ULOGA PERIMETRIJE UDVOSTRUČENE FREKVENCIJE U RANOM OTKRIVANJU DIJABETIČKE RETINOPATIJE

Bradvica, Mario

Doctoral thesis / Disertacija

2013

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:524814

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURAJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Mario Bradvica

ULOGA PERIMETRIJE UDVOSTRUČENE FREKVENCIJE U RANOM OTKRIVANJU DIJABETIČKE RETINOPATIJE

Doktorska disertacija

Osijek, 2013.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Branimir Cerovski

Rad ima 82 lista

Rad je izrađen na Odjelu za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Zahvaljujem voditelju rada prof. dr. sc. Branimiru Cerovskom na pomoći oko izrade rada i korisnim savjetima.
Zahvaljujem prof. Kristini Kralik na pomoći oko statističke obrade podataka.
Zahvaljujem se kolegama i prijateljima te osobito osoblju Kabineta za perimetriju, bez čije pomoći ovaj rad ne bi bio dovršen.
Zahvaljujem mojoj obitelji na strpljenju i potpori.

SADRŽAJ strana:

1.	Uvod	1
1.1.	Epidemiologija šećerne bolesti	1
1.2.	Komplikacije šećerne bolesti	1
1.2.1.	Patofiziologija komplikacija šećerne bolest	1
1.2.2.	Komplikacije šećerne bolesti na očima	2
1.3.	Dijabetička retinopatija	3
1.3.1.	Klasifikacija dijabetičke retinopatije	3
1.3.2.	Patofiziologija dijabetičke retinopatije	7
1.3.3.	Dijagnostika i praćenje dijabetičke retinopatije	8
2.	Hipoteza	14
3.	Cilj istraživanja	15
4.	Ispitanici i metode	16
4.1.	Ispitanici	16
4.2.	Metode	17
4.3.	Statističke metode	22
5.	Rezultati	23
5.1.	Analiza spolne strukture ispitanika	23
5.2.	Analiza dobne strukture ispitanika	24
5.3.	Usporedna analiza trajanja testiranja	25
5.4.	Analiza srednjih vrijednosti svake pojedine ispitivane točke oba testa među skupinama ispitanika	26

5.5.	Analiza parametara oba dijagnostička postupka	29
5.6.	Analiza značajnosti razlike vrijednosti parametara među skupinama	33
5.7.	Analiza značajnosti pozitivnih rezultata prema postavljenim kriterijima među skupinama ispitanika	35
5.8.	Analiza senzitivnosti i specifičnosti parametara oba dijagnostička postupka u otkrivanju dijabetičke retinopatije u skupini dijabetičara	37
5.9.	Analiza senzitivnosti i specifičnosti parametara oba dijagnostička postupka u otkrivanju dijabetičke retinopatije uspoređujući skupinu dijabetičara s kontrolnom skupinom	41
5.10.	Analiza razine HbA1c kao prediktora postojanja dijabetičke retinopatije kod dijabetičkih bolesnika	45
5.11.	Analiza povezanosti HbA1c s parametrima vidnih polja	47
6.	Rasprava	48
7.	Zaključak	55
8.	Sažetak	56
9.	Summary	58
10.	Literatura	60
11.	Životopis	67
12.	Prilozi	69

POPIS OZNAKA I KRATICA

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (World Health organization)

DCCT - The Diabetes Control and Complications Trial

UKPDS - U.K. Prospective Diabetes Study

ETDRS - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

IRMA - intraretinalne vaskularne abnormalnosti

VEGF – vaskularni endotelijalni čimbenik rasta (vascular endothelial growth factor)

CNV - horoidalna neovaskularizacija

OCT – optička koherentna tomografija (optical coherence tomography)

MS - prosječna osjetljivost (mean sensitivity)

MD - prosječni defekt (mean defect)

ROC-Receiver operating characteristic curve

PSD- Standardna devijacija uzorka (pattern standard deviation)

LV - gubitak varijance (loss off variance)

1. UVOD

Šećerna bolest je sustavna bolest koja dovodi do stanja kronične hiperglikemije s poremećenim metabolizmom ugljikohidrata bjelančevina i masti, a nastaje zbog poremećenog metabolizma glukoze u organizmu uslijed apsolutnog ili relativnog manjka inzulina, inzulinske rezistencije, ili prekomjernog djelovanja hormona s učinkom suprotnim od inzulina.

1.1 Epidemiologija šećerne bolesti

Prevalencija šećerne bolesti, posebice u razvijenim zemljama, raste te je krajem prošlog stoljeća u svijetu registrirano 150 milijuna dijabetičara s prognozom da će ih do 2020. biti oko 240 milijuna. Prevalencija šećerne bolest u našoj zemlji je oko 4% što odgovara prevalenciji u ostalim zemljama Europe (1). Dijabetička bolest se, prema savjetima Američke dijabetološke udruge iz 2000., uobičajeno klasificira na tip 1 karakteriziran apsolutnim manjkom inzulina i tip 2 kod kojeg postoji greška u sekreciji inzulina i rezistencija perifernih tkiva na inzulinski učinak (2). Dijabetes i dijabetička retinopatija jedan je od čestih uzroka gubitka vida i oštećenja vidnog polja (3) u razvijenim zemljama pa tako i u Hrvatskoj (Prema podacima WHO iz 2002. dijabetička je retinopatija uzrok sljepoće u 4,6 % slučajeva).

1.2 Komplikacije šećerne bolesti

Uslijed dugotrajne šećerne bolesti, u oba tipa dijabetesa, razvijaju se brojne kasne komplikacije na velikim i malim krvnim žilama, živcima i bazalnim membranama različitih tkiva. Iako vaskularne komplikacije uslijed dijabetesa mogu zahvatiti gotovo sve krvne žile, promjene i kronične komplikacije zbog ove bolest su ipak organ specifične. Tako su kronične komplikacije šećerne bolesti podijeljene na vaskularne (nefropatija, retinopatija, koronarna arterijska bolest, cerebrovaskularne bolesti i bolesti perifernih krvnih žila), i nevaskularne – neuropatije.

1.2.1. Patofiziologija komplikacija šećerne bolesti

Razvoj komplikacija šećerne bolesti je u izravnoj vezi s trajanjem i uspješnošću regulacije šećerne bolesti odnosno brojne studije pokazuju da kronična hiperglikemija ima važnu ulogu u razvoju mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti. Tako DCCT i UKPDS studije ukazuju na to da intenzivna i stroga regulacija šećerne bolesti dovodi do reduciranja mikrovaskularnih komplikacija. To znači da se strogom regulacijom dijabetičke bolesti za

76% reducira razvoj dijabetičke retinopatije u odnosu na kontrolnu skupinu liječenu konvencionalnom terapijom, usporen je razvoj retinopatije za 54% te prijelaz u teški neproliferativni i proliferativni oblik za 47%. Reducirana je i proteinurija za 54%, a neuropatija za 60%, dok je sniženje HbA1c za 1% pokazalo snižavanje mikrovaskularnih komplikacija za 35%, a smrtnosti zbog dijabetičkih komplikacija za 25%(4-7). Iz ovih, a i drugih istraživanja, proizlazi da je stroga regulacija glikemije u uskoj vezi sa smanjenjem komplikacija i usporavanjem progresije komplikacija odnosno pozitivnim učinkom na srce, dijabetičku retinopatiju, bubrege, živčani sustav (8-10). Kronična hiperglikemija predstavlja najvažniji patofiziološki čimbenik razvoja dijabetičkih komplikacija te, iako se točan mehanizam utjecaja kronične hiperglikemije na nastanak organskog i staničnog dijabetičkog oštećenja još uvijek ne zna u cijelosti, postoji nekoliko teorijskih pretpostavki koje nastoje razjasniti biokemijska događanja koja dovode do oštećenja stanične funkcije (1, 9).

Prva pretpostavka povezuje kroničnu hiperglikemiju s povećanim stvaranjem i akumulacijom sorbitola koja uzrokuje poremećaj staničnih funkcija povećavanjem osmotskog tlaka. Međutim, kliničke studije u primjeni sorbinila (inhibitor aldoze- reduktaze) nisu se pokazale uspješnim u smanjenju dijabetičke retinopatije i neuropatije (11, 12).

Druga teorija povezuje nastajanje komplikacija putem krajnjih produkata glikolizacije uz ireverzibilnu kemijsku reakciju koji induciraju poremećaj endotela i bazalnih membrana te dovode do organskih staničnih oštećenja (13, 14).

Sljedeći mogući način nastanka komplikacija dijabetičke bolesti bi bio aktivacija protein-kinaze C, studije pokazuju da kronična hiperglikemija izaziva povišene koncentracije diaglicerola– mogućeg aktivatora beta izomorfne protein- kinaze C koja je povišena u retinalnim stanicama dijabetičara, utječe na vaskularnu funkciju kao što je propusnost, kontraktilnost te vazoproliferativni učinak (8), a u fazi ispitavanja je i mogući oralni preparat ruboxitaurin- inhibitor beta izomorfne protein- kinaze C, koji pokazuje obećavajuće rezultate u liječenju dijabetičke retinopatije (15-17).

1.2.2. Komplikacije šećerne bolesti na očima

Šećerna bolest dovodi do brojnih komplikacija na očima. One mogu biti vaskularne i nevaskularne geneze. Najčešće vaskularne komplikacije su dijabetička retinopatija, rubeoza šarenice, neovaskularni glaukom, ishemična optikoneuropatija. One su često praćene sa značajnim oštećenjem vida, posebice dijabetička neuropatija. Nevaskularne komplikacije su katarakta, pareze i paralize kranijalnih živaca, senzorna keratopatija, promjene refrakcije. One

također izazivaju smetnje vida, iako ne tako ozbiljne, a i obično su prolaznog karaktera (18). Kao što je spomenuto, najčešći uzrok slabog vida je dijabetička retinopatija koja će u ovom radu biti pobliže objašnjena.

1.3. Dijabetička retinopatija

Kako trajanje dijabetičke bolesti i kronične hiperglikemije predstavlja značajni čimbenik rizika za pojavu dijabetičke retinopatije, tako i napredak medicine bolja medicinska skrb i produženje života u općoj populaciji kao i populaciji dijabetičara dovodi posljednjih desetljeća do porasta prevalencije retinopatije. Gotovo svi dijabetičari s tipom 1 dijabetesa i oko 60% dijabetičara s tipom 2 dijabetesa nakon 20 godina trajanja bolesti pokazuju znakove određenog stupnja dijabetičke retinopatije (19). U svijetu je dijabetička retinopatija jedan od vodećih uzroka sljepoće, a u SAD-u je vodeći uzrok novonastale sljepoće u dobnoj skupini 20-74 godine (12 % novih pacijenata oslijepi od posljedica dijabetičke retinopatije) (20). Dijabetička retinopatija uzrokuje slabovidnost i sljepoću u radno aktivnoj dobi, uzrokujući time ne samo pogoršanje kvalitete života samim bolesnicima nego stvarajući i velik javnozdravstveni problem jer uzrokuje značajne gubitke i nacionalnim fondovima (21).

1.3.1.Klasifikacija dijabetičke retinopatije

Dijabetička retinopatija se uobičajeno klasificira na dvije osnovne kategorije:

-neproliferativna (background) retinopatija

-proliferativna retinopatija.

Neproliferativnu retinopatiju kao početni oblik karakteriziraju retinalne lezije na očnoj pozadini kao što su: krvarenja u retini, „tvrdi“ eksudati, cotton woll spots ili meki eksudati, edem retine, mikroaneurizme, intraretinalne vaskularne abnormalnosti, venske abnormalnosti (kruničaste vene), dok proliferativnu retinopatiju karakteriziraju vezivno vaskularne proliferacije koje mogu bit na vidnom živcu ili negdje drugdje na retini. Termin „background“ (temeljna ili pozadinska), koji se upotrebljava u anglosaksonskoj literaturi, odnosi se na postojanje celularnog odgovora na ishemiju unutar krvnih žila retine i prije razvijanja proliferativne lezije (18).

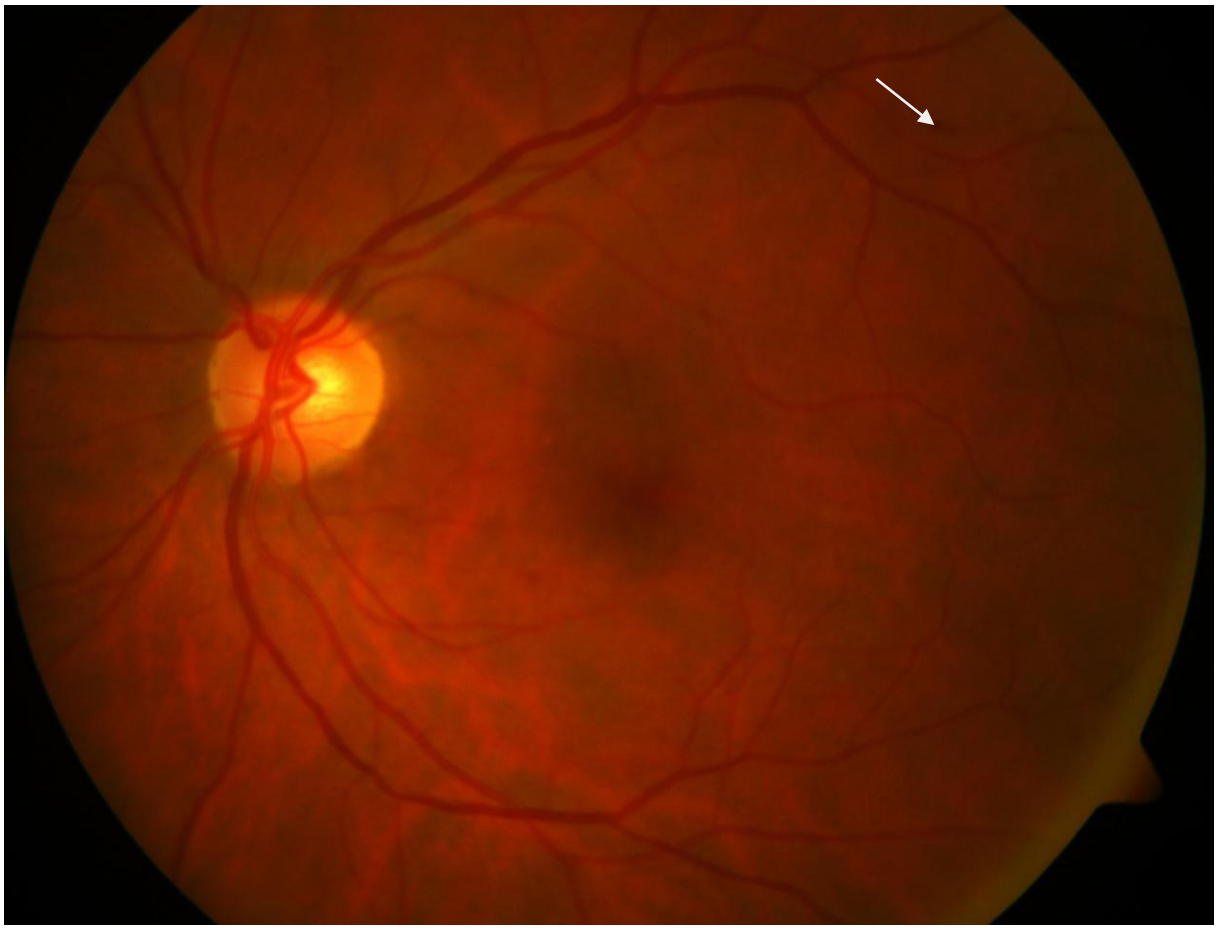
Neproliferativna dijabetička retinopatija ima tri stupnja:

1. Blaga neproliferativna dijabetička retinopatija

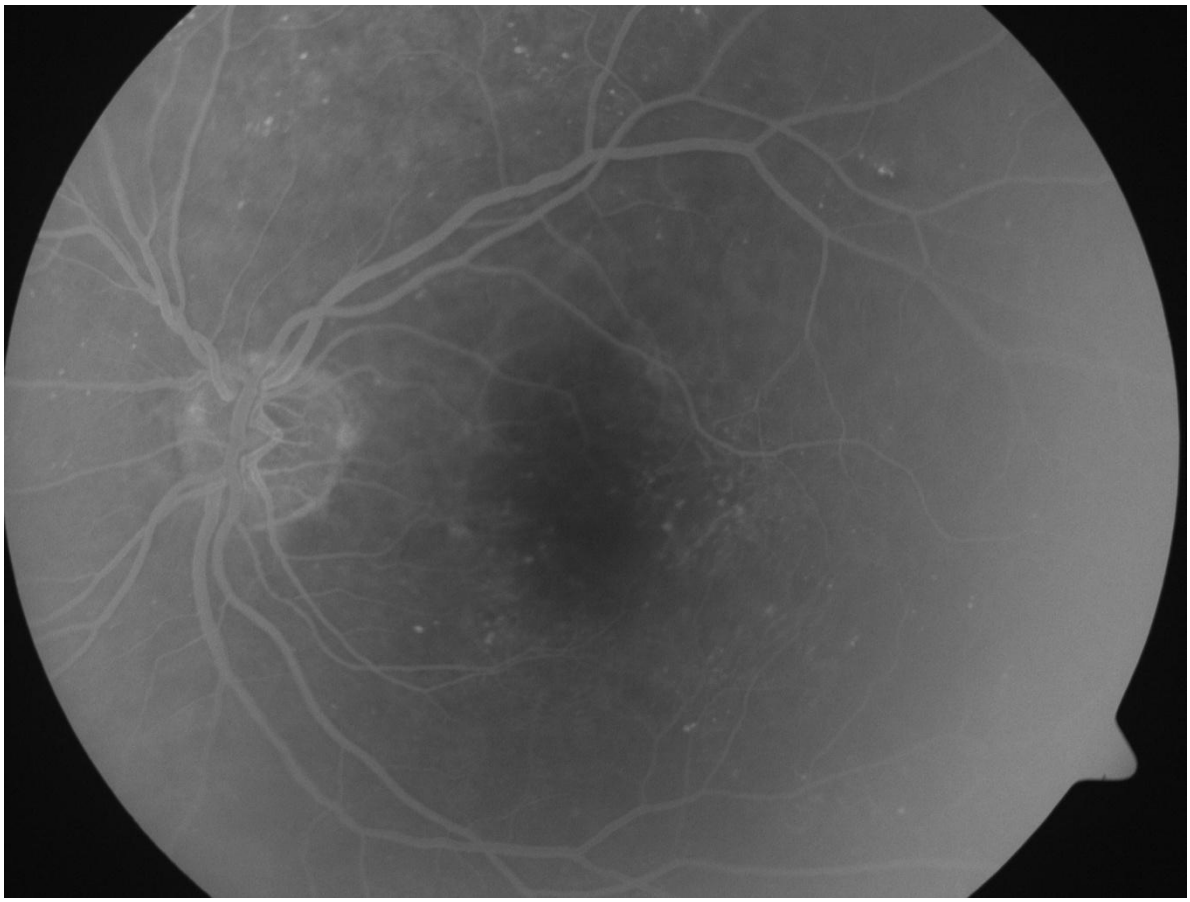
-karakterizirana je samo pojavom mikroaneurizmi diskretnih retinalnih krvarenja, ali ih je manje nego na ETDRS 2A fotografiji (slika 1)

Slika 1. Blaga neproliferativna dijabetička retinopatija, A kolor snimak, B snimak fluoresceinskom angiografijom (vlastiti izvor)

A



B



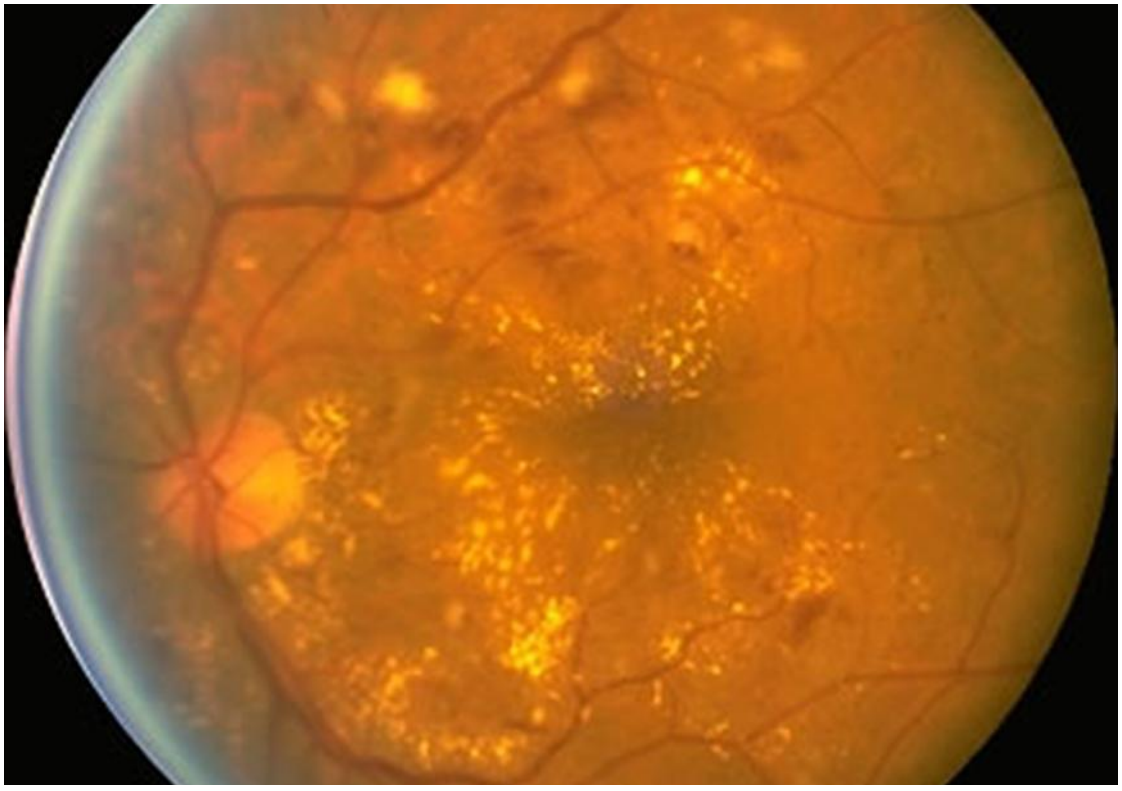
2. Umjereno teška neproliferativna dijabetička retinopatija

- karakteristike ovoga stupnja retinopatije su da je krvarenja i mikroaneurizmi više nego na standardnoj ETDRS 2A fotografiji, najmanje u jednom, a manje od četiri kvadranta. Kod ovoga stupnja retinopatije vidljive su intraretinalne vaskularne abnormalnosti (IRMA), „cotton woll spots“ i „kruničaste“ vene.

3. Teška neproliferativna dijabetička retinopatija

-karakteristike ovog stupnja su: krvarenja i mikroaneurizme više nego na standardnoj fotografiji ETDRS 2A u sva 4 kvadranta. Javlja se nejednakost venskog kalibra u najmanje dva ili više kvadranta. Intraretinalne vaskularne abnormalnosti (IRMA) veće nego na standardnoj ETDRS fotografiji 8A u najmanje 1 kvadrantu. Ne postoje znakovi proliferativnih promjena.

Slika 2. Teška neproliferativna dijabetička retinopatija (vlastiti izvor)



4. Vrlo teška neproliferativna dijabetička retinopatija

-karakterizirana s najmanje dvije ili više lezija teške neproliferativne dijabetičke retinopatije

Proliferativna dijabetička retinopatija može se podijeliti u:

1. Rana proliferativna dijabetička retinopatija

-karakteriziranu je proliferativnim promjenama na retini manjim od kriterija za visokorizičnu proliferativnu retinopatiju

2. Visokorizična proliferativna dijabetička retinopatija

Ima sljedeće karakteristike:

-neovaskularizacija više od ¼ optičkog diska (NVD)

-neovaskularizacija manje od ¼ optičkug diska uz preretinalno krvarenje ili hemoftalmus

-neovaskularizacija bilo gdje na retini veća od ili jednaka ½ optičkog diska s hemoftalmusom ili preretinalnim krvarenjem(22).

1.3.2. Patofiziologija dijabetičke retinopatije

Dijabetičke promjene na retini u osnovi nastaju slijedom dva patofiziološka procesa:

1. Okluzijom kapilara i drugih žila retine što za posljedicu ima ishemiju i stvaranje vaskularnih abnormalnosti. Detalji i uzrok okluzije su nepoznati, ali evidentne su promjene u strukturi kapilara –vakuolizacija i odlaganje fibrilarnog kolagena u bazalnu membranu (23, 24), gubitak intramuralnih pericita i formiranje mikroaneurizmi, što u kasnijoj fazi vodi poremećaju funkcije kapilara koje postaju acelularne i nefunkcionalne (25, 26) i na kraju okludirane. To vodi u hipoksiju pojedinih retinalnih zona koje dotična kapilara opskrbljuje. Oko hipoksičnih područja funkcionalne kapilare se dilatiraju, postaju hipercelularne i formiraju grozdove mikroaneurizmi. Takva strukturalna promjena kapilara se širi i na arteriole i venule što rezultira intenzivnijim kliničkim promjenama u smislu mrljastih krvarenja po retini mekih eksudata, intraretinalnih mikrovaskularnih abnormalnosti i segmentnih venskih dilatacija. Kao odgovor na ishemiju retinalne stanice oslobađaju vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF) što u konačnici dovodi do proliferacije novih kapilara (27-29) te proliferativnih oblika retinopatije koji rezultiraju hemoftalmusom, trakcijskom ablacijom retine, neovaskularnim glaukomom i u konačnici gubitkom vida. Značaj VEGF-a je potvrđen i danas postoje i lijekove (anti-VEGF faktore- ranibizumab, pegaptanib sodium) koji se koriste u suzbijanju proliferativne dijabetičke retinopatije (30-32).

2. Pojačanom propusnošću krvnih žila i narušavanjem hematookularne barijere. Razlikujemo dvije barijere koje dijele mrežnicu i unutrašnji dio oka od krvi- unutrašnja i vanjska hematookularna barijera. Zid kapilara i drugih žila mrežnice je nepropustan i predstavlja

unutrašnju hematookularnu barijeru, a retinalni pigmentni epitel vanjsku hematookularnu barijeru (33-35). Smanjenje propusnosti zida kapilara ili pigmentnog epitela na kraju dovodi do edema retine koji, ako je u središnjem dijelu (makuli), dovodi do makularnog edema i većeg ili manjeg gubitka centralne vidne oštrine.

1.3.3.Dijagnostika i praćenje dijabetičke retinopatije:

Dijabetičku retinopatiju dijagnosticiramo i pratimo njen razvoj sljedećim postupcima:

-anamneza i povijest bolesti (lijekovi, HbA1c, trajanje dijabetesa, komorbiditet, ranije bolesti oka…)

-kontrola vidne oštrine

-pregled prednjeg segmenta procjepnom svjetiljkom (zamućenje leće, neovaskularizacije šarenice...)

-intraokularni tlak

-gonioskopija

-pregled fundusa oka kontaktnom ili nekontaktnom lupom (90D) tj. indirektnom oftalmoskopijom s osvrtom na stanje centralne i periferne retine (36).

Po potrebi se za praćenje ili dijagnostiku nekih stanja u okviru dijabetičke retinopatije koriste i druge pretrage kao što su:

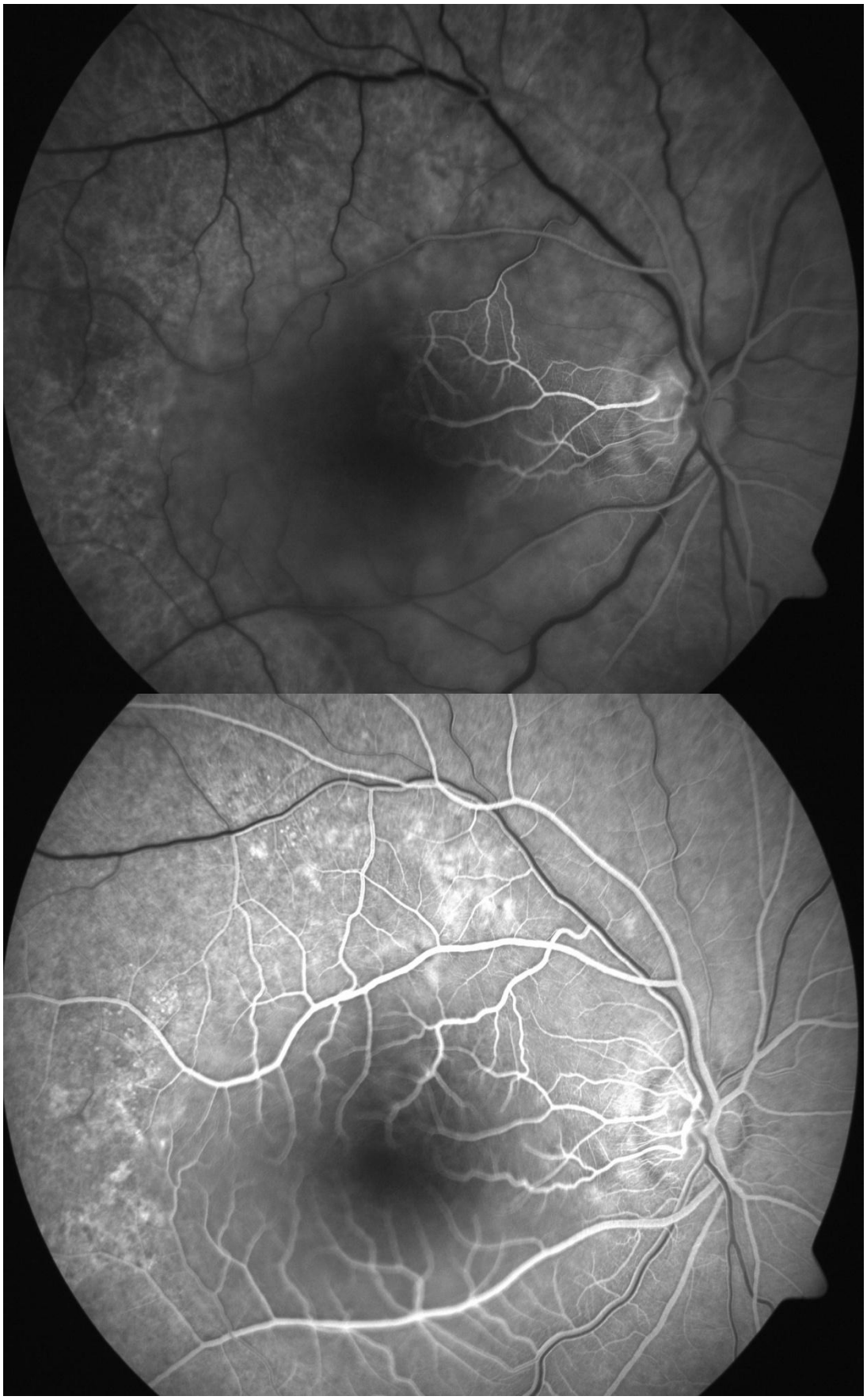
1. Fundus kolor fotografija i fluoresceinska angiografija

Posljednjih tridesetak godina fluoresceinska angiografija i fundus fotografija imaju veliku važnost u dijagnostici i praćenju retinalnih te osobito makularnih poremećaja. Fluoresceinska se angiografija temelji na načelima luminiscencije i fluorescencije. Luminiscencija je fizikalna pojava emisije svjetla iz određenog materijala kada se elektromagnetski val jedne valne duljine apsorbira te se reemitira elektromagnetski val druge valne duljine. Fluorescencija je luminiscencija izazvana kontinuiranom eksitacijom. Fluorescein natrij, narančasto-crvena tekućina, koji se inicira intravenski kao kontrastno sredstvo, apsorbira svjetlost valne duljine 465 do 490 nm koja ga ekscitira i tada emitira svjetlost valne duljine 520 do 530 nm. Čak 80% fluoresceina je vezano za proteine plazme, a 20% je slobodno i fluoresceira. Slobodni fluorescein ne prolazi kroz endotel retinalnih kapilara i kroz retinalni

pigmentni epitel, ali izlazi iz kapilara horiokapilarnog sloja. Budući da ne prolazi kroz intaktnu hematoretinalnu barijeru, adekvatnom opremom kao što je fundus kamera, mogu se navedene značajke ovoga sredstva iskoristiti za otkrivanje poremećaja hematookularne barijere i drugih vaskularnih lezija. Fundus kamera posjeduje posebne filtere koji omogućavaju prodor adekvatnog eksitacijskog svjetla do retine i eliminiraju svjetlost svih valnih duljina, osim one emitirane od fluoresceina koja jedina dopire natrag do filma (37). Fluoresceinska angiografija dala je veliki doprinos u razumijevanju patogeneze dijabetičke retinopatije. Desetljećima se već primjenjuje, a i danas predstavlja temeljnu pretragu kako u dijagnostici uznapredovalosti retinopatije tako i za detekciju lezija koje je potrebno liječiti fotokoagulacijom. Osobito je korisna za procjenu rizika od progresije retinopatije iz neproliferativne forme u proliferativnu formu. Gubitak retinalnih kapilara, koji može biti jedino dokumentiran fluoresceinskom angiografijom, opće je prihvaćen čimbenik za progresiju neproliferativne u proliferativnu formu dijabetičke retinopatije. (38-40) Isto tako fluoresceinska angiografija rješava eventualnu nesigurnost u razlikovanju intraretinalnih mikrovaskularnih abnormalnosti i neovaskularizacija, a osobito je korisna u detekciji manjih ekstraretinalnih neovaskularizacija koje često promaknu pri fundoskopiranju ili fundus fotografiji kada optički mediji nisu dovoljno prozirni (slika 3).

Kolor fotografija fundusa koristi se za detekciju i dokumentiranje stanja na očnoj pozadini te ima svoju vrijednost u određivanju progresije stanja bolesti ili dokumentiranju odgovora na postupke liječenja.

Slika 3. Fluoresceinska angiografija (vlastiti izvor)



2. Optička koherentna tomografija (OCT)

Novija dijagnostička metoda optička koherentna tomografija (Optical coherence tomography-OCT) daje dvodimenzionalnu sliku presjeka kroz mrežnicu prikazujući mikrostrukturni izgled retine. Vrlo je senzitivna u detekciji i praćenju makularnog edema, osobito kod diskretnijih lezija koje su teže klinički detektabilne (41, 42). OCT nam daje kvantitativne informacije koje nisu dostupne kliničkim pregledom niti fluoresceinskom angiografijom i može se iskoristiti za detekciju ranih promjena kod dijabetičke retinopatije. Međutim, ne daje nam informacije o mikrovaskularnim promjenama u retini i mjestima propuštanja kroz hematoretinalnu barijeru. Zato su fluoresceninska angiografija i OCT komplementarne metode praćenja razvoja dijabetičke retinopatije te nadopunjuju jedna drugu i zauzimaju za sada jedno od najvažnijih mjesta u dijagnostici i praćenju dijabetičke retinopatije.

3. Ultrazvuk oka

Korisna je metoda za diferenciranje i otkrivanje poremećaja kao što je ablacija retine u uznapredovaloj dijabetičkoj retinopatiji, posebno kada su mediji zamućeni (katarakta, hemoftalmus) (36).

Iz gore navedenog možemo uočiti da dijabetičku retinopatiju pratimo uglavnom pomoću kliničkih patoanatomskih promjena koje ona izaziva na pojedinim dijelovima oka. Od funkcionalnih pretraga najčešće se koristi određivanje centralne vidne oštrine tablicama po Snellenu ili modificiranim ETDRS tablicama.

U novije se vrijeme za kontrolu dijabetičke retinopatije, osim kontrole centralne vidne oštrine, sve više počinje koristiti i statička perimetrija.

Poznata je činjenica da je otkrivanje i praćenje funkcionalnog stanja na retini moguće pomoću kontrole vidnog polja. M. Araie i sur., E.B. Wernwr i sur. te Chauhan BC i sur. dokazali su da je oštećenje vidnoga polja najznačajniji pokazatelj funkcionalnog oštećenja vida uzrokovanog glaukomom (43-45), dok su Bengtsson B, Hellgren KJ, Agardh E (46, 47) ukazali da je praćenjem vidnog polja moguće pratiti napredovanje promjena kod pacijenata s dijabetičkom retinopatijom

Ispitivanje vidnog polja ili perimetrija metoda je određivanja vidnog otoka (grčki: περι-okolo, unaokolo; μετρον- mjera). Funkcionalno gledano vidno polje je otok vida okružen morem tame. Riječ je zapravo o trodimenzionalnoj strukturi, a ne o ravnoj površini. Vrh otoka predstavlja najoštriji vid, prema periferiji vid progresivno pada, nazalno znatno strmije nego temporalno.

Prva saznanja o normalnom i oštećenom vidnom polju sežu u drevnu Grčku i to do Euklidova promatranja 300 godina prije Krista. Ptolomej je 150 godina kasnije proveo mjerenja vidnog polja u vodoravnom i okomitom pravcu. U srednjem vijeku ova i slična saznanja pala su u zaborav. Kamen temeljac sustavnom istraživanju vidnoga polja postavio je Albrecht von Graefe 1856. godine. Njegovu je radu prethodilo niz otkrića Porta, Mariotta te Younga. Slijedile su godine razvoja kinetičke perimetrije i to u tri glavna smjera: kampimetrijskim uređajem, lučnim perimetrom i hemisfernim perimetrom. Postoje razne metode ispitivanja vidnog polja prema Cerovskom (48), ali se prema principu ispitivanja dijele u dvije skupine - kinetičku i statičku perimetriju. Kinetička kvantitativna hemisferna perimetrija određuje vidno polje pomoću pokretnog stimulusa, koji se kreće od područja koje ispitanik ne vidi prema sredini vidnog polja, sve dok ispitanik ne signalizira da vidi stimulus. Posljednjih je desetljeća Goldmanov perimetar prihvaćen kao standard u kinetičkoj kvantitativnoj perimetriji (49).

Statička perimetrija podrazumijeva podražaje različite jakosti koji se ne miču, već određuju prag podražaja u točno definiranom mrežničnom području. Kompjutorizacija perimetrije uvodi niz prednosti pred manualnom perimetrijom. Isključuju se pogreške testiranja koje uzrokuje ispitivač. Rezultati se mogu dobiti u brojčanom obliku te se dodatno obrađivati, a moguće je i vrlo precizno otkrivanje malih i plitkih oštećenja vidnog polja. Statička perimetrija preuzima vodeću ulogu u ranom otkrivanju glaukomskog i drugih oštećenja vidnog polja (49, 50), pa tako i oštećenja prouzrokovanih dijabetičkom retinopatijom.

Suvremena istraživanja usmjerena su prema traženju metode koja bi uspješnije i jednostavnije pronašla promjene vidne oštrine i vidnog polja te time omogućila ranije i uspješnije liječenje (51).

Frequency-doubling perimetar (FDP) (Welch-Allyn, Skaneateles, NY; Zeiss-Humphrey, San Leandro, CA) ili frequency-doubling tehnika (u daljem tekstu FDT) u hrvatskom se prevodi kao tehnika udvostručene frekvencije (48) teorijski predstavlja obećavajuću skrining proceduru za otkrivanje glaukomskog, ali i oštećenja vidnog polja druge geneze. Fenomen

frequency-doubling iluzije originalno je opisao Kelly (52), a kasnije je evaluiran od niza autora (53, 54). FDT je bazirana na tipu stimulusa koji bi trebao biti otkriven mrežničnim ganglijskim stanicama s dugim aksonima: magno-stanicama (M cells) (55, 56). FDT bi stoga trebala otkriti vrlo rani defekt vidnoga polja za razliku od trenutno prevladavajuće metode otkrivanja oštećenja vidnog polja- kompjutorizirane perimetrije. Smatra se da kompjutorizirana perimetrija otkriva defekt tek nakon što je već 30% M stanica propalo (57, 58). Dodatna prednost FDT pred kompjutoriziranom perimetrijom je kraće trajanje same pretrage što omogućuje veći broj pregleda i manje zamara bolesnike.

2. Hipoteza

Ranije navedene činjenice dovode do hipoteze da bi FDT tehnologija ispitivanja vidnog polja mogla pridonijeti ranijem otkrivanju funkcionalnih oštećenja vidnog polja te time i ranijem intenziviranju liječenja šećerne bolesti i regulaciji kronične hiperglikemije te samim time i redukciji mogućih kroničnih komplikacija, a eventualno i praćenju uspješnosti liječenja dijabetičke bolesti.

3. Cilj ispitivanja

1. Utvrditi jesu li i u kojoj mjeri rezultati dobiveni tehnikom udvostručene frekvencije (FDT), mjerene Frequency-doubling perimetrom (FDP) (Welch-Allyn, Skaneateles, NY; Zeiss-Humphrey, San Leandro, CA), usporedivi s najčešće korištenom metodom istraživanja oštećenja vidnoga polja - kompjutoriziranom statičkom perimetrijom kod dijabetičkih pacijenata.

2. Odrediti specifičnost i senzitivnost perimetrije udvostručene frekvencije za detekciju dijabetičkog oštećenja vidnog polja.

3. Utvrditi mogu li se rezultati ove pretrage koristiti kao metoda u ranom otkrivanju dijabetičkog oštećenja vidnog polja, te na taj način pridonijeti poboljšanju liječenja dijabetičkih bolesnika.

4. ISPITANICI I METODE

Ovo komparativno istraživanje provedeno je na Odjelu za oftalmologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

4.1. ISPITANICI

Ispitanici uključeni u ovo istraživanje, nakon pažljivog odabira, podijeljeni su u tri skupine. Obavljen je intervju s pacijentima u kojem im je objašnjena namjera i cilj istraživanja, a nakon pristanka da sudjeluju u istraživanju svaki je pacijent potpisao informirani pismeni pristanak.

Za uočavanje srednjeg učinka uz snagu 0,80 i razinu značajnosti 0,05 minimalna potrebna veličina uzorka je 53 (po skupini). U istraživanje je uključeno 10% više kao sigurnosni interval što daje ukupnu planiranu veličinu uzorka od 60 po grupi tj.180 ispitanika.

Prva skupina su dijabetički pacijenti koji boluju od dijabetes melitusa tipa 2 bez dijabetičke retinopatije, drugu skupinu su činili pacijenti s dijabetesom i početnom dijabetičkom retinopatijom prema kriterijima ETDRS-a i američke oftalmološke akademije (36). Uz skupinu bolesnika formirana je i kontrolna skupina zdravih ispitanika koji će se regrutirati iz stacionarnih ležećih pacijenata koji su došli na operaciju zbog plastičnih operacija vjeđa i imaju uredan nalaz na očima. Ispitanici su usklađeni prema dobi i spolu, stariji od 18 godina. U obradi su uzeti rezultati ispitivanja jednog oka i to slučajnim odabirom ukoliko oba oka po svom kliničkom nalazu pripadaju u istu grupu ili nalaz oka koje ga svrstava u lošiju grupu (ako ispitanik ima jedno oko s dijabetičkom retinopatijom, a drugo bez retinopatije obrađivali smo nalaze oka s retinopatijom, a pacijent je uvršten u referentnu skupinu prema nalazu lošijeg oka).

Kriteriji za isključenje iz studije su: prisutnost očne bolesti (katarakta- kontrola zamućenosti leće LOCS3 sustavom (59), glaukom, pušači (više od 10 cigareta dnevno) i alkoholičari (60) te postojanje neurološke ili neurooftalmološke bolesti koja može utjecati na oštećenje vidnoga polja.

4.2. METODE:

Kod svih sudionika u studiji učinjeni su sljedeći pregledi i ispitivanja:

1. anamneza

2. određivanje vidne oštrine tablicama prema Snellenu

3. biomikroskopija prednjeg segmenta

4. fundus 50º fotodokumentacija color i red free u 2 polja (61) sa središtem u makuli i u području papile nervi optici

5. aplanacijska tonometrija

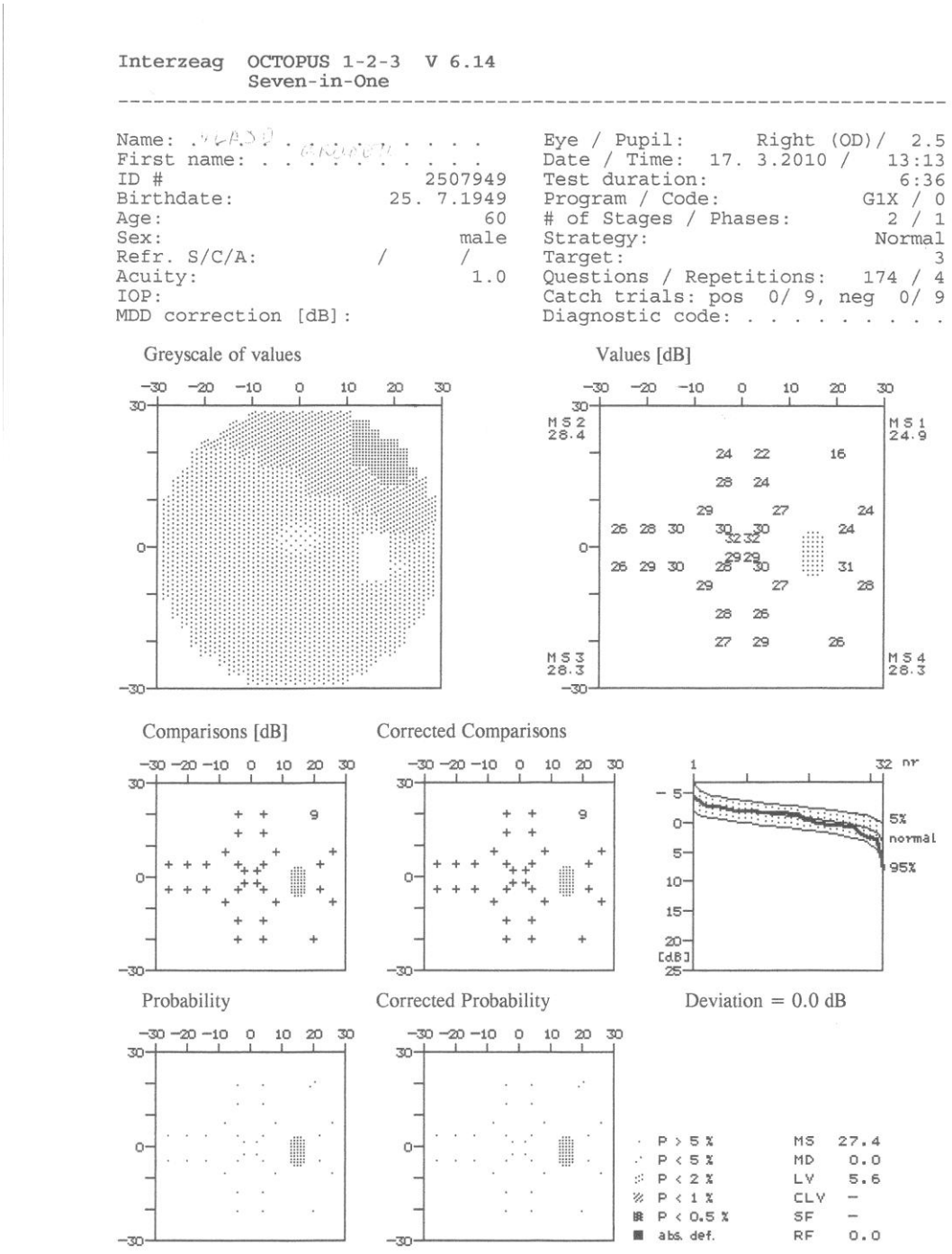
6. pregled očne pozadine stereoskopski sa nekontaktom metodom indirektne biomikroskopije lećom od 90 D

7. kompjutorizirana perimetrija GX1 program treshold

Vidna polja mjerena su kompjutoriziranom statičkom perimetrijom (Octopus perimetar 123 Interzeag AG, Schlieren, Switzerland), odnosno metodom frequency-doubling perimetrije (Frequency doubling perimeter Welch-Allyn, Skaneateles, NY; Zeiss-Humphrey, San Leandro, CA). Na kompjutoriziranoj statičkoj perimetriji korišten je program GX1, s veličinom stimulusa Goldman III, vremenom ekspozicije 100 milisekundi, osvijetljenjem pozadine od 4 apostilba, maksimalnim intenzitetom stimulusa od 1000 apostilba te takozvanom metodom 4-2-1 dB koja određuje osjetljivost retine s točnošću od 1 dB. i to u dvije faze (32 mjerne točke) prema tvorničkoj uputi za upotrebu što skraćuje postupak, ne zamara toliko pacijenta i omogućava dostatno odražavanje koncentracije potrebne za dobivanje što točnijeg nalaza.

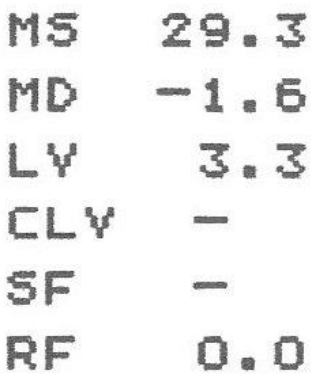
Analizirani su brojčani podaci koje instrument izračunava kao što su MS (medium sensitivity) srednja osjetljivost, MD (mean defect) srednji gubitak osjetljivosti vidnog polja i LV (los of variance) - mjera lokaliziranog smanjenja osjetljivosti vidnog polja, te je od četiri centralne vrijednosti izvučena srednja vrijednost što je predstavljalo foveolarnu osjetljivost.

Slika 4. Izgled ispisa nalaza perimetrije (vlastiti izvor)



Nalazi pacijenata uzimani su u obzir jedino ukoliko je RF (reliability factor) tj. faktor pouzdanosti bio manji od 15%.

Slika 5. Brojčani parametri koje izračunava kompjutorski perimetar (vlastiti izvor)



8. perimetrija udvostručene frekvencije N-20 full treshold program

Kod perimetrije udvostručene frekvencije korišten je Full Treshold Test (N-20) - test punog praga podražaja. Riječ je o 17 lokalizacija stimulusa gdje se također određuje osjetljivost retine s točnošću od 1 dB.

Analizirani su sljedeći brojčani parametri koje izračunava uređaj:

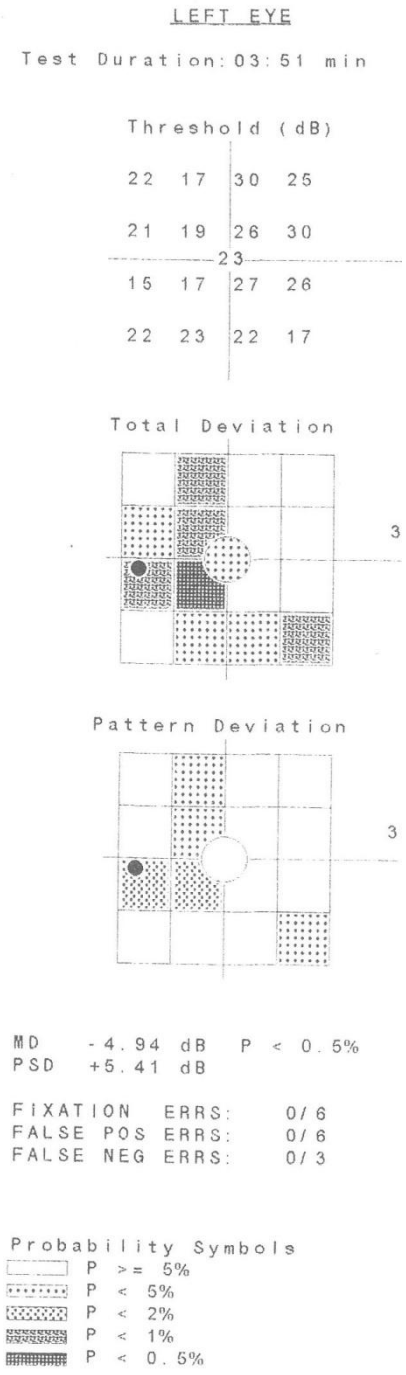
MD- mean deviation, srednji gubitak osjetljivosti vidnog polja

PSD- pattern standard deviation- devijacija standardnog obrasca -mjera lokaliziranog smanjenja osjetljivosti vidnog polja (analogna LV kod kompjutorske perimetrije)

MS- srednju ili prosječnu osjetljivost uređaj ne izračunava pa smo je sami izračunali prema podacima iz tzv treshold dijagrama (shema numeričke vrijednosti osjetljivosti) koji prikazuje 17 pragova podražaja po pojedinim lokalizacijama na retini

Za mjeru foveolarne osjetljivosti korištena je centralna vrijednost na tzv. treshold dijagramu.

Slika 6. Izgled ispisa perimetra udvostručene frekvencije (vlastiti izvor)



Podaci su smatrani pouzdanim ukoliko pacijent nije imao gubitak fiksacije ili lažno negativne greške više od ili jednako 33%, te lažno pozitivne greške više ili jednako 15% (62).

9. Svim pacijentima je određen i nivo HbA1c hemoglobina kao markera koji ukazuje na adekvatnost kontrole kronične hiperglikemije unutar posljednja tri mjeseca. To se postiglo na taj način da su pacijenti koji su dijabetičari naručeni na pregled u vrijeme kad su redovno vadili laboratorijske nalaze tražene po dijabetologu te su dostavili svježi nalaz nivoa Hba1c u intervalu +/- 7 dana, a kontrolnoj skupini taj isti nalaz je napravljen u sklopu vađenja laboratorijski nalaza za prijeoperativnu obradu.

10. Također je analiziran i dijagram ispada FDP pretrage total deviation plot koja predstavlja dijagram ispada korigiran prema dobi i određeni su kriteriji ispada koji bi eventualno mogli biti specifični za dijabetičku retinopatiju, slično kriterijima drugih istraživača(63).

1. Tako su pacijenti podijeljeni u 9 skupina koje su imale sljedeće specifične nalaze na FDT pretrazi na dijagramu „total deviaton“.

Kriterij 0: Uredan nalaz

Kriterij 1: Jedno nenormalno vidno polje bilo gdje u ispitivanom području bilo koje jačine

Kriterij 2: Dva nenormalna vidna polja bilo koje jačine bilo gdje na polju, nisu jedno uz drugo, osim 4

Kriterij 3: Bilo koja dva vidna polja nenormalne depresije jedno uz drugo, osim 5

Kriterij 4: Jedno nenormalno vidno polje bilo koje depresije u centru ili unutrašnjem prstenu, osim5

Kriterij 5: Dva nenormalna vidna polja u unutrašnjem prstenu bez centralnog polja

Kriterij 6: Centralno vidno polje - oštećenje bilo kojeg stupnja

Kriterij 7: Oštećenje centralnog vidnog polja i minimalno dva vidna polja u unutrašnjem prstenu

Kriterij 8: Tri i više nenormalnih vidnih polja osim kriterija 7

Takvom podjelom ispitanika pokušalo se izračunati postoji li oštećenje vidnog polja dovoljno specifično i senzitivno za detektiranje poremećaja koji bi otkrivao postojanje dijabetičke retinopatije.

Na svakom pregledu napravljene su obje perimetrijske pretrage, s prvom pretragom koja je određena slučajnim odabirom. Između dvije pretrage obavljen je preostali dio pregleda tako da je vremenski interval najmanje pola sata, što je omogućilo bolesnicima, odnosno kandidatima, ponovnu maksimalnu koncentraciju. Pretrage je radio tehničar obučen za rad na vidnim poljima koji nije imao podatke o tome kojoj skupini pripada obrađivani pacijent.

.

4.3.Statističke metode

Normalnost raspodjele promatranih numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kategoričke varijable opisane su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Srednje vrijednosti kontinuiranih varijabli izražene su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom za normalno distribuirane varijable, te medijanom i interkvartilnim rasponom za varijable koje ne slijede normalnu raspodjelu. Nominalni pokazatelji prikazani su raspodjelom učestalosti po skupinama i udjelom.

Za istraživanje razlika između dviju nezavisnih skupina unutar pojedinog mjerenja upotrijebljen je Mann-Whitney test, a razlike između tri i više skupina prikazane su Kruskal Wallis testom. Razlike među kategoričkim varijablama testirale su se χ^2 testom. Za utvrđivanje razlika između dva zavisna uzorka koristio se Wilcoxonov test za neparametrijsku raspodjelu.

Povezanost između pojedinih parametara ispitan je Spearmanovim koeficijentom korelacije.

ROC (engl. *Receiver Operating Characteristic*) analiza primijenjena je za određivanje optimalne granične vrijednosti, površine ispod ROC krivulje (engl. *area under the curve*, AUC), specifičnosti, osjetljivosti ispitivanih parametara kao dijagnostičku metodu u diferenciranju retinopatije u dijabetičkih ispitanika.

Za ocjenu bitnosti dobivenih rezultata odabrana je razina bitnosti $\alpha = 0.05$.

Rabljeni su izvorno pisani programi za baze podataka te statistički paket Statistica for Windows 2005 (inačica 7.1, StatSoft Inc., Tulsa, OK, SAD).

5. REZULTATI

5.1.Analiza spolne strukture ispitanika

U istraživanju je sudjelovalo tri skupine po 60 ispitanika: prvu skupinu činili su dijabetičari bez retinopatije, drugu dijabetičari s retinopatijom, a treća skupinu sačinjavali su kontrolni ispitanici. Od ukupnog broja ispitanika, 80 (44,4%) je muškaraca i 100 (55,6%) žena, podjednake raspodjele po skupinama (p=0,978) (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela ispitanika po skupinama i spolu

Spol	Ispitanici			Ukupno N(%)	p*
	dijabetičari bez retinopatije N(%)	dijabetičari s retinopatijom N(%)	kontrolna skupina N(%)		
muškarci	27 (45)	26 (43,3)	27 (45)	80 (44,4)	0,978
žene	33 (55)	34 (56,7)	33 (55)	100 (55,6)	
Ukupno	60 (100)	60 (100)	60 (100)	180 (100)	

*χ^2 test

5.2.Analiza dobne strukture pacijenata

Dijabetičari su približno iste prosječne dobi, dok je prosječna dob kontrolne skupine nešto niža i iznosi 54 (±8,2) godine. (Tablica 2). Nije bilo značajnije razlike u dobnoj strukturi među ispitivanim skupinama (Kruskal Wallis test, p=0,128).

Tablica 2. Osnovne mjere sredine i raspršenja dobi po skupinama ispitanika

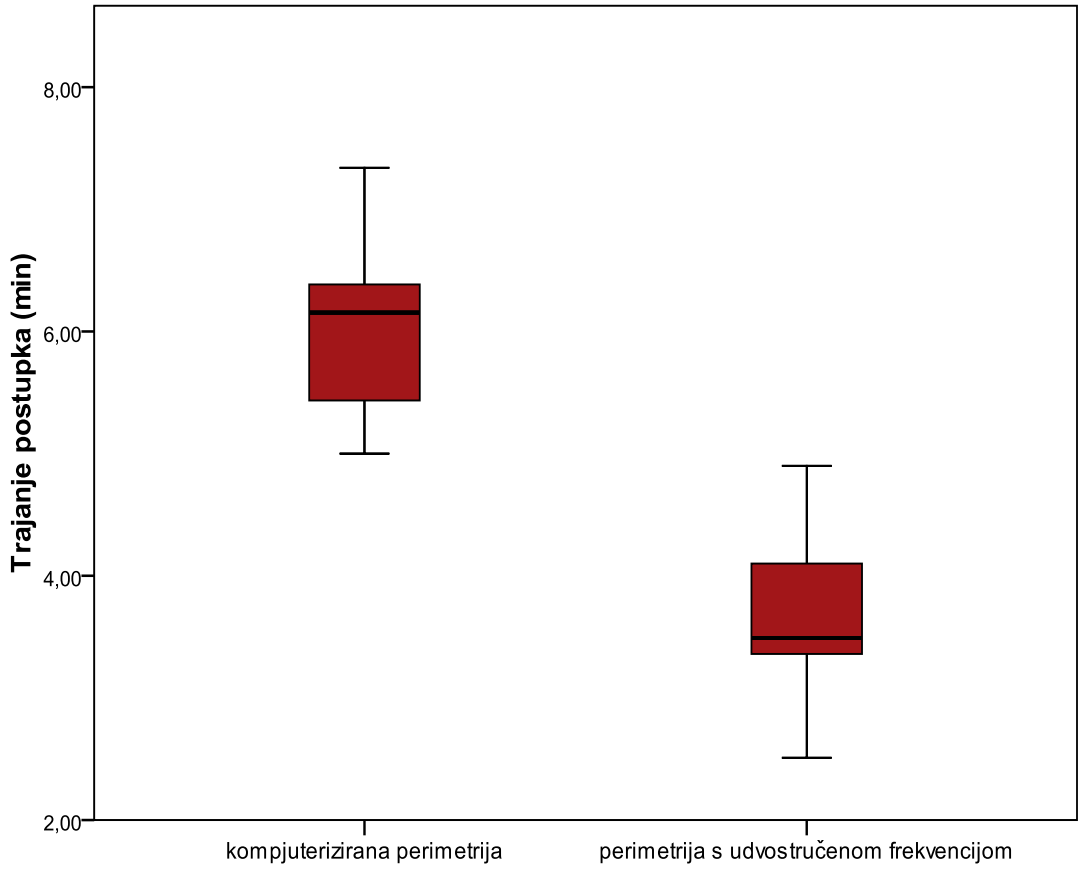
Parametri	Ispitanici			$p^{\dagger}$
	Dijabetičari		Kontrolna skupina Sv (SD)*	
	bez retinopatije Sv (SD)*	s retinopatijom Sv (SD)*		
Dob	57 (8,6)	57,4 (10,3)	54,3 (8,2)	0,128

*Srednja vrijednost (standardna devijacija); †Kruskal Wallis test

5.3.Usporedna analiza trajanja testiranja

Središnja vrijednost (medijan) trajanja pregleda kompjutoriziranom perimetrijom je 6,2 (interkvartilnog raspona 5,4 – 6,4) minute, dok je kod perimetrije udvostručene frekvencije značajno kraće trajanje pregleda, medijana 3,5 (interkvartilnog raspona 3,4 – 4,1) minute (Mann Whitney test, p<0,001) (Slika 7).

Slika 7. Medijan trajanja pojedinog dijagnostičkog postupka



5.4. Analiza srednjih vrijednosti svake pojedine ispitivane točke oba testa među grupama ispitanika

Ispitivane su točke sukcesivno označavane kao VP1, VP2… za kompjutorsku perimetriju te FDTM1, FDTM2…za FDT perimetriju, počevši od nazalno gore prema temporalno dolje.

Dobivena je srednja vrijednost svake pojedine točke za svaku skupinu ispitanika te je napravljena analiza postoji li značajna razlika po pojedinim područjima na vidnom polju.

Analizirajući podatke za kompjutorsku perimetriju i uspoređujući sve tri skupine vidljive su po svim točkama značajne razlike ali, raščlanjujući usporedbu na komparaciju između dvije grupe ispitanika, uočava se da značajna razlika u rezultatima postoji uglavnom komparacijom skupine dijabetičara s retinopatijom i kontrolne skupine. Znatno se manji broj značajnih rezultata nalazi u usporedbi dijabetičara s retinopatijom i dijabetičara bez retinopatije (10 od 32), i dijabetičara bez retinopatije s kontrolnom skupinom (14 od 32), (Tablica 3).

Tablica 3. Usporedba svih vrijednosti praga osjetljivosti među skupinama ispitanika-kompjutorska perimetrija

	Dijabetičari BEZ retinopatije	Dijabetičari S retinopatijom	KONTROLNA SKUPINA	P – sve tri	BEZ vs SA	BEZ vs kontrola	SA vs kontrola
VP1	25 (22-27)	23,5 (20-25)	25 (20,5-27)	0,013	0,018	0,692	0,007
VP2	24 (22-26)	25 (23-26)	26 (24,3-28)	0,013	0,535	0,008	0,018
VP3	26 (24-28)	25 (23-27,8)	27 (25-28,8)	0,018	0,235	0,085	0,006
VP4	26 (25-28)	26 (23,3-28)	27 (25-28)	0,192	0,444	0,282	0,074
VP5	28 (26-30)	28 (26-29)	28 (27-30)	0,012	0,673	0,022	0,005
VP6	27 (25-29)	26 (24-28)	27,5 (26-29)	0,065	0,177	0,345	0,019
VP7	28 (26-30)	28,5 (27-29,8)	29 (28-30)	0,018	0,905	0,015	0,014
VP8	29 (27-30)	29 (27-29)	30 (29-31)	0,000	0,568	0,002	<0,001
VP9	28 (26-29)	27 (25-29)	29 (27-30)	0,001	0,095	0,023	0,001

VP10	31 (29-32)	30 (29-31,8)	30,5 (30-32)	0,048	0,019	0,552	0,071
VP11	31 (29-32)	30 (29-32)	32 (30-32)	0,015	0,164	0,173	0,003
VP12	29 (27-30)	29 (27-30)	29,5 (28-31)	0,071	0,995	0,041	0,052
VP13	28 (26-28)	27 (26-28)	29 (28-30)	0,000	0,584	<0,001	<0,001
VP14	26 (24-28)	25 (22-26)	27 (25-28)	0,000	0,021	0,106	<0,001
VP15	31 (29-33)	31 (29,3-32)	32 (30,3-33)	0,041	0,374	0,133	0,011
VP16	32 (31-33)	31 (30-32)	33 (31-34)	0,001	0,120	0,021	<0,001
VP17	32 (30-33)	31 (30-33)	32 (31-34)	0,034	0,298	0,125	0,01
VP18	31 (30-33)	31 (29-32)	32 (31-33)	0,001	0,254	0,011	<0,001
VP19	29 (27-30)	27 (26-29)	29 (28-30)	0,003	0,015	0,281	0,001
VP20	30 (29-32)	30 (28-32)	31,5 (30-33)	0,001	0,112	0,008	0,001
VP21	30 (28-32)	30 (28-31)	31 (30-32)	0,014	0,510	0,038	0,005
VP22	28 (28-30)	28 (27-30)	30 (29-31)	0,000	0,328	<0,001	<0,001
VP23	27 (26-29)	27 (25,3-29)	29 (27-30)	0,003	0,961	0,003	0,005
VP24	26 (23-28)	25 (22,3-26)	27 (25-28)	0,001	0,029	0,131	<0,001
VP25	28 (26-30)	26 (24-28)	28,5 (27-30)	0,000	0,004	0,068	<0,001
VP26	29 (28-31)	29 (27-30)	30 (29-31)	0,001	0,030	0,196	<0,001
VP27	29 (28-31)	29 (27-30)	30 (29-32)	0,001	0,043	0,060	<0,001
VP28	28 (27-30)	28 (26-30)	29 (27,3-30)	0,127	0,400	0,240	0,043
VP29	28 (27-30)	28 (26-30)	29 (27,3-30)	0,019	0,173	0,092	0,007
VP30	27 (25-29)	26 (23-28)	27 (26-28,8)	0,013	0,031	0,438	0,005
VP31	28 (27-29)	27 (25-28,8)	28 (26,3-30)	0,006	0,016	0,527	0,003
VP32	26 (25-28)	27 (25-28)	28 (26-29)	0,018	0,798	0,013	0,016

Analiza podataka za FDT perimetar među sve tri skupine pokazuje da značajne razlike postoje samo na nekim mjestima vidnih polja dok raščlambom uočavamo da najznačajnije razlike postoje između skupine ispitanika s dijabetičkom retinopatijom i kontrolne skupine, a između skupine dijabetičara s retinopatijom i dijabetičara bez retinopatije gotovo da ne postoje sektori sa značajnijom razlikom u padu osjetljivosti retine (tablica 4).

Tablica 4. Usporedba svih vrijednosti praga osjetljivosti među skupinama ispitanika-FDT

	BEZ retino.	S retino.	KONTROLA	P	bez vs SA	bez vs kontrola	SA vs kontrola
FDTM1	28 (24-30)	27 (22-28)	28,5 (26-32)	**,015**	0,365	0,148	**0,031**
FDTM2	28,5 (24-30)	28 (25-30)	29 (26,3-32,8)	,056	0,666	0,493	0,519
FDTM3	28 (25,3-30)	28 (23-30)	29 (25,3-32)	,104	0,232	**0,031**	**0,002**
FDTM4	27 (22-29)	25 (22-28)	28 (23-31)	,063	0,196	0,111	**0,004**
FDTM5	29 (26-31,8)	29 (26-31)	29,5 (28-33)	,137	0,739	0,061	**0,025**
FDTM6	30 (26-33)	30 (26-32,8)	30 (29-33)	,166	0,366	0,221	**0,035**
FDTM7	30 (27-33)	30 (28-32)	31 (29-33)	,097	0,233	0,211	**0,021**
FDTM8	28 (25-30)	27,5 (24-30)	29,5 (27-32)	**,007**	0,703	0,142	0,056
FOVEA	30 (27-33)	30 (27-33,8)	30 (29-33)	,415	0,678	0,154	0,075
FDTM10	29 (26-32)	29 (26-31)	30 (28-33)	,079	0,847	0,055	0,071
FDTM11	29 (26-33)	29,5 (28-31,8)	31,5 (30-33)	**,001**	0,334	**0,032**	**0,003**
RDTM12	30 (29-33)	30 (27-31,8)	31,5 (29-34)	,060	0,838	0,307	0,214
FDTM13	29 (26-30)	28 (25-30)	30 (28-33)	**,000**	0,537	0,111	**0,03**
FDTM14	28 (26-31)	27 (22-29,8)	30 (27-32)	**,000**	0,892	**0,007**	**<0,001**
FDTM15	29 (25-30,8)	28 (25-31,8)	30 (27-32)	**,025**	0,078	0,417	**0,029**
FDTM16	29 (26-31)	28,5 (25,3-29,8)	30 (27-33)	**,003**	0,190	**0,007**	**<0,001**
FDTM17	28 (25,3-29,8)	27 (24-29,8)	29 (25,3-32)	**,028**	**0,030**	**0,044**	**<0,001**

5.5. Analiza parametara oba dijagnostička postupka

Napravljena je usporedna analiza parametara koji izračunavaju uređaji oba dijagnostička postupka i to je uspoređivano.

Kod kompjutorizirane perimetrije uspoređivali su se sljedeći rezultati

-Medium sensitivity (MS) Srednja osjetljivost ili mjera srednje osjetljivosti

-Mean deficit (MD) Srednji deficit ili mjera difuznog gubitka osjetljivosti vidnog polja

-Loss of variance (LV) gubitak varijance- mjera lokaliziranog gubitka osjetljivosti

Od četiri centralne vrijednosti vidnog polja izračunata je prosječna centralna osjetljivost vidnog polja, koja je korištena za usporedbu.

Kod perimetrije s udvostručenom frekvencijom uspoređivani su sljedeći parametri:

-uređaj ne izračunava srednju vrijednost te je ista izračunavana na način da su zbrojene vrijednosti praga osjetljivosti svih 17 polja i podijeljene sa 17, te dobiveni rezultat je smatran mjerom srednje vrijednosti osjetljivosti vidnog polja

-Mean deviation (MD)- srednje odstupanje tj mjera difuznog gubitka vidnog polja

-Pattern standard deviation (PSD)- mjera lokaliziranog gubitka vidnog polja

-posebno je analizirana foveolarna osjetljivost i zatim uspoređivana sa srednjom foveolarnom vrijednošću kompjutorizirane perimetrije (FMS).

U skupini dijabetičara bez retinopatije zabilježene su značajno viša vrijednost LV, odnosno lošiji nalaz, primjenom kompjutorizirane perimetrije i iznosi 4,9 (interkvartilnog raspona 3,1 – 9,2) u odnosu na medijan od 3,9 izmjeren postupkom perimetrije udvostručene frekvencije (Wilcoxon test, $p=0,004$). Kod istih ispitanika prosječne centralne vrijednosti značajno su niže primjenom udvostručene frekvencije (Wilcoxon test, $p=0,008$). Dijabetičari s retinopatijom značajno lošiji nalaz LV imaju primjenom postupka kompjutorizirane perimetrije- iznosi 5,6 (interkvartilnog raspona 2,8 – 9,1) u odnosu na nalaz od 4,1 (interkvartilnog raspona 3,1 – 4,9) primjenom udvostručene frekvencije (Wilcoxon test, $p<0,001$).

U kontrolnoj skupini mjera srednje osjetljivosti značajno je viša (Wilcoxon test, p=0,046), a prosječna centralna vrijednost značajno niža primjenom udvostručene frekvencije (Wilcoxon test, p=0,001).

Uspoređujući rezultate između sve tri ispitivane skupine parametar MS srednja osjetljivost se značajno razlikuje i primjenom kompjutorizirane perimetrije (Kruskal Wallis test, p<0,001) i primjenom perimetrije udvostručene frekvencije (Kruskal Wallis test, p=0,005) dok se parametar MD srednja devijacija značajno razlikuje primjenom kompjutorizirane perimetrije (Kruskal Wallis test, p=0,041), a perimetrijom udvostručene frekvencije se ne nalazi značajna razlika (Tablica 5).

Tablica 5. Vrijednosti medijana i interkvartilnog raspona izmjerenih parametara po vrsti dijagnostičkog postupka

Izmjereni parametri	Dijagnostički postupak				p‡
	KP*	p§	FDP†	p§	
	Medijan (25% - 75%)		Medijan (25% - 75%)		
Srednja osjetljivost (MS)			**Srednja osjetljivost**		
Dijabetičari bez retinopatije	28 (26,9 – 29,2)		28,9 (26,3 – 30,6)		0,156
Dijabetičari s retinopatijom	28 (26,5 – 28,5)	**<0,001**	27,9 (25,5 – 29,8)	**0,005**	0,329
Kontrolna skupina	29,1 (28 – 30,1)		30,2 (27,6 – 31,8)		**0,046**
Srednja devijacija (MD)			**Srednja devijacija (MD)**		
Dijabetičari bez retinopatije	-0,5 (-1,57 – 0,2)		-0,2 (-2,4 – 0,76)		0,752
Dijabetičari s retinopatijom	-0,2 (-1,19 – 1,07)	**0,041**	-0,9 (-2,9 – 0,67)	0,080	0,053
Kontrolna skupina	-0,7 (-1,6 – 0,37)		-0,2 (-1,46 – 1,71)		0,068
LV-gubitak varijance			**PSD**		
Dijabetičari bez retinopatije	4,9 (3,1 – 9,2)	0,127	3,9 (3,3 – 4,9)	0,711	**0,004**

Dijabetičari s retinopatijom	5,6 (2,8 – 9,1)		4,1 (3,1 – 4,9)		**<0,001**
Kontrolna skupina	4 (2,8 – 6,6)		3,8 (3,4 – 4,4)		0,088
Prosječne centralne vrijednosti			**Foveolarna osjetljivost**		
Dijabetičari bez retinopatije	31,5 (30,1 – 32,3)		30 (27 – 33)		**0,008**
Dijabetičari s retinopatijom	31,1 (29,7 – 32)	**<0,001**	30 (27 – 33,7)	0,415	0,321
Kontrolna skupina	32,5 (31 – 33)		30 (27 – 33)		**0,001**

*kompjutorizirana perimetrija; †perimetrija s udvostručenom frekvencijom; ‡Wilcoxon test; §Kruskal Wallis test

5.6. Analiza značajnosti razlike vrijednosti parametara među skupinama

Primjenom dijagnostičkog postupka kompjutorizirane perimetrije značajna je razlika u vrijednosti mjere srednje osjetljivosti između dijabetičara bez retinopatije (Mann Whitney test, p=0,003) te dijabetičara s retinopatijom (Mann Whitney test, p<0,003) u odnosu na kontrolnu skupinu. Značajno višu vrijednost mjere difuznog gubitka vidnog polja imaju dijabetičari s retinopatijom u odnosu na kontrolnu skupinu (Mann Whitney test, p=0,017). Prosječne centralne vrijednosti (četiri vrijednost praga osjetljivosti na nalazu kompjutorskog perimetra i njihova srednja vrijedost i foveolarna vrijednost praga na FDT nalazu) značajno su više u kontrolnoj skupini u odnosu na dijabetičare bez (Mann Whitney test, p=0,003) i s retinopatijom (Mann Whitney test, p<0,001).

Kod perimetrije s udvostručenom frekvencijom značajno višu vrijednost mjere srednje osjetljivosti imaju ispitanici kontrolne skupine u odnosu na dijabetičare bez (Mann Whitney test, p=0,031) i s retinopatijom (Mann Whitney test, p=0,002). Značajna je razlika u vrijednosti mjere difuznog gubitka vidnog polja kod dijabetičara s retinopatijom u odnosu na kontrolnu skupinu (Mann Whitney test, p=0,031) (Tablica 6).

Tablica 6. Značajnosti razlike vrijednosti parametara unutar svake skupine

Izmjereni parametri	Dijagnostički postupak	
	KP*	FDP†
	p‡	p‡
Srednja osjetljivost (MS)		
Dijabetičari bez retinopatije vs. dijabetičari s retinopatijom	0,066	0,232
Dijabetičari bez retinopatije vs. kontrolna skupina	**0,003**	**0,031**
Dijabetičari s retinopatijom vs. kontrolna skupina	**<0,001**	**0,002**

Dijabetičari vs. kontrolna skupina	**<0,001**	**0,002**
Srednji defekt (MD)		
Dijabetičari bez retinopatije vs. dijabetičari s retinopatijom	0,069	0,365
Dijabetičari bez retinopatije vs. kontrolna skupina	0,436	0,148
Dijabetičari s retinopatijom vs. kontrolna skupina	**0,017**	**0,031**
Dijabetičari vs. kontrolna skupina	0,067	**0,037**
LV-gubitak varijance PSD		
Dijabetičari bez retinopatije vs. dijabetičari s retinopatijom	0,537	0,667
Dijabetičari bez retinopatije vs. kontrolna skupina	0,145	0,493
Dijabetičari s retinopatijom vs. kontrolna skupina	0,055	0,519
Dijabetičari vs. kontrolna skupina	0,051	0,442
Prosječna centralna osjetljivost		
Dijabetičari bez retinopatije vs. dijabetičari s retinopatijom	0,102	0,839
Dijabetičari bez retinopatije vs. kontrolna skupina	**0,003**	0,307
Dijabetičari s retinopatijom vs. kontrolna skupina	**<0,001**	0,214
Dijabetičari vs. kontrolna skupina	**<0,001**	0,190

[*]kompjutorizirana perimetrija;[†]perimetrija s udvostručenom frekvencijom; [‡]Mann Whitney test

5.7. Analiza značajnosti pozitivnih rezultata prema postavljenim kriterijima među skupinama ispitanika

Uredan nalaz imalo je 38 (21,1%) ispitanika, podjednako po svih skupinama. Jedno nenormalno polje bilo gdje u ispitivanom području i bilo koje jačine bilo je prisutno kod 33 (18,3%) ispitanika, nešto manje kod dijabetičara bez retinopatije, no ne značajno. Ukupno 11 (6,1%) ispitanika ima bilo koja dva polja nenormalne depresije jedno uz drugo, a samo 5 (8,3%) ispitanika kontrolne skupine ima jedno nenormalno polje bilo koje depresije u centru ili unutrašnjem prstenu.

Najviše ispitanika, njih 77 (42,8%) ima tri ili više nenormalnih polja osim kriterija 7, od čega po 30 (50%) iz skupina dijabetičara i značajno manje, njih 17 (18,3%) ispitanika kontrolne skupine (χ^2 test, p=0,022) (Tablica 7).

Tablica 7. Raspodjela pozitivnih rezultata po skupinama ispitanika

Kriterij	Rezultat	dijabetičari bez retinopatije	dijabetičari s retinopatijom	kontrolna skupina	Ukupno	p*
		N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
0	Uredan nalaz	12 (20)	11 (18,3)	15 (25)	38 (21,1)	0,648
1	Jedno nenormalno polje bilo gdje u ispitivanom području bilo koje jačine osim 4	8 (13,3)	12 (20)	13 (21,7)	33 (18,3)	0,459
2	Dva nenormalna polja bilo koje jačine bilo gdje na polju, nisu jedno uz drugo osim 5	6 (10)	3 (5)	6 (10)	15 (8,3)	0,520

3	Bilo koja dva polja nenormalne depresije jedno uz drugo osim 5	4 (6,7)	4 (6,7)	3 (5)	11 (6,1)	0,908
4	Jedno nenormalno polje bilo koje depresije u centru ili unutrašnjem prstenu	0	0	5 (8,3)	5 (2,8)	**0,006**
5	Dva nenormalna polja u unutrašnjem prstenu bez centralnog polja	0	0	1 (1,7)	1 (0,6)	0,366
6	Centralno polje - oštećenje bilo kojeg stupnja	0	0	0	0	0
7	Oštećenje centralnog polja i minimalno dva polja u unutrašnjem prstenu	0	0	0	0	0
8	Tri i više nenormalnih polja osim kriterija 7	30 (50)	30 (50)	17 (18,3)	77 (42,8)	**0,022**

*χ^2 test

Tablica 8. Tablica raspodjele ispitanika s obzirom na kriterij- uredan i bilo koji patološki nalaz

Kriterij	Rezultat	dijabetičari bez retinopatije	dijabetičari s retinopatijom	kontrolna skupina	Ukupno	p*
		N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
0	Patološki nalaz	48 (80)	49 (81,7)	45 (75)	142 (78,9)	0,648
1	Uredan nalaz	12 (20)	11 (18,3)	15 (25)	38 (21,1)	
	Ukupno	60 (100)	60 (100)	60 (100)	180 (100)	

*χ^2 test

5.8. Analiza senzitivnosti i specifičnosti parametara oba dijagnostička postupka u otkrivanju dijabetičke retinopatije u skupini dijabetičara

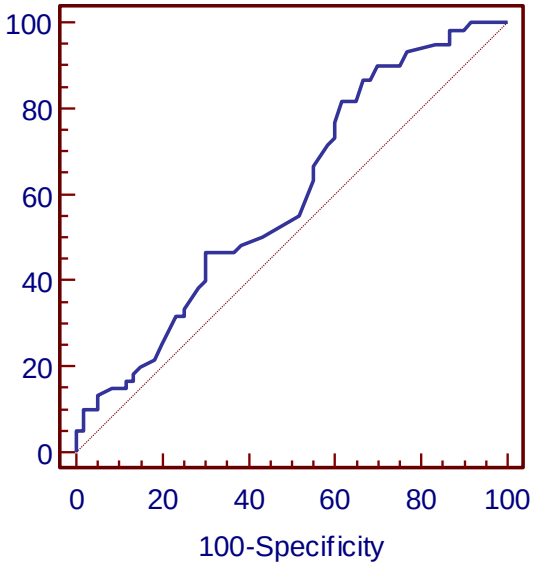
U skupini dijabetičara promatrani su parametri mjereni s oba dijagnostička postupka kako bi se utvrdilo koji od njih bolje diferencira postojanje retinopatije, no rezultati su pokazali da nije moguće izdvojiti niti jedan parametar, bez obzira na oblik pretrage koji bi ukazivao na postojanje retinopatije u dijabetičkih ispitanika (Tablica 9 i Slika 8).

Tablica 9. Parametri ROC krivulje- dijabetičari s i bez retinopatije

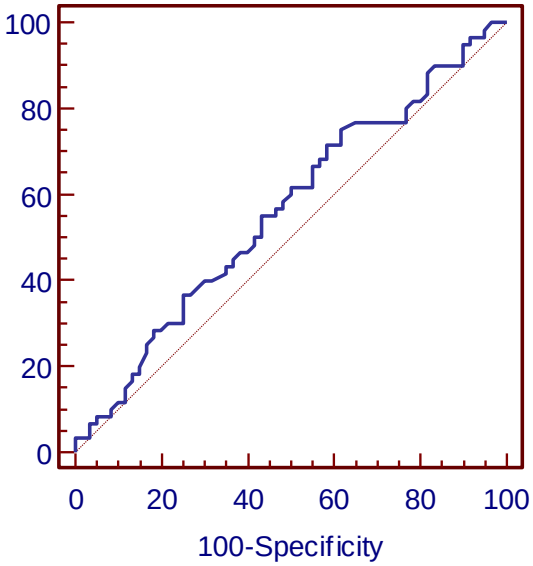
Parametri	Površina ispod krivulje	95% CI	osjetljivost	specifičnost	cut off	p
MS-Mjera srednje osjetljivosti						
KP*	0,597	0,504–0,686	86,7	33,3	≤ 28,8	0,061
FDP†	0,563	0,470–0,654	71,7	41,7	≤ 29,6	0,228
MD Mjera difuznog gubitka vidnog polja						
KP	0,596	0,503-0,685	41,7	76,7	> 0,2	0,063
FDP	0,548	0,454-0,639	65	50	≤ -0,11	0,362
LV						
KP	0,533	0,439-0,624	51,7	61,7	> 5,4	0,536
FDP	0,477	0,385-0,570	61,7	51,7	> 3,87	0,666
Prosječne centralne vrijednosti						
KP	0,587	0,493-0,676	81,7	36,7	≤ 32	0,096
FDP	0,511	0,418-0,603	23,3	86,7	≤ 26	0,839

*kompjutorizirana perimetrija;†perimetrija s udvostručenom frekvencijom

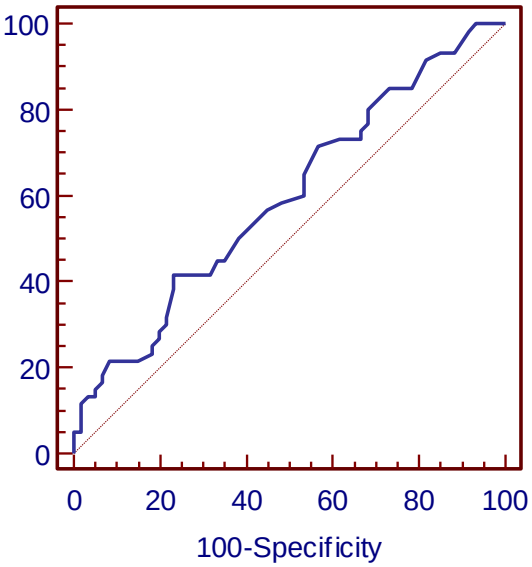
Mjera srednje osjetljivosti - kompjuterizirana perimetrija



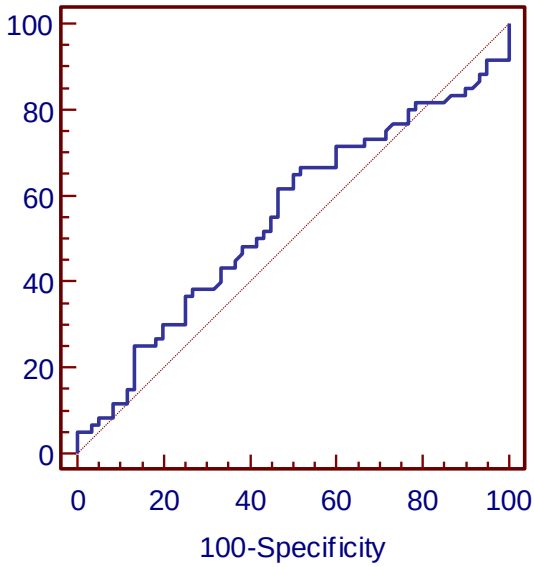
Mjera srednje osjetljivosti - perimetrija s udvostrucenom frekvencijom

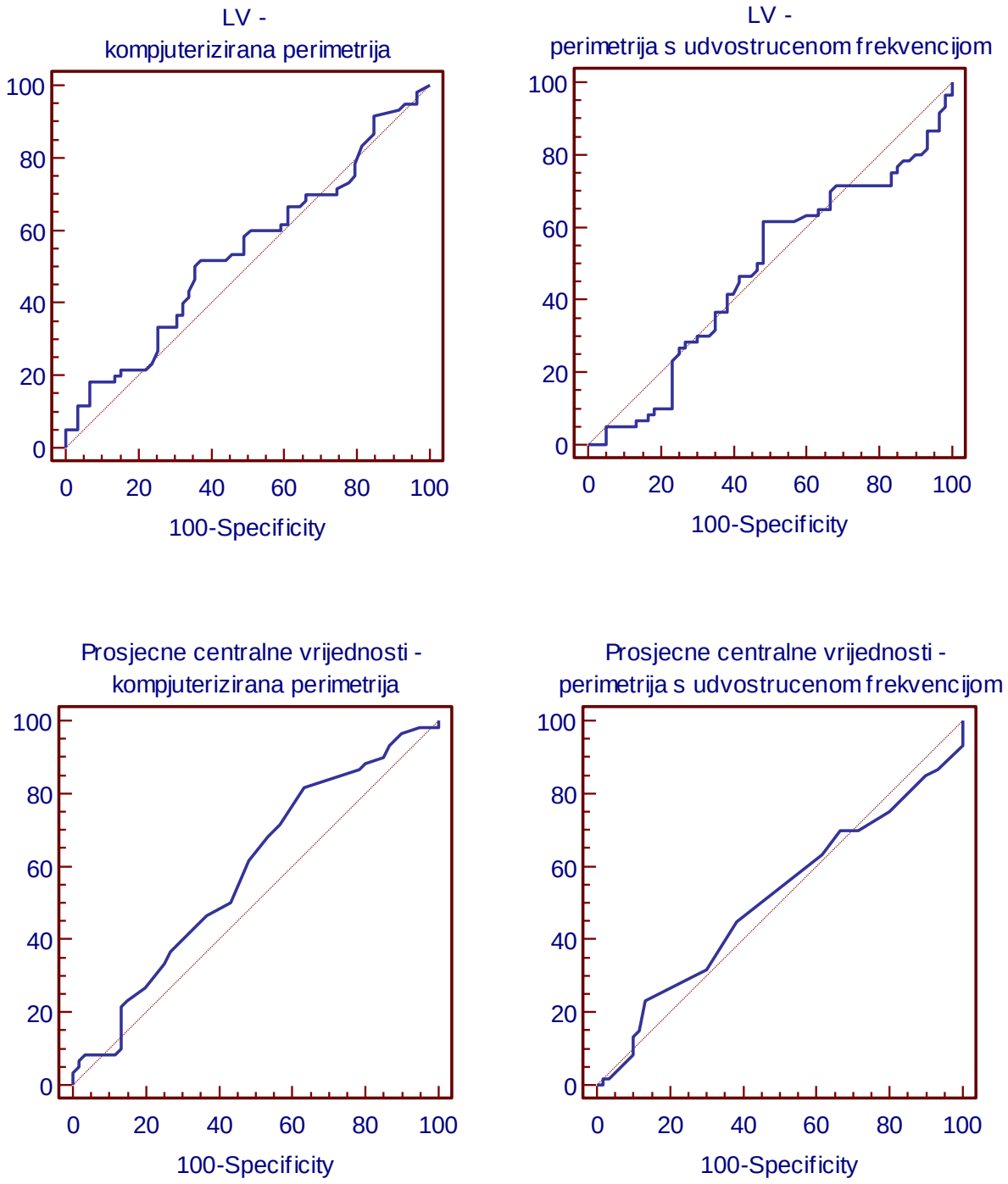


Mjera difuznog gubitka vidnog polja - kompjuterizirana perimetrija



Mjera difuznog gubitka vidnog polja - perimetrija s udvostrucenom frekvencijom





Slika 8. ROC analiza za promatrane parametre s obzirom na kliničku sliku retinopatije- usporedbe skupine dijabetičara sa i bez retinopatija

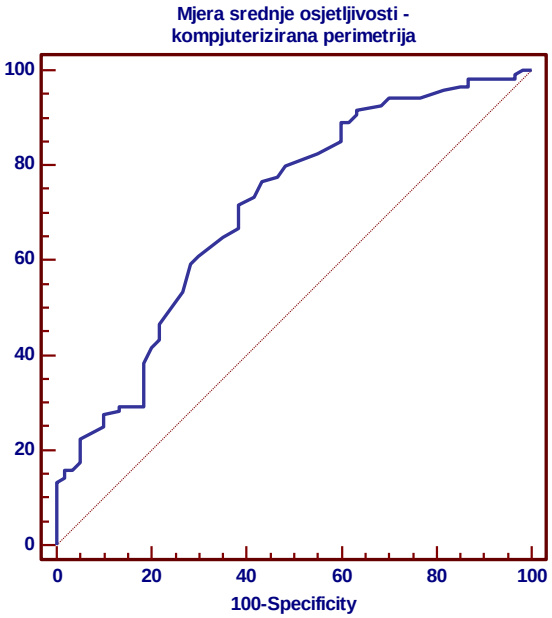
5.9. Analiza senzitivnosti i specifičnosti parametara oba dijagnostička postupka u otkrivanju dijabetičke retinopatije uspoređvanjem skupine dijabetičara s kontrolnom skupinom

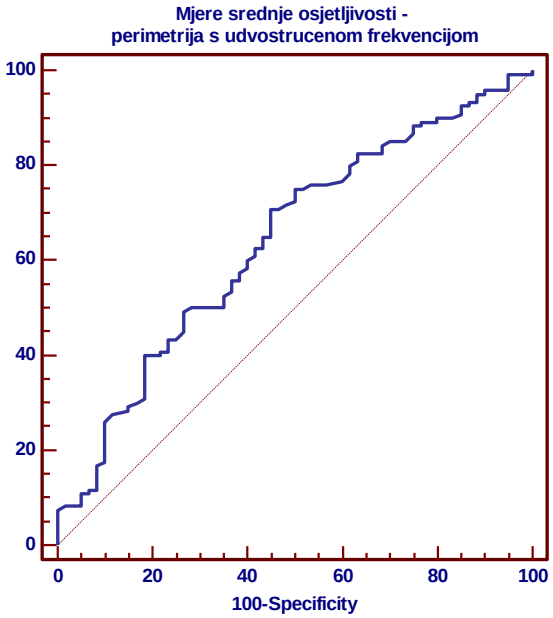
Analiza pokazuje da parametar MS (srednja osjetljivost) značajno diferencira skupinu dijabetičara od kontrolne skupine i metodom kompjutorizirane perimetrije ($p<0,001$) i metodom perimetrije udvostručene frekvencije ($p=0,002$), MD parametar značajno diferencira skupinu dijabetičara metodom perimetrije udvostručene frekvencije. Parametar LV kompjutorizirane perimetrije značajno diferencira skupinu dijabetičara od kontrolne skupine dok se PSD perimetrije udvostručene frekvencije ne razlikuje značajno između ispitivanih skupina. Analiza praga podražaja prosječne centralne vrijednosti pokazuje da kompjutorska perimetrija značajno razlikuje skupinu dijabetičara od kontrolne skupine, a perimetrija udvostručene frekvencije to nije u mogućnosti (Tablica 10, Slika 9).

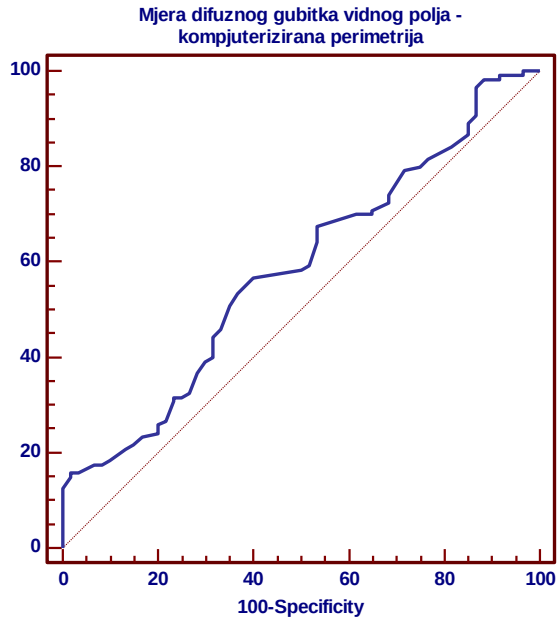
Tablica.10 Parametri ROC krivulje dijabetičari vs kontrola

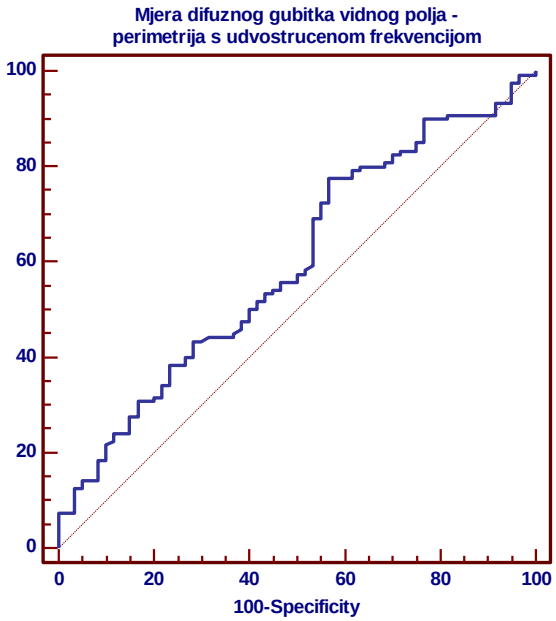
Parametri	Površina ispod krivulje	95% CI	osjetljivost	specifičnost	cut off	p
Mjera srednje osjetljivosti MS						
KP*	0,708	0,636-0,773	71,7	61,7	≤28,6	<0,001
FDP†	0,639	0,565-0,710	70,8	55	≤29,8	0,002
Mjera difuznog gubitka vidnog polja MD						
KP	0,584	0,508-0,657	56,7	60	>-0,6	0,058
FDP	0,594	0,520-0,668	77,5	43,3	≤ 0,82	0,037
LV i PSD						
KP	0,589	0,514-0,662	58,3	58,3	>4,6	0,042
FDP	0,535	0,460-0,610	33,3	83,3	>4,5	0,437
Prosječne centralne vrijednosti						
KP	0,694	0,621-0,760	82,5	53,3	≤32,5	<0,001
FDP	0,560	0,484-0,633	28,3	85,0	≤27	0,195

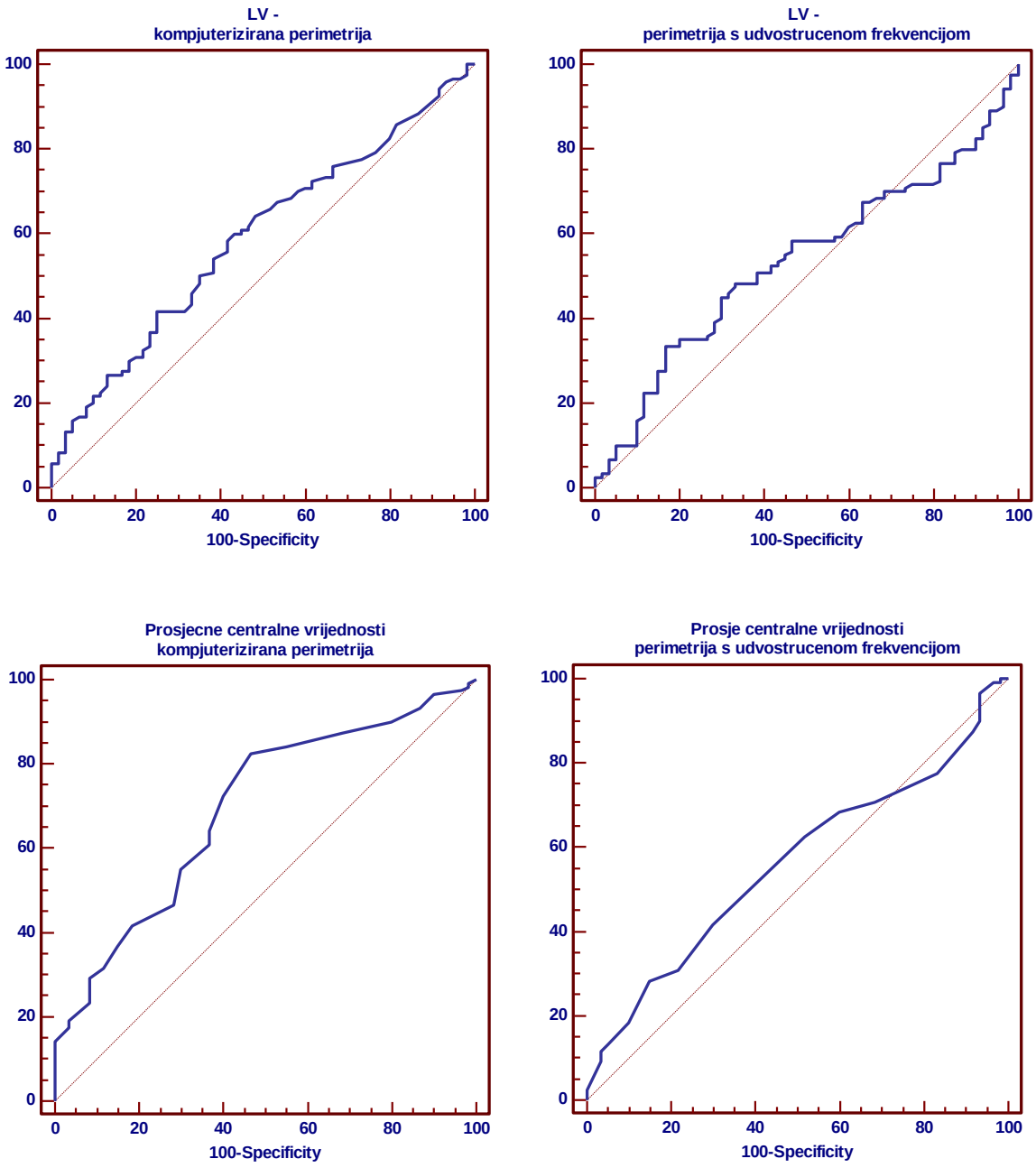
*kompjutorizirana perimetrija; †perimetrija s udvostručenom frekvencijom


Mjera srednje osjetljivosti -
kompjuterizirana perimetrija
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
100-Specificity


Mjere srednje osjetljivosti -
perimetrija s udvostrucenom frekvencijom
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
100-Specificity


Mjera difuznog gubitka vidnog polja -
kompjuterizirana perimetrija
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
100-Specificity


Mjera difuznog gubitka vidnog polja -
perimetrija s udvostrucenom frekvencijom
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
100-Specificity



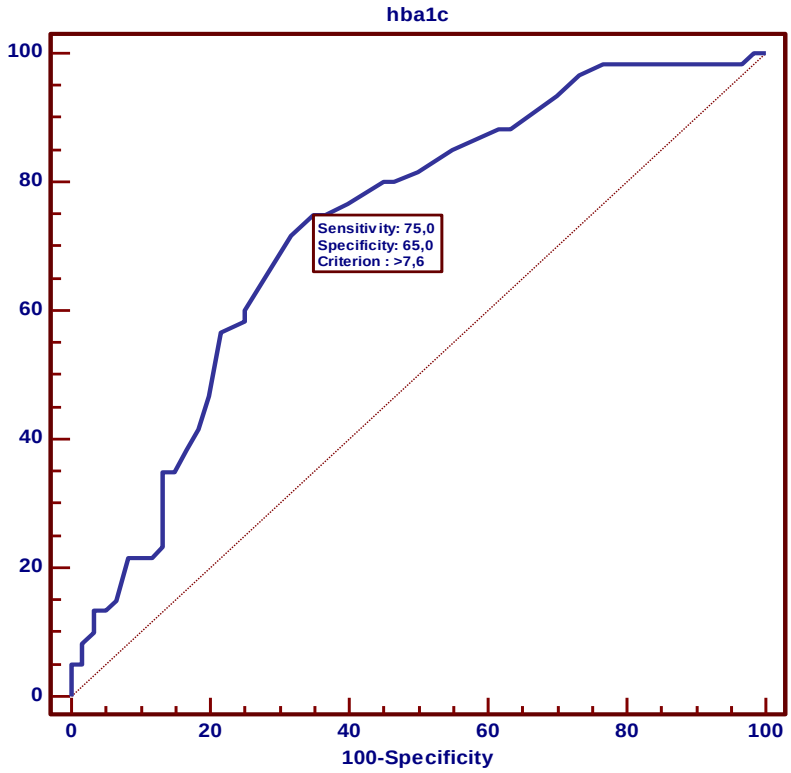
Slika 9. ROC analiza za promatrane parametre dijabetičari u usporedbi s kontrolnom skupinom

5.10. Analiza nivoa HbA1c kao prediktora postojanja dijabetičke retinopatije kod dijabetičkih bolesnika

Vrijednost HbA1c može se prikazati kao dobar dijagnostički pokazatelj pri diferenciranju retinopatije kod dijabetičkih bolesnika (Tablica 11. i Slika 5.) pri čemu je kod naših ispitanika granična vrijednost HbA1c od 7,6% iznad koje se može očekivati postojanje dijabetičke retinopatije (Tablica 11.,12. i slika 10.).

Tablica 11. HbA1c kao dijagnostički pokazatelj kliničke slike retinopatije

Parametar	površina ispod krivulje	95% CI	senzitivnost	specifičnost	cut off	p
HbA1c	0,729	0,640 – 0,806	75	65	> 7,6	<0,001



Slika 10. ROC analiza senzitivnosti, specifičnosti i graničnih vrijednosti za Hba1c s obzirom na kliničku sliku retinopatije

Značajno su više srednje vrijednosti HbA1c u skupini dijabetičara s retinopatijom (Mann Whitney test, p<0,001) (Tablica 12).

Tablica 12. Razlika u HbA1c vrijednosti između dijabetičara s i bez retinopatije (p<0,001)

	Dijabetičari		p*
	bez retinopatije Sv (SD)*	s retinopatijom Sv (SD)*	
HbA1c	7,4 (1)	8,3 (1,3)	<0,001

*Mann Whitney test

5.11. Analiza povezanosti HbA1c s parametrima vidnih polja

Kod svih ispitanika HbA1c i mjera srednje osjetljivosti (MS) (rho=- 0,370, p<0,001) te prosječna centralna vrijednost (rho=-0,309, p<0,001) u KP su negativno povezani, dok je pozitivna povezanost s mjerom difuznog gubitka vidnog polja (rho=0,187, p=0,012). Kod perimetrije s udvostručenom frekvencijom samo je prisutna negativna povezanost s PSD (rho=-0,201, p=0,007).

U skupini dijabetičara s retinopatijom nema povezanosti s HbA1c.

U kontrolnoj skupini negativna povezanost je između HbA1c i LV (rho=-0,271, p=0,036) pri primjeni kompjutorizirane perimetrije (Tablica 13).

Tablica 13. Korelacije parametara ispitivanih metoda s HbA1c (Spearmanov koeficijent korelacije – Rho)

		svi ispitanici	dijabetičari s retinopatijom	dijabetičari bez retin.	kontrola
		ρ/p			
KP	Mjera srednje osjetljivosti (MS)	-0,370 p<0,001	-0,001 0,993	-0,288 0,025	-0,097 0,462
	Mjera difuznog gubitka vidnog polja (MD)	0,187 0,012	-0,062 0,640	0,243 0,061	0,045 0,735
	LV	0,127 0,089	-0,019 0,888	0,137 0,297	-0,271 0,036
	Prosječne centralne vrijednosti	-0,309 <0,001	-0,150 0,252	-0,191 0,143	-0,114 0,387
FDP	Mjera srednje osjetljivosti (MS)	-0,113 0,131	0,097 0,460	-0,052 0,694	0,028 0,831
	Mjera difuznog gubitka vidnog polja (MD)	0,053 0,480	0,069 0,602	0,079 0,549	-0,095 0,468
	PSD	-0,201 0,007	0,071 0,590	-0,129 0,325	0,033 0,804
	Prosječna centralna vrijednost FOVEA	-0,102 0,172	0,124 0,345	-0,148 0,258	-0,211 0,105

6. RASPRAVA

Dijabetička retinopatija predstavlja značajan zdravstveni, ali i socijalni problem jer zahvaća populaciju koja je u značajnoj mjeri i radno aktivna. Dijagnostika i praćenje dijabetičke retinopatije u najvećoj mjeri je do sada bila provođena praćenjem patološkoanatomskih značajki očne pozadinu što je na neki način, standardizirala ETDRS studija (38) i od funkcionalnih pretraga oka uglavnom samo vidnom oštrinom. Kako je vidna oštrina značajka makularne funkcije, a retinske promjene se nalaze u perifernijim dijelovima očne pozadine posljednjih godina se pokušava uvesti i pretraga vidnog polja kao funkcionalni ekvivalent oštećenja mrežničnog tkiva kojim bi se moglo pratiti razvoj i eventualno napredovanje dijabetičke retinopatije, kao i eventualno otkrivanje funkcionalnih oštećenja prije pojave kliničkih znakova dijabetičke retinopatije (64). U tom je smislu ispitivana i korištena standardna White on white perimetrija kao i tzv plavo-žuta perimetrija (short wavelenght perimetry), ali se pokazala pouzdanijom i reproducibilnijom standardna automatska perimetrija (47, 65) ili kompjutorska perimetrija koja je i inače „zlatni standard“ u registriranju fokalnih retinalnih oštećenja i glaukomske bolesti. Kako je tehnika udvostručene frekvencije razvijena prije 15-tak godina pokazala obećavajuće rezultate u ranoj dijagnostici oštećenja vidnog polja glaukomskih bolesnika (62), na temelju dugogodišnjeg iskustava u liječenju dijabetičke retinopatije odlučio sam se provesti ovo istraživanje u svrhu određivanja vrijednosti tehnologije udvostručene frekvencije u detekciji ranih funkcionalnih promjena kod pacijenata s dijabetičkom retinopatijom u usporedbi s kompjutorskom perimetrijom. U tom smislu formirane su tri skupine ispitanika nakon učinjenog intervjua i početnog pregleda, koje su podijeljene na osnovu nalaza na očnoj pozadini na:

1. dijabetičke pacijente bez znakova retinopatije,

2. dijabetičare s početnom retinopatijom i

3. kontrolnu skupinu zdravih ispitanika.

Grupe su formirane tako da budu usporedive prema dobi i spolu što je statistički obrađeno, a dobiveni rezultati prikazani su u tablicama 1 i 2. Zaključeno je da nema značajnije međugrupne razlike po dobi i po spolu te su grupe u tom smislu usporedive.

Uspoređujući trajanje samog testiranja nađeni su slijedeći rezultati: medijan trajanja pregleda kompjutoriziranom perimetrijom u ovom skraćenom dvofaznom testu je iznosio 6,2 min

(interkvartilnog raspona 5,4-6,4 min), a perimetrije udvostručene frekvencije 3,5 min (interkvartilnog raspona 3,4-4,1 min) što predstavlja i statistički značajnu razliku ($p<0,001$). Može se ustvrditi da je tehnikom udvostručene frekvencije moguće u znatno kraćem roku izvršiti provjeru vidnog polja što je zanimljivo za pacijenta jer mu omogućuje kraći pregled i lakše održavanje pažnje i koncentracije.

U analiziranju rezultata krenulo se od usporedbe srednjih vrijednosti svake pojedine ispitivane točke oba testa. Analizirano je postoje li značajnije razlike između sve tri skupine ispitanika te postoje li značajnije razlike među pojedinim grupama. Iz tablice 3 vidljivo je da u većini ispitivanih točaka kompjutorskom perimetrijom postoje značajne razlike među ispitivanim grupama (28 od 32). Raščlanjujući rezultate na usporedbu između dvije i dvije grupe možemo uočiti da se najveći broj značajno različitih rezultata pojavljuje u usporedbi grupe dijabetičara s retinopatijom i kontrolne grupe (29 od 32). To je u skladu s pretpostavkom da će klinički vidljiva oštećenja na retini (mikroaneurizme i loša perfuzija) rezultirati i oštećenjem funkcije, a što je vidljivo i iz rezultata drugih istraživača (66, 67). Uspoređujući podatke pragova osjetljivosti između dijabetičara bez retinopatije i kontrolne skupine vidljiv je manji broj značajno različitih rezultata (14 od 32), a još manje ih ima u usporedbi grupe dijabetičara bez retinopatije s grupom dijabetičara s retinopatijom. To je i logično jer ćemo najmanje oštećenje vidne funkcije očekivati kod zdrave populacije, a najveće kod populacije s klinički izraženim oštećenjima (67, 68), iako sva oštećenja ne moraju biti uzrokovana vaskularnim uzrocima nego su im u patogenezi gubitka vidne funkcije pridružena i neuropatska oštećenja (65, 69, 70) što bi moglo objasniti i mjestimično smanjenje vidne funkcije bez vidljivih morfoloških oštećenja.

Analizom podataka za perimetar udvostručene frekvencije uočava se manji broj značajno različitih rezultata među sve tri skupine (8 od 17). I ovom tehnikom najviše značajno različitih rezultata se pojavljuje u usporedbi skupine dijabetičara sa retinopatijom i kontrolne skupine (12 od 17) te skupine dijabetičara s retinopatijom i dijabetičara bez retinopatije (1 od 17). To odgovara stupnjevanju oštećenja vidne funkcije kod pojedinih skupina (najveća oštećenja očekujemo kod pacijenata koji imaju i patohistološke promjene na očnoj pozadini, a najmanja oštećenja kod zdravih pacijenata) koja je vidljiva i kod testa kompjutoriziranom perimetrijom, iako možemo primijetiti da je kod testa perimetrije udvostručene frekvencije manji broj značajno različitih rezultata nego kod testa kompjutorske perimetrije što je u tom smislu i čini manje osjetljivom metodom.

Uslijedila je analiza parametara koje izračunavaju uređaji prigodom testiranja pacijenata. Medijan srednje osjetljivost (MS) s interkvartilnim rasponom parametar je koji se značajno razlikuje u sve tri skupine ispitanika i testiranjem kompjutoriziranom perimetrijom (Kruskal Wallis test, $p<0,001$) i u testu perimetrije udvostručene frekvencije (Kruskal Wallis test, $p=0,005$). Parametar MD značajno se razlikuje između sve tri skupine testiranjem kompjutorskom perimetrijom (KP) dok se testiranjem perimetrijom udvostručene frekvencije ne pokazuje statistički značajna razlika. Po parametru LV-gubitak varijance i PSD standardna devijacija uzorka koje predstavljaju pokazatelje fokalnog oštećenja vidnog polja nije uočena značajnija razlika u rezultatima uspoređujući sve tri skupine. Usporedbom sve tri skupine po parametru foveolarna osjetljivost uočena je statistički značajna razlika testom standardne automatske perimetrije (Kruskal Wallis test, $p<0,001$), a pri testiranju perimetrijom udvostručene frekvencije ne postoji statistički značajna razlika.

Uspoređujući dalje pojedinačno skupine uočeno je da po parametru srednje osjetljivosti (MS) postoji značajna razlika u rezultatima usporedbom dijabetičara bez retinopatije s kontrolnom skupinom (Mann Whitney test KP $p=0,003$, FDP=0,031), dijabetičara s retinopatijom sa kontrolnom skupinom (Mann Whitney test KP $p<0,001$, FDP=0,002) i općenito dijabetičara s kontrolnom skupinom Mann Whitney test KP $p<0,001$, FDP=0,002), i s kompjutoriziranom perimetrijom i perimetrijom udvostručene frekvencije. Uspoređujući skupinu dijabetičara s retinopatijom i dijabetičara bez retinopatije ne nalazimo značajnu razliku u rezultatima ni jednom ni drugom metodom. Po parametru srednje devijacije (MD) obje pretrage značajno diferenciraju ispitanike u skupini dijabetičara s retinopatijom uspoređenom s kontrolnom skupinom (Mann Whitney test KP $p=0,017$, FDP=0,031), dok usporedbom skupine dijabetičara s kontrolnom skupinom samo metoda FDP daje značajno različite rezultate (Mann Whitney test, FDP=0,037). Uspoređujući parametar koji predstavlja fokalna oštećenja retine –LV gubitak varijance i PSD standardna devijacija uzorka nisu ustanovljene značajne razlike niti jednom. Nadalje, uspoređujući sve tri skupine po parametru prosječne centralne osjetljivosti uočene su značajnije međugrupne razlike između dijabetičara bez retinopatije uspoređenih s kontrolnom skupinom (Mann Whitney test KP $p=0,003$) i dijabetičara s retinopatijom uspoređenih s kontrolnom skupinom (Mann Whitney test KP $p<0,001$) te općenito dijabetičara uspoređenih s kontrolnom skupinom (Mann Whitney test KP $p<0,001$) testiranih standardnom automatskom perimetrijom, a testom perimetrije udvostručene frekvencije ne postoje statistički značajne međugrupne razlike.

Jackson i suradnici (71) su našli znatno bolju diskriminaciju foveolarne osjetljivosti između grupe dijabetičara bez retinopatije, grupe s razvijenom retinopatijom i kontrolne grupe ($p<0,0001$) testiranjem s Matrix perimetrom od nas ($p=0,415$). Matrix perimetar upotrebljava tehniku udvostručene frekvencije i novija je generacija sa znatno više ispitnih polja (55) širine 5°x5°u odnosu na FDT uređaj koji je korišten u ovom istraživanju (17 polja širine 10°x10°), ali se i dizajn ispitivanja razlikovao u odnosu na ovaj rad jer je grupa dijabetičara s retinopatijom uključivala i teže stadije dijabetičke retinopatije od početnog stadija koji sam ja testirao, a formirali su grupe ispitanika s dopuštenom centralnom vidnom oštrinom od 0,8 i više. Ovdje je dopuštena vidna oštrina za uključenje u grupu bila 1,0 i te bi činjenice mogle objasniti njihov značajniji rezultat. Također, srednji gubitak difuzne osjetljivosti (MS) matrix perimetrom Jackson i suradnici nalaze da je bio značajan usporedbom grupe dijabetičara s retinopatijom i kontrolne grupe, što je u skladu s mojim rezultatom, ali nisu našli značajnu razliku usporedbom dijabetičara bez retinopatije i kontrolne grupe dok u ovom radu i u toj usporedbi postoji statistički značajna razlika ($p=0,031$). Uspoređujući rezultate dobivene standarnom automatskom perimetrijom za parametar srednje foveolarne osjetljivosti Jackson i suradnici nalaze slične rezultate uspoređujući sve tri skupine dok ja imam statistički značajno različite rezultate ($p<0,001$). Prema parametru srednje osjetljivosti statistički značajna razlika među ispitivanim skupinama pojavljuje se i kod mene i u radu Jacksona i sur(71).

Parravano (72) i suradnici formirali su dvije grupe ispitanika- dijabetičare bez retinopatije i kontrolnu skupinu zdravih ispitanika te ih testirali standardnom automatskom perimetrijom i Matrix FDT perimetrom. Našli su značajno različite rezultate usporedbom grupa po parametru srednje devijacije (MD), a slične rezultate po parametru- srednja devijacija uzorka (PSD) testiranjem Matrix perimetrom. To se djelomice slaže i s mojim rezultatima jer po parametru MD i PSD nisam našao značajnije razlike. Uspoređujući rezultate testiranja kompjutorskom perimetrijom Parravano i suradnici nalaze značajne razlike po parametru MD i PSD što kod mene nije slučaj i našao sam slične rezultate kod uspoređivanja te dvije skupine po navedenim parametrima. Ako usporedimo dvije testirane metode Parravano i suradnici su testiranjem Matrix perimetrom detektirali razlike između dvije grupe samo po parametru MD srednjeg defekta a standardnom automatskom perimetrijom i po MD parametru i po PSD parametru. Ja sam detektirao značajne razlike između te dvije grupe po parametru MS srednje osjetljivosti za obje metode, a po parametru prosječne centralne osjetljivosti samo metodom kompjutorske perimetrije. Na neki način može se zaključiti da to daje određenu prednost testu kompjutorske

perimetrije nad testom perimetrije udvostručene frekvencije pri testiranju oštećenja vidne funkcije zbog dijabetesa.

Realini i suradnici (73) u svom su radu testirali FDT perimetar tijekom probira glaukomskih pacijenata i zaključili da dijabetes može biti uzrokom lažno pozitivnih nalaza na glaukom i može dakle utjecati na probir glaukomskih pacijenata dok su Khandekar i suradnici (74) u sličnom istraživanju zaključili da dijabetes nema utjecaja na rezultate testiranja glaukomskih pacijenata FDT testom. Moji rezultati ukazuju da postoji određeni utjecaj dijabetičke bolesti na rezultate pri testiranju FDT perimetrom.

Sljedeće je analizirano postoji li neki standardni uzorak oštećenja koji bi bio značajan za pojavu dijabetičkog oštećenja retine po uzoru na rad Parikha i suradnika (63) te sam u tom smislu definirao određene kriterije navedene u tablici 7 prema kojima sam analizirao oštećenja vidne funkcije detektirana perimetrom udvostručene frekvencije. Nađeno je da se ni po jednom kriteriju skupine ne razlikuju osim po kriteriju 5-jedno nenormalno polje bilo koje depresije u centru ili unutrašnjem prstenu (χ^2 test p=0,006) i po kriteriju 8 tri ili više nenormalnih polja (χ^2 test p=0,022). Po kriteriju 5 iz tablice 7 može se vidjeti da je 5 ispitanika imalo takav ispad u kontrolnoj skupini, a nijedan u skupini dijabetičara tako da je vjerojatno da su u skupini dijabetičara ispadi bili teži te se značajna razlika pojavila na strani kontrolne skupine. Po kriteriju 8 tri ili više polja nenormalne depresije postoji značajna razlika između sve tri grupe, ali taj kriterij uključuje puno različitih obrazaca ispada te ne možemo reći da bi mogao biti uzorkom.

Također su uspoređene i skupine s urednim i patološkim nalazom po bilo kom kriteriju i nije nađena statistički značajna razliku te je zaključak da nisam našao specifičan uzorak koji bi detektirao ispad vidne funkcije uzrokovan dijabetičkom bolešću, što je u skladu sa zaključcima Parravana i suradnika (72), ali se razlikuje od zaključaka Parikha i suradnika (63) koji su našli visoku specifičnost i senzitivnost kod nekih uzoraka, iako sam ja radio s takozvanim programom praga koji bi trebao po tvorničkom uputstvu biti znatno precizniji od program probira (screening program).

Korištena je ROC (Receiver operating characteristic) krivulja u analizi specifičnosti i senzitivnosti parametara obje metode i uspoređujući grupu dijabetičara bez i s retinopatijom te grupu dijabetičara s kontrolnom grupom. Analizirajući parametre među skupinama dijabetičara utvrđeno je da je osjetljivost i specifičnost KP-a i FDP-a za MS je 86,7 / 33,3

(p<0.061) i 71,7 / 41,7 (p <0.228),za MD 41,7 / 76,7 (p <0.063) i 65/50 (p <0.362), za LV/PSD 51,7 / 61,7 (p <0.536) i 61,7 / 51,7 (p <0666), te za foveolarnu osjetljivost 81,7 / 36,7 (p <0096) i 23,3 / 86,7 (p <0839). Analizom podataka u grupi dijabetičara došao sam do zaključka da nijedan parametar statistički značajno ne diferencira postojanje retinopatije odnosno ne razlikuje dijabetičare bez retinopatije od dijabetičara s retinopatijom. Uspoređujući nadalje grupu dijabetičara s kontrolnom grupom uočavam sljedeće rezultate. Osjetljivost i specifičnost kP-a i FDP-a za parametar MS 71,7 / 61,7 (p <0,001) i 70,8 / 55 (p <0.002), za parametar MD 56,7 / 60 (p <0058) i 77,5 / 43,3 (p <0,037), za parametar LV/PSD 58,3 / 58,3 (p <0,042) i 33,3 / 83,3 (p < 0437) te za foveolarnu osjetljivost 82,5 / 53,3 (p <0,001) i 28,3 / 85 (p <0,195). Možemo iz rezultata vidjeti da parametrom srednje osjetljivosti statistički značajno diferenciramo dijabetičare od kontrolne grupe i metodom standardne automatske perimetrije (p<0,001) i metodom perimetrije udvostručene frekvencije (p=0,002). Metoda perimetrije udvostručene frekvencije značajno diferencira (p=0,037) dijabetičare od kontrolne grupe parametrom srednjeg deficita (MD) dok metoda standardne automatske perimetrije nije u mogućnosti adekvatno diferencirati dijabetičare od kontrolne grupe. Metoda standardne automatske perimetrije značajno diferencira dijabetičare od kontrolne grupe i po parametru gubitka varijance (p=0,042) i foveolarne osjetljivosti (p<0,001). Rezultati pokazuju da obje metode ne mogu s dovoljno osjetljivosti i specifičnosti razlikovati dijabetičare s retinopatijom od dijabetičara bez retinopatije, ali mogu s određenim parametrima razlikovati dijabetičare od zdravih ispitanika pri čemu se nijedna metoda nije pokazala izrazito dominantnijom od druge.

Analiziran je i nivo HbA1c hemoglobina kao prediktora kliničke slike retinopatije te je uočeno da nivo HbA1c hemoglobina statistički značajno ukazuje na mogućnost postojanja retinopatije kod ispitanika sa značajno visokom osjetljivošću i specifičnošću (75/65), što indirektno potvrđuje stav da neregulirana hiperglikemija dovodi do razvoja dijabetičkih komplikacija- retinopatije, a to potvrđuje i usporedba prosječne vrijednosti HbA1c hemoglobina (tablica 12) između grupe dijabetičara s retinopatijom i dijabetičara bez retinopatije koja je statistički značajna (Mann Whitney test p<0,001). Potrebno je napomenuti da HbA1c predstavlja sliku kratkoročne regulacije glikemije (oko3 mjeseca) te ovaj nalaz predstavlja kliničku sliku naših ispitanika u trenutku testiranja.

Korelirajući nivo HbA1c s parametrima vidnih polja za sve tri grupe ispitanika vidljivo je da postoji značajna negativna povezanost nivoa hemoglobina i srednje osjetljivosti (Spearman

ρ=-0,370, p<0,001) i prosječne centralne osjetljivosti (Spearman ρ=-0,309, p<0.001) te pozitivna povezanost između nivoa hemoglobina HbA1c i MD vrijednost kompjutorizirane perimetrije što je i razumljivo jer veća vrijednost predstavlja lošiji nalaz (Spearman ρ=0,187, p=0,012). Značajna negativna povezanost se pokazala usporedbom svih ispitanika i testiranjem FDT perimetrijom kod analize parametra PSD (Spearman ρ=-0,102 p=0,007), te testiranjem kompjutoriziranom perimetrijom kod dijabetičara analizom parametra srednja osjetljivost (Spearman ρ=-0,288,p=0,025) i kod kontrolne grupe po parametru LV (Spearman ρ=-0,271,p=0,036). Po svim ostalim parametrima, što je vidljivo iz tablice 13, nije se uočila značajnija povezanost što je u skladu s opažanjem Jacksona i suradnika (71) jer i oni uspoređujući korelaciju samo grupe dijabetičara nisu primijetili značajnije korelacije i smatraju da disfunkcija ganglijskih stanica ne korelira značajnije s kratkoročnom glikemičnom kontrolom čiji je pokazatelj HbA1c hemoglobin.

7. ZAKLJUČAK

Na osnovu dobivenih rezultata može se zaključiti da je perimetrija udvostručene frekvencije usporediva s kompjutoriziranom statičkom perimetrijom kod dijabetičkih pacijenata, ne razlikuje dobro vidna oštećenja u ranim stadijima dijabetičke bolesti u smislu da adekvatno razdvaja dijabetičare bez retinopatije od dijabetičara s početnom retinopatijom što nije u mogućnosti, prema mojim rezultatima, ni kompjutrizirana perimetrija, ali adekvatno razlikuje zdrave pacijente i dijabetičare u sličnom stupnju kao i kompjutorizirana perimetrija.

Postupak je kraći i zahtijeva kraće vrijeme koncentracije tijekom ispitivanja te je u tom smislu pogodniji od kompjutorske perimetrije.

Nije dobiven adekvatan uzorak oštećenja koji bi bio patognomoničan za dijabetičko oštećenje retine.

Uređaj s relativno zadovoljavajućom osjetljivošću i specifičnošću od 70,8/55,0 % za parametar srednje osjetljivosti vidnog polja (MS) i 77,5/43,3 % za parametar srednje devijacije (MD) detektira i razdvaja dijabetičke pacijente od zdrave populacije. Taj je rezultat i statistički signifikantan tako da smatram da ovaj uređaj i rezultati pretrage mogu biti koristan alat u kombinaciji s ostalim metodama praćenja razvoja dijabetičke retinopatije u svakodnevnoj kliničkoj praksi za detekciju dijabetičkog oštećenja vidnog polja.

8. SAŽETAK

1. KLJUČNE RIJEČI: Dijabetes; Dijabetička retinopatija; Perimetrija; Udvostručena frekvencija

CILJ:

Cilj je bio utvrditi mogu li SAP i FDT detektirati učinke dijabetesa na funkciju retine kod osoba s dijabetesom u ranoj fazi bolesti i ocijeniti eventualno koja je metoda bolja jer se dosadašnji radovi o toj temi spore oko činjenice može li FDT detektirati funkcionalne promjene kod dijabetičkih pacijenata prije SAP-a.

NACRT STUDIJE:

Svim ispitanicima koji su zadovoljavali uključne kriterije napravljen je test vidnog polja standardnom automatskom perimetrijom i test perimetrijom udvostručene frekvencije. Dobiveni parametri, koje su uređaji detektirali, statistički su obrađeni i doneseni su zaključci o valjanosti detekcije oštećenja vidnog polja upotrebom svakog od testova.

ISPITANICI I METODE:

Vidna funkcija je ispitivana kod pacijenata koji su podijeljeni u tri skupine po 60 pacijenata. Prvu skupinu činili su zdravi pacijenti, drugu pacijenti s dijabetesom bez klinički vidljive dijabetičke retinopatije, a treću skupinu činili su pacijenti s dijabetesom i klinički vidljivom početnom neproliferativnom dijabetičkom retinopatijom. Postojanje dijabetičke retinopatije

utvrđeno je analizom dvije slike očne pozadine širine 50°i to jedna s centrom u makuli i druga s centrom na PNO.

REZULTATI:

Analizirajući parametre među skupinama dijabetičara nađena je osjetljivost i specifičnost SAP-a i FDT-a za MS je 86,7 / 33,3 (p <0.061) i 71,7 / 41,7 (p <0.228),za MD 41,7 / 76,7 (p <0.063) i 65/50 (p <0.362), za LV/PSD 51,7 / 61,7 (p <0.536) i 61,7 / 51,7 (p <0666), te za foveolarnu osjetljivost 81,7 / 36,7 (p <0096) i 23,3 / 86,7 (p <0839)

Analizirajući parametre među skupinama dijabetičara i kontrolne skupine zdravih pacijenata nađeni su slijedeći podatci. Osjetljivost i specifičnost SAP-a i FDT-a za MS 71,7 / 61,7 (p <0,001) i 70,8 / 55 (p <0.002), za MD 56,7 / 60 (p <0058) i 77,5 / 43,3 (p <0,037), za LV/PSD 58,3 / 58,3 (p <0,042) i 33,3 / 83,3 (p < 0437), te za foveolarnu osjetljivost 82,5 / 53,3 (p <0,001) i 28,3 / 85 (p <0,195)

ZAKLJUČAK:

Zaključak je da nijedna od metoda ne može dobro razlučiti dijabetičare bez retinopatije od dijabetičara s retinopatijom, ali obje metode s razumnom senzitivnošću i specifičnošću razlikuju dijabetičare od zdravih ispitanika parametrom srednje osjetljivosti (MS). Također nije moguće potvrditi da je jedna metoda značajno bolja od druge.

9. SUMMARY

The role of the standard automated perimetry and Frequency doubling technology perimetry in diabetic retinopathy

OBJECTIVES:

To determine if standard automated perimetry SAP and FDT perimetry can detect the effect of diabetes on retinal function in persons with diabetes in the early stage of disease and what methods is better. Researchers argued about fact that FDT can detect earlier visual dysfunction than SAP.

STUDY DESIGN:

All patients which fulfil the inclusion criteria SAP and FDT test were performed. Data was analysed statistically and got conclusion about ability of each of the test to detect retinal dysfunction.

PATIENTS AND METHODS:

Visual function was assessed in 60 adults with normal retinal health, 60 adults with diabetes and no clinically detectable retinopathy and 60 adults with NPDR and normal visual acuity. FDT perimetry and SAP was taken. The presence and severity of diabetic retinopathy was determined by taking and evaluating two 50° fields colour photography per eye: a macula-centred and a disc-centred.

RESULTS:

Analysing parameters among diabetics groups it was found: sensitivity and specificity of SAP and FDT for medium sensitivity was 86,7/33,3(p<0,061) and 71,7/41,7(p<0,228) respectively, for medium deficit was 41,7/76,7(p<0,063) and 65/50(p<0,362) respectively, for LV/PSD was 51,7/61,7(p<0,536) and 61,7/51,7(p<0,666) respectively, and for foveal sensitivity 81,7/36,7(p<0,096) and 23,3/86,7(p<0,839) respectively.

Analysing parameters between diabetics and control group it was found that sensitivity and specificity for medium sensitivity was 71,7/61,7 (p<0,001) and 70,8/55(p<0,002) respectively, for medium deficit was 56,7/60(p<0,058) and 77,5/43,3(p<0,037) respectively, for LV/PSD was 58,3/58,3(p<0,042) and 33,3/83,3(p<0,437) respectively, and for foveal sensitivity 82,5/53,3(p<0,001) and 28,3/85(p<0,195) respectively

CONCLUSION:

It was concluded that neither of methods can distinguished well diabetics without retinopathy from diabetics with retinopathy but both methods can distinguished with reasonable sensitivity and specificity diabetics from healthy subjects with parameter-mean sensitivity. Also it cannot be confirmed that neither method is superior one over the other.

KEY WORDS: Diabetes mellitus; Diabetic retinopathy; Perimetry, Frequency doubling technology

10.LITERATURA

1. Aganović I, Metelko, Ž. Šećerna bolest In: Vrhovac B, Francetić, I., Jakšić, B., Labar, B., Vucelić B, editors. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003. p. 1264-84.
2. Supplement 1. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2000. Diabetes Care. 2000 Jan;23 Suppl 1:S1-116.
3. Kristinsson JK. Diabetic retinopathy. Screening and prevention of blindness. A doctoral thesis. Acta Ophthalmol Scand Suppl. 1997(223):1-76.
4. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
5. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Ophthalmology. 1995 Apr;102(4):647-61.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
7. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. Endocr Pract. 2006 Jan-Feb;12 Suppl 1:34-41.
8. Olsen BS, Sjolie A, Hougaard P, Johannesen J, Borch-Johnsen K, Marinelli K, et al. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with type 1 diabetes. Risk markers for the development of retinopathy, nephropathy and neuropathy. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. J Diabetes Complications. 2000 Nov-Dec;14(6):295-300.
9. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2000 Aug;23(8):1113-8.

10. Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. J Diabetes Complications. 2004 May-Jun;18(3):160-4.

11. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. Arch Ophthalmol. 1990 Sep;108(9):1234-44.

12. van Gerven JM, Tjon ATAM. The efficacy of aldose reductase inhibitors in the management of diabetic complications. Comparison with intensive insulin treatment and pancreatic transplantation. Drugs Aging. 1995 Jan;6(1):9-28.

13. Corbett JA, Tilton RG, Chang K, Hasan KS, Ido Y, Wang JL, et al. Aminoguanidine, a novel inhibitor of nitric oxide formation, prevents diabetic vascular dysfunction. Diabetes. 1992 Apr;41(4):552-6.

14. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. N Engl J Med. 1988 May 19;318(20):1315-21.

15. Shiba T, Inoguchi T, Sportsman JR, Heath WF, Bursell S, King GL. Correlation of diacylglycerol level and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation. Am J Physiol. 1993 Nov;265(5 Pt 1):E783-93.

16. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. Diabetes. 2005 Jul;54(7):2188-97.

17. Aiello LP, Vignati L, Sheetz MJ, Zhi X, Girach A, Davis MD, et al. Oral protein kinase c beta inhibition using ruboxistaurin: efficacy, safety, and causes of vision loss among 813 patients (1,392 eyes) with diabetic retinopathy in the Protein Kinase C beta Inhibitor-Diabetic Retinopathy Study and the Protein Kinase C beta Inhibitor-Diabetic Retinopathy Study 2. Retina. 2011 Nov;31(10):2084-94.

18. Ugrinović N. Oštećenja oka u dijabetesu. In: Čupak K, editor. Oftalmologija. Zagreb: Globus; 2004. p. 888-93.

19. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol. 1984 Apr;102(4):520-6.

20. Blindness caused by diabetes--Massachusetts, 1987-1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1996 Nov 1;45(43):937-41.

21. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. Arch Ophthalmol. 2004 Apr;122(4):552-63.

22. Aiello LM, Cavellerano, J.D., Aiello, L.P., Bursell, S.E. . Diabetic retinopathy. In: Guyer DR, Yannuzzi LA, Chang, S., Shields, J.A., Gren, W.R., editors. Retina-Vitreous-Macula. Philadelphia: Saunders; 1999. p. 316-44.

23. Williamson JR, Chang K, Rowold E, Marvel J, Tomlinson M, Sherman WR, et al. Sorbinil prevents diabetes-induced increases in vascular permeability but does not alter collagen cross-linking. Diabetes. 1985 Jul;34(7):703-5.

24. Vigny M, Ollier-Hartmann MP, Lavigne M, Fayein N, Jeanny JC, Laurent M, et al. Specific binding of basic fibroblast growth factor to basement membrane-like structures and to purified heparan sulfate proteoglycan of the EHS tumor. J Cell Physiol. 1988 Nov;137(2):321-8.

25. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 1961 Sep;66:366-78.

26. Kohner EM, Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 1970 Mar;69(3):403-14.

27. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. Nature. 1992 Oct 29;359(6398):843-5.

28. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med. 1994 Dec 1;331(22):1480-7.

29. Thieme H, Aiello LP, Takagi H, Ferrara N, King GL. Comparative analysis of vascular endothelial growth factor receptors on retinal and aortic vascular endothelial cells. Diabetes. 1995 Jan;44(1):98-103.

30. Salam A, Mathew R, Sivaprasad S. Treatment of proliferative diabetic retinopathy with anti-VEGF agents. Acta Ophthalmol. 2011 Aug;89(5):405-11.

31. Bansal AG, Narayanan R, Majji AB, Thomas R. Neovascular changes after pegaptanib in diabetics. Ophthalmology. 2007 Mar;114(3):615-6.

32. Tremolada G, Del Turco C, Lattanzio R, Maestroni S, Maestroni A, Bandello F, et al. The role of angiogenesis in the development of proliferative diabetic retinopathy: impact of intravitreal anti-VEGF treatment. Exp Diabetes Res. 2012;2012:728325.

33. Vinores SA, Gadegbeku C, Campochiaro PA, Green WR. Immunohistochemical localization of blood-retinal barrier breakdown in human diabetics. Am J Pathol. 1989 Feb;134(2):231-5.

34. Xu HZ, Song Z, Fu S, Zhu M, Le YZ. RPE barrier breakdown in diabetic retinopathy: seeing is believing. J Ocul Biol Dis Infor. 2011 Jun;4(1-2):83-92.

35. Rizzolo LJ, Peng S, Luo Y, Xiao W. Integration of tight junctions and claudins with the barrier functions of the retinal pigment epithelium. Prog Retin Eye Res. 2011 Sep;30(5):296-323.

36. American Academy of Ophthalmology Retina P. Preferred Practice Pattern Guidelines. Diabetic retinopathy. San Francisco CA: American Academy of ophthalmology 2008 (4th printing 2012); Available from: www.aao.org/ppp.

37. Schatz H. Fluorescein angiography: basic principles and interpretation. In: Ryan SJ, editor. Retina. St Louis: Mosby; 1994. p. 911-84.

38. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991 May;98(5 Suppl):807-22.

39. Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991 May;98(5 Suppl):834-40.

40. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol. 1995 Sep;113(9):1144-55.

41. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2006 Sep;142(3):405-12.

42. Massin P, Girach A, Erginay A, Gaudric A. Optical coherence tomography: a key to the future management of patients with diabetic macular oedema. Acta Ophthalmol Scand. 2006 Aug;84(4):466-74.

43. Araie M, Yamagami J, Suziki Y. Visual field defects in normal-tension and high-tension glaucoma. Ophthalmology. 1993 Dec;100(12):1808-14.

44. Werner EB, Krupin T, Adelson A, Feitl ME. Effect of patient experience on the results of automated perimetry in glaucoma suspect patients. Ophthalmology. 1990 Jan;97(1):44-8.
45. Chauhan BC, Drance SM, Douglas GR. The use of visual field indices in detecting changes in the visual field in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1990 Mar 1;31(3):512-20.
46. Bengtsson B, Heijl A, Agardh E. Visual fields correlate better than visual acuity to severity of diabetic retinopathy. Diabetologia. 2005 Dec;48(12):2494-500.
47. Bengtsson B, Hellgren KJ, Agardh E. Test-retest variability for standard automated perimetry and short-wavelength automated perimetry in diabetic patients. Acta Ophthalmol. 2008 Mar;86(2):170-6.
48. Cerovski B. Suvremene perimetrijske strategije i glaukom. Ophthalmol Croat 2002;11(1-4):27-34.
49. Kaiser HJ, Flammer, J. Visual field atlas. Basel: University Eye Clinic Basel; ; 1992.
50. Kanski JJ. Clinical Ophthalmology 3rd ed. Oxford: : Butterworth Heinemann Ltd; 1994.
51. Landers J, Goldberg I, Graham S. A comparison of short wavelength automated perimetry with frequency doubling perimetry for the early detection of visual field loss in ocular hypertension. Clin Experiment Ophthalmol. 2000 Aug;28(4):248-52.
52. Kelly DH. Nonlinear visual responses to flickering sinusoidal gratings. J Opt Soc Am. 1981 Sep;71(9):1051-5.
53. Richards W, Felton, T.B. Spatial frequency doubling: retinal or central. Vision Res. 1974;13:1229-37.
54. Tyler CW. Observations on spatial-frequency doubling. Perception. 1974;3(1):81-6.
55. Johnson CA, Demirel, S. , editor. The role of spatialand temporal factors in frequency-doubling perimetry. International Perimetric Society Meeting; 1996; Amsterdam/New York: Kugler.
56. Burnstein Y, Ellish NJ, Magbalon M, Higginbotham EJ. Comparison of frequency doubling perimetry with humphrey visual field analysis in a glaucoma practice. Am J Ophthalmol. 2000 Mar;129(3):328-33.
57. Pederson JE, Anderson DR. The mode of progressive disc cupping in ocular hypertension and glaucoma. Arch Ophthalmol. 1980 Mar;98(3):490-5.
58. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. Arch Ophthalmol. 1982 Jan;100(1):135-46.

59. Thylefors B, Chylack LT, Jr., Konyama K, Sasaki K, Sperduto R, Taylor HR, et al. A simplified cataract grading system. Ophthalmic Epidemiol. 2002 Apr;9(2):83-95.
60. de Carvalho JF, Danda D, Dantas H, Arraes TA, Cavalcanti E. [Blue-on-yellow perimetry in tobacco and alcohol consumers]. Arq Bras Oftalmol. 2006 Sep-Oct;69(5):675-8.
61. Saari JM, Summanen P, Kivela T, Saari KM. Sensitivity and specificity of digital retinal images in grading diabetic retinopathy. Acta Ophthalmol Scand. 2004 Apr;82(2):126-30.
62. Liu S, Lam S, Weinreb RN, Ye C, Cheung CY, Lai G, et al. Comparison of standard automated perimetry, frequency-doubling technology perimetry, and short-wavelength automated perimetry for detection of glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Sep;52(10):7325-31.
63. Parikh R, Naik M, Mathai A, Kuriakose T, Muliyil J, Thomas R. Role of frequency doubling technology perimetry in screening of diabetic retinopathy. Indian J Ophthalmol. 2006 Mar;54(1):17-22.
64. Pahor D. [Reduction of retinal light sensitivity in diabetic patients]. Klin Monbl Augenheilkd. 2003 Dec;220(12):868-72.
65. Jackson GR, Barber AJ. Visual dysfunction associated with diabetic retinopathy. Curr Diab Rep. 2010 Oct;10(5):380-4.
66. Pahor D. Automated static perimetry as a screening method for evaluation of retinal perfusion in diabetic retinopathy. Int Ophthalmol. 1997;21(6):305-9.
67. Curtis TM, Gardiner TA, Stitt AW. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: clues towards understanding pathogenesis? Eye (Lond). 2009 Jul;23(7):1496-508.
68. Bek T. Localized retinal morphology and differential light sensitivity in diabetic retinopathy. Methodology and clinical results. Acta Ophthalmol Suppl. 1992(207):1-36.
69. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Feb;52(2):1156-63.
70. Gardner TW, Abcouwer SF, Barber AJ, Jackson GR. An integrated approach to diabetic retinopathy research. Arch Ophthalmol. 2011 Feb;129(2):230-5.
71. Jackson GR, Scott IU, Quillen DA, Walter LE, Gardner TW. Inner retinal visual dysfunction is a sensitive marker of non-proliferative diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol. 2012 May;96(5):699-703.

72. Parravano M, Oddone F, Mineo D, Centofanti M, Borboni P, Lauro R, et al. The role of Humphrey Matrix testing in the early diagnosis of retinopathy in type 1 diabetes. Br J Ophthalmol. 2008 Dec;92(12):1656-60.

73. Realini T, Lai MQ, Barber L. Impact of diabetes on glaucoma screening using frequency-doubling perimetry. Ophthalmology. 2004 Nov;111(11):2133-6.

74. Khandekar R, Zutshi R, Ali M, Raisi AA, Dass H. Influence of diabetes on the validity glaucoma screening by frequency doubling perimetry: a hospital-based study in Oman. Diabetes Technol Ther. 2008 Aug;10(4):278-82.

11. ŽIVOTOPIS

Mario Bradvica rođen je 12. 04. 1961. godine u Osijeku. Osnovnu školu pohađao je u Osijeku. Srednju školu završio u Centru Ruđer Bošković medicinska škola u Osijeku gdje je i maturirao 1980.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Studij medicine u Osijeku upisao je 1980. Diplomirao je u svibnju 1987. Liječnički staž obavio je u Domu zdravlja Osijek, nakon toga radio je u Domu zdravlja Osijek do 1989. kada polaže stručni ispit. Nastavlja tijekom 1989. raditi na plućnom odjelu Opće bolnice Vukovar te krajem 1989. postaje predstavnik farmaceutske tvrtke Krka za područje Slavonije i Baranje. Od 1991. do kraja 1992. aktivno je sudjelovao u Domovinskom ratu kao zamjenik i kasnije načelnik Saniteta 132 brigade Hrvatske vojske. U prosincu 1992. demobiliziran je i zapošljava se na Očnom odjelu Kliničke bolnice Osijek kao specijalizant oftalmologije. Godine 1996. završava specijalizaciju iz oftalmologije polaganjem specijalističkog ispita. Od 2002. do 2005. pohađa poslijediplomski doktorski studij iz biomedicine i zdravstva. Godine 2007. izabran je za naslovnog asistenta na Katedri za oftalmologiju Medicinskog fakulteta Osijek.

Član je sljedećih profesionalnih udruženja: Hrvatska liječnička komora, Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko oftalmološko društvo, European Society of Cataract and Refractive Surgery.

Tijekom posljednjih 10 godina aktivno je sudjelovao na većini oftalmoloških kongresa Hrvatskog oftalmološkog društva te također 2007. na 16. kongresu Europskog udruženja oftalmologa u Beču, 2011. na 17. kongresu u Ženevi te 2013. Aktivno je sudjelovao na 18. kongresu Europskog udruženja oftalmologa u Kopenhagenu. Na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 2003. završio je tečaj iz primjene ultrazvuka u oftalmologiji, 2006. tečaj u Pragu o ordiniranju cilindričnih mekih kontaktnih leća, 2005. u Aalenu, Njemačka, tečaj iz korekcije slabovidnih osoba teleskopskim naočalama. U dva navrata boravio je na seminarima u Varšavi (2010. i 2013.) o novostima u kontaktologiji. Autor je i koautor više stručnih i znanstvenih publikacija indeksiranih u CC-u, SCI-u i PUBMED-u.

Sudjelovao je u znanstveno istraživačkom projektu pod nazivom „Prevencija slabovidnosti djece u dobi od 0 do 7 godina u gradu Osijeku pod vodstvom doc. dr sc prim Zlatka Baloga dr med.

Uži mu je stručni interes bolesti i stanja stražnjeg očnog segmenta.

Oženjen je, otac troje djece.

12. PRILOZI

PRILOG 1: Blaga neproliferativna dijabetička retinopatija, A kolor snimak, B snimak fluoresceinskom angiografijom

PRILOG 2: Teška neproliferativna dijabetička retinopatija

PRILOG 3: Fluoresceinska angiografija

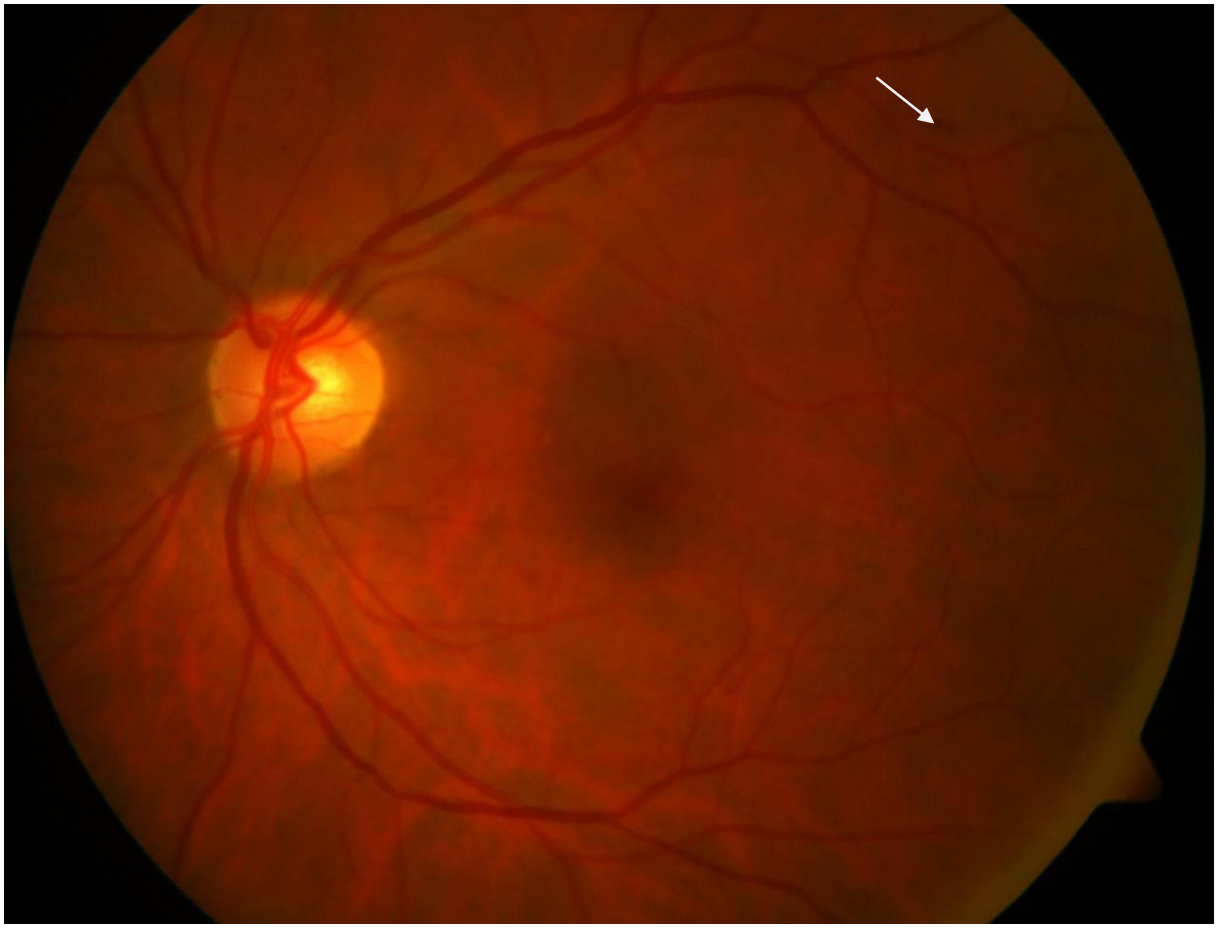
PRILOG 4: Izgled ispisa nalaza perimetrije

PRILOG 5: Brojčani parametri koje izračunava kompjuterski perimetar

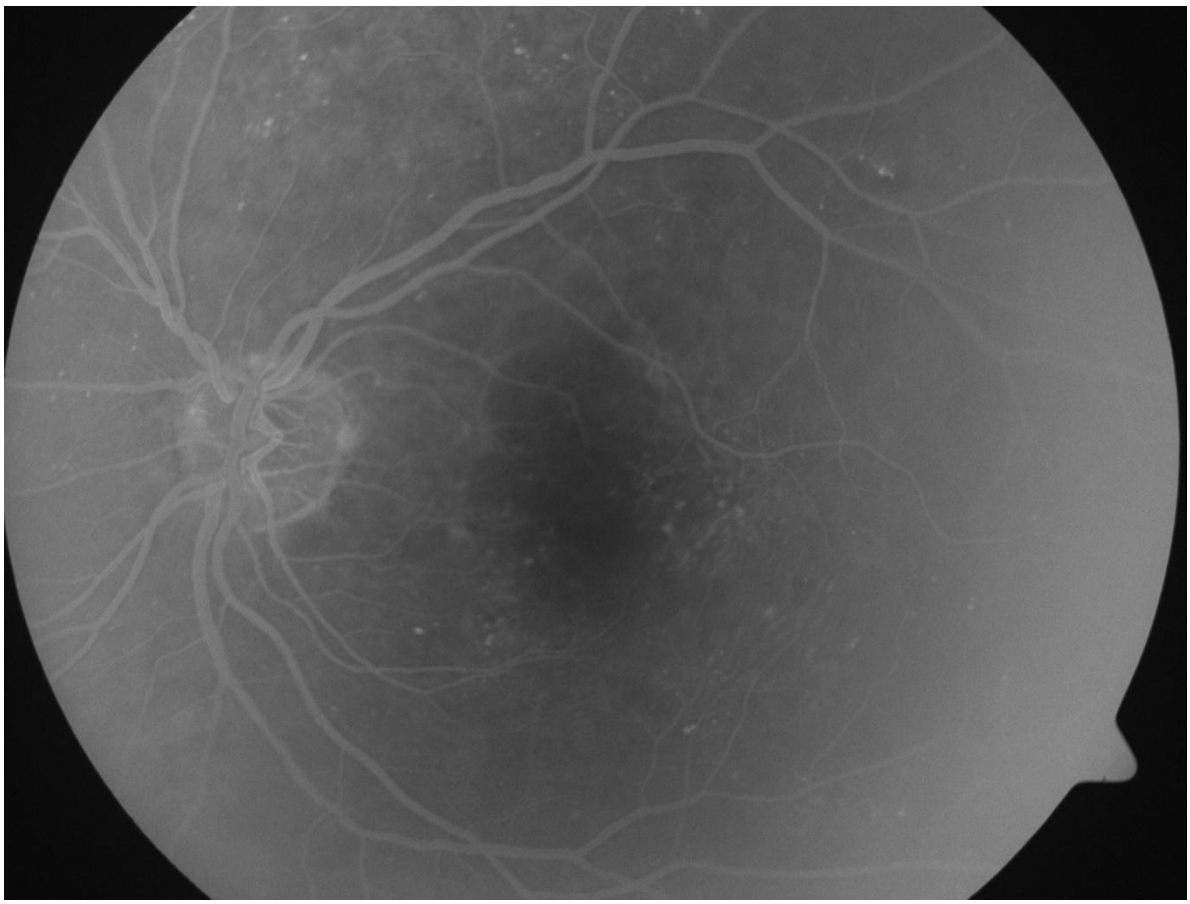
PRILOG 6: Izgled ispisa Perimetra udvostručene frekvencije

Prilog 1.: Blaga neproliferativna dijabetička retinopatija, A kolor snimak, B snimak fluoresceinskom angiografijom

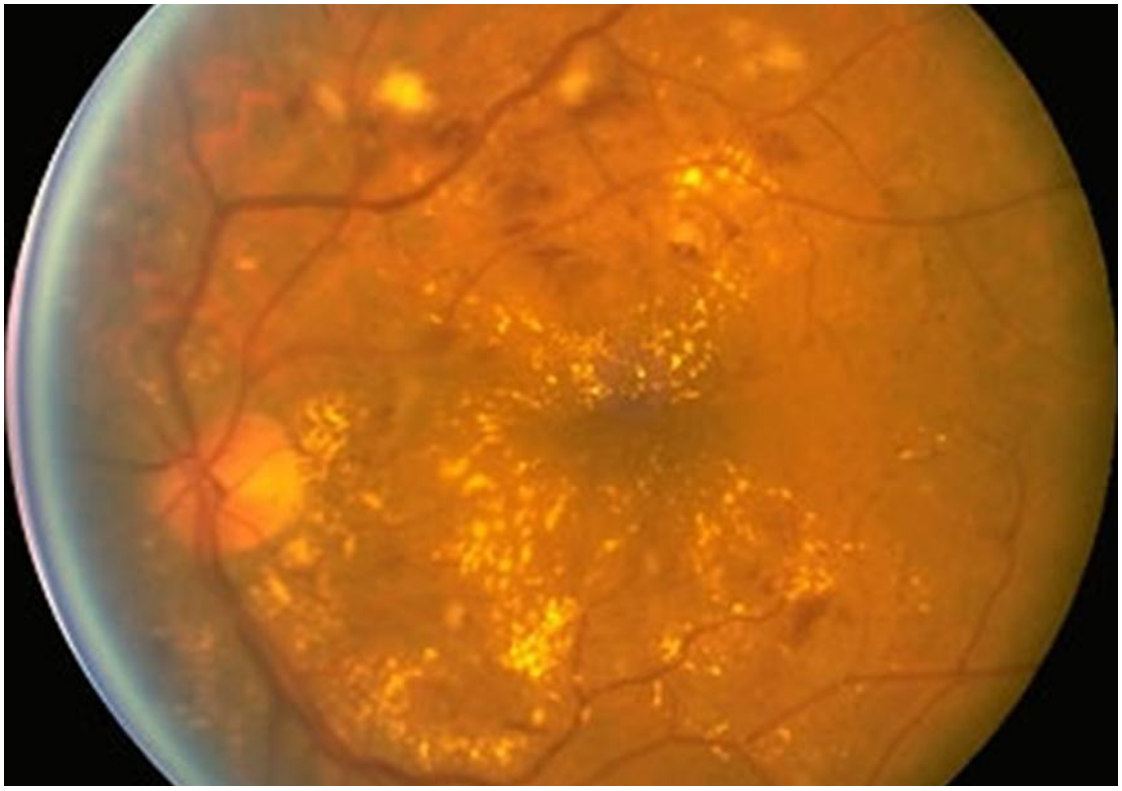
A



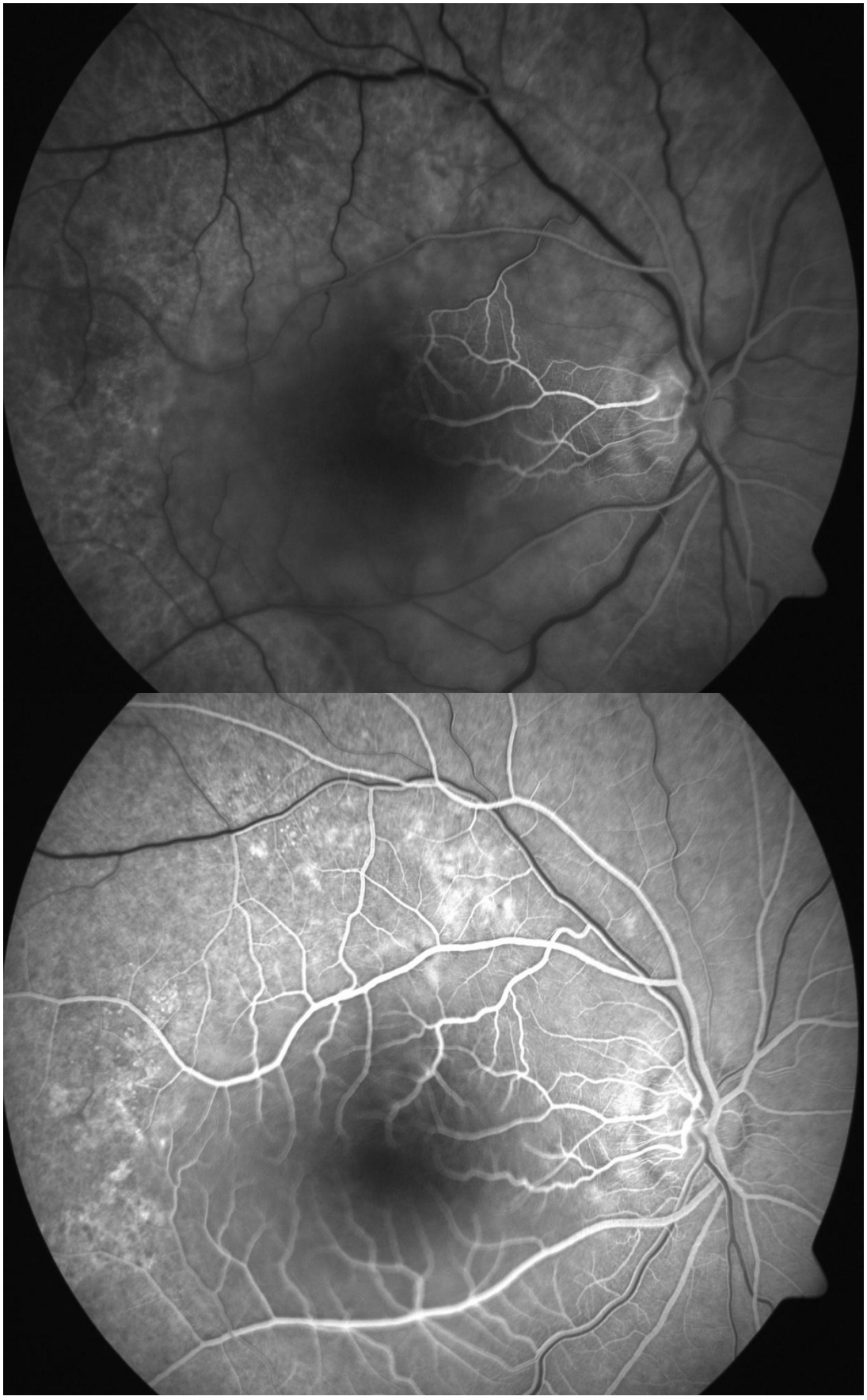
B



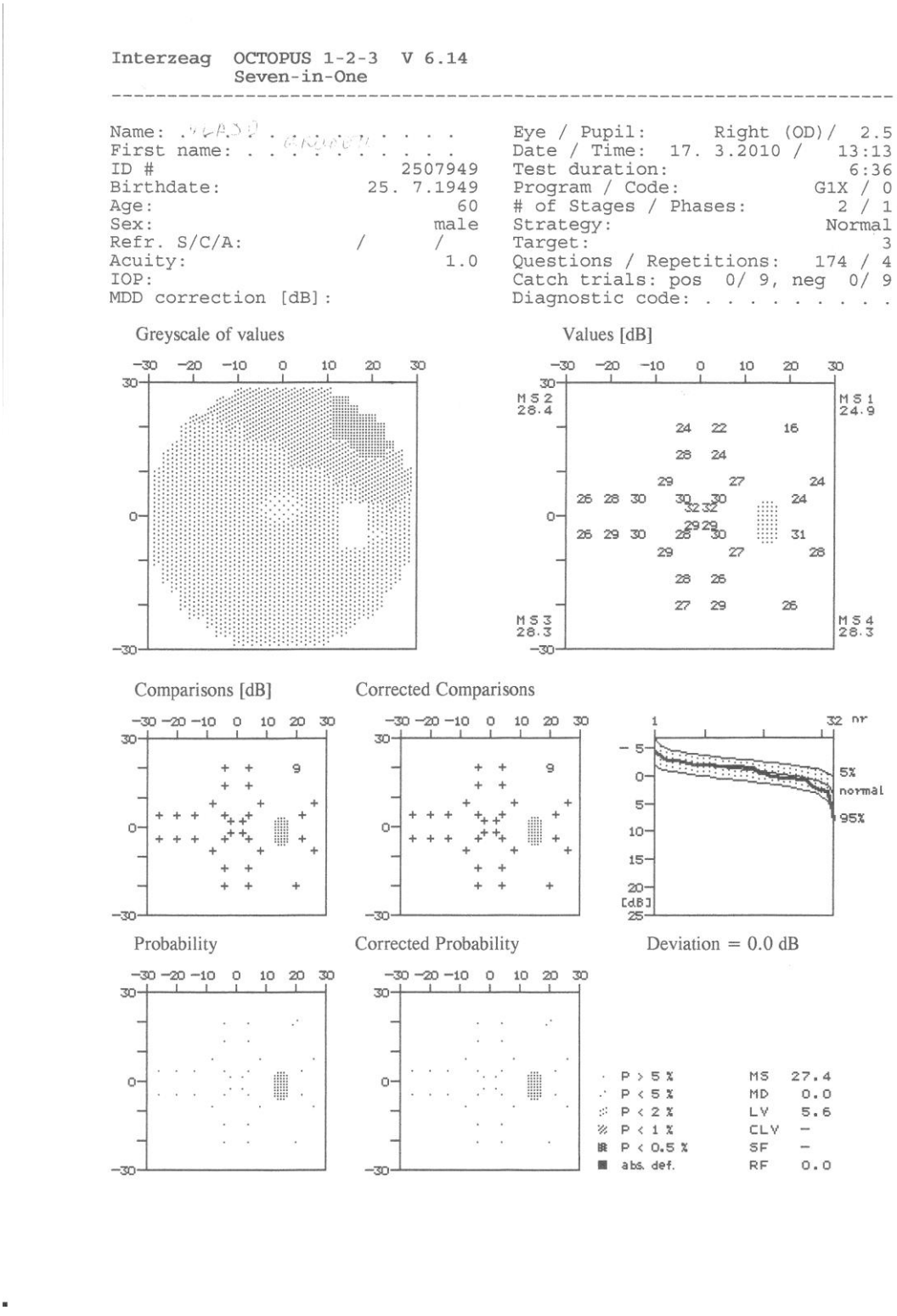
Prilog 2 Teška neproliferativna dijabetička retinopatija



Prilog 3 Fluoresceinska angiografija



Prilog 4. Izgled ispisa nalaza perimetrije



Prilog 5 Brojčani parametri koje izračunava kompjuterski perimetar

MS	29.3
MD	−1.6
LV	3.3
CLV	–
SF	–
RF	0.0

Prilog 6: Izgled ispisa Perimetra udvostručene frekvencije

