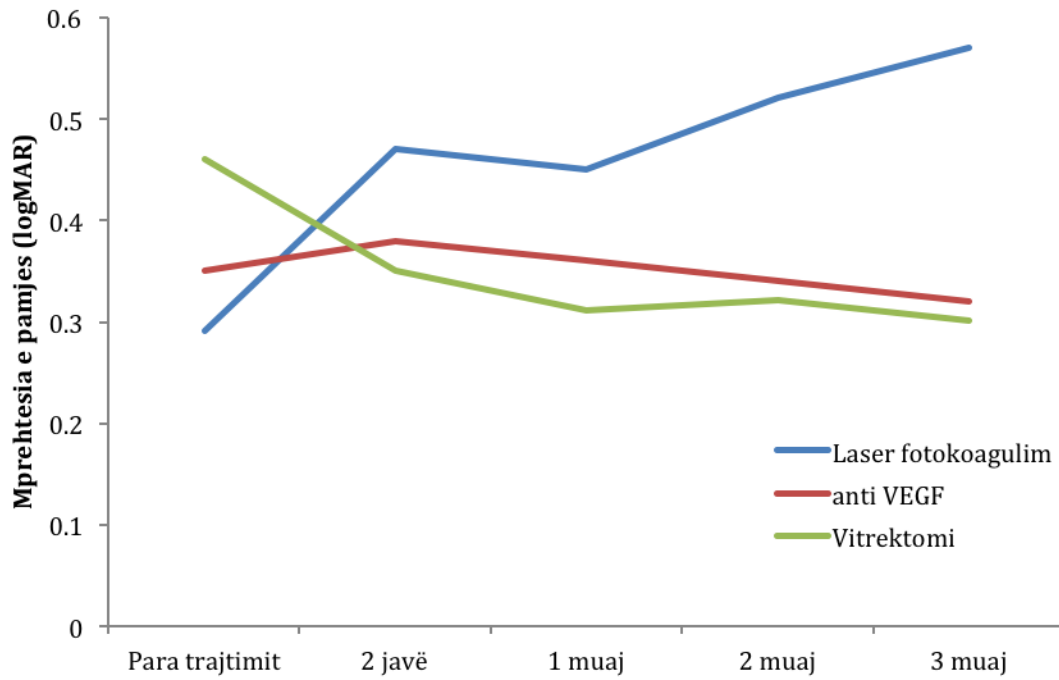


Figura 3. 16 OCT-Edema makulare para dhe pas trajtimit sipas metodave

Tabela 3. 9 Mprehtësia e pamjes e korrigjuar para dhe pas trajtimit sipas metodave

	Para trajtimit	2 javë	1 muaj	2 muaj	3 muaj
Lazer fotokoagulim	0.29(±0.16)*	0.47(±0.14)*	0.45(±0.10)*	0.52(±0.11)*	0.57 (±0.20)
anti VEGF	0.35(±0.18)	0.38(±0.15)	0.36(±0.15)	0.34(±0.14)	0.32(±0.19)
Vitrektomi	0.46(±0.19)	0.35(±0.13)	0.31(±0.12)	0.32(±0.13)	0.33(±0.24)

\*p<0.01



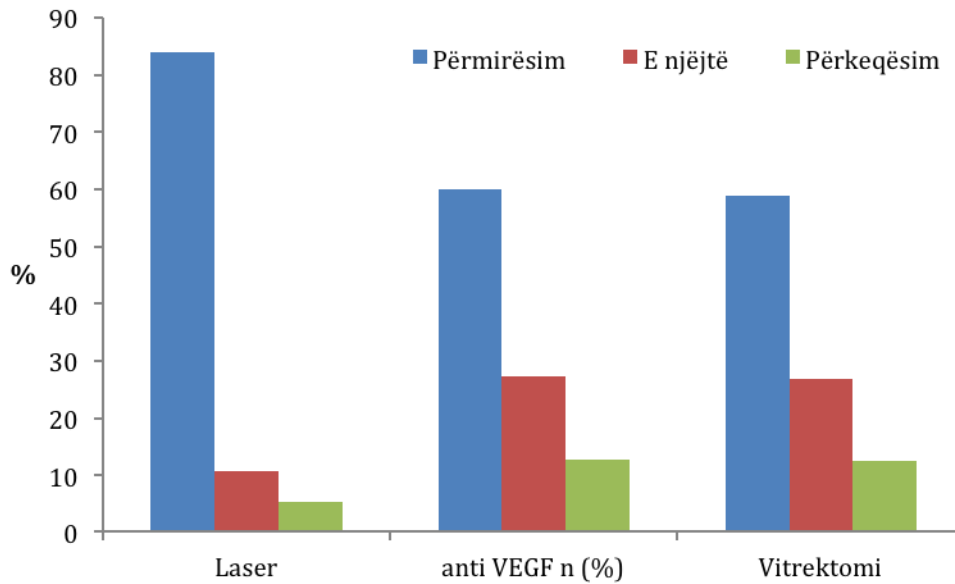
**Figura 3. 17 Mprehtësia e pamjes e korrigjuar para dhe pas trajtimit sipas metodave**

Nga krahasimi i tre metodave vërehet që vetëm në metodën me lazer fotokoagulim është vërejtur ndryshim statistikisht i rëndësishëm i mprehtësisë së pamjes, në të gjitha vizitat e ndjekjes pas trajtimit,  $p < 0.01$ .

**Tabela 3. 10 Mprehtësia e pamjes e korrigjuar sipas metodave**

Mprehtësia e pamjes	Laser n (%)	anti VEGF n (%)	Vitrektomi n (%)
Përmirësim	47 (83.9)	33 (60.0)	24 (58.9)
E njëjtë	6 (10.7)	15 (27.3)	20 (26.8)
Përkeqësim	3 (5.4)	7 (12.7)	12 (12.5)
Total	56	55	56





**Figura 3. 18 Mprehtësia e pamjes e korrigjuar sipas metodave**

Vërehet që tek grupi i pacientëve që janë mjekuar me Lazer fotokoagulim përmirësim të mprehtësisë së pamjes kanë patur 47 (83.9%) e pacientëve, gjendje të njëjtë kanë patur 6 (10.7%) e pacientëve ndërsa përkeqësim të gjendjes 3 (5.4%) pacientë;

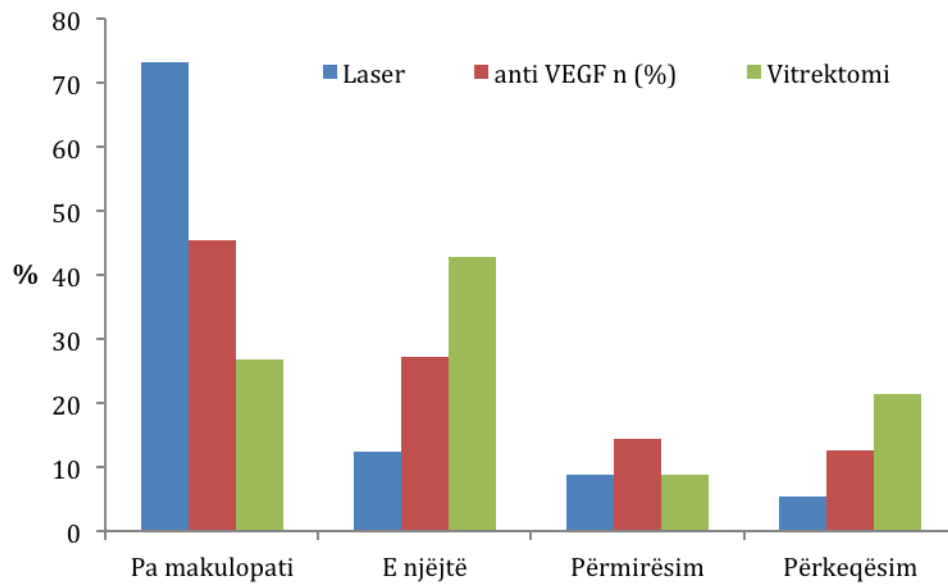
Tek grupi i pacientëve që janë mjekuar me anti VEGF përmirësim të mprehtësisë së pamjes kanë patur 33 (60.0%) e pacientëve, gjendje të njëjtë kanë patur 15 (27.3%) e pacientëve ndërsa përkeqësim të gjendjes 7 (12.7%) pacientë;

Tek grupi i pacientëve që janë mjekuar me Vitrektomi përmirësim të mprehtësisë së pamjes kanë patur 24(58.9%) e pacientëve, gjendje të njëjtë kanë patur 20 (26.8%) e pacientëve ndërsa përkeqësim të gjendjes 12 (12.5%) pacientë;

Përmirësimi i mprehtësisë së pamjes mbizotëron tek grupi i pacientëve të trajtuar me Lazer, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me dy metodat e tjera të trajtimit ( $\chi^2=3.4$   $p<0.01$ ).

**Tabela 3. 11 Gjendja e makulopatisë diabetike pas trajtimit sipas metodave**

Makulopatia	Laser n (%)	anti VEGF n (%)	Vitrektomi n (%)
Pa makulopati	41 (73.2)	26 (45.5)	15 (26.8)
E njëjtë	7 (12.5)	15 (27.3)	24 (42.9)
Përmirësim	5 (8.9)	8 (14.5)	5 (8.9)
Përkeqësim	3 (5.4)	7 (12.7)	12 (21.4)
Total	56	55	56



**Figura 3. 19 Vlerësimi I edemës makulare pas trajtimit sipas metodave**

Vërehet që tek grupi i pacientëve që janë mjekuar me Lazer fotokoagulim pa makulopati diabetike rezultuan 41 (73.2%) e pacientëve, përmirësim patën 7 (12.5%) pacientë, gjendje të njëjtë kanë patur 5 (8.9%) e pacientëve ndërsa përkeqësim të gjendjes 3 (5.4%) pacientë;

Vërehet që tek grupi i pacientëve që janë mjekuar me anti VEGF pa makulopati diabetike rezultuan 26 (45.5%) e pacientëve, përmirësim patën 15 (27.3%) pacientë, gjendje të njëjtë kanë patur 8 (14.5%) e pacientëve ndërsa përkeqësim të gjendjes 7 (12.7%) pacientë;

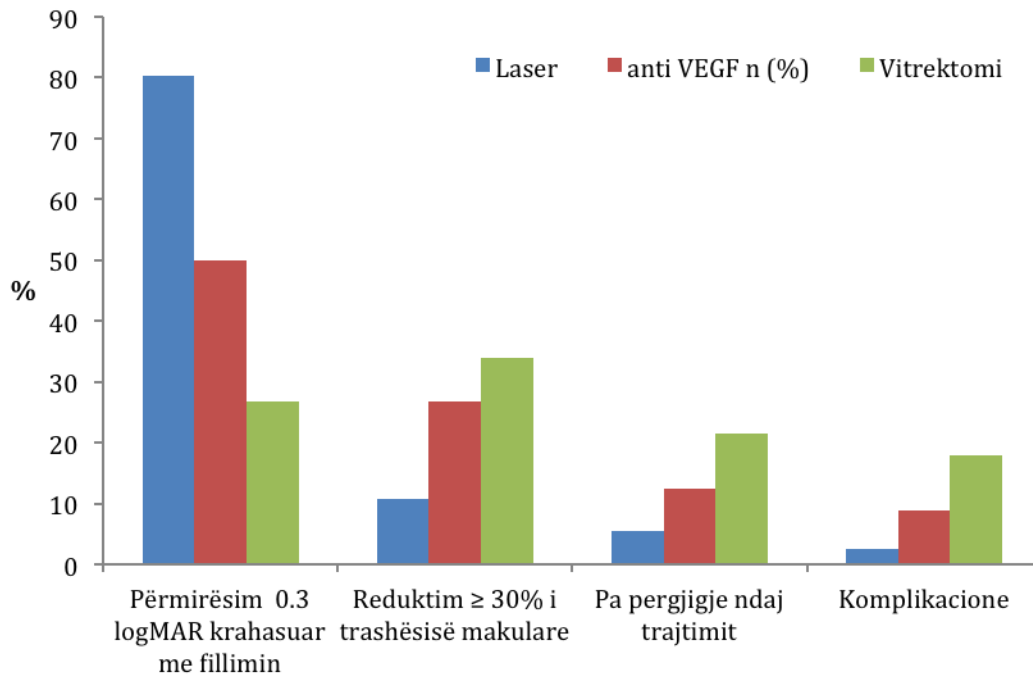
Vërehet që tek grupi i pacientëve që janë mjekuar me Vitrektomi pa makulopati diabetike rezultuan 15 (26.8%) e pacientëve, përmirësim patën 24 (42.9%) pacientë, gjendje të

njëjtë kanë patur 5 (8.9%) e pacientëve ndërsa përkeqësim të gjendjes 12 (21.4%) pacientë;

Eliminimi dhe përmirësimi i makulopatisë mbizoteron tek grupi i pacientëve të trajtuar me Laser, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me dy metodat e tjera të trajtimit ( $\chi^2=28.4$   $p<0.01$ ).

**Tabela 3. 12 Rezultati i trajtimit sipas metodave**

Variablat	Laser n (%)	anti VEGF n (%)	Vitrektomi n (%)	p
Përmirësim 0.3 logMAR krahasuar me fillimin	45 (80.4)	28 (50.0)	15 (26.8)	<b>&lt;0.01</b>
Reduktim $\geq 30\%$ i trashësisë makulare- <b>OCT</b>	6 (10.7)	15 (26.8)	19 (33.9)	<b>0.01</b>
Pa përgjigje ndaj trajtimit(prania e membranës epiretinale-slejon uljen e edemes)	3 (5.4)	7 (12.5)	12 (21.4)	<b>0.04</b>
Komplikacione	2 (3.6)	5 (8.9)	9 (17.9)	<b>0.04</b>



**Figura 3. 20 Rezultati i trajtimit sipas metodave**

Vërehet që tek grupi i pacientëve që janë mjekuar me Lazer fotokoagulim 45 (80.4%) e pacientëve janë përmirësuar me 0.3 logMAR krahasuar me kohën para fillimit të trajtimit;

- 6 (10.7%) e pacienteve patën reduktim  $\geq 30\%$  të trashësisë makulare;
- 3 (5.4%) e pacientëve nuk ju përgjigjën trajtimit;
- 2 (3.6%) e pacientëve paraqitën komplikacione;

Tek grupi i pacientëve që janë mjekuar me anti VEGF 28 (50.0%) e pacientëve janë përmirësuar me 0.3 logMAR krahasuar me kohën para fillimit të trajtimit;

- 15 (26.8%) e pacientëve patën reduktim  $\geq 30\%$  të trashësisë makulare;
- 7 (12.5%) e pacientëve nuk ju përgjigjën trajtimit;
- 5 (8.9%) e pacientëve paraqitën komplikacione;

Tek grupi i pacientëve që janë mjekuar me Vitrektomi 15(26.8%) e pacientëve janë përmirësuar me 0.3 logMAR krahasuar me kohën para fillimit të trajtimit;

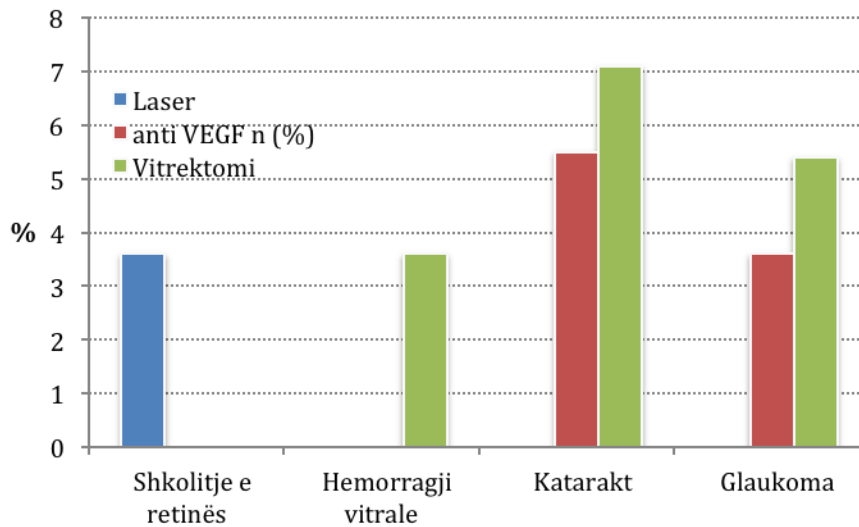
- 19 (33.9%) e pacientëve patën reduktim  $\geq 30\%$  të trashësisë makulare;
- 12 (21.4%) e pacientëve nuk ju përgjigjën trajtimit;
- 9 (17.9%) e pacientëve paraqitën komplikacione;

Përmirësimi i pamjes, reduktimi i trashësisë makulare, përgjigje e lartë ndaj mjekimit dhe një përqindje e ulët e komplikacioneve mbizotërojnë tek grupi i pacientëve të trajtuar me Lazer, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me dy metodat e tjera të trajtimit ( $\chi^2=30.2$   $p<0.01$ ).

### Komplikacionet

**Tabela 3. 13 Lloji i komplikacioneve sipas metodave të trajtimit**

Variablat	Laser n (%)	anti VEGF n (%)	Vitrektomi n (%)
Shkollitje e retinës	2 (3.6)		
Hemorragji vitrale			2 (3.6)
Katarakt (post vitrektomise dhe injeksioneve intra vitreale me kortizonike)		3 (5.5)	4 (7.1)
Glaukoma		2 (3.6)	3 (5.4)



**Figura 3. 21 Lloji i komplikacioneve sipas metodave të trajtimit**

Komplikacionet pas trajtimit me lazer ishin: shkollitje e retinës në 2 (3.6%) të rasteve të trajtuar me këtë metodë;

Tek pacientët e trajtuar me anti VEGF u zhvillua katarakti në 3 (5.5%) të rasteve dhe glaukoma në 2 (3.6%) pacientë;

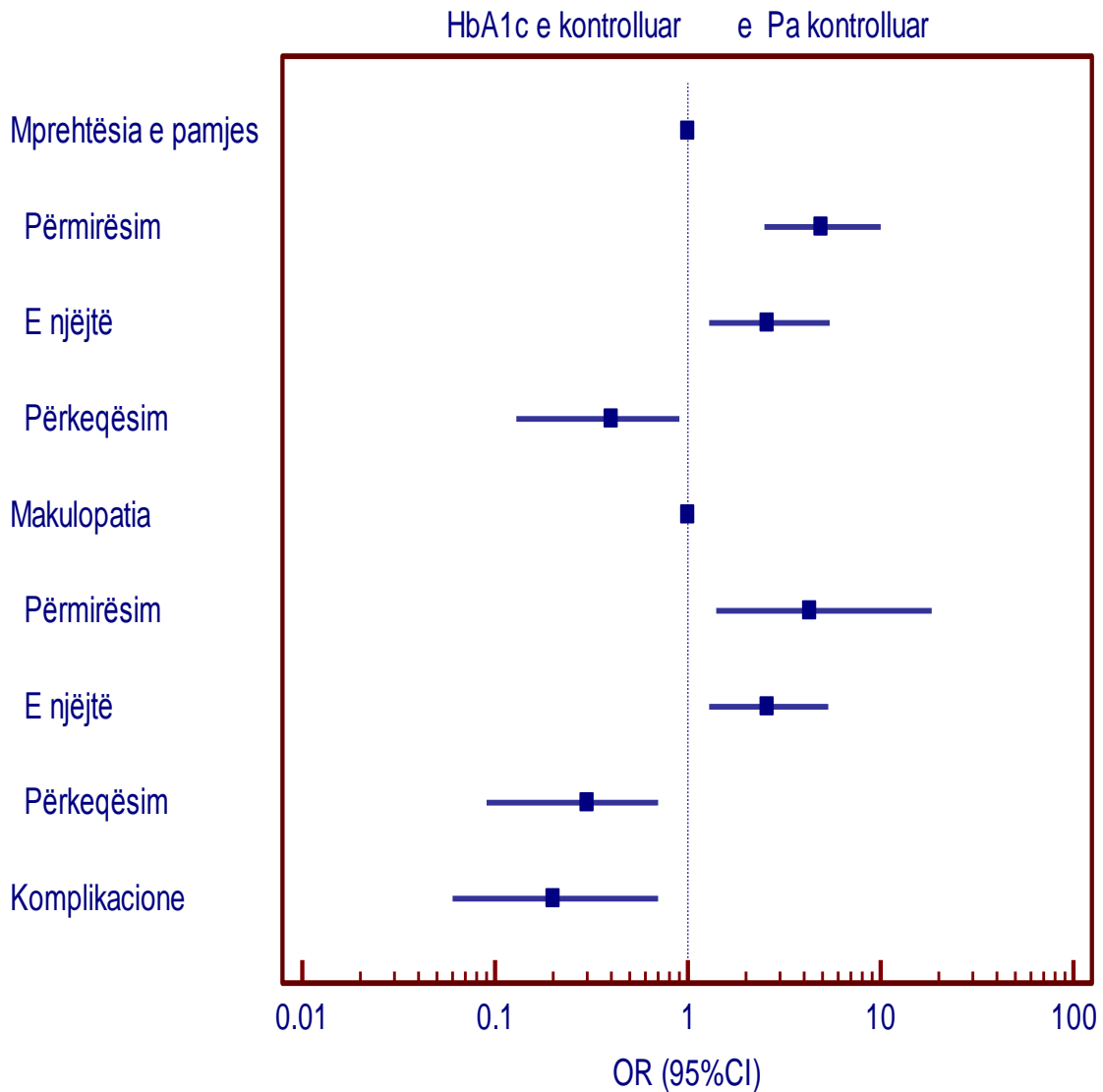
Tek pacientët e trajtuar me Vitrektomi u zhvillua katarakti në 4 (7.1%) pacientë dhe glaukoma në 3 (5.4%) pacientë, ndërsa hemorragjia vitrale ka rindodhur në 2 (3.6%) pacientë;

**Tabela 3. 14 Efekti i kontrollit të HbA1c në rezultatin e trajtimit**

Variablat	Total n (%)	HbA1c		p
		E kontrolluar (n =80)	E pa kontrolluar (n =86)	
<b>Mprehtësia e pamjes</b>				
Përmirësim	104 (62.3)	66 (82.5)	38 (44.2)	<b>&lt;0.01</b>
E njëjtë	41 (24.6)	28 (35.0)	13 (15.1)	<b>&lt;0.01</b>
Përkeqësim	22 (13.2)	6 (7.5)	16 (18.6)	<b>0.04</b>
<b>Edema Makulare</b>				
Përmirësim	18 (10.8)	14 (17.5)	4 (4.7)	<b>0.01</b>
E njëjtë	46 (27.5)	31 (38.8)	15 (17.4)	<b>&lt;0.01</b>
Përkeqësim	22 (13.2)	5 (6.3)	17 (19.8)	<b>0.02</b>
<b>Komplikacione</b>	16 (9.6)	3 (3.8)	13 (15.1)	<b>0.02</b>

Vërehet që përqindja e përmirësimit dhe gjendja e njëjtë si për mprehtësinë e pamjes ashtu edhe për makulopatinë janë më të larta tek pacientët të cilët kanë kontroll më të mirë të HbA1c me ndryshim sinjifikant me pacientët të cilët nuk kanë kontroll të HbA1c.

Gjithashtu, frekuenca e komplikacioneve është më e ulët tek pacientët të cilët kanë kontroll më të mirë të HbA1c me ndryshim sinjifikant me pacientët të cilët nuk kanë kontroll të HbA1c.

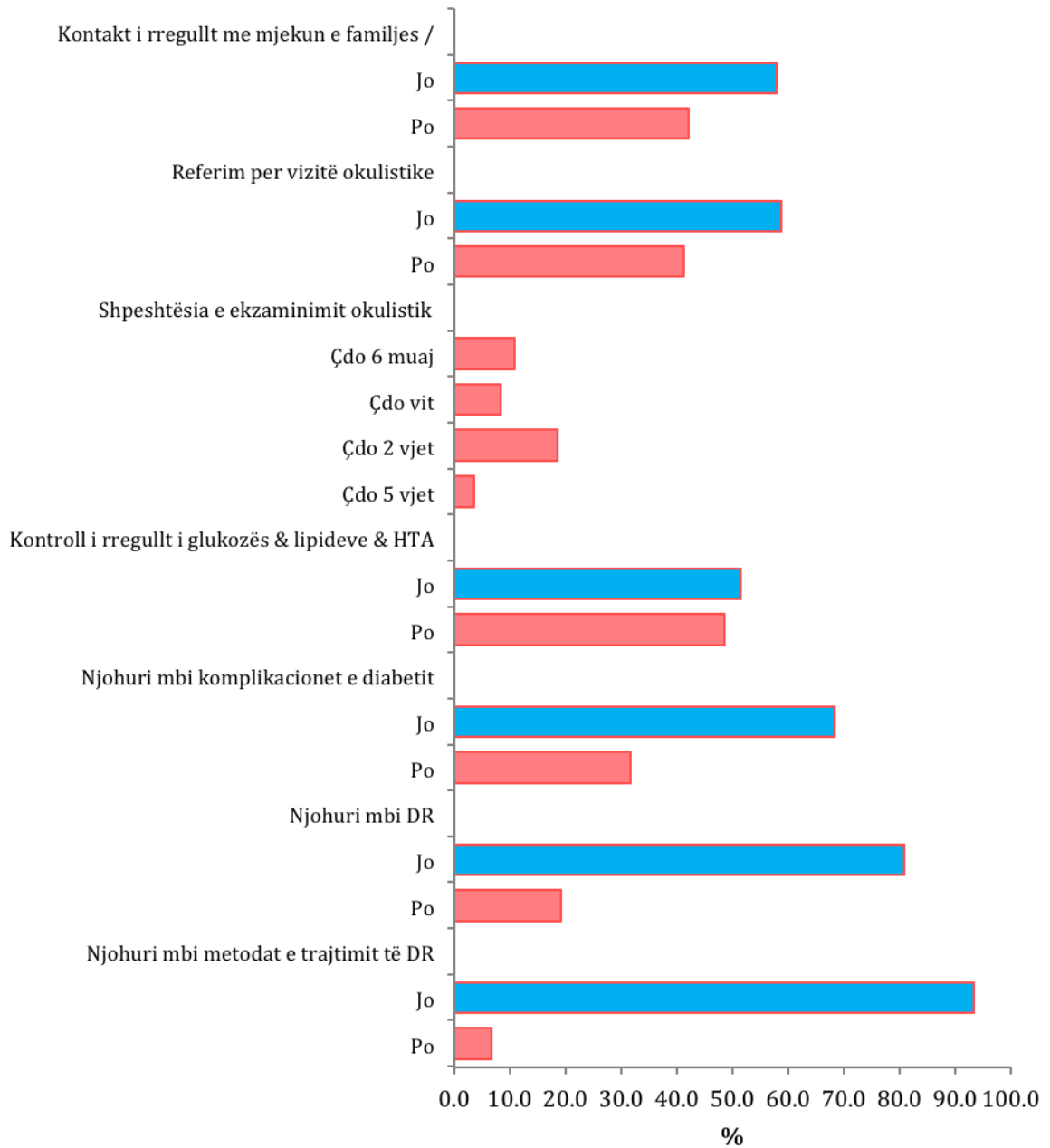


**Figura 3. 22 Efekti i kontrollit te HbA1c në rezultatin e trajtimit**

**Tabela 3. 15 Kultura shëndetësore okulare e pacientëve**

Variablat	N	%	P
Kontakt i rregullt me mjekun e familjes /endokrinolog			<b>0.02</b>
Po	70	42.0	
Jo	97	58.0	
Referim për vizitë okulistike			<b>0.03</b>
Po	69	41.3	
Jo	98	58.7	
Shpeshtësia e ekzaminimit okulistik			<b>&lt;0.01</b>
Çdo 6 muaj	6	3.6	
Çdo vit	31	18.6	
Çdo 2 vjet	14	8.4	
Çdo 5 vjet	18	10.8	
Kontroll i rregullt i glukozës & lipideve & HTA			0.7
Po	81	48.5	
Jo	86	51.5	
Njohuri mbi komplikacionet e diabetit			<b>&lt;0.01</b>
Po	53	31.7	
Jo	114	68.3	
Njohuri mbi DR			<b>&lt;0.01</b>
Po	32	19.2	
Jo	135	80.8	
Njohuri mbi metodat e trajtimit të DR			<b>&lt;0.01</b>
Po	11	6.6	
Jo	156	93.4	





**Figura 3. 23** Kultura shëndetësore okulare e pacientëve

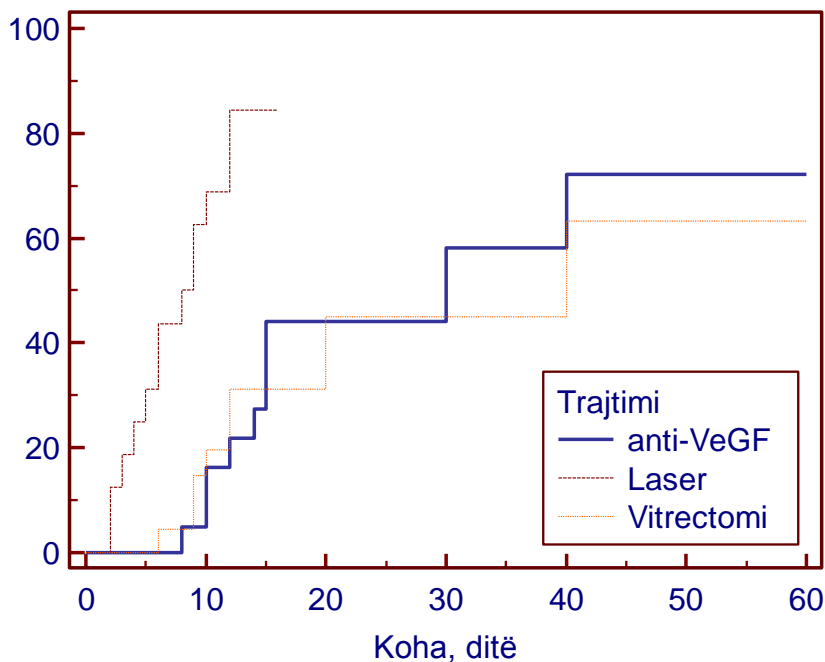
Në lidhje me kulturën shëndetësore okulare të pacientëve vërehet që vetëm 70 (42%) e pacientëve kanë kontakt të rregullt me mjekun e familjes /endokrinolog, me ndryshim sinjifikant me pacientët e tjerë ( $p=0.02$ );

Per vizita okulistike janë referuar vetëm këta pacientë të cilët kanë patur kontakte të rregullta me mjekun, me ndryshim sinjifikant me pacientët e tjerë ( $p=0.03$ );

Vetëm nje numer i vogël i pacientëve kanë kryer ekzaminim okulistik çdo 6 muaj (3.6%) dhe çdo vit (18.6%), ndërsa çdo 2 vjet kanë kryer 14 (8.4%) dhe çdo 5 vjet (10.8%) e pacientëve.

Në lidhje me kontrollin e rregullt të glukozës & lipideve & HTA rreth gjysma e pacienteve (51.5%) kanë referuar që nuk kanë kryer kontrole të rregullta,  $p=0.7$ ;

Gjithashtu, vërehet që shumica e pacienteve nuk ka njohuri mbi komplikacionet e diabetit (68.3%), mbi DR (80.8%) dhe mbi metodat e trajtimit të DR, me ndryshim sinjifikant me pacientet e tjere ( $p<0.01$ );



**Figura 3. 24 Probabiliteti kumulativ i përmirësimit**

Nga analiza e kurbave Kaplan Meier vërehet që probabiliteti kumulativ i përmirësimit dhe stabilizimit të pacientëve është më i lartë dhe më i hershëm tek grupi i trajtimit me lazer, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me dy metodat e tjera (Kaplan–Meier Logrank test=22.7  $p<0.01$ )

#### **IV. DISKUTIM**

Retinopatia është komplikacioni më i përhapur në pacientët me diabet mellitus veçanërisht në tipin insulino-vartës dhe është një ndër faktorët kryesorë të verbërisë në popullatën aktive (84,85). Një numër i konsiderueshëm studimesh kanë treguar diferencë në prevalencën e retinopatisë diabetike qoftë në tipin insulino-vartës (5,86,87) ose në tipin jo insulino-vartës (5-7). Shkaqet e këtyre ndryshimeve morfologjike në diabetikët mund të grupohen në tre kategori: biokimike, hemodinamike dhe humorale (88). Me zhvillimin e programeve në kujdesin shëndetësor në Shqipëri, problemi i diabetit mellitus është bërë një ndër sfidat me të cilat përballen institucionet shëndetësore. Gjithashtu, shumë të dhëna janë raportuar për shkallën e problemit në përgjithësi, por pak studime kanë analizuar komplikacionet që shkakton në sy diabeti mellitus dhe veçanërisht atë të retinopatisë diabetike. Ky studim u krye për vlerësimin e rezultatit të trajtimit të retinopatisë diabetike dhe të efikasitetit të metodave të trajtimit.

Në studim morën pjesë 167 pacientë, moshë mesatare e të cilëve është 68.2 ( $\pm 10.2$ ) vjeç 50-83 vjeç me mbizotërim të meshkujve (62%) krahasuar me (38%) femrat.

Moshë mesatare e meshkujve është më e lartë 69.8 ( $\pm 8.1$ ) vjeç (rangu 53–83 vjeç) ndërsa moshë e femrave 67.5 ( $\pm 7.18$ ) vjeç (rangu 50–81 vjeç).

Mbizotërojnë pacientët në grupmoshën 70-79 vjeç, (41.6%). Mbizotëron tipi 2 i diabetit në 69% të pacientëve. Shumica e pacientëve (77%) kanë mbi 15 vjet që vuajnë nga diabeti.

Nuk u gjet ndryshim për sa i përket klasifikimit të ashpërsisë së retinopatisë diabetike ndërmjet ekzaminimit të fundoskopisë dhe angiografisë.

Makulopatia diabetike u gjet në 49% të pacientëve.

Vërehet që shumica e pacientëve janë mbipeshë dhe obezë (69.6%), duhanpirje (aktualisht ose në të kaluarën) referonin shumica e pacientëve (63%). Edhe për sa i përket konsumit të alkoolit (aktualisht apo në të kaluarën) shumica kanë referuar “po”.

U gjet korelacion mesatar i moshës me BMI. Me rritjen e moshës rritet edhe BMI. BMI, HbA1c dhe vlerat e parametrave biokimike janë më të larta tek pacientët me DR të moderuar dhe të ashpër. Ndryshimet biokimike, siç evidentohet nga niveli i rritur i hemoglobinës së glukozuar janë të rëndësishme dhe studime kanë konfirmuar lidhjen midis hiperglicemisë së zgjatur dhe retinopatisë diabetike (89).

Faktorë të tjerë të cilët gjithashtu implikohen në ndodhjen e retinopatisë diabetike përshijnë kohëzgjatjen e diabetit (90), llojin e trajtimit, hipertensioni (15,16), proteinuria, niveli i kreatinës në serum, kolesterolit në serum, dhe trigliceridet. Gjithashtu shume studime kanë evidentuar që arteroskleroza dhe hipertensioni ishin lidhur në mënyrë sinjifikante me çdo formë të retinopatisë.

Mprehtësia e pamjes (log MAR) para fillimit të trajtimit ishte  $M=0.56 (\pm 0.2)$  tek pacientët e grupit të trajtimit me Lazer,  $M=0.46 (\pm 0.14)$  tek pacientët e grupit të trajtimit me anti VEGF dhe  $M=0.51(\pm 0.8)$  tek pacientët e grupit të trajtimit me Vitrektomi, pa ndryshim ndërmjet tyre.

Trashësia makulare ( $\mu\text{m}$ ) para fillimit të trajtimit ishte  $433.3(\pm 114.9)$  tek pacientët e grupit të trajtimit me Lazer,  $347.7(\pm 34.2)$  tek pacientët e grupit të trajtimit me anti VEGF dhe  $M=411.6 \pm 89.5$  tek pacientët e grupit të trajtimit me Vitrektomi,. Gjithashtu presioni mesatar intraokular nuk ndryshonte sipas grupeve në fillim të trajtimit.

Vërehet që edema makulare pas trajtimit me metodën me Lazer ka pësuar reduktim nga momenti para fillimit të trajtimit  $433.3 (\pm 114.9) \mu\text{m}$  në matjet pas 2 javësh  $279.5(\pm 34.1) \mu\text{m}$ , pas 1 muaji  $257 (\pm 47.2) \mu\text{m}$ , pas 2 muajsh  $263.4(\pm 52) \mu\text{m}$  dhe pas 3 muajsh  $259.6 (\pm 43.1) \mu\text{m}$  me ndryshim të rëndësishëm.

Nga krahasimi i tre metodave u gjet që vetëm në metodën me lazer fotokoagulim është vërejtur ndryshim statistikisht i rëndësishëm i mprehtësisë së pamjes, në të gjitha vizitat e ndiejkes pas trajtimit.

Tek grupi i pacientëve që janë mjekuar me Lazer fotokoagulim përmirësim të mprehtësisë së pamjes kanë patur (83.9%) e pacientëve, tek grupi i pacientëve që janë

mjekuar me anti VEGF përmirësim të mprehtësisë së pamjes kanë patur (60%) e pacientëve, ndërsa tek grupi i pacientëve që janë mjekuar me Vitrektomi përmirësim të mprehtësisë së pamjes kanë patur (58.9%) e pacientëve,

Përmirësimi i mprehtësisë së pamjes mbizotëron tek grupi i pacientëve të trajtuar me Lazer, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me dy metodat e tjera të trajtimit ( $\chi^2=3.4$   $p<0.01$ ).

Tek grupi i pacientëve që janë mjekuar me Lazer fotokoagulim pa makulopati diabetike rezultuan 41(73.2%)pacientë, përmirësim patën 5 (8.9%) paicientë, me anti VEGF përmirësim patën 8(14.5%) paicientë, me Vitrektomi përmirësim paten 5 (8.9%) pacientë

Eliminimi dhe përmirësimi i makulopatisë mbizotëron tek grupi i pacientëve të trajtuar me Lazer.

Vërehet që tek grupi i pacientëve që janë mjekuar me Lazer fotokoagulim (80.4%) e pacientëve janë përmirësuar me 0.3 logMAR krahasuar me kohën para fillimit të trajtimit; me anti VEGF (50.0%) me Vitrektomi (26.8%) e pacientëve.

Përmirësimi i pamjes, reduktimi i trashësisë makulare, përgjigje e lartë ndaj mjekimit dhe një përqindje e ulët e komplikacioneve mbizoterojnë tek grupi i pacientëve të trajtuar me Lazer fotokoagulim.

Studime në literaturë kanë raportuar se përkeqësimi post operativ i edemës makulare mund të zvogëlohet duke kryer “laser panretinal photocoagulation” (PRP) në faza të shumëfishta. Gjithashtu është raportuar se është e këshillueshme kryerja e PRP pas edemës makulare të trajtuar me lazer me drejtim qendror dhe në formë rrjete.

Komplikacionet pas trajtimit me lazer ishin: shkolitje e retinës në (3.6%) të rasteve me anti VEGF u zhvillua katarakti në 3 (5.5%) dhe glaukoma në 2 (3.6%) pacientë; me Vitrtkomi u zhvillua katarakti në 4 (7.1%) pacientë dhe glaukoma në 3 (5.4%) pacientë, ndërsa hemoragjia vitrale ka rindodhur në 2 (3.6%) pacientë;

Në studim u gjet që përqindja e përmirësimit dhe gjendja e njëjtë si për mprehtësinë e pamjes ashtu edhe për makulopatinë janë më të larta tek pacientët të cilët kanë kontroll më të mirë të HbA1c me ndryshim sinjifikant me pacientët të cilët nuk kanë kontroll të HbA1c.

Gjithashtu, frekuenca e komplikacioneve është më e ulët tek pacientet të cilët kanë kontroll më të mirë të HbA1c me ndryshim sinjifikant me pacientët të cilët nuk kanë kontroll të HbA1c.

Ne lidhje me kulturën shëndetësore okulare të pacientëve vërehet që vetëm (42%) e pacientëve kanë kontakt të rregullt me mjekun e familjes /endokrinolog. Për vizita okulistike janë referuar vetëm këta pacientë të cilët kanë patur kontakte të rregullta me mjekun. Vetëm një numër i vogël i pacientëve kanë kryer ekzaminim okulistik çdo 6 muaj (3.6%) dhe çdo vit (18.6%), ndërsa çdo 2 vjet kanë kryer 14 (8.4%) pacientë dhe çdo 5 vjet (10.8%) pacientë.

Në lidhje me kontrollin e rregullt të glukozës, lipideve dhe HTA rreth gjysma e pacientëve (51.5%) kanë referuar që nuk kanë kryer kontrole të rregullta. Gjithashtu, vërehet që shumica e pacientëve nuk ka njohuri mbi komplikacionet e diabetit (68.3%), mbi DR (80.8%) dhe mbi metodat e trajtimit të DR.

Nga analiza e kurbave Kaplan Meier vërehet që probabiliteti kumulativ i përmirësimit dhe stabilizimit të pacientëve është më i lartë dhe më i hershëm tek grupi i trajtimit me lazer.

Shkalla e kontrollit të glicemisë gjithashtu rezultoi të jetë një faktor sinjifikant në rezultatin e trajtimit të pacientëve. Kjo gjetje është në përputhje me studime të tjera të raportuara në literaturë (91).

RD tashmë është një problem i shëndetit publik edhe në vendin tonë. Trajtimi i fokusuar në kontrollin e glicemisë, lipideve dhe hipertensionit është i rëndësishëm për uljen e incidencës së retinopatisë tek pacientët diabetikë.

Kontrolli i glicemisë është një faktor risku kryesor i modifikueshëm lidhur me zhvillimin e retinopatisë diabetike. Provat për këtë lidhje është janë bazuar në studime klinike dhe epidemiologjike të shkallës së gjerë (92-94). Tashmë është e ditur që kohëzgjatja e diabetit, ashpërsia dhe hiperglicemia janë faktorët kryesorë të riskut për zhvillimin e retinopatisë. Kohëzgjatja e diabetit është një faktor më pak i rëndësishëm sesa kontrolli i glicemisë në parashikimin e progresit nga fazat herëshme në fazat e mëvonshme të retinopatisë (95-98). Rekomandohet që një HbA1c prej 7% ose më e ulët është objektiv për kontrollin e glicemisë në shumicën e pacientëve, ndërsa në pacientë të veçantë duhet të jetë më e ulët se 6.5% (99-102). Menaxhimin intensiv i hipertensionit mund të ngadalësojë përparimin e retinopatisë, siç rezulton nga disa studime (103-105). Gjithashtu, shume studime kanë sugjeruar se menaxhimi i lipideve të serumit mund të zvogëlojë progresionin e retinopatisë dhe nevojën për trajtim (106-109). Rëndësia e faktorëve të tjerë të tillë si mosha, lloji i diabetit, faktorët e koagulimit, sëmundjet e veshkave, inaktiviteti fizik dhe biomarkerat inflamatorë, është e lidhur me sëmundshmërinë kardiovaskulare, vdekshmërinë dhe komplikacionet e tjera që lidhen me diabetin. Kështu, mjekët okulistë duhet të inkurajojnë pacientët me diabet për të qenë sa më në përputhje të jetë e mundur me terapinë (110-114).

## **V. PËRFUNDIME**

1 - Metoda me Lazer fotokoagulim është efikase dhe e domosdoshme në stabilizimin e retinopatisë diabetike proliferative.

Lazeri fokal i shoqëruar ose jo me injeksione intra vitreale janë efikase në uljen e edemës makulare dhe në rritjen e mprehtësisë pamore.

- Ka përmirësim të mprehtësisë së pamjes
- Reduktim të edemës makulare
- Nivel më të lartë sukcesi
- Më pak komplikacione

2 - Kontrolli i HbA1c ndikon në përnirësimin e gjendjes së pacientëve

3 - Pacientët në zonat rurale larg qendrave shëndetësore janë më të predispozuar për çrregullim të ekuilibrit të diabetit dhe si pasojë shfaqja e RD është më e shpejte.



## **VI.REKOMANDIME**

- Rëndësia e zblulimit të hershëm të DM parandalon shqetësimet okulare – shfaqjen e RD dhe EM.
- Ekzaminime periodike të rregullta tek mjeku i familjes, mjeku endokrinolog dhe okulist duke u plotësuar me ekzaminimet laboratorike.
- Promocioni dhe edukimi i pacientëve me diabet për rëndësinë e sensibilizimit në ekuilibrimin e DM dhe si rrjedhojë në jetëgjatësinë dhe parandalimin e problemeve të shikimit.

## **VII. BIBLIOGRAFIA**

1. American Academy of Ophthalmology, The Eye M.D. Association, Basic and Clinical Science Course, Retina and Vitreous, 2012-2013, p. 89-112.
2. Kanski J.J. - Clinical Ophthalmology A Systematic Approach, 6-th Edition, 2007, pag. 566 – 584.
3. Dumitrache Marieta, *Tratat de Oftalmologie*, Editura Universitară Carol Davila, București, 2012, p. 984 – 1000.
4. American Diabetes Association – Standards of Medical Care in Diabetes Care 2005; 28,suppl 1, 4 - 36. 9
5. Dumitrache Marieta, *Oftalmologie clinică*, Editura Universitară Carol Davila, București, 2008. 10.Les cahiers d’Ophtalmologie, 2009, p. 29-32
6. .
7. Constantin Ionescu-Tîrgoviște. *Tratat de Diabet Paulescu*, Ed. Academiei Române, 2004.
8. M. Zemba, B. Cucu, Camelia Manole, Veronica Enache, Triamcinolonul intravitrean în tratamentul edemului macular diabetic, *Oftalmologia* nr. 4/ 2011, p. 86 – 91.
9. Chern K, Zegans ME, *Ophthalmology review*, Lippincott Wilkins, 2000. 21.Carl D. Regillo, Basic and Clinical Science Course Section 12, 2009 – 2010, Retina and Vitreous
10. Jose S. Pulido, *Retina, Choroid and Vitreous*, Mosby, 2002, p. 41 – 49.
11. Ivan J. Suner, *Ultra-widefield Fluorescein Angiography in the Diagnosis and Management of Diabetic Retinopathy*, *Retina Today I*, july/august 2010, p. 56 – 58.
12. Manfred Spitznas - *Understanding Fluorescein Angiography*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006.
13. J. Fernnando Arevalo - *Retinal Angiography and Optical Coherence Tomography*, Ed. Springer 2009, part I, 1, 2: 3 - 42, 5: 105 - 110.

14. Diabetes Care, Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema, vol. 26, nr. 9, - septembrie 2003, p. 2653 – 2664. 35. Chew EY, Ferris III FL., Nonproliferative diabetic retinopathy, in Ryan SJ, ed., Retina. St. Louis: Mosby, 2001. pp. 1295-1308.
15. S. Dithmar, F. G. Holz - Fluorescence Angiography in Ophthalmology, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008, 1 - 54, 132 - 135.
16. LN Broekhuizen – Effect of sulodexide on endothelial glycoalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2010; 53: 2646 - 2655.
17. S. Rizzo F. Patelli D. R. Chow, Essentials in Ophthalmology - Vitreo-retinal Surgery, 10: 89 – 110.
18. Cristina Stan, Simona Sevan, Ioana Mureșan – Avastin administrat intravitrean în tratamentul edemului macular din retinopatia diabetică, Oftalmologia nr. 1/ 2011, p. 63 – 67.
19. Cunningham MA, Edelman JL, Kaushal S. Intravitreal steroids for macular edema: the past, the present, and the future. Surv Ophthalmol 2008;53(2):139-149.
20. Cristina Zamfir, Administrarea intravitreană a triamcinolonului în edemul macular diabetic – metodă și complicații - Oftalmologia nr. 1 / 2009, p. 100 – 105.
21. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Chew E, Strauber S, Beck R, Aiello LP, Antoszyk A, Bressler N, Browning D, Danis R, Fan J, Flaxel C, Friedman S, Glassman A, Kollman C, Lazarus H. Randomized trial of peribulbar triamcinolone acetate with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema: a pilot study. Ophthalmology 2007;114(6), p. 1190-1196.
22. Desmettre T, Devoisselle JM, Mordon S, Fluorescence properties and metabolic features of fluorescein, Oct 2000,23(8):821-834.
23. Schaudig UH, Glaefke C, Scholz F, Richard G, Optical coherence tomography for retinal thickness measurement in diabetic patients without clinically significant macular edema, Ophthalmic surgery and lasers, 2000 May-Jun;31(3):182-186.

24. Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, Cho M, D'Amico DJ, Kiss S, Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy, *Retina*, 2012 Apr;32(4):785-791.
25. Scott PM, Performing a fluorescein examination of the eye, *JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants*, 2003 Aug;16(8):55-56.
26. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: ETDRS report No 1: photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–1806. Karger Publishers.
27. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House Classification. ETDRS report No 10. *Ophthalmology* 1991;98:786–806; ISI,MEDLINE. 98.Pece A., Isola V., Holz F., Milani P., Brancato R., Autofluorescence Imaging of Cystoid Macular Edema in Diabetic Retinopathy, *Ophthalmologica* 2010;224:230–235. Karger Publishers.
28. 104.Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM Jr, O'Marah TL: Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004;111:712–715;ISI, MEDLINE.
29. 109.Anca Irimia, Dana Preoteasa, Felicia Ciolacu, Marga Ciuica, Cristi Adelina Ciuca, Rolul tomografiei în coerență optică în diagnosticul și urmărirea edemului macular diabetic, *Oftalmologia nr. 4/ 2011*, p. 117 – 123.
30. Noble MI. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2010; 10:66-70.
31. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047-53. PMID: 15111519.
32. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Jan;87(1):4-14. PMID: 19896746.
33. Michaelson IC. The Mode of Development of the Vascular System of the Retina, with some Observations on the Significance for Certain Retinal Diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1948;68:137-80.
34. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004 Aug;25(4):581-611. PMID: 15294883.

35. 5. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, Yeo KT. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1994 Oct 15;118(4):445-50. PMID: 7943121.
36. Pe'er J, Folberg R, Itin A, Gnessin H, Hemo I, Keshet E. Upregulated expression of vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1996 Mar;80(3):241-5. PMID: 8703862.
37. Factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994 Dec 1;331(22):1480-7. PMID: 7526212.
38. 8. Malecaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, Mathis A, Chollet P, Favard C, Bayard F, Plouet J. Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994 Nov;112(11):1476-82. PMID: 7980139.
39. 9. Tolentino MJ, McLeod DS, Taomoto M, Otsuji T, Adamis AP, Luty GA. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol*. 2002 Mar;133(3):373-85. PMID: 11860975.
40. 10. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Jakobiec FA, Flynn E, Chatzistefanou K, Ferrara N, Adamis AP. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*. 1996 Nov;103(11):1820-8. PMID: 8942877.
41. 11. Fine SL, Martin DF, Kirkpatrick P. Pegaptanib sodium. *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Mar;4(3):187-8. PMID: 15770779.
42. Dugel PU. Ranibizumab treatment of patients with ocular diseases. *Int Ophthalmol Clin*. 2006 Fall;46(4):131-40. PMID: 17060799.
43. 1Bevacizumab. Anti-VEGF monoclonal antibody, avastin, rhumab-VEGF. *Drugs R D*. 2002;3(1):28-30. PMID: 11881526.
44. 14. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005 Jul-Aug;36(4):336-9. PMID: 16156153.
45. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular

- age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005 Jul-Aug;36(4):331-5. PMID: 16156152.
46. 1Aflibercept: AVE 0005, AVE 005, AVE0005, VEGF Trap - Regeneron, VEGF Trap (R1R2), VEGF Trap-Eye. *Drugs R D*. 2008;9(4):261-9. PMID: 18588357.
47. 17. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):789-801. PMID: 22330964.
48. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M, Schwartz SD; Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005 Oct;112(10):1747-57. PMID: 16154196.
49. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, Dombi T, Ice KS; Macugen 1013 Study Group. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Jun;118(6):1107-18. PMID: 21529957.
50. Arevalo JF, Garcia-Amaris RA. Intravitreal bevacizumab for diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2009 Feb;5(1):39-46. Review. PMID: 19199897.
51. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Berrocal MH, Solis-Vivanco A, Farah ME; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*. 2007 Apr;114(4):743-50. PMID: 17398322.
52. Arevalo JF, Sanchez JG, Fromow-Guerra J, Wu L, Berrocal MH, Farah ME, Cardillo J, Rodríguez FJ; Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12-month follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Jun;247(6):735-43. PMID: 19189118.
53. Arevalo JF, Sanchez JG, Lasave AF, Wu L, Maia M, Bonafonte S, Brito M, Alezzandrini AA, Restrepo N, Berrocal MH, Saravia M, Farah ME, Fromow-Guerra J, Morales-Canton V; Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Intravitreal Bevacizumab (Avastin®) for Diabetic Retinopathy at

- 24-months: The 2008 Juan Verdaguer-Planas Lecture. *Curr Diabetes Rev.* 2010 Sep;6(5):313-22. PMID: 20594160.
54. Arevalo JF, Sanchez JG, Lasave AF, Wu L, Maia M, Bonafonte S, Brito M, Alezzandrini AA, Restrepo N, Berrocal MH, Saravia M, Farah ME, Fromow-Guerra J, Morales-Canton V. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Diabetic Retinopathy: The 2010 GLADAOF Lecture. *J Ophthalmol.* 2011;2011:584238. PMID: 21584260.
55. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, Bonafonte S, Lujan S, Diaz-Llopis M, Restrepo N, Rodríguez FJ, Udaondo-Mirete P; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology.* 2009 Aug;116(8):1488-97, 1497.e1. PMID: 19545900.
56. Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG, Maia M, Saravia MJ, Fernandez CF, Evans T. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up. *Eye (Lond).* 2009 Jan;23(1):117-23. PMID: 17891058.
57. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, Vitti R, Rückert R, Sandbrink R, Stein D, Yang K, Beckmann K, Heier JS. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011 Sep;118(9):1819-26. PMID: 21546089
58. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1981 Jul;88(7):583-600. PMID: 7196564.
59. Doft BH, Blankenship GW. Single versus multiple treatment sessions of argon laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1982 Jul;89(7):772-9. PMID: 6181452.
60. Tsujikawa A, Kiryu J, Dong J, Yasukawa T, Suzuma I, Takagi H, Ogura Y. Quantitative analysis of diabetic macular edema after scatter laser photocoagulation with the scanning retinal thickness analyzer. *Retina.* 1999;19(1):59-64. PMID: 10048375.
61. Fong DS, Ferris FL 3rd, Davis MD, Chew EY. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol.* 1999 Feb;127(2):137-41. PMID: 10030553.

62. Kaufman SC, Ferris FL 3rd, Seigel DG, Davis MD, DeMets DL. Factors associated with visual outcome after photocoagulation for diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Study Report #13. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989 Jan;30(1):23-8. PMID: 2912911.
63. McDonald HR, Schatz H. Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology. 1985 Mar;92(3):388-93. PMID: 4039432.
64. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. Retina. 1985 Winter-Spring;5(1):5-10. PMID: 4001591.
65. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Kano T, Ohta S, Tamai M. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. Ophthalmology. 2003 Dec;110(12):2386-94. PMID: 14644723.
66. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ, Wendel R, Patel A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology. 2006 Oct;113(10):1695.e1-15. PMID: 17011951.
67. Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. Retina. 2006 Mar;26(3):352-4. PMID: 16508438.
68. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. Retina. 2006 Mar;26(3):275-8. PMID: 16508426.
69. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabet Res Clin Pract 2010;87:4-14.
70. Bunce C, Wormald R. Causes of blind certifications in England and Wales: April 1999-2000. Eye 2008;22:905-11.
71. James M, Turner DA, Broadbent DM, Vora J, Harding SP. Cost effectiveness analysis of screening for sight threatening diabetic eye disease. BMJ 2000;320:1627-31.
72. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2000;283:889-96.
73. Leese GP, Morris AD, Olson J. A national retinal screening programme for diabetes in Scotland. Diabet Med 2003;20:962-4.



74. Chia DS, Yap EY. Comparison of the effectiveness of detecting diabetic eye disease: diabetic retinal photography versus ophthalmic consultation. *Singapore Med J*2004;45:276-9.
75. Scanlon PH, Malhotra R, Greenwood RH, Aldington SJ, Foy C, Flatman M, et al. Comparison of two reference standards in validating two field mydriatic digital photography as a method of screening for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*2003;87:1258-63.
76. Baeza M, Orozco-Beltran D, Gil-Guillen VF, Pedrera V, Ribera MC, Pertusa S, et al. Screening for sight threatening diabetic retinopathy using non-mydriatic retinal camera in a primary care setting: to dilate or not to dilate? *Int J Clin Pract*2009;63:433-8.
77. Aptel F, Denis P, Rouberol F, Thivolet C. Screening of diabetic retinopathy: effect of field number and mydriasis on sensitivity and specificity of digital fundus photography. *Diabet Metab*2008;34:290-3.
78. Benbassat J, Polak BC. Reliability of screening methods for diabetic retinopathy. *Diabet Med*2009;26:783-90.
79. Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O’Keeffe C, Khunti K, Baker R, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy—a systematic review. *Diabet Med*2000;17:495-506.
80. Garvican L, Clowes J, Gillow T. Preservation of sight in diabetes: developing a national risk reduction programme. *Diabet Med*2000;17:627-34.
81. Harding S, Greenwood R, Aldington S, Gibson J, Owens DR, Taylor R, et al. Grading and disease management in national screening for diabetic retinopathy in England and Wales. *Diabet Med*2003;20:965-71.
82. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy. XXIII: the twenty-five year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*2009;116:497-503.
83. Kyto JP, Harjutsalo V, Forsblom C, Hietala K, Summanen PA, Groop PH, et al. Decline in the cumulative incidence of server diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*2011;34:2005-7.

84. Olafsdottir E, Stefansson E. Biennial eye screening in diabetic patients without retinopathy. 10 year experience. *Br J Ophthalmol*2007;91:1599-601.
85. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye study: a cohort study. *Lancet*2003;361:195-200.
86. Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Vora JP. Incidence of sight-threatening retinopathy in type 1 diabetes in a systematic screening programme. *Diabet Med*2003;20:758-65.
87. Misra A, Bachmann MO, Greenwood RH, Jenkins C, Shaw A, Barakat O, et al. Trends in yield and effects of screening intervals during 17 years of a large UK community-based diabetic retinopathy screening programme. *Diabet Med*2009;26:1040-7.
88. Agardh E, Tababat-Khani P. Adopting 3-year screening intervals for sight-threatening retinal vascular lesions in type 2 diabetic subjects without retinopathy. *Diabetes Care*2011;34:1318-9.
89. English National Screening Programme—Diabetic Retinopathy (ENSPDR). Exclusions: excluding patients from the NHS diabetic retinopathy screening programme temporarily or permanently. ENSPDR, 2006.
90. Scott, I. U., M. S. Ip, et al. (2009). "A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: The standard care vs corticosteroid for retinal vein occlusion (SCORE) study report 6." *Archives of Ophthalmology* **127**(9): 1115-1128.
91. Sharma, Y. R., S. Karunanithi, et al. (2005). "Functional and anatomic outcome of scleral buckling versus primary vitrectomy in pseudophakic retinal detachment." *Acta Ophthalmologica Scandinavica* **83**(3): 293-297.
92. Cikamatana L, Mitchell P, Rochtchina E, Foran S, Wang JJ. Five-year incidence and progression of diabetic retinopathy in a defined older population: the Blue Mountains Eye Study. *Eye*2007;21:465-71.
93. Leske M, Wu S, Hennis A, Nemesure B, Hyman L, Schachat A. Incidence of diabetic retinopathy in the Barbados eye studies. *Ophthalmology*2003;110:941-7. incidence of diabetic retinopathy in the Barbados eye studies. *Arch Ophthalmol*2006;124:250-5.

94. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44:156-63.
95. Soheilian, M., A. Ramezani, et al. (2007). "Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema." *Retina* 27(9): 1187-1195.
96. Hammes HP, Feng Y, Pfister F, Brownlee M. Diabetic retinopathy: targeting vasoregression. *Diabetes* 2011; 60(1): 9-16.
97. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, Haller JA, Qin H, et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1087-93.e3.
98. Flaxel CJ, Edwards AR, Aiello LP, et al. Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema: diabetic retinopathy clinical research network. *Retina* 2010; 30(9): 1488-95.
99. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 609-14.
100. Googe J, Brucker AJ, Bressler NM, et al. Randomized Trial Evaluating Short-Term Effects of Intravitreal Ranibizumab Or Triamcinolone Acetonide on Macular Edema After Focal/grid Laser for Diabetic Macular Edema in Eyes also Receiving Panretinal Photocoagulation. *Retina* 2011.
101. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: Phase 2 Primary Results of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2011.
102. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005; 353(8): 782-92.
103. McVicar CM, Hamilton R, Colhoun LM, et al. Intervention With an Erythropoietin-Derived Peptide Protects Against Neuroglial and Vascular Degeneration During Diabetic Retinopathy. *Diabetes* 2011.
104. Chen J, Connor KM, Aderman CM, Smith LE. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest* 2008; 118(2): 526-33. [104]

105. Zhang J, Wu Y, Jin Y, et al. Intravitreal injection of erythropoietin protects both retinal vascular and neuronal cells in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(2): 732-42.
106. Gonzalez VH, Giuliari GP, Banda RM, Guel DA. Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(11): 1474-8.
107. Kinnunen K, Yl-Herttuala S. Vascular endothelial growth factors in retinal and choroidal neovascular diseases. *Ann Med* 2011. [65]
108. Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol* 2011; 56(2): 95-113.