

# Učestalost primjene intravitrealnih injekcija prije i tokom COVID-19 pandemije na Klinici za očne bolesti Kliničke bolnice Sveti Duh

---

Krejčir, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Dental Medicine and Health Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:243:513223>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-01**

Repository / Repozitorij:

[Faculty of Dental Medicine and Health Osijek  
Repository](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO  
OSIJEK**

**Sveučilišni diplomski studij Sestrinstvo**

**Tomislav Krejčir**

**UČESTALOST PRIMJENE  
INTRAVITREALNIH INJEKCIJA PRIJE  
I TOKOM COVID PANDEMIJE NA  
KLINICI ZA OČNE BOLESTI KLINIČKE  
BOLNICE SVETI DUH**

**Diplomski rad**

**Sveta Nedelja, 2023.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO  
OSIJEK**

**Sveučilišni diplomski studij Sestrinstvo**

**Tomislav Krejčir**

**UČESTALOST PRIMJENE  
INTRAVITREALNIH INJEKCIJA PRIJE  
I TOKOM COVID PANDEMIJE NA  
KLINICI ZA OČNE BOLESTI KLINIČKE  
BOLNICE SVETI DUH**

**Diplomski rad**

**Sveta Nedelja, 2023.**

Rad je ostvaren na Fakultetu za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Dislocirani studij sestrinstva Sveta Nedelja

Mentor rada: prof.prim.dr.sc. Igor Filipčić, dr.med.

Neposredni voditelj: Kristina Bosak, univ. mag. med. techn.

Rad ima 29 listova, 12 tablica.

Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo

Znanstveno polje: Kliničke biomedicinske znanosti

Znanstvena grana: Sestrinstvo

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
1.1 Oko .....	1
1.2 Intravitrealna primjena lijeka .....	2
2. CILJ .....	4
2.1 Opći cilj istraživanja .....	4
2.2 Specifični cilj istraživanja .....	4
3. ISPITANICI I METODE .....	5
3.1 Ustroj studije .....	5
3.2 Ispitanici .....	5
3.3 Metode istraživanja .....	5
3.4 Statističke metode .....	5
4. REZULTATI.....	7
5. RASPRAVA .....	16
6. ZAKLJUČAK .....	18
7. SAŽETAK.....	19
8. SUMMARY .....	20
9. LITERATURA.....	21
10. ŽIVOTOPIS .....	23

## 1. UVOD

Akutni respiratorni sindrom SARS-CoV-2 izazvan COVID-19 virusom pojavio se kao globalna pandemija s izrazito velikim morbiditetom i mortalitetom te je došlo do velikih promjena u zdravstvenom, financijskom i socijalnom sustavu. Države diljem svijeta uvele su stroge mjere za suzbijanje širenja bolesti, a sve sa ciljem kako bi omogućile zdravstvenom sustavu da se adekvatno nosi s bolesti izazvanom COVID-19 virusom (1).

Tijekom oftalmološkog pregleda oftalmolozi su pod posebno visokim rizikom zbog svoje neposredne blizine bolesnicima s pomoću neizravnog oftalmoskopa. Također postoji i rizik prijenosa virusa putem kontakta aerosola s konjunktivom i izloženim sluznicama liječnika (2).

Bolnice koje omogućuje liječenja bolesti retine suočavaju se s dodatnim izazovima u prenapučenim klinikama s pretežno starijom populacijom bolesnika, koji često imaju više komorbiditeta te zahtijevaju više pretraga. Nadalje, većina tih bolesnika ima kronične bolesti koje oštećuju vid, kao što su neovaskularna makularna degeneracija povezana sa starenjem (nAMD), dijabetički edem makule (DME) i makularni edem povezan s retinalnom vaskularnom okluzijom (ME-RVO), zbog čega je potrebna česta terapija intravitrealnim injekcijama (IVT), što nameće značajno opterećenje liječnicima, medicinskom osoblju i bolesnicima (3).

Pandemija bolesti COVID-19 nametnula je dodatne prepreke u liječenju bolesti mrežnice u smislu nepridržavanja dugotrajnog liječenja i učestalosti dolazaka na primjenu terapije te praćenja bolesnika (4).

Osim toga, većini zdravstvenih ustanova je naloženo da se tijekom visokorizičnog razdoblja bolesti COVID-19 treba pružiti samo hitna, neodgodiva pomoć i skrb bolesnicima te da se sve rutinske aktivnosti odgode kako bi se omogućilo preusmjeravanje dostupnih ljudskih resursa na liječenje bolesnika oboljelih od bolesti COVID-19 (5).

### 1.1 Oko

Oko je parni organ vida koji se nalazi u očnim šupljinama. Ona ima oblik kugle i prosječnog je promjera oko 2,5 centimetra.

Očna jabučica sastoji se od triju glavnih slojeva koji su nazvani:

- Vanjski sloj (lat. *tunica fibrosa bulbi*): vanjski sloj sastoji se od dvaju dijelova - bjeloočnice (lat. *sclera*) i rožnice (lat. *cornea*). Bjeloočnica čini veći dio vanjskog sloja i omogućuje pričvršćivanje očnih mišića. Rožnica je, s druge strane, prozirna struktura koja čini prednji dio očne jabučice i sudjeluje u lom svjetla koje ulazi u oko.
- Srednji sloj (lat. *tunica vasculosa bulbi*): srednji sloj sastoji se od nekoliko struktura, uključujući žilnicu (lat. *choroidea*), zrakasto tijelo (lat. *corpus ciliare*) i šarenicu (lat. *iris*). Žilnica se nalazi između mrežnice i bjeloočnice te je odgovorna za opskrbu dijelova oka krvlju. Zrakasto tijelo izlučuje očnu vodicu koja ispunjava prednju i stražnju očnu sobicu, dok šarenica kontrolira količinu svjetla koja ulazi u oko.
- Unutarnji sloj (lat. *tunica interna bulbi*): unutarnji sloj očne jabučice predstavlja mrežnicu (lat. *retina*). Mrežnica je najvažniji dio oka za percepciju vida. Sastoji se od slojeva specijaliziranih stanica koje pretvaraju svjetlosne signale u električne impulse koji se prenose putem vidnog živca u mozak. Mrežnica prekriva veći dio stražnjeg dijela očne jabučice (6).

## 1.2 Intravitrealna primjena lijeka

Primjena intravitrealnih lijekova postala je zlatni standard u liječenju različitih bolesti mrežnice, posebno onih koje uključuju nepravilan rast i propuštanje krvnih žila u mrežnici. Stanja poput senilne makularne degeneracije, dijabetičke retinopatije i okluzije venske cirkulacije mrežnice mogu se liječiti intravitrealnim injekcijama upotrebom lijekova protiv vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (anti-VEGF) koji pomažu smanjiti nepravilan rast krvnih žila i propuštanje u oku (7). Benefit primjene intravitrealnih lijekova je svakako povećana učestalost. Uvođenje lijekova protiv VEGF-a dovelo je do revolucije u liječenju bolesti mrežnice. Ti lijekovi rezultirali su značajnim povećanjem učestalosti intravitrealnih injekcija jer se primjenjuju relativno često kako bi se kontrolirao napredak bolesti. Pravilno izvođenje intravitrealnih injekcija ključno je za optimizaciju sigurnosti pacijenata i smanjenje rizika od komplikacija. Te injekcije uključuju unošenje lijekova izravno u staklasto tijelo oka, gelu sličnu tvar unutar oka, i trebaju ih izvoditi educirani oftalmolozi ili specijalisti za bolesti mrežnice. Tehnika intravitrealnih injekcija uključuje nekoliko važnih koraka, uključujući temeljitu

evaluaciju pacijenta, informirani pristanak, kiruršku dezinfekciju mjesta primjene injekcije, lokalnu anesteziju, upotrebu pomagala za održavanje otvorenih očiju, precizno apliciranje injekcije i praćenje bolesnika nakon primjene injekcije. Sterilnost i preciznost su ključne stavke kako bi se spriječile moguće infekcije i osiguralo da lijek dosegne svoj cilj unutar oka. Nakon injekcije bolesnici se obično prate zbog mogućih komplikacija ili nuspojava lijeka. Zakazuju se i daljnji pregledi kako bi se pratila progresija bolesti i odredila potreba za dodatnim intervencijama. Bolesnici trebaju biti obaviješteni o važnosti pridržavanja svog režima liječenja, uključujući potrebu za više injekcija ako je potrebno. Također ih treba educirati o mogućim nuspojavama i što mogu očekivati tijekom i nakon postupka (8).

Intravitrealne injekcije značajno su poboljšale prognozu bolesti kod mnogih osoba s bolestima mrežnice, pomažući stabilizirati ili čak poboljšati njihov vid. Međutim, budući da ovaj postupak uključuje oko, zahtijeva izrazitu pozornost na detalje i pridržavanje najbolje medicinske prakse kako bi se osigurala sigurnost bolesnika i maksimizirala učinkovitost liječenja (9).



## **2. CILJ**

### **2.1 Opći cilj istraživanja**

Opći cilj je utvrditi učestalost primjene intravitrealnih injekcija prije i tijekom COVID-19 pandemije na Klinici za očne bolesti Kliničke bolnice Sveti Duh u definiranom vremenskom razdoblju.

### **2.2 Specifični cilj istraživanja**

Specifični cilj je istražiti postoji li značajna razlika u primjeni intravitrealnih injekcija prije i tijekom COVID-19 pandemije te razlike prema spolnoj i dobnoj distribuciji ispitanika.

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

#### **3.1 Ustroj studije**

Ovo je istraživanje ustrojeno kao retrospektivna kohortna studija (10).

#### **3.2 Ispitanici**

U istraživanje je uključeno 1975 ispitanika oba spola, od toga 911 ispitanika ženskog spola i 1064 ispitanika muškog spola koji su liječeni intravitrealnim injekcijama na Klinici za očne bolesti Kliničke bolnice Sveti Duh.

Ovo istraživanje je odobreno od predstojnika klinike za očne bolesti i od Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Sveti duh, Zagreb.

#### **3.3 Metode istraživanja**

U istraživanju su sudjelovali ispitanici koji su liječeni primjenom intravitrealnih injekcija na Klinici za očne bolesti Kliničke bolnice Sveti duh u Zagrebu. Podatci su prikupljeni retrogradno iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) za razdoblje od 18. 8. 2019. g. do 14. 9. 2020. g. na temelju uključujućih kriterija: primjena intravitrealne injekcije više od jednog puta u jedno ili oba oka te upotreba lijeka Eylea, Lucentis, Avastin ili Kenalog.

Dobiveni podatci su statistički obrađeni te deskriptivno interpretirani.

#### **3.4 Statističke metode**

Za opis distribucije frekvencija istraživanih varijabli upotrijebljene su deskriptivne statističke metode. Srednje su vrijednosti izražene medijanom i interkvartilnim rasponom. Za provjeru razlika u rezultatima među više nezavisnih skupina ispitanika korišten je Kruskal Wallis test, a

za provjeru rezultata među dvije nezavisne skupine ispitanika korišten je Mann Whitney test. Za ispitivanje povezanosti korištene su Spermanove korelacije. Za provjeru razlika u raspodjeli kategorijskih varijabli korišten je Hi kvadrat test. Kao razina statističke značajnosti uzeta je vrijednost  $P < 0,05$ . Za obradu je korišten statistički paket IBM SPSS Statistics for Windows, verzija 25 (IBM Corp., Armonk, NY, SAD; 2017) i JASP, verzija 0.17.2.1 (Department of Psychological Methods, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands).

#### 4. REZULTATI

U istraživanju je prikupljeno 1975 podataka o primjeni intravitrealnih injekcija tijekom COVID-19 pandemije. Žena je u ispitivanom uzorku bilo 911 (45,6 %), a muškaraca 1088 (54,4 %). Medijan dobi ispitanika je iznosio  $Me = 71,5$  (IQR 64,5 – 78,6 godine) (Tablica 1.).

Tablica 1. Raspodjela demografskih varijabli

		<b>Broj (%) ispitanika</b>
<b>Spol</b>	Muško	1088 (54,4)
	Žensko	911 (45,6)
<b>Me (IQR)</b>		
<b>Dob</b>	71,5 (64,5 – 78,6)	

Napomena: IQR – interkvartilni raspon; % - postotak

Značajno je više intravitrealnih injekcija u promatranom razdoblju primijenjeno nakon proglašenja epidemije u Republici Hrvatskoj, njih 1311 (65,6 %) (Hi kvadrat test;  $P < 0,001$ ) (Tablica 2.).

Tablica 2. Raspodjela primijenjenih intravitrealnih injekcija prije i poslije proglašenja epidemije

		<b>Broj (%)</b>	<b>P*</b>
<b>Vrijeme postupka</b>	Prije pandemije	688 (34,4)	<b>&lt; 0,001</b>
	Poslije pandemije	1311 (65,6)	

Napomena: % - postotak; \* Hi kvadrat test

Najviše ispitanika je bilo na primjeni intravitalne injekcije zbog klinički značajnog makularnog edema (CSME), njih 841 (42,1 %), i makularne degeneracije (ARMD), njih 729 %, kod 1032 (51,6 %) je primijenjena injekcija u lijevo oko, te je najviše primjenjivana injekcija „Lucentis“, 710 (35,5 %) puta (Tablica 3.).

Tablica 3. Raspodjela indikacije, liječenog oka i tipa injekcije

	<b>Broj (%) ispitanika</b>	
<b>Indikacija (Dg)</b>	ARMD	729 (36,5)
	BRVO	114 (7,2)
	CME	66 (3,3)
	CNV	40 (2)
	CRVO	77 (3,9)
	CSME	841 (42,1)
	PDR	81 (4,1)
	Ostalo	21 (1,1)
	<b>Primjena intravitrealne injekcije u oko</b>	Desno
Lijevo		1032 (51,6)
<b>Tip injekcije</b>	Avastin	591 (29,6)
	Eylea	618 (30,9)
	Kenalog	68 (3,4)
	Lucentis	710 (35,5)
	Ozurdex	12 (0,6)

Napomena: % - postotak

Medijan najbolje korigirane vidne oštine (BCVA) je iznosio  $Me = 0,2$  (IQR  $0,1 - 0,5$ ) te središnje debljine makule (CMT)  $Me = 333,5$  (IQR =  $273 - 439$ ) (Tablica 4.).

Tablica 4. Deskriptivna statistika najbolje korigirane vidne oštine i središnje debljine makule

	<b>Medijan (IQR)</b>
<b>BCVA (Snellen)</b>	0,2 (0,1 – 0,5)
<b>CMT</b>	333,5 (273 – 439)

Napomena: IQR – interkvartilni raspon

Rezultati su pokazali kako postoji značajna razlika u tipu injekcije primijenjene prije i za vrijeme pandemije COVID-19 u promatranom razdoblju (Hi kvadrat test;  $P < 0,001$ ); značajno više prije pandemije je primijenjeno „Avastina“, njih 434 (63,1 %), dok je za vrijeme pandemije značajno više primijenjeno „Lucentisa“, njih 601 (45,8 %) i „Eylea“, njih 505 (38,5 %) (Tablica 5.).

Tablica 5. Raspodjela spola, indikacije, liječenog oka i tipa injekcije prema vremenu primjene

		Pandemija				P*
		Prije		Poslije		
		n	%	n	%	
<b>Spol</b>	Muško	378	(54,9)	710	(54,2)	0,73
	Žensko	310	(45,1)	601	(45,8)	
<b>Indikacija (dg)</b>	ARMD	256	(37,2)	473	(36,1)	0,76
	BRVO	53	(7,7)	91	(6,9)	
	CME	23	(3,3)	43	(3,3)	
	CNV	12	(1,7)	28	(2,1)	
	CRVO	21	(3,1)	56	(4,3)	
	CSME	290	(42,2)	551	(42)	
	Ostalo	9	(1,3)	12	(0,9)	
	PDR	24	(3,5)	57	(4,3)	
<b>Primjena intravitrealne injekcije u oko</b>	Desno	335	(48,7)	632	(48,2)	0,83
	Lijevo	353	(51,3)	679	(51,8)	
<b>Tip injekcije</b>	Avastin	434	(63,1)	157	(12)	<b>&lt;0,001</b>
	Eylea	113	(16,4)	505	(38,5)	
	Kenalog	30	(4,4)	38	(2,9)	
	Lucentis	109	(15,8)	601	(45,8)	
	Ozurdex	2	(0,3)	10	(0,8)	

Napomena: % - postotak; n – broj ispitanika; P – statistička značajnost; \* Hi kvadrat test

Rezultati su pokazali kako nema značajnih razlika u najbolje korigiranoj vidnoj oštini, središnjoj debljini makule i dobi prije i poslije pandemije (Tablica 6.).

Tablica 6. Najbolje korigirana vidna oština, središnja debljina makule i dob prema vremenu primjene

	Pandemija		P*
	Prije	Poslije	
	Medijan (IQR)		
<b>Dob</b>	71,3 (64,4 – 78,2)	71,6 (64,5 – 78,9)	0,66
<b>BCVA (Snellen)</b>	0,2 (0,1 – 0,5)	0,3 (0,1 – 0,5)	0,05
<b>CMT</b>	337 (276 – 434)	330 (269 – 443)	0,48

Napomena: IQR – interkvartilni raspon; P – statistička značajnost; \* Mann Whitney test

Rezultati su pokazali kako postoji značajna razlika u najbolje korigiranoj vidnoj oštini prema indikaciji (Kruskal Wallis test;  $P < 0,001$ ); značajno je manja korigirana vidna oština kod indikacije CRVO u odnosu na PDR, CSME, CME i ARMD te je značajno manja kod ARMD u odnosu na CNV, CSME (Dunn;  $P_{\text{bonf}} < 0,05$ ) (Tablica 7.).

Tablica 7. Korigirana vidna oština prema indikaciji, liječenom oku i tipu injekcije prema vremenu primjene prije pandemije COVID-19

		<b>Korigirana vidna oština</b>	
		Medijan (IQR)	<b>P*</b>
<b>Indikacija (Dg)</b>	ARMD	0,1 (0,05 – 0,4)	<b>&lt;0,001</b>
	BRVO	0,2 (0,08 – 0,4)	
	CME	0,3 (0,1 – 0,4)	
	CNV	0,3 (0,1 – 0,7)	
	CRVO	0,008 (0,008 – 0,08)	
	CSME	0,03 (0,01 – 0,6)	
	PDR	0,3 (0,1 – 0,5)	
	Ostalo	0,1 (0,005 – 0,6)	
<b>Primjena intravitrealne injekcije u oko</b>	Desno	0,3 (0,1 – 0,5)	0,18
	Lijevo	0,2 (0,1 – 0,5)	
<b>Tip injekcije</b>	Avastin	0,2 (0,08 – 0,5)	0,55
	Eylea	0,2 (0,1 – 0,5)	
	Kenalog	0,3 (0,1 – 0,4)	
	Lucentis	0,2 (0,1 – 0,5)	
	Ozurdex	0,1 (0,05 – 0,1)	

Napomena: IQR – interkvartilni raspon; P – statistička značajnost; \* Kruskal Wallis test



Rezultati su pokazali kako postoji značajna razlika u središnjoj debljini makule prema indikaciji (Kruskal Wallis test;  $P < 0,001$ ); značajno je manja središnja debljina makule kod indikacije ARMD u odnosu na CME, CME i CSME te je značajno manja kod indikacije PDR u odnosu na BRVO, CME i CSME (Dunn;  $P_{\text{bonf}} < 0,05$ ) (Tablica 8.).

Tablica 8. Središnja debljina makule prema indikaciji, liječenom oku i tipu injekcije prema vremenu primjene prije pandemije COVID-19

	Središnja debljina makule		P*
		Medijan (IQR)	
<b>Indikacija (Dg)</b>	ARMD	311 (259,5 – 375,5)	<b>&lt;0,001</b>
	BRVO	392 (326,5 – 519)	
	CME	430 (401,5 – 481)	
	CNV	349,5 (315 – 389,5)	
	CRVO	306 (226 – 562,7)	
	CSME	354 (290 – 483)	
	PDR	310 (257,7 – 375)	
	Ostalo	281 (248 – 321)	
<b>Primjena intravitrealne injekcije u oko</b>	Desno	336 (268,5 – 430,5)	0,23
	Lijevo	337,5 (280 – 435)	
<b>Tip injekcije</b>	Avastin	335 (278 – 430)	0,93
	Eylea	341 (272 – 454)	
	Kenalog	358 (297 – 422)	
	Lucentis	330 (263,5 – 471)	
	Ozurdex	351 (344,5 – 357,5)	

Napomena: IQR – interkvartilni raspon; P – statistička značajnost; \* Kruskal Wallis test

Rezultati su pokazali kako postoji značajna razlika u najbolje korigiranoj vidnoj oštini prema indikaciji za vrijeme pandemije COVID-19 (Kruskal Wallis test;  $P < 0,001$ ); značajno je manja korigirana vidna oština kod indikacije CRVO u odnosu na BRVO, CSME, PDR, CNV i ostale indikacije te je značajno manja kod ARMD u odnosu na BRVO, CNV, CSME, PDR (Dunn;  $P_{\text{bonf}} < 0,05$ ) (Tablica 9.).

Tablica 9. Korigirana vidna oštrina prema indikaciji, liječenom oku i tipu injekcije prema vremenu primjene za vrijeme pandemije COVID-19

		Korigirana vidna oštrina	
		Medijan (IQR)	P*
<b>Indikacija (Dg)</b>	ARMD	0,1 (0,08 – 0,4)	<b>&lt;0,001</b>
	BRVO	0,3 (0,1 – 0,5)	
	CME	0,2 (0,1 – 0,4)	
	CNV	0,3 (0,2 – 0,7)	
	CRVO	0,05 (0,008 – 0,2)	
	CSME	0,4 (0,1 – 0,6)	
	PDR	0,5 (0,2 – 0,7)	
	Ostalo	0,5 (0,2 – 0,6)	
<b>Primjena intravitrealne injekcije u oko</b>	Desno	0,3 (0,1 – 0,5)	0,88
	Lijevo	0,3 (0,1 – 0,5)	
<b>Tip injekcije</b>	Avastin	0,2 (0,08 – 0,5)	0,22
	Eylea	0,3 (0,1 – 0,5)	
	Kenalog	0,2 (0,1 – 0,3)	
	Lucentis	0,3 (0,1 – 0,5)	
	Ozurdex	0,3 (0,1 – 0,4)	

Napomena: IQR – interkvartilni raspon; P – statistička značajnost; \* Kruskal Wallis test

Rezultati su pokazali kako postoji značajna razlika u središnjoj debljini makule prema indikaciji za vrijeme pandemije COVID-19 (Kruskal Wallis test;  $P < 0,001$ ); značajno je manja središnja debljina makule kod indikacije ARMD u odnosu na BRVO, CME, CSME (Dunn;  $P_{\text{bonf}} < 0,05$ ) (Tablica 10.).

Tablica 10. Središnja debljina makule prema indikaciji, liječenom oku i tipu injekcije prema vremenu primjene za vrijeme pandemije COVID-19

	Središnja debljina makule		P*
		Medijan (IQR)	
<b>Indikacija (Dg)</b>	ARMD	288,5 (241,5 – 369,2)	<b>&lt;0,001</b>
	BRVO	358 (291 – 448,5)	
	CME	498 (430,5 – 615)	
	CNV	254,5 (236,2 – 301,2)	
	CRVO	356 (294,7 – 547)	
	CSME	339 (282 – 456)	
	PDR	359 (295 – 428,7)	
	Ostalo	284 (272 – 313)	
<b>Primjena intravitrealne injekcije u oko</b>	Desno	331 (269 – 442,7)	0,80
	Lijevo	324 (268 – 437)	
<b>Tip injekcije</b>	Avastin	339 (268 – 443)	0,18
	Eylea	319 (258 – 452,2)	
	Kenalog	516 (394,7 – 643,5)	
	Lucentis	331 (273 – 425)	
	Ozurdex	308 (289 – 419,5)	

Napomena: IQR – interkvartilni raspon; P – statistička značajnost; \* Kruskal Wallis test

Rezultati su pokazali kako je prije pandemije COVID-19 dob značajno nisko povezana s najboljom korigiranom vidnom oštrinom (Spearmanova korelacija;  $P < 0,001$ ) i središnjom debljinom makule (Spearmanova korelacija;  $P = 0,04$ ), odnosno što je veća dob ispitanika, manje su i najbolja korigirana vidna oštrina i središnja debljina makule. Najbolja korigirana vidna oštrina je nisko negativno povezana sa središnjom debljinom makule (Spearmanova korelacija;  $P = 0,002$ ), odnosno što je veća najbolja korigirana vidna oštrina, manja je središnja debljina makule (Tablica 11.).

Tablica 11. Povezanost dobi sa najboljom korigiranom vidnom oštrinom i središnjom debljinom makule prije pandemije COVID-19

		<b>Dob</b>	<b>BCVA</b>	<b>CMT</b>
<b>Dob</b>	Rho	1		
	P	.		
<b>BCVA</b>	Rho	-0,235	1	
	P	<b>&lt;0,001</b>	.	
<b>CMT</b>	Rho	-0,080	-0,123	1
	P	<b>0,040</b>	<b>0,002</b>	.

Napomena: rho – koeficijent korelacije; P – statistička značajnost

Rezultati su pokazali kako je prije pandemije COVID-19 dob značajno nisko povezana s najboljom korigiranom vidnom oštrinom (Spearmanova korelacija;  $P < 0,001$ ), odnosno što je dob ispitanika veća, manja je najbolja korigirana vidna oštrina (Tablica 12.).

Tablica 12. Povezanost dobi s najboljom korigiranom vidnom oštrinom i središnjom debljinom makule za vrijeme pandemije COVID-19

		<b>Dob</b>	<b>BCVA</b>	<b>CMT</b>
<b>Dob</b>	Rho	1		
	P	.		
<b>BCVA</b>	Rho	-0,345	1	
	P	<b>&lt;0,001</b>	.	
<b>CMT</b>	Rho	-0,098	-0,055	1
	P	0,050	0,222	.

Napomena: rho – koeficijent korelacije; P – statistička značajnost

## 5. RASPRAVA

Tijekom pandemije COVID-19 zdravstveni sustav se suočio s brojnim izazovima. Utjecaj bolesti COVID-19 bio je značajan i u području oftalmologije, a liječenje je učinila izazovnim zbog visokog rizika od prijenosa infekcije. Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti učinak pandemije na učestalost primjene intravitrealnih injekcija kod bolesnika liječenih na Klinici za očne bolesti Kliničke bolnice Sveti Duh. Specifični cilj bio je istražiti postoji li značajna razlika u primjeni intravitrealnih injekcija prije i tijekom pandemije te razlike prema spolnoj i dobnoj distribuciji ispitanika.

Pokazalo se da je tijekom pandemije došlo do smanjenja primjene intravitrealnih injekcija, što je u korelaciji s napredovanjem širenja virusa, odnosno povećanjem broja pozitivnih bolesnika, povećanjem hospitalizacija i smrti. Slični podatci dobiveni su u studiji provedenoj u Portugalu od siječnja do travnja 2020. godine, a pokazalo se smanjenje primjene intravitrealnih injekcija do 33 % (11).

Dvije glavne indikacije za primjenu intravitrealnih injekcija su neurovaskularna makularna degeneracija i komplikacije povezane s dijabetesom, a upravo ti bolesnici imaju najveći rizik od smrtnosti povezane s bolešću COVID-19. Također, bolesnici se boje izloženosti virusu u zdravstvenim ustanovama. U ovom istraživanju pokazalo se da je više intravitrealnih injekcija primijenjeno nakon proglašenja pandemije, stoga hipoteza rada nije potvrđena. Glavne indikacije su bile značajni makularni edem (CSME) i makularna degeneracija (ARMD). Ti rezultati potvrđeni su i u studiji Nguyena i suradnika u kojoj se pokazalo da je pandemija gotovo pet puta više utjecala na pridržavanje liječenja bolesnika intravitrealnim injekcijama (12).

Studija Wassera i suradnika usporedila je broj primijenjenih intravitrealnih injekcija tijekom pandemije i u četverogodišnjem razdoblju prije pandemije. U usporedbi s četverogodišnjim razdobljem prisutan je pad u primjeni svih navedenih tipova injekcija i to 60 % za bevacizumab, 61 % za ranibizumab i 50 % za aflibercept (13).

Međutim, rezultati ovog istraživanja pokazuju da postoji značajna razlika u tipu injekcije primijenjene prije i za vrijeme COVID-a.

„Avastin“ je češće primjenjivan prije pandemije (63,1 %), a tijekom pandemije su češće primjenjeni „Lucentis“ (45,8 %) i „Eylea“ (38,5 %). Potrebno je naglasiti važnost praćenja

dugoročnih posljedica odgođenih intervencija. Među bolesnicima koji su doživjeli gubitak vida Rush i suradnici otkrili su da se vidna oštrina bolesnika s NAMD, RVO ili DME, kod kojih je liječenje bilo odgođeno 10 ili više tjedana, nije oporavila nakon 6 mjeseci ponovnog liječenja. Također, Greenlee i suradnici dokazali su da su bolesnici s NAMD koji su odgodili liječenje za 3 mjeseca ili više potpuno izgubili vid, a do oporavka nije došlo ni nakon 12 mjeseci od početka liječenja (14). U ovom istraživanju uočeni su varijabilni ishodi prema indikaciji injekcija, pri čemu je najbolje korigirana vidna oštrina bila statistički značajno manja kod CRVo u odnosu na PDR, CSME, CME i ARMD i značajno manja kod ARMD u odnosu na CNV, CSME. U studiji Arnona i suradnika prosječni pad BCVA bio je značajan u skupini koja se nije pridržavala liječenja, ali nije bio značajan u skupini koja se pridržavala istog. Statistički je značajno manja kod CRVo u odnosu na PDR, CSME, CME i ARMD i značajno manja kod ARMD u odnosu na CNV i CSME. U studiji Arnona i suradnika prosječni pad BCVA bio je značajan u skupini koja se nije pridržavala liječenja, ali nije bio značajan u skupini koja se pridržavala istog (15). Prema podacima ovog istraživanja nema značajnih razlika u najbolje korigiranoj vidnoj oštrini, središnjoj debljini makule i dobi prije i poslije pandemije. U studiji Sindala i suradnika pokazalo se da je vidna oštrina bila značajno lošija kod bolesnika koji nisu bili na terapiji intravitrealnim injekcijama u središnjoj debljini makule i dobi prije i poslije pandemije. U studiji Sindala i suradnika pokazalo se da je vidna oštrina bila značajno lošija kod bolesnika koji nisu bili na terapiji intravitrealnim injekcijama. Kod okluzije središnje vene mrežnice ili jedne od njezinih grana, bolesnici koji kasno počnu s liječenjem pokazuju smanjenu središnju debljinu makule i bolju vidnu oštrinu, no nikad se ne postignu rezultati kao kod bolesnika koji su pravovremeno započeli liječenje (16).

Dob je značajno povezana s najbolje korigiranom vidnom oštrinom, a u ovom istraživanju pokazalo se da što je dob ispitanika veća, to je manja najbolja korigirana vidna oštrina.

## 6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se definirati sljedeći zaključci:

- učestalost primjene intravitrealnih injekcija je veća nakon proglašenja pandemije COVID-a u odnosu na razdoblje prije pandemije
- postoji značajna razlika u tipu injekcije primijenjene prije i za vrijeme COVID-a
- nema značajnih razlika u najbolje korigiranoj vidnoj oštini u odnosu na dob i spol ispitanika prije i za vrijeme pandemije COVID-a
- nema značajnih razlika u središnjoj debljini makule u odnosu na dob i spol ispitanika prije i poslije pandemije.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ispitati učestalost primjene intravitrealnih injekcija prije i tijekom COVID-19 pandemije na Klinici za očne bolesti Kliničke bolnice Sveti Duh u definiranom vremenskom razdoblju.

**Nacrt istraživanja:** Ovo istraživanje provedeno je kao retrospektivno kohortno istraživanje.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 1975 ispitanika oba spola, od toga 911 ispitanika ženskog spola i 1064 ispitanika muškog spola koji su liječeni intravitrealnim injekcijama na Klinici za očne bolesti Kliničke bolnice Sveti Duh. Podatci su prikupljeni retrogradno iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) za razdoblje od 18.8.2019. g. do 14.9.2020 g., na temelju uključujućih kriterija: primjena intravitrealne injekcije više od jednog puta u jedno ili oba oka te upotreba lijeka „Eylea“, „Lucentis“, „Avastin“ ili „Kenalog“.

**Rezultati:** U uzorku značajno je više intravitrealnih injekcija u promatranom razdoblju primijenjeno nakon proglašenja pandemije u Republici Hrvatskoj, njih 1311 (65,6 %) (Hi kvadrat test;  $P < 0,001$ ). Rezultati su pokazali kako je prije pandemije COVID-19 dob značajno nisko povezana s najboljom korigiranom vidnom oštrinom (Spearmanova korelacija;  $P < 0,001$ ) i središnjom debljinom makule (Spearmanova korelacija;  $P = 0,04$ ), odnosno što je veća dob ispitanika, manje su i najbolja korigirana vidna oštrina i središnja debljina makule. Također, prije pandemije COVID-19 dob je značajno nisko povezana s najboljom korigiranom vidnom oštrinom (Spearmanova korelacija;  $P < 0,001$ ), odnosno što je dob ispitanika veća, manja je najbolja korigirana vidna oštrina.

**Zaključak:** Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata možemo zaključiti da je učestalost primjene intravitrealnih injekcija veća nakon proglašenja pandemije COVID-a u odnosu na razdoblje prije pandemije te da postoji značajna razlika u tipu injekcije primijenjene prije i za vrijeme COVID-a.

**Ključne riječi:** COVID-19; intravitrealna injekcija; makula; vidna oštrina



## 8. SUMMARY

### **FREQUENCY OF USE INTRAVITREAL INJECTIONS BEFORE AND DURING THE COVID PANDEMIC AT THE CLINIC FOR EYE DISEASES OF THE "SVETI DUH" CLINICAL HOSPITAL**

**The aim of the study:** To examine the frequency of application of intravitreal injections before and during the COVID-19 pandemic at the Ophthalmology Clinic of the Clinical Hospital "Sveti Duh" in a defined period of time.

**Research design:** This research was conducted as a retrospective cohort study.

**Participants and methods:** The study included 1,975 subjects of both sexes, of which 911 were female and 1,064 were male. They were treated with intravitreal injections at the Ophthalmology Clinic of the Clinical Hospital "Sveti Duh". Data was collected retrogradely from the Hospital Information System (BIS) for the period from 18/08/2019 to 14/09/2020, based on the following criteria: use of intravitreal injection more than once in one or both eyes, and use of Eylea, Lucentis, Avastin or Kenalog.

**Results:** In the sample, significantly more intravitreal injections were administered in the observed period after the declaration of the pandemic in the Republic of Croatia, 1311 of them (65.6 %) (Chi square test;  $P < 0.001$ ). The results showed that before the COVID 19 pandemic, age was significantly less associated with the best corrected visual acuity (Spearman's correlation;  $P < 0.001$ ) and the central thickness of the macula (Spearman's correlation;  $P = 0.04$ ), i.e. the older the subject's age, the smaller the best corrected visual acuity and the central thickness of the macula. Also, before the COVID 19 pandemic, the age has a significantly low correlation with the best corrected visual acuity (Spearman's correlation;  $P < 0.001$ ), i.e. the older the subject's age, the lower the best corrected visual acuity.

**Conclusion:** Based on the conducted research and obtained results, we can conclude that the frequency of application of intravitreal injections is higher after the declaration of the COVID pandemic compared to the period before the pandemic, and that there is a significant difference in the type of injection administered before and during COVID.

**Key words:** COVID-19; intravitreal injection; macula; visual acuity

## 9. LITERATURA

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F. i sur. SARS-CoV-2: An Update on the Biological Interplay with the Human Host. WHO database. 2023.
2. Shmueli, O., Chowers, I. & Levy, J. Current safety preferences for intravitreal injection during COVID-19 pandemic. *Eye* 34, 1165–1167 (2020).
3. Lanzetta P, Loewenstein A, The Vision Academy Steering Committee (2017) Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255:1259–1273.
4. Grzybowski A, Told R, Sacu S. i sur. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica*. 2018.239(4):181-93.
5. Skitarelić N, Dželalija B, Skitarelić N. COVID-19 pandemija: kratki pregled dosadašnjih spoznaja. *Med Jad*. 2020.50(1):5-8 .
6. Krmpotić-Nemanić, J, Marušić, A. Anatomija čovjeka. Zagreb. Školska knjiga. 2004.
7. Breuk A, Heesterbeek TJ, Bakker B. i sur. Evaluating the occurrence of rare variants in the complement factor H gene in patients with early-onset drusen maculopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139:1218–26. .
8. Igor Knezović i sur. OFTALMOLOGIJA ZA STUDIJ SESTRINSTVA. Bjelovar, 2016. str. 58-122.
9. Bučan I. Glikozilacijski obrazac proteina u senilnoj makularnoj degeneraciji. Sveučilište u Splitu. Medicinski fakultet. Split. 2023.
10. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. 6.izd. Zagreb: medicinska naklada; 2019.str.45.
11. Wasser LM, Weill Y, Brosh K, Magal I, Potter M, Strassman I, Gelman E, Koslowsky M, Zadok D, Hanhart J. The Impact of COVID-19 on Intravitreal Injection Compliance. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(12):2546-2549.

12. Nguyen AH, Davoudi S, Dong K, Bains A, Ness S, Subramanian ML, i sur. Socioeconomic Disparities in Patients Receiving Intravitreal Injections for Age-Related Macular Degeneration Amid the COVID-19 Pandemic. *J Vitreoretin Dis.* 2023;7(5):376–81.
13. Wasser LM, Weill Y, Brosh K, Magal I, Potter M, Strassman I, i sur. The Impact of COVID-19 on Intravitreal Injection Compliance. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(12):2546–9.
14. Im JHB, Jin YP, Chow R, Dharia RS, Yan P. Delayed anti-VEGF injections during the COVID-19 pandemic and changes in visual acuity in patients with three common retinal diseases: A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2022;67(6):1593–602.
15. Arnon R, Pikkell J, Yahalomi T, Stanescu N, Wood K, Leshno A, i sur. The negative impact of COVID-19 pandemic on age-related macular degeneration patients treated with intravitreal bevacizumab injections. *Int Ophthalmol.* 2022 Nov;42(11):3387–95.
16. Sindal MD, Chhabra K, Khanna V. Profile of patients receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections during COVID-19-related lockdown. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Mar;69(3):730–3.