

# Zdravstveno-ekonomska analiza najčešćih kirurških zahvata u oftalmologiji: operacije mrene i operacije regmatogenog odignuća mrežnice u Splitsko-dalmatinskoj županiji

---

**Borjan, Ivan**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2025**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:772779>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-12**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**IVAN BORJAN, dr. med.**

**ZDRAVSTVENO-EKONOMSKA ANALIZA NAJČEŠĆIH  
KIRURŠKIH ZAHVATA U OFTALMOLOGIJI: OPERACIJE  
MRENE I OPERACIJE REGMATOGENOG ODIGNUĆA  
MREŽNICE U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI**

**DOKTORSKI RAD**

**SPLIT, 2025.**

Rad je izrađen u Klinici za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Split, a obrada podataka i zdravstveno-ekonomska analiza urađeni su u Klinici za očne bolesti Sveučilišta u Oslu.

**Voditelji rada:**

Izv. prof. dr. sc. Ljubo Znaor, dr. med. i dr. sc. Beáta Éva Petrovski

## ZAHVALA

*Zahvaljujem dragim mentorima, izv. prof. dr. sc. Ljubi Znaoru i dr. sc. Beáti Évi Petrovski, na pristupačnosti, susretljivosti i profesionalnoj pomoći pri pisanju ove disertacije.*

*Posebno zahvaljujem prof. dr. sc. Goranu Petrovskom na velikodušnoj pomoći pri izradi disertacije te bezuvjetnoj potpori u mom akademskom i stručnom napredovanju.*

*Također se želim zahvaliti svim ostalim suradnicima i kolegama koji su doprinijeli izradi ovog rada.*

*Hvala mojim dragim roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi i potpori za cijelo vrijeme mog akademskog obrazovanja, bez njihove pomoći ništa od ovog ne bi bilo moguće. Njihova podrška i ohrabrenje značili su mi više nego što mogu izraziti riječima.*

*Hvala svim mojim dragim prijateljima koji su s puno razumijevanja i strpljenja podnijeli moje povremeno odsustvo i zanemarivanje zbog posvećenosti izradi ovog rada.*

*Najviše od svega hvala dragom Bogu, koji me čuva i vodi na mom životnom putu.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Ekonomika zdravstva .....	2
1.1.1. Definicija i ciljevi .....	2
1.1.2. Zašto je ekonomska procjena važna? .....	5
1.1.3. Uzroci rasta troškova u zdravstvu .....	5
1.1.4. Medicina utemeljena na dokazima .....	6
1.1.5. Medicina utemeljena na vrijednostima.....	7
1.1.6. Vrste zdravstveno-ekonomskih procjena.....	8
1.1.7. Vrijednosti korisnosti .....	13
1.1.8. Instrumenti i mjere korisnosti kvalitete života koji se upotrebljavaju u oftalmologiji .....	17
1.1.9. Izračunavanje ICER-a u analizi troškovne učinkovitosti .....	18
1.1.10. Diskontiranje .....	22
1.1.11. Analiza osjetljivosti .....	23
1.1.12. Analiza odlučivanja i modeli ekonomske procjene .....	24
1.2. Zdravstveno ekonomske analize u oftalmologiji .....	25
1.3. Mrena – globalni javnozdravstveni problem.....	28
1.3.1. Epidemiologija i etiopatogeneza mreže .....	28
1.3.2. Fakoemulzifikacijska operacija mreže i intraoperacijski fakoemulzifikacijski parametri.....	29
1.4. Pseudoeksfolijacijski sindrom.....	31
1.4.1. Definicija pseudoeksfolijacijskog sindroma.....	31
1.4.2. Epidemiologija i etiopatogeneza pseudoeksfolijacijskog sindroma .....	31
1.4.3. Promjene na očima zbog pseudoeksfolijacijskog sindroma .....	32
1.4.4. Mrena i izazov operacije mreže u pseudoeksfolijacijskom sindromu .....	33
1.5. Regmatogeno odignuće mrežnice .....	36
1.5.1. Definicija .....	36
1.5.2. Epidemiologija regmatogenog odignuća mrežnice .....	36
1.5.2.1. Učestalost regmatogenog odignuća mrežnice.....	36
1.5.2.2. Čimbenici rizika regmatogenog odignuća mrežnice.....	36
1.5.3. Etiopatogeneza i patofiziologija regmatogenog odignuća mrežnice .....	38
1.5.4. Simptomi, klinička slika i dijagnostika regmatogenog odignuća mrežnice .....	39
1.5.5. Liječenje regmatogenog odignuća mrežnice .....	40
1.5.5.1. Konvencionalna ili klasična operacija .....	41

1.5.5.2. Pars plana vitrektomija .....	42
1.5.5.3. Pneumatska retinopeksija.....	43
1.5.5.4. Odabir kirurške tehnike.....	45
2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	46
2.1. Hipoteze .....	47
2.2. Ciljevi.....	47
3. ISPITANICI I METODE .....	49
3.1. Ustroj istraživanja .....	50
3.2. Prvi dio istraživanja.....	50
3.2.1. Ispitanici i metode .....	50
3.2.2. Zdravstveno-ekonomska analiza .....	54
3.2.3. Statistički postupci.....	55
3.3. Drugi dio istraživanja .....	56
3.3.1. Ispitanici i metode .....	56
3.3.2. Zdravstveno-ekonomska analiza .....	57
3.3.3. Statistički postupci.....	58
4. REZULTATI.....	60
4.1. Rezultati prvog dijela istraživanja.....	61
4.2. Rezultati drugog dijela istraživanja.....	72
5. RASPRAVA .....	85
5.1. Rasprava prvog dijela istraživanja .....	86
5.2. Rasprava drugog dijela istraživanja .....	91
6. ZAKLJUČCI.....	98
7. SAŽETAK .....	102
8. SUMMARY .....	105
9. LITERATURA .....	108
10. ŽIVOTOPIS.....	123

## POPIS OZNAKA I KRATICA

BCVA	najbolje korigirana vidna oština (engl. <i>Best Corrected Visual Acuity</i> )
BDP	bruto domaći proizvod
BIOM	binokularni indirektni oftalmološki mikroskop (engl. <i>Binocular Indirect Ophthalmomicroscope</i> , BIOM)
CBA	analiza troškova i koristi (engl. <i>Cost-Benefit Analysis</i> )
CDE	kumulativna raspršena energija (engl. <i>Cumulative Dissipated Energy</i> )
CEA	analiza troškovne učinkovitosti (engl. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> )
CMA	analiza minimiziranja troškova (engl. <i>Cost-Minimization Analysis</i> )
CSR	stopa operacije mreže (engl. <i>Cataract Surgery Rate</i> )
CUA	analiza troškovne korisnosti (engl. <i>Cost-Utility Analysis</i> )
DCE	metoda diskretnog izbora (engl. <i>Discrete Choice Experiment</i> )
DTS	dijagnostičko terapijske skupine (engl. <i>Diagnosis-Related Groups</i> , DRG)
EBM	medicina utemeljena na dokazima (engl. <i>Evidence Based Medicine</i> )
EQ-5D	Upitnik Europska kvaliteta života u 5 dimenzija (engl. <i>EuroQol-5Dimension</i> )
ERM	Epiretinalna membrana
EU	Europska unija
HZZO	Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
RH	Republika Hrvatska
ICER	inkrementalni omjer troškova i učinkovitosti (engl. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
IFIS	intraoperacijski sindrom mlhove šarenice (engl. <i>Intraoperative Floppy Iris Syndrome</i> )
IOL	intraokularna leća (engl. <i>Intraocular Lens</i> )
IOT	intraokularni tlak
LOXL1	Gen sličan genu za lizil oksidazu 1 (engl. <i>Lysyl Oxidase-like 1 Gene</i> )
NICE	Nacionalni institut za zdravlje i izvrsnost skrbi (engl. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
NIE	Nacionalni institut za oči (engl. <i>National Eye Institute</i> )
NSR	neurosenzorna mrežnica (engl. <i>Neurosensory Retina</i> )
OECD	Organizacija za ekonomsku suradnju i razvoj (engl. <i>Organization for Economic Cooperation and Development</i> )
PCO	zamućenje stražnje lećne kapsule (engl. <i>Posterior Capsule Opacification</i> )

PEX	pseudoexfolijacijski sindrom (engl. <i>Pseudoexfoliation Syndrome</i> )
PHACO	fakoemulzifikacija (engl. <i>Phacoemulsification</i> )
PKM	paritet kupovne moći
PPV	pars plana vitrektomija (engl. <i>Pars Plana Vitrectomy</i> )
PR	pneumoretinopeksija (engl. <i>Pneumatic Retinopexy</i> )
PVD	stražnje odignuće staklovine (engl. <i>Posterior Vitreous Detachment</i> )
PVR	proliferacijska vitreoretinopatija
QALY	godina života prilagođena kvaliteti (engl. <i>Quality-Adjusted Life Year</i> )
RDD	regmatogeno odignuća mrežnice (engl. <i>Rhegmatogenous Retinal Detachment</i> )
SB	konvencionalna ili klasična metoda operacije odignuća mrežnice (engl. <i>Scleral Buckling</i> )
SF-36	Kratka anketa o zdravstvenom stanju (engl. <i>Short Form Health Survey</i> )
SG	standardno kockanje (engl. <i>Standard Gamble</i> )
SIP	stvarna individualna potrošnja
STROBE	poboljšanje izvještavanja o promatračkim studijama u epidemiologiji (engl. <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i> )
TTO	vremenski kompromis (engl. <i>Time Trade-off</i> )
UK	Ujedinjeno Kraljevstvo
U/S	ultrazvuk (engl. <i>Ultrasound</i> )
VAS	vizualno analogna ljestvica (engl. <i>Visual Analogue Scale</i> )
VBM	medicina utemeljena na vrijednostima (engl. <i>Value Based Medicine</i> )
VF-14	Indeks vidnih funkcija s 14 stavki (engl. <i>Visual Function Indeks</i> )
VFQ-25	Upitnik o vidnim funkcijama s 25 stavki (engl. <i>Visual Function Questionnaire</i> )
VFQ-UI	Upitnik vidnih funkcija – indeks korisnosti (engl. <i>Visual Function Questionnaire-Utility Index</i> )
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>World Health Organization</i> )



## **1. UVOD**

## 1.1. Ekonomika zdravstva

### 1.1.1. Definicija i ciljevi

Ekonomika zdravstva (poznata i kao zdravstvena ekonomika ili zdravstveno-ekonomska analiza) je grana ekonomske znanosti koja proučava ekonomske aspekte proizvodnje, distribucije i potrošnje zdravstvenih usluga i dobara. Ova disciplina istražuje načine na koje se resursi poput novca, tehnologije, radne snage i vremena upotrebljavaju i raspodjeljuju unutar zdravstvenog sustava kako bi se postigla optimalna razina zdravstvene skrbi (1). U skladu s navedenim, analize zdravstvene ekonomike usmjerene su na proučavanje troškova i koristi zdravstvenih postupaka. Nadalje, ove analize uključuju procjenu pristupačnosti i pravičnosti u distribuciji zdravstvenih usluga kako bi se osigurala njihova dostupnost svim članovima društva. Pored toga, procjenjuju učinkovitost i dugoročnu financijsku održivost zdravstvenih sustava. U okviru analiza razmatra se i utjecaj zdravlja na ekonomsku produktivnost i opće blagostanje društva, odnosno istražuju se učinci bolesti i zdravstvenih problema na radnu sposobnost i ekonomski razvoj (1,2,3).

Ekonomске analize i evaluacije omogućuju utvrđivanje alternativnih načina raspolaganja sredstvima te usporedbu koristi i troškova različitih intervencija u zdravstvu kako bi se utvrdila najbolja intervencija i tako poboljšalo zdravstveno stanje društva. Cilj ekonomske evaluacije zdravstvenih intervencija jest odrediti onu koja će proizvesti najviše jedinica zdravlja po jedinici uloženog novca (1,2,4).

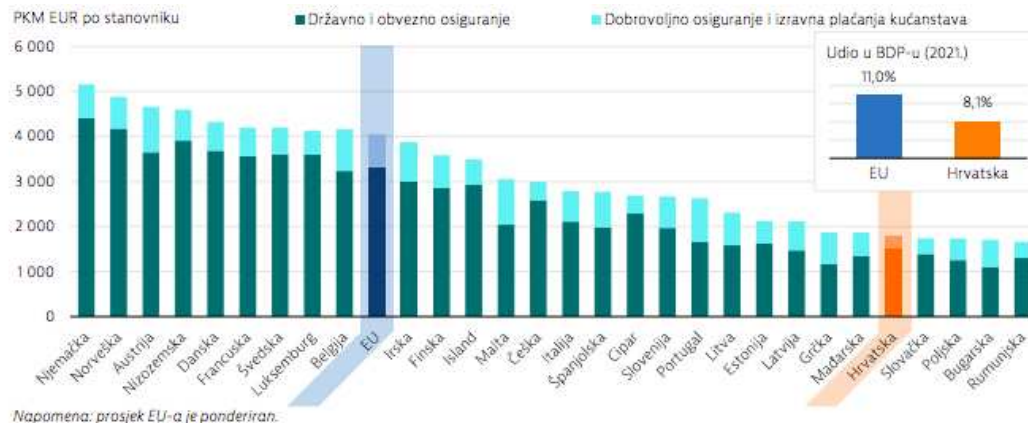
Ukratko, osnovna je uloga zdravstvene-ekonomike optimizirati pružanje zdravstvene skrbi kroz racionalnu i pravičnu alokaciju ograničenih resursa i osigurati učinkovitost i održivost zdravstvenih sustava kako bi isti postigli zacrtane ciljeve koji su podjednako povezani sa željenim zdravstvenim *outputom* (količinom i kvalitetom zdravlja) i potrebom smanjivanja troškova cjelokupnog zdravstvenog sustava (2,4-6).

Ekonomika zdravstva primjenjuje ekonomska načela, teorije, metode i modele na područje zdravlja i zdravstvene skrbi (1). Ekonomija se često definira kao znanost koja proučava način na koji društvo odlučuje što će, kako i za koga proizvoditi (1,7). Problem nedostatka resursa utječe na to da se mora odlučiti koja će se dobra proizvoditi, kako će se proizvoditi i tko će ih trošiti (1). Ekonomika zdravstva pokušava iste principe i analitičke metode (koje bi se primijenile na bilo koju robu i usluge) primijeniti na zdravstvena dobra ili usluge, naglašavajući pojam „proizvoditi“, a proizvodnja je proces u kojem se korišteni resursi pretvaraju u dobra. Zdravstvena skrb ekonomsko je dobro. U ekonomici zdravstva kao *inputi* zdravstvene skrbi upotrebljavaju se različiti resursi (novčana sredstva, zdravstveno osoblje, njihov rad, vrijeme,

terapijski materijali, uređaji i dr.), a *output* predstavlja količina i kvaliteta pružene zdravstvene skrbi (1). Nedostatak resursa utječe na odluke o proizvodnji i potrošnji, a dodatni resursi mogu se dobiti samo preusmjeravanjem iz drugih namjena (1). Nigdje na svijetu ne postoji zdravstveni sustav koji izdvaja dovoljno sredstava da zadovolji sve potrebe svojih građana (1).

#### Izdaci za zdravstvo u Republici Hrvatskoj i zemljama Europske unije

Prema udjelu ukupnih izdataka bruto domaćeg proizvoda (BDP-a) za zdravstvo, Republika Hrvatska (RH) značajno zaostaje za razvijenim zemljama Europske unije (EU) (Slika 1). U 2022., BDP po glavi stanovnika u RH iznosio je 25 732 eura (€), dok je u EU iznosio 35 219 € (8). Prema podacima o zdravlju u RH (iz baze podataka Organizacije za ekonomsku suradnju i razvoj, OECD, 2023.) izdaci za zdravstvo u 2021. iznosili su 8,1 % BDP-a, što je značajno niže od prosjeka izdataka u članicama EU koji su iznosili 11,0 % BDP-a (8). Tekući izdaci za zdravstvo u razdoblju 2020. – 2021. ukupno su se povećali za 18 % zbog mjera koje je RH poduzela za suzbijanje pandemije bolesti COVID-19. Unatoč tome, RH na zdravstvo troši po stanovniku značajno manje od većine drugih država članica EU-a, točnije, 1787 € po stanovniku (usklađeno s obzirom na razlike u kupovnoj moći), dok je prosjek u članicama EU iznosio 4028 € u 2021. (8). Prema izvješću Državnog zavoda za statistiku, BDP po stanovniku u RH izražen u paritetu kupovne moći (PKM) za 2022. doseže 73 % prosjeka 27 članica EU-a, a stvarna individualna potrošnja (SIP) po stanovniku iznosi 76 % tog prosjeka, što nas pozicionira na dnu ljestvice među europskim zemljama, uz bok Latviji (9).



**Slika 1.** Izdaci za zdravstvene usluge u Hrvatskoj u odnosu na ostale europske zemlje te udio BDP-a koji se izdvaja za zdravstvo u EU i Hrvatskoj (mali dijagram gore i desno), podaci za 2021. godinu.

PKM = paritet kupovne moći; BDP = bruto domaći proizvod

Preuzeto s: OECD/European Observatory on Health Systems and Policies (2023), Hrvatska: Pregled stanja zdravlja i zdravstvene zaštite 2023, State of Health in the EU, OEC D Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels; Dostupno na: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2024-01/2023\\_chp\\_hr\\_croatian.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2024-01/2023_chp_hr_croatian.pdf)

Unatoč činjenici da zdravstvene usluge čine sve značajniji udio u BDP-u, treba napomenuti da i utječu na ukupno poboljšanje gospodarstva izravnim doprinosom BDP-u, povećanjem produktivnosti radnika i smanjenjem ekonomskog tereta bolesti (smanjivanjem izgubljenih plaća, troškova invaliditeta, troškova njegovatelja, oportunitetnih troškova itd.) (10). Te se financijske koristi pojavljuju uz koristi poboljšanja kvalitete i duljine života (10). Međutim, glavno je pitanje kako što učinkovitije upravljati zdravstvenim resursima kako bi se poboljšala kvaliteta zdravstvene skrbi, uz istovremeno poboljšanje ukupne ekonomske dobrobiti zemlje? Vjerujemo da odgovor na ovo pitanje mogu pružiti zdravstveno-ekonomske analize. Rezultati zdravstveno-ekonomskih analiza mogu pomoći kreatorima politika i pružateljima zdravstvenih usluga u boljem donošenju informiranih odluka u planiranju, financiranju, organizaciji i vođenju zdravstvenih sustava (1).

#### Počeci razvoja ekonomike zdravstva unutar ekonomije

Ekonomika zdravstva počela se razvijati kao zasebna disciplina sredinom 20. stoljeća, kad je nobelovac Kenneth Arrow, u svom poznatom radu iz 1963. „*Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care*“ (Nesigurnost i ekonomija blagostanja medicinske skrbi), postavio temelje analizi zdravstvenih tržišta i po prvi put jasno definirao konceptualne razlike između zdravlja i ostalih dobara (11). Tijekom sedamdesetih godina dvadesetog stoljeća osnivaju se specijalizirani istraživački instituti i izdaju časopisi posvećeni ekonomici

zdravstva. Od 1980. pa nadalje dolazi do ekspanzije zdravstveno-ekonomskih istraživanja na globalnoj razini tako da je danas ekonomika zdravstva multidisciplinarno područje koje uključuje suradnju ekonomista, zdravstvenih stručnjaka, političara i društvenih znanstvenika s ciljem poboljšanja zdravstvenih sustava i prije svega ishoda za bolesnike (12).

### **1.1.2. Zašto je ekonomska procjena važna?**

U uvjetima nesrazmjera troškova i raspoloživih resursa, sve veće potražnje i sve većeg broja opcija zdravstvenih intervencija, ekonomske analize postaju sve važnije u evaluaciji istih te ključan alat u procesu donošenja odluka u zdravstvu (uključujući i područje oftalmologije) (2, 10,13,14). Ekonomska evaluacija pruža okvir za mjerenje, vrednovanje i usporedbu troškova i korisnosti različitih zdravstvenih intervencija te se može definirati kao komparativna analiza alternativnih smjerova djelovanja u smislu troškova i posljedica (13).

Budući da su resursi poput ljudi, vremena, objekata, opreme i znanja ograničeni, važno je donositi informirane odluke o njihovoj upotrebi. To je ključno iz nekoliko razloga: prvo, za identifikaciju relevantnih alternativnih intervencija; drugo, za procjenu stvarnih troškova intervencija uključujući oportunitetni trošak (trošak propuštene prilike); treće, kako bi se razmatranje alternativnih smjerova djelovanja i njihovih učinaka učinilo jasnijim u znanstvenim i društvenim prosudbama. Ekonomske procjene (evaluacije) stvaraju dokaze koji usmjeravaju izbore o dodjeli oskudnih resursa i danas su postale sastavni dio procesa odlučivanja o financiranju zdravstva u mnogim razvijenim zemljama svijeta (2,3,13).

### **1.1.3. Uzroci rasta troškova u zdravstvu**

Ljudski život i zdravlje najvrjednija su blaga koja posjedujemo. Stoga bi ulaganje u zdravlje, kao ključan čimbenik kvalitete života, trebao biti glavni cilj svakog pojedinca i društva u cjelini.

Glavni problem zdravstvenih sustava ograničenost je dostupnih sredstava u odnosu na neograničene ljudske potrebe i želje. Na žalost, nijedan zdravstveni sustav na svijetu ne može osigurati dovoljno financijskih sredstava da bi svojim građanima omogućio pristup svim dostignućima moderne medicine.

Svjedoci smo ubrzanog rasta troškova u zdravstvu u svim granama medicine, kako u Hrvatskoj tako i u svijetu. Razlozi su tome brojni, prije svega demografski – starenje stanovništva, posebice u Europi, s udjelom osoba starijih od 65 godina u ukupnom stanovništvu od 21,3 % (podatak za 2022.) (15).

U Hrvatskoj je situacija još lošija. Udio osoba iznad 65 godina u općoj populaciji još je i viši i iznosi 22,7 % (15,16). To dovodi do povećanja incidencije kroničnih bolesti te povećane potražnje za zdravstvenim uslugama (15,16). Daljnji razlog povećanju troškova u zdravstvu neprekidni je tehnološki napredak: razvoj novih tehnologija, medicinskih uređaja, novih lijekova, novih dijagnostičkih metoda i novih modaliteta liječenja, kao i široka dostupnost informacija o novim načinima liječenja i želja bolesnika za njihovom što bržom primjenom. Zbog nezaustavljivog rasta zdravstvene potrošnje neophodno je financiranje zdravstva učiniti efikasnijim. Stoga su ekonomske procjene u zdravstvu postale temelj pri odlučivanju o pravilnoj preraspodjeli ograničenih zdravstvenih resursa.

#### **1.1.4. Medicina utemeljena na dokazima**

Pokušaj racionalizacije troškova u zdravstvu, s krajnjim ciljem snižavanja ukupnih rashoda, polazi od dvije koncepcije. Prva koncepcija polazi od bolesnika kao glavnog generatora potrošnje u zdravstvu. U skladu s tim predlažu se razni oblici penalizacije pretjerane potrošnje (povećana participacija, više cijene usluga itd.). Prema drugoj koncepciji, liječnik je ključni subjekt koji generira rastuće troškove u zdravstvu, prije svega svojim zdravstvenim odlukama, stoga je potrebno u racionalizaciji krenuti od strane „ponude“ (odnosno od samih liječnika) (5). U skladu s tim globalnu zdravstvenu skrb kraja 20. i početka 21. stoljeća karakterizira medicina utemeljena na dokazima (engl. *Evidence-Based Medicine*, EBM) koja uključuje donošenje kliničkih odluka temeljenih na integraciji najboljih dostupnih dokaza znanstvenih istraživanja o načinima liječenja sa stručnošću i iskustvom kliničara i preferencijama bolesnika. Ovaj pristup naglašava implementaciju najnovijih istraživanja i dokaza u donošenju medicinskih odluka kako bi se osigurala najbolja moguća skrb za bolesnike (17).

Koncept EBM-a utemeljio je britanski liječnik i istraživač David Sackett 90-tih godina 20. stoljeća (18). Sackett i suradnici osmislili su osnovne principe i metode EBM-a koje se i danas upotrebljavaju u donošenju odluka o kliničkoj praksi.

Medicina utemeljena na dokazima procjenjuje kvalitete najboljeg dostupnog kliničkog istraživanja kritičkom procjenom metodologije temeljene na hijerarhiji dokaza. U nastojanju

pomaganja kliničarima da iskoriste najnovije i najkvalitetnije dokaze istraživanja, Radna skupina za medicina utemeljenu na dokazima (*The Evidence-Based Medicine Working Group*) predložila je sustav procjene kvalitete dokaza na više razina (13,17,18). Na vrhu hijerarhije nalaze se sustavni pregledi i meta-analize (koji sintetiziraju podatke iz više randomiziranih kontroliranih ispitivanja kako bi se dobio rezultat veće statističke snage). Slijede pojedinačne randomizirane kontrolirane studije i kohortne studije. Na dnu hijerarhije nalaze se slučaj-kontrola (engl. *case-control*) studije i individualna stručna mišljenja za koja se smatra da imaju najslabiju razinu dokaza (10,13,17). Što je viša razina dokaza, to je veća mogućnost ponovljivosti rezultata i veće povjerenje koje kliničari mogu imati u repliciranju ishoda intervencija. Tako je EBM postao prevladavajuća medicinska paradigma u razdoblju nakon 1990-ih (17). Međutim, pokazalo se da sami najbolji dokazi nisu uvijek dovoljni za donošenje najracionalnijih kliničkih prosudbi i odluka pa je definicija EBM-a modificirana u integraciju najboljih dokaza istraživanja s kliničkom stručnošću i vrijednostima bolesnika.

#### **1.1.5. Medicina utemeljena na vrijednostima**

Modificirana definicija EBM-a i dalje ima određene nedostatke: ne uključuje troškove zdravstvene skrbi niti utjecaj liječenja na korist, odnosno kvalitetu života bolesnika, koja se s određenom razinom troškova može ostvariti. Stoga je tim znanstvenika, predvođen Melissom M. Brown, 2003. utemeljio Centar za medicinu temeljenu na vrijednostima na Sveučilištu Pennsylvania, koji je kao medicinsku praksu predložio medicinu utemeljenu na vrijednostima (engl. *Value-Based Medicine, VBM*). Ona se ne temelji samo na najboljim dostupnim dokazima znanstvenih istraživanja o načinima liječenja, već uzima u obzir i postignutu kvalitetu života koju bolesnik doživljava određenom intervencijom te razinu troškova kojima se ta kvaliteta života može ostvariti (17,19). VBM stavlja naglasak na postizanje najboljih mogućih ishoda za bolesnike uz optimalnu upotrebu resursa (optimalnu isplativost) (17). Drugim riječima, krajnji cilj kojem teži VBM pružiti je troškovno učinkovitu, znanstveno utemeljenu zdravstvenu skrb koja uključuje i bolesnikovu percepciju vrijednosti koju ta skrb donosi (20,21).

### 1.1.6. Vrste zdravstveno-ekonomskih procjena

Zdravstveno-ekonomske analize pružaju mogućnost objektivnog vrednovanja zdravstvenih intervencija. Provode se kako bi se procijenilo koliko je svaka intervencija učinkovita u postizanju određenih ciljeva zdravstvene skrbi u usporedbi s troškovima koje generira. Nadalje, izračunavaju troškove i učinak uspoređujući jednu intervenciju s njenim alternativama. Ove metode omogućavaju donosiocima odluka u zdravstvu da racionalno alociraju resurse, osiguravajući da se sredstva upotrebljavaju na načine koji pružaju najveću moguću korist (2-4). Ekonomske procjene uvijek uključuju komparativnu analizu alternativnih pravaca djelovanja, što znači da je uvijek nužno procijeniti ulaze u smislu troškova i upotrebe resursa te izlaze, odnosno posljedice u smislu dobitka zdravlja, za najmanje dvije alternative. U svim zdravstveno-ekonomskim analizama ključna su dva elementa: ulazni troškovi (*inputi*) i koristi (*outputi*). Stoga je prije nego se detaljnije razmotre različite vrste zdravstveno-ekonomskih procjena, prethodno potrebno definirati i razumjeti te osnovne pojmove.

Troškovi obuhvaćaju sve relevantne troškove povezane s intervencijom. Postoje tri osnovne vrste troškova zdravstvene skrbi (1,3,4):

1. Izravni medicinski troškovi koji uključuju sve usluge i resurse povezane s medicinskom intervencijom, kao što su vrijeme i usluge zdravstvenih djelatnika, cijena zdravstvene tehnologije, lijekovi, medicinska oprema i bolnički boravak
2. Izravni nemedicinski troškovi koji predstavljaju dodatne izdatke koji nisu izravno povezani s medicinskim liječenjem (npr. troškovi putovanja do zdravstvenih ustanova, troškovi njegovatelja u kući itd.)
3. Neizravni troškovi koji uključuju gubitak produktivnosti, izgubljene radne dane i/ili smanjenje prihoda zbog bolesti i/ili invaliditeta

Ponekad se uključuju i intangibilni, nematerijalni troškovi, kao što su bol, patnja i slično (1,3,13,14,19). Osim toga, od iznimne su važnosti i ranije spomenuti oportunitetni troškovi ili troškovi propuštene prilike. To su troškovi koji predstavljaju izgubljenu gospodarsku korist zbog ulaganja novca u određenu zdravstvenu intervenciju umjesto alternativnih ulaganja. Kada se investira ili potroši resurse na određeni način, nije moguće ostvariti korist koja bi se mogla dobiti ako bi se ti isti resursi iskoristili na drugi način te se automatski odričemo koristi koja bi se potencijalno mogla ostvariti (1,3,4). Troškovi se u ekonomskim evaluacijama zdravstvenih intervencija uvijek mjere novčanim jedinicama (4).



Evaluacije provedene iz perspektive zdravstvenog sustava uvijek uzimaju u obzir samo izravne troškove pa je isto korišteno i u ovom istraživanju (4).

Koristi (ishodi) proizvedeni zdravstvenim intervencijama se, za razliku od troškova izražavaju, mjere i vrednuju na različite načine, ovisno o vrsti ekonomske evaluacije koja se provodi (4). Mjere ishoda mogu biti dvojake: fiziološke (prirodne) mjere ishoda, specifične za pojedine bolesti ili stanja i generičke mjere zdravstvenih ishoda, koje se fokusiraju na opće dimenzije zdravlja, kao što su duljina ili kvaliteta života npr. godina života prilagođena kvaliteti – QALY (engl. *Quality-Adjusted Life Year*) (2-4). Generičke mjere zdravstvenih ishoda detaljnije će se razmatrati u narednom poglavlju. Iznimno se rijetko kao mjere ishoda mogu upotrebljavati i novčane protuvrijednosti (2,3). Prirodne jedinice izravno su povezane s određenim zdravstvenim problemom (primjerice, visinom krvnog tlaka, razinom vidne oštine, razinom kolesterola i slično). Često se upotrebljavaju u kliničkoj praksi, mjere se i zbrajaju, ali im se ne pridodaju vrijednosti korisnosti (odnosno ne vrednuju se).

Postoje četiri osnovne vrste ekonomskih procjena (evaluacija) (2-4):

1. Analiza minimiziranja troškova (engl. *Cost-Minimization Analysis, CMA*)
2. Analiza troškova i koristi (engl. *Cost-Benefit Analysis, CBA*)
3. Analiza troškovne učinkovitosti (engl. *Cost-Effectiveness Analysis, CEA*)
4. Analiza troškovne korisnosti (engl. *Cost-Utility Analysis, CUA*)

Od svih navedenih metoda, posljednje dvije češće se primjenjuju u zdravstvu (2-4). Svaka od navedenih metoda ima svoje specifičnosti i upotrebljava se u različite svrhe (13,14).

1. Analiza minimizacije troškova – CMA upotrebljava se kada su ishodi dviju ili više intervencija identični ili vrlo slični u učinkovitosti, a razlikuju se samo u ukupnim troškovima. Ova se analiza fokusira isključivo na troškove, s ciljem identificiranja najjeftinije opcije. Primjenjuje se u situacijama kada su klinički ishodi dokazano ekvivalentni, što je u medicini rijetkost. Rezultati CMA iskazuju se u novčanim jedinicama za svaki ishod.
2. Analiza troškova i koristi – CBA mjeri i uspoređuje troškove i koristi intervencija isključivo u novčanim jedinicama. Upotrebljava se za procjenu je li određena intervencija ekonomski isplativa, na način da se ishodima koji proizlaze iz intervencija pridodaju novčane vrijednosti. Primjerice, novčani troškovi operacije mjere se i uspoređuju s novčanim

dobitkom zbog radne sposobnosti i odsustva oslanjanja na druge za pomoć u svakodnevnom životu (npr. nakon operacije mreže). Rezultati se prikazuju novčanim vrijednostima, npr. u utrošenim eurima za dobivene eure. Ova metoda upućuje na prihvaćanje intervencije čija novčana vrijednost koristi premašuje troškove. Ponekad primjena ove analize nije prikladna, jer je neke kliničke ishode vrlo teško izraziti novčanom jedinicom pa se rijetko upotrebljava u zdravstveno-ekonomskim evaluacijama.

3. Analiza troškovne učinkovitosti – CEA, koja se naziva i analiza troškovne isplativosti, najčešće se upotrebljava u ekonomici zdravstva. Uspoređuje troškove različitih zdravstvenih intervencija s njihovim kliničkim ishodima, mjereći troškove utrošene na pojedinu intervenciju i uspoređujući ih temeljem istog kliničkog ishoda. Ova metoda utvrđuje koja intervencija pruža najveću korist u odnosu na uložene troškove. Jedna alternativa imaće prednost u odnosu na drugu ako pruža veću korist uz istu ili nižu cijenu, ili je jeftinija uz pružanje iste ili veće koristi (1). Za razliku od CBA-a, koja upotrebljava monetarne jedinice za mjerenje koristi, u CEA-u se učinkovitost intervencije mjeri prirodnim jedinicama korisnosti (različitim kliničkim pokazateljima). Ove jedinice specifične su za određeni zdravstveni problem ili intervenciju (poput godina dobrog vida, broja srčanih otkucaja, razine krvnog tlaka itd.) te se dobiju objektivnim mjerenjem promjena u funkcijama (2,13). Učinkovitost je izražena u jedinicama specifičnih zdravstvenih ishoda, kao što su npr. milimetri žive (mmHg) za sniženi krvni tlak. Kada se analizira troškovna učinkovitost, ishodi moraju biti isti. Primjerice, godina života ne može se usporediti s godinom stečenog vida (13). Ukratko, u analizi CEA ishod zdravstvenih intervencija mjeri se pokazateljima kliničke učinkovitosti zdravstvene intervencije, a izražava se u prirodnim jedinicama (4). Za objektivnu procjenu troškovne učinkovitosti uspoređivanih intervencija u CEA-u, ključan je omjer između dodatnih troškova (npr. troškovi liječenja ili implementacija određene intervencije) i dodatne koristi (npr. poboljšanje zdravstvenog stanja bolesnika određenom intervencijom) koji se naziva inkrementalni omjer troškova i učinkovitosti (engl. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER), koji pokazuje koliko određena intervencija košta po svakoj dodatnoj jedinici poboljšanja zdravstvenog stanja. Terapija koja pruža veću korist po uloženom trošku smatra se isplativijom (engl. *cost-effective*) u usporedbi s alternativama. ICER se izračunava kao omjer troškova po jedinici ishoda (npr. trošak po spašenoj godini života ili po mm Hg sniženja krvnog tlaka) i predstavlja dodatne resurse (dodatne troškove) koji se moraju utrošiti za novu intervenciju da bi se dobila jedinica učinkovitosti. Izračunava se na način da se dodatni (inkrementalni) trošak u odnosu na trenutnu intervenciju (razlika u

trošku između nove predložene i trenutne intervencije) dijeli s inkrementalnom koristi (razlikom u učinkovitosti između predložene i trenutne intervencije) (1-4,13). Stoga, ICER predstavlja omjer između dodatnih troškova ( $\Delta$ Troškovi = razlika u troškovima između dvije intervencije) i dodatnih učinaka ( $\Delta$ Ishodi = razlika u učincima između dvije intervencije, npr. vidnoj oštrini) kada se uspoređuju dvije intervencije, a izražava se u novčanim vrijednostima (npr. €) po dobitku.

Formula za izračunavanje ICER-a jest:

$$\text{ICER} = \frac{\Delta \text{ Troškovi}}{\Delta \text{ Ishodi}} = \frac{\text{Troškovi nove intervencije A} - \text{Troškovi ranije (postojeće) intervencije B}}{\text{Ishodi nove intervencije A} - \text{Ishodi ranije (postojeće) intervencije B}}$$

Nizak ICER znači da dodatni troškovi po dodatnoj jedinici učinka nisu veliki i da nova intervencija pruža veliki učinak po relativno niskom dodatnom trošku. To ukazuje da je nova intervencija troškovno učinkovita jer pruža značajne zdravstvene koristi za relativno niski dodatni trošak. Dobitak negativne vrijednosti ICER-a pokazatelj je uštede u slučaju primjene nove intervencije. Takva se intervencija onda naziva i dominantna jer uz manji trošak donosi bolji učinak (2-4). Suprotno tome, visoki ICER znači da su dodatni troškovi po dodatnoj jedinici učinka veliki. To implicira da nova intervencija nije troškovno učinkovita jer pruža relativno male zdravstvene koristi za visoki dodatni trošak pa donosioci odluka moraju procijeniti je li ovaj dodatni trošak prihvatljiv u kontekstu dostupnih resursa i zdravstvenih prioriteta. Kako apsolutni standardi troškovne učinkovitosti nisu uspostavljeni, prihvaćanje dodatnog troška za dodatnu učinkovitost ovisi o tome koliko je određeno društvo spremno platiti za određeni ishod (14). U donošenju odluka često se upotrebljavaju pragovi troškovne učinkovitosti (npr. koliko su donositelji odluka spremni platiti po dodatnoj godini života) kako bi se odlučilo hoće li prihvatiti novu intervenciju. Ako je ICER ispod ovog praga, intervencija se smatra troškovno učinkovitom. O pragovima troškovne učinkovitosti detaljno će se raspravljati u sklopu naredne metode zdravstveno-ekonomske analize troškovne korisnosti.

Temeljem svega navedenog može se zaključiti da je CEA važan alat u ekonomici zdravstva. Pruža korisne informacije kreatorima zdravstvene politike i pružateljima usluga u zdravstvu, omogućavajući im da donesu informirane odluke o alokaciji ograničenih resursa i prioritizaciji zdravstvenih intervencija, što rezultira povećanjem zdravstvenih koristi uz racionalno iskorištavanje ograničenih resursa. Ukratko, CEA pomaže da se optimizira upotreba ograničenih resursa i osigura najbolja moguća zdravstvena skrb bolesnika.

4. Analiza troškovne korisnosti – CUA najsofisticiraniji je oblik zdravstveno-ekonomske evaluacije koja uključuje vrijednosti korisnosti (engl. *utility values*) (14). Osnovni cilj CUA-a kvantificirati je i usporediti troškove i koristi različitih medicinskih opcija te izračunati omjer između njih. Metoda je gotovo jednaka analizi CEA. Međutim, za razliku od CEA-a, gdje se ishod mjeri u prirodnim jedinicama, u CUA-u se mjeri generičkim (općenitim) jedinicama, koje su složeniji i sofisticiraniji način vrednovanja ishoda zdravstvenih intervencija. Najčešća takva jedinica je QALY, koji integrira sve dobrobiti intervencije (kvalitetu i kvantitetu života) u jedinstveni numerički pokazatelj, kompozitni indeks korisnosti (1,13). Ukratko, QALY indeksom može se mjeriti, opisati, kvantificirati i vrednovati korisnost ishoda bilo koje intervencije u smislu poboljšanja kvalitete života i/ili duljine života bolesnika pa QALY predstavlja ukupnu vrijednost korisnosti dobivenu intervencijom (10,19). Generičke su jedinice poput QALY-a općenite, nisu specifične za određeno zdravstveno stanje pa pružaju mogućnost upotrebe za usporedbu učinkovitosti i korisnosti između različitih intervencija, među različitim specijalnostima (npr. između liječenja karcinoma i dijabetesa) (2,4). Vrijednost QALY-a kreće se od 0 do 1, gdje 0 predstavlja nepostojanje zdravstvenog ishoda (smrt), a 1 savršeno zdravlje (maksimalnu korisnost) (2,4). Jedna godina života u savršenom zdravlju ekvivalentna je jednom QALY-u (10,13,14,19). Vrijednosti QALY-a dobivene intervencijom izračunavaju se tako da se dobivena vrijednost korisnosti nekog zdravstvenog stanja povezana s intervencijom pomnoži s godinama trajanja tog zdravstvenog stanja (s godinama života s tom kvalitetom) (4,13,14). Jedan primjer iz oftalmologije: ako se primjerice bolesniku intervencijom vidna oštrina poboljšala s 20/800 (za tu vidnu oštrinu vrijednost korisnosti iznosi 0,52) na 20/40 (s vrijednošću korisnosti od 0,80) s pretpostavljenim trajanjem koristi za preostalih 10 godina života, dobije se ukupno 2,8 QALY-a (0,28 dobitka korisnosti x 10 godina) (13,19). Dobivene se vrijednosti mogu prikazati i postotkom korisnosti (13). U navedenom slučaju dobitak korisnosti od te intervencije iznosio bi 53,8 %. Postotak korisnosti računa se na način da se dobitak korisnosti podijeli s ranijom vrijednošću korisnosti i pomnoži sa 100 (dobitak korisnosti / ranija vrijednost korisnosti x 100). Srednji QALY dobitak (kao i postotni dobitak vrijednosti) jedna je od najsofisticiranijih mjera komparativne učinkovitosti i može se upotrebljavati za usporedbu svih intervencija u zdravstvenoj skrbi, bez obzira na to koliko različite bile, kao što je ranije spomenuto (21).

U slučaju intervencija s više mogućih ishoda upotrebljava se pristup procjene prosječnog očekivanog zdravstvenog ishoda intervencije na način da se računa srednja očekivana vrijednost QALY-a (engl. *expected QALY*), uzimajući u obzir vjerojatnosti pojedinih

ishoda i njihove vrijednosti korisnosti. Svaki od puteva ishoda ima pridruženu vrijednost QALY koja se izračunava kao umnožak vjerojatnosti određenog ishoda i njegove odgovarajuće ponderirane vrijednosti korisnosti, koje predstavljaju kvalitetu života povezanu sa zdravstvenim stanjem koje se razmatra. Očekivani (srednji) QALY izračunava se kao zbroj QALY-a za sve puteve ishoda ponderirane prema njihovoj odgovarajućoj vjerojatnosti. Stoga očekivane vrijednosti QALY-a odražavaju očekivanu prosječnu (srednju) korisnost u kvaliteti života kao rezultat određene intervencije, uzimajući u obzir vjerojatnosti svih mogućih ishoda i njihove odgovarajuće vrijednosti korisnosti (2). Takav izračun ne uzima nužno u obzir trajanje života, što znači da ove vrijednosti reflektiraju isključivo promjene u kvaliteti života bolesnika koje proizlaze iz različitih intervencija (21). Valja napomenuti da očne intervencije i inače rijetko izravno utječu na duljinu trajanja života pa su razlike u ovako izračunatim očekivanim vrijednostima QALY-a mjerodavan rezultat promjena u kvaliteti života koje ove intervencije pružaju. Ovakav način procjene učinkovitosti intervencije kroz očekivane vrijednosti QALY-a korišten je i u ovom istraživanju.

Nadalje se temeljem očekivanih vrijednosti QALY-a i očekivanih troškova pojedinih intervencija izračunava ICER koji omogućava kvantifikaciju i usporedbu troškova i očekivanih korisnosti različitih konkurentskih intervencija i ima ključnu ulogu u donošenju odluka o njihovom odabiru (2).

Prednost je QALY-a to što se može primijeniti na bilo koju vrstu intervencije, bilo da ista povećava očekivani životni vijek bez poboljšanja kvalitete života, poboljšava kvalitetu života bez utjecaja na duljinu života, poboljšava oboje ili poboljšava jedno na račun snižavanja drugog (1). Klarman i suradnici prvi su 1968. upotrijebili koncept QALY-a (22). Iako nisu upotrebljavali izraz QALY, koncept je bio identičan (2,14,19,22). Znanstvenici Zeckhauser i Shephard su uveli koncept QALY-a. Njihov rad iz 1976. („*Where Now for Saving Lives?*“) često se citira kao jedan od prvih u kojem se upotrebljavala ideja o kombiniranju količine i kvalitete života (23). Weinstein i Stasson svojim radom iz 1977. popularizirali su QALY (14,24). Ipak, Alan Williams bio je ključna figura u popularizaciji i razvoju koncepta QALY za praktičnu primjenu u ekonomici zdravstva (25).

### **1.1.7. Vrijednosti korisnosti**

Za izračun QALY-a, kao što je opisano, nužno je poznavanje dva osnovna elementa: pondera kvalitete života, odnosno vrijednosti korisnosti povezane sa zdravstvenim stanjem koje se

razmatra i trajanje života s tom kvalitetom nakon određene intervencije (2,3). Vrijednosti korisnosti su numeričke vrijednosti koje odražavaju korisnost ili zadovoljstvo pojedinca ili društva zbog određenog stanja, situacije ili odluke. Ova vrijednost ne označava novac ili dobivanje opipljive robe ili usluge za nižu cijenu, nego neto dobrobit bolesnika koju daje intervencija (21). Kvaliteta života u različitim zdravstvenim stanjima obično se izražava kao pridružena vrijednost korisnosti (utilitarna vrijednost). Pridruženu vrijednost korisnosti može se definirati kao vrijednost koju osoba pridaje određenom zdravstvenom stanju ili zdravstvenom ishodu na temelju vlastitih preferencija. Vrijednost korisnosti kvantificira kvalitetu života na ljestvici između 0 i 1, gdje je 0 stanje ekvivalentno smrti, a 1 savršenom zdravlju (ili trajno normalnom binokularnom vidu, kad je u pitanju oftalmologija). Svakom se zdravstvenom stanju dodjeljuje vrijednost korisnosti koja predstavlja kvalitetu života u tom stanju. Što je zdravstveno stanje poželjnije, to je povezana korisnost bliža 1. Suprotno tome, što je zdravstveno stanje lošije, to je korisnost bliža 0 (3). Vrijednosti korisnosti također mogu biti negativne, kada se određeno zdravstveno stanje ocjenjuje kao gore od smrti (3). Vrijednost korisnost generička je mjera koja se može upotrebljavati za usporedbu ishoda u različitim skupinama bolesnika i različitim područjima bolesti. Kako se vrijednost korisnosti definira kao vrijednost koju određena osoba pridaje određenom zdravstvenom stanju ili ishodu, ova će se procjena razlikovati od osobe do osobe jer pojedinci na temelju vlastitih preferencija mogu različito vrednovati ista zdravstvena stanja (3).

Vrijednosti korisnosti, odnosno vrijednosti kvalitete života, procjenjuju se pomoću različitih instrumenata i metoda koje kvantificiraju subjektivne aspekte kvalitete života u različitim zdravstvenim stanjima (13). Instrumenti kvalitete života ključni su alati koji daju osnovu za objektivno mjerenje promjene kvalitete života do koje se dolazi određenom zdravstvenom intervencijom (13). Mogu se podijeliti na standardizirane generičke (općenite) instrumente koji mjere sveukupno zdravlje poput već gotovih upitnika u kojima se različitim zdravstvenim stanjima pridružuju vrijednosti korisnosti, kako bi se odredile preferencije bolesnika u odnosu na različite zdravstvene ishode i specifične upitnike koji su relevantni za određene bolesti ili određena zdravstvena stanja (3).

Navedeni upitnici imaju opisni sustav koji ocrtava različita zdravstvena stanja i popratni tarifni sustav s vrijednostima korisnosti pridruženim svakom od tih zdravstvenih stanja. Upitnici se upotrebljavaju na način da se ispitanicima najprije opisuje određeno zdravstveno stanje, a zatim se za to zdravstveno stanje izaziva njihova preferencija (13). Takav je upitnik, primjerice, Europska kvaliteta života u 5 dimenzija (engl. *EuroQol-5Dimension*, EQ-5D). Općeniti upitnik EQ-5D o kvaliteti života kategorizira zdravstvena stanja u pet dimenzija: pokretljivost, brigu o

sebi, uobičajene aktivnosti (npr. posao, učenje, slobodne aktivnosti), bol ili nelagodu i tjeskobu ili depresiju. Ovo je najčešće korišten instrument opće zdravstvene kvalitete života. Iako je EQ-5D pouzdan i osjetljiv instrument za brojna stanja, nije pogodan za otkrivanje klinički značajnih promjena u očnim bolestima. Još je jedan često korišteni opći instrument za procjenu kvalitete života povezane sa zdravljem. To je kratka anketa o zdravstvenom stanju, SF-36 (engl. *Short Form Health Survey*, SF-36) koja sadržava 36 pitanja koja pokrivaju različite aspekte fizičkog zdravlja (poput fizičkog funkcioniranja, boli, općeg zdravlja, vitalnosti), ali uključuju i mentalno zdravlje (13).

Uz ove općenite postoji i čitav niz specifičnih (specijaliziranih) upitnika kao što su, primjerice, oftalmološki upitnici o funkcijama vida: Indeks vidnih funkcija VF-14 (engl. *Visual Function Indeks*, VF-14) i upitnik od 25 stavki o vidnim funkcijama, koji sponzorira Nacionalni institut za oči, VFQ-25 (engl. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25*, NEI VFQ-25). Ovi instrumenti koji procjenjuju utjecaj oštećenja vida na obavljanje svakodnevnih aktivnosti i emocionalno stanje bolesnika, iako nisu univerzalno prihvaćeni smatraju se prikladnijim za kvantificiranje promjena kvalitete života nastalih kao rezultat oftalmoloških intervencija od općenitih, generičkih upitnika pa će se o njima opširnije govoriti u narednom poglavlju (14).

Za mjerenje vrijednosti korisnosti osim navedenih upitnika služe i različite metode temeljene na pokušaju kvantificiranja preferencija pojedinca ili društva prema različitim zdravstvenim stanjima (19). Metode temeljene na preferencijama zahtijevaju od bolesnika da se teoretski odrekne ili riskira nešto vrijedno (duljinu trajanja života, život, novac, itd.) u zamjenu za poželjno zdravstveno stanje ili da se ne odrekne ničega i ostane u istom zdravstvenom stanju. U ove metode spadaju: metoda vremenskog kompromisa (engl. *Time Trade-Off*, TTO), metoda standardnog kockanja (engl. *Standard Gamble*, SG), vidna analogna ljestvica (engl. *Visual Analogue Scale*, VAS) i metoda diskretnog izbora (engl. *Discrete Choice Experiment*, DCE). Za razliku od navedenih upitnika koji mjere specifične aspekte kvalitete života kroz izravna pitanja, ove metode pokušavaju kvantificirati kvalitetu života u različitim zdravstvenim stanjima prema preferencijama pojedinaca (2,4).

Najšire su korištene TTO i SG metoda (14). Obje metode traže od sudionika da se eksplicitno izjasne što su spremni žrtvovati kako bi postigli određeno zdravstveno stanje. Smatra se da metoda TTO ima najbolju konstruktivnu valjanost i da je u najbližoj korelaciji s oštrinom vida (posebice na boljem oku) pa je ista upotrijebljena i u našem istraživanju kako bi se odredile vrijednosti korisnosti koju bolesnici pridaju svojoj kvaliteti vida, stoga će se detaljnije opisati (13).

Metodologija TTO predstavlja, u stvari, teoretsko trgovanje udjelom potencijalnog budućeg vremena života u zamjenu za normalno zdravlje tijekom preostalih godina života nakon „trgovanja“. U metodi TTO od ispitanika se traži da se izjasni koliko je teoretski vremena preostalog života spreman uložiti u zamjenu za određenu kvalitetu života tijekom godina koje su mu preostale, odnosno da izabere između ostanka u stanju lošeg zdravlja dulje vrijeme ili vraćanja značajno boljeg zdravlja, ali s kraćim životnim vijekom (13,14).

Vrijednost korisnosti u TTO-u izračunava se oduzimanjem udjela preostalih godina života koje bi bolesnici bili voljni uložiti od 1,0. Na primjer, ako je osoba s vidom 20/40 na boljem oku voljna uložiti 4 od svojih teoretski preostalih 20 godina života kako bi preostalih 16 godina života nastavila živjeti s vidnom oštrinom od 20/40, tada bi vrijednost korisnosti povezana s vidnom oštrinom 20/40 bila  $1,0 - 4/20 = 0,80$  (13).

Vrijednosti korisnosti dobivene metodom TTO-a temeljene su na preferencijama bolesnika i mogu se značajno razlikovati od onih dobivenih od drugih ispitanika (13,19). Stoga je važan aspekt mjerenja vrijednosti korisnosti izvor preferencija (13). Različiti izvori preferencija (bolesnik, kliničar, opća populacija) pokazale su značajne razlike u pridavanju vrijednosti korisnosti za isto zdravstveno stanje. Najegzaktniji podaci o korisnosti intervencije dobivaju se od bolesnika koji žive ili su živjeli sa zdravstvenom stanju koje se ispituje (10,14). Bolesnik će žrtvovati različite iznose za postizanje poboljšanog zdravstvenog stanja u odnosu na kliničara ili opću populaciju (14). Poznavanje izvora preferencija od iznimne je važnosti i kad se uspoređuju rezultati CUA-a između različitih istraživanja jer mogu značajno utjecati na prosudbe rezultata. Cilj analize vrijednosti korisnosti kvantificirati je poboljšanje kvalitete života koje daje određena intervencija (21). Na primjer, ako se vid na oku koje bolje vidi poboljša s 20/100 na 20/40, tada se odgovarajuća korisnost povećava s 0,67 na 0,80 (14,19). Dobitak korisnosti u ovom slučaju iznosi 0,13.

Vrijednost koju daje intervencija, kako je ranije naglašeno, utvrđuje se množenjem njezine dobivene korisnosti (utilitarne vrijednosti) s trajanjem koristi od liječenja (u godinama), pri čemu se ishod mjeri u QALY-ima. Na primjer, intervencija koja poboljšava vid s 20/100 (korisnost = 0,67) na 20/40 (korisnost = 0,80) tijekom 20 godina do smrti donosi 0,13 dobitka korisnosti x 20 godina = 2,6 QALY-a (14).

Analiza troškovne korisnosti, integrira ukupnu vrijednost izvedenu iz intervencije (QALY) s pridruženim troškovima intervencije kako bi se došlo do troška (potrošenog novca) po dobivenom QALY-u (€/QALY). Primjerice ako troškovi nastali zbog operacije mrežne i praćenja tijekom 10-godišnjeg razdoblja iznose 4000 €, a ukupna korisnost intervencije tijekom navedenog vremena 2 QALY-a, tada je  $€/QALY = 4000 €/2,0 QALY = 2000 €/QALY$  (10).



### **1.1.8. Instrumenti i mjere korisnosti kvalitete života koji se upotrebljavaju u oftalmologiji**

Među najčešće korištenim oftalmološkim instrumentima za kvalitetu života ranije su spomenuti VF-14 i VFQ-25, kao i nedavno dizajniran upitnik vidnih funkcija-indeks korisnosti VFQ-UI (engl. *Visual Function Questionnaire-Utility Indeks*, VFQ-UI) (10,13,14). Smatra se da su ovi instrumenti specifični za utjecaj promjene vidne funkcije na kvalitetu života puno prikladniji od generičkih kad su u pitanju očne bolesti, kao što je ranije spomenuto. Upitnik VF-14 koji je razvijen 1994., najčešće je korišten instrument kvalitete života u oftalmologiji. Sastoji se od 14 pitanja i upotrebljava se za procjenu utjecaja oštećenja vida na sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Ocjena se kreće od 0 (vrlo loše) do 100 (izvrsno) (13).

Nacionalni institut za oči razvio je upitnik VFQ-25 o vidnim funkcijama s 25 pitanja. Širi je od upitnika VF-14. Također je dizajniran je za procjenu utjecaja različitih problema s vidom na kvalitetu svakodnevnog života bolesnika. Pitanja pokrivaju područja vidne oštine, periferne vidljivosti, poteškoća s vidom u različitim uvjetima osvjetljenja, kao i emocionalne i socijalne teškoće koje proizlaze iz navedenih problema (14).

Iz VFQ-25-a nedavno je izveden VFQ-UI na način da je iz upitnika VFQ-25 uzeto nekoliko pitanja koja su posebno odabrana i ponderirana za izračunavanje indeksa korisnosti (13). Specifično je dizajniran za primjenu u CUA-u, gdje se upotrebljava za izračunavanje QALY-a u kontekstu zdravstvene ekonomike. Kao što je spomenuto u prethodnom poglavlju, nijedan od ovih upitnika nije univerzalno prihvaćen.

Od svih metoda vrijednosti korisnosti, smatra se da TTO ima najbolju konstruktivnu vrijednost i da najbolje korelira s vidnom oštrinom, osobito vidnom oštrinom na oku koje bolje vidi (13). Kako se smanjuje vid na boljem oku, smanjuje se odgovarajuća vrijednost korisnosti (13). Upotreba i tumačenje vrijednosti korisnosti u oftalmološkim stanjima pri procjeni ishoda kvalitete života postignutih određenom intervencijom, predstavlja poseban izazov. U literaturi nalazimo gotove tablice vrijednosti korisnosti vremenskog kompromisa (TTO) za različita zdravstvena stanja pa tako i za različite razine vidne oštine (14,19).

Većina ljestvica za mjerenje korisnosti kao gornji prag uzimaju savršeno zdravlje, a kao donji prag uzimaju odsustvo zdravlja odnosno smrt (13). Analiza pridružene korisnosti kvantificira kvalitetu života na ljestvici od 0 (smrt) do 1 (normalno zdravlje ili normalan binokularan vid, trajno) (21). Za razliku od drugih područja medicine, u oftalmologiji se kao gornji prag za vrijednosti korisnosti uzima savršeni vid, a donji prag je i ovdje smrt (13). Međutim, pokazalo se da je ljestvica savršenog vida skraćena u usporedbi s ljestvicom savršenog zdravlja i kreće se od 0,97 za uredan vid (20/20) do 0,26 za vidnu oštrinu bez osjeta svjetla na oba oka (odnosno

obostrane sljepoće) (14,19). Vrijednost korisnosti gornjeg praga od 1 odgovara samo, trajnom savršenom vidu od 20/20 na oba oka u inače zdravih osoba, dok donji prag vrijednosti korisnosti od 0 odgovara smrti. Iako teorijska vrijednost korisnosti za trajno savršeni vid (20/20) iznosi 1, u osoba s očnim bolestima poput, na primjer, dijabetičke retinopatije, s vidnom oštrinom od 20/20 na oba oka, pridružena vrijednost korisnosti nije 1 kao što bi smo očekivali, nego 0,97, zbog straha od mogućnosti smanjenja ili gubitka vida u budućnosti (10,13,14,21).

Također, što je manja razina oštrine vida to je veća razlika vrijednosti korisnosti između pojedinih razina vidne oštrine i obrnuto (19). Primjerice, razlika između vrijednosti korisnosti u osobe s očnom bolešću, dobivena metodom TTO-a, pridodanih vidnoj oštrini od 20/20 na oba oka (vrijednost korisnosti 0,97) i onih pridodanih vidnoj oštrini od 20/200 obostrano (vrijednost korisnosti 0,66) iznosi 0,31 ( $0,97 - 0,66$ ), dok je razlika između vrijednosti korisnosti za vidnu oštrinu 20/200 na oba oka (vrijednost korisnosti 0,66) i one za vidnu oštrinu bez percepcije svjetla obostrano (vrijednost korisnosti 0,26) značajno veća i iznosi 0,40 ( $0,66 - 0,26$ ). Ovo ukazuje koliko ljudi s lošom kvalitetom vida cijene svoj ostatak vidne sposobnosti, odnosno koliko inače cijene svoj vid (jer se preko osjetila vida prima više od 90 % dojmova iz vanjskog svijeta).

### **1.1.9. Izračunavanje ICER-a u analizi troškovne učinkovitosti**

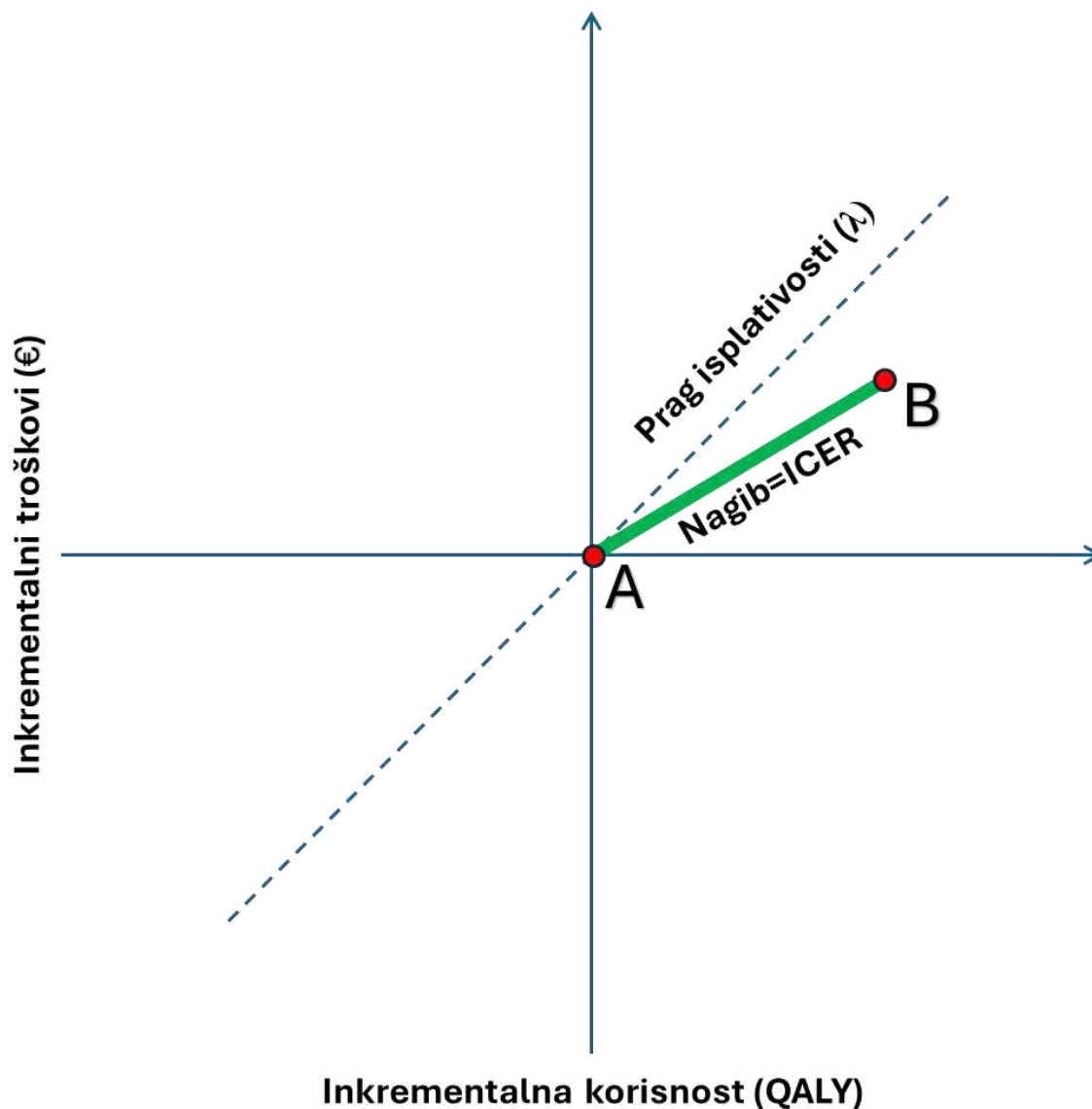
Većina ekonomskih procjena uspoređuje troškovnu učinkovitost intervencije s jednom ili više alternativa (3). Kako je ranije spomenuto, u CUA-u se vrijednost koju daje intervencija utvrđuje množenjem njezine dobivene korisnosti s trajanjem te koristi u godinama, pri čemu se ishod mjeri u QALY-ima. Ova metodologija uključuje poboljšanje vrijednosti kvalitete života i/ili duljine života koja proizlazi iz intervencije, međutim u očnim je intervencijama obično riječ samo o poboljšanju kvalitete, a ne i duljine života. Ovo poboljšanje kvalitete života (mjereno brojem QALY-a dobivenih intervencijom) može se povezati s troškovima intervencije kako bi se dobili troškovi po godini života prilagođenoj stečenoj kvaliteti, odnosno kako bi se odredio iznos novca potrošen po dobivenom QALY-u (npr. €/QALY) (14). Ova se dobivena vrijednost (€/QALY) smatra mjerom isplativosti intervencije i omogućava izravnu usporedbu korisnosti koju daje određena zdravstvena intervencija za uloženi novac s bilo kojom drugom intervencijom u zdravstvu, čak i među različitim specijalnostima. Stoga je CUA najbolja metoda za donošenje odluka o zdravstvenoj politici (13,14).

Kada se uspoređuju dvije ili više intervencija, iznimno je važno znati i komparativnu učinkovitost i isplativost (21). Sama isplativost nije dovoljna. Ako je jedna intervencija jeftinija, isplativija, a daje slabije poboljšanje kvalitete života, ona nije prihvatljiva. Stoga je u CUA-u, kao i u slučaju CEA-u, ključno izračunavanje ICER-a, kojim se uspoređuje intervenciju od interesa s drugom intervencijom, obično onom koju bi nova intervencija zamijenila. U analizi CUA, ICER se izračunava prema sljedećoj formuli:  $\Delta T/\Delta QALY < \lambda =$  dodatni trošak po kojem se ostvaruje jedna dodatna jedinica zdravlja, izražena pomoću QALY-a. U ovoj formuli  $\Delta T$  predstavlja razliku u troškovima između nove intervencije B i postojeće A (trošak intervencije B – trošak intervencije A), a  $\Delta QALY$  razliku u jedinicama ishoda zdravstvenih intervencija B i A izražene pomoću QALY-a (QALY intervencije B – QALY intervencije A),  $\lambda$  je prag isplativosti izražen u novčanim jedinicama. Prema definiciji, intervencija se smatra prihvatljivom i troškovno isplativom, ako je cijena dodatne jedinice zdravstvene koristi (1 QALY) niža od praga isplativosti (4).

ICER omogućava donošenje informiranih odluka usporedbom dodatnih troškova i dodatnih učinaka dvije intervencije pa pomaže donositeljima odluka u zdravstvu da racionalno rasporede ograničene resurse, birajući intervencije koje pružaju najviše koristi po uložnim sredstvima. Stoga donosioci odluka upotrebljavaju ICER kako bi procijenili je li dodatni trošak po dodatnom QALY-u prihvatljiv u kontekstu dostupnih resursa i zdravstvenih prioriteta (4). Vrijednosti ICER-a obično se prikazuju grafički u koordinatnom sustavu na ravnini troškovne učinkovitosti (engl. *Cost-Effectiveness Plane*) (3). Vodoravna os (X-os) predstavlja razliku u učinkovitosti između dvije intervencije (tzv. inkrementalnu učinkovitost). Položaj desno od središta (0,0) označava bolju učinkovitost nove intervencije, dok lijevo označava lošiju učinkovitost u odnosu na standardnu intervenciju. Okomita osa (Y-os) predstavlja razliku u troškovima između dvije intervencije (tzv. inkrementalni trošak). Položaj iznad središta (0,0) označava veće troškove nove intervencije, dok položaj ispod označava niže troškove u usporedbi s postojećom intervencijom. U središte koordinatnog sustava (tj. na točku 0,0) ucrtava se točka A koja označava prethodnu intervenciju. To je referentna točka u odnosu na koju se prikazuje nova intervencija (3). Nova intervencija ucrtava se kao točka B na dijagramu i ima dvije komponente: inkrementalni trošak (na osi Y) i inkrementalnu učinkovitost (na osi X). Nagib linije koja povezuje intervencije A i B jednak je ICER-u B u odnosu na A (3). Krivulja ICER-a može se ovisno o rezultatima pojaviti u bilo kojem od četiri kvadranta ravnine troškovne učinkovitosti. Ako je u desnom donjem kvadrantu, nova intervencija (B) učinkovitija je i jeftinija od prethodne (A) i kaže se da je „dominantna“ te isplativija u odnosu na prethodnu i treba ju odabrati. Položaj krivulja ICER-a u gornjem lijevom kvadrantu govori da je nova

intervencija skuplja i manje učinkovita od prethodne, odnosno nije isplativa i treba ju odbaciti. Krivulja ICER-a u gornjem desnom i donjem lijevom kvadrantu ukazuje da je nova intervencija ili učinkovitija, ali skuplja ili jeftinija, ali manje učinkovita. U oba slučaja bit će potrebno dodatno razmatranje kako bi se procijenilo je li dobitak vrijedan dodatnih troškova. To zahtijeva postavljanje praga spremnosti za plaćanje tj. praga isplativosti (označenog s  $\lambda$ ) od strane donositelja odluka.

U nedostatku jasne dominacije, društveni pragovi troškovne učinkovitosti stvaraju pravilo odlučivanja koje propisuje da bi svaku intervenciju s ICER-om ispod vrijednosti praga trebalo prihvatiti. Nasuprot tome, bilo koja intervencija s ICER-om iznad praga ne bi se trebala prihvatiti. Grafički prikaz ICER-a u koordinatnom sustavu dan je na Slici 2.



**Slika 2.** Prikaz inkrementalnog omjera troškova i korisnosti (ICER-a) u koordinatnom sustavu (autorska slika).

A = točka koja označava prethodnu intervenciju (referenta točka u odnosu na koju se prikazuje nova intervencija B); B = točka koja označava novu intervenciju;  $\lambda$  = prag isplativosti

Cijena jednog dodatnog QALY-a mora biti niža od praga isplativosti kako bi se intervencija smatrala društveno isplativom (4).

Ne postoje standardne smjernice o tome što jest, a što nije isplativa intervencija (21). Vrijednost praga isplativosti ima izravan učinak na donošenje odluka o financiranju zdravstvenih usluga. Čak i ako prag isplativosti nije jasno definiran, postoji granica iznad koje zdravstveni sustav ne može financirati zdravstvene intervencije. Pragovi isplativosti mogu značajno varirati ovisno o zemlji, zdravstvenom sustavu i dostupnim resursima, što otežava njihovu univerzalnu primjenu (21). Primjerice, u nekim razvijenim zemljama prag može biti 50 000 \$/QALY, dok u drugima može biti značajno niži. Neke zemlje (npr. Velika Britanija, Nizozemska)

upotrebljavaju definirane pragove isplativosti prema kojima se određuje je li rezultat analize CUA (dakle ICER) prihvatljiv (1,4). Tako je Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost Ujedinjenog Kraljevstva (engl. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) uspostavio standarde i savjetuje da se intervencije koje koštaju manje od 20 000 £/QALY (oko 40 000 \$/QALY) općenito prihvaćaju kao isplative, dok se one koje koštaju više od 30 000 £/QALY (oko 60 000 \$/QALY) smatraju neisplativima te se prihvaćaju samo iznimno (21). Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO) predložila je da bi sve intervencije koje koštaju manje od jednog BDP-a po glavi stanovnika (što za Sjedinjene Američke Države iznosi 40 000 \$/QALY) trebalo smatrati vrlo isplativim, one koje koštaju 1 do 3 BDP-a (oko 40 000 – 120 000 \$/QALY) trebalo bi smatrati isplativima, dok bi one čiji troškovi prelaze 3 BDP-a (>120 000 \$/QALY) trebalo smatrati neisplativima (21). Ove vrijednosti nisu univerzalno prihvaćene (21). Iz svega navedenog može se zaključiti da standardi za analizu troškova i korisnosti nisu dobro definirani i ovise o tome koliko je određeno društvo spremno platiti za zdravstvene usluge.

#### **1.1.10. Diskontiranje**

Budući da se troškovi i koristi javljaju tijekom vremena, CUA obično upotrebljava diskontiranje (engl. *discounting*) kako bi se sadašnja vrijednost budućih koristi i troškova prilagodila vremenskoj vrijednosti novca, tj. kako bi vrijednosti troškova i koristi koje nastaju u budućnosti odražavale njihovu trenutačnu vrijednost i kako bi se mogli usporediti s trenutačnim troškovima i koristima (3,14). Resursi i ishodi koji nastaju nakon prve godine trebali bi se diskontirati na njihovu neto sadašnju vrijednost i na taj način osigurati da odražavaju pozitivnu preferenciju vremena (3).

Diskontiranje omogućava smanjenje budućih troškova i ishoda zdravstvene skrbi faktorom konverzije na sadašnje vrijednosti kako bi se omogućilo realno uspoređivanje i procjena zdravstvenih intervencija koje imaju dugoročne učinke. Provodi se primjenom diskontne stope na buduće troškove i koristi. Diskontna stopa je ključni financijski pojam koji predstavlja stopu po kojoj se budući novčani tokovi diskontiraju (prilagođavaju) kako bi se izrazili u sadašnjoj vrijednosti. Diskontna stopa odražava vremensku vrijednost novca, pri čemu novac danas vrijedi više nego ista nominalna svota u budućnosti zbog faktora kao što su inflacija, rizik i alternativni troškovi. Postoje kontroverze oko visine diskontne stope (varira od 0 do 6 %) (3,14). Preporuka Panela o isplativosti u zdravstvu i medicini (engl. *Panel on Cost-*

*Effectiveness in Health and Medicine*) upotreba je godišnje diskontne stope od 3% za zdravstvene ekonomske analize (13,14,26). Ako se upotrebljava diskontna stopa od 3 %, vrijednost koristi ili troška u sljedećoj godini bit će umanjena za 3 %, a u narednim godinama taj će se postotak primjenjivati kumulativno.

Diskontna stopa ne odnosi se isključivo na troškove, već uključuje cjelokupnu ekonomsku analizu kako bi se omogućila informirana odluka o vrijednosti intervencije kroz vrijeme. Tako se, osim troškova, može provesti i diskontiranje ishoda zdravstvene skrbi (npr. QALY-a) jer se koristi primljene sada smatraju vrijednijima od onih primljenih u budućnosti. Promjena diskontne stope može značajno promijeniti rezultate zdravstvene ekonomske analize pa istraživanja koja upotrebljavaju različite diskontne stope nisu usporediva (14). Učinke inflacije i fluktuacije vrijednosti valute također treba uzeti u obzir kada se uspoređuju zdravstvene ekonomske analize iz različitih godina i zemalja.

#### **1.1.11. Analiza osjetljivosti**

U CUA-u se obično provodi i analiza osjetljivosti kako bi se procijenila robusnost rezultata analize. Ova analiza ispituje osjetljivost rezultata ekonomskih procjena na promjene u važnim parametrima kao što su troškovi liječenja, diskontna stopa i zdravstveni učinci kako bi se testirala pouzdanost zaključaka pod različitim pretpostavkama. Robusnost CUA-a predstavlja otpornost ili stabilnost njezinih rezultata na promjene u ključnim parametrima ili pretpostavkama. Općenito je zdravstveno-ekonomska analiza robusna kad su njezini zaključci relativno pouzdani i dosljedni, čak i kada dođe do promjena u vrijednostima spomenutih parametara. Drugim riječima, robusnost pokazuje kolika je „snaga“ rezultata analize unatoč neizvjesnostima ili varijabilnostima u početnim pretpostavkama. Analiza bi se smatrala robusnom ako, npr. pokazuje da je određena intervencija vrlo isplativa za dugoročno poboljšanje kvalitete života, a ta se isplativost zadržava čak i kad se troškovi intervencije povećaju za npr. 20 % (4).

Iz svega prethodno navedenog o CUA može se zaključiti da ona predstavlja važan alat za ekonomsko vrednovanje zdravstvenih intervencija. Omogućava donositeljima odluka u zdravstvenom sektoru da usporede različite zdravstvene opcije i odaberu one koje pružaju najveću vrijednost za uloženi novac, uzimajući u obzir ne samo troškove, već i koristi u smislu poboljšanja kvalitete života bolesnika koje donosi određena intervencija. Nadalje, CUA omogućava usporedbu ishoda najrazličitijih intervencija jer se ishod svake intervencije može

prikazati uz pomoć QALY-a. To pruža mogućnost upotrebe CUA-a u svrhu povećanja alokativne učinkovitosti u preraspodjeli sredstava unutar zdravstvenog proračuna (1,4). Posebno važan ishod CUA-a jest izračun ICER-a za svaku alternativu u smislu dodatnog troška po dobivenom QALY-u kako bi se mogle usporediti njihove isplativosti.

### **1.1.12. Analiza odlučivanja i modeli ekonomske procjene**

Sve navedene metode procjena, alati i postupci u ekonomici zdravstva služe kao okvir analizi odlučivanja za donošenje informiranih odluka o zdravstvenim intervencijama, politikama i programima. Cilj analize odlučivanja identificirati je i kvantificirati različite ishode i troškove povezane s odlukama u zdravstvu kako bi se osiguralo da se resursi upotrebljavaju na način koji će pružiti najveću dobrobit i bolesnicima i društvu. Ova analiza pomaže donositeljima odluka u usporedbi troškova i koristi različitih medicinskih intervencija, terapija i dijagnostičkih metoda. Upotrebljava se za izračunavanje očekivane vrijednosti koristi i troškova svake dostupne alternative, s ciljem identifikacije one s maksimalnom očekivanom vrijednošću.

Analiza odlučivanja upotrebljava se u ekonomici zdravstva u situacijama s više mogućih ishoda za donošenje informiranih odluka o tome koji je medicinski tretman ili zdravstvena intervencija najisplativiji, uzimajući u obzir troškove, ishode liječenja, očekivani QALY i ICER. Analiza odlučivanja upotrebljava se kada su ishodi događaja neizvjesni i kad postoji niz alternativnih putova ishoda čija se realizacija odražava određenom vjerojatnošću te se stoga ona oslanja na koncept očekivanih vrijednosti. Svaki put ishoda ima pridruženu vrijednost QALY, a zbroj QALY-a za sve moguće putove ishoda, ponderiran prema njihovoj odgovarajućoj vjerojatnosti, izražava se očekivanim prosječnim QALY-em. Za izračun očekivanog QALY-a, kao što je ranije opisano, potrebno je poznavati pondere kvalitete koji predstavljaju kvalitetu života povezanu s određenim zdravstvenim stanjem (2).

U analizi odlučivanja o izboru intervencije, ekonomska procjena ima ključnu ulogu jer omogućava kvantifikaciju i usporedbu troškova i očekivanih zdravstvenih ishoda različitih konkurentskih intervencija (2). U slučaju više ishoda, uzimajući u obzir njihove vjerojatnosti i korisnosti, ona pomaže identificirati intervenciju koja pruža najbolji omjer između troškova i korisnosti za bolesnike, osiguravajući optimalnu raspodjelu ograničenih zdravstvenih resursa i osigurava da intervencija koja donosi najveću ukupnu korist za bolesnika bude prioritarno odabrana. Danas se analiza odlučivanja intenzivno upotrebljava za modeliranje ekonomske evaluacije u zdravstvu (1,27).



Izvor podataka o korištenju resursa, troškovima i kvaliteti života može biti kliničko ispitivanje, što ima određene prednosti u smislu ponovljivosti rezultata, ali ima i određene nedostatke kao što je npr. dugo vrijeme generiranja rezultata, pa se ekonomske procjene često temelje na različitim modelima. Modeliranje je postupak kojim se podaci kliničkih istraživanja simuliraju primjenom određenog modela. Za procjenu očekivanih ishoda u složenim situacijama s više mogućih ishoda i alternativa upotrebljavaju se brojni modeli odlučivanja. Primjeri su stablo odluke (engl. *decision tree*) i Markovljevi modeli. Stablo odluke upotrebljava se kada je potrebno modelirati veći broj ishoda. Grane stabla prikazuju zdravstvene intervencije koje se međusobno uspoređuju, a svaki čvor u stablu predstavlja mogući ishod ili odluku (1,27). Markovljevi modeli prikladniji su za simulaciju kroničnih stanja ili dugoročnih intervencija jer omogućavaju ponavljanje stanja kroz vremenske cikluse.

## **1.2. Zdravstveno ekonomske analize u oftalmologiji**

Povećanje izdataka za zdravstvo dovodi u pitanje kvalitetu i učinkovitost zdravstvene skrbi (13). Ovo je posebno važno u području oftalmologije koje je praćeno brojnim, a k tome i jako skupim tehnološkim i farmakološkim inovacijama. Uz to, zbog starenja populacije i sve veće učestalosti očnih bolesti povezanih sa starijom životnom dobi (mrene, senilne makularne degeneracije), kao i povećanja prevalencije određenih sustavnih bolesti (npr. dijabetes) te globalnog povećanja kratkovidnosti (do 2050. očekuje se prevalencija kod preko 50 % globalne populacije) i njezinih komplikacija (najozbiljnija komplikacija je odignuće mrežnice) može se očekivati daljnje značajno povećanje troškova u području oftalmologije. Stoga su zdravstveno-ekonomske procjene izuzetno važne i za razumijevanje troškova i vrijednosti intervencija u oftalmologiji, kako za usmjeravanje kliničkog odlučivanja tako i za informiranje zdravstvene politike (13,28).

U području oftalmologije objavljeno je značajno manje zdravstveno-ekonomskih analiza u usporedbi s drugim granama medicine, prema nama dostupnim podacima, u Hrvatskoj do danas nije provedena niti jedna (14). Iako za mnoge intervencije u oftalmologiji još nisu provedene zdravstveno-ekonomske analize isplativosti, postojeći podaci pokazuju da je većina oftalmoloških intervencija vrlo isplativa, zbog visoke vrijednosti koju bolesnici pridaju vidu, bilateralne prirode brojnih oftalmoloških bolesti i relativno dobrih kliničkih ishoda povezanih s najčešćim oftalmološkim intervencijama (npr. operacija mrene, odignuća mrežnice i dr.) (10,13,19,29-32). Posebno treba istaknuti činjenicu da se operacija mrene s implantacijom

intraokularne leće (IOL-a), kao najčešće izvođena operacija u oftalmologiji, pokazala vrlo isplativom provođenjem zdravstveno-ekonomskih analiza (31,32).

Većina vitreoretinalnih intervencija također ima značajnu vrijednost za bolesnike zbog velikog poboljšanja kvalitete života koju im donose i stoga su općenito vrlo isplative (10,19,21,29-31). Kao što je ranije spomenuto, očne intervencije obično donose dobitak u kvaliteti života, a ne utječu izravno na duljinu života (14). Gubitak vida na jednom oku značajno smanjuje kvalitetu života mjerenu vrijednostima korisnosti. Međutim, još je dramatičniji pad kvalitete života prisutan kada se vid gubi i na drugom oku. O ovome bi trebalo voditi računa pri zdravstveno-ekonomskim analizama troškova i korisnosti u oftalmologiji. U oftalmologiji se mogu provesti sve vrste zdravstveno-ekonomske analize kao i u drugim granama medicine, no najčešće se upotrebljavaju metode CEA i CUA. Metoda CUA omogućuje usporedbu kvalitete života povezanog s oftalmološkim stanjima s bilo kojim drugim zdravstvenim stanjem (oftalmološkim ili ne oftalmološkim). Zdravstveno-ekonomske analize u oftalmologiji imaju svoje osobitosti o čemu valja voditi računa pri izboru same metode analize te posebno pri izboru instrumenata i metoda za procjenu vrijednosti korisnosti, koje se značajno razlikuju od onih u drugim granama medicine (od skraćivanja ljestvice vrijednosti korisnosti, preko neravnomjernosti vrijednosti korisnosti na ljestvici, do toga da je oko parni organ i da je značajno veći gubitak korisnosti prisutan pri gubitku vida na boljem oku i dr.), o čemu smo detaljno raspravljali u prethodnom poglavlju.

Potaknuti svime navedenim, proveli smo zdravstveno-ekonomsku analizu dviju kirurških intervencija u oftalmologiji: najčešće – operacije mrežnice i jedne od najozbiljnijih – operacije regmatogenog odignuća mrežnice (engl. *rhegmatogenous retinal detachment*, RRD). Za ove je bolesti jedini način liječenja kirurško zbrinjavanje. Oba su zahvata s ekonomskog gledišta izuzetno isplativa, jer ove bolesti dovode do teškog gubitka vida i sljepoće te do ozbiljnog invaliditeta, ako se ne liječe.

U prvom dijelu istraživanja proveli smo ekonomsku analizu troškova operacije mrežnice metodom fakoemulzifikacije (engl. *phacoemulsification*, PHACO), uspoređujući razlike troškova operacije mrežnice povezanih s pseudoexfolijacijskim sindromom (engl. *pseudoexfoliation syndrome*, PEX), tvrdih nuklearnih mrežnica, mrežnice bez PEX-a i mekših nuklearnih mrežnica temeljem intraoperacijskih PHACO parametara: kumulativne raspršene energije (engl. *Cumulative Dissipated Energy*, CDE), ukupnog ultrazvučnog vremena (engl. *U/S Total Time*), vremena fakoemulzifikacije (engl. *Phaco Time*), torzijskog vremena (engl. *Torsional Time*), aspiracijskog vremena (engl. *Aspiration Time*), procijenjene količine utrošene tekućine (engl. *Estimated Fluid Used*) te ukupnog trajanja operacijskog zahvata i

intraoperacijskih komplikacija. Poseban naglasak stavljen je na analizu duljine trajanja kirurškog zahvata i troškova povezanih s upotrebom dodatnih materijala i uređaja zbog intraoperacijskih komplikacija.

U drugom dijelu istraživanja provedena je zdravstveno-ekonomska analiza troškova (u uvjetima jednodnevne i stacionarne kirurgije) i izvedenih korisnosti triju suvremenih kirurških metoda zbrinjavanja RRD-a: pneumoretinopeksije (PR), konvencionalne operacije (engl. *scleral buckle*, SB) i pars plana vitrektomije (engl. *pars plana vitrectomy*, PPV), uspoređujući njihove anatomske (prilijeganje odignute mrežnice) i funkcionalne (najbolju korigiranu poslijeoperacijsku vidnu oštrinu) ishode s posebnim naglaskom na analizu troškovne učinkovitosti i izvedenih očekivanih QALY-a navedenih postupaka.

U oba istraživanja analizirali smo i prikladnost sustava dijagnostičko-terapijskih skupina (DTS) za naknadu troškova PHACO operacije navedenih vrsta mreža te triju kirurških zahvata za liječenje RRD-a. Sustav DTS, u engleskom govornom području poznat i kao DRG (engl. *Diagnosis-Related Groups*) sustav, je model financiranja zdravstvenih usluga u bolnicama koji se upotrebljava za klasificiranje i grupiranje bolesnika na temelju njihovih dijagnoza, medicinskih postupaka i korištenih resursa tijekom bolničkog liječenja u svrhu naplate i naknade troškova bolničkih usluga. Sustav DTS omogućava standardizirani način određivanja plaćanja usluga bolnici za liječenje bolesnika s određenom dijagnozom ili podvrgavanje određenom postupku. Skupine su unaprijed definirane i svaka ima pridruženu prosječnu cijenu liječenja, a bolnice primaju fiksnu, unaprijed određenu, isplatu za određeni DTS bez obzira na stvarne troškove nastale tijekom liječenja pojedinog bolesnika. Sustavi DTS trebali bi se kontinuirano ažurirati i usavršavati kako bi odražavali promjene u medicinskoj praksi, tehnologiji i razumijevanju bolesti. Međutim, važno je napomenuti da šifre DTS-a nisu redovito i odgovarajuće nadopunjavane, tako da za niz usluga niti ne postoji odgovarajuća šifra ni cijena.

Do sada ni jedno znanstveno istraživanje nije analiziralo trošak operacije mreže u bolesnika s PEX-om ni u bolesnika s različitim stupnjem zamućenja (tvrdoće) nukleusa leće – stanjima koja mogu značajno komplicirati i produljiti sam kirurški zahvat. Također, do sada nije istraživana niti prikladnost sustava DTS za naplatu PHACO operacije mreže koji je u RH isti za sve oblike i težine mreža neovisno o duljini trajanja zahvata i mogućim intraoperacijskim komplikacijama koje iziskuju dodatne troškove.

S druge strane, niti jedno istraživanje do sada nije pokazalo da bi rezultati jedne od tri suvremene kirurške tehnike liječenja RRD-a imali značajnu prednost pred rezultatima drugih

dviju (33-35). Međutim, vrlo je malo istraživanja koja su uspoređivala isplativost između ovih tehnika, osobito kada se procjenjuju sve tri zajedno (34,36-40). Koliko nam je poznato, samo je jedno nedavno objavljeno istraživanje provelo ekonomsku analizu na mikrosimulacijskom modelu uspoređujući sve tri tehnike (28). Kako među njima postoje velike razlike u cijeni, od iznimne je važnosti analizirati troškovnu učinkovitost pojedine tehnike, tj. istražiti imaju li značajno jeftiniji kirurški zahvati slabije funkcionalne i anatomske ishode od onih skupljih. Također je važno istražiti i prikladnost DTS sustava naplate za navedene zahvate u uvjetima jednodnevne kirurgije i stacionarnog kirurškog liječenja te u slučajevima kombiniranih zahvata (PHACO+PPV), što do sada također nije istraživano.

Očekivani rezultati ovog objedinjenog istraživanja mogli bi poslužiti kao preporuke zdravstvenoj politici za optimizaciju ekonomske učinkovitosti operacija mrene i RRD-a te otvaraju put za daljnja istraživanja na području ekonomike zdravstvene skrbi u oftalmologiji.

### **1.3. Mrena – globalni javnozdravstveni problem**

#### **1.3.1. Epidemiologija i etiopatogeneza mrene**

Mrena (katarakta) je zamucenje prirodne očne leće, koja je prema podacima WHO-a odgovorna za otprilike 51 % slučajeva sljepoće širom svijeta (otprilike 20 milijuna ljudi) i značajno varira ovisno o geografskim regijama (41). Incidencija mrene procjenjuje se na milijun godišnje globalno i u stalnom je porastu. Uzrok tome globalni je porast stanovništva s jedne strane i starenje stanovništva s druge strane (41).

Patogeneza očne mrene multifaktorijalna je i nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da nastaje kao rezultat složenih interakcija između genetskih i okolišnih čimbenika (42). Najčešće se povezuje s prirodnim procesom starenja (tzv. staračka, senilna mrena) iako može biti i prirođena ili nastati kao posljedica traume oka, određenih metaboličkih bolesti (npr. dijabetesa) ili uporabe određenih lijekova (npr. kortikosteroida). Poseban tip mrene jest mrena u sklopu PEX-a, na što ćemo se opširnije osvrnuti u narednom poglavlju, jer je ona u fokusu našeg istraživanja. Smatra se da je izloženost ultraljubičastom zračenju, preko oksidacijskog stresa i posljedične promjene strukture lećnih proteina te poremećaja funkcije mitohondrija jedan od glavnih patogenetskih mehanizam razvoja mrene (42). Učestalost mrene, osim o geografskoj regiji, značajno varira i ovisno o dobnim skupinama. Progresivno starenje europskog stanovništva povezano je s porastom incidencije i prevalencije mrene (32).

Jedini je način liječenja mrene operacijski zahvat. Ne postoji niti jedan drugi način liječenja ni medicinski tretman koji bi spriječili razvoj ili napredovanje mrene. Operacija mrene najčešće je izvođena operacija u svijetu (ne samo u oftalmologiji nego u cijeloj medicini), s više od 20 milijuna operacija godišnje i općenito ima visoku stopu uspješnosti (43). Broj operacija mrene u 2021. u RH iznosio je 32 659 (16).

Zbog smanjene vidne oštine, mrena značajno utječe na kvalitetu života i svakodnevne aktivnosti pogođene osobe (41). Iako spada u reverzibilne gubitke vida, još uvijek je jedan od najčešćih uzroka sljepoće u svijetu i jedan od glavnih oftalmoloških javnozdravstvenih problema, kako u razvijenim zemljama, tako i zemljama u razvoju. Operacije mrene nisu svugdje jednako dostupne zbog socioekonomske i rodne nejednakosti. Stopa operacije mrene (engl. *Cataract Surgery Rate*, CSR) koja se izražava kao broj operacija po godini na milijun stanovnika značajno varira u različitim dijelovima svijeta. Kreće se od 497 u Subsaharskoj Africi (u Nigeriji iznosi samo 100) do 8307 u zemljama s visokim dohotkom (41). Niske vrijednosti CSR-a u zemljama s niskim prihodima posljedica su nedostatka resursa: obučениh stručnjaka (dva oftalmologa na milijun stanovnika u Subsaharskoj Africi) i zdravstvene infrastrukture (44). Sama stopa operacije mrena ne znači i da su mrene uspješno operirane. U zemljama s niskim dohotkom, ne samo da se mrene manje operiraju nego se operiraju i značajno kasnije, što je često povezano s manjim uspjehom zahvata (44). S jedne strane, u nerazvijenim zemljama, operacijski zahvat nedostupan je brojnim osobama, a s druge strane, u razvijenim zemljama, operacija mrene značajno opterećuje proračune sustava zdravstvene zaštite i predstavlja veliki teret za pružatelje zdravstvenih usluga (45). Tako se na primjer izdaci povezani s mrenom u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD-u) procjenjuju na više od 3,4 milijarde dolara godišnje (46). Prema podacima Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2021. mrena spada među tri najzastupljenije bolesti u dnevnoj bolnici i jednodnevnoj kirurgiji u RH (16).

### **1.3.2. Fakoemulzifikacijska operacija mrene i intraoperacijski fakoemulzifikacijski parametri**

Moderna operacija mrene, koja se sastoji od uklanjanja zamućene leće i ugradnje IOL-a, najčešće je izvođen i najučinkovitiji zahvat u cijeloj medicini. Danas je zlatni standard u operaciji mrene metoda fakoemulzifikacije, sa znatno nižom stopom intra- i poslijeoperacijskih komplikacija u usporedbi s drugim starijim metodama. Rezultati se nastavljaju poboljšavati s

razvojem PHACO uređaja i kirurških tehnika. Operacija mreene PHACO metodom izvodi se obično u topikalnoj anesteziji. Na rožnici se uradi glavni rez na položaju 12 sati (od 2,2 do najviše 2,7 mm širine) te 2 još manja (1 – 1,5 mm) bočna reza, kroz koje će se instrumenti uvoditi u oko prilikom operacije. Najprije se uradi kružni otvor u prednjoj kapsuli leće (kapsuloreksa) i izvrši hidrodisekcija (odvajanje korteksa zajedno s nukleusom leće od lećne kapsule injektiranjem tekućine u mlazu). Zatim se zbog zaštite struktura prednjeg segmenta oka tijekom operacije u prednju očnu sobicu injektira viskoelastično sredstvo. Nakon toga se ultrazvučnom sondom vrši usitnjavanje i usisavanje nukleusa leće. Kortikalne se mase zatim aspiriraju, a u kapsularnu se vreću kroz isti mali otvor na rožnici umetne presavijeni IOL, koji se u oku otvori poput kišobrana. U prednju očnu sobicu daje se preventivno antibiotik. Rezovi rožnice samo se hidriraju bez šivanja. Cijeli postupak traje oko 15 – 20 minuta i omogućava brz poslijeoperacijski oporavak s minimalnim komplikacijama.

Moderni PHACO uređaji pružaju mogućnost praćenja i snimanja različitih kritičnih parametara tijekom operacije mreene, uključujući CDE, ukupno ultrazvučno vrijeme, vrijeme fakoemulzifikacije, torzijsko vrijeme, aspiracijsko vrijeme, procijenjenu količinu utrošene tekućine te ukupno trajanje operacijskog zahvata (47,48). Ovi se parametri automatski bilježe i prikazuju na sučelju PHACO uređaja. CDE je ukupna količina raspršene ultrazvučne (UZ) energije prilikom operacije mreene (dok se pedala uređaja nalazi u položaju 3). Uključuje kombinaciju torzijske i longitudinalne UZ energije. Izračunava se množenjem prosječne snage ultrazvuka i ukupnog vremena upotrebe ultrazvuka, a izražava u postotnim sekundama, no može se izraziti i u vat-sekundama (Ws) i milidžulima (mJ) (47). Ostali parametri, kao što su ukupno UZ vrijeme (ukupno trajanje aktivnog ultrazvuka tijekom operacije, dok se pedala nalazi u položaju 3), duljina upotrebe torzijske UZ energije, vrijeme trajanja aktivne aspiracije, kao i ukupno vrijeme trajanja operacije, izražavaju se u sekundama i minutama. Procijenjena količina tekućine potrošene za irigaciju i održavanje intraokularnog tlaka tijekom operacije mjeri se u mililitrima. Ovi parametri, koje bilježi PHACO uređaj, ključni su za praćenje efikasnosti i sigurnosti operacije mreene. Kontinuirano praćenje i analiza ovih parametara pomaže kirurzima da prilagode svoje tehnike kako bi postigli optimalne rezultate i smanjili rizik komplikacija operacije. Iako je PHACO operacija mreene danas zlatni standard i rutinska operacija, kao što je navedeno ranije, prisutnost PEX-a može značajno zakomplicirati ovu rutinsku metodu operacije mreene.

## **1.4. Pseudoeksfolijacijski sindrom**

### **1.4.1. Definicija pseudoeksfolijacijskog sindroma**

Pseudoeksfolijacijski sindrom je kronični sustavni poremećaj karakteriziran progresivnim nakupljanjem abnormalnog, sivkasto-bjeličastog, izvanstaničnog, fibrilarnog materijala, sličnog amiloidu, prvenstveno u različitim strukturama prednjeg segmenta oka (rubu šarenice i zjenice, prednjoj kapsuli leće, zonularnim nitima leće, endotelu rožnice i trabekularnoj mreži), ali i u vezivnom tkivu drugih, osobito visceralnih organa (kardiovaskularnog sustava, pluća, bubrega, žučnog mjehura) te u centralnom živčanom sustavu (49-52).

### **1.4.2. Epidemiologija i etiopatogeneza pseudoeksfolijacijskog sindroma**

Povijest PEX-a datira od 1917. kad je John G. Lindberg prvi put opisao ove promjene kao „fibrilopatiju epiteliokapsularis” u očima bolesnika s glaukomom u Finskoj, dok termin „pseudoeksfolijacija” za ovo stanje prvi upotrebljava Dvorak-Theobald 1954. (53,54). Prevalencija PEX-a raste s dobi. Bolest se rijetko pojavljuje prije 50. godine života. Procjenjuje se da općenito do 20 % osoba starijih od 60 godina može biti pogođeno ovim stanjem (49-51). Iako se PEX javlja diljem svijeta, njegova prevalencija značajno varira među različitim geografskim regijama i različitim etničkim skupinama. Češća je na Islandu, u skandinavskim, mediteranskim i bliskoistočnim zemljama (s prevalencijom od 16 % do preko 30 %), a rjeđa među inuitskim populacijama na Grenlandu, Aljasci i u Kanadi (s prevalencijom od 0 %) (55-60). Visoka prevalencija PEX-a zabilježena je i među Navajo Indijancima u SAD-u (38 %) i među australskim Aboridžinima (55). Novija izvješća ukazuju na povećanu učestalost u Etiopiji i Južnoj Africi, kao i u Gambiji u Zapadnoj Africi (61). U većini europskih regija i u dijelovima SAD-a, PEX se javlja u 3 – 10 % osoba starijih od 60 godina (55,57-60). Nije poznat razlog ovakve geografske rasprostranjenosti. Iako se povezuju s većom izloženosti suncu s jedne strane, a s niskim temperaturama i niskom razinom sunčeve svjetlosti s druge strane, geografske razlike u učestalosti PEX-a kompleksnije su naravi. Smatra se da je ova neravnomjernost u raspodjeli rezultat složenih interakcija između genetske predispozicije i okolišnih, kulturoloških i socioekonomskih čimbenika, ali i metodoloških varijacija u istraživanjima. Postoje, primjerice, hipoteze i neki preliminarni dokazi koji sugeriraju da veća količina masnog tkiva u orbiti i veća debljina šarenice u Inuita (za razliku od ostalih sjevernih naroda) može djelovati kao zaštitni čimbenik protiv PEX-a, no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se ova povezanost bolje razumjela (58).

Ni točna etiopatogeneza PEX-a još uvijek nije potpuno razumljiva. Smatra se da je PEX multifaktorijski poremećaj koji se razvija kroz složenu interakciju genetske predispozicije i okolišnih čimbenika, kao što su izloženost ultraljubičastom zračenju i osobitosti određene geografske širine, različite prehrambene navike, virusne infekcije i traume koje uključuju prednji segment oka. Novija istraživanja pokazala su da čimbenici povezani s oksidacijskim stresom i mehanizmima antioksidacijske obrane mogu igrati važne uloge u etiopatogenezi PEX-a (62,63). Nedavna genetska istraživanja identificirala su mutacije gena sličnog genu za lizil oksidazu 1 (engl. *Lysyl Oxidase-like 1 Gene, LOXLI*) na lokusu 15q22 kao glavni čimbenik koji doprinosi fibroznom poremećaju prisutnom u PEX-u (64,65). Gen za *LOXLI* kodira protein koji je blizak lizil oksidazi, enzimu koji igra ključnu ulogu u formiranju i održavanju strukturalne stabilnosti vezivnog tkiva. Lizil oksidaza odgovorna je za *cross-linking* kolagena i elastina, što pridonosi čvrstoći i fleksibilnosti tkiva (64,65). Brojne druge genetske varijante ili mutacije mogu potencijalno biti povezane s razvojem ove mikrofibrilopatije uključujući one za gen za klasterin, varijante gena za naponom kontrolirane kalcijeve kanale, gen za glutation transferazu, gen za fibulin-5, čimbenik nekroze tumora-alfa i čimbenik rasta tumora beta 1, kao i prisutnost izmijenjenih mikro RNK molekula, koje reguliraju posttranskripcijsku ekspresiju gena u očnoj vodici osoba s PEX-om (49,66). Nepoznata je još uvijek i točna struktura PEX materijala. Pretpostavlja se da je njegova proizvodnja povezana s abnormalnim metabolizmom glikozaminoglikana i posljedičnom abnormalnošću bazalne membrane epitelnih stanica (51).

### **1.4.3. Promjene na očima zbog pseudoeksfolijacijskog sindroma**

Pseudoeksfolijacijski sindrom zahvaća gotovo sve strukture prednjeg očnog segmenta. Ovaj ljuškasti, bjeličasti, pahuljasti materijal poput prhuti taloži se u epitelu, na prednjoj kapsuli i zonulama leće, na rubu zjenice, u epitelu, stromi i krvnim žilama šarenice, u trabekularnoj mreži, na endotelu rožnice, ali i u cilijarnom epitelu, u prednjem vitreusu te u subkonjunktivnom tkivu. U više od 50 % slučajeva PEX zahvaća oba oka, obično izrazito asimetrično (67,68).

Naslage na rubu zjenice i na šarenici dovode do slabog širenja zjenice i atrofije šarenice, a naslage na zonulama do slabosti zonula s mogućnošću subluksacije i dislokacije leće. Sve navedeno može otežati postupak i povećati rizik od komplikacija tijekom operacije mrežne u očima s PEX-om (61). Promjene šarenice rana su i dosljedna značajka PEX-a i uključuju sve



strukture šarenice i tipove stanica. Mogu se uočiti i žarišne ljuskice materijala PEX-a koje prijanjaju na endotel rožnice. Endotel rožnice pokazuje žarišnu degeneraciju, fagocitozu melaninskih granula i abnormalnu proizvodnju izvanstaničnog matriksa, što rezultira nepravilnim zadebljanjem Descemetove membrane. U bolesnika s PEX-om značajno je povećana učestalost nastanka mreene. U ovih bolesnika mreena se razvija značajno ranije nego u općoj populaciji (57,69,70).

U bolesnika s PEX-om značajno je povećan rizik i od razvoja sekundarnog glaukoma. Prema različitim istraživanjima, učestalost glaukoma u bolesnika s PEX-om varira ovisno o geografskoj regiji i populaciji koja se proučava, no općenito je značajno veća nego u općoj populaciji. Glaukom se razvije u 25 do 50 % očiju s PEX-om (71). Ako i nije prisutan pri postavljanju dijagnoze, velika je vjerojatnost kasnijeg razvoja glaukoma. Tako je istraživanje Jenga i suradnika pokazalo vjerojatnost razvoja pseudoeksfolijacijskog glaukoma u bolesnika s PEX-om 15 godina nakon postavljanja dijagnoze od 44 % (71). Glaukom povezan s PEX-om najčešće je otvorenog kuta (premda se može razviti i po tipu suženog kuta) (72). Mehanizam njegovog nastanka uključuje opstrukciju trabekularne mreže pseudoeksfolijativnim materijalom, što dovodi do poremećenog otjecanja očne vodice i povećanja intraokularnog tlaka. Važno je napomenuti da pseudoeksfolijacijski glaukom često ima značajno agresivniji tijek nego primarni glaukom otvorenog kuta pa intraokularni tlak (IOT) može biti teško kontrolirati u ovih bolesnika.

#### **1.4.4. Mreena i izazov operacije mreene u pseudoeksfolijacijskom sindromu**

Pseudoeksfolijacijski sindrom povezan je s povećanim rizikom nastanka mreene. U bolesnika s PEX sindromom, učestalost mreene značajno je viša nego u općoj populaciji i procjenjuje se na oko 40 – 70 % i više ovisno o dobnoj skupini (55,57,70). Najčešći je oblik mreene u PEX-u nuklearna mreena (73). Mreena se, kako je ranije spomenuto, obično razvija ranije i napreduje brže u osoba s PEX-om u usporedbi s onima bez ovog sindroma. Mreena u sklopu PEX-a predstavlja dodatni izazov u dijagnostici i liječenju. Zbog povećanog rizika od komplikacija, potrebno je pažljivo planiranje kirurškog zahvata i poslijeporacijske skrbi. Klinički se PEX manifestira ranije opisanim naslagama na prednjoj kapsuli leće karakterističnog uzorka, bjeličasto sivim pahuljastim naslagama u obliku prstena uz sami zjenični rub, okruženim prozirnom zonom bez naslaga koja prema ekvatoru leće prelazi u zonu naslaga grubo zrnatog materijala poput inja, koja se vidi tek u proširenoj zjenici. Praškaste čestice nalik prhuti obično

se vide uz rub zjenice, na šarenici te su povremeno pričvršćene na endotel rožnice (68). Nakupljanje pseudoeksfolijacijskog materijala na prednjoj kapsuli leće i lećnim zonulama, zajedno s povećanim oksidacijskim stresom, mogu izazvati promjene u metabolizmu leće i pridonijeti ubrzanom razvoju mreže (62,63).

Iako se operacija mreže u očima s PEX-om općenito smatra velikim izazovom, dvije patološke manifestacije pseudoeksfolijacije, loša dilatacija zjenica i slabost zonula, identificirane su kao najznačajniji čimbenici rizika za operaciju mreže u ovih bolesnika (49,51). Oči zahvaćene PEX-om često karakterizira slab odgovor na midrijatičke kapi (zbog naslaga materijala uz zjenični rub i na površini šarenice) i nestabilnost leće (zbog fragmentiranih i degeneriranih zonula) (55,74). Sve to doprinosi povećanoj stopi intraoperacijskih komplikacija, uključujući zonularnu dehiscenciju (odvajanje ili slabljenje zonularnih vlakana leće), rupturu stražnje kapsule leće, gubitak staklastog tijela i potonuće nukleusa ili njegovih dijelova (51,57,65,75-77). Uz to, u očima s PEX-om značajno je viša stopa i poslijeoperacijskih komplikacija, uključujući edem rožnice i descemetitis, skokove povišenog IOP-a, upalu (zbog sloma krvno-vodene barijere), fimozu prednje kapsule, zamucenje stražnje lećne kapsule (engl. *posterior capsule opacification*, PCO) te decentraciju i dislokaciju IOL-a, često zajedno s kapsularnom vrećom (57,65,78).

U slučaju uske zjenice, vizualizacija je kapsule slaba pa se kapsuloreksa, kao i cijeli PHACO zahvat teško izvode. Nužno je, koliko je god moguće, pokušati poboljšati dilataciju zjenice svim dostupnim sredstvima: nesteroidnim protuupalnim lijekovima, kapima za dilataciju, dilatacijom viskoelastikom, mehaničkim istezanjem, kukicama za šarenicu (engl. *iris hooks*) te različitim vrstama prstenova za širenje zjenice u postupku operacije (79). Potrebno je također paziti da se izbjegne kontakt instrumenata sa šarenicom tijekom operacije kako bi se spriječilo dodatno sužavanje zjenice. Kroz usku zjenicu teško je načiniti kapsuloreksu primjerene veličine (oko 5,5 mm). Mala kapsuloreksa povećava mogućnost pucanja prednje kapsule leće zbog dodira PHACO sondom ili drugim instrumentom. Kapsuloreksa manje veličine povezana je s nastankom poslijeoperacijske kapsularne fimoze, koja u kombinaciji s progresivnom zonularnom slabošću pridonosi mogućoj dislokaciji pa i potonuću IOL zajedno s kapsularnom vrećom u vitreus. S druge strane, prevelika kapsuloreksa otežava primjenu kapsularnih zateznih prstenova (engl. *capsular tension ring*, CTR). U očima s PEX-om vrlo je važna dobra hidrodisekcija i hidrodelineacija zbog olakšanja daljnjeg izvođenja operacije, no potrebno ih je oprezno izvest zbog slabosti zonula, kako bi se minimizirao stres na njih.

Prilikom izvođenja PHACO postupka u očima s PEX-om, potrebno je smanjiti rotacije leće na najmanju moguću mjeru. Preporučuje se nježna rotacija nukleusa s dva instrumenta kako bi se

smanjio stres na zonule. Preporuča se tehnika fako-čop (engl. *phaco-chop*) jer manje opterećuje očne strukture od tehnike cijepanja nukleusa (engl. *divide and conquer*). Potrebno je smanjiti parametre protoka tekućine smanjenjem visine infuzije te smanjenjem vakuuma i aspiracije. Ove prilagodbe smanjuju fluktuacije dubine prednje sobice, te na taj način smanjuju opterećenje zonula. U očima sa slabošću zonula ili zonularnom dijalizom manjeg opsega od 5 sati upotrebljava se CTR kao i ugradnja trodijelnog IOL-a zbog boljeg rasporeda sila unutar kapsularne vreće te smanjene mogućnosti dislokacije IOL-a zajedno s kapsularnom vrećom. U slučaju ruptуре prednje ili stražnje kapsule leće, ne smije se upotrebljavati CTR (79).

U bolesnika s PEX-om u 40 % do preko 60 % slučajeva prevladavaju tvrde nuklearne mreže koje zahtijevaju veću količinu ukupne UZ energije za njihovo uklanjanje (61,73,77,80-82). To može dovesti do povećanog oštećenja intraokularnih struktura, osobito endotelnih stanica rožnice (82,83). Zbog povećanja ukupne količine ultrazvučne energije dolazi do povećanja CDE-a i posljedične akustične kavitacije te rasapa topline unutar rožničnog tkiva i dodatnog oštećenja endotelnih stanica. Smatra se da vrijednosti CDE-a izravno koreliraju s tvrdoćom nukleusa leće (84). Povećanje ultrazvučne energije dovodi do povećane količine stvaranja slobodnih radikala u prednjoj očnoj sobici kao i do povećanog stresa na već oslabljene zonule i rizika od dislokacije IOL-a (84). Torzijski ultrazvuk može biti vrlo učinkovit u smanjenju ukupnog vremena ultrazvuka i potrebne energije, što je korisno za bolesnike s PEX-om, kako bi se izbjeglo prekomjerno povlačenje i dodatno oštećenje već oslabljenih zonula. Povećana količina fluida i produljena aspiracija tijekom PHACO postupka mogu pridonijeti višoj stopi intraoperacijskih komplikacija zbog prekomjerne trakcije zonula. Također, zbog nestabilnosti prednje očne sobice mogu značajno utjecati na gubitak endotelnih stanica rožnice (82).

Uz sve navedeno, produljeno vrijeme trajanja PHACO operacije, ključan je parametar u operaciji mreže u bolesnika s PEX-om za razvoj intra- i poslijeoperacijskih komplikacija. Vještina i iskustvo operatera, kao i izbor tehnike operacije, mogu značajno utjecati na rizik razvoja komplikacija i konačni ishod operacijskog zahvata u bolesnika s PEX-om. Prisutnost uskih zjenica, zonularne dehiscencije i tvrdih nukleusa u očima zahvaćenim PEX-om mogu potencijalno utjecati na sve intraoperacijske parametre PHACO uređaja. Vrlo malo studija provelo je analizu intraoperacijskih parametara u bolesnika s PEX-om koji su bili podvrgnuti PHACO operaciji (83,85,86). Svi intraoperacijski PHACO parametri pokazali su se značajno višima u bolesnika s PEX-om, a PHACO operacija mreže u ovih je bolesnika daleko složenija pa zahtijeva iskusnog i vještog kirurga (65,66,69). Trajanje zahvata značajno je dulje, a komplikacije su daleko češće u ovih bolesnika; stoga bi troškovi povezani s kirurškim zahvatom mogli biti znatno veći. U postojećoj literaturi nedostaju informacije o bilo kakvoj

povezanosti povećanja troškova i operacije mrežnice u bolesnika s PEX-om. Stoga smo u našem istraživanju proveli zdravstveno-ekonomsku analizu stvarnih troškova PHACO operacije mrežnice u bolesnika s PEX-om i u onih s tvrdim nuklearnim mrežnicama te ih usporedili s troškovima izvođenja operacije u bolesnika bez PEX-a i u onih s mekšim nuklearnim mrežnicama.

## **1.5. Regmatogeno odignuće mrežnice**

### **1.5.1. Definicija**

Regmatogeno odignuće mrežnice je patološko stanje koje uključuje rupturu pune debljine neurosenzorne mrežnice (engl. *neurosensory retina*, NSR), koja dopušta prolaz i nakupljanje tekućine iz likveficirane staklovine u subretinalni prostor i dovodi do odvajanja devet unutarnjih slojeva od desetog vanjskog sloja mrežnice, retinalnog pigmentnog epitela (RPE-a) (87-90). Ovaj je proces olakšan trakcijom na rubove rupture mrežnice, što drži rupturu otvorenom, omogućavajući da ulazak tekućeg staklastog tijela ili tekućine u subretinalni prostor nadmašuje RPE pumpu koja pomaže apsorbirati subretinalnu tekućinu. Odignuće mrežnice jedno je od najhitnijih stanja u oftalmologiji koje neliječeno dovodi do trajnog gubitka vida i sljepoće (87-90).

### **1.5.2. Epidemiologija regmatogenog odignuća mrežnice**

#### **1.5.2.1. Učestalost regmatogenog odignuća mrežnice**

RRD se najčešće nalazi u osoba starijih od 50 godina, s najvećom učestalošću u dobnoj skupini od 60 do 69 godina (91).

Podaci o učestalosti RRD-a variraju između različitih istraživanja. Godišnja incidencija RRD-a u europskoj populaciji iznosi 10 slučajeva na 100 000 stanovnika, dok u SAD-u taj iznos varira od 10 do 17 na 100 000 osoba (89,91-94).

#### **1.5.2.2. Čimbenici rizika regmatogenog odignuća mrežnice**

Najčešći čimbenici rizika za RRD jesu: visoka kratkovidnost, operacija mrežnice i ozljede oka (95).

Kratkovidnost se smatra jednim od najčešćih uzroka RRD-a. Približno 50 % bolesnika s RRD-om je kratkovidno, a rizik za nastanak bolesti proporcionalan je stupnju kratkovidnosti (88,95). Rizik RRD-a četiri je puta veći u kratkovidnih osoba do -3,0 dioptrije, deset puta veći u onih između -3,0 i -6,0 dioptrija i čak dvadeset puta veći u kratkovidnih iznad -6,0 dioptrija u odnosu na emetrope (88,89,96). Razlog leži u samoj anatomske građi kratkovidnog oka, koje karakterizira produljena aksijalna duljina kao i u činjenici da se u kratkovidnih osoba ranije javlja razvodnjavanje i stražnje odignuće staklovine (engl. *posterior vitreous detachment*, PVD). Stanjenje mrežnice i pojava perifernih degenerativnih promjena, osobito mrežaste degeneracije (engl. *lattice degenerarion*), učestalije su u osoba s visokim stupnjem kratkovidnosti (87,95). S obzirom na globalni porast kratkovidnosti (svaki treći Europljanin već je kratkovidan, a do 2050 predviđa se prevalencija od preko 50 % na razini globalne populacije) i njezinih komplikacija može se očekivati i značajno povećanje prevalencije RRD-a u skoroj budućnosti (28,87,88,95). Međutim, neobično je da je u azijskoj populaciji, gdje je prevalencija kratkovidnosti izuzetno visoka (60 – 80%), kratkovidnost jedva nešto viša nego u europskoj (89,97,98). Uzrok tome bi mogli biti etnički utjecaji (89,92).

Drugi važan čimbenik koji značajno povećava rizik nastanka RRD-a je operacija mreže. U više od trećine slučajeva RRD-u je prethodila operacija mreže. Prirodna leća stabilizira staklovinu (smanjuje njenu gibljivost) s kojom je povezana s čvrstim adhezijama na svom stražnjem konveksivitetu. Učinak operacije mreže na nastanak RRD-a je dvojak. Osim mehaničkog učinka torzijskih sila na staklovinu, što može dovesti do razvoja PVD-a, operacija mreže dovodi i do biokemijskih promjena u staklovinu (smanjuje udio hijaluronske kiseline s posljedičnim razvodnjavanjem i kolapsom staklovine) (87). Karakteristike RRD-a nakon operacije mreže su: brzi razvoj, zahvaćenost makule, često prisutne brojne sitne rupture na krajnjoj periferiji (koje se teško pronalaze) te visoki rizik razvoja proliferacijske vitreoretinopatije (PVR) (95). Učestalost RRD-a nakon nekomplikirane operacije mreže iznosi 0,7 % do 3 % (prema različitim autorima) (99-102). Rizik za razvoj RRD-a povećava se 4 – 6 puta u odnosu na oči s prirodnom lećom (fakične oči) (100). Veći rizik za razvoj RRD-a imaju mlađi muškarci, kratkovidne osobe te osobito bolesnici kod kojih je operativni zahvat završio komplikacijom (nakon rupture stražnje kapsule leće, rizik raste 10 – 40 puta). Rizik je također povećan i u osoba koje su bile podvrgnute postupku Nd:YAG laserske stražnje kapsulotomije (89,99).

Unatoč tome što se tupi trauma oka smatra izuzetno rijetkim uzrokom RRD-a (0,2/10 000 slučajeva), gotovo 10 – 20 % svih RRD-a je posljedica direktne očne traume (92,95). To je češća pojava u mlađih osoba i sportaša, osobito u kontaktnim sportovima (95). Tupi trauma

izaziva kompresiju očne jabučice, što prvo uzrokuje kontrakciju staklovine, dok nakon prestanka kompresije dolazi do širenja staklovine s pojačanom trakcijom periferne mrežnice u području *orae serratae* i ekvatora. Sve navedeno može rezultirati rupturama mrežnice i dijalizom mrežnice, s posljedičnim RRD-om (88,100).

### **1.5.3. Etiopatogeneza i patofiziologija regmatogenog odignuća mrežnice**

Za nastanak RRD-a ključni su patogenetski mehanizmi: prisutnost razvodnjene staklovine s razvojem PVD-a i trakcijske sile na mjestu vitreoretinalnih adhezija, kao i postojanje mrežničnih ruptura koje omogućuju prijelaz tekućine iz vitrealne šupljine u subretinalni prostor. Valja napomenuti da se RRD ne mora razviti u svim slučajevima ruptуре mrežnice (103). Razvoju odignuća suprotstavljaju se fiziološke adhezijske sile koje mogu spriječiti nastanak rupture i održati NSR priljubljenom uz RPE. Među adhezijske sile ubrajaju se metabolička ionska pumpa RPE-a, interfotoreceptorski matriks (koji djeluje kao ljepilo između NSR-a i RPE-a), razlika u onkotskom tlaku između subretinalnog prostora i žilnice te hidrodinamičke sile povezane s IOT-om (87,99,103-105). Dinamičke vitrealne traccije uzrokuju nastanak rupture mrežnice ovisno o omjeru snage trakcijskih i adhezijskih sila. Ruptura nastaje kada adhezijske sile nisu dovoljno snažne da mogu kompenzirati trakcijske sile na mrežnicu. (103). Progresiji odignuća mrežnice doprinosi gibanje staklovine zbog pokretanja glave i očiju, kao i gravitacijska sila (99,106). Nagli gubitak centralnog vida nastupi kada se odigne i makula. Priljubljenost NSR-a uz RPE ključna je za njezinu normalnu funkciju. Odvajanjem od RPE-a, makula gubi dotok kisika i hranidbenih tvari jer u potpunosti ovisi o izmjeni tvari sa žilnicom putem RPE-a.

Razlog razvoja RRD-a treba tražiti u razvodnjavanju i skupljanju staklovine, što dovodi do stvaranja šupljina ispunjenih tekućinom unutar ove želatinozne mase. Navedene promjene povećavaju gibanje staklovine i dovode do nastanka PVD-a. Kod mladih i zdravih osoba staklovina je u potpunosti želatinozna i ne sadržava slobodnu tekućinu, iako je 98 – 99 % njezinog sadržaja voda (106). Ostatak čine hijaluronska kiselina i kolagena vlakna. S dobi se mijenja sastav staklovine. Do kraja drugog desetljeća života 20 % staklovine postaje tekuće, a do devetog desetljeća više od 50 %. Proces ubrzavaju patološka stanja poput visoke kratkovidnosti, traume i operacija mreže (103). Zbog jakih trakcijskih sila PVD najčešće uzrokuje ruptуре mrežnice u svojoj akutnoj fazi.

Rupture najčešće nastaju u području između *orae serratae* i ekvatora, osobito u području periferne mrežaste degeneracije, za koju je karakteristično linearno stanjenje mrežnice sa

sitnim atrofičnim rupturama te snažnim vitreoretinalnim adhezijama, osobito na posterionom dijelu lezije (99,105). Stražnji rub lezije izložen je snažnoj trakciji vitreusa i predisponirajuće je mjesto za razvoj potkovičastih ruptura mrežnice. Mrežasta degeneracija često se nalazi u visoko kratkovidnih osoba, u kojih se može razviti rano, već u drugom desetljeću života (99,100,105). U 50 % slučajeva javlja se bilateralno. Iako se nalazi u 30 % slučajeva RRD-a, Byer je u svojem 25-godišnjem praćenju pokazao da se RRD razvio u samo 1 % bolesnika s mrežastom degeneracijom (89,100,107,108).

Iako je postotak pojave ruptura mrežnice relativno visok (11 – 15 % u općoj populaciji), većina njih ne dovodi do odignuća mrežnice. Rizik nastanka RRD-a u slučajevima asimptomatskih ruptura iznosi 5 %, dok je kod simptomatskih značajno viši, između 30 – 50 % (89).

#### Vrste ruptura mrežnice

1. Male atrofične retinalne rupturi su često asimptomatske, najčešće smještene unutar mrežaste degeneracije bez značajne vitreoretinalne trakcije. Rizik nastanka RRD-a kod ovih ruptura je nizak, osim u mladima visoko kratkovidnih osoba, zbog čega ne iziskuju profilaktički tretman. Jednako vrijedi i za male rupturi sa slobodnim poklopcem (lat. *operculum*) (107).
2. Potkovičaste rupturi mrežnice su najčešće lokalizirane u području ekvatora oka. Gotovo uvijek su simptomatske i zbog povezanosti s vitreoretinalnom trakcijom često dovode do odignuća mrežnice, pa je potrebna laserska profilaktička terapija ovih ruptura (89,109).
3. Retinalna dijaliza najčešće se javlja u mladima osoba kao posljedica traume. Linearnog je oblika i uglavnom lokalizirana na krajnjoj periferiji mrežnice, duž nazubljene linije. Zbog visokog rizika za razvoj RRD-a, također iziskuje profilaktički laserski tretman (109).
4. Gigantske rupturi obuhvaćaju najmanje 90° (tri sata) periferne mrežnice. Najčešće se javljaju uz stražnji rub baze staklovine i mogu, ali ne moraju, biti posljedica traume. Zbog visokog rizika od razvoja RRD-a i ove rupturi zahtijevaju lasersko preventivno liječenje (110).

#### **1.5.4. Simptomi, klinička slika i dijagnostika regmatogenog odignuća mrežnice**

Prije nastanka odignuća mrežnice bolesnici mogu primijetiti bljeskanje pred okom, u određenom dijelu vidnog polja, što je znak trakcije mrežnice, odnosno trakcije fotoreceptora. Često se žale na bezbolno zamućenje vida u formi roja mušica ili paukove mreže, što obično

ukazuje na akutni PVD ili rupturu mrežnice s posljedičnim krvarenjem u staklovinu (111). Dio vidnog polja gdje se prvi put pojave ispadi pruža informaciju o mogućem mjestu rupture, koja se obično nalazi u suprotnom kvadrantu. Kad dođe do odignuća mrežnice, bolesnici opažaju „zavjesu“ sive boje pred okom, svjetlijeg ili tamnijeg intenziteta. Kada je zahvaćena i makula, dolazi do naglog i ozbiljnog gubitka vidne oštine (88,90). Takvog bolesnika potrebno je hitno uputiti oftalmologu, po mogućnosti retinologu. Najvažnije je prepoznati i lokalizirati rupturu mrežnice (ili više njih), odgovornu za RRD. U pseudofaka često se teško pronalaze male i periferne rupture. Oftalmoskopski odignuta mrežnica vidi se kao manje ili više odignuta, nabrana, sivkasto bijela opna, za razliku od normalne ružičaste (normokolorirane) mrežnice. Ruptura se prepoznaje kao otvor na odignutoj mrežnici kroz koji prosijava žilnica. U slučajevima dugotrajnog odignuća mrežnica postaje stanjena i atrofična, a na mjestu spajanja prilježuće i odignute mrežnice pojavljuje se demarkacijska linija uzrokovana proliferacijom RPE stanica. Često dolazi i do razvoja PVR-a čije kontrakcije uzrokuju dodatnu trakciju mrežnice i/ili fiksaciju njenih nabora. Izuzetno je važno pažljivo pregledati drugo oko u cilju otkrivanja eventualnih ruptura i degeneracija koje je potrebno zbrinuti.

### **1.5.5. Liječenje regmatogenog odignuća mrežnice**

Osnovni princip liječenja pronalaženje je i zatvaranje svih ruptura te uklanjanje ili slabljenje vitreoretinalnih trakcija. Rupture se zatvaraju stvaranjem korioretinalnog podražaja (kriokoagulacijom ili laserskom fotokoagulacijom) te priljublivanjem odvojenih slojeva mrežnice dovoljno dugo da se formira čvrsti ožiljak. Taj ožiljak onemogućava prijelaz tekućine iz vitrealne šupljine u subretinalni prostor (100,106). Za liječenje RRD-a danas su dostupne tri kirurške tehnike: SB, PPV i PR.

Danas se postiže dobar anatomske rezultat kirurškog liječenja RRD-a (u čak 85 – 90% slučajeva jednim zahvatom) zahvaljujući razvoju tehnologije i uvođenju novih operacijskih metoda. Međutim, vidna oština jednaka ili bolja od 0,5, postiže se u manje od polovine bolesnika, unatoč dobrom anatomske postignuću (103,112). Veliki dio bolesnika ostaje na razini vida dovoljno dobrog da može razlikovati velike objekte u neposrednoj blizini i orijentirati se u poznatom okruženju (103,112).

Svaki akutni simptomatski RRD trebalo bi hitno operirati, osobito ako žuta pjega još nije odignuta, kada je kirurški zahvat potrebno izvršiti što prije (105). Ostali čimbenici koji zahtijevaju hitan operacijski zahvat uključuju: velike rupture mrežnice, rupture smještene u



gornjoj polovini mrežnice te slučajeve uznapredovale likvefakcije staklovine, često prisutne u visokoj kratkovidnosti (88). Bolesnici sa svježim vitrealnim krvarenjem, također bi trebali biti operirani što ranije. U tih bolesnika neophodna je ultrazvučna dijagnostika.

I u slučaju odignute makule zahvat je nužno izvesti što ranije. Dulja odvojenost fotoreceptora od RPE-a uzrokuje veća oštećenja, što dovodi do znatno lošije poslijeoperacijske vidne oštine (88,105,113).

### **1.5.5.1. Konvencionalna ili klasična operacija**

Ovu kiruršku metodu za liječenje RRD-a prvi je put 1951. upotrijebio Charles Schepens (114-117). Iako se danas SB značajno rjeđe izvodi (zbog razvoja i sve učestalije upotrebe PPV-a), ona i dalje predstavlja vrlo učinkovitu metodu koja se još uvijek smatra standardnom za liječenje RRD-a (118,119). Preporuča se u slučajevima RRD-a u mladih bolesnika s prirodnom lećom i staklovinom koja još nije u potpunosti odignuta, u slučaju dijalize mrežnice, u mladih kratkovidnih osoba s mrežastom degeneracijom i višestrukim rupturama (pogotovo u donjem dijelu mrežnice), bez prisutnog PVR-a (ili uz blagu formu PVR-a), pod uvjetom da su optički mediji prozirni radi mogućnosti lokalizacije rupture (88,99). Ova je metoda složen postupak temeljen na izvanjskom (ekstraokularnom) pristupu. Cilj operacije je indentacijom bjeloočnice ponovno priljubiti odignutu NSR uz RPE (105).

Operacija se izvodi obavezno u općoj anesteziji, zahtjeva vješte kirurge s iskustvom u upotrebi indirektno oftalmoskopije. Postupak započinje peritomijom spojnice na limbusu (u cijeloj cirkumferenciji) kako bi se prikazali ravni očni mišići. Mišići se podvezuju koncem radi olakšavanja pokretanja očne jabučice, pri lokalizaciji rupture i izvođenju krioterapije, te prema potrebi, pri postavljanju silikonske vrpce (fra. *cerclage*) ispod mišića, koja se šavovima učvrsti za skleru. Ruptura se lokalizira binokularnom indirektnom oftalmoskopijom, a na isti se način provodi i krioterapija te provjerava položaj episkleralne plombe. Episkleralna silikonska plomba zašiva se izvana za bjeloočnicu u projekciji rupture. Cilj plombe je zatvoriti rupturu smanjujući vitreoretinalne trakcije i priljubiti NSR uz RPE. Ruptura se potom dodatno tretira krioterapijom ili laserskom terapijom kako bi nastao čvrst mrežni ožiljak koji osigurava trajno zatvaranje rupture. Zbog boljeg prijanjanja, može se uraditi drenaža subretinalne tekućine. Ipak neki kirurzi izbjegavaju drenažu zbog rizika od komplikacija poput perforacije mrežnice, inkarceracije mrežnice i staklovine u mjesto drenaže te žilničnog krvarenja. Zbog smanjenja vitreoretinalnih trakcija i dodatnog približavanja neurosenzorne mrežnice RPE-u

može se postaviti i *cerclage* u cijeloj cirkumferenciji očne jabučice, kao što je ranije spomenuto. Međutim, ova metoda može inducirati ili povećati postojeću kratkovidnost (povećavajući aksijalnu duljinu bulbusa) (105).

SB rezultira visokom stopom primarnog anatomskog uspjeha (u više od 90 % slučajeva), uz značajan oporavak vidne oštine (103,105). PVR jest najčešći uzrok neuspjeha SB-a. Iako su rijetke, tijekom operacije mogu nastati slijedeće komplikacije: iatrogena ruptura mrežnice, krvarenje u staklovinu ili žilnično krvarenje. Kao poslijeoperacijske komplikacije mogu nastati: prolazne dvoslike i strabizam, povećanje kratkovidnosti, protruzija ili intruzija plombe, infekcija, epiretinalna membrana (ERM), sekundarni glaukom i ishemija prednjeg oćnog segmenta (103,105).

#### **1.5.5.2. Pars plana vitrektomija**

PPV danas je najčešće korištena tehnika za lijećenje RRD-a. (118,120). Ova tehnika je prvi put primijenjena od strane Roberta Mechemera, 1970. (103). Tehnika uključuje upotrebu skupe sofisticirane opreme. Tijekom posljednjih desetljeća, metoda je značajno unaprijeđena zahvaljujući napretku tehnologije, poput razvoja malih (engl. *small-gauge*) instrumenata i primjene intraokularnih plinova, silikonskog ulja i prefluorokarbonske tekućine te uvođenja BIOM-a (engl. *Binocular Indirect Ophthalmomicroscope*, BIOM), sofisticiranog optičkog sustava. BIOM omogućava kirurgu širokokutni i detaljan prikaz stražnjeg segmenta oka tijekom vitreoretinalnih operacija (121). Postupak se provodi pod lokalnom (subtenonskom) ili općom anestezijom uz pomoć operacijskog biomiskoskopa (99,121).

Za razliku od SB-a, PPV intraokularna je metoda. Sastoji se od potpunog uklanjanja staklovine, a posebno one priljubljene uz mrežnične rupture. Time se smanjuju trakcije i omogućava ponovno priljublivanje NSR-a uz RPE. Rupture se trajno zatvaraju retinopeksijom (105). Kako bi se mrežnica održala u priljubljenom položaju, u vitrealnu se šupljinu stavlja zrak, plin (sumporni heksafluorid – SF<sub>6</sub>, heksafluoretan – C<sub>2</sub>F<sub>6</sub> ili perfluoropropan – C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) ili silikonsko ulje, u slučaju potrebe dulje tamponade mrežnica. Plin se postupno resorbira unutar 1 – 6 tjedana, ovisno o njegovoj vrsti i koncentraciji, dok je radi uklanjanja silikonskog ulja potreban dodatni kirurški zahvat (105,121). Plinovi i silikonsko ulje djeluju tako da zatvaraju rupturu mrežnice i održavaju priljubljenost odvojenih slojeva sve dok korioretinalni ožiljak, nastao retinopeksijom (primjenom endolazera ili krioretinopeksije) ne osigura trajnu stabilnost. Bolesnik mora nekoliko sati dnevno držati glavu u određenom položaju (ovisno o mjestu

rupture mrežnice) sve dok se plin ne resorbira. Mora se paziti i da položaj glave bude takav da se minimizira kontakt mjehurića plina s lećom kako bi se smanjio rizik razvoja mreže, no ona može nastati i na druge načine (ijatrogenim oštećenjem leće tijekom uklanjanja staklovine na njenoj bazi, intraoperacijskim ubrizgavanjem tekućine u vitrealnu šupljinu te najčešće djelovanjem silikonskog ulja u oku) (103,105). Bolesnicima kojima je apliciran plin u staklovinu, strogo se preporuča izbjegavati putovanje zrakoplovom, boravak na visokoj nadmorskoj visini te inhalacijske anestetike s dušičnim oksidom, jer sve navedeno može dovesti do porasta IOT-a (105).

Anatomske uspješnosti PPV-a usporediv je s onim postignutim metodom SB (oko 90 % nakon jednog zahvata). Funkcionalni uspjeh (konačna vidna oštrina) također je sličan uspjehu SB metode (95,103,105,119). Metoda PPV-a smatra se superiornijom: u pseudofaknih bolesnika, kod očiju s višestrukim ili velikim rupturama, kod posterioriornog lociranih ruptura, kod RRD-a s izraženim PVR-om te u slučaju hemoftalmusa (33,120).

Najozbiljnije komplikacije PPV-a uključuju: ijatrogene rupture mrežnice, inkarceraciju mrežnice, oštećenje leće i poslijeoperacijsku mrežu, razvoj mreže povezan s primjenom silikonskog ulja, razvoj PVR-a, porast IOT-a, te ishemiju prednjeg oćnog segmenta (95,103,105,119).

### **1.5.5.3. Pneumatska retinopeksija**

Pneumatska retinopeksija (pneumoretinopeksija) je treća, najnovija metoda lijećenja RRD-a koju su uveli Hilton i Grizzard 1987. (103,119). Temelji se na injektiranju plina (sumpornog heksaflorida, SF<sub>6</sub>, heksafluoretana, C<sub>2</sub>F<sub>6</sub> ili perfluorpropana, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) u staklovinu. Plin svojom ekspanzijom uzrokuje ponovno priljublivanje slojeva mrežnice. Ekspanzija nastaje zagrijavanjem i apsorpcijom dušika iz krvi i tkiva (105). Plin se injektira 3,5 – 4 mm od limbusa roćnice (podrućje *pars plana corpus ciliare*) iglom od 27 ili 30 *gaugea*. Nakon injektiranja plina glava bolesnika se pozicionira tako da mjehurić plina zatvori rupturu mrežnice, te bi bolesnik trebao biti u tom položaju barem 16 sati dnevno tijekom narednih pet dana. Na taj način se sprječava prijelaz tekućine iz staklovine u subretinalni prostor i omogućuje ponovno priljublivanje NSR-a uz RPE. Plin se postupno spontano resorbira iz oka. Da bi došlo do trajnog zatvaranja rupture i priljublivanja odvojenih slojeva mrežnice provodi se retinopeksija. Ona se provodi na dva načina: transkonjunktivalnom krioretinopeksijom, neposredno prije injektiranja plina pod kontrolom indirektno oftalmoskopije ili laserskom fotokoagulacijom

rupture nakon ponovnog priljublivanja odignutih slojeva mrežnice. Retinopeksija potiče stvaranje korioretinalnog ožiljka koji trajno zatvara rupturu i stabilizira mrežnicu.

Metodu PR u odnosu na SB i PPV karakteriziraju brojne prednosti: manja invazivnost, manji broj komplikacija, izvođenje u lokalnoj anesteziji i provođenje bez skupe opreme i uređaja. Međutim, PR nije primjenjiv u svim slučajevima RRD-a. Ranije se primjenjivao isključivo za manje komplicirane slučajeve RRD-a s manjim brojem ruptura (unutar jednog sata opsega mrežnice), ograničenim na gornje dvije trećine fundusa, bez značajnijeg PVR-a i krvarenja u staklovinu (121-124). Danas se PR uspješno upotrebljava i za rupture u donjoj trećini fundusa uz posebnu poslijeoperacijsku poziciju bolesnika (engl. *prone positioning*), te kod pedijatrijskih bolesnika (121,125,126). Smatra se da bi se ovom metodom moglo uspješno riješiti više od jedne trećine RRD-a (112). Anatomska uspješnost PR-a iznosi 75 – 80 % (primarna intervencija), a konačna uspješnost, uz dodatne intervencije, do 99 % (105,121-123). Prethodno izvršena operacija RRD-a tehnikom PR ne ugrožava rezultate naknadnog zahvata (PPV ili SB) ako je potreban (112). Vidna oštrina > 0,4 postiže se u preko 80 % očiju s priliježućom makulom te u 74 % s odignutom makulom (127). Najčešći su uzroci neuspjeha PR-a su neprepoznavanje svih ruptura, pojava novih ruptura te razvoj PVR-a (u 3,3 – 10 % slučajeva). Ostale, jako rijetke komplikacije su sljedeće: porast IOT-a, nastanak ERM-a, mrene i endoftalmitisa (105,121,122). Glavni nedostatak PR metode potreba je poslijeoperacijskog pozicioniranja bolesnika (mora održavati specifičan položaj glave tijekom duljeg vremenskog razdoblja), nemogućnost letenja i boravka na velikim visinama zbog prisutnosti plina u oku (što može uzrokovati porast intraokularnog tlaka) te privremeno zamućenje vida (zbog plina u oku), što sve skupa može utjecati na kvalitetu života bolesnika (112). Ova ograničenja PR-a mogla bi se možda izbjeći ili barem ublažiti upotrebom smjese zraka umjesto plina kao što je pokazalo istraživanje Yeea i suradnika u kojem je PR izveden upotrebom smjese zraka. Uspješnost metode iznosila je 80,5 % (128).

Pneumoretinopeksija je također ekstraokularna metoda i za njezino izvođenje od iznimne je važnosti dobra vještina kirurga u binokularnoj indirektnoj oftalmoskopiji. U posljednje je vrijeme obučenos mladih kirurga manjkava u ovoj tehnici, no manjak obuke ne bi trebao biti prepreka za upotrebu ove metode, s obzirom na njezine prednosti i mogućnosti.

#### **1.5.5.4. Odabir kirurške tehnike**

Svaka od navedene tri kirurške tehnike za liječenje RRD-a ima svoje indikacije i kontraindikacije te bi trebala zadovoljiti sljedeće kriterije: uspješno ponovno priljublivanje mrežnice jednim kirurškim zahvatom uz minimalan morbiditet, izvedbu u lokalnoj anesteziji (ako je moguće), isplativost i prevenciju sekundarnih komplikacija koje bi potencijalno mogle ugroziti vid i izazvati dodatne troškove (35,113). Ne postoji jedinstvena kirurška tehnika koja se može upotrebljavati u svim slučajevima RRD-a. Iako je nekoliko prethodnih studija analiziralo rezultate ovih tehnika, nijedna od njih nije pokazala jasnu, značajnu prednost jedne tehnike u odnosu na drugu (33,37,129). Međutim, vrlo je malo studija koje uspoređuju isplativost između ovih tehnika, osobito kada se procjenjuju sve tri zajedno (38-40,129,130). Zbog sve većih troškova zdravstvene zaštite, značajna pozornost usmjerena je na njih kao važne odrednice u donošenju medicinskih odluka, posebno u zemljama poput Hrvatske, s ograničenim zdravstvenim resursima.

## **2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

## 2.1. Hipoteze

Ovo je istraživanje osmišljeno kao dvije cjeline povezane zajedničkim ciljem: zdravstveno-ekonomskom analizom dvaju najčešćih i najozbiljnijih kirurških zahvata u oftalmologiji, PHACO operacije mrene i operacije RRD-a. Stoga su temeljne hipoteze ovom istraživanju:

1. PHACO operacija mrene, u bolesnika s PEX-om i/ili većim stupnjem tvrdoće nukleusa leće, značajno je kompliciranija te posljedično iziskuje veće troškove, u odnosu na mrene u bolesnika bez PEX-a i nižeg stupnja tvrdoće nukleusa.
2. Pneumoretinopeksija, kao jedna od tri suvremene metode kirurškog liječenja RRD-a, u prikladno odabranim slučajevima nema lošije funkcionalne i anatomske ishode liječenja, u odnosu na PPV i SB, koje su značajno skuplje i manje troškovno isplative.

## 2.2. Ciljevi

Glavni je cilj ovog objedinjenog istraživanja detaljnom zdravstvenom-ekonomskom analizom dvaju najčešćih i najozbiljnijih kirurških zahvata u oftalmologiji (operacije mrene i regmatogenog odignuća mrežnice) istražiti važnost ekonomskog aspekta u suvremenoj oftalmologiji u donošenju informiranih odluka o raspodjeli resursa i pri izboru pojedinih intervencija.

1. Glavni cilj prvog dijela istraživanja analizirati je i usporediti troškove PHACO operacije mrene, između bolesnika s i bez PEX-a te onih s različitim stupnjem zamućenja (tvrdoće) nukleusa leće, sveobuhvatnom analizom PHACO parametara i intraoperacijskih komplikacija.
2. Glavni cilj drugog dijela istraživanja analizirati je i usporediti vrijednosti troškovne korisnosti, mjerene očekivanim vrijednostima QALY-a, između triju suvremenih kirurških metoda liječenja RRD-a (PR, SB, PPV) temeljem njihovih anatomske i funkcionalne ishoda.

Specifični ciljevi:

1. Istražiti učinak PEX-a na intraoperacijske PHACO parametre.
2. Istražiti učinak stupnja zamućenja (tvrdoće) nukleusa leće na intraoperacijske PHACO parametre.

3. Istražiti i usporediti učestalost intraoperacijskih komplikacija između operacije mrene u bolesnika s i bez PEX-a.
4. Izračunati i usporediti troškove PHACO operacije mrene i intraoperacijskih komplikacija u bolesnika s i bez PEX-a i bolesnika s različitim tvrdoćama nukleusa leće.
5. Ako se utvrdi nepravilnost u prikladnosti aktualnog DTS sustava HZZO-a za naplatu operacija navedenih vrsta mrenea, ukazati na potrebu za promjenom istog koji jednako valorizira sve operacije mrenea.
6. Istražiti karakteristike RRD-a i njihov utjecaj na anatomske i funkcionalne ishode liječenja.
7. Izračunati i usporediti troškove kirurških metoda liječenja RRD-a u uvjetima jednodnevne kirurgije te stacionarnog liječenja.
8. Analizirati i usporediti troškovnu korisnost triju suvremenih tehnika operacije RRD-a (PR, SB i PPV) mjerenu očekivanim vrijednostima QALY-a, temeljenim na vjerojatnostima anatomske i funkcionalne ishode i pridodanim vrijednostima korisnosti.
9. Istražiti prikladnost sustava DTS naplate pojedine tehnike operacije RRD-a u uvjetima jednodnevne kirurgije te stacionarnog liječenja.

Sekundarni cilj:

Izračunati incidenciju RRD-a (ukupnu i po dobnim skupinama), tijekom trogodišnjeg praćenja od siječnja 2016. do siječnja 2019. u Splitsko-dalmatinskoj županiji.



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

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Provedeno istraživanje sastoji se od dva dijela koji čine jedinstvenu cjelinu. Usmjereno je na zdravstveno-ekonomsku analizu dvaju ključnih kirurških zahvata u oftalmologiji: PHACO operacije mreene i operacije RRD-a, u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

Oba dijela znanstvenog istraživanja opservacijske su retrospektivne studije kvalitete temeljene na registru (engl. *retrospective quality register study*). S obzirom na namjenu riječ je o primijenjenom istraživanju.

Istraživanje se provelo u Klinici za očne bolesti KBC-a Split. Veći dio obrade podataka (uključujući zdravstveno-ekonomsku analizu) izvršio se u Klinici za očne bolesti Sveučilišta u Oslu, Norveška.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split i provedeno je u skladu sa svim etičkim principima Helsinške deklaracije iz 2013.

Odobrenje prvog dijela istraživanja: Klasa: 500-03/23-01/197; Ur.br.: 2181-147-01-06/LJ.Z.-23-02)

Odobrenje drugog dijela istraživanja: Klasa: 500-03/19-01/21; Ur.br.: 2181-147-01-06/M.S.-19-2)

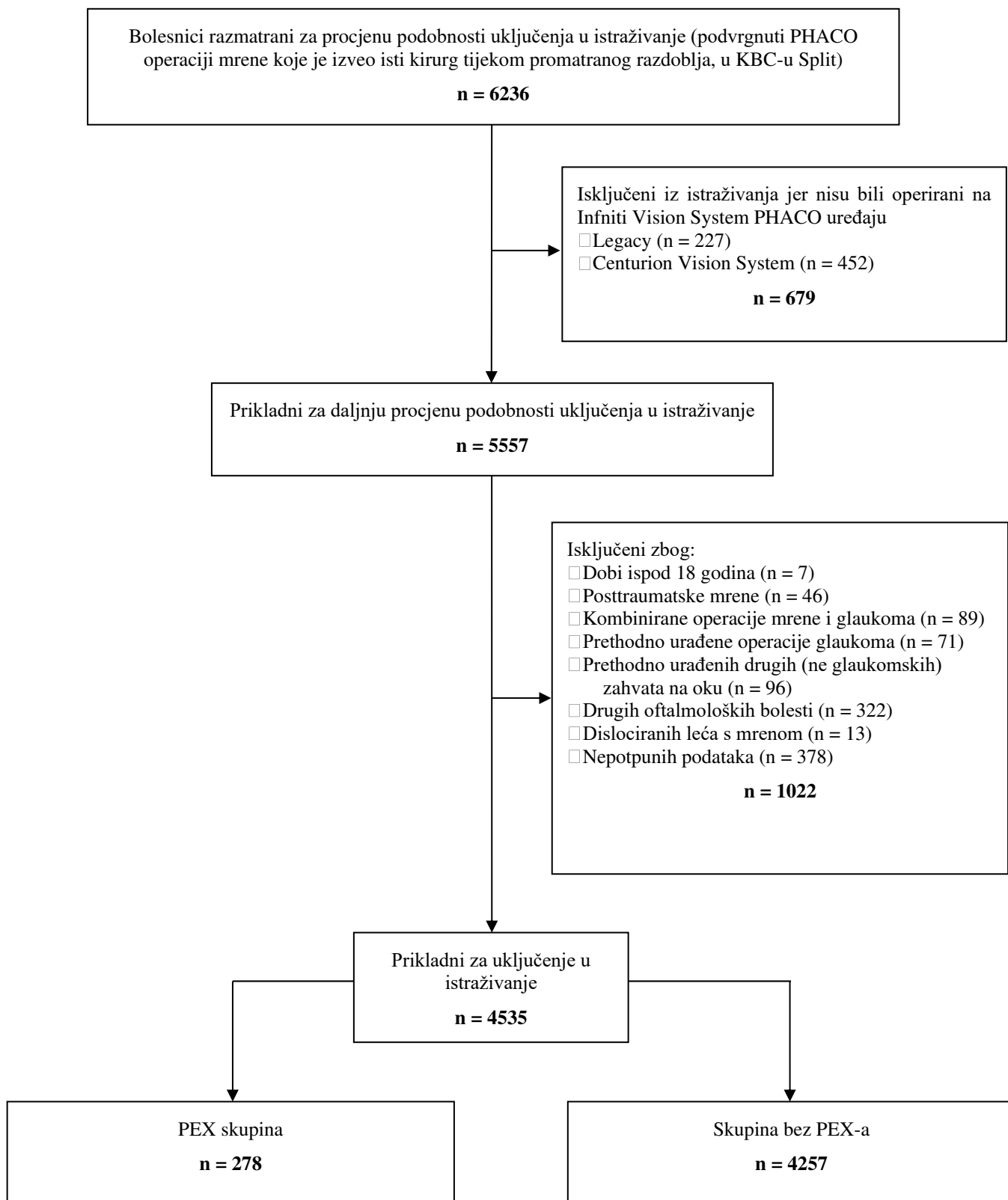
Kako bi se osiguralo transparentno izvješćivanje, istraživanje se pridržavalo smjernica STROBE (engl. *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).

### **3.2. Prvi dio istraživanja**

#### **3.2.1. Ispitanici i metode**

U prvom istraživanju analizirani su podaci 5889 bolesnika (6236 očiju) kojima je isti kirurg u Klinici za očne bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split, operirao mreenu PHACO metodom, tijekom sedmogodišnjeg razdoblja (svibanj 2015. – prosinac 2022.). Svi bolesnici uključeni u istraživanje morali su zadovoljiti slijedeće kriterije: imati razvijenu mreenu s ili bez PEX-a, biti operirani PHACO metodom na istom uređaju (Infiniti Vision System, Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX, USA) od strane istog iskusnog kirurga. Iz istraživanja su isključeni bolesnici s posttraumatskim mreinama, oni s drugim očnim bolestima, oni koji su već ranije bili podvrgnuti oftalmološkim kirurškim zahvatima, bolesnici s očnim tlakom većim od 23 mmHg,

kao i oni koji su zahtijevali kombinirani operacijski zahvat (glaukomska operacija + PHACO operacija). Isključeni su i bolesnici s mrenom u subluksiranim lećama te bolesnici mlađi od 18 godina jer je u njih rijetko prisutan PEX (stanje je pretežno povezano sa starijim osobama). Iz istraživanja su također bili isključeni bolesnici s nepotpunim podacima u medicinskoj dokumentaciji (Slika 3).



Slika 3. Dijagram tijeka bolesnika (autorska slika).

Ispitanici koji su nakon što su primijenjeni svi kriteriji isključenja zadovoljili kriterije uključenja u istraživanje (ukupno 4535 očiju) podijeljeni su u skupine prema prisutnosti PEX-a te stupnju nuklearnog zamućenja (tvrdoće) leće. U skupini s PEX-om bilo je 278 očiju, dok je u skupini bez PEX-a bilo 4257 očiju. Nadalje, u skupini s nižim stupnjem nuklearnog zamućenja (tvrdoće) leće bilo je 2631 oko, dok su u skupini s višim stupnjem zamućenja (tvrdoće) leće bila 1904 oka.

Podaci su prikupljeni iz dva izvora: medicinske dokumentacije bolesnika i operacijskih protokola. Demografski podaci (dob i spol), podaci o prisutnosti PEX-a, podaci o stupnju gustoće nuklearnog zamućenja leće (tvrdoće nukleusa) te podaci o prisutnosti fakodoneze, kao znaka zonularne nestabilnosti, prikupljeni su iz medicinske dokumentacije. Podaci o prisutnosti PEX-a kategorizirani su kao „PEX prisutan“ (PEX skupina) ili „PEX odsutan“ (skupina bez PEX-a). Kirurg je procjenjivao prisutnost PEX-a temeljitim pregledom oka biomikroskopom s procjepnom svjetiljkom u proširenoj zjenici prije izvođenja zahvata. Prisutnost PEX-a određena je prisustvom fibrilarnih naslaga na rubu zjenice i/ili na prednjoj kapsuli leće. Podaci o prisutnosti fakodoneze, kategorizirani su kao „prisutni“ ili „odsutni“. Podaci o širini zjenice klasificirani su također na kvalitativan način kao „uske“ ili „normalne“ zjenice (nedostajali u kvantitativni podaci u milimetrima). Gustoću nuklearnog zamućenja leće (tvrdoću nuklearne mreže) operater je procjenjivao i stupnjevao tijekom prijeoperacijskog pregleda biomikroskopom s procjepnom svjetiljkom u proširenoj zjenici, upotrebljavajući sustav klasifikacije zamućenja leće III (engl. *Lens Opacities Classification System III - LOCS III*): od stupnja 0 – za oči bez nuklearnog zamućenja (najmanje tvrdoće leće) do stupnja 6 – za najveća nuklearna zamućenja (smeđe-crveno obojeni tvrdi nukleusi leće) (131). Za potrebe istraživanja, zbog preciznije statističke obrade, sve su oči podijeljene u dvije skupine s obzirom na stupanj gustoće nuklearnog zamućenja leće: niži stupanj nuklearne mreže, mekši nukleusi (stupnjevi 0 – 2) i viši stupanj nuklearne mreže, tvrdi nukleusi (stupnjevi 3 – 6).

Podaci o tijeku kirurškog zahvata prikupljeni su iz kirurškog protokola. Svi kirurški zahvati izvedeni su u topičkoj anesteziji upotrebom istog uređaja za fakoemulzifikaciju. Ukratko, nakon paracenteze injektiran je viskoelastik u prednju sobicu te su urađene glavna i dvije bočne incizije rožnice. Cistotomom je napravljena kontinuirana zakrivljena kapsuloreksa, nakon čega su slijedili postupci hidrodisekcije i hidrodelineacije. Nukleus je odstranjen fako-čop tehnikom. Nakon uklanjanja korteksa leće tehnikom irigacije-aspiracije, kapsularna vrećica ispunjena je viskoelastikom i u nju je implantiran IOL. Na kraju je aspiriran viskoelastični materijal, rezovi su rožnice hidrirani te je apliciran antibiotik u prednju očnu sobicu.

Podaci o intraoperacijskim PHACO parametrima: CDE-u izraženom u postotnim-sekundama, ukupnom ultrazvučnom vremenu (u sekundama), vremenu fakoemulzifikacije (u sekundama), torzijskom vremenu (u sekundama), aspiracijskom vremenu (u sekundama), procijenjenoj količini utrošene tekućine (u mililitrima), ukupnom trajanju operacijskog zahvata (u minutama i sekundama), kao i podaci o intraoperacijskim komplikacijama, preuzeti su iz operacijskih protokola. Podaci o trajanju kirurškog zahvata odnose se na vrijeme od početka do završetka upotrebe PHACO uređaja. Stoga su stvarne vrijednosti trajanja kirurškog zahvata nešto dulje od navedenih vrijednosti jer one ne uključuju vrijeme prije uključanja PHACO uređaja i uvođenja PHACO sonde u prednju očnu sobicu (izvođenje glavnog i bočnih rezova, vrijeme kapsulorekse, hidrodisekcije i hidrodelineacije).

Iz operacijskih protokola također su prikupljene informacije o korištenju kapsularne boje, uređaja za širenje zjenice, CTR-a te o potrebi izvođenja prednje vitrektomije u slučajevima ruptуре stražnje kapsule leće s prolapsom staklastog tijela. Intraoperacijske komplikacije zbrinute su prema utvrđenim profesionalnim standardima i dokumentirane u skladu s tim. Za uske zjenice korištene su najčešće neke od tehnika mehaničke dilatacije (manualna, viskodilatacija te retraktori šarenice). U slučajevima zonularne nestabilnosti, u kapsularnu vrećicu ugrađivan je CTR. U slučajevima ruptуре stražnje kapsule s prolapsom staklastog tijela učinila bi se prednja vitrektomija i ugradila trodijelna IOL (najčešće u cilijarni sulkus), a u slučajevima kad to nije bilo moguće, primarna implantacija IOL-a bila je odgođena. Kod potonuća nukleusa ili njegovih dijelova naknadno bi se izvršio PPV i sekundarno ugradio IOL. Urađena je detaljna analiza i usporedba svih intraoperacijskih PHACO parametara u odnosu na prisutnost PEX-a (skupina s i bez PEX-a) kao i s obzirom na različite stupnjeve zamućenja (tvrdoće) nukleusa leće. Posebna pozornost usmjerena je na razliku u duljini trajanja pojedinog operacijskog zahvata između promatranih skupina (s i bez PEX-a kao i tvrdih i mekših nuklearnih mrena). Duljina trajanja operacijskih zahvata bila je okosnica našeg istraživanja i prema njoj je urađena zdravstveno-ekonomska analiza. Uspoređivane su i intraoperacijske komplikacije (ruptura stražnje kapsule leće, potreba ugradnje CTR-a zbog nestabilnosti zonula) između promatranih skupina.

### **3.2.2. Zdravstveno-ekonomska analiza**

Provedena je zdravstveno-ekonomska analiza troškova PHACO postupka operacije mrene u bolesnika uključenih u istraživanje kako bi se procijenila moguća razlika između očekivanih troškova operacije mrena koje zahtijevaju više vremena i resursa (mrene u bolesnika s PEX-

om i/ili višim stupnjem tvrdoće nukleusa) i troškova pokrivenih postojećom jedinstvenom šifrom DTS-a za naknadu operacije mreine. Također je izračunat očekivani gubitak zbog neobračunatih troškova koji nisu pokriveni trenutnim sustavom DTS-a jer nisu obuhvaćeni ponderima DTS-a. Troškovi nastali zbog dodatnih postupaka i upotrebe dodatnih materijala nisu uzeti u obzir prilikom definiranja pondera za navedenu skupinu DTS-a pa samim time nisu ni financijski kompenzirani putem sustava DTS. Cijene pojedinih dodatnih kirurških pomagala prikupljene su od nabavne službe Klinike za očne bolesti i KBC-a Split. Kao osnovica za naš izračun upotrebljavala se jedinstvena, postojeća naknada DTS-a za sve mreine u iznosu od 601,64 € HZZO-a (132,133) te je sukladno tome procijenjen trošak minute PHACO operacije mreine bez PEX-a, niske nuklearne tvrdoće. Taj je trošak zatim pomnožen s vremenom potrebnim za izvođenje PHACO postupka u svim ostalim vrstama mreina u našem istraživanju (onih s PEX-om i s nižim i višim stupnjem tvrdoće nuklearne mreine kao i tvrdih nuklearnih mreina bez PEX-a). Dobivene vrijednosti zatim su oduzete od postojeće osnovne, jedinstvene naknade troškova DTS-a za postupak operacije mreine kako bi se dobili procijenjeni gubici u eurima zbog neobračunatih stvarnih troškova pojedinog zahvata.

### 3.2.3. Statistički postupci

Broj ispitanika (očiju) daleko je veći nego što je zadano izračunatom veličinom uzorka. Izračunata veličina uzorka potrebna za ispitivanje razlike između dvije proporcije, s očekivanim udjelom slučajeva s PEX-om od 6,4 % među bolesnicima operiranim zbog mreine (podatak temeljen na rezultatima iz literature za područje Mediterana), s razinom pouzdanosti od 95 %, dozvoljenom pogreškom od 0,05 iznosi približno 92 (55). S obzirom na veličinu populacije od 4535 slučajeva (očiju), veličina uzorka lako je ostvariva i trebala bi osigurati rezultate s dovoljnom statističkom snagom za donošenje pouzdanih zaključaka.

Inicijalno je provedena deskriptivna statistička analiza; rezultati su prikazani u postocima i medijanima s interkvartilnim rasponom (IQR: Q3 – Q1) te kao medijani s rasponom razlika između najviših i najnižih vrijednosti (min-max). Normalnost distribucije kontinuiranih varijabli ispitana je pomoću histograma, Q-Q dijagrama i upotrebom Shapiro-Wilksovog ili Kolmogorov-Smirnovljevog testa. U slučaju nenormalne distribucije kontinuiranih varijabli, Mann-Whitney U test upotrijebljen je za otkrivanje razlika u medijanima kontinuiranih, numeričkih varijabli između dvije skupine bolesnika s i bez PEX-a. Za testiranje razlika u distribuciji kategorijskih varijabli upotrijebljen je hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) test. Rezultati su interpretirani

na razini statističke značajnosti od  $P < 0,05$ , a rasponi pouzdanosti dani su na 95 %-tnoj razini. U statističkoj analizi upotrijebljen je statistički paket STATA (STATA verzija 17.0; College Station, TX, SAD).

### **3.3. Drugi dio istraživanja**

U drugom dijelu istraživanja provedena je zdravstveno-ekonomska analiza troškova (u uvjetima jednodnevne i stacionarne kirurgije) i izvedenih korisnosti triju suvremenih kirurških metoda zbrinjavanja RRD-a: PR-a, SB-a i PPV-a. Uspoređivani su njihovi anatomske i funkcionalni ishodi s posebnim naglaskom na analizu troškovne korisnosti mjerene očekivanim vrijednostima QALY-a. Općenito operacija RRD-a ima značajnu vrijednost za bolesnika i vrlo je isplativa, stoga je potrebna usporedba troškovne korisnosti pojedinih vrsta operacijskih zahvata.

#### **3.3.1. Ispitanici i metode**

U drugo je istraživanje uključen 151 bolesnik s RRD-om operiran u Klinici za očne bolesti KBC-a Split u trogodišnjem razdoblju (siječanj 2016. – siječanj 2019.) kako bi se istražio učinak izabrane kirurške metode liječenja RRD-a na anatomske i funkcionalne ishode liječenja i analizirala troškovna korisnost pojedine kirurške tehnike. Također je analiziran i učinak svih relevantnih karakteristika RRD-a na anatomske i funkcionalne ishode liječenja. Prema vrsti operacijskog zahvata kojemu su bili podvrgnuti, ispitanici su podijeljeni u tri skupine: u skupini bolesnika operiranih PR-om bila su 32 ispitanika, u skupini operiranih SB-om 13, dok je u skupini operiranih tehnikom PPV bilo njih 106.

U istraživanje su uključeni bolesnici liječeni zbog RRD-a u Klinici za očne bolesti KBC-a Split u promatranom vremenskom periodu. Svi bolesnici su morali biti poslijeoperacijski praćeni najmanje 6 mjeseci. Iz istraživanja su isključeni bolesnici s drugim vrstama odignuća mrežnice (eksudativnim, trakcijskim i solidnim), ponavljanim odignućima mrežnice (reablacijom) te oni s odignućima mrežnice koja su posljedica otvorene ozljede oka.

Podaci i za ovaj dio istraživanja prikupljeni su pretraživanjem dvaju izvora: medicinske dokumentacije i operacijskih protokola. Pretraživanjem medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci o dobi, spolu, refrakcijskoj grešci, prethodnim oftalmološkim zahvatima i



eventualnim traumama, podaci o trajanju odignuća mrežnice prije kirurškog zbrinjavanja, vidnoj oštrini prije i šest mjeseci nakon operacije, bilateralnosti bolesti, statusu leće (fakija, pseudofakija i afakija), lokalizaciji i proširenosti RRD-a, statusu makule (odignuta ili ne), prisutnosti PVD-a, karakteristikama rupture mrežnice (oblik, veličina, lokalizacija i broj) te podaci o prisutnosti perifernih degeneracija mrežnice istog ili drugog oka.

Podaci o vrsti korištene kirurške tehnike (PR, SB ili PPV), anatomskoj uspješnosti ili neuspješnosti operacije RRD-a (primarno prilijevanje/neprilijevanje mrežnice), kao i podaci o dodatnim zahvatima (vađenju silikonskog ulja, ako je korišteno, te PHACO operaciji nastale mrežnice unutar 6 mjeseci poslijeoperacijskog praćenja) prikupljeni su dijelom iz medicinske dokumentacije, a dijelom iz operacijskih protokola. Pod anatomskim neuspjehom zahvata podrazumijevalo se neprilijevanje mrežnice poslije primarnog kirurškog zahvata ili ponovno odignuća mrežnice u vremenu od šest mjeseci nakon operacijskog zahvata. Funkcionalnim uspjehom operacije smatrala se najbolje korigirana vidna oštrina (engl. *best corrected visual acuity*, BCVA) postignuta šest mjeseci nakon operacije. Bolesnici su prema vidnoj oštrini mjerenoj na Snellenovim tablicama kategorizirani u tri skupine: jednaka i manja od 0,1, veća od 0,1 i manja od 0,5 i jednaka i veća od 0,5 ( $\leq 0,1$ ,  $> 0,1$  i  $< 0,5$ ,  $\geq 0,5$ ). Procjenjivan je utjecaj istraživanih parametara (kirurških metoda liječenja i karakteristika RRD-a) na anatomske i funkcionalne ishode liječenja.

### **3.3.2. Zdravstveno-ekonomska analiza**

Analizirana je prikladnost naknade troškova pojedinog kirurškog postupka liječenja RRD-a određenog trenutnim sustavom DTS. Postojeći sustav DTS odnosi se samo na naplatu troškova PPV-a, pa je isti upotrijebljen za izračun mogućih naknada DTS-a za PR, SB i kombiniranu operaciju PPV-a i PHACO-a (PHACO + PPV), bilo kao jednodnevne kirurgije ili stacionarnog kirurškog postupka. Procijenjeni su troškovi po minuti trajanja za svaki pojedini postupak, na način da je temeljem postojeće osnovice naplate DTS troškova za PPV izračunat trošak po minuti trajanja PPV-a, a zatim je dobivena vrijednost pomnožena s vremenom trajanja svakog pojedinog postupka (SB, PR i PHACO + PPV). Podaci o duljini trajanja postupka dobiveni su iz literature (34,120,134). Za kombinirani postupak PHACO + PPV dodani su ponderirani troškovi kako bi se procijenila DTS naknada uz pretpostavku plaćanja punog troška za udio PHACO-a u postupku PHACO + PPV. Podaci o DTS naknadama dobiveni su od HZZO-a (133). Vidni ishodi (najbolja korigirana vidna oštrina, šest mjeseci

nakon operacije) triju kirurških metoda upotrjebljeni su za procjenu vrijednosti korisnosti povezanih sa svakim od mogućih kirurških ishoda. Vjerojatnost svakog mogućeg ishoda, temeljena na uspješnosti i neuspješnosti zahvata te na kategorijama vidnog ishoda izračunata je upotrebom podataka iz istraživanja. Podaci iz literature o vrijednostima korisnosti, odnosno o kvaliteti života povezanoj s određenom vidnom oštrinom, temeljenih na metodi TTO sustavno su pridodani svakom pojedinom vidnom ishodu (po kategorijama vidne oštine) (14,19). Vjerojatnost svakog mogućeg ishoda pomnožena je zatim s vrijednostima korisnosti vidnih ishoda kako bi se izračunale očekivane vrijednosti QALY-a za svaki pojedini ishod. Zatim su pojedinačne očekivane vrijednosti QALY-a za svaki ishod zbrojene za svaku pojedinu kiruršku metodu, kako bi se dobila srednja očekivana vrijednost QALY-a, odnosno prosječna korisnost svih mogućih ishoda i njihovih vjerojatnosti po svakoj od operacijskih metoda. U ovoj analizi očekivane vrijednosti QALY-a izračunate su za jednogodišnji period. Odluka o fokusiranju na jednogodišnji vremenski horizont donesena je iz nekoliko ključnih razloga. Prvo, empirijski podaci iz našeg istraživanja pokazali su da dugoročna korisnost nakon prve godine ostaje gotovo jednaka za sve intervencije, čime se eliminira potreba za ekstrapolacijom koristi na duže vremenske periode. Također, vjerojatnosti pojedinih ishoda i pridružene vrijednosti korisnosti značajno se razlikuju između intervencija tijekom prve godine, što čini jednogodišnji horizont prikladnim za prikaz ključnih razlika u učinkovitosti. Pri izračunu QALY-a upotrijebljeni su stvarni podaci iz našeg istraživanja, a istraženi su i svi mogući zbunjujući čimbenici (karakteristike RRD-a) koji bi mogli utjecati na ishode kako bi se osigurala valjanost rezultata. U izračunu troškova po QALY-u upotrijebljeni su izravni medicinski troškovi koji su uključivali one pokriveno sustavom DTS, dok su troškovi za zahvate bez šifri DTS-a procijenjeni prema trajanju zahvata u minutama. Očekivane vrijednosti QALY-a i troškovi zahvata zatim su upotrijebljeni za izračun ICER-a između postupaka PPV i PR kako bi se procijenile razlike u troškovnoj korisnosti između navedenih tehnika te izračunali dodatni troškovi po dodatnoj jedinici korisnosti (QALY-u). ICER je izračunat prema ranije navedenoj formuli.

### **3.3.3. Statistički postupci**

Pri izračunu veličine uzorka, procjena udjela ispitanika mjerena je na binarnoj ljestvici (uspješno/neuspješno). Kako bi se postigla snaga istraživanja od 80 % uz primjenu dvosmjernog Z testa i pretpostavku umjerene veličine učinka ( $h = 0,5$ ) i alfa razine značajnosti

od 0,05, s klinički značajnom razlikom stope uspjeha od 15 do 20 %, bilo je potrebno uključiti ukupno najmanje 126 ispitanika. Ako se uzme u obzir gubitak ispitanika od 15 do 20 % tijekom istraživanja, u istraživanje bi trebalo uključiti dodatna 22 ispitanika, što znači ukupnu veličinu uzorka od otprilike 150 ispitanika.

Provedena je deskriptivna statistička analiza; prikazani su apsolutni brojevi sudionika u istraživanju i njihovi postotci. Podaci su prikazani u obliku linijskih, stupčastih i tortnih dijagrama (engl. *pie chart*). Normalnost distribucije kontinuiranih varijabli testirana je histogramom, Q-Q dijagramom te Shapiro-Wilkovim i Kolmogorov-Smirnovljevim testovima. U slučaju da distribucija kontinuiranih varijabli nije bila normalna upotrijebljeni su medijani s interkvartilnim rasponom (IQR:  $Q3 - Q1$ ) te medijani s rasponom između najviših i najnižih vrijednosti (min-max). Zbog nenormalne distribucije kontinuiranih varijabli, za otkrivanje razlika u medijanima kontinuiranih, numeričkih varijabli između dviju skupina upotrijebljen je Mann-Whitney U test. Wilcoxon-ov Signed Ranks test korišten je za analizu razlika u vidnoj oštrini prije i poslije kirurškog zahvata. Spearmanov test korelacije ranga s koeficijentom korelacije ( $\rho$ ) upotrijebljen je za testiranje korelacije između dvije ordinalne varijable. Za utvrđivanje razlika u distribuciji kategoričkih varijabli korišteni su hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) i Fisherov egzaktni test, dok je za otkrivanje razlika u udjelima različitih ispitivanih skupina i usporedbu razlike između različitih godišnjih doba primijenjen z-test dva uzorka. Ako je uzorak unutar svakog stupca bio  $\leq 1$ , tada se z-test nije mogao upotrebljavati. Rezultati su interpretirani na razini statističke značajnosti od  $P < 0,05$  i prilagođeni Bonferronijevom korekcijom na  $P < 0,05/n$  (gdje je  $n$  broj analiza). Jednostavna logistička regresija koja izračunava omjere izgleda (OR) s njihovim intervalom pouzdanosti od 95 % (95 % CI) korištena je za testiranje povezanosti između trajanja simptoma RRD-a i prijeoperacijske identifikacije rupture mrežnice s uspjehom kirurškog zahvata (uspješan/neuspješan). Za statističku analizu korišteni su statistički paketi SPSS (SPSS verzija 24, IBM, Armonk, NY, SAD) i STATA (SE-Standard Edition verzija 17.0; College Station, TX 77845, SAD).

## **4. REZULTATI**

## 4.1. Rezultati prvog dijela istraživanja

Od ukupno 6236 očiju koje su bile podvrgnute operaciji mreine tijekom promatranog razdoblja, 4535 je zadovoljilo kriterije za uključivanje u istraživanje. Među njima PEX je dijagnosticiran u 278 (6,13 %) očiju (PEX skupina), dok u 4257 (93,87 %) nije bilo znakova PEX-a (skupina bez PEX-a).

U Tablici 1 prikazane su demografske karakteristike ukupnog broja bolesnika operiranih od mreine te po skupinama u odnosu na prisutnost PEX-a. Nije zabilježena značajna povezanost između PEX-a i spola ( $P = 0,099$ ). Medijan dobi ukupnog broja svih bolesnika bio je 75 godina (IQR: 68 – 80). Iako rezultati ukazuju na povećanu učestalost pojave mreine s povećanjem dobi u obje skupine bolesnika, postajala je statistički značajna razlika u učestalosti između promatranih skupina (PEX i bez PEX-a) ( $P > 0,001$ ). Tome je najviše doprinijela značajno veća učestalost mreine u bolesnika s PEX-om u odnosu na bolesnike bez PEX-a u dobnoj kategoriji jednako i više od 70 godina.

**Tablica 1.** Demografske karakteristike bolesnika ukupno i ovisno o prisustvu PEX-a.

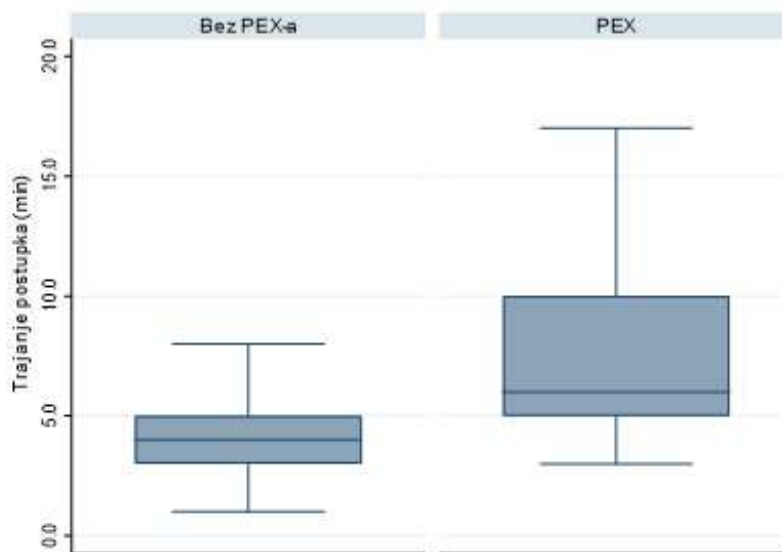
		Ukupno (n = 4535)	PEX (n = 278)	Bez PEX-a (n = 4257)	<i>P</i>
		n (%)			
Spol	Muški	2148 (47,4)	145 (52,2)	2003 (47,4)	0,099*
	Ženski	2387 (52,6)	133 (47,8)	2254 (52,6)	
Dob (godine)	< 50	59 (1,3)	1 (0,4)	58 (1,4)	< 0,001*
	50 – 59	250 (5,5)	3 (1,1)	247 (5,8)	
	60 – 69	1018 (22,5)	46 (16,6)	972 (22,8)	
	≥ 70	3208 (70,7)	228 (82,0)	2980 (70,0)	
Dob (godine)	Medijan (IQR)	75 (68 – 80)	77 (72 – 81)	75 (68 – 80)	< 0,001†
	Raspon	21 – 97	47 – 97	21 – 97	

\*  $\chi^2$  test; †Mann-Whitney U test

PEX = pseudoeksfoliacijski sindrom; n = broj bolesnika; IQR = interkvartilni raspon; *P* = p-vrijednost;  $P < 0,05$

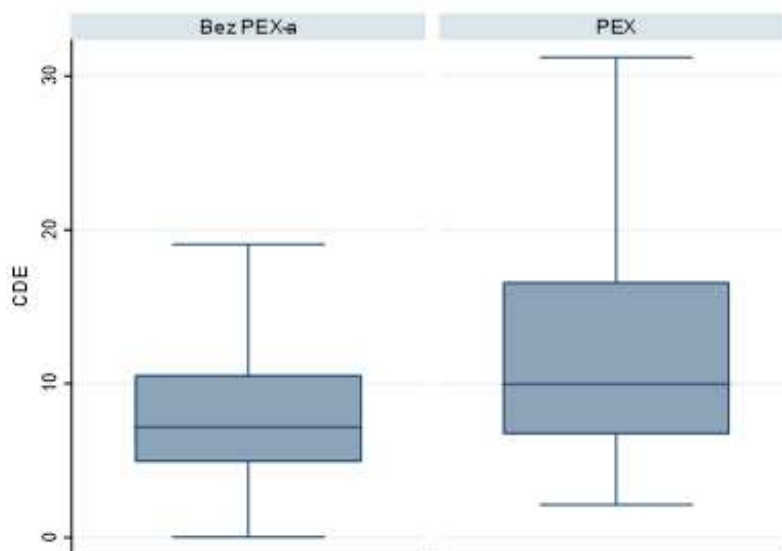
### Rezultati analize intraoperacijskih PHACO parametara

Kad se razmatraju svi PHACO postupci zajedno, medijan trajanja postupka bio je 4,5 minuta (IQR: 4 – 5,4). Međutim, u PEX skupini trajanje postupka bilo je značajno dulje (medijan: 6,3; IQR: 5,1 – 10,0) nego u skupini bez PEX-a (medijan: 4,5; IQR: 4,0 – 5,2) ( $P < 0,001$ ) (Slika 4).



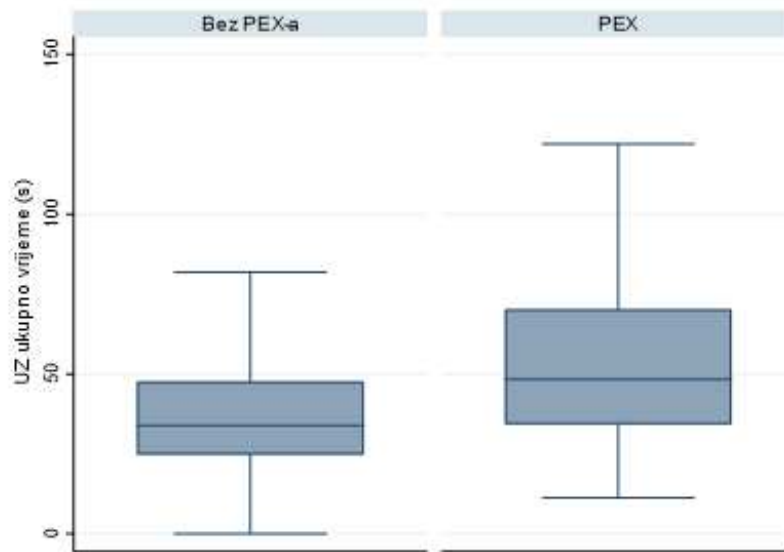
**Slika 4.** Usporedba duljine trajanja kirurškog zahvata (minute) između skupine bez PEX-a i PEX skupine.

Medijan CDE-a (promatrano u svim PHACO postupcima zajedno) bio je 7,3 (IQR: 4,9 – 10,9). U PEX skupini medijan CDE-a bio je značajno viši (medijan: 9,98; IQR: 6,7 – 16,6) u usporedbi s onim u skupini bez PEX-a (medijan: 7,2; IQR: 4,91 – 10,6) ( $P < 0,001$ ) (Slika 5).



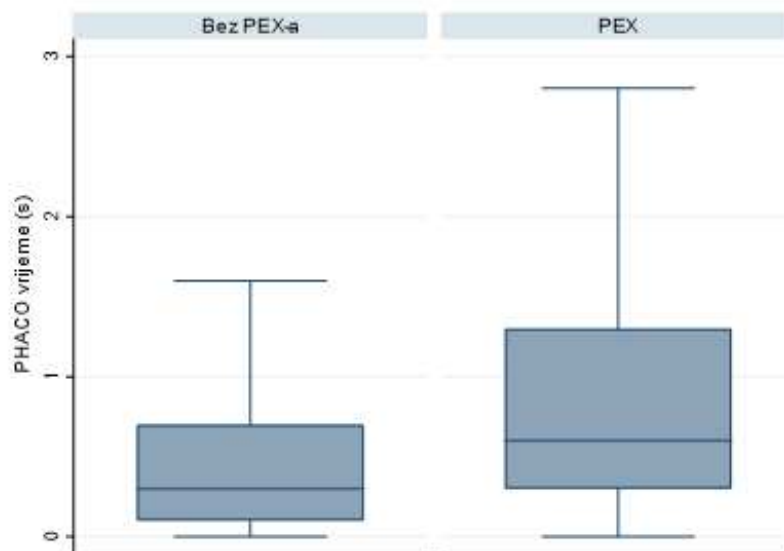
**Slika 5.** Usporedba CDE-a između skupine bez PEX-a i PEX skupine.

Medijan UZ vremena za sve PHACO postupke zajedno iznosio je 34,7 s (IQR: 25,2 – 48,9), s tim da je u PEX skupini bio značajno viši (medijan 48,2; IQR: 34,3 – 70,2) nego u skupini bez PEX-a (medijan 33,8; IQR: 24,8 – 47,6) ( $P < 0,001$ ) (Slika 6).



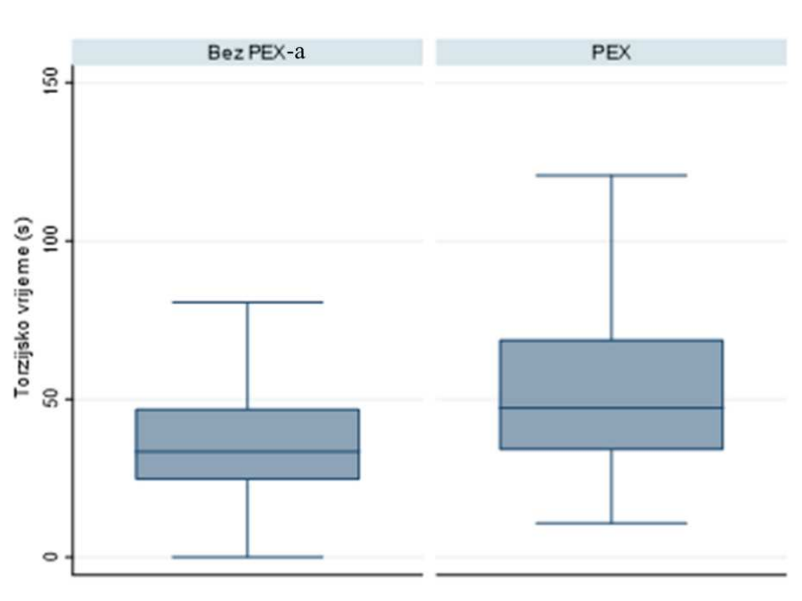
**Slika 6.** Usporedba ukupnog UZ vremena (sekunde) između skupine bez PEX-a i PEX skupine.

Kad se razmatraju svi PHACO postupci zajedno medijan PHACO vremena bio je 0,3 s (medijan 0,3; IQR: 0,1 – 0,7). Bolesnici u PEX skupini imali su značajno viši medijan PHACO vremena (medijan 0,6; IQR: 0,3 – 1,3) u usporedbi sa bolesnicima u skupini bez PEX-a (medijan 0,3; IQR: 0,1 – 0,7) ( $P < 0,001$ ) (Slika 7).



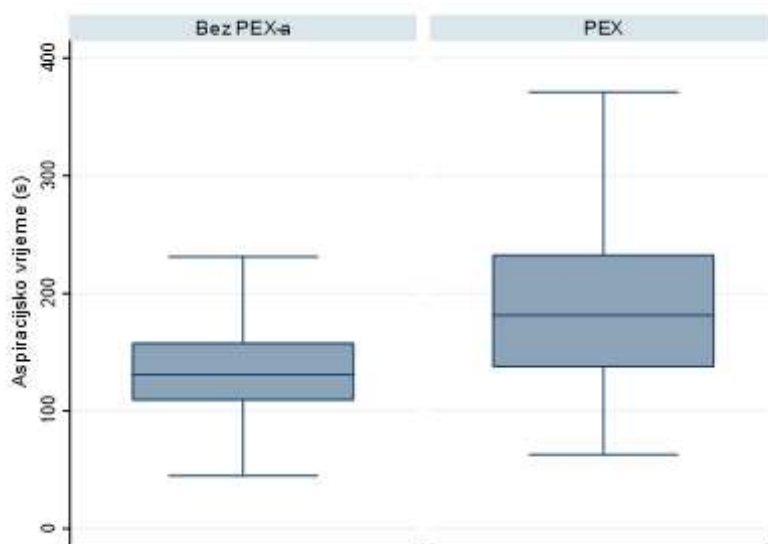
**Slika 7.** Usporedba PHACO vremena (sekunde) između skupine bez PEX-a i PEX skupine.

Medijan torzijskog vremena kod svih PHACO postupaka zajedno iznosio je 34,2 s (IQR: 24,9 – 48,2), međutim, u PEX skupini bio je značajno viši (medijan: 47,2; IQR: 33,9 – 68,8) nego u skupini bez PEX-a (medijan 33,4; IQR: 24,5 – 46,9) ( $P < 0,001$ ) (Slika 8).



**Slika 8.** Usporedba torzijskog vremena (sekunde) između skupine bez PEX-a i PEX skupine.

Medijan vremena aspiracije za sve PHACO postupke zajedno iznosio je 133 s (IQR: 111 – 161). U PEX skupini aspiracijsko vrijeme bilo je značajno dulje (medijan: 181,5; IQR: 137 – 233) u usporedbi sa skupinom bez PEX-a (medijan: 131; IQR: 109 – 158) ( $P < 0,001$ ) (Slika 9).

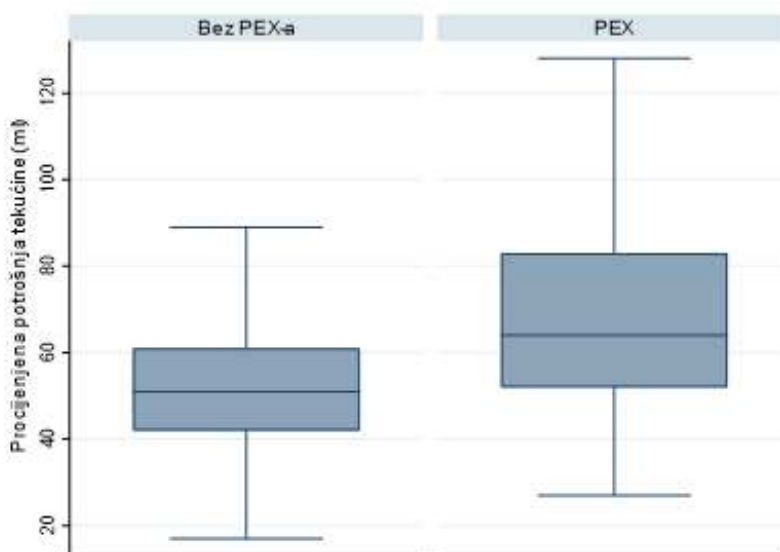


**Slika 9.** Usporedba aspiracijskog vremena (sekunde) između skupine bez PEX-a i PEX skupine.

Medijan procijenjene potrošnje tekućine kad se razmatraju svi PHACO postupci zajedno iznosio je 51 ml (IQR: 43 – 61). U PEX skupini bila je značajno veća procijenjena potrošnja



tekućine (medijan: 64; IQR: 52 – 83) u usporedbi sa skupinom bez PEX-a (medijan: 51; IQR: 42 – 61) ( $P < 0,001$ ) (Slika 10).



**Slika 10.** Usporedba procijenjene potrošnje tekućine (mililitri) između skupine bez PEX-a i PEX skupine.

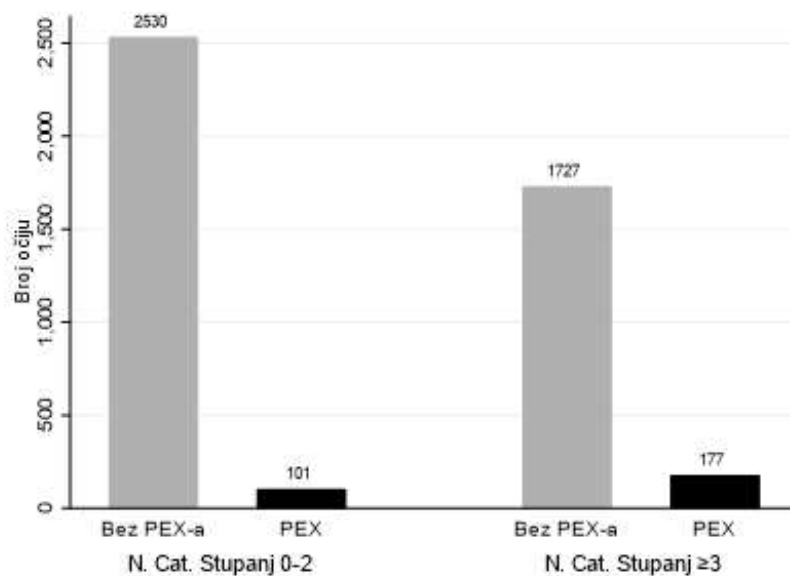
Nadalje, primijećena je i statistički značajna povezanost između PEX-a i intraoperacijskog sindroma mlohave šarenice (engl. *floppy iris syndrome*, IFIS) ( $P = 0,035$ ).

Nije bilo značajne povezanosti između PEX-a i potrebe za bojanjem prednje lećne kapsule ( $P = 0,583$ ).

CTR je korišten u 3,96 % slučajeva u PEX skupini, što je bilo značajno češće nego u skupini bez PEX-a (0,12 %).

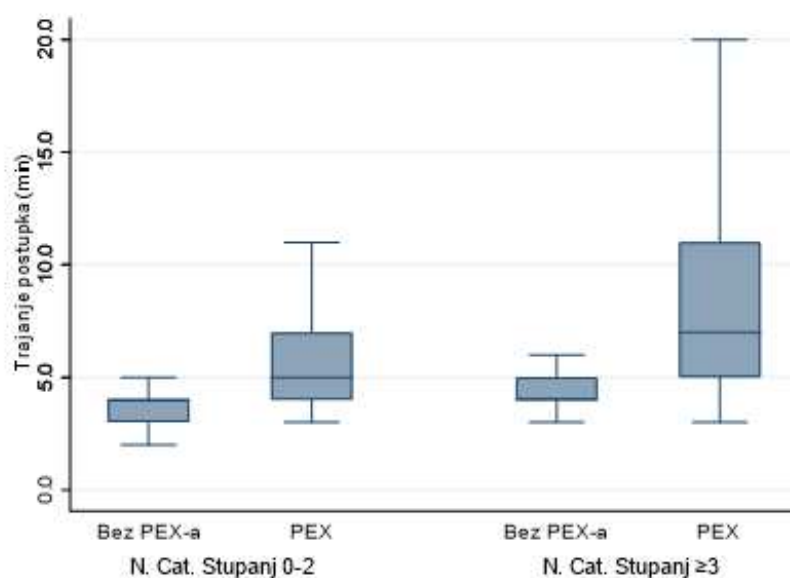
Puknuće stražnje kapsule dogodilo se u 5,40 % kirurških zahvata unutar PEX skupine u usporedbi s 0,42 % u skupini bez PEX-a.

Provedena je i analiza odnosa između stupnja tvrdoće nuklearne mreže i prisutnosti PEX-a. Od ukupno 4535 očiju operiranih zbog mreže uključenih u istraživanje, 2631 je imalo niži stupanj nuklearne mreže (stupanj 0 – 2). Od 2631 oka s nižim stupnjem nuklearne mreže 2530 nije imalo znakove PEX-a, dok je kod 101 dijagnosticiran PEX. Viši stupanj tvrdoće nuklearne mreže ( $\geq 3$ ) bio je prisutan u 1904 oka, od kojih 1727 nije imalo znakove PEX-a, a 177 je imalo PEX. Statistička analiza pokazala je značajnu povezanost između prisutnosti PEX-a i stupnja nuklearne mreže ( $P < 0,001$ ) (Slika 11).



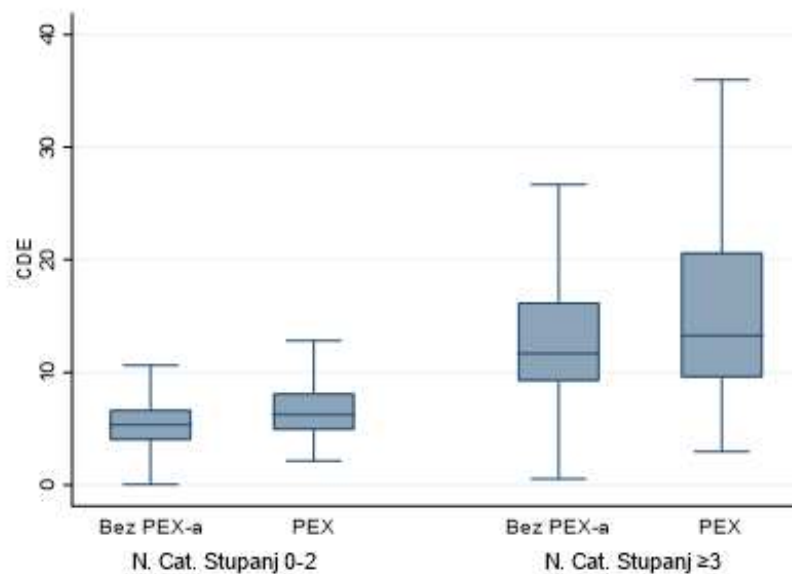
**Slika 11.** Broj očiju u odnosu na postojanje pseudoeksfolijacijskog sindroma i prema stupnju tvrdoće nuklearne mreže.

U očima s nižim stupnjem nuklearne mreže (stupanj 0 – 2) bez PEX-a, medijan trajanja PHACO zahvata iznosio je 4,2 minute (IQR: 3,7 – 4,9), dok je među onima s nižim stupnjem nuklearne mreže s PEX-om iznosio 5,7 minuta (IQR: 4,7 – 7,0). Nadalje, za osobe s višim stupnjem nuklearne mreže (stupanj  $\geq 3$ ) i bez PEX-a, medijan trajanja PHACO zahvata bio je 5,0 minuta (IQR: 4,3 – 5,8), dok je među onima s višim stupnjem nuklearne mreže i PEX-om bio značajno veći i iznosio 7,1 minuta (IQR: 5,5 – 11,1), ( $P < 0,001$ ) (Slika 12).



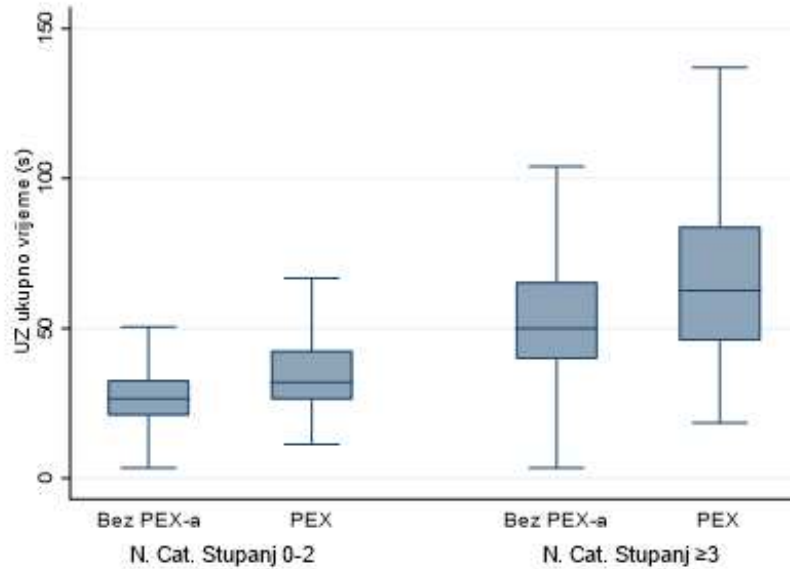
**Slika 12.** Usporedba duljine trajanja kirurškog zahvata (minute) u odnosu na postojanje pseudoeksfolijacijskog sindroma i prema stupnju tvrdoće nuklearne mreže.

U očima s nižim stupnjem nuklearne mreže bez PEX-a, medijan CDE bio je 5,33 (IQR: 3,98 – 6,67), za one s nižim stupnjem nuklearne mreže i PEX-om iznosio je 6,25 (IQR: 4,87 – 8,15). Nasuprot tome, za oči s višim stupnjem nuklearne mreže bez PEX-a medijan CDE je iznosio 11,66 (IQR: 9,20 – 16,23), a za one s višim stupnjem nuklearne mreže i PEX-om bio je značajno viši i iznosio 13,28 (IQR: 9,54 – 20,66) ( $P < 0,01$  i  $P < 0,001$ ) (Slika 13).



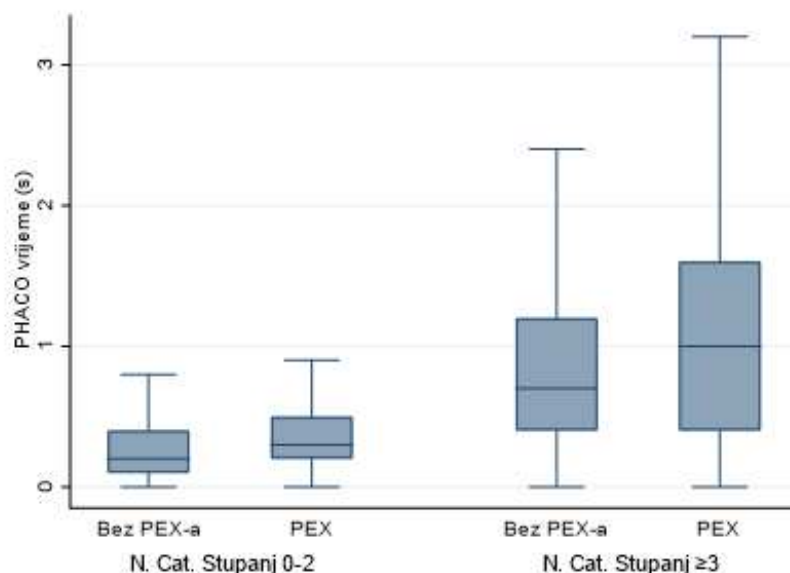
**Slika 13.** Usporedba CDE-a u odnosu na postojanje pseudoeksfoliacijskog sindroma i prema stupnju tvrdoće nuklearne mreže.

Medijan ukupnog UZ vremena u očima s nižim stupnjem nuklearne mreže i bez PEX-a bio je 26,5 s (IQR: 20,9 – 32,7) dok je među očima s nižim stupnjem nuklearne mreže s PEX-om iznosio 31,9 s (IQR: 26,1 – 42,6). U očima s višim stupnjem nuklearne mreže bez PEX-a medijan ukupnog UZ vremena iznosio je 49,9 s (IQR: 39,7 – 65,5), dok je u onih s višim stupnjem nuklearne mreže s PEX-om bio značajno viši, 62,5 s (IQR: 45,8 – 84,0) ( $P < 0,001$ ) (Slika 14).



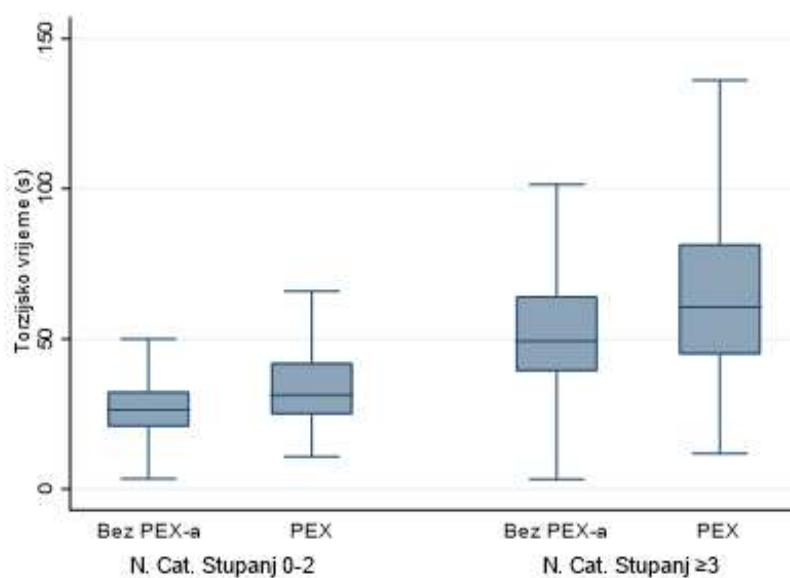
**Slika 14.** Usporedba ukupnog UZ vremena (sekunde) u odnosu na postojanje pseudoeksfolijacijskog sindroma i prema stupnju tvrdoće nuklearne mrene.

Medijan PHACO vremena iznosio je 0,2 s (IQR: 0,1 – 0,4) u očima s nižim stupnjem nuklearne mrene i bez PEX-a, dok je u onima s nižim stupnjem nuklearne mrene i PEX-om bio 0,3 s (IQR: 0,2 – 0,5). Medijan PHACO vremena u očima s višim stupnjem nuklearne mrene bez PEX-a iznosio je 0,7 s (IQR: 0,4 – 1,2), dok je u onima s višim stupnjem nuklearne mrene i PEX-om bio je značajno viši te je iznosio 1,0 s (IQR: 0,4 – 1,6) ( $P < 0,001$ ) (Slika 15).



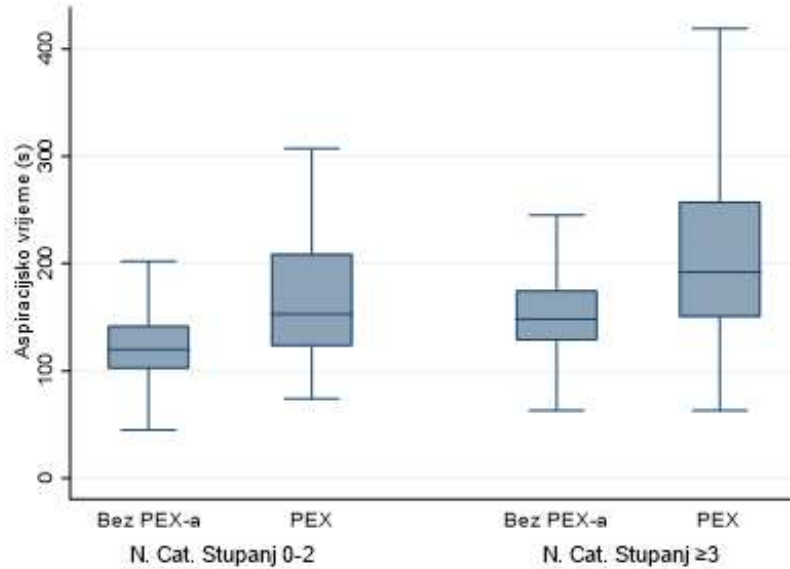
**Slika 15.** Usporedba PHACO vremena (sekunde) u odnosu na postojanje pseudoeksfolijacijskog sindroma i prema stupnju tvrdoće nuklearne mrene.

Medijan torzijskog vremena također se pokazao različitim među promatranim skupinama. U očima s nižim stupnjem nuklearne mreže bez PEX-a iznosio je 26,3 s (IQR: 20,7 – 32,4), a u onima s nižim stupnjem nuklearne mreže i PEX-om iznosio je 31,3 s (IQR: 24,8 – 42,0). Oči s višim stupnjem nuklearne mreže bez PEX-a imale su medijan torzijskog vremena od 49,3 s (IQR: 39,1 – 64,2), dok su one s višim stupnjem nuklearne mreže i PEX-om imale značajno veći medijan torzijskog vremena, koji je iznosio 60,6 s (IQR: 44,8 – 81,6) ( $P < 0,001$ ) (Slika 16).



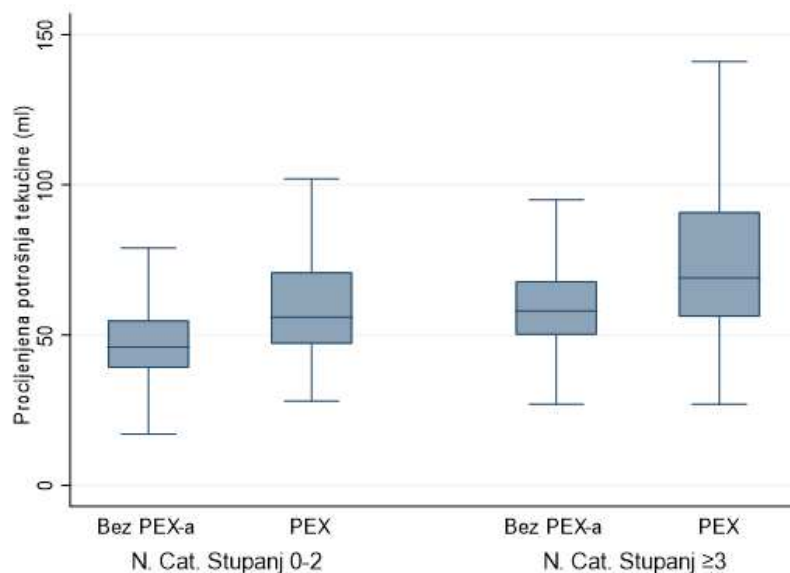
**Slika 16.** Usporedba torzijskog vremena (sekunde) u odnosu na postojanje pseudoeksfolijacijskog sindroma i prema stupnju tvrdoće nuklearne mreže.

U očima s nižim stupnjem nuklearne mreže bez PEX-a, medijan vremena aspiracije bio je 120 s (IQR: 102 – 142), a za one s nižim stupnjem nuklearne mreže i PEX-om iznosio je 153 s (IQR: 123 – 209). Oči s višim stupnjem nuklearne mreže bez PEX-a imale su medijan vremena aspiracije od 148 s (IQR: 128 – 175), dok su one s višim stupnjem nuklearne mreže s PEX-om imale značajno viši medijan vremena aspiracije od 192 s (IQR: 150 – 258) ( $P < 0,001$ ) (Slika 17).



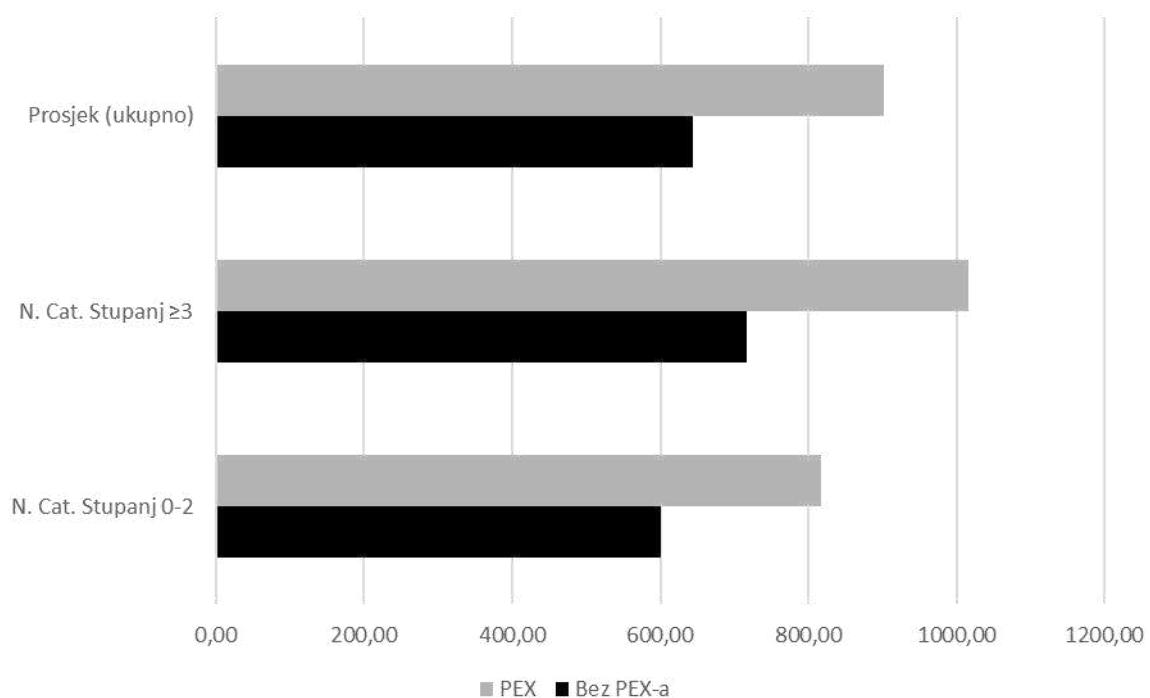
**Slika 17.** Usporedba aspiracijskog vremena (sekunde) u odnosu na postojanje pseudoeksfolijacijskog sindroma i prema stupnju tvrdoće nuklearne mreže.

Konačno, medijan procijenjene potrošnje tekućine za oči s nižim stupnjem nuklearne mreže bez PEX-a iznosio je 46 ml (IQR: 39 – 55), a u očima s nižim stupnjem nuklearne mreže s PEX-om, 56 ml (IQR: 47 – 71). Medijan procijenjene potrošnje tekućine za oči s višim stupnjem nuklearne mreže bez PEX-a iznosio je 58 ml (IQR: 50 – 68), dok su oči s višim stupnjem nuklearne mreže i PEX-om imali statistički značajno viši medijan procijenjene potrošnje tekućine koji je iznosio 69 ml (IQR: 56 – 91) ( $P < 0,001$ ) (Slika 18).

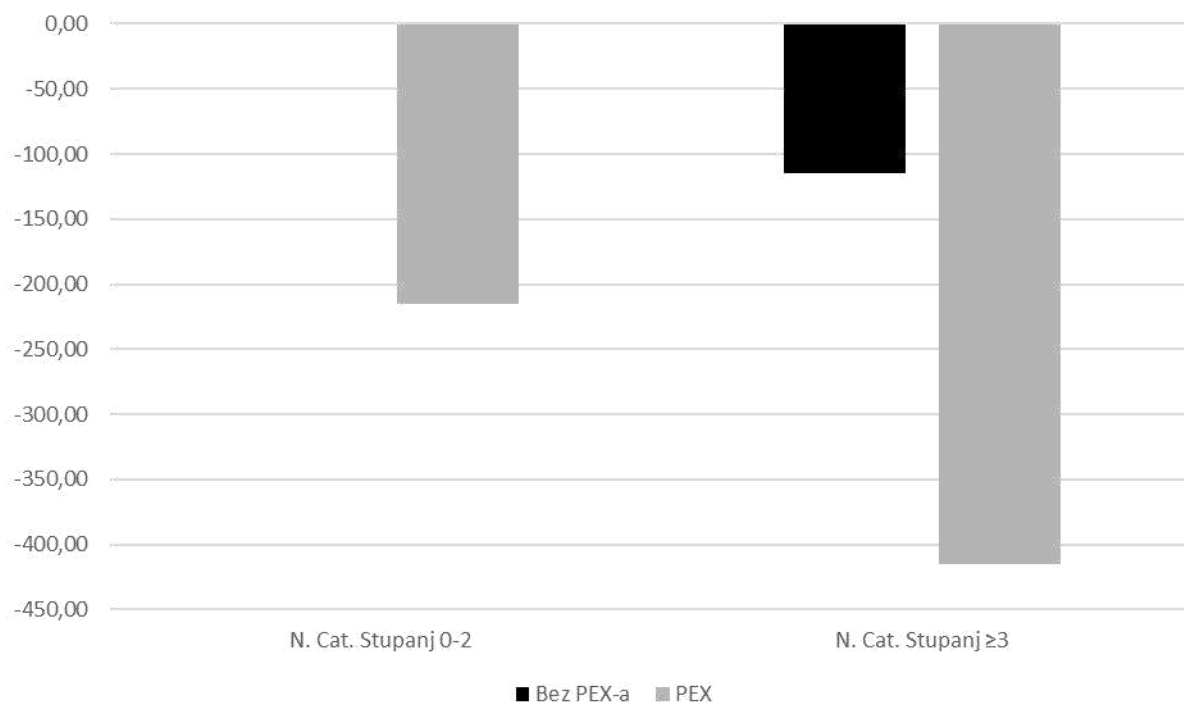


**Slika 18.** Usporedba procijenjene potrošnje tekućine (mililitri) u odnosu na postojanje pseudoeksfolijacijskog sindroma i prema stupnju tvrdoće nuklearne mreže.

U zdravstveno-ekonomskoj analizi troškova PHACO operacija mrene, najprije je izračunat trošak operacije nuklearne mrene stupnja 0 – 2 bez PEX-a po minuti. Dijeljenjem trenutne jedinstvene DTS naknade za operaciju mrene od 601,64 € s vremenom trajanja operacije za nuklearnu mrenu stupnja 0 – 2 koje iznosi 4,2 minute dobije se iznos troška od 143,25 € po minuti. Očekivane vrijednosti naknada PHACO operacija za sve ostale vrste mrena izvedene su na način da je iznos od 143,25 € pomnožen s vremenom trajanja zahvata za svaku pojedinu vrstu mrene. Slijedom toga, stupanj nuklearne mrene 0 – 2 s PEX-om rezultirao je višim očekivanim vrijednostima DTS naknade i iznosio je 816,51 €. Izračunati očekivani trošak DTS naknade za nuklearnu mrenu za stupanj  $\geq 3$  u očima bez PEX-a iznosio je 716,24 €, a za nuklearnu mrenu stupanj  $\geq 3$  s PEX-om rezultirao je očekivanim troškom DTS naknade od 1017,06 €. Utvrđeno je da je u prosjeku očekivani trošak DTS naknade PHACO operacije mrene bez PEX-a iznosio 644,61 €, a u prisutnosti PEX-a 902,46 € (Slika 19). Uzimajući u obzir osnovne troškove PHACO operacije mrene koji su pokriveni sustavom DTS, čini se da se pružatelj usluga suočava s gubicima u skupini bolesnika s PEX-om, kao i u skupini onih s višim stupnjem nuklearne mrene. Ovi gubici iznose 115 € po bolesniku s višim stupnjem nuklearne mrene ( $\geq 3$ ) bez PEX-a i 415 € po bolesniku s PEX-om i nuklearnom mrenom višeg stupnja. Također, prisutnost PEX-a kod nižeg stupnja nuklearne mrene dovodi do gubitka od 215 € po bolesniku (Slika 20).



**Slika 19.** Očekivane vrijednosti naknada (€) PHACO operacija za različite stupnjeve nuklearne mrene u bolesnika s i bez pseudeksfolijacijskog sindroma.



**Slika 20.** Izračunati gubitak (€) kod PHACO operacija za različite stupnjeve nuklearne mreene u bolesnika s i bez pseudoeksfoliacijskog sindroma.

## 4.2. Rezultati drugog dijela istraživanja

U trogodišnjem vremenskom razdoblju, od siječnja 2016. do siječnja 2019. u Klinici za očne bolesti KBC-a Split izvršen je ukupno 151 operativni zahvat RRD-a, od toga broja, 130 operacija (86 %) bilo je uspješno, dok je u 21 (14 %) slučaju bilo potrebno provesti dodatni operativni zahvat unutar šest mjeseci nakon primarnog (u periodu praćenja).

U Tablici 2 prikazane su demografske karakteristike svih operiranih bolesnika, kako ukupno, tako i s obzirom na ishod operacije. Nije bilo statistički značajne razlike u raspodjeli ispitanika po dobi ( $P = 0,914$ ), spolu ( $P = 0,467$ ) i zahvaćenom oku ( $P = 0,377$ ) u odnosu na ishod zahvata. Medijan životne dobi iznosio je 63 godine (IQR: 54 – 70; min-max: 18 – 88 godina) (Tablica 2). Od ukupnog broja bolesnika, 90 (60 %) bili su muškarci [medijan životne dobi: 63,5 godina (IQR: 55 – 70; min-max: 18 – 88)] a 61 (40 %) žene [medijan životne dobi: 62 godine (IQR: 53 – 71; min-max: 24 – 76)].

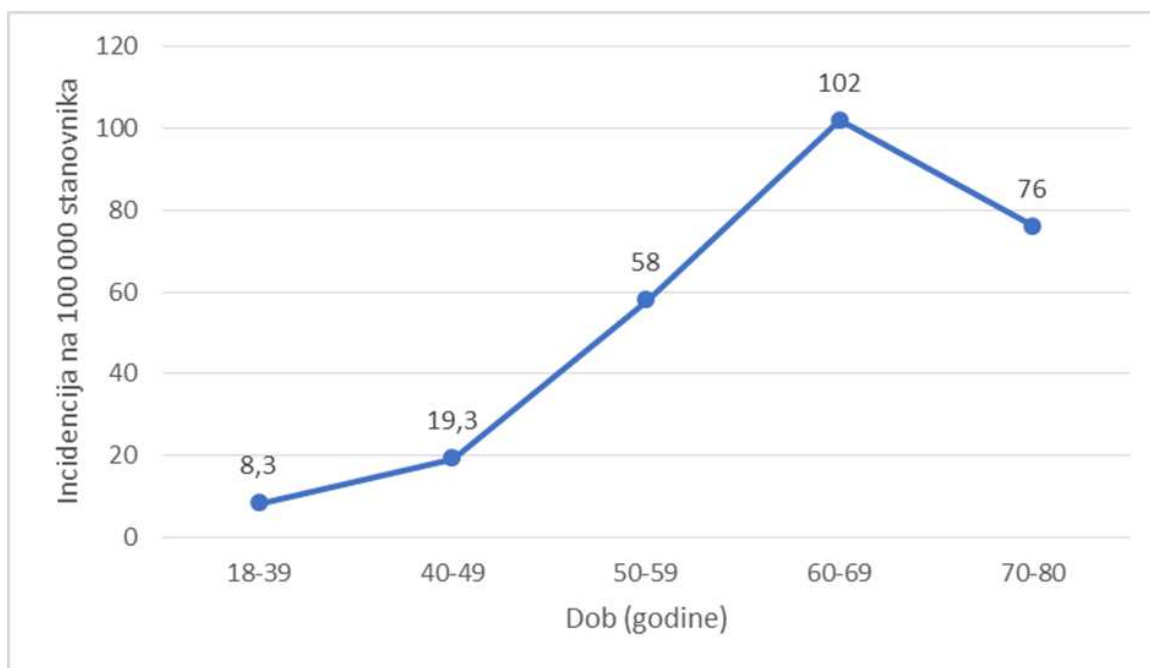


**Tablica 2.** Demografska obilježja bolesnika ukupno i u odnosu na ishod operacije.

		Ishod operacije			<i>P</i>
		Ukupno (n = 151)	Neuspješan (n = 21)	Uspješan (n = 130)	
		n (%)			
Spol	Muški	90 (59,6)	11 (52,4)	79 (60,8)	0,467
	Ženski	61 (40,4)	10 (47,6)	51 (39,2)	
Godine	< 40	10 (6,6)	1 (4,8)	9 (6,9)	0,784
	40 – 49	12 (7,9)	3 (14,3)	9 (6,9)	
	50 – 59	38 (25,2)	4 (19)	34 (26,2)	
	60 – 69	49 (32,5)	7 (33,3)	42 (32,3)	
	≥ 70	42 (27,8)	6 (28,6)	36 (27,7)	
Oko	Desno	80 (53,0)	13 (61,9)	67 (51,5)	0,377
	Lijevo	71 (47,0)	8 (38,1)	63 (48,5)	
Dob (godine)	Medijan (IQR; min- max)	63 (54 – 70; 18 – 88)	63 (55 – 70; 26 – 81)	63 (54 – 71; 18 – 88)	0,914

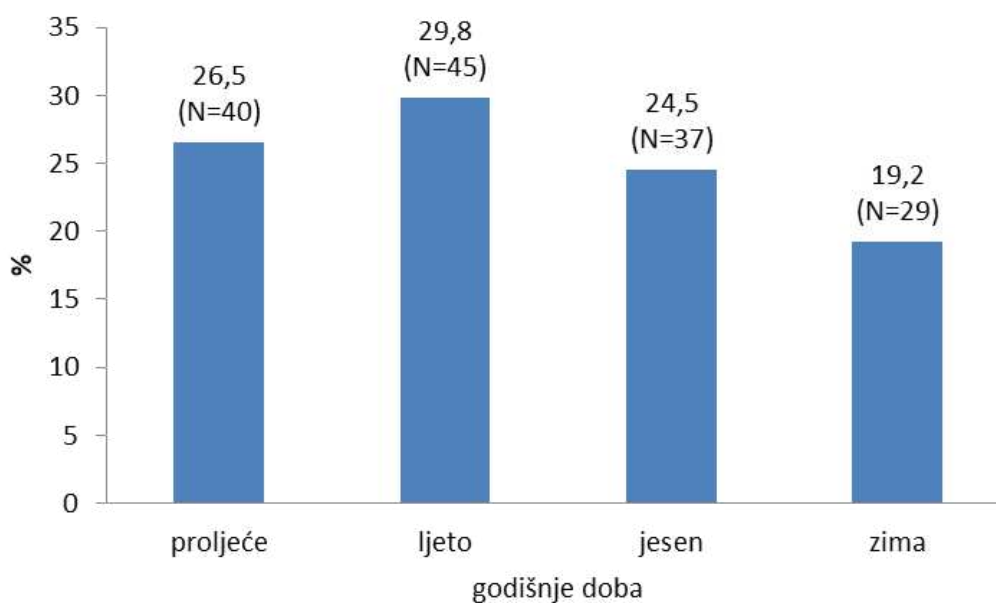
IQR = interkvartilni raspon; n = broj bolesnika; *P* = p-vrijednost; ***P* < 0,05**

Ukupna kumulativna incidencija RRD-a u trogodišnjem razdoblju u Splitsko-dalmatinskoj županiji iznosila je 43 (95% CI: 36 – 50) na 100 000 stanovnika za životnu dob od 18 do 88 godina i značajno se razlikovala između pojedinih dobnih skupina s najvišom incidencijom od 102 (95 % CI: 76 – 135) za dob od 60 do 69 godina. Prosječna godišnja incidencija bila je 14,3 (95% CI: 12 – 16,6) na 100 000 stanovnika (Slika 21).



**Slika 21.** Kumulativna incidencija regmatogenog odignuća mrežnice u Splitsko-dalmatinskoj županiji u trogodišnjem razdoblju od siječnja 2016. do siječnja 2019. prikazana po dobnim skupinama.

Sezonska distribucija RRD-a prikazana na Slici 22, nije pokazala statistički značajne razlike.



**Slika 22.** Sezonska razdioba bolesnika s regmatogenim odignućem mrežnice.

Među neuspješno operiranim bolesnicima udio onih u kojih je trajanje simptoma odignuća mrežnice do operacije iznosilo manje od 15 dana bio je 9 (47,4 %), a u onih s trajanjem simptoma jednako ili više od 15 dana bio je 10 (52,6 %). Za razliku od toga, u skupini bolesnika koji su uspješno operirani bila su 93 (75,6 %) s trajanjem simptoma RRD-a do operacije manje od 15 dana, a s trajanjem simptoma jednako ili više od 15 dana njih 30 (24,4 %) ( $\chi^2 = 6,5$ ;  $P = 0,011$ ) (Tablica 3). Bolesnici sa simptomima RRD-a koji su trajali 15 i više dana imali su 3,4 puta veći izgled za neuspješan ishod kirurškog zahvata u usporedbi s onima čiji su simptomi trajali kraće od 15 dana (OR = 3,4; 95 % CI: 1,3 – 9,3).

Nije dokazana statistički značajna povezanost kratkovidnosti ( $\chi^2 = 0,22$ ;  $P = 0,640$ ), traume ( $\chi^2 = 3,02$ ;  $P = 0,082$ ) i odignuća makule ( $\chi^2 = 2,9$ ;  $P = 0,090$ ) s ishodom operacijskog zahvata (Tablica 3).

U skupini neuspješno operiranih bolesnika ruptura mrežnice pronađena je prije operacije u 13 (65 %) bolesnika, dok u 7 (35 %) bolesnika nije prije operacije pronađena. Suprotno tome, u skupini uspješno operiranih bolesnika ruptura je prije operacije pronađena u 111 (86,7 %) bolesnika, a u 17 (13,3 %) bolesnika nije pronađena ( $\chi^2 = 6,0054$ ;  $P = 0,014$ ) (Tablica 3). Bolesnici u kojih je ruptura pronađena prije operacije imali su 3,5 puta veći izgled za uspješnu operaciju u odnosu na one u kojih prije operacije ruptura nije pronađena (OR = 3,5; 95 % CI: 1,2 – 10).

U promatranoj populaciji najčešće je bila zastupljena potkovičasta ruptura, u 76 (51,4 %) slučajeva. Prije operacijskog zahvata, ruptura mrežnice nije nađena u 24 (16,2 %) bolesnika, dok su u 3 bolesnika nedostajali podaci o prisutnosti ili odsutnosti rupture mrežnice. Nije pronađena statistički značajna povezanost između oblika rupture i ishoda operacijskog zahvata ( $P = 0,126$ ) (Tablica 3).

Važno je za napomenuti da su podaci za neke od parametara prikazanih u Tablici 3 nedostajali u medicinskoj dokumentaciji, stoga broj bolesnika po pojedinim parametrima ne odgovara ukupnom broju bolesnika.

Stanje leće (fakične, pseudofakične oči) ( $\chi^2 = 2,2$ ;  $P = 0,136$ ), PVD ( $\chi^2 = 2,3$ ;  $P = 0,130$ ) i periferne degeneracije mrežnice ( $\chi^2 = 0,044$ ;  $P = 0,834$ ) nisu pokazali statistički značajnu povezanost s ishodom operacijskog zahvata (Tablica 3).

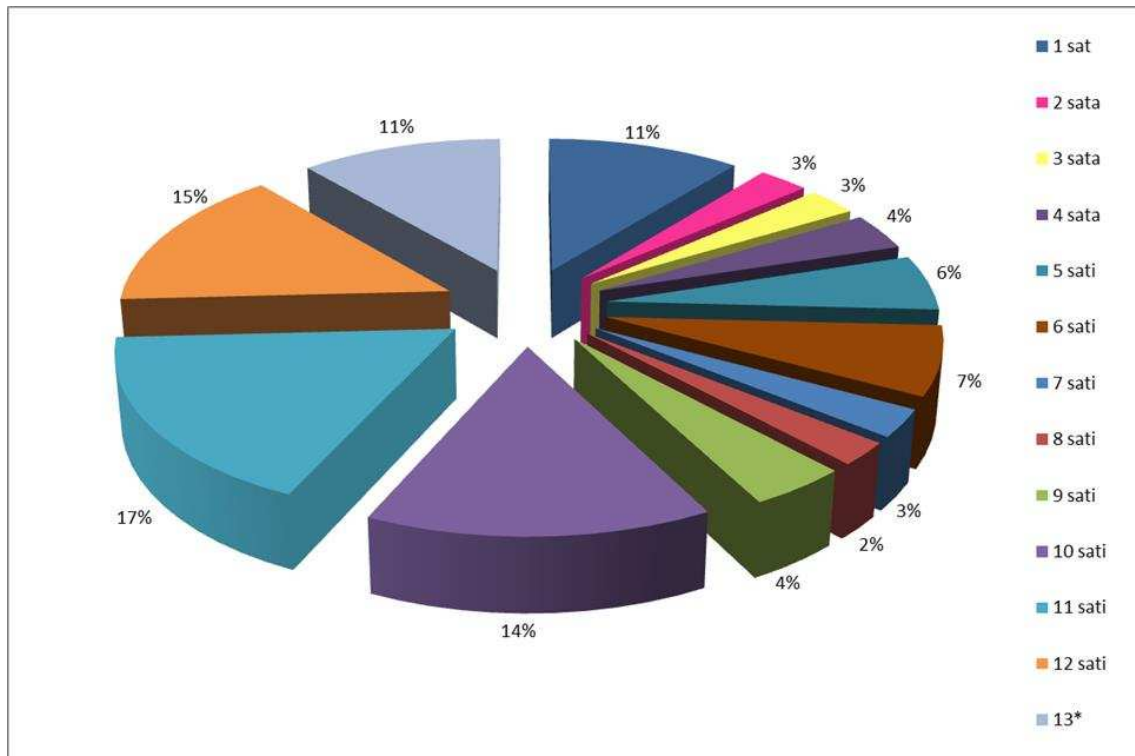
**Tablica 3.** Razdioba bolesnika prema kliničkim karakteristikama odignuća mrežnice i trajanju simptoma u odnosu na ishod operacije.

		Ishod operacije			P
		Ukupno (n = 151)	Neuspješan (n = 21)	Uspješan (n = 130)	
		n (%)			
Trajanje simptoma (dani)*	≤ 3	42 (27,8)	4 (19,0)	38 (29,2)	0,108
	4 – 7	37 (24,5)	5 (23,8)	32 (24,6)	
	8 – 14	23 (15,2)	0 (0,0)	23 (17,7)	
	15 – 30	20 (13,2)	5 (23,8)	15 (11,5)	
	> 30	20 (13,2)	5 (23,8)	15 (11,5)	
Trajanje simptoma (dani)*	< 15	102 (71,8)	9 (47,4)	93 (75,6)	<b>0,011</b>
	≥ 15	40 (28,2)	10 (52,6)	30 (24,4)	
Kratkovidnost	Da	37 (24,5)	6 (28,6)	31 (23,9)	0,640
	Ne	114 (75,5)	15 (71,4)	99 (76,1)	
Trauma	Da	9 (6,0)	3 (14,3)	6 (4,6)	0,082
	Ne	142 (94,0)	18 (85,7)	124 (95,4)	
Status makule*	Odignuta	63 (42,6)	12 (60,0)	51 (39,8)	0,090
	Priliježe	85 (57,4)	8 (40,0)	77 (60,2)	
Ruptura*	Pronađena	124 (83,8)	13 (65,0)	111 (86,7)	<b>0,014</b>
	Nije pronađena**	24 (16,2)	7 (35,0)	17 (13,3)	
Oblik rupture*	Potkovičasta	76 (51,4)	7 (35,0)	69 (53,9)	0,126
	Okrugla	23 (15,5)	4 (20,0)	19 (14,8)	
	Potkovičasta + okrugla	17 (11,5)	1 (5,0)	16 (12,5)	
	Gigantska	4 (2,7)	1 (5,0)	3 (2,3)	
	Linearna	4 (2,7)	0 (0,0)	4 (3,1)	
	Nije pronađena**	24 (16,2)	7 (35,0)	17 (13,3)	
Status leće	Fakični	94 (62,2)	10 (47,6)	84 (64,6)	0,136
	Pseudofakični	57 (37,8)	11 (52,4)	46 (35,4)	
PVD	Da	138 (91,4)	21 (100,0)	117 (90,0)	0,130
	Ne	13 (8,6)	0 (0,0)	13 (10,0)	
PD	Da	58 (38,4)	9 (42,9)	49 (37,7)	0,834
	Ne	93 (61,6)	12 (57,1)	81 (62,3)	

PVD = stražnje odignuće staklovine (engl. posterior vitreous detachment); PD = periferne degeneracije; n = broj bolesnika; P = p-vrijednost, P < **0,05**; \*podaci u ovim kategorijama su nedostajali iz povijesti bolesti i broj bolesnika za svaku pojedinu kategoriju manji je od ukupnog broja bolesnika; \*\*ruptura retine nije preoperacijski pronađena

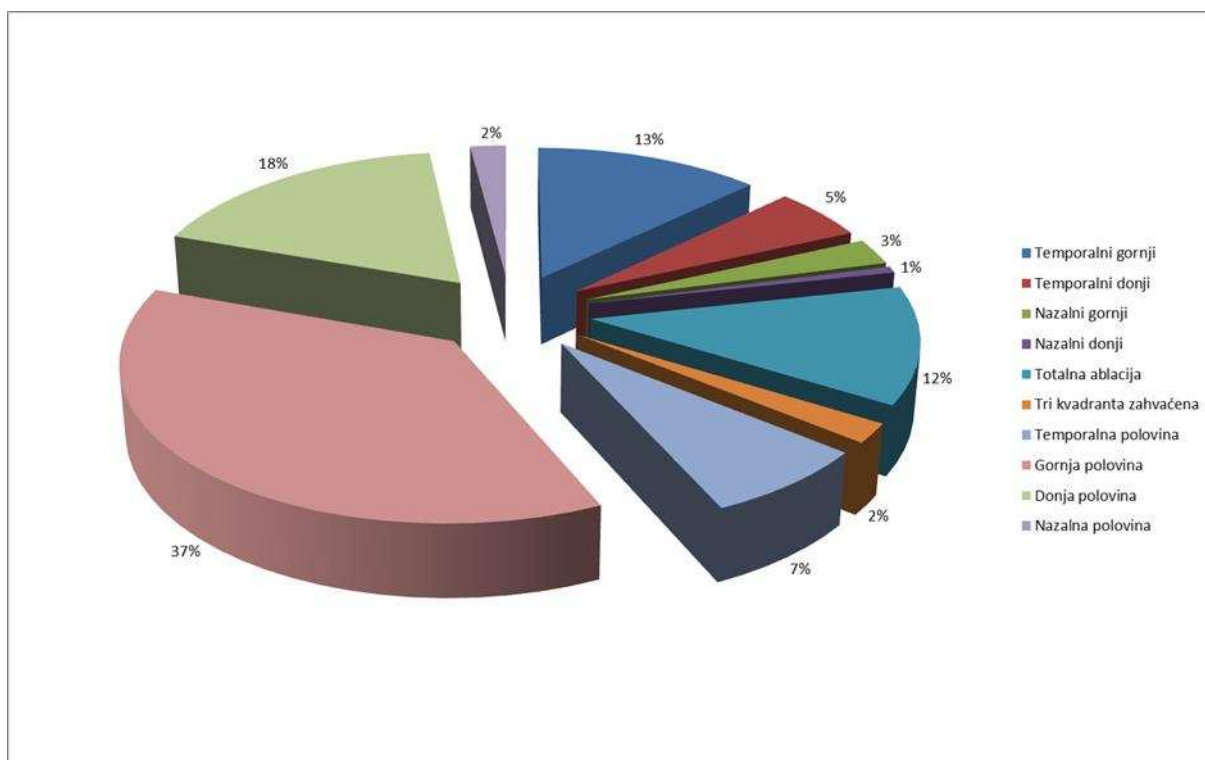
Od ukupno 151 bolesnika s RRD-om, njih 7 (4,6 %) prethodno je liječeno zbog RRD-a u drugom oku (bilateralna RRD), 14 (9,3 %) je imalo mrežastu degeneraciju u drugom oku, dok su 3 (2,0 %) bolesnika su u drugom oku imali rupturu mrežnice.

Lokalizacije ruptura i lokalizacije odignuća mrežnice prikazane su na Slikama 23 i 24. Rupture su najčešće bile pronađene u gornjoj polovini mrežnice (Slika 23). Veći broj bolesnika je imao više ruptura. Mrežnica je također najčešće bila odignuta u svojoj gornjoj polovini (u 37,2 % bolesnika). U 18 (12,2 %) bolesnika mrežnica je bila odignuta u cijelosti (Slika 24).



\*ruptura nije nađena

**Slika 23.** Razdioba ruptura mrežnice prema položajima na brojčaniku sata.



**Slika 24.** Razdioba bolesnika prema lokalizaciji odignuća mrežnice.

Vrsta kirurškog zahvata nije statistički značajno utjecala na anatomske uspješnosti operacije RRD-a ( $\chi^2 = 1,2$ ;  $P = 0,540$ ). Kombinirana kirurška tehnika (PPV + PHACO) također nije pokazala značajnu povezanost s uspješnošću operacije ( $\chi^2 = 0,979$ ;  $P = 0,322$  (Tablica 4).

**Tablica 4.** Razdioba bolesnika prema vrsti kirurškog postupka u odnosu na ishod operacije.

		Ishod operacije			<i>P</i>
		Ukupno (n = 151)	Neuspješno (n = 21)	Uspješno (n = 130)	
		n (%)			
Kirurški postupak	PR	32 (21,2)	5 (23,8)	27 (20,8)	0,540
	SB	13 (8,6)	3 (14,3)	10 (7,7)	
	PPV	106 (70,2)	13 (61,9)	93 (71,5)	
PHACO+PPV	Da	33 (31,1)	2 (15,4)	31 (33,3)	0,322
	Ne	73 (68,9)	11 (84,6)	62 (66,7)	

PR = pneumoretinopeksija; SB = konvencionalna operacija (engl. *scleral buckling*); PPV = pars plana vitrektomija; PHACO = fakoemulzifikacija; n = broj bolesnika; *P* = p-vrijednost; ***P* < 0.05**

Analizom najbolje korigirane vidne oštine prije i nakon kirurškog zahvata uočeno je statistički značajno poboljšanje konačne poslijeoperacijske vidne oštine (6 mjeseci poslije zahvata) u odnosu na prijeoperacijsku ( $Z = 6,6$ ;  $P < 0,001$ ) (Tablica 5). Konačna vidna oštrina nakon

operacije imala je statistički značajnu pozitivnu korelaciju s prijeoperacijskom vidnom oštrinom ( $\rho = 0,493$ ;  $P < 0,001$ ).

**Tablica 5.** Razdioba bolesnika prema konačnoj vidnoj oštrini (6 mjeseci poslije operacije) u odnosu na prijeoperacijsku vidnu oštrinu.

Konačna vidna oštrina	Prijeoperacijska vidna oštrina			<i>P</i>
	$\leq 0,1$ (n = 108)	$> 0,1$ i $< 0,5$ (n = 17)	$\geq 0,5$ (n = 26)	
	n (%)			
$\leq 0,1$	55 (50,9)	3 (17,6)	2 (7,7)	<b>&lt; 0,001</b>
$> 0,1$ i $< 0,5$	32 (29,6)	5 (29,4)	2 (7,7)	
$\geq 0,5$	21 (19,4)	9 (52,9)	22 (84,6)	

n = broj bolesnika; *P* = p-vrijednost, ***P* < 0,05**

Dokazana je statistički značajna povezanost između vrste kirurškog postupka i konačne vidne oštrine ( $\chi^2 = 46,3$ ;  $P < 0,001$ ) s tim da je značajno više bolesnika operiranih tehnikom PPV u kategoriji najlošije konačne vidne oštrine ( $\leq 0,1$ ) i značajno manje od očekivanog u najboljoj kategoriji vidne oštrine ( $\geq 0,5$ ) (Tablica 6). Suprotno tome, među bolesnicima operiranih drugim dvjema tehnikama (PR i SB) značajno je veći broj od očekivanog onih u kategoriji poslijeoperacijske vidne oštrine  $\geq 0,5$ , te manji broj od očekivanog u kategoriji od  $\leq 0,1$ . (Tablica 6).

Na konačnu vidnu oštrinu također je statistički značajno utjecala i duljina trajanja simptoma RRD-a do operacije ( $\chi^2 = 15,9$ ;  $P = 0,043$ ). Bolesnici koji su operirani 30 dana nakon pojave simptoma RRD-a imali su najlošiju konačnu vidnu oštrinu (Tablica 6). Konačna vidna oštrina negativno je korelirala s trajanjem simptoma RRD-a prije kirurškog zahvata ( $\rho = -0,240$ ;  $P = 0,004$ ).

Prijeoperacijsko stanje makule (makula priliježe, makula odignuta) ( $\chi^2 = 16,4$ ;  $P < 0,001$ ) i stanje leće (fakija, pseudofakija) ( $\chi^2 = 8,03$ ;  $P = 0,018$ ) pokazali su značajnu povezanost s konačnom vidnom oštrinom (Tablica 6).

**Tablica 6.** Razdioba bolesnika prema vrsti kirurškog postupka, trajanju simptoma do operacije, stanju makule i leće u odnosu na postignutu konačnu vidnu oštrinu.

		Konačna vidna oštrina				<i>P</i>
		Ukupno	≤ 0,1	> 0,1 i < 0,5	≥ 0,5	
		n (%)				
Kirurški postupak	PR	32 (21,2)	6 (10,0)	2 (5,1)	24 (46,2)	<b>&lt; 0,001</b>
	SB	13 (8,6)	0	4 (10,3)	9 (17,3)	
	PPV	106 (70,2)	54 (90,0)	33 (84,6)	19 (36,5)	
Trajanje simptoma do operacije (dani)*						
	≤ 3	42 (29,6)	14 (25,0)	11 (29,7)	17 (34,7)	<b>0,043</b>
	4 – 7	37 (26,1)	13 (23,2)	8 (21,6)	16 (32,7)	
	8 – 14	23 (16,2)	6 (10,7)	8 (21,6)	9 (18,4)	
	15 – 30	20 (14,1)	8 (14,3)	7 (18,9)	5 (10,2)	
	> 30	20 (14,1)	15 (26,8)	3 (8,1)	2 (4,1)	
Status makule*	Priliježe	63 (42,6)	16 (27,1)	14 (36,8)	33 (64,7)	<b>&lt; 0,001</b>
	Odignuta	85 (57,4)	43 (72,9)	24 (63,2)	18 (35,3)	
Status leće	Fakija	94 (62,2)	40 (66,7)	17 (43,6)	37 (71)	<b>0,018</b>
	Pseudofakija	57 (37,8)	20 (33,3)	22 (56,4)	15 (29)	

PR = pneumoretinopeksija; SB = konvencionalna operacija (engl. scleral buckling); PPV = pars plana vitrektomija; n = broj; *P* = p-vrijednost; ***P* < 0,05**; \*podaci u ovim kategorijama nedostajali su iz povijesti bolesti i broj bolesnika za svaku pojedinu kategoriju manji je od ukupnog broja bolesnika

Zdravstveno-ekonomska analiza troškova i korisnosti triju kirurških tehnika operacije RRD-a: Postojeće naknade troškova za PPV, PHACO + PPV i PHACO kao jednodnevne kirurške postupke, određene trenutnim sustavom DTS, iznose 1609,39 € za PPV, 1960,58 € za PHACO + PPV odnosno 601,64 € za PHACO. PR nije dostupan kao postupak u jednodnevnoj kirurgiji, dok se SB ne provodi kao jednodnevna kirurgija u RH. Izračunati trošak po minuti PPV-a u jednodnevnoj kirurgiji poslužio je kao osnovica za procjenu troškova ostalih metoda operacije RRD-a kao jednodnevnih kirurških postupaka. Uzimajući u obzir vrijeme trajanja pojedinog zahvata i trošak po minuti PPV-a kroz jednodnevnu kirurgiju, procijenjena naknada troškova iznosila bi za PR 482,85 €, za SB 2736,15 € i za PHACO + PPV 2211,03 €. Ova procijenjena naknada troškova kombiniranog postupka PHACO + PPV pretpostavlja i puni trošak za udio PHACO-a u kombiniranom postupku PHACO + PPV. Procijenjena DTS naknada za PR, SB i PHACO + PPV kao stacionarnih kirurških postupaka iznosila bi 396,45 € za PR, 2246,55 € za SB odnosno 1831,01 € za PHACO + PPV. Kako za sve kirurške zahvate



na mrežnici u uvjetima stacionarnog kirurškog postupka postoji jedinstvena šifra naplate troškova DTS-a od 1321,63 €, ona je korištena za izračun troška po minuti zahvata PPV. Dobivena vrijednost korištena je zatim kako bi se procijenila naknada troškova za postupke PR i SB temeljem njihovih trajanja. Kako i PHACO kao stacionarni kirurški postupak već ima određenu naknadu troškova DTS-a u iznosu od 509,38 €, ona je korištena kao puna naknada udjela postupka PHACO u kombiniranom zahvatu PPV + PHACO (Tablica 7).

Upotrebom podataka iz vlastitog istraživanja izračunate su vjerojatnosti svakog mogućeg puta ishoda (uspješan i neuspješan ishod), u kombinaciji sa svakom pojedinom kategorijom vidne oštine za svaku od tri tehnike operacije RRD-a. Podaci o vrijednostima korisnosti (kvaliteti života) koje su povezane s kategorijama vidne oštine, a temeljene na metodi TTO-a, (Tablica 7) preuzeti su iz literature (14) i sustavno pridruženi pojedinim kategorijama vidnih ishoda. Množenjem vjerojatnosti svakog ishoda s njegovom utilitarnom vrijednošću dobivene su ponderirane utilitarne vrijednosti za svaki ishod. Zbroj svih ponderiranih utilitarnih vrijednosti daje očekivane vrijednosti QALY-a.

Očekivane vrijednosti QALY-a izračunate na jednu godinu, upotrebom ovog probabilističkog pristupa iznosile su za PR 0,11 za neuspješne i 0,70 uspješne postupke (ukupno: 0,81). Za SB su izračunate vrijednosti očekivanog QALY-a iznosile 0,15 za neuspješne i 0,67 za uspješne postupke (ukupno: 0,82), dok su za PPV vrijednosti očekivanog QALY-a za neuspješne bile 0,07, a za uspješne postupke 0,56 (ukupno: 0,63) (Tablica 8). Ove očekivane vrijednosti QALY-a predstavljaju prosječne koristi u kvaliteti života koju svaka intervencija može pružiti, uzimajući u obzir sve moguće ishode i njihove vjerojatnosti.

Očekivani QALY u ovom kontekstu predstavlja prosječnu kvalitetu života koju svaka intervencija može pružiti, a ne ukupne godine života. Kako očne intervencije ne mijenjaju duljinu trajanja života, razlike u očekivanim vrijednostima QALY-a rezultat su promjena u kvaliteti života koje pojedina intervencija pruža.

**Tablica 7.** Postojeće i procijenjene DTS naknade za različite vrste provedenih kirurških postupaka.

Kirurški postupak	Naknada DTS (jednodnevna kirurgija (€))	Trajanje postupka (min)	Naknada po minuti postupka u jednodnevnoj kirurgiji (€/min)	Procijenjena DTS naknada (jednodnevna kirurgija (€))	DTS naknada za hospitalizirane bolesnike (€)	Naknada po minuti postupka za hospitalizirane bolesnike (€/min)	Procijenjena DTS naknada (hospitalizirani bolesnici (€))
PR	N/A	15	N/A	482,85	1321,63	N/A	396,45
Konvencionalna operacija (SB)	N/P	85	N/A	2736,15	1321,63	N/A	2246,55
PPV	1609,39	50	32,19	*	1321,63	26,43	***
PHACO + PPV	1960,58	62,5	35,38	2211,03**	1321,63	29,30	1831,01**
PHACO	601,64	12,5	48,13	*	509,38	40,75	*

DTS = dijagnostičko terapijske skupine; PR = pneumoretinopeksija; SB = engl. *scleral buckling*; PPV = pars plana vitrektomija; PHACO = fakoemulzifikacija; N/A = nije dostupno; N/P = ne izvodi se; \*za taj određeni postupak već postoji naknada DTS koja je uzeta za izračun; \*\*nova procijenjena naknada za postupak PHACO+PPV je pretpostavljena kao puna naknada za operaciju PHACO operaciju mrežnice uz dodanu naknadu za PPV; \*\*\*pretpostavili smo da bi naknada DTS za hospitalizirane bolesnike zbog operacije PPV-a trebala odgovarati trenutnoj naknadi DTS za bolesnike hospitalizirane zbog postupaka na mrežnici

**Tablica 8.** Vrijednosti korisnosti povezane sa svakim od mogućih ishoda operacije i očekivani QALY-i za svaki pojedini kirurški postupak.

Kirurški postupak	Ishod operacije	Konačna vidna oštrina	Vjerojatnost	Vrijednost korisnosti*	Očekivani QALY
PR	Neuspješan	$\leq 0,1$	0,096	0,5	0,05
		$\geq 0,5$	0,064	0,9	0,06
	Uspješan	$\leq 0,1$	0,084	0,5	0,04
		$> 0,1$ i $< 0,5$	0,084	0,7	0,06
		$\geq 0,5$	0,672	0,9	0,60
					0,81
Konvecionalna metoda (SB)	Neuspješan	$> 0,1$ i $< 0,5$	0,066	0,5	0,03
		$\geq 0,5$	0,134	0,9	0,12
	Uspješan	$> 0,1$ i $< 0,5$	0,24	0,7	0,17
		$\geq 0,5$	0,56	0,9	0,50
PPV	Neuspješan	$\leq 0,1$	0,09	0,5	0,05
		$> 0,1$ i $< 0,5$	0,018	0,7	0,01
		$\geq 0,5$	0,0096	0,9	0,01
	Uspješan	$\leq 0,1$	0,44	0,5	0,22
		$> 0,1$ i $< 0,5$	0,264	0,7	0,18
		$\geq 0,5$	0,176	0,9	0,16
				0,56	
				0,63	

PR = pneumoretinopeksija; SB = engl. *scleral buckling*; PPV = pars plana vitrektomija; \*podaci za vrijednosti korisnosti dobiveni su iz literature (14)

Dobivene očekivane vrijednosti kvalitete života (očekivane vrijednosti QALY-a) korištene su u izračunu troškova po očekivanom QALY-u za svaku pojedinu kiruršku tehniku. Među kirurškim tehnikama PR je pokazao značajno manji trošak po očekivanom QALY-u u odnosu na druge dvije tehnike (Tablice 9).

**Tablica 9.** Troškovi po očekivanom QALY-u za različite vrste provedenih kirurških postupaka.

Kirurški postupak	Naknada DTS (jednodnevna kirurgija (€))	Očekivani QALY	Trošak po očekivanom QALY-u (€/QALY)
PR	482,85*	0,81	596,11
SB	2736,15*	0,82	3336,77
PPV	1609,39**	0,63	2554,59

PR = pneumoretinopeksija; SB = konvencionalna operacija (engl. *scleral buckling*); PPV = pars plana vitrektomija; DTS = dijagnostičko terapijske skupine; QALY = engl. *Quality-Adjusted Life Year*; \*procijenjena DTS naknada (jednodnevna kirurgija (€)); \*\*postojeća DTS naknada (jednodnevna kirurgija (€))

Srednje očekivane vrijednosti QALY-a korištene su i u izračunu ICER-a između PR-a i PPV-a. Inkrementalni trošak (razlika u troškovima između PR-a i PPV-a) iznosio je -1125,54 €, a inkrementalna korisnost (razlika u očekivanim QALY vrijednostima između navedenih tehnika) je iznosila 0,18 očekivanih QALY-a. Nadalje, ICER (omjer razlike u troškovima i razlike u korisnostima između navedenih kirurških tehnika) je bio također negativan i iznosio -1125,54 €/0,18 QALY, odnosno -6253 €/QALY. Negativna vrijednost ICER-a pokazatelj je da je PR i jeftinija i učinkovitija metoda od PPV-a, odnosno da je ova metoda dominantna u odnosu na PPV, jer uz manji trošak donosi bolji učinak. Po svakoj dodatnoj jedinici QALY-a donosi uštedu od 6253 € (Tablica 10).

**Tablica 10.** Rezultati omjera troškovne učinkovitosti (ICER-a) između dvije kirurške tehnike liječenja regmatogenog odignuća mrežnice: pneumoretinopeksije i pars plana vitrektomije.

Kirurški postupak	Troškovi zahvata (€)	Inkrement troškova	Očekivani QALY	Inkrement korisnosti	ICER – Inkrementalni Trošak/QALY
PR	483,85		0,81		
PPV	1609,39	-1125,54 €	0,63	0,18	-1125,54 €/0,18 QALY -6253 €/QALY

ICER = engl. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; QALY = engl. *Quality-Adjusted Life Years*

## **5. RASPRAVA**

## 5.1. Rasprava prvog dijela istraživanja

Iako je PHACO operacija mreane rutinski kirurški zahvat, može postati poseban izazov kad je riječ o operaciji mreane u očima s PEX-om, gdje postoji puno veći rizik od komplikacija koje mogu zahtijevati dodatne intervencije i upotrebu dodatnih materijala i specijaliziranih pomoćnih uređaja, posebno jer je PEX u 40 do preko 60 % slučajeva povezan s tvrdim nuklearnim tipom mreane, što povećava mogućnost daljnjih komplikacija (61,73,77,80-82). Ovo je, prema našim saznanjima, prvo istraživanje usmjereno na procjenu troškova PHACO postupaka operacije mreane u bolesnika s PEX-om temeljem intraoperacijskih PHACO parametara i njihove usporedbe s troškovima za isti postupak u bolesnika bez PEX-a. Naše je istraživanje pokazalo učestalost PEX-a od 6,13 % u skupini od 4535 bolesnika u dobi od 21 do 97 godina, koji su operirani zbog mreane u sedmogodišnjem razdoblju u Klinici za očne bolesti KBC Split od strane istog operatera. U usporedbi s našim rezultatima, druge studije izvijestile su o različitim udjelima PEX-a među bolesnicima s mrenom (0,3 % u Poljskoj, 3,5 % u Francuskoj, 18 % u Norveškoj i 33 % u Finskoj) (55,135-137). Važno je napomenuti da rezultati mogu varirati ovisno o ukupnoj prevalenciji PEX-a u određenoj populaciji.

Naši su nalazi u skladu s prijašnjim istraživanjima, koja su pokazala značajno povećanu učestalost mreane među bolesnicima s PEX-om povezano s dobi (55,56,60). Tako je u našem istraživanju učestalost mreane u bolesnika s PEX-om mlađih od 50 godina iznosila samo 0,4 %, dok je u onih starijih od 70 godina iznosila čak 82 %. Iako je naše istraživanje pokazalo blagu prevagu PEX-a u muškaraca u usporedbi sa ženama, ta razlika nije bila statistički značajna. Međutim, u literaturi postoje proturječni podaci o spolnoj predispoziciji za PEX (55). Neka istraživanja izvještavaju o blagoj dominaciji žena među bolesnicima s PEX-om tumačeći to kao odraz duljeg životnog vijeka žena, dok druga pokazuju suprotno (55,57,138-140).

Posljedice PEX-a na prednjem segmentu oka (tvrda nuklearna mreana, slabost lećnih zonula i uska zjenica) mogu utjecati na intraoperacijske PHACO parametre. U našem istraživanju svi su PHACO parametri bili značajno viši u skupini bolesnika s PEX-om u odnosu na one bez PEX-a. Povišene vrijednosti CDE-a, ukupnog vremena UZ-a, PHACO vremena i torzijskog vremena u skupini PEX mogu se pripisati prisutnosti tvrdih nuklearnih mreana u ovoj skupini, što posljedično zahtijeva veću UZ energiju za fragmentaciju tvrdih nukleusa leće. CDE kvantificira ukupnu UZ energiju koja se tijekom PHACO postupka isporučuje i rasprši u prednjoj očnoj sobici dok je položaj nožne pedale PHACO uređaja u položaju 3. Tri su stupnja kojima se na nožnoj pedali PHACO uređaja regulira provođenje zahvata: prvi stupanj predstavlja samo irigaciju, drugi uz irigaciju uključuje i aspiraciju, a treći stupanj uključuje još

i upotrebu UZ energije u procesu operacije (47,84). Kao pokazatelj stupnja izloženosti očnih tkiva ultrazvuku tijekom PHACO postupka CDE je važna determinanta gubitka endotelne stanice rožnice (82-84). Vrijednosti vremena aspiracije bile su veće za 39 %, a procijenjene količine upotrijebljene tekućine za 25 % u skupini bolesnika s PEX-om u usporedbi sa skupinom bez PEX-a. U skupini bolesnika s PEX-om bila je prisutna veća učestalost tvrdih nukleusa leće (63,67 %) u odnosu na skupinu bez PEX-a (40,57 %). Naši su rezultati u skladu s rezultatima drugih autora (73,80). Primijećeno je da s povećanjem stupnja tvrdoće nukleusa značajno rastu i vrijednosti svih PHACO parametara u svim očima (s i bez PEX-a), a posebno u onima s PEX-om. Kako je ranije spomenuto, osim što tvrde nuklearne mreže zahtijevaju više UZ energije, također ih karakterizira veća brzina protoka i volumena tekućine koja prolazi kroz oko. Sve navedeno zajedno može značajno povećati rizik od oštećenja rožnice (82,141). Uz to, pojačane fluktuacije u prednjoj očnoj sobici, osobito u kombinaciji sa suženom zjenicom, mogu pojačati pritisak na već oslabljene zonule, potencijalno dovodeći do dodatnih komplikacija, kao što je zonuloliza i ruptura stražnje kapsule leće.

U skupini bolesnika s PEX-om primijetili smo preko 30 puta veću zonularnu nestabilnost u usporedbi sa skupinom bez PEX-a. Posljedično, u očima s PEX-om bila je neophodna 30 puta češća upotreba CTR-a nego u skupini bez PEX-a. Druge studije također su izvijestile o većem postotku zonulopatije u skupini bolesnika s PEX-om (76). Puknuće stražnje kapsule leće bilo je približno 13 puta češće u ispitanika s PEX-om nego u onih bez njega. U četiri (1,44 %) bolesnika s PEX-om, ruptura stražnje kapsule bila je povezana s potonućem nukleusa ili dijelova nukleusa u staklovinu, što je spriječilo primarnu implantaciju IOL-a, s posljedičnom potrebom provođenja još jednog dodatnog postupka (PPV-a i sekundarne implantacije IOL-a).

Ukupno trajanje kirurškog zahvata u PEX skupini bilo je statistički značajno dulje u usporedbi sa skupinom bez PEX-a. Medijan trajanja postupka u skupini s PEX-om bio je približno 2 minute dulji u usporedbi s medijanom u skupini bez PEX-a. To znači da bi tijekom vremena potrebnog za jedan kirurški zahvat u bolesnika s PEX-om kirurg mogao izvesti približno 1,5 operaciju u očima bez PEX-a. Ovo produljeno trajanje operacijskog zahvata prvenstveno pripisujemo: tvrdoći nukleusa, slabosti i rupturi zonula (što iziskuje implantaciju CTR-a), nedovoljnoj dilataciji zjenice i potencijalnim intraoperacijskim komplikacijama, ponajviše rupturi stražnje lećne kapsule, s ili bez prolapsa staklastog tijela.

Ograničen broj studija ispitivao je razlike u intraoperacijskim PHACO parametrima između bolesnika s i bez PEX-a (83,85,86,142). Aygun i suradnici izvijestili su o statistički značajno duljem ukupnom vremenu UZ-a, PHACO vremenu i vremenu aspiracije te većoj količini

procijenjene utrošene tekućine u bolesnika s PEX-om u usporedbi s onima bez PEX-a (85). U potonjoj studiji nisu uočene razlike u drugim parametrima, uključujući CDE. Autori smatraju da bi temeljni razlog za to mogle biti usporedive tvrdoće nukleusa u obje ispitivane skupine (85). U navedenom istraživanju nije analizirano ukupno vrijeme trajanja postupka. Suprotno ovom istraživanju, istraživanje Potyomkina i suradnika pokazalo je statistički značajno više vrijednosti CDE-a u bolesnika s PEX-om u usporedbi s onima bez PEX-a (86). Količina aspirirane tekućine je bila veća a trajanje operacije nešto dulje u PEX skupini, ali bez dokazane statističke značajnosti. Kaljurand i suradnici, u skladu s našim rezultatima, također su pronašli dulje ukupno UZ vrijeme i veću količinu procijenjene potrošnje tekućine (83). To su objasnili potrebom za opreznijom operacijom u PEX skupini zbog zonularne slabosti i neadekvatne midrijaze.

Svi intraoperacijski PHACO parametri u našem istraživanju bili su niži od onih opisanim u drugim istraživanjima, uključujući i ukupno trajanje postupka (85,86). Sve naše kirurške zahvate izvodio je iskusan i vješt kirurg s više od 30 godina iskustva, koji je izvršio na tisuće PHACO operacija. Kao rezultat toga, naši su zahvati imali prirodno kraće trajanje i niže intraoperacijske PHACO parametre u usporedbi sa zahvatima koje izvode manje iskusni kirurzi. Uz to, u naših je bolesnika za fragmentiranje tvrdih nuklearnih mrena korištena fakočop tehnika (što je osobito važno za fragmentiranje tvrdih nuklearnih mrena) kako bi se minimalizirao CDE i potencijalni gubitak endotelne stanice rožnice. Ovim izborom tehnike operacije, kao i izborom vještog i iskusnog kirurga, u istraživanju smo nastojali što više smanjiti mogući zbunjujući utjecaj ovih parametara na intraoperacijske PHACO parametre, te na taj način povećati objektivnost istraživanja.

Rezultati našeg istraživanja ukazuju također na povećan rizik intraoperacijskih komplikacija tijekom PHACO operacije mrene u bolesnika s PEX-om, što potencijalno može rezultirati lošijim vidnim ishodima. Povećana učestalost intraoperacijskih komplikacija, zajedno s produljenim trajanjem PHACO operacije, značajno povećavaju ukupne troškove samog zahvata. Štoviše, to može dovesti do dodatnih troškova vezanih za rješavanje poslijeoperacijskih komplikacija, uključujući mogućnost sekundarnih kirurških intervencija (PPV, sekundarne implantacije IOL-a).

Provedbom zdravstveno-ekonomske analize temeljene na intraoperacijskim PHACO parametrima (prvenstveno na duljini trajanja samog zahvata) i intraoperacijskim komplikacijama otkrili smo da su ukupni troškovi PHACO operacije mrene po bolesniku bili značajno viši u bolesnika s PEX-om u usporedbi s onima bez PEX-a. Kako je ovo prvo istraživanje koje procjenjuje trošak izvođenja PHACO operacije mrene u bolesnika s PEX-om



u usporedbi s cijenom istog zahvata u bolesnika bez PEX-a, nismo imali mogućnost usporedbe s istraživanjima drugih autora.

U RH je cijena svih zahvata PHACO operacija mrene ista, bez obzira na težinu mrene, trajanje zahvata, moguće komplikacije i upotrebu dodatnih medicinskih materijala, opreme i uređaja. Naše istraživanje temeljili smo na osnovnim troškovima samog zahvata i duljini trajanja zahvata. Nažalost, iako smo istražili intraoperacijske komplikacije, dodatnu upotrebu medicinskih materijala i opreme nije bilo moguće uključiti u procjenu troškova operacije zbog nepotpunih podataka u medicinskoj dokumentaciji. Međutim, možemo posredno zaključiti o njihovom značajnom utjecaju na troškove zahvata. Tako npr. samo cijena CTR-a, koji je 30 puta češće korišten u bolesnika s PEX-om, u vremenu istraživanja iznosila je 103,39 eura ili oko šestinu ukupnog troška postupka. Za upotrebu drugih medicinskih materijala (npr. kukica za širenje zjenice i zjeničnih prstenova) nažalost nismo imali zabilježenih podataka pa iako je za očekivati da su zbog uskih zjenica češće korištene u operaciji bolesnika s PEX-om, ne znamo koliko često. Međutim i njihova upotreba značajno dodatno poskupljuje zahvat. Produljeno trajanje operacija u bolesnika s PEX-om, kao i u slučaju nuklearne mrene višeg stupnja tvrdoće s ili bez PEX-a, produljuje vrijeme čekanja za operaciju. Kirurzi u manjim centrima trenutačno izbjegavaju operaciju mrena s PEX-om i/ili tvrdih nuklearnih mrena zbog većeg rizika od nastanka komplikacija i lošijih vidnih ishoda. Umjesto toga, upućuju te bolesnike u veće centre s iskusnijim kirurzima, stvarajući dodatne troškove povezane s putovanjem, ili čak odgađaju kirurški zahvat. To u konačnici dovodi do pogoršanja stanja mrene i povećanja stope komplikacija, što posljedično rezultira još većim nastalim troškovima.

Budući da ne postoje posebni ponderi DTS-a koji bi vrednovali dodatne troškove PHACO operacije mrene u bolesnika s PEX-om i/ili nuklearnom mrenom višeg stupnja, može doći do neželjenih posljedica. Zbog neadekvatne DTS naknade troškova zahvata, dolazi do financijskog gubitka od strane pružatelja usluga, zbog usluga koje mu nisu honorirane te bolesnik možda neće dobiti potrebne dodatne medicinske resurse za liječenje mrene koji su mu potrebni. Iako su gubici operacije mrena s PEX-om i onih s nuklearnim mrenama većeg stupnja tvrdoće procjenjivani samo temeljem duljine trajanja zahvata, iznos gubitaka nije bio zanemariv i kretao se u rasponu od 115 do 415 € po operacijskom zahvatu, uzimajući u obzir samo osnovne troškove PHACO operacije (601,64 €), koji su pokriveni sustavom naknada DTS-a. K tome treba još pridodati troškove upotrebe dodatnih resursa zbog intraoperacijskih komplikacija i usluge iskusnijeg kirurga, kako bi se procijenili stvarni gubici, što sve može negativno utjecati na motivaciju pružatelja usluga za provođenje operacije u bolesnika s PEX-om.

Sustavi DTS temelje se na različitim nacionalnim izračunima i politikama koje odražavaju troškove liječenja. Kako se pojavljuju nove tehnologije i otkrivaju novi tretmani, ponderi DTS-a povezani s prethodnim tretmanima mogu postati zastarjeli. Stoga bi trebalo razmotriti generiranje novih ili ažuriranje postojećih šifri DTS-a (134). Od iznimne je važnosti i ponderiranje troškova prema složenosti samog zahvata.

Sve gore navedene čimbenike treba uzeti u obzir pri određivanju cijene PHACO operacije mrene u bolesnika s PEX-om i/ili u onih s većom tvrdoćom nuklearne mrene u očima s ili bez PEX-a. Utvrđeno je da je očekivani prosječni trošak PHACO postupka 1,4 puta veći u bolesnika s PEX-om u usporedbi s onima bez PEX-a neovisno o tvrdoći nukleusa (tvrda nuklearna mrena dodatno poskupljuje PHACO postupak, osobito u kombinaciji s PEX-om). Uz sve navedeno, bolesnici s PEX-om često zbog intraoperacijskih komplikacija ne mogu biti tretirani kao postupci u jednoj kirurgiji, nego zahtijevaju hospitalizaciju, a u tom je slučaju postojeća naknada troškova prema sustavu DTS još niža i iznosi samo 509,38 € po zahvatu, što predstavlja dodatni gubitak za pružatelja usluga.

Težinska prilagodba (prikladno ponderiranje) šifri DTS-a za PHACO operacije mrene u očima s PEX-om i/ili nuklearnom mrenom višeg stupnja mogla bi rezultirati poboljšanom kvalitetom skrbi ovih bolesnika.

Glavno ograničenje ovog dijela istraživanja njegova je retrospektivna priroda, koja ograničava mogućnost utvrđivanja uzročnosti između varijabli. Osim toga, nismo mogli sveobuhvatno pratiti poslijeoperacijske komplikacije kako bismo izračunali ukupno povećanje troškova za bolesnike s PEX-om. Nadalje, nedostajali su nam egzaktni podaci o promjeru zjenice i upotrebi šareničnih kukica pa nismo mogli pokazati njihov učinak na dodatni trošak zahvata.

U zaključku rasprave prvog dijela istraživanja, možemo reći da su se svi intraoperacijski PHACO parametri pokazali značajno višima kod bolesnika s PEX-om, a PHACO operacija mrene daleko složenija u tih bolesnika, što zahtijeva iskusnog i vještog kirurga. Trajanje zahvata znatno je dulje, a komplikacije su puno češće u bolesnika s PEX-om. Stoga su troškovi povezani s kirurškim zahvatom u ovih bolesnika znatno veći i uglavnom nisu pokriveni postojećim šiframa DTS-a za naknadu troškova. Važno je ponovno naglasiti da trenutačno u RH postoji isti DTS za sve operacije mrene, bez obzira na prisutnost PEX-a ili stupnja tvrdoće nukleusa. Naši rezultati ukazuju na potrebu prilagodbe šifri DTS-a za naplatu PHACO postupaka u bolesnika s PEX-om, kao i u onih s višim stupnjem nuklearne mrene, kako bi se održala kvaliteta zdravstvene skrbi za ovu ranjivu skupinu bolesnika.

## 5.2. Rasprava drugog dijela istraživanja

U drugom dijelu istraživanja analizirani su anatomske i funkcionalne ishodi, kao i zdravstveno-ekonomski aspekti isplativosti, triju suvremenih kirurških tehnika liječenja RRD-a (PR-a, SB-a i PPV-a). Također su analizirane sve karakteristike RRD-a, kao i svi relevantni čimbenici koji bi potencijalno mogli utjecati na anatomske i funkcionalne ishode operacije RRD-a, a samim time i na rezultate zdravstveno-ekonomske analize koja se temeljila na navedenim ishodima.

U razdoblju od tri godine, od siječnja 2016. do siječnja 2019., u Klinici za očne bolesti KBC-a Split izvedena je ukupno 151 operacija RRD-a primjenom triju navedenih operacijskih tehnika. Od toga je 130 operacija (86 %) bilo uspješno, dok je u 21 bolesnika (14 %) bilo potrebno ponovno kirurško liječenje zbog primarnog neprilijeganja mrežnice ili njenog ponovnog odvajanja (unutar šest mjeseci nakon operacije). Naši su rezultati u skladu s nalazima drugih istraživanja, koja navode 81 – 92 % anatomske uspješnosti postignute jednim kirurškim zahvatom u manje kompliciranim slučajevima, dok je u visokorizičnim očima uspjeh kirurškog zahvata bio nešto manji i iznosio je 65 – 70 % (104,143,144).

Naše je istraživanje pokazalo najčešću zastupljenost RRD-a u osoba starijih od 50 godina, s najvišom kumulativnom trogodišnjom incidencijom u dobnoj skupini od 60 do 69 godina (102 na 100 000 stanovnika). Trogodišnja incidencija za ovu dobnu skupinu bila je gotovo dvostruko viša od one u dobnoj skupini 50 – 59 godina te pet puta viša nego u skupini 40 – 49 godina. Povećana incidencija u toj dobnoj skupini odražava dobnu strukturu stanovništva Splitsko-dalmatinske županije i čimbenike rizika povezane s RRD-om. Većina osoba u toj dobnoj skupini već je bila podvrgnuta operaciji mrežnice, a i vitreoretinalne degenerativne promjene i PVD također su česte u toj skupini, što sve zajedno povećava rizik za RRD. Najniža kumulativna incidencija za navedeno razdoblje uočena je u dobnoj skupini od 18 do 39 godina (8,3 na 100 000 stanovnika). Prema našim rezultatima, prosječna godišnja incidencija u Splitsko-dalmatinskoj županiji za populaciju u dobi od 18 – 88 godina iznosi 14 na 100 000 stanovnika, što je nešto iznad europskog prosjeka od 10 na 100 000 stanovnika (89). Ovo su prvi rezultati o incidenciji RRD-a u ovoj županiji, koji obuhvaćaju sve slučajeve RRD-a, uključujući one u fakičnim i pseudofaknim očima te u očima nakon tupe traume. Ivanišević i suradnici izvijestili su o znatno nižoj prosječnoj godišnjoj incidenciji RRD-a u Splitsko-dalmatinskoj županiji, koja je iznosila 5,4 na 100 000 stanovnika (za razdoblje od 1989. do 1999.), no njihova analiza bila je ograničena na fakične oči i oči bez traume (145). Van de Put i suradnici izvijestili su o godišnjoj incidenciji u Nizozemskoj između 15,4 i 18,2 na 100 000

stanovnika, s najvećom incidencijom od 52,5 u dobnoj skupini između 55 i 59 godina (93). Li je u Pekingu utvrdio godišnju incidenciju od samo 8 na 100 000 stanovnika unatoč visokom udjelu kratkovidnih osoba u toj populaciji (66 – 68 %) (146).

Medijan životne dobi ispitanika u našem istraživanju bio je 63 godine (raspon: 18 – 88). Od ukupnog broja bolesnika njih samo 10 (6,6 %) bilo je mlađe od 40 godina, dok je čak njih 91 (60,3 %) bilo starije od 60 godina. Iznad 75 godina, rizik lagano opada, vjerojatno zbog završenog procesa odvajanja staklastog tijela i dovoljno vremena proteklog nakon operacije mrene. Drugi autori također su izvijestili o značajno većoj incidenciji RRD-a u starijih bolesnika (89,92,143,147). U analiziranoj skupini bolesnika udio žena je bio 40 %, a muškaraca 60 %. Druga su istraživanja također pokazala veću učestalost RRD-a u muškaraca u usporedbi sa ženama (89,92,148). Razlozi tome mogli bi biti veća prevalencija kratkovidnosti u mladih muškaraca, češće vitreoretinalne adhezije te intenzivniji tjelesni napor (92,149). Jedno opsežno istraživanje iz Singapura pokazalo je trostruko veću stopu neuspjeha kirurškog zahvata u muškaraca u usporedbi sa ženama. Nije jasno jesu li uzrok tome spolno specifične razlike ili veće stope prethodnih trauma (150). Naše istraživanje nije utvrdilo značajnu razliku u uspješnosti liječenja između muškaraca i žena.

U promatranoj skupini bolesnika, RRD se nešto češće javljao ljeti u usporedbi sa zimskim mjesecima, no ta razlika nije bila statistički značajna, u skladu s izvještajima drugih autora (89,92). Fenomen bi se mogao pripisati povećanoj tjelesnoj aktivnosti na otvorenom tijekom ljetnih mjeseci te utjecaju svjetlosti i topline na staklovinu, što rezultira strukturnim promjenama i pojačanim vitreoretinalnim trakcijama (151). Moguće je da klimatski uvjeti doprinose nešto višoj incidenciji RRD-a u Splitsko-dalmatinskoj županiji u usporedbi s europskim prosjekom.

Iako je 37 (24 %) naših bolesnika bilo kratkovidno, prisutnost kratkovidnosti nije značajno utjecala na ishod liječenja. Međutim, kratkovidnost > 6 dioptrija (D) bila je prisutna u čak 80 % naših bolesnika mlađih od 40 godina. Većina drugih istraživanja pokazala je statistički značajno učestaliji nastanak RRD-a u kratkovidnim očima. Različiti autori izvješćuju o četiri puta većem riziku za RRD s kratkovidnošću < 3D te deset puta većem riziku za kratkovidnost 3 – 6 D (89,92). S obzirom na porast prevalencije kratkovidnosti u svijetu, može se očekivati i značajan porast RRD-a (28).

Odvajanje staklovine jedan je od ključnih rizika za RRD. Međutim, prisutnost PVD-a u našem istraživanju nije značajno utjecala na ishod kirurškog liječenja. Razlog tome mogla bi biti visoka učestalost PVD-a u više od 90 % bolesnika. Takkar i suradnici navode nešto nižu učestalost PVD-a u bolesnika s RRD-om od 50 % (152).

Potkovičasta ruptura bila je najčešći oblik rupture mrežnice (u 63 % bolesnika) u našem istraživanju. Lokalizacija ruptura je bila uglavnom u gornjim kvadrantima mrežnice. Prijeoperacijski rupture nisu bile pronađene u 24 (16 %) bolesnika, što je pokazalo značajan utjecaj na ishod operacije. U bolesnika s prijeoperacijski identificiranim rupturama vjerojatnost uspješnog kirurškog zahvata bila je 3,5 puta veća u bolesnika u odnosu na one u kod kojih nije. Takkar i suradnici izvještavaju da ukupno 27 % ruptura nije otkriveno prije operacije, pri čemu kao najčešće uzroke navode: mrežasta degeneracija, potpuno odvajanje staklastog tijela i pseudofakija (152). U ovom istraživanju, pseudofaki su imali 1,9 puta veću vjerojatnost da im ruptura ne bude otkrivena od bolesnika s prirodnom lećom. U pseudofaknim očima rupture su uglavnom bile periferno smještene i male, što je otežavalo njihovo otkrivanje. Drugi autori iznose slične podatke (152-156). U bolesnika u kojih prijeoperacijski rupture nisu otkrivene, zabilježene su znatno više stope neuspjeha kirurškog zahvata i češća potreba za ponovnom operacijom, što može ozbiljno kompromitirati i konačni vidni ishod te predstavlja dodatno opterećenje za zdravstveni sustav (152).

U našem istraživanju nije uočena statistički značajna razlika u anatomskom uspjehu kirurškog liječenja između traumatskog i netraumatskog RRD-a, vjerojatno zbog malog broja slučajeva traumatskog RRD-a.

Važno je naglasiti kako ni vrsta operacijskog zahvata nije imala statistički značajan utjecaj na anatomski ishod liječenja RRD-a. Primarni anatomski uspjeh postignut je u 27 od 32 (84,3 %) bolesnika u skupini PR, u 10 od 13 (76,9 %) bolesnika u SB skupini te u 93 od 106 (87,7 %) bolesnika u skupini PPV. Nešto veća stopa neuspjeha tehnike SB mogla bi biti posljedica malog broja ovih postupaka u promatranoj skupini bolesnika. Slično našim rezultatima, ni drugi autori nisu uočili statistički značajne razlike u anatomskim ishodima među spomenutim kirurškim tehnikama za liječenje RRD-a (36,157,158). Značajno multicentrično istraživanje Heimanna i suradnika, pokazalo je da se bolji anatomski uspjeh postiže tehnikom SB u fakičnih bolesnika, dok se u pseudofaknim očima bolji uspjeh postiže tehnikom PPV (33). Paulus i suradnici, uspoređujući uspjeh postignut jednim kirurškim zahvatom između tehnika SB i PR, pronašli su veću uspješnost u skupini bolesnika operiranih metodom SB (95 %) u usporedbi sa skupinom PR (67 %) (159).

U našem istraživanju nismo dokazali statistički značajnu povezanost između statusa leće i anatomskog uspjeha kirurškog liječenja. U 57 (38 %) bolesnika koji su razvili RRD, prethodno je već bila urađena operacija mrežnice. Nadalje, u još 33 od 106 bolesnika koji su bili podvrgnuti PPV operaciji urađen je kombinirani postupak PHACO + PPV. Udio pseudofaknih bolesnika u našem istraživanju bio je nešto viši u usporedbi s rezultatima drugih autora (146,160,161).

Uzrok povećanju rizika nastanka RRD-a nakon operacije mrežne prvenstveno jest smanjena koncentracija hijaluronske kiseline s posljedičnim kolapsom staklovine i PVD-om. Puknućem stražnje kapsule leće i gubitkom staklovine rizik se značajno povećava. U našem istraživanju, status leće značajno je utjecao na konačni funkcionalni ishod (konačna vidna oštrina značajno je bolja u fakičkim očima), iako nije značajno utjecao na anatomske ishode kirurškog zahvata. Odignuće makule bilo je prisutno u 57 % bolesnika u našem istraživanju, što je u skladu s rezultatima u drugim zapadnim zemljama (između 40 % i 60 %) (92). Nasuprot tome, istraživanja o zemljama u razvoju, navode podatke o odignuću makule u više od 85 % slučajeva RRD-a (92,162). Iako status makule nije značajno utjecao na uspješnost kirurškog zahvata, imao je statistički značajan utjecaj na konačnu vidnu oštrinu. U bolesnika s odignutom makulom 2,1 puta veća je vjerojatnost da će konačna vidna oštrina biti  $\leq 0,1$ , u usporedbi s  $\geq 0,5$ . Ovi rezultati naglašavaju potrebu rane kirurške intervencije liječenja RRD-a, dok je makula još priliježuća. Prema Mahmoudiu i suradnicima, kada je makula odignuta konačna vidna oštrina  $\geq 0,5$  postiže se u samo 27,8 % bolesnika, dok se kod onih s priliježućom makulom može postići u 78 % bolesnika (163).

U našem istraživanju uspjeh kirurškog zahvata negativno je korelirao s trajanjem simptoma RRD-a do operacije. Vjerojatnost neuspjeha kirurškog zahvata bila je 3,4 puta veća u bolesnika s trajanjem simptoma od 15 ili više dana prije operacije, u usporedbi s onima čiji su simptomi trajali manje od 15 dana. U bolesnika s kraćim trajanjem RRD-a do operacijskog zahvata, također je i konačna vidna oštrina bila značajno bolja. Veća duljina trajanja RRD-a do operacijskog zahvata može dovesti do razvoja PVR-a i veće stope kirurškog neuspjeha. Nadalje, može rezultirati odignućem makule, što je ključni razlog lošije konačne vidne oštrine. Ostali autori također naglašavaju važnost rane kirurške intervencije za oba ishoda (anatomski i funkcionalni) (143,164).

Naša je istraživanja pokazala pozitivnu korelaciju između konačne i prijeoperacijske vidne oštrine. Poslije operacije u svih bolesnika značajno se poboljšala vidna oštrina, međutim samo 34,4 % bolesnika je doseglo vidnu oštrinu  $\geq 0,5$ . Slične rezultate također su zabilježili Williamson i suradnici (143).

Odabrana tehnika liječenja RRD-a značajno je utjecala na konačan vidni ishod. U bolesnika operiranih tehnikom PPV zabilježen je veći udio konačne vidne oštrine  $\leq 0,1$  i manji udio  $\geq 0,5$  od očekivanog. Operacije RRD-a izvedene tehnikama SB i PR rezultirale su statistički značajno boljim konačnim vidnim ishodima u odnosu na PPV, što se samo dijelom može pripisati većoj učestalosti razvoja mrežne nakon PPV-a. U istraživanju Heimanna i suradnika, nije dokazana statistički značajna razlika postignute konačne vidne oštrine između bolesnika

operiranih tehnikama PPV i SB. Istraživanje Paulusa i suradnika pokazalo je bolji konačan vidni ishod kod bolesnika operiranih tehnikom SB u usporedbi s onima liječenih metodom PR. (159). Najutjecajnije randomizirano istraživanje za procjenu ishoda PR-a bila je PIVOT studija, koja je uspoređivala PR i PPV, i koja je u skladu s našim istraživanjem također pokazala značajno bolju konačnu vidnu oštrinu u skupini PR nego u skupini PPV bolesnika uz nešto inferiornije anatomske rezultate u skupini PR. Autori PIVOT studije smatraju da bi se jedna trećina ukupnog broja RRD-a mogla uspješno tretirati tehnikom PR (112). PIVOT studija je, slično našem istraživanju, uključivala i teže slučajeve RRD-a, s većim brojem ruptura različite veličine i rasprostranjenosti na većoj površini mrežnice (8 – 4 sata) u skupinu PR, kako bi rezultate učinili generaliziranim. Također su zbog vjerodostojnosti rezultata nastojali izjednačiti i smanjiti vrijeme čekanja do zahvata u obje skupine ispitanika. Ni potreba naknadnog PPV-a nakon neuspješne pneumoretinopeksije nije ugrozila konačni rezultat vidne oštrine. PIVOT studija također je pokazala da je vertikalna distorzija bila znatno manja nakon PR-a u usporedbi s PPV-om. Smanjena vertikalna distorzija u bolesnika liječenih metodom PR u odnosu na bolesnike podvrgnute PPV-u, ukazuje na razlike u mehanizmu i kvaliteti mrežničkog ponovnog pričvršćivanja. Jedna važna post-hoc analiza, proizišla iz PIVOT istraživanja, pokazala je da su bolesnici koji su bili podvrgnuti PR-u imali i značajno manji poremećaj interdigitacijske zone, elipsoidne zone i vanjske granične membrane na optičkoj koherentnoj tomografiji (engl. *optical coherence tomography*, OCT) u usporedbi s PPV-om, što značajno utječe na poslijeoperacijski oporavak fotoreceptora (165).

Druga post-hoc analiza, proizišla iz PIVOT istraživanja, pokazala je da postoji veći rizik od razvoja poslijeoperacijskih vanjskih retinalnih nabora nakon PPV-a u usporedbi s PR-om. Vanjski retinalni nabori nakon jednog mjeseca povezani su sa značajno lošijim rezultatima vidne oštrine prema tablicama ETDRS (engl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) nakon godine dana (166).

Također se smatra se da je postupna reapsorpcija subretinalne tekućine pomoću RPE pumpe u PR-u prirodnija u odnosu na prisilnu drenažu koja se događa tijekom PPV-a (167). To ukazuje da je superiornost PR-a u odnosu na PPV vjerojatno multifaktorijalna i viša od same razlike u formiranju mrežne poslije PPV-a te da nisu samo mreža i upotreba silikonskog ulja u PPV-u razlozi boljoj konačnoj vidnoj oštrini poslije PR-a.

Provedena zdravstveno-ekonomska analiza isplativosti triju kirurških tehnika liječenja RRD-a u našem istraživanju pokazala je da tehnike PR i SB operacije RRD-a pružaju gotovo iste poslijeoperacijske kvalitete života, odnosno da su imale iste očekivane vrijednosti QALY-a, koje su veće od očekivanih vrijednosti QALY-a za PPV. Naši rezultati QALY-a za PPV

razlikovali su se od rezultata Felfeli i Changa, kod kojih je PPV imao više vrijednosti očekivanog QALY-a (38,39). Međutim, sama metodologija zdravstveno-ekonomske analize navedenih istraživanja razlikovala se od naše. Tako je u radu Felfeli i suradnika analiza troškova i korisnosti temeljena na modelu, a ne na vlastitim kliničkim rezultatima kao u našem istraživanju. Podaci o isplativosti medicinskih intervencija dobiveni putem projekcija i mini-modeliranja obično pružaju preliminarne uvide u potencijalne učinke neke intervencije i mogu biti korisni alati za brzu procjenu potencijalnih troškovnih učinkovitosti medicinskih intervencija. Međutim, pouzdanost tih podataka može varirati i značajno odudarati od učinkovitosti u stvarnom svijetu koje su temeljene na praćenju bolesnika te pružaju puno pouzdanije podatke i ključne su za provedbu kvalitetne ekonomske evaluacije (4). Stoga smo naša istraživanja temeljili na stvarnoj kliničkoj učinkovitosti koju smatramo zlatnim standardom u procjeni troškovne korisnosti pojedinih medicinskih intervencija.

Smatramo da su osnovni razlog nižim vrijednostima očekivanog QALY-a u bolesnika koji su bili podvrgnuti PPV-u u našem istraživanju, u usporedbi s drugim dvjema tehnikama, lošiji funkcionalni ishodi, o čemu izvještavaju i drugi autori (36,112,165,167). Lošiji funkcionalni ishodi u bolesnika operiranih PPV tehnikom mogu se djelomično pripisati težini RRD-a, dobi bolesnika, razvoju mrežne poslije PPV-a ili upotrebi silikonskog ulja. Međutim, ključno je napomenuti da tehnika PPV-a nije bila isključivo namijenjena težim oblicima RRD-a ili starijim bolesnicima u našem istraživanju. Srednje teški oblici RRD-a također su operirani ovom tehnikom, a osim toga i druge dvije tehnike (PR i SB) obuhvaćale su složenije slučajeve. Nadalje, konačna vidna oštrina određivala se šest mjeseci nakon kirurškog zahvata pa je u tom razdoblju u većini slučajeva silikonsko ulje već bilo odstranjeno, a problemi mrežne također već uglavnom riješeni. Skloni smo tumačiti ove značajno lošije funkcionalne ishode u bolesnika operiranih tehnikom PPV i brojnim drugim ranije opisanim uzrocima, koji svi utječu na lošiji poslijeoperacijski oporavak fotoreceptora, što nažalost zbog retrospektivne naravi istraživanja nismo mogli analizirati, a o čemu svjedoče druge studije (112,165,167). Sve navedeno osigurava pouzdanost očekivanih vrijednosti QALY-a za PPV u našem istraživanju.

Naše je istraživanje pokazalo da je PR tehnika, osim što u odnosu na PPV pruža bolju kvalitetu života izraženu očekivanim vrijednostima QALY-a, troškovno značajno isplativija i da ima značajno manji trošak po jedinici očekivanog QALY-a u odnosu na druge dvije tehnike. Uspoređujući dodatne troškove po dodatnoj ishodišnoj jedinici korisnosti (očekivanom QALY-u) između tehnika PR i PPV, dobili smo negativan rezultat ICER-a, što govori da je tehnika PR dominantna tehnika i da uz manje uloženi trošak donosi veću korisnost (po svakoj dodatnoj jedinici QALY-a donosi uštedu od 6253 €).



Glavna limitacija ovog dijela istraživanja njegova je retrospektivna priroda, relativno mali uzorak i nepotpunost određenih podataka u medicinskoj dokumentaciji, ali smatramo da to nije utjecalo na valjanost naših rezultata.

U zaključku rasprave drugog dijela istraživanja možemo reći da primarni fokus u odabiru kirurške tehnike mora biti dobrobit bolesnika, ali je također nužno uzeti u obzir i isplativost zahvata. Ako se usporedivi ili bolji rezultati mogu postići uz znatno niže troškove, osobito u zemljama poput Hrvatske, gdje su zdravstveni resursi ograničeni, to vidimo kao održivu opciju. Čini se da bi se za odgovarajuće odabrane slučajeve RRD-a, PR mogao smatrati metodom izbora zbog njegove učinkovitosti, kratkoće i troškovne isplativosti. Nadalje, manje je invazivna metoda, može se izvesti kao izvanbolnički zahvat, bez potrebe za općom anestezijom, s manje komplikacija u usporedbi s drugim dvjema tehnikama, i što je najvažnije, bez značajnog žrtvovanja stope uspjeha kirurškog zahvata. Konačno, pruža bolju poslijeoperacijsku vidnu oštrinu i očekivane vrijednosti QALY-a.

## **6. ZAKLJUČCI**

### **Zaključci o glavnim ciljevima istraživanja:**

1. Temeljem rezultata analize troškova operacijskog liječenja mrenea s i bez prisutnosti PEX-a te s različitim stupnjem zamućenja nukleusa leće, sveobuhvatnom analizom intraoperacijskih PHACO parametara i intraoperacijskih komplikacija, može se zaključiti da sve operacije mrenea ne bi trebale biti jednako vrednovane zbog značajne razlike u troškovima liječenja i kompleksnosti operacijskih zahvata. Naše istraživanje stoga naglašava potrebu prilagodbe sustava DTS za naknadu PHACO postupaka operacije mrenea u bolesnika s PEX-om te mrenea s većom tvrdoćom nukleusa zbog održivosti kvalitete usluge, i prije svega, dobrobiti samih bolesnika.
2. Temeljem rezultata analize troškovne korisnosti, mjerene očekivanim vrijednostima QALY-a i rezultata isplativosti, mjerenih vrijednostima ICER-a, može se zaključiti da bi se za odgovarajuće slučajeve RRD-a, PR mogao smatrati dominantnom metodom za operaciju RRD-a (u odnosu na SB i PPV), prije svega zbog njegove učinkovitosti i troškovne isplativosti.

### **Zaključci o specifičnim ciljevima istraživanja:**

1. Svi intraoperacijski PHACO parametri pokazali su se statistički značajno višim u skupini bolesnika s PEX-om nego u onih bez PEX-a.
2. Svi intraoperacijski PHACO parametri statistički su značajno viši u skupini bolesnika s višim stupnjem nuklearne mrenea, nego u onih s nižim stupnjem nuklearne mrenea, osobito ako je viši stupanj nuklearne mrenea udružen s PEX-om.
3. Učestalost intraoperacijskih komplikacija statistički je značajno veća u bolesnika s PEX-om u odnosu na skupinu bez PEX-a: upotreba CTR-a zbog slabosti zonula bila je 30 puta češća, a ruptura stražnje lećne kapsule 13 puta češća nego u skupini bez PEX-a.
4. Troškovi PHACO operacije mrenea u bolesnika s PEX-om značajno su viši (prosječno 1,4 puta) nego u bolesnika bez PEX-a. U slučaju PEX-a udruženog s nuklearnom mrenea većeg stupnja tvrdoće ti se troškovi dodatno povećavaju zbog upotrebe dodatnih materijala i sredstava zbog češćih intraoperacijskih komplikacija. Samo upotreba CTR-a povisuje trošak za 1/6 koji se ne nadoknađuju temeljem naknade DTS-a operacije mrenea.
5. Temeljem značajno viših troškova PHACO operacije mrenea u bolesnika s PEX-om, osobito u onih gdje je prisutna i nuklearna mrenea višeg stupnja tvrdoće, trenutna naknada troškova za PHACO operaciju mrenea prema postojećem DTS-u u iznosu od 601,64 eura (prema kojima se jednako valorizira sve operacije mrenea bez obzira na duljinu trajanja

zahvata, težinu mrene i moguće komplikacije) pokazala se nedostatnom. Uzimajući u obzir samo osnovne troškove zahvata (temeljene na duljini trajanja zahvata), upotrebom naknade DTS-a kao osnovice za izračun, čini se da pružatelj usluga trpi gubitke pri izvođenju zahvata na očima s PEX-om bez obzira na stupanj nuklearne mrene (osobito u slučajevima kada je PEX udružen s višim stupnjem nuklearne mrene), u rasponu od 215 do 415 € (od 36 % do čak 69 %) po zahvatu. Gubitci nastaju i pri operaciji tvrdih nuklearnih mrena i bez prisustva PEX-a (115 € po zahvatu). Rezultati istraživanja ukazuju na potrebu promjena ili ponderiranih dopuna šifri DTS-a za PHACO operacije mrena u bolesnika s PEX-om i onih s tvrdim nuklearnim mrenama.

6. Temeljem analize vrsta operacijskog zahvata RRD-a, karakteristika RRD-a i drugih parametara povezanih s RRD-om, može se zaključiti da vrsta operacijskog zahvata (PPV, SB, ili PR) nije statistički značajno utjecala na anatomsku uspješnost kirurškog zahvata. Uspješnost operacije RRD-a najviše je ovisila o ranom izvođenju kirurškog zahvata te o prijeoperacijskoj identifikaciji svih ruptura mrežnice. Ostale karakteristike RRD-a nisu značajno utjecale na anatomske uspjehe operacijskog zahvata. Dobar anatomske uspjehe (u 86 % slučajeva) nije bio praćen i dobrim funkcionalnim rezultatima. Dobar funkcionalni ishod (vidnu oštrinu  $\geq 0,5$ ) šest mjeseci nakon operacije imalo je samo 34,4 % bolesnika. Vrsta kirurške tehnike statistički je značajno utjecala na poslijeoperacijsku vidnu oštrinu. Bolesnici operirani tehnikom PPV imali su značajno lošiju vidnu oštrinu u odnosu na one operirane tehnikama SB i PR. Dobar vidni ishod postignut je također u bolesnika s dobrom prijeoperacijskom vidnom oštrinom, a lošiji u onih s odignućem makule, duljim trajanjem simptoma RRD-a do operacije te u onih s prethodno operiranom mrenom.
7. Procijenjeni trošak triju tehnika operacija RRD-a, prema duljini trajanja svakog pojedinog zahvata, upotrebljavajući postojeću DTS naknadu za trošak PPV-a kao osnovicu za izračun, ukazuje na značajno manji trošak PR-a u odnosu na druge dvije tehnike operacije RRD-a (PPV i SB) kao jednodnevnog i kao stacionarnog kirurškog postupka.
8. Očekivane vrijednosti QALY, temeljene na vjerojatnostima svih mogućih anatomskih i funkcionalnih ishoda i vrijednostima korisnosti u odnosu na kategorije vidnih oštrina pojedinog kirurškog zahvata, pokazale su se nižim za PPV u odnosu na SB i PR. Istraživanje je također pokazalo da je PR tehnika operacije RRD, osim što u odnosu na PPV pruža bolju kvalitetu života izraženu u očekivanim vrijednostima QALY-a, i troškovno značajno isplativija tj. da ima značajno manji trošak po jedinici očekivanog QALY-a u odnosu na druge dvije tehnike. Uspoređujući dodatne troškove po dodatnoj ishodišnoj jedinici korisnosti (očekivanom QALY-u) između tehnika PR-a i PPV-a dobiven je

negativan rezultat ICER-a, što govori da je PR tehnika dominantna tehnika nad PPV-om i da uz manji uloženi trošak donosi veću korisnost.

9. Procijenjeni troškovi operacije RRD-a značajno se razlikuju između pojedinih tehnika. Uz to, za pojedine zahvate na bazi jednodnevne kirurgije i stacionarnog kirurškog liječenja ne postoje DTS šifre postupaka, a kombinirani zahvat PPV + PHACO značajno je manje honoriran od punog troška pojedinačnih zahvata. Sve navedeno trebalo bi uzeti u obzir pri ponderiranim dopunama šifri DTS-a za naknadu troškova operacije RRD-a.

### **Zaključak o sekundarnom cilju istraživanja**

1. Prosječna godišnja incidencija RRD-a na 100 000 stanovnika Splitsko-dalmatinske županije u razdoblju od siječnja 2016. do siječnja 2019. iznosila je 14,3 (95 % CI: 12 – 16,6 %) za osobe životne dobi 18 – 88 godina. Primijećena je značajna razlika u incidenciji po dobnim skupinama, s tim da je najviša bila za dob 60 – 69 godina.

## **7. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja bio je provesti zdravstveno-ekonomsku analizu dviju kirurških oftalmoloških intervencija: operacije mrežnice i operacije regmatogenog odignuća mrežnice (engl. *rhegmatogenous retinal detachment*, RRD). Temeljem intraoperacijskih fakoemulzifikacijskih (PHACO) parametara, htjeli smo procijeniti i usporediti troškove operacije mrežnice u bolesnika s i bez pseudoeksfolijacijskog sindroma (PEX-a). Također, analizom troškovne korisnosti cilj nam je bio procijeniti i usporediti isplativost triju suvremenih tehnika operacije RRD-a.

**Metode i ispitanici:** Ovo retrospektivno istraživanje kvalitete temeljeno na registru sastoji se od dva dijela, povezana zdravstveno-ekonomskom analizom u jedinstvenu cjelinu. U prvom dijelu istraživanja u analizu je uključeno 5889 bolesnika (6236 očiju) podvrgnutih PHACO operaciji mrežnice u Klinici za očne bolesti KBC-a Split u razdoblju od 7 godina, podijeljenih u dvije skupine, ovisno o prisutnosti PEX-a. Analizirani su i uspoređivani intraoperacijski PHACO parametri, intraoperacijske komplikacije i troškovi zahvata (temeljeni prije svega na razlikama u duljini trajanja operacijskog zahvata) između promatranih skupina. Analizirana je i prikladnost šifri dijagnostičko-terapijskih skupina (DTS) povezanih s PHACO operacijom mrežnice. Drugi dio istraživanja uključio je 151 bolesnika s RRD-om, liječenog u Klinici za očne bolesti KBC-a Split tijekom trogodišnjeg razdoblja, jednom od tri kirurške tehnike (pneumoretinopeksija – PR, konvencionalna operacija – SB ili pars plana vitrektomija – PPV) kako bi se procijenili anatomske i funkcionalne ishode pojedine tehnike. Nadalje, provedena je opsežna zdravstveno-ekonomska analiza troškova i korisnosti (mjenjenih očekivanim vrijednostima QALY-a, temeljenih na anatomskim i funkcionalnim ishodima navedenih metoda) te je uspoređena isplativost kirurških tehnika izračunavanjem omjera troškovne učinkovitosti (ICER-a).

**Rezultati:** Pseudoeksfolijacijski sindrom dijagnosticiran je u 6,13 % slučajeva uključenih u istraživanje. Svi intraoperacijski PHACO parametri bili su viši u PEX skupini bolesnika, osobito u onih sa tvrdim nuklearnim mrenama. Trajanje operacijskog zahvata bilo je 1,5 puta dulje, a intraoperacijske komplikacije značajno češće u PEX skupini. Očekivani troškovi PHACO postupka bili su značajno veći u bolesnika s PEX-om, neovisno o tvrdoći nuklearne mrežnice (osobito u skupini bolesnika s većom tvrdoćom nukleusa) te isti nisu pokriveni trenutnom naknadom DTS-a, tako da se gubitak očekivanih, neobračunatih troškova po zahvatu kretao u rasponu od 36 % do čak 69 %. U drugom dijelu istraživanja, primarni anatomske uspjeh postignut je u 86 % bolesnika liječenih zbog RRD-a. Nije dokazana statistički značajna razlika u anatomskom uspjehu između triju kirurških tehnika. Međutim, funkcionalni

ishod (temeljen na konačnoj vidnoj oštrini) značajno se razlikovao između promatranih tehnika. Posljedično, vrijednosti očekivanog QALY-a značajno su se razlikovale među pojedinim tehnikama te su bile niže za PPV, nego za PR i SB. Nadalje, PR je pokazao dominantnu isplativost u odnosu na PPV, s vrijednošću ICER-a od -6253 €/QALY.

**Zaključak:** Istraživanje je pokazalo da su troškovi povezani s PHACO operacijom mreže u bolesnika s PEX-om značajno veći u odnosu na one bez PEX-a, i nisu pokriveni trenutnim sustavom naknade DTS. Stoga se nameće potreba prilagodbe sustava naknade DTS za PHACO postupke u bolesnika s PEX-om, osobito onih s većom tvrdoćom nukleusa. Prilagodba i dopuna šifri naknade DTS-a potrebna je i u slučaju RRD-a. Istraživanje je također pokazalo da je PR u odgovarajućim slučajevima, uz to što daje najbolje funkcionalne rezultate, troškovno najisplativija tehnika za liječenje RRD-a. To bi trebalo posebno uzeti u obzir u zemljama s ograničenim zdravstvenim resursima (poput Hrvatske), gdje bi se odluke o liječenju RRD-a trebale temeljiti na analizi troškovne korisnosti.



## **8. SUMMARY**

**Title: Health Economic Analysis of the Most Common Surgical Procedures in Ophthalmology: Cataract and Rhegmatogenous Retinal Detachment Procedure in Split-Dalmatia County**

**Objective:** The aim of the study was to conduct a health-economic analysis of two ophthalmic surgical interventions: cataract surgery and rhegmatogenous retinal detachment (RRD) surgery. Based on intraoperative phacoemulsification (PHACO) parameters, we sought to evaluate and compare the costs of cataract surgery in patients with and without pseudoexfoliation syndrome (PEX). Additionally, through a cost-utility analysis, we aimed to assess and compare the cost-effectiveness of three modern surgical techniques for RRD treatment.

**Methods and Participants:** This retrospective quality registry-based study consists of two parts, linked by health-economic analysis into a single whole. In the first part, 5,889 patients (6,236 eyes) who underwent PHACO cataract surgery at the Eye department, Split University Hospital, over a 7-year period were included in the analysis. Patients were divided into two groups based on the presence or absence of PEX. Intraoperative PHACO parameters, intraoperative complications, and procedural costs were analyzed and compared between the groups, with a focus on differences in costs arising from the duration of surgical procedures. The appropriateness of diagnosis-related group (DRG) codes associated with PHACO cataract surgery was also evaluated. The second part included 151 patients with RRD treated at the Eye department, Split University Hospital, over a 3-year period using one of three surgical techniques: pneumatic retinopexy (PR), scleral buckling (SB), or pars plana vitrectomy (PPV). The anatomical and functional outcomes of each method were assessed. Additionally, an extensive health-economic analysis of costs and utility (measured by expected QALY values based on anatomical and functional outcomes) was performed. The cost-effectiveness of surgical techniques was compared using incremental cost-effectiveness ratio (ICER).

**Results:** Pseudoexfoliation syndrome was diagnosed in 6.13% of cases included in the study. All intraoperative PHACO parameters were higher in the PEX group, particularly in patients with harder nuclear cataracts. The duration of the procedure was 1.5 times longer in the PEX group, and intraoperative complications were significantly more frequent. The expected costs of PHACO procedures were significantly higher in patients with PEX, regardless of nuclear cataract hardness (especially in patients with harder nuclei). These costs were not covered by the current DRG reimbursement system, leading to an expected unreimbursed cost loss per

procedure ranging from 36% to as high as 69%. In the second part of the study, primary anatomical success was achieved in 86% of patients treated for RRD. There was no statistically significant difference in anatomical success among the three surgical techniques. However, functional outcomes (based on final visual acuity) significantly differed between the techniques. Consequently, expected QALY values also significantly varied, being lower for PPV compared to PR and SB. Furthermore, PR demonstrated dominant cost-effectiveness compared to PPV, with a cost-effectiveness ratio of -6,253 €/QALY.

**Conclusion:** The study revealed that costs associated with PHACO cataract surgery in patients with PEX are significantly higher than in those without PEX and are not adequately covered by the current DRG system. This underscores the need to adjust the DRG reimbursement system for PHACO procedures in PEX patients, particularly those with harder nuclei. Adjustments and supplements to DRG reimbursement codes are also needed for RRD cases. The study also demonstrated that PR, in appropriate cases, is not only the most cost-effective technique for RRD repair but also yields the best functional outcomes. This should be particularly considered in countries with limited healthcare resources (such as Croatia), where decisions regarding RRD treatment should be based on cost-utility analyses.

## **9. LITERATURA**

1. Parkin D. 4d - Health Economics. In: Public Health Textbook (mrežne stranice). Faculty of Public Health, Health Knowledge; 2009 (ažurirano 2017). Dostupno na: <https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook>. Datum pristupa: 20. siječnja 2024.
2. Drummond MF, Sculpher JM, Karl C, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 4. izd. Oxford: Oxford University Press; 2015.
3. Dawoud DM, Baines DL. Economic Evaluation and Its Types. U: Babar ZU, ur. Economic Evaluation of Pharmacy Services. London: Academic Press, imprint of Elsevier; 2017. str. 991–17.
4. Bobinac A. Izazovi i ograničenja u ekonomskoj evaluaciji zdravstvenih tehnologija. U: Vehovec M, ur. O zdravstvu iz ekonomske perspektive. Zagreb: Ekonomski institut, Zagreb; 2014. str. 301–33.
5. Cvetković M. Ekonomika zdravstva leksikon (mrežne stranice). Bolnički budžeti. Dostupno na: <https://www.scribd.com/doc/253523626/EKONOMIKA-ZDRAVSTVA-LEKSIKON>. Datum pristupa: 18. veljače 2024.
6. Barić V. Mali leksikon zdravstva (mrežne stranice). Sveučilište u Zagrebu, Ekonomski fakultet, 2011 ožujak. Dostupno na: [https://www.academia.edu/8373162/Sveu%C4%8Dili%C5%A1te\\_u\\_Zagrebu\\_Ekonomski\\_fakultet](https://www.academia.edu/8373162/Sveu%C4%8Dili%C5%A1te_u_Zagrebu_Ekonomski_fakultet). Datum pristupa: 18. veljače 2024.
7. Begg D, Vernasca G, Fischer S, Dornbusch R, Economics. 12. izdanje. London, UK: McGraw-Hill Education; 2019.
8. Europska komisija. State of Health in the EU. Hrvatska: Pregled stanja zdravlja i zdravstvene zaštite 2023 (mrežne stranice). Dostupno na: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2024-01/2023\\_chp\\_hr\\_croatian.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2024-01/2023_chp_hr_croatian.pdf). Datum pristupa: 25. svibnja 2024.
9. Lider/Hina. Hrvatski BDP per capita po paritetu kupovne moći na 73 posto EU prosjeka. Lider (mrežne stranice), 14. prosinca 2023. Dostupno na: <https://lidermedia.hr/ukratko/hrvatski-bdp-per-capita-po-paritetu-kupovne-moci-na-73-posto-eu-prosjeka-154686>. Datum pristupa: 25. siječnja 2024.
10. Brown MM, Brown GC, Sharma S. Value-based medicine and vitreoretinal diseases. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(3):167–72.
11. Arrow K J. Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care. *Am Econ Rev*. 1963;53(5):941–74.

12. Jakovljevic MM, Ogura S. Health Economics at the Crossroads of Centuries - From the Past to the Future. *Front Public Health*. 2016;4:115.
13. Atik A, Barton K, Azuara-Blanco A, Kerr NM. Health economic evaluation in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(5):602–607.
14. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Landy J. Health care economic analyses and value-based medicine. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(2):204–23.
15. McEvoy O. Share of population over the age of 65 in European countries 2023. Statista; Jul 4, 2024 (mrežne stranice). Dostupno na: <https://www.statista.com/statistics/1105835/share-of-elderly-population-in-europe-by-country/>. Datum pristupa: 20. kolovoza 2024.
16. Pobol i uzroci smrti osoba starije životne dobi. U: Stevanović R, Capak K, Benjak T, ur. *Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2021. godinu*. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022. str. 317–328. Web-izdanje. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2023/05/HZSLj - 2021 v. 05.2023..pdf>  
Datum pristupa: 23. rujna 2023.
17. Bae JM. Value-based medicine: concepts and application. *Epidemiol Health*. 2015;37:e2015014.
18. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268(17):2420–5.
19. Brown MM, Brown GC, Lieske HB, Lieske PA. Preference-based comparative effectiveness and cost–effectiveness: a review and relevance of value-based medicine for vitreoretinal interventions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(3):163–74.
20. Brown MM, Brown GC. Update on value-based medicine. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(3):183–9.
21. Brown MM, Brown GC, Brown HC, Irwin B, Brown KS. The comparative effectiveness and cost-effectiveness of vitreoretinal interventions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(3):202–7.
22. Klarman H, Francis J, Rosenthal G. Cost-effectiveness applied to the treatment of chronic renal disease. *Medical Care* 1968;6:48–55.
23. Zeckhauser R, Shepard D. Where Now for Saving Lives? *Law Contemp Probl*. 1976;40:5–45.
24. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med*. 1977;296(13):716–21.

25. MacKillop E, Sheard S. Quantifying life: Understanding the history of Quality-Adjusted Life-Years (QALYs). *Soc Sci Med*. 2018;211:359–66.
26. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 1996;16;276(15):12538.
27. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. New York: Oxford: Oxford University Pres; 2006.
28. Nouraeinejad A. More Than Fifty Percent of the World Population Will Be Myopic by 2050. *Beyoglu Eye J*. 2021;6(4):255–256.
29. Brown GC, Brown MM, Sharma S, Busbee B, Landy J. A cost-utility analysis of interventions for severe proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(3):365–72.
30. Sharma S, Hollands H, Brown GC, Brown MM, Shah GK, Sharma SM. The cost-effectiveness of early vitrectomy for the treatment of vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12(3):230–4.
31. Brown GC, Brown MM, Menezes A, Busbee BG, Lieske HB, Lieske PA. Cataract surgery cost utility revisited in 2012: a new economic paradigm. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2367–76.
32. Prokofyeva E, Wegener A, Zrenner E. Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(5):395–405.
33. Heimann H, Bartz-Schmidt KU, Bornfeld N, Weiss C, Hilgers RD, Foerster MH; Scleral Buckling versus Primary Vitrectomy in Rhegmatogenous Retinal Detachment Study Group. Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment: a prospective randomized multicenter clinical study. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2142–54.
34. Singh A, Behera UC. Pneumoretinopexy versus scleral buckling in retinal detachments with superior breaks: A comparative analysis of outcome and cost. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(2):314–8.
35. Kreissig I. Primary retinal detachment: A review of the development of techniques for repair in the past 80 years. *Taiwan J Ophthalmol*. 2016;6(4):161–9.
36. Popovic MM, Muni RH, Nichani P, Kertes PJ. Pars plana vitrectomy, scleral buckle, and pneumatic retinopexy for the management of rhegmatogenous retinal detachment: a meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(1):184–96.
37. Hatef E, Sena DF, Fallano KA, Crews J, Do DV. Pneumatic retinopexy versus scleral buckle for repairing simple rhegmatogenous retinal detachments. *Cochrane Database*

- Syst Rev. 2015;5(5):CD008350. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2021;11:CD008350.
38. Felfeli T, Teja B, Miranda RN, Simbulan F, Sridhar J, Sander B i sur. Cost-Utility of Rhegmatogenous Retinal Detachment Repair With Pars Plana Vitrectomy, Scleral Buckle, and Pneumatic Retinopexy: A Microsimulation Model. *Am J Ophthalmol.* 2023;255:141–54.
  39. Chang JS, Smiddy WE. Cost-effectiveness of retinal detachment repair. *Ophthalmology.* 2014;121(4):946–51.
  40. Belin PJ, Yannuzzi NA, Wagley S, Smiddy WE, Ryan EH. Cost analysis of scleral buckle, pars plana vitrectomy, and pars plana vitrectomy with scleral buckle for retinal detachment repair. *Retina.* 2022;42(1):33–7.
  41. Abdulhussein D, Abdul Hussein M. WHO Vision 2020: Have We Done It? *Ophthalmic Epidemiol.* 2023;30(4):331–9.
  42. Nartey A. The pathophysiology of cataract and major interventions to retarding its progression: a mini review. *Adv Ophthalmol Vis Syst.* 2017;6(3):76–8.
  43. Han X, Zhang J, Liu Z, Tan X, Jin G, He M i sur. Real-world visual outcomes of cataract surgery based on population-based studies: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2023;107(8):1056–65.
  44. Foster A. Cataract and "Vision 2020-the right to sight" initiative. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(6):635–7.
  45. Hugosson M, Ekström C. Prevalence and risk factors for age-related cataract in Sweden. *Ups J Med Sci.* 2020;125(4):311–5.
  46. Pershing S, Sandhu AT, Uwilingiyimana AS, Glasser DB, Morgenstern AS, Do R i sur. Routine Cataract Removal with Intraocular Lens Implantation Cost Measure Writing Committee. Cataract Surgery in the Medicare Merit-Based Incentive Payment System: Episode-Based Cost Measure Development and Evaluation. *Ophthalmol Sci.* 2023;3(4):100315.
  47. Chen M, Anderson E, Hill G, Chen JJ, Patrianakos T. Comparison of cumulative dissipated energy between the Infiniti and Centurion phacoemulsification systems. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1367–72. Erratum in: *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1475.
  48. Ataka S, Ogawa S, Miura Y, Kohno T, Shiraki K. A Comparison of Intraoperative Metrics between the Infiniti with and the Centurion without Intelligent Phacoemulsification Systems. *J Eye Cataract Surg.* 2017; 3(3):34.



49. Tuteja S, Zeppieri M, Chawla H. Pseudoexfoliation Syndrome and Glaucoma; StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island, FL, USA, 2023.
50. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(5):921–937.
51. Kaštelan S, Tomić M, Kordić R, Kalauz M, Salopek-Rabatić J. Cataract Surgery in Eyes with Pseudoexfoliation (PEX) Syndrome. *J Clin Experiment Ophthalmol*. 2013;S1:009.
52. Mastronikolis S, Pagkalou M, Baroutas G, Kyriakopoulou K, Makri OE, Georgakopoulos CD. Pseudoexfoliation syndrome: The critical role of the extracellular matrix in pathogenesis and treatment. *IUBMB Life*. 2022;74(10):995–1002.
53. Lindberg JG. Clinical investigations on depigmentation of the pupillary border and translucency of the iris in cases of senile cataract and in normal eyes in elderly persons. *Acta Ophthalmol Suppl (1985)*. 1989;190:1–96.
54. Dvorak-Theobald G. Pseudo-exfoliation of the lens capsule: relation to true exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and role in the production of glaucoma capsulocuticulare. *Am J Ophthalmol*. 1954;37:1–12.
55. Aziz BF, Elawamry AI, Roshdy MM, Tawfik CA. Exfoliation Syndrome in Egypt: Prevalence and Association with Cataract in a Large Cohort. *Ophthalmol Ther*. 2021;10(4):1045–1056.
56. Yalaz M, Othman I, Nas K, Eroğlu A, Homurlu D, Cikintas Z i sur. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1992;70(2):209–13.
57. Akinci A, Batman C, Zilelioglu O. Phacoemulsification in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmologica*. 2008;222(2):112–6.
58. Stein JD, Pasquale LR, Talwar N, Kim DS, Reed DM, Nan B i sur. Geographic and climatic factors associated with exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(8):1053–60.
59. Konstas AGP, Ringvold A. Epidemiology of Exfoliation Syndrome. *J Glaucoma*. 2018;27 Suppl 1:S4-S11.
60. Rumelaitiene U, Speckauskas M, Tamosiunas A, Radisauskas R, Peto T, Larsen MB i sur. Exploring association between pseudoexfoliation syndrome and ocular aging. *Int Ophthalmol*. 2023;43(3):847–57.
61. Schlötzer-Schrehardt U. Pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. U: Dartt DA, Besharse JC, Dana R ur. *Encyclopedia of the eye*, vol 3., Oxford: Academic Press, 2010.

- str. 539–548. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374203-2.00114-7>.  
Datum pristupa: 14. veljače 2024.
62. Ozkan D, Altan C, Er MO, Gultekin F, Kuraş S, Artunay O. The Role of Oxidative Status in the Pathogenesis of Primary Open-Angle Glaucoma, Pseudoexfoliation Syndrome and Glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2023;33(1):352–60.
  63. Mastronikolis S, Pagkalou M, Plotas P, Kagkellaris K, Georgakopoulos CD. Emerging roles of oxidative stress in the pathogenesis of pseudoexfoliation syndrome (Review). *Exp Ther Med*. 2022;24(3):602.
  64. Berner D, Hoja U, Zenkel M, Ross JJ, Uebe S, Paoli D i sur. The protective variant rs7173049 at LOXL1 locus impacts on retinoic acid signaling pathway in pseudoexfoliation syndrome. *Hum Mol Genet*. 2019;28(15):2531–48.
  65. Fontana L, Coassin M, Iovieno A, Moramarco A, Cimino L. Cataract surgery in patients with pseudoex-foliation syndrome: current updates. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1377–83.
  66. Czop M, Gasińska K, Kosior-Jarecka E, Wróbel-Dudzińska D, Kocki J, Żarnowski T. Twenty Novel MicroRNAs in the Aqueous Humor of Pseudoexfoliation Glaucoma Patients. *Cells*. 2023;12(5):737.
  67. Upasani D, Daigavane S. Pseudoexfoliation Syndrome Presenting With Bilateral Visual Impairment and Intraocular Pressure Discrepancy: A Case Report. *Cureus*. 2024;16(3):e56450.
  68. Yanoff M, Sassani JW. *Ocular pathology*. 6. izd. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. str. 368–73.
  69. Jammal H, Abu Ameera M, Al Qudah N, Aldalaykeh M, Abukahel A, Al Amer A i sur. Characteristics of Patients with Pseudoexfoliation Syndrome at a Tertiary Eye Care Center in Jordan: A Retrospective Chart Review. *Ophthalmol Ther*. 2021;10(1):51–61.
  70. Shazly TA, Farrag AN, Kamel A, Al-Hussaini AK. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in Upper Egypt. *BMC Ophthalmol*. 2011;11:18.
  71. Jeng SM, Karger RA, Hodge DO, Burke JP, Johnson DH, Good MS. The risk of glaucoma in pseudoexfoliation syndrome. *J Glaucoma*. 2007;16(1):117–21.
  72. Yüksel N, Yılmaz Tuğan B. Pseudoexfoliation Glaucoma: Clinical Presentation and Therapeutic Options. *Turk J Ophthalmol*. 2023;53(4):247–56.

73. Kanthan GL, Mitchell P, Burlutsky G, Rochtchina E, Wang JJ. Pseudoexfoliation syndrome and the long-term incidence of cataract and cataract surgery: the blue mountains eye study. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(1):83–88.e1.
74. Calafati J, Tam DY, Ahmed IK. Pseudoexfoliation Syndrome in Cataract Surgery. *Eye Net Magazine*. April 2009, 37–39. (mrežne stranice) Dostupno na: <https://www.aao.org/eyenet/article/pseudoexfoliation-syndrome-in-cataract-surgery>. Datum pristupa: 20.kolovoza 2023.
75. Vazquez-Ferreiro P, Carrera-Hueso FJ, Poquet Jornet JE, Fikri-Benbrahim N, Diaz-Rey M, Sanjuan-Cerveró R. Intraoperative complications of phacoemulsification in pseudoexfoliation: Metaanalysis. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(11):1666–75.
76. Potyomkin VV, Ageeva EV. Zonular instability in patients with pseudoexfoliative syndrome: the analysis of 1000 consecutive phacoemulsifications. *Ophthalmol Rep*. 2018;11(1):41–6.
77. Satish K, Prakash DN, Srivastava N, Acharya A, Afshan R, Johnson S. Management of Intraoperative Complications and Visual Outcome in Patients having Cataract with Pseudoexfoliation Syndrome. *J Evolution Med Dent Sci*. 2014;3:9829–36.
78. Hayashi H, Hayashi K, Nakao F, Hayashi F. Anterior capsule contraction and intraocular lens dislocation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(12):1429–32.
79. Lowinger A, Henderson BA. Cataract Surgery in the Setting of Pseudoexfoliation. Careful planning and adjustments to one’s surgical technique can assuage the challenges associated with this condition. *Cataract Refract Surg Today*. 2014 Oct;39-44.
80. Gelaw Y, Tibebe Y. Clinical characteristics of cataract patients with pseudoexfoliation syndrome at jimma university specialized hospital, South west ethiopia. *Ethiop J Health Sci*. 2012;22(1):1–6.
81. Ekström C, Botling Taube A. Pseudoexfoliation and cataract surgery: a population-based 30-year follow-up study. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(8):774–7.
82. Fernández-Muñoz E, Chávez-Romero Y, Rivero-Gómez R, Aridjis R, Gonzalez-Salinas R. Cumulative Dissipated Energy (CDE) in Three Phaco-Fragmentation Techniques for Dense Cataract Removal. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:2405–12.
83. Kaljurand K, Teesalu P. Exfoliation syndrome as a risk factor for corneal endothelial cell loss in cataract surgery. *Ann Ophthalmol (Skokie)*. 2007;39(4):327–33.

84. Bui AD, Sun Z, Wang Y, Huang S, Ryan M, Yu Y i sur. Factors impacting cumulative dissipated energy levels and postoperative visual acuity outcome in cataract surgery. *BMC Ophthalmol.* 2021;21(1):439.
85. Tulu Aygun B, Altan C, Kirmaci Kabakci A. Comparison of phacoemulsification parameters in eyes with and without exfoliation syndrome. *J Fr Ophtalmol.* 2020;43(10):1031–8.
86. Potyomkin VV, Goltsman EV. Cataract surgery in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmol Rep.* 2020; 13(1):37–42.
87. Ghazi NG, Green WR. Pathology and pathogenesis of retinal detachment. *Eye (Lond).* 2002;16(4):411–21.
88. Feltgen N, Walter P. Rhegmatogenous retinal detachment--an ophthalmologic emergency. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(1-2):12–21; quiz 22.
89. Bechrakis NE, Dimmer A. Rhegmatogene Netzhautablösung : Epidemiologie und Risikofaktoren [Rhegmatogenous retinal detachment : Epidemiology and risk factors]. *Ophthalmologe.* 2018;115(2):163–78.
90. Bowling B, Kanski JJ. *Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach.* 8. izd. London: Elsevier Health Sciences; 2015. str. 681-720.
91. Saraf SS, Lacy M, Hunt MS, Lee CS, Lee AY, Chee YE; IRIS Registry Research Analytic Centers. Demographics and Seasonality of Retinal Detachment, Retinal Breaks, and Posterior Vitreous Detachment from the Intelligent Research in Sight Registry. *Ophthalmol Sci.* 2022;2(2):100145.
92. Mitry D, Charteris DG, Fleck BW, Campbell H, Singh J. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(6):678–84.
93. Van de Put MAJ, Hooymans JMM, Los LI; Dutch Rhegmatogenous Retinal Detachment Study Group. The incidence of rhegmatogenous retinal detachment in The Netherlands. *Ophthalmology.* 2013;120(3):616–22.
94. Zhong LX, Du Y, Liu W, Huang SY, Zhang SC. Using surgical microscope for sclera buckling and transscleral cryopexy: an alternative procedure of treatment for rhegmatogenous retinal detachment. *Biomed Res Int.* 2014;2014:364961.
95. Kwon OW, Song JH, Roh MI. Retinal Detachment and Proliferative Vitreoretinopathy. *Dev Ophthalmol.* 2016;55:154-62.
96. Ikuno Y, Ohji M. High Myopia and the Vitreoretinal Complications. U: Sada SV, ur. *Retina.* 5. izd. Philadelphia SAD: Elsevier Inc; 2013. str. 1914-9.

97. Ninn-Pedersen K, Bauer B. Cataract patients in a defined Swedish population, 1986 to 1990. V. Postoperative retinal detachments. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(4):382–6.
98. Sheu SJ, Ger LP, Ho WL. Late increased risk of retinal detachment after cataract extraction. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(1):113–9.
99. Parikh VS, Rao RC, Shah GK. Rhegmatogenous retinal detachment. U: Yanoff M, Dukes JS, ur. *Ophthalmology.* 5. izd. Edinburg: Mosby, Elsevier; 2019. str. 646–52.
100. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course 2018-2019 (Section 12 Retina and Vitreus). San Francisco: AAO; 2018. str. 267–304.
101. Clark A, Morlet N, Ng JQ, Preen DB, Semmens JB. Whole population trends in complications of cataract surgery over 22 years in Western Australia. *Ophthalmology.* 2011;118(6):1055–61.
102. Erie JC, Raecker ME, Baratz KH, Schleck CD, Robertson DM. Risk of retinal detachment after cataract extraction, 1980–2004: a population-based study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2006;104:167–75.
103. Sodhi A, Leung LS, Do DV, Gower EW, Schein OD, Handa JT. Recent trends in the management of rhegmatogenous retinal detachment. *Surv Ophthalmol.* 2008;53(1):50–67.
104. Hatef E, Sena DF, Fallano KA, Crews J, Do DV. Pneumatic retinopexy versus scleral buckle for repairing simple rhegmatogenous retinal detachments. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5(5):CD008350. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11:CD008350.
105. D'Amico DJ. Clinical practice. Primary retinal detachment. *N Engl J Med.* 2008;359(22):234654.
106. Kuhn F, Aylward B. Rhegmatogenous retinal detachment: a reappraisal of its pathophysiology and treatment. *Ophthalmic Res.* 2014;51(1):15–31.
107. Byer NE. What happens to untreated asymptomatic retinal breaks, and are they affected by posterior vitreous detachment? *Ophthalmology.* 1998;105(6):1045–9; discussion 1049–50.
108. Das T. Guidelines for the management of rhegmatogenous retinal detachment. *Indian J Ophthalmol.* 1993;41(1):37–40.
109. Wilkinson CP. Prevention of Retinal Detachment. U: Sada SV, ur. *Retina.* 5. izd. Philadelphia SAD: Elsevier Inc; 2013. str.1793–805.
110. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Posterior Vitreous Detachment, Retinal Breaks, and Lattice

- Degeneration. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2014. str. 24.  
Dostupno na: [www.aaopt.org/ppp](http://www.aaopt.org/ppp). Datum pristupa: 15. Studenog 2023.
111. Qureshi MH, Steel DHW. Retinal detachment following cataract phacoemulsification- a review of the literature. *Eye (Lond)*. 2020;34(4):616–631. Erratum in: *Eye (Lond)*. 2020;34(4):787.
  112. Hillier RJ, Felfeli T, Berger AR, Wong DT, Altomare F, Dai D i sur. The Pneumatic Retinopexy versus Vitrectomy for the Management of Primary Rhegmatogenous Retinal Detachment Outcomes Randomized Trial (PIVOT). *Ophthalmology*. 2019;126(4):531–539.
  113. Hassan TS, Sarrafizadeh R, Ruby AJ, Garretson BR, Kuczynski B, Williams GA. The effect of duration of macular detachment on results after the scleral buckle repair of primary, macula-off retinal detachments. *Ophthalmology*. 2002;109(1):146–52.
  114. Rezaei KA, Abrams GW. The history of retinal detachment surgery. U: Kreissig I, ur. *Primary retinal detachment: Options for repair*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005. str. 1–15.
  115. Ono SJ. Charles L Schepens, MD (1912–2006). *Br J Ophthalmol*. 2006;90(8):942.
  116. Biju JC. Dr. Charles Schepens and the first head-mounted binocular indirect ophthalmoscope. *Kerala J Ophthalmol*. 2020;32(2):203–5.
  117. Pal BP, Saurabh K. Evolution of retinal detachment surgery down the ages. *Sci J Med Vis Res Found*. 2017;35(1):3–6.
  118. Cho GE, Kim SW, Kang SW; Korean Retina Society. Changing trends in surgery for retinal detachment in Korea. *Korean J Ophthalmol*. 2014;28(6):451–9.
  119. Schwartz SG, Kuhl DP, McPherson AR, Holz ER, Mieler WF. Twenty-year follow-up for scleral buckling. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(3):325–9.
  120. Xu YX, Liu LP, Li JB, Cheng HH, Hou M, Lu L, Wu MX. Vitreoretinal surgeons' experience and time interval from pars-plana vitrectomy to cataract extraction. *Int J Ophthalmol*. 2021;14(1):120–6.
  121. Nemet A, Moshiri A, Yiu G, Loewenstein A, Moisseiev E. A Review of Innovations in Rhegmatogenous Retinal Detachment Surgical Techniques. *J Ophthalmol*. 2017;2017:4310643.
  122. Stewart S, Chan W. Pneumatic retinopexy: patient selection and specific factors. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:493–502.

123. Jung JJ, Cheng J, Pan JY, Brinton DA, Hoang QV. Anatomic, Visual, and Financial Outcomes for Traditional and Nontraditional Primary Pneumatic Retinopexy for Retinal Detachment. *Am J Ophthalmol*. 2019;200:187–200.
124. Tornambe PE, Hilton GF. Pneumatic retinopexy. A multicenter randomized controlled clinical trial comparing pneumatic retinopexy with scleral buckling. The Retinal Detachment Study Group. *Ophthalmology*. 1989;96(6):772–83; discussion 784.
125. Goldman DR, Shah CP, Heier JS. Expanded criteria for pneumatic retinopexy and potential cost savings. *Ophthalmology*. 2014;121(1):318–26.
126. Hwang JF, Chen SN, Lin CJ. Treatment of inferior rhegmatogenous retinal detachment by pneumatic retinopexy technique. *Retina*. 2011;31(2):257–61.
127. Kulkarni KM, Roth DB, Prenner JL. Current visual and anatomic outcomes of pneumatic retinopexy. *Retina*. 2007;27(8):1065–70.
128. Yee KM, Sebag J. Long-term results of office-based pneumatic retinopexy using pure air. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(12):1728–30.
129. Seider MI, Naseri A, Stewart JM. Cost comparison of scleral buckle versus vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment repair. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(4):661–6.
130. Ma Y, Ying X, Zou H, Xu X, Liu H, Bai L i sur. Cost-utility analysis of rhegmatogenous retinal detachment surgery in Shanghai, China. *Ophthalmic Epidemiol*. 2015;22(1):13–9.
131. Bencić G, Zorić-Geber M, Sarić D, Corak M, Mandić Z. Clinical importance of the lens opacities classification system III (LOCS III) in phacoemulsification. *Coll Antropol*. 2005;29 Suppl 1:91-4.
132. DTS skupine (.xlsx) -verzija 31.5.2023., primjena od 1.6.2023. u Šifarnici HZZO-a, Dostupno na: <https://hzzo.hr/hzzo-za-partnere/sifarnici-hzzo-0>. Datum pristupa: 15. rujna 2023.
133. HZZO Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Dostupno na: <https://hzzo.hr/poslovni-subjekti/hzzo-za-partnere/sifarnici-hzzo-0>. Datum pristupa: 15. rujna 2023.
134. Hertzberg SNW, Veiby NCBB, Bragadottir R, Eriksen K, Moe MC, Petrovski BÉ i sur. Cost-effectiveness of the triple procedure - phacovitrectomy with posterior capsulotomy compared to phacovitrectomy and sequential procedures. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(6):592–602.
135. Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmol Suppl* (1985). 1988;184:71–85.

136. Gupta RK, Sharma R, Gupta RK, Sandhu JS. Prevalence and ocular manifestations of pseudoexfoliation syndrome among patients scheduled for cataract surgery in a teaching hospital in North India. *Int J Contemp Med Res* 2022;9(2):7–12.
137. Kaljurand K, Puska P. Exfoliation syndrome in Estonian patients scheduled for cataract surgery. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82(3 Pt 1):259–63.
138. Abounaceur A, Aitelhaj J, Denial A, Mchachi A, Benhmidoune L, Rachid R i sur. Prevalence of exfoliative syndrome in patients scheduled for cataract surgery: A review of 110 cases. *SAS J Surg*, 2023;9(1):40–3.
139. Chabbar I, Serghini L, Berraho A. Pseudoexfoliation syndrome in cataract surgery: Retrospective study about 84 cases. *IOSR J Dent Med Sci* 2020;19(4):25–8.
140. Hussain I, Rauf A, Ishtiaq O, Islam Q- ul-, Khan FA, Ali S. Comparison of frequency of pseudo-exfoliation syndrome in patients undergoing cataract surgery in different regional hospitals of Pakistan. *Pak Armed Forces Med J.* 2023; 73(1):131–4.
141. Ross S, Markowitz BB. The volume of balanced salt solution used in phacoemulsification in relation to cumulative delivered energy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(14), 6235.
142. Shastri L, Vasavada A. Phacoemulsification in Indian eyes with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27(10):1629–37.
143. Williamson TH, Shunmugam M, Rodrigues I, Dogramaci M, Lee E. Characteristics of rhegmatogenous retinal detachment and their relationship to visual outcome. *Eye (Lond).* 2013;27(9):1063–9.
144. Thompson JA, Snead MP, Billington BM, Barrie T, Thompson JR, Sparrow JM. National audit of the outcome of primary surgery for rhegmatogenous retinal detachment. II. Clinical outcomes. *Eye (Lond).* 2002;16(6):771–7.
145. Ivanisević M, Bojić L, Eterović D. Epidemiological study of nontraumatic phakic rhegmatogenous retinal detachment. *Ophthalmic Res.* 2000;32(5):237–9.
146. Li X; Beijing Rhegmatogenous Retinal Detachment Study Group. Incidence and epidemiological characteristics of rhegmatogenous retinal detachment in Beijing, China. *Ophthalmology.* 2003;110(12):2413–7.
147. Williamson TH, Lee EJ, Shunmugam M. Characteristics of rhegmatogenous retinal detachment and their relationship to success rates of surgery. *Retina.* 2014;34(7):1421–7.



148. Radeck V, Helbig H, Maerker D, Gamulescu MA, Prahs P, Barth T. Rhegmatogenous retinal detachment repair—does age, sex, and lens status make a difference? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(10):3197–204.
149. Hajari JN, Bjerrum SS, Christensen U, Kiilgaard JF, Bek T, la Cour M. A nationwide study on the incidence of rhegmatogenous retinal detachment in Denmark, with emphasis on the risk of the fellow eye. *Retina*. 2014;34(8):1658–65.
150. Wong TY, Tielsch JM, Schein OD. Racial difference in the incidence of retinal detachment in Singapore. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(3):379–83.
151. Bertelmann T, Cronauer M, Stoffelns B, Sekundo W. Saisonale Variation des Auftretens rhegmatogener Netzhautablösungen zu Beginn des 21. Jahrhunderts. Eigene Ergebnisse und Übersicht über die Literatur [Seasonal variation in the occurrence of rhegmatogenous retinal detachment at the beginning of the 21st century. Study results and literature review]. *Ophthalmologe*. 2011;108(12):1155–63.
152. Takkar B, Azad S, Shashni A, Pujari A, Bhatia I, Azad R. Missed retinal breaks in rhegmatogenous retinal detachment. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(11):1629–33.
153. Sullivan PM, Luff AJ, Aylward GW. Results of primary retinal reattachment surgery: a prospective audit. *Eye (Lond)*. 1997;11( Pt 6):869–71.
154. Newman DK, Burton RL. Primary vitrectomy for pseudophakic and aphakic retinal detachments. *Eye (Lond)*. 1999;13( Pt 5):635–9.
155. Mahdizadeh M, Masoumpour M, Ashraf H. Anatomical retinal reattachment after scleral buckling with and without retinopexy: a pilot study. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(3):297–301.
156. Zhong LX, Du Y, Liu W, Huang SY, Zhang SC. Using surgical microscope for sclera buckling and transscleral cryopexy: an alternative procedure of treatment for rhegmatogenous retinal detachment. *Biomed Res Int*. 2014;2014:364961.
157. Haugstad M, Moosmayer S, Bragadóttir R. Primary rhegmatogenous retinal detachment - surgical methods and anatomical outcome. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(3):247–251.
158. Thylefors J, Jakobsson G, Zetterberg M, Sheikh R. Retinal detachment after cataract surgery: a population-based study. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(8):e1595–e1599.
159. Paulus YM, Leung LS, Pilyugina S, Blumenkranz MS. Comparison of Pneumatic Retinopexy and Scleral Buckle for Primary Rhegmatogenous Retinal Detachment Repair. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(11):887–893.

160. Wilkes SR, Beard CM, Kurland LT, Robertson DM, O'Fallon WM. The incidence of retinal detachment in Rochester, Minnesota, 1970-1978. *Am J Ophthalmol.* 1982;94(5):670-3.
161. Algvere PV, Jahnberg P, Textorius O. The Swedish Retinal Detachment Register. I. A database for epidemiological and clinical studies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999;237(2):137-44.
162. Jalali S, Yorston D, Shah NJ, Das T, Majji AB, Hussain N i sur. Retinal detachment in south India-presentation and treatment outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(8):748-53.
163. Mahmoudi S, Almony A. Macula-Sparing Rhegmatogenous Retinal Detachment: Is Emergent Surgery Necessary? *J Ophthalmic Vis Res.* 2016;11(1):100-7.
164. Salicone A, Smiddy WE, Venkatraman A, Feuer W. Visual recovery after scleral buckling procedure for retinal detachment. *Ophthalmology.* 2006;113(10):1734-42.
165. Muni RH, Felfeli T, Sadda SR, Juncal VR, Francisconi CLM, Nittala MG i sur. Postoperative Photoreceptor Integrity Following Pneumatic Retinopexy vs Pars Plana Vitrectomy for Retinal Detachment Repair: A Post Hoc Optical Coherence Tomography Analysis From the Pneumatic Retinopexy Versus Vitrectomy for the Management of Primary Rhegmatogenous Retinal Detachment Outcomes Randomized Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(6):620-627. Erratum in: *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(6):679.
166. Lee WW, Bansal A, Sadda SR, Sarraf D, Berger AR, Wong DT i sur. Outer Retinal Folds after Pars Plana Vitrectomy vs. Pneumatic Retinopexy for Retinal Detachment Repair: Post hoc analysis from PIVOT. *Ophthalmol Retina.* 2022;6(3):234-242.
167. Muni RH, Hillier RJ. What PIVOT tells us about RRD repair: Trial authors comment on findings about the effectiveness of pneumatic retinopexy vs. pars plana vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Retinal specialist* (mrežne stranice). Mandelcorn ED, ur. 2019. Dostupno na: <https://www.retina-specialist.com/article/what-pivot-tells-us-about-rrd-repair>. Datum pristupa: 23. travnja 2024.

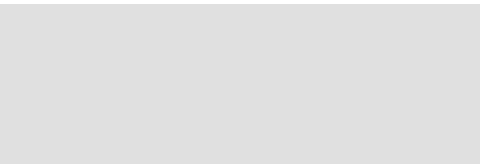
## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Ivan Borjan

**Datum i mjesto rođenja:** 23. lipnja 1994., Split

**Državljanstvo:** Hrvatsko



## **OBRAZOVANJE**

2019. – 2021. Doktorski studij: Klinička medicina utemeljena na dokazima

2013. – 2019. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, studij Medicina

2009. – 2013. I. jezična gimnazija, Split

2001. – 2009. Osnovna škola „don Lovre Katić“, Solin

## **RADNO ISKUSTVO**

2024. – danas Specijalist oftalmologije i optometrije, Klinika za očne bolesti, KBC Split

2020. – 2024. Specijalizacija iz oftalmologije i optometrije, Klinika za očne bolesti, KBC Split

2019. – 2020. Rad pod nadzorom, Klinika za kirurgiju, KBC Split

## **USAVRŠAVANJE**

10/2024. 17th EGS Residents' Course, Lisabon

06/2024. ESASO Surgical Retina Course, Oslo

10/2023. Basic Cataract Course, Alcon Experience Center, Barcelona

05/2023. 11th Balkan Ophthalmic Wetlab Course, Cataract Surgery (Basic) Course, Sofia

09/2022. 22nd Euretina Congress, Euretina Wetlab, Hamburg

04/2022. Poslijediplomski tečaj trajnog medicinskog usavršavanja prve kategorije: Dijagnostička primjena ultrazvuka u oftalmologiji, Klinika za očne bolesti, KBC Split

## **ČLANSTVA U ORGANIZACIJAMA I POVJERENSTVIMA**

2023. – danas Zdravstvena komisija HNK Hajduk Split

2022. – danas European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS)

2021. – danas Hrvatsko oftalmološko i optometrijsko društvo (HOOD)

## **STRANI JEZICI**

Aktivno služenje engleskim i talijanskim jezikom

## **NAGRADE**

Dobitnik nagrade EBO Residency Exchange Grant 2023.

Dobitnik Rektorove nagrade za izvrsnost za akademsku godinu 2017./2018.

Dobitnik stipendije grada Solina od 2015. – 2019.

## **OSTALE AKTIVNOSTI**

Član futsal ekipe MEFST-a od 2016. – 2019. (osvojeno Sveučilišno prvenstvo 2018. i Humanijada 2018.)

2004. – 2010. Glazbena škola „Josip Hatze“ Split (gitara)

## **PUBLICIRANI RADOVI:**

1. Borjan I, Pleština-Borjan I, Hertzberg SNW, Siničić A, Znaor L, Petrovski BÉ, Petrovski G. Outcome of Different Surgical Repair Techniques for Rhegmatogenous Retinal Detachment-A Health Economic Analysis in the Split-Dalmatia County, Croatia. Healthcare (Basel). 2024;12(6):648.
2. Borjan I, Stanić R, Pleština-Borjan I, Pavić M, Hertzberg SNW, Znaor L, Petrovski BÉ, Petrovski G. Pseudoexfoliative Syndrome in Cataract Surgery-A Quality Register Study and Health Economic Analysis in the Split-Dalmatia County, Croatia. J Clin Med. 2023;13(1):38.
3. Utrobičić DK, Karlica H, Jerončić A, Borjan I, Mudnić I. Is the prolongation latency of visual evoked potentials a pathological sign in children with Down's syndrome without ocular abnormalities? Case-control study of children with Down's syndrome. BMJ Open Ophthalmol. 2023;8(1):e001074.

4. Bucan K, Pleština Borjan I, Bucan I, Paradzik Simunovic M, Borjan I. Genetic Background of a Recurrent Unusual Combined Form of Retinal Vein Occlusion: A Case Report. Case Rep Ophthalmol. 2018;9(1):248-253.

#### **AKTIVNA UČEŠĆA NA ZNANSTVENIM I STRUČNIM SKUPOVIMA U ZEMLJI I INOZEMSTVU**

05/2024. 23. Kongres Hrvatskog oftalmološkog i optometrijskog društva (rad u sekciji mladih: Nd:YAG laser posterior capsulotomy following cataract phacoemulsification surgery)

10/2023. 23rd Euretina Congress (Persistent subretinal fluid after repeated intravitreal Anti VEGF drugs in setting of wAMD – further intravitreal drugs application or discontinuation?)

05/2023. 22. Kongres Hrvatskog oftalmološkog i optometrijskog društva (rad u sekciji mladih: Open Globe Injuries: Characteristics and Prognostic Value of the Ocular Trauma Score in Predicting the Final Visual Outcome)

05/2022. 21. Kongres Hrvatskog oftalmološkog i optometrijskog društva (rad u sekciji mladih: Phacoemulsification parameters in cataract surgery with pseudoexfoliation syndrome)

09/2021. 20. Kongres Hrvatskog oftalmološkog i optometrijskog društva (rad u sekciji mladih: Iris claw intraocular lens in correcting postoperative aphakia)