

**REPUBLIKA E SHQIPERISE
UNIVERSITETI I TIRANES**

**DISERTACION
I PARAQITUR NGA
Z. NADON QAFA
PER MARRJEN E GRADES
DOKTOR**

“Vlerësimi i trajtimit të kombinuar të edemës makulare diabetike kundrejt trajtimit klasik”

Udhëheqës shkencor : Prof.Dr. Agron YLLI

Tiranë, Maj 2021

Abstrakt

Sfondi: Edema makulare diabetike konsiderohet shkaku kryesor i uljes së pamjes në pacientët me retinopati diabetike. Vitet e fundit, janë zhvilluar mënyra të reja trajtimi. **Qëllimi:** Studimi ka për qëllim të krahasojë efektshmërinë e trajtimit të edemës makulare diabetike klinikisht sinjifikative (CSME) me anë të fotokoagulimit me lazer të makulës (trajtimi klasik) me efektshmërinë e trajtimit të kësaj edeme me anë të bevacizumab (Avastin) intravitreal të pasuar nga fotokoagulimi me lazer i makulës (trajtimi i kombinuar). **Metoda:** Studimi ishte i tipit prospektiv eksperimental me randomizim. Në studim u përfshinë 290 pacientë me diabet të tipit 1 ose 2 dhe me CSME (fokale ose difuze) të cilët u paraqitën pranë Qendrës Amerikane të Syve gjatë periudhës Janar 2012 – Dhjetor 2014 dhe përmbushën kriteret e përfshirjes. Këta pacientë u ndanë në mënyrë të rastësishme në dy grupe: 1) 144 ose 49.7% u trajtuan me fotokoagulim me lazer të makulës (**Grupi i Trajtimit Klasik**); dhe 2) 146 ose 50.3% u trajtuan me anë të bevacizumab-it intravitreal të pasuar nga fotokoagulimi me lazer i makulës (**Grupi i Trajtimit të Kombinuar**) mesatarisht 3 javë pas injeksionit. Rezultatet e trajtimit në të dy grupet u krahasuan, si për sa i përket efektshmërisë së trajtimit, ashtu edhe në lidhje me profilin e sigurisë të secilit grup. **Rezultatet.** Vlera mesatare e mprehtësisë së korrigjuar të pamjes (MKP) para trajtimit ishte statistikisht e ngjashme për të dy grupet (0.32 vs. 0.31), ndërkohë që 6 muaj pas trajtimit vlera mesatare e MKP-së është përkatësisht 0.35 për pacientët e trajtuar në mënyrë klasike kundrejt vlerës 0.41 tek pacientët e trajtuar në mënyrë të kombinuar dhe kjo diferencë është shumë domethënëse nga ana statistikore (P=0.009). Gjithashtu, u vunë re ndryshime domethënëse në prevalencën e edemës difuze sipas llojit të grupeve të studimit 3 muaj pas ndërhyrjes, ndërkohë që diferencat përpara trajtimit dhe 6 muaj pas trajtimit nuk ishin domethënëse nga ana statistikore. Nuk pati asnjë komplikacion që rrezikoi shikimin apo gjendjen e përgjithshme shëndetësore në të dy grupet e trajtimit, gjatë gjithë periudhës së ndjekjes. **Konkluzion.** Trajtimi i kombinuar është superior kundrejt trajtimit klasik lidhur me parametrin MKP. Të dy trajtimet rezultuan të sigurtë dhe pa efekte anësore të rëndësishme. **Fjalët kyç:** Edema makulare diabetike, retinopatia diabetike, fotokoagulimi me lazer, bevacizumab intravitreal.

Abstract

Background: Diabetic macular edema is considered the main cause of vision loss in diabetic retinopathy patients. Recently, novel methods of treatment are developing. **Purpose.** The aim of this study is to compare the effectiveness of laser photocoagulation alone with the combined treatment (laser + bevacizumab), in clinical significant macular edema (CSME) treatment. **Methods.** This was a randomized, prospective and experimental study. 290 patients with Type 1 or 2 diabetes, diagnosed with clinical significant macular edema (focal or diffuse) in American Eye Center from January 2012 to December 2014 and fulfilled the inclusion criteria, were enrolled. They were randomly divided into 2 groups: 1) 144 or 49.7% were treated with laser macular photocoagulation (**Classic Treatment Group**); and 2) 146 or 50.3% were treated with intravitreal bevacizumab followed by laser macular photocoagulation, approximately 3 weeks later (**Combined Treatment Group**). Treatment results from both groups were then compared for both effectiveness and their safety profile. **Results.** Mean Best Corrected Visual Acuity (BCVA) values before treatments were statistically equal in the two groups (0.32 vs.0.31). Six months after treatment, mean values of BCVA were 0.35 for the classic treatment group and 0.41 for the combined group, difference found very statistically significant (p=0.009). Statistically significant difference was found even in the diffuse edema prevalence between two groups in the third month of follow-up, but this prevalence was not significantly different between these groups before and 6 months after treatment. No vision or general health threatening complication was recorded in the two groups throughout the following-up period. **Conclusions.** Combined treatment was superior to classic treatment for the BCVA parameter. Both treatments resulted safe and with no vision or general health threatening complications. **Key words:** Diabetic macular edema, diabetic retinopathy, laser photocoagulation, intravitreal bevacizumab.

Juria:

- | | |
|---------------------------|---------|
| 1. Prof. Pajtim LUTAJ | Kryetar |
| 2. Prof.Asc. Ali TONUZI | Oponent |
| 3. Prof. Kelmend SPAHIU | Oponent |
| 4. Prof. Eliziana PETRELA | Anëtare |
| 5. Prof. Thanas FURERAJ | Anëtar |

“The lips of Wisdom are closed, except to the ears of Understanding”

The Kybalione

“Buzët e Urtësisë janë të mbyllura, përveçse për veshët e të Kuptuarit”

Kybalioni

Mirënjohje:

Një falenderim i veçantë shkon për stafin e palodhur të Spitalit Amerikan për ndihmën e pakursyer të dhënë në vite.

Falenderoj drejtuesin shkencor të kësaj teme, Prof. Agron Ylli për mbeshtetjen dhe ndihmën shumë të vyer të dhënë për realizimin e këtij projekti.

Një falenderim shkon për të gjithë Profesorët e mi, të cilët ndër vite skalitën me durim dhe lanë shenjën e tyre në atë që jam sot.

Falenderimi dhe mirënjohja më e madhe shkon për prindërit e mi Fatos dhe Flutur, të cilët me përkrahjen pa kufi, sakrificat, mësimet dhe shembullin e tyre më qartësuan se çfarë mjeku, por mbi të gjitha çfarë njeriu dua të bëhem.

Dedikuar Familjes sime Markus, Eden dhe Pjerina!

Përmbajtja

Parathënie.....	II
Lista e Akronimeve	III
1.Hyrja	IV
1.1. Përkufizimi teorik i problemit që shtrohet për trajtim	IV
1.2. Manifestimet okulare të diabetit	XXV
1.3. Metododat diagnostike për retinopatinë dhe edemën makulare diabetike	XXXIII
1.4. Diagnoza Diferenciale	XXXIX
1.5. Trajtimi i edemës makulare diabetike	XXXIX
2. Qëllimi dhe objektivat e studimit	
2.1 Qëllimi i studimit	1
2.2 Objektivat e studimit	1
3. Metodologjia e studimit	2
3.1. Tipi i studimit	2
3.2. Popullata e studimit	2
3.3. Mbledhja e të dhënave	4
3.3.1. Instrumentet për mbledhjen e të dhënave	4
3.3.2. Përkufizimi i ndryshorëve	5
3.4. Analiza statistikore e të dhënave	10
4. Rezultatet	14
4.1. Te dhënat socio-demografike	14
4.2. Krahasimi i karakteristikave të subjekteve në studim sipas llojit të trajtimit	20
4.3. Krahasimi i dy grupeve në studim lidhur me parametrin Mprehtësi e Pamjes	33
4.4. Krahasimi i dy grupeve në studim lidhur me parametrin Edemë	39
4.5. Ecuria e mprehtësisë së pamjes	43
4.6. Ecuria e edemës makulare	46
4.7. Profili i sigurisë	54
5. Diskutimi	56
6. Përfundime	62
7. Rekomandime	63
Bibliografia	

Parathënie:

Diabeti i sheqerit konsiderohet tashmë si pandemi botërore. Kjo jo vetëm për numrin e personave të diagnostikuar me këtë sëmundje, por edhe për ritmet e shtimit të këtij numri vitet e fundit. Sipas IDF Diabetes Atlas (edicioni 5), në vitin 2011, në botë numëroheshim afërsisht 366 milion diabetikë apo një prevalencë prej 2.85%. Parashikohet që deri më 2030 të ketë një dyfishim të rasteve me diabet në vendet në zhvillim (në grupmoshat 45-64 vjeç) dhe një rritje deri në 40% në vendet e industrializuara (veçanërisht në individët mbi 65 vjeç). Në Shqipëri, sipas IDF Diabetes Atlas (edicioni 5), prevalenca e diabetit është 2.95%, për afërsisht 64 mijë persona. Sipas po të njëjtit burim parashikohet që kjo prevalencë të rritet në 3.6% deri në vitin 2030.

Ndër komplikacionet më të shpeshta dhe njëkohësisht më invalidizuese të diabetit është pa diskutim retinopatia diabetike (RD) dhe edema makulare (EMD) shoqëruese e saj. Retinopatia diabetike mbetet një nga faktorët e rrezikut dhe shkaktarët kryesues të verbërisë në mbarë botën. Kontrolli i rreptë metabolik dhe i presionit arterial është parë që ul ndjeshëm si rrezikun e zhvillimit, ashtu edhe keqësimin e retinopatisë dhe mbetet një gur themelor në menaxhimin e saj.

Edema makulare diabetike konsiderohet shkaku kryesor i uljes së pamjes në pacientët me retinopati diabetike. Mekanizma të ndryshëm fiziopatologjikë janë fajësuar për zhvillimin e këtij komplikacioni, por këto mekanizma janë akoma të pa eksploruar plotësisht. Që në përdorimin e tij në ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), fotokoagulimi me lazer i makulës u bë trajtimi i parë i aprovuar nga FDA amerikane për trajtimin e edemës makulare diabetike. Efekti i tij besohet të vijë nga stimulimi i proliferimit si të qelizave endoteliale në kapilarët retinalë, ashtu edhe të qelizave të epitelit retinal të pigmentuar, duke përmirësuar kështu efektshmërinë si të barrierës gjak-retinë të jashtme, ashtu edhe asaj të brëndshme. Megjithatë, në edemën makulare diabetike prishja e barrierës gjak-retinë është shumë e shprehur dhe trajtimi i saj bëhet më sfidues sidomos në edemën difuze dhe me prekje qëndrore, raste të cilat kanë më pak gjasa të përmirësohen me trajtimin me lazer makular.

Vitet e fundit, janë zhvilluar mënyra të reja trajtimi, siç është injektimi intravitreal i modifikuesve biologjikë, të cilët bllokojnë faktorin endothelial të rritjes vaskulare (VEGF), të cilat rrisin efektshmërinë e kontrollit të edemës makulare diabetike dhe tentojnë të përmirësojnë prognozën. Në syrin diabetic, shtimi i përgjigjes ndaj VEGF shoqërohet me prishjen e barrierës gjak-retinë dhe një rritje të përshkueshmërisë vazale, duke rezultuar në edemë makulare. Bevacizumab (Avastin) është një antitrop i humanizuar monoklonal me gjatësi të plotë, i cili bllokon të gjitha format e VEGF. Injektimi intravitreal i bevacizumab ka rezultuar i efektshëm në reduktimin e EMD-së dhe në përmirësimin e mprehtësisë së korrigjuar të pamjes. Megjithatë, kufizimet e trajtimit me bevacizumab përfshijnë uljen e mprehtësisë së pamjes dhe rritjen e trashësisë makulare (edemës) brënda pak javësh pas trajtimit.

Meqenëse bevacizumab dhe lazeri makular e arrijnë efektin e tyre nëpërmjet rrugëve të ndryshme të veprimit, mendojmë se një terapi e kombinuar mund të japë rezultate të favorshme e krahasuar kjo me trajtimin klasik me lazer të makulës.

Megjithëse trajtimi mund të parandalojë verbërinë në shumicën e rasteve, çelësi i suksesit të terapisë është identifikimi në kohë i pacientëve me retinopati përpara se shikimi i tyre të jetë prekur. Kjo thekson edhe një herë rëndësinë e kontrolleve periodike tek mjeku okulist i të sëmurëve me diabet.

Lista e Akronimeve

RDP: Retinopatia diabetike proliferative
RDJP: Retinopatia diabetike jo proliferative
RPE: Epiteli retinal i pigmentuar
HbA1c: Hemoglobina e glukozuar
VEGF: Faktori vaskular i rritjes endoteliale
EMD: Edema makulare diabetike
CME: Edema makulare cistoide
CSME: Edema makulare klinikisht sinjifikative
IRMA: Anomalitë mikrovaskulare intraretinale
NVD: Vaza të reja në disk
NVE: Vaza të reja jashtë diskut
OCT: Tomografia coerente okulare
FFA: Angiografia me fluoresceinë
HTA: Hipertensioni arterial
MKP: Mprehtësia e korigjuar e pamjes
IOP: Presioni intraokular

1. Hyrje

1.1. Përkufizimi teorik i problemit që shtrohet për trajtim.

Epidemiologjia e edemës makulare dhe retinopatisë diabetike, si dhe faktorët parashikues të tyre.

Një studim i kohëve të fundit (rishikim i rezultateve të 35 studimeve) e gjeti prevalencën botërore të retinopatisë diabetike 34.6% për çdo gradë të retinopatisë dhe për edemën makulare diabetike 6.81%. (1) Parashikusi më i mirë i retinopatisë diabetike është zgjatja e sëmundjes. (2) Pacientët të cilët kanë pasur diabet të tipit I për 5 vjet ose më pak, rrallë shfaqin ndonjë shenjë të retinopatisë diabetike. Megjithatë, 27 % e atyre që kanë pasur diabet për 5-10 vjet dhe 71-90 % e atyre që kanë pasur diabet për më shumë se 10 vjet, kanë retinopati diabetike. (3) Pas 20-30 vitesh, incidenca arrin në 95 % dhe rreth 30-50 % e këtyre pacientëve kanë retinopati diabetike proliferative (PDR) të instaluar.

Yanko et al. (4) përkufizoi prevalencën e retinopatisë në pacientët me diabet tip II. Ata gjetën që prevalenca e retinopatisë 11-13 vite pas fillimit të diabetit tip II ishte 23 %; pas 16 ose më shumë vitesh ishte 60 %; dhe 11 ose më shumë vite pas fillimit të sëmundjes, 3 % e pacientëve kishin retinopati diabetike proliferative. Klein et al. (3) zbuluan se 10 vite pas diagnozës së diabetit tip II, 67 % e pacientëve kishin retinopati dhe 10 % e tyre kishin PDR.

Faktori më përcaktues i retinopatisë është zgjatja e diabetit pas moshës së pubertetit. Për shembull, riziku i retinopatisë është pothuajse i njëjtë për dy pacientë 25 vjecarë, prej të cilëve njëri i ka filluar diabeti në moshën 6 vjecare dhe tjetrit në moshën 12 vjecare. (5)

Studimi i Kontrollit dhe Komplikacioneve të Diabetit tregoi me forcë se pacientët me diabet të tipit I, të cilët monitoruan rreptësisht glukozën e tyre në gjak (katër matje në ditë = kontroll i rreptë) patën një gjëndje shumë më të mirë se pacientët e trajtuar me terapi konvencionale (një matje në ditë). (6) Grupi i parë pati një reduktim prej 76 % të shkallës së zhvillimit të cdo retinopatie (njësia parësore e parandalimit) dhe një reduktim prej 54 % në progresionin e retinopatisë tashmë të vendosur (njësia dytësore e parandalimit), në krahasim me grupin që pati trajtim konvencional. Megjithatë, në retinopatinë e avancuar, edhe kontrolli më rigoroz i glukozës në gjak mund të mos parandalojë progresimin. Vlera e trajtimit intensiv u tregua edhe për diabetin tip II. Studimi Prespektiv i Diabetit në Mbretërinë e Bashkuar (UKPDS) tregoi një reduktim prej 21 % në shkallën e një viti të progresionit të retinopatisë. (7)

Sëmundja e veshkave, e evidentuar nga proteinuria, nivele të rritura në gjak të ureas dhe një rritje në gjak e niveleve të kreatininës, është një parashikues i shkëlqyer i pranisë së retinopatisë. (8) Në mënyrë të ngjashme, 35 % e pacientëve me retinopati simptomatike kanë proteinuri, vlera të rritura në gjak të ureas ose nivele të rritura të kreatininës. Hipertensioni sistematik duket se është një faktor risku i pavarur për retinopatinë diabetike. (2)

Në gratë të cilat fillojnë një shtatëzani pa pasur retinopati, riziku i zhvillimit të retinopatisë diabetike joproliferative është rreth 10 %. Ato pacientë me retinopati diabetike joproliferative në fillim të shtatëzanisë dhe ato të cilat kanë ose zhvillojnë hipertension sistematik, tentojnë të progresojnë me rritje të hemorragjive, të njollave në formë pambuku dhe edemës makulare. (9) Për fat të mirë, zakonisht ka një farë regresioni pas lindjes. Rreth 4 % e grave shtatëzanë me retinopati diabetike joproliferative progresojnë në retinopati diabetike proliferative. Ato paciente të cilat kanë retinopati diabetike proliferative të patrajtuar në fillim të shtatëzanisë kanë rezultate të varfëra nëse nuk trajtohen me fotokoagulim panretinal. Megjithatë, retinopatia diabetike proliferative e trajtuar paraprakisht zakonisht nuk përkeqësohet gjatë shtatëzanisë.

Depistimi i retinopatisë diabetike dhe rëndësia e tij.

Adultët dhe fëmijët mbi 10 vjeç, me diabet të tipit 1, duhet t'u bëhet ekzaminimi i parë me dilatacion i retinës nga një mjek okulist, brënda 5 viteve të diagnozës së diabetit. Meqenëse njerëzit mund të vuajnë nga diabeti i tipit 2 përpara se ata mund të dallojnë simptomat e tij dhe se deri në 20% e pacientëve me diabet të tipit 2 kanë retinopati në kohën e diagnozës, atëherë ata duhet të ekzaminohen për herë të parë sapo të diagnostikohen.(10) Ekzaminimet e rradhës duhet të bëhen çdo vit, ose më shpesh nëse retinopatia është në progres.

Gratë shtatzëna me diabet ekzistues duhet të ekzaminohen herët në tremujorin e parë, sepse shtatzania mund të nxisë keqësimin e shpejtë të retinopatisë. Ndjekja e afërt duhet të vazhdojë gjatë gjithë shtatzanisë dhe deri në 1 vit pas përfundimit të saj. Protokollet aktuale të depistimit janë përmbledhur në Tabelën 1.

Tabela 1. Planifikimi i rekomanduar për ekzaminimin okular të pacientëve me diabet melitus (10)

Tipi i diabetit	Ekzaminimi i parë retinal	Ndjekja*
Tipi 1	3-5 vite pas diagnozës	Të paktën një herë në vit
Tipi 2	Në kohën e diagnozës	Të paktën një herë në vit
Përpara shtatzanisë	Përpara konceptimit dhe në tremujorin e parë të shtatzanisë	Më e lehtë se Retinopatia Diabetike Joproliferative e Rëndë çdo 3-12 muaj; në të kundërt çdo 1-3 muaj
<i>*Gjetjet jonormale mund të kërkojnë ekzaminime retinale më të shpeshta</i>		

Barra ekonomike e retinopatisë dhe edemës makulare diabetike.

Siç e theksuam edhe më lart, retinopatia diabetike si një nga komplikacionet madhore mikrovaskulare të diabetit, është shkak kryesues i verbërisë në vendet e zhvilluara. Fillimisht, shumica e njerëzve me retinopati diabetike, kanë vetëm shqetësime të lehta me shikimin. Rënia e theksuar e shikimit në pacientët diabetikë shpesh është një simptom i vonshëm i retinopatisë së avancuar. Kështu që dëmtime të rënda retinale të shkaktuara nga diabeti mund të mos diagnostikohen. Është llogaritur se rreth 10 % e njerëzve pas 15 vitesh me diabet do të zhvillojnë dëmtime të rënda vizuale. Dëmtimet e shikimit, të lidhura me diabetin, mund të sjellin pasoja serioze në këta pacientë, duke prekur thellë shëndetin dhe cilësinë e jetës së lidhur me shikimin dhe gjithashtu çon në vështirësi në trajtim dhe komplaincë të ulët si pasojë e aftësisë së ulur të tyre për të menaxhuar këtë sëmundje. Progresimi i retinopatisë diabetike duket se ka ndikim në cilësinë e jetës së lidhur me shëndetin, e cila nuk prek vetëm pacientët fizikisht dhe emocionalisht, por përbën një barrë të rëndësishme ekonomike për pacientët diabetikë, familjet e tyre, shoqërinë dhe sistemin shëndetësor.

Për shëmbull, kosto e përgjithshme financiare e çrregullimeve të shikimit për shkak të retinopatisë diabetike në vitin 2014, në shtetasit amerikanë nga mosha 40 vjeç e lart, ishte 852

milion dollarë amerikanë. Kostot direkte dhe indirekte të diabetit në Kanada janë rreth 9 miliard CAD. Ndërkohë që kosto mesatare e trajtimit për pacient në vitin 2012 ishte 528 dollarë kanadezë për retinopatinë proliferative, 492 dollarë kanadezë për edemën makulare dhe 638 dollarë kanadezë kur janë prezent të dyja së bashku. Në Gjermani barra ekonomike e diabetit për vitin 1999 u llogarit rreth 5.7 miliard Euro, në të cilën përfshihej si kosto direkte dhe ajo indirekte. Në të njëjtin vit kosto për çdo pacient diabetik të tipit II u llogarit 3576 Euro, e cila ishte rreth 2.7 herë më e lartë se ajo e Spanjës. Barra ekonomike e retinopatisë diabetike në Gjermani akoma nuk është vlerësuar me saktësi.

Siç mund të shikohet retinopatia diabetike ka një impakt mjaft të madh ekonomik në vendet e zhvilluara. Ky impakt paralelisht bashkë me barrën sociale për këta pacientë dhe familjet e tyre, e bën retinopatinë diabetike të zërë vendin kryesor në barrën e përgjithshme ekonomike të diabetit.

Anatomia e retinës.

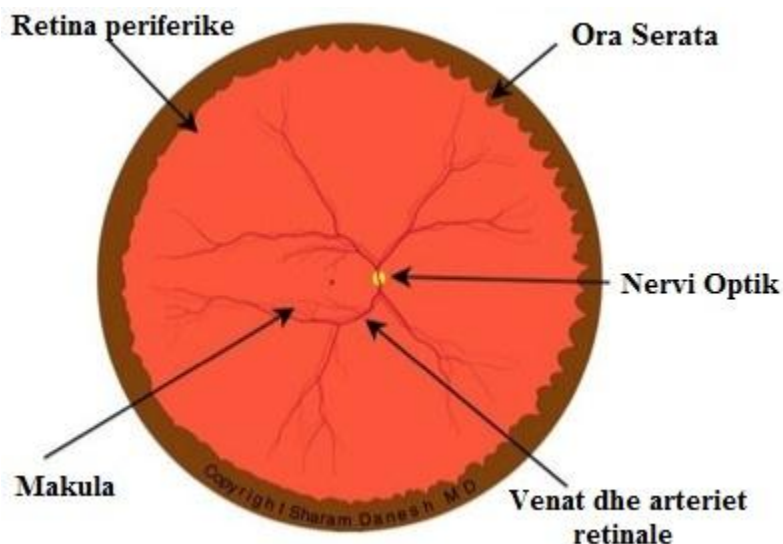
Qëllimi parësor i shtresave korneo-sklerale dhe uveale të syrit është fokusimi i dritës në retinë; ato gjithashtu realizojnë mbrojtjen dhe ushqyerjen e saj, si dhe lejojnë lëvizjen.

Retina njerëzore është e vendosur në sipërfaqen e brendshme të 2/3 deri në 3/4 e pasme të syrit. Ajo kufizohet nga jashtë me traktin uveal dhe sipërfaqja e brendshme me hyaloiden e pasme dhe lëngun vitreal. Retina vesh të gjithë sipërfaqen e brendshme të syrit me përjashtim të zonës së nervit optik dhe shtrihet përpara për të përfunduar në mënyrë rrethore 360°, në ora serrata. E tërë sipërfaqja e saj është rreth 1100 mm² dhe perimetri mesatar në ekuator, tek të rriturit është rreth 70 mm.

Fibrat nervore retinale dalin jashtë syrit nëpërmjet nervit optik, i cili pozicionohet nazalisht dhe në të njëjtin plan me qendrën anatomike të retinës. Nuk ka ind retinal që rrethon kokën e nervit optik (Figura 1).

Embriologjikisht retina rrjedh nga vezika optike, një e pjesë e dalë e pjesës së përparme të trurit embrional (11). Struktura neuroepiteliale dy shtresore e retinës së pjekur reflekton vendosjen majë më majë e kupës optike të origjinës. Ajo gjithashtu formon murin e hapësirës vitreale e cila është e mbushur me glikozëaminoglikane dhe kolagjen. Hapësira e syrit është homologe me një cisternë leptomeningeale (12), në të cilën si vitrozi edhe koroidea derivojnë nga mezenkima dhe përfshijnë neuroepitelin në rrugën e tij larg trurit. Cisti neuroepiteliale i syrit ka dy hapje. Nga përpara shtrihet pupila, e cila është një hapje e plotë dhe nga prapa shtrihet nervi optik në të cilin janë gjetur vetëm derivate të shtresave të brendshme retinale, të ngjashme me një colobomë.

Figura 1. Anatomia normale e retines.



Makula

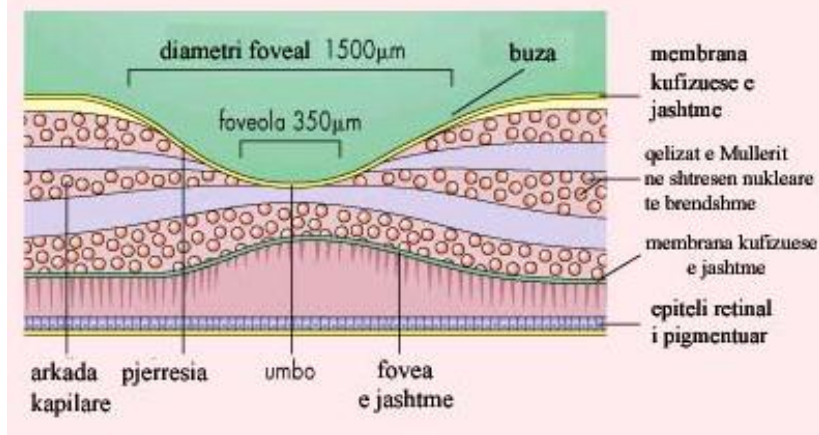
Qendra e makulës: Umbo.

Fovea përfaqëson një të thelluar në qendrën e retinës dhe përbëhet nga një buzë, një të tatëpjetë dhe një dysheme (Figura 2). Dyshemeja korespondon me foveolën, qendra e së cilës quhet umbo. Umbo përfaqëson qendrën e precizionit të makulës, zona e retinës që rezulton në mprehtësinë më të madhe të të parit. Zakonisht cilësohet si zona qendrore e foveas ose makulës. Megjithëse të dy termat përdoren klinikisht, asnjë prej tyre nuk është një përcaktim i saktë anatomik.

Fotoreceptori dominues i foveolës dhe umbos është koni. Konet e foveolës rrjedhin nga migrimi centripetal i neuronit të parë dhe zhvendosja anësore centrifugale e neuroneve të dutë dhe të tretë gjatë maturimit foveal, i cili ndodh 3 muaj përpara dhe 3 muaj pas lindjes.(13) Megjithëse diametrat individualë të koneve janë të vegjël, për shkak të grumbullimit ekstrem të tyre, konet qendrorë ruajnë vëllimin e tyre nëpërmjet zgjatjes, deri në 70 μm .(14) Migrimi qendror bëhet në një zonë me diametër 1500 μm .(13) Përqëndrimi më i madh i koneve është gjetur në umbo, në zonë me diametër 150-200 μm , e quajtur si buqeta qendrore e koneve.(14) Llogaritjet mbi dendësinë e koneve në qendër janë 113.000 dhe 230.000 kone/ mm^2 respektivisht në majmunët babuinë dhe cynomolgus. Në buqetën qendrore densiteti i koneve mund të arrijë deri në 385.000 kone/ mm^2 .(15) Segmentet e brendshme të koneve lidhen lateralisht nga një sistem lidhës, që është membrana kufizuese e jashtme. Fibrat e brendshme (aksonet) drejtohen radialisht dhe në periferi si fibrat e Henle në shtresën pleksiforme të jashtme. Si rezultat i përqëndrimit dhe grumbullimit të tyre, konet qendrorë i kanë bërthamat e tyre të vendosura në shresa të shumta në formë rrethore, që i ngjan një keku. (14) (Figura 2)

Figura 2. Buza foveale, pjerresia foveale, foveola dhe umbo.

BUZA FOVEALE, PJERRËSIA FOVEALE, FOVEOLA DHE UMBO



Foveola.

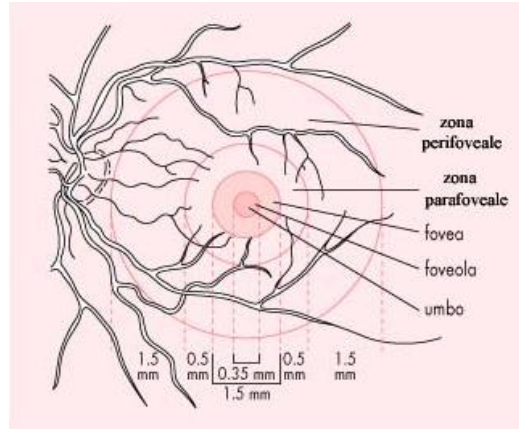
Buqeta e koneve qëndrore është e rrethuar nga fundi foveal ose siç quhet foveola e cila ka një diametër rreth 350 µm dhe trashësi 150 µm (Figura 2). Kjo zonë pa enë gjaku përbëhet nga kone të vendosur dendur, të cilët janë të zgjatur dhe të bashkuar nga membrana kufizuese e jashtme. Si rezultat i zgjatjes së segmenteve të jashtme, membrana kufizuese e jashtme përkulet në drejtim të vitrozit, fenomen ky i emëruar si fovea e jashtme. Si umbo ashtu edhe foveola përfaqësojnë pjesën më të dallueshme të retinës së jashtme.

Në kushte patologjike, humbja e refleksit foveolar normal mund të tregojë një çrregullim të glisë (dëmtimi akut i qelizave nervore, enjtje në formë reje) ose parësore ose e ndërmjetësuar nga vitrozi, i cili është i ngjitur fort me membranën e hollë kufizuese të brendshme. Kështu që humbja e refleksit foveal mund të tregojë tërheqje ose edemë të qelizave gliale dhe në mënyrë sekundare të koneve. Shtresa gliale e brendshme mund të ndahet nga shtresa nukleare, e cila rezulton shpesh në formë cisti.

Fovea.

Fovea konsiston në një dysheme të hollë, një pjerrësi 22° (klivusi), (12) dhe një buzë të trashë (Figurat 2 dhe 3). Dyshemeja, ose foveola, u përshkrua më sipër. Pjerrësia prej 22° paraqet zhvendosjen anësore të neuroneve të dytë dhe të tretë në shtresën e brendshme nukleare, e cila përfshin pjesën më të madhe të bërthamave të glias së saj mülleriane. Foveola jo e vaskularizuar rrethohet nga arkada vaskulare, një sistem rrethor i kapilarëve. Këto enë gjaku janë të lokalizuara në nivelin e shtresës së brendshme nukleare duke lënë një zonë jo të vaskularizuar prej 250-600 µm ndërmjet tyre. Pjerrësia është gjithashtu e lidhur me një rritje të trashësisë së membranës bazale, e cila arrin maksimumin në buzën e foveas. (16)

Figura 3. Pamje normale e fundusit me makulën të rrethuar nga arkadat e mëdha vaskulare.



Nuk është për tu çuditur pse qendra foveale preket më shumë në vrimat makulare traumatike, në të cilat operkula gliale sugjeron si shkak një tërheqje antero-posteriore. Buza e foveas (margo foveae) dallohet shpesh mikroskopikisht si një refleks në formë unaze e membranës kufizuese të brendshme, e cila ka një diametër 1500 μm (madhësia e diskut optik) dhe trashësi 0.55 μm (Figura 3).

Parafovea.

Parafovea është një brez me trashësi 0.5 μm , e cila rrethon buzën foveale (Figura 3). Në këtë largësi nga qendra, retina paraqitet me një arkitekturë të rregullt shtresash, e cila përfshin 4-6 shtresa të qelizave ganglionare dhe 7-11 shtresa të qelizave bipolare.(17)

Perifovea.

Perifovea rrethon parafovean si një brez me gjerësi 1.5 mm (Figura 3). Kjo zonë karakterizohet nga disa shtresa qelizash ganglionare dhe 6 shtresa qelizash bipolare.(17)

Makula ose zona qendrore.

Umbo, foveola, fovea, parafovea dhe perifovea së bashku formojnë makulën, ose zonën qendrore.(18) Zona qendrore mund të diferencohet nga periferia jashtë kësaj zone nga shtresa e qelizave ganglionare. Në makul, shtresa e qelizave ganglionare është me disa shtresa qelizash, ndërsa në zonën periferike kjo është vetëm me një shtresë qelizash. Kufiri i makulës përkon me rrugën e arkadave temporale të mëdha dhe ka një diametër të përafërt prej 5.5 mm (Figura 1.3), e cila përfshin diametrin e foveas (1.5 mm), dy herë gjerësinë e parafoveas (2 x 0.5 mm = 1 mm) dhe gjerësinë e perifoveas (2 x 1.5 mm = 3 mm).(19)

Zona periferike.

Retina periferike ndahet në breza të periferisë së afërt, të mesme, të largët dhe ekstreme.(18) Brezi i periferisë së afërt është 1.5 mm i gjërë dhe brezi i periferisë së mesme, ese

ekuatori, është 3 mm i gjërë. Periferia e largët shtrihet nga ekuatori në ora serrata (Figura 1). Gjerësia e këtij brezi është e ndryshme, në varësi nga madhësia e syrit dhe gabimet refraktive. Perimetri mesatar i syrit është 72 mm në ekuator dhe 60 mm në ora serrata. Gjerësia mesatare e këtij brezi është 6 mm. Meqenëse patologjitë retinale periferike zakonisht përshkruhen sipas pozicionit të akrepave të orës, 1 orë i koresponдон 5-6 mm të periferisë së largët. Në këtë mënyrë periferia e largët e retinës mund të ndahet në 12 segmente me madhësi të përafërt 6 x 6 mm. Si rezultat i inserimit të bazës së pasme të vitrozit, shumica e patologjive periferike bien mbi këto segmente. Ora serrata dhe pars plana përshkruhen si periferi ekstreme. (18)

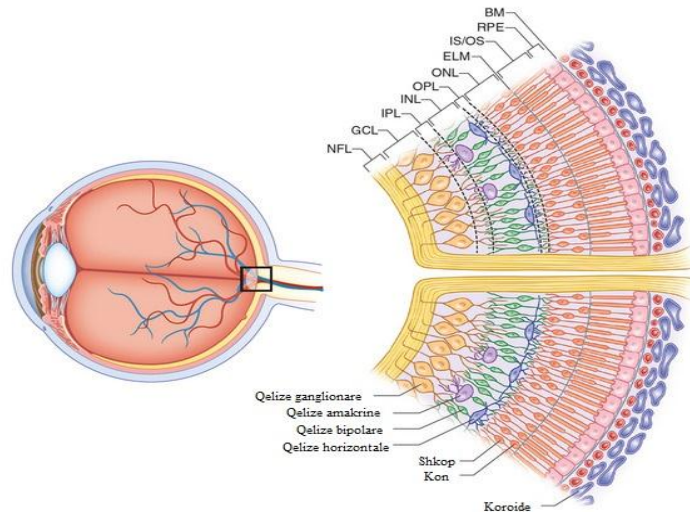
Shtresat e retinës nervore.

Me përjashtim të foveas, ora serrata dhe diskut optik, retina nervore është e organizuar në shtresa të kushtëzuara nga drejtimi i glisë mülleriane, që është baza organizative. Kryesisht është shtresa e fotoreceptorëve plus shtresën e qelizave bipolare dhe ganglionare, të cilat përfaqësojnë neuronin e parë të jashtëm dhe neuronin e dytë të brendshëm të rrugës vizive. Glia mülleriane prodhon membranën kufizuese të brendshme si membranën e saj bazale dhe shtrihet në membranën kufizuese të jashtme, ku komunikon me majat e epitelit retinal të pigmentuar (Figura 4).

Shtresa e brendshme nukleare është vendqëndrim për bërthamëzat e glisë mülleriane, qelizave bipolare dhe qelizave horizontale dhe amakrine.

Qelizat amakrine shtrihen në pjesën e brendshme të shtresës së brendshme nukleare dhe qelizat horizontale në pjesën e jashtme (Figura 1.4). Shtresa e brendshme nukleare ka shtresa pleksiforme në secilën anë, të cilat e bashkojnë atë me shtresën e jashtme të fotoreceptorëve dhe me shtresën e qelizave ganglionare (të brendshme)(19). Nga ky vlerësim i thjeshtë anatomik rrjedh se konet dhe shkopinjtë sinapsojnë me qelizat bipolare dhe horizontale në shtresën pleksiforme të jashtme. Si rezultat i shtimit në gjatësi të fibrave të Henle, sistemi lidhës (“membrana” kufizuese e mesme) gjendet në 1/3 e brendshme të shtresës pleksiforme të jashtme, e cila është pjesa pleksiforme e vërtetë e kësaj shtrese. Qelizat bipolare dhe amakrine të shtresës së brendshme nukleare sinapsojnë me dendritet e qelizave ganglionare në shtresën e brendshme pleksiforme. Gjatë embriogenezës glia mülleriane bashkë me membranën e tyre kufizuese të brendshme dhe orientimi i tyre paraprijnë diferencimin e fotoreceptorëve. Ky proces është analog me pjesën tjetër të sistemit nervor qendror, në të cilin zhvillimi struktural paraprin diferencimin individual të qelizave.

Figura 4. Shtresat e retinës nervore (BM= membrana bazale; RPE= epiteli retinal i pigmentuar; IS/OS= Segmentet e brendshme dhe të jashtme të receptorëve; ELM= membrana kufizuese e jashtme; ONL= shtresa nukleare e jashtme; OPL= shtresa pleksiforme e jashtme; INL- shtresa nukleare e brendshme; IPL= shtresa pleksiforme e brendshme; GCL= shtresa e qelizave ganglionare; NFL= shtresa e fibrave nervore).



Qarkullimi retinal dhe koroidal i gjakut.

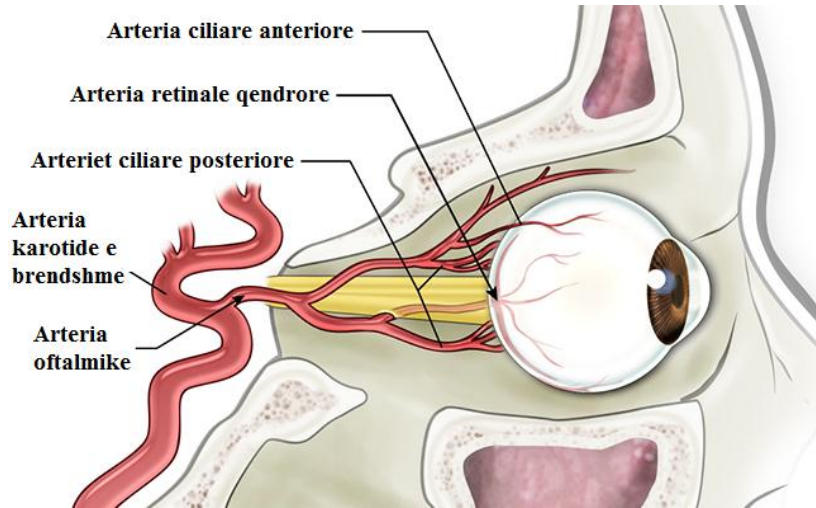
Transparenca normale e medias okulare lejon vëzhgimin e qarkullimit retinal in vivo. Duke qenë se shumë nga sëmundjet e rëndësishme të retinës shkaktohen ose janë të lidhura me ndryshimet në vaskularizimin e retinës dhe koroides, është e rëndësishme të njihen sistemet qarkulluese për të kuptuar sëmundjet e segmentit posterior.

Anatomia makroskopike

Retina ushqehet nga dy sisteme të veçanta qarkulluese – enët retinale të gjakut dhe enët e gjakut uveale ose koroidale. Të dy këto sisteme rrjedhin nga arteria oftalmike, e cila është dega e parë e arteries karotide të brendshme. Degët kryesore të arteries oftalmike janë arteria retinale qëndrore, arteriet ciliare posteriore dhe degët muskulare.(20) Zakonisht ekzistojnë dy arterie ciliare posteriore – një e mesme dhe një laterale – por me raste mund të shihet një arterie e tretë ciliare posteriore e sipërme.(21) (Figura 5). Arteriet ciliare posteriore ndahen më tej në dy arterie ciliare posteriore të gjata dhe në shumë arterie ciliare posteriore të shkurtra. Koriokapilarët posteriorë furnizohen nga këto arterie ciliare posteriore të shkurtra, të cilat depërtojnë në koroide në regjionin peripapilar dhe submakular. Koriokapilarët anteriorë furnizohen si nga degët e shpeshta të arterieve ciliare të gjata, ashtu edhe nga degët e shpeshta të arterieve ciliare anteriore. Zona ndarëse midis sistemeve koroidale qarkulluese anteriore dhe posteriore është në ekuator.

Koroidea drenohet nëpërmjet sistemit venoz shtjellor, i cili ka nga katër në shtatë (zakonisht gjashtë) enë kryesore, një ose dy në secilin kuadrat, të lokalizuara në ekuator. Në kushte patologjike siç është miopia e lartë, venat shtjellore posteriore mund të shihen tek drenojnë në buzën e diskut optik. Venat shtjellore drenojnë në venat orbitale superiore dhe inferiore, të cilat drenojnë respektivisht në sinusin kavernoze dhe pleksusin pterigoid. Zakonisht ekzistojnë enë kolaterale midis venave orbitale superiore dhe inferiore. Vena retinale qëndrore drenon retinën dhe faqen prelaminare të nervit optik në sinusin kavernoze. Kështu që si sistemet qarkullues retinal ashtu edhe ai koroidal janë në komunikim me sinusin kavernoze.

Figura 5. Furnizimi me gjak i syrit.



Anatomia mikroskopike

Enët e gjakut të retinës ushqejnë shtresat e brendshme retinale dhe largojnë produktet e mbetura prej tyre. Shtresat e jashtme retinale janë pa enë gjaku dhe furnizohen nëpërmjet difuzionit nga koriokapilarët. Pavarësisht nga ky qarkullim i dyfishtë në retinë, ndodhin edhe disa anashkalime të vogla me zonën ndarëse në shtresën pleksiforme të jashtme. Arteria qendrore e retinës është fund arterie, e cila nuk ka anastomoza të rëndësishme. Në zonën e lamina cribrosa lumen i saj ka një diametër afërsisht 170 μm . Zakonisht përpara se të dalë nga nervi optik arteria qendrore e retinës ndahet në arteriet papilare superiore dhe inferiore, të cilat ndahen më pas në degët temporale dhe nazale. Ndarja anatomike e arterieve retinale në dy gjysma superiore dhe inferiore zakonisht ruhet në të gjithë retinën sepse enët normale retinale rrallë kalojnë raphen horizontale. Kolaterale të kalojnë vijën e mesit janë gjetje e zakonshme në sëmundjen retinale venoze obstruktive. Degët kryesore të arterieve janë afërsisht me diametër 110 μm kur ato kalojnë buzën e diskut optik. Ato shkojnë brenda shtresës së fibrave nervore dhe shtresës së qelizave ganglionare të retinës.

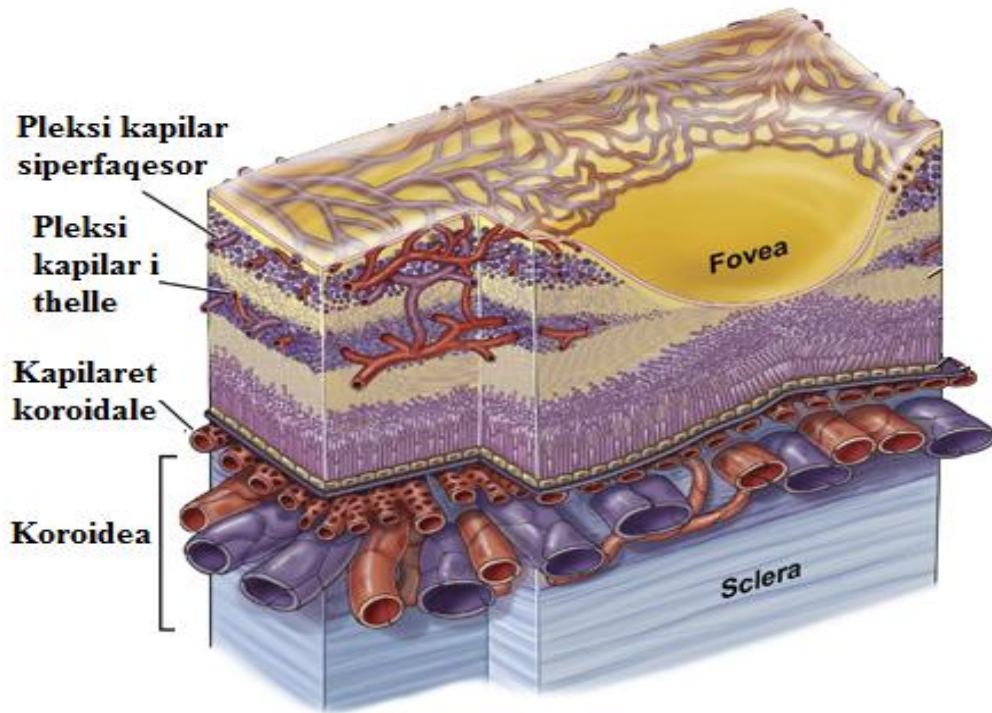
Zakonisht pas degës së parë, arteriet retinale nuk përmbajnë fibra elastike dhe membranë elastike të brendshme, që janë dhe kriteret për arteriet, kështu që termi arteriola është më i përshtatshëm. Në median ose adventician e enëve retinale të njeriut nuk janë gjetur fibra nervore. Megjithatë arteria oftalmike përmban mbaresa të fibrave nervore simpatike dhe kështu që është nën kontrollin e sistemit nervor autonom. Siç duket nuk ka ndonjë rregullim qendror të fluksit të gjakut në retinë. Arteriet dhe arteriolat retinale qëndrojnë në pjesën e brendshme të retinës dhe vetëm kapilarët janë gjetur në thellësinë e shtresës së brendshme nukleare (Figura 6). Drenimi venoz i retinës zakonisht ndjek furnizimin arterial. Venat retinale (shumica venula) janë të pranishme në shtresën e brendshme retinale, ku ato rastësisht ndërthuren me arteriet e tyre shoqëruese. Kur kryqëzohen të dy enët, zakonisht arteria shtrihet përpara venës (vitriad) dhe të dyja ndajnë një mbështjellë të përbashkët të adventitias. Në pjesën temporale ndodhin shumë më tepër kryqëzime arteriovenoze se në pjesën nazale sepse enët nazale ndjekin një rrugë shumë më

të drejtë. Kryqëzimet janë të rëndësishme sepse ato përfaqësojnë vendin më të zakonshëm të obstrukcioneve të degëve të venave retinale. Venat retinale drenojnë në venën qendrore retinale, e cila është gjithashtu kanali kryesor eferent për enët e nervit optik. Pranë diskut venat retinale kanë një diametër afërsisht 150 μm .⁽²²⁾ Në të gjithë retinën kapilarët janë të vendosur në formën e një rrjete rrethore.⁽²³⁾ Në varësi të trashësisë së retinës, rrjeta rrethore mund të përbëhet nga tre shtresa në polin posterior deri në një shtresë në periferi. Si të gjithë rrjetet e tjera kapilare në trupin e njeriut, edhe kapilarët retinalë marrin një pamje rrjete për të siguruar një shpërndarje të mirë në të gjithë qelizat retinale. Një zonë pa kapilarë është e pranishme rreth çdo nga arteriet dhe venat e mëdha, por është më e theksuar përreth arterieve, me një diametër deri 100 μm . Në fovea dhe periferinë më të largët kapilarët retinale mungojnë. Zona foveale pa vaskularizim ka një diametër 400 – 500 μm .

Në brendësi të shtresës së fibrave nervore gjendet një shtresë e dukshme kapilarësh, që quhen kapilarët rrezorë peripapilarë. Këta janë kapilarët më sipërfaqësorë të të gjithë retinës. Ata kanë shtrirje të gjatë e të drejtë dhe krijojnë anastomoza të rralla shtratet kapilare ndihmëse ose që shtrihen poshtë tyre. Shpërndarja e tyre përreth nervit optik dhe arkadave temporale superiore dhe inferiore reflekton shpërndarjen në thellësi të shtresës së fibrave nervore dhe flet për disa lidhje anatomike me disa sëmundje – njollat në formë pambuku dhe skotoma në formë harku të glaukomës, të cilat i korespondojnë kësaj shpërndarjeje.

Kapilarët retinalë kanë një diametër 5 - 6 μm dhe përbëhen nga dy shtresa – qelizat endoteliale dhe një shtresë rrethuese pericitesh. Raporti pericite/endotel është 1/1, i cili është relativisht i madh në krahasim me vendet e tjera të sistemit nervor qendror ose në trup në përgjithësi. Membrana bazale e kapilarëve midis periciteve dhe qelizave endoteliale është shumë më e hollë se membrana bazale që mbulon të dy llojet e qelizave, e cila ka shumë mundësi të lejojë komunikime të shtuara midis qelizave. Qelizat endoteliale të kapilarëve retinalë janë përbërësi kryesor i barrierës gjak-retinë. Pericitet retinale duken se përfshihen direkt në kontrollin lokal të fluksit retinal të gjakut dhe gjithashtu mund të ndikojë edhe në shumimin e qelizave endoteliale.

Figura 6. Organizimi kapilar i furnizimit me gjak të syrit.



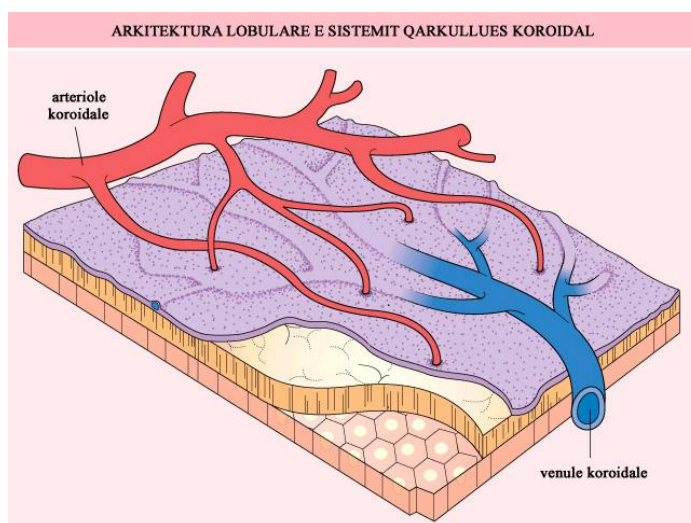
Në brendësi të shtresës së fibrave nervore gjendet një shtresë e dukshme kapilarësh, që quhen kapilarët rrezorë peripapilarë. Këta janë kapilarët më sipërfaqësorë të të gjithë retinës. Ata kanë shtrirje të gjatë e të drejtë dhe krijojnë anastomoza të rralla shtratet kapilare ndihmëse ose që shtrihen poshtë tyre. Shpërndarja e tyre përreth nervit optik dhe arkadave temporale superiore dhe inferiore reflekton shpërndarjen në thellësi të shtresës së fibrave nervore dhe flet për disa lidhje anatomike me disa sëmundje – njollat në formë pambuku dhe skotoma në formë harku të glaukomës, të cilat i korespondojnë kësaj shpërndarjeje.

Kapilarët retinalë kanë një diametër 5 - 6 μm dhe përbëhen nga dy shtresa – qelizat endoteliale dhe një shtresë rrethuese pericitesh. Raporti pericite/endotel është 1/1, i cili është relativisht i madh në krahasim me vendet e tjera të sistemit nervor qendror ose në trup në përgjithësi. Membrana bazale e kapilarëve midis periciteve dhe qelizave endoteliale është shumë më e hollë se membrana bazale që mbulon të dy llojet e qelizave, e cila ka shumë mundësi të lejojë komunikime të shtuara midis qelizave. Qelizat endoteliale të kapilarëve retinalë janë përbërësi kryesor i barrierës gjak-retinë. Pericitetet retinale duken se përfshihen direkt në kontrollin lokal të fluksit retinal të gjakut dhe gjithashtu mund të ndikojë edhe në shumimin e qelizave endoteliale.

Koroidea është pjesa më e vaskularizuar e syrit dhe nga pesha një nga indet më të vaskularizuar të trupit.(24) Sistemi i qarkullimit koroidal është përgjegjës për ushqyerjen e kompleksit fotoreceptor – epitel retinal i pigmentuar (RPE). Detyra kryesore e sistemit të qarkullimit koroidal është të furnizojë me ushqim retinën, por ka edhe funksione të tjera. Si një shkarkuese e nxehtësisë, ai largon sasisë e mëdha të nxehtësisë që formohen si rezultat i proceseve metabolike që fillojnë kur fotonet godasin fotopigmentet dhe melaninën e RPE – së dhe koroides.(25) Ai gjithashtu mund të shërbejë si jastik mekanik për strukturat e brendshme të syrit.

Furnizimi me gjak i koroides bëhet nga degët e arterieve ciliare posteriore dhe anteriore.(21) Struktura e përgjithshme e koroides është segmentare. Kjo shpërndarje segmentare e gjakut fillon në nivelin e degëve ciliare posteriore dhe pasqyrohet në sistemin shtjellor të drenimit. Si rezultat i shpërndarjes segmentare, arteriet e mëdha dhe të mesme koroidale sillen si arterie fundore. Në ndryshim nga retina, arteriet dhe venat koroidale nuk shkojnë paralelisht me njëra tjetrën. Çdo arteriolë koroidale terminale furnizon një segment poligonal të pavarur të koriokapilarëve, i cili konsiderohet si një lobul dhe në kthim drenohet nga një venulë.(21, 26) Prandaj, megjithëse koriokapilarët janë anatomikisht një shtresë e vetme dhe e ndërlidhur kapilarësh, nga ana funksionale anatomia e lobulit rezulton në një model segmentar të mbushjes (Figura 7). Kalimi nga arteriola në koriokapilar dhe më pas në venulë është i shpejtë.

Figura 7. Arkitektura lobulare e sistemit qarkullues koroidal.



Modeli i koriokapilarëve ndryshon nga poli posterior në ora serrata. Në polin posterior organizimi lobular është më i theksuar, me secilin njësi me diametër 300 μm . Në ekuator dhe periferi organizimi ndryshon në njësi më pak të strukturuar dhe më të mëdha me diametër mesatar prej 1500 μm . Koriokapilarët kanë diametër të madh prej 20-25 μm , i cili lejon kalimin në çdo kohë të disa ruazave të kuqe të gjakut.

Në ndryshim nga kapilarët retinalë, koriokapilarët kanë dritare me diametër 700-800 nm, të cilat lejojnë një transport më të shpejtë të molekulave (rrjedhjen). Dritaret në pjesën dërrmuese të rasteve janë të vendosura në drejtim të RPE-së, por në kushte patologjike ato mund të migrojnë në drejtim të anës sklerale.

Barriera Gjak -Retinë

Barriera gjak-retinë formohet nga vaskularizimi retinal dhe RPE-ja.(27) Funkzioni i barrierës është në varësi të “tight junction” (lidhjeve të forta), të cilat kufizojnë lëvizjet ndërçelimore të të gjithë molekulave të tretshme në ujë dhe në këtë mënyrë parandalon hyrjen e këtyre molekulave në retinë. Mikroskopia elektronike ka treguar një numër të shtuar të “zonula occludentes”, të cilat rrethojnë qelizat endoteliale të kapilarëve retinalë dhe pjesën lateralisht

majës së qelizave të RPE. Për një farë kohe u mendua se edhe qelizat gliale, që rrethojnë kapilarët retinalë, luajnë rol në barrierën gjak-retinë. Megjithëse endoteli i kapilarëve retinalë është në vëndin e barrierës, qelizat gliale mund të luajnë rol si ndërmjetës metabolikë midis kapilarëve dhe neuroneve retinalë. Kështu që makromolekulat dhe janet nuk shpërhapen në mënyrë pasive nga qarkullimi në retinë, por janë të lidhur me sisteme transporti aktivë në retinë. Koriokapilarët, me dritaret e tyre të shumta, vezikujt pinocitikë dhe mungesën e “tight junction”, janë mjaft të depërtueshëm nga makromolekulat dhe nuk duken të kenë ndonjë rol të dukshëm në barrierën gjak-retinë. Membrana e Bruch, e lokalizuar midis koriokapilarëve dhe RPE-së, vepron si një barrierë vetëm në shpërhapjen e molekulave të mëdha. Domethënia funksionale e të qënurit barrierë e jashtme gjak-retinë në nivelin e RPE-së dhe jo në atë të koriokapilarëve, është subjekt i spekulimeve akoma të pazgjidhura.(28)

Modeli ekzistues i lejon RPE-së, i cili është një faktor metabolik, të ketë akses të gjerë në ushqyesit e domosdoshëm siç është vitamina A dhe të jetë më e aftë të largojë produktet e mbetura. Duhet shtuar se përshkueshmëria e lartë ndaj proteinave e koriokapilarëve rezulton në një presion onkotik më të lartë në koroide se në retinë. Diferenca në presionin onkotik lehtëson përthithjen e lëngjeve nga hapësirat retinale ekstraqelizore në koroide. Ky mund të jetë një mekanizëm i cili ndihmon për të mbajtur retinën të ngjitur me RPE. Është interesante të theksojme se nuk ekzistojnë kanale limfatike intraokulare. Megjithëse retina është e mbrojtur nga barrierë gjak-retinë, mund të ndodhë edhe ndonjë rrjedhje. Ka shumë mundësi kjo rrjedhje proteinash transportohet nëpërmjet RPE-së në koroide ose largohet nëpërmjet kanalit të Schlemm. Proteinat koroidale dalin jashtë syrit nëpërmjet kanaleve nxjerrëse (hapjet në sklerë për enët dhe nervat) ose nëpërmjet sklerës, ndoshta të ndihmuar nga presioni relativisht i lartë indor i syrit (presioni intraokular).

Fiziologjia e procesit të të parit.

Fototransduksioni dhe procesi i të parit

Funksioni i retinës është si në kapjen e dritës së jashtme ashtu edhe në përpunimin e stimujve që rezultojnë nga kjo dritë. Të dyja këto detyra janë shumë komplekse dhe të pa zbuluara plotësisht. Pavarësisht nga përmasat relativisht të vogla dhe struktura e saj kompakte, morfologjia e retinës neurale është ekstremisht e ndërlikuar, si një reflektim i kompleksitetit të funksioneve të saj bazë.

Kapja e një fotoni drite dhe transformimi i tij në një sinjal elektrik quhet fototransduksion dhe përbushet brenda segmentet e jashtme të fotoreceptorëve – shkopinjeve dhe koneve. Molekulat e fotopigmentit, të cilat janë baza biokimike për transduksionin qëndrojnë në membranat e disqeve të segmenteve të jashtme të fotoreceptorëve. Rodopsina është fotopigmenti kryesor tek shkopinjtë dhe përthith më mirë fotonet me gjatësi vale 500 nm (blu – e gjelbër). Pigmentet e konit përshkruhen në grup si iodopsinë. Ato janë tre lloje, me kulmet e përthithjes në pjesët blu, e gjelbër dhe e verdhë të spektrit të dritës. Normalisht çdo kon përmban njërin nga tre llojet e molekulave të pigmenteve. Kombinimet stimuluese të ndyshme të këtyre tre lloje pigmentesh janë përgjegjëse për perceptimin viziv të ngjyrave.

Të gjithë qelizat e receptorëve përgjigjen ndaj kapjes së dritës me një hiperpolarizim. Qelizat bipolare dhe horizontale përfaqësojnë vëndin e përpunimit të informacionit për urdhërin e dytë dhe komunikojnë me fotoreceptorët nëpërmjet shkëmbimit të neurotransmetuesve kimikë. Në një gjendje të adaptimit në errësirë fotoreceptorët janë të depolarizuar dhe çlirojnë

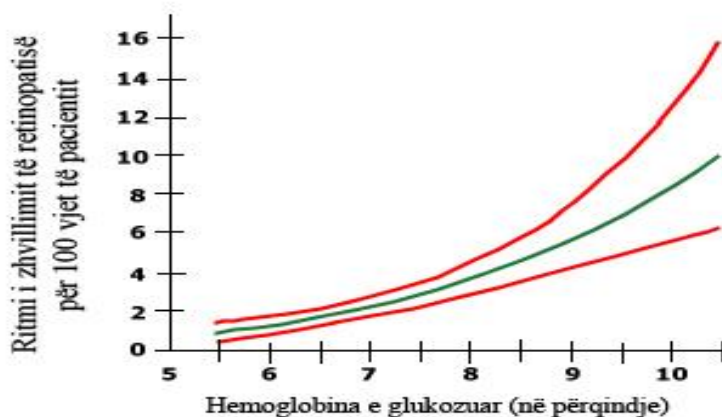
neurotransmetues. Hiperpolarizimi i ardhur nga kapja e energjisë së dritës rezulton në një reduktim në çlirimin e neurotransmetuesve. Si në pjesë të tjera të sistemit nervor qëndror, glutamati përfaqëson neurotransmetuesin nxitës kryesor, por mendohet se ekzistojnë shumë të tjerë.

Përpunimi me ritme të larta në retinën nervore përmbushet nëpërmjet qelizave ganglionare, dendritet e të cilave i bashkojnë me qelizat bipolare në brendësi të shtresës pleksiforme të brendshme. Më tej sinjali tejçohet nga qelizat amakrine. Neuromodulimi ka shumë mundësi të përmbushet nëpërmjet influencave jashtëqelizore të qelizave të Müller.

Patogjeneza dhe faktorët e riskut të retinopatisë diabetike dhe edemës makulare diabetike.

Shkaku primar i retinopatisë diabetike mendohet të jetë hiperglicemia kronike.(29, 30) Të dhënat që e mbështesin këtë hipotezë kanë ardhur nga Studimi i Kontrollit dhe Komplikacioneve të Diabetit (DCCT), i cili zbuloi se terapia intensive me insulinë, që arrinte një mesatare të hemoglobinës së glukozuar (HbA1c) prej 7.9%, reduktonte incidencën e rasteve të reja të retinopatisë me 76%, krahasuar me terapinë konvencionale. Reduktimi ishte i lidhur direkt me shkallën e kontrollit të glicemisë së vlerësuar nga vlerat e hemoglobinës A1c (HbA1c mesatare me terapi konvencionale ishte afërsisht 9.9%); retinopatia progresive nuk ishte e zakonshme në pacientë me vlera të HbA1c më të ulëta se 7% (Grafiku 1). Studimi Perspektiv i Diabetit në Mbretërinë e Bashkuar nxori rezultate të ngjashme në pacientë me diabet melitus të tipit 2; çdo reduktim prej 1% në HbA1c lidhej me një reduktim prej 37% në zhvillimin e retinopatisë.(30)

Grafiku 1. Lidhja midis retinopatisë diabetike dhe kontrollit të glicemisë.



Ndërkohë që hiperglicemia është një kusht paraprak themelor për retinopatinë diabetike, një pjesë e madhe e kërkimeve të tanishme është fokusuar në mekanizmat hemodinamike, biokimike dhe hormonale të përfshira në patogjenezën e procesit të kësaj sëmundjeje, në përpjekje për të zhvilluar shënjestra të reja terapeutike. Tre nga mekanizmat kryesore janë: *autorregullim i paafte i rrjedhës retinale të gjakut; akumulimi i sorbitolit në qelizat retinale; dhe grumbullimi i produkteve përfundimtare të glikozilimit të avancuar në lëngun jashtëqelizor.*

Të dhënat që mbështesin këto mekanizma i referohen në rradhë të parë induktimit të dëmtimit

retinal. Të tjera sëmundje retinale, duke përfshirë ndryshimet vaskulare proliferative dhe neovaskularizimin kur vendoset ishemia retinale, mund të ndërmjetësohen nga mekanizma të tjera siç është veprimi i faktorit të rritjes i ngjashëm me insulinën -1 (IGF – 1) (31) dhe faktorit vaskular të rritjes endoteliale (VEGF).

Autorregullimi i rrjedhjes retinale të gjakut – Rrjedhja retinale është konstante derisa tensioni arterial mesatar rritet rreth 40% mbi linjën bazale. Gjithsesi, mekanizmi autorregullator është i paaftë në prezencën e hiperglicemisë.(31) Rritja e rrjedhjes retinale të gjakut shkakton stres në vazat retinale të gjakut, të cilat mund të përbëjnë një stimul për prodhimin e substancave vasoaktive, rrjedhje gjaku jashtë enëve dhe grumbullim të shtuar lëngu në shtresat e jashtme të retinës, që rezulton në edemë makulare.

Sorbitoli (rruga e polyoleve)– Glukoza që hyn në qelizë metabolizohet pjesërisht në sorbitol përmes enzimes aldozë reduktazë; më pas sorbitoli metabolizohet në fruktozë, një proces relativisht i ngadaltë. Akumulimi i sorbitolit në qelizat e kristalinit është më i theksuar në hipergliceminë kronike. Kjo gjë çon në rritjen e osmolalitetit intraqelizor (që shkakton lëvizjen e ujit për në qeliza dhe fryrjen e tyre) dhe uljen e mioinozitolit intraqelizor. Që të dyja këto mund të ndërhyjnë në metabolizmin qelizor (Figura 8).

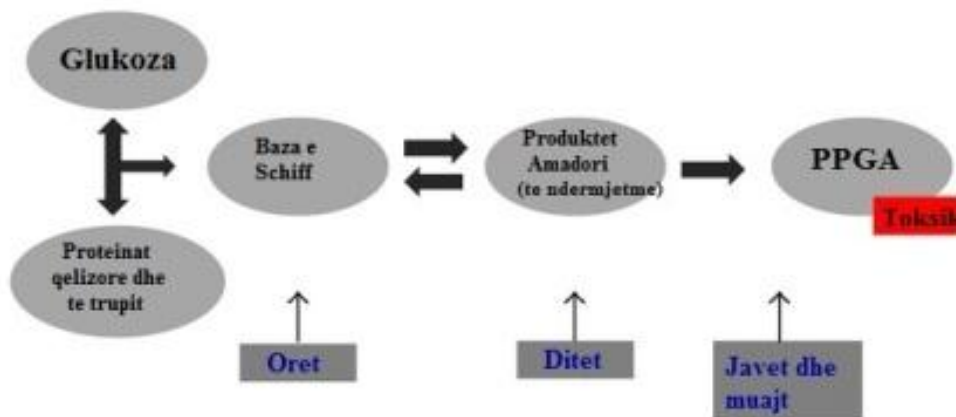
Roli i depozitimit të sorbitolit në patogjenezën e retinopatisë diabetike nuk është i qartë. Observimi se një polimorfizëm pranë vendit të transkriptimit të gjenit të aldozë reduktazës është e lidhur me vendosjen e hershme të retinopatisë në disa pacientë me diabet tip 2 përputhet me një rol të mundshëm patogjenetik për këtë rrugë.(32) Akumulimi i sorbitolit mund të jetë gjithashtu i rëndësishëm në formimin e kataraktit të induktuar nga hiperglicemia, pasi fryrja e qelizave të fibrave të lentes mund të çojë në rapturën e tyre.

Produktet përfundimtare të glikozilimit të avancuar – Në hipergliceminë kronike, një pjesë e tepicës së glukozës kombinohet me aminoacide të lira ose proteina serike apo indore. Ky proces jo-enzimatik formon fillimisht produktet e glikozilimit të hershëm dhe më pas produktet përfundimtare të glikozilimit të avancuar ireversibël (AGEs). Përqëndrimi serik i AGEs është i lartë në pacientët diabetikë, një ndryshim që mund të çojë në akumulim indor të AGEs, të cilat mund të lidhen me kolagjenin, duke filluar në këtë mënyrë komplikime mikrovaskulare. Akumulimi i AGEs është implikuar gjithashtu në formimin e kataraktit (Figura 9).

Figura 8. Rruga e polyoleve (Sorbitoli).



Figura 9. Produktet përfundimtare të glikozilimit të avancuar (PPGA ose AGE).



Faktorë të tjerë që gjithashtu mendohet të luajnë rol në zhvillimin apo keqësimin e retinopatisë diabetike po i përshkruajmë me poshtë:

Mikrotrombozat retinale – Për një kohë të gjatë është dyshuar zhvillimi i mikrotrombozave retinale tek pacientët diabetikë, (mbi bazën e modeleve të diabetit të kafshët) dhe një studim postmortem tregoi prezencën e mikrotrombozave. (29) Në këtë studim, rrjeti vaskular retinal i 9 pacientëve diabetikë (me një kohëzgjatje mesatare diabeti prej 6 vitesh) kishte trombe trombocito-fibrine më të shumtë dhe më të mëdhenj në krahasim me 8 subjekte jo diabetike të të njëjtës moshë. Mikrotromboza çon në mos-perfuzionin kapilar, rrjedhje gjaku jashtë kapilarit dhe ishemi të zonës target të retinës, të pasuar nga çlirimi i faktorëve të rritjes si IGF-1, PDGF, FGF dhe VEGF.

Faktorët e rritjes – Faktorët e rritjes stimulojnë rritjen e vazave të reja të gjakut dhe mund të rrisin përshkueshmërinë vaskulare. Studime në modele eksperimentale kanë treguar se neovaskularizimi ndërmyetësohet pjesërisht nga ndërveprimi midis IGF-1 dhe VEGF. Në modelin e retinopatisë në një kafshë, për shembull, një antagonist i receptorit të IGF-1 reduktoi

shkallën e vaskularizimit retinal. (34) Roli i mundshëm i IGF-1 mbështetet nga observimet klinike që retinopatia shpesh përkeqësohet në vitet e para të fillimit të terapisë intensive me insulinë,(35) të cilat mund të rrisin përqendrimin serik të IGF-1 dhe mund të reversojë nga dëmtimi i hipofizës apo hipofizectomisë, e cila ul përqendrimin serik të IGF-1.

Në retinat e pacientëve diabetikë, intensiteti i imunongjyrosjes për VEGF është proporcional me shkallën e retinopatisë dhe përqendrimet e VEGF në lëngun vitreal rriten.(36)

Faktorët gjenetikë – Influenat gjenetike ndikojnë në shkallën e retinopatisë. Në 372 pacientë në DCCT (të cilët kishin 467 kushurinjtë të parë me diabet), retinopatia e rëndë ishte 3 herë më e shpeshtë midis kushërinjve të pacientëve me retinopati sesa atyre pa retinopati.(37)

Nuk kuptohet shumë mirë sesi faktorët gjenetikë ndikojnë në zhvillimin e retinopatisë. Një mundësi është polimorfizmi në glikoproteinën proteinike Ia/IIa (alfa-2, beta-1, integrinë) në membranën e trombociteve për kolagjenin. Në një studim rast-kontroll, pacientët me diabet tip 2, të cilët ishin homozigotë për polimorfizmin Bgl II kishin rritje sinjifikante të rrezikut për retinopati (probabiliteti 3.4) në krahasim me ato të cilëve u mungonte ky polimorfizëm.(38) Trombocitet me këtë polimorfizëm mund të ndërveprojnë me kolagjenin më lehtë sesa ato të cilëve u mungon, gjë që çon në dëmtim vaskular retinal më të shpejtë.

Faktorët etnikë – Sensibiliteti gjenetik ndaj retinopatisë u sugjerua gjithashtu nga një studim prej 105 pacientësh me diabet tip 2 të cilët u ndoqën për 4 vjet. Retinopatia ndodhi më shpesh tek njerëzit me ngjyrë sesa ne të bardhët (50% ndaj 19%); ndryshimi nuk mund të shpjegohet nga faktorë të tjerë si vlerat e A1C, tensioni sistolik i gjakut apo seksi.

Përkundrazi, një studim transversal në 778 pacientë diabetikë me moshë 45 – 85 vjeç gjeti gjithashtu prevalencë më të lartë të retinopatisë, si dhe edemë makulare tek të zinjët (36.5% dhe 11.1%) dhe hispanikët (37.4% dhe 10.7%) të krahasuar me të bardhët (24.8 dhe 2.7%). Gjithësesi, raca nuk ishte një parashikues i pavarur i retinopatisë në këtë studim; kohëzgjatja më e madhe e diabetit, glukozemia esëll më e lartë, raport më i madh bel-legen dhe përdorimi i insulinës ose medikamenteve hipoglicemike orale ishin parashikues të pavarur të sëmundjes së syrit tek diabetikët.

Medikamentet – Ka pasur raportime mbi ndodhjen e edemes në pacientë që marrin rosiglitazone edhe pse incidenca e saj është e panjohur. Pacientët, të cilët janë të rrezikuar për retension hidrik ose që kanë insufiçencë kardiake apo renale, duket se janë në rrezik më të madh. Në pacientët të cilët zhvillojnë edemë makulare duhet ndërprerë marrja e thiazolidinediones.

Patogjeneza e edemës makulare diabetike.

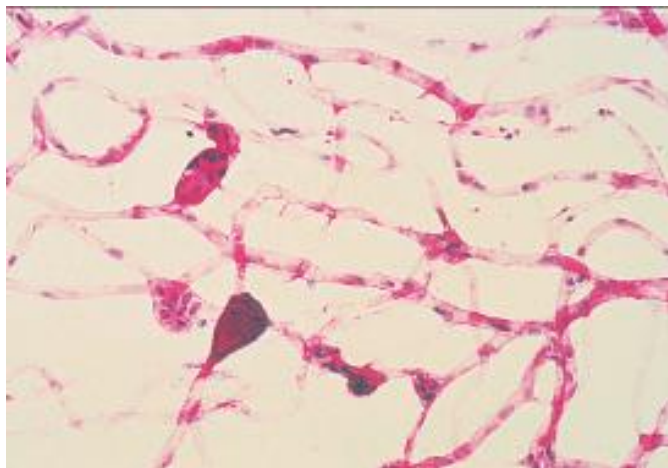
Edema makulare diabetike është një sëmundje komplekse dhe me origjinë multifaktoriale. Rruga e zakonshme që të çon në EMD është prishja e barrierës gjak-retinë. Mekanizmi i prishjes së kësaj barriere është multifaktorial dhe vjen si rezultat i ndryshimeve në lidhjet e forta (“tight-junctions”), pakësimi i periciteve, pakësimi i qelizave endoteliale, leukostaza e enëve retinale, mbi-rregullimi i transportit vezikular dhe përshkueshmëria e rritur e membranave sipërfaqësore të vazave retinale dhe të epitelit retinal të pigmentuar. Prishja e barrierës gjak-retinë çon në hyrje jo normale të lëngut në retinën neurosensoriale, e cila mund të kalojë aftësinë e largimit të lëngut dhe të shkaktojë grumbullim mbetës të këtij lëngu në shtresat retinale të makulës. Patogjeneza përfshin ekzistencën hiperglicemisë kronike bashkë me grumbullimin e radikaleve të lira, proteinave AGE dhe formimi i protein kinazës C, duke sjellë më pas aktivizimin e faktorëve

endotelialë të rritjes vaskulare (sidomos VEGF-A) si dhe një rritje në përshkueshmërinë vaskulare. Gjithashtu, shfaqja e zonave me ishemi dhe të faktorëve të inflamacionit, siç është interleukina 6, shtojnë sintezën e VEGF-A. Të gjithë këta faktorë mund të jenë të ndërlidhur. Për shëmbull, hipoksia dhe hiperglicemia mbi-rregullojnë prodhimin e VEGF-A në retinopatinë diabetike, i cili nga ana e tij, rrit përshkueshmërinë e vazave duke aktivizuar protein kinazën C. Megjithatë, hiperglicemia mund të rrisë në mënyrë të drejtpërdrejtë protein kinazën C dhe angiotenzinën II, të cilat shkaktojnë ngushtim të vazave dhe theksojnë hipoksinë nëpërmjet efektit të tyre mbi endotelinat.(39)

Histopatologjia dhe zhvillimi i retinopatisë diabetike.

Histopatologjia - Anomalitë më të hershme histologjike tek retinopatia diabetike janë trashja e membranës bazale të kapilarëve dhe ulja e numrit të periciteve. Mikroaneurizmat fillojnë si zgjerim i murit të kapilarëve në zonat ku pericitet mungojnë; mikroaneurizmat fillimisht janë me mure të holla. Më vonë, qelizat endoteliale shumohen dhe krijojnë shtresa të materialit të membranës bazale rreth vetes. Fibrina mund të grumbullohet brenda aneurizmës dhe lumeni i mikroaneurizmës mund të bllokohet. (Figura 10).

Figura 10. Shihen mikroaneurizma, ulja e numrit të periciteve dhe kapilarët acelulare.



Në rastet e hershme, mikroaneurizmat janë të pranishme në pjesën më të madhe në anën venoze të kapilarëve, por më vonë ato shihen edhe në anën arteriale. Pavarësisht nga shtresat e shumta të membranës bazale, ato mund të përshkohen nga uji dhe molekulat e mëdha duke lejuar akumulimin e ujit dhe lipidit në retinë. Meqenëse solucionet fluoreshente kalon lehtë përmes tyre, me angiografi fluoreshente shihen shumë më tepër mikroaneurizma se sa duken me anë të oftalmoskopisë.

Zhvillimi i retinopatisë – Retina është një nga organet më aktive të trupit nga ana metabolike dhe është veçanërisht e dyshuar mbi shkaktimin e imbalancës ose ishemisë. Pericitetet retinale dhe qelizat endoteliale humbasin në një stad shumë të hershëm të diabetit. Një ndryshim tjetër i hershëm në retinopatinë diabetike është një zbulim i ngjashëm me atë të vënë re në glomerula,

trashja e membranës bazale të retinës.

Vdekja e periciteve retinale dhe qelizave mikrovaskulare dhe dëmtimi i funksionit të membranës bazale (Figura 10) shoqërohen me formimin e mikroaneurizmave kapilare retinale, përshkueshmëri shumë e shtuar vaskulare dhe rritjen e aktivitetit të substancave vazoproliferative siç është VEGF dhe IGF-1.

Mikroaneurizmat (fryrje hiperqelizore e kapilarëve retinale me mure të holluara që janë pjesërisht pasojë e humbjeve të periciteve) dhe rrjedhja e lipoideve dhe materialit proteinik (eksudat “i fortë”) janë shenjat e para klinike të retinopatisë diabetike. Rrjedhja e kapilarëve shpesh përhapet në modele rrethore dhe shoqërohet me trashje apo edemë retinale. Humbja e mprehtësisë së shikimit mund të pasojë nqs kjo ndodh pranë makulës (edema makulare) dhe trajtimi nuk fillohet.

Edema makulare, e karakterizuar nga trashja e retinës nga vazat e gjakut që rrjedhin, shfaqet tipikisht me shfaqjen graduale të mjegullimit të pamjës nga afër dhe nga larg në pacientë të cilët kanë shfaqje të tjera të sëmundjes vaskulare të syrit, si mikroaneurizma peri-makulare. Edema makulare mund të zhvillohet në të gjitha stadet e retinopatisë dhe është e vështirë për t’u kapur në ekzaminimin rutinë; pra, pacientët diabetikë me këto ankesa duhet t’i referohen një oftalmologu. Ekzaminimi me biomikroskop me fisure mund të zbulojë trashje dhe angiografia fluoeshente zbulon rrjedhje lokale të lidhura me edemën.

Stadi fillestar i vdekjes qelizore dhe përshkueshmëria e rritur e kapilarëve mund të ndiqet nga cikle ripërtëritje dhe vdekje qelizore të mëtejshme, duke çuar në obliterim mikrovaskular progresiv, dëmtim ishemic dhe si përfundim, angiogjenezë të crregulluar. Kjo lidhet me ndryshimet patogjenetike dhe klinike pasuese:

- Proliferimi qelizor intraluminal, si dhe ndryshimet në funksionin e trombociteve, agregim eritocitar dhe përqendrimet të larta serike të fibrinogjenit, rezultojnë në okluzione dhe ruptura vaskulare. Kjo mund të shkaktojë hemorragji të vogla në formë flake dhe njolle proksimalisht ndaj okluzionit dhe infarkte intraretinale (“flokulime” ose “eksudate të buta”) distalisht ndaj okluzionit.
- Proliferimi i qelizave endoteliale të venave retinale rezulton në ndryshime të dukshme në kalibrin e venave, me formimin e laqeve të përdredhura.
- Ishemia më e rëndë rezulton në vazoproliferim, me formimin e enëve të reja (neovaskularizimi ose retinopati diabetike proliferative). Këto vaza të reja mund të rrjedhin nga arteriet ose venat dhe mund të shpërndahen në shtresat retinale ose të shtyjnë përpara në drejtim të trupit vitreal duke u bashkangjitur me polin posterior të trupit vitreal. Ato janë të brishta dhe shpesh formojnë një strukturë të ngjashme me një kordon me një lak fin apo ind fibrotik që i lidh ato.

Ka dy rreziqe kryesore nga formimi i vazave të reja. Kur ato shfaqen në fillim, ato janë të brishta dhe rrjedhimisht të rrezikuara për tu rruptuar, duke rezultuar në gjakrrjedhje që mund të jenë edhe në sasi të madhe. Me maturimin e vazave, komponenti fibrotik bëhet gjithmonë e më i dukshëm, duke çuar në kontraktim. Kjo mund të shkaktojë shtrembërim të retinës dhe shkollitje të saj, veçanërisht nqs enët që rriten në drejtim përpara i janë bashkëngjitur polit posterior të trupit vitreal dhe e tërheqin retinën anteriorisht kur ato kontraktohen.

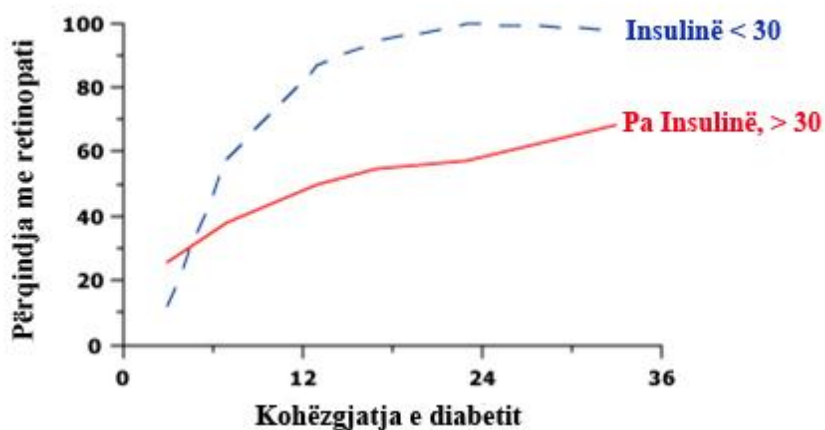
Shumimi i enëve të reja mund të ndodhi gjithashtu mbi sipërfaqen e irisit dhe në dhomën e përparme. Ndryshimi i mëvonshëm mund të bllokojë rrugën e rrjedhjes së humorit/lëngut ujour, duke çuar në glaukomë akute (neovaskulare).

Historia natyrale e edemës makulare dhe retinopatisë diabetike.

Të dhëna mbi historinë natyrale të retinopatisë dhe edemës makulare diabetike gjejmë në Studimin Epidemiologjik Winsconsin mbi Retinopatinë Diabetike, i cili është një nga studimet gjithëpërfshirëse që dokumenton historinë natyrale të sëmundjes retinale në pacientët diabetikë. 99% e mjekëve në një zonë të Wisconsin jugor morën pjesë në një seri studimesh që përfshinë mbi 10.000 pacientë diabetikë duke filluar në fillimet e viteve '80.(40) Të dhënat pasuese, që përfaqësojnë incidencën dhe prevalencën e retinopatisë përpara menaxhimit të ngushtë të glicemisë, ishin:

- Prevalenca e retinopatisë u rrit progresivisht në pacientët me diabet tip 1 dhe 2 me rritjen e kohëzgjatjes së sëmundjes.
- Retinopatia filloi të ndodhë në pacientët me diabet tip 1 tre deri në pesë vjet pas diagnozës dhe pothuajse të gjithë pacientët u ndikuan 15 deri 20 vjet (Grafiku 2).

Grafiku 2. Incidenca e retinopatisë diabetike rritet me kalimin e kohës.



- Prevalenca e retinopatisë u rrit progresivisht në pacientët me diabet tip 1 dhe tip 2 me rritjen e kohëzgjatjes së sëmundjes.
- Incidenca e retinopatisë në pacientët me diabet tip 2 ishte 50% - 80% në 20 vite (Grafiku 2). Disa kishin retinopati në kohën e diagnozës; ekstrapolimi prapa në kohë sugjeroi se retinopatia e tyre filloi 4 – 7 vjet përpara diagnozës klinike të diabetit. Ky observim është një reflektim i fillimit tipik të fshehtë të hiperglicemisë në diabetin tip 2 shumë vite përpara vendosjes së diagnozës.

Këto studime më të vjetra përfshinin pacientë të trajtuar kryesisht me terapi konvencionale. DCCT zbuloi se kontrolli glicemik është një përcaktues madhor i shkallës së zhvillimit dhe progresit të retinopatisë diabetike në pacientët me diabet tip 1. Studimi në Mbretërinë e Bashkuar tregoi se kontrolli i glicemisë është i rëndësishëm për parandalimin e retinopatisë gjithashtu në pacientët me diabet tip 2.(41)

Prevalenca e retinopatisë është ulur në mënyrë sinjifikante me përhapjen e gjerë të terapisë

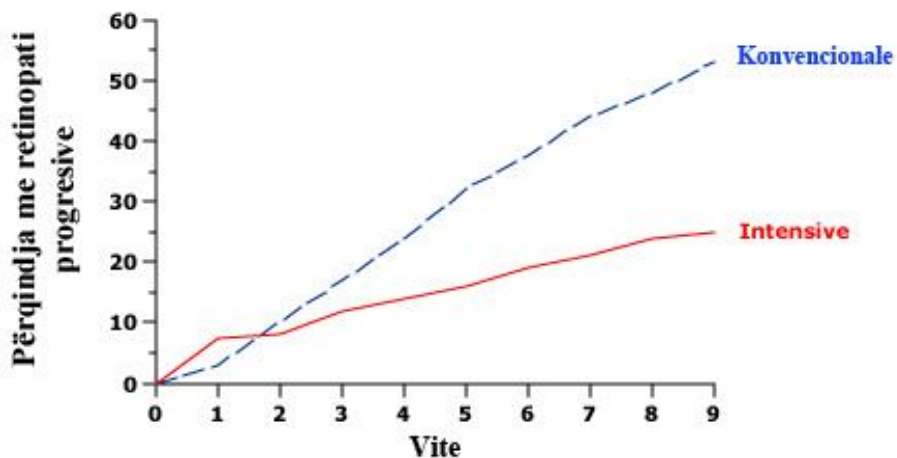
intensive me insulinë për menaxhimin e diabetit tip 1. Vlerat e prevalencës për retinopatinë në diabetin tip 1 me kohëzgjatje 8 – 10 vjet variojnë midis 32% dhe 59% në raporte nga Finlanda, Suedia dhe një studim kohort pasues nga Wisconsin. Graviteti i retinopatisë është ulur gjithashtu me vetëm 10% të pacientëve të gjetur me retinopati joproliferative të moderuar ose të rëndë dhe vetëm 1 nga 474 pacientë që kërkojnë terapi për retinopatinë proliferative në një ndjekje 14 vjeçare, krahasuar me një prevalencë 35% të retinopatisë jo-proliferative dhe prevalencë 25% të retinopatisë proliferative në 14 vjet në studimin e mëparshëm të Wisconsin.

Krahas shkallës së kontrollit të glicemisë, incidenca e humbjes së rëndë të shikimit influencohet nga forma të tjera terapie duke përfshirë fotokoagulimin dhe kontrollin e hipertensionit.(42)

Përkeqësimi i përkohshëm me terapi intensive me insulinë – Një tjetër observim nga DCCT dhe prova të tjera është se terapia intensive me insulinë shpesh shoqërohet me përkeqësimin e retinopatisë përgjatë vitit të parë. Keqësimi shoqërohet me një numër të rritur të eksudateve të buta (për shkak të infarkteve retinale në shtresat sipërfaqësore). Kjo ndoshta përfaqëson mbylljen e vazave të vogla retinale të gjakut që ishin ngushtuar por nuk ishin bllokuar. Korrigjimi i hiperglicemisë ul volumin plazmatik i cili mund të vërë në rrezik vazat margjinale. Siç u shënuar më lart, nivelet e rritura të IGF-1 mund të kontribuojë gjithashtu në acarimin e retinopatisë.

Përkeqësimi gjatë shtatzënisë – Efekti i shtatzënisë në historinë natyrore të retinopatisë diabetike është trajtuar në disa studime; avancimi është vëzhguar në 16 % - 18% të pacientëve dhe shkalla e avancimit mund të përshpejtohet.(43, 44, 45) Studimi mbi Diabetin në Shtatzëninë e Hershme zbuloi se mundësia e progresit lidhet pjesërisht me gravitetin e përfshirjes retinale përpara shtatzënisë.(43) Shkaku i këtij efekti të shtatzënisë nuk kuptohet, por kontrolli i glicemisë mund të luajë një rol kontribues. Kontrolli i glicemisë është tipikisht më i mirë gjatë shtatzënisë sepse ndërmerret një terapi më intensive me qëllim minimizimin e komplikimeve fetale dhe maternale. Gjithësesi, siç u tha edhe më lart, përmirësimi i shpejtë në kontrollin glicemik në pacientët diabetikë të cilët kanë tashmë retinopati mund të çojë në përkeqësim të përkohshëm të retinopatisë, veçanërisht një rritje në formimin e eksudateve të buta (Grafiku 3). Ndryshimet hormonale, faktorët e rritjes dhe hemodinamika sistemike (si rënia e tensionit sistematik të gjakut) përgjatë shtatzënisë luan gjithashtu një rol kontribues.

Grafiku 3. Kontrolli strikt i glicemisë ngadalëson progresin e retinopatisë.



Rëndësia e kontrollit glicemik u konfirmuan në studimin DIEP.(45) Rreziku për progresin e retinopatisë gjatë shtatzënisë u rrit në ato me vlerat më të larta fillestare të A1C dhe në ato me reduktimin maksimal të vlerave të A1C. Shkalla e përkeqësimit të retinopatisë ishte më e lartë në mënyrë sinjifikante sesa ajo përgjatë dy viteve nën terapi intensive në DCCT, duke sugjeruar që faktorë të ndryshëm nga kontrolli i përmirësuar i glicemisë kontribuojnë në përshejtimin e retinopatisë në gratë shtatzëna.

Të tjera – Faktorë të tjerë, që duken të jenë të lidhur me retinopatinë diabetike proliferative me rrezik të lartë, përfshijnë hipertriglicerideminë dhe aneminë, siç raportohet nga Studimi i Trajtimit të Hershëm të Retinopatisë Diabetike.(46) Megjithatë, nuk dihet nëse trajtimi i secilit çrregullim ndalon avancimin e retinopatisë.

1.2. Manifestimet okulare të diabetit.

Stadi më i hershëm i retinopatisë diabetike është ai jo-proliferativ (NPDR). Tek disa pacientë, kemi progres në retinopati proliferative (PDR).

Klasifikimi i retinopatisë diabetike.

Sipas **ETDRS** (47) retinopatia diabetike është klasifikuar në:

A- Pa retinopati diabetike.

B- Retinopatia Diabetike Jo-proliferative:

1. **E lehtë** (hemorragjitë retinale dhe mikroaneurizmat janë të pranishme, por asnjë nga kuadratet nuk ka hemorragji/mikroaneurizma të shkallës së rëndë)
2. **E moderuar** (hemorragji/mikroaneurizma të shkallës së rëndë në 1-3 kuadrate ose/dhe IRMA (anomalitë mikrovaskulare intraretinale) të shkallës së lehtë ose rruazime venoze në një kuadrat (por jo të dyja njëkohësisht)
3. **E rëndë** (Cdo njerën nga gjetjet e mëposhtme - rregulli 4-2-1):
 - hemorragji/mikroaneurizma të shkallës së rëndë (mbi 20) në katër kuadrate ose
 - rruazime venoze në dy kuadrate ose
 - IRMA të shkallës së moderuar në një kuadrat.

C- Retinopatia Diabetike Proliferative:

1- Retinopatia Diabetike Proliferative e Hershme:

- Vaza të reja në retinë
- Të tjera përveç përcaktimeve të pikës 2.

2- Retinopatia Diabetike Proliferative me Risk të Lartë:

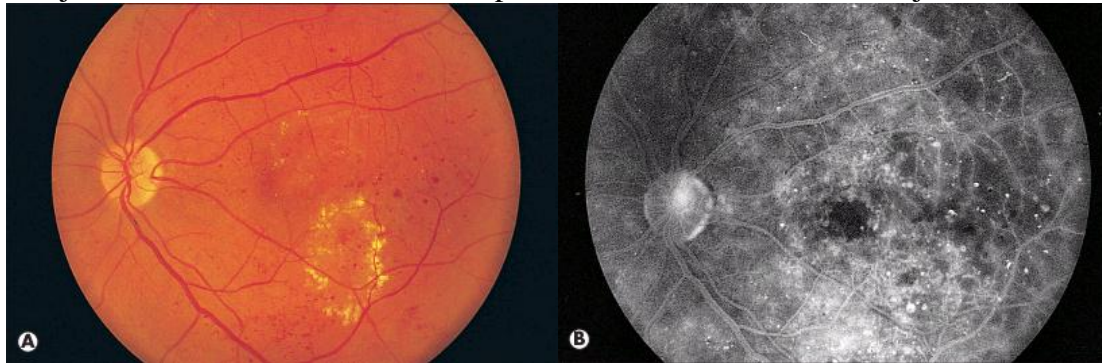
- Vaza të reja në disk (NVD) $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ ose më shumë se madhësia e diskut ose
- Çdo neovazë dhe hemorragji vitreale ose preretinale.

Retinopatia Diabetike Jo-Proliferative e Lehtë dhe e Moderuar.

Mikroaneurizmat janë të para si pika të vogla të kuqe në shtresat e mesme të retinës. Kur muri i një kapilari ose aneurizma dobësohet ai mund të çahet duke shkaktuar hemorragji intraretinale. Në rast se hemorragjia është e thellë (d.m.th. në shtresën e brëndshme nukleare apo shtresën e

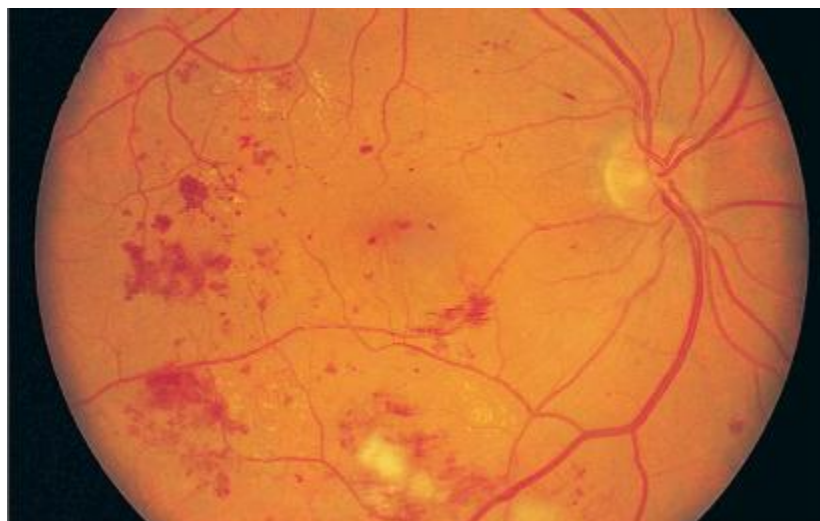
jashtme pleksiforme), ajo zakonisht është e rrumbullakët ose ovale (“pika ose njollë”) (Figura 11, A). Është shumë e vështirë ta dallosh me anë të oftalmoskopisë një hemorragji me pika të vogla nga një mikroaneurizëm.

Figura 11. Retinopati diabetike jo-proliferative me mikroaneurizma. **A**, hemorragji me pika të vogla, mikroaneurizma, eksudate (lipidike) të forta, retinopati circinatus, një anomali intraretinale mikrovaskulare dhe edemë makulare. **B**, Angiografi me fluoreseinë e syrit të shfaqur tek A. Mikroaneurizmat shihen si pika të shumta hiperfluoreshente, por hemorragjitë me pika nuk janë fluoreshente. Zona foveale e pavaskualizuar zmadhohet në trajta minimale.



Angiografia me fluoreseinë ndihmon për të dalluar mikroaneurizmat e dukshme sepse ato e rrjedhin ngjyruesin. (Figura 11, B). Megjithatë, angiografia nuk mund të dallojë një hemorragji nga një mikroaneurizëm të mbushur me gjak të koagulluar. Në rast se hemorragjia është sipërfaqësore, tek shtresa e fibrave nervore, ajo merr formën e flakës ose të ciftës që nuk dallohet nga një hemorragji e parë në retinopatinë hipertensive (Figura 12 dhe 13). Diabetikët që kanë presion normal të gjakut mund të kenë hemorragji multiple në formë flake. Megjithatë, prania e hemorragjive të shumta në formë flake tek një pacient diabetik duhet të nxisë për matjen e tensionit të gjakut sepse hipertensioni sistematik është një komplikacion i shpeshtë i diabetit.

Figura 12. Retinopatia diabetike jo-proliferative me hemorragji në formë njollash, hemorragji në formë flake dhe njolla në formë pambuku.



Edema makulare ose trashja e retinës, (Figura 11, A), është një manifestim i rëndësishëm i NPDR dhe përfaqëson shkakun kryesor ligjor të verbimit tek diabetikët. Lëngu ndërqelizor vjen nga mikroaneurizmat rrjedhëse ose nga paaftësia difuzive e kapilarëve. Klinikisht, edema makulare kapet më mirë me anë të biomikroskopisë me diopter 60 ose lente kontakti për ekzaminimin makular. Po kështu një rol të rëndësishëm në diagnostikimin dhe ndjekjen e ecurisë në kohë të edemës makulare luan edhe OCT (shiko më poshtë).

Figura 13. Retinopatia jo-proliferative. **A**, Me eksudate të buta. **B**, Angiografia me fluoreseinë tregon mosperfuzionim kapilar në zonën e njollës së sipërme në formë pambuku dhe një sipërfaqe më të madhe infero-nazale ngjitur me zonën foveale të pavaskularizuar.

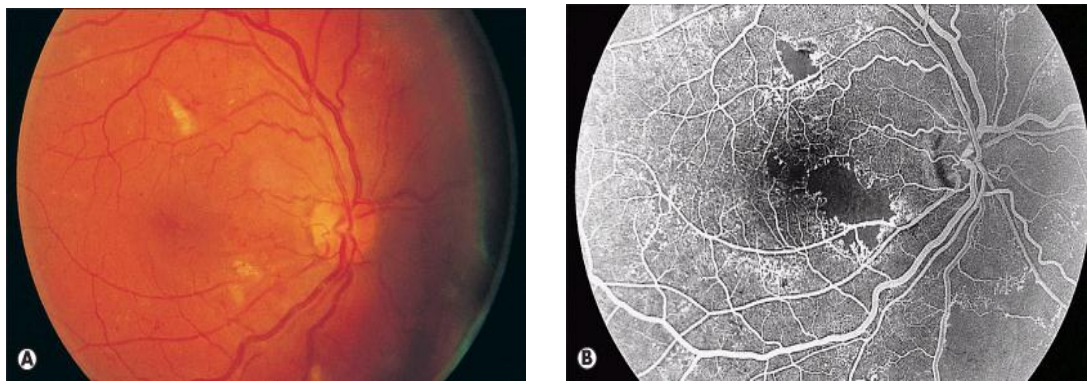
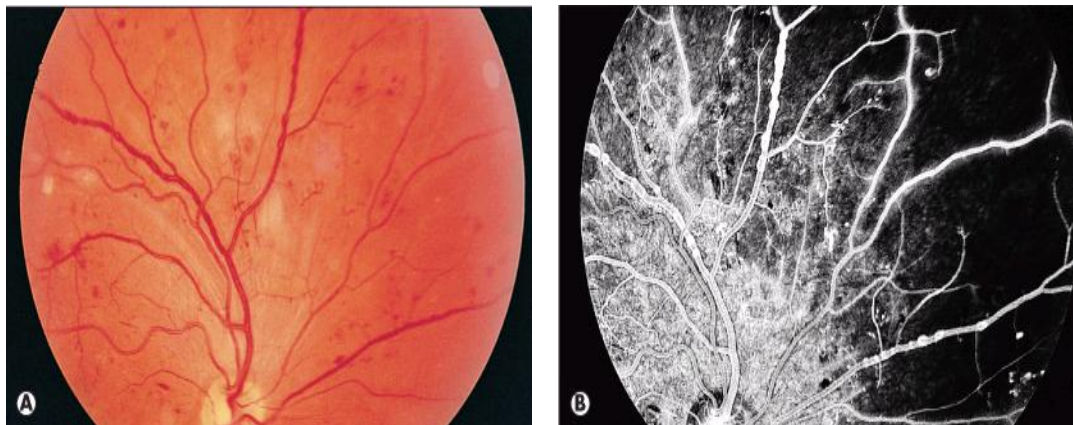


Figura 14. Retinopati jo-proliferative e rëndë. **A**, Njolla në formë pambuku, anomalitë mikrovaskulare intraretinale dhe rruazimet venoze. **B**, Angiografia me fluoreseinë tregon mosperfuzionim të rëndë kapilar.



Nëqoftëse rrjedhja e lëngut është mjaft serioze, në retinë mund të grumbullohet lipid (Figura 11, A); shtresa e jashtme pleksiforme është e para që preket. Në disa raste, lipidi përhapet nëpërmjet makulës. Në raste të tjera, ai grumbullohet në një unazë rreth një grupi mikroaneurizmash

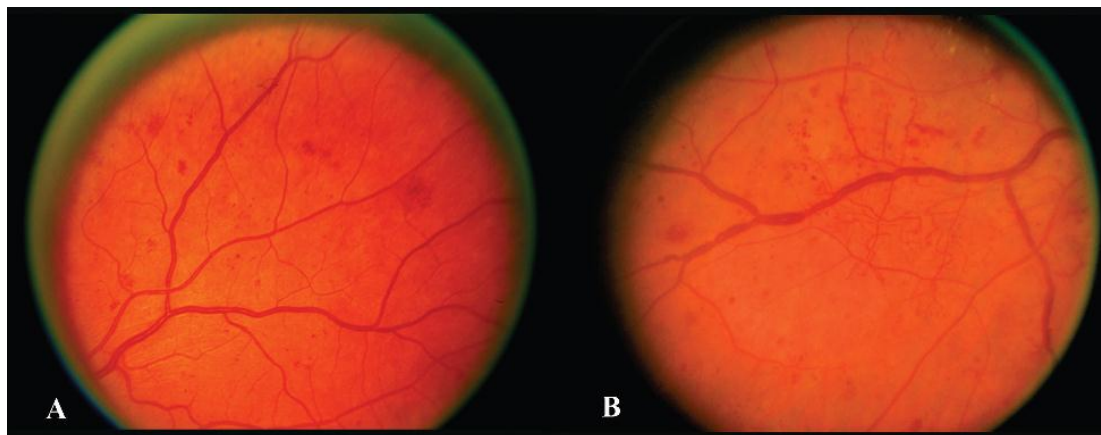
rrjedhëse ose rreth mikroaneurizmave që rrethojnë një zonë të mos-perfuzionimit kapilar. Kjo strukturë quhet retinopati circinata (Figura 11, A).

Retinopatia Diabetike Jo-Proliferative e Rëndë.

Tek NPDR e rëndë, shfaqen shenjat e hipoksisë së brendshme retinale në rritje, përfshirë hemorragjitë retinale shumëfishe, njollat në formë pambuku, (Figura 13), venat si rruaza dhe si lak (Figura 14), anomalitë mikrovaskulare intraretinale (IRMA) (Figura 11, A dhe 15), dhe sipërfaqe të mëdha të mosperfuzionimit kapilar, të zbuluara me anë të angiografisë me fluoreseinë.

Njollat në formë pambuku, që quhen edhe eksudate të buta ose infarkte të fijeve nervore vijnë si rezultat i ishemisë, jo nga eksudimi. Ishemia lokale shkakton shkatërrimin e efektshëm të rrjedhës aksoplazmike në shtresën normalisht transparente të fijeve nervore; enjtja si rrjedhojë e fijeve nervore u jep njollave ne forme pambuku pamjen e tyre karakteristike të bardhë të pushëzuar. Angiografia me fluoreseinë nuk tregon perfuzion kapilar në zonën që korespondon me njollën ne forme pambuku. Mikroaneurizmat shpesh rrethojnë zonën hipoksike (Figura 13).

Figura 15. Rregulli 4-2-1. A, Duke përdorur rregullin 4-2-1, prania e hemorragjive dhe mikroaneurizmave në të paktën katër zona të periferisë së mesme, duke barazuar ose kaluar këtë fotografi standarte, do ta klasifikonte si retinopati joproliferative të rëndë. B, Kjo fotografi standarte tregon rruazimet venoze dhe anomalitë mikrovaskulare intraretinale (IRMA). Nëse gjejmë rruazime venoze në të paktë dy kuadrate ose IRMA në të paktën një kuadrat, pacienti ka retinopati diabetike joproliferative të rëndë sipas rregullit 4-2-1.



Formimi i rruazave venoze (Figura 14) është një shenjë e rëndësishme e qarkullimit retinal të ngadaltë. Laqet venoze pothuajse janë gjithmonë ngjitur me zonat e mëdha të mosperfuzionimit kapilar. IRMA-t janë kapilarë të dilatuar të cilët duket se funksionojnë si kanale kolaterale. Shpesh është e vështirë t'i dallosh nga neovaskularizimi retinal i sipërfaqes. Megjithatë

fluoreseina nuk rrjedh nga IRMA-t por rrjedh në sasi të mëdha nga neovaskularizimi. IRMA rrethohet shpesh nga hipoperfuzionimi kapilar (Figura 14).

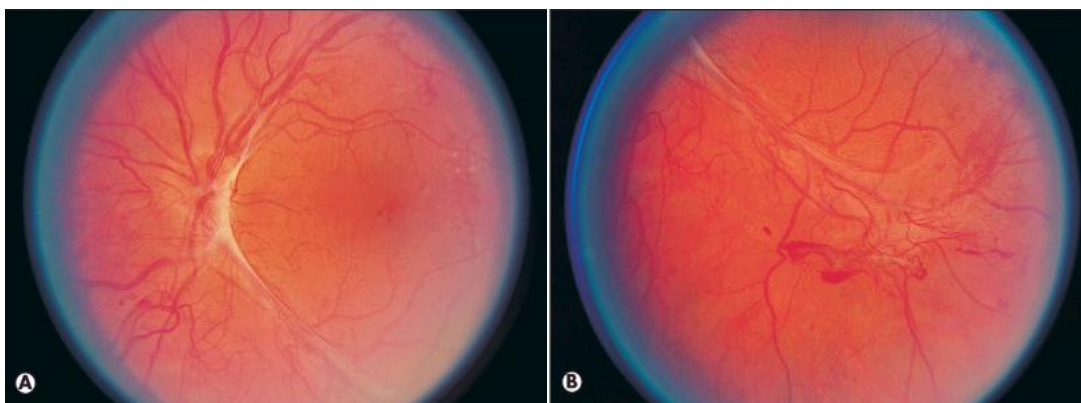
ETDRS nxorrën se IRMA, hemoragjitë retinale shumëfishe, rruazat dhe laqet venoze, mosperfuzioni i përhapur kapilar dhe rrjedhja e përhapur tek angiografia me fluoreseine, ishin të gjithë faktorë risku për zhvillimin e retinopatisë proliferative. Interesante është se njollat në forme pambuku nuk ishin të tilla.(48)

Retinopatia Diabetike Proliferative (PDR).

Megjithëse edema makulare, eksudatet dhe okluzionet kapilare, të para tek NPDR shpesh shkaktojnë verbëri, pacientët e prekur shpesh ruajnë të paktën shikim ambulator. Nga ana tjetër, PDR mund të çojë një hemoragji të rëndë të trupit vitreal ose shkollitje retinale me shikim të lëvizjeve të dorës ose edhe më keq. Afërsisht 50% e pacientëve me NPDR shumë të rëndë avancojnë në retinopati proliferative brenda 1 viti.(49)

Enët proliferative krijohen zakonisht nga venat retinale dhe shpesh fillojnë si grumbullim i enëve fine shumëfishe. Kur ato krijohen mbi ose brenda diametrit të një disku nga koka e nervit optik ato quhen NVD (neovaskularizim i diskut) (Figura 16, A). Kur ato krijohen përtej largësisë së një diametri të diskut, ato quhen NVE (neovaskularizim gjetiu) (Figura 16, B). Ndryshe nga enët normale retinale, si NVD edhe NVE e rrjedhin fluoreseinën në trupin vitreal.

Figura 16. Neovaskularizimi. **A,** Neovaskularizimi i diskut me proliferim fibrotik. **B,** Neovaskularizim gjetiu.



Klasifikimi i Makulopatisë Diabetike.(50)

Makulopatia diabetike mund të jetë:

- **Eksudative.** Kjo mund të jetë si **fokale** ashtu edhe **difuze**. Eksudatet e gjetura në makul ndryshojnë në mënyrë të konsiderueshme (Figura 17).
- **Ishemike** me mbyllje kapilare, e cila rezulton në mosperfuzionim dhe ishemi (Figura 18).
- **Miks.** Nuk është e rrallë të ndeshemi me një kombinim të makulopatisë eksudative dhe ishemike.

Edema Makulare Cistoide

Edema shkakton shpërndarjen e dritës me anë të interfaciesh shumëfishe që krijon në retinë me anë të qelizave retinale të ndara. Kjo pakëson transparencën e retinës sa që struktura e sfondit pigmentoz normal koroidal dhe epitelial mjegullohet. Më në fund, xhepat e lëngut në shtresën e jashtme pleksiforme, nëse janë të mëdha sa duhet, mund të shihen si edema makulare cistoide (Figura 19). Edema makulare cistoide shihet në sy që kanë shenja të tjera të NPDR së rëndë të tilla si hemorragji ose eksudate të shumta. Në raste të rralla, edema makulare cistoide për shkak të rrjedhjes difuzive të përgjithshme nga i gjithë rrjeti i kapilarëve, mund të shihet në sy që kanë shumë pak shenja të tjera të retinopatisë diabetike.

Figura 17. Makulopati eksudative. Një pllakë eksudatesh të forta në qendër të makulës

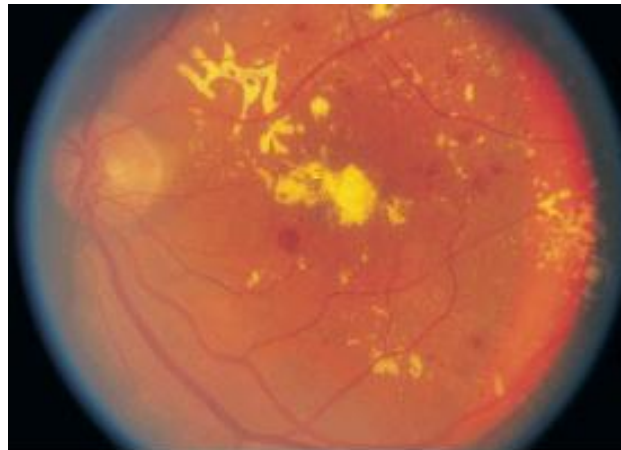
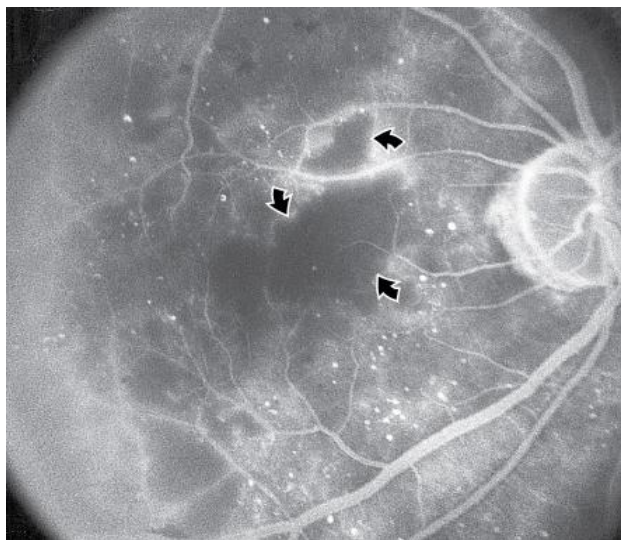


Figura 18. Makulopati ishémique në angiografi me fluoreseinë ku dallohet rritja e zonës foveale avaskulare (FAZ).



Klasifikim klinik i Edemës Makulare (62)

1. Edema Makulare percaktohet si cdo trashje retinale ose depozitim eksudatesh të forta brënda largësisë 1 DD (diametër të diskut) nga qendra e makulës.
2. EDTRS përcaktuan Edemë Makulare Klinikisht të Rëndësishme (CSME) nëse është e pranishme çdonjëra nga 3 karakteristikat e mëposhtme:
 - a. Trashja e retinës brënda largësisë 500 μm nga qendra e makulës. (Figura 20)
 - b. Eksudate të forta brënda largësisë 500 μm nga qendra e makulës, nëse shoqërohet nga trashje retinale (mund të jetë jashtë kufirit të 500 μm). (Figura 20)
 - c. Një zonë trashjeje retinale 1 DD ose më e gjerë brënda largësisë 1DD nga qendra e makulës. (Figura 20)

Figura 19. Edema Makulare Cistoide (CME). Pamje e FFA dhe në OCT të cisteve makulare.

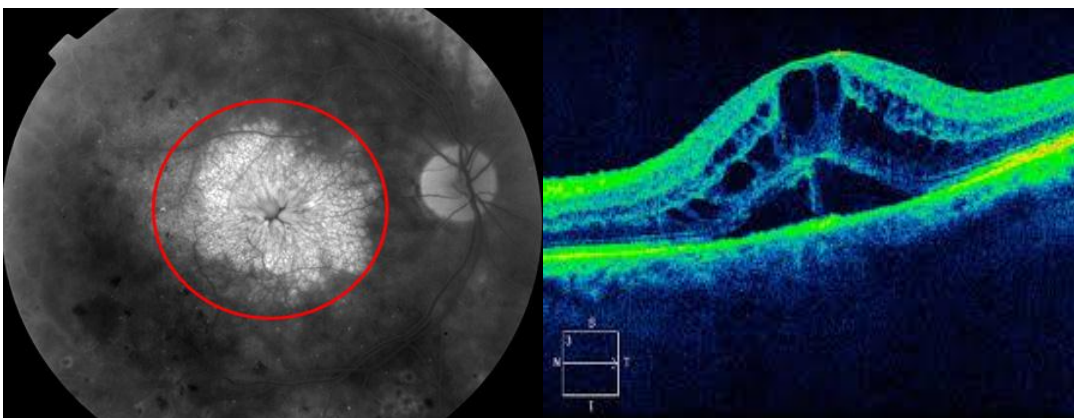


Figura 20. Edema makulare klinikisht sinjifikative.



Komplikacione të tjera okulare të diabetit.

Kornea

- Ndjeshmëria e kornesë pakësohet në proporcion me kohëzgjatjen e sëmundjes si edhe me seriozitetin e retinopatisë.(51)
- Abrazionet korneale janë më të zakonshme tek njerëzit me diabet, mbase sepse

adezioni midis membranës bazale të epitelit korneal dhe stromës korneale nuk është aq i fortë sa ai që gjendet tek kornetë normale.

Glaukoma

- Neovaskularizimi i irisit (NVI) shihet zakonisht vetëm tek diabetikët që kanë PDR. Fotokoagulimi panretinal jo vetëm që ka vlerë parandaluese kundrejt NVI por është edhe një trajtim i efektshëm për NVI e vendosur.(52)

Kristalini

- Rreziku i kataraktit tek diabetikët është 2-4 herë më i madh se tek jodiabetikët dhe mund të jetë 15-25 herë më i lartë tek diabetikët nën 40 vjeç.(53)
- Pacientët me diabet mellitus që nuk kanë retinopati kanë rezultate të shkëlqyera nga operacioni i kataraktit; 90-95% e tyre arrijnë të kenë mprehtësi vizuale përfundimtare 20/40 ose më të mirë, por edema makulare cistoide kronike është rreth 14 herë më e zakonshme tek diabetikët sesa tek jodiabetikët.(54)

1.3. Metodat diagnostike për retinopinë dhe edemën makulare diabetike.

Në pothuajse të gjitha rastet, retinopatia diabetike diagnostikohet lehtë me anë të ekzaminimit oftalmoskopik. Lezionet karakterisike janë mikroaneurizmat të cilat zhvillohen zakonisht në polin posterior. Pa mikroaneurizmat, diagnoza e retinopatisë diabetike është e dyshimtë. Edema makulare diagnostikohet me fundoskopinë stereoskopike dhe OCT.

Ekzaminimi i fundus oculi me lente (fundoskopia).

Kjo metodë përdor lente me fuqi të lartë (zakonisht +90 D, +78 D dhe +60 D) të dizenuara për të përftuar një fushëpamje të gjerë. Lentet përdoren në të njëjtën mënyrë si një oftalmoskop indirekt dhe imazhi është i invertuar vertikalisht dhe i kthyer lateralisht.

Figura 21. Ekzaminimi i fundus oculi me lente (fundoskopia).



Teknika.

1. Fisura e dritës rregullohet në afërsisht $\frac{1}{4}$ e diametrit të saj.
2. Këndi i ndriçimit pozicionohet në të njëjtin aks me sistemin pamor të biomikroskopit.
3. Lentja ndërvendoset në fisurën e dritës menjëherë përpara syrit të pacientit. (Figura 21)
4. Gjejmë refleksin e kuq dhe duke ndjekur atë, mikroskopi tërhiqet pas derisa shfaqet fundusi.
5. Fundusi ekzaminohet duke lëvizur dritën në drejtimin vertikal dhe horizontal, ndërkohë që lentja mbahet e palëvizur.
6. Gjerësia e dritës mund të zmadhohet për të përftuar një fushëpamje më të gjerë.
7. Nëse është e nevojshme mund të zmadhohet për më shumë detaje.

8. Për të parë retinën periferike pacientit i kërkohet të lëvizë sytë në pozicionet e duhura.

Angiografia me fluoreseinë (FFA)

Megjithëse rrallë kërkohet testim diagnostikues i mëtejshëm, angiografia me fluoreseinë intravenoze është një test ndihmës i aplikuar gjerësisht. Angiografia me fluoreseinë ndihmon më shumë për të vlerësuar serozitetin e retinopatisë diabetike, për të përcaktuar vendet e rrjedhjes tek edema makulare, për të gjykuar mbi shtrirjen e mosperfuzionit kapilar dhe për të konfirmuar neovaskularizimin. Ajo është një test i dobishëm preoperativ për të vlerësuar shtrirjen e retinopatisë tek pacientët që do t'i nënshtrohen operacionit të kataraktit dhe që kanë opacitet të medias.

Proçedura.

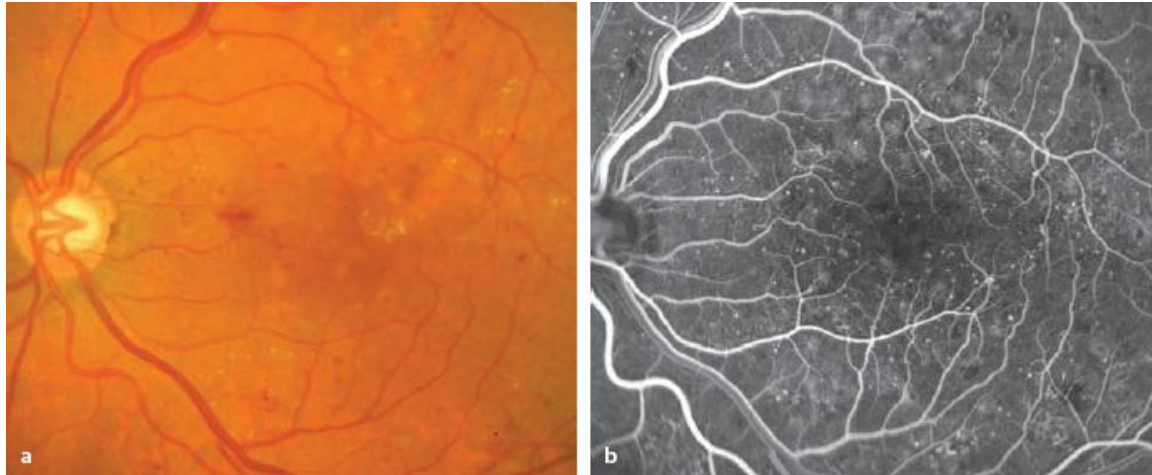
Pasi kemi dilatuar pupilat e pacientit me një medikament midriatik të përshtatshëm, ai ulet dhe akomodohet në mënyrën e duhur në aparatën e fundus kamerës. Në fillim realizohen në të dy sytë foto me ngjyra dhe foto pa spektër të kuq (red-free). Më pas në një nga venat antekubitale injektohen me shpejtësi 5 ml solucion fluoreseinë 10%. Arritja e ngjyresit në qarkullimin koroidal pritet nga 5 deri në 15 sekonda pas injektimit. Fotografitë në syrin target merren cdo 1 sekondë për 15 sekondat e para pas sekondës së 5 së injektimit dhe më pas merren në intervale prej 3-5 sekonda për një kohë prej një minute. Me pas realizohen edhe foto në minutën e njëzet në të dy sytë.

Interpretimi.

Retinopatia diabetike jo-proliferative.

Gjatë Angiografisë me Fluoreseinë, **mikroaneurizmat** duken si njolla të vogla, hiperfluoreshente (Figura 22, B) Si rrjedhojë e ndryshimeve strukturale në muret e mikroaneurizmave, gjatë ekzaminimit, fluoreseina shpërhapet për të ngjyrosur indin retinal. Përderisa fluoreseina është e lidhur pothuajse tërësisht me albuminën serike, rrjedhja kronike e ngjyresit shkakton një depozitim të **eksudateve të forta** me natyrë proteinike në indin retinal. Këto vatra ku ka rrjedhje mund të gjenden në qendër të depozitimeve në formë unaze të eksudateve të forta (circinate).

Figura 22. A, Fundoskopia tregon hemorragji të shumta në formë pikash dhe njollash, ashtu edhe eksudate të forta në polin posterior. **B,** angiografia me fluoreseinë tregon njolla të shumta në formë pikash hiperfluoreshente (mikroaneurizmat), të cilat bëhen më të qarta gjatë ekzaminimit.



Studimi me angiografi me fluoreseinë i këtyre vatrave zakonisht tregon një numër me të madh të mikroaneurizmave sesa mund të shihen oftalmoskopikisht. mikroaneurizmat mund të pësojnë trombozë e atrofi dhe janë për rrjedhim jo më të demonstrueshme angiografikisht. Zonat me eksudate të forta dhe hemorragji bllokojnë fluoreshencën e sfondit. Vetëm nëpërmjet angiografisë është e mundur të diferencohen qartë mikroaneurizmat me hemorragjitë e vogla (Figura 22, A, B). Në varësi të shkallës së retinopatisë diabetike, mund të kemi edemë makulare (Figura 23, A, B), e cila mund të shfaqet edhe si e përberë nga disa ciste nga rrjedh dhe termi **edemë makulare cistoide** (CME)(55, 56). Mbyllja e kapilarëve retinale çon në zona të pa-perfuzionuara, të cilat shfaqen hypofluoreshente. Enët e gjakut në kufi me këto zona të pa-perfuzionuara shpesh shfaqin shenja të rritjes së përshkueshmërisë (Figura 24, A)

Figura 23. A, B, Edema makulare në FFA.

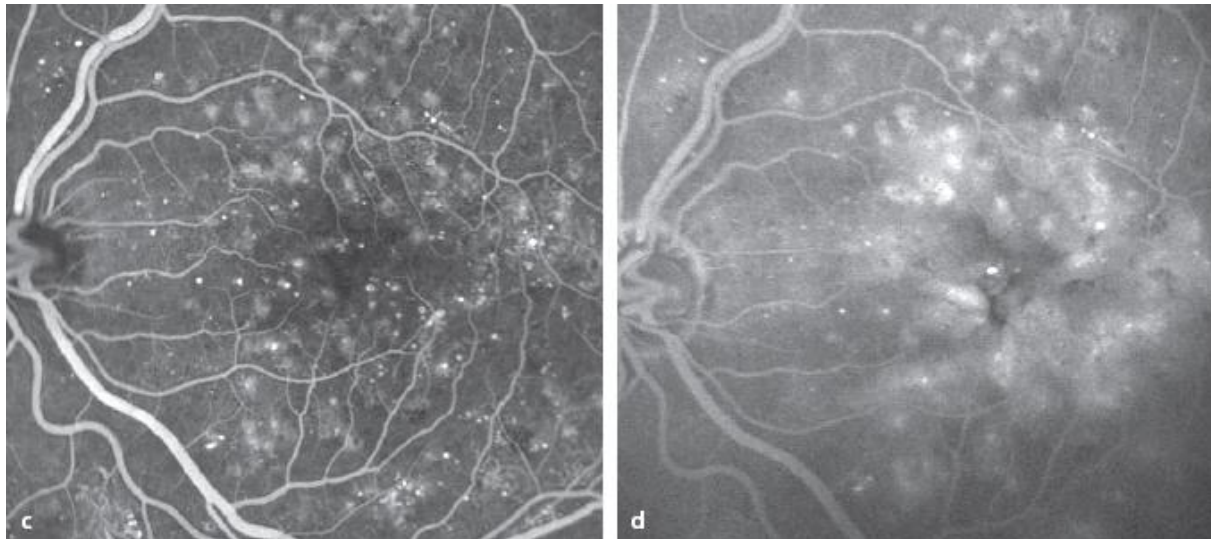
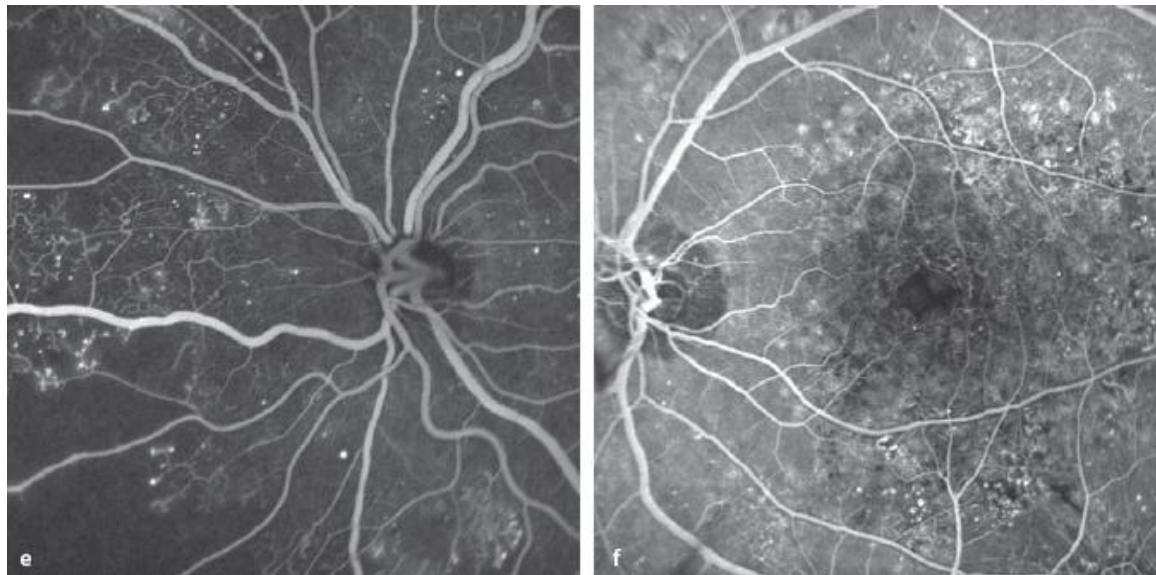


Figura 24. A, Ndërmjet enëve retinale ka zona hypofluoreshente, të pa-perfuzionuara të retinës. Kapilarët e lokalizuar në vazhdim të këtyre zonave ishemike janë të dilatuar. **B,** Një pacient 50

vjecar me një zonë foveale dukshëm të zgjeruar dhe edemë makulare ishemike të retinopatisë diabetike.



Gjatë angiografisë këto enë në kufi me këto zona të pa-perfuzionuara, shpesh rrjedhin ngjyruesin, duke i bërë ato të padallueshme. Kapilarët retinalë që shtrihen në vazhdim të zonave të pa-perfuzionuara mund të bëhen mjaft të gjerë dhe gjarperushë duke formuar një anomali që klinikisht përshkruhet si **anomali të intraretinale mikrovaskulare (IRMA)**. Këto mund të jenë si segmente të dilatuara të kapilarëve ekzistues ashtu edhe elementë të formuar rishtaz të neovaskularizimit intraretinal. Humbja e kapilarëve perifoveal mund të shkaktojë një zgjerim të dukshëm angiografikisht të zonës foveale avaskulare (Figura 24, B). Baza e kësaj tendence është e paqartë, por këto kapilarë duken të jenë vecanërisht të ndjeshëm ndaj dëmtimit diabetik. Zgjerimi i zonës foveale avaskulare shpesh shfaqet shpejt në ecurinë e sëmundjes me një zgjerim jonormal të kapilarëve perifovealë të mbetur (si pasojë e një fenomeni kompensator). Kjo e bën shtratin kapilar më të dukshëm gjatë angiografisë. Zgjerimi i zonës foveale avaskulare mund të rezultojë në një reduktim të dukshëm të funksionit vizual.

Retinopatia diabetike proliferative:

Në ndryshim nga enët retinale normale, ato neovaskulare kanë mure me dritare të cilat e rrjedhin fluoreseinën. Rrjedhja është fillimisht e pa dukshme gjatë fazes arteriale, por rritet vazhdueshëm me pas (Figura 25, B). Kur rrjedhja është shumë e theksuar, neovaskularizimi në fazat e vonshme ka pamjen e imazhit negativ, psh. Enët e gjakut paraqiten si vija të errëta në një sfond të ndritshëm (Figura 26)

Figura 25. A, Neovaskularizim i rëndë i diskut optik. **B,** Angiografia me fluoreseinë tregon qartë rrjedhjen e ngjyruesit nga enët e gjakut duke u shperndarë në trupin vitreal.

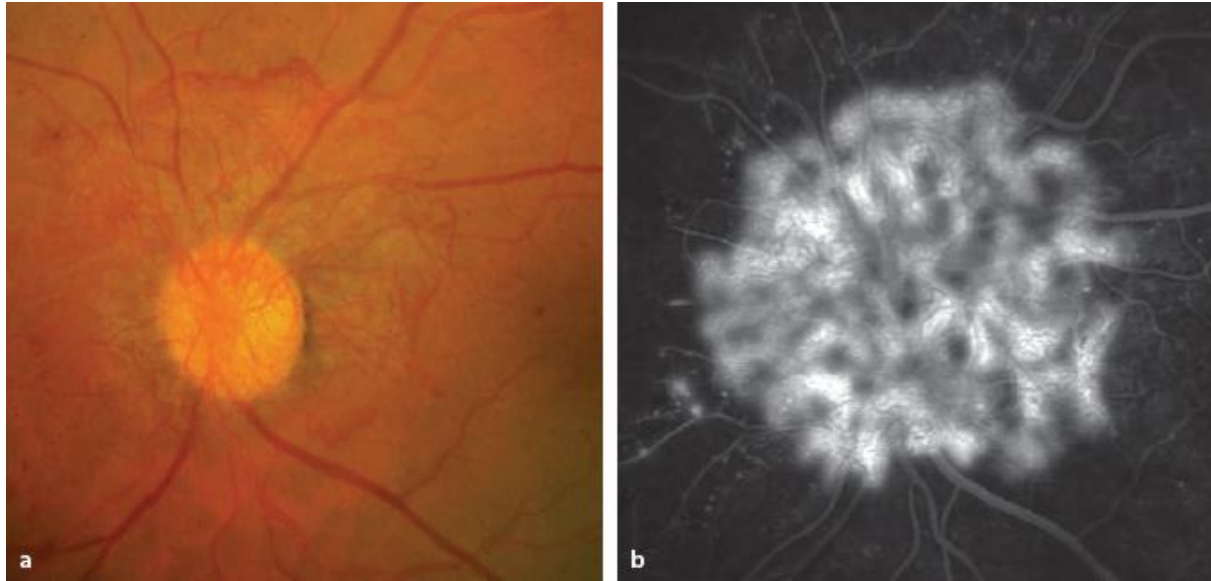
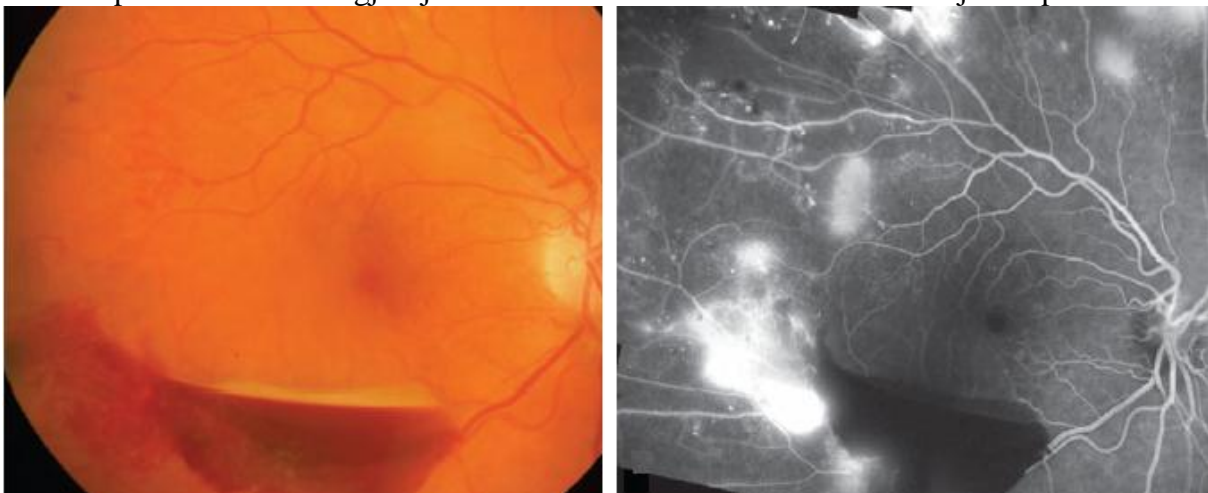


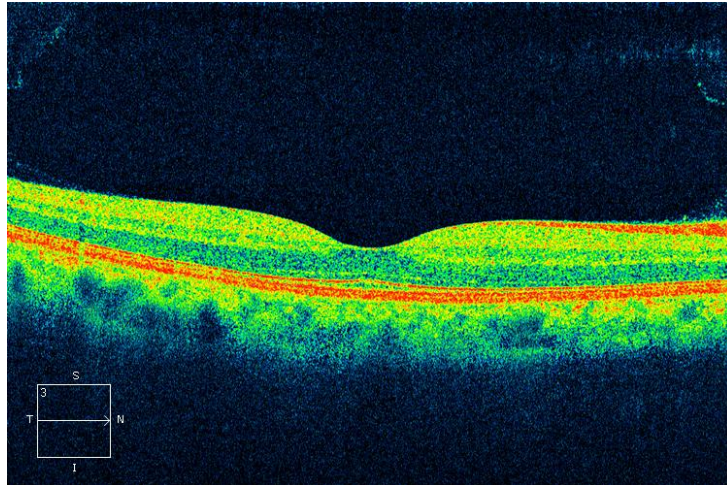
Figura 26. A, Hemorragji retrohyaloidale inferiorisht makulës me bllokim të fluoreshencës në sfond. Në periferi të hemorragjisë janë zonat e neovaskularizimit të cilat arrijnë trupin vitreal.



OCT (Optical Coherence Tomography).

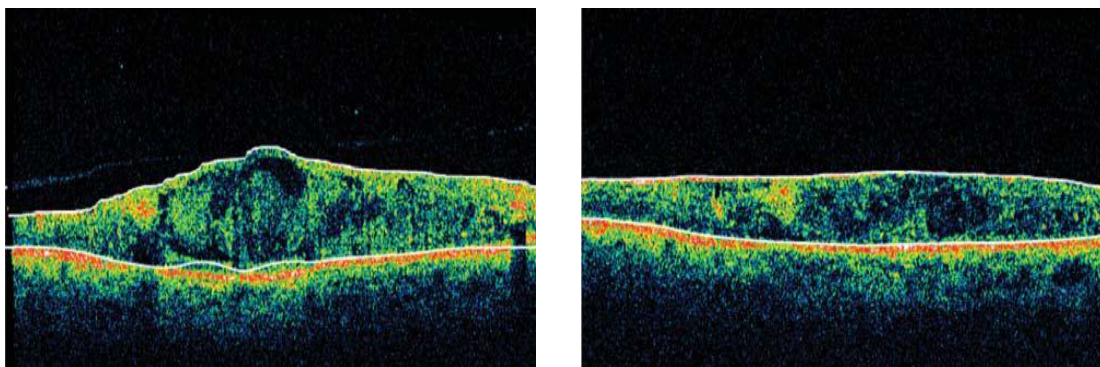
OCT është një mënyrë imazherie relativisht e re e cila kap dritën infra të kuqe të reflektuar nga strukturat retinale, duke krijuar një pamje transeksionale të retinës të ngjashme me një seksion histologjik in vivo (Figura 27).

Figura 27. Pamje e një OCT normale të zonës makulare.



Ajo është një teknikë imazherie joinvazive e cila mat me saktësi trashësinë e retinës. Mund të ekzaminohen ndryshimet strukturale në zonën makulare, siç është edema makulare cistike, shkollitjet retinale seroze dhe membranat epiretinale, të cilat shkaktojnë ndryshime në trashësinë retinale, si dhe mund të krahasohen gjendjet pas trajtimit. Më poshtë tregohen pamje të OCT para dhe pas trajtimit të edemës makulare diabetike me fotokoagulim panretinal (PRP) (Figura 28, A, B):

Figura 28. Pamje të OCT para (A) dhe pas (B) trajtimit të edemës makulare diabetike me fotokoagulim makular me lazer.



1.4. Diagnoza Diferenciale.

Diagnoza diferenciale e retinopatisë diabetike dhe edemës makulare shoqëruese renditet si më poshtë:

- ✓ Retinopatia nga radiacioni
- ✓ Retinopatia hipertensive
- ✓ Bllokimi retinal venoz (mbyllja e venës kryesore të retinës) [CRVO], mbyllja e degëve të venës së retinës [BRVO]
- ✓ Sindromi i ishemisë okulare
- ✓ Anemia
- ✓ Leucemia
- ✓ Sëmundja e Coat
- ✓ Telangiektazia retinale jukstafoveale idiopatike
- ✓ Retinopatia drepanocitare

1.5. Trajtimi i edemës makulare diabetike.

A- Terapia Kirurgjikale.

Fotokoagulimi me Laser.

- Parimi i fotokoagulimit me lazer.

Hapësira bazë e lazerit konsiston në një lëndë aktive brenda një kaviteti rezonant dhe me dy pasqyra të vendosura në dy skajet e saj. Një nga pasqyrat lejon trasmetimin e pjesshëm të dritës së lazerit jashtë kavitetit në drejtim të indit target. Një pompë emeton energji në lëndën aktive duke eksituar një numër atomesh. Në këtë mënyrë, një energji e amplifikuar, koherente dhe në formë tubi e dritës lëshohet si energji e lazerit nëpërmjet pasqyrës që transmeton pjesërisht. Lazerat e ndryshëm dallojnë kryesisht nga lënda aktive dhe nga mënyra e pompimit të kësaj lënde aktive.

Cilësitë e dritës së lazerit që e bëjnë atë të përdorshëm nga okulistët dhe që lejon energjinë e lazerit të drejtohet në një ind target specifik në një mënyrë të kontrolluar janë: monokromaticiteti, koherenca hapësinore, koherenca kohore, tubëzimi, aftësia për tu përqëndruar në një kohë të shkurtër dhe aftësia për të prodhuar efekte jolineare tek indet.

- Lënda e lazerit.

Lazerat janë të emëruar në bazë të lëndës aktive të tyre. Lazerat në gjendje të ngurtë përfshijnë lazerin prej rubini dhe atë Nd:YAG. Lazerat me ngjyres organikë përmbajnë një lëndë të lëngshme, e cila përbëhet nga përbërës organik fluoreshent të tretur në një tretës të lëngshëm. Si rezultat lazeri me ngjyres mund të prodhojë gjatësi vale multiple, sepse ngjyresit janë të përbërë nga molekula të mëdha, që kanë struktura dhe spektra të ndryshëm. Lazerat e gaztë përfshijnë atë jonik dhe prej dioksidi karboni. Ata jonikë përmbajnë një gaz të rrallë të jonizuar, si argoni ose kriptoni. Lazerat me dioksid karboni përmbajnë edhe azot e helium në përzjerje.

Diodë lazerat kanë materiale gjysëmpërçuese si lëndë të parë të lazerit. Ekzistojnë materiale gjysëmpërçuese të ndryshme si gallium arsenid (660-900 nm) ose indium fosfide (1300-1550 nm).

- Sistemet e emetimit.

Sistemet klinike të emetimit të lazerit përbëhen nga lënda e lazerit, kablli me fibra optike ose një krah pasqyre për të dërguar dritën e lazerit në sistemin e emetimit dhe nga sistemi i emetimit, i cili shërben për të drejtuar tufën e rrezeve në indin target.

Duke përdorur biomikroskopin me fisurë, metoda më e zakonshme është ajo e dërgimit transkorneal, me ose pa ndihmën e lenteve të kontaktit. Gjithashtu në rrugë transkorneale mund të përdoret edhe oftalmoskopi indirekt. Metoda të tjera përfshijnë endolazerin dhe ekzolazerin.

- Trajtimi i retinopatisë diabetike dhe edemës makulare me lazer.

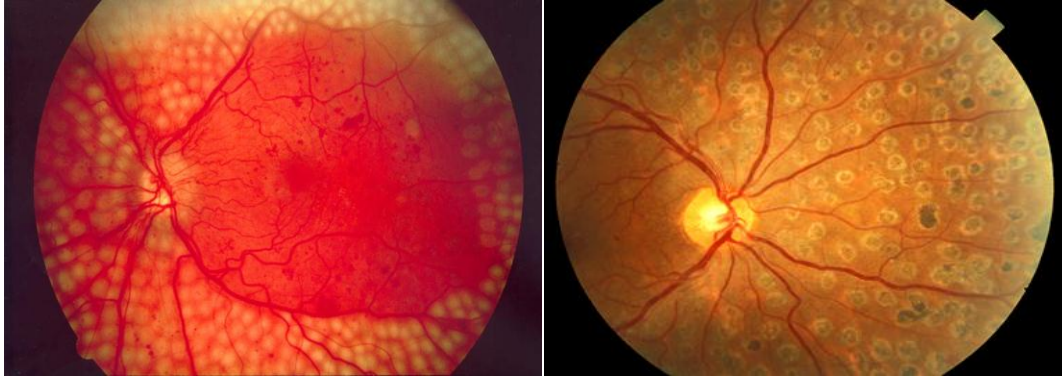
Studimi i Retinopatisë Diabetike provoi se si fotokoagulimi panretinal (PRP) me hark xenon edhe ajo me lazer argon e pakësojnë në mënyrë të ndjeshme mundësinë që një sy me karakteristika të një risku të lartë (HRC) të avancojë në humbje të rëndë të shikimit.(57) Sytë me HRC përcaktohen si ato me NVD më të madhe se një e katërta deri në një të tretën e zonës së diskut, ato me NVD dhe hemoragji vitreale ose ato me NVE më të madhe se gjysma e zonës së diskut dhe hemoragji vitreale ose preretinale.

Mekanizmi i saktë me të cilin funksionon PRP mbetet i panjohur. Disa kërkues e ndjejnë se PRP pakëson prodhimin e faktorëve vazoproliferativë duke eliminuar një pjesë të retinës hipoksike ose duke stimuluar çlirimin e faktorëve antiangiogjenikë nga epiteli i pigmentit retinal. Një hipotezë alternative sugjeron që duke holluar retinën, PRP rrit oksigjenizimin e retinës së mbetur duke lejuar rritjen e difuzionit të oksigjenit nga koroidea. Një hipotezë tjetër është se PRP çon në rritje tek vazoinhibitorët duke stimuluar drejtpërsëdrejti epitelin e pigmentit retinal për të prodhuar frenues të neovaskularizimit.(58)

Qëllimi i PRP është të ndalojë ose të shkaktojë regres të neovaskularizimit. Terapia e rekomanduar është 1200 – 2000 djegie me diametër 500 µm të dhëna nëpërmjet lenteve Goldmann, ose numër të njëjtë djegiesh 200 µm i lëshuar nëpërmjet lenteve panfundoskopike Rodenstok ose lenteve Volk Supersquad. Djegiet duhet të jenë aq të thella sa të zbardhin retinën e sipërme e cila zakonisht kërkon një fuqi prej 200-600mW dhe kohëzgjatje prej 0.1 sekondash (Figura 29, majtas). Shumica e oftalmologëve përdorin lazer argon blu në të gjelbër ose të gjelbër, por një provë e gjërë klinike ka treguar se kriptoni i kuq është po aq i efektshëm.(59)

Numri djegieve i domosdoshëm për të arritur këto synime nuk është përcaktuar ende. Disa specialistë të retinës e ndjejnë se nuk ka limit të sipërm për numrin total të djegieve dhe se trajtimi duhet vazhduar derisa të ndodhë regresioni. Studimi i vetëm prospektiv, i kontrolluar nxorri se sytë që merrnin trajtim PRP suplementar nuk kishin rezultate të përmirësuar krahasuar me ata që merrnin vetëm PRP standart.(60) Rreth dy të tretat e syve me HRC që marrin PRP kanë regresion të HCR pas 3 muajsh trajtimi.

Figura 29. Fotokoagulim panretinal me lazer menjehere pas trajtimit (majtas) dhe 6 muaj pas trajtimit (djathtas).



ETDRS kanë zbuluar se PRP vonon ndjeshëm zhvillimin e HRC tek sytë me NPDR shumë të rëndë dhe edema makulare.(61) Pas 7 vjetësh ndjekjeje, HRC zhvillohej tek 25% e syve që merrnin PRP krahasuar me 75% të syve në të cilat PRP ishte shtyrë derisa të zhvillohej HRC. Pas 7 vjet ndjekjeje, 4.0% e syve që nuk kishin marrë PRP deri në shfaqjen e HRC kishin një mprehtësi vizuale 5/200 ose më pak krahasuar me 2.5% të syve që kishin marrë PRP të menjëhershme.

- Trajtimi me Lazer i Edemës Makulare.

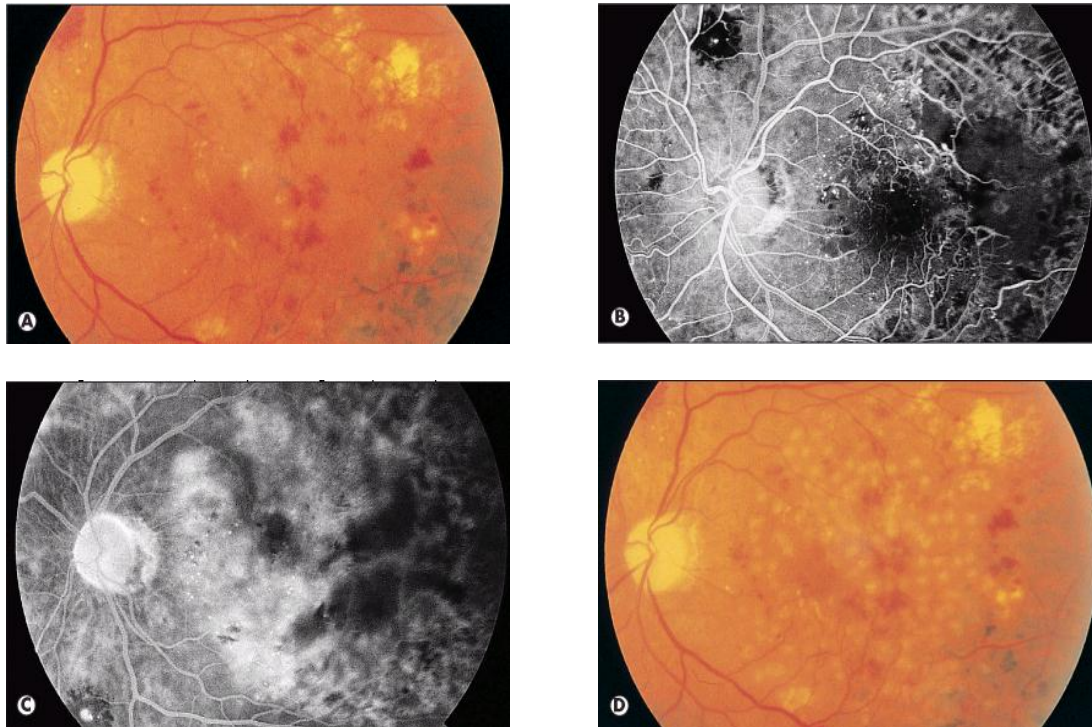
Patz (62) ishte i pari që tregoi se fotokoagulimi me lazer argon pakëson ose stabilizon edemën makulare. Më vonë, ETDRS konfirmuan rezultatet e tij. Strategjia e trajtimit është të fotokoagulojë të gjitha mikroaneurizmat rrjedhëse më larg se 500 μ m nga qendra e makulës dhe të vendosë një rrjetë prej 100–200 μ m djegie tek zona e rrjedhjes kapilare difuze dhe në zonat e mosperfuzionit kapilar (Figura 30).

Pas 3 vjet ndjekje, 15% e syve me edemë makulare klinikisht të rëndësishme kanë dyfishim të këndit vizual përkundrejt 32% të syve të patrajtuar gjatë kontrollit.(63) ETDRS treguan gjithashtu se PRP nuk duhet dhënë tek sytë me edemë makulare klinikisht të rëndësishme nëqoftëse HRC nuk janë të pranishme. Pacientët me edemë makulare që kanë prognozën më të mirë për përmirësimin e shikimit, kanë retinopati circinate të kohëve të fundit ose zona fokale rrjedhëse të përcaktuara mirë dhe perfuzion të mirë kapilar që rrethon zonën avaskulare të retinës. Pacientët me prognozë veçanërisht të varfër kanë eksudate lipide të dendura në qendrën e foveolës. Shenja të tjera prognostike të varfra përfshijnë edemë të përhapur me zona të shumta rrjedhjeje, mosperfuzionim kapilar qendror i shtrirë, tension të rritur të gjakut dhe edemë makulare cistoide.(62)

Megjithatë, ETDRS zbuluan se madje edhe sytë me këto gjetje të kundërta përfitonin nga trajtimi krahasuar me sytë e kontrolleve.(63) Studime të vogla të pakontrolluara kanë treguar rezultate inkurajuese me injeksion intravitreal të acetonidit triamcinolon, një kortikosteroid, tek pacientët që kanë edemë diabetike refraktore.(64, 65) Efikasiteti afatgjatë dhe efektet e mundshme anësore mbeten akoma për tu sqaruar.

Figura 30. Edema Makulare. A, Në një sy të trajtuar më parë me PRP. B, Faza e mesme e angiografisë me fluoreseinë, e cila tregon mikroaneurizma, zona të gjera të mosperfuzionimit kapilar dhe një zgjerim të lehtë të zonës foveale avaskulare. C, Faza e vonshme e angiografisë

me fluoreseinë, e cila tregon rrjedhje kapilare difuze. D, Fotokoagulim fokal makular në formë skare në të njëjtin sy.



Teknika.(63)

- a. Trajtim i drejtpërdrejtë ndaj mikroaneurizmave që rrjedhin.
- b. Terapi në formë skare (grid) ndaj të gjithë zonave me rrjedhje difuze.
- c. Trajtim në formë skare për kapilarët e pa perfuzionuar.
- d. Trajtim i drejtpërdrejtë ndaj mikroaneurizmave që rrjedhin, i cili konsiston në aplikimin e fotokoagulimit me argon - vetëm të gjelbër ndaj të gjithë mikroaneurizmave që rrjedhin në një zonë me largësi nga 500 deri 3000 μm (2DD) nga qendra e makulës.
- e. Trajtimi i lezioneve midis 300 dhe 600 μm nga qendra, nëse persiston edema makulare klinikisht e rëndësishme pasi është aplikuar një trajtim i mëparshëm; mprehtësia e pamjes më pak se 20/40 dhe trajtimi nuk duket se shkatërron rrjetin kapilar perifoveal të mbetur.
- f. Mikroaneurizmat individuale të trajtuara me madhësi të spotit 50 μm deri në 100 μm dhe me një kohë ekspozimi 0.1 sekonda ose më pak.
- g. Fuqia në fillim gradohet në 50 mW dhe rritet ngadalë për të përfutur zbardhjen ose errësimin e mikroaneurizmës në fuqinë më të vogël të mundshme.
- h. Kur trajtohen lezione brenda 500 μm nga qendra rekomandohet si kohë ekspozimi 0.05 sekonda.
- i. Për të arritur përfundimin terapeutik të dëshiruar mund të jenë të nevojshme disa aplikime me laser.

Trajtimi në formë skare.

1. Në zonat me rrjedhje difuze, duke e bazuar identifikimin e rrjedhjes në fazat e mesme dhe të vona të angiogramës, të palidhura me vendet fokale të rrjedhjes të identifikuar në fazat e hershme.
2. Rrjedhja në mënyrë dytësore si pasojë e defekteve të përshkueshmërisë në kapilarët e dilatuar.
3. Trajtimi konsiston në bërjen e djegieve të lehta 100-200 µm në nivelin e RPE-së në zonat e rrjedhjes më shumë se 500 µm nga qendra e makulës dhe 500 µm nga buza temporale e n. optik. (Figura 30)
4. Koha e ekspozimit 0.1 sekonda ose më pak.
5. Midis lezioneve lejohet vetëm një gjerësi sa një djegie.

Fuqia.

1. Fillohet me 10 mW dhe rritet ngadalë për të përftuar leziona të lehta gri-të bardha në retinën e jashtme.
2. Intensiteti i spotit më i lartë se pragu, por dukshëm më pak intensiv se djegia në fotokoagulimin panretinal.
3. Në përgjithësi spoti është aq i lehtë sa mezi duket.
4. Në rastet në të cilat kërkohet kombinimi i trajtimit direkt dhe atij në formë skare, i pari bëhet trajtimi direkt dhe më pas terapia me laser në formë skare.

Si përmbledhje, Studimi i Retinopatisë Diabetike dhe ETDRS provuan përfundimisht se fotokoagulimi në kohë me lazer i retinopatisë diabetike mund të reduktojë humbjet e rënda të shikimit me 95%.⁽⁶⁶⁾ Një trajtim i tillë ka kuptim jo vetëm nga pikëpamja humanitare por edhe nga pikëpamja e efikasitetit të kostos. Është përlogaritur se terapia e tipit ETDRS kursen 250-500 milion dollarë në vit në Shtetet e Bashkuara duke i mundësuar pacientët të shmangin paaftësinë dhe mungesën e mirëqënies.⁽⁶⁷⁾ Megjithatë, më shumë se gjysma e pacientëve me diabet nuk marrin ekzaminim vjetor të syve që përfshin edhe dilatimin.

Vitrektomia tek pacientët me edemë makulare.

Lëngu vitreal është mund të përfshihet si shkaktar të edemës makulare diabetike nëpërmjet disa mekanizmave mekanikë dhe fiziologjikë, të cilët mendohet të çojnë në rritje të përshkueshmërisë vaskulare. ⁽⁶⁸⁾ Mekanizmat e propozuar përfshijnë: destabilizimin e vitrozit nga glikozimi jo normal dhe lidhjet e kryqëzuara të kolagenit vitreal, që çon në traksion mbi makul; grumbullimi dhe përqëndrimi i faktorëve në vitrozin para makular, që shkaktojnë përshkueshmëri të shtuar vaskulare; grumbullimi i faktorëve kimio-tërheqës në vitroz, që shkakton migrimin e qelizave drejt hyaloideas së pasme. Observimi se, lirimi i traksionit mekanik mbi makul çon në reduktimin e edemës makulare diabetike, si pas shkolitjes posteriore spontane të vitrozit ose pas vitrektomisë, i mbështet këto teori.^(69,70) Për më tepër, faktet që vitrektomia përmirëson oksigjenimin retinal ⁽⁷¹⁾ dhe që rritja e oksigjenimit retinal mund të reduktojë EMD, sugjerojnë për një avantazh fiziologjik shtesë të vitrektomisë.

B- Terapia Medikamentoze.

Steroidet intravitrale për edemën makulare.

Injeksioni intravitreal i triamcinolonit (IVTA) është një opsion për edema makulare të lidhura me çdo shkak. Megjithëse edema makulare e lidhur me moshën po trajtohet me një injeksion të vetëm, reagimi ndaj trajtimit tek edemat makulare diabetike mund të jetë kalimtar dhe përsëritja e injeksioneve shpesh është e domosdoshme.

Një eksperiment i vogël rastësor i kontrolluar vlerësoi IVTA (4mg) tek 43 pacientë diabetikë (69 sy) me humbje relativisht të lehta të shikimit nga edema makulare, duke krahasuar trajtimin dhe sytë e trajtuar me placebo për dy vjet.(72) Mprehtësia e shikimit u përmirësua me ≥ 5 shkronja tek 56 % krahasuar me 26% të syve të trajtuar me placebo. Efekte të kundërta të ndjeshme por të trajtueshme u shfaqën tek grupi i steroidëve: rritje e presionit intraokular (68 versus 10 % tek grupi placebo), nevojë për mjekim të glaukomës (44 versus 3 %) dhe operacion të kataraktit (52 versus 0 %). Dy nga 34 pacientët në grupin e trajtimit kërkonin trabekulektomi dhe tek një pacient i trajtuar u shfaq endoftalmiti. Zhvillime të rralla të hemorragjisë vitreale ose shkolitje të retinës janë raportuar në seritë e tjera.(73)

Në një eksperiment tjetër rastësor afat-shkurtër (6 mujor) (63 sy), 8 mg IVTA rezultoi në përmirësim në mprehtësinë e korigjuar vizuale më të madh se 4mg (9.9 versus 3.1 shkronja), megjithëse dozimi maksimal i IVTA mbetet i paqartë.(74)

Një studim i randomizuar (n = 86 sy tek 74 pacientë) me fotokoagulim me lazer tre javë pas IVTA për edemën makulare diabetike zbuloi, ruajtje të përmirësuar të mprehtësisë vizuale me fotokoagulim pas IVTA krahasuar me vetëm IVTA; ndërkohë që nuk kishte ndryshim për tre javë, grupi i lazerit kishte shikim më të mirë në tre dhe gjashtë muajt pasues të ndjekjes.(75) Kohët e fundit janë prezantuar dhe po gjejnë vënd gjithmonë dhe më shumë kortizonikët e administruar në rrugë vitreale, por që kanë një funksion depo të medikamentit, të cilin e çlirojnë më ngadalë duke siguruar një veprim më të zgjatur të tij. Mund të përmendim këtu deksametazonin (Ozurdex) dhe fluocinolone (Iluvien).

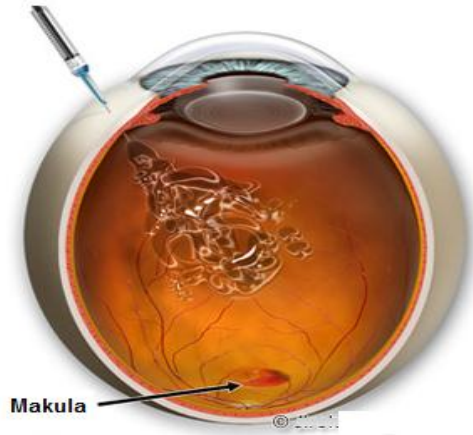
Agjentët kundër angiogenezës.

Metoda të reja për parandalimin dhe trajtimin e retinopatise diabetike bazohen mbi hipotezën se faktorët lokalë të rritjes stimulojnë ndryshime vaskulare të retinës. Frenimi i protein kinazës C, një përbërës kyç në kaskadën që vë në veprim shprehjen VEGF, po ndiqet në mënyrë aktive. Një frenues oral i protein kinazës C është treguar me pare se frenon neovaskularizimin retinal tek kafshët.(76) Aktualisht, po bëhet një studim multicentrik, rastësor i kontrolluar me placebo për të vlerësuar këtë komponent tek pacientët diabetikë. Mënyra e kryerjes së injeksioneve intravitreale ilustron në Figurën 31.

Frenuesit e faktorit endotelial të rritjes vaskulare.

Sëmundje më të avancuara retinale, përfshirë ndryshimet vaskulare proliferative dhe neovaskularizimi në kuadrin e ishemië retinale mund të mediatohen me mekanizma të tjerë si veprimi i faktorit endotelial të rritjes vaskulare (VEGF). VEGF rrit përshkueshmërinë vaskulare të retinës dhe efektet e tij ndërmjetësohen pjesërisht nga protein kinaza C. (77) Si rrjedhojë, frenimi i VEGF ose protein kinazës C mund të përmirësojë mosfunksionimin vaskular.

Figura 31. Mënyra e kryerjes së injeksioneve intravitreale.



Bevacizumab (Avastin)

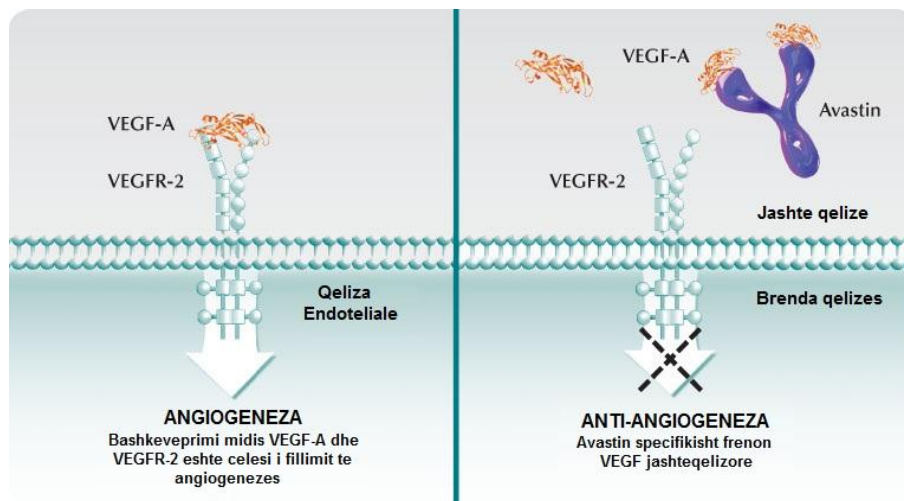
VEGF është një pjesëtar i familjes së faktorëve të rritjes me prejardhje nga trombocitet (PDGF). Genet e VEGF përbëhen nga VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D dhe faktorit placentar të rritjes, të vendosur në kromozomin 6p12. (78) Lidhja e VEGF me receptorin e tij çon në proliferimin e qelizave endoteliale dhe në rritjen e vazave të reja, duke luajtur një rol thelbësor në angiogenezë. Fiziologjia e rritjes dhe zhvillimit të vazave të reja është një process ekstremisht kompleks dhe i koordinuar, i cili kërkon një ujëvarë aktivizimi receptorësh. Në këtë process, VEGF përfaqëson një hap fillestar dhe shumë të rëndësishëm angiogenezën fiziologjike. (79-81) Roli kritik i VEGF në angiogenezë është vërtetuar nga humbja e një aleli të vetëm të VEGF, i cili rezultoi në vaskularizim difektoz.(82) Niveli i VEGF-A është gjetur i rritur në lëngun vitreal të pacientëve me neovaskularizim koroidal në degjenerimin makular të lidhur me moshën, edemën makulare diabetike dhe në afërsisht 10 sëmundje të tjera të syve. Neovaskularizimi koroidal mund të jetë nxitur nga disa ngjarje, të tilla si akumulimi i nënprodukteve lipidike metabolike, stresi oksidativ, reduktimi i rrjedhës së gjakut në kapilarët koroidalë, dhe ndryshimet në membranën e Bruch.(83-85) Hipoksia është vërtetuar të jetë nxitës madhor i transkriptimit të gjeneve të VEGF. Si përgjigje ndaj stresit metabolik, epiteli retinal i pigmentuar dhe retina prodhojnë faktorë të ndryshëm, veçanërisht VEGF, të cilët nxisin proliferimin e neovazave. VEGF është një agonist i fuqishëm i përshkueshmërisë vazale, i cili shkakton rrjedhje të lëngut nga enët e gjakut dhe edemë makulare.(86) VEGF mendohet të shkaktojë rritjen e përshkueshmërisë vazale nëpërmjet formimit të dritareve në endotelin e mikrovazave.(87,88) Për më tepër, VEGF është parë të mbi-rregullojë aderimin e leukociteve tek ICAM-1 në minj, duke shtuar përshkueshmërinë vazale dhe mos-perfuzionimin kapilar .(89) Mbi këtë bazë, frenimi i veprimtarisë së VEGF është çelësi për trajtimin e edemës makulare dhe parandalimin e zhvillimit të mos-perfuzionimit kapilar, sidomos në retinopatine diabetike dhe okluzionet e venave retinale.

Bevacizumab lidhet me VEGF e tretshme dhe frenon lidhjen e molekulave të VEGF me receptorët e saj në sipërfaqen e qelizave endoteliale. Bevacizumab është një frenues jospesifik i VEGF me dy vende lidhëse për çdo molekulë (Figura 32). Bevacizumab pengon të gjitha izoformat e VEGF-A për tu lidhur me receptorët e qelizave endoteliale.(82,90-92) Reduktimi i aktivitetit të VEGF frenon angiogenezën dhe përshkueshmërinë vazale duke bërë në këtë mënyrë reduktimin e edemës makulare.

Pegaptanib është një frenues i faktorit të rritjes vaskulare endoteliale (VEGF) që është aprovuar në Shtetet e Bashkuara dhe në vende të tjera perëndimore për trajtimin e degjenerimit makular të lidhur me moshën, forma e njomë. Një studim i randomizuar i fazës 2 me pegaptanib tek 172 pacientë diabetikë me edemë makulare zbuloi se 0.3 mg pegaptanib të dhëna nën lëkurë në tre doza mbi 12 javë, krahasuar me injeksione placebo, rezultuan në përmirësim të mprehtësisë së shikimit, zvogëlim të trashësisë retinale dhe pakësim të nevojës për fotokoagulim. Vështrimi retrospektiv i të dhënave nga ky studim sugjeroi se pegaptanib mund të shkaktojë edhe një farë regresioni në neovaskularizimin retinal, me reagim në 8 nga 13 pacientë në grupin e trajtimit dhe zero në grupin me placebo. Endophthalmitis u shfaq si komplikacion i trajtimit në 0.8% të pacientëve që merrnin ilaçe studimore.

Ruboxistaurin është një inhibitor protein kinazë C beta. Në një eksperiment random tre vjeçar me 685 pacientë me retinopati të rëndë joproliferative, trajtimi oral ditor me ruboxistaurin u shoqërua me një reduktim të humbjes së moderuar të shikimit (9.1 % placebo versus 5.5 % ruboxistaurin).(93) Ai reduktoi gjithashtu edhe avancimin e edemës makulare dhe nevojën për trajtim me lazer. Mprehtësia vizuale u përmirësua me ≥15 shkronja në një proporcion më të madh subjektsh në grupin ruboxistaurin (4.9 versus 2.4 %). Ilaçi nuk u pa të pakësonte avancimin e retinopatisë apo neovaskularizimin.

Figura 32. Mekanizmi i veprimit të Avastinës në qelizat endoteliale.



Aflibercept është një proteinë 115 kDa. Përbëhet nga një “shtyllë kurrizore” e IgG e bashkuar në sekuencat jashtëqelizore të receptorit VEGF të VEGFR1 dhe VEGFR2 njerëzore. Aflibercept lidh VEGF-të qarkulluese dhe vepron si një "kurth VEGF". Në këtë mënyrë frenon aktivitetin e

subtipeve të faktorit të rritjes endoteliale vaskulare VEGF-A dhe VEGF-B, si dhe në faktorin e rritjes së placentës (PGF), duke penguar rritjen e enëve të reja të gjakut në choriocapillaris.

2. Qëllimi dhe objektivat e studimit

2.1. Qëllimi i studimit.

Studimi ka për qëllim të krahasojë efektshmërinë e trajtimit të edemës makulare diabetike klinikisht sinjifikative (CSME) me anë të fotokoagulimit me lazer të makulës (trajtimi klasik) me efektshmërinë e trajtimit të kësaj edeme me anë të Avastinës (bevacizumab) intravitreale të pasuar nga fotokoagulimi me lazer i makulës (trajtimi i kombinuar). Në varësi të rezultateve të studimit synohet të hartohet një protokoll në lidhje me këtë mënyrë të re të trajtimit të edemës makulare diabetike, në mënyrë që tu vihet në ndihmë specialistëve të kësaj fushe në përpjekjet e tyre të përditshme me këtë patologji.

2.2. Objektivat e studimit.

Studimi ka këto objektiva kryesore:

1. Të përcaktojë shkallën e përmirësimit të mprehtësisë së korrigjuar të pamjes (MKP) në muajin e parë, të tretë dhe të gjashtë në të dy grupet e pacientëve me edemë makulare klinikisht sinjifikative, ku Grupit të parë do t'u jepet trajtim vetëm me lazer fokal makular dhe Grupit të dytë do t'u jepet trajtim i kombinuar (Avastin + lazer fokal makular).
 2. Të përcaktojë shkallën e rezorbimit të edemës makulare në muajin e tretë dhe të gjashtë në të dy grupet e trajtimit.
 3. Krahasimi i rezultateve midis dy Grupeve të studimit.
 4. Vlerësimi i profilit të sigurisë së këtyre trajtimeve si dhe krahasimi midis tyre.
- Rezultat **Parësor** i studimit do të jetë krahasimi i *mprehtësisë së korrigjuar të pamjes* në *muajin e gjashtë*.
 - Rezultat **Dytësor** i studimit do të jetë krahasimi i *mprehtësisë së korrigjuar të pamjes* në *muajin e parë dhe të tretë*.
Po kështu do të vlerësohet në këto muaj edhe *shkalla e rezorbimit të edemës makulare* si dhe *identifikimi i parametrave prediktive* që ndikojnë në rezultatet e të dy grupeve të trajtimit.

3. Metodologjia e studimit

3.1. Tipi i studimit

Studimi ishte i tipit prospektiv eksperimental me randomizim.

3.2. Popullata e studimit

Ky është një studim i realizuar midis pacientëve të paraqitur pranë Qendrës Amerikane të Syve, në Spitalin Amerikan, Tiranë gjatë periudhës Janar 2012 – Djetor 2014.

Në studim u përfshinë të gjithë pacientët me diabet të tipit 1 ose 2 dhe me Edemë Makulare Diabetike Klinikisht Sinjifikative (fokale ose difuze) të cilët u paraqitën pranë Qendrës Amerikane të Syve gjatë periudhës së mësipërme (kriteret e përfshirjes).

Ndërkohë, u përdorën gjithashtu një sërë kriteresh përjashtuese, si vijon:

- fotokoagulim panretinal me lazer apo trajtim fokal makular të mëparshëm në 6 muajt e fundit;
- kirurgji intraokulare;
- injeksione të mëparshme brënda 6 muajve të fundit;
- mprehtësi e korrigjuar e pamjes > 0.5 apo < 0.05 (decimal Snellen);
- prania e neovazave në iris;
- retinopati diabetike proliferative me risk të lartë;
- opacitet sinjifikant i mediave;
- shtatëzania dhe ushqyerja me gji;
- diabet i pakontrolluar ($HbA1c > 10\%$);
- sëmundje sistemike të rënda;
- mosha nën 18 vjeç;
- anamnezë për glaukomë apo hipertension okular;
- infeksione okulare të jashtme (në rastin e Grupit të Trajtimin të Kombinuar);
- ishemi makulare e percaktuar në angiografi me fluoresceine si një zonë foveale avaskulare më e madhe se $1000 \mu m$ ose humbje e rëndë e kapilarëve perifoveolar;
- shkaqe të tjera të edemës makulare;
- presion sistematik të gjakut të pakontrolluar (sistolik > 170 ; diastolik > 110);
- histori e mëparshme e insuficiencës renale kronike duke përfshirë: gjendje që kërkon si dializë dhe transplant të veshkës;
- një ngjarje arterio-trombotike brënda 6 muajve të fundit para randomizimit të pacientëve.

në mënyrë që të shmangej efekti i një sërë faktorësh konfondues të cilët mund të ndikonin në rezultatin e interesit. Shmangia e këtyre pacientëve lejon krahasimin e drejtë të dy teknikave ndërhyrëse në studim në mënyrë, që të ndriçohet realisht se cila teknikë është superiore kundrejt tjetrës.

Nëse të dy sytë e të njëjtit pacient ishin në përputhje me kriteret përzgjedhëse atëherë në studim u përfshi vetëm syri me mprehtësi pamjeje më të vogël.

Pacientët të cilët plotësuan kriteret e përfshirjes dhe nuk kishin asnjë nga kriteret përjashtuese, u ndanë në mënyrë të rastësishme në dy grupe: 1) grupi i parë u trajtua me fotokoagulim me lazer të makulës (**Grupi i Trajtimit Klasik**) në dy mënyra (trajtim fokal dhe ai në formë skare “grid”) në varësi të llojit të edemës makulare (fokale apo difuze). Këtij grupi iu bë një injeksion i rremë (“sham”) përpara trajtimit me lazer; dhe 2) grupi i dytë u trajtua me anë të Avastin-ës (bevacizumab) intravitreale të pasuar nga fotokoagulimi me lazer i makulës (**Grupi i Trajtimit të Kombinuar**) mesatarisht 3 javë pas injeksionit. Edhe në këtë rast trajtimi me lazer ishte në dy mënyra (trajtim fokal dhe ai në formë skare “grid”) në varësi të llojit të edemës makulare.

Duke qënë se ishte e pamundur që të kishim paraprakisht listën e pacientëve dhe më pas të bënim shpërndarjen e tyre të rastësishme në dy grupe (randomizimi), pasi nëse një pacient paraqitej dhe kishte nevojë për ndërhyrje, atëherë kjo ndërhyrje duhet t’i ofrohej sa më parë atij/asaj pasi është etikisht e papranueshme që të lihej të priste me qëllim realizimin e randomizimit në mënyrën më të mirë të mundshme. Idealisht, randomizimi duhet që paraprakisht të ketë një numër të caktuar individësh të cilët më pas ndahen në mënyrë të rastësishme (të thjeshtë ose sistematike) në dy apo më shumë grupe të trajtimit. Në rastin tonë, për shkak të pamundësisë për të patur paraprakisht pacientët në fjalë dhe për shkak të numrit të kufizuar të pacientëve që plotësojnë kriteret përjashtuese dhe të përfshirjes, ne vepruam në këtë mënyrë: morëm dy copa letrash ku në njëren u shënuar numri 1 dhe në tjetrën numrin 2. Këto dy letra do përcaktonin se cilit pacient do i aplikoheshin njera nga ndërhyrjet në studim. Pas tërheqjes së njërës prej letrave, aty rezultoi i shënuar numri 1. Në këtë mënyrë u përcaktuar që pacienti i parë do merrte njëren nga ndërhyrjet kurse pacienti tjetër ndërhyrjen alternative. Për përcaktimin e ndërhyrjes u morën sërish dy letrat me numrat 1 dhe 2 të shënuara në to, por tashmë numri 1 u vendos të përfaqësonte trajtimin klasik kurse numri 2 trajtimin e kombinuar. Pas tërheqjes për herë të dytë të një prej letrave në mënyrë të rastësishme (duke mbyllur sytë dhe duke tërhequr një letër pas përzierjes së globit) rezultoi që letra e tërhequr kishte numrin 2 (trajtimi i kombinuar). Në këtë mënyrë, në mënyrë të rastësishme, u përcaktua sekuenca e pacientëve dhe llojit të ndërhyrjes që do aplikoheshin tek subjektet që do paraqiteshin dhe që do kënaqnin kriteret e përfshirjes dhe ato përjashtuese të studimit. Pra rezultoi që pacienti i parë që do paraqitej në Qendrën Amerikane të Syve që nga momenti i fillimit të studimit dhe që do plotësonte këto kritere, do trajtohej me metodën e kombinuar, pacienti i 2-të do trajtohej me metodën, klasike, pacienti i 3-të me metodën e kombinuar, pacienti i 4-të me metodën klasike e kështu me radhë.

Në total rezultuan 290 pacientë që plotësonin kriteret e përfshirjes dhe ato përjashtuese në studim. Nga këta 144 ose 49.7% iu nënshtruan trajtimit klasik dhe pjesa tjetër prej 146 ose 50.3% morën trajtimin e kombinuar. Për të gjithë pacientët e përfshirë në studim u realizuan ndërhyrjet për korrigjimin e problemit, duke përdorur një nga metodat e disponueshme, sic është shpjeguar më lart.

3.3. Mbledhja e të dhënave

3.3.1. Instrumentet për mbledhjen e të dhënave

Mbledhja e të dhënave u mundësua gjatë konsultës fillestare të pacientëve me personelin shëndetësor përkatës dhe informacionit të regjistruar në kartelën mjekësore. Përveç të dhënave bazë demografike dhe të dhënave të ndryshme lidhur me stilin e jetesës për pacientët e përfshirë në studim, u realizuan dhe një sërë ekzaminimesh të ndryshme laboratorike.

Gjatë konsultës fillestare u krye një vlerësim i plotë i pacientëve lidhur me historinë e sëmundjes në fjalë dhe kohën e shfaqjes për herë të parë të shqetësimeve. Gjithashtu, u morën informacione të hollësishme lidhur me kohën e fillimit të shqetësimeve, llojeve të tyre, intensitetin dhe kohëzgjatjen e tyre, etj. Gjatë kësaj kohe u mor informacion lidhur me moshën e pacientëve, gjininë e tyre, nivelin e arsimit, gjendjen ekonomike të tyre dhe besimin fetar. Gjithashtu, pacientët u pyetën lidhur me duhanpirjen dhe për individët që deklaruan se e kanë përdorur duhanin, u detajuan zakonet e duhanpirjes duke marrë informacion lidhur me shpeshtësinë dhe kohëzgjatjen e duhanpirjes. Përveç këtyre, pacientët u pyetën nëse vuanin nga tensioni arterial dhe nëse përgjigja ishte Po, ata u pyetën më tej lidhur me kohëzgjatjen e kësaj sëmundjeje që nga koha e diagnostikimit. Duke qënë se një nga kriteret e përfshirjes në studim ishte prania e diabetit, atëherë u mor informacion nga subjektet për llojin e tij (diabet mellitus tip 1 apo 2) si dhe lidhur me kohëzgjatjen e diabetit. Gjithashtu, pacientët u pyetën edhe për mënyrën e trajtimit të diabetit.

Përveç të dhënave bazë demografike dhe lidhur me stilin e jetesës, u realizua gjithashtu matja e një sërë parametrash laboratorikë të tillë si: matja e tensionit arterial sistolik dhe diastolik, duke respektuar rregullat e përgjithshme të matjes së tensionit arterial: pacienti qëndroi në një dhomë të qetë, pa zhurma, për rreth 20-30 minuta dhe më pas u realizua matja e tensionit të gjakut, në pozicionin ulur, në krahun e majtë dhe të djathtë. Për përcaktimin e tensionit të gjakut në përdorëm mesataren e vlerave të tensionit arterial në krahun e majtë dhe të djathtë.

Lidhur me diabetin, u realizua matja e nivelit të hemoglobinës së glikozuar (HbA1c) për të përcaktuar shkallën e kontrollit të diabetit tek këta pacientë në studim.

Gjithashtu u realizua klasifikimi i pacientëve sipas gradës së retinopatisë dhe edemës makulare para trajtimit. Përpara trajtimit u mat mprehtësia e korrigjuar e pamjes (e shprehur me akronimin MKP) dhe vlerat e presionit intra-okular (e shprehur me akronimin IOP). Më pas, MKP dhe IOP u vlerësuan sërisht 1 muaj pas trajtimit, 3 muaj pas trajtimit dhe 6 muaj pas trajtimit, ndërsa edema makulare u vlerësua në çdo vizitë me anë të fundoskopisë së dilatuar dhe në muajin 3 dhe 6 me anë të angiografisë me fluoresceinë. Më pas rezultatet e MKP dhe prevalenca e formave të edemës makulare u krahasuan midis dy grupeve të studimit. Ndërsa vlera e IOP gjatë kohës së ndjekjes u krahasua për të vlerësuar profilin e sigurisë për secilin mënyrë trajtimi.

Pacientët e përfshirë në studim u trajtuan dhe ndoqën nga dy mjekë ku autori i punimit trajtoi 86.2% të rasteve (syve) dhe mjekja tjetër 13.8%. Kartela tip u plotësua nga vetë mjekët ku autori i punimit rishikoi përshkrimin e pacientëve të mjekut tjetër për të garantuar unifikimin e protokollit të vlerësimit, trajtimit dhe ndjekjes në vijimësi.

3.3.2. Përkufizimi i ndryshorëve

Faktorët e pavarur

Mosha

Përkufizimi operacional: Mosha e subjektit në vite që nga lindja deri në momentin e studimit, sic raportohet nga vetë subjekti

Shkalla e matjes: Numerike, diskrete (mosha në vite të plota si psh, 18 vjec, 19 vjec, 20 vjec etj). Për qëllimet tona ky variabël u rikodua në variabël kategorik ordinal me tre kategori (≤ 55 vjec, 56-65 vjec, >65 vjec).

Gjinia

Përkufizimi operacional: Gjinia (seksi biologjik) i pacientit në studim, sic regjistrohet nga studiuesi në momentin e paraqitjes së pacientëve.

Shkalla e matjes: Kategorike, dikotomike (mashkull vs. femër).

Niveli i arsimit

Përkufizimi operacional: Numri i viteve të plota të edukimit formal të kryera, sic raportohet nga subjekti në studim.

Shkalla e matjes: Kategorike, ordinale (8-vjecar ose më pak, i mesëm, i lartë, pas universitar).

Gjendja ekonomike

Përkufizimi operacional: Gjendja ekonomike e subjekteve në studim, ashtu sic perceptohet nga vetë ata bazuar në të ardhurat e tyre dhe mundësisë për të përballuar nevojat e jetës së përditshme.

Shkalla e matjes: Kategorike, ordinale (e keqe, mesatare, e mirë, shumë e mirë).

Besimi fetar

Përkufizimi operacional: Fakti nëse subjekti në studim beson në ndonjë fe' dhe përcaktimi i fesë ku ai/ajo beson, ashtu sic deklarohet nga vetë subjektet në studim.

Shkalla e matjes: Kategorike, nominale (Musliman, Ortodoks, Katolik, Ateist, Tjetër).

Duhanpirja

Përkufizimi operacional: Fakti nëse subjekti në studim ka pirë ndonjëherë duhan apo pi aktualisht dhe sa vjet ka përdorur duhan, ashtu sic deklarohet nga vetë subjektet në studim.

Shkalla e matjes: Kategorike, nominale (asnjëherë, 0-5 vite, 6-15 vite, >15 vite, >5 vite nga lënia).

Kohëzgjatja e HTA-së

Përkufizimi operacional: Numri i viteve që subjekti në studim ka jetuar me HTA, sic deklarohet nga vetë subjektet në studim.

Shkalla e matjes: Numerike, diskrete (numri i viteve me HTA si për shembull 1 vit, 2 vjet, 3 vjet, etj.). Për qëllimet ky variabël u rikodua në një variabël kategorik ordinal me 3 kategori (0-5 vite, 6-10 vite, >10 vite).

Niveli i HTA sistolik

Përkufizimi operacional: Vlera e presionit sistolik të gjakut, sic tregohet nga aparati i përdorur për matjen e këtij parametri, duke marrë vlerën mesatare të dy matjeve: në krahun e majtë dhe të djathtë.

Shkalla e matjes: : Numerike, e vazhdueshme. Për qëllimet ky variabël u rikodua në një variabël kategorik ordinal me 3 kategori (≤ 120 mmHg, 121-140 mmHg, >140 mmHg).

Niveli i HTA diastolik

Përkufizimi operacional: Vlera e presionit diastolik të gjakut, sic tregohet nga aparati i përdorur për matjen e këtij parametri, duke marrë vlerën mesatare të dy matjeve: në krahun e majtë dhe të djathtë.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhdueshme. Për qëllimet ky variabël u rikodua në një variabël kategorik ordinal me 3 kategori (≤ 80 mmHg, 81-90 mmHg, >90 mmHg).

Lloji i diabetit mellitus

Përkufizimi operacional: Fakti nëse subjektet në studim vuajnë nga diabeti mellitus tip 1 apo tip 2, sipas përkufizimit të këtyre dy llojeve në përputhje me vetëdeklarimin e pacientëve, kohëzgjatja, mosha (sipas Organizatës Botërore të Shëndetësisë).

Shkalla e matjes: Kategorike, dikotomike (diabeti mellitus tip1 vs tip 2).

Mënyra e trajtimit të diabetit mellitus

Përkufizimi operacional: Mënyra e trajtimit të diabetit mellitus, sic raportohet nga vetë subjektet në studim.

Shkalla e matjes: Kategorike, dikotomike (pa insulinë vs. insulinë ose i kombinuar).

Kohëzgjatja e diabetit mellitus

Përkufizimi operacional: Numri i viteve që subjekti në studim ka jetuar me diabet, sic deklarohet nga vetë subjektet në studim.

Shkalla e matjes: Numerike, diskrete (numri i viteve me diabet, si për shembull 1 vit, 2 vjet, 3 vjet, etj.). Për qëllimet ky variabël u rikodua në një variabël kategorik ordinal me 3 kategori (≤ 7 vite, 8-10 vite, > 10 vite).

Kontrolli i diabetit

Përkufizimi operacional: Shkalla e kontrollit të diabetit bazuar në matjen e hemoglobinës së glikozuar, ashtu sic tregohet nga aparati i përdorur për matjen e këtij parametri.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhdueshme. Për qëllimet ky variabël u rikodua në një variabël kategorik ordinal me 3 kategori (6-7% - kontroll i mirë, 7.1-8.5% - kontroll mesatar, 8.6%-10% - kontroll i keq).

Klasifikimi i retinopatisë përpara ndërhyrjes

Përkufizimi operacional: Klasifikimi i retinopatisë së pranishme përpara momentit të ndërhyrjes, ashtu sic diagnostikohet dhe regjistrohet nga mjeku specialist që bëri vlerësimin e saj në subjektet në studim.

Shkalla e matjes: Kategorike, ordinale (jo proliferative e lehtë, jo proliferative e moderuar, jo proliferative e rëndë, proliferative me risk të ulët).

Presioni intra-okular para ndërhyrjes

Përkufizimi operacional: Niveli i presionit intra-okular përpara ndërhyrjes, ashtu sic matet dhe regjistrohet nga mjeku specialist që bëri vlerësimin e subjekteve në studim. Shkalla e matjes: Numerike, e vazhdueshme.

Mprehtësia e pamjes përpara ndërhyrjes

Përkufizimi operacional: Mprehtësia e pamjes përpara ndërhyrjes, ashtu sic matet dhe regjistrohet nga mjeku specialist që bëri vlerësimin e subjekteve në studim.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhdueshme.

Protokolli i vlerësimit të mprehtësisë së pamjes: Për të përcaktuar mprehtësinë e pamjes u përdor Tabela Standarte "Snellen" e pozicionuar 6 m nga plani i orbitave të pacientit. Këto tabela janë të ndricuara në mënyrë të njëtrajtëshme pa shkëlqim (projektor standart). Leximi fillohet nga rreshtat me gërma më të mëdha duke kaluar tek ato me gërma më të vogla. Cdo rresht i lexuar e rrit me 10 % mprehtësinë e pamjes. Mprehtësia e pamjes e një njeriu të shëndetshëm regjistrohet si 10/10 ose 1.0 (leximi i 10 rreshtave të parë). Nëse pacienti arrin të lexojë ≥ 4 gërma nga 5 që përmban rreshti, atëherë ai rresht me marrëveshje e quajmë të lexuar. Mprehtësia e pamjes për arësye studimi u dokumentua e shprehur në formë fraksioni dhjetor (psh. 0.05, 0.1, 0.2, etj.). Mprehtësia e pamjes më e mirë e regjistruar edhe me ndihmën e lenteve të përshtatshme për aftësinë refraktive të syrit të pacientit quhet Mprehtësia e Korrigjuar e Pamjes (MKP).

Klasifikimi i edemës përpara ndërhyrjes

Përkufizimi operacional: Klasifikimi i edemës përpara ndërhyrjes, ashtu sic diagnostikohet dhe regjistrohet nga mjeku specialist që bëri vlerësimin e subjekteve në studim.

Shkalla e matjes: Kategorike, dikotomike (edemë fokale, edemë difuze). Edema fokale: më shumë se 67% e rrjedhjes e ka origjinën nga mikroaneurizmat që rrjedhin në të gjithë zonën e edemës ose 30%-67 % e rrjedhjes e ka origjinën nga mikroaneurizmat që rrjedhin në të gjithë zonën e edemës, por >67% e rrjedhjes e ka origjinën nga mikroaneurizmat e nënzonës qëndrore. Edema difuze: më pak se 33% e rrjedhjes e ka origjinën nga mikroaneurizmat që rrjedhin dhe pjesa tjetër kapilarët rrjedhës në mënyrë difuze në të gjithë zonën e edemës ose 30%-67% e rrjedhjes vjen nga mikroaneurizmat, por <33% e rrjedhjes e ka origjinën nga mikroaneurizmat e nënzonës qëndrore. Ky klasifikim realizohet me ndihmen e angiografisë me fluoresceinë e cila u realizua përpara trajtimit dhe në muajin e 3 dhe të 6 pas trajtimit.

Protokolli i realizimit të angiografisë me fluoresceinë:

Pasi kemi zgjeruar pupilat e pacientit me një medikament midriatik të përshtatshëm, ai ulet dhe akomodohet në mënyrën e duhur në aparatën e fundus kamerës. Në fillim realizohen në të dy sytë foto me ngjyra dhe foto pa spektër të kuq (red-free). Më pas në një nga venat antekubitale injektohen me shpejtësi 5 ml solucion fluoresceinë 10%. Arritja e ngjyresit në qarkullimin koroidal pritët nga 5 deri në 15 sekonda pas injektimit. Fotografitë në syrin target merren çdo 1 sekondë për 15 sekondat e para pas sekondës së 5 së injektimit dhe më pas merren në intervale prej 3-5 sekonda për një kohë prej një minute. Me pas realizohen foto çdo minutë, deri në minutën e njëzet, në të dy sytë.

Lloji i ndërhyrjes (grupi i studimit)

Përkufizimi operacional: Fakti nëse subjektet në studim trajtohen me mënyrën klasike apo me mënyrën e kombinuar, sic raportohet nga mjeku përkatës që bëri ndërhyrjen.

Shkalla e matjes: Kategorike, dikotomike (trajtim klasik, trajtim i kombinuar).

A- Protokolli i trajtimit të fotokoagulimit me lazer. (94)

1- Trajtimin e drejtpërdrejtë ndaj mikroaneurizmave që rrjedhin (trajtimi fokal), i cili konsiston në: (63)

- a. Aplikimin e fotokoagulimit me argon - vetëm të gjelbër ndaj të gjithë mikroaneurizmave që rrjedhin në një zonë me largësi nga 500 deri 3000 µm (2DD) nga qendra e makulës.
 - b. Trajtimi i mikroaneurizmave që rrjedhin midis 300 dhe 600 µm nga qendra, nëse persiston edema makulare klinikisht e rëndësishme pasi është aplikuar një trajtim i mëparshëm; mprehtësia e pamjes më pak se 20/40 dhe trajtimi nuk duket se shkatërron rrjetin kapilar perifoveal të mbetur.
 - c. Mikroaneurizmat individuale të trajtuara me madhësi të spotit 50 µm deri në 100 µm dhe me një kohë ekspozimi 0.1 sekonda ose më pak.
 - d. Fuqia në fillim gradohet në 50 mW dhe rritet ngadalë për të përfutur zbardhjen ose errësimin e mikroaneurizmës në fuqinë më të vogël të mundshme.
- a. Kur trajtohen leziona brënda 500 µm nga qendra rekomandohet si kohë ekspozimi 0.05 sekonda.

2- Trajtimi në formë skare (“grid”) ndaj të gjithë zonave me rrjedhje difuze, i cili konsiston në:

- a. Në zonat me rrjedhje difuze, duke e bazuar identifikimin e rrjedhjes në fazat e mesme dhe të vona të angiografisë, të palidhura me vëndet fokale të rrjedhjes të identifikuar në fazat e hershme.
- b. Rrjedhja në mënyrë dytësore si pasojë e difekteve të përshkueshmërisë në kapilarët e dilatuar.

- c. Trajtimi konsiston në bërjen e djegieve të lehta 100-200 µm në niveli e RPE-së në zonat e rrjedhjes më shumë se 500 µm nga qendra e makulës dhe 500 µm nga buza temporale e n. optik.
- d. Koha e ekspozimit 0.1 sekonda ose më pak.
- e. Midis lezioneve lejohet vetëm një gjerësi sa një djegie.

B- Protokoll i injektimit intravitreal të Avastin (bevacizumab) :

Pasi lëkura përreth syrit dhe e kapakëve pastrohet me solucion povidon iodinë 10 %, thahet sipërfaqja e pastruar dhe vendoset një material steril (plastik apo pëlhurë) për të izoluar syrin nga pjesa tjetër përreth. Anestezia krejtësisht topikale, sigurohet nëpërmjet hedhjes së solucionit të proparacain-ës (Alcaine) në hapësirën konjuktivale. Vendoset një blefarostat, i cili mban kapakët e hapur. Asepsia mbi sipërfaqen e syrit realizohet nëpërmjet shpërlarjes me solucion povidon iodine 5 %. Më pas, me anë të kalibrit matet vëndi i injeksionit (4 mm nga limbi) në pars plana. Me anë të një shiringe me kapacitet 1 ml dhe majë me madhësi 30 G, ku është tërhequr më përpara në kushte sterile 0.05 ml (1.25 mg) nga solutioni i gatshëm dhe transparent i Avastin-ës, injektohet direkt në kavitetin vitreal. Më pas vendi i injeksionit do të tamponohet me anën e një tamponi steril për disa sekonda në mënyrë që të sigurohet një mbyllje e rrugës së injektimit. Në fund, administrohen dy pika të një antibiotiku dhe syri fashohet për rreth 8 orë. Syri këshillohet të mjekohet, duke filluar pas orës së tetë nga injeksioni, me një solucion me antibiotik për një javë.

Faktorët e varur

Mprehtësia e pamjes 1 muaj, 3 muaj dhe 6 muaj pas ndërhyrjes

Përkufizimi operacional: Mprehtësia e pamjes 1 muaj, 3 muaj dhe 6 muaj pas ndërhyrjes, ashtu sic matet dhe regjistrohet nga mjeku specialist që bëri vlerësimin e subjekteve në studim pikërisht në 1, 3 dhe 6 muaj pas realizimit të trajtimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhdueshme.

Klasifikimi i edemës 3 muaj dhe 6 muaj pas ndërhyrjes

Përkufizimi operacional: Klasifikimi i edemës 3 muaj dhe 6 muaj pas ndërhyrjes, ashtu sic diagnostikohet dhe regjistrohet nga mjeku specialist që bëri vlerësimin e subjekteve në studim.

Shkalla e matjes: Kategorike, nominale (pa edemë, edemë fokale, edemë difuze).

Profili i sigurisë: U vlerësua me anë të incidencës së efekteve anësore dhe komplikacioneve okulare ose sistemike në periudhën 6-mujore të ndjekjes dhe krahasimi i tyre për të dy grupet e studimit.

3.4. Analiza statistikore e të dhënave

Një sërë treguesish, tenkikash dhe testesh statistikore u përdorën për të përshkruar, vlerësuar dhe interpretuar të dhënat e disponueshme në këtë studim si dhe lidhjet (shoqërimet) midis ndryshorëve të ndryshëm.

Për ndryshorët (variablet) numerikë u raportuan madhësitë e prirjes qendrore (mestarja aritmetike) dhe madhësitë e dispersionit (shmangia standarde). Për ndryshorët kategorikë u raportuan numrat absolutë dhe përqindjet respektive.

Për vlerësimin e lidhjeve (shoqërimeve) midis variableve të ndryshme u përdorën teste statistikore në përshtatje me natyrën e variableve që marrin pjesë në një lidhje të caktuar. Për krahasimin e variableve kategorike u përdor testi hi katror. Ky test raportoi vlerën e domethënies statistikore (vlerën e P-së) dhe shkallët e lirisë.

Për krahasimin e variableve numerike u përdor testi t i studentit nëse variabli numerik shpërndahej në mënyrë normale në popullatën e studimit ose testi jo-parametrik Mann-Whitney U-test në rast se variabli numerik nuk i nënshtrohej shpërndarjes normale. Këto teste raportuan vlerën përkatëse të domethënies statistikore.

Për të përcaktuar lidhjen e MKP-së me llojin e ndërhyrjes (grupin e trajtimit) u përdor Modeli Linear i Përgjithshëm, pasi ky parametër u trajtua si variabël numerik (i vazhdueshëm). Modeli Linear i përgjithshëm lejon krahasimin e vlerave mesatare të variablit të varur sipas kategorive të variableve të pavarur duke lejuar arritjen e konkluzioneve nëse variabli i pavarur është i lidhur në mënyrë statistikisht domethënëse me variablin e varur (në këtë rast: vlerat mesatare të MKP-së). Njëkohësisht, Modeli Linear i Përgjithshëm lejon kontrollin e efekteve potencialisht konfonduese të faktorëve të tjerë të pavarur, qofshin këta me natyrë numerike apo kategorike. Për shembull, nëse duam të testojmë nëse vlera mesatare e MKP-së lidhet me llojin e ndërhyrjes dhe ndryshon në mënyrë domethënëse me ndryshimin e kësaj të fundit, atëherë realizojmë testin e Modelit Linear të Përgjithshëm nga i cili, në rastin konkret, rezulton se tek subjektet që u trajtuan me metodën e kombinuar vlera mesatare e MKP-së është në mënyrë domethënëse më e lartë sesa tek pacientët që u trajtuan me mënyrë klasike (MKP mesatare 0.41 dhe 0.35, përkatësisht) në analizën e axhustuar për shumë faktorë konfondues të pavarur (ndryshimi statistikisht domethënës nga ana statistikore, $P=0.009$) 6 muaj pas trajtimit.

Në mënyrë që të kontrollohej efekti i variableve të ndryshëm konfondues, u përdorën 6 modele të Modelit Linear të Përgjithshëm. Variable konfonduese janë të gjithë ato variable të cilët, në mënyrë direkte apo indirekte, ndikojnë në lidhjen e interesit. Për këtë arsye, fillimisht u paraqitën lidhje bruto apo krudo midis variableve duke mos marrë në konsideratë efektin konfondues potencial të ndonjë faktori (Modeli 1 në analizat e Modelit Linear të Përgjithshëm). Më pas u kontrollua për efektin e moshës (Modeli2), efektin e moshës dhe gjinisë (Modeli 3), edhe efekti i niveli të arsimit dhe ekonomik (Modeli 4), edhe efekti i kohëzgjatjes së HTA, TA sistolik dhe diastolik (Modeli 5) dhe së fundmi në Modelin 6 u kontrollua edhe efekti i diabetit, kohëzgjatjes së tij, kontrollit dhe trajtimit të tij. Ky përfaqëson dhe modelin tonë final, ku rezultatet janë të axhustuar për një sërë faktorësh potencialisht konfondues të përfshirë në studim.

Modelet e Modelit Linear të Përgjithshëm raportuan këto parametra statistikorë:

a) Vlerën mesatare të variablit të varur sipas kategorive të variableve të pavarur. Në këtë rast është paraqitur vlera mesatare e MKP-së sipas kategorive të variableve të pavarur të përfshirë në studim.

b) Intervali i besimit 95% për vlerën mesatare të variablit të varur. Intervali i besimit 95% shpreh intervalin ku ne jemi të sigurt që gjendet vlera e raportuar mesatare në 95% të rasteve.

c) Vlera e P-së apo e domethënies statistikore. Në thelb, P shpreh rolin që luan shansi në shpjegimin e lidhjes së vënë re midis variableve të ndryshme. Sa më e lartë vlera e P-së, aq më shumë luan rol shansi në shpjegimin e lidhjes dhe aq më pak përmbushen kriteret e shkakësisë midis variableve në një lidhje statistikore dhe anasjelltas. Me marrëveshje, një vlerë e P-së prej 5% ose më pak merret si tregues i domethënies statistikore.

Për të vlerësuar domethënien statistikore të ndryshimit të vlerës së MKP-së në kohë (para trajtimit, 1 muaj, 3 muaj dhe 6 muaj pas trajtimit) u përdor testi one-way ANOVA.

Për të përcaktuar faktorët e lidhur apo faktorët të cilët parashikojnë gjasat e “përmirësimit” të MKP-së gjashtë muaj pas ndërhyrjes u përdor Regresioni Logjistik Binar. Në mënyrë që të aplikohet kjo teknikë, duhet që variabli i varur të jetë dikotomik, pra të ketë dy kategori. Në rastin konkret, niveli i përmirësimi të MKP-së 6 muaj pas ndërhyrjes u rikodua në një variabël me dy kategori: 1- përkeqësim + pa ndryshime vs. përmirësim. Në thelb, Regresioni Logjistik Binar parashikon vlerat e një variabli të varur bazuar në një ose më shumë variable të pavarur. Regresioni Logjistik Binar vlerëson raportin e gjasave që një ngjarje e caktuar e variablit të varur të ndodhë bazuar në vlerat e një ose më shumë variableve të pavarura. Më konkretisht, vlerësohet se sa herë më shumë ose sa herë më pak gjasa ka një ngjarje e varur të ndodhë në varësi të kategorive të variablit të pavarur, një prej të cilave merret si kategori referencë. Për shembull, nëse duam të testojmë se sa herë më shumë të ngjarë kanë pacientët e moshës ≤ 55 vjec për të përjetuar “përmirësim” bazuar në parametrin MKP gjashtë muaj pas operacionit në krahasim me pacientët e moshës > 65 vjec, realizojmë testin e Regresionit Logjistik Binar nga i cili, në rastin konkret, rezulton se pacientët ≤ 55 vjec kanë 3.2 herë më shumë të ngjarë të përjetojnë përmirësim të MKP-së gjashtë muaj pas ndërhyrjes krahasuar me subjektet e moshës > 65 vjec, në analizën e axhustuar për më shumë faktorë të pavarur (ndryshimi statistiki domethënës nga ana statistikore, $P=0.003$).

Në mënyrë që të kontrollohej efekti i variableve të ndryshëm konfondues, u përdorën dy modele të Regresionit Logjistik Binar. Fillimisht u paraqitën lidhje bruto apo krude midis variableve duke mos marrë në konsideratë efektin konfondues potencial të ndonjë faktori (Modeli 1 në analizat e Regresionit Logjistik Binar). Më pas u kontrollua për efektin e moshës, gjinisë, nivelit të arsimit dhe gjendjes ekonomike të pacientëve, si faktorë potencialisht konfondues të cilët duhet të merren në konsideratë dhe të neutralizohen në mënyrë që të kemi një interpretim të saktë të lidhjeve të observuara (Modeli 2 në analizat e Regresionit Logjistik Binar). Ky përfaqëson dhe modelin tonë final, ku rezultatet janë të axhustuar për një sërë faktorësh potencialisht konfondues të përfshirë në studim.

Modelet e Regresionit Logjistik Binar raportuan këto parametra statistikore:

a) Raportin e Gjasave apo OR. Në thelb gjasa shpreh raportin e probabilitetit të ndodhjes së një ngjarjeje përmbi probabilitetin e mos ndodhjes së saj. OR shpreh raportin e gjasave të vërejtjes së “përmirësimit” pas ndërhyrjes midis një grupi (psh. midis meshkujve) përmbi gjasat e diagnozës së “përmirësimit” në grupin tjetër (psh. tek femrat). OR është madhësi e forcës së lidhjes: sa më e lartë OR, aq më e fortë është lidhja e observuar midis dy variableve.

b) Intervali i besimit 95% për raportin e gjasave (OR). Intervali i besimit 95% shpreh intervalin ku ne jemi të sigurt që gjendet vlera e raportuar e OR-së në 95% të rasteve.

c) Vlera e P-së apo e domethënies statistikore.

d) Shkallët e lirisë. Shkallët e lirisë kanë kuptim të raportohen krahas vlerave të domethënies statistikore vetëm kur variabli i pavarur ka më shumë se dy kategori. Kur variabli i pavarur ka dy kategori, shkallët e lirisë janë një dhe zakonisht kjo nuk raportohet.

Në të gjitha rastet, u konsideruan si statistikiisht sinjifikante (të përfillshme) vlerat e $P < 0.05$. Kjo është dhe marrëveshja ndërkombëtare lidhur me vlerën e P-së, e cila nënkupton se një vlerë e P-së prej 5% ose më pak e përjashton në mënyrë të kënaqshme rolin e shansit si shpjegues së lidhjes statistikore të vërejtur.

Krahas tabelave, për paraqitjen grafike të të dhënave u përdorën bar-diagramet pasi natyra e të dhënave tona favorizonte përdorimin e kësaj teknikë (e përshtatshme për vizualizimin e të dhënave kategorike). Gjithashtu, u përdorën dhe grafikët në trajtë torte (pie charts).

Në rast se variabli i varur kishte më shumë se dy kategori, si në rastin e edemës, u përdor Regresioni Logjistik Multinomial për të përcaktuar gjasat e pranisë së edemës difuze sipas llojit të ndërhyrjes (ndërhyrja klasike vs. ndërhyrja e kombinuar). Në thelb, Regresioni Logjistik Multinomial raporton po ato parametra statsitikorë që raportohen dhe në Regresionin Logjistik Binar.

E gjithë analiza statistikore e të dhënave u krye me paketën statistikore SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versioni 20.

4. Rezultatet

4.1. Te dhënat socio-demografike

Në studim morën pjesë 290 pacientë. Nga këta 144 ose 49.7% iu nënshtroan trajtimit klasik dhe pjesa tjetër prej 146 ose 50.3% morën trajtimin e kombinuar. Moshë mesatare e subjekteve në studim ishte rreth 61 vjeç, duke u luhatur nga moshë minimale 31 vjeç (një subjekt) deri në moshën maksimale 78 vjeç (1 subjekt). Përsa i përket gjinisë, 50.3% e subjekteve në studim ishin femra. Ndërkohë 5.9% e pacientëve në studim kishin arsim 8-vjeçar ose më pak, 59.3% kishin arsim të mesëm, 32.7% arsim të lartë dhe 2.1% arsim pas universitar. Rreth dy të tretat e subjekteve në studim (63.4%) i përkisnin besimit musliman dhe 22.8% ishin ortodoksë. Përsa i përket gjendjes ekonomike, rreth dy të tretat e pacientëve deklaruan gjendje ekonomike mesatare dhe 26.2% gjendje ekonomike të mirë. Një paraqitje e detajuar e shpërndarjes së pacientëve në studim sipas këtyre variableve paraqitet në Tabelën 1 në vijim.

Tabela 1. Karakteristikat socio-demografike dhe ekonomike të subjekteve në studim

Variabli	Numri absolut	Përqindja
Moshë (vite)	60.87 ± 9.82*	
Grup-moshë		
<=55 vjeç	63	21.7
56-65 vjeç	126	43.4
>65 vjeç	101	34.8
Gjinia		
Femër	146	50.3
Mashkull	144	49.7
Niveli i arsimit		
8-vjeçar ose më pak	17	5.9
I mesëm	172	59.3
I lartë	95	32.8
Pas universitar	6	2.1
Besimi fetar		

Musliman	184	63.4
Ortodoks	66	22.8
Katolik	34	11.7
Ateist	4	1.4
Tjetër	2	0.7
Gjendja ekonomike		
E keqe	27	9.3
Mesatare	175	60.3
E mirë	76	26.2
Shumë e mirë	12	4.1

* Vlera mesatare \pm deviacionin standard.

Grafiku 1. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas faktorëve socio-demografikë kryesorë

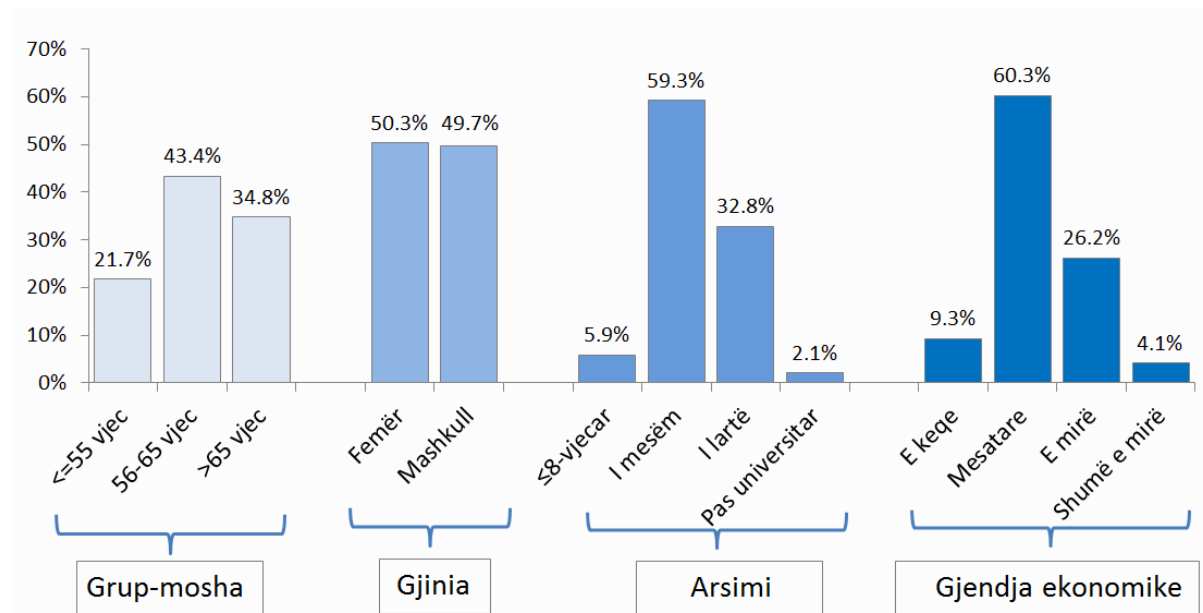


Tabela 2. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas karakteristikave të HTA

Variabli	Numri absolut	Përqindja
Kohëzgjatja e HTA (vite)	6.59 \pm 5.11*	
Kohëzgjatja e HTA në kategori		
Pa HTA	58	20.0
1-5 vite	78	26.9
6-10 vite	76	26.2
>10 vite	78	26.9
HTA sistolik (mmHg)	132.59 \pm 12.96*	

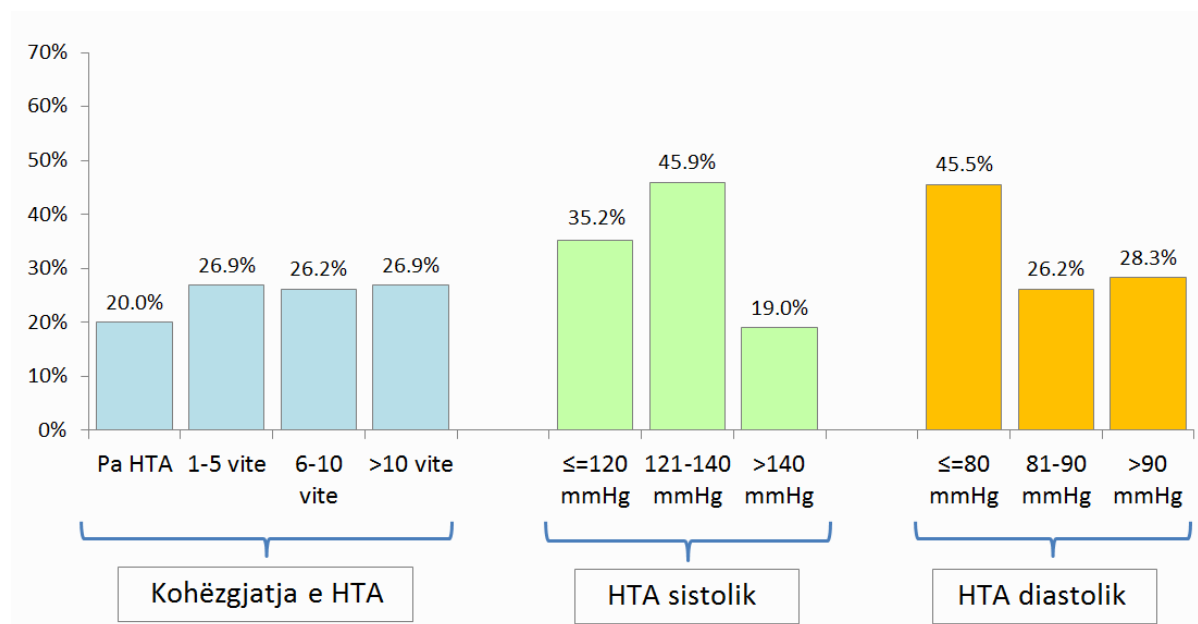
HTA sistolik në kategori		
≤120 mmHg	102	35.2
121-140 mmHg	133	45.9
>140 mmHg	55	19.0
HTA diastolik (mmHg)	88.62 ± 10.15*	
HTA diastolik në kategori		
≤80 mmHg	132	45.5
81-90 mmHg	76	26.2
>90 mmHg	82	28.3

* Vlera mesatare ± deviacionin standard.

Kurse në Tabelën 2 paraqitet shpërndarja e subjekteve në studim sipas karakteristikave lidhur me hipertensionin arterial (HTA). Një e pesta e subjekteve në studim nuk kishin HTA në momentin e paraqitjes në studim.

Në përgjithësi subjektet në studim kishin rreth 5.11 vjet që jetonin me HTA, rreth një e katërta (26.9%) kishin 1-5 vite që jetonin me HTA, ndërkohë që rreth një e pesta e tyre (26.2%) jetonin me HTA prej 6-10 vjetësh dhe 26.9% prej më shumë se 10 vjetësh. Vlera mesatare e TA sistolik midis subjekteve në studim ishte 132.59 mmHg kurse vlera mesatare e TA diastolik ishte 88.62 mmHg (Tabela 2). Rreth një në pesë subjekte në studim (19%) e kishin presionin sistolik mbi 140 mmHg përpara kryerjes së trajtimit kurse 28.3% e tyre e kishin presionin diastolik >90 mmHg përpara ndërhyrjes (Tabela 2).

Grafiku 2. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas faktorëve të lidhur me HTA-në



Në Tabelën 3 paraqitet shpërndarja e subjekteve në studim sipas statusit të duhanpirjes dhe disa karakteristikave lidhur me diabetin mellitus. Kështu, rreth gjysma e subjekteve në studim (48.3%) nuk kishin pirë kurrë duhan ndërkohë që rreth 16% e tyre e kishin konsumuar duhanin për më shumë se 15 vjet.

Përsa i përket diabetit mellitus, prevalenca e diabetit tip 1 ishte 9% kurse prevalenca e diabetit tip 2 ishte 91% (Tabela 3). Kohëzgjatja mesatare e diabetit tek subjektet në studim ishte 10.03 vjet, por në 40.7% e subjekteve diagnoza e diabetit ishte vënë para 7 vjetësh ose më herët, në 27.6% të rasteve diagnoza ishte vënë prej 8-10 vjetësh dhe në 31.7% të rasteve pacientët ishin diagnostikuar prej më shumë se 10 vjetësh.

Lidhur me kontrollin e diabetit, duke ju referuar parametrin të hemoglobinës së glukozuar (HbA1c) rezultoi që vetëm në 20.7% të rasteve ajo ishte në normë (6-7%), në 65.9% të rasteve niveli i HbA1c ishte midis 7.1-8.5% dhe në 13.4% të rasteve niveli i HbA1c ishte 8.6-10% (Tabela 3). Lidhur me trajtimin e diabetit, në 77.2% të rasteve ai bëhej pa përdorimin e insulinës dhe në 22.8% të rasteve aplikoheshin insulina ose mjekim i kombinuar (Tabela 3).

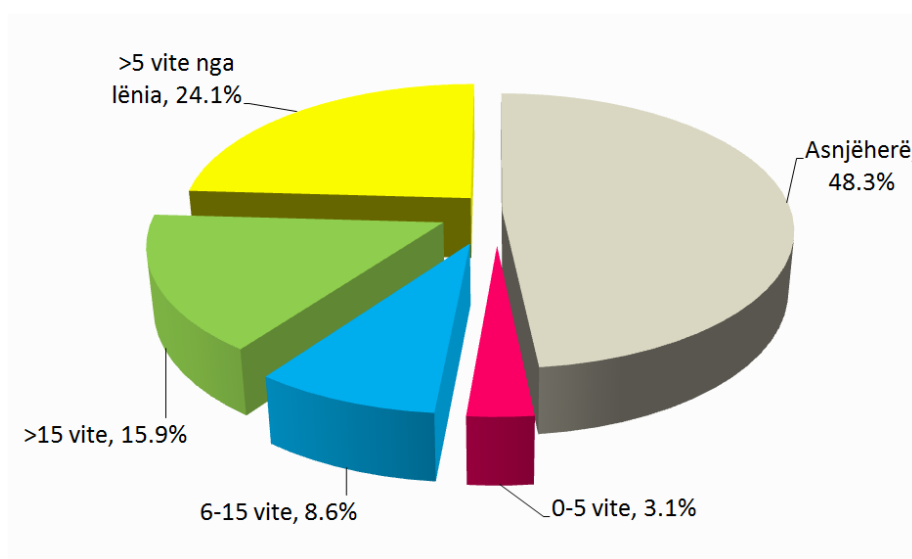
Tabela 3. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas duhanpirjes dhe karakteristikave të diabetit mellitus

Variabli	Numri absolut	Përqindja
Duhanpirja		
Asnjëherë	140	48.3
0-5 vite	9	3.1
6-15 vite	25	8.6
>15 vite	46	15.9
>5 vite nga lënia	70	24.1
Lloji i diabetit mellitus		
Tip 1	26	9.0
Tip 2	264	91.0
Kohëzgjatja e diabetit (vite)	10.03 ± 5.59*	
Kohëzgjatja e diabetit në kategori		
≤7 vite	118	40.7
8-10 vite	80	27.6
>10 vite	92	31.7
Kontrolli i diabetit (niveli i HbA1C)		
6-7%	60	20.7
7.1-8.5%	191	65.9
8.6-10%	39	13.4
Trajtimi i diabetit		

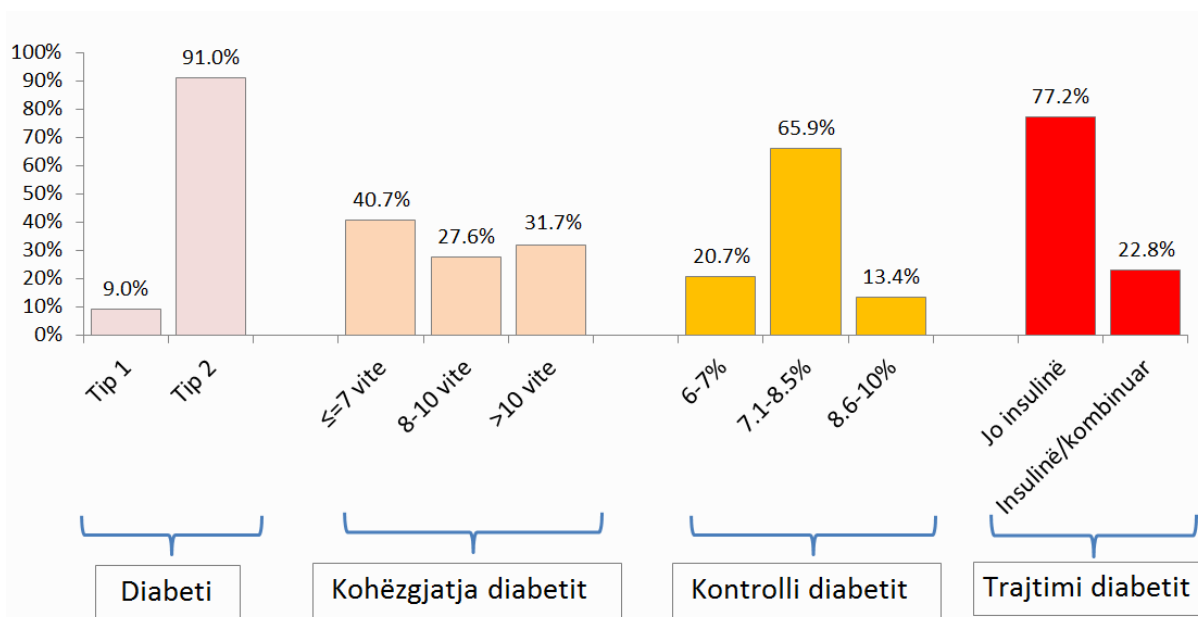
Jo insulinë	224	77.2
Insulinë ose i kombinuar	66	22.8

* Vlera mesatare ± deviacionin standard.

Grafiku 3. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas statusit të duhanpirjes



Grafiku 4. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas faktorëve të lidhur me diabetin



Në Tabelën 4 në vijim paraqiten disa karakteristika të retinopatisë para trajtimit. Në 52.4% të rasteve retinopatia u paraqit në syrin e djathtë. Përsa i përket klasifikimit të retinopatisë, në 9.7% të rasteve ishte e tipit jo-proliferative e lehtë, në 41.4% të rasteve ishte jo-proliferative e moderuar, në 41.6% jo-proliferative e rëndë dhe në 7.3% të rasteve ishte e tipit proliferative me risk të ulët (Tabela 4).

Tabela 4. Karakteristikat e retinopatisë para trajtimit

Variabli	Numri absolut	Përqindja
Syri para trajtimit		
Syri i djathtë	152	52.4
Syri i majtë	138	47.6
Klasifikimi para trajtimit		
Jo proliferative e lehtë	28	9.7
Jo proliferative e moderuar	120	41.4
Jo proliferative e rëndë	120	41.6
Proliferative me risk të ulët	22	7.3
Edema para trajtimit		
CSME fokale	116	40.0
CSME difuze	174	60.0
MKP para trajtimit	0.32 ± 0.15*	
IOP para trajtimit (mmHg)	17.29 ± 1.95*	

* Vlera mesatare ± deviacionin standard.

Përpara trajtimi në të gjithë subjektet në studim ishte e pranishme edema, e tipit fokal në 40.0% të rasteve dhe e tipit difuz në 60.0% të tyre.

Ndërkohë, niveli mesatar i MKP dhe IOP para trajtimit ishte 0.32 dhe 17.29 mmHg, përkatësisht (Tabela 4).

Grafiku 5. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas klasifikimit të retinopatisë

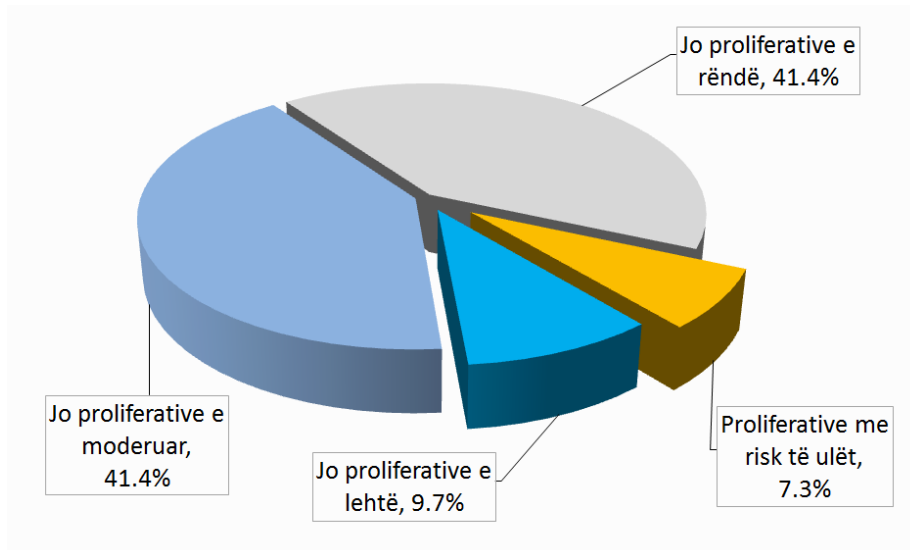


Tabela 5 paraqet shpërndarjen e subjekteve në studim sipas grupit të studimit (llojit të trajtimit). Kështu, 144 pacientë ose 49.7% e subjekteve në studim ju nënshtruan trajtimit klasik kurse 146 pacientë ose 50.3% e tyre ju nënshtruan trajtimit të kombinuar.

Tabela 5. Shpërndarja e pacientëve në studim sipas grupit të studimit

Variabli	Numri absolut	Përqindja
Lloji i trajtimit		
Klasik	144	49.7
I kombinuar	146	50.3
Lloji i trajtimit i detajuar		
Klasik fokal	56	19.3
Klasik fokal + grid	88	30.3
I kombinuar IVA + fokal	60	20.7
I kombinuar IVA + fokal + grid	86	29.7

4.2. Krahasimi i karakteristikave të subjekteve në studim sipas llojit të trajtimit

Në Tabelën 6 në vijim paraqitet krahasimi i karakteristikave socio-demografike dhe ekonomike të subjekteve në studim sipas llojit të trajtimit (ose grupeve të studimit). Kështu, nuk u vunë re ndryshime statistikisht domethënëse lidhur me moshën mesatare të pacientëve që u caktuan në grupin e trajtimit klasik kundrejt atyre në grupin e trajtimit të kombinuar (60.67 vjet vs. 61.07 vjet, përkatësisht; $P=0.728$). Po kështu, krahasimi i dy grupeve në studim sipas grup-moshës evidentoi ndryshime statistikore jo domethënëse midis dy grupeve lidhur me këtë parametër.

Edhe shpërndarja gjinore midis dy grupeve të studimit nuk paraqiti ndryshime statistikisht domethënëse: përqindja e femrave në grupin e trajtimit klasik dhe të kombinuar ishte 47.2% dhe 53.4%, përkatësisht; $P=0.291$. Shpërndarja e nivelit të arsimit në dy grupet në studim gjithashtu nuk paraqiti ndryshime domethënëse nga ana statistikore: në të dy grupet në studim pjesën më të madhe të subjekteve e përbënin individët me arsim të mesëm (54.9% në grupin e trajtimit klasik dhe 63.7% në grupin e trajtimit të kombinuar; $P=0.440$) ndërsa përqindja më e ulët në të dy grupet zihej nga subjekte me arsim pas universitar (2.8% dhe 1.4%, përkatësisht; $P=0.440$) (Tabela 6).

Nuk u vunë re ndryshime statistikisht domethënëse lidhur me shpërndarjen e besimit fetar në të dy grupet e studimit ($P=0.164$) (Tabela 6).

Tabela 6. Karakteristikat socio-demografike dhe ekonomike të subjekteve në studim sipas grupit të studimit

Variabli	Lloji i trajtimit		Vlera e P-së
	Klasik	I kombinuar	
Mosha (vite)	60.67 ± 10.46 [*]	61.07 ± 9.18	0.728 [†]
Grup-mosha			
<=55 vjec	36 (25.0) [¶]	27 (18.5)	0.233 [‡]
56-65 vjec	56 (38.9)	70 (47.9)	
>65 vjec	52 (36.1)	49 (33.6)	
Gjinia			
Femër	68 (47.2)	78 (53.4)	0.291 [‡]
Mashkull	76 (52.8)	68 (46.6)	
Niveli i arsimit			
8-vjecar ose më pak	9 (6.3)	8 (5.5)	0.440 [‡]
I mesëm	79 (54.9)	93 (63.7)	
I lartë	52 (36.1)	43 (29.5)	
Pas universitar	4 (2.8)	2 (1.4)	
Besimi fetar			
Musliman	88 (61.1)	96 (65.8)	0.164 [‡]
Ortodoks	34 (23.6)	32 (21.9)	

Katolik	16 (11.1)	18 (12.3)	
Ateist	4 (2.8)	0 (0.0)	
Tjetër	2 (1.4)	0 (0.0)	
Gjendja ekonomike			
E keqe	10 (6.9)	17 (11.6)	<0.001 ‡
Mesatare	76 (52.8)	99 (67.8)	
E mirë	46 (31.9)	30 (20.5)	
Shumë e mirë	12 (8.3)	0 (0.0)	

* Vlera mesatare ± deviacionin standard.

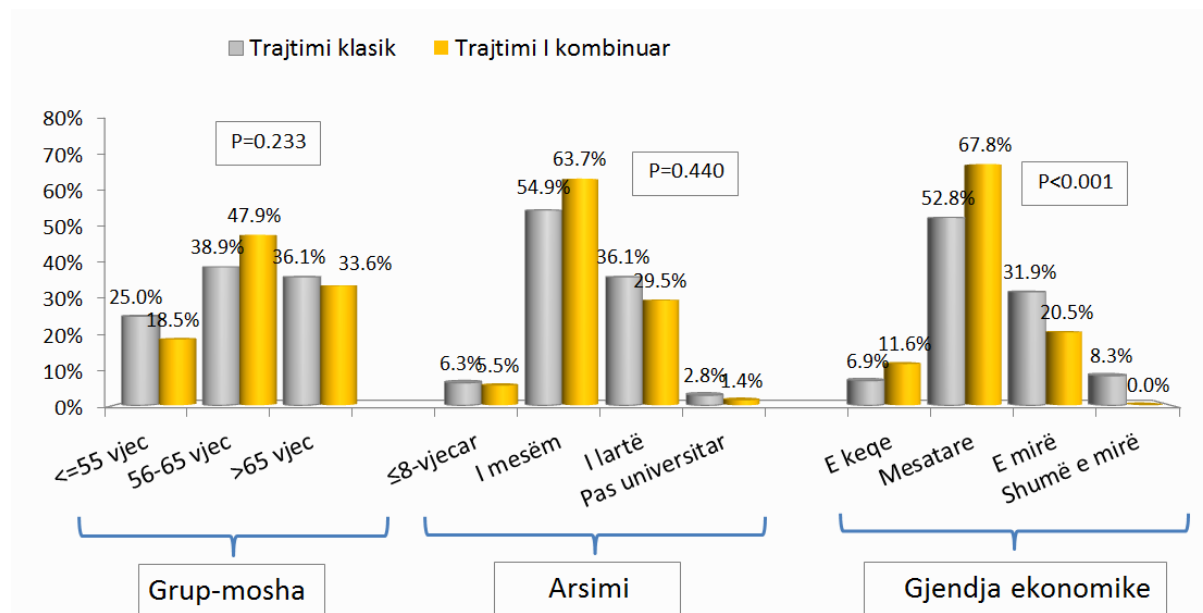
¶ Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

† Vlera e domethënies statistikore sipas testit t të studentit.

‡ Vlera e domethënies statistikore sipas testit hi katror.

Megjithatë, shpërndarja e nivelit ekonomik paraqiti ndryshime domethënëse midis grupeve të studimit. Kështu, subjektet me gjendje ekonomike të keqe dhe mesatare zinin një përqindje në mënyrë domethënëse më të lartë në grupin e trajtimit të kombinuar krahasuar me grupin e trajtimit klasik (79.5% vs. 59.7%, përkatësisht; $P < 0.001$) dhe e kundërta u vu re lidhur me proporcionin e subjekteve në gjendje ekonomike të mirë apo shumë të mirë (20.5% vs. 40.3%, përkatësisht; $P < 0.001$) (Tabela 6).

Grafiku 6. Karakteristikat socio-demografike të subjekteve në studim sipas grupit të trajtimit



Në Tabelën 7 në vijim krahasohen karakteristikat e HTA sipas grupeve të studimit.

Kohëzgjatja mesatare e HTA ishte në mënyrë domethënëse më e lartë në grupin e trajtimit të kombinuar sesa në grupin e trajtimit klasik (7.45 vjet vs. 5.71 vjet, përkatësisht; P=0.003) (Tabela 7). Një situatë e ngjashme u vu re edhe lidhur me shpërndarjen e kategorive të kohëzgjatjes së HTA midis dy grupeve në studim, ku një përqindje në mënyrë domethënëse më e lartë e subjekteve në grupin e trajtimit të kombinuar raportuan kohëzgjatjen e HTA për >10 vjet krahasuar me grupin e trajtimit klasik (34.2% vs. 19.4%, përkatësisht; P<0.001).

Ndërkohë, nuk u vunë re ndryshime statistikisht domethënëse lidhur me vlerat mesatare të TA sistolik dhe TA diastolik midis subjekteve të dy grupeve në studim, por subjektet në grupin e trajtimit të kombinuar e kishin TA diastolik mesatare dhe TA sistolik mesatar rreth 1 mmHG më të lartë se subjektet në grupin e trajtimit klasik (Grafiku 7).

Tabela 7. Karakteristikat e HTA-së të subjekteve në studim sipas grupit të studimit

Variabli	Lloji i trajtimit		Vlera e P-së
	Klasik	I kombinuar	
Kohëzgjatja e HTA (vite)	5.71 ± 4.71 [*]	7.45 ± 5.35	0.003 [†]
Kohëzgjatja e HTA në kategori			
Pa HTA	28 (19.4) [¶]	30 (20.5)	<0.001 [‡]
1-5 vite	58 (40.3)	20 (13.7)	
6-10 vite	30 (20.8)	46 (31.5)	
>10 vite	28 (19.4)	50 (34.2)	
HTA sistolik (mmHg)	132.15 ± 13.23 [*]	133.01 ± 12.72	0.573 [†]
HTA sistolik në kategori			
≤120 mmHg	52 (36.1)	50 (34.2)	0.946 [‡]
121-140 mmHg	65 (45.1)	68 (46.6)	
>140 mmHg	27 (18.8)	28 (19.2)	
HTA diastolik (mmHg)	88.19 ± 10.72 [*]	89.04 ± 9.57	0.478 [†]
HTA diastolik në kategori			
≤80 mmHg	70 (48.6)	62 (42.5)	0.506 [‡]
81-90 mmHg	34 (23.6)	42 (28.8)	
>90 mmHg	40 (27.8)	42 (28.8)	

* Vlera mesatare ± deviacionin standard.

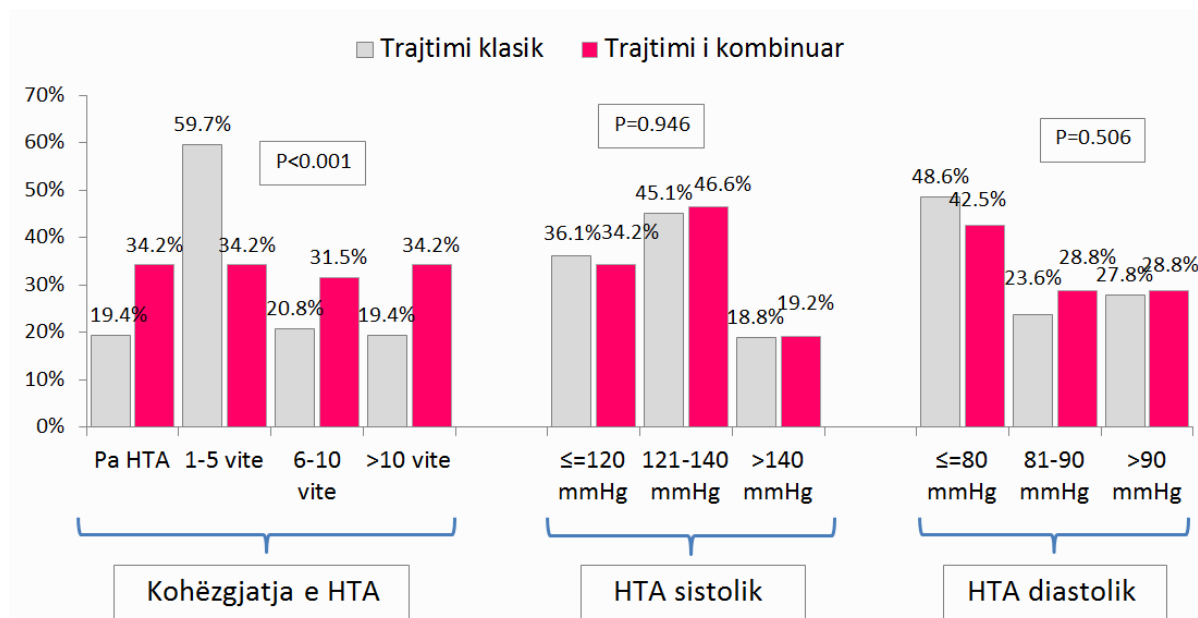
¶ Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

† Vlera e domethënies statistikore sipas testit t të studentit.

‡ Vlera e domethënies statistikore sipas testit hi katror.

Në Tabelën 8 në vijim paraqitet krahasimi i duhanpirjes dhe aspekteve që kanë të bëjnë me diabetin mellitus sipas grupeve të studimit. Kishte ndryshime domethënëse në shpërndarjen e duhanpirjes në dy grupet në studim ku përqindje në mënyrë domethënëse më të larta në grupin e trajtimit të kombinuar deklaruan se nuk kishin pirë kurrë duhan krahasuar me grupin tjetër (52.1% vs. 44.4%, përkatësisht) dhe përqindje në mënyrë domethënëse më të larta në grupin e trajtimit të kombinuar deklaruan se kanë pirë duhan për mbi 15 vjet krahasuar me grupin tjetër të studimit (19.2% vs. 12.5%, përkatësisht; $P=0.004$).

Grafiku 7. Karakteristikat e lidhura me HTA-në të subjekteve në studim sipas grupit të trajtimit



Shpërndarja e llojit të diabetit dhe kohëzgjatja mesatare e diabetit sipas grupeve të studimit nuk rezultuan me ndryshime statistikisht domethënëse (Tabela 8). Ndërkohë, në një përqindje në mënyrë domethënëse më të lartë e subjekteve në grupin e trajtimit të kombinuar sëmundja ishte diagnostikuar prej 8-10 vjetësh krahasuar me grupin tjetër të studimit (35.6% vs. 19.4%,

përkatësisht), por në përqindje në mënyrë domethënëse më të larta të grupit të trajtimit klasik diabeti ishte diagnostikuar prej 7 vjetësh ose më pak krahasuar me grupin e trajtimit të kombinuar (48.6% vs. 32.9%, përkatësisht; P=0.004) (Tabela 8).

Nuk u vunë re diferenca statistikisht domethënëse lidhur me kontrollin e diabetit (bazuar në nivelin e HbA1c) midis dy grupeve në studim. Kështu, përqindje të ngjashme të subjekteve në grupin e trajtimit klasik dhe në grupin e trajtimit të kombinuar e kishin nivelin e HbA1c në nivelin 6%-7% (19.4% vs. 21.9%, përkatësisht; P=0.625). Po kështu, diferenca jo domethënëse nga ana statistikore u vunë re në përqindjet e subjekteve në grupin e trajtimit klasik dhe të kombinuar që kishin nivele të HbA1c prej 7.1-8.5% dhe 8.6-10% (Tabela 8).

Lidhur me mënyrën e mjekimit të diabetit mellitus, nuk u vunë re ndryshime statistikisht domethënëse në të dy grupet e studimit (Tabela 8).

Tabela 8. Karakteristikat e duhanpirjes dhe diabetit mellitus të subjekteve në studim sipas grupit të studimit

Variabli	Lloji i trajtimit		Vlera e P-së
	Klasik	I kombinuar	
Duhanpirja			
Asnjëherë	64 (44.4) *	76 (52.1)	0.004 †
0-5 vite	9 (6.3)	0 (0.0)	
6-15 vite	17 (11.8)	8 (5.5)	
>15 vite	18 (12.5)	28 (19.2)	
>5 vite nga lënia	36 (25.0)	34 (23.3)	
Lloji i diabetit mellitus			
Tip 1	14 (9.7)	12 (8.2)	0.654 †
Tip 2	130 (90.3)	134 (91.8)	
Kohëzgjatja e diabetit (vite)	9.76 ± 5.71 ¶	10.29 ± 5.48	0.426 ‡
Kohëzgjatja e diabetit në kategori			
≤7 vite	70 (48.6)	48 (32.9)	0.004 †
8-10 vite	28 (19.4)	52 (35.6)	
>10 vite	46 (31.9)	46 (31.5)	
Kontrolli i diabetit (niveli i HbA1C)			
6-7%	28 (19.4)	32 (21.9)	0.625 †
7.1-8.5%	94 (65.3)	97 (66.4)	
8.6-10%	22 (15.3)	17 (11.6)	
Trajtimi i diabetit			
Jo insulinë	110 (76.4)	114 (78.1)	0.731 †
Insulinë ose i kombinuar	34 (23.6)	32 (21.9)	

* Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

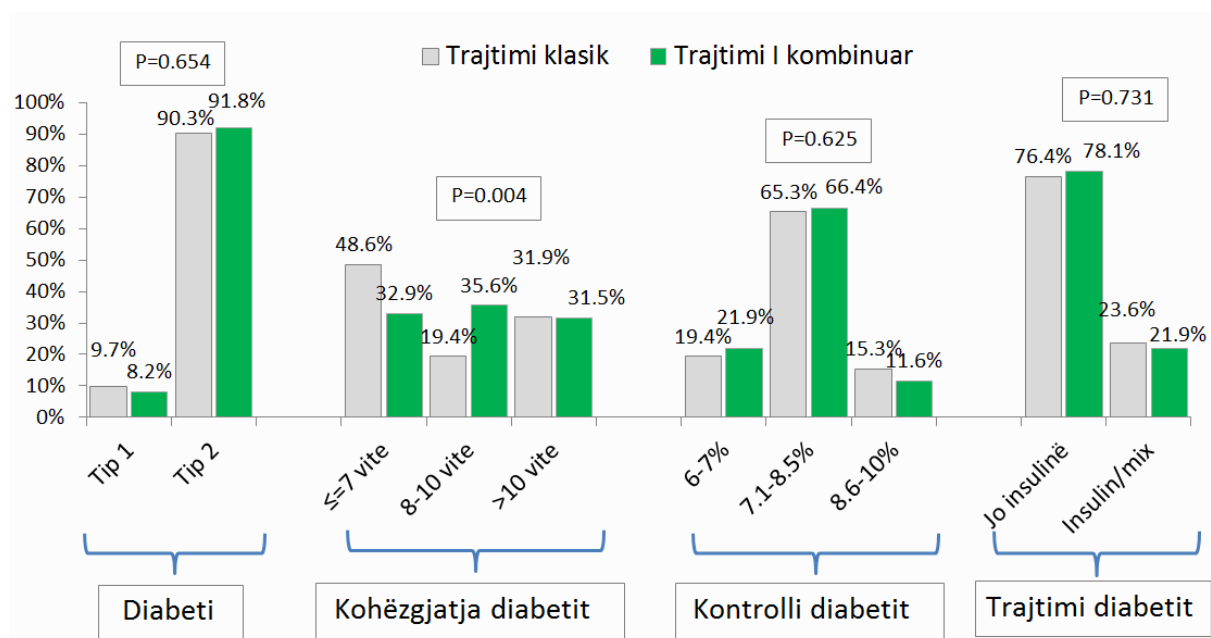
¶ Vlera mesatare ± deviacionin standard.

† Vlera e domethënies statistikore sipas testit hi katror.

‡ Vlera e domethënies statistikore sipas testit t të studentit.

Në Tabelën 9 paraqitet krahasimi i disa karakteristikave të tjera të subjekteve në studim sipas grupi të studimit. Lidhur me llojin e sëmundjes para trajtimit, nuk u vunë re diferenca statistikisht domethënëse midis grupeve të studimit. Kjo nënkupton që prevalenca e sëmundjes jo proliferative të lehtë, të moderuar, të rëndë dhe proliferative me risk të ulët ishte e ngjashme midis subjekteve të të dy grupeve në studim (Tabela 9): sëmundja jo proliferative e moderuar u has në 45.2% dhe 37.5% të pacientëve të grupit të trajtimit të kombinuar dhe atë klasik, përkatësisht, kurse ajo jo proliferative e rëndë u has në 41.1% dhe 41.7% të tyre, përkatësisht (P=0.335) (Grafiku 9).

Grafiku 8. Karakteristikat e lidhura me diabetin të subjekteve në studim sipas grupit të trajtimit



Gjithashtu të dy grupet në studim nuk paraqitën diferenca statistikisht domethënëse lidhur me shpërndarjen e edemës difuze përpara trajtimit duke qënë se përqindje të ngjashme të tyre paraqitën edemë fokale (38.9% vs. 41.1%, përkatësisht) dhe edemë difuze (61.1% vs. 58.9%, përkatësisht; P=0.701), përpara trajtimit. (Tabela 9).

Gjithashtu, nuk u vunë re ndryshime domethënëse nga ana statistikore lidhur me nivelin mesatar të MKP-së para trajtimit midis dy grupeve në studim, ku niveli mesatar i MKP-së tek grupi i

trajtimit klasik dhe trajtimit të kombinuar ishte shumë i ngjashëm (0.320 vs. 0.322, përkatësisht; P=0.0904). Kurse nivelet mesatare të IOP-së përpara trajtimit ishin në mënyrë domethënëse më të larta në grupin e trajtuar në mënyrë të kombinuar krahasuar me grupin e trajtimit klasik (17.67 mmHg vs. 16.90 mmHg, përkatësisht; P=0.001). Gjithsesi vlerat e IOP në të dy grupet qëndronin brënda kufinjve normalë të këtij parametri (11.0 – 21.0 mmHg) (Tabela 9).

Tabela 9. Krahasimi i disa karakteristikave të tjera sipas grupit të studimit

Variabli	Lloji i trajtimit		Vlera e P-së
	Klasik	I kombinuar	
Klasifikimi para trajtimit			
Jo proliferative e lehtë	16 (11.1) *	12 (8.2)	0.335 †
Jo proliferative e moderuar	54 (37.5)	66 (45.2)	
Jo proliferative e rëndë	60 (41.7)	60 (41.1)	
Proliferative me risk të ulët	14 (9.7)	8 (5.5)	
Edema para trajtimit			
CSME fokale	56 (38.9)	60 (41.1)	0.701 †
CSME difuze	88 (61.1)	86 (58.9)	
MKP para trajtimit	0.320 ± 0.145 ¶	0.322 ± 0.152	0.904 ‡
IOP para trajtimit (mmHg)	16.90 ± 2.22 ¶	17.67 ± 1.56	0.001 ‡

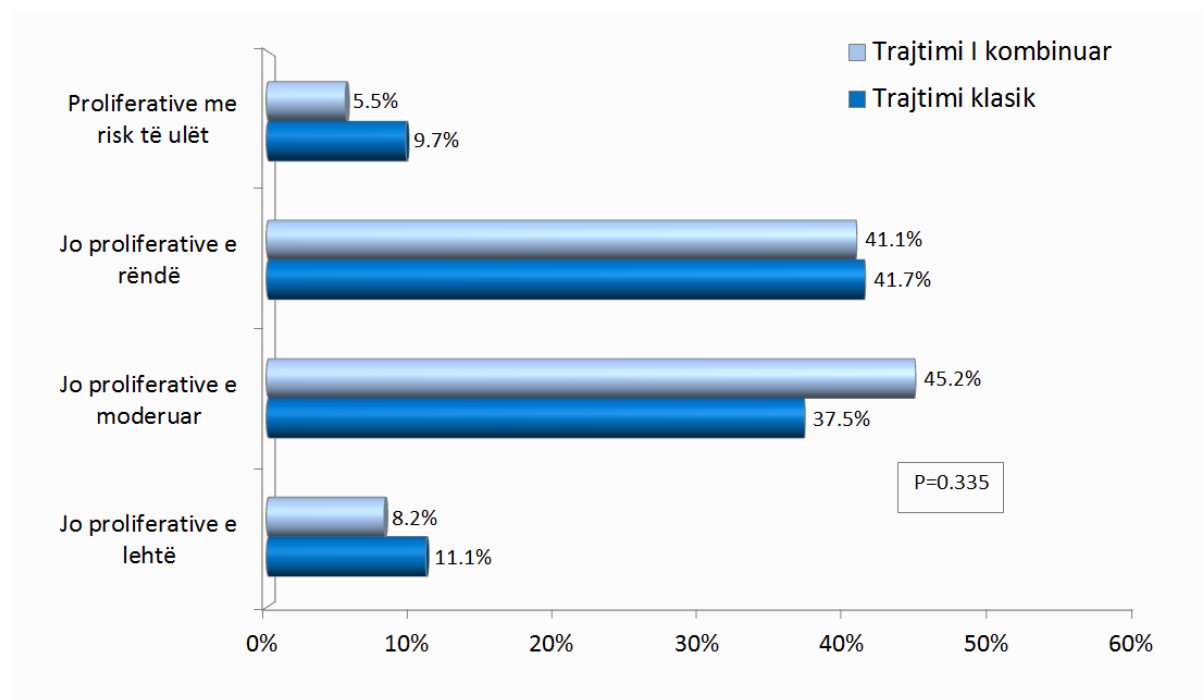
* Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

¶ Vlera mesatare ± deviacionin standard.

† Vlera e domethënies statistikore sipas testit hi katror.

‡ Vlera e domethënies statistikore sipas testit t të studentit.

Grafiku 9. Statusi i retinopatisë tek subjektet në studim sipas grupit të trajtimit



Lidhja e edemës dhe MKP me variablet e pavarur në studim përpara ndërhyrjes.

Tabela 10 në vijim paraqet lidhjen e edemës dhe MKP me variablet e pavarur në studim, përpara ndërhyrjes.

MKP rezultoi e lidhur në mënyrë statistikisht domethënëse me moshën dhe nivelin e arsimit lidhja me gjendjen ekonomike ishte në kufijtë e domethënies statistikore ($P=0.072$), kurse lidhja me gjininë rezultoi jo domethënëse nga ana statistikore (Tabela 10). Lidhja e MKP me moshën ishte negative, duke nënkuptuar uljen e MKP me rritjen e moshës kurse lidhje e MKP me nivelin e arsimit (dhe gjendjen ekonomike) rezultoi pozitive. Lidhja me nivelin e arsimit ishte mjaft e qartë dhe lineare duke sugjeruar rritjen e MKP me rritjen e nivelit të arsimit, kurse lidhja me gjendjen ekonomike ishte më pak e spikatur (Tabela 10). Megjithatë, nga kërkimi në literaturë nuk u vu re ndonjë lidhje e ngjashme.

Tabela 10. Lidhja midis edemës dhe MKP me faktorët socio-demografikë dhe ekonomikë, përpara ndërhyrjes

Variabli	Parametri	
	MKP	Edema CSME difuze
Grup-mosha	<0.001 †	0.007 ‡
<=55 vjec	0.341 ± 0.143*	55.6% ¶
56-65 vjec	0.360 ± 0.141	52.4%
>65 vjec	0.261 ± 0.143	72.3%

Gjinia	0.634 [†]	0.737 [‡]
Femër	0.325 ± 0.146	61.0%
Mashkull	0.317 ± 0.152	59.0%
Niveli i arsimit	0.003 [†]	0.001 [‡]
8-vjecar ose më pak	0.250 ± 0.112	82.4%
I mesëm	0.314 ± 0.151	64.0%
I lartë	0.336 ± 0.146	52.6%
Pas universitar	0.500 ± 0.000	0.0%
Gjendja ekonomike	0.072 [†]	0.008 [‡]
E keqe	0.256 ± 0.136	81.5%
Mesatare	0.322 ± 0.152	62.9%
E mirë	0.343 ± 0.141	46.1%
Shumë e mirë	0.321 ± 0.150	58.3%

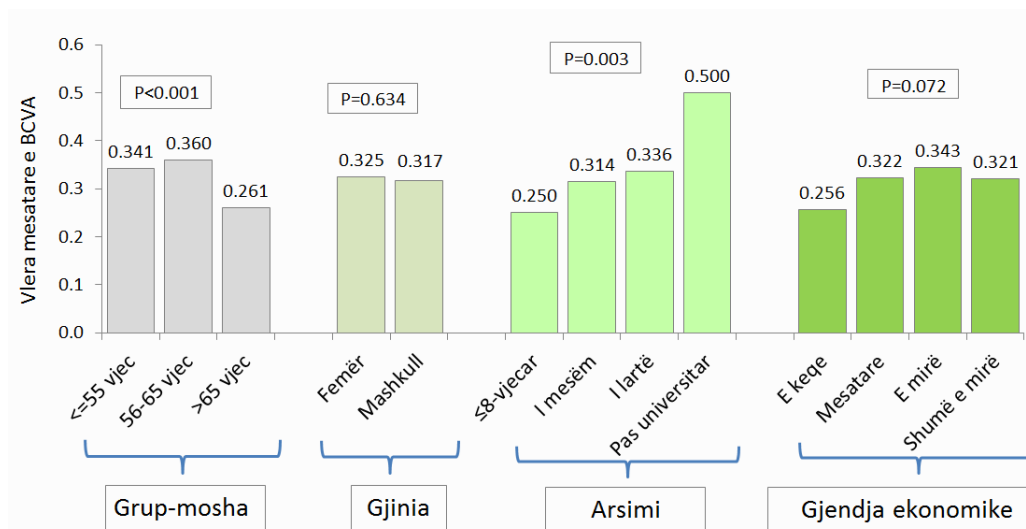
* Vlera mesatare ± deviacionin standard.

[†] Vlera e domethënies statistikore sipas testit t të studentit (nëpërmjet procedurës one-way ANOVA).

[‡] Vlera e domethënies statistikore sipas testit hi katror.

[¶] Prevalenca e edemës CSME difuze në kategorinë përkatëse të variablit të pavarur.

Grafiku 10. Vlerat mesatare të MKP-së përpara ndërhyrjes, sipas karakteristikave socio-demografike të pjesëmarrësve



Përsa i përket parametrin të edemës, prevalenca e saj në dy grupet tona të pacientëve ishte e lidhur në mënyrë domethënëse me moshën, nivelin e arsimit dhe gjendjen ekonomike, kurse lidhja me gjininë nuk rezultoi domethënëse statistikiisht. Prevalenca më e lartë e edemës difuze u vu re në moshat mbi 65 vjeç (kundrejt 55.6% midis atyre ≤55 vjeç dhe 52.4% midis atyre 56-65 vjeç; P=0.007), por pa ndonjë trend të qartë moshor. Kurse lidhja e prevalencës së edemës difuze me nivelin e arsimit ishte qartazi negative, ku me uljen e nivelit arsimor rritje prevalenca e saj në

mënyrë domethënëse (Tabela 10). Po kështu dhe lidhja midis prevalencës së edemës difuze dhe gjendjes ekonomike ishte lidhje domethënëse dhe negative (edhe pse me trend jo shume të qartë), ku me uljen e gjendjen ekonomike rritje në mënyrë domethënëse prevalenca e kësaj gjendjeje shëndetësore (P=0.008). Megjithatë, nga kërkimi në literaturë nuk u gjet ndonjë lidhje e ngjashme.

Tabela 11 paraqet lidhjet e MKP dhe edemës difuze me karakteristikat e HTA. Kështu, MKP ishte e lidhur në mënyrë domethënëse dhe negativisht me kohëzgjatjen e HTA, presionin sistolik dhe presionin diastolik duke nënkuptuar që zgjatja e kohës së HTA dhe rritja e presionit mesatar sistolik dhe diastolik çojnë në një ulje domethënëse të MKP (Tabela 11). Nga ana tjetër, prevalenca e edemës difuze rezultoi e lidhur në mënyrë domethënëse me moshën (lidhje pozitive) dhe me TA sistolik e dhe TA diastolik (lidhje pozitive, dmth, me rritjen e TA sistolik dhe TA diastolik rritet dhe prevalenca e edemës difuze) (Tabela 11). Kjo thekson edhe një herë rolin që luan kontrolli i mirë i HTA në shfaqjen dhe ecurinë e retinopatisë diabetike.

Tabela 11. Lidhja midis edemës dhe MKP me karakteristikat e HTA, përpara ndërhyrjes

Variabli	Parametri	
	MKP	Edema CSME difuze
Kohëzgjatja e HTA në kategori	0.001 †	0.006 ‡
Pa HTA	0.360 ± 0.142 *	55.2% ¶
1-5 vite	0.357 ± 0.147	46.2%
6-10 vite	0.287 ± 0.150	65.8%
>10 vite	0.290 ± 0.141	71.8%
HTA sistolik në kategori	<0.001 †	<0.001 ‡
≤120 mmHg	0.379 ± 0.135	50.0%
121-140 mmHg	0.306 ± 0.136	57.1%
>140 mmHg	0.249 ± 0.163	85.5%
HTA diastolik në kategori	<0.001 †	<0.001 ‡
≤80 mmHg	0.366 ± 0.139	46.2%
81-90 mmHg	0.301 ± 0.153	63.2%
>90 mmHg	0.267 ± 0.139	79.3%

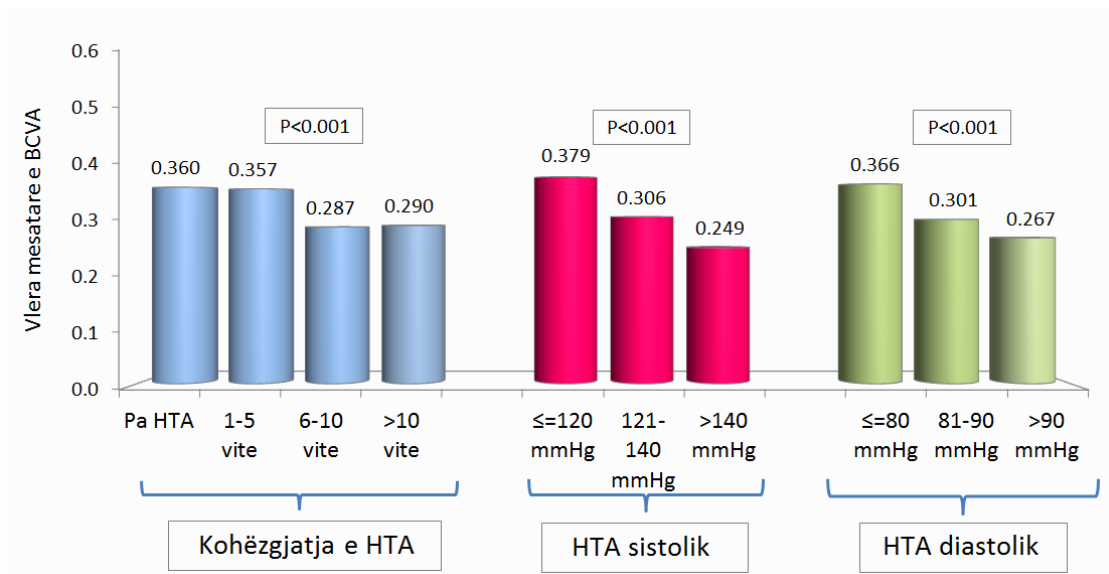
* Vlera mesatare ± deviacionin standard.

† Vlera e domethënies statistikore sipas testit t të studentit (nëpërmjet procedurës one-way ANOVA).

‡ Vlera e domethënies statistikore sipas testit hi katror.

¶ Prevalenca e edemës CSME difuze në kategorinë përkatëse të variablit të pavarur.

Grafiku 11. Vlerat mesatare të MKP-së përpara ndërhyrjes, sipas karakteristikave të lidhura me HTA-në



Grafiku 12. Prevalenca e edemës difuze përpara ndërhyrjes, sipas karakteristikave të lidhura me HTA-në

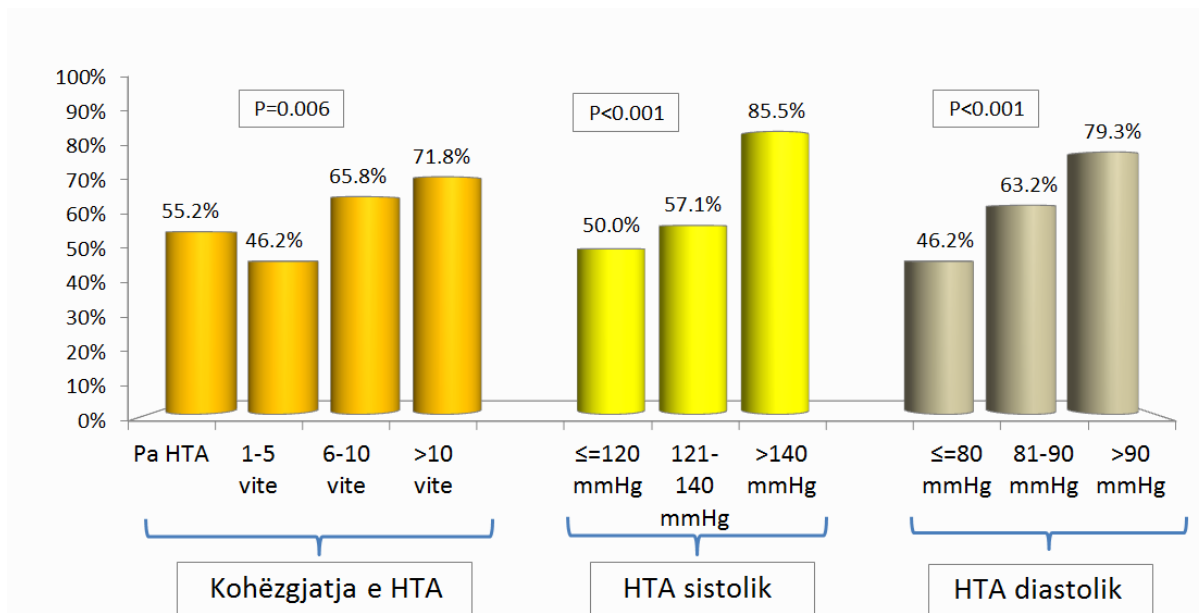


Tabela 12 paraqet lidhjet e MKP dhe edemës difuze me karakteristikat e diabetit mellitus. Kështu, MKP rezultoi e lidhur në mënyrë domethënëse me kohëzgjatjen e diabetit (lidhje negative), kontrollin e diabetit (lidhje negative), llojin e diabetit (më i ulët në rastin e trajtimit me

insulinë ose të kombinuar krahasuar me trajtimin pa insulinë) dhe klasifikimin përpara trajtimit (lidhje negative) kurse lidhja me llojin e diabetit nuk rezultoi domethënëse nga ana statistikore (Tabela 12).

Grafiku 13. Niveli mesatar i BCVA-së përpara ndërhyrjes, sipas karakteristikave të lidhura me diabetin

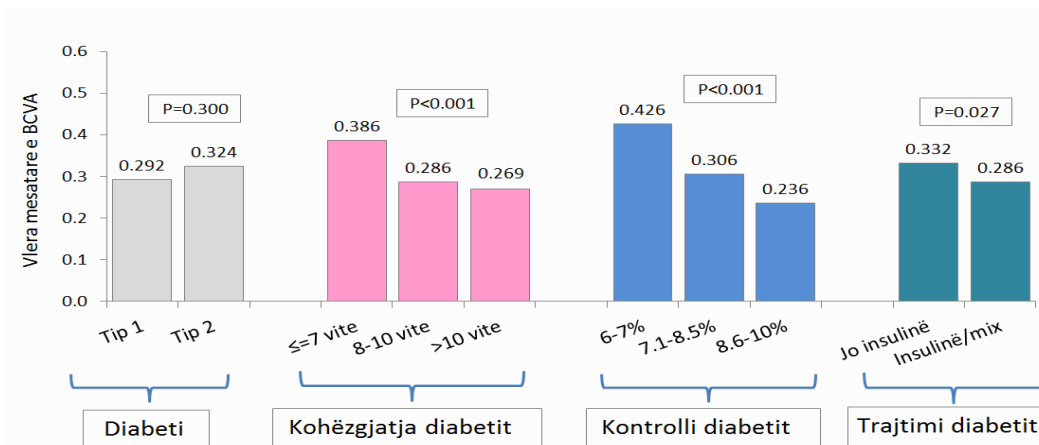


Tabela 12. Lidhja midis edemës dhe MKP me karakteristikat e diabetit mellitus, përpara ndërhyrjes

Variabli	Parametri	
	MKP	Edema CSME difuze
Lloji i diabetit	0.300 †	0.002 ‡
Tip 1	0.292 ± 0.113 *	85.5% ¶
Tip 2	0.324 ± 0.152	57.2%
Kohëzgjatja e diabetit në kategori	<0.001 †	<0.001 ‡
≤7 vite	0.386 ± 0.137	32.2%
8-10 vite	0.286 ± 0.139	62.5%
>10 vite	0.269 ± 0.141	93.5%
Kontrolli i diabetit (niveli i HbA1C)	<0.001 †	<0.001 ‡
6-7%	0.426 ± 0.126	30.0%
7.1-8.5%	0.306 ± 0.135	62.8%
8.6-10%	0.236 ± 0.163	92.3%
Trajtimi i diabetit	0.027 †	<0.001 ‡
Jo insulinë	0.332 ± 0.150	53.6%
Insulinë ose i kombinuar	0.286 ± 0.141	81.8%
Klasifikimi para trajtimit	<0.001 †	<0.001 ‡
Jo proliferative e lehtë	0.500 ± 0.000	0.0%

Jo proliferative e moderuar	0.358 ± 0.137	40.8%
Jo proliferative e rëndë	0.258 ± 0.130	87.5%
Proliferative me risk të ulët	0.243 ± 0.150	90.9%

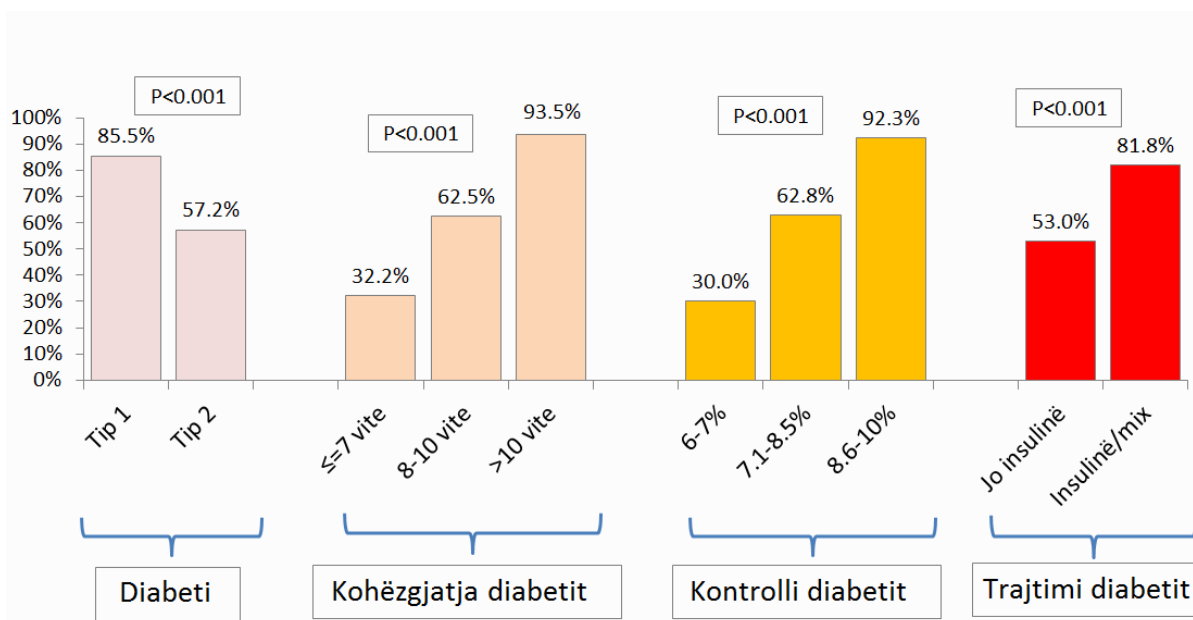
* Vlera mesatare ± deviacionin standard.

† Vlera e domethënies statistikore sipas testit t të studentit (nëpërmjet procedurës one-way ANOVA).

‡ Vlera e domethënies statistikore sipas testit hi katror.

¶ Prevalenca e edemës CSME difuze në kategorinë përkatëse të variablit të pavarur.

Grafiku 14. Prevalenca e edemës difuze përpara ndërhyrjes, sipas karakteristikave të lidhura me diabetin



Së fundmi, prevalenca e edemës difuze rezultoi e lidhur me të gjitha karakteristikat e diabetit të paraqitura në Tabelën 12 duke paraqitur lidhje pozitive me kohëzgjatjen e diabetit, kontrollin e diabetit dhe klasifikimin para trajtimit dhe të gjithë lidhjet me këto variable ishin shumë domethënëse nga ana statistikore (Tabela 12).

4.3. Krahasimi i dy grupeve në studim lidhur me parametrin MKP

Në Tabelën 13 në vijim paraqiten vlerat mesatare të parametrin MKP sipas llojit të ndërhyrjes në momente të ndryshme kohore. Në këtë Tabelë në mënyrë progresive kontrollohet efekti i një sërë faktorësh konfondues potencialë, duke kaluar nga Modeli 1 tek Modeli 6, përfshirë moshën, gjininë, nivelin e arsimit, gjendjen ekonomike, kohëzgjatjen e HTA, nivelin e TA sistolik dhe diastolik, llojin e diabetit, kohëzgjatjen e diabetit, kontrollin e diabetit dhe mjekimin e diabetit. Kjo bëhet për të pasur një tablo sa më të qartë mbi ecurinë e MKP (si rezultat parësor i studimit) në të dy grupet e trajtimit që krahasohen. Në të njëjtën kohë në këtë mënyrë rezultatet kontrollohen për ndonjë faktor ngatërrues (konfondues) që mund të ndikojë në interpretimin sa më të drejtë të rezultateve të studimit.

Në Tabelën 13, në Modelin 1 (vlerat mesatare bruto/krudo të MKP në momentet e ndryshme kohore të kryerjes së matjeve) mund të vihet re që nuk ka diferenca statistikisht domethënëse midis vlerave mesatare të MKP tek pacientët e trajtuar me regjimin klasik kundrejt atyre të trajtuar me regjimin e kombinuar, kurse pas muajit 1, muajit 3 dhe muajit 6 të trajtimit këto diferenca bëhen dhe mbeten domethënëse nga ana statistikore. Tendenca e përgjithshme është që, në cdo kohë pas trajtimit (muaji 1, muaji 3 dhe muaji 6), vlera mesatare bruto e MKP është në mënyrë domethënëse më e lartë tek pacientët e trajtuar me regjimin e kombinuar sesa tek ata të trajtuar me regjimin klasik (Tabela 13, Modeli 1). Pasi kontrollohen në mënyrë progresive efektet konfonduese potenciale të faktorëve të ndryshëm, vihen re ndryshime të vogla në vlerat mesatare të MKP tek grupi klasik dhe tek grupi i kombinuar, por këto diferenca mbeten gjithnjë statistikisht domethënëse gjatë gjithë kohës pas trajtimit dhe gjithnjë në favor të trajtimit të kombinuar të gjendjes shëndetësore (Tabela 13, Modelet 2-6).

Bazuar në Modelin 6 në Tabelën 13, i cili përfaqëson modelin tonë final ku është kontrolluar efekti i numrit maksimal të faktorëve konfondues potencialë, rezulton që 6 muaj pas trajtimit vlera mesatare e MKP-së e axhustuar për të gjithë faktorët konfondues në studim është 0.35 për pacientët e trajtuar në mënyrë klasike kundrejt vlerës 0.41 tek pacientët e trajtuar në mënyrë të kombinuar dhe kjo diferencë është shumë domethënëse nga ana statistikore ($P=0.009$).

Në këtë mënyrë, mund të konkludojmë që trajtimi i kombinuar është superior kundrejt trajtimit klasik të gjendjes shëndetësore të interesit dhe kjo është e vërtetë 1 muaj pas trajtimit, 3 dhe 6 muaj pas trajtimit. Për shkak se në pikënisje të dy grupet në studim kishin nivele të ngjashme të MKP-së, kurse pas 6 muajsh niveli mesatar i MKP në grupin e trajtimit të kombinuar ishte në mënyrë domethënëse më i lartë krahasuar me nivelin mesatar në grupin e trajtimit klasik, edhe pas kontrollit të një numri të madh faktorësh konfondues të rëndësishëm, mund të konkludojmë pa mëdyshje *që trajtimi i kombinuar është superior kundrejt trajtimit klasik lidhur me parametrin MKP.*

Në Tabelën 14 në vijim paraqitet vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit në kohë të MKP midis grupit të pacientëve të trajtimit klasik kundrejt atij të kombinuar dhe krahasimi midis këtyre dy grupeve. Mund të vihet re që, në përgjithësi, tek pacientët e trajtuar me regjimin klasik ndryshimi në kohë i vlerës mesatare të MKP nuk është domethënës nga ana statistikore me përjashtim të modelit 6 ku arrihet domethënia statistikore pas kontrollit të efekteve të numrit maksimal të faktorëve konfondues. Ndërkohë, ndryshimi në kohë i vlerës mesatare të MKP tek pacientët e trajtuar me regjimin e kombinuar është shumë domethënës nga ana statistikore dhe kjo vihet re në të gjitha Modelet statistikore të paraqitura në Tabelën 14. Në këtë mënyrë mund të konkludojmë pa mëdyshje që trajtimi i kombinuar është superior ndaj atij klasik në ndryshimin domethënës të vlerave të MKP përgjatë kohës, dhe kjo mbetet e vërtetë edhe pas kontrollit të një sërë efektsh konfonduese (Tabela 14).

Tabela 13. Lidhja midis MKP dhe grupit të studimit në momente të ndryshme kohore: vlerat mesatare të MKP sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Modeli	MKP Para trajtimit	MKP 1 muaj pas trajtimit	MKP 3 muaj pas trajtimit	MKP 6 muaj pas trajtimit
Modeli 1	0.904 [†]	<0.001	<0.001	<0.001
Trajtimi Klasik	0.32 (0.30-0.35) [*]	0.29 (0.26-0.32)	0.30 (0.27-0.34)	0.33 (0.29-0.36)
Trajtimi i kombinuar	0.32 (0.30-0.35)	0.41 (0.39-0.44)	0.41 (0.39-0.44)	0.39 (0.35-0.43)
Modeli 2	0.920	<0.001	<0.001	<0.001
Trajtimi Klasik	0.32 (0.30-0.35)	0.29 (0.26-0.32)	0.30 (0.28-0.34)	0.34 (0.30-0.37)
Trajtimi i kombinuar	0.32 (0.30-0.34)	0.41 (0.39-0.44)	0.42 (0.38-0.45)	0.40 (0.36-0.43)
Modeli 3	0.900	<0.001	<0.001	0.015
Trajtimi Klasik	0.32 (0.30-0.35)	0.29 (0.26-0.32)	0.31 (0.28-0.34)	0.34 (0.30-0.37)
Trajtimi i kombinuar	0.32 (0.30-0.34)	0.41 (0.39-0.44)	0.42 (0.38-0.45)	0.40 (0.36-0.43)
Modeli 4	0.983	<0.001	<0.001	0.004
Trajtimi Klasik	0.34 (0.30-0.38)	0.30 (0.25-0.35)	0.32 (0.27-0.38)	0.35 (0.29-0.41)
Trajtimi i kombinuar	0.34 (0.30-0.39)	0.43 (0.37-0.48)	0.44 (0.38-0.50)	0.42 (0.36-0.49)
Modeli 5	0.788	<0.001	<0.001	0.006
Trajtimi Klasik	0.32 (0.27-0.36)	0.26 (0.21-0.31)	0.28 (0.23-0.33)	0.31 (0.25-0.37)
Trajtimi i kombinuar	0.31 (0.27-0.36)	0.38 (0.33-0.44)	0.40 (0.34-0.45)	0.39 (0.31-0.44)
Modeli 6	0.658	<0.001	<0.001	0.009
Trajtimi Klasik	0.32 (0.26-0.37)	0.25 (0.19-0.31)	0.30 (0.23-0.36)	0.35 (0.27-0.43)
Trajtimi i kombinuar	0.31 (0.25-0.37)	0.37 (0.31-0.44)	0.41 (0.34-0.48)	0.41 (0.33-0.49)

Modeli 1. I axhustuar (pa kontrolluar) për asnjë faktor.

Modeli 2. I axhustuar (kontrolluar) për moshën.

Modeli 3. I axhustuar (kontrolluar) për moshën dhe gjininë.

Modeli 4. I axhustuar (kontrolluar) edhe për nivelin e arsimit dhe nivelin ekonomik.

Modeli 5. I axhustuar (kontrolluar) edhe për kohëzgjatjen e HTA, TA sistolik dhe TA diastolik.

Modeli 6. I axhustuar (kontrolluar) edhe për llojin dhe kohëzgjatjen e diabetit, kontrollin dhe trajtimin e tij.

* Vlera mesatare e parametrut në studim dhe intervali i besimit 95% për vlerën mesatare (në kllapa).

† Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) për diferencën e vlerave mesatare sipas Modelit Linear të Përgjithshëm.

Tabela 14. Domethënia statistikore e ndryshimit në kohë të MKP sipas grupeve të studimit; vlerat e P-së sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Modeli	MKP	Trajtimi klasik	Trajtimi i kombinuar
		Vlera e P-së	Vlera e P-së
Modeli 1	Para trajtimit 1 muaj pas trajtimit 3 muaj pas trajtimit 6 muaj pas trajtimit	0.174 *	0.001 *
Modeli 2	Para trajtimit 1 muaj pas trajtimit 3 muaj pas trajtimit 6 muaj pas trajtimit	0.100	<0.001
Modeli 3	Para trajtimit 1 muaj pas trajtimit 3 muaj pas trajtimit 6 muaj pas trajtimit	0.093	<0.001
Modeli 4	Para trajtimit 1 muaj pas trajtimit 3 muaj pas trajtimit 6 muaj pas trajtimit	0.076	<0.001
Modeli 5	Para trajtimit 1 muaj pas trajtimit 3 muaj pas trajtimit 6 muaj pas trajtimit	0.056	<0.001
Modeli 6	Para trajtimit 1 muaj pas trajtimit 3 muaj pas trajtimit	0.026	<0.001

	6 muaj pas trajtimit		
--	----------------------	--	--

Modeli 1. I pa axhustuar (pa kontrolluar) për asnjë faktor.

Modeli 2. I axhustuar (kontrolluar) për moshën.

Modeli 3. I axhustuar (kontrolluar) për moshën dhe gjininë.

Modeli 4. I axhustuar (kontrolluar) edhe për nivelin e arsimit dhe nivelin ekonomik.

Modeli 5. I axhustuar (kontrolluar) edhe për kohëzgjatjen e HTA, TA sistolik dhe TA diastolik.

Modeli 6. I axhustuar (kontrolluar) edhe për llojin dhe kohëzgjatjen e diabetit, kontrollin dhe trajtimin e tij.

* Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) për diferencën e vlerave mesatare të MKP në kohë sipas Modelit Linear të Përgjithshëm.

Tabela 15 në vijim paraqet rezultatet e testimit të trendit linear lidhur me ndryshimin e nivelit mesatar të MKP përgjatë kohës, sipas llojit të ndërhyrjes. Sic mund të vihet re, tek grupi i trajtuar në mënyrë klasike trendi linear i ndryshimit të vlerës mesatare të MKP në kohë të ndryshme pas ndërhyrjes nuk është statistikisht domethënës, kurse tek grupi i pacientëve të trajtuar në mënyrë të kombinuar trendi linear është domethënës nga ana statistikore (Tabela 15).

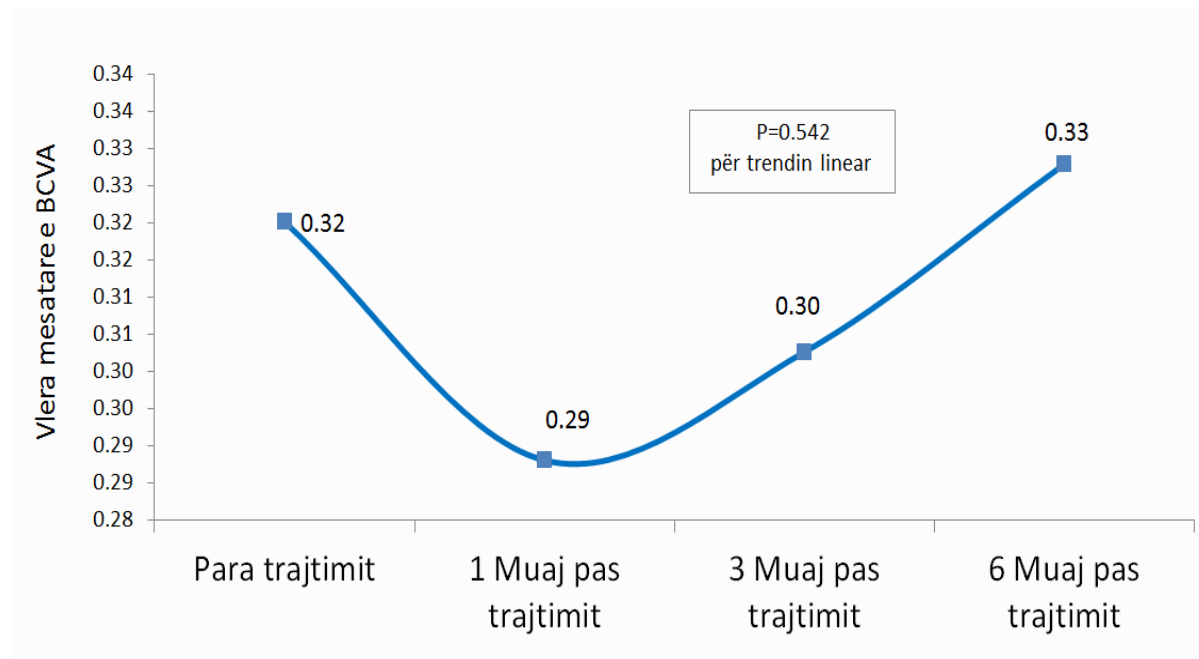
Tabela 15. Domethënia statistikore e trendit linear lidhur me ndryshimin e nivelit mesatar të MKP përgjatë kohës, sipas llojit të ndërhyrjes

Lloji i trajtimit	Periudhat e studimit	Vlera e P-së për trend linear
Klasik	Para trajtimit	0.542*
	1 muaj pas trajtimit	
	3 muaj pas trajtimit	
	6 muaj pas trajtimit	
I kombinuar	Para trajtimit	0.011
	1 muaj pas trajtimit	
	3 muaj pas trajtimit	
	6 muaj pas trajtimit	

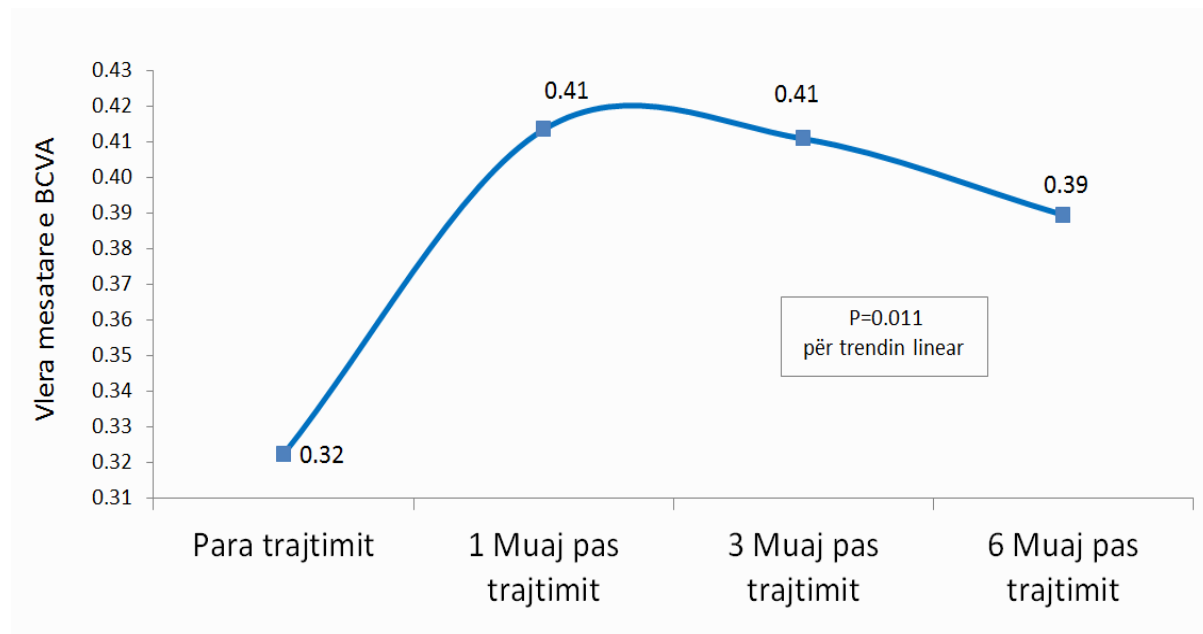
* Vlera e domethënies statistikore për trendin linear sipas procedurës one-way ANOVA.

Rezultatet e Tabelës 15 paraqiten në mënyrë vizuale në Grafikon 15 dhe Grafikon 16 në vijim.

Grafiku 15. Paraqitja grafike e trendit linear për nivelin mesatar të MKP pas trajtimit klasik



Grafiku 16. Paraqitja grafike e trendit linear për nivelin mesatar të MKP pas trajtimit të kombinuar



4.4. Krahasimi i dy grupeve në studim lidhur me parametrin Edemë

Në Tabelën 16 në vijim paraqitet prevalenca e llojeve të ndryshme të edemës sipas llojit të trajtimit në momente të ndryshme kohore. Mund të vihet re që në përgjithësi ka ndryshime domethënëse në prevalencën e edemës difuze sipas llojit të grupeve të studimit 3 muaj pas ndërhyrjes kurse diferencat përpara trajtimit dhe 6 muaj pas trajtimit nuk janë domethënëse nga ana statistikore. Lidhur me periudhën 3 muaj pas ndërhyrjes, tendenca e përgjithshme është që prevalenca e edemës difuze është në mënyrë domethënëse më e lartë tek grupi i trajtimit klasik sesa tek grupi i trajtimit të kombinuar. Për shembull, 3 muaj pas trajtimit prevalenca e edemës difuze në grupin e trajtimit klasik dhe atë të trajtimit të kombinuar ishte 54.9% vs. 46.6%, përkatësisht ($P=0.008$) (Tabela 16). Kjo me shumë mundësi lidhet me efektin e trajtimit me injeksion Avastinë në grupin e trajtimit të kombinuar, duke ditur efektin tashmë të njohur të saj në reduktimin e përshkueshmërisë vazale dhe reduktimin e edemës makulare, efekt ky që mendohet se zgjat 4-6 javë. Gjithashtu, përpara trajtimit të gjithë pacientët kishin ose edemë fokale ose edemë difuze, ndërkohë që pas 3 muaj dhe 6 muaj pas trajtimit kemi pacientë pa edemë në të dy grupet, por përqindja e këtyre pacientëve pa edemë është në mënyrë domethënëse më e lartë midis grupit të trajtimit të kombinuar krahasuar me atë të trajtimit klasik (3 muaj pas ndërhyrjes) (Tabela 16).

Tabela 16. Lloji i edemës sipas grupi të studimit në momente të ndryshme kohore të studimit

Koha e studimit	Trajtimi	Edema			Vlera e P-së
		Pa	CSME	CSME	

		edeme	fokale	difuze	
Para trajtimit	Klasik	0 (0.0) *	56 (38.9)	88 (61.1)	0.701 †
	I kombinuar	0 (0.0)	60 (41.1)	86 (58.9)	
3 muaj pas trajtimit	Klasik	4 (2.8)	61 (42.4)	79 (54.9)	0.008
	I kombinuar	18 (12.3)	60 (41.1)	68 (46.6)	
6 muaj pas trajtimit	Klasik	16 (11.1)	55 (38.2)	73 (50.7)	0.601
	I kombinuar	16 (11.0)	64 (43.8)	66 (45.2)	

* Numri absolut dhe përqindja sipas rrjeshtave (në kllapa).

† Vlera e domethënies statistikore sipas testit hi katror.

Në Tabelën 17 në vijim paraqitet lidhja midis llojit të edemës dhe kohës së studimit, veçmas për grupin e trajtuar në mënyrë klasike dhe grupin e trajtuar në mënyrë të kombinuar. Vihet re se në të dy grupet e studimit, ndryshimi në kohë i prevalencës së edemës difuze është statistikisht domethënës. Për shembull, në grupin e pacientëve të trajtuar në mënyrë klasike prevalenca e edemës difuze para trajtimit ishte 61.1% dhe 3 muaj dhe 6 muaj pas trajtimit u reduktua në 54.9% dhe 50.7%, përkatësisht ($P < 0.001$) (Tabela 17). Ndërkohë, në grupin e pacientëve të trajtuar në mënyrë të kombinuar prevalenca e edemës difuze para trajtimit ishte 58.9% dhe 3 muaj dhe 6 muaj pas trajtimit prevalenca u vlerësua në 46.6% dhe 45.2%, përkatësisht ($P = 0.001$) (Tabela 17).

Tabela 17. Prevalenca e llojeve të ndryshme të edemës në kohë të ndryshme pas trajtimit klasik dhe pas trajtimit të kombinuar

Koha e studimit	Trajtimi	Edema			Vlera e P-së
		Pa edemë	CSME fokale	CSME difuze	
Trajtimi klasik	Para trajtimit	0 (0.0) *	56 (38.9)	88 (61.1)	<0.001 †
	3 muaj pas trajtimit	4 (2.8)	61 (42.4)	79 (54.9)	
	6 muaj pas trajtimit	16 (11.1)	55 (38.2)	73 (50.7)	
Trajtimi i	Para trajtimit	0 (0.0)	60 (41.1)	86 (58.9)	0.001

kombinuar	3 muaj pas trajtimit	18 (12.3)	60 (41.1)	68 (46.6)	
	6 muaj pas trajtimit	16 (11.0)	64 (43.8)	66 (45.2)	

Në Tabelën 18 në vijim paraqiten raporti i gjasave të pranisë së edemës difuze sipas llojit të ndërhyrjes në momente të ndryshme kohore. Edhe në këtë tabelë kontrollohet në mënyrë progresive efekti konfundues i një numri në rritje faktorësh të ndryshëm të pavarur duke kaluar nga Modeli 1 në Modelin 6. Në përgjithësi vhet re që trajtimi klasik shoqërohet me rritjen e gjasave për zhvillimin e edemës difuze krahasuar me trajtimin e kombinuar por këto ndryshime nuk janë domethënëse nga ana statistikore 3 dhe 6 muaj pas trajtimit (Tabela 18).

Tabela 18. Lidhja e edemës difuze me grupin e studimit në kohë të ndryshme të studimit; raporti i gjasave të edemës difuze sipas Regresioni Logjistik Multinomial

Modeli	Edeme Difuze Para trajtimit	Edeme Difuze 3 muaj pas trajtimit	Edeme Difuze 6 muaj pas trajtimit
Modeli 1	0.701 [†]	0.587	0.313
Trajtimi Klasik	1.10 (0.69-1.75) [*]	1.14 (0.71-1.85)	1.29 (0.79-2.10)
Trajtimi i kombinuar	Referencë	Referencë	Referencë
Modeli 2	0.791	0.502	0.284
Trajtimi Klasik	1.07 (0.66-1.73)	1.19 (0.72-1.19)	1.32 (0.80-2.17)
Trajtimi i kombinuar	Referencë	Referencë	Referencë
Modeli 3	0.773	0.521	0.286
Trajtimi Klasik	1.07 (0.66-1.74)	1.18 (0.72-1.93)	1.31 (0.80-2.17)
Trajtimi i kombinuar	Referencë	Referencë	Referencë
Modeli 4	0.445	0.244	0.170
Trajtimi Klasik	1.22 (0.73-2.05)	1.37 (0.81-2.34)	1.45 (0.85-2.47)
Trajtimi i kombinuar	Referencë	Referencë	Referencë
Modeli 5	0.323	0.465	0.375
Trajtimi Klasik	1.33 (0.76-2.35)	1.25 (0.69-2.27)	1.31 (0.72-2.36)
Trajtimi i kombinuar	Referencë	Referencë	Referencë
Modeli 6	0.455	0.381	0.624
Trajtimi Klasik	1.32 (0.64-2.76)	1.34 (0.69-2.60)	1.18 (0.61-2.29)
Trajtimi i kombinuar	Referencë	Referencë	Referencë

Modeli 1. I pa axhustuar (pa kontrolluar) për asnjë faktor.

Modeli 2. I axhustuar (kontrolluar) për moshën.

Modeli 3. I axhustuar (kontrolluar) për moshën dhe gjininë.

Modeli 4. I axhustuar (kontrolluar) edhe për nivelin e arsimit dhe nivelin ekonomik.

Modeli 5. I axhustuar (kontrolluar) edhe për kohëzgjatjen e HTA, TA sistolik dhe TA diastolik.

Modeli 6. I axhustuar (kontrolluar) edhe për llojin dhe kohëzgjatjen e diabetit, kontrollin dhe trajtimin e tij.

* Raporti i gjasave të pranisë së edemës difuze vs. edemës fokale dhe intervali i besimit 95% për raportin e gjasave (në kllapa).

† Vlera e domethënies statistikore.

Në Tabelën 19 në vijim paraqitet vlerësimi i domethënies statistikore të ndryshimit në kohë të gjasave të pranisë së edemës difuze midis grupit të pacientëve të trajtimit klasik kundrejt atij të kombinuar dhe krahasimi midis këtyre dy grupeve.

Mund të vihet re që në Modelin 1 (modeli bruto) dhe Modelet 2, 3, 4 dhe 5 ndryshimi në kohë i gjasave të pranisë së edemës difuze nuk është domethënës nga ana statistikore si tek grupi i pacientëve të trajtuar në mënyrë klasike ashtu edhe tek grupi i pacientëve të trajtuar në mënyrë të kombinuar. Megjithatë, shihet tendenca që pas kontrollit në mënyrë progresive të faktorëve konfondues nga Modeli 1 në Modelin 5 kemi ulje e vazhdueshme të vlerës së P-së, derisa në Modelin 6, ndryshimet në kohë të gjasave të pranisë së edemës difuze bëhen statistikisht domethënëse vetëm në grupin e trajtimit të kombinuar ($P=0.006$) kurse në grupin e trajtimit klasik ndryshimet mbeten jo domethënëse nga ana statistikore.

Tabela 19. Domethënia statitkore e ndryshimit në kohë të gjasave të edemës difuze sipas grupeve të studimit; vlerat e P-së sipas Regresionit Logjistik Multinomial

Modeli	Edema difuze	Trajtimi klasik	Trajtimi i kombinuar
		Vlera e P-së	Vlera e P-së
Modeli 1	Para trajtimit 3 muaj pas trajtimit 6 muaj pas trajtimit	0.669 *	0.338
Modeli 2	Para trajtimit 3 muaj pas trajtimit 6 muaj pas trajtimit	0.590	0.278
Modeli 3	Para trajtimit 3 muaj pas trajtimit 6 muaj pas trajtimit	0.588	0.274
Modeli 4	Para trajtimit 3 muaj pas trajtimit 6 muaj pas trajtimit	0.540	0.136

Modeli 5	Para trajtimit 3 muaj pas trajtimit 6 muaj pas trajtimit	0.326	0.075
Modeli 6	Para trajtimit 3 muaj pas trajtimit 6 muaj pas trajtimit	0.157	0.006

Modeli 1. I pa axhustuar (pa kontrolluar) për asnjë faktor.

Modeli 2. I axhustuar (kontrolluar) për moshën.

Modeli 3. I axhustuar (kontrolluar) për moshën dhe gjininë.

Modeli 4. I axhustuar (kontrolluar) edhe për nivelin e arsimit dhe nivelin ekonomik.

Modeli 5. I axhustuar (kontrolluar) edhe për kohëzgjatjen e HTA, TA sistolik dhe TA diastolik.

Modeli 6. I axhustuar (kontrolluar) edhe për llojin dhe kohëzgjatjen e diabetit, kontrollin dhe trajtimin e tij.

* Vlera e domethënies statistikore (vlera e P-së) për diferencën e gjasave të pranisë së edemës difuze të në kohë sipas Regresioni Logjistik Multinomial.

4.5. Ecuria e mprehtësisë së pamjes (MKP)

Tabelat në vijim paraqesin ndryshimin në vlerë absolute të mprehtësisë së pamjes bazuar në parametrin MKP 1 muaj pas ndërhyrjes (Tabela 20), 3 muaj pas ndërhyrjes (Tabela 21) dhe 6 muaj pas ndërhyrjes (Tabela 22), sipas grupeve të studimit.

Mund të vihen re diferencat e theksuara midis dy trajtimeve lidhur me ndryshimet në mprehtësinë e pamjes në të tre momentet e studimit. Për shembull, 1 muaj pas studimit 5.6% e pacientëve në grupin e trajtimit klasik dhe 1.4% e atyre në trajtimin e kombinuar u përkeqësuan me 0.2 krahasuar me momentin përpara ndërhyrjes, ndërkohë 28.5% dhe 4.8% përkatësisht u përkeqësuan me ≥ 0.2 përkatësisht (Tabela 20). Ndërkohë 62.5% në grupin klasik dhe 37.7% e subjekteve në grupin e kombinuar nuk patën ndryshime 1 muaj pas ndërhyrjes krahasuar me periudhën para ndërhyrjes. Nga ana tjetër, tek grupi klasik u vunë re përmirësime vetëm në 4.9% të subjekteve (me +0.1) kurse në grupin e kombinuar përqindja përkatëse ishte 27.4% kurse 20.5% e tyre u përmirësuan me +0.2 dhe 9.6% me +0.3 (Tabela 20).

Tabela 20. Ndryshimi absolut i MKP-së 1 muaj pas ndërhyrjes, sipas trajtimit

Ndryshimi në vlerë absolute i MKP-së 1 muaj pas ndërhyrjes	Total	Trajtimi klasik	Përqindja kumulative	Trajtimi i kombinuar	Përqindja kumulative
-0.20	10 (3.4) *	8 (5.6)	5.6	2 (1.4)	1.4

-0.10	38 (13.1)	33 (22.9)	28.5	5 (3.4)	4.8
-0.05	4 (1.4)	4 (2.8)	31.3	0 (.0)	4.8
-0.04	2 (0.7)	2 (1.4)	32.6	0 (0.0)	4.8
0.00	145 (50.0)	90 (62.5)	95.1	55 (37.7)	42.5
+0.05	3 (1.0)	3 (2.1)	97.2	0 (0.0)	42.5
+0.10	44 (15.2)	4 (2.8)	100.0	40 (27.4)	69.9
+0.20	30 (10.3)	0 (0.0)		30 (20.5)	90.4
+0.30	14 (4.8)	0 (0.0)		14 (9.6)	100.0

* Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

■ Përkeqësim ■ Pa ndryshime ■ Përmirësim

Në këtë mënyrë mund të gjykohet lidhur me ndryshimin e mprehtësisë së pamjes edhe 3 dhe 6 muaj pas ndërhyrjes (Tabela 21 dhe Tabela 22).

Tabela 21. Ndryshimi absolut i MKP-së 3 muaj pas ndërhyrjes, sipas trajtimit

Ndryshimi në vlerë absolute i MKP-së 3 muaj pas ndërhyrjes	Total	Trajtimi klasik	Përqindja kumulative	Trajtimi i kombinuar	Përqindja kumulative
-0.38	2 (0.7)	2 (1.4)	1.4	0 (0.0)	0.0
-0.30	4 (1.4)	2 (1.4)	2.8	2 (1.4)	1.4
-0.20	22 (7.6)	19 (13.2)	16.0	3 (2.1)	3.4
-0.10	29 (10.0)	16 (11.1)	27.1	13 (8.9)	12.3
-0.05	4 (1.4)	4 (2.8)	29.9	0 (0.0)	12.3
-0.04	3 (1.0)	3 (2.1)	31.9	0 (0.0)	12.3
00	103 (35.5)	57 (39.6)	71.5	46 (31.5)	43.8
+0.05	3 (1.0)	3 (2.1)	73.6	0 (0.0)	43.8
+0.10	64 (22.1)	32 (22.2)	95.8	32 (21.9)	65.8
+0.20	38 (13.1)	6 (4.2)	100.0	32 (21.9)	87.7
+0.30	14 (4.8)	0 (0.0)		14 (9.6)	97.3
+0.40	4 (1.4)	0 (0.0)		4 (2.7)	100.0

* Numri absolut dhe përqindja sipas 4 kolonave (në kllapa).

■ Përkeqësim ■ Pa ndryshime ■ Përmirësim

Tabela 22. Ndryshimi absolut i MKP-së 6 muaj pas ndërhyrjes, sipas trajtimit

Ndryshimi në vlerë absolute i MKP-së 6 muaj pas ndërhyrjes	Total	Trajtimi klasik	Përqindja kumulative	Trajtimi i kombinuar	Përqindja kumulative
-0.40	2 (0.7)	2 (1.4)	1.4	0 (0.0)	0.0
-0.30	16 (5.5)	12 (8.3)	9.7	4 (2.7)	2.7
-0.20	16 (5.5)	6 (4.2)	13.9	10 (6.8)	9.6
-0.10	19 (6.6)	12 (8.3)	22.2	7 (4.8)	14.4

-0.05	4 (1.4)	4 (2.8)	25.0	0 (0.0)	14.4
-0.04	2 (0.7)	2 (1.4)	26.4	0 (0.0)	14.4
00	109 (37.6)	57 (39.6)	66.0	52 (35.6)	50.0
+0.05	2 (0.7)	2 (1.4)	67.4	0 (0.0)	50.0
+0.10	57 (19.7)	24 (16.7)	84.0	33 (22.6)	72.6
+0.20	38 (13.1)	14 (9.7)	93.8	24 (16.4)	89.0
+0.30	18 (6.2)	8 (5.6)	99.3	10 (6.8)	95.9
+0.40	4 (1.4)	0 (0.0)	99.3	4 (2.7)	98.6
+0.50	3 (1.0)	1 (0.7)	100.0	2 (1.4)	100.0

* Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

■ Përkeqësim ■ Pa ndryshime ■ Përmirësim

Tabela 23 në vijim paraqit subjektet në studim sipas grupit të trajtimit dhe ndryshimit në kohë të mprehtësisë në pamje 1, 3 dhe 6 muaj pas trajtimit.

Mund të vihet re se përqindje në mënyrë domethënëse më të larta të subjekteve të trajtuar me regjimin e kombinuar kanë pësuar përmirësim të mprehtësisë së pamjes 1, 3 dhe 6 muaj pas ndërhyrjes krahasuar me përqindjet përkatëse tek subjektet e trajtuar me regjimin klasik (Tabela 20). Për shembull, 1 muaj pas ndërhyrjes përmirësimi i mprehtësisë së pamjes u vu re në 57.5% të subjekteve të trajtuar me regjimin e kombinuar por vetëm në 4.9% të atyre të trajtuar me regjimin klasik ($P < 0.001$) ndërkohë 6 muaj pas ndërhyrjes përqindjet përkatëse ishin 50% dhe 34%, përkatësisht ($P = 0.007$). Siç u theksua edhe më lart, kjo me shumë mundësi lidhet me efektin e trajtimit me injeksion Avastinë në grupin e trajtimit të kombinuar, duke ditur efektin tashmë të njohur të saj në reduktimin e përshkueshmërisë vazale dhe reduktimin e edemës makulare, efekt ky që mendohet se zgjat 4-6 javë. Ndërkohë trendi i kundërt vihet re lidhur me përqindjet e subjekteve që janë përkeqësuar pas ndërhyrjes në të tre pikat kohore të kryerjes së vlerësimeve. Për shembull, 1 muaj pas ndërhyrjes përkeqësimi i mprehtësisë së pamjes u vu re në 4.8% të subjekteve të trajtuar me regjimin e kombinuar dhe në 32.6% të atyre të trajtuar me regjimin klasik ($P < 0.001$) ndërkohë 6 muaj pas ndërhyrjes përqindjet përkatëse ishin 14.4% dhe 26.4%, përkatësisht ($P = 0.007$).

Tabela 23. Statusi i mprehtësisë së pamjes në kohë të ndryshme pas ndërhyrjes, sipas grupit të trajtimit

Koha e studimit	Total	Trajtimi klasik	Trajtimi i kombinuar	Vlera e P-së
1 muaj pas ndërhyrjes				
Përkeqësim	54 (18.6) *	47 (32.6)	7 (4.8)	<0.001 †
Pa ndryshime	145 (50.0)	90 (62.5)	55 (37.7)	
Përmirësim	91 (31.4)	7 (4.9)	84 (57.5)	
3 muaj pas ndërhyrjes				
Përkeqësim	64 (22.1)	46 (31.9)	18 (12.3)	<0.001

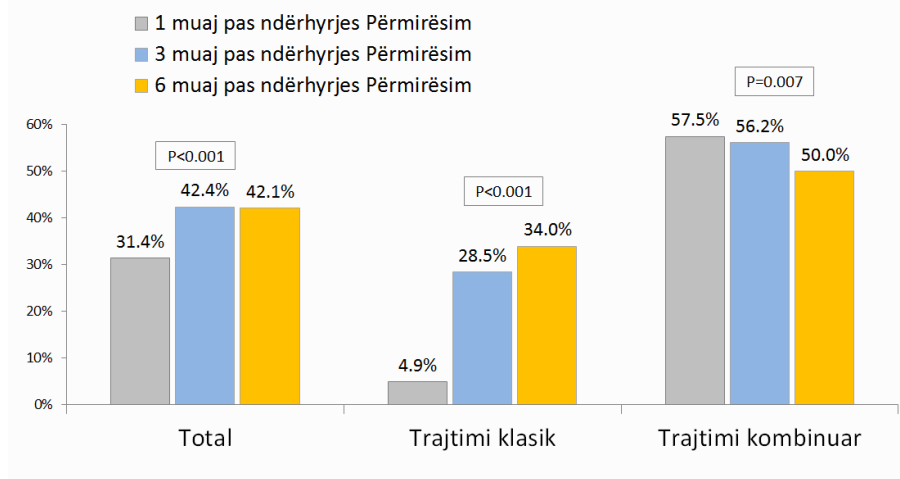
Pa ndryshime	103 (35.5)	57 (39.6)	46 (31.5)	
Përmirësim	123 (42.4)	41 (28.5)	82 (56.2)	
6 muaj pas ndërhyrjes				
Përkeqësim	59 (20.3)	38 (26.4)	21 (14.4)	0.007
Pa ndryshime	109 (37.6)	57 (39.6)	52 (35.6)	
Përmirësim	122 (42.1)	49 (34.0)	73 (50.0)	

* Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

† Vlera e domethënies statistikore sipas testit hi katror.

Pra në 6 muaj (që është edhe Rezultati Parësor i studimit), shkalla e përmirësimit të MKP-së rezulton në mënyrë sinjifikative më e lartë në grupin e trajtimit të kombinuar. E kundërta vihet re me shkallën e keqësimit të MKP-së në këtë muaj. Pra kjo dëshmon dukshëm edhe një herë se trajtimi i kombinuar është superior ndaj atij klasik si në përmirësimin e mprehtësisë pamjes, ashtu edhe në mos përkeqësimin e saj.

Grafiku 17. Prevalenca e përmirësimit të BCVA sipas kohës së trajtimit dhe llojit të ndërhyrjes



5.6. Ecuria e edemës makulare

Tabela 24 në vijim paraqet ecurinë e edemës makulare 6 muaj pas ndërhyrjes, sipas grupeve në studim. Në këtë rast cdo ndryshim i gjendjes nga edemë fokale në mungesë edeme apo nga edemë difuze në edemë fokale konsiderohet si përmirësim.

Mund të vihet re që nuk ka ndryshime domethënëse nga ana statistikore në përqindjet e subjekteve që shënuan përmirësim të edemës makulare në të dy grupet e studimit pasi ato rezultojnë mjaft të ngjashme. Por, ajo që është pozitive është se përkeqësim vihet re vetëm në 1.4% të subjekteve në secilin grup të studimit kurse pjesa më e madhe (rreth tre të katërtat) në secilin grup nuk paraqesin ndryshime dhe 22.9% dhe 26.0% e subjekteve në trajtimin klasik dhe

të kombinuar, përkatësisht, paraqitën përmirësim të edemës makulare 6 muaj pas ndërhyrjes (Tabela 24). Gjithsesi, këto ndryshime midis dy grupeve të studimit nuk janë domethënëse nga ana statistikore.

Tabela 24. Statusi i ecurisë së edemës makulare 6 muaj pas ndërhyrjes, sipas grupit të trajtimit

6 muaj pas ndërhyrjes	Total	Trajtimi klasik	Trajtimi i kombinuar	Vlera e P-së
Statusi i ndryshimit				
Përkeqësim	4 (1.4) *	2 (1.4)	2 (1.4)	0.827 †
Pa ndryshime	215 (74.1)	109 (75.7)	106 (72.6)	
Përmirësim	71 (24.5)	33 (22.9)	38 (26.0)	
Statusi i ndryshimit sipas llojit të edemës				
Përkeqësim nga edemë fokale në difuze	4 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.4)	0.880
Pa ndryshime në llojin e edemës	215 (74.1)	109 (75.7)	106 (72.6)	
Përmirësim edemë fokale në mungesë edemë	32 (11.0)	16 (11.1)	16 (11.0)	
Përmirësim edemë difuze në fokale	39 (13.4)	17 (11.8)	22 (15.1)	

* Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

† Vlera e domethënies statistikore sipas testit hi katror.

Eksplorimi i përcaktuesve të “përmirësimit” të MKP (të gjithë sytë që përfituan rritje të MKP nga trajtimi) në muajin e gjashtë

Në Tabelën 25 paraqitet lidhja e “përmirësimit” të MKP 6 muaj pas ndërhyrjes me faktorët socio-demografikë në studim. Në Modelin 2 të Tabelës 28 vihet re që lidhja me moshën është negative dhe domethënëse nga ana statistikore, duke nënkuptuar që tek personat më të rinj në moshë rriten gjasat e përmirësimit të MKP-së 6 muaj pas ndërhyrjes krahasuar me pacientët më të moshuar në studim. Kështu, pacientët 55 vjeç ose më të rinj kanë 3.2 herë më shumë gjasa për të përjetuar përmirësim të MKP 6 muaj pas trajtimit krahasuar me pacientët e moshës >65 vjeç dhe ky ndryshim është domethënës ($P=0.002$). Gjithashtu, gjasat e përmirësimit të MKP-së 6 muaj pas ndërhyrjes rriten në mënyrë domethënëse tek femrat (1.7 herë më shumë krahasuar me meshkujt) kurse lidhja me nivelin e edukimit dhe gjendjen ekonomike nuk është domethënëse nga ana statistikore (Tabela 25, Modeli 2). Në analizën krudo, lidhjet me këto dy variable ishin pozitive dhe domethënëse, por kjo lidhje humbet pas kontrollit të efekteve konfunduese. Megjithatë, lidhjet me këto dy faktorë të fundit mbeten pozitive, duke nënkuptuar rritjen e

gjasave të përmirësimit të MKP-së me rritjen e nivelit të edukimit dhe gjendjes ekonomike (domethënia klinike).

Tabela 25. Lidhja (shoqërimi) e “përmirësimit” të MKP 6 muaj nga ndërhyrja me faktorët socio-demografikë; raporti i gjasave (OR) nga Regresioni Logjistik Binar

Variabli	Modeli 1 [§]		Modeli 2 [‡]	
	OR (95% CI) [*]	Vlera e P-së	OR (95% CI)	Vlera e P-së
Grup-mosha		<0.001 (2)[†]		0.003 (2)[†]
<=55 vjec	3.8 (1.9-7.5)	<0.001	3.2 (1.5-6.4)	0.002
56-65 vjec	2.6 (1.5-4.6)	0.001	2.3 (1.3-4.2)	0.006
>65 vjec	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-
Gjinia				
Femër	1.5 (0.9-2.5)	0.072	1.7 (1.1-2.9)	0.031
Mashkull	1.0 (referencë)		1.0 (referencë)	
Niveli i arsimit		<i>0.123 (3)</i>		<i>0.750 (3)</i>
Pas universitar	9.3 (1.1-76.7)	0.070	2.8 (0.3-27.4)	0.388
I lartë	4.0 (1.1-14.9)	0.037	1.6 (0.4-7.5)	0.536
I mesëm	3.3 (0.9-11.8)	0.038	1.9 (0.5-7.8)	0.378
8-vjecar ose më pa	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-
Gjendja ekonomike		<i>0.062(3)</i>		<i>0.433 (3)</i>
Shumë e mirë	2.4 (0.6-9.6)	0.388	1.8 (0.4-8.9)	0.473
E mirë	2.8 (1.1-7.1)	0.033	1.9 (0.6-6.0)	0.250
Mesatare	1.5 (0.6-3.6)	0.226	1.2 (0.4-3.1)	0.780
E keqe	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-

* Raporti i gjasave (OR) dhe intervali i besimit 95% (në kllapa).

[†] Vlera e P-së dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

[§] Modeli 1: i pa-axhustuar (kontrolluar) për asnjë faktor. Vlerat bruto (krudo) të OR dhe 95%CI.

[‡] Modeli 2: i axhustuar (kontrolluar) njëkohësisht për moshën, gjininë, nivelin e arsimit, dhe gjendjen ekonomike.

Në Tabelën 26 paraqitet lidhja e “përmirësimit” të MKP 6 muaj pas ndërhyrjes me HTA dhe duhanpirjen. Pas kontrollit të efekteve konfonduese (Modeli 2), rezultoi që lidhjet me kohëzgjatjen e HTA, HTA sistolik dhe HTA diastolik janë negative dhe domethënëse nga ana statistikore: sa më shumë ulet kohëzgjatja e HTA, dhe sa më u ulët HTA sistolik dhe diastolik aq më shumë rriten gjasat e përmirësimit të MKP-së pas ndërhyrjes. Kështu, kohëzgjatja e shkurtër e HTA i rrit me 3.4 herë gjasat e përmirësimit të MKP pas ndërhyrjes krahasuar me subjektet që vuajnë prej më shumë se 10 vjetësh nga HTA. Gjithashtu, HTA sistolik dhe diastolik i ulët i rrit

gjasat e përmirësimit të MKP pas trajtimit me 3.5 dhe 3.3 herë, përkatësisht (Tabela 26, Modeli 2). Kjo e thekson edhe njëherë rolin e rëndësishëm që ka kontrolli sa më i mirë i TA në pacientët me retinopati diabetike në përgjithësi dhe edemë makulare në veçanti. Ndërkohë, lidhja e përmirësimit të MKP-së me duhanpirjen në përgjithësi kthehet në jo domethënëse pas kontrollit të efekteve konfonduese në studim.

Tabela 26. Lidhja (shoqërimi) e “përmirësimit” të MKP 6 muaj nga ndërhyrja me hipertensionin dhe duhanpirjen; raporti i gjasave (OR) nga Regresioni Logjistik Binar

Variabli	Modeli 1 [§]		Modeli 2 [‡]	
	OR (95% CI) [*]	Vlera e P-së	OR (95% CI)	Vlera e P-së
Kohëzgjatja e HTA		0.015 (3)[†]		0.011 (3)[†]
Pa HTA	2.5 (1.6-4.5)	0.008	3.9 (2.2-16.7)	0.035
1-5 vite	1.6 (0.8-2.2)	0.238	3.4 (1.4-11.3)	0.022
6-10 vite	1.0 (0.5-1.9)	0.954	3.1 (1.1-8.7)	0.010
>10 vite	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-
HTA sistolik		<0.001 (2)		0.009 (2)
≤120 mmHg	5.1 (2.4-10.8)	< 0.001	3.5 (1.5-8.1)	0.003
121-140 mmHg	2.2 (1.1-4.5)	0.039	2.0 (0.9-4.3)	0.090
>140 mmHg	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-
HTA diastolik		<0.001 (2)		0.002 (2)
≤80 mmHg	4.6 (2.5-8.6)	< 0.001	3.3 (1.7-6.6)	0.001
81-90 mmHg	1.7 (0.9-3.5)	0.126	1.4 (0.7-3.0)	0.336
>90 mmHg	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-
Duhanpirja		0.025 (3)		0.158 (3)
Asnjëherë	1.1 (0.6-1.9)	0.845	1.1 (0.5-2.6)	0.766
0-5 vite	0.6 (0.1-2.4)	0.438	0.4 (0.1-1.7)	0.205
6-15 vite	0.4 (0.1-1.0)	0.048	0.3 (0.1-1.0)	0.058
>15 vite	0.4 (0.2-0.9)	0.025	0.6 (0.2-1.5)	0.263
>5 vite nga lënia	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-

* Raporti i gjasave (OR) dhe intervali i besimit 95% (ne kllapa).

[†] Vlera e P-se dhe shkallet e lirisë (ne kllapa).

[§] Modeli 1: i pa-axhustuar (kontrolluar) per asnje faktor. Vlerat bruto (krudo) te OR dhe 95%CI.

[‡] Modeli 2: i axhustuar (kontrolluar) njekohesisht për moshën, gjininë, nivelin e arsimit, dhe gjendjen ekonomike.

Në Tabelën 27 paraqitet lidhja e “përmirësimit” të MKP 6 muaj pas ndërhyrjes me diabetin dhe retinopatinë. Pas kontrollit të efekteve konfonduese (Modeli 2), rezultoi që lidhjet me llojin e diabetit dhe kohëzgjatjen e tij nuk janë domethënëse nga ana statistikore (në Modelin 1 këto lidhje ishin domethënëse). Ndërkohë, përmirësimi i MKP-së rezultoi i lidhur shumë fort me nivelin e kontrollit të diabetit bazuar në parametrin e HbA1C dhe lidhja ishte negative: pacientët

me kontroll të mirë të diabetit (HbA1C 6-7%) kishin rreth 16 herë më shumë të ngjarë të përjetonin përmirësim të MKP pas ndërhyrjes krahasuar me pacientët me kontroll të keq të diabetit (HbA1C 8.6-10%) dhe ky ndryshim është shumë domethënës nga ana statistikore ($P < 0.001$). Madje edhe pacientët me kontroll mesatar të diabetit (HbA1C 7.1-8.5%) kanë në mënyrë domethënëse 4 herë më shumë gjasa të përjetojnë përmirësim të MKP-së pas ndërhyrjes krahasuar me pacientët me kontroll të keq të diabetit (Tabela 27, Modeli 2). Kjo lidhje është gjetur e qëndrueshme edhe në mjaft studime si në trajtimin me lazer të edemës makulare ashtu edhe në studime me trajtime alternative të saj.

Tabela 27. Lidhja (shoqërimi) e “përmirësimit” të MKP-së 6 muaj nga ndërhyrja me faktorët e diabetit dhe shkallën e retinopatisë; raporti i gjasave (OR) nga Regresioni Logjistik Binar

Variabli	Modeli 1 §		Modeli 2 ‡	
	OR (95% CI) *	Vlera e P-së	OR (95% CI)	Vlera e P-së
Lloji i diabetit mellitus				
Tip 1	2.4 (1.1-5.5)	0.040	1.4 (0.5-4.2)	0.496
Tip 2	1.0 (referencë)		1.0 (referencë)	
Kohëzgjatja e diabetit		0.005 (2) †		0.327 (2)
≤7 vite	2.1 (1.2-3.6)	0.012	1.3 (0.7-2.5)	0.404
8-10 vite	0.9 (0.5-1.6)	0.643	0.8 (0.4-1.6)	0.552
>10 vite	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-
Kontrolli i diabetit (niveli i HbA1C)		<0.001 (2)		<0.001 (2)
6-7%	18.9 (5.9-60.8)	<0.001	16.1 (4.7-55.3)	<0.001
7.1-8.5%	5.9 (2.0-17.3)	0.001	4.4 (1.4-13.7)	0.010
8.6-10%	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-
Trajtimi i diabetit				
Jo insulinë	0.9 (0.5-1.5)	0.726	0.9 (0.5-1.8)	0.832
Insulinë ose i kombinuar	1.0 (referencë)		1.0 (referencë)	
Klasifikimi i retinopatisë para trajtimit		<0.001 (3)		<0.001 (3)
Jo proliferative e lehtë	60.0 (9.9-362.3)	<0.001	55.5 (7.8-393.8)	<0.001
Jo proliferative e moderuar	10.3 (2.3-46.2)	0.002	8.3 (1.6-42.5)	0.011
Jo proliferative e rëndë	4.1 (0.9-18.6)	0.065	3.6 (0.7-18.2)	0.116
Proliferative me risk të ulët	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-
Lloji i edemës para trajtimit				
Edemë fokale	3.1 (1.9-5.1)	<0.001	2.8 (1.7-4.8)	<0.001
Edemë difuze	1.0 (referencë)		1.0 (referencë)	

* Raporti i gjasave (OR) dhe intervali i besimit 95% (në kllapa).

† Vlera e P-së dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

§ Modeli 1: i pa-axhustuar (kontrolluar) për asnjë faktor. Vlerat bruto (krudo) të OR dhe 95%CI.

‡ Modeli 2: i axhustuar (kontrolluar) njëkohësisht për moshën, gjininë, nivelin e arsimit, dhe gjendjen ekonomike.

Lidhja me mënyrën e trajtimit të diabetit nuk ishte domethënëse statistikisht. Ndërsa faktori i lidhur më fort dhe në mënyrë domethënëse me përmirësimin e MKP-së pas trajtimit ishte statusi i retinopatisë para trajtimit: sa më e lehtë gjendja e sëmundjes para trajtimit aq më të larta gjasat e përmirësimit të MKP-së pas ndërhyrjes. Për shembull pacientët me retinopati jo-proliferative të lehtë kishin rreth 56 herë më shumë gjasa të përjetonin përmirësim të MKP pas ndërhyrjes krahasuar me pacientët me retinopati proliferative me risk të ulët (Tabela 27, Modeli 2). Ndërkohë, prania e edemës fokale rrit gjasat e përmirësimit të MKP me 2.8 herë pas ndërhyrjes krahasuar me pacientët me edemë difuze.

Tabela 28. Lidhja (shoqërimi) e “mos-përkeqësimit” të MKP-së 6 muaj nga ndërhyrja me faktorët socio-demografikë; raporti i gjasave (OR) nga Regresioni Logjistik Binar

Variabli	Modeli 1 §		Modeli 2 ‡	
	OR (95% CI) *	Vlera e P-së	OR (95% CI)	Vlera e P-së
Grup-mosha		<i>0.014 (2)</i> †		<i>0.050 (2)</i> †
<=55 vjec	4.4 (1.6-12.2)	0.004	3.8 (1.3-10.9)	0.014
56-65 vjec	1.5 (0.8-2.7)	0.214	1.4 (0.7-2.7)	0.326
>65 vjec	1.0 (referencë)	-	1.2 (0.7-2.2)	-
			1.0 (referencë)	
Gjinia				
Femër	1.2 (0.7-2.0)	0.619	1.2 (0.7-2.2)	0.544
Mashkull	1.0 (referencë)		1.0 (referencë)	
Niveli i arsimit		<i>0.364 (3)</i>		<i>0.139 (3)</i>
Pas universitar	-	0.999	-	0.999
I lartë	1.8 (0.6-5.5)	0.292	0.9 (0.2-3.7)	0.899
I mesëm	2.5 (0.9-7.2)	0.095	2.0 (0.6-6.9)	0.258
8-vjecar ose më pa	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-
Gjendja ekonomike		<i>0.605 (3)</i>		<i>0.517 (3)</i>
Shumë e mirë	-	0.999	-	0.999
E mirë	1.5 (0.5-4.6)	0.452	1.3 (0.4-5.2)	0.671
Mesatare	0.9 (0.4-2.5)	0.890	0.7 (0.2-2.3)	0.583
E keqe	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-

* Raporti i gjasave (OR) dhe intervali i besimit 95% (në kllapa).

† Vlera e P-së dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

§ Modeli 1: i pa-axhustuar (kontrolluar) për asnjë faktor. Vlerat bruto (krudo) të OR dhe 95%CI.

‡ Modeli 2: i axhustuar (kontrolluar) njëkohësisht për moshën, gjininë, nivelin e arsimit, dhe gjendjen ekonomike.

Eksplorimi i përcaktuesve të “mos-përkeqësimit” të MKP-së (të gjithë sytë që përfituan rritje të MKP-së ose mos ndryshim të MKP-së nga trajtimi) në muajin e gjashtë

Në Tabelën 28 paraqitet lidhja e “mos-përkeqësimit” të MKP-së 6 muaj pas ndërhyrjes me faktorët socio-demografikë. Pas kontrollit të efekteve konfonduese (Modeli 2), rezultoi që faktori që rrit në mënyrë domethënëse gjasat e “mos-përkeqësimit” të MKP pas ndërhyrjes është mosha e re (<55 vjec) ndërkohë që lidhja me faktorët e tjerë si edukimi, gjinia dhe gjendja ekonomike rezultoi jo domethënëse nga ana statistikore.

Tabela 29. Lidhja (shoqërimi) e “mos-përkeqësimit” të MKP-së 6 muaj nga ndërhyrja me hipertensionin dhe duhanpirjen; raporti i gjasave (OR) nga Regresioni Logjistik Binar

Variabli	Modeli 1 §		Modeli 2 ‡	
	OR (95% CI) *	Vlera e P-së	OR (95% CI)	Vlera e P-së
Kohëzgjatja e HTA		0.075 (3) †		0.845 (3) †
Pa HTA	3.0 (1.2-7.7)	0.019	1.5 (0.5-4.7)	0.444
1-5 vite	2.1 (0.9-4.5)	0.060	1.1 (0.4-2.8)	0.865
6-10 vite	1.6 (0.7-3.3)	0.231	1.3 (0.6-2.9)	0.556
>10 vite	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-
HTA sistolik		0.017 (2)		0.031 (2)
≤120 mmHg	2.5 (1.2-5.2)	0.019	2.9 (1.3-6.4)	0.010
121-140 mmHg	2.7 (1.3-5.5)	0.008	1.6 (0.7-4.1)	0.283
>140 mmHg	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-
HTA diastolik		0.029 (2)		0.145 (2)
≤80 mmHg	2.2 (1.1-4.2)	0.019	2.2 (1.0-5.0)	0.051
81-90 mmHg	2.3 (1.1-5.1)	0.032	1.5 (0.7-3.3)	0.299
>90 mmHg	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-
Duhanpirja		0.502 (3)		0.668 (3)
Asnjëherë	0.9 (0.4-1.8)	0.707	0.9 (0.3-2.5)	0.761
0-5 vite	-	0.999	-	0.999
6-15 vite	0.4 (0.2-1.3)	0.123	0.4 (0.1-1.3)	0.144
>15 vite	0.6 (0.2-1.4)	0.248	0.7 (0.3-1.9)	0.510
>5 vite nga lënia	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-

* Raporti i gjasave (OR) dhe intervali i besimit 95% (në kllapa).

† Vlera e P-së dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

§ Modeli 1: i pa-axhustuar (kontrolluar) për asnjë faktor. Vlerat bruto (krudo) të OR dhe 95%CI.

‡ Modeli 2: i axhustuar (kontrolluar) njëkohësisht për moshën, gjininë, nivelin e arsimit, dhe gjendjen ekonomike.

Në Tabelën 29 paraqitet lidhja e “mos-përkeqësimit” të MKP-së 6 muaj pas ndërhyrjes me HTA dhe duhanpirjen. Pas kontrollit të efekteve konfonduese (Modeli 2), rezultoi që faktorët që rrisin në mënyrë domethënëse gjasat e “mos-përkeqësimit” të MKP-së pas ndërhyrjes janë presioni i ulët sistolik dhe diastolik ndërkohë që lidhja me faktorët e tjerë si kohëzgjatja e HTA dhe duhanpirja rezultoi jo domethënëse nga ana statistikore.

Tabela 30. Lidhja (shoqërimi) e “mos-përkeqësimit” të MKP-së 6 muaj nga ndërhyrja me faktorët e diabetit, shkallën e retinopatisë dhe edemën para ndërhyrjes; raporti i gjasave (OR) nga Regresioni Logjistik Binar

Variabli	Modeli 1 [§]		Modeli 2 [‡]	
	OR (95% CI) [*]	Vlera e P-së	OR (95% CI)	Vlera e P-së
Lloji i diabetit mellitus				
Tip 1	3.3 (0.8-14.4)	0.112	1.2 (0.2-8.2)	0.822
Tip 2	1.0 (referencë)		1.0 (referencë)	
Kohëzgjatja e diabetit		<i>0.108 (2)[†]</i>		<i>0.214 (2)</i>
≤7 vite	2.1 (1.1-4.1)	0.036	1.9 (0.8-4.3)	0.127
8-10 vite	1.5 (0.7-3.1)	0.272	1.8 (0.8-3.9)	0.134
>10 vite	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-
Kontrolli i diabetit (niveli i HbA1C)		<i><0.001 (2)</i>		<i><0.001 (2)</i>
6-7%	8.6 (3.0-24.5)	<0.001	11.3 (3.5-36.7)	<0.001
7.1-8.5%	4.4 (2.1-9.1)	<0.001	4.3 (1.9-10.2)	0.001
8.6-10%	1.0 (referencë)	-	1.0 (referencë)	-
Trajtimi i diabetit				
Jo insulinë	0.8 (0.4-1.7)	0.620	1.0 (0.5-2.2)	0.968
Insulinë ose i kombinuar	1.0 (referencë)		1.0 (referencë)	
Klasifikimi i retinopatisë para trajtimit		<i>0.001 (3)</i>		<i>0.002 (3)</i>
Jo proliferative e lehtë	7.4 (1.4-39.9)	0.019	7.4 (1.2-46.8)	0.033
Jo proliferative e moderuar	4.3 (1.5-12.1)	0.005	4.1 (1.3-13.2)	0.019
Jo proliferative e rëndë	1.4 (0.5-3.6)	0.501	1.1 (0.4-3.2)	0.824
Proliferative me risk të ulët	1.0 (referencë)	-	(referencë)	-
Lloji i edemës para trajtimit				
Edemë fokale	3.2 (1.6-6.4)	0.001	3.1 (1.5-6.3)	0.002
Edemë difuze	1.0 (referencë)		1.0 (referencë)	

* Raporti i gjasave (OR) dhe intervali i besimit 95% (në kllapa).

† Vlera e P-së dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

§ Modeli 1: i pa-axhustuar (kontrolluar) për asnjë faktor. Vlerat bruto (krudo) të OR dhe 95%CI.

‡ Modeli 2: i axhustuar (kontrolluar) njëkohësisht për moshën, gjininë, nivelin e arsimit, dhe gjendjen ekonomike.

Së fundmi, në Tabelën 30 paraqitet lidhja e “mos-përkeqësimit” të MKP-së 6 muaj pas ndërhyrjes me diabetin, stadin e retinopatisë dhe llojit të edemës përpara ndërhyrjes. Pas kontrollit të efekteve konfonduese (Modeli 2), rezultoi që faktorët që rrisin në mënyrë domethënëse gjasat e “mos-përkeqësimit” të MKP-së 6 muaj pas ndërhyrjes janë kontrolli i mirë i diabetit (HbA1C 6-7% dhe HbA1C 7.1-8.5%) kurse lloji i diabetit, kohëzgjatja e tij dhe mënyra e trajtimit të diabetit rezultuan të lidhura në mënyrë jo-domethënëse me “mos-përkeqësimin” e MKP-së. Ashtu siç pritej, lidhja e “mos-përkeqësimit” të MKP-së 6 muaj pas ndërhyrjes rezultoi e lidhur fort dhe në mënyrë domethënëse me stadin e retinopatisë (lidhje negative: sa më i lehtë stadi i retinopatisë aq më të larta gjasat e “mos-përkeqësimit” të MKP-së) dhe me praninë e edemës fokale përkundrajt edemës difuze (Tabela 30, Modeli 2).

5.7. Profili i sigurisë

Profili i sigurisë u vlerësua me anë të incidencës së efekteve anësore dhe komplikacioneve okulare ose sistemike në periudhën 6-mujore të ndjekjes dhe krahasimi i tyre për të dy grupet e studimit. Duhet të theksojmë se nuk pati asnjë komplikacion që rrezikoi shikimin apo gjendjen e përgjithshme shëndetësore në të dy grupet e trajtimit, gjatë gjithë periudhës së ndjekjes. Në Tabelën 34 paraqitet incidenca e efekteve anësore sipas llojeve dhe grupeve të trajtimit.

Tabela 31. Incidenca e efekteve anësore sipas llojeve dhe grupeve të trajtimit.

Lloji i efektit anësor	Trajtimi klasik	Trajtimi i kombinuar
Hemorragji sub-konjuktivale	0 (0%)	22 (15.1%)
Diskomfort/dhimbje e lehtë	24 (16.7%)	46 (31.6%)
Trupa notues “floaters”	2 (1.4%)	18 (12.3%)
Shkollitje posteriore e vitrozit	0 (0%)	3 (2.1%)

* Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

Siç tregohet edhe në Tabelën 34, efektet anësore të dokumentuara gjatë periudhës së ndjekjes ishin të lehta dhe jo të rrezikshme për humbjen e shikimit (psh. endoftalmit, hemorragji vitreale, shkollitje retinale, rritje e menjëhershme dhe sinjifikative e presionit intra-okular) apo shëndetin e përgjithshëm (psh. insult cerebral, atak kardiak, alergji e rëndë ndaj medikamentit) në të dy grupet e trajtimit. Kjo tregon për një profil sigurie të lartë të të dy llojeve të trajtimit. Vetëm në grupin e trajtimit të kombinuar u evidentuan 3 raste me shkollitje posteriore të vitrozit, të cilat u evidentuan në vizitën e rradhës dhe nuk patën komplikacione të mëtejshme gjatë gjithë periudhës së ndjekjes. Të gjithë rastet me hemorragji sub-konjuktivale u evidentuan në grupin e trajtimit klasik dhe ishin të lidhura direkt me procedurën e injeksionit intravitreal të Avastin-ës. Kjo hemorragji u rezorbua pa asnjë komplikacion mbetës brënda 10 ditëve në të gjithë pacientët.

Incidenca e diskomfortit okular pas trajtimit ishte në mënyrë domethënëse më e lartë midis grupit të trajtimit të kombinuar krahasuar me atë të trajtimit klasik dhe përkatësisht 46 (31.6%) dhe 24 (16.7%) ($p < 0.001$). Po kështu edhe shikimi i trupave notues “floaters” kishte të njëjtën diferencë. Megjithatë duhet theksuar edhe një herë se këto efekte anësore konsiderohen të lehta, kalimtare dhe pa rrezik për shëndetin okular dhe të përgjithshëm.

.....

5. Diskutimi

5.1. Disa konsiderata të përgjithshme

Makulopatia diabetike dhe në veçanti edema makulare diabetike, është shkaku kryesor i dobësimit të shikimit në pacientët me retinopati diabetike. Nëse nuk trajtohet, 25-30% e pacientëve, të prekur nga edema makulare diabetike, do të pësojnë ulje të pamjes me 15 gërma brenda 3 vitesh. (95) Terapitë e disponueshme përfshijnë fotokoagulimin me lazer të makulës,

kortikosteroidët dhe medikamentet anti-VEGF. Megjithatë, trajtimet e veçanta shpesh janë jo efektive mjaftueshëm për të kontrolluar edemën makulare diabetike gjatë gjithë kohëzgjatjes së sëmundjes, e cila mund të jetë shumë e gjatë.

Studimi ynë ishte i tipit prospektiv, krahasimor, ku kemi dy grupe pacientësh, të cilët u trajtuan me dy mënyra trajtimi të ndryshme, për tu krahasuar më vonë me njëri-tjetrin për efektivitetin e secilës prej tyre. Vënia përballë njëri-tjetrit, me karakteristika dhe kushte të ngjashme këta dy grupe, na ndihmon për të arritur në një përfundim sa më të qartë dhe të dobishëm, se cili nga këta trajtime do të konsiderohet më i efektshëm në menaxhimin e edemës makulare klinikisht sinjifikative në pacientët diabetike.

Rekrutimi i këtyre pacientëve u realizua pasi ata u informuan mbi diagnozën e gjetur, sëmundjen bazë të tyre, opsionet e disponueshme të trajtimit dhe ndjekjes si dhe mënyrën e trajtimit të propozuar. Pacientët u informuan edhe me shkrim dhe pranuan me liri të plotë dhe të pa ndikuar për tu bërë pjesë e këtij studimi. Vetë ndarja e pjesëmarrësve në mënyrë të rastësishme në secilin nga grupet që krahasohen, i jep kuptim dhe domethënie më të plotë këtij krahasimi.

Përpara fillimit të rekrutimit, u përcaktuan qartë kriteret përfshirëse dhe përjashtuese të studimit. Po kështu u përcaktuan të dhënat socio-demografike dhe të stilit të jetesës, të cilat u menduan se mund të kishin domethënie dhe ndikim si për rezultatet e mjekimit të këtyre dy grupeve ashtu edhe në krahasimin e efektivitetit të tyre. Psh. u dokumentua prania e HTA, si dhe shkalla e kontrollit të tij. Kjo duke ditur se kontrolli i mirë i HTA është gjetur të lidhet me një progres më të ngadaltë të retinopatisë. Në të njëjtën mënyrë u dokumentua shkalla e kontrollit të sëmundjes së diabetit përpara trajtimit, duke kryer testin laboratorik të hemoglobinës së glukozuar (HbA1c). Kjo na shërbeu si për të identifikuar pacientët që nuk plotësonin kriteret përfshirëse ($HbA1c < 10\%$), ashtu edhe për të vlerësuar ndikimin e një kontrolli të mirë ose jo mbi efektshmërinë e trajtimit. Ndër vite janë bërë disa studime për të vlerësuar rolin e kontrollit të diabetit mbi progresin e retinopatisë dhe edemës makulare si dhe mbi efektshmërinë e trajtimit (5-7,9).

Pacientët u pyetën dhe më pas u dokumentua edhe prania e veseve dhe sëmundjeve bashkëshoqëruese (psh. pirja e duhanit, koha e përdorimit të tij, etj.). Kjo u bë me qëllimin që të vlerësohej ndonjë lidhje shkakësore midis tyre dhe rezultateve të trajtimit.

Pacientëve iu dokumentua edhe moshja, gjinia e tyre, niveli i arsimit, gjendja ekonomike dhe besimi fetar. Mbledhja e këtyre të dhënave, si dhe vlerësimi i tyre në raport me gjendjen e sëmundjes, si para dhe pas trajtimit, u bë me qëllimin e identifikimit të ndonjë faktori shoqërues, i cili ndikon në suksesin e trajtimit, si dhe të ndonjë diference që mund të kishin të dy grupet pas trajtimit.

Më pas u mor informacion mbi sëmundje të tjera (okulare ose jo), mjekime të mëparshme, si dhe ndërhyrje kirurgjikale të kryera. Kjo u bë për të përjashtuar kriteret që e bënin pacientin të papërshtatshëm për përfshirjen e tij në këtë studim, kriteret këto që mund të bënin rezultatet e gjetura të pabesueshme. Psh. një pacient që referon për glaukomë nën trajtim nuk i plotëson kriteret e përfshirjes për arsye se prania e dëmtimeve glaukumatoze të nervit optik mund të mos lejojë dhënien e një tabloje të qartë dhe të besueshme të ecurisë së mprehtësisë së pamjes pas trajtimit në të dy grupet. Shmangia e këtyre pacientëve lejon krahasimin e drejtë të dy teknikave ndërhyrëse në studim, në mënyrë që të ndriçohet realisht se cila teknikë është superiore kundrejt tjetrës.

Për arsye të ngjashme u shmang edhe përfshirja në studim të pacientëve që kishin opacitet sinjifikant të mediave (katarakt, turbullime vitreale të rëndësishme që zinin aksin e pamjes, etj.), apo kur u evidentua ishemi makulare e përcaktuar në angiografi me fluoresceine si një zonë foveale avaskulare më e madhe se 1000 μm ose humbje e rëndë e kapilarëve perifoveolar, si dhe

infeksione okulare të jashtme (në rastin e Grupit të Trajtitimit të Kombinuar), duke qene se rreziku për një infeksion brënda në sy në këtë rast do të ishte shumë i lartë.

5.2. Tipologjia e popullatës sonë të studimit

Popullata jonë e studimit kishte një moshë mesatare relativisht të madhe (61 vjeç). Kjo mendojmë se ka ardhur si rezultat i pjesëmarrjes më të madhe në studim të pacientëve që vuanin me diabet mellitus të tipit II në raport me ata të tipit I (91% vs. 9%), raport ky që justifikohet plotësisht me ndryshimin e prevalencës të këtyre dy tipesh të diabetit. Megjithatë moshë varioonte nga 31 deri në 78 vjeç. Edhe gjinia e pacientëve në këtë studim ishte e ekuilibruar, ku 50.3% ishin femra dhe 49.7% ishin meshkuj.

Për sa i përket dy grupeve në studim, nuk u vunë re ndryshime statistikisht domethënëse lidhur me moshën mesatare të pacientëve që u caktuan në grupin e trajtimit klasik kundrejt atyre në grupin e trajtimit të kombinuar (60.67 vjet vs. 61.07 vjet, përkatësisht; $P=0.728$). Po kështu, krahasimi i dy grupeve në studim sipas grup-moshës evidentoi ndryshime statistikore jo domethënëse midis dy grupeve lidhur me këtë parametër. Ndërkohë që pas trajtimit u vu re që lidhja me moshën është negative dhe domethënëse nga ana statistikore, duke nënkuptuar që tek personat më të rinj në moshë rriten gjatë përmirësimit të MKP-së 6 muaj pas ndërhyrjes krahasuar me pacientët më të moshuar në studim (Modeli 2 i Tabelës 28). Kështu, pacientët 55 vjeç ose më të rinj kanë 3.2 herë më shumë gjasa për të përjetuar përmirësim të MKP 6 muaj pas trajtimit krahasuar me pacientët e moshës >65 vjeç dhe ky ndryshim është domethënëse ($P=0.002$).

Edhe shpërndarja gjinore midis dy grupeve të studimit nuk paraqiti ndryshime statistikisht domethënëse: përqindja e femrave në grupin e trajtimit klasik dhe të kombinuar ishte 47.2% dhe 53.4%, përkatësisht; $P=0.291$. Shpërndarja e nivelit të arsimit në dy grupet në studim gjithashtu nuk paraqiti ndryshime domethënëse nga ana statistikore: në të dy grupet në studim pjesën më të madhe të subjekteve e përbënin individët me arsim të mesëm (54.9% në grupin e trajtimit klasik dhe 63.7% në grupin e trajtimit të kombinuar; $P=0.440$) ndërsa përqindja më e ulët në të dy grupet zihej nga subjekte me arsim pas universitar (2.8% dhe 1.4%, përkatësisht; $P=0.440$) (Tabela 6).

Nuk u vunë re ndryshime statistikisht domethënëse lidhur me shpërndarjen e besimit fetar në të dy grupet e studimit ($P=0.164$) (Tabela 6). Dokumentimi i dy të dhënave të fundit socio-demografike u bë me qëllimin e gjetjes së ndonjë lidhje shkaksore të influencuara nga stili i jetesës së personave me ndryshime në nivelin arsimor dhe nga praktikimi i besimeve dhe riteve fetare të ndryshme.

Shpërndarja e llojit të diabetit dhe kohëzgjatja mesatare e diabetit sipas grupeve të studimit nuk rezultuan me ndryshime statistikisht domethënëse (Tabela 8). Duke ditur që prevalenca dhe shkalla e retinopatisë u rrit progresivisht në pacientët me diabet tip 1 dhe 2 me rritjen e kohëzgjatjes së sëmundjes (40), është e rëndësishme që të dy grupet të kenë ndryshime jo sinjifikative në lidhje me kohën e diagnostikimit të sëmundjes.

Nuk u vunë re diferenca statistikisht domethënëse lidhur me kontrollin e diabetit (bazuar në nivelin e HbA1c) midis dy grupeve në studim. Kështu, përqindje të ngjashme të subjekteve në grupin e trajtimit klasik dhe në grupin e trajtimit të kombinuar e kishin nivelin e HbA1c në nivelin 6%-7% (19.4% vs. 21.9%, përkatësisht; $P=0.625$). Po kështu, diferenca jo domethënëse nga ana statistikore u vunë re në përqindjet e subjekteve në grupin e trajtimit klasik dhe të kombinuar që kishin nivele të HbA1c prej 7.1-8.5% dhe 8.6-10% (Tabela 8). Kjo merr rëndësi

duke ditur që kontrolli glicemik është një përcaktues madhor i shkallës së zhvillimit dhe progresit të retinopatisë diabetike. (41)

Lidhur me mënyrën e mjekimit të diabetiti mellitus, nuk u vunë re ndryshime statistikisht domethënëse në të dy grupet e studimit (Tabela 8).

Lidhur me llojin e sëmundjes para trajtimit, nuk u vunë re diferenca statistikisht domethënëse midis grupeve të studimit. Kjo nënkupton që prevalenca e sëmundjes jo proliferative të lehtë, të moderuar, të rëndë dhe proliferative me risk të ulët ishte e ngjashme midis subjekteve të të dy grupeve në studim (Tabela 9): sëmundja jo proliferative e moderuar u has në 45.2% dhe 37.5% të pacientëve të grupit të trajtimit të kombinuar dhe atë klasik, përkatësisht, kurse ajo jo proliferative e rëndë u has në 41.1% dhe 41.7% të tyre, përkatësisht ($P=0.335$) (Grafiku 9).

Gjithashtu të dy grupet në studim nuk paraqitën diferenca statistikisht domethënëse lidhur me shpërndarjen e edemës difuze përpara trajtimit duke qënë se përqindje të ngjashme të tyre paraqitën edemë fokale (38.9% vs. 41.1%, përkatësisht) dhe edemë difuze (61.1% vs. 58.9%, përkatësisht; $P=0.701$), përpara trajtimit. (Tabela 9).

Gjithashtu, nuk u vunë re ndryshime domethënëse nga ana statistikore lidhur me nivelin mesatar të MKP-së para trajtimit midis dy grupeve në studim, ku niveli mesatar i MKP-së tek grupi i trajtimit klasik dhe trajtimit të kombinuar ishte shumë i ngjashëm (0.320 vs. 0.322, përkatësisht; $P=0.0904$). Kjo ngjashmëri midis dy grupeve përpara trajtimit, ishte e një rëndësie të vecantë duke pasur parasysh se mprehtësia e pamjes ishte parametri kryesor në krahasimin e rezultateve të trajtimit dhe një diferencë sinjifikative midis dy grupeve nën studim e këtij parametri, përpara fillimit të trajtimit, mund të sillte rezultate jo të besueshme të këtij krahasimi.

Të gjitha të dhënat e mësipërme në lidhje me karakteristikat e dy grupeve nën trajtim, dëshmuuan mbi ngjashmërinë midis tyre dhe mbi shpërndarjen rastësore të pjesëmarrësve në këto dy grupe. Ky fakt merr një rëndësi të veçantë në vërtetësinë dhe cilësinë e rezultateve të krahasimit të këtyre dy grupeve pjesëmarrëse në këtë studim.

Në këtë mënyrë, duke respektuar kriteret përfshirëse dhe përjashtuese, popullata jonë u nda në mënyrë rastësore në dy grupe trajtimi të ngjashëm në lidhje me të dhënat e sipërpërmendura. Kjo është shumë e rëndësishme gjatë analizimit të rezultateve dhe nxjerrjes së përfundimeve, sepse shmang çdo bias të mundshëm. Grupi i parë u trajtua me fotokoagulim me lazer të makulës (*Grupi i Trajtimit Klasik*) dhe grupi i dytë u trajtua me anë të Avastin-ës (bevacizumab) intravitreale të pasuar nga fotokoagulimi me lazer i makulës (*Grupi i Trajtimit të Kombinuar*) mesatarisht 3 javë pas injeksionit. Kriteri i vetëm përfshirës ishte prania e Edemës Makulare Diabetike Klinikisht Sinjifikative (fokale ose difuze).

Si kritere përjashtuese mund të përmendim (1) ato që lidhen me *sëmundje apo gjendje të organizmit*, të cilat mund të influencin në ndjekjen e rregullt dhe deri në fund të pjesëmarrësve në këtë studim të tilla si, moshë nën 18 vjeç, sëmundje sistemike të rënda, shtatëzania, histori e mëparshme e insuficiencës renale kronike duke përfshirë: gjendje që kërkon si dializë dhe transplant të veshkës, një ngjarje arterio-trombotike brënda 6 muajve të fundit para randomizimit të pacientëve apo diabet i pakontrolluar ($HbA1c >10\%$) dhe presion sistematik të gjakut të pakontrolluar (sistolik > 170 ; diastolik > 110); (2) *sëmundje akute apo kronike të syve*, të cilat mund të ndikonin në marrjen e të dhënave të sakta në lidhje me ndryshoret në studim si dhe mund të ngatërronin interpretimin e saktë të rezultateve. Këtu përmendim: infeksione okulare të jashtme (në rastin e Grupit të Trajtimit të Kombinuar), opacitet sinjifikant i mediave, anamnezë për glaukomë apo hipertension okular, shkaqe të tjera të edemës makulare, kirurgji intraokulare të mëparshme; dhe (3) gjendjet e veçanta të syrit që do të përfshihet në studim që lidhet sëmundjen që do të trajtohet, ku përfshihen: injeksione të

mëparshme brënda 6 muajve të fundit, fotokoagulim panretinal me lazer apo trajtim fokal makular të mëparshëm në 6 muajt e fundit, prania e neovazave në iris, mprehtësi e korrigjuar e pamjes > 0.5 apo < 0.05 (decimal Snellen), retinopati diabetike proliferative me risk të lartë si dhe ishemi makulare e përcaktuar në angiografi me fluoresceine si një zonë foveale avaskulare më e madhe se $1000 \mu\text{m}$ ose humbje e rendë e kapilarëve perifoveolar. Sipas mendimit tonë, këto gjendje kishin gjasa të influenconin negativisht në vlerësimin e përmirësimit apo moskeqësimit të mprehtësisë së pamjes (si objektiv kryesor) në të dy grupet e trajtimit, si dhe do të krijonte mundësinë e gabimeve në krahasimin midis dy metodave të trajtimit (rezultati parësor i studimit).

Metodat e fotokoagulimit me lazer të makulës që u përdorën ishin dy: fokal dhe grid. Për këtë u realizua klasifikimi me anë të angiografisë me fluoresceinë të edemës makulare klinikisht sinjifikative, në fokale dhe difuze. Ky klasifikim është mjaft i rëndësishëm për të realizuar një trajtim me lazer sa më të përshtatshëm dhe efikas. Kjo për vete faktin se një trajtim fokal i makulës në rastin e një edeme makulare difuze (të pa diagnostikuar me parë me angiografi) dhe anasjelltas, do të sillte një trajtim jo efektiv të kësaj edeme.

5.3.Përmbledhje e gjetjeve kryesore të studimit

Rezultat Parësor i studimit tonë ishte krahasimi i mprehtësisë së korrigjuar të pamjes midis dy grupeve në muajin e gjashtë të ndjekjes. U vlerësua më i rëndësishëm ky rezultat në këtë muaj duke ditur që retinopatia diabetike në përgjithësi dhe edema makulare diabetike në vecanti, janë sëmundje kronike që tentojnë në mënyrë progresive të ulin pamjen dhe një trajtim i kësaj edeme sa më shumë ti zgjaste veprimi në kohë, aq më shumë efikas do të konsiderohej.

Duke analizuar ecurinë e MKP para trajtimit dhe gjatë muajit të parë, të tretë dhe të gjashtë pas tij, mund të vihet re që, në përgjithësi, tek pacientët e trajtuar me regjimin klasik ndryshimi në kohë i vlerës mesatare të MKP nuk është domethënës nga ana statistikore me përjashtim të modelit 6 ku arrihet domethënia statistikore pas kontrolli të efekteve të numrit maksimal të faktorëve konfondues (Tabela 14). Gjithashtu vihet re, që vlera mesatare e MKP pëson një ulje në muajin e parë pas trajtimit (0.29) dhe më pas rritet përsëri deri në muajin e gjashtë (0.33). Faktori kryesor që mund të hulumtojmë për këtë rënie fillestare mund të jetë reaksioni inflamator lokal i shtresave retinale të makulës si përgjigje ndaj stresit termik të lazerit të aplikuar gjatë trajtimit me lazer fokal të këtij regjioni. Pas zbehjes së këtij efekti, MKP ashtu sic pritet, arrin vlerën e para trajtimit dhe madje përmirësohet pak.

Ndërkohë, ndryshimi në kohë i vlerës mesatare të MKP tek pacientët e trajtuar me regjimin e kombinuar është shumë domethënës nga ana statistikore dhe kjo vihet re në të gjitha Modelet statistikore të paraqitur në Tabelën 14. Llogjikisht mund të shtrohet pyetja: pse rënia fillestare e MKP në rastin e trajtimit të kombinuar mungon? Në këtë rast, mund të themi që është pikërisht veprimi, midis të tjerash anti-inflamator, i Bevacizumab mund të jetë shkak i evitimit të rënies fillestare të MKP. Një diferencë e tillë, midis dy grupeve të trajtimit, në aftësinë për të mbajtur dhe përmirësuar MKP gjatë periudhës së ndjekjes, mendohet të jetë edhe për shkak të efektit, tashmë të provuar të Bevacizumab, në reduktimin e edemës makulare diabetike. Ky reduktim i edemës makulare nga Bevacizumab do të ndikojë me dy mekanizma kryesore. Së pari, në mënyrë të drejtpërdrejtë, duke përmirësuar anatominë e zonës makulare (ulja e edemës) do të shtonte gjasat për një përmirësim funksional, e përkthyer në rritjen e mprehtësisë së korrigjuar të pamjes. Së dyti, kjo ulje e trashësisë makulare përpara kryerjes së trajtimit me lazer fokal,

mendohet të përmirësojë kryerjen dhe efektin e lazerit në reduktimin e mëtejshëm dhe afatgjatë të edemës makulare diabetike.

Ndërkohë u vu re që moshë e pacientëve kishte ndikim në shkallën e përmirësimit të MKP, pra sa më i ri pacienti që trajtohej, aq më të mëdha ishin gjasat që ai të përmirësohej pas trajtimit në të dy grupet. Kështu, pacientët 55 vjeç ose më të rinj kanë 3.2 herë më shumë gjasa për të përjetuar përmirësim të MKP 6 muaj pas trajtimit krahasuar me pacientët e moshës >65 vjeç dhe ky ndryshim është domethënës ($P=0.002$).

Ndërkohë, përmirësimi i MKP-së rezultoi i lidhur shumë fort me nivelin e kontrollit të diabetit bazuar në parametrin e HbA1C dhe lidhja ishte negative: pacientët me kontroll të mirë të diabetit (HbA1C 6-7%) kishin rreth 16 herë më shumë të ngjarë të përjetonin përmirësim të MKP pas ndërhyrjes krahasuar me pacientët me kontroll të keq të diabetit (HbA1C 8.6-10%) dhe ky ndryshim është shumë domethënës nga ana statistikore ($P<0.001$). Madje edhe pacientët me kontroll mesatar të diabetit (HbA1C 7.1-8.5%) kanë në mënyrë domethënëse 4 herë më shumë gjasa të përjetojnë përmirësim të MKP-së pas ndërhyrjes krahasuar me pacientët me kontroll të keq të diabetit (Tabela 27, Modeli 2). Kjo lidhje është gjetur e qëndrueshme edhe në mjaft studime si në trajtimin me lazer të edemës makulare ashtu edhe në studime me trajtime alternative të saj. (6-7) Lidhja me mënyrën e trajtimit të diabetit nuk ishte domethënëse statistikisht.

Në përgjithësi tendenca e vërejtur gjatë këtij studimi ishte që sa më e lehtë gjendja e sëmundjes para trajtimit aq më të larta gjasat e përmirësimit të MKP-së pas ndërhyrjes. Për shembull pacientët me retinopati jo-proliferative të lehtë kishin rreth 56 herë më shumë gjasa të përjetonin përmirësim të MKP pas ndërhyrjes krahasuar me pacientët me retinopati proliferative me risk të ulët (Tabela 27, Modeli 2). Ndërkohë, prania e edemës fokale rrit gjasat e përmirësimit të MKP me 2.8 herë pas ndërhyrjes krahasuar me pacientët me edemë difuze.

5.4.Krahasimi i rezultateve me literaturën e deritanishme

Ekziston një numër mjaft i madh studimesh, të cilët kanë vërtetuar efikasitetin e metodave të ndryshme të trajtimit të edemës makulare diabetike, por studimet krahasuese me kombinimet e këtyre metodave në literaturë janë më të paktë.(96-99,102) Këtu mund të vecojmë disa:

Ranibizumab-i intravitreal plus Fotokoagulimi macular me lazer (READ 2). Ky studim multicentrik, i tipit prospektiv dhe i randomizuar, krahasoi efikasitetin e ranibizumabit intravitreal me lazerin fokal/skarë të makulës si dhe të kombinimit të të dy trajtimeve në 126 pacientë me edemë makulare diabetike.(102) Në muajin e gjashtë, grupi i ranibizumab përfitoi në mënyrë sinjifikative më shumë për sa i përket MKP-së e krahasuar me trajtimin vetëm me lazer dhe me trajtimin e kombinuar: 22% u përmirësuan me ≥ 3 rreshta e krahasuar me respektivisht 0% dhe 8%. Pas 2 viteve, rezultati në mprehtësinë e pamjes ishte pa ndonjë ndryshim sinjifikativ në të tre grupet e trajtimit. Përqindjet e pacientëve që përfituan ≥ 3 rreshta u rritën në 24, 18, 26 respektivisht. Rezultatet e këtij studimi përputhen me rezultatet e dala nga studimi jonë, në të cilat trajtimi i kombinuar (bevacizumab + lazer) rezultoi në mënyrë sinjifikative më efikas se trajtimi vetëm me lazer, në muajin e gjashtë pas trajtimit.

Në një tjetër studim mjaft prestigjioz, RESTORE (*Ranibizumab plus Macular Laser Photocoagulation*), i cili ishte një studim multicentrik, i randomizuar dhe dyfish i verbër, krahasoi trajtimin Ranibizumab + lazer të rremë dhe Ranibizumab + lazer me trajtimin me Lazer + injeksion i rremë në 345 pacientë.(98) Injeksione Ranibizumab ose të rremë u dhanë cdo muaj

për tre muaj dhe më pas PRN (“sipas nevojës”); lazeri ose lazeri i rremë u dha në fillimin dhe më pas PRN pas një intervali të paktën tre muaj. Në grupet e trajtuar me Lazer dhe Ranibizumab + Lazer, një përmirësim i shpejtë i MKP-së është vërejtur pas një muaji, dhe ky përmirësim vazhdoi deri në tre muaj dhe më pas ai u mbajt deri në muajin 12 (6.8} 8.3 dhe 6.4} 11.8 shkronja të fituara, respektivisht). Grupi i Lazerit mbajti MKP të qëndrueshëm, si dhe fitoi 0.9 shkronja në muajin 12. Po kështu, përqindja e pacientëve që arritën MKP $\geq 20/40$ ishte më e madhe në dy grupet Ranibizumab (53% në grupin ranibizumab dhe 44.9% në grupin ranibizumab + lazer kundrejt 23.6% në grupin lazer). Edhe në këtë studim, ashtu si edhe në studimin tonë, terapia e kombinuar rezultoi superiore ndaj terapisë vetëm me lazer, për reduktimin e edemës makulare diabetike, si dhe përmirësimin e mprehtësisë së pamjes. Gjithashtu në këtë studim edhe trajtimi me vetëm injeksione ranibizumab rezultoi më efikas se trajtimi me vetëm lazer, duke konfirmuar edhe njëherë rezultatet e READ 2. Duke parë rezultatet e këtyre dy studimeve të mëdha (por edhe të studimeve të tjera më të vogla), të bie në sy një tendencë (e nxitur nga faktet) në praktikën klinike të përditshme të zëvendësimit të trajtimit të edemës makulare diabetike me vetëm lazer, me trajtimin vetëm me injeksione intravitreale me medikamente anti-VEGF. Ndërkohë është filluar edhe krijimi i protokolleve të detajuara në lidhje me indikacionet, shpeshhtësinë e kryerjes së trajtimit si dhe kriteret e ndjekjes në kohë dhe të ri-trajtimit të këtyre pacientëve. Këtë proces e ka favorizuar edhe ardhja në treg e medikamenteve të rinj, që nga studimet po shfaqen me cilësi akoma më të përmirësuara, si përpara i përket efikasitetit në arritjen e rezultatit parësor (reduktimin e edemës makulare), ashtu edhe në drejtim të zgjatjes së veprimit intraokular, e cila përkthehet në rritjen e kohës së intervalit nga njëri injeksion në atë të radhës, pra më pak injeksione në një vit.

5.5. Kufizimet e studimit

Në kufizimet kryesore të këtij studimi mund të përmendim:

- 1- Numri i pacientëve pjesëmarrës në studim ishte mesatar dhe ashtu sic dihet, sa më të mëdha grupet që krahasohen, aq më domethënës dhe të besueshëm rezultatet e krahasimit.
- 2- Mungesa e OCT (tomografisë koherente okulare), si një mjet diagnostikues mjaft i fuqishëm për edemën makulare (në kohën e kryerjes së këtij studimi OCT nuk ishte e disponueshme në spitalin tonë), bëri që të kufizohej ndjekja e ecurisë së trajtimit në aspektin funksional (MKP) dhe klinik (FFA). Ndërkohë që përdorimi i OCT do të kishte sjellë një vlerësim më sasior dhe anatomik të ecurisë së edemës makulare.

6. Perfundimet

Trajtimi i edemës makulare diabetike dhe ulja e pamjes që ajo shkakton mund të jetë sfiduese në një pjesë të konsiderueshme të pacientëve me retinopati diabetike.

Në studimin tonë, krahasimi i dy mënyrave të ndryshme të trajtimit të kësaj patologjie kishte për qëllim gjetjen e trajtimit më efektiv, që do të siguronte përmirësimin në kohë të mprehtësisë së pamjes dhe shkallës së edemës makulare.

6.1. Mprehtësia e pamjes

6 muaj pas trajtimit vlera mesatare e MKP-së e axhustuar për të gjithë faktorët konfondues në studim është 0.35 për pacientët e trajtuar në mënyrë klasike kundrejt vlerës 0.41 tek pacientët e trajtuar në mënyrë të kombinuar dhe kjo diferencë është shumë domethënëse nga ana statistikore ($P=0.009$).

Tendenca e përgjithshme është që, në cdo kohë pas trajtimit (muaji 1, muaji 3 dhe muaji 6), vlera mesatare bruto e MKP është në mënyrë domethënëse më e lartë tek pacientët e trajtuar me regjimin e kombinuar sesa tek ata të trajtuar me regjimin klasik.

Tek grupi i trajtuar në mënyrë klasike trendi linear i ndryshimit të vlerës mesatare të MKP në kohë të ndryshme pas ndërhyrjes nuk është statistikiisht domethënës, kurse tek grupi i pacientëve të trajtuar në mënyrë të kombinuar trendi linear është domethënës nga ana statistikore.

Në muajin 6 pas trajtimit, 22.2% e pacientëve në grupin e trajtimit klasik dhe 14.3% e atyre në trajtimin e kombinuar u përkeqësuan me 0.1 ose më shumë krahasuar me momentin përpara ndërhyrjes.

Ndërkohë 13.9% dhe 9.5% përkatësisht u përkeqësuan me ≥ 0.2 përkatësisht (Tabela 6).

39.6% në grupin klasik dhe 35.6% e subjekteve në grupin e kombinuar nuk patën ndryshime 6 muaj pas ndërhyrjes krahasuar me periudhën para ndërhyrjes.

Nga ana tjetër, tek grupi klasik u vunë re përmirësime të MKP në 33.4% të kurse në grupin e kombinuar përqindja përkatëse ishte 49.9% dhe ky ndryshim midis grupeve të trajtimit ishte sinjifikativ.

Ndërkohë 27.3% e tyre u përmirësuan me ≥ 0.2 dhe 10.9 % me ≥ 0.3 në grupin e trajtimit të kombinuar kundrejt 15.3% dhe 5.6% respektivisht në grupin e trajtimit klasik (Tabela 6).

Mund të konkludojmë pa mëdyshje që *trajtimi i kombinuar është superior kundrejt trajtimit klasik lidhur me parametrin MKP.*

6.2. Shkalla e edemës makulare

Ka ndryshime domethënëse në prevalencën e edemës difuze sipas llojit të grupeve të studimit 3 muaj pas ndërhyrjes, psh. prevalenca e edemës difuze në grupin e trajtimit klasik dhe atë të trajtimit të kombinuar ishte 54.9% vs. 46.6%, përkatësisht ($P=0.008$) (Tabela 2)

Kurse diferencat përpara trajtimit dhe 6 muaj pas trajtimit nuk janë domethënëse nga ana statistikore.

Përqindja e pacientëve pa edemë është në mënyrë domethënëse më e lartë midis grupit të trajtimit të kombinuar krahasuar me atë të trajtimit klasik (3 muaj pas ndërhyrjes) (Tabela 2).

Nuk ka ndryshime domethënëse nga ana statistikore në përqindjet e subjekteve që shënuan përmirësim të edemës makulare në të dy grupet e studimit pasi ato rezultojnë mjaft të ngjashme. Ajo që është pozitive është se përkeqësim vihet re vetëm në 1.4% të subjekteve në secilin grup të studimit kurse pjesa më e madhe (rreth tre të katërtat) në secilin grup nuk paraqesin ndryshime dhe 22.9% dhe 26.0% e subjekteve në trajtimin klasik dhe të kombinuar, përkatësisht, paraqitën përmirësim të edemës makulare 6 muaj pas ndërhyrjes (Tabela 8).

Profili i sigurisë

Profili i sigurisë u vlerësua me anë të incidencës së efekteve anësore dhe komplikacioneve okulare ose sistemike në periudhën 6-mujore të ndjekjes dhe krahasimi i tyre për të dy grupet e studimit. Duhet të theksojmë se nuk pati asnjë komplikacion që rrezikoi shikimin apo gjendjen e përgjithshme shëndetësore në të dy grupet e trajtimit, gjatë gjithë periudhës së ndjekjes. Në Tabelën 34 paraqitet incidenca e efekteve anësore sipas llojeve dhe grupeve të trajtimit.

7. Rekomandime

7.1.Rekomandime mbi trajtimin.

Rezultatet e studimit tonë mbi trajtimin e edemës makulare nxorrën edhe një herë në pah dhe konfirmuan rezultatet e disa studimeve madhore në këtë fushë mbi vlerat e secilës nga metodave të përdorura si dhe të kombinimit të tyre. Ky trajtim rezultoi i efektshëm në ruajtjen e funksionit vizual afatgjatë, në regredimin e neovazave retinale dhe në disa raste në përmirësimin e pamjes. Për këtë ne rekomandojmë:

- Trajtimin e të gjitha rasteve më edemë makulare klinikisht sinjifikative, trajtim i cili në më të shumtën e rasteve do të çojë në një ruajtje të vizusit dhe në disa raste mund edhe ta përmirësojë atë duke luajtur rol në regredimin e kësaj edeme.

- Trajtimi i edemës makulare diabetike klinikisht sinjifikative duhet bërë duke përdorur trajtimin e kombinuar të përshkruar në këtë studim, duke shtuar gjasat në këtë mënyrë të një përmirësimi më sinjifikant dhe më të qëndrueshëm në kohë të mprehtësisë së pamjes dhe gradës së edemë makulare.

7.2.Rekomandime mbi ndjekjen e pacientëve në kohë.

- pacientët me edemë makulare diabetike duhet të monitorohen rregullisht muajin e parë, të tretë dhe të gjashtë pas terapisë dhe më pas frekuenca rregullohet në varësi të gjendjes.

- Nëse edema rikthehet disa muaj pas trajtimit atëherë mund të konsiderohet vazhdimi i trajtimit me injeksion me medikamente anti-VEGF për të tentuar reduktimin e kësaj edeme.

7.3.Bashkëpunimi me mjekët e specialiteteve të tjera.

Menaxhimi i suksesshëm i retinopatisë diabetike kërkon një bashkëpunim të ngushtë të okulistit me specialistë të tjerë të mjeksisë dhe mjekun e përgjithshëm (të familjes).

Kontrolli sa më i mirë gjatë ndjekjes së sëmundjes së diabetit (glicemia esëll, HbA1c) dhe e sëmundjeve të tjera shoqëruese do të ndihmonte në përmirësimin dhe mbajtjen afatgjatë të niveleve të kënaqëshme të mprehtësisë së pamjes dhe në reduktimin e rrezikut për ulje të pamjes në këta pacientë.

Tiranë, Maj 2021.

Bibliografia

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki RGlobal prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012 Mar;35(3):556-64. doi: 10.2337/dc11-1909. Epub 2012 Feb 1.
2. Klein R, Klein B. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care. 1992;15:1875-91.
3. Klein R, Klein B, Moss S, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 1994;112:1217-28.
4. Yanko L, Goldbourt U, Michaelson C, et al. Prevalence and 15-year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle-aged and elderly diabetic men. Br J Ophthalmol. 1983;67:759-65.
5. Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ, et al. Contribution of diabetes duration before puberty to the development of microvascular complications in IDDM subjects. Diabetes Care. 1989;12:686-93.
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Ophthalmol. 1995;113:36-51.
7. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UKPDS 33. Lancet. 1998;352: 837-53.
8. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age is less than 30 years. Arch Ophthalmol. 1984;102:520-6.
9. Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1992;166:1214-8.
10. American Academy of Ophthalmology Retina Panel: Preferred practice pattern guidelines: diabetic retinopathy. San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 2008. Available online from [http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/ PPP_Content.aspx?cid=d0c853d3-219f-487ba524-326ab3cecd9a](http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP_Content.aspx?cid=d0c853d3-219f-487ba524-326ab3cecd9a)
11. Mann I. The development of the human eye. New York: Grune & Stratton; 1950.
12. Gaertner I. The vitreous, an intraocular compartment of the leptomeninx. Doc Ophthalmol. 1986;62:205-22.
13. Hendrickson AE, Yuodelis C. The morphological development of the human fovea. Arch Ophthalmol. 1969;82:151-9.

14. Rochon-Duvigneaud A. Recherches sur la fovea de la retine humaine et particulierement sur le bouquet des cones centraux. *Arch Anat Microsc.* 1907; 9:315–42.
 15. Krebs W, Krebs I. Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina. *Am J Anat.* 1989;184:225–36.
 16. Yamada E. Some structural features of the fovea central in the human retina. *Arch Ophthalmol.* 1969;82:151–9.
 17. Spitznas M. Anatomical features of the human macula. In: l'Esperance FA, ed. *Current diagnosis and management of retinal disorders.* St Louis: CV Mosby; 1977.
 18. Polyak SL. *The retina.* Chicago: University of Chicago Press; 1941.
 19. Hogan MJ, Alvarado JA, Wedell JE. *Histology of the human eye.* Philadelphia: WB Saunders; 1971:491–8.
 20. Hayreh SS. The ophthalmic artery, Part III. Branches. *Br J Ophthalmol.* 1962; 46:212–47.
 21. Weiter JJ, Ernest JT. Anatomy of the choroidal vasculature. *Am J Ophthalmol.* 1974;78:583–90.
 22. Duker J, Weiter JJ. Ocular circulation. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's foundations of clinical ophthalmology.* New York: JB Lippincott; 1991:1–34.
 23. Shimizu K, Kazuyoshi U. *Structure of ocular vessels.* New York: Igaku-Shoin; 1978.
 24. Alm A. Ocular circulation. In: Hart WM, ed. *Adler's physiology of the eye.* St Louis: Mosby–Year Book; 1992:198–227.
 25. Parver LM, Auker C, Carpenter DO. Choroidal blood flow as a heat dissipating mechanism in the macula. *Am J Ophthalmol.* 1980;84:641–6.
 26. Torczynski E, Tso MOM. The architecture of the choriocapillaris at the posterior pole. *Am J Ophthalmol.* 1976;81:428–40.
 27. Cunha-Vaz J. The blood-ocular barriers. *Surv Ophthalmol.* 1979;23:279–96.
 28. Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev.* 1975;55:383–417.
 29. Engerman RL. Pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1989;38:1203–1206.
 30. Frank RN. On the pathogenesis of diabetic retinopathy – a 1990 update. *Ophthalmology.* 1991;98:586–593.
 31. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposures (HbA1C) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44:968–983.
 32. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Perspectives in diabetes: the absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications. The perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289–1298.
 33. Wolf BA, Williamson JR, Easom RA, Chang K, Sherman WR, Turk J. Diacylglycerol accumulation and microvascular abnormalities induced by elevated glucose levels. *J Clin Invest* 1991;87(1):31–38.
 34. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003; 110(9):1690–1696.
 35. Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, Mimura T, Eguchi S, Noma H, Hori S. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113(2):294–301.
- Nonproliferative Diabetic Retinopathy 23

36. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331(22):1480–1487.
37. Alcolado JC, Baroni MG, Li SR, Galton DJ. Genetic variation around the collagen IV 1a gene locus and proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Hum Hered* 1993; 43: 126–130.
38. Beranek M, Kankova K, Tschoplova S, Kolar P, Vacha J. Three novel polymorphisms in the promoter region of the TIMP-3 gene are not associated with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Curr Eye Res* 2003;27:91-93.
39. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1–32.
40. Klein BEK, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. *Ophthalmology* 1991;98:1261–1265.
41. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
42. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Br Med J* 1998;317:703–713.
43. Phelps RL, Sakol P, Metzger BE, Jampol LM, Freinkel N. Changes in diabetic retinopathy during pregnancy: correlations with regulation of hyperglycemia. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1806–1810.
44. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on the microvascular complications. *Diabetes Care* 2000;23:1084–1091.
45. Schultz KL, Birnbaum AD, Goldstein DA. Ocular disease in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16(5):308–314.
46. Chew EY, Klein ML, Ferris FL III, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D, for the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079–1084.
47. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98: 786-806
48. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS Report No. 12. *Ophthalmology*. 1991;98:823–33.
49. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report No. 9. *Ophthalmology*. 1991;98: 766–85.
50. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic macular edema, ETDRS report no 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–1806.
51. Schwartz D. Corneal sensitivity in diabetics. *Arch Ophthalmol*. 1974;91:174–8.
52. Jacobson D, Murphy R, Rosenthal A. The treatment of angle neovascularization with panretinal photocoagulation. *Ophthalmology*. 1979;86:1270–5.
53. Bernth-Peterson P, Bach E. Epidemiologic aspects of cataract surgery. III: Frequencies of diabetes and glaucoma in a cataract population. *Acta Ophthalmol*. 1983;61:406–16.

54. Krupsky S, Zalish M, Oliver M, et al. Anterior segment complications in diabetic patients following extracapsular cataract extraction and posterior chamber intraocular lens implantation. *Ophthalmic Surg.* 1991;22:526–30.
55. Ferris FL III, Patz A. Macular edema: a complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984;28 (suppl):452–461.
56. Patz A, Schatz H, Berkow JW, Gittelsohn AM, Ticho U. Macular edema – an overlooked complication of diabetic retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1973;77:34–42.
57. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy: the third report from the Diabetic Retinopathy Study. *Arch Ophthalmol.* 1979;97:654–65.
58. Stefansson E, Machemer R, de Juan E, et al. Retinal oxygenation and laser treatment in patients with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1992;113:36–8.
59. Krypton Argon Regression Neovascularization Study Research Group. Randomized comparison of krypton versus argon scatter photocoagulation for diabetic disc neovascularization. *Ophthalmology.* 1993;100:1655–64.
60. Reddy V, Zamora R, Olk R. Quantification of retinal ablation in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:760–6.
61. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: relationship of adverse treatment effects to retinopathy severity. *Dev Ophthalmol* 1981;2:248–261
62. Patz A, Schatz H, Berkow J, et al. Macular edema: an overlooked complication of diabetic retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1973;77:34–42.
63. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS Report No. 19. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:1144–55.
64. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2002;109(5):920–7.
65. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(1):57–61.
66. Ferris F. How effective are treatments for diabetic retinopathy? *JAMA.* 1993; 269:1290–1.
67. Javitt J, Aiello L, Bassi L, et al. Detecting and treating retinopathy in patients with type I diabetes mellitus. *Ophthalmology.* 1991;98:1565–74.
68. Dillinger P, Mester U. Vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in chronic diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;242:630–7.
69. Kuhn F, Kiss G, Mester V, et al. Vitrectomy with internal limiting membrane removal for clinically significant macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;242:402–8.
70. La Heij EC, Hendrikse F, Kessels AGH, Derhaag PJFM. Vitrectomy results in diabetic macular oedema without evident vitreomacular traction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001;239:264–70.
71. Stefansson E, Landers MBI, Wolbarsht ML. Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Tr Am Ophth Soc.* 1981;79:307–34.
72. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003;121:57–61.

73. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R, Caulin C, Gaudric A. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema. *Ophthalmology* 2004;111:218–225.
74. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113(9):1533–1538.
75. Jonas JB, Kampeter BA, Harder B, Vossmerbaeumer U, Sauder G, Spandau UH. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective, randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22(3):200–207.
76. Danis R, Bingaman D, Jirousak M, et al. Inhibition of intraocular neovascularization caused by retinal ischemia in pigs by PKC with LY333531. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:171–9.
77. Shiba T, Inoguchi T, Sportsman JR, Heath WF, Bursell S, King GL. Correlation of diacylglycerol level and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation. *Am J Physiol* 1993;265(5 Pt 1):E783–E793.
78. Pasqualetti G, Danesi R, Del Tacca M, Bocci G. Vascular endothelial growth factor pharmacogenetics: a new perspective for anti-angiogenic therapy. *Pharmacogenomics.* 2007;8(1):49-66.
79. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature.* 2000;407(6801):242-8.
80. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med.* 2003;9(6):653-60.
81. Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med.* 2003;9(6):685-93.
82. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004;25(4):581-611.
83. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol.* 1967;63(3):Suppl:1-139.
84. Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology.* 1993;100(10):1519-35.
85. Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis.* 1999;5:27.
86. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 1983;219(4587):983-5.
87. Roberts WG, Palade GE. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J Cell Sci.* 1995;108 (Pt 6):2369-79.
88. Roberts WG, Palade GE. Neovasculature induced by vascular endothelial growth factor is fenestrated. *Cancer Res.* 1997;57(4):765-72.
89. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Moromizato Y, Aiello LP, Ogura Y et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Am J Pathol.* 2000;156(5):1733-9.
90. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(5):391-400.
91. Avastin (bevacizumab) [package insert]. San Francisco, CA: Genentech Inc.; 2006. .
92. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, Li B, Christinger HW, McKay P et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol.* 1999;293(4):865-81.

93. Aiello LP, Clermont A, Arora V, Davis MD, Sheetz MJ, Bursell SE. Inhibition of PKC beta by oral administration of ruboxistaurin is well tolerated and ameliorates diabetes-induced retinal hemodynamic abnormalities in patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(1):86–92
94. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy, ETDRS report no 3. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:254–264.
95. Early treatment diabetic retinopathy study research group: photocoagulation for diabetic macular edema: early treatment diabetic retinopathy study report number 1,” *Archives of Ophthalmology*, vol. 103, no. 12, pp. 1796–1806, 1985.
96. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), R. W. Beck, A. R. Edwards et al., “Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema,” *Archives of Ophthalmology*, vol. 127, no. 3, pp. 245–251, 2009.
97. W. K. Se, H. -S. Sa, Y. C. Hee, and I. K. Jong, “Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetate for diffuse diabetic macular edema,” *Archives of Ophthalmology*, vol. 124, no. 5, pp. 653–658, 2006.
98. P. Mitchell, F. Bandello, U. Schmidt-Erfurth et al., “The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema,” *Ophthalmology*, vol. 118, no. 4, pp. 615–625, 2011.
99. M. Soheilian, A. Ramezani, A. Obudi et al., “Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema,” *Ophthalmology*, vol. 116, no. 6, pp. 1142–1150, 2009.
100. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064–77.
101. Massin P, Bandello F, Garweg J, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): a 12-month, randomized, controlled, doublemasked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33:2399 – 405.
102. Q. D. Nguyen, S. M. Shah, A. A. Khwaja et al., “Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study,” *Ophthalmology*, vol. 117, no. 11, pp. 2146–2151, 2010.