

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lidija Kelava

**Uloga suvremenih metoda refrakcijske
kirurgije u istodobnom oporavku vidne
oštine na blizinu i na daljinu**

DISERTACIJA



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lidija Kelava

**Uloga suvremenih metoda refrakcijske
kirurgije u istodobnom oporavku vidne
oštine na blizinu i na daljinu**

DISERTACIJA

Zagreb, 2018.

Disertacija je izrađena u Zavodu za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i u Klinici za očne bolesti Kliničke bolnice „Sv. Duh“ Zagreb

Voditelji rada: prof. dr. sc. Vladimir Trkulja, prof. dr. sc. Mladen Bušić

*Zahvaljujem mentoru **prof. Trkulji** na vremenu, trudu, naporu, strpljenju i svim drugim oblicima pomoći i potpore tijekom nastajanja ovog doktorskog rada.*

*Zahvaljujem komentoru **prof. Bušiću** na razumijevanju i pruženoj potpori.*

*Zahvaljujem **Hrvoju Bariću** na odrađenoj funkciji drugog neovisnog istraživača u ovom istraživanju, na potpori i savjetima, strpljenju i dobroj volji.*

Zahvaljujem Zakladi Zergollern-Čupak na financijskoj potpori.

*Zahvaljujem roditeljima, **Blaženki i Borisu Andrijašević** te bratu **Marinu** na podršci i brizi.*

*Zahvaljujem suprugu **Miroslavu** na pomoći, strpljenju, trudu, podršci i dobrim žiwcima.*

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. PREZBIOPIJA (PATOLOGIJA, EPIDEMIOLOGIJA, STANDARDNA OPTIČKA KOREKCIJA).....	1
1.2. KIRURŠKI PRISTUP PREZBIOPIJI.....	2
1.3. <i>MONOVISION</i>	3
1.4. MULTIFOKALNOST	4
1.5. USPOREDBA <i>MONOVISION</i> I MULTIFOKALNIH KIRURŠKIH METODA.....	5
2. HIPOTEZA RADA	10
3. CILJEVI RADA	11
4. MATERIJALI I METODE	12
4.1. METODE PRETRAŽIVANJA LITERATURE	12
4.2. KRITERIJI UKLJUČIVANJA	12
4.3. MJERE ISHODA	13
4.4. PRIKUPLJANJE I ANALIZA PODATAKA	13
4.4.1. <i>Izbor studija</i>	13
4.4.2. <i>Procjena rizika sustavne greške u studijama (kvaliteta studija)</i>	13
4.5. EKSTRAKCIJA PODATAKA.....	14
4.6. SINTEZA PODATAKA (META-ANALIZA).....	15
5. REZULTATI	17
5.1. ODABIR I SVOJSTVA STUDIJA.....	17
5.2. RIZIK SUSTAVNE GREŠKE (KVALITETA STUDIJA)	23
5.3. NEOVISNOST O NAOČALAMA.....	25
5.3.1. <i>Izravne usporedbe monovisiona i multifokalnih intraokularnih leća (MFIOL)</i>	25
5.3.2. <i>Mrežna meta-analiza</i>	25
5.4. NEKORIGIRANA BINOKULARNA VIDNA OŠTRINA	32
5.4.1. <i>Izravne usporedbe monovisiona i multifokalnih leća (MFIOL)</i>	32
5.4.2. <i>Mrežna meta-analiza</i>	33
5.5. KONTRASTNA OSJETLJIVOST	38
5.6. DISFOTOPSIJA.....	38
6. RASPRAVA	40
6.1. PREDNOSTI I OGRANIČENJA OVOG PREGLEDA.....	40
6.2. NEOVISNOST O NAOČALAMA.....	42
6.3. NEKORIGIRANA BINOKULARNA VIDNA OŠTRINA	42
6.4. KONTRASTNA OSJETLJIVOST	43
6.5. DISFOTOPSIJA.....	44
7. ZAKLJUČAK	45
8. SAŽETAK	47
9. SUMMARY	49
10. POPIS LITERATURE	50
11. ŽIVOTOPIS	58

POPIS KRATICA

CTR	Prsten za stabilizaciju kapsule (prema engl. <i>capsular tension ring</i>)
DCNVA	Vidna oštrina na blizinu s korekcijom za daljinu (prema engl. <i>distance corrected near visual acuity</i>)
IOL	Intraokularna leća
LASIK	<i>Laser-Assisted In Situ Keratomileusis</i>
MFIOL	Multifokalna intraokularna leća
PCO	Zamućenje stražnje kapsule (prema engl. <i>posterior capsule opacification</i>)
PRK	Fotorefraktivna keratektomija
RCT	Randomizirana klinička studija (prema engl. <i>randomized controlled trial</i>)
UDVA	Nekorigirana vidna oštrina na daljinu (prema engl. <i>uncorrected distance visual acuity</i>)
UIVA	Nekorigirana vidna oštrina na srednju udaljenost (prema engl. <i>uncorrected intermediate visual acuity</i>)
UNVA	Nekorigirana vidna oštrina na blizinu (prema engl. <i>uncorrected near visual acuity</i>)
VA	Vidna oštrina (prema engl. <i>visual acuity</i>)

1. UVOD

1.1. Prezbiopija (patofiziologija, epidemiologija, standardna optička korekcija)

Prezbiopija je pojava u kojoj akomodacijski sustav oka više ne može zadovoljiti potrebe izoštravanja slike predmeta na malim udaljenostima. Leća i rožnica su glavni refrakcijski alati oka. Rožnica ima refrakcijsku jakost oko 40 dioptrija, dok leća ima jakost oko 20 dioptrija. Osnova akomodacije (prilagodbe oka gledanju bliskih predmeta promjenom refrakcijske jakosti) jest ispupčenje, zadebljanje leće, kojim ona pojačava svoju refrakcijsku jakost i omogućuje jasnu sliku bliskog predmeta. Ova promjena debljine i oblika leće postiže se kontrakcijom cilijarnog mišića te posljedičnim opuštanjem lećnih zonula. Suprotno, tijekom gledanja na daljinu, cilijarni mišić se opušta, zonule napinju a leća poprima tanji, manje ispupčen oblik čime se smanjuje njena refrakcijska jakost i omogućuje jasna slika udaljenih predmeta (1-3). Ova teorija procesa akomodacije naziva se Helmholtzovom ili kapsularnom teorijom akomodacije. Prema Schaharovoj teoriji najvažniju ulogu u procesu akomodacije ima različita napetost ekvatorijalnih naspram prednjih i stražnjih lećnih zonula (pri kontrakciji cilijarnog mišića ekvatorijalne zonule postaju napete, a prednje i stražnje zonule su samo potporni aparat), što omogućuje promjenu oblika a time i sferne jakosti leće. Prema Colemanu, razlika tlakova između prednje i stražnje očne sobice održava oblik i položaj leće. Prema njegovoj teoriji, cilijarni mišić ima ulogu u održavanju tlaka dok zonule nisu bitne u procesu akomodacije. Najprihvaćenija je prva, Helmholtzova teorija akomodacije (3).

Smatra se da dijete u dobi od deset godina ima amplitudu akomodacije od čak 14 dioptrija, a onda s godinama ta mogućnost slabi. Prvi simptomi prezbiopije najčešće se javljaju u dobi od 40 godina - otežano čitanje (vid) na blizinu, udaljavanje predmeta radi izoštravanja slike. U toj dobi amplituda akomodacije je 3 dioptrije. Smatra se da do dobi od 65 godina leća u potpunosti gubi svoju akomodacijsku moć te je amplituda akomodacije jednaka 0 dioptrija (1,4). Upravo ovo stanje glavno je obilježje prezbiopije. Prema jednoj teoriji, leća gubi moć akomodacije zbog skleroze, postaje tvrđa te ne može mijenjati svoj oblik u procesu akomodacije. Prema drugoj teoriji, leća ne može adekvatno promijeniti svoj oblik u procesu akomodacije zbog pomaka hvatišta prednjih zonula prema naprijed. Prema Schaharovoj teoriji, osnova slabljenja akomodacije leži u

ekvatorijalnom rastu leće zbog kojeg cilijarni mišić više ne može obavljati svoju funkciju (3, 5). I prema Colemanovoj teoriji prezbiopija je posljedica rasta leće te leća više ne može adekvatnom promjenom oblika odgovoriti na porast tlaka (6).

Smatra se da je 2011. u svijetu bilo 1,2 milijardi prezbiopa (7), dok se do 2020. predviđa da će u svijetu biti 1,4 milijardi ljudi s prezbiopijom (8).

Do unatrag dvadesetak godina, jedine metode korekcije prezbiopije bile su one konzervativne - naočale i kontaktne leće (9). Postoje brojne opcije i vrste naočalnih i kontaktnih leća. Najjednostavnija varijanta uključuje posebnu korekciju za daljinu, drugu vrijednost korekcije za blizinu te treću vrijednost korekcije za tzv. radnu udaljenost (npr. rad na računalu). Ovakav pristup s monofokalnim lećama zahtijeva čak troje naočale ili kombinaciju kontaktnih leća s jednim ili dvojim naočalama. Kako bi se izbjeglo opterećenje ovakvim kombinacijama, razvijene su posebne vrste leća (i za korekciju naočalama i za korekciju kontaktnim lećama). Riječ je o lećama koje u svom dizajnu nude više fokusa, tzv. multifokalne leće (bifokalne, trifokalne, progresivne leće). One kroz svoj veći broj fokusa nude mogućnost jasne slike predmeta na različitim udaljenostima. Ovo je princip multifokalnosti, koja se pojavila kao jedan od suvremenih načina rješavanja prezbiopije. Drugi princip koji se koristi za korekciju prezbiopije je tzv. *monovision* (nema hrvatskog prijevoda). Princip *monovisiona* podrazumijeva da se jedno oko korigira kako bi imalo jasnu sliku predmeta na daljinu (emetropno oko), dok se drugo oko ciljano miopizira (najčešće -1,25 do -2,0 dioptrija) kako bi imalo jasnu sliku predmeta na blizinu (miopno oko) (10). Oba pristupa podrazumijevaju određene procese neuroadaptacije kako bi bili uistinu uspješni u postizanju jasne slike na blizinu i daljinu te srednju udaljenost (11).

1.2. Kirurški pristup prezbiopiji

Kirurške metode za korekciju prezbiopije možemo, kao i konzervativne, podijeliti u dvije velike skupine s obzirom na refrakcijski poslijeoperacijski cilj, a to su *monovision* i multifokalnost. Kao i s naočalama i kontaktnim lećama, cilj korekcije je isti – postići zadovoljavajući vid istovremeno za blizinu i daljinu. Kod *monovisiona* se to postiže korekcijom jednog oka za daljinu a drugog za blizinu, dok se kod multifokalnosti to postiže pomoću više fokusa od kojih svaki daje sliku na

mrežnici za određenu udaljenost. U oba slučaja se mutnija, neoštra slika u mozgu zanemaruje (11). Oba principa zato podrazumijevaju određeni stupanj neuroadaptacije, tj. prilagodbe mozga i vidnog sustava na novonastali princip gledanja. Uz ova dva navedena pristupa, koriste se i akomodacijske intraokularne leće kojima se nastoji oponašati prirodni proces akomodacije - leća mijenja svoju jakost ovisno o kontrakciji cilijarnog mišića (primjerice *Crystalens*, *Synchrony*, *Tetraflex* leća, 12). Međutim, akomodacijske intraokularne leće nisu predmet razmatranja ovog rada.

Glavni cilj i mjera uspješnosti ovih pristupa je poslijeoperacijska neovisnost o naočalama (ili bilo kojem optičkom pomagalu) koja je neizravni pokazatelj zadovoljavajuće binokularne vidne oštine na daljinu, blizinu i srednju udaljenost. Najčešće komplikacije i neželjeni učinci nakon opisanih zahvata su smanjena kontrastna osjetljivost i problemi s vidom noću, zablještenje/haloi, problem privikavanja na novonastali način "gledanja svijeta" te stupanj stereopsije (13).

1.3. *Monovision*

Princip *monovisiona* se može postići zahvatima na rožnici te zahvatima koji uključuju implantaciju intraokularne leće. Svim postupcima kojima se ostvaruje *monovision* zajedničko je da postižu miopizaciju jednog oka, dok je drugo oko emetropno ili tek blago kratkovidno. Uobičajena praksa je da se dominantno oko predviđa za emetropiju, dok se nedominantno oko miopizira, iako su i obrnute situacije imale ishode slične uspješnosti (14). Razlika u dioptriji između dominantnog i nedominantnog oka je obično do 2 ili 2,50 dioptrije, iako nema općeg dogovora o preporučenoj razlici (15). U literaturi se pojavljuje i termin *mini-monovision* za razliku od -1,25 dioptrija (16).

Zahvati na rožnici kojima se postiže *monovision* su: PRK (fotorefrakcijska keratektomija), LASIK (*Laser-assisted in-situ keratomileusis*), konduktivna keratoplastika, rožnični umetci (9).

LASIK i PRK su laserski postupci koji se koriste za postizanje *monovisiona*. Cilj im je miopizacija nedominantnog oka, na isti način kako se ovi postupci koriste prilikom korekcije hipermetropije. LASIK metoda podrazumijeva formiranje poklopca (epitel, Bowmanova membrana, površinska stroma rožnice) te se pomoću *excimer* lasera učini ablacija strome rožnice. Sam poklopac se formira ili uporabom posebnog nožića (mikrokeratoma) ili pomoću *femtosecond* lasera. PRK koristi *excimer* laser za ablaciju površinske strome nakon prethodnog uklanjanja epitela rožnice

pomoću alkohola. U oba slučaja sam postupak se izvodi na periferiji rožnice - laserska energija isporučuje se na srednju periferiju rožnice kako bi se formirao prsten laserski odstranjenog tkiva rožnice (17). Na taj način centralni dio rožnice postaje strmiji i povećava mu se refrakcijska jakost, čime se postiže miopizacija odnosno jasnija slika na manjim udaljenostima (1,19,20).

Konduktivna keratoplastika se obično provodi na nedominantnom oku. Riječ je o zahvatu koji koristi radiofrekvencijsku energiju koja se isporučuje u perifernu stromu rožnice. Energija se isporučuje u 8-32 područja u obliku prstena. Posljedično dolazi do skvrčavanja kolagena i pojačane zakrivljenosti središnjeg dijela rožnice čime se tretirano oko miopizira i omogućuje se jasniji vid na blizinu (12). Prema Stahlu, tehnika je sigurna i rezultati stabilni nakon trogodišnjeg praćenja, uz tek manji hiperopski pomak (18). Međutim, novije studije ukazuju na visoku stopu ponovne pojave prezbiopije stoga se ova tehnika danas rijetko koristi (12,15).

Rožnični umetci postavljaju se u rožničnu stromu nakon formiranja poklopca pomoću LASIK-a ili nakon formiranja "džepa" pomoću *femtosecond* lasera (12). U literaturi se opisuju tri umetka koja su trenutno u uporabi: *The Flexivue MicroLens* (koristi refrakcijsku adiciju, 12), *Raindrop Near Vision Inlay* (mijenja zakrivljenost rožnice, 12) i *KAMRA* umetak (koristi efekt stenopeičnog otvora, 12, 20).

1.4. Multifokalnost

Multifokalnost, kao i *monovision*, može se postići zahvatima na rožnici kao i zahvatima koji uključuju uporabu intraokularne leće (IOL).

PresbyLASIK označava uporabu LASIK metode kako bi se postigla multifokalna površina rožnice (20). Preciznije, centar rožnice ostaje miopiziran, dok se periferni dio ostavlja za gledanje na daljinu. Ako se postupak izvodi na ovakav način riječ je o centralnom PresbyLASIK-u. Moguć je i obrnuti postupak u kojem se centar prilagođava gledanju na daljinu, a periferija za manje udaljenosti. U tom slučaju govorimo o perifernom PresbyLASIK-u. U oba slučaja najperiferniji dio rožnice (uz limbus) ostaje netretiran te se ostavlja zona prijelaza između centralnog i perifernog dijela. Centralni način se daleko češće upotrebljava (21).

Mogu se primijeniti i intrakornealni postupci pomoću *Intracor femtosecond* lasera za formiranje koncentričnih krugova unutar rožnice (tretira se stroma, dok epitel ostaje intaktan). Na taj način centralni dio postaje strmiji (za 1-2 dioptrije) a rožnica asferična, što pospješuje vid na blizinu (12,20,22).

Multifokalne intraokularne (MFIOL) leće dijelimo u dvije velike skupine, refrakcijske i difrakcijske. Refrakcijske leće tipično imaju cirkularne zone različite refrakcijske jakosti (12,23). Primjeri refrakcijskih leća su: *ReZoom*, *M-Flex*, *Array*, *ISERT PY*. Difrakcijske leće koriste princip difrakcije. Različite difrakcijske zone omogućuju "rasap" svjetlosti na više bližih i daljih fokusa (12). Difrakcijske leće dalje možemo podijeliti na adipozirane (postupan prijelaz između difrakcijskih zona od centra prema periferiji) te na neadipozirane (prijelaz između difrakcijskih zona je konstantan). Primjeri difrakcijskih leća su: *ReStor*, *Tecnis*, *TwinSet*, *CeeOn*.

Osim nakon operacije katarakte, multifokalne leće mogu se implantirati i pacijentima koji nemaju kataraktu. U tom slučaju se nezamućena prirodna leća odstranjuje isključivo iz refrakcijskih razloga (engl. CLE, *clear lens extraction*).

1.5. Usporedba *monovision* i multifokalnih kirurških metoda

Iako su kirurške metode za korekciju prezbiopije danas u širokoj uporabi, prednost jednih u odnosu na druge nije u potpunosti jasna. *Monovision* i multifokalnost su principi koji uključuju brojne metode (kao što je ranije opisano). Riječ je o postupcima koji se mogu provoditi na rožnici (npr. laserske metode) kao i postupci koji uključuju implantaciju IOL-a. Jasno je iz prethodnih istraživanja (13,24) kako postoje određene razlike u učinkovitosti i sigurnosti metoda *monovisiona* i multifokalnosti, međutim, nije utvrđeno jesu li te razlike rezultat različitog principa postizanja korekcije vidne oštine ili su ovisne o samoj metodi/postupku. Izravne usporedbe bave se konkretnom usporedbom jedne metode *monovisiona* s jednom metodom kojom se postiže multifokalnost (npr. Wilkins uspoređuje *monovision* postignut monofokalnom IOL s multifokalnom IOL, Barišić uspoređuje LASIK *monovision* i multifokalnu IOL, 13,25). Također postoje studije koje direktno uspoređuju dvije multifokalne metode (npr. Barišić uspoređuje refrakcijske i difrakcijske IOL, 23). Međutim, usporedba dvaju principa kao takvih, učinkovitosti

i sigurnosti jednog u odnosu na drugi, kao i usporedba svih pojedinih metoda jednih u odnosu na druge, teško je provediva kao randomizirano istraživanje. Kao pregled literature ova usporedba je dostupna u suženom obliku u sustavnom pregledu iz 2016. (de Silva uspoređuje multifokalne IOL s *monovisionom* postignutim monofokalnim lećama, 24) te jednom preglednom radu iz 2016. u kojem Greenstein i Pineda uspoređuju *monovision* s multifokalnim metodama (26). Osim *monovisiona* i multifokalnosti, upotrebljava se i treći princip kirurške korekcije prezbiopije, a to je implantacija akomodacijskih intraokularnih leća. Pretraživanjem literature, identificirali smo tri meta-analize koje su uključivale usporedbu akomodacijskih leća s monofokalnim lećama (27,28,29). Nema jasne prednosti u vidnoj oštini na blizinu, uz očito češću pojavu zamućenja stražnje kapsule pri ugradnji akomodacijskih leća (PCO, prema eng. *posterior capsule opacification*).

U nekoliko sustavnih pregleda literature (tablica 1) proučavana je učinkovitost različitih IOL-a za korekciju prezbiopije. U tri sustavna pregleda prikazana je evaluacija određenog tipa IOL-a kombinacijom opservacijskih podataka (serije ispitanika) sa skupinama ispitanika iz randomiziranih kliničkih studija (RCT) s ciljem utvrđivanja poslijeoperacijskog poboljšanja (usporedba s prijeoperacijskim stanjem) ili prikaza apsolutnih vrijednosti određenih optičkih ishoda (27,30-32). Podatci su preuzeti iz studija različitog trajanja, nepoznate kvalitete a u kojima su korištene različite metode procjene ishoda. Metode sinteze podataka nisu prikazane. Dostupne su i meta-analize RCT-a (24,28,29,33-35) s brojnim manjkavostima. Na temelju objavljenih sustavnih pregleda može se zaključiti sljedeće: a) nema jasne prednosti akomodacijskih naspram standardnih monofokalnih IOL-a, uz češću pojavu zamućenja stražnje kapsule uz akomodacijske leće (28,29); b) postoje naznake bolje nekorrigirane vidne oštine (prvenstveno na blizinu) i manje ovisnosti o naočalama nakon zahvata uz multifokalne IOL u odnosu na monofokalne IOL, ali uz češću pojavu zablještenja i haloa (24,29,33-35).

Internet anketa provedena među oftalmolozima u Sjedinjenim američkim državama 2015. (36) pokazala je da je za liječenje prezbiopije bez katarakte najpopularnija metoda *monovision* ili *mini-monovision* te da su multifokalne leće popularnije od akomodacijskih. Nedavno objavljeno istraživanje organizacije Cochrane Collaboration (de Silva 2016., 24) identificiralo je dva RCT-a na temu usporedbe multifokalnosti i *monovisiona*. Greenstein i Pineda su u preglednom članku iz 2016. prikazali usporedbu *monovisiona* (uvijek postignutog monofokalnim IOL-om) i

multifokalnih IOL-a na temelju nekoliko serija ispitanika i ista dva RCT-a iz prethodno spomenutog Cochrane sustavnog pregleda (26). Zaključak na temelju ova dva pregledna rada jest sljedeći: *monovision* nosi manji rizik zablještenja i haloa, dok su MFIOL uspješnije u postizanju neovisnosti o naočalama nakon zahvata. Međutim, nisu sve vrste multifokalnih leća jednako uspješne, primjerice, difrakcijske leće pokazuju bolje rezultate nekorrigirane binokularne vidne oštine na blizinu i manju ovisnost o naočalama u usporedbi s refrakcijskim multifokalnim lećama (23,34). Razumno je pretpostaviti da niti sve tehnike *monovisiona* (monofokalne leće, LASIK, rožnični umetci) ne ostvaruju jednako dobre rezultate. Stoga je svrha ovoga rada identificirati randomizirane kliničke studije koje uspoređuju pojedine postupke *monovisiona* s pojedinim postupcima za postizanje multifokalnosti, evaluirati njihovu kvalitetu i ako je moguće, kvantitativno analizirati kako bi se ustanovile moguće razlike između pojedinih specifičnih postupaka *monovisiona* i pojedinih specifičnih postupaka koji omogućuju multifokalnost.

Tablica 1. Objavljeni sustavni pregledi na temu djelotvornosti i podnošljivosti intraokularnih leća (IOL) u liječenju katarakte/refrakcijskoj korekciji prezbiopije.

Studija (ref)	Intervencije	Vrsta studija	Studije; ukupni N medijan (raspon)	Trajanje (mjeseci)*	Kvaliteta	Glavni rezultati
Leyland 2003 ³³	multifokalne naspram monofokalnih (razne)	RCT	8; nepoznato 70 (40-245)	6 (2-12)	3 visoke kvalitete (Jadad 5), 5 niske kvalitete	multifokalne: trend bolje UNVA, trend manje ovisnosti o naočalama
Findl 2007 ²⁷	akomodacijske <i>per se</i> i naspram drugih IOL-a	RCT opservacijske	RCT 5; 178 38 (20-60) opservacijske: 15; 623 22 (12-246)	RCT 6 (3-24) opservacijske 6 (3-12)	nije ocijenjena	nema jasnog dokaza bolje UNVA u usporedbi s drugim metodama
Takakura 2010 ²⁸	akomodacijske naspram monofokalnih (razne)	RCT	12; 727 (oči) 52 (22-180)	9 (1-24)	8/12 bez zasljepljivanja, visok rizik zbog osipanja ispitanika	akomodacijske: nema jasne prednosti u DCNVA, učestaliji PCO
Cochener 2011 ³⁴	multifokalne naspram monofokalnih (razne)	RCT nerandomizirane	20; 2541 23 (12-499)	6 (1-12)	nije ocijenjena, uglavnom niska kvaliteta, samo 8 RCT-a	multifokalne: bolja UNVA, UDVA, manja ovisnost o naočalama difrakcijske: bolja UNVA, manja ovisnost o naočalama u usporedbi s refrakcijskima
Agresta 2012 ³⁰	multifokalne (razne) <i>per se</i> (prije-poslije)	RCT krakovi, opservacijske	29; 2193 (oči) 39 (10-250)	6 (2-36)	nije ocijenjena razlika prije-poslije	sve vrste: poboljšanje UNVA i UDVA, nema podatka o neovisnosti o naočalama
Agresta 2012 ³¹	multifokalne torične <i>per se</i>	RCT krakovi, opservacijske	11; 330 (oči) 30 (7-40)	6 (3-63)	Oxford – 9 studija razine IIIb, 2 studije razine IB	sve vrste: bolja UDVA, nema podatka o neovisnosti o naočalama
Calladine 2012 ³⁵	multifokalne naspram monofokalnih (razne)	RCT	16; 1608 80 (40-261)	5 (1-18)	9/16 bez zasljepljivanja, sve visok rizik od osipanja ispitanika	multifokalne: bolji vid na blizinu i neovisnost o naočalama, učestaliji halo
Ong 2014 ²⁹	akomodacijske naspram monofokalnih (razne)	RCT	4; 229 70 (30-90)	12 (1-18)	4/4 bez zasljepljivanja, nepotpuno navedeni ishodi	akomodacijske: malo bolja DCNVA nakon 6 mjeseci, lošija VA na daljinu nakon 12 mjeseci, više PCO
de Silva 2016 ²⁴	multifokalne naspram monofokalnih ili <i>monovisiona</i> (razne)	RCT	20; 2061 77(40-235)	6 (1-18)	10/20 bez zasljepljivanja, sustavna greška uslijed osipanja ispitanika i nepotpuno navedenih ishoda	multifokalne: UDVA nije bolja, bolja UNVA i neovisnost o naočalama, više zablještenja i haloa naspram monofokalnih, bolja neovisnost o naočalama ali više zablještenja naspram <i>monovisiona</i>

Tablica 1 - nastavak

Studija (ref)	Intervencije	Vrsta studija	Studije; ukupni N medijan (raspon)	Trajanje (mjeseci)*	Kvaliteta	Glavni rezultati
Rosen 2016 ³²	multifokalne (razne)	opservacijske, RCT krakovi	90; 6334 (ispitanici) 8797(oči)	?	nije ocijenjena	poslijeoperacijska monokularna UDVA 0,05 logMAR, binokularna 0,04 logMAR, neovisnost o naočalama 80%

*Medijan (raspon) praćenja; prikazano je “najduže praćenje”

DCNVA – vidna oštrina na blizinu s korekcijom za daljinu (prema engl. *distance corrected near visual acuity*); PCO – zamućenje stražnje kapsule (prema engl. *posterior capsule opacification*); RCT – randomizirana kontrolirana studija (prema engl. *randomized controlled trial*); UDVA – nekorrigirana vidna oštrina na daljinu (prema engl. *uncorrected distance visual acuity*); UNVA – nekorrigirana vidna oštrina na blizinu (prema engl. *uncorrected near visual acuity*); VA – vidna oštrina (prema engl. *visual acuity*); ?- nije navedeno u studiji

2. HIPOTEZA RADA

Hipoteza ovog istraživanja jest da refrakcijske kirurške metode kojima se postiže multifokalnost ili *monovision* mogu korigirati vidnu oštrinu istodobno i na daljinu i na blizinu i omogućiti neovisnost o optičkim pomagalima nakon operativnog zahvata. Dvije se skupine tehnika međusobno razlikuju u uspješnosti i u pogledu poslijeoperacijskih problema.

3. CILJEVI RADA

OPĆI CILJ: Procijeniti odnos koristi i rizika za svaki od dvaju temeljnih kirurških pristupa (multifokalnost, *monovision*) koji se rabe za istodobnu korekciju vidne oštine na daljinu i na blizinu u prezbiopiji. Usporediti odnos koristi i rizika dvaju pristupa.

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Identificirati postojeća opažanja (znanja) o terapijskoj uspješnosti i komplikacijama postupaka koji postižu multifokalnost odnosno *monovision*.
2. Ocijeniti kvalitetu (nepristranost) postojećih opažanja.
3. Procijeniti uspješnost (djelotvornost) svake od dviju skupina tehnika te usporediti dvije skupine tehnika na temelju subjektivnih i objektivnih pokazatelja:
 - a) Udio ispitanika koji nakon zahvata ne trebaju korekciju niti za daljinu niti za blizinu – subjektivno („koliko ih treba optičko pomagalo?“)
 - b) Objektivna nekorrigirana binokularna vidna oštrina
4. Procijeniti rizik komplikacija za svaku od dviju tehnika te usporediti dvije skupine tehnika (primjerice: udio ispitanika sa smanjenom kontrastnom osjetljivošću; udio ispitanika sa smetnjama stereovida; udio ispitanika s disfotopsijom).

4. MATERIJALI I METODE

Provedeno istraživanje jest sustavni pregled literature i meta-analiza randomiziranih kliničkih pokusa (engl. *randomized controlled trials* – RCT).

4.1. Metode pretraživanja literature

Kako bismo identificirali sve relevantne studije odabrana je visoko nespecifična, ali osjetljiva metoda pretraživanja. Pretraženo je šest literaturnih baza podataka [PubMed MEDLINE, Ovid MEDLINE, EBM (*Evidence Based Medicine*) Reviews, Scopus, ISI Web of Knowledge i EBSCO]. Pretraživanje literature je dovršeno 21. studenog 2016. godine. Pretraživanje je provedeno kombinacijom izraza „presbyopia“ AND „randomized“.

Pretražili smo reference uključenih studija i identificiranih meta-analiza.

4.2. Kriteriji uključivanja

Kriteriji uključivanja studija bili su:

1. Randomizirani kontrolirani klinički pokus (RCT);
2. Izvještaj dostupan u punom tekstu na engleskom ili njemačkom jeziku;
3. Kirurška metoda za istovremenu korekciju vidne oštine na blizinu i daljinu;
4. Usporedba neke metode *monovisiona* s nekom metodom koja postiže multifokalnost ili pak različite metode *monovisiona* međusobno ili pak različite multifokalne metode međusobno na način koji može omogućiti neizravnu usporedbu neke metode *monovisiona* i neke multifokalne metode;
5. Ispitanici su zahvatu podvrgnuti u sklopu operacije katarakte ili se pak radi o čisto refrakcijskom zahvatu;
6. Izvještaj nije duplikat prethodnih publikacija;

7. Izvještaj navodi najmanje jedan ishod od interesa za ovo istraživanje.

4.3. Mjere ishoda

Primarni ishod ovog istraživanja jest *potpuna neovisnost o naočalama nakon kirurškog zahvata za korekciju prezbiopije*, tj. postizanje istodobno zadovoljavajuće vidne oštrine na blizinu i na daljinu.

Sekundarne mjere ishoda bile su:

1. nekorigirana poslijeoperacijska vidna oštrina na daljinu, blizinu i srednju udaljenost
2. postotak subjektivnih poslijeoperacijskih komplikacija ili smetnji (disfotopsija u vidu haloa i zablještenja)
3. kontrastna osjetljivost

4.4. Prikupljanje i analiza podataka

4.4.1. Izbor studija

Dva istraživača neovisno su proveli pretraživanje literature prema opisanim kriterijima. Izbor studija proveden je u dva glavna koraka. Prvi korak uključuje identifikaciju RCT-a koji su zadovoljili kriterije za uključivanje. U drugom koraku, studije su morale biti dovoljne kvalitete (prema Cochrane alatu za procjenu rizika, 37).

4.4.2. Procjena rizika sustavne greške u studijama (kvaliteta studija)

Koristili smo *Cochrane Collaboration Risk of Bias Assessment Tool* za procjenu kvalitete studija (37). Osim elemenata koji ocjenjuju sustavnu grešku zbog odabira ispitanika (engl. *selection bias*), zasljepljivanja ispitanika i istraživača (engl. *performance bias*), zasljepljivanja detekcije ishoda (engl. *detection bias*), osipanja ispitanika (engl. *attrition bias*) i nepotpuno navedenih ishoda (engl. *incomplete reporting bias*), dodali smo procjenu sustavne greške koja proizlazi iz stručnosti

operatera i metode za procjenu subjektivnih poteškoća ispitanika (npr. disfotopsije) jer smo smatrali da uporaba nevalidiranih instrumenata (npr. nevalidiranih upitnika) može biti izvor sustavne greške u detekciji ishoda. Istraživanja su ocijenjena kao "dovoljne" ili "nedovoljne" kvalitete u odnosu na svaki pojedinačni ishod.

Za *neovisnost o naočalama*, studija je smatrana "dovoljno kvalitetnom" ako je rizik od sustavne greške zbog odabira i različitog stupnja stručnosti osoblja bio nizak ili nejasan. Uzimajući u obzir eksplicitnu prirodu ishoda, bio je dopušten visoki rizik od sustavne greške zbog nezasljepljivanja sudionika, osoblja i ocjenjivača, kao i rizik od osipanja ispitanika jer je za incidenciju (n/N , %) potpune neovisnosti o naočalama kao nazivnik korišten ukupan broj ispitanika koji su podvrgnuti zahvatu (neovisno o tome jesu li „ispraćeni“ do kraja studije). Za evaluaciju *vidne oštine i kontrastne osjetljivosti* studija je smatrana "dovoljno kvalitetnom" ako je rizik od sustavne greške zbog odabira i različitog stupnja stručnosti bio nizak ili nejasan. Uzimajući u obzir objektivnu prirodu procjene, dopustili smo da rizik od sustavne greške koji proizlazi iz nezasljepljivanja sudionika, osoblja i ispitivača može biti visok. Rizik od sustavne greške zbog osipanja ispitanika morao je biti nizak. Za evaluaciju *subjektivnih poslijeoperacijskih komplikacija*, tj. disfotopsije, studija je smatrana "dovoljno kvalitetnom" ako je rizik od sustavne greške zbog odabira, različitog stupnja stručnosti osoblja i sustavne greške koja proizlazi iz metoda dijagnoze disfotopsije bio nizak ili nejasan. Dopustili smo da rizik od sustavne greške koju predstavljaju nezasljepljeni ispitivači bude visok, dok je rizik od sustavne greške koja proizlazi iz nezasljepljivanja sudionika i rizik sustavne greške zbog osipanja ispitanika morao biti nizak.

4.5. Ekstrakcija podataka

Podatci su ekstrahirani u točki najdužeg praćenja: neovisnost o naočalama kao n/N , gdje je N broj ispitanika koji su podvrgnuti zahvatu; komplikacije kao n/N gdje je N broj ispitanika za koje je ocijenjeno postojanje komplikacija; kontinuirani podatci prikazani su kao srednja vrijednost \pm SD za broj ispitanika koji su evaluirani. Za kontrastnu osjetljivost, numerički su podatci izdvojeni ako su dostupni, inače je naveden glavni zaključak. Tamo gdje je to bilo moguće, podatci o vidnoj oštini pretvoreni su u logMAR način prikaza (38). Prikupljeni su također podatci o stvarnim

intervencijama, duljini praćenja, načinu ocjenjivanja ishoda, izvješćima o sukobu interesa i kriterijima uključivanja/isključivanja ispitanika.

4.6. Sinteza podataka (meta-analiza)

S obzirom na ograničeni broj RCT-a koji izravno uspoređuju *monovision* s multifokalnim postupcima i njihovu kliničku heterogenost, nisu generirane objedinjene procjene (engl. *pooled estimates*) standardnim meta-analitičkim metodama na temelju izravnih usporedbi. Umjesto toga, primjenili smo postupak mrežne meta-analize koji kombinira usporedbe između intervencija na temelju izravnih usporedbi u primarnim studijama i neizravne usporedbe u shemi „jednostavne zvijezde“: ako su A i B uspoređeni u jednoj studiji, a C i B u drugoj, činjenica istog referentnog tretmana (B) omogućuje neizravnu usporedbu između A i C [razlika $A-C = (A-B) - (B-C)$]. Za tu svrhu koristili smo pristup temeljen na rekonstruiranim podacima na razini ispitanika (39). Za binarne ishode, studija se rekonstruira tako da se za svakog ispitanika u studiji unese varijabla oznake studije, varijabla koja predstavlja tretman i varijabla koja predstavlja ishod. Za kontinuirane ishode (prikazani kao srednja vrijednost \pm SD), studija se rekonstruira tako da se (uz identifikaciju studije i ispitanika) za svaki krak unosi uzorak iz normalne distribucije s tim parametrima (n =broj ispitanika po kraku) i razlika u srednjoj vrijednosti (SD) simuliranog uzorka nasuprot izvještenim parametrima podešava se koristeći linearnu transformaciju (39). U osnovi, metoda pruža (teorijsku) mogućnost meta-analize individualnih podataka. Kovarijate na razini ispitanika nisu dostupne, ali se mogu zamijeniti prosječnim vrijednostima po kraku (39). Metoda čuva randomizaciju, dopušta da svaki ispitanik jednako doprinosi procjenama i omogućava uključivanje studija s dva i više krakova kako bi se dobile izravne i neizravne procjene na razini krakova i kombinirane procjene (39). Izvorno, metoda je generalizacija meta-analize s fiksnim efektom (engl. *fixed-effect meta-analysis*) i koristi jednostavnu logističku (za binarne ishode) ili linearnu regresiju (za kontinuirane ishode) (39). Međutim, s obzirom na kliničku heterogenost uključenih studija smatrali smo prikladnijim primjeniti analizu nasumičnih učinaka primjenom generaliziranih linearnih miješanih modela za binarne podatke (40) ili generalnih linearnih miješanih modela za kontinuirane podatke (41) sa studija*tretman interakcijom kao nasumičnim efektom (izvorom heterogenosti), sa ili bez podešavanja za prosječnu dob ispitanika (meta-regresija). Mjera heterogenosti bila je varijanca

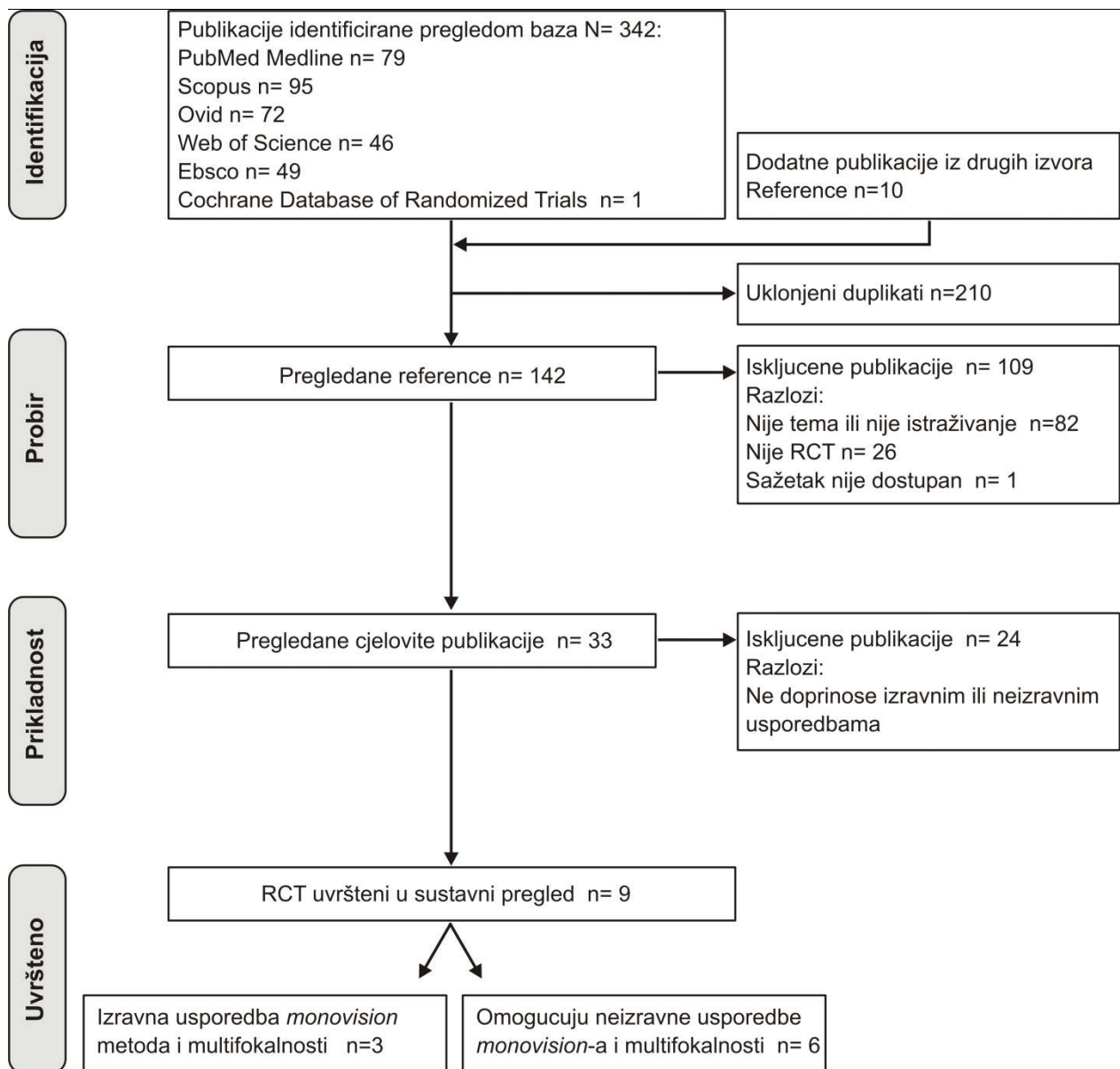
rezultata u studija*tretman podskupinama (τ^2). Budući da se podatci analiziraju kao da su iz jedne studije, indeks inkonzistentnosti u takvoj analizi ne postoji.

Koristili smo SAS 9.4 za Windows (SAS Inc., Cary, NC, USA) (*proc glimmix* za binarne i *proc mixed* za kontinuirane podatke).

5. REZULTATI

5.1. Odabir i svojstva studija

Postupak odabira studija prikazan je na slici 1. Pregledom baza identificirane su 342 publikacije te deset dodatnih na temelju popisa referenci identificiranih publikacija. Nakon uklanjanja duplikata, pregledane su 142 reference te smo izdvojili 33 (13,16,23,42-70) potencijalno relevantna RCT-a koja su testirala različite metode (tablica 2). Potencijalno relevantne RCT-ove dalje smo evaluirali u punom tekstu. Od navedena 33 RCT-a, tri (13,16,25) su izravne usporedbe *monovisiona* s multifokalnim metodama (uvijek MFIOL) (slika 1). *Monovision* je postignut monofokalnom IOL u dvije studije (pseudofakni *monovision*) u ispitanika kojima je operirana katarakta (13,16), dok je u trećoj studiji korišten LASIK (zahvat iz refrakcijskih razloga, 25) (slika 2). Dvije studije (13,25) koristile su istu vrstu MFIOL kao referentnu (*Tecnis* difrakcijsku IOL) pa smo za neizravne usporedbe uključili šest RCT-a (13,23,25,48,58,61) koji su uspoređivali druge vrste MFIOL s referentnom *Tecnis* MFIOL, čime je omogućena neizravna usporedba (posredstvom *Tecnis* IOL) s metodama *monovisiona* (slika 1, slika 2). Tablica 3 sažeto prikazuje glavna obilježja ovih devet RCT-a: sedam izvješćuje o neovisnosti o naočalima (13,16,23,25,48,58,61), šest navodi binokularnu VA (13,16,44,58,61,65), sedam izvješćuje o kontrastnoj osjetljivosti (13,16,44,48,58,61,65) i svih devet izvješćuje o komplikacijama (prvenstveno disfotopsija). Razdoblje praćenja varira od jedan do dvanaest mjeseci. Korištene su različite metode ocjene vidne oštine, kontrastne osjetljivosti i evaluacije komplikacija.



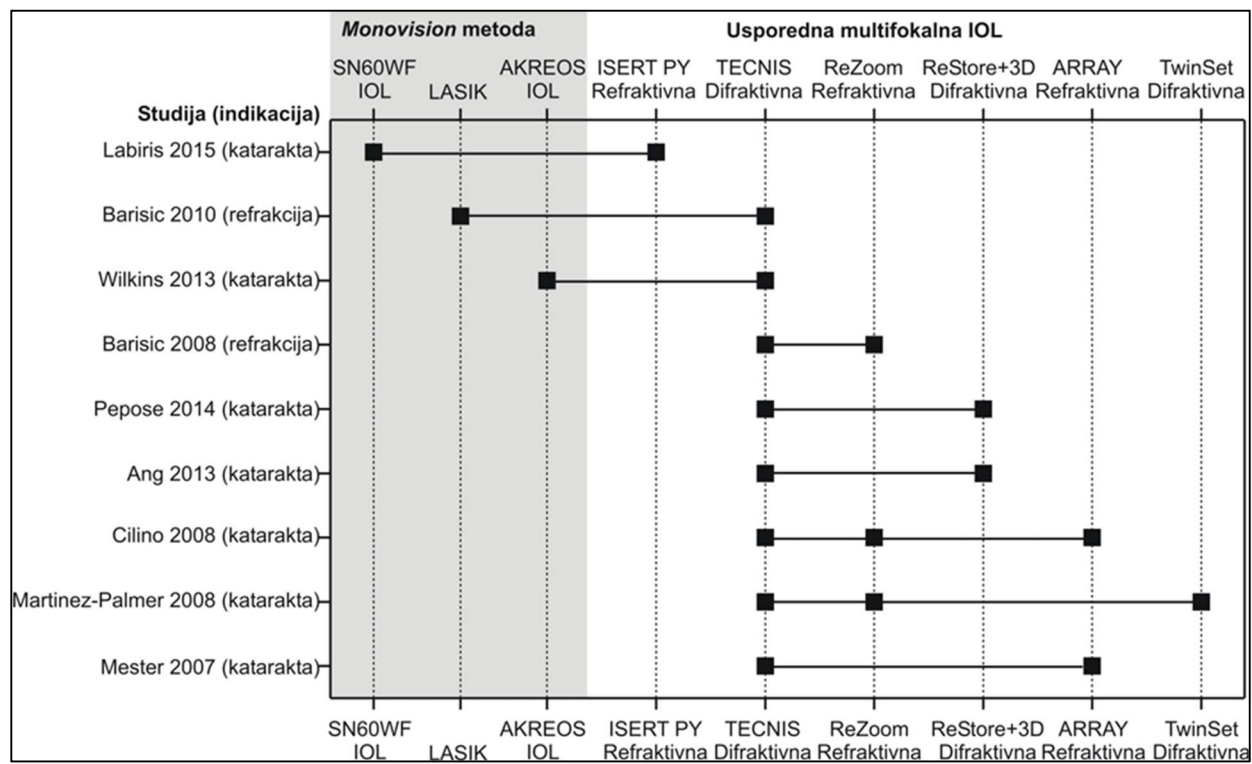
Slika 1. PRISMA dijagram koji prikazuje postupak odabira studija.

RCT – randomizirana kontrolirana studija

Tablica 2. Identificirane randomizirane kliničke studije evaluirane u punom tekstu.

Studija (ref.)	Intervencija
Alio 2013 ⁴²	multifokalna IOL s C-Loop haptikom bez CTR / C-Loop sa CTR / multifokalna IOL s pločastim haptikom
Allen 1996 ⁴³	difrakcijska bifokalna <i>Pharmacia 808X</i> IOL / monofokalna <i>Pharmacia 808D</i> IOL
Ang 2013 ⁴⁴	multifokalna <i>ReSTOR</i> IOL / multifokalna <i>Tecnis</i> IOL / akomodacijska <i>Crystalens AO</i> IOL
Barišić 2008 ²³	multifokalna difrakcijska <i>Tecnis</i> IOL / multifokalna refrakcijska <i>ReZoom</i> IOL
Barišić 2010 ²⁵	LASIK <i>monovision</i> / multifokalna difrakcijska <i>Tecnis</i> IOL
Beiko 2013 ⁴⁵	akomodacijska <i>Crystalens HD</i> IOL / akomodacijska <i>Tetraflex</i> IOL / <i>mini-monovision</i> s <i>Tecnis</i> monofokalnom IOL
Chiam 2007 ⁴⁶	multifokalna <i>ReSTOR</i> IOL / multifokalna <i>ReZoom</i> IOL
El-Maghraby 1992 ⁴⁷	multifokalna <i>3M 815LE</i> IOL / monofokalna <i>3M 15LE</i> IOL
Cillino 2008 ⁴⁸	multifokalna refrakcijska <i>ReZoom</i> IOL / multifokalna difrakcijska <i>Tecnis ZM900</i> IOL / multifokalna refrakcijska <i>Array</i> IOL / monofokalna <i>AR40 AM</i> IOL
Gunenc 2008 ⁴⁹	<i>CeeOn</i> difrakcijska multifokalna IOL / <i>Array</i> refrakcijska multifokalna IOL / binokularno „mix & match“ <i>CeeOn</i> i <i>Array</i>
Haaskjold 1998 ⁵⁰	difrakcijska bifokalna <i>Pharmacia 808X</i> IOL / monofokalna <i>Pharmacia 808D</i> IOL
Harman 2008 ⁵¹	multifokalna <i>Array SA40N</i> IOL / monofokalna <i>Clariflex</i> IOL / akomodacijska <i>ICU</i> IOL
Javitt 2000 ⁵²	multifokalna <i>Array</i> IOL / monofokalna <i>AMO</i> IOL
Joshi 2013 ⁵³	difrakcijska multifokalna IOL <i>i-diff</i> / pseudoakomodacijska <i>Ultrasmart</i> IOL
Jusufovic 2011 ⁵⁴	multifokalna <i>ReZoom</i> IOL / monofokalna <i>MA60BM</i> IOL
Kamlesh 2001 ⁵⁵	multifokalna asferična <i>Progress 3</i> IOL / monofokalna <i>Flex65</i> IOL
Khoramnia 2015 ⁵⁶	<i>Intracor femtosecond</i> laser - 3 grupe s različitim promjerima prstena
Labiris 2015 ¹⁶	<i>monovision SN60WF</i> IOL / multifokalna <i>Isert PY60MV</i>
Leyland 2002 ⁵⁷	multifokalna <i>Array</i> IOL / bifokalna <i>Truevista</i> IOL / monofokalna <i>Phacoflex</i> IOL
Martinez Palmer 2008 ⁵⁸	monofokalna <i>Tecnis</i> IOL / multifokalna difrakcijska <i>Tecnis</i> IOL / multifokalna refrakcijska <i>ReZoom</i> IOL / multifokalna difrakcijska <i>TwinSet</i> IOL
Mastropasqua 2013 ⁵⁹	multifokalna IOL sa CTR / multifokalna IOL bez CTR
Maxwell 2009 ⁶⁰	multifokalna difrakcijska <i>ReSTOR +3,0D</i> / <i>ReSTOR +4,0D</i>
Mester 2007 ⁶¹	multifokalna <i>Tecnis ZM900</i> IOL / multifokalna <i>Array</i> IOL
Nijkamp 2004 ⁶²	multifokalna <i>AMO Array</i> IOL / monofokalna <i>AMOPhacoFlexII</i> IOL
Nuijts 2016 ⁶³	<i>ReSTOR+2,50D</i> bilateralno / <i>ReSTOR +2,50D</i> dominantno oko i <i>ReSTOR +3,0D</i> nedominantno oko
Patel Sudi 2008 ⁶⁴	<i>Acri Smart</i> multifokalna IOL / <i>Crystalens AT-45</i> akomodacijska IOL / <i>Technovision</i> PresbyLASIK
Pepose 2014 ⁶⁵	multifokalna <i>ReSTOR</i> IOL / multifokalna <i>Tecnis</i> IOL / akomodacijska <i>Crystalens AO</i> IOL
Percival 1993 ⁶⁶	multifokalna <i>AMO Array</i> IOL / monofokalna <i>PC25</i> IOL s ciljem blage miopije
Rosetti 1994 ⁶⁷	multifokalna IOL / monofokalna IOL (bez specifikacije)
Sen 2004 ⁶⁸	multifokalna <i>Array SA40N</i> IOL / monofokalna <i>SI-40NB</i> IOL
Steinert 1992 ⁶⁹	multifokalna <i>AMO Array</i> IOL / monofokalna <i>PC 25NB</i> IOL
Wilkins 2013 ¹³	<i>Tecnis ZM900</i> difrakcijska multifokalna IOL / <i>monovision</i> ; <i>Akreos AO</i> monofokalna IOL
Zhao 2010 ⁷⁰	multifokalna <i>ReSTOR</i> IOL / monofokalna <i>SA60AT</i> IOL

CTR – prsten za stabilizaciju kapsule (engl. *capsular tension ring*); IOL – intraokularna leća



Slika 2. Usporedbe između metoda *monovisiona* i multifokalnih postupaka na temelju devet odabranih randomiziranih kliničkih pokusa.

IOL-intraokularna leća

Tablica 3. Glavna obilježja uključenih studija. Dob ispitanika (godine) iskazana je kao aritmetička sredina (standardna devijacija).

Studija(ref)	Indikacije i ispitanici	Metode; N tretiranih	Trajanje (mjeseci)	Neovisnost o naočalama	Vidna oštrina	Kontrastna osjetljivost	Procjena komplikacija
Labiris 2015 ¹⁶	obostrano, katarakta; dob 60 (10)	<i>monovision</i> : SN60 WF IOL; N=38 MFIOL: refrakcijska <i>Isert PY60MV</i> ; N=37	6	<i>Likert</i> skala	binokularno <i>ETDRS</i> tablice daljina: 4m srednja: nije ispitano blizina: nije navedeno	<i>Pelli-Robson</i> nije navedeno je li binokularno ili monokularno	standardizirani upitnik (nije referenciran)
Barišić 2010 ²⁵	obostrano, refrakcijski razlozi; dob 50 (2)	<i>monovision</i> : LASIK; N=50 MFIOL: difrakcijska <i>Tecnis ZA9003</i> ; N=50	6	nije objašnjena metoda	nije objašnjena metoda	nije ispitano	nije objašnjena metoda
Wilkins 2013 ¹³	obostrano, katarakta; dob 68 (12)	<i>monovision</i> : <i>Akreos</i> IOL; N=105 MFIOL: difrakcijska <i>Tecnis ZM900</i> ; N=106	4	upitnik ili intervju	binokularno <i>ETDRS</i> tablice daljina: 4 m srednja 1 m blizina: 0,4 m	<i>Pelli-Robson</i> nije navedeno je li binokularno ili monokularno	validirani upitnik
Barišić 2008 ²³	obostrano, refrakcijski razlozi; dob 53 (3)	MFIOL refrakcijska <i>ReZoom</i> ; N=50 MFIOL difrakcijska <i>Tecnis</i> ; N=50	6	nije objašnjena metoda	nije objašnjena metoda	nije ispitano	nije objašnjena metoda
Pepose 2014 ⁶⁵	obostrano, katarakta; dob 64 (8)	MFIOL difrakcijska <i>ReSTOR +3D</i> ; N=26 MFIOL difrakcijska <i>Tecnis</i> ; N=26	4-6	nije ispitano	monokularno i binokularno <i>Optec 6500/6500P</i> daljina: 6 m srednja: 0,8 m blizina: 0,4 m	<i>Optec 6500/6500P</i> mezopički uvjeti monokularno i binokularno	glarometar skala s 5 stupnjeva
Ang 2013 ⁴⁴	obostrano, katarakta; dob 65 (raspon 40-80)	MFIOL difrakcijska <i>ReSTOR +3D</i> ; N=27 MFIOL difrakcijska <i>Tecnis ZMA00</i> ; N=25	4-6	nije ispitano	monokularno i binokularno <i>Optec 6500/6500P</i> daljina: 6 m srednja: 0,8 m blizina: 0,4 m	<i>Optec 6500/6500P</i> mezopički uvjeti monokularno i binokularno	glarometar skala s 5 stupnjeva neproširene zjenice
Cillino 2008 ⁴⁸	obostrano, katarakta; dob 62 (12)	MFIOL refrakcijska <i>ReZoom</i> ; N=17 MFIOL refrakcijska <i>Array AR40</i> ; N=17 MFIOL difrakcijska <i>Tecnis ZM900</i> ; N=17	12	modificirani validirani upitnik	monokularno <i>Sloan</i> optotipi i slova daljina: 5 m srednja: 0,8 m blizina: 0,35 cm	<i>Vision Contrast Test</i> <i>System VCTS-6500</i> fotopički uvjeti monokularno i binokularno	modificirani validirani upitnik

Martinez Palmer 2008 ⁵⁸	obostrano, katarakta; dob 73 (5)	MFIOL refrakcijska <i>ReZoom</i> ; N=32 MFIOL difrakcijska <i>TwinSet</i> ; N=32 MFIOL difrakcijska <i>Tecnis ZM900</i> ; N=26	1 i 3	upitnik, vjerojatno nije validiran	monokularno i binokularno <i>Snellen</i> tablice daljina: nije navedeno srednja: nije ispitano blizina: nije ispitano	<i>Functional Acuity Contrast Test</i> tablice (<i>FACT</i>); <i>Optec 6500</i> mezopički i skotopički uvjeti monokularno	upitnik, vjerojatno nije validiran
Mester 2007 ⁶¹	obostrano, katarakta; dob 70 (6)	MFIOL refrakcijska <i>Array SA40</i> ; N=25 MFIOL difrakcijska <i>Tecnis ZM900</i> ; N=25	1-2 i 3-4	upitnik, vjerojatno nije validiran	binokularno <i>ETDRS</i> tablice, <i>Cardiff</i> tablice za blizinu daljina: nije navedeno srednja: nije ispitano blizina: 0,4 m	<i>Functional Acuity Contrast Test</i> tablice (<i>FACT</i>); <i>Ginsburg Box</i> fotopički i mezopički uvjeti binokularno	upitnik, vjerojatno nije validiran

MFIOL-multifokalna intraokularna leća

5.2. Rizik sustavne greške (kvaliteta studija)

Svih sedam studija koje su izvjestile o neovisnosti o naočalama su „dovoljno“ kvalitetne. Četiri od šest studija koje prikazuju binokularnu vidnu oštrinu i pet od sedam studija koje izvješćuju o kontrastnoj osjetljivosti je "dovoljno" kvalitetno. U drugim studijama postoji rizik od sustavne greške zbog osipanja ispitanika jer nije bilo izričito navedeno jesu li svi liječeni ispitanici stvarno evaluirani. Četiri od devet studija su "dovoljno" kvalitetne u odnosu na komplikacije, dok u drugima postoji rizik od sustavne greške zbog nezasljepljivanja sudionika i/ili osipanja ispitanika (tablica 4).

Tablica 4. Procjena rizika od sustavne greške (kvaliteta) uključenih studija.

Studija (ref.)	Određivanje slijeda	Prikriivanje slijeda	Zasljepljivanje sudionika	Detekcija	Osipanje	Nepotpuni ishodi	Stručnost osoblja	Procjena difotopsije ¹	Dovoljna kvaliteta za procjenu			
									neovisnosti o naočalama	binokularne vidne oštine	kontrastne osjetljivosti	komplikacija
Labiris 2015 ¹⁶	nizak	nejasan	nejasan	nejasan	nejasan ²	nizak	nizak	nizak	da	ne	ne	ne
Barišić 2010 ²⁵	nejasan	nejasan	nejasan	nejasan	nejasan ²	nizak	nizak	visok	da	ne	?	ne
Wilkins 2013 ¹³	nizak	nizak	nizak	visok	nizak	nizak	nejasan ³	nizak	da	da	da	da
Barišić 2008 ²³	nejasan	nejasan	nejasan	nejasan	nejasan ²	nizak	nizak	visok	da	ne	?	ne
Pepose 2014 ⁶⁵	nizak	nizak	nizak	nizak	nizak	nizak	nejasan ⁴	nizak	?	da	da	da
Ang 2013 ⁴⁴	nizak	nejasan	nizak	visok	nizak	nizak	nejasan ⁴	nizak	?	da	da	da
Cillino 2008 ⁴⁸	nizak	nizak	nizak	nizak	nizak	nizak	nizak	nizak	da	?	da	da
Martinez Palmer 2008 ⁵⁸	nejasan	nizak	nizak	nizak	nejasan ²	nizak	nejasan ⁴	nejasan	da	ne	ne	ne
Mester 2007 ⁶¹	nizak	nejasan	nejasan	nejasan	nizak	nizak	nizak	nejasan	da	da	da	ne

¹ Odnosi se na pojavu subjektivnih smetnji poput zablještenja, haloa, sjena. Rizik od sustavne greške je smatran visokim ako metoda ispitivanja nije referencirana ili ako je metoda bila neprikladna, nejasan ako je korišten strukturirani upitnik, ali nije jasno je li validiran, nizak kad su korišteni validirani instrumenti.

² Točan broj evaluiranih ispitanika nije naveden (nejasan rizik od sustavne greške zbog osipanja ispitanika).

³ Uključeno je devet kirurga, svi iskusni, ali uz mogućnost da nisu svi jednako vrsni.

⁴ Nema reference u tekstu.

? – nije prikazan ishod

5.3. Neovisnost o naočalama

5.3.1. Izravne usporedbe *monovisiona* i multifokalnih intraokularnih leća (MFIOL)

U *ispitanika s kataraktom*, incidencija neovisnosti o naočalama bila je znatno niža za *monovision* pomoću monofokalne IOL u odnosu na refrakcijsku *ISERT PY* MFIOL u jednoj studiji (16) (tablica 5) ili u odnosu na *Tecnis* difrakcijsku MFIOL u drugoj studiji (13). U ispitanika podvrgnutih **čisto refrakcijskom zahvatu** nije nađena razlika između *monovision* LASIK-a u odnosu na *Tecnis* MFIOL (tablica 5, 25).

5.3.2. Mrežna meta-analiza

Meta-analiza je obuhvatila ukupno šest studija (13,23,25,48,58,61) koje uključuju šest različitih tretmana: LASIK *monovision* ili *monovision* monofokalnom IOL i četiri različite MFIOL u ukupno četrnaest krakova. Ukupan broj ispitanika bio je nizak (tablica 5). Samo su *Tecnis*, *ReZoom* i *Array* MFIOL evaluirane u više od jedne studije/jednog kraka (tablica 5). Prije mrežne meta-analize za ove tri MFIOL generirane su objedinjene procjene incidencije neovisnosti o naočalama – ovisno o indikaciji (katarakta ili refrakcijski zahvat) i sveukupno (i kod refrakcijskih zahvata i kod zahvata vezanih uz operaciju katarakte, standardna meta-analiza proporcija) (tablica 6). Za *Tecnis* difrakcijsku MFIOL ukupna procjena neovisnosti o naočalama iznosi 75,8% (šest krakova, N=274) uz umjerenu heterogenost ($\tau^2=0,010$) i inkonzistenciju ($I^2=66\%$) (tablica 6). Neovisnost o naočalama je nešto viša u mlađih ispitanika podvrgnutih refrakcijskom zahvatu (odstranjivanje bistrice leće, engl. *clear lens extraction*) (dva kraka, N=100), 81,2%, a niža u starijih ispitanika nakon operacije katarakte, 70,5% (četiri kraka, N=174) (tablica 6). Za *ReZoom* refrakcijsku MFIOL procjena je niža, 54,3% (tri kraka, N=99), uz umjerenu heterogenost i inkonzistenciju i nešto višu incidenciju neovisnosti o naočalama u čisto refrakcijskim zahvatima nego nakon operacije katarakte (tablica 6). Incidencija je najniža za refrakcijsku *Array* MFIOL, 36,3%, na temelju samo dva kraka i 42 ispitanika podvrgnuta operaciji katarakte (tablica 6).

Rezultati mrežne meta-analize sažeti su na slici 3 i na slici 4. Zbog ograničenog broja studija i ispitanika sve procjene su neprecizne. Početni model (nije prikazan) karakterizirala je prilično visoka heterogenost ($\tau^2=0,194$, SE=0,153, P=0,102). Uzimajući u obzir da je indikacija za zahvat potencijalni moderator (zahvat iz čisto refrakcijskih razloga u mlađih ispitanika nasuprot operacije

katarakte u starijih ispitanika), koristili smo meta-regresiju (efekti u modelu: tretman, indikacija i tretman*indikacija interakcija) kako bismo dobili procjene prema prema indikaciji i prema tretmanu (slika 3A) i procjenu razlika između tretmana (slika 3B) podešenu za indikaciju. Heterogenost u regresijskom modelu je smanjena ($\tau^2=0,124$, $P=0,197$).

Općenito, kad je zahvat učinjen iz čisto refrakcijskih razloga (ujedno i mlađi ispitanici), vjerojatnost potpune neovisnosti o naočalama bila je viša (78,3%; 4 kraka, $N=200$) nego nakon operacije katarakte (ujedno i nešto stariji ispitanici, 54,6%; 10 krakova, $N=402$) (slika 3A). Na temelju modela, procijenjene vjerojatnosti neovisnosti o naočalama u tretman-indikacija podskupinama te sveukupno za pojedini tretman (dvije metode *monovisiona*, četiri različite MFIOL) (slika 3A) bile su sasvim slične procjenama dobivenim standardnom meta-analizom proporcija (tablica 6). Iako su za *Tecnis* MFIOL i *ReZoom* MFIOL vjerojatnosti nešto niže u ispitanika s kataraktom nego u onih koji su se podvrgnuli refrakcijskom zahvatu (slika 3A), procjene se uglavnom preklapaju. Također, niža stopa uspješnosti u ispitanika s kataraktom (nego u onih koji su išli na refrakcijski zahvat) više je povezana s korištenom MFIOL nego s indikacijom (visoke stope za *Tecnis* i *TwinSet* MFIOL) (slika 3A). Na temelju svega rečenog, moguće je sljedeće: a) generirati procjene za *Tecnis* MFIOL i *ReZoom* MFIOL ne samo po indikaciji nego i sveukupno (slika 3A); b) koristiti *Tecnis* MFIOL kao vezu za neizravne usporedbe postupaka *monovisiona* s MFIOL-ima kada se koriste u istoj indikaciji, ali također i u različitim indikacijama.

U takvim je okolnostima LASIK (refrakcijski zahvat) usporediv s *Tecnis* MFIOL-om kad je riječ o refrakcijskim zahvatima i općenito (slika 3B). Neizravne usporedbe sugeriraju da bi LASIK mogao biti bolji od *ReZoom* refrakcijske MFIOL (ako bi se koristila u refrakcijskom zahvatu) (slika 3B). Neizravne usporedbe također upućuju na to da bi LASIK mogao biti bolji od *Array* refrakcijske MFIOL te da mu je uspješnost slična kao s *TwinSet* difrakcijskom MFIOL (slika 3B). Pseudofakni *monovision* pomoću *Akreos* IOL (operacija katarakte) je inferioran u odnosu na *Tecnis* MFIOL u ispitanika s kataraktom i sveukupno (slika 3B). Neizravne usporedbe upućuju na to da je također inferioran u odnosu na *ReZoom* MFIOL u ispitanika s kataraktom i sveukupno (slika 3B). Inferioran je i u odnosu na *TwinSet* difrakcijsku MFIOL a usporediv s *Array* refrakcijskom MFIOL u ispitanika s kataraktom (slika 3B).

Budući da se tretmani (npr. *Tecnis* MFIOL, *ReZoom* MFIOL) očito mogu evaluirati bez obzira na indikaciju te da je vrsta zahvata možda "predodređena" starošću ispitanika, provedena je još jedna

meta-regresija s ukupnim procjenama za tretmane (bez obzira na indikaciju), a uz podešenje za prosječnu (srednju) dob ispitanika u određenom kraku (slika 4). Heterogenost je time još više smanjena ($\tau^2=0,107$). Starija dob združena je s nižom vjerojatnosti neovisnosti o naočalama nakon zahvata (slika 4A). Isti trend zamjećujemo sveukupno i u tri tretmana ocijenjena u više studija (slika 4A). Procijenjene vjerojatnosti neovisnosti o naočalama u ovom modelu (slika 4B) generalno su slične onima iz modela prikazanog na slici 3 odnosno procjenama dobivenim standardnom meta-analizom proporcija (tablica 6). U skladu s analizom na slici 3, LASIK *monovision* se pokazao usporedivim s *Tecnis* difrakcijskom MFIOL (slika 4C), s trendom superiornosti u odnosu na *ReZoom* i *Array* refrakcijske MFIOL i trendom inferiornosti u odnosu na *TwinSet* difrakcijsku MFIOL (slika 4C). *Monovision* pomoću *Akreos* monofokalne IOL bio je inferioran u odnosu na *Tecnis* MFIOL, *ReZoom* MFIOL i *TwinSet* MFIOL, s trendom inferiornosti u odnosu na *Array* MFIOL (slika 4C).

Tablica 5. Incidencija [n/N (%)] potpune neovisnosti o naočalama nakon zahvata u individualnim studijama (krakovima studija). Za tri studije s izravnom usporedbom *monovisiona* i multifokalnosti prikazani su relativni rizici (RR) s 95% intervalima pouzdanosti. Zasjenjenje naznačuje studije uključene u mrežnu meta-analizu.

Studija (indikacija: R- refrakcijska; K- katarakta)	postupci <i>monovisiona</i>			usporedne MFIOL				
	<i>SN60WF</i> IOL	LASIK	<i>AKREOS</i> IOL	<i>ISERT PY</i> refrakcijska	<i>TECNIS</i> difrakcijska	<i>ReZoom</i> refrakcijska	<i>ARRAY</i> refrakcijska	<i>TwinSet</i> difrakcijska
Labiris 2015 ¹⁶ (K)	12/38 (31,6)		↔	24/37 (64,9)				
			RR ¹ =0,49 (0,28-0,80)					
Barišić 2010 ²⁵ (R)		42/50 (84,0)	↔	45/50 (90,0)				
			RR ¹ =0,93 (0,78-1,10)					
Wilkins 2013 ¹³ (K)			24/105 (22,9)	↔	67/106 (63,2)			
								RR ¹ =0,36 (0,25-0,52)
Barišić 2008 ²³ (R)					36/50 (72,0)	34/50 (68,0)		
Cillino 2008 ⁴⁸ (K)					14/17 (82,4)	8/17 (47,1)	7/17 (41,2)	
Martinez-Palmer 2008 ⁵⁸ (K)					20/26 (76,9)	14/32 (43,8)		28/32 (87,5)
Mester 2007 ⁶¹ (K)					19/25 (76,0)		8/25 (32,0)	

¹¹Relativni rizici (RR) su izračunati iz navedenih frekvencija; približni intervali pouzdanosti.

IOL-intraokularna leća; MFIOL-multifokalna intraokularna leća

Tablica 6. Objedinjene procjene (%) incidencije potpune neovisnosti o naočalama nakon zahvata u krakovima studijama (multifokalne leće, MFIOL, evaluirane u barem dvije studije ili kraka). Meta-analiza se temelji na podacima prikazanim u tablici 5.

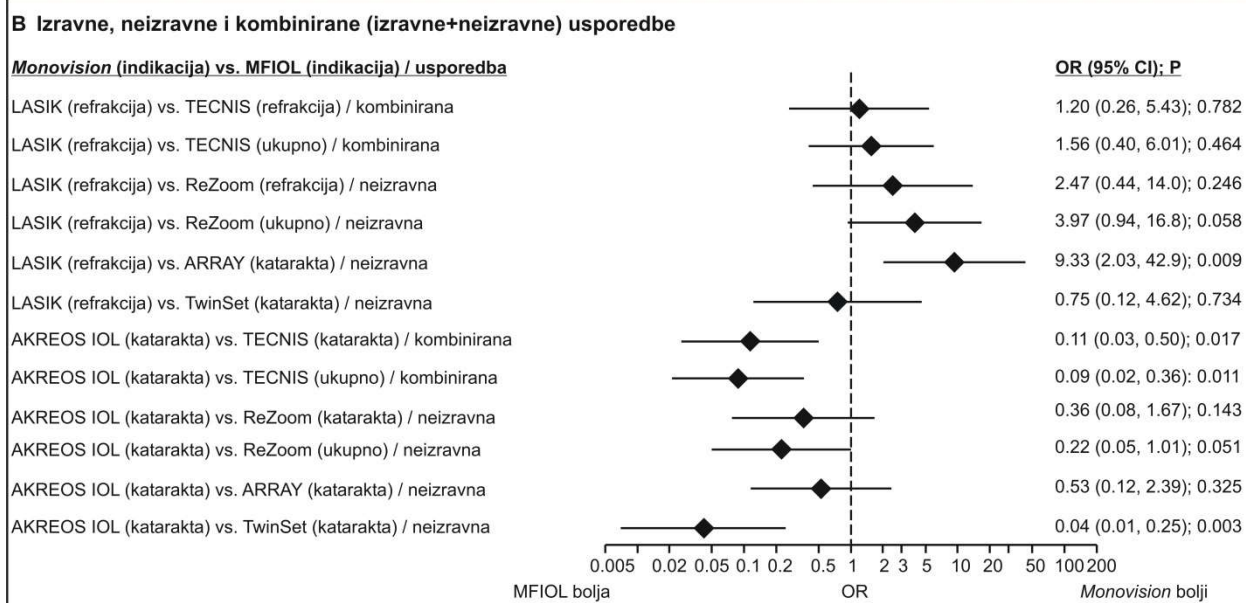
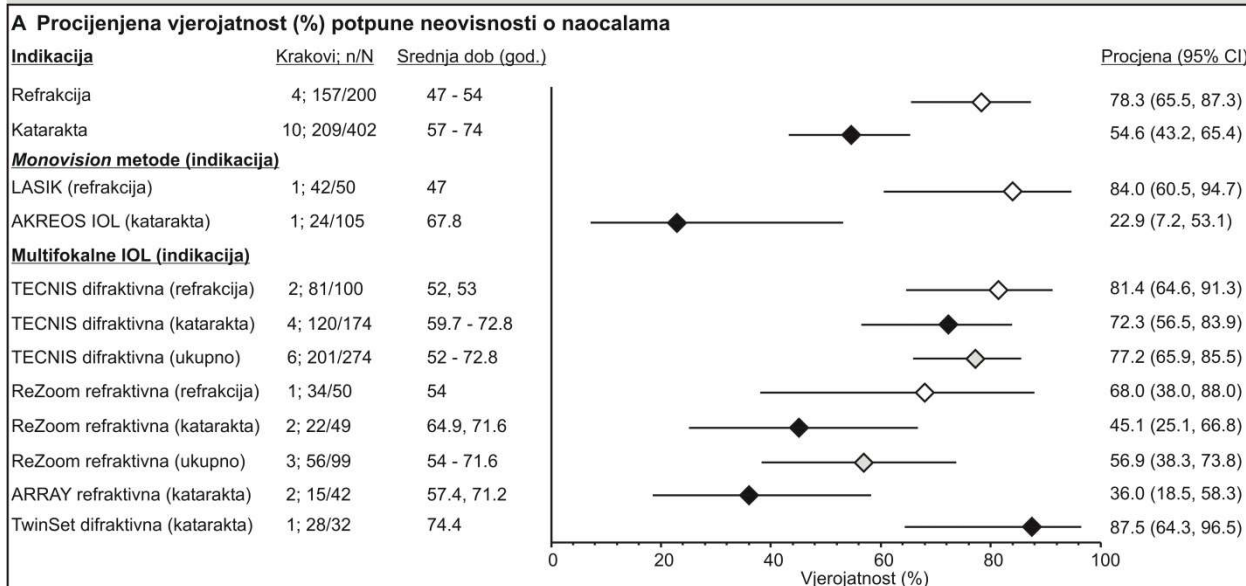
MFIOL	Indikacija	Studije (srednja dob)	Ukupni n/N	Procjena (95% CI) ¹	τ^2	I ² (95% CI)
Tecnis difracijska (ZA9003 ili ZM900)	refrakcijski zahvat	Barišić 2010 ²⁵ (53) Barišić 2008 ²³ (52)	81/100	81,2 (61,3-95,0)	0,084	81%
	operacija katarakte	Wilkins 2013 ¹³ (67) Cillino 2008 ⁴⁸ (59,7) Martinez-Palmer 2008 ⁵⁸ (72,8) Mester 2007 ⁶¹ (68,3)	120/174	70,5 (61,6-78,7)	0,010	26% (0-75)
	sve indikacije	(svih šest studija)	201/274	75,8 (66,0-84,4)	0,046	66% (0-84)
ReZoom refrakcijska	refrakcijski zahvat	Barišić 2008 ²³ (54)	34/50	68,0 (53,3-80,5) ²	---	---
	operacija katarakte	Cillino 2008 ⁴⁸ (64,9) Martinez-Palmer 2008 ⁵⁸ (71,6)	22/49	45,1 (31,6-58,9)	0,000	0%
	sve indikacije	(sve tri studije)	56/99	54,3 (37,7-70,4)	0,054	63% (0-87)
Array refrakcijska	operacija katarakte	Cillino 2008 ⁴⁸ (57,4) Mester 2007 ⁶¹ (71,2)	15/42	36,3 (22,7-51,0)	0,000	0%

¹Meta-analiza proporcija (DerSimonian-Laird *random-effects* meta-analiza metodom dvostruke *arcsine* transformacije po Freeman-Tukey-u)

²Egzaktni Clopper-Pearson interval pouzdanosti za prikazanu studiju

τ^2 – varijanca rezultata između studija (krakova); I² – indeks inkonzistentnosti; CI-interval pouzdanosti (od engl. *confidence interval*)

MODEL Objedinjene procjene podešene za indikaciju i tretman*indikacija interakciju, $\tau^2=0.124$, SE=0.145, P=0.197

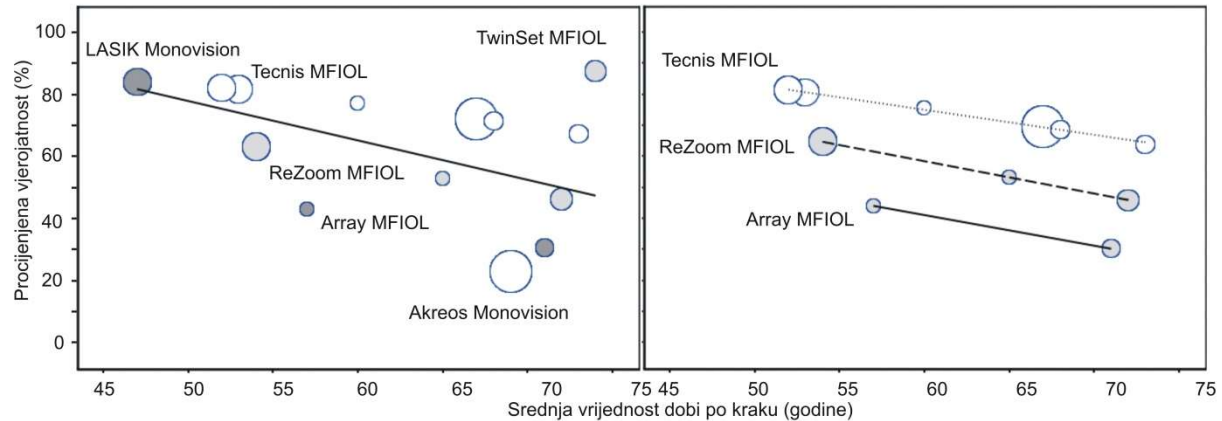


Slika 3. Rezultati mrežne meta-analize neovisnosti o naočalama na temelju šest randomiziranih kliničkih studija s četranaest krakova koje evaluiraju šest različitih tretmana. **A.** Procijenjene vjerojatnosti su prikazane prema tipu zahvata i prema zahvatu sveukupno. **B.** Zahvate *monovisiona* (LASIK ili *Akreos* intraokularna leća, IOL) smo usporedili s multifokalnim lećama (MFIOL) prema tipu zahvata i sveukupno, kombinacijom izravnih i neizravnih usporedbi (tamo gdje je to bilo moguće) ili samo neizravnim (na razini krakova studija) usporedbama.

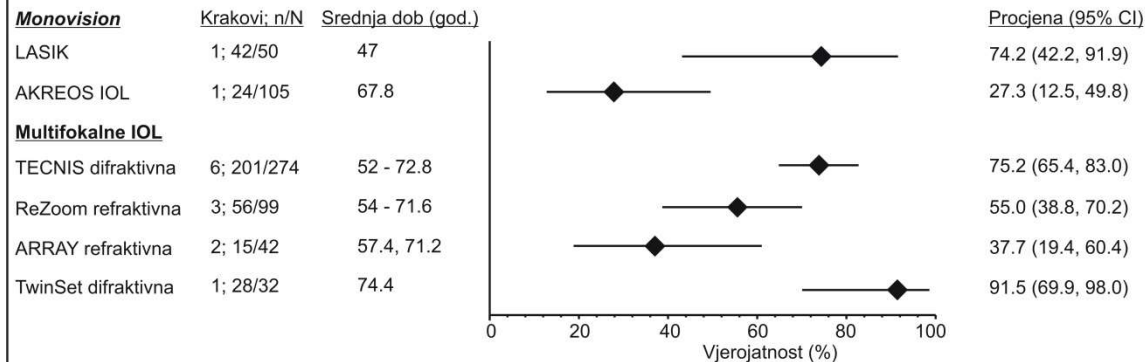
τ^2 – varijanca rezultata između tretman*studija podskupina; SE – standardna pogreška varijance; CI - interval pouzdanosti (od engl. *confidence interval*); OR – omjer šanse (od engl. *odds ratio*)

MODEL Objedinjene procjene podešene za srednju vrijednost dobi po kraku ($\tau^2=0.107$, $SE=0.123$, $P=0.200$)

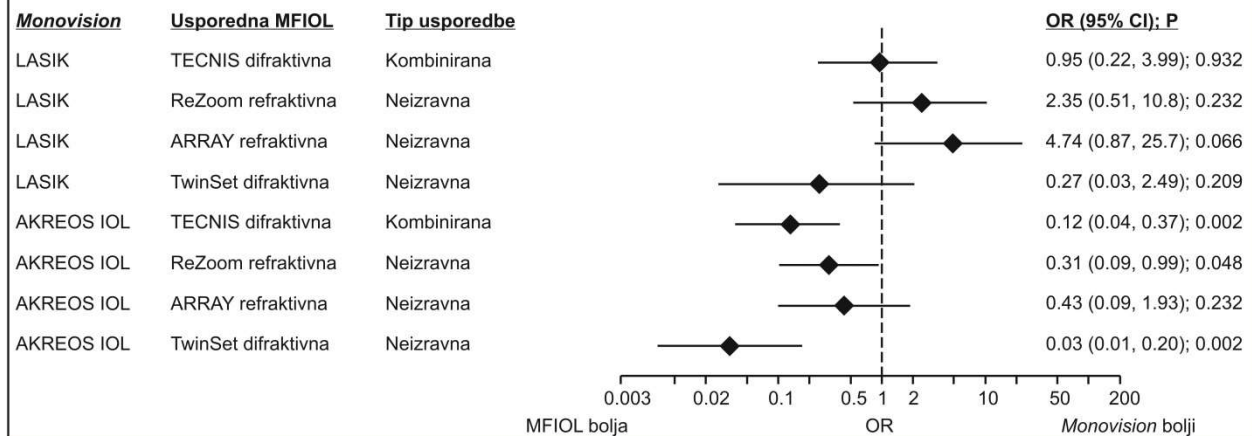
A Regresija: procijenjena vjerojatnost potpune neovisnosti o naočalama vs. dob ($\beta=-0.04$; 95%CI -0.08, 0.00, $P=0.054$)



B Procijenjena vjerojatnost (%) potpune neovisnosti o naočalama (po tretmanu)



C Izravne, neizravne i kombinirane (izravne+neizravne) usporedbe



Slika 4. Rezultati mrežne meta-regresije (šest studija, četrnaest krakova, šest različitih zahvata) potpune neovisnosti o naočalama nakon zahvata (kao moderator je korištena srednja dob ispitanika). **A.** Regresija procijenjene vjerojatnosti neovisnosti o naočalama na srednju dob, za sve krakove/metode (*lijevo*) i za metode koje su evaluirane u više od jednog kraka (*desno*). Veličina simbola je proporcionalna broju ispitanika po kraku. **B.** Procijenjena vjerojatnost neovisnosti o

naočalama po metodi. C. Usporedbe prilagođene za dob: oba postupka *monovisiona* (LASIK, monofokalna intraokularna leća, IOL) u odnosu na multifokalne IOL (MFIOL).

τ^2 – varijanca rezultata između tretman*studija podskupina; SE – standardna pogreška varijance; CI - interval pouzdanosti (od engl. *confidence interval*); OR – omjer šanse (od engl. *odds ratio*);

5.4. Nekorigirana binokularna vidna oštrina

5.4.1. Izravne usporedbe *monovisiona* i multifokalnih leća (MFIOL)

Nijedna od tri studije s izravnim usporedbama ne ukazuje na bilo kakve relevantne razlike u UDVA (nekorigirana vidna oštrina na daljinu, od engl. *uncorrected distance visual acuity*) između bilo kojeg postupka *monovisiona* (monofokalne leće ili LASIK) u usporedbi s MFIOL (tablica 7). U mrežnu meta-analizu uključili smo ukupno pet studija (13,44,58,61,65) koje su evaluirale šest metoda u jedanaest krakova a svi ispitanici su podvrgnuti operaciji katarakte. Ovih šest metoda uključuje *monovision* pomoću *Akreos* IOL i pet vrsta MFIOL-a. Samo su *Tecnis* i *ReSTOR* + 3D difrakcijske MFIOL evaluirane u više od jedne studije/kraka. Ukupan broj ispitanika bio je nizak (tablica 7).

Samo je jedna studija izravno usporedila (pseudofakni) *monovision* (*Akreos* monofokalnom IOL) i *Tecnis* difrakcijsku MFIOL u pogledu binokularne UIVA (nekorigirana vidna oštrina na srednju udaljenost, engl. *uncorrected intermediate visual acuity*) i pokazala bolji rezultat za *monovision* (tablica 8). Riječ je o ispitanicima koji su podvrgnuti operaciji katarakte. U mrežnu meta-analizu uključili smo ukupno tri RCT-a s malim brojem ispitanika (13,44,65) koja su ocijenila tri tretmana: *monovision* pomoću *Akreos* IOL, *Tecnis* (3 kraka) i *ReSTOR* + 3D (dva kraka) difrakcijske MFIOL.

U odnosu na UNVA (nekorigirana vidna oštrina na blizinu, od engl. *uncorrected near visual acuity*), u ispitanika s kataraktom, *monovision* pomoću monofokalne IOL nije se razlikovao od *Iser PY* MFIOL u jednoj studiji te je pokazao lošije rezultate od *Tecnis* MFIOL u drugoj studiji (tablica 8). U trećoj studiji nije nađena razlika između LASIK *monovisiona* i *Tecnis* MFIOL-a u izravnoj usporedbi ispitanika koji su išli na čisto refrakcijski zahvat (tablica 8). Međutim, ponovno izračunati podaci iz zadnje studije (25) ukazuju na lošiji UNVA s LASIK *monovisionom* u odnosu na *Tecnis* MFIOL (tablica 8). U mrežnu meta-analizu uključili smo ukupno četiri studije (13,44,61,65), koje su uključivale četiri tretmana u osam krakova te ispitanike koji su podvrgnuti

operaciji katarakte. Navedena četiri tretmana uključuju *monovision* pomoću *Akreos* IOL i tri različite MFIOL. Ukupan broj ispitanika je nizak. Samo su *Tecnis* i *ReSTOR* + 3D difrakcijske MFIOL evaluirane u više od jednog kraka (tablica 8).

5.4.2. Mrežna meta-analiza

Rezultati mrežne meta-analize UDVA, UIVA i UNVA sažeti su na slici 5. Početni model za analizu UDVA karakterizirala je umjerena heterogenost ($\tau^2=0,010$), a budući da je dob ispitanika (prosječna vrijednost po kraku) značajno utjecala na neovisnost o naočalama (slika 4) i u analizi UDVA smo primijenili meta-regresiju s dobi bolesnika kao moderatorom (indikacija za ove ishode nije moderator jer se u svim uključenim studijama radi o ispitanicima s kataraktom). Sveukupno, viša srednja vrijednost dobi povezana je s lošijom UDVA (viši logMAR) ($\beta=0,021$; 95% CI 0,004, 0,037, $P=0,028$) (slika 5A). Isti trend vrijedi i za pet krakova u kojima je rabljena ista metoda (*Tecnis* MFIOL) (slika 5A desno). Podešenje za dob smanjilo je heterogenost ($\tau^2=0,010$ na $\tau^2=0,001$). Usporedbe ne ukazuju na relevantnu razliku između *monovisiona* i bilo koje MFIOL, ali procjene su neprecizne s obzirom na ukupno mali broj ispitanika (slika 5B).

Mrežna meta-analiza UIVA i UNVA uključila je još manji broj studija/krakova. Linearne modele karakterizirala je neznatna heterogenost ($\tau^2=0,003$ i $0,0035$) i nije uočena povezanost dobi i ishoda (niti je podešenje za dob smanjilo heterogenost; nije prikazano). Niti za jedan ishod nije uočena razlika između pseudofaknog *monovisiona* i bilo koje MFIOL, ali sve su procjene izrazito neprecizne (slika 5).

Tablica 7. Nekorigirana binokularna vidna oština (VA) na daljinu po studiji (kraku). Za tri studije s izravnim usporedbama *monovisiona* (monofokalne intraokularne leće, IOL, ili LASIK) i multifokalnih leća prikazane su P-vrijednosti za usporedbe između tretmana. Zasjenjenje naznačuje studije uključene u mrežnu meta-analizu.

Ishod; studija (prikaz VA)	<i>Monovision postupci</i>			<i>Usporedne multifokalne IOL</i>					
	<i>SN60WF IOL</i>	LASIK	<i>AKREOS IOL</i>	<i>ISERT PY</i> refrakcijska	<i>TECNIS</i> difrakcijska	<i>ReSTOR+3D</i> difrakcijska	<i>ReZoom</i> refrakcijska	<i>TwinSet</i> difrakcijska	<i>Array</i> refrakcijska
Labiris 2015 ¹⁶ (decimalni)	0,95±0,07 n=?		↔ navedeni P=0,150	0,92±0,09 n=?					
¹ Barišić 2010 ²⁵ (nepoznato)		0,978±0,050 n=47		↔ P=0,951	0,952±0,093 n=46				
Wilkins 2013 ¹³ (logMAR)			0,06±0,16 n=92	↔ navedeni P=0,377	0,08±0,12 n=94				
Pepose 2014 ⁶⁵ (logMAR)					-0,053±0,104 n=24	-0,061±0,080 n=25			
Ang 2013 ⁴⁴ (logMAR)					0,034±0,102 n=25	0,058±0,143 n=27			
Martinez-Palmer 2008 ⁵⁸ (logMAR)					0,18±0,10 n=26 (?)		0,14±0,12 n=32 (?)	0,16±0,12 n=32 (?)	
Mester 2007 ⁶¹ (logMAR)					0,088±0,145 n=23				0,076±0,127 n=24

¹Nije navedena korištena metoda niti jedinice u kojima je prikazana VA. Podatci su prikazani kao raspodjela te smo iz njih izračunali srednje vrijednosti i standardne devijacije i usporedili ih t-testom

? – Nejasno koji je broj evaluiranih ispitanika

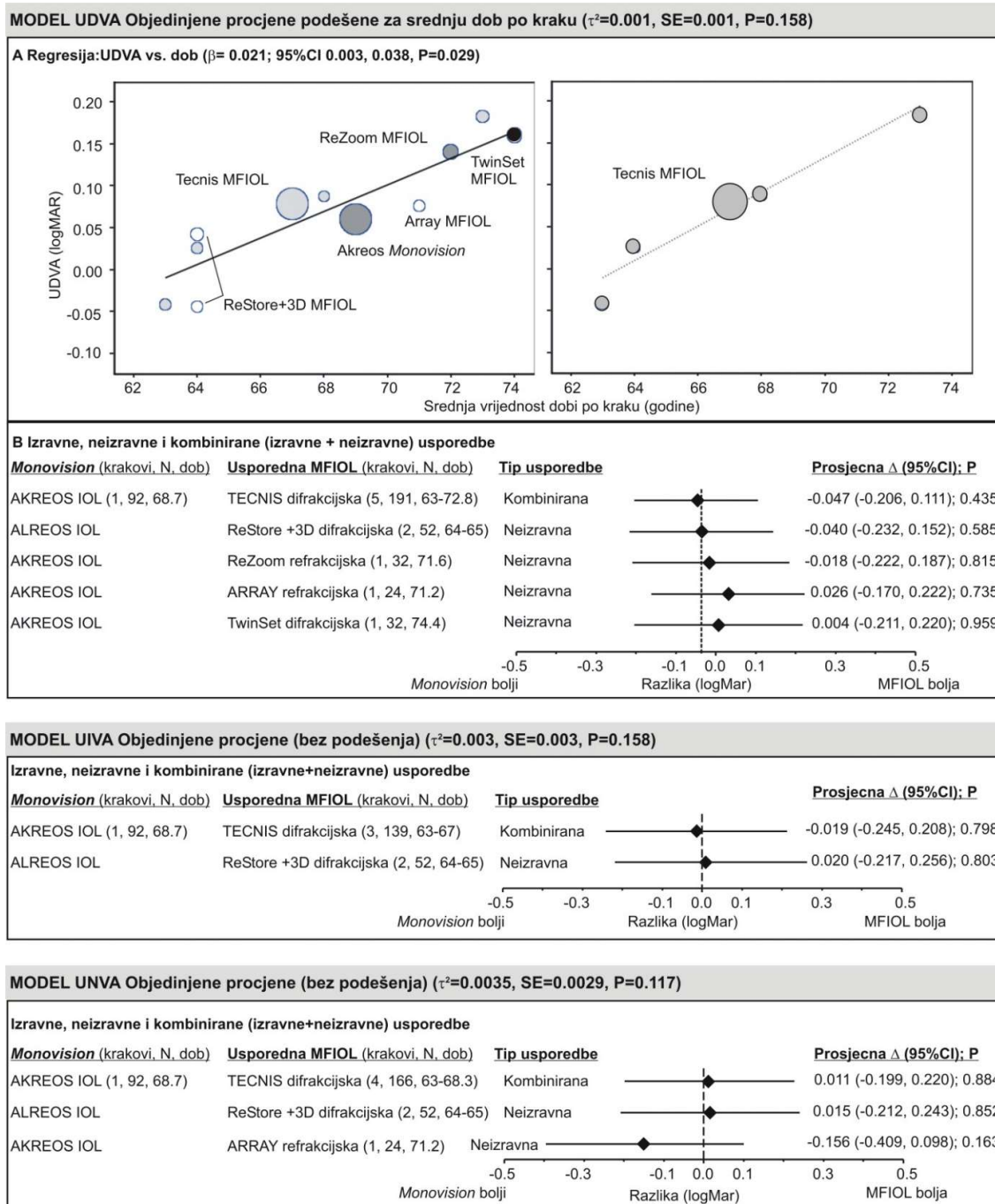
Tablica 8. Nekorigirana binokularna vidna oština (VA) na srednju udaljenost (UIVA) i na blizinu (UNVA) po studiji (kraku). Za tri studije s izravnim usporedbama *monovisiona* (monofokalne intraokularne leće, IOL, ili LASIK) s multifokalnim lećama prikazane su P-vrijednosti za usporedbe između tretmana. Zasjenjenje naznačuje studije uključene u mrežnu meta-analizu.

Ishod; studija (prikaz VA)	Postupci <i>monovisiona</i>			Usporedne multifokalne IOL					
	<i>SN60WF</i> IOL	LASIK	<i>AKREOS</i> IOL	<i>ISERT PY</i> refrakcijska	<i>TECNIS</i> difrakcijska	<i>ReSTOR+3D</i> difrakcijska	<i>ReZoom</i> refrakcijska	<i>TwinSet</i> difrakcijska	<i>Array</i> refrakcijska
UIVA									
Wilkins 2013 ¹³ (logMAR)			0,15±0,12 n=91	↔ navedeni P<0,001	0,22±0,12 n=90				
Pepose 2014 ⁶⁵ (logMAR)					0,175±0,146 n=24	0,169±0,144 n=25			
Ang 2013 ⁴⁴ (logMAR)					0,096±0,112 n=25	0,100±0,094 n=27			
UNVA									
Labiris 2015 ¹⁶ (decimalni)	1,95±0,87 n=?		↔ navedeni P=0,470	1,21±0,41 n=?					
¹ Barišić 2010 ²⁵ (Jaeger)		J1=19;J2=18; J3=10 n=47	↔ navedeno“bez razlike”		J1=35;J2=10; J3=2 n=46				
Wilkins 2013 ¹³ (logMar)			0,01±0,12 n=92	↔ navedeni P=0,037	-0,03±0,13 n=94				
Pepose 2014 ⁶⁵ (logMAR)					0,043±0,130 n=24	-0,061±0,087 n=25			
Ang 2013 ⁴⁴ (logMAR)					0,052±0,103 n=25	0,052±0,147 n=27			
Mester 2007 ⁶¹ (logMAR)					-0,073±0,137 n=23				0,166±0,181 n=24

¹Navedena je distribucija po Jaeger vrijednostima; ukupna distribucija je ponovno testirana Chi² testom za n x m tablice – Chi²=12.36, P=0,002.

? – Nejasno koji je broj evaluiranih ispitanika

UIVA - nekorigirana vidna oštrina na srednju udaljenost (prema engl. *uncorrected intermediate visual acuity*); UNVA – nekorigirana vidna oštrina na blizinu (prema engl. *uncorrected near visual acuity*); J-Jaeger testne tablice



Slika 5. Rezultati mrežne meta-analize nekorigirane binokularne vidne oštine – na daljinu (UDVA) (pet RCT-a, šest metoda u jedanaest krakova), srednju udaljenost (UIVA) (tri RCT-a, tri metode u šest krakova) i na blizinu (UNVA) (četiri RCT-a, četiri metode u osam krakova). Model za vidnu oštinu na daljinu je bio umjereno heterogen ($\tau^2=0,010$) te je heterogenost smanjena ($\tau^2=0,001$) prilagodbom za dob po kraku. Heterogenost je bila niža u modelima za vidnu oštinu na srednju udaljenost i blizinu te nije zamijećena povezanost s dobi. *Gornji dio.*

A. Regresija vidne oštine na daljinu (logMAR) na srednju vrijednost dobi, uzimajući u obzir sve krakove (metode) (*lijevo*) odnosno u pet krakova u kojima je rabljena ista metoda (*desno*). Veličina simbola je proporcionalna broju ispitanika u kraku. **B.** Prosječne razlike (Δ) između *monovisiona* pomoću *Akreos* monofokalne intraokularne leće (IOL) i multifokalnih IOL-a (MFIOL) u iznosu UDVA (prilagođeno za dob). *Srednji dio*. Prosječne razlike (Δ) između *monovisiona* pomoću *Akreos* monofokalne IOL i MFIOL-a u iznosu UIVA. *Donji dio*. Prosječne razlike (Δ) između *monovisiona* pomoću *Akreos* monofokalne IOL i MFIOL-a u iznosu UNVA.

τ^2 – varijanca rezultata između tretman*studija podskupina; SE – standardna pogreška varijance; CI - interval pouzdanosti (od engl. *confidence interval*); UDVA – nekorigirana vidna oština na daljinu (prema engl. *uncorrected distance visual acuity*); UIVA - nekorigirana vidna oština na srednju udaljenost (prema engl. *uncorrected intermediate visual acuity*); UNVA – nekorigirana vidna oština na blizinu (prema engl. *uncorrected near visual acuity*)

5.5. Kontrastna osjetljivost

U jednoj izravnoj usporedbi u ispitanika s kataraktom (16) kontrastna osjetljivost uz *monovision* pomoću monofokalne IOL bila je podjednaka onoj uz *Isert PY* MFIOL ([log(CS) 1,39±0,11, n=nije izričito navedeno naspram 1,40±0,17, n=nije izričito navedeno; navedeni P=0,470], dok je u drugoj (13) bila bolja nego uz *Tecnis* MFIOL [log(CS) 1,45±0,13, n=93 naspram 1,39±0,18, n=94; navedeni P=0,009]. Sveukupno, s obzirom na različite ili nejasne uvjete testiranja kontrastne osjetljivosti (monokularno ili binokularno, mezopički ili fotopički uvjeti, sa ili bez zasljepljivanja, nepoznat ili različit raspon prostornih frekvencija), podatci nisu bili pogodni za neizravne usporedbe između *monovision* postupaka i MFIOL-a.

5.6. Disfotopsija

Unatoč razlikama u načinu izvještavanja o disfotopsiji (odnosno subjektivnim poslijeoperacijskim smetnjama u vidu haloa/zablještenja), sve tri izravne usporedbe (13,16,25) (dvije na ispitanicima s kataraktom i jedna s čisto refrakcijskim zahvatom) pokazale su da je prisutnost zablještenja/haloe jasno češća ili izraženija s MFIOL-om nego s *monovisionom* (IOL ili LASIK) (tablica 8). Jedna usporedba također je ukazala na učestaliju prisutnost sjena s

MFIOL-om (16) dok druga nije pokazala nikakvu razliku (13) (tablica 8). Zbog heterogenosti u izvještavanju o disfotopsiji, podatci nisu bili prikladni za neizravne usporedbe između postupaka *monovisiona* i drugih MFIOL-a. Nijedna od tri izravne usporedbe nije prijavila niti jednu drugu neželjenu pojavu.

Tablica 8. Disfotopsija u randomiziranim izravnim usporedbama *monovisiona* i multifokalnih leća (MFIOL).

Labiris 2015¹⁶			
	<i>Monovision</i> <i>SN60WF IOL</i>	MFIOL <i>ISERT PY</i> refrakcijska	<i>Monovision</i> naspram MFIOL
Zablještenje	0,06±0,24 n=?	0,21±0,41 n=?	navedeni P=0,08
Sjene	0,21±0,48 n=?	0,57±0,75 n=?	navedeni P=0,02
Barišić 2010²⁵			
	<i>Monovision</i> LASIK	MFIOL <i>Tecnis</i> difrakcijska	<i>Monovision</i> vs. MFIOL
Haloi ili zablještenje	0/50	21/50 (42%)	RR=0 (0-0,171); P<0,001
Wilkins 2013¹³			
	<i>Monovision</i> <i>Akreos IOL</i>	MFIOL <i>Tecnis</i> difrakcijska	<i>Monovision</i> naspram MFIOL
Značajno ¹ zablještenje	18/100 (18,0%)	42/99 (42,4%)	RR=0,424 (0,262-0,674)
Značajne ¹ neželjene slike	14/100 (14,0%)	13/99 (13,1%)	RR=1,066 (0,536-2,215)
Značajne ¹ sjene	8/100 (8,0%)	9/99 (9,1%)	RR=0,880 (0,364-2,125)

Relativni rizici (RR) su izračunati iz prijavljenih frekvencija; približni intervali pouzdanosti.

¹Definirano kao “uznemiruje” ili “ometa”

? – Nejasno koji je broj evaluiranih ispitanika; IOL – intraokularna leća

6. RASPRAVA

Kirurški zahvati u prezbiopiji teže postizanju neovisnosti o naočalama, po mogućnosti potpune, s istodobno minimalnim komplikacijama (26). Prema literaturi, obje kirurške metode, *monovision* pomoću monofokalnih IOL-a i MFIOL, mogu ostvariti ovaj cilj, ali treba uzeti u obzir želje i očekivanja pojedinog pacijenta (26). Imajući u vidu da se *monovision* može postići raznim metodama i da različiti MFIOL-i nisu jednako uspješni (34), proveli smo sustavni pregled usporedbi *monovisiona* (bilo koja metoda) s MFIOL-om u ispitanika sa ili bez katarakte. Poslijeoperacijska neovisnost o naočalama uzeta je kao primarni ishod, dok su nekorrigirana binokularna vidna oštrina, kontrastna osjetljivost i disofopsija bili sekundarni ishodi.

Budući da je naš primarni cilj bio utvrditi koji je udio ispitanika doista neovisan o optičkim pomagalima nakon zahvata, prvenstveno smo bili zainteresirani za nekorrigirane rezultate vidne oštine. Kirurške metode za postizanje multifokalnosti, kao i one kojima se postiže *monovision*, obećavaju dobru vidnu oštrinu i na daljinu i na blizinu, tj. oponašanje normalne funkcije leće. Zbog toga smo smatrali rezultate korigirane vidne oštine neinteresantnima za ovo istraživanje - korekcija je ono što ispitanici žele izbjeći prilikom odabira jedne od ovih metoda. Drugi rezultat važan za ovo istraživanje, a koji nije prijavljen u svim studijama, jest vidna oštrina na srednju udaljenost. Ako se ispitanicima nudi da ne moraju nositi naočale nakon operacije, niti za blizinu niti za daljinu, srednja (ili tzv. radna) udaljenost ostaje važan čimbenik, posebno za radno aktivnu skupinu ispitanika. Neki autori izvješćuju o vidnoj oštrini na blizinu s korekcijom za daljinu koja pomaže u izbjegavanju učinka mioze i miopije te miopskog astigmatizma na vidnu oštrinu na blizinu (51). Međutim, ako je krajnji cilj izbjeći bilo kakve korekcije, samo nekorrigirane vidne oštine rezultat su od našeg interesa.

6.1. Prednosti i ograničenja ovog pregleda

Kirurške metode za korekciju prezbiopije su u literaturi obrađene kroz devet sustavnih pregleda (tablica 1). Ovi sustavni pregledi uspoređuju akomodacijske i multifokalne leće sa standardnom monofokalnom lećom (24,27-29,33-35) ili različite vrste MFIOL-a međusobno (30-32). Tek jedan sustavni pregled (de Silva, 24) uključuje *monovision* kao metodu od interesa, s tim da su u tom pregledu identificirana samo dva RCT-a koja uspoređuju *monovision* i MFIOL. De Silva (24) zaključuje slično kao Greenstein i Pineda (26) – *monovision* nudi manje optičkih

komplikacija nakon zahvata, ali uz manju neovisnost o naočalama. Zanimljivo, usprkos različitim rezultatima poslijeoperacijske neovisnosti o naočalama, de Silva (24) ne nalazi značajnu razliku u poslijeoperacijskoj vidnoj oštini između *monovisiona* i MFIOL. Navedeni sustavni pregledi uključuju većinom ispitanike u kojih je kirurška korekcija prezbiopije bila dio operacije katarakte (rjeđe je postupak bio čisto refrakcijske prirode). Nijedan sustavni pregled nije ispitivao razlike u uspješnosti bilo koje od metoda u ispitanika s kataraktom u odnosu na ispitanike u kojih je postupak samo refrakcijske naravi.

Cilj našeg istraživanja bio je nadopuniti postojeće sustavne preglede i pružiti odgovore na ona pitanja koja su ostala zanemarena. Usporedili smo izravno postupke *monovisiona* s multifokalnim postupcima kao dvije skupine metoda koje nude mogućnost kirurške korekcije prezbiopije. Budući da je ovdje riječ o sveobuhvatnom pretraživanju literature, koje se temeljilo na osjetljivoj a nisko specifičnoj strategiji, vjerojatno nismo propustili niti jedan bitan RCT. Identificirali smo sveukupno 33 RCT-a od kojih su samo tri bila izravne usporedbe *monovisiona* i multifokalnih metoda. Zbog samo tri identificirane izravne usporedbe (13,16,25), proširili smo kvantitativnu sintezu na mrežu "jednostavnih zvijezda" s primarnim ciljem povećanja snage procjene tretmana. Sve neizravne usporedbe koje su time omogućene imaju samo ograničenu vrijednost (razina njihove pouzdanosti zbog činjenice isključive neizravnosti je niska). Međutim, glavna ograničenja proizlaze iz ograničenja primarnih ispitivanja, od kojih su mnoga specifična za ishode. Što se tiče generalnih, nespecifičnih ograničenja, to su prije svega oskudni podaci (tri izravne usporedbe s 386 ispitanika i šest dodatnih RCT-a s 395 ispitanika koji su uzeti u obzir u mrežnoj analizi), što je rezultiralo nepreciznim procjenama. U dvije izravne usporedbe ispitanici su podvrgnuti operaciji katarakte, dok je u trećoj zahvat rađen iz refrakcijskih razloga. Od dodatnih šest studija, u njih pet je zahvat učinjen zbog operacije katarakte, a u jednoj je zahvat bio refrakcijske prirode. Nadalje, individualne studije su vjerojatno neadekvatne snage. Samo 1/3 izravnih usporedbi (Wilkins 2013, 13) i 3/6 drugih studija (Ang 2013, Cillino 2008, Pepose 2014) (44,48,65) prikazuju izračun veličine uzorka. Praćenje je ograničeno na jedan do dvanaest mjeseci, što je vjerojatno prekratko razdoblje za konačne zaključke glede neovisnosti o naočalama i nekorrigirane vidne oštine, barem u mlađih ispitanika. Naposljetku, izjava o sukobu interesa uključena je 7/9 studija, a sukob interesa je nužno prijaviti, bez iznimki.

6.2. Neovisnost o naočalama

Ovaj sustavni pregled ukazuje da nije moguće napraviti generalnu usporedbu između "monovisiona" i "multifokalnosti" iz razloga što su rezultati specifični za metodu/uređaj, a mogu ovisiti i o indikaciji (operacija katarakte ili refrakcijski zahvat). Na temelju jedne male izravne usporedbe (Labiris 2015) (16), *monovision* pomoću monofokalne IOL znatno je inferiorniji u odnosu na refrakcijsku *Iser PY* MFIOL u ispitanika s kataraktom. Na temelju jedne izravne usporedbe srednje veličine (Wilkins 2013) (13) i mrežne analize (pet dodatnih krakova s istom *Tecnis* referentnom MFIOL), *monovision* s monofokalnom IOL je slabiji od *Tecnis* difrakcijske MFIOL u ispitanika s kataraktom. Neizravne usporedbe sugeriraju isti trend u odnosu na dvije refrakcijske (*ReZoom*, *Array*) MFIOL ili difrakcijsku *TwinSet* MFIOL. Međutim, u mlađih ispitanika koji se podvrgavaju refrakcijskom zahvatu, *monovision* LASIK se pokazao barem jednako uspješan kao *Tecnis* MFIOL na temelju jedne male izravne usporedbe (Barišić 2010) (25) i mrežne analize. Podatci iz neizravnih usporedbi sugeriraju isti trend u usporedbi s *ReZoom* i *Array* MFIOL-om i nejasne rezultate u usporedbi s *TwinSet* MFIOL-om.

S obzirom da razlozi korištenja naočala nakon zahvata nisu objašnjeni, nismo mogli utvrditi jesu li oni povezani s lošijim binokularnim vidom, neadekvatnom vidnom oštrinom ili oboje. Samo su dvije studije (Wilkins 2013, Labiris 2015) (13,16) ispitale stereovid (Titmus testom) i izvijestile da je bolji s MFIOL-om nego s *monovisionom*. Meta-regresija upućuje na trend smanjenja vjerojatnosti neovisnosti o naočalama s povećanjem dobi. Razlozi za ovo opažanje nisu jasni. S obzirom na pojedinačne kriterije uključivanja/isključivanja, nije vjerojatno da je razlog tome zapažanju npr. senilna makularna degeneracija. Poznato je da se veličina zjenice smanjuje s dobi (71,72), dok su podatci o promjenama omjera akomodacijske konvergencije i akomodacije s dobi dvosmisleni (71,72). Uočeni trend lošije UDVA s porastom dobi u ispitanika s kataraktom također bi trebao potaknuti autore da preispitaju kriterije isključivanja u sličnim studijama te da ponovo otvore pitanje neuroadaptacije i stereopsije u potpunoj prilagodbi na *monovision* ili multifokalni vid.

6.3. Nekorigirana binokularna vidna oštrina

Ovaj sustavni pregled ukazuje da je procjena ovog ishoda posebno opterećena ograničenjima. Jedno ograničenje proizlazi iz metodološke (kliničke) heterogenosti, tj. uporabe različitih

metoda (*EDTRS* tablice, *Snellen* tablice, *Cardiff* test vidne oštine, *Jaeger* tablice) i procjene na različitim udaljenostima. Drugo ograničenje je posljedica neadekvatnog izvještavanja, tj. ne prijavljuje se korištena metoda i/ili udaljenost. Dvije trećine izravnih usporedbi ocijenjene su "nedovoljno" kvalitetnima zbog visokog rizika od sustavne greške zbog osipanja ispitanika što rezultira visokom razinom nesigurnosti rezultata pojedinih studija kao i objedinjenih procjena. Posebice je procjena UIVA i UNVA, važnih ishoda u smislu potrebe za optičkim pomagalima za rad i/ili čitanje, opterećena nesigurnošću. Samo jedna izravna usporedba bila je "dovoljno kvalitetna" za procjenu UIVA [pri čemu je u svakom kraku izgubljeno oko 12% ispitanika, ali simetrično i s obrazloženjem (Wilkins 2013, 13)] (*EDTRS* tablice), te upućuje na bolji rezultat s monofokalnim IOL *monovisionom* (0,15 logMAR) u odnosu na *Tecnis* MFIOL (0,22 logMAR) u ispitanika s kataraktom. Ipak, u mrežnoj analizi koja uključuje dva dodatna "dovoljno kvalitetna" kraka s *Tecnis* MFIOL-om u ispitanika s kataraktom (vidna oština određena pomoću *Optec 6500/6500P* na sličnoj udaljenosti) (Ang 2013, Pepose 2014) (44,65) ova prednost je izgubljena (*Tecnis* ukupno 0,169 logMAR). Slično tome, u odnosu na UNVA, ista izravna usporedba (Wilkins 2013, 13) prikazala je lošije rezultate za monofokalni *monovision* (logMAR 0,01) nego za *Tecnis* MFIOL (logMAR -0,03). Međutim, u mrežnoj analizi koja uključuje tri dodatna kraka "dovoljne kvalitete" s *Tecnis* MFIOL-om (vidna oština pomoću *Optec 6500/6500P* ili *EDTRS* tablica, na istoj udaljenosti) (Ang 2013, Mester 2007, Pepose 2014) (44,61,65), taj je rezultat također izgubljen (*Tecnis* ukupno 0,000 logMAR). Konačno, rezultat da "nema razlike" između LASIK *monovisiona* i *Tecnis* MFIOL-a u jednoj izravnoj randomiziranoj usporedbi u ispitanika koji su išli na refrakcijski zahvat (Barišić 2010, 25) je sumnjiv - studija nosi rizik sustavne greške zbog osipanja ispitanika. Rezultati nakon ponovnog izračuna pokazali su lošiji rezultat za LASIK.

6.4. Kontrastna osjetljivost

Procjena ovog ishoda opterećena je sličnim ograničenjima kao i procjena vidne oštine. Heterogenost metoda (oprema, uvjeti testiranja) i izvještavanja (metode, uvjeti nisu opisani, numerička ili grafička prezentacija) onemogućila je izravne ili neizravne objedinjene procjene. U kombinaciji s neadekvatnom kvalitetom, ovime je usporedba kontrastne osjetljivosti ograničena na jednu studiju. Naime, od dva RCT-a koja uspoređuju monofokalni *monovision* s MFIOL-om u ispitanika s kataraktom, jedna studija ima nejasan rizik od sustavne greške zbog osipanja ispitanika (Labiris 2015, 16), dok je druga (Wilkins 2013, 13) pokazala bolji rezultat

za *monovision* u odnosu na *Tecnis MFIOL*, ali uz visoku razinu nesigurnosti. Ovaj rezultat jasno ukazuje na potrebu za standardizacijom ispitivanja kontrastne osjetljivosti, barem u svrhu istraživanja.

6.5. Disfotopsija

Zbog heterogenosti primijenjenih metoda i načina prikaza rezultata nema izravnih ili neizravnih objedinjenih procjena. Međutim, glavno ograničenje u odnosu na subjektivne komplikacije (optičke) jest ograničena kvaliteta studija (1/3 izravnih usporedbi i 3/6 drugih studija su bile "dovoljno" kvalitetne u tom smislu) zbog nezasljepljivanja sudionika, osipanja ispitanika i nepouzdanih metoda procjene (nevalidirani upitnici). Ipak, halo i zablještenje očito su mnogo veći problem s MFIOL-om nego s *monovisionom* (pseudofaknim ili LASIK), ali utvrđivanje stvarne razlike nije moguće. Jedna studija (Wilkins 2013, 13) koristila je valnu analizu kako bi procijenila aberacije višeg reda koje uzrokuju simptome poput zablještenja i haloa. S druge strane, neki autori tvrde da veza između objektivnih ispitivanja i subjektivnih simptoma nije jasna (73) te da treba koristiti validirane upitnike (13). Uzevši u obzir navedeno, predlažemo korištenje validiranih upitnika i valne analize kao standarda u prikazu rezultata subjektivne vidne funkcije nakon operativnog zahvata.

7. ZAKLJUČAK

Ukupno dosadašnje iskustvo s refrakcijskim operacijama (sa ili bez operacije katarakte) jasno sugerira da je optimalan izbor za svakog pojedinačnog pacijenta u velikoj mjeri određen njegovim/njezinim trenutnim oftalmološkim statusom, komorbiditetom oka, dobi i očekivanjima. Isto vrijedi i za izbor kirurške metode u prezbiopiji, gdje je krajnji cilj neovisnost o naočalama s minimalnim optičkim smetnjama. Ovaj sustavni pregled je pokušaj procjene učinkovitosti dva koncepta koja se mogu usporediti u tom pogledu, *monovisiona* i multifokalnih postupaka. U odnosu na neovisnost o naočalama, glavni zaključci su:

- a) dokazni materijal je izuzetno skroman;
- b) nisu mogući općeniti zaključci o *monovisionu* ili multifokalnosti jer su rezultati ovisni o metodi i/ili uređaju;
- c) pseudofakni *monovision* je inferioran u odnosu na *Isert PY* refrakcijsku ili *Tecnis* difrakcijsku MFIOL u ispitanika s kataraktom. Međutim, zbog oskudnosti podataka, razina nesigurnosti o stvarnim razlikama je znatna;
- d) čisto neizravne usporedbe sugeriraju da se to odnosi i na druge refrakcijske ili difrakcijske MFIOL, no razina nesigurnosti o stvarnim efektima je čak i veća;
- e) čini se da je LASIK *monovision* usporediv s *Tecnis* MFIOL-om u mlađih ispitanika koji se podvrgavaju refrakcijskom zahvatu, a podatci temeljeni na neizravnim usporedbama ukazuju na isto u odnosu na druge refrakcijske ili difrakcijske MFIOL. Međutim, nesigurnost je znatna.

Dokazi o optičkim smetnjama (disfotopsiji) su skromni i opterećeni skromnom ili niskom kvalitetom ispitivanja (zasljepljivanje, osipanje ispitanika, nezasljepljivanje ispitivača) i heterogenošću ispitivanja i prikaza rezultata. Očekivano, zablještenje i halo i veći su problem uz MFIOL nego uz pseudofakni ili LASIK *monovision*, ali stvarne razlike između pojedinih MFIOL-a se ne mogu procijeniti. Ovo posebno vrijedi za druge optičke smetnje poput sjena ili neželjenih slika. Konačno, u odnosu na komplementarne optičke ishode, vidnu oštrinu i kontrastnu osjetljivost, dokazni materijal je skroman i opterećen neadekvatnom kvalitetom studija i heterogenošću primijenjenih metoda i načina prikaza rezultata što rezultira visokom razinom nesigurnosti o smjeru i veličini potencijalne razlike između pseudofaknog ili LASIK *monovisiona* prema specifičnoj MFIOL. Ovaj sustavni pregled pokazuje da su nužni RCT-i

visoke kvalitete s usklađenom metodologijom procjene ishoda i prikaza rezultata kako bi se omogućile točne i precizne procjene učinkovitosti i sigurnosti pojedinog postupka *monovisiona* naspram određenog multifokalnog postupka.

8. SAŽETAK

UVOD: Kirurški zahvati za korekciju prezbiopije nastoje pružiti neovisnost o naočalama uz minimalne optičke poremećaje. Usporedili smo postupke *monovisiona* s postupcima kojima se postiže multifokalnost.

METODE: Proveli smo sustavni pregled objavljenih (do 21.11.2016.) randomiziranih kontroliranih studija (RCT) koje uspoređuju bilo koju metodu *monovisiona* s bilo kojom multifokalnom metodom ili međusobno uspoređuju različite *monovision* i multifokalne metode, što je omogućilo izravne ili neizravne usporedbe između pojedinih *monovision* i multifokalnih postupaka. Ispitanici su bili prezbiopi koji su podvrgnuti zahvatu neovisno o tome jesu li imali kataraktu. Ishodi od interesa su neovisnost o naočalama nakon zahvata, nekorrigirana binokularna vidna oštrina, kontrastna osjetljivost i nuspojave.

REZULTATI: Uključena su tri RCT-a koja su uspoređivala metode *monovisiona* (monofokalne leće, LASIK) s multifokalnim intraokularnim lećama (*Isert* refrakcijska ili *Tecnis* difrakcijska leća). Dodatno je uključeno šest ispitivanja na temelju usporedbe drugih multifokalnih leća s *Tecnis* lećom (trajanje od jedan do dvanest mjeseci). Za procjenu neovisnosti o naočalama sve studije su bile dovoljno kvalitetne. U izravnoj usporedbi, pseudofakni *monovision* bio je inferioran (jedna studija, N=75, RR=0,49, 95%-tni interval pouzdanosti 0,28-0,80) u odnosu na *Isert* i *Tecnis* leću (jedna studija, N=211, RR=0,36, 95%-tni interval pouzdanosti 0,25-0,52) u ispitanika s kataraktom. LASIK rezultati bili su usporedivi s *Tecnis* lećom u ispitanika koji nisu imali kataraktom (jedna studija, N=100, RR=0,93, 0,78-1,10). U mrežnoj meta-regresiji (šest studija, četrnaest krakova) pseudofakni *monovision* u ispitanika s kataraktom bio je inferioran u odnosu na *Tecnis* leću. Neizravni podatci također upućuju na to da je inferioran (*ReZoom* refrakcijska, *TwinSet* difrakcijska) ili ima tendenciju inferiornosti (*Array* refrakcijska) u odnosu na druge MFIOL. LASIK je bio usporediv s *Tecnis* lećom u ispitanika bez katarakte. Neizravni podatci ukazuju također na tendenciju superiornosti LASIK-a u odnosu na refrakcijske MFIOL *ReZoom* ili *Array*. Nije bilo moguće objediniti rezultate o nuspojavama zbog heterogenosti procjene i izvještavanja. Jedna izravna studija dovoljne kvalitete ukazala je na manje zablještenja s pseudofaknim *monovisionom* u usporedbi s *Tecnis* lećom u ispitanika s kataraktom. Podatci o vidnoj oštrini i kontrastnoj osjetljivosti bili su previše heterogeni i nedovoljne kvalitete.

ZAKLJUČAK: Randomizirane usporedbe *monovisiona* i multifokalnosti su rijetke. Postojeće procjene neovisnosti o naočalama, a osobito procjene razlika u pogledu vidne oštine i kontrastne osjetljivosti vrlo su nesigurne (prvenstveno zbog nepreciznih i neizravnih usporedbi, heterogenosti uporabljenih metoda i načinu izvještavanja te sustavnih grešaka). Disfotopsija je rjeđa uz *monovision*, ali je nesigurnost procijenjenih razlika vrlo visoka.

9. SUMMARY

Role of modern refractive surgery methods in simultaneous recovery of visual acuity at near and distance

Lidija Kelava, 2018

INTRODUCTION: Refractive surgery in presbyopia tends to achieve spectacle independence with minimal optical disturbances. We compared monovision to multifocality procedures regarding these outcomes.

METHODS: Systematic review of published (till November 21, 2016) randomized controlled trials comparing any monovision to any multifocality method.

RESULTS: Three trials comparing monovision (monofocal lenses, LASIK) to multifocal intraocular lenses (MFIOLs; *Isert* refractive or *Tecnis* diffractive) and 6 comparing other MFIOLs to *Tecnis* were included. Directly, pseudophakic monovision was inferior to *Isert* and *Tecnis* in cataract patients, and LASIK was comparable to *Tecnis* in refractive surgery. In network meta-regression pseudophakic monovision in cataract patients was inferior to *Tecnis*. LASIK was comparable to *Tecnis* in refractive surgery. Indirect data suggest also that it tends to superiority vs. *ReZoom* or *Array* refractive MFIOLs. No pooling was possible regarding adverse events (heterogeneity of assessment and reporting). One quality direct trial indicated less glare/dazzle with pseudophakic monovision vs. *Tecnis* in cataract patients. Unaided visual acuity and contrast sensitivity data were burdened with heterogeneity (assessment, reporting) and insufficient quality.

CONCLUSIONS: Randomized comparisons of monovision to multifocality are scarce. Existing estimates regarding spectacle independence and particularly regarding unaided visual acuity and contrast sensitivity are burdened with uncertainty. Dysphotopsia is less common with monovision, but estimate uncertainty is high.

10. POPIS LITERATURE

1. Bušić M, Kuzmanović Elabjer B, Bosnar D. Seminaria ophthalmologica: udžbenik oftalmologije i optometrije. 3. izd. Osijek: Naklada Cerovski; 2015.
2. Kanski JJ. Clinical Ophthalmology. A systematic approach. 6. izd. Sydney: Butterworth-Heinemann; 2007.
3. Cerovski B, Petriček I. Klinička optometrija. Zagreb: Stega tisak d.o.o.; 2013.
4. Shahzad IM. Visual impairment in adults: Refractive disorders and presbyopia. U: UpToDate, Tobe J ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2017 [pristupljeno 22.5.2017.] Dostupno na:
https://www.uptodate.com/contents/visual-impairment-in-adults-refractive-disorders-and-presbyopia?source=search_result&search=presbyopia&selectedTitle=1~31
5. American Academy of Ophthalmology. Theories of Accommodation [Internet]. San Francisco. 2017 [pristupljeno 15.5.2017.]. Dostupno na:
<https://www.aao.org/bcscsnippetdetail.aspx?id=f5f61688-98cd-4e30-84c0-b9acf775950c>
6. Rohit R. Theories and anomalies of accommodation [Internet]. 2015 [pristupljeno 10.5.2017.]. Dostupno na:
<https://www.slideshare.net/RohitRao2/accommodation-of-eye>
7. Frick KD, Joy SM, Wilson DA, Naidoo KS, Holden BA. The Global Burden of Potential Productivity Loss from Uncorrected Presbyopia. *Ophthalmology* 2015; 122:1706.
8. Holden B. Global Vision Impairment Due to Uncorrected Presbyopia. *Archives of Ophthalmology*. 2008;126(12):1731. doi:10.1001/archophth.126.12.1731
9. Baikoff G. Surgical treatment of presbyopia: scleral, corneal, and lenticular. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004 Aug;15(4):365-9.

10. American Optometric Association. Care of the patient with presbyopia [Internet]. St. Louis: MO. 2011 [pristupljeno 22.5.2017.]. Dostupno na: <http://www.aoa.org/documents/optometrists/CPG-17.pdf>
11. Pepin SM. Neuroadaptation of presbyopia-correcting intraocular lenses. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008 Jan;19(1):10-2.
12. Gil-Cazorla R, Shah S, Naroo SA. A review of the surgical options for the correction of presbyopia. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):62-70. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306663
13. Wilkins MR, Allan BD, Rubin GS, Findl O, Hollick EJ, Bunce C i sur. Randomized trial of multifocal intraocular lenses versus monovision after bilateral cataract surgery. *Ophthalmology*. 2013 Dec;120(12):2449-2455. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.048
14. Kim J, Shin HJ, Kim HC, Shin KC. Comparison of conventional versus crossed monovision in pseudophakia. *Br J Ophthalmol*. 2015 Mar;99(3):391-5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305449
15. Papadopoulos PA, Papadopoulos AP. Current management of presbyopia. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014 Jan-Mar;21(1):10-7. doi: 10.4103/0974-9233.124080
16. Labiris G, Giarmoukakis A, Patsiamanidi M, Papadopoulos Z, Kozobolis VP. Mini-monovision versus multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2015 Jan;41(1):53-7. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.06.015
17. McGhee CN, Ormonde S, Kohnen T, Lawless M, Brahma A, Comaish I. The surgical correction of moderate hypermetropia: the management controversy. *Br J Ophthalmol*. 2002 Jul;86(7):815-22.
18. Stahl JE. Conductive keratoplasty for presbyopia: 3-year results. *J Refract Surg*. 2007 Nov;23(9):905-10.
19. Kohnen T, Strenger A, Klapproth OK. Basic knowledge of refractive surgery: correction of refractive errors using modern surgical procedures. *Dtsch Arztebl Int*. 2008 Feb;105(9):163-70; quiz 170-2. doi: 10.3238/arztebl.2008.0163

20. Arba Mosquera S, Alió JL. Presbyopic correction on the cornea. *Eye Vis (Lond)*. 2014 Nov 13;1:5. doi: 10.1186/s40662-014-0005-z
21. Vargas-Fragoso V, Alio JL. Corneal compensation of presbyopia: PresbyLASIK: an updated review. *Eye Vis (Lond)*. 2017;4:11.
22. Torricelli AA, Junior JB, Santhiago MR, Bechara SJ. Surgical management of presbyopia. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1459–1466.
23. Barišić A, Dekaris I, Gabrić N, Bohac M, Romac I, Mravčić I i sur. Comparison of diffractive and refractive multifocal intraocular lenses in presbyopia treatment. *Coll Antropol*. 2008 Oct;32 Suppl 2:27-31.
24. de Silva S, Evans J, Kirthi V, Ziaei M, Leyland M. Multifocal versus monofocal intraocular lenses after cataract extraction. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [pristupljeno 12.11.2016.]. Dostupno na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003169.pub4/pdf/abstract>
25. Barišić A, Gabrić N, Dekaris I, Romac I, Bohac M, Jurić B. Comparison of different presbyopia treatments: refractive lens exchange with multifocal intraocular lens implantation versus LASIK monovision. *Coll Antropol*. 2010;34:95-98.
26. Greenstein S, Pineda R. The Quest for Spectacle Independence: A Comparison of Multifocal Intraocular Lens Implants and Pseudophakic Monovision for Patients with Presbyopia. *Semin Ophthalmol*. 2017;32:111-115.
27. Findl O, Leydolt C. Meta-analysis of accommodating intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(3):522-527. doi:10.1016/j.jcrs.2006.11.020
28. Takakura A, Iyer P, Adams J, Pepin S. Functional assessment of accommodating intraocular lenses versus monofocal intraocular lenses in cataract surgery: Metaanalysis. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(3):380-388. doi:10.1016/j.jcrs.2009.09.039
29. Ong H, Evans J, Allan B. Accommodative intraocular lens versus standard monofocal intraocular lens implantation in cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May;(5):CD009667. doi:10.1002/14651858.cd009667.pub2

30. Agresta B, Knorz M, Kohnen T, Donatti C, Jackson D. Distance and Near Visual Acuity Improvement After Implantation of Multifocal Intraocular Lenses in Cataract Patients With Presbyopia: A Systematic Review. *J Refract Surg.* 2012;28(6):426-435. doi:10.3928/1081597x-20120518-06
31. Agresta B, Knorz M, Donatti C, Jackson D. Visual acuity improvements after implantation of toric intraocular lenses in cataract patients with astigmatism: a systematic review. *BMC Ophthalmology.* 2012;12(1). doi:10.1186/1471-2415-12-41
32. Rosen E, Alió J, Dick H, Dell S, Slade S. Efficacy and safety of multifocal intraocular lenses following cataract and refractive lens exchange: Metaanalysis of peer-reviewed publications. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42(2):310-328. doi:10.1016/j.jcrs.2016.01.014
33. Leyland M, Zinicola E. Multifocal versus monofocal intraocular lenses in cataract surgery. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1789-1798.
34. Cochener B, Lafuma A, Khoshnood B, Courouve L, Berdeaux G. Comparison of outcomes with multifocal intraocular lenses: a meta-analysis. *Clin Ophthalmol.* 2011;45. doi:10.2147/oph.s14325
35. Calladine D, Evans J, Shah S, Leyland M. Multifocal versus monofocal intraocular lenses after cataract extraction. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2012 [pristupljeno 15.12.2016.]. Dostupno na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003169.pub3/full>
36. Duffey R, Leaming D. U.S. Trends In Refractive Surgery: 2015 ISRS Survey. 1st ed. [Internet]. Las Vegas. 2015 [pristupljeno 12.3.2017.]. Dostupno na: <https://isrs.aaio.org/resources/2015-isrs-u-s-trends-survey>
37. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011 - [ažurirano ožujak 2011.; pristupljeno 20.12.2016.]. Dostupno na: <http://handbook.cochrane.org>
38. Bailey IL, Lovie-Kitchin JE. Visual acuity testing. From the laboratory to the clinic. *Vision Res.* 2013;90:2-9.

39. Kessels AGH, ter Riet G, Puhan MA, Kleijnen J, Bachmann LM, Minder C. A simple regression model for network meta-analysis. *OA Epidemiology*. 2013;1(1).
doi:10.13172/2053-079x-1-1-690
40. Brown H, Prescott R. *Applied mixed models in medicine*. 3. izd. Chichester, West Sussex: Wiley; 2013.
41. Whitehead A. *Meta-analysis of controlled clinical trials*, Ed. Chichester, West Sussex: Wiley; 2002.
42. Alió JL, Plaza-Puche AB, Javaloy J, Ayala MJ, Vega-Estrada A. Clinical and optical intraocular performance of rotationally asymmetric multifocal IOL plate-haptic design versus C-loop haptic design. *J Refract Surg*. 2013;29:252-259.
43. Allen ED, Burton RL, Webber SK, Haaskjold E, Sandvig K, Jyrkkiö H i sur. Comparison of a diffractive bifocal and a monofocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*. 1996;22:446-451.
44. Ang R, Martinez G, Cruz E, Tiongson A, Dela Cruz A. Prospective evaluation of visual outcomes with three presbyopia-correcting intraocular lenses following cataract surgery. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1811-1823.
45. Beiko GH. Comparison of visual results with accommodating intraocular lenses versus mini-monovision with a monofocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:48-55.
46. Chiam PJ, Chan JH, Haider SI, Karia N, Kasaby H, Aggarwal RK. Functional vision with bilateral ReZoom and ReSTOR intraocular lenses 6 months after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33:2057-2061.
47. El-Maghraby A, Marzouky A, Gazayerli E, Van Der Karr M, DeLuca M. Multifocal versus monofocal intraocular lenses Visual and refractive comparisons. *J Cataract Refract Surg*. 1992;18:147-152.
48. Cillino S, Casuccio A, Di Pace F, Morreale R, Pillitteri F, Cillino G i sur. One-Year Outcomes with New-Generation Multifocal Intraocular Lenses. *Ophthalmology*. 2008;115:1508-1516.

49. Gunenc U, Celik L. Long-term experience with mixing and matching refractive array and diffractive CeeOn multifocal intraocular lenses. *J Refract Surg.* 2008;24:233–242.
50. Haaskjold E, Allen ED, Burton RL, Webber SK, Sandvig KU, Jyrkkiö H i sur. Contrast sensitivity after implantation of diffractive bifocal and monofocal intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* 1998;24:653-658.
51. Harman FE, Maling S, Kampougeris G, Langan L, Khan I, Lee N i sur. Comparing the 1CU Accommodative, Multifocal, and Monofocal Intraocular Lenses. *Ophthalmology.* 2008;115:993-1001.
52. Javitt JC, Steinert RF. Cataract extraction with multifocal intraocular lens implantation: a multinational clinical trial evaluating clinical, functional, and quality-of-life outcomes. *Ophthalmology.* 2000;107:2040-2048.
53. Joshi RS. Diffractive multifocal intraocular lens compared to pseudo-accommodative intraocular lens implant for unilateral cataracts in pre-presbyopic patients. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013;20:207-211.
54. Jusufović V, Sarajlić D, Zvorničanin J, Mušanović Z, Halilbašić M. Comparison of the Binocular Vision Quality After Implantation of Monofocal and Multifocal Intraocular Lenses. *Acta Medica Saliniana.* 2011;40:63-68.
55. Kamlesh, Dadeya S, Kaushik S. Contrast sensitivity and depth of focus with aspheric multifocal versus conventional monofocal intraocular lens. *Can J Ophthalmol.* 2001;36:197-201.
56. Khoramnia R, Fitting A, Rabsilber TM, Thomas BC, Auffarth GU, Holzer MP. Intrastromal femtosecond laser surgical compensation of presbyopia with six intrastromal ring cuts: 3-year results. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:170-176.
57. Leyland MD, Langan L, Goolfee F, Lee N, Bloom PA. Prospective randomised double-masked trial of bilateral multifocal, bifocal or monofocal intraocular lenses. *Eye.* 2002;16:481-490.
58. Martínez Palmer A, Gómez Faiña P, España Albelda A, Comas Serrano M, Nahra Saad D, Castilla Céspedes M. Visual function with bilateral implantation of

- monofocal and multifocal intraocular lenses: A prospective, randomized, controlled clinical trial. *J Refractive Surg.* 2008;24:257–264.
59. Mastropasqua R, Toto L, Vecchiarino L, Falconio G, Nicola MD, Mastropasqua A. Multifocal IOL implant with or without capsular tension ring: study of wavefront error and visual performance. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23:510-517.
60. Maxwell WA, Cionni RJ, Lehmann RP, Modi SS. Functional outcomes after bilateral implantation of apodized diffractive aspheric acrylic intraocular lenses with a +3.0 or +4.0 diopter addition power. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:2054-2061.
61. Mester U, Hunold W, Wesendahl T, Kaymak H. Functional outcomes after implantation of Tecnis ZM900 and Array SA40 multifocal intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1033-1040.
62. Nijkamp MD, Dolders MG, de Brabander J, van den Borne B, Hendrikse F, Nuijts RM. Effectiveness of multifocal intraocular lenses to correct presbyopia after cataract surgery. *Ophthalmology.* 2004;111:1832-1839.
63. Nuijts RM, Jonker SM, Kaufer RA, Lapid-Gortzak R, Mendicute J, Martinez CP i sur. Bilateral implantation of +2.5 D multifocal intraocular lens and contralateral implantation of +2.5 D and +3.0 D multifocal intraocular lenses: Clinical outcomes. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42:194-202.
64. Patel S, Alió JL, Feinbaum C. Comparison of AcriSmart multifocal IOL, crystalens AT-45 accommodative IOL, and Technovision presbyLASIK for correcting presbyopia. *J Refract Surg.* 2008;24:294–299.
65. Pepose JS, Qazi MA, Chu R, Stahl J. A Prospective Randomized Clinical Evaluation of 3 Presbyopia-Correcting Intraocular Lenses After Cataract Extraction. *Am J Ophthalmol.* 2014;158:436-446.
66. Percival SP, Setty SS. Prospectively randomized trial comparing the pseudoaccommodation of the AMO ARRAY multifocal lens and a monofocal lens. *J Cataract Refract Surg.* 1993;19:26-31.

67. Rossetti L, Carraro F, Rovati M, Orzalesi N. Performance of diffractive multifocal intraocular lenses in extracapsular cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1994;20:124–128.
68. Sen HN, Sarikkola AU, Uusitalo RJ, Laatikainen L. Quality of vision after AMO Array multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:2483-2493.
69. Steinert RF, Post CT Jr, Brint SF, Fritch CD, Hall DL, Wilder LW i sur. A Prospective, Randomized, Double-masked Comparison of a Zonal-Progressive Multifocal Intraocular Lens and a Monofocal Intraocular Lens. *Ophthalmology.* 1992;99:853-861.
70. Zhao G, Zhang J, Zhou Y, Hu L, Che C, Jiang N. Visual function after monocular implantation of apodized diffractive multifocal or single-piece monofocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:282-285.
71. Kasthurirangan S, Glasser A. Age related changes in the characteristics of the near pupil response. *Vision Res.* 2006;46:1393-1403.
72. Atchison DA. Accommodation and presbyopia. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1995;15:255–272.
73. Dick HB, Krummenauer F, Schwenn O, Krist R, Pfeiffer N. Objective and subjective evaluation of photic phenomena after monofocal and multifocal intraocular lens implantation. *Ophthalmology.* 1999;106:1878–1886.

11. ŽIVOTOPIS

Lidija Kelava (rođ. Andrijašević) rođena je 1.2.1986. u Karlovcu. Osnovnu i srednju školu pohađala je u Karlovcu, a Medicinski fakultet u Zagrebu je upisala 2004. godine te uspješno završila 2010. godine. Na drugoj godini fakulteta, 2007. godine, dobila je Dekanovu nagradu za odličan uspjeh. Od 2010. do 2016. radila je kao urednica u časopisu Croatian Medical Journal, uz paralelno obavljanje pripravničkog staža u Klinici za infektivne bolesti "Fran Mihaljević". Od 2012. do 2013. radila je u Županijskom zavodu za hitnu medicinu Karlovačke županije, a 2013. godine započinje specijalizaciju iz područja Oftalmologije i optometrije. Poslijediplomski doktorski studij iz područja biomedicine i zdravstva upisala je 2012. godine, a 2015. godine upisuje Poslijediplomski specijalistički studij iz područja oftalmologije i optometrije. Koautorica je na ukupno sedam publikacija u znanstvenim časopisima (svih sedam indeksirano u Current Contents bazi podataka). Izvršno poznaje engleski i njemački jezik.

POPIS PUBLIKACIJA AUTORA

1. **Kelava L**, Barić H, Bušić M, Čima I, Trkulja V. Monovision Versus Multifocality for Presbyopia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Adv Ther. 2017 Jul 3. doi: 10.1007/s12325-017-0579-7
2. Bušić M, Bjeloš M, Petrovečki M, Kuzmanović Elabjer B, Bosnar D, Ramić S, Miletić D, **Andrijašević L**, Kondža Krstonijević E, Jakovljević V, Bišćan Tvrđi A, Predović J, Kokot A, Bišćan F, Kovačević Ljubić M, Motušić Aras R. Zagreb Amblyopia Preschool Screening Study: near and distance visual acuity testing increase the diagnostic accuracy of screening for amblyopia. Croat Med J. 2016 Feb;57(1):29-41.
3. Brzović-Šarić V, Landeka I, Šarić B, Barberić M, **Andrijašević L**, Cerovski B, Oršolić N, Đikić D. Levels of selected oxidative stress markers in the vitreous and serum of diabetic retinopathy patients. Mol Vis. 2015 Jun 12;21:649-64.
4. Barić H, **Andrijašević L**. Why should medical editors CARE about case reports? Croat Med J. 2013 Dec;54(6):507-9.
5. Barić H, Polšek D, **Andrijašević L**, Gajović S. Open access - is this the future of medical publishing? Croat Med J. 2013 Aug;54(4):315-8.

6. Yentz S, Klein RJ, Oliverio AL, **Andrijašević L**, Likić R, Kelava I, Kokić M. The impact of tobacco cessation training of medical students on their attitude towards smoking. *Med Teach*. 2012;34(11):1000. doi: 10.3109/0142159X.2012.716555.
7. **Andrijašević L**, Angebrandt P, Kern J. Users' satisfaction with the primary health care information system in Croatia: a cross-sectional study. *Croat Med J*. 2012 Feb 15;53(1):60-5.