

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Helenka Marinković**

**INTRAVITREALNA INJEKCIJA I BOL**

**Diplomski rad**

**Akademska godina 2019./2020.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Ljubo Znaor**

**Split, srpanj 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Helenka Marinković**

**INTRAVITREALNA INJEKCIJA I BOL**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2019./2020.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Ljubo Znaor**

**Split, srpanj 2020.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Povijest intravitrealne terapije .....	1
1.2. Metoda primjene intravitrealne terapije .....	1
1.2.1. Anatomija oka .....	1
1.2.2. Metoda primjene intravitrealne injekcije .....	3
1.3. Indikacije za intravitrealnu terapiju .....	5
1.3.1. Senilna makularna degeneracija .....	5
1.3.2. Dijabetična retinopatija .....	7
1.3.3. Okluzija mrežnične vene .....	9
1.4. Terapijske mogućnosti intravitrealnom terapijom .....	10
1.4.1. Kortikosteroidi .....	10
1.4.2. Antimikrobni lijekovi .....	12
1.4.3. Anti-VEGF lijekovi .....	13
1.5. Komplikacije .....	15
1.6. Bol .....	16
1.6.1. Fiziologija boli .....	16
1.6.2. Podjela boli .....	17
1.6.3. Mjerenje boli .....	18
1.6.4. Liječenje boli .....	20
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	22
2.1. Hipoteza .....	23
3. ISPITANICI I METODE .....	24
3.1. Ispitanici .....	25

3.2. Metode .....	25
3.3. Statistička obrada podataka .....	26
3.4. Etička načela studije .....	26
4. REZULTATI.....	27
5. RASPRAVA.....	32
6. ZAKLJUČCI.....	35
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	37
8. SAŽETAK.....	42
9. SUMMARY .....	44
10. ŽIVOTOPIS .....	46

*Od sveg srca zahvaljujem svom mentoru, doc. dr. sc. Ljubi Znaoru, na pomoći i izdvojenom vremenu pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Najveću zahvalnost dugujem svojim roditeljima, sestrama i dečku za njihovu neizmjernu ljubav, podršku i strpljenje te što su vjerovali u mene i onda kada ja nisam.*

*Također, hvala mojim prijateljima i kolegama iz seminarske skupine na podršci i što su razdoblje mog studiranja učinili ljepšim i zabavnijim.*

*„Choose a job you love, and you will never have to work a day in your life.“*

*Confucius*

## **1. UVOD**

## 1.1. Povijest intravitrealne terapije

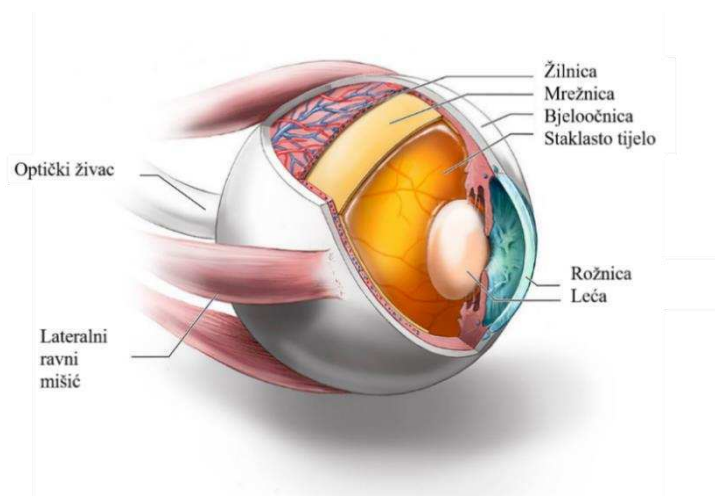
Intravitrealna terapije (eng. intravitreal therapy, IVTh) dovela je do velike revolucije u liječenju različitih bolesti, kao što su senilna makularna degeneracija, dijabetična retinopatija, okluzija središnje mrežnične vene, uveitis i mnoge druge (1).

1911. godine Ohm je prvi opisao intravitrealnu injekciju (eng. intravitreal injection, IVI), pri čemu je primjenjivao mjehurić zraka za tamponiranje odignuća mrežnice. Četrdesetih godina prošlog stoljeća IVI se koristila kao put za davanje različitih lijekova, npr. antibiotika (sulfonamida ili penicilina) za liječenje endoftalmitisa. Kao prvi intravitrealno primijenjeni lijek sa širokom primjenom, bio je triamcinolon acetonid (Kenalog), koji se primjenjivao za liječenje makularnog edema različite etiologije (2). 1994. godine „The American Journal of Pathology“ objavio je ključan članak u kojem izvještava da hipoksična mrežnica proizvodi vaskularni endotelni čimbenik rasta (eng. vascular endothelial cell growth factor, VEGF), sugerirajući ulogu VEGF-a u očnoj neovaskularizaciji. To je dovelo do razvoja anti-VEGF terapije (3). Posljednjih godina primjena IVTh dosegla je eksponencijalni rast, zahvaljujući postupnom širenju njezine kliničke primjene (1).

## 1.2. Metoda primjene intravitrealne terapije

### 1.2.1. Anatomija oka

Oko je paran organ vida smješten u očnim šupljinama, a čine ga očna jabučica i vidni živac. Stijenka očne jabučice (lat. *bulbus oculi*) sastavljena je od tri ovojnice, unutarnje, srednje i vanjske očne ovojnice, dok unutrašnjost ispunjavaju leća, sobna vodica i staklovidno tijelo (Slika 1.) (4, 5).



**Slika 1.** Očna jabučica (preuzeto s: <https://www.flickr.com/photos/nihgov/33294085198>)

Vanjska očna ovojnica (lat. *tunica fibrosa bulbi*) sastoji se od bjeloočnice (lat. *sclera*) i rožnice (lat. *cornea*) (4). Bjeloočnica je tvrda, neprozirna bijela ovojnica prekrivena episklerom. Obuhvaća 4/5 vanjske očne ovojnice i daje osnovu za hvatišta vanjskih očnih mišića te štiti unutarnje strukture oka i pruža otpor intraokularnom tlaku (eng. intraocular pressure, IOP) (5). Bjeloočnica prelazi u rožnicu na posebnom mjestu - lat. *slucus sclerae*, a njezina unutarnja površina odijeljena je od žilnice tankom pukotinom - lat. *spatium perichoroideum* (4). Rožnica je prednji, prozirni dio oka koji obuhvaća 1/5 vanjske očne ovojnice. Jače je zakrivljena od bjeloočnice i uložena u brazdu na bjeloočnici (lat. *limbus corneae*). Osim zaštitne uloge, rožnica ima optičku funkciju jer djeluje kao sabirna leća prosječne jakosti +46 dioptrija (5).

Srednja očna ovojnica (lat. *tunica vasculosa bulbi, uvea*) omogućava krvnu i živčanu opskrbu unutrašnjosti očne jabučice i sadrži akomodacijske mišiće (*m. ciliaris, m. sphincter et dilatator pupillae*). Uvea se dijeli, odostraga prema naprijed, na tri dijela: žilnicu (lat. *choroidea*), zrakasto tijelo (lat. *corpus ciliare*) i šarenicu (lat. *iris*) (4). Svaki od tih dijelova ima posebne funkcije. Žilnica prehranjuje vanjske slojeve mrežnice i sudjeluje u stvaranju IOP. Zrakasto tijelo sudjeluje u akomodaciji, proizvodi očnu vodicu i čini suspenzorni aparat leće zajedno sa zonulama (5).

Unutarnju očnu ovojnicu (lat. *tunica interna bulbi*) izgrađuje tanka, prozirna, višeslojna, fotosenzibilna opna živčanog tkiva – mrežnica (lat. *retina*). Mrežnica je funkcionalno najvažniji dio oka (4). Sastoji se od slijepog dijela (lat. *pars caeca retinae*), koji pokriva stražnji dio šarenice i zrakasto tijelo, i vidnog dijela (lat. *pars optica retinae*), koji pokriva žilnicu. Granica između ta dva dijela je nazubljena linija (lat. *ora serrata*).

Optički dio mrežnice ima 10 histoloških slojeva počevši iznutra prema vani:

- *membrana limitans interna* (unutarnja granična membrana, transverzalna vlakna Müllerovih stanica),
- *stratum fibrarum opticarum* (sloj živčanih vlakana, aksoni trećeg neurona),
- *stratum gangliosum* (tijela ganglijskih stanica trećeg neurona vidnog puta),
- *stratum reticulare internum* (sinapse između dendrita trećeg neurona i aksona drugog neurona),
- *stratum granulosum internum* (tijela bipolarnih stanica drugog neurona),



- *stratum reticulare externum* (sinapse između dendrita drugog neurona i aksona prvog neurona),
- *stratum granulosum externum* (tijela štapića i čunjića - prvi neuron),
- *membrana limitans externa* (vanjska granična membrana, izdanci Müllerovih stanica),
- *stratum neuroepitheliale* (štapići i čunjići – vanjski dijelovi bez jezgre),
- *stratum pigmenti* (eng. retinal pigment epithelium, RPE).

U središtu mrežnice, temporalno od optičkog živca, smještena je makula ili žuta pjega (lat. *macula lutea*). Naziva se žuta pjega zbog ksantofilnog pigmenta luteina koji se pri oftalmoskopiranju prikazuju žuto. Makula je ovalno područje promjera oko 5,5 mm i odgovorna je za centralni vid. U njezinom središtu nalazi se foveja (lat. *fovea centralis*), mjesto najjasnijeg vida. To je područje bez stanica drugog i trećeg neurona vidnog puta te sadrži isključivo gusto posložene čunjiće. Čunjića ima 6-7 milijuna i odgovorni su za centralnu vidnu oštrinu, fotopički i kolorni vid, dok štapića ima 110-125 milijuna i odgovorni su za periferni, mezopički i skotopički vid.

Leća (lat. *lens*) je prozirno, bikonveksno tijelo koje se nalazi između šarenice i staklovine. Osnovne funkcije leće su akomodacija, refrakcija svjetlosnih zraka i održavanje vlastite prozirnosti.

Staklasto tijelo (lat. *corpus vitreum*) ispunjava najveći dio unutrašnjost očne jabučice, prostor između leće i mrežnice. Izgrađeno je od 99% vode i 1% mreže kolagenih vlakana u koju su umetnute molekule hijaluronske kiseline. Funkcija staklastog tijela je višestruka: održava oblik očne jabučice, podupire mrežnicu, služi kao amortizer za leću i mrežnicu, ima metaboličku funkciju i zbog svoje prozirnosti dopušta prolaz svjetlosti do mrežnice (5).

### **1.2.2. Metoda primjene intravitrealne injekcije**

Injekcije se trebaju primjenjivati u aseptičnim uvjetima što obuhvaća kiruršku dezinfekciju ruku, sterilne rukavice, sterilni prekrivač, sterilni blefarostat za razdvajanje vjeđa i sterilnu iglu za paracentezu (1, 6).

Prije samog zahvata potrebno je dezinficirati kožu oko oka, vjeđe i površinu oka te primijeniti odgovarajuću anesteziju. Kao anestetik najčešće se koriste kapi 0,4%

oksibuprokainhidroksiklorida ili 2% lidokain gel. Za antisepsu primjenjuje se 5% povidon jodid (eng. povidone iodine, PI) lokalno tijekom 30 s. Klorheksidin je sigurna alternativa za bolesnike alergične na PI. Studije su pokazale da perioperativna primjena antibiotika širokog spektra (tobramicin ili levofloksacin) ne smanjuju rizik od razvoja endoftalmitisa nakon IVI, stoga se ona ne preporučuje (1).

Za povlačenje vjeđa najčešće se primjenjuju sterilni blefarostat, ali se može primijeniti tehnika povlačenja prstima. Iгла (debljine 30G i tanje) za injekciju uvodi se duboko u vitrealnu šupljinu, 3,5-4 mm posteriorno od limbusa, u smjeru središta očne jabučice (Slika 2.). Nakon toga uštrcava se volumen injekcije. Za svaku sljedeću injekciju treba potražiti drugo mjesto na bjeloočnici (1, 6).

Nakon aplikacije IVI, bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućeg povišenja IOP. Nadzor IOP uključuje provjeru perfuzije optičkog živca ili tonometriju. U slučaju povišenja IOP, trebala bi se provesti paracenteza prednje očne sobice sterilnom iglom (2).



**Slika 2.** Intravitrealna injekcija (preuzeto s: <https://www.webeyeclinic.com/age-related-macular-degeneration/anti-vegf-intraocular-injection>)

### **1.3. Indikacije za intravitrealnu terapiju**

Intravitrealna terapija trenutno se smatra najpovoljnijom opcijom liječenja mnogih bolesti mrežnice i žilnice. Najčešće bolesti liječene IVTh su: vlažni oblik senilne makularne degeneracije, proliferacijska dijabetična retinopatija, okluzija mrežnične vene, endoftalmitis, uveitis i cistoidni makularni edem (1).

#### **1.3.1. Senilna makularna degeneracija**

Senilna makularna degeneracija (eng. age-related macular degeneration, AMD) je degenerativna bolest koja dovodi do gubitka centralnoga vida. Vodeći je uzrok sljepoće u bolesnika starijih od 50 godina u razvijenim zemljama svijeta (7). Oboljeli od AMD-a imaju različit stupanj oštećenja vida, što značajno utječe na njihovu kvalitetu života i mentalno zdravlje. Oštećenje vida povezuje se s lošijim općim zdravstvenim stanjem, također je povećan i rizik za gubitak ravnoteže i posljedične padove, ozljede i povećanu smrtnost (8).

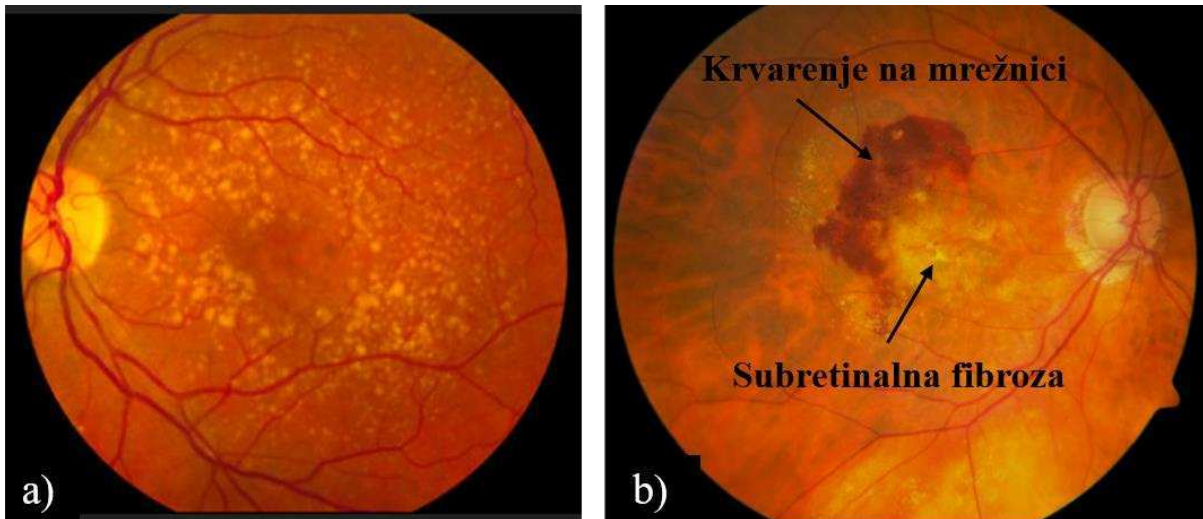
Sistematski pregled i meta-analiza iz 2014. pokazuje da 8,7% ljudi diljem svijeta ima AMD, oko 11 milijuna ljudi u SAD-u te 170 milijuna u svijetu (9, 10). Ova velika prevalencija uzrokuje 4,6 milijardi dolara troška zdravstvene zaštite godišnje u SAD-u (9). Također, procjenjuje se da će broj od 196 milijuna oboljelih ljudi u 2020. godini porasti na 288 milijuna u 2040. godini (10).

AMD je složena multifaktorijalna bolest u kojoj genetički i negenetički (okolišni) čimbenici igraju glavnu ulogu u razvoju bolesti. Starenje i pušenje su se pokazali kao najvažniji negenetički čimbenici. Hipertenzija, hiperlipidemija i bijela rasa su također povezani s razvojem AMD-a (7).

Dva su osnovna klinička oblika bolesti: suhi ili atrofični oblik koji se javlja u 85% slučajeva i vlažni ili eksudativni oblik koji se javlja u 15 % slučajeva. Suhi oblik obilježavaju prisutnost druza, degeneracija i atrofija RPE u makuli. Druze su depoziti otpadnog materijala, tj. produkta metabolizma RPE u Bruchovoj membrani. Važni oblik karakterizira korioidalna neovaskularizacija. Naime, kroz napukline u Bruchovoj membrani prolaze novostvorene krvne žile iz koriokapilarisa u subretinalni prostor. Novostvorene krvne žile lako pucaju pa krvare i dolazi do nakupljanja tekućine (Slika 3.). U konačnici dolazi do stvaranja ožiljka u makuli (5).

Simptomi su postupan i obostran pad centralne vidne oštine, metamorfozija, oštećena kontrastna osjetljivost i kolorni vid. U konačnoj fazi periferni vid nikad ne bude

oštećen tako da se takvi bolesnici mogu snalaziti u prostoru, ali ne mogu čitati i raditi precizne poslove (5). Za razliku od suhe forme, u kojoj oštećenje vida nastupa sporo i postupno, vlažnu formu obilježava brz nastup i akutni pad vidne oštine ukoliko dođe do subretinalnog krvarenja (11).



**Slika 3.** a) Suhi oblik senilne makularne degeneracije s druzama (preuzeto s: <https://www.flickr.com/photos/nationaleyeinstitute/7543920284>), b) Vlažni oblik senilne makularne degeneracije sa subretinalnom fibrozom i krvarenjem na mrežnici (preuzeto s: <https://www.mivision.com.au/2013/09/new-data-from-us-amd-clinical-use/>)

Bolest danas možemo dijagnosticirati i pratiti nizom pretraga. Prvi korak u dijagnostici je oftalmoskopija i pregled očne pozadine u midrijazi. Nakon toga radi se fluoresceinska angiografija, angiografija indocijaninom i optička koherentna tomografija. Za dijagnozu i praćenje tijekom bolesti važan je i pregled Amslerovim tablicama (5).

Nažalost, još uvijek ne postoji učinkovita terapija suhe forme AMD-a. Savjetuje se uzimanje dodataka prehrani, vitamina i minerala s antioksidativnim učinkom, radi usporavanja progresije bolesti. U liječenju vlažne forme dostupni su laserska fotokoagulacija, fotodinamska terapija, radioterapija i kirurški zahvati, no najveću ulogu u liječenju AMD-a ima primjena anti-VEGF lijekova, koji su terapija prvog izbora (2).

### 1.3.2. Dijabetična retinopatija

Dijabetična retinopatija (eng. diabetic retinopathy, DR) je najčešća, najteža i najranija komplikacija dijabetesa na oku te najčešći uzrok sljepoće radne populacije u razvijenim zemljama, tj. od 25 – 65 godina (5). Otprilike 75 % ljudi s dijabetesom tip 1 i 50 % s dijabetesom tip 2 razviju retinopatiju, a oko 25 % razvije makularni edem (2).

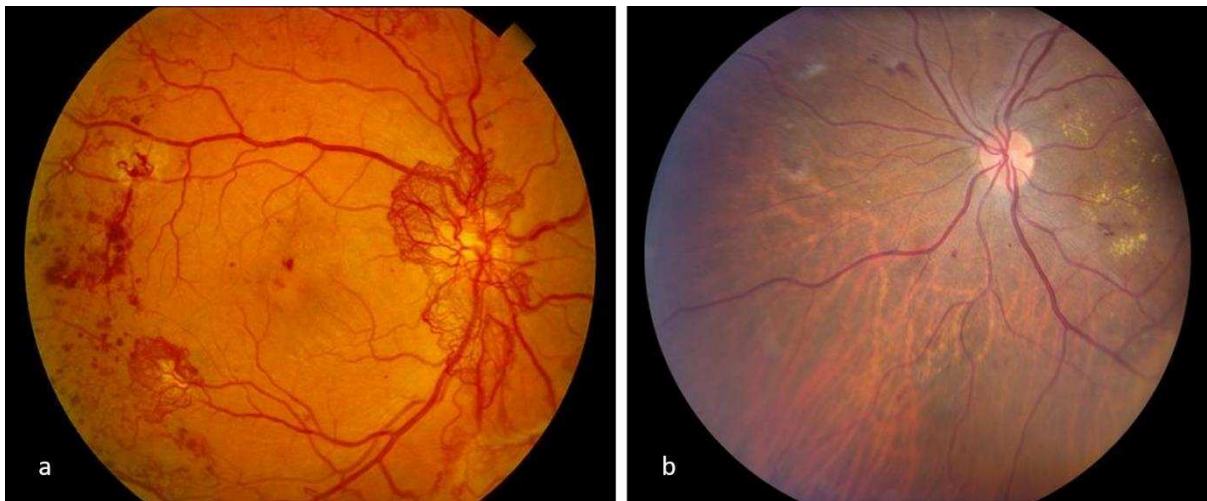
Prema pregledu studija u razdoblju od 2015. do 2019. godine globalna prevalencija dijabetične retinopatije bila je 27 % i dijabetičnog makularnog edema (DME) 4,6 %. Nedavne dvije meta-analize prikazale su da je u 2015. godini 2,6 milijuna ljudi u svijetu bilo slabovidno zbog dijabetične retinopatije te da će taj broj porasti na 3,2 milijuna u 2020. godini (12). Procjene su da se godišnje preko 500 milijuna dolara odvađa za liječenje dijabetične retinopatije u SAD-u (13).

Dijabetična retinopatija je mikroangiopatija s progresivnim oštećenjem mrežnice oka i gubitkom vida. Patofiziološki, uzrok je hiperglikemija koja dovodi do zadebljanja bazalnih membrana krvnih žila te do gubitka pericita i vaskularnih endotelnih stanica, uslijed čega će doći do veće propusnosti zida krvnih žila, stvaranja mikroaneurizmi i tromboze u novostvorenim proširenjima. Posljedica navedenog je hipoksija mrežnice sa stvaranjem VEGF-a i novih krvnih žila. Čimbenici rizika su trajanje dijabetesa, dugotrajna hiperglikemija, pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija, dok visoka miopija djeluje zaštitno na razvoj dijabetične retinopatije (2, 5).

Dijabetična se retinopatija dijeli na neproliferacijsku i proliferacijsku. Neproliferacijska dijabetična retinopatija (eng. nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR) je češća i javlja se u 85-90% slučajeva, obično kod inzulin neovisnih dijabetičara. Kod nje se prilikom oftalmoskopskog pregleda fundusa možemo naći mikroaneurizme, točkasta i mrljasta krvarenja, eksudat i edem (Slika 4.). Proliferacijska dijabetična retinopatija (eng. proliferative diabetic retinopathy, PDR) je rjeđa, ali teži oblik i javlja se u 10-15 % slučajeva, obično kod inzulin ovisnih dijabetičara. Karakteristika ove retinopatije je neovaskularizacija na papili vidnog živca i na mrežnici. Novostvorene krvne žilice imaju slabiju stijenku jer nemaju pericita pa lako pucaju te dolazi do krvarenja na mrežnici i u staklovini. Vidna funkcija je obično dugo očuvana, sve do pojave makularnog edema ili krvarenja u staklovini, kada dolazi do postupnog, bezbolnog, obostranog zamagljenja vida ili katkad do naglog gubitka vida.

Potrebno je kontinuirano oftalmološko praćenje bolesnika kako bi se što ranije uočila pojava nekog od ovih znakova i spriječio razvoj daljnjih komplikacija. Uz osnovne pretrage, ispitivanje vida i pregled oftalmoskopom, često je potrebna fluoresceinska angiografija i optička koherentna tomografija.

Liječenje je prvenstveno usmjereno na dobru regulaciju glikemije s internističke strane. Kod neproliferativne dijabetične retinopatije primjenjuje se direktna fotokoagulacija s ciljem prevencije daljnjeg pogoršanja vidne oštine. Bolesnici sa znakovima proliferativne dijabetične retinopatije liječe se tzv. panretinalnom fotokoagulacijom pri čemu se koagulira cijela površina mrežnice van vaskularnih arkada. U liječenju makularnog edema nekoć je zlatni standard bio laser, no u zadnjem desetljeću primjenjuje se gotovo isključivo intravitrealna terapija anti-VEGF lijekovima ili kortikosteroidima (5).



**Slika 4.** a) Proliferativna dijabetična retinopatija s neovaskularizacijom pretežito na papili vidnog živca, b) Neproliferativna dijabetična retinopatija s mikroaneurizmama, krvarenjem na mrežnici i eksudatom (preuzeto s: <https://retinagallery.com/index.php>)



### 1.3.3. Okluzija mrežnične vene

Okluzija središnje mrežnične vene (eng. central retinal vein occlusion, CRVO) ili njenog ogranka (eng. branch retinal vein occlusion, BRVO) je hemoragični infarkt dijela mrežnice kojeg drenira zahvaćena vena. Nakon dijabetične retinopatije, okluzija retinalnih vena je najčešća vaskularna bolest mrežnice. Razvija se pretežno u osoba starijih od 65 godina s većom učestalošću u bolesnika s dijabetesom, hipertenzijom i hiperlipidemijom.

Prevalencija okluzije mrežnične vene (eng. retinal vein occlusion, RVO) se povećava sa starenjem, ali se značajno ne razlikuje između spolova. 2015. godine globalna prevalencija RVO, u ljudi u dobi od 30 do 89 godina, bila je 0,77 % (BRVO 0,64 % i CRVO 0,13%), što je ukupno 28,06 milijuna ljudi (14). Procjenjuje se da godišnji trošak za liječenje CRVO u Velikoj Britaniji iznosi gotovo 700 milijuna funti (15).

CRVO je najčešće posljedica tromboze, koja nastaje pritiskom arterije na venu budući imaju zajedničku adventiciju, osim toga može nastati zbog same promjene u stijenci vene (degenerativne ili upalne prirode) i hemodinamskih poremećaja koji su posljedica različitih čimbenika (npr. arterijski spazam, nagli pad krvnog tlaka...). BRVO se razvija na mjestima arterio-venskih križanja gdje sklerotična, kruta arterija komprimira venu. Opstrukcija vene povisuje venski tlak što može preopteretiti kapacitet kolaterala i dovesti do makularnog edema i ruptur stijenke vene s nastankom intraretinalnih krvarenja.

Postoje dva oblika okluzije centralne mrežnične vene: ishemijski i neishemijski. Ishemijska CRVO je teška, potpuna opstrukcija vene, kod koje nalazimo oftalmoskopski vidljiva opsežna intraretinalna krvarenja u sva četiri kvadranta, uz edem papile vidnog živca i makule. Neishemijska CRVO je djelomična, nepotpuna opstrukcija vene, s oftalmoskopski vidljivim dilatiranim, tortuotičnim venama, izraženom venskom stazom u ograničenom području i bez krvarenja. Klinički se manifestira postupnim ili naglim padom vidne oštine i gubitkom dijela vidnog polja.

Dijagnoza se temelji na nalasku karakterističnih promjena na očnoj pozadini: krvarenje na mrežnici, dilatirane i tortuozne mrežnične vene, makularni edem i edem optičkog diska. Fluoresceinska angiografija je najkorisnija dijagnostička metoda za utvrđivanje neovaskularizacije stražnjeg segmenta oka te makularnog edema (Slika 5.).



**Slika 5.** Okluzija središnje mrežnične vene (preuzeto s <https://retinagallery.com/index.php>)

Specifičnog liječenja još uvijek nema. Liječenje je moguće u slučaju nastanka komplikacija. Panretinalna fotokoagulacija primjenjuje se za liječenje neovaskularizacije, koja smanjuje pojavljivanje novih krvnih žila i nastanak sekundarnog neovaskularnog glaukoma. Makularni edem najčešće se liječi intravitrealnom primjenom anti-VEGF lijekova ili kortikosteroida (2).

#### **1.4. Terapijske mogućnosti intravitrealnom terapijom**

##### **1.4.1. Kortikosteroidi**

Kortikosteroidi se koriste za liječenje makularnog edema uzrokovanog dijabetičnom retinopatijom, okluzijom središnje mrežnične vene, upalom oka i korioidalnom neovaskularizacijom. Makularni edem nastaje zbog promjena na mrežničnim kapilarama, rezultirajući prekidom krvno-mrežnične barijere i posljedično tome se povećava propusnost mrežnice. Kronična upala mrežnice značajno doprinosi ovom procesu. Stoga su ciljevi terapije smanjenje upale, obnavljanje propusnosti krvno-mrežnične barijere te ometanje proizvodnje VEGF-a i drugih proupalnih citokina. Kortikosteroidi djeluju na više procesa u patofiziologiji makularnog edema. Oni inhibiraju sintezu prostaglandina i leukotriena te interferiraju s molekulom VEGF-a, međustanične adhezije (ICAM 1), interleukinom 6 (IL 6) i čimbenikom deriviranim iz stromalnih stanica (SDF 1). Također, pokazalo se da smanjuju međustaničnu propusnost i povećavaju integritet tijesnih spojeva. Steroidi za intravitrealnu primjenu su deksametazon, triamcinolon acetonid i fluocinolon acetonid (Tablica 1.) (2).



Triamcinolon acetonid (TA) je sintetički kortikosteroid formuliran kao suspenzija za injekcije i ima 7,5 puta veći protuupalni učinak od kortizona. Budući da je TA netopljiv u vodi, može ostati u staklovini mnogo duže od ostalih kortikosteroida. Obično se eliminira kroz nekoliko dana. Dostupni intraokularni pripravci su Trivaris i Triesence, koji se primjenjuju za liječenje upale oka.

Deksametazon (DEX) ima manji agonistički učinak na glukokortikoidne receptore i ima veću topljivost u vodi u odnosu na TA, zbog čega je potreban sustav za sporu isporuku lijeka. Dostupan je pripravak Ozurdex koji je odobren za liječenje dijabetičnog makularnog edema, makularnog edema nakon okluzije mrežnične vene te upale stražnjeg očnog segmenta u vidu neinfektivnog uveitisa.

Fluocinolon acetonid (FA) je snažniji agonist glukokortikoidnih receptora i ima nešto veću topljivost u vodi u odnosu na TA te, slično kao DEX, potreban je sustav za sporo doziranje lijeka. Dostupni su pripravci Iluvien za liječenje dijabetičnog makularnog edema i Retisert za liječenje kroničnog neinfektivnog uveitisa (16).

**Tablica 1.** Intravitrealni kortikosteroidni pripravci

<b>INTRAVITREALNI KORTIKOSTEROIDNI PRIPRAVCI</b>		
<b>GENERIČKO IME</b>	<b>TVORNIČKO IME</b>	<b>DOZA</b>
<b>Deksametazon</b> <b>(intravitrealni implantat)</b>	Ozurdex	0,7mg
<b>Triamcinolon acetonid</b>	Triesence	4mg/0,1ml
	Trivaris	8mg/0,1ml
<b>Fluocinolon acetonid</b> <b>(intravitrealni implantat)</b>	Iluvien	0,19mg
	Retisert	0,59mg

## 1.4.2. Antimikrobni lijekovi

Intravitrealna antimikrobna terapija koristi se za liječenje akutne intraokularne infekcije, posebno kada su potrebne visoke doze za liječenje infekcije staklovine (Tablica 2.) (2, 17).

Najčešća primjena antibiotika u terapiji mrežnice odnosi se na infektivni endoftalmitis. U prošlosti je amikacin bio jedan od najčešće korištenih lijekova za liječenje endoftalmitisa. Danas je dobro poznato da aminoglikozidi imaju visok rizik od toksičnih učinaka na mrežnicu. Ceftazidim, treća generacija cefalosporina, pokazao se kao dobra alternativa aminoglikozidima za liječenje endoftalmitisa. Vankomicin ostaje antibiotik izbora za infekcije uzrokovane gram pozitivnim mikroorganizmima.

Gljivična infekcija, kao uzrok endoftalmitisa, se često javlja kod imunokompromitiranih osoba i teško se liječi. Amfotericin B tradicionalno se upotrebljava za liječenje, sistemski ili intravitrealno. Kao alternativni lijek može se koristiti flukonazol. Nova generacija triazola, poput vorikonazola i posokonazola, unaprijedila je liječenje gljivičnih infekcija.

Virusne infekcije, kao što su citomegalovirusni (CMV) retinitis i virusni uveitis stražnjeg očnog segmenta, obično se liječe intravitrealnim injekcijama ganciklovira, aciklovira i valaciklovira (2).

**Tablica 2.** Intravitrealni antimikrobni pripravci

<b>INTRAVITREALNI ANTIMIKROBNI PRIPRAVCI</b>		
	<b>GENERIČKO IME</b>	<b>DOZA</b>
<b>Antibiotici</b>	Vankomicin	1-2 mg/0,1ml
	Amikacin	0,4 mg/0,1 ml
	Ceftazidim	2 mg/0,1 ml
<b>Antimikotici</b>	Amfotericin B	5-10 µg/0,1 ml
	Vorikonazol	50-100 µg/0,1 ml
<b>Antiviroci</b>	Ganciklovir	2-4 mg/0,1 ml
	Foskarnet	1,2-2,4 mg/0,1 ml

### 1.4.3. Anti-VEGF lijekovi

Razvoj krvno-žilne opskrbe ključan je za obnavljanje tkiva i reproduktivne funkcije. Stoga je normalna angiogeneza od vitalnog značaja za pravilno funkcioniranje ljudskog tijela. Angiogeneza je uključena u patogenezu različitih sistemskih poremećaj, poput autoimunih bolesti (npr. reumatoidni artritis, psorijaza), kao i kod rasta tumora i metastaza. Također, sudjeluje u patogenezi očnih bolesti, poput PDR, AMD i drugih (2). Subretinalna neovaskularizacija i patološka očna angiogeneza uobičajeni su uzroci progresivnog, nepovratnog oštećenja središnjeg vida i dramatično utječu na kvalitetu života (18). Smatra se da VEGF ima značajnu ulogu u stvaranju fizioloških i patoloških krvnih žila. Zato je VEGF postao česta meta za liječenje očnih bolesti u čijoj patofiziologiji angiogeneza ima ulogu (2). Anti-VEGF terapija dovela je do poboljšanja kvalitete života mnogih bolesnika s gore navedenim bolestima. Pet anti-VEGF lijeka trenutno se koriste za liječenje neovaskularizacije oka: pegaptanib, ranibizumab, aflibercept, bevacizumab i brolocizumab (Tablica 3.) (2, 18). Lijekovi se mogu primjenjivati po režimu jednom mjesečno, prema potrebi (eng. as need; lat. pro re nata, PRN) ili prema režimu „liječi i produži“ (eng. treat and extend, T&E). „Pro re nata“ režim uključuje liječenje jednom mjesečno za prve tri doze, nakon čega slijedi primjena jedne injekcije pri svakom zakazanom posjetu ako su prisutni znakovi aktivnosti bolesti. Kod režima „liječi i produži“, injekcija se primjenjuje pri svakom zakazanom posjetu, neovisno o vidnom ili anatomskom statusu tog dana. Interval između sljedećih posjeta se postupno produžuje (za 2 ili 4 tjedna), ovisno o prisutnosti znakova aktivnosti bolesti. Ovakav način liječenja omogućava individualizirani pristup, smanjuje učestalost posjeta klinici i uklanja zahtjev za nadzorom između injekcija (19).

2004. odobren je prvi lijek za liječenje vlažnog oblika AMD-a, natrijev pegaptanib (Macugen), RNA aptamer koji se specifično veže na molekulu VEGF-165. Iste te godine FDA (eng. The Food and Drug Administration) je odobrila bevacizumab (Avastin) za liječenje metastatskog kolorektalnog karcinoma u kombinaciji sa standardnom kemoterapijom (17). Bevacizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koji vezuje sve biološki aktivne izoforme molekule VEGF-A. Primarno je razvijen za liječenje različitih solidnih tumora. U međuvremenu, nekoliko je studija pokazalo da bevacizumab može prodrijeti u mrežnicu nakon intravitrealne injekcije (20). Stoga je postao lijek s „off label“ primjenom u oftalmologiji za liječenje raznih očnih bolesti, poput AMD, DME, RVO, neovaskularnog edema i drugih (2).

Nedugo nakon što je odobren bevacizumab, proizveden je još jedan ant-VEGF lijek, ranibizumab (Lucentis). Ranibizumab je fragment humaniziranog rekombinantnog monoklonskog protutijela koji vezuje molekulu VEGF-A i razvijen je posebno za intraokularnu primjenu. Odobren je za liječenje AMD, DR, DME i makularnog edema uzrokovanog okluzijom mrežnične vene (17).

Aflibercept (Eylea) je rekombinantni fuzijski protein koji se sastoji od dijelova izvanstaničnih domena 1 i 2 ljudskog VEGF receptora spojenih na Fc dio ljudskog IgG1. Aflibercept djeluje kao lažni receptor koji veže VEGF-A, VEGF-B i PIGF (eng. placenta growth factor) (21). Odobren je za liječenje AMD, DME, RVO i DR (17).

Brolucizumab (Beovu) je jednolančani fragment humaniziranog monoklonskog antitijela koji specifično veže sve izoforme molekule VEGF-A. U dozi od 6 mg, njegova je ekvivalentna molarna doza približno 10 puta veća od aflibercepta i otprilike 20 puta veća od bevacizumaba i ranibizumaba. Studije na životinjama također su pokazale da zbog svoje male veličine brolucizumab bolje prodire u mrežnicu te da ima brži sistemski klirens. Beovu je indiciran u odraslih za liječenje vlažne forme AMD-a (22).

**Tablica 3.** Intravitrealni anti-VEGF pripravci

<b>INTRAVITREALNI anti-VEGF PRIPRAVCI</b>		
<b>GENERIČKO IME</b>	<b>TVORNIČKO IME</b>	<b>DOZA</b>
<b>Pegaptanib</b>	Macugen	0,3mg/0,09ml
<b>Bevacizumab</b>	Avastin	1,25mg/0,05ml
<b>Ranibizumab</b>	Lucentis	0,5mg /0,05ml
<b>Aflibercept</b>	Eylea	2mg/0,05ml
<b>Brolucizumab</b>	Beovu	6mg/0,05ml

## 1.5. Komplikacije

U posljednjih nekoliko godina rezultati mnogih studija su istaknuli rizike i koristi intravitrealne terapije. Rizik od ozbiljnih komplikacija koje ugrožavaju vid je prilično nizak, a ispravno izvođenje zahvata trebalo bi još više smanjiti taj rizik (23).

Katarakta, povišeni intraokularni tlak, upala i odignuće mrežnice mogu biti ozbiljne komplikacije intravitrealne injekcije, ali endoftalmitis ostaje najopasnija komplikacija zbog svog brzog razvoja i mogućnosti gubitka vida.

Prevalencija endoftalmitisa kreće se od 0,016 % do 0,053 %, s većom učestalošću kod intravitrealne primjene kortikosteroida nego kod intravitrealne primjene ant-VEGF lijekova (24). Često se koriste profilaktički i postinjekcijski antibiotici da bi se smanjila vjerojatnost pojave endoftalmitisa. Međutim, iako oni mogu smanjiti očnu floru, dezinfekcija očne površine i vjeđa 5-10% povidon-jodidom prije same primjene injekcije smatra se učinkovitijom. Također, nekoliko studija prikazalo je da je učestalost postinjekcijskog endoftalmitisa slična sa ili bez primjene topičkih antibiotika (6). Kod primjene triamcinolon acetonida mogu se razviti sterilni (neinfektivni) upalni endoftalmitis i pseudoendoftalmitis. Sterilni endoftalmitis javlja se nakon 0,5 – 9,7% injekcija. Upala može biti posljedica reakcije na konzervans koji se koristi u nekim pripravcima triamcinolon acetonida ili na same čestice triamcinolon acetonida. Pseudoendoftalmitis javlja se nakon 0,5-0,8% injekcija (23). Posljedica je disperzije kristala triamcinolon acetonida u staklastom tijelu koji migriraju u prednju očnu komoru (6). Ima akutni početak (nakon jednog sata do tri dana) sa spontanom rezolucijom (23).

Najčešća komplikacija povezana s intravitrealnom primjenom steroida je povišeni intraokularni tlak. Može se javiti odmah nakon aplikacije kao rezultat povećanog intraokularnog volumena ili nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci kao rezultat povećanog otpora pri istjecanju očne vodice. U 32% slučajeva se javlja nakon primjene 4 mg triamcinolon acetonida, u 79% slučajeva nakon 2,1 mg implantata fluocinolon acetonida i u 15% slučajeva nakon 0,7 mg deksametazona. Čimbenici rizika uključuju prethodni glaukom, viši početni intraokularni tlak, mlađu dob, uveitis i veće doziranje steroida. Većina slučajeva povišenog IOP-a može se liječiti medikamentozno, osim u slučaju implantata fluocinolon acetonida, kada je često potrebno operativno liječenje (25).

Katarakta je također poznata komplikacija steroidne terapije, koju razvija većina pacijenata. Nešto je češća kod pacijenata s FA implantatima nego s DEX implantatima

(88.7% pacijenata na visokim dozama FA i 81.7% na niskim dozama FA te 67.9% s DEX implantatom od 0.7 mg i 64.1% s DEX implantatom od 0.35 mg) (26).

Različite studije su prikazale različitu prevalenciju regmatogenog odignuća mrežnice (eng. rhegmatogenous retinal detachment, RRD), a ona je vrlo niska i kreće se od 0% do 0,9% po intravitrealnoj injekciji. Smatra se da su bolesti mrežnice i prethodne operacije važani čimbenici rizika. Tako bolesnici s CMV retinitisom skloni su razvoju RRD nakon intravitrealne injekcije ganciklovira (27).

Među ostalim komplikacijama ubrajamo intraokularne upale (iritis, uveitis, vitritis), subkonjunktivalno krvarenje i sistemsku toksičnost (28).

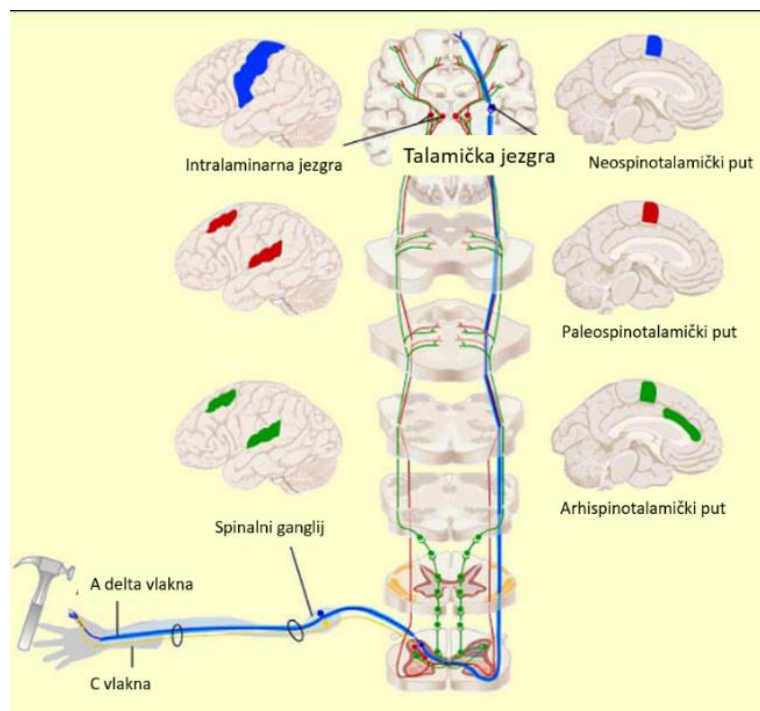
## **1.6. Bol**

Prema Međunarodnoj udruzi za istraživanje boli (engl. International Association for the Study of Pain, IASP) bol se definira kao neugodan emocionalni i osjetni doživljaj koji je usko povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Bol je zaštitni mehanizam, nužan za preživljavanje, koji se javlja pri bilo kakvom oštećenju tkiva te zatim potiče reakcije u tijelu kojima se pokušava smanjiti taj bolni podražaj (29).

### **1.6.1. Fiziologija boli**

Bol nastaje putem nociceptivnog sustava koji se aktivira u slučaju prijetećeg ili stvarnog oštećenja tjelesnih struktura i svojim aferencijama provodi bolne podražaje prema središnjem živčanom sustavu (SŽS) (30). Ključni receptori koji registriraju štetne podražaje iz okoline zovu se nociceptori (31). Nociceptori su slobodni živčani završeci A-delta, tankih mijeliniziranih vlakana i C nemijeliniziranih debelih vlakana specijaliziranih za provođenje osjeta boli (32). Da bi mogli omogućiti prilagodbu na okolinu, nociceptori moraju imati visoki prag i moraju reagirati samo na podražaje koji mogu izazvati oštećenje tkiva (31).

Bol mogu uzrokovati mnoge vrste podražaja, koje se svrstavaju u mehaničke, toplinske i kemijske bolne podražaje. Mehanički i toplinski podražaji prenose se A-delta vlaknima do neurona stražnjih rogova kralježnične moždine, odakle se neospinotalamičkim putem prenose do retikularnog područja moždanog debla i talamusa. Signali se iz talamičkih područja prenose u druga bazalna područja mozga te u somatosenzoričku koru. Kemijski podražaji prenose se C vlaknima do neurona stražnjih rogova kralježnične moždine, odakle se paleospinotalamičkim putem većina prenosi u mnoga područja moždanog debla, a samo manji broj u talamusu (Slika 6.) (33).



**Slika 6.** Neospinotalamički i paleospinotalamički put

(preuzeto s: [https://thebrain.mcgill.ca/flash/a/a\\_03/a\\_03\\_cl/a\\_03\\_cl\\_dou/a\\_03\\_cl\\_dou.html](https://thebrain.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_cl/a_03_cl_dou/a_03_cl_dou.html))

### 1.6.2. Podjela boli

Bol se može podijeliti prema trajanju na akutnu i kroničnu bol, prema etiologiji na malignu i nemalignu bol te prema patofiziološkom mehanizmu nastanka na nociceptivnu, neuropatsku, upalnu i funkcionalnu bol (34).

Akutna bol traje kraće od 3 mjeseca i obuhvaća razdoblje cijeljenja (31). Najčešće nastaje aktivacijom nociceptora na mjestu oštećenja tkiva, uzrokovano traumom, operacijom, upalom i sl. Ona signalizira nadolazeće ili postojeće oštećenje tkiva i na taj način omogućava pojedincu da izbjegne daljnje ozljede (34).

Kronična bol traje i nakon vremena oporavka od ozljede (>6 mjeseca), a rezultat je trajnoga patološkog poremećaja (30, 31). Definira se i kao perzistentna bol koja poremećuje san i svakodnevne aktivnosti, nije u svezi sa zaštitnom funkcijom boli i smanjuje zdravlje i funkcionalni kapacitet (30). Osobita značajka kronične boli jest preosjetljivost na uobičajene bolne podražaje (fenomen hiperalgezije), ali i bol nakon podražaja koji u uobičajenim okolnostima ne mogu uzrokovati osjet boli (fenomen alodinije) (31).



Maligna bol je jedan od oblika kronične boli, povezana s progresivnom bolešću koja potencijalno ugrožava život bolesnika (npr. karcinom), dok je nemaligna povezana s bolestima koje nisu po život opasna (npr. artritis) (34).

Nociceptivna bol je prilagodbeni bol koja nastaje podraživanjem nociceptora mehaničkom silom, toplinom, hladnoćom ili kemijskim agensima bez popratnog oštećenja tkiva. To je upozoravajuća, trenutna bol, često povezana s refleksnim izbjegavanjem (29).

Neuropatska je bol oblik kronične boli, a nastaje kao posljedica strukturnih i fizioloških prilagodbi somatosenzornog dijela živčanog sustava nakon periferne ili centralne ozljede. Uglavnom je žarećeg karaktera, paroksizmalna, probadajuća i poput strujnog udara. Primjeri takve boli su postherpetična neuralgija, bol udova u dijabetičara, fantomska bol, ishialgija i brojni drugi (31).

Upalna bol udružena je s promijenjenom podražljivosti nociceptivnih putova i javlja se u odgovoru na medijatore koji se oslobađaju iz upaljenog ili oštećenog tkiva.

Funkcionalna bol nastaje zbog abnormalnog odgovora živčanog sustava, u kojem se podražaji nepotrebno pojačavaju. U funkcionalnu bol se svrstavaju fibromijalgija, sindrom iritabilnog crijeva i tenzijska glavobolja (30).

### **1.6.3. Mjerenje boli**

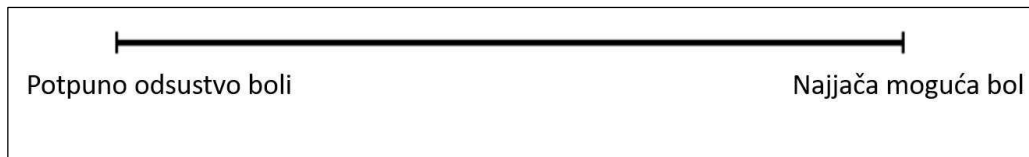
Bol je sama po sebi subjektivna i mjerenje boli se oslanja prvenstveno na verbalnoj izjavi bolesnika (35). Na intenzitet boli utječe značenje boli za bolesnika, trajanje bolnog podražaja, okolina, očekivanja, stavovi i vjerovanja bolesnika. Široka varijacija u iskustvu boli među pojedincima dovodi do velike varijabilnosti u procjeni boli bolesnika koji doživljavaju slične podražaje. Stoga postoje razne tablice i skale za percepciju boli (35).

Četiri najčešće korištene i najšire primjenjivane skale su vizualno analogna skala (eng. the visual analogue scale, VAS), numerička skala (eng. the numerical rating scale, NRS), verbalna skala (eng. the verbal rating scale, VRS) i skala bolnih lica (eng. the faces pain rating scales, FPS) (36).

Vizualno analogna skala boli sastoji se od linije duljine 10 cm s vrijednostima na početku i kraju. Krajnje lijeva strana označena je s „Potpuno odsustvo boli“, a krajnje desna „Najjača moguća bol“ (Slika 7.). Bolesnik na njoj označuje točku koja bi odgovarala njegovom doživljaju boli. VAS ima visok stupanj razlučivosti i njena uporaba je vrlo je raširena u kliničkoj praksi. Međutim, nedostatak joj je da ju bolesnici teško razumiju pa je i

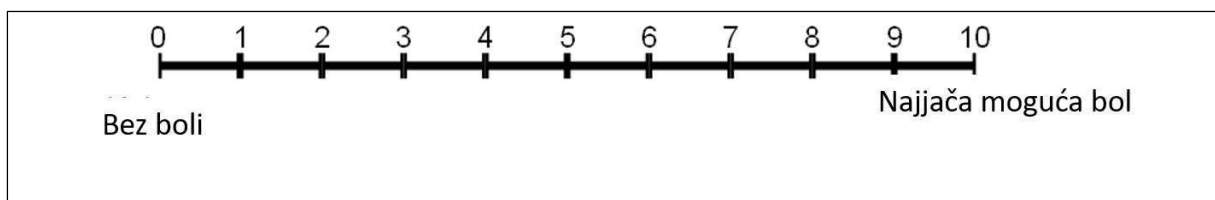


stupanj pogreške u odgovorima visok u usporedbi s verbalnom i numeričkom skalom boli, pogotovo u bolesnika s kognitivnim oštećenjima i u starijih bolesnika.



**Slika 7.** VAS (preuzeto s <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:VAS.png>)

Numerička skala boli omogućava brojčanu kvantifikaciju jačine boli u dužini od 0 do 10 cm, obično sa stupnjevanom skalom od po 1 cm (37). Nula (0) označava stanje bez boli, 1 do 3 ukazuje na blagu bol, 4 do 6 na umjerenu, a ocjene od 7 do 10 označavaju vrlo jaku bol (38). VAS i NRS skala boli jednako su osjetljive, ali klinička istraživanja pokazuju da je numerička skala boli pouzdanija pogotovo u slabije educiranih bolesnika (Slika 8.). Jednostavnost i lakoća rangiranja bolnog podražaja neki su od vodećih kriterija pri izboru načina evaluacije boli tako da se numerička skala boli od 0 do 10 cm najviše rabi.



**Slika 8.** Numerička skala boli

(preuzeto s: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Numerische\\_Rating-Skala.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Numerische_Rating-Skala.png))

Verbalna skala boli sadržava najčešće rabljene riječi kojima se valorizira jačina boli, kao što su blaga bol, srednje jaka bol, jaka bol i neizdrživa bol. Katkad su opisne riječi bolje prihvaćene kod bolesnika koji imaju problem u prevođenju jačine bolnog podražaja u brojčanu kategoriju. Međutim, ova skala ima veliku statističku pogrešku tako da se inače rabi samo kao grubi okvirni alat.

Skala bolnih lica omogućava vizualno određivanje intenziteta boli. Smatra se jednostavnijom od numeričke i od vizualno-analogne skale (37). Na njoj svaki od izraza lica (od lica s osmijehom do lica sa suzama ) opisuje određeni intenzitet boli (Slika 9.) (32, 37).

Pogodna je za djecu, stare, bolesnike u JIL-u, osobe s kojima je komunikacija ograničena (32).



**Slika 9.** Skala bolnih lica

(preuzeto s: [https://sh.m.wikipedia.org/wiki/Datoteka:Wong\\_Baker\\_Scale.sr.JPG](https://sh.m.wikipedia.org/wiki/Datoteka:Wong_Baker_Scale.sr.JPG))

#### 1.6.4. Liječenje boli

Za učinkovitu analgeziju nužna je objektivna procjena svih čimbenika vezanih za bolni doživljaj, uzimanje anamnestičkih podataka, pregled bolesnika i objektivna procjena stanja bolesnika.

Liječenje boli obuhvaća farmakološke i nefarmakološke mjere. Višemodalni pristup (ordiniranje 2 ili više analgetika i/ili analgetskih postupaka) predstavlja najbolji način liječenja boli.

Farmakološka terapija obuhvaća primjenu analgetika. Analgetici se mogu podijeliti u 3 skupine: neopioidni analgetici, opioidni analgetici i adjuvantni analgetici (koanalgetici) (32). Svjetska Zdravstvena Organizacija objavila je algoritam za liječenje boli prema kojem liječenje započinje s neopioidnim analgeticima. Ako njihovo djelovanje nije učinkovito, bolesnicima se daju blagi opioidni analgetici, a ako i to nije učinkovito dodaju se jaki opioidni analgetici. Neopioidni analgetici su paracetamol i nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) (39).

Paracetamol je snažan inhibitor sinteze prostaglandina E u hipotalamusu. Osim centralnoga antipiretskog učinka, čini se da umanjuje aferentni prijenos iz perifernih nociceptora. Paracetamol pokazuje snažan učinak smanjenja potrebne doze opioida za liječenje akutne boli.

Nesteroidni protuupalni lijekovi imaju analgetski, protuupalni i antipiretski učinak. NSAID ima dvojak mehanizam djelovanja, centralni i periferni. Inhibiraju sintezu

prostaglandina blokirajući enzim ciklooksigenazu na periferiji. Centralni učinak ostvaruju smanjivanjem senzitivacije boli na spinalnoj razini indirektnim učinkom preko NMDA (eng. the N-methyl-D-aspartate) receptora. U nižim su dozama učinkoviti za liječenje blage do umjerene boli, dok u višim dozama imaju izražen protuupalni učinak. NSAID je dio režima višemodalne analgezije i može se, uz druge vrste analgetika, koristiti i kod teške boli.

Opioidi su lijekovi koji svoj učinak ostvaruju putem opioidnih receptora. Opioidni receptori nalaze se u mozgu, leđnoj moždini i perifernim nociceptorima. Najvažniji farmakološki učinak koji egzogeni opioidi ostvaruju vezivanjem na receptore jest moduliranje nocicepcije. Opioidi se uglavnom koriste za liječenje umjerene do teške boli različitih etiologija.

Adjuvantni analgetici (koanalgetici) su tvari kojima je analgetski učinak sekundaran, ali kada se koriste u kombinaciji s analgeticima pojačavaju njihov učinak. Koanalgetici obuhvaćaju antidepresive, antikonvulzive, alfa<sub>2</sub> agoniste i NMDA antagoniste (32).

Nefarmakološka terapija obuhvaća: fizikalne metode (elektroterapija), psihološke metode (bihevioralna terapija, hipnotička analgezija), radioterapiju, provodnu analgeziju i ablativne postupke. Također, u otklanjanju kronične boli mogu se primijeniti masaža, joga, spinalna manipulacija i akupunktura (39).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Budući da je intravitrealna terapija danas čest način liječenja mnogih bolesti mrežnice i žilnice s minimalnim rizikom od razvoja komplikacija, udobnost bolesnika postala je bitna. Intravitrealna injekcija sama po sebi nije ugodna iako neki bolesnici kažu da ih uopće ne boli. Cilj ovog istraživanja je bio utvrditi postoji li statistički značajna razlika u subjektivnom osjećaju boli prilikom davanja intravitrealne injekcije ako se bolesnicima umjesto postavljanja blefarostata, vjeđe rastvaraju i pridržavaju prstima.

### **2.1. Hipoteza**

Osjećaj boli je manji kod bolesnika kojima je intravitrealna terapija dana bez korištenja blefarostata.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### 3.1. Ispitanici

U prospektivnom kohortnom istraživanju provedenom u Kliničkom bolničkom centru Split, na Klinici za očne bolesti, uključeni su bolesnici na redovnom režimu primanja intravitrealne terapije lijeka Avastin. Istraživanje se provodilo od kolovoza 2019. godine do siječnja 2020. godine.

Kriteriji uključivanja ispitanika/bolesnika u prospektivnu studiju bili su:

- bolesnici oboljeli od senilne makularne degeneracije, dijabetične retinopatije i okluzije mrežnične vene

Kriteriji isključenja ispitanika/bolesnika iz prospektivne studije bili su:

- infekcija oka, hiperkoagulabilnost, visoke vrijednosti intraokularnog tlaka, intoksikacija antikoagulansima

### 3.2. Metode

U istraživanju je sudjelovalo 90 bolesnika. Metodom slučajnog odabira, za što je korištena web stranica random.org, bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine, kontrolnu i eksperimentalnu. U kontrolnoj skupini nalazili su se bolesnici kojima je za razdvajanje vjeđa korišten sterilni blefarostat, a u eksperimentalnoj skupini bolesnici kojima su se vjeđe razdvajale prstima.

Prije svakog zahvata, ispitanici su ispunjavali upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (eng. state-trait anxiety inventory for adults, STAI) i ljestvicu pretjeranog doživljavanja ozbiljnosti boli (eng. pain catastrophizing scale, PCS). U istraživanju se koristila kraća forma STAI upitnika za procjenu anksioznosti. Kroz šest izjava ispitanici su opisivali svoje osjećaje s: 1 – nimalo, 2 – ponešto, 3 – umjereno, 4 – jako puno. Pomoću PCS ispitivalo se katastrofiziranje boli, pri čemu su ispitanici odgovarali na 13 pitanja upisujući jedan od ponuđenih odgovora: 0 – nimalo, 1 – u maloj količini, 2 – u umjerenj količini, 3 – u značajnoj količini, 4 – neprestano. STAI upitnik i PCS ljestvica nalaze se u prilogu na kraju diplomskog rada.

Na početku samog zahvata, provedena je dezinfekcija kože oko oka, vjeđa i površine oka 5%-tnim povidon jodidom te lokalna anestezija, pri čemu je korišten topički 0,4% oksibuprokain hidroklorid (Benoxi - očna otopinska instilacija). Za povlačenje vjeđa kod ispitanika kontrolne skupine primijenjen je sterilni blefarostat, a kod ispitanika

eksperimentalne skupine asistent je prstima pridržavao vjeđe. Intravitrealno se primijenjivao lijek Avastin u dozi od 1,25mg/0,05ml. U istraživanju je dano sveukupno 174 injekcija u 90 bolesnika. Nakon zahvata ispitanici su ocjenjivali jačinu boli na numeričkoj skali (eng. numeric rating scale, NRS). Numerička skala boli omogućava brojčanu kvantifikaciju jačine boli u dužini od 0 do 10 cm, obično sa stupnjevanom skalom od po 1 cm. Nula (0) označava stanje bez boli, 1 do 3 ukazuje na blagu bol, 4 do 6 na umjerenu, a ocjene od 7 do 10 označavaju vrlo jaku bol.

### **3.3. Statistička obrada podataka**

Svi prikupljeni podatci su se unosili i pohranjivali u računalni program Excel (Microsoft, SAD) te su obrađivani uz pomoć računalnog programa Statistica 10.0 (StatSoft, SAD). Za analizu podataka koristile su se deskriptivne statističke metode. Kvalitativne varijable su prikazane kao postotak i cijeli brojevi, a kvantitativne u obliku srednje vrijednosti i standardne devijacije. Za ispitivanje razine značajnosti razlike među skupinama korišteni su  $\chi^2$  test i t-student test. Korelacija između pojedinih varijabli ispitivala se Pearsonovim koeficijentom korelacije. Vrijednosti  $P < 0,05$  smatrane su se statistički značajnima.

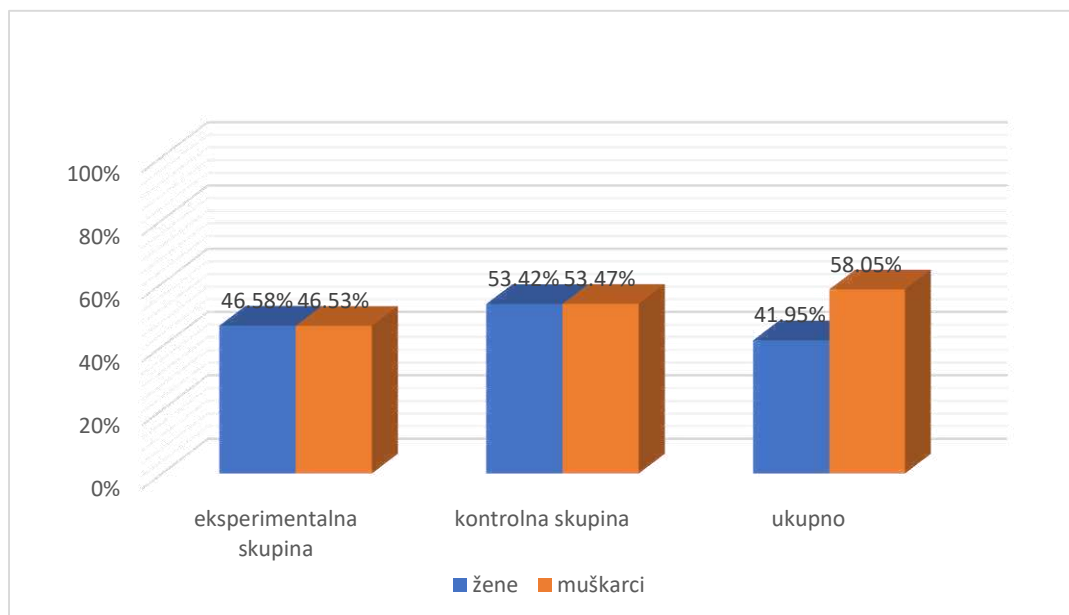
### **3.4. Etička načela studije**

Istraživanje je provedeno uz suglasnost etičkog povjerenstva KBC-a Split (2181-147-01/06/M.S-19-2). Svi bolesnici koji su sudjelovali u studiji potpisali su informirani pristanak za sudjelovanje u studiji.

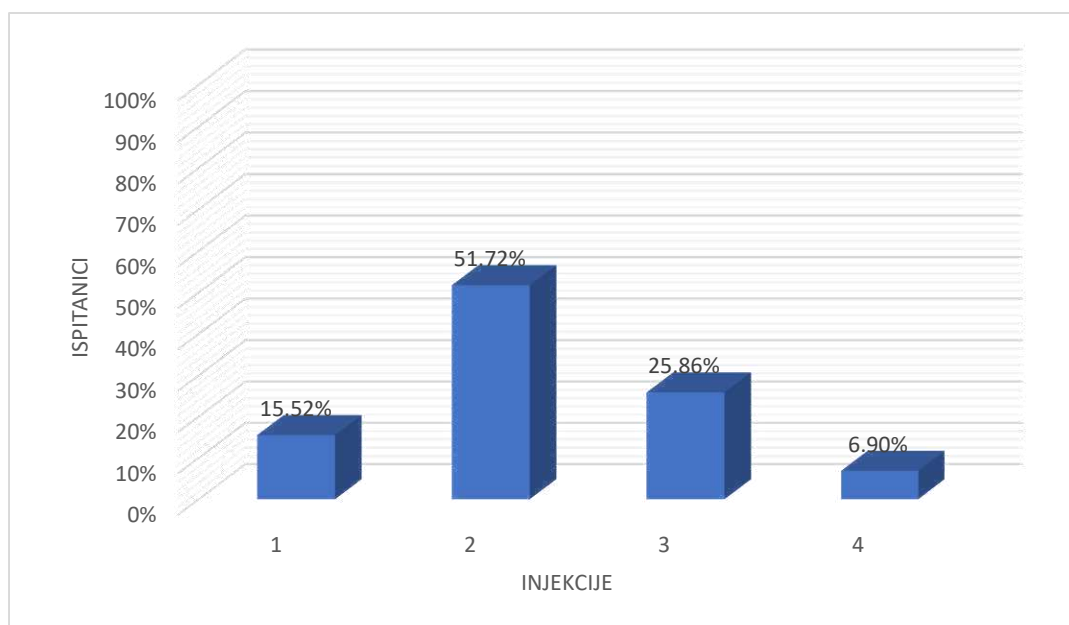


#### **4. REZULTATI**

U istraživanju je dano 174 injekcija u 90 bolesnika, 73 injekcije (41,95%) u žena i 101 (58,05%) u muškaraca (Slika 10.). Dvadeset i sedam (15,52%) bolesnika dobili su po jednu injekciju, četrdeset i pet (51,72%) po dvije, petnaest (25,86%) po tri i tri (6,90%) bolesnika po četiri intravitrealne injekcije lijeka Avastin (Slika 11.).



**Slika 10.** Raspodjela ispitanika prema spolu



**Slika 11.** Raspodjela ispitanika prema broju injekcija

Nije utvrđena statistički značajna razlika ( $P=0,996$ ) po spolu između eksperimentalne i kontrolne skupine (Tablica 4.).

**Tablica 4.** Razlika po spolu između skupina, N (%)

	<b>Eksperimentalna skupina</b>	<b>Kontrolna skupina</b>	<b>Ukupno</b>
<b>Žene</b>	34 (19,54)	39 (22,41)	73 (41,95)
<b>Muškarci</b>	47 (27,01)	54 (31,04)	101 (58,05)
<b>Ukupno</b>	81 (46,55)	93 (53,45)	174 (100)

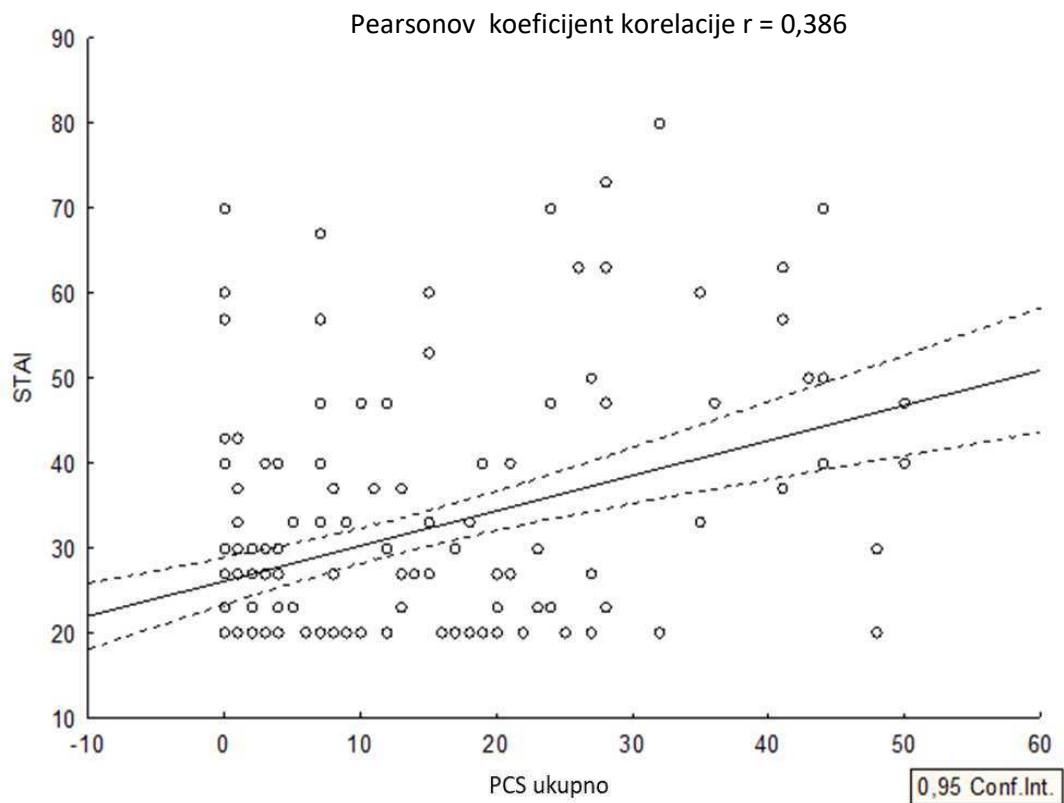
$\chi^2$  test: 0,000028;  $df = 1$ ;  $P = 0,996$

Prema dobivenim rezultatima za PCS ukupno i STAI, nije pronađena statistički značajna razlika ( $P=0,164$ ;  $P=0,767$ ) između skupina, ali su se statistički značajno razlikovale prema dobivenim rezultatima za NRS ( $P=0,033$ ). Dobiveni NRS rezultat za kontrolnu skupinu je iznosio  $2,86 \pm 2,51$ , a za eksperimentalnu skupinu  $2,09 \pm 2,18$ . Jedino su rezultati za PCS razmišljanje o boli u kontrolnoj skupini ( $4,97 \pm 5,98$ ) pokazali da ispitanici više razmišljaju o boli nego ispitanici u eksperimentalnoj skupini ( $3,14 \pm 4,90$ ) ( $P=0,030$ ) (Tablica 5.).

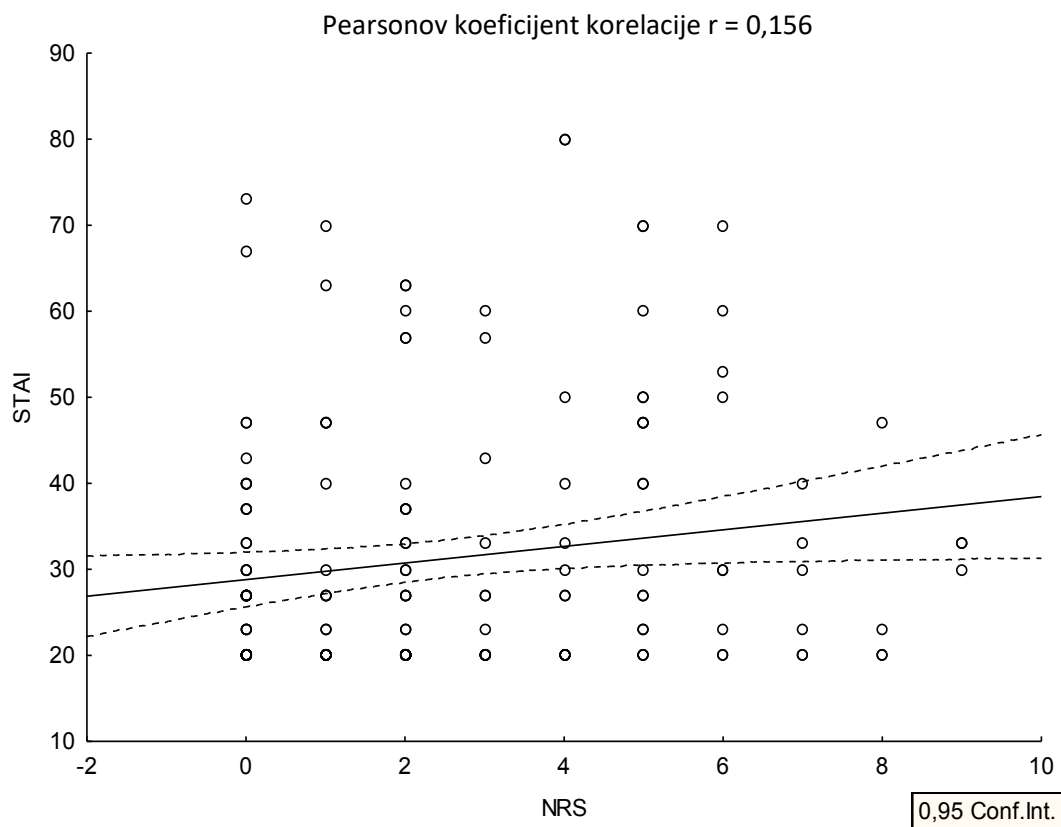
**Tablica 5.** Razlika u doživljaju boli prije i nakon zahvata između skupina

<b>Varijable</b>	<b>Kontrolna skupina</b> $\bar{x} \pm SD$	<b>Eksperimentalna skupina</b> $\bar{x} \pm SD$	<b>t-vrijednost</b>	<b>Df</b>	<b>P</b>
<b>PCS razmišljanje</b>	4,97±5,98	3,14±4,90	2,191	172	0,030
<b>PCS preuveličavanje</b>	3,42±4,46	2,84±3,99	0,899	172	0,370
<b>PCS bespomoćnost</b>	5,31±6,17	4,83±5,25	0,554	172	0,581
<b>PCS ukupno</b>	13,70±14,87	10,78±12,37	1,397	172	0,164
<b>STAI</b>	31,55±14,02	30,85±14,02	0,309	172	0,767
<b>NRS</b>	2,86±2,51	2,09±2,18	2,156	172	0,033

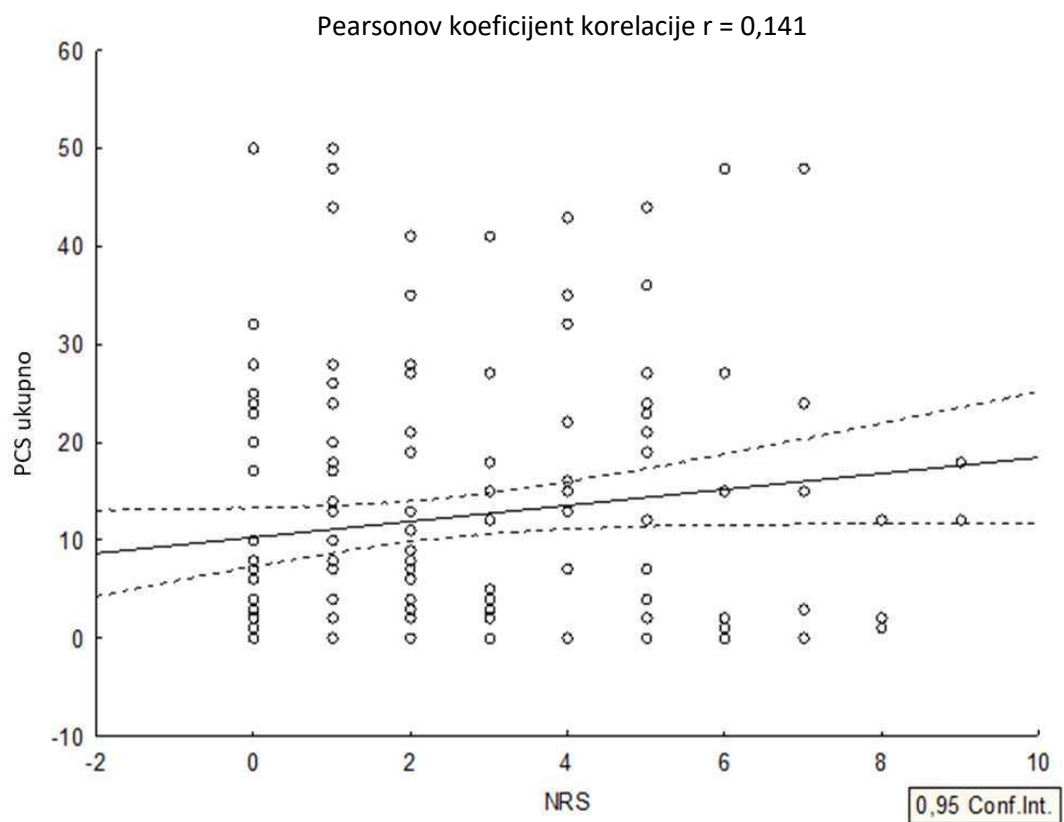
Pronađena je blaga pozitivna korelacija ( $r=0,386$ ) između STAI upitnika i PCS ljestvice (Slika 12.). Nije pronađena korelacija između STAI upitnika i NRS ljestvice ( $r=0,156$ ) te između PCS i NRS ljestvice ( $r=0,141$ ) (Slika 13.; Slika.14).



**Slika 12.** Korelacija STAI upitnika i PCS ljestvice u obje skupine ispitanika



**Slika 13.** Korelacija STAI upitnika i NRS ljestvice u obje skupine



**Slika 14.** Korelacija PCS i NRS ljestvice u obje skupine

## **5. RASPRAVA**

U ovom istraživanju pronađeno je da korištenje prstiju za razdvajanje vjeđa umjesto blefarostata značajno smanjuje osjećaj boli prilikom davanja intravitrealne injekcije.

Nismo pronašli statistički značajnu razliku između skupina po spolu, što nam omogućava da isključimo spol kao mogući čimbenik koji bi utjecao na percepciju boli.

U psihologiji se STAI upitnik koristi za procjenu anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti u adolescenata i odraslih, a PCS za ocjenu doživljaja boli (40,41). U ovom radu pronađena je blaga pozitivna korelacija između STAI upitnika za procjenu anksioznosti i PCS ljestvice za ocjenu doživljaja boli, ali nije pronađena korelacija između STAI upitnika i NRS ljestvice te PCS i NRS ljestvice. Iz toga možemo zaključiti da na temelju STAI i PCS rezultata nismo mogli predvidjeti jačinu boli prilikom davanja intravitrealne injekcije.

Ljestvica pretjeranog doživljavanja ozbiljnosti boli (PCS) sastoji se od tri komponente: razmišljanje (eng. rumination), preuveličavanje (eng. magnification) i bespomoćnost (eng. helplessness) (41). Kod komponente PCS razmišljanje o boli pronašli smo statistički značajnu razliku između skupina, što bi značilo da ispitanici u kontrolnoj skupini više razmišljaju o boli nego ispitanici u eksperimentalnoj skupini. Moguće objašnjenje je da su se ispitanici slučajno tako raspodijelili, budući da nismo pronašli značajnu razliku kod druge dvije komponente, bespomoćnost u svezi s ocjenom boli i preuveličavanja boli. Također, postoji mogućnost da je na ovaj naš NRS rezultat, kojim su pacijenti subjektivno procijenili jačinu boli, utjecalo to što su ipak neki od ispitanika eksperimentalne skupine, koja općenito ima manji osjećaj boli, imali manji rezultat na PCS upitniku u komponenti razmišljanja o boli. To bi mogla biti slabost naše studije. Povećanjem broja ispitanika možda bi se mogla prevladati ta razlika, ali bi to onda moglo rezultirati s dodatnim smanjenjem NRS-a ili čak njegovim povećanjem.

Finemen i sur. proveli su retrospektivnu studiju na 10 164 ispitanika (42). Intravitrealno su primjenjivali bevacizumab i ranibizumab, a za razdvajanje vjeđa koristili su prste. Rezultati njihovog istraživanja pokazali su da je takvo izvođenje zahvata imalo nisku stopu endoftalmitisa (0,03%), poboljšalo udobnost i smanjilo anksioznost kod ispitanika prilikom davanja IVI (42). Također, do sada su provedene dvije studije koje su uspoređivale udobnost ispitanika prilikom davanja intravitrealne injekcije pri čemu su za razdvajanje vjeđa koristili blefarostat ili prste. Rahimy i sur. su proveli istraživanje na 36 ispitanika (72 injekcije), umjesto NRS ljestvice koristili su VAS ljestvicu za ocjenu boli te kao konačni rezultat dobili su smanjenje boli u ispitanika kojima su se vjeđe razdvajale prstima (43). Alattas je proveo istraživanje na 56 ispitanika (73 injekcije) koji su osjećaj boli ocjenjivali na rastućoj skali od 0 do

5. Rezultati istraživanja pokazali su da 75,4% ispitanika preferiralo prste, 15% blefarostat, a ostali nisu imali preferencije (44).

Važno je napomenuti da u našoj studiji nismo imali ni jedan slučaj endoftalmitisa, kao najozbiljniju komplikaciju davanja intravitrealne injekcije, niti kakvu drugu komplikaciju prilikom davanja Avastina. Stoga bi se mogla stvoriti preporuka da se ubuduće vjeđe razdvajaju i pridržavaju prstima prilikom davanja intravitrealne injekcije, ali su potrebna dodatna istraživanja na većem broju ispitanika.



## **6. ZAKLJUČCI**

1. Korištenje prstiju za razdvajanje vjeđa umjesto blefarostata značajno smanjuje osjećaj boli prilikom davanja intravitrealne injekcije.
2. Spol nema utjecaja na doživljaj boli.
3. Postoji blaga pozitivna korelacija između STAI upitnika za procjenu anksioznosti i PCS ljestvice za ocjenu doživljaja boli.
4. Ne postoji korelacija između STAI upitnika za procjenu anksioznosti i NRS ljestvice za subjektivnu ocjenu boli te između PCS za ocjenu doživljaja boli i NRS ljestvice za subjektivnu ocjenu boli.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Grzybowski A, Told R, Sacu S, Bandello F, Moisseiev E, Loewenstein A, i sur. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica*. 2018;239(4):181-93.
2. Nguyen QD. *Retinal Pharmacotherapy*. Maryland Heights, MO: Saunders/Elsevier; 2010.
3. Kim LA, D'Amore PA. A brief history of anti-VEGF for the treatment of ocular angiogenesis. *Am J Pathol*. 2012;181(2):376-9.
4. Krmpotic-Nemanic J, Marusic A. *Anatomija čovjeka*. Zagreb: Medicinska naklada; 2007, str.530-45.
5. Ivanišević M, Bojić L, Bućan K, Karaman K, Rogušić V, Karlica Utrobičić D. *Oftalmologija: udžbenik za studente medicine*. Split: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu; 2015.
6. Lai TY, Liu S, Das S, Lam DS. Intravitreal Injection--Technique and Safety. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2015;4(6):321-8.
7. Ratnapriya R, Chew EY. Age-related macular degeneration-clinical review and genetics update. *Clin Genet*. 2013;84(2):160-6.
8. Yuzawa M, Fujita K, Tanaka E, Wang EC. Assessing quality of life in the treatment of patients with age-related macular degeneration: clinical research findings and recommendations for clinical practice. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1325-32.
9. Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)*. 2016;3:34.
10. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, i sur. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2(2):e106-e16.
11. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2606-17.
12. Thomas RL, Halim S, Gurudas S, Sivaprasad S, Owens DR. IDF Diabetes Atlas: A review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107840.
13. Ruchman M, Klunk E. *The health and financial costs of diabetic retinopathy*. Versant Health, 2019.
14. Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health*. 2019;9(1):010427.

15. Priaulx J, Wittrup-Jensen KU. Costs of Prevalence-Based Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) in the United Kingdom. *Value in Health*. 2013;16(7).
16. Yang Y, Bailey C, Loewenstein A, Massin P. Intravitreal Corticosteroids in Diabetic Macular Edema: Pharmacokinetic Considerations. *Retina*. 2015;35(12):2440-9.
17. Whitcup SM, Azar DT. *Pharmacologic Therapy of Ocular Disease*. Cham: Springer International Publishing; 2017.
18. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Gambicorti E, Cancarini A, Costagliola C. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Anti-VEGF Drugs After Intravitreal Injection. *Curr Drug Metab*. 2015;16(7):572-84.
19. Okada M, Kandasamy R, Chong EW, McGuinness M, Guymer RH. The Treat-and-Extend Injection Regimen Versus Alternate Dosing Strategies in Age-related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2018;192:184-97.
20. Salvatore Grisanti MFZ. Bevacizumab: Off -label use in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55:417-20.
21. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, i sur. Systemic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *Retina*. 2017;37(10):1847-58.
22. Yannuzzi NA, Freund KB. Brolucizumab: evidence to date in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clinical Ophthalmology*. 2019;Volume 13:1323-9.
23. Sampat KM, Garg SJ. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(3):178-83.
24. Relhan N, Forster RK, Flynn HW, Jr. Endophthalmitis: Then and Now. *Am J Ophthalmol*. 2018;187:20-27.
25. Kiddee W, Trope GE, Sheng L, Beltran-Agullo L, Smith M, Strungaru MH, i sur. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(4):291-310.
26. Thomas A. Ciulla I. Corticosteroids for Diabetic Macular Edema [Internet]. *Reviewofophthalmology.com*. 2020 [citirano 21 svibnja 2020]. Dostupno na: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/corticosteroids-for-diabetic-macular-edema-2015>.

27. Karabag RY, Parlak M, Cetin G, Yaman A, Osman Saatci A. Retinal tears and rhegmatogenous retinal detachment after intravitreal injections: its prevalence and case reports. *Digit J Ophthalmol.* 2015;21(1):8-10.
28. Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye (Lond).* 2013;27(7):787-94.
29. Gamulin S, Marusic M, Kovac Z. *Patofiziologija. Knj. 1.* Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str.453-63.
30. Morović-Vergles J: *Patofiziologija kronične boli. Reumatizam* 54:28-31, 2007.
31. Puljak L, Sapunar D. Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli. *Medicus* 2014;23:7-13.
32. Majerić Kogler V, Frković V, Kvolik S, Perković M, Kopic D, Pavičić Perković S, i sur. Smjernice za liječenje akutne boli. *Hrvatsko društvo za liječenje boli HLZ.* 2013;3(6):3-50.
33. Guyton AC, Hall JE, Kukulja Taradi S, Andreis I. *Medicinska fiziologija : udzbenik.* Zagreb: Medicinska naklada; 2006, str.583-93.
34. Melzack R, Wall P. *Handbook of Pain Management.* 1st ed. London: Churchill Livingstone; 2003.
35. Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, Kinman JL, Strom BL. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain.* 2000;88(3):287-94.
36. Thong ISK, Jensen MP, Miro J, Tan G. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? *Scand J Pain.* 2018;18(1):99-107.
37. Schnurrer-Luke-Vrbanić T. Evaluacija boli i lokalno farmakološko liječenje boli u bolesnika s reumatskim bolestima. *Reumatizam [Internet].* 2016 [citirano 21 svibnja 2020.];63(suppl.1):0-0. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/182835>.
38. Dai WS, Huang ST, Xu N, Chen Q, Cao H. The effect of music therapy on pain, anxiety and depression in patients after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):81.
39. Hylands-White N, Duarte RV, Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatol Int.* 2017;37(1):29-42.
40. Ortuño-Sierra J, García-Velasco L, Inchausti F, Debbané M, Fonseca-Pedrero E. New approaches on the study of the psychometric properties of the STAI. *Actas Esp Psiquiatr.* 2016;44(3):83-92.

41. Darnall B, Sturgeon J, Cook K, Taub C, Roy A, Burns J, i sur. Development and Validation of a Daily Pain Catastrophizing Scale. *The Journal of Pain*. 2017;18(9):1139-49.
42. Fineman MS, Hsu J, Spirn MJ, Kaiser RS. Bimanual assisted eyelid retraction technique for intravitreal injections. *Retina*. 2013;33(9):1968–70.
43. Rahimy E, Fineman MS, Regillo CD, i sur. Speculum versus bimanual lid retraction during intravitreal injection. *Ophthalmology*. 2015;122(8):1729–30.
44. Alattas K. Patients' tolerance of bimanual lid retraction versus a metal speculum for intravitreal injections. *Clinical Ophthalmology*. 2016;10:1719-21.

## **8. SAŽETAK**



**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je bio utvrditi postoji li značajna razlika u subjektivnom osjetu boli prilikom davanja intravitrealne injekcije ako se pacijentima umjesto postavljanja blefarostata, vjeđe rastvaraju i pridržavaju prstima.

**Ispitanici i metode:** U prospektivnom kohortnom istraživanju provedenom u Kliničkom bolničkom centru Split, na Klinici za očne bolesti, uključeni su bolesnici na redovnom režimu primanja intravitrealne terapije lijeka Avastin. Istraživanje se provodilo od kolovoza 2019. godine do siječnja 2020. godine. U istraživanju je sudjelovalo 90 bolesnika. Prije svakog zahvata, ispitanici su ispunjavali upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (eng. state-trait anxiety inventory for adults, STAI) i ljestvicu pretjeranog doživljavanja ozbiljnosti boli (eng. pain catastrophizing scale, PCS). Na početku samog zahvata, provedena je dezinfekcija kože oko oka, vjeđa i površine oka 5%-tnim povidon jodidom te lokalna anestezija, pri čemu je korišten topički 0,4% oksibuprokain klorid. Za povlačenje vjeđa kod ispitanika kontrolne skupine primjenjen je sterilni blefarostat, a kod ispitanika eksperimentalne skupine za razdvajanje vjeđa koristili su se prsti. Intravitrealno se primijenjivao lijek Avastin u dozi od 1,25mg/0,05ml. U istraživanju je dano sveukupno 174 injekcija u 90 bolesnika. Nakon zahvata ispitanici su kvantificirali jačinu boli na numeričkoj skali (NRS).

**Rezultati:** U istraživanju je dano 174 injekcija u 90 bolesnika, 73 injekcije (41,95%) u žena i 101 (58,05%) u muškaraca. Dvadeset i sedam (15,52%) bolesnika dobili su po jednu injekciju, četrdeset i pet (51,72%) po dvije, petnaest (25,86%) po tri i tri (6,90%) bolesnika po četiri intravitrealne injekcije lijeka Avastin. Nije utvrđena statistički značajna razlika ( $P=0,996$ ) po spolu između eksperimentalne i kontrolne skupine. Prema dobivenim rezultatima za PCS ukupno i STAI, nije pronađena statistički značajna razlika ( $P=0,164$ ;  $P=0,767$ ) između skupina, ali su se statistički značajno razlikovale prema dobivenim rezultatima za NRS ( $P=0,033$ ). Dobiveni je NRS rezultat za kontrolnu skupinu iznosio  $2,86 \pm 2,51$ , a za eksperimentalnu skupinu  $2,09 \pm 2,18$ . Pronađena je blaga pozitivna korelacija ( $r=0,386$ ) između STAI upitnika i PCS ljestvice. Nije pronađena korelacija između STAI upitnika i NRS ljestvice ( $r=0,156$ ) te između PCS i NRS ljestvice ( $r=0,141$ ).

**Zaključci:** Iz rezultata ovog istraživanja možemo zaključiti da korištenje prstiju za razdvajanje vjeđa umjesto blefarostata značajno smanjuje osjećaj boli prilikom davanja intravitrealne injekcije. Spol nema utjecaja na doživljaj boli. Postoji blaga pozitivna korelacija između STAI upitnika i PCS ljestvice te ne postoji korelacija između STAI upitnika i NRS te između PCS i NRS ljestvice.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Intravitreal injection and pain

**Objectives:** The aim of this study was to determine whether there is a statistically significant difference in the subjective experience of pain when implementing bimanual lid retraction versus metal speculum eyelid retraction in intravitreal injection

**Subjects and Methods:** This prospective cohort study, conducted at the Clinic for Ophthalmology of University Hospital of Split, included patients treated with intravitreal Avastin. The study was conducted between August 2019 and January 2020. Ninety patients participated in the study. Before each procedure, patients completed a STAI (state-trait anxiety inventory for adults) and PCS (pain catastrophizing scale) questionnaires. At the beginning of the procedure, subjects underwent disinfection using 5% PVI on the skin around eye, eyelids and ocular surface and local anaesthesia with topical 0,4% oxyburocaine hydrochloride. In the control group, the metal speculum lid retraction technique was used, and in experimental group, a bimanual lid retraction technique was used. Further, the study applied an intravitreal Avastin in the dose of 1,25mg/0,05ml. 174 injections in 90 patients were given in the study. After the procedure, subjects reported pain intensity using the numerical scale (NRS).

**Results:** 174 injections in 90 patients were given in the study, 73 (41,95%) injections in women and 101 (58,05%) in men. Twenty-seven (15,52%) patients received one injection, forty-five (51,72%) patients received two injections, fifteen (25,86%) patients received three injections and three (6,90%) patients received four intravitreal injection of Avastin. There was no statistically significant difference ( $P=0,996$ ) based on gender between experimental and control group. According to the obtained results for PCS total score and STAI, there was no statistically significant difference ( $P=0,164$ ;  $P=0,767$ ) between group, but there was statistically significant difference ( $P=0,033$ ) between group according to the obtained results for NRS. The obtained NRS result for the control group was  $2.86 \pm 2.51$ , and for the experimental group  $2.09 \pm 2.18$ . There was a slight positive correlation ( $r=0,386$ ) between STAI and PCS. There was no correlation between STAI and NRS ( $r=0,156$ ) and between PCS and NRS ( $r=0,141$ ).

**Conclusion:** From the obtained data we can conclude that the use of bimanual lid retraction significantly reduces the feeling of pain during the intravitreal injection procedure. Gender did not affect the experience of pain. There was a slight positive correlation between STAI and PCS. There was no correlation between STAI and NRS and between PCS and NRS.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI**

*Ime i prezime:* Helenka Marinković

*Datum i mjesto rođenja:* 26. prosinca 1995. godine, Split, Republika Hrvatska

*Državljanstvo:* Hrvatsko

*Adresa stanovanja:* Tina Ujevića 8, 21420 Bol

*Telefon:* 098/996-1216

*E-mail:* helenka.marinkovic8@hotmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2002. – 2010. Osnovna škola Bol, Bol

2010. – 2014. Srednja škola Bol, Bol

2014. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Aktivno služenje engleskim jezikom. Osnovno znanje njemačkog jezika.

Demonstratorica na katedri za Anatomiju 2016. godine.

Demonstratorica na katedri za Medicinsku kemiju i biokemiju 2017.-2018. godine.

Demonstratorica na katedri za Osnovnu medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju 2017.-2019. godine.

Vozač B kategorije.

## **RAD U UDRUGAMA**

volontiranje u udruzi CroMSIC-Split

## Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI: Y-6 item)

### Objavljen :

Marteau TM and Bekker H. The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI). *British Journal of Clinical Psychology*. 1992;**31**:301-306.

Ime i prezime ..... Datum .....

Ispod se nalazi nekoliko izjava kojima ispitanici opisuju svoje osjećaje.

Pročitajte svaku izjavu i aokružite najprikladniji broj koji označava kako se osjećate upravo sada. Nema točnih i pogrešnih odgovora. Nemojte previse razmišljati o izjavama nego dajte odgovor koji opisuje vase trenutno stanje.

	Nimalo	Ponešto	Umjereno	Jako puno
1. Miran sam .....	1	2	3	4
2. Napet sam .....	1	2	3	4
3. Uzrujan sam .....	1	2	3	4
4. Opušten sam .....	1	2	3	4
5. Zadovoljan sam .....	1	2	3	4
6. Zabrinut sam .....	1	2	3	4

### Rezultati:

Kako bi izračunali STAI zbroj (raspon 20 - 80):

- obrnite bodovanje pozitivnih izjava (miran, opušten, zadovoljan) 1=4, 2=3, 3=2 and 4=1;
- zbrojite bodove za svih 6 izjava;
- pomnožite rezultat sa 20/6
- referirajte se na Spielbergerov priručnik za interpretaciju rezultata (uredan rezultat je između 34 - 36) ili **Bekker HL**, Legare F, Stacey D, O'Connor A, Lemyre L. *Is anxiety an appropriate measure of decision aid effectiveness: a systematic review?* Patient Education and Counselling. 2003; 50: 255-262.

# Pain Catastrophizing Scale

Označite koliko se sljedeće izjave odnose na Vas koristeći ljestvicu od 0-4.

0 (nimalo)    1 (malo)    2 (djelomično)    3 (gotovo uvijek)    4 (u potpunosti)

Kada me boli.....

- 
1. Stalno brinem o tome kada će bol prestati
  2. Osjećam kao da ne mogu dalje
  3. Osjećam se užasno i imam osjećaj da mi nikada neće biti bolje
  4. Osjećam se užasno i to me nadvladava
  5. Osjećam se kao da to više ne mogu podnositi
  6. Bojim se da će se bol pojačati
  7. Stalno razmišljam o ostalim bolnim događajima
  8. Tjeskobno iščekujem da bol prestane
  9. Ne mogu prestati misliti na bol
  10. Neprestano mislim na to koliko me boli
  11. Neprestano mislim na to koliko želim da bol prestane
  12. Ne mogu napraviti ništa da bi ublažio intenzitet boli
  13. Razmišljam može li mi se nešto ozbiljno dogoditi