



Središnja medicinska knjižnica

Šarić, Dean (2010) *Vrijednost frequency-doubling perimetrije u ranom otkrivanju glaukoma*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/933>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**



Dean Šarić

**Vrijednost frequency-doubling
perimetrije u ranom otkrivanju
glaukoma**

DISERTACIJA

Zagreb, 2010.

Rad je izrađen u Klinici za očne bolesti Kliničke bolnice “Sestre milosrdnice” u Zagrebu

Voditelj rada: prof..dr.sci. Zdravko Mandić

Zahvaljujem mentoru profesoru Zdravku Mandiću

Zahvaljujem doktoru Ivanu Mikuli na nesebičnoj pomoći kod izvođenja i interpretacije
vidnih evociranih potencijala

Zahvaljujem profesoru Siniši Fajtu na ingenioznom rješenju nalina analize vidnih
evociranih potencijala

Najzad ali ne i manje valno moja posebna zahvala medicinskim sestrama Kabineta za
glaukom KB “Sestre milosrdnice” na izradi stotina perimetrijskih pretraga pa i onda kada
im nije bilo potpuno jasno temu tolike pretrage škole

1. UVOD	6
1.1. <i>Glaukom</i>	6
1.1.1 Klinička slika glaukoma	7
1.1.2. Etiopatogeneza	7
1.2. <i>Perimetrija</i>	12
1.2.1. Kinetička perimetrija	13
1.2.2. Statička perimetrija.....	14
1.2.3. Frequency-doubling perimetar (FDP)	15
1.3. <i>Elektrofiziološke pretrage vidne funkcije - Vidni evocirani potencijali (VEP)</i>	18
2. CILJ I HIPOTEZA	20
2.1. <i>Ciljevi istraživanja</i>	20
2.2. <i>Hipoteza</i>	20
2.3. <i>Svrha rada (znanstveni doprinos)</i>	21
3. ISPITANICI I METODE	23
3.1 <i>Ispitanici</i>	23
3.2. <i>Postupak</i>	25
3.3 <i>Statistička analiza podataka</i>	30
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	31
4.1. <i>Dijagnostički postupci za provjeru učestalosti nalaza u skupini I</i>	31
4.2 <i>Dijagnostički postupci za provjeru učestalosti nalaza u skupini II</i>	33
4.3 <i>Usporedba učestalosti nalaza "ispad" u skupini I (kontrolna skupina) i skupini II (bolesnici s dijagnozom glaukom) na početku ispitivanja (prvo mjerenje)</i>	35
4.4. <i>Usporedba učestalosti (proporcija) nalaza između različitih dijagnostičkih postupaka primijenjenih u pojedinoj točki mjerenja u skupini II</i>	37
4.4.1. Učestalost nalaza utvrđenih pojedinim dijagnostičkim postupkom u odnosu na vrijeme mjerenja (stabilnost skupine)	40
4.5. <i>Učestalost podudarnosti nalaza (isti nalaz na istom oku u isto vrijeme mjerenja) različitim dijagnostičkim postupcima</i>	50
4.5.1. Usporedba KSP, FDP i VEP u prvom mjerenju.....	50
4.5.2. Usporedba KSP, FDP i VEP u drugom mjerenju.....	53
4.5.3. Usporedba KSP, FDP i VEP u trećem mjerenju	55
4.5.4. Usporedba KSP, FDP i VEP u četvrtom mjerenju.....	57
4.6. <i>Utvrđivanje osjetljivosti i specifičnosti dijagnostičkog postupka FDP kao dijagnostičke metode</i>	60

4.6.1. Osjetljivost i specifičnost testa kao parametri valjanosti	61
4.6.2. Usporedba podudarnosti početnog nalaza dijagnostičkog postupka FDP u odnosu na nalaz dijagnostičkog postupka KSP na istom oku, u svim mjerenjima	63
4.7. <i>Detekcija ispada u vidnom polju kod neuroloških bolesnika</i>	67
4.7.1. Osjetljivost i specifičnost – bolesnici s tumorom hipofize.....	67
4.7.2. Osjetljivost i specifičnost – bolesnici s jednostranim moždanim inzultom.....	70
5. RASPRAVA	73
5.1. <i>Vrijednost Frequency-doubling perimetrije u ranom otkrivanju glaukoma</i>	73
5.1.1. Usporedivost rezultata dobivenih FDP s KSP i VEP metodama	74
5.1.2. Usporedba učestalosti (proporcija) nalaza pojedinih dijagnostičkih postupaka primijenjenih u pojedinoj točki mjerenja u skupini II.....	76
5.1.3. Učestalost podudarnosti nalaza (isti nalaz na istom oku u isto vrijeme mjerenja) različitim dijagnostičkim postupcima	77
5.2. <i>Utvrđivanje osjetljivosti i specifičnosti dijagnostičkog postupka FDP kao dijagnostičke metode</i>	79
5.2.1. Osjetljivost i specifičnost testa kao parametri valjanosti	83
5.2.2. Usporedba FDP i KSP kroz vremenske točke.....	86
5.3. <i>Detekcija ispada u vidnom polju kod neuroloških bolesnika</i>	87
5.3.1. Neurološki deficiti vidnog polja.....	87
5.3.2. Bolesnici s tumorom hipofize i jednostranim moždanim inzultom	91
6. ZAKLJUČAK	95
7. SAŽETAK	97
8. SUMMARY	98
9. POPIS LITERATURE	99
10. ŽIVOTOPIS	107

Popis kratica:

WHO - World Health Organisation (Svjetska zdravstvena organizacija)

IOT - intraokularni tlak

POAG - Primary open-angle glaucoma, primarni glaukom otvorenog kuta

FDP - Frequency-doubling perimetry

FDT - Frequency-doubling tehnika

GHT - Glaucoma Hemifield Test

VEP - vidni evocirani potencijali

mfVEP - multifokalni evocirani vidni potencijali

EEG - elektroencefalogram

ERG - elektroretinogram

EOG - elektrookulogram

AAP - akromatska automatska perimetrija

SWAP - Short wavelenght perimetry

PPV - pozitivna prediktivna vrijednost

NPV - negativna prediktivna vrijednost

KSP - kompjuterizirana statička perimetrija

HFA - Humphrey Field Analyzer

SITA - Swedish Interactive Tresholding Algorithm

CAP - konvencionalna automatska perimetrija

SAP - standardna automatska perimetrija

1. UVOD

Glaukom predstavlja skup bolesti oka kod kojih dolazi do oštećenja očnog živca i može, ukoliko se ne liječi, rezultirati potpunim gubitkom vida. Glaukomska bolest jedan je od najčešćih uzroka sljepoće i slabovidnosti u razvijenim zemljama, pa tako i u Hrvatskoj. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), glaukom je uzrok sljepoće u 11-13 % slučajeva, a više od 80% bolesnika s glaukomom je u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju. U novijoj literaturi podaci pokazuju da je 7,6 milijuna bolesnika slijepo na oba oka i da je ta sljepoća uzrokovana primarnim glaukomom.^{1,2}

M. Araie i sur., E.B. Werner i sur. te C.C. Balwantray i sur. dokazali su da je oštećenje vidnoga polja najznačajniji pokazatelj funkcionalnog oštećenja vida uzrokovanog glaukomom.^{3,4,5}

1.1. Glaukom

Glaukom ili zelena mrena (od grčke riječi γλαυκοζ -zelenomaslinast) postoji kao pojam očne bolesti još od doba Hipokrata koji je tako nazivao mrenu kod starijih ljudi kojima se kroz zjenicu mogla opaziti zelenkasta boja.

Prekretnicu u analizi kliničke slike glaukoma donosi tek Platner (1740.g.) koji je opazio tvrdoću oka na opip.

Moderna znanost o glaukomu počinje otkrićima Graefea i Jaegera koji nakon izuma oftalmoskopa postavljaju razliku u kliničkoj slici između akutnog i kroničnog glaukoma. Graefe ujedno predlaže i iridektomiju u operativnom liječenju glaukoma.

1.1.1 Klinička slika glaukoma

Glaukom nastaje kada se povisi tlak očne vodice - tekućine unutar oka. Kod zdravog oka, stanice cilijarnog tijela neprestano izlučuju tekućinu koja vlaži očnu leću, šarenicu i rožnicu, obavljajući ujedno i metaboličku funkciju. Ta očna vodica i otječe iz oka kroz tzv. komorični kut i trabekularni sistem (složenu mrežu tkiva na spoju šarenice i rožnice). Ako uslijed nakupljanja spomenute tekućine u oku i nemogućnosti normalne drenaže oka dolazi do povećanog tlaka u oku, nastaje oštećenje očnog živca.

Osim zbog povećanog intraokularnog tlaka (IOT), oštećenje živca po glaukopskom tipu ponekad se javlja i kod osoba koje nemaju povećan očni tlak, te se smatra kako je glaukom bolje definirati kao neurodegenerativnu bolest, a ne samo kao bolest visokog očnog tlaka, odnosno postavlja se pitanje koliki je očni tlak zapravo „normalan“, te se uvodi pojam „ciljanog očnog tlaka“-onog tlaka pri kojem ne dolazi do daljnjeg propadanja vidnoga živca.⁶

Glaukom je sindromno oboljenje obilježeno trijasom simptoma:

1. povremeno ili trajno povišenje intraokularnog tlaka
2. promjene na papili nervi optici
3. oštećenje vidnog polja

Postoji niz prijedora oko definicija glaukomske bolesti, te dijagnostičkih i terapijskih problema koji proizilaze iz različitih definicija.⁷

1.1.2. Etiopatogeneza

Prema uzroku nastanka glaukoma razlikujemo primarne, sekundarne, te kongenitalne oblike ove bolesti⁸:

1. primarni glaukom
2. sekundarni glaukom
3. kongenitalni glaukom

1.1.2.1. Primarni glaukom

Primarni glaukom je najučestaliji i čini preko 80% svih glaukoma. Nastaje, kao što naziv kaže, bez prethodnog oboljenja oka. Prema nekim podacima, ima oko 0,6% stanovništva i oko 6 puta je češći od glaukoma zatvorenog kuta.⁹

Dijelimo ga prema nalazu sobičnog kuta na:

- a) glaukom s otvorenim sobičnim kutem - glaucoma simplex
- b) glaukom zbog zatvaranja sobičnog kuta - glaucoma angulare
- c) miješani oblici s obilježjima jedne i druge grupe - glaucoma mixtum.

Među primarnim glaukomima, te glaukomima općenito najveću prevalenciju pokazuje *primarni glaukom otvorenog kuta* - približno 1 na 200 u općoj populaciji starijoj od 40 godina.

Najčešći oblik glaukoma je primarni kronični glaukom otvorenog kuta. Predstavlja grupu bolesti kojima su zajedničke karakteristične morfološke promjene na glavi vidnog živca i retinalnom sloju nervnih niti, u odsustvu drugih očnih bolesti ili kongenitalnih anomalija. Ove promjene prati progresivno odumiranje ganglijskih stanica mrežnice i karakteristična oštećenja vidnog polja.

Rizik pojave primarnog glaukoma otvorenog kuta (Primary open-angle glaucoma, POAG) raste kontinuirano s porastom intraokularnog tlaka (IOT), ali ne postoji razina očnog tlaka kojom bi se označio početak ovog stanja. Budući da se

morfološke promjene na vidnom živcu javljaju i kod nižih, statistički normalnih vrijednosti očnog tlaka, za pretpostaviti je da i drugi čimbenici rizika imaju ulogu u nastajanju ove bolesti. Zato se kod POAG-a razlikuje *hipertenzivni i normotenzivni* glaukom otvorenog kuta i ovi oblici predstavljaju spektar optičkih neuropatija različite osjetljivosti na visinu IOT-a. Tijek bolesti je, bezbolan, postepen i asimptomatski.

Ovaj oblik češće se javlja u osoba starije životne dobi, kod osoba u čijoj obitelji postoje osobe oboljele od glaukoma te kod osoba koje boluju od šećerne bolesti, visokog krvnog tlaka, hipotireoidizma te visoke kratkovidnosti. Bolest karakterizira trajni povećani otpor otjecanju očne vodice iz prednje sobice.

Primarni glaukom zahvaća oba spola podjednako, a njegova se učestalost povećava s dobi. Kod primarnog glaukoma otvorenog kuta naslijeđe igra značajnu ulogu, najvjerojatnije multifaktorijskim višegenskim nasljeđivanjem. Primarni glaukom otvorenog kuta je bilateralna, no ne nužno simetrična bolest koju karakterizira:

1. glaukomsko oštećenje vidnog živca
2. glaukomsko oštećenje vidnog polja
3. prosječan intraokularni tlak veći od 21 mmHg
4. otvoren sobični kut
5. odrasla dob
6. odsutnost sekundarnog uzroka glaukoma

Primarni glaukom otvorenog kuta je kronična, sporo napredujuća bolest. Najčešće simptomi nisu vidljivi, sve dok ne uzrokuje značajan gubitak vidnog polja. Prvo

pogađa periferni vid, no s vremenom može dovesti i do sljepoće. Iako je bolest gotovo uvijek obostrana, njezino je napredovanje uglavnom asimetrično, tako da bolesnici imaju često značajan gubitak vidnog polja na jednom oku i manje uznapredovalu bolest na drugom.¹⁰

Postoje i druge definicije ove bolesti što doprinosi nekonzistentnosti i nerazumijevanju. Tri glavna parametra uključena u definiciju primarnog glaukoma otvorenog kuta su intraokularni tlak, vidno polje i izgled (ekskavacija) optičkog diska. No u definicijama se javlja najmanje osam različitih vrijednosti uzetih za granični intraokularni tlak, više od trideset različitih kriterija koji definiraju glaukomsko oštećenje vidnoga polja, te više od petnaest različitih kriterija koji opisuju glaukomske promjene optičkog diska. Dodatno situaciju otežavaju brojne kombinacije navedenih kriterija kao i nove definicije i postavke.⁷

Primarni glaukom zatvorenog kuta nastaje kao rezultat mehaničke blokade otjecanja očne vodice uzrokovane stvaranjem priraslica zbog prislanjanja šarenice uz strukture kuta prednje sobice. Dakle, u osnovi bolesti je iridotrabekularni kontakt i/ili adhezija, što je gonioskopski vidljivo suženim komoričnim kutom. Otjecanje očne vodice kroz takav kut je otežano.

Najčešće dolazi do akutnog prekidanja normalnog protoka očne vodice iz stražnje prema prednjoj očnoj sobici što se onda manifestira jakim bolovima u oku, zamućenim vidom, crvenilom oka, mučninom uz vrlo visoke vrijednosti očnog tlaka. Glaukom zatvorenog kuta čini manje od 10 posto registriranih slučajeva glaukoma. Pojavljuje se uglavnom u jednom oku, no kod otprilike 50 posto oboljelih bolest se razvije i u drugom oku unutar pet godina. Ovakvo stanje

zahtjeva hitnu medicinsku pomoć. Ukoliko se ne liječi, u samo nekoliko dana može uzrokovati nepopravljiva oštećenja očnog živca.

1.1.2.2. Sekundarni glaukom

Sekundarni glaukom se javlja u sklopu nekih bolesti (kao što su siva mrena, upala srednje očne ovojnice, tumor ili pak fizičke ozljede oka) ili nakon neuspjelih operacija oka ili kao komplikacija uzrokovana dijabetesom. Također ga izazivaju određeni tumori oka, ozljede oka ili upale. Čak i pojedini lijekovi, poput kortikosteroida, mogu uzrokovati glaukom kada se koriste dovoljno dugo u liječenju upale oka ili drugih bolesti organizma.

Sekundarni glaukom otvorenog kuta - kod ove grupe glaukoma glaukoma visoke vrijednosti IOT-a, koje uzrokuju tipičnu glaukomsku optičku neuropatiju, uzrokovane su oftalmološkim ili ekstraokularnim bolestima, lijekovima ili terapijskim tretmanima.

Sekundarni glaukomi suženog kuta - s pupilarnim blokom (pupilarni blok gura šarenicu prema naprijed što zatvara komorični kut) ili bez pupilarnog bloka (ova grupa glaukoma nastaje kao rezultat fibrovaskularnih membrana u kutu koje su pak inducirane mikrovaskularnim bolestima oka, zatim kod iridokornealnog endotelijalnog sindroma, upalnih membrana, itd.).¹¹

1.1.2.3. Kongenitalni glaukom

Kongenitalni glaukom je oblik glaukoma s kojim se djeca rađaju, a nastaje zbog oštećenja koja onemogućuju normalni protok očne vodice. Takva djeca obično imaju simptome u vidu zamućenih očiju, povećanja rožnice odnosno cijele očne

jabučice, preosjetljivosti na svjetlo te obilno suženje. Za liječenje se najčešće primjenjuje kirurški tretman nakon kojeg, ukoliko je primijenjen na vrijeme, djeca nemaju znatnijih oštećenja vida.

Kongenitalni se glaukom dijeli na primarni i sekundarni glaukom. Primarni kongenitalni glaukom (*hydrophthalmus*) je onaj nastao izoliranom anomalijom, odnosno smetnjom u odvodnom sustavu oka. Najčešće je uzrokovan prednjom trabekulodisgenezom (korijen šarenice inserira izravno na trabekularni sustav prema naprijed od grebena bjeloočnice). Sekundarni glaukom uzrokuje ili kombiniran s drugim očnim anomalijama koje su nasljedno uvjetovane kao što su aniridija, Axenfeldov sindrom, Riegerova anomalija, Peterova anomalija, retinoblastom, upalni procesi, kongenitalni rubeola sindrom itd. U ovu grupu spadaju i udruženi glaukomi s genetički uvjetovanim sindromima, kromosomskim sindromima i fakomatozama.¹²

Glaukom je bolest koja se ne može izliječiti, ali zahvaljujući ranom otkrivanju bolesti i odgovarajućem liječenju može se prevenirati trajni gubitak vida i kontrolirati tijekom bolesti. Stoga je glavni cilj u tretmanu bolesnika s glaukomom sačuvati što je moguće veći dio vidnog polja, a jedan od ključnih dijagnostičkih postupaka kojima se ispituje vidno polje je perimetrija.

1.2. Perimetrija

Perimetrija je kliničko testiranje vidnog polja. Ispitivanje vidnog polja ili perimetrija podrazumijeva određivanje vidnog otoka (grčki: περι-okolo,

unaokolo; μετρον-mjera). Funkcionalno gledano, vidno polje je otok vida okružen morem tame. Riječ je zapravo o trodimenzionalnoj strukturi, a ne o ravnoj površini. Vrh otoka predstavlja najoštriji vid, dok prema periferiji vid progresivno pada, nazalno strmije nego temporalno.

Prva saznanja o normalnom i oštećenom vidnom polju sežu do drevne Grčke i to do Euklidova promatranja 300 godina prije Krista. Ptolomej je 150 godina kasnije proveo mjerenja vidnog polja u vodoravnom i okomitom pravcu. U srednjem vijeku ova i slična saznanja pala su u zaborav. Kamen temeljac sustavnom istraživanju vidnoga polja postavio je Albrecht von Graefe 1856. godine. Njegovu je radu prethodilo niz otkrića Porta, Mariotta te Younga. Slijedile su godine razvoja kinetičke perimetrije i to u tri glavna smjera: kampimetrijski uređaj, lučni perimetar i hemisferni perimetar.

U dijagnostici glaukoma perimetrija ima dva važna cilja: registriranje bilo kakvog defekta u vidnom polju i dinamiku praćenja oštećenja vidnog polja. Danas su u upotrebi dva tipa perimetra: manualni kinetički Goldmannov perimetar i automatizirani statički perimetar.

1.2.1. Kinetička perimetrija

Kinetička perimetrija određuje vidno polje pomoću pokretnog stimulusa koji se kreće od područja koje ispitanik ne vidi prema sredini vidnog polja, sve dok ispitanik ne signalizira da vidi stimulus. Moguć je i obrnuti postupak. Obično se kao podražaju koriste bijele točke, različite veličine, intenziteta i kontrasta. Posljednjih je desetljeća Goldmanov perimetar prihvaćen kao standard u kinetičkoj perimetriji.¹³

Prednosti:

- Jednostavni odgovori ispitanika na jednostavne podražaje
- Fleksibilnost testiranja vidnog polja
- Može se koristiti na bolesnicima koji bi mogli davati odgovore upitne pouzdanosti na automatiziranoj testu (npr. neurološki deficit, uznapredovale bolesti oka i sl.)

Nedostaci uključuju sljedeće: manjak automatizma kojeg osigurava većina instrumenata; ovisnost pretrage o ispitivaču; potreba za iskusnim dijagnostičarem; mogućnost da se ne detektira slabiji znak skotoma.

1.2.2. Statička perimetrija

Statička perimetrija podrazumijeva stimuluse različite jakosti koji se ne miču, već određuju prag podražaja u točno definiranom mrežničnom području. Kompjuterizacija perimetrije uvodi niz prednosti pred manualnom perimetrijom. Isključuju se pogreške testiranja koje uzrokuje ispitivač.

Prednosti:

- Rezultati se mogu dobiti u brojčanom obliku te se dodatno obrađivati
- Moguće je vrlo precizno otkrivanje malih i plitkih oštećenja vidnog polja, te razlikovanje zdravih od oboljelih.

Statička perimetrija preuzima vodeću ulogu u ranom otkrivanju glaukenskog oštećenja vidnog polja^{10,14} i postaje “zlatni standard” u dijagnostičkoj procedure.

1.2.3. Frequency-doubling perimetar (FDP)

Suvremena istraživanja usmjerena su u traženje metode koja bi uspješnije i jednostavnije pronašla glaukenski ispad te time omogućila pravovremeni početak liječenja.¹⁵

Frequency-doubling perimetry (FDP) (Welch-Allyn, Skaneateles, NY; Zeiss-Humphrey, San Leandro, CA) ili **frequency-doubling tehnika (FDT)** teoretski predstavlja obećavajuću probirnu (*screening*) proceduru za otkrivanje glaukenskog oštećenja vidnog polja. Fenomen frequency-doubling iluzije originalno je opisao Kelly^{16,17}, a kasnije je evaluiran od niza autora.^{18,19}

FDT podrazumijeva prezentaciju uzoraka tamnih i svijetlih pruga (poput rešetaka), na način da tamne i svijetle pruge neprestano zamjenjuju pozicije (tzv. *phase reversing*, izmjenične faze). Kad rešetka niske prostorne frekvencije koja ima jednu svijetlu i jednu tamnu prugu po stupnju vidnog polja, (jedan ciklus po stupnju), prođe kroz brzu izmjenu faze (tj. kad tamna i svijetla pruga zamijene pozicije), opažaču se čini da rešetka koja se tad pojavi ima dvije svijetle i tamne pruge po stupnju (2 ciklusa po stupnju), odnosno da se njezina prostorna frekvencija udvostručila – to je iluzija ili fenomen udvostručavanja frekvencije (frequency-doubling).

Rešetkasti podražaji (*gratings*) su definirani kontrastom (razlika u svjetlini između susjednih tamnih i svijetlih pruga), njihovom prostornom frekvencijom

(broj parova tamnih i svijetlih pruga po jednom stupnju vidnog polja) i stupnjem izmjene faza, koji se mjeri ciklusom po sekundi – jedinica je Hertz (Hz).

FDT je bazirana na tipu podražaja koji bi trebao biti otkriven mrežničnim ganglijskim stanicama s dugim aksonima: magno-stanicama (*M stanice*), odgovornima za kodiranje i prijenos informacija o podražajima visokog kontrasta i visoke frekvencije/pokreta.^{20,21} Upravo se te M-stanice smatraju odgovornima za fenomen udvostručenja frekvencije (na nelinearan način). FDT bi stoga trebala otkriti vrlo rani defekt vidnoga polja za razliku od trenutno prevladavajuće metode otkrivanja glaukenskog oštećenja vidnog polja- kompjuterizirane statičke perimetrije.

Smatra se da kompjuterizirana perimetrija otkriva defekt tek nakon što je već 30% M stanica propalo.^{22,23} Logika FDT leži u tome da postoji relativno mali broj M-stanica, što znači da je iznimno malo redundantnosti u pokrivenosti retinalnih područja – drugim riječima, ako mali broj M-stanice odumre, nema M-stanica koje bi „kompenzirale“ gubitak vidnog polja, koji se već tada može utvrditi frequency-doubling perimetrijom.

1.2.3.1. Tip testiranja

FDT perimetrijom mogu se provoditi dvije vrste dijagnostičkih procedura: probir ili *screening (supra-threshold)* i *threshold*, koji mogu koristiti C-20 ili N-30 uzroke (obrasce; *patterns*). Obje vrste testiranja uspoređuju individualne rezultate sa specifičnim normama korigiranim za dob.

Screening test zahtijeva 45 do 90 sekundi, s tim da duljina trajanja testiranja ovisi o ozbiljnosti oštećenja vidnog polja, maksimum je 135 sekundi za izrazito slabovidno odnosno slijepo oko). Screening metode također se dijele u dva tipa, označena sufiksima -1 ili -5. Razlika između dva testa je ta da -1 protokol nudi višu osjetljivost, s rijetkom tendencijom da pogrešno klasificira osobu s normalnim vidnim poljem, dok -5 procedura ima veću osjetljivost u detekciji ranih deficita na račun manje specifičnosti.

Threshold zahtijeva 4 do 5 minuta, a pruža kvantitativnu informaciju dajući najmanju osjetljivost na kontrast potrebnu za detekciju FDT podražaja na svakoj lokaciji. Rezultati su skalirani tako da odgovaraju vrijednostima Humphrey ili Octopus perimetriji, a izraženi su u decibelima.

Nova generacija FDT metodologije započela je dolaskom The Humphrey Matrix 2005. Cilj je bio osigurati veće dijagnostičke mogućnosti, što je postignuto dodatnim testovima s manjim ciljnim podražajima i povećanjem broja testiranih lokacija. Matrix nudi i različite obrasce prezentacije podražaja, a unaprijeđen je i sam uređaj i prateći software, čime je upotreba postala lakša i učinkovitija za uporabu.

1.2.3.2. Rezultati testiranja FDT

Pokazatelji pouzdanosti testiranja (fiksacija, lažne pozitivne i lažne negativne greške) prikazane su na ispisu, zajedno sa standardnom devijacijom (prosječno odstupanje od normalnog vidnog polja temeljeno na normama određenima

bolesnikovom dobi) i standardnom devijacijom uzorka/obrasca (mjera koliko su bolesnici „pragovi“ različiti od normalnog profila u cjelokupnom polju).

Dodatna prednost FDT pred kompjuteriziranom perimetrijom jest i jednostavnost primjene te nekoliko puta kraće trajanje same pretrage što omogućuje veći broj pregleda i manje zamara bolesnike. Sve navedeno doprinijelo bi ranijem i jednostavnijem otkrivanju glaukoma u ranoj fazi što bi omogućilo efikasnije liječenje ove teške bolesti.

1.3. Elektrofiziološke pretrage vidne funkcije - Vidni evocirani potencijali (VEP)

Elektrofiziološke pretrage u pravilu su dugotrajne, zamorne za pacijenta, koriste skupu opremu, no mogu kliničaru pružiti presudni element u postavljanju pravilne dijagnoze - ukoliko su pravilno indicirane.

Jedna od najčešće korištenih u kliničkoj praksi jest svakako VEP. Vidni evocirani potencijali predstavljaju kortikalni odgovor na vidni podražaj. Podražaj može biti nestrukturiran (bljeskalica) ili strukturiran (obrazac, *pattern*, tj. video monitor s alternirajućim crno-bijelim kvadratima). Svaki VEP, bez obzira na oblik stimulacije, snima električni kortikalni odgovor na danu stimulaciju. Onaj val u EEG signalu koji se nakon višestruke stimulacije metodom uprosječenja (*averaging*) izdvoji od ostalih elemenata EEG vala može se kvalificirati kao odgovor na zadani vidni podražaj. Odgovori se mogu snimati na više točaka nad vidnim korteksom.²⁴

VEP s nestrukturiranim podražajem je kortikalni odgovor na difuznu retinalnu stimulaciju bljeskalicom. Kako se bljeskalicom difuzno stimulira cijela retina, dakle i periferni i centralni dio (makula) jednako, preciznija se diferencijacija vidne funkcije (procjena vidne oštine) ne može učiniti jer npr. zdrava periferija može dati očuvani odgovor, dok je centar potpuno uništen. Zapravo je klinički važan rezultat dobiva li se uopće neki odgovor na vidni podražaj te usporedba odgovora između očiju.

VEP sa strukturiranim podražajem klinički je daleko korisniji i daleko više primjenjivan u kliničkoj praksi. Ovdje je podražaj vidnog sustava u obliku TV ekrana s izmjenjujućim crno-bijelim kvadratima. Kako taj oblik stimulacije pretežno korelira s funkcijom makule (*macular-weighted*), omogućava procjenu vidne oštine te diferencijaciju između oštećenja funkcije vidnog puta na razini makule ili vidnog živca.

Preporučljivo je da svaka elektrodijagnostička obrada počne VEP-om jer on snima funkciju cjelokupnog vidnog puta. Poslije VEP-a može se učiniti neka od drugih pretraga (ERG= elektroretinogram, EOG= elektrookulogram) u cilju određivanja razine na kojoj se nalazi oštećenje u vidnoj funkciji.

2. CILJ I HIPOTEZA

2.1. Ciljevi istraživanja

1. Utvrditi jesu li i u kojoj mjeri rezultati dobiveni Frequency-doubling perimetrom (FDP) (Welch-Allyn, Skaneateles, NY; Zeiss-Humphrey, San Leandro, CA), odnosno Frequency-doubling tehnologijom (FDT), relevantni najčešće korištenoj metodi istraživanja glaukenskog oštećenja vidnoga polja - kompjuteriziranom statičkom perimetrijom (KSP).
2. Odrediti razinu specifičnosti i senzitivnosti frequency doubling perimetrije za detekciju glaukenskog oštećenja vidnoga polja.
3. Utvrditi mogu li se rezultati ove pretrage koristiti kao metoda u ranom otkrivanju glaukenskog oštećenja vidnog polja, te na taj način pridonijeti poboljšanju liječenja glaukenskih bolesnika.
4. Provjeriti prisutnost difuznog, jednolikog oštećenja vidnoga polja koje po nekim teorijama²¹ prethode pojavi skotoma. Ovaj će se cilj nastojati postići istraživanjem neoštećenih dijelova vidnoga polja.
5. Procijeniti primjenjivost nove metode perimetrije na drugim područjima oftalmologije, naročito na neurooftalmološkom istraživanju defekta vidnog polja.

2.2. Hipoteza

Istraživačka hipoteza od koje polazi istraživanje jest predviđena prednost FDT perimetrije u utvrđivanju glaukenskog oštećenja vidnoga polja u odnosu na VEP i KSP, sa zadovoljavajućom razinom osjetljivosti i specifičnosti dijagnostičke

metode, te mogućnosti primjene nove metode perimetrije na drugim područjima oftalmologije, naročito na neurooftalmološkom istraživanju defekta vidnog polja.

2.3. Svrha rada (znanstveni doprinos)

Do sada objavljeni radovi uspoređuju defekte u vidnom polju dobivene kompjuteriziranom perimetrijom, odnosno frequency doubling perimetrijom. Obzirom da je riječ o rezultatima koji su usporedivi u pojedinom dijelu vidnoga polja, potrebno je usporediti i “uredne” dijelove vidnih polja te pokušati dokazati prisutnost difuznog, jednolikog oštećenja vidnoga polja koje, po nekim teorijama, prethode pojavi skotoma. Statističkim analizama na velikom broju bolesnika utvrđene su razine osjetljivosti u pojedinom dijelu vidnoga polja za kompjuteriziranu statičku perimetriju kao i za frequency-doubling perimetriju. Na osnovi dobivenih rezultata određene su granične vrijednosti koje, uz izvjesnu vjerojatnost, određuju dio vidnoga polja kao “uredan”, odnosno kao “ispad” određene dubine.^{20,21} Navedene granične vrijednosti izračunate su također u odnosu na dob bolesnika. Uspoređujući pojedine dijelove vidnog polja, koji su u obje vrste pretrage pronađene kao uredne za dob, moguće je na većem uzorku pacijenata procijeniti razinu deprimiranosti, odnosno odstupanja vidnog polja glaukopskih bolesnika od nalaza u bolesnika bez glaukoma, koji ne pokazuje ispad obzirom na analizu podataka sadržanu u pojedinom mjernom uređaju.

Ukoliko se bilo kojom od metoda dokaže ispad koji nije prikazan drugom metodom, možemo pretpostaviti da je navedena metoda osjetljivija ili da daje preveliki broj lažno pozitivnih nalaza. Posredan dokaz da je jedna od metoda osjetljivija je i pojava odgovarajućeg ispada na nekom od sljedećih kontrolnih

pregleda dokazana objema metodama. Metodama statističke analize podataka pokušati će se dokazati mogućnost pronalaska ispada na mjestu koje je jednom od metoda prikazano kao uredno, a gdje se kasnije pojavio ispad.

Obzirom da frequency-doubling tehnika nije do sada rutinski korištena u dijagnostici oštećenja vidnoga polja, potrebno ju je usporediti s trenutno aktualnom pretragom u perimetriji – kompjuteriziranom statičkom perimetrijom.

Aktualne metode statičke perimetrije (kompjuterizirana statička perimetrija, Perimetri Octopus te Humphrey) u najsavršenijim izvedbama otkrivaju glaukomsko oštećenje vidnoga polja tek kada je oštećeno oko 30% vidnoga živca.

Frequency-doubling tehnika koristi iluziju dupliranja stimulusa koju proizvodi interferencija stimulusa svjetlih i tamnih pruga (0,25 Hz) u koju interferira svjetlosni titraj frekvencije 25 Hz. Obzirom na način provođenja stimulusa u živčanim nitima, ovaj podražaj pobuđuje selektivno M-ganglijske stanice. Kako je njihova zastupljenost relativno malena (3%) frequency-doubling tehnika može dati vrlo specifične rezultate u otkrivanju glaukopskih defekata u vidnom polju.

Također, u koliko se pokaže da je metoda usporediva s aktualnim metodama perimetrije, moguća je primjena u otkrivanju ispada vidnoga polja u različitim područjima oftalmologije, a naročito u neurooftalmologiji.

3. ISPITANICI I METODE

Ova randomizirana, prospektivna, komparativna studija uspoređuje mogućnosti frequency-doubling perimetrije s Octopus perimetrijom - kompjuteriziranom statičkom perimetrijom u ranom otkrivanju glaukenskog oštećenja vidnoga polja.

3.1 Ispitanici

Ispitanici uključeni u ovo istraživanje su sukcesivno dolazeći bolesnici s dijagnozom glaukoma otvorenog kuta, bolesnici s povišenim intraokularnim tlakom i sumnjom na glaukom, odnosno bolesnici Kabineta za glaukom s dijagnozom glaukoma otvorenog kuta, pacijenti Klinike za očne bolesti Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice". Svi bolesnici ove grupe spadaju u prvi stadij razvoja bolesti.¹⁰ Uz skupinu bolesnika formirana je i kontrolna skupina od 40 ispitanika.

Kriteriji za isključenje iz studije

Kriteriji za isključenje iz studije su prisutnost očne bolesti osim glaukoma otvorenog kuta, odnosno postojanje neurološke ili neurooftalmološke bolesti koja može utjecati na oštećenje vidnoga polja.

Od svih je bolesnika zatražen pismeni pristanak na sudjelovanje u studiji. Uvjet je bio da bolesnici budu stariji od 18 godina te da moraju biti dostupni kontrolnim pregledima.

Učestalost kontrolnih pregleda

Svi su ispitanici pregledavani na redovnim kontrolnim pregledima u razmacima od 6 mjeseci.

Na svakom od pregleda učinjen je kompletan niz pretraga detaljno nabrojanih u objašnjenju metoda.

Etički kriteriji

Etički kriteriji zadovoljeni su činjenicom da je kod svih bolesnika učinjen pregled, odnosno kontrolni pregledi standardizirani obzirom na njihovu bolest, kojem je pridodana frequency doubling perimetrija - nova perimetrijska metoda koja se etablira unazad par godina. Riječ je o potpuno neinvazivnoj pretrazi (svjetlosni stimulusi na koje bolesnik reagira pritiskom na prekidač) čiji će se rezultati usporediti s rezultatima kompjuterizirane perimetrije- metode koja se rutinski koristi u oftalmološkim pregledima glaukomskih bolesnika te bolesnika sa sumnjom na glaukom. Sama pretraga traje 3-4 minute i kraća je od postojeće nekoliko puta te stoga zahtjeva minimalan dodatni napor bolesnika. Bolesnici su pregledavani u redovitim intervalima naručivanja obzirom na praćenje osnovne bolesti, te istraživanje nije utjecalo na povećanje broja pregleda. Od Etičkog povjerenstava KB "Sestre milosrdnice" zatražena je i dobivena dozvola za izvođenje ovoga rada.

Podjela ispitanika u grupe

Svi ispitanici s glaukomom otvorenoga kuta čine jednu skupinu. Za usporedbe dijelova vidnih polja za koje su u obje navedene pretrage dobiveni uredni rezultati, korištena je uz skupinu bolesnika i kontrolna skupina od 40 ispitanika (ovi ispitanici moraju biti bez ikakvih očnih bolesti te bez neuroloških ili neurooftalmoloških bolesti koje bi mogle utjecati na vidno polje te koji su u obje

pretrage imali uredne rezultate). Za ovu usporedbu bolesnici, odnosno ispitanici, podijeljeni su po dobnim skupinama od po 5 godina. Uspoređivat će se samo bolesnici, odnosno ispitanici kontrolne skupine unutar iste dobne skupine.

I skupina ispitanika - kontrolna skupina od 40 ispitanika, prosječne dobi $M=55.17$, $SD=18.42$, bez ikakvih očnih bolesti te bez neuroloških ili neurooftalmoloških bolesti koje bi mogle utjecati na vidno polje te koji su u obje pretrage (Octopus perimetrija i FDT) imali uredne rezultate. Pregledana su oba oka ($n_1 = 80$).

II skupina ispitanika – bolesnici s dijagnozom glaukoma otvorenog kuta, s povišenim intraokularnim tlakom i sumnjom na glaukom ($n=198$), prosječne dobi $M=56.26$, $SD=16.23$. Iz studije su isključeni bolesnici kod kojih postoji prisustvo očne bolesti, osim glaukoma otvorenog kuta, odnosno postojanje neurološke ili neurooftalmološke bolesti koja može utjecati na oštećenje vidnoga polja. Pregledana su oba oka ($n_2 = 396$).

III skupina - neurološki bolesnici - bolesnici s tumorom hipofize ($n=32$, prosječne dobi $M=48.18$, $SD=11.32$) i bolesnici s jednostranim moždanim inzultom ($n=45$; prosječne dobi $M=54.19$, $SD=17.52$). Njihovi su rezultati uspoređeni sa zdravim ispitanicima (kontrolna skupina, $n=40$, prosječne dobi $M=55.17$, $SD=18.42$).

3.2. Postupak

Oba oka svih ispitanika I i II skupine pregledavana su četiri puta, što uključuje prvi pregled i tri redovna kontrolna pregleda u razmacima od 6 mjeseci. Svaki pregled obavljen je tako da uključuje sve potrebne pretrage, uključujući i tri

dijagnostička postupka u svrhu istraživanja: kompjuterizirana statička perimetrija (KSP), frequency-doubling perimetrija (FDP) i vidni evocirani potencijali (VEP).

Dakle, u svakoj točki praćenja bolesnika, izvršene su sljedeće pretrage:

- određivanje vidne oštine
- biomikroskopija
- aplanacijska tonometrija
- gonioskopija
- pregled očne pozadine
- vidni evocirani potencijali
- kompjuterizirana perimetrija
- frequency doubling perimetrija.

Mjerenja vidnih polja

Vidna polja mjerena su kompjuteriziranom statičkom perimetrijom (Octopus perimetar 101 Interzeag AG, Schlieren, Switzerland), odnosno metodom frequency-doubling perimetrije (Frequency doubling perimeter Welch-Allyn, Skaneateles, NY; Zeiss-Humphrey, San Leandro, CA).

Na **kompjuteriziranoj statičkoj perimetriji** rađen je program ST-Glaucoma Screening Test, s veličinim stimulusa Goldman III, vremenom ekspozicije 100 milisekundi, osvjetljenjem pozadine od 4 apostilba, maksimalnim intenzitetom stimulusa od 1000 apostilba te takozvanom metodom 4-2-1 dB koja određuje osjetljivost retine s točnošću od 1 dB.

Kod **frequency-doubling perimetrije** korišten je Full Threshold Test (N-30). Riječ je o 19 lokalizacija stimulusa gdje se također određuje osjetljivost retine s točnošću od 1 dB.

U obje su metode u obzir uzeti rezultati jedino u koliko faktor pouzdanosti ne prelazi 10 %. Također je kod obje pretrage uzet u obzir faktor učenja na način da rezultati prvog učinjenog testa ne ulaze u studiju ako pacijent nije nikada ranije radio navedene pretrage.

Na svakom pregledu učinjene su obje perimetrijske pretrage, na način da je slučajnim odabirom varirano koja pretraga je obavljena prva, radi kontrole i eliminacije mogućeg utjecaja redosljed.

Između dvije pretrage učinjeni je preostali dio pregleda tako da je vremenski proteklo najmanje pola sata, što je trebalo omogućiti bolesnicima, odnosno kandidatima, ponovnu maksimalnu koncentraciju.

Vidni evocirani potencijali (VEP) ispitivani su "*pattern*" stimulacijom prema ISCEV standardu. Rezultati su analizirani postupcima temeljenim na Fourier serijama, čime je omogućeno razlikovanje i klasifikaciju u skupinu „ispad“ ili „bez ispada“ u vidnom polju. Ukratko, *Fourier analiza* je dekompozicija (rastavljanje) funkcije u terminima sinusoidalnih funkcija (nazvanih baznim funkcijama; *basis functions*) različith frekvencija koje se mogu ponovno kombinirati kako i se dobila originalna funkcija (Fourier sinteza). Rezutat analize (dekompozicije) je pridavanje iznosa, tj. amplitude i faze svakoj baznoj funkciji (svakoj frekvenciji) u rekonstrukciji. To je, dakle, također funkcija (ili frekvencija), čija je vrijednost reprezentirana kao kompleksni broj, u polarnim ili rektagularnim koordinatama, a zove se reprezentacija domene frekvencije originalne funkcije.

Računanje i proučavanje Fourier serija vrlo je koristan način za razbijanje neke periodičke funkcije u skup jednostavnih izraza koji se mogu uključiti, pojedinačno rješavati i zatim rekombinirati kako bi se dobilo rješenje originalnog problema ili aproksimacija istog do željene ili praktične razine točnosti. Fourier serija je zapravo proširenje periodičke funkcije $f(x)$ u terminima beskrajne sume sinusa i kosinusa, a rješenje za određenu funkciju je neposredno dostupno izražavajući originalnu funkciju kao Fourier seriju i zatim uključujući rješenje za svaku sinusoidnu komponentu. Izračunavanje (uobičajene) Fourier serije temelji se na identitetu integrala.

$$\begin{aligned} \int_{-\pi}^{\pi} \sin(mx) \sin(nx) dx &= \pi \delta_{mn} \\ \int_{-\pi}^{\pi} \cos(mx) \cos(nx) dx &= \pi \delta_{mn} \\ \int_{-\pi}^{\pi} \sin(mx) \cos(nx) dx &= 0 \\ \int_{-\pi}^{\pi} \sin(mx) dx &= 0 \\ \int_{-\pi}^{\pi} \cos(mx) dx &= 0 \end{aligned}$$

za $m, n \neq 0$, gdje δ_{mn} je Kronecker delta.

Koristeći metodu generalizirane Fourier serije, uobičajena Fourier serija koja uključuje sinuse i kosinuse dobivena je uzimanjem da je $f_1(x) = \cos x$ i $f_2(x) = \sin x$. Obzirom da te funkcije čine potpuni ortogonalni sustav iznad $[-\pi, \pi]$, Fourier serija funkcije $f(x)$ određena je:

$$f(x) = \frac{1}{2} a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} a_n \cos(nx) + \sum_{n=1}^{\infty} b_n \sin(nx),$$

gdje

$$\begin{aligned} a_0 &= \frac{1}{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} f(x) dx \\ a_n &= \frac{1}{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} f(x) \cos(nx) dx \\ b_n &= \frac{1}{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} f(x) \sin(nx) dx \end{aligned}$$

i $n = 1, 2, 3, \dots$. Valja primijetiti da je koeficijent izraza konstante a_0 pisan u posebnom obliku u usporedbi s općim za generalizirane Fourier serije kako bi se sačuvala simetrija s definicijama a_n i b_n .

Dakle, matematičkim postupcima izračunate su vrijednosti sinusiodnih komponenti svakog ispisa elektromagnetskog vala dobivenog VEP-om te su njihove vrijednosti sumirane i ocijenjene kao ispad ili bez ispada.

Poseban dio studije jest usporedba dijelova vidnih polja koja niti na jednoj perimetrijskoj pretrazi nisu pokazivala ispad. Na ovaj način nastojala se dokazati prisutnost difuznog, jednolikog oštećenja vidnoga polja koje po nekim teorijama prethode pojavi skotoma. Statističkim analizama na velikom broju bolesnika utvrđene su razine osjetljivosti u pojedinom dijelu vidnoga polja za kompjuteriziranu statičku perimetriju kao i za frequency-doubling perimetriju. Na osnovi dobivenih rezultata određene su granične vrijednosti koje, uz izvjesnu vjerojatnost, određuju dio vidnoga polja kao “uredan”, odnosno kao “ispad” određene dubine. Navedene granične vrijednosti izračunate su također u odnosu na dob bolesnika. Uspoređujući pojedine dijelove vidnoga polja koji su u obje vrste pretrage pronađene kao uredne za dob, moguće je na većem uzorku pacijenata procijeniti razinu deprimiranosti, odnosno odstupanja vidnih polja glaukopskih bolesnika od nalaza u bolesnika bez glaukoma koji ne pokazuje ispad obzirom na analizu podataka sadržanu u pojedinom mjernom uređaju.

3.3 Statistička analiza podataka

Po završetku istraživanja, svi podatci su statistički obrađeni, a utvrđeni nalazi za I i II skupinu ispitanika međusobno uspoređeni. Analizirali smo međusobni odnos nalaza utvrđenih na istom oku dijagnostičkim postupcima KSP, FDP i VEP. Odredili smo osjetljivost i specifičnost, te pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost Frequency-doubling perimetrije (FDP) kao dijagnostičkog postupka u odnosu na kompjuteriziranu statičku perimetriju (KSP). Isto je učinjeno za neurološke ispitanike i njihovu kontrolnu skupinu.

Podatke smo obrađivali pomoću statističkog paketa “Statistic for Windows”.

Rezultat pregleda svakog oka označen je kao nalaz “uredan”, odnosno kao “ispad” određene dubine.

Za svaku skupinu ispitanika (n_1 i n_2) odredili smo učestalost pojavljivanja nalaza za svako oko. Za usporedbu učestalosti nalaza primijenili smo: Cochranov Q test za testiranje razlike proporcija u različitim uvjetima za skupinu I (zdravi ispitanici – kontrolna skupina) i skupinu II (bolesnici s dijagnozom glaukom); kontingencijsku analizu (χ^2 test uz Yates-ovu korekciju) nezavisnih skupina I i II i skupine II za svaki dijagnostički postupak ispitivan u različitim vremenskim razdobljima; kontingencijsku analizu (McNemarov χ^2 test) za zavisne uzorke skupine II prema različitim dijagnostičkim postupcima, a sve u svrhu određivanja vjerojatnosti (p) razlike učestalosti nalaza.

Uz $p < 0.05$ smatra se da postoji statistički značajna razlika između ispitivanih učestalosti i da ta razlika nije slučajna, tj. ponovit će se barem s 95% vjerojatnošću. Uz $p < 0.01$ vjerojatnost ponavljanja iznosi najmanje 99%, a za $p < 0.001$ najmanje 99,9%.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

4.1. Dijagnostički postupci za provjeru učestalosti nalaza u skupini I

Na početku bilo je nužno provjeriti je li za potrebe ovog istraživanja opravdano skupinu I tretirati kao kontrolnu skupinu ispitanika.

Skupina I - oba oka 40 ispitanika bez ikakvih očnih bolesti te bez neuroloških ili neurooftalmoloških bolesti koje bi mogle utjecati na vidno polje te koji su u obje pretrage imali uredne rezultate (n1 = 80).

Tablica 1. Učestalost nalaza dijagnostičkih postupaka KSP, FDP i VEP primijenjenih na oba oka skupine I (kontrolna skupina - zdravi ispitanici) u četiri točke mjerenja

Vrijeme mjerenja	Nalaz	Dijagnostički postupak					
		KSP		FDP		VEP	
		n	%	N	%	n	%
prvo mjerenje	"ispad"	0	0	0	0	0	0
	"uredan"	80	100	80	100	80	100
	ukupno n1	80	100	80	100	80	100
nakon 6 mjeseci	"ispad"	0	0	0	0	0	0
	"uredan"	80	100	80	100	80	100
	ukupno n1	80	100	80	100	80	100
nakon 12 mjeseci	"ispad"	0	0	0	0	0	0
	"uredan"	80	100	80	100	80	100
	ukupno n1	80	100	80	100	80	100
nakon 18 mjeseci	"ispad"	0	0	0	0	0	0
	"uredan"	80	100	80	100	80	100
	ukupno n1	80	100	80	100	80	100

Učestalost nalaza "ispad" i "uredan" dijagnostičkih postupaka KSP, FDP i VEP primijenjenih na oba oka skupine I (kontrolna skupina - zdravi ispitanici) u svim točkama mjerenja prikazana je u Tablici 1. Budući je učestalost nalaza istovjetna

za sve dijagnostičke postupke u svim točkama mjerenja, valja naglasiti da ne postoji statistički značajna razlika učestalosti nalaza.

Opravdano ćemo u daljnjim statističkim obradama za skupinu I (kontrolna skupina - zdravi ispitanici) uvrštavati samo raspodjelu nalaza dijagnostičkog postupka FDP za prvo mjerenje.

100% "uredan" nalaz utvrđen na oba oka u svim primijenjenim dijagnostičkim postupcima KSP, FDP i VEP u svim točkama mjerenja pokazuje da se u ovoj skupini nalaze ispitanici bez ikakvih očnih bolesti te bez neuroloških ili neurooftalmoloških bolesti koje bi mogle utjecati na vidno polje, i da se može smatrati kontrolnom skupinom u svrhu utvrđivanja razlike učestalosti nalaza dijagnostičkih postupaka KSP, FDP i VEP primijenjenih i na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom).

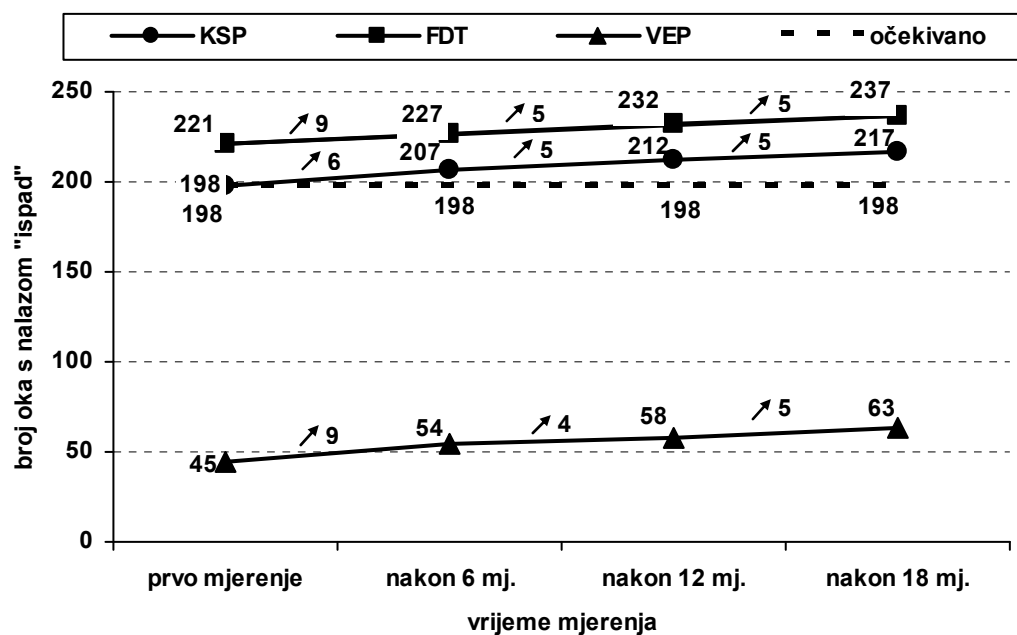
4.2 Dijagnostički postupci za provjeru učestalosti nalaza u skupini II

Skupina II – oba oka 198 ispitanika s dijagnozom glaukoma otvorenog kuta, bolesnici s povišenim intraokularnim tlakom i sumnjom na glaukom (n2 = 396).

Tablica 2. Učestalost nalaza dijagnostičkih postupaka KSP, FDP i VEP primijenjenih na oba oka u četiri točke mjerenja za skupinu II (bolesnici s dijagnozom glaukom)

Vrijeme mjerenja	Nalaz	Dijagnostički postupak					
		KSP		FDP		VEP	
		n	%	n	%	n	%
prvo mjerenje	"ispad"	198	50,0	221	55,8	45	11,4
	"uredan"	198	50,0	175	44,2	351	88,6
	ukupno n2	396	100	396	100	396	100
nakon 6 mjeseci	"ispad"	207	52,3	227	57,3	54	13,6
	"uredan"	189	47,7	169	42,7	342	86,4
	ukupno n2	396	100	396	100	396	100
nakon 12 mjeseci	"ispad"	212	53,5	232	58,6	58	14,6
	"uredan"	184	46,5	164	41,4	338	85,4
	ukupno n2	396	100	396	100	396	100
nakon 18 mjeseci	"ispad"	217	54,8	237	59,8	63	15,9
	"uredan"	179	45,2	159	40,2	333	84,1
	ukupno n2	396	100	396	100	396	100

Učestalost nalaza "ispad" i "uredan" dijagnostičkih postupaka KSP, FDP i VEP primijenjenih na oba oka u svim točkama mjerenja za skupinu II (bolesnici s dijagnozom glaukom) prikazana je u Tablici 2. Broj očiju na kojima je utvrđen „ispad“ pojedinom dijagnostičkom tehnikom u svakoj sukcesivnoj točki mjerenja dodatno je prikazan na slici 5.



Slika 1. Učestalost nalaza "ispad" utvrđen dijagnostičkim postupcima KSP, FDP i VEP u četiri točke mjerenja za skupinu II (bolesnici s dijagnozom glaukom)

Na Slici 5 je vidljivo da je u skupini II (bolesnici s dijagnozom glaukom) u dijagnostičkom postupku KSP i FDP utvrđen nalaz "ispad" na barem jednom oku, dok je učestalost nalaza "ispad" u postupku VEP uvijek ispod očekivane učestalosti (najmanja očekivana učestalost je 198 zbog načina na koji su odabrani ispitanici koji tvore ovu skupinu - bolesnici s dijagnozom glaukom trebaju imati nalaz "ispad" barem na jednom oku, te je očekivana učestalost nalaza "ispad" ≥ 198).

Budući je učestalost nalaza različita između točaka mjerenja za svaki dijagnostički postupak, ali i između dijagnostičkih postupaka primijenjenih u istom vremenu mjerenja, potrebno je utvrditi postoji li statistički značajna razlika učestalosti nalaza ili se radi o slučajnoj varijaciji nalaza.

4.3 Usporedba učestalosti nalaza "ispad" u skupini I (kontrolna skupina) i skupini II (bolesnici s dijagnozom glaukom) na početku ispitivanja (prvo mjerenje)

Provjerena je statistička značajnost razlike u detektiranim „ispadima“ između skupine I i II u prvom mjerenju. Tablica 3 prikazuje učestalost nalaza dijagnostičkih postupaka KSP, FDP i VEP primijenjenih na oba oka skupine I (kontrola – zdravi ispitanici) i oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) u vrijeme prvog mjerenja.

Tablica 3. Učestalost nalaza dijagnostičkih postupaka KSP, FDP i VEP primijenjenih na oba oka skupine I (kontrola – zdravi ispitanici) i oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) u vrijeme prvog mjerenja

Skupina ispitanika	Dijagnostički postupak	Nalaz		Hi-kvadrat (s Yates korekcijom)	p
		"ispad"	"uredan"		
I	FDP	0	80		
II	KSP	198	198	68,49	<0.001
	FDP	221	175	83,34	<0.001
	VEP	45	351	10,04	<0.05

Hi-kvadrat testom za usporedbu učestalosti detektiranih „ispada“ pomoću sve tri dijagnostičke tehnike u prvom mjerenju utvrđeno je sljedeće:

- postoji statistički značajna razlika u učestalosti nalaza utvrđenih dijagnostičkim postupkom FDP u skupini I (kontrola – zdravi ispitanici) u odnosu na učestalost nalaza utvrđenih dijagnostičkim postupkom KSP u skupini II (bolesnici s dijagnozom glaukom) ($\chi^2=68,49$, $p<0.001$). Valja istaknuti da postoji statistički *značajno veća učestalost nalaza "ispad" u*

skupini II (bolesnici s dijagnozom glaukom), da razlika učestalosti nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakve učestalosti je veća od 99,9 %.

- postoji statistički značajna razlika u učestalosti nalaza utvrđenih dijagnostičkim postupkom FDP u skupini I (kontrola – zdravi ispitanici) u odnosu na učestalost nalaza utvrđenih dijagnostičkim postupkom FDP u skupini II (bolesnici s dijagnozom glaukom) ($\chi^2=83,34$, $p<0.001$). Valja istaknuti da postoji *statistički značajno veća učestalost nalaza "ispad" u skupini II* (bolesnici s dijagnozom glaukom), da razlika učestalosti nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakve učestalosti je veća od 99,9 %.
- postoji statistički značajna razlika u učestalosti nalaza utvrđenih dijagnostičkim postupkom FDP u skupini I (kontrola - zdravi ispitanici) u odnosu na učestalost nalaza utvrđenih dijagnostičkim postupkom VEP u skupini II (bolesnici s dijagnozom glaukom) ($\chi^2=10,04$, $p<0.01$). Valja istaknuti da postoji *statistički značajno veća učestalost nalaza "ispad" u skupini II* (bolesnici s dijagnozom glaukom), da razlika učestalosti nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakve učestalosti je veća od 99 %.

Zaključujemo da se u vrijeme prvog mjerenja statistički značajno razlikuju rezultati nalaza skupine I (kontrola – zdravi ispitanici) i skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) II. Učestalost nalaza "ispad" uvijek je značajno statistički veća u skupini II (bolesnici s dijagnozom glaukom), a takav rezultat nije slučajan. Raspodjela nalaza "uredan" i "ispad" u skupini I (kontrola - zdravi ispitanici) neovisna je o vremenu mjerenja (vidljivo iz Tablice 1), a raspodjela nalaza u

skupini II (bolesnici s dijagnozom glaukom) pokazuje porast učestalosti nalaza "ispad" s vremenom mjerenja, (Tablice 2 i 3).

4.4. Usporedba učestalosti (proporcija) nalaza između različitih dijagnostičkih postupaka primijenjenih u pojedinoj točki mjerenja u skupini II

Provjerena je statistička značajnost razlike u detektiranim „ispadima“ između triju različitih dijagnostičkih postupaka u skupini II, u jednoj točki mjerenja. Tablice 4, 5, 6, i 7 prikazuju učestalost nalaza dijagnostičkih postupaka KSP, FDP i VEP primijenjenih na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) u sukcesivnim točkama mjerenja.

Tablica 4. Učestalost nalaza dijagnostičkih postupaka KSP, FDP i VEP primijenjenih na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) u vrijeme prvog mjerenja

Vrijeme mjerenja	Dijagnostički postupak	Nalaz		Cochran's Q Test	p
		"ispad"	"uredan"		
prvo mjerenje	KSP	198	198	312,0114	<0.001
	FDP	221	175		
	VEP	45	351		

Iz Tablice 4. valja uočiti da se učestalost nalaza "uredan" i "ispad" dijagnostičkih postupaka (KSP, FDP i VEP) primijenjenih na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) u vrijeme prvog mjerenja, značajno statistički razlikuje ($Q=312,01$, $p<0.001$) na način da najviše „ispada“ bilježi FDP dijagnostički postupak.

Tablica 5. Učestalost nalaza dijagnostičkih postupaka KSP, FDP i VEP primijenjenih na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 6 mjeseci nakon prvog mjerenja

Vrijeme mjerenja	Dijagnostički postupak	Nalaz		Cochran's Q Test	p
		"ispad"	"uredan"		
6 mjeseci nakon prvog mjerenja	KSP	207	189	310,6243	<0.001
	FDP	227	169		
	VEP	54	342		

Iz Tablice 5. proizlazi da se učestalost nalaza "uredan" i "ispad" dijagnostičkih postupaka (KSP, FDP i VEP) primijenjenih na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 6 mjeseci nakon prvog mjerenja, značajno statistički razlikuje ($Q=310,6243$, $p<0.001$) na način da najviše „ispada“ bilježi FDP dijagnostički postupak.

Tablica 6. Učestalost nalaza dijagnostičkih postupaka KSP, FDP i VEP primijenjenih na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 12 mjeseci nakon prvog mjerenja

Vrijeme mjerenja	Dijagnostički postupak	Nalaz		Cochran's Q Test	p
		"ispad"	"uredan"		
12 mjeseci nakon prvog mjerenja	KSP	212	184	312,5977	<0.001
	FDP	232	164		
	VEP	58	338		

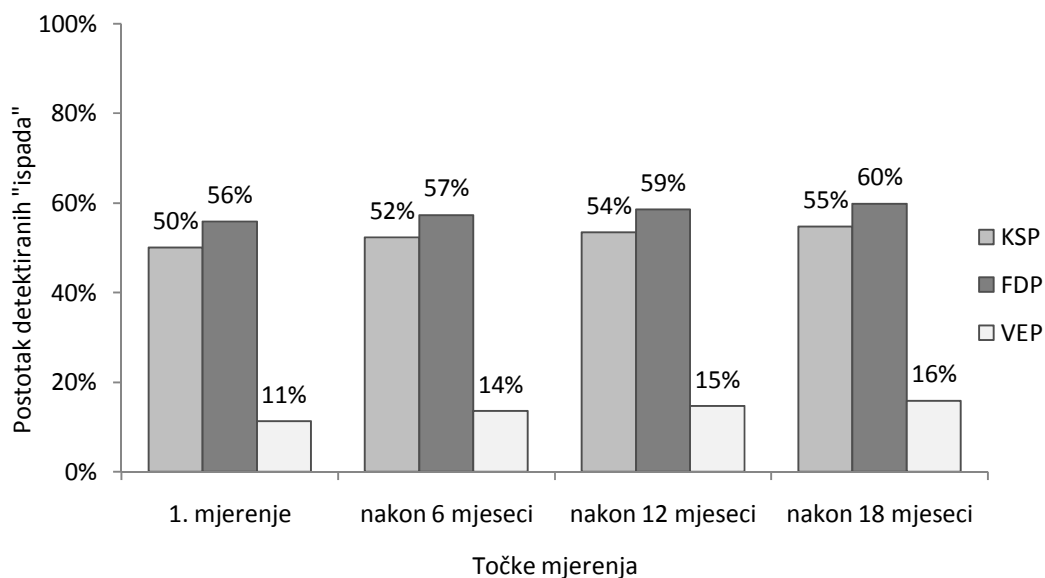
Iz Tablice 6. valja uočiti da se učestalost nalaza "uredan" i "ispad" dijagnostičkih postupaka (KSP, FDP i VEP) primijenjenih na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 12 mjeseci nakon prvog mjerenja, značajno statistički razlikuje ($Q=312,5977$, $p<0.001$) na način da najviše „ispada“ bilježi FDP dijagnostički postupak.

Tablica 7. Učestalost nalaza dijagnostičkih postupaka KSP, FDP i VEP primijenjenih na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 18 mjeseci nakon prvog mjerenja

Vrijeme mjerenja	Dijagnostički postupak	Nalaz		Cochran's Q Test	p
		"ispad"	"uredan"		
18 mjeseci nakon prvog mjerenja	KSP	217	179	310,8114	<0.001
	FDP	237	159		
	VEP	63	333		

Iz Tablice 7. valja uočiti da se učestalost nalaza "uredan" i "ispad" dijagnostičkih postupaka (KSP, FDP i VEP) primijenjenih na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 18 mjeseci nakon prvog mjerenja, značajno statistički razlikuje ($Q=310,8114$, $p<0.001$) na način da najviše „ispada“ bilježi FDP dijagnostički postupak.

Slika 6 prikazuje relativnu učestalost detekcije „ispada“ u sukcesivnim točkama mjerenja (učestalost „ispada“ u odnosu na ukupan broj očiju u skupini II, $n=396$).



Slika 2. Relativna učestalost detekcije „ispada“ dijagnosticiranih pojedinom dijagnostičkom tehnikom, u svakoj sukcesivnoj točki mjerenja

Na Slici 5 je vidljivo kako najviše „ispada“ otkriva FDP dijagnostički postupak u odnosu na KSP i VEP, s tim da je relativna učestalost neznatno veća u odnosu na KSP, dok su i FDP i KSP u znatnijoj prednosti pred VEP dijagnostičkom metodom.

4.4.1. Učestalost nalaza utvrđenih pojedinim dijagnostičkim postupkom u odnosu na vrijeme mjerenja (stabilnost skupine)

Utvrđena je učestalost nalaza svakog dijagnostičkog postupka (KSP, FDP, VEP) primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom), uspoređujući svako sljedeće mjerenje s prethodnim točkama mjerenja.

4.4.1.1. Kompjuterizirana statička perimetrija

Utvrđena je učestalost nalaza dijagnostičkog postupka KSP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) uspoređujući svako mjerenje s prethodnim točkama mjerenja.

Tablica 8. Učestalost nalaza dijagnostičkog postupka KSP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) u vrijeme prvog mjerenja u odnosu na tri kasnija periodična mjerenja

Dijagnostički postupak KSP			McNemar χ^2	p
Vrijeme mjerenja	Nalaz			
	"ispad"	"uredan"		
prvo mjerenje	198	198		
nakon 6 mjeseci	207	189	0,32	0.5696
nakon 12 mjeseci	212	184	0,85	0.3553
nakon 18 mjeseci	217	179	1,64	0.2003

Učestalosti nalaza "uredan" i "ispad" dijagnostičkog postupka KSP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) u vrijeme prvog mjerenja

u odnosu na tri kasnija periodična mjerenja prikazane su u Tablici 8. Valja uočiti da u skupini II (bolesnici s dijagnozom glaukom) uz primjenu dijagnostičkog postupka KSP na oba oka:

- a) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) učestalosti nalaza prvog mjerenja i mjerenja nakon 6 mjeseci. Utvrđena razlika je slučajna ($\chi^2 = 0,32$).
- b) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) učestalosti nalaza prvog mjerenja i mjerenja nakon 12 mjeseci. Utvrđena razlika je slučajna ($\chi^2 = 0,85$).
- c) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) učestalosti nalaza prvog mjerenja i mjerenja nakon 18 mjeseci. Utvrđena razlika je slučajna ($\chi^2 = 1,64$).

Za dijagnostički postupak KSP primijenjen na oba oka skupine II ne postoji statistički značajna razlika učestalosti nalaza "ispad" i "uredan" utvrđenog u vrijeme prvog mjerenja u odnosu na kasnija periodična mjerenja. Pronađena razlika u učestalosti je slučajna.

Tablica 9. Učestalost nalaza dijagnostičkog postupka KSP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 6 mjeseci nakon prvog mjerenja u odnosu na dva kasnija periodična mjerenja

Dijagnostički postupak KSP				
Vrijeme mjerenja	Nalaz		McNemar χ^2	p
	"ispad"	"uredan"		
nakon 6 mjeseci	207	189		
nakon 12 mjeseci	212	184	0,08	0.7758
nakon 18 mjeseci	217	179	0,41	0.5214

Učestalosti nalaza "uredan" i "ispad" dijagnostičkog postupka KSP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 6 mjeseci nakon prvog mjerenja u odnosu na dva kasnija periodična mjerenja vidljive su u Tablici 9. Valja uočiti da u skupini II (bolesnici s dijagnozom glaukom) uz primjenu dijagnostičkog postupka KSP na oba oka:

- a) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) učestalosti nalaza 6 mjeseci i 12 mjeseci nakon prvog mjerenja. Utvrđena razlika je slučajna ($\chi^2 = 0,08$).
- b) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) učestalosti nalaza 6 mjeseci i 18 mjeseci nakon prvog mjerenja. Utvrđena razlika je slučajna ($\chi^2 = 0,41$).

Za dijagnostički postupak KSP primijenjen na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) ne postoji statistički značajna razlika učestalosti nalaza "ispad" i "uredan" utvrđenog 6 mjeseci nakon prvog mjerenja u odnosu na kasnija periodična mjerenja. Razlika učestalosti je slučajna.

Tablica 10. Učestalost nalaza dijagnostičkog postupka KSP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 12 mjeseci nakon prvog mjerenja u odnosu na kasnije periodično mjerenje

Dijagnostički postupak KSP			McNemar χ^2	p
Vrijeme mjerenja	Nalaz			
		"ispad"	"uredan"	
nakon 12 mjeseci	212	184	0,08	0.7754
nakon 18 mjeseci	217	179		

Utvrđene učestalosti nalaza "uredan" i "ispad" dijagnostičkog postupka KSP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 6 mjeseci nakon prvog mjerenja u odnosu na kasnije periodično mjerenje vidljive su u Tablici 10. Valja uočiti da za skupinu II (bolesnici s dijagnozom glaukom) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) učestalosti nalaza 12 mjeseci i 18 mjeseci nakon prvog mjerenja uz primjenu KSP dijagnostičkog postupka na oba oka. Utvrđena razlika je slučajna ($\chi^2 = 0,08$, $p > 0.05$).

Na temelju rezultata prikazanih u Tablicama 8, 9 i 10. može se zaključiti sljedeće: za ispitivanu skupinu II (bolesnici s dijagnozom glaukom) ne postoji statistički značajna razlika učestalosti nalaza "ispad" i "uredan" utvrđenog na oba oka dijagnostičkim postupkom KSP u vrijeme prvog mjerenja i preostala tri periodična mjerenja. Dokazana je stabilnost skupine II u dijagnostičkom postupku KSP.

4.4.1.2. Frequency doubling perimetry

Utvrđena je učestalost nalaza dijagnostičkog postupka FDP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) uspoređujući svako mjerenje s prethodnim točkama mjerenja.

Tablica 11. Učestalost nalaza dijagnostičkog postupka FDP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) u vrijeme prvog mjerenja u odnosu na tri kasnija periodična mjerenja

Dijagnostički postupak FDP				
Vrijeme mjerenja	Nalaz			
	"ispad"	"uredan"		
prvo mjerenje	221	175	McNemar χ^2	p
nakon 6 mjeseci	227	169	0,13	0.7200
nakon 12 mjeseci	232	164	0,52	0.4727
nakon 18 mjeseci	237	159	1,16	0.2805

Utvrđene učestalosti nalaza "uredan" i "ispad" dijagnostičkog postupka FDP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) u vrijeme prvog mjerenja u odnosu na tri kasnija periodična mjerenja vidljive su u Tablici 11. Valja uočiti da u skupini II (bolesnici s dijagnozom glaukom) uz primjenu dijagnostičkog postupka FDP na oba oka:

- a) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) učestalosti nalaza prvog mjerenja i mjerenja nakon 6 mjeseci. Utvrđena razlika je slučajna ($\chi^2 = 0,13$).
- b) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) učestalosti nalaza prvog mjerenja i mjerenja nakon 12 mjeseci. Utvrđena razlika je slučajna ($\chi^2 = 0,52$).
- c) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) učestalosti nalaza prvog mjerenja i mjerenja nakon 18 mjeseci. Utvrđena razlika je slučajna ($\chi^2 = 1,16$).

Za dijagnostički postupak FDP primijenjen na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) ne postoji statistički značajna razlika učestalosti nalaza

"ispad" i "uredan" utvrđenog u vrijeme prvog mjerenja u odnosu na kasnija periodična mjerenja. Razlika učestalosti je slučajna.

Tablica 12. Učestalost nalaza dijagnostičkog postupka FDP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 6 mjeseci nakon prvog mjerenja u odnosu na dva kasnija periodična mjerenja

Dijagnostički postupak FDP				
Vrijeme mjerenja	Nalaz		McNemar χ^2	p
	"ispad"	"uredan"		
nakon 6 mjeseci	227	169		
nakon 12 mjeseci	232	164	0,08	0.7734
nakon 18 mjeseci	237	159	0,42	0.5162

Utvrđene učestalosti nalaza "uredan" i "ispad" dijagnostičkog postupka FDP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 6 mjeseci nakon prvog mjerenja u odnosu na dva kasnija periodična mjerenja vidljive su u Tablici 12. Valja uočiti da u skupini II (bolesnici s dijagnozom glaukom) uz primjenu dijagnostičkog postupka FDP na oba oka:

- a) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) učestalosti nalaza 6 mjeseci i 12 mjeseci nakon prvog mjerenja. Utvrđena razlika je slučajna ($\chi^2 = 0,08$).
- b) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) učestalosti nalaza 6 mjeseci i 18 mjeseci nakon prvog mjerenja. Utvrđena razlika je slučajna ($\chi^2 = 0,42$).

Za dijagnostički postupak FDP primijenjen na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) ne postoji statistički značajna razlika učestalosti nalaza

"ispad" i "uredan" utvrđenog 6 mjeseci nakon prvog mjerenja u odnosu na kasnija periodična mjerenja. Razlika učestalosti je slučajna.

Tablica 13. Učestalost nalaza dijagnostičkog postupka FDP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 12 mjeseci nakon prvog mjerenja u odnosu na kasnije periodično mjerenje

Dijagnostički postupak FDP				
Vrijeme mjerenja	Nalaz		McNemar χ^2	p
	"ispad"	"uredan"		
nakon 12 mjeseci	232	237		
nakon 18 mjeseci	164	159	0,08	0.7724

Utvrđene učestalosti nalaza "uredan" i "ispad" dijagnostičkog postupka FDP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 12 mjeseci nakon prvog mjerenja u odnosu na kasnije periodično mjerenje vidljive su u Tablici 13. Valja uočiti da za skupinu II (bolesnici s dijagnozom glaukom) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) učestalosti nalaza 12 mjeseci i 18 mjeseci nakon prvog mjerenja uz primjenu FDP dijagnostičkog postupka na oba oka. Utvrđena razlika učestalosti nalaza je slučajna ($\chi^2 = 0,08$).

Na temelju rezultata prikazanih u Tablicama 11, 12. i 13 može se zaključiti sljedeće:

za ispitivanu skupinu II (bolesnici s dijagnozom glaukom) ne postoji statistički značajna razlika učestalosti nalaza "ispad" i "uredan" utvrđenog na oba oka dijagnostičkim postupkom FDP u vrijeme prvog mjerenja i preostala tri periodična mjerenja. Dokazana je stabilnost skupine II u dijagnostičkom postupku FDP.

4.4.1.3. Vidni evocirani potencijali

Utvrđena je učestalost nalaza dijagnostičkog postupka VEP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) uspoređujući svako mjerenje s prethodnim točkama mjerenja.

Tablica 14. Učestalost nalaza dijagnostičkog postupka VEP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) u vrijeme prvog mjerenja u odnosu na tri kasnija periodična mjerenja

Dijagnostički postupak VEP			McNemar χ^2	p
Vrijeme mjerenja	Nalaz			
	"ispad"	"uredan"		
prvo mjerenje	45	351		
nakon 6 mjeseci	54	342	0,74	0.3900
nakon 12 mjeseci	58	338	1,61	0.2049
nakon 18 mjeseci	63	333	3,10	0.784

Utvrđene učestalosti nalaza "uredan" i "ispad" dijagnostičkog postupka VEP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) u vrijeme prvog mjerenja u odnosu na tri kasnija periodična mjerenja vidljive su u Tablici 14. Valja uočiti da u skupini II (bolesnici s dijagnozom glaukom) uz primjenu dijagnostičkog postupka VEP na oba oka:

- a) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) učestalosti nalaza u vrijeme prvog mjerenja i nakon 6 mjeseci. Utvrđena razlika je slučajna ($\chi^2 = 0,74$).
- b) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) učestalosti nalaza u vrijeme prvog mjerenja i nakon 12 mjeseci. Utvrđena razlika je slučajna ($\chi^2 = 1,61$).

- c) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) učestalosti nalaza u vrijeme prvog mjerenja i nakon 18 mjeseci. Utvrđena razlika je slučajna ($\chi^2 = 3,10$).

Za dijagnostički postupak VEP primijenjen na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) ne postoji statistički značajna razlika učestalosti nalaza "ispad" i "uredan" utvrđenog u vrijeme prvog mjerenja u odnosu na kasnija periodična mjerenja. Razlika učestalosti je slučajna.

Tablica 15. Učestalost nalaza dijagnostičkog postupka VEP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 6 mjeseci nakon prvog mjerenja u odnosu na dva kasnija periodična mjerenja

Dijagnostički postupak VEP			McNemar χ^2	p
Vrijeme mjerenja	Nalaz			
		"ispad"	"uredan"	
nakon 6 mjeseci	54	342		
nakon 12 mjeseci	58	338	0,09	0.7597
nakon 18 mjeseci	63	333	0,64	0.4231

Utvrđene učestalosti nalaza "uredan" i "ispad" dijagnostičkog postupka VEP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 6 mjeseci nakon prvog mjerenja u odnosu na dva kasnija periodična mjerenja vidljive su u Tablici 15. Valja uočiti da u skupini II (bolesnici s dijagnozom glaukom) uz primjenu dijagnostičkog postupka VEP na oba oka:

- a) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) učestalosti nalaza 6 mjeseci i 12 mjeseci nakon prvog mjerenja. Utvrđena razlika je slučajna ($\chi^2 = 0,09$).

- b) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) učestalosti nalaza 6 mjeseci i 18 mjeseci nakon prvog mjerenja. Utvrđena razlika je slučajna ($\chi^2 = 0,64$).

Za dijagnostički postupak VEP primijenjen na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) ne postoji statistički značajna razlika učestalosti nalaza "ispad" i "uredan" utvrđenog 6 mjeseci nakon prvog mjerenja u odnosu na kasnija periodična mjerenja. Razlika učestalosti je slučajna.

Tablica 16. Učestalost nalaza dijagnostičkog postupka VEP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 12 mjeseci nakon prvog mjerenja u odnosu na kasnije periodično mjerenje

Dijagnostički postupak VEP				
Vrijeme mjerenja	Nalaz		McNemar χ^2	p
	"ispad"	"uredan"		
nakon 12 mjeseci	58	338		
nakon 18 mjeseci	63	333	0,16	0.6928

Utvrđene učestalosti nalaza "uredan" i "ispad" dijagnostičkog postupka VEP primijenjenog na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 12 mjeseci nakon prvog mjerenja u odnosu na kasnije periodično mjerenje vidljive su u Tablici 16. Valja uočiti da za skupinu II (bolesnici s dijagnozom glaukom) ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0.05$) nalaza 12 i 18 mjeseci nakon prvog mjerenja uz primjenu VEP dijagnostičkog postupka na oba oka. Utvrđena razlika je slučajna ($\chi^2 = 0,16$).

Na temelju rezultat prikazanih u Tablicama 14, 15. i 16 može se zaključiti sljedeće:

za ispitivanu skupinu II (bolesnici s dijagnozom glaukom) ne postoji statistički značajna razlika učestalosti nalaza "ispad" i "uredan" utvrđenog na oba oka dijagnostičkim postupkom VEP u vrijeme prvog mjerenja i preostala tri periodična mjerenja. Dokazana je stabilnost skupine II u dijagnostičkom postupku VEP.

Rezimirajući rezultate o stabilnosti skupina kroz pojedine dijagnostičke postupke, nameće se sljedeći zaključak: ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti nalaza "ispad" i "uredan" utvrđenog u vrijeme prvog mjerenja za dijagnostičke postupke KSP, FDP i VEP primijenjene na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) u odnosu na kasnije učestalosti nalaza periodičnih mjerenja u istim postupcima. Rezultati idu u prilog tvrdnji o stabilnosti skupine II u svim primijenjenim dijagnostičkim postupcima u sva četiri mjerenja.

4.5. Učestalost podudarnosti nalaza (isti nalaz na istom oku u isto vrijeme mjerenja) različitim dijagnostičkim postupcima

Kako bismo utvrdili postoji li statistički značajna podudarnost u dijagnosticiranju „ispada“ između pojedinih dijagnostičkih postupaka, korišten je McNemarov hi-kvadrat test za usporedbi učestalosti „ispada“ detektiranih na istom oku, u istoj točki mjerenja, različitim dijagnostičkim postupcima.

4.5.1. Usporedba KSP, FDP i VEP u prvom mjerenju

Uspoređene su učestalosti „ispada“ detektiranih na istom oku, u istoj (početnoj) točki mjerenja, različitim dijagnostičkim postupcima.

Tablica 17. Učestalost podudarnosti nalaza dijagnostičkih postupaka KSP i FDP primijenjenih na istom oku skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) u vrijeme prvog mjerenja

Nalaz dijagnostičkog postupka FDP	Nalaz dijagnostičkog postupka KSP	
	"ispad"	"uredan"
"uredan"	0 _A	175 _B
"ispad"	198 _C	23 _D
McNemar χ^2	(A/D) = 21,04	p<0.001
	(B/C) = 1,30	p=0.2547

Iz Tablice 17 valja uočiti da u prvom mjerenju postoji statistički značajna razlika ($\chi^2(A/D)=21,04$, $p<0.001$) u učestalosti podudarnosti nalaza na istom oku primjenom dijagnostičkih postupaka KSP i FDP. U ispitivanoj skupini II u 23 slučaja (D) utvrđen je dijagnostičkim postupkom KSP "uredan" nalaz na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom FDP utvrđen "ispad". Razlika podudarnosti nalaza nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakvih odnosa veća je od 99,9 %. S druge strane, KSP dijagnostička metoda nije utvrdila niti jedan „ispad“ (A) koji je FDP-om označen kao „uredan“ (nema dodatnih dijagnoza KSP tehnikom).

Tablica 18. Učestalost podudarnosti nalaza dijagnostičkih postupaka KSP i VEP primijenjenih na istom oku skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) u vrijeme prvog mjerenja

Nalaz dijagnostičkog postupka VEP	Nalaz dijagnostičkog postupka KSP	
	"ispad"	"uredan"
"uredan"	153 _A	198 _B
"ispad"	45 _C	0 _D
McNemar χ^2	(A/D) = 151,01	p<0.001
	(B/C) = 95,08	p<0.001

Iz Tablice 18. valja uočiti da u prvom mjerenju postoji statistički značajna razlika ($\chi^2(A/D)=151,01$, $p<0.001$) učestalosti podudarnosti nalaza na istom oku, a primjenom dijagnostičkih postupaka KSP i VEP. U ispitivanoj skupini II u 153 slučaja (A) utvrđen je dijagnostičkim postupkom KSP "ispad" na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom VEP utvrđen "uredan" nalaz. Razlika podudarnosti nalaza nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakvih odnosa veća je od 99,9 %. S druge strane, VEP dijagnostička metoda nije utvrdila niti jedan „ispad“(D) koji je KSP-om označen kao „uredan“ (nema dodatnih dijagnoza VEP tehnikom).

Tablica 19. Učestalost podudarnosti nalaza dijagnostičkih postupaka FDP i VEP primijenjenih na istom oku skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) u vrijeme prvog mjerenja

Nalaz dijagnostičkog postupka VEP	Nalaz dijagnostičkog postupka FDP	
	"ispad"	"uredan"
"uredan"	176 _A	175 _B
"ispad"	45 _C	0 _D
McNemar χ^2	(A/D) = 174,01	p<0.001
	(B/C) = 75,64	p<0.001

Iz Tablice 19. valja uočiti da u prvom mjerenju postoji statistički značajna razlika ($\chi^2(A/D)=174,01$, $p<0.001$) učestalosti podudarnosti nalaza na istom oku, a primjenom dijagnostičkih postupaka FDP i VEP. U ispitivanoj skupini II u 176 slučajeva (A) utvrđen je dijagnostičkim postupkom FDP "ispad" na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom VEP utvrđen "uredan" nalaz. Razlika nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakvih odnosa veća je od 99,9 %. S druge strane, VEP dijagnostička metoda nije utvrdila niti jedan „ispad“ (D) koji je FDP-om označen kao „uredan“ (nema dodatnih dijagnoza VEP tehnikom).

4.5.2. Usporedba KSP, FDP i VEP u drugom mjerenju

Uspoređene su učestalosti „ispada“ detektiranih na istom oku, u istoj točki mjerenja (nakon 6 mjeseci) različitim dijagnostičkim postupcima.

Tablica 20. Učestalost podudarnosti nalaza dijagnostičkih postupaka KSP i FDP primijenjenih na istom oku skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 6 mjeseci nakon prvog mjerenja

Nalaz dijagnostičkog postupka FDP	Nalaz dijagnostičkog postupka KSP	
	"ispad"	"uredan"
"uredan"	0 _A	169 _B
"ispad"	207 _C	20 _D
McNemar χ^2	(A/D) = 18,05	p<0.001
	(B/C) = 3,64	p=0.056

Iz Tablice 20. valja uočiti da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2(A/D)=18,05$, $p<0.001$) učestalosti podudarnosti nalaza na istom oku utvrđenih 6 mjeseci nakon prvog mjerenja dijagnostičkim postupkom KSP i FDP. U ispitivanoj skupini II u 20 slučajeva (D) utvrđen je dijagnostičkim postupkom KSP "uredan" nalaz na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom FDP utvrđen "ispad". Razlika podudarnosti nalaza nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakvih odnosa veća je od 99,9 %.

Tablica 21. Učestalost podudarnosti nalaza dijagnostičkih postupaka KSP i VEP primijenjenih na istom oku skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 6 mjeseci nakon prvog mjerenja

Nalaz dijagnostičkog postupka VEP	Nalaz dijagnostičkog postupka KSP	
	"ispad"	"uredan"
"uredan"	153 A	189 B
"ispad"	54 C	0 D
McNemar χ^2	(A/D) = 151,01	p<0.001
	(B/C) = 73,89	p<0.001

Iz Tablice 21. valja uočiti da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2(A/D)=151,01$, $p<0.001$) učestalosti podudarnosti nalaza na istom oku utvrđenih 6 mjeseci nakon prvog mjerenja dijagnostičkim postupkom KSP i VEP. U ispitivanoj skupini II u 153 slučaja (A) utvrđen je dijagnostičkim postupkom KSP "ispad" na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom VEP utvrđen "uredan" nalaz. Razlika podudarnosti nalaza nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakvih odnosa veća je od 99,9 %.

Tablica 22. Učestalost podudarnosti nalaza dijagnostičkih postupaka FDP i VEP primijenjenih na istom oku skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 6 mjeseci nakon prvog mjerenja

Nalaz dijagnostičkog postupka VEP	Nalaz dijagnostičkog postupka FDP	
	"ispad"	"uredan"
"uredan"	173 A	169 B
"ispad"	54 C	0 D
McNemar χ^2	(A/D) = 171,01	p<0.001
	(B/C) = 58,28	p<0.001

Iz Tablice 22. valja uočiti da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2(A/D)=171,01$, $p<0.001$) učestalosti podudarnosti nalaza na istom oku utvrđenih 6 mjeseci nakon

prvog mjerenja dijagnostičkim postupkom FDP i VEP. U ispitivanoj skupini II u 173 slučaja (A) utvrđen je dijagnostičkim postupkom FDP "ispad" na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom VEP utvrđen "uredan" nalaz. Razlika podudarnosti nalaza nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakvih odnosa veća je od 99,9 %.

4.5.3. Usporedba KSP, FDP i VEP u trećem mjerenju

Uspoređene su učestalosti „ispada“ detektiranih na istom oku, u istoj točki mjerenja (nakon 12 mjeseci) različitim dijagnostičkim postupcima.

Tablica 23. Učestalost podudarnosti nalaza dijagnostičkih postupaka KSP i FDP primijenjenih na istom oku skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 12 mjeseci nakon prvog mjerenja

Nalaz dijagnostičkog postupka FDP	Nalaz dijagnostičkog postupka KSP	
	"ispad"	"uredan"
"uredan"	0 _A	164 _B
"ispad"	212 _C	20 _D
McNemar χ^2	(A/D) = 18,05	p<0.001
	(B/C) = 5,88	p<0.05

Iz Tablice 23. valja uočiti da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2(A/D)=18,05$, $p<0.001$) učestalosti podudarnosti nalaza na istom oku utvrđenih 12 mjeseci nakon prvog mjerenja dijagnostičkim postupkom KSP i FDP. U ispitivanoj skupini II u 20 slučajeva (D) utvrđen je dijagnostičkim postupkom KSP "uredan" nalaz na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom FDP utvrđen "ispad". Razlika podudarnosti nalaza nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakvih odnosa veća je od 99,9 %.

Tablica 24. Učestalost podudarnosti nalaza dijagnostičkih postupaka KSP i VEP primijenjenih na istom oku skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 12 mjeseci nakon prvog mjerenja

Nalaz dijagnostičkog postupka VEP	Nalaz dijagnostičkog postupka KSP	
	"ispad"	"uredan"
"uredan"	154 _A	184 _B
"ispad"	58 _C	0 _D
McNemar χ^2	(A/D) = 152,01	p<0.001
	(B/C) = 64,57	p<0.001

Iz Tablice 24. valja uočiti da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2(A/D)=152,01$, $p<0.001$) učestalosti podudarnosti nalaza na istom oku utvrđenih 12 mjeseci nakon prvog mjerenja dijagnostičkim postupkom KSP i VEP. U ispitivanoj skupini II u 154 slučaja (A) utvrđen je dijagnostičkim postupkom KSP "ispad" na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom VEP utvrđen "uredan" nalaz. Razlika podudarnosti nalaza nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakvih odnosa veća je od 99,9 %.

Tablica 25. Učestalost podudarnosti nalaza dijagnostičkih postupaka FDP i VEP primijenjenih na istom oku skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 12 mjeseci nakon prvog mjerenja

Nalaz dijagnostičkog postupka VEP	Nalaz dijagnostičkog postupka FDP	
	"ispad"	"uredan"
"uredan"	174 _A	164 _B
"ispad"	58 _C	0 _D
McNemar χ^2	(A/D) = 172,01	p<0.001
	(B/C) = 49,66	p<0.001

Iz Tablice 25 valja uočiti da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2(A/D)=17,01$, $p<0.001$) učestalosti podudarnosti nalaza na istom oku utvrđenih 12 mjeseci

nakon prvog mjerenja dijagnostičkim postupkom FDP i VEP. U ispitivanoj skupini II u 17 slučajeva (A) utvrđen je dijagnostičkim postupkom FDP "ispad" na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom VEP utvrđen "uredan" nalaz. Razlika podudarnosti nalaza nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakvih odnosa veća je od 99,9 %.

4.5.4. Usporedba KSP, FDP i VEP u četvrtom mjerenju

Uspoređene su učestalosti „ispada“ detektiranih na istom oku, u istoj točki mjerenja (nakon 18 mjeseci) različitim dijagnostičkim postupcima.

Tablica 26. Učestalost podudarnosti nalaza dijagnostičkih postupaka KSP i FDP primijenjenih na istom oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 18 mjeseci nakon prvog mjerenja

Nalaz dijagnostičkog postupka FDP	Nalaz dijagnostičkog postupka KSP	
	"ispad"	"uredan"
"uredan"	1 A	158 B
"ispad"	216 C	21 D
McNemar χ^2	(A/D) = 16,41	p<0.001
	(B/C) = 8,69	p<0.01

Iz Tablice 26. valja uočiti da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2(A/D)=16,41$, $p<0.001$) učestalosti podudarnosti nalaza na istom oku utvrđenih 18 mjeseci nakon prvog mjerenja dijagnostičkim postupkom KSP i FDP. U ispitivanoj skupini II u 21 slučaju (D) utvrđen je dijagnostičkim postupkom KSP "uredan" nalaz na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom FDP utvrđen "ispad". Razlika podudarnosti nalaza nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakvih odnosa veća je od 99,9 %.

Tablica 27. Učestalost podudarnosti nalaza dijagnostičkih postupaka KSP i VEP primijenjenih na istom oku skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 18 mjeseci nakon prvog mjerenja

Nalaz dijagnostičkog postupka VEP	Nalaz dijagnostičkog postupka KSP	
	"ispad"	"uredan"
"uredan"	154 _A	179 _B
"ispad"	63 _C	0 _D
McNemar χ^2	(A/D) = 152,01	p<0.001
	(B/C) = 54,65	p<0.001

Iz Tablice 27. valja uočiti da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2(A/D)=152,01$, $p<0.001$) učestalosti podudarnosti nalaza na istom oku utvrđenih 18 mjeseci nakon prvog mjerenja dijagnostičkim postupkom KSP i VEP. U ispitivanoj skupini II u 154 slučaja (A) utvrđen je dijagnostičkim postupkom KSP "ispad" na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom VEP utvrđen "uredan" nalaz. Razlika podudarnosti nalaza nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakvih odnosa veća je od 99,9 %.

Tablica 28. Učestalost podudarnosti nalaza dijagnostičkih postupaka FDP i VEP primijenjenih na istom oku skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 18 mjeseci nakon prvog mjerenja

Nalaz dijagnostičkog postupka VEP	Nalaz dijagnostičkog postupka FDP	
	"ispad"	"uredan"
"uredan"	174 _A	159 _B
"ispad"	63 _C	0 _D
McNemar χ^2	(A/D) = 172,01	p<0.001
	(B/C) = 40,65	p<0.001

Iz Tablice 28. valja uočiti da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2(A/D)=172,01$, $p<0.001$) učestalosti podudarnosti nalaza na istom oku utvrđenih 18 mjeseci

nakon prvog mjerenja dijagnostičkim postupkom FDP i VEP. U ispitivanoj skupini II u 174 slučaja (A) utvrđen je dijagnostičkim postupkom FDP "ispad" na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom VEP utvrđen "uredan" nalaz. Razlika podudarnosti nalaza nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakvih odnosa veća je od 99,9 %.

Uspoređujući podudarnost KSP, FDP i VEP u dijagnosticiranju „ispada“ i „urednih“ nalaza – na istom oku, u istoj točki mjerenja – može se zaključiti sljedeće:

- *postoji statistički značajna razlika* u učestalosti podudarnosti nalaza utvrđenih na istom oku u istom vremenu mjerenja, a primjenom različitih dijagnostičkih postupaka KSP, FDP i VEP
- U svakoj točki mjerenja postoji statistički značajna razlika u podudarnosti nalaza na istom oku u skupini II *između dijagnostičkog postupka KSP i FDP*. Ta razlika se očituje u statistički značajno većem broju nalaza "ispad" utvrđenih dijagnostički postupkom FDP na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom KSP utvrđen "uredan" nalaz.
- U svakom vremenu mjerenja postoji statistički značajna razlika podudarnosti nalaza na istom oku u skupini II *između dijagnostičkog postupka VEP u odnosu na dijagnostičke postupke KSP i FDP*. Ta razlika se očituje u statistički značajno većem broju nalaza "uredan" utvrđenih dijagnostički postupkom VEP na oku na kojem je drugim dijagnostičkim postupcima (KSP i VDP) utvrđen nalaz "ispad".

Dijagnostički postupak VEP izuzimamo iz daljnje statističke obrade, budući da je u svim točkama mjerenja u skupini II tim dijagnostičkim postupkom utvrđena učestalost nalaza "ispad" ispod očekivane (budući skupinu čine bolesnici s dijagnozom glaukom očekuje se najmanje 198 nalaza "ispad"), a što je vidljivo iz Slike 1 i utvrđeno statistički značajno prema dijagnostičkim metodama KSP i FDP.

4.6. Utvrđivanje osjetljivosti i specifičnosti dijagnostičkog postupka FDP kao dijagnostičke metode

Budući je u ranoj dijagnostici glaukoma, ključno je koristiti dijagnostički postupak koji će detektirati što veći broj oboljelih, uz što manji broj pogrešno postavljenih pozitivnih dijagnoza, usporedili smo učestalost nalaza na istom oku skupine II primjenom dijagnostičkih postupaka KSP i FDP u vrijeme prvog mjerenja – kao ključnoj točki za ranu dijagnozu glaukoma.

Tablica 29. Učestalost podudarnosti nalaza na istom oku skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) primjenom dijagnostičkih postupaka KSP i FDP u vrijeme prvog mjerenja

Nalaz dijagnostičkog postupka FDP u vrijeme prvog mjerenja	Nalaz dijagnostičkog postupka KSP u vrijeme prvog mjerenja	
	"ispad"	"uredan"
"ispad"	198 TP	23 FP
"uredan"	0 FN	175 TN

TP = broj stvarno pozitivnih (engl. True Positive) - to su bolesni koje test ispravno prepoznaje kao bolesne (test-pozitivne)

FP = broj lažno pozitivnih (engl. False Positive) - to su zdravi koje test krivo prepoznaje kao bolesne (test-pozitivne)

FN = broj lažno negativnih (engl. False Negative) - to su bolesni koje test krivo prepoznaje kao zdrave (test-negativne)

TN = broj stvarno negativnih (engl. True Negative) - to su zdravi koje test ispravno prepoznaje kao zdrave (test-negativne)

Iz Tablice 29. koja prikazuje učestalost podudarnosti nalaza na istom oku primjenom dijagnostičkih postupaka KSP i FDP skupine II u vrijeme prvog mjerenja valja uočiti:

- a) dijagnostički postupak FDP uvijek je utvrdio nalaz "ispad" na oku na kojem je to utvrdio i dijagnostički postupak KSP (TP)
- b) nikada dijagnostički postupak FDP nije utvrdio "uredan" nalaz na oku na kojem je dijagnostički postupak KSP utvrdio nalaz "ispad" (FN).
- c) u 23 slučaja dijagnostički postupak FDP utvrdio nalaz "ispad" na oku na kojem je dijagnostički postupak utvrdio "uredan" nalaz (iz obrazloženja Tablice 17. valja uočiti daje ta razlika statistički značajna ($\chi^2(A/D) = 21,04, p < 0.001$).

4.6.1. Osjetljivost i specifičnost testa kao parametri valjanosti

Osjetljivost testa je proporcija bolesnih osoba koje test ispravno prepoznaje kao bolesne (test - pozitivne) od ukupno stvarno bolesnih; odnosno, osjetljivost opisuje vjerojatnost da će osoba s određenim poremećajem testiranjem biti *pozitivna*.

Prema formuli za izračunavanje **osjetljivosti testa**:

$$\text{Osjetljivost} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN}) = 198 / 198 = 100 \%$$

Osjetljivost od 100% znači da FDP dijagnostička metoda ispravno dijagnosticira sve bolesnike – svi bolesnici s dijagnozom glaukoma klasificirani su u skupinu „ispad“ u vidnom polju, tj. bolesnik s glaukomom ima 100%-tnu vjerojatnost da će FDP pretraga to detektirati.

Specifičnost testa je proporcija zdravih osoba ispravno prepoznatih testom od ukupnog broja stvarno zdravih. Odnosno, specifičnost opisuje vjerojatnost da će osoba bez određenog poremećaja testiranjem biti *negativna*. Prema formuli za izračunavanje specifičnosti testa:

$$\text{Specifičnost} = \text{TN} / (\text{FP} + \text{TN}) = 175 / 198 = \mathbf{88,4\%}.$$

Specifičnost 88% znači da zdravi ispitanik (tj. ispitanik koji ima „uredan“ nalaze prema KSP) ima 88% vjerojatnosti da metodom FDP bude dijagnosticiran kao negativan (drugim riječima, FDP prepoznaje kao glaukom i dodatnih 12% koje KSP klasificira u kategoriju „urednog“ vidnog polja).

4.6.1.1. Pozitivna i negativna prediktivna vrijednost

Često se u svezi s dijagnostičkim testom navode i: *pozitivna prediktivna vrijednost* (omjer $\text{TP}/(\text{TP}+\text{FP})$) koja predstavlja proporciju stvarno bolesnih među onima koji su pozitivni na testu i *negativna prediktivna vrijednost* (omjer $\text{TN}/(\text{FN}+\text{TN})$) što je proporcija stvarno zdravih među osobama s negativnim rezultatom testa.

$$\text{Pozitivna prediktivna vrijednost} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FP}) = 198 / 221 = \mathbf{89,6\%}$$

Takav rezultat znači da 89% ispitanika koji imaju „ispad“ prema KSP, imaju „ispad“ i prema FDP dijagnostičkoj metodi (a kako je prethodno utvrđeno da FDP

dijagnosticira sve glaukomske bolesnike, preostalih 11% zaista imaju glaukom, ali se radi da ih KSP ne dijagnosticira već u prvom mjerenju).

Negativna prediktivna vrijednost = $TN / (FN + TN) = 175 / 175 = 100 \%$

Takav rezultat znači da 100%, tj. svi zdravi ispitanici imaju „uredan“ nalaz prema FDP, i dijagnostika ne „griješi“ na način da stvara lažne pozitivne dijagnoze.

4.6.2. Usporedba podudarnosti početnog nalaza dijagnostičkog postupka FDP u odnosu na nalaz dijagnostičkog postupka KSP na istom oku, u svim mjerenjima

Kako bismo provjerili nestaje li s vremenom promatranja (6 mjeseci, 12 mjeseci, 18 mjeseci) statistički značajna razlika u podudarnosti, usporedili smo učestalost nalaza FDP u početnoj točki mjerenja s KSP nalazim u svim točkama mjerenja.

Tablica 30. Učestalost podudarnosti nalaza na istom oku skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) primjenom dijagnostičkih postupaka KSP i FDP u vrijeme prvog mjerenja

Nalaz dijagnostičkog postupka FDP u vrijeme prvog mjerenja	Nalaz dijagnostičkog postupka KSP u vrijeme prvog mjerenja	
	"ispad"	"uredan"
"uredan"	0 _A	175 _B
"ispad"	198 _C	23 _D
McNemar χ^2	(A/D) = 21,04	p<0.001
	(B/C) = 1,30	p=0.2547

Iz Tablice 30. valja uočiti da u prvom mjerenju postoji statistički značajna razlika ($\chi^2(A/D)=21,04$, $p<0.001$) učestalosti podudarnosti nalaza na istom oku, a primjenom dijagnostičkih postupaka KSP i FDP. U ispitivanoj skupini II u 23

slučaja (D) utvrđen je dijagnostičkim postupkom KSP "uredan" nalaz na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom FDP utvrđen nalaz "ispad". Razlika podudarnosti nalaza nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakvih odnosa veća je od 99,9 %.

Tablica 31. Učestalost podudarnosti nalaza na istom oku skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 6 mjeseci nakon prvog mjerenja za dijagnostički postupak KSP i prvog mjerenja za dijagnostički postupak FDP

Nalaz dijagnostičkog postupka FDP u vrijeme prvog mjerenja	Nalaz dijagnostičkog postupka KSP 6 mjeseci nakon prvog mjerenja	
	"ispad"	"uredan"
"uredan"	0 _A	175 _B
"ispad"	207 _C	14 _D
McNemar χ^2	(A/D) = 12,07	p<0.001
	(B/C) = 2,52	p=0.1127

Iz Tablice 31. valja uočiti da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2(A/D)=12,07$, $p<0.001$) učestalosti podudarnosti nalaza na istom oku skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 6 mjeseci nakon prvog mjerenja za dijagnostički postupak KSP i prvog mjerenja za dijagnostički postupak FDP. U ispitivanoj skupini II u 14 slučajeva (D) utvrđen je "uredan" nalaz dijagnostičkim postupkom KSP na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom FDP utvrđen nalaz "ispad". Razlika podudarnosti nalaza nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakvih odnosa veća je od 99,9 %.

Tablica 32. Učestalost podudarnosti nalaza na istom oku skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 12 mjeseci nakon prvog mjerenja za dijagnostički postupak KSP i prvog mjerenja za dijagnostički postupak FDP

Nalaz dijagnostičkog postupka FDP u vrijeme prvog mjerenja	Nalaz dijagnostičkog postupka KSP 12 mjeseci nakon prvog mjerenja	
	"ispad"	"uredan"
"uredan"	0 _A	175 _B
"ispad"	212 _C	9 _D
McNemar χ^2	(A/D) = 7,11	p<0.01
	(B/C) = 3,35	p=0.0673

Iz Tablice 32. valja uočiti da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2(A/D)=7,11$, $p<0.01$) učestalosti podudarnosti nalaza na istom oku skupine II 12 mjeseci nakon prvog mjerenja za dijagnostički postupak KSP i prvog mjerenja za dijagnostički postupak FDP. U ispitivanoj skupini II u 9 slučajeva (D) utvrđen je "uredan" nalaz dijagnostičkim postupkom KSP na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom FDP utvrđen nalaz "ispad". Razlika podudarnosti nalaza nije slučajna, a vjerojatnost ponavljanja ovakvih odnosa veća je od 99 %.

Tablica 33. Učestalost podudarnosti nalaza na istom oku skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 18 mjeseci nakon prvog mjerenja za dijagnostički postupak KSP i prvog mjerenja za dijagnostički postupak FDP

Nalaz dijagnostičkog postupka FDP u vrijeme prvog mjerenja	Nalaz dijagnostičkog postupka KSP 18 mjeseci nakon prvog mjerenja	
	"ispad"	"uredan"
"uredan"	1 _A	174 _B
"ispad"	216 _C	5 _D
McNemar χ^2	(A/D) = 1,50	p=0,2207
	(B/C) = 4,31	p<0.05

Iz Tablice 33. valja uočiti da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2(A/D) = 1,50, p > 0.05$) učestalosti podudarnosti nalaza na istom oku skupine II 18 mjeseci nakon prvog mjerenja za dijagnostički postupak KSP i prvog mjerenja za dijagnostički postupak FDP. U ispitivanoj skupini II u 5 slučajeva (D) utvrđen je "uredan" nalaz dijagnostičkim postupkom KSP na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom FDP utvrđen "ispad". Razlika je statistički značajna ($p < 0.05$). Također, u jednom slučaju FDP je proglasio „urednim“ nalaz koji je KSP proglasio kao „ispad“!

Tablica 34. Učestalost nalaza skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) 18 mjeseci od prvog mjerenja za dijagnostički postupak KSP i prvog mjerenja za dijagnostički postupak FDP

Vrijeme mjerenja	Dijagnostički postupak	Nalaz		Cochran's Q Test	p
		"ispad"	"uredan"		
prvo mjerenje	FDP	221	175	2,666	0.102
nakon 18 mjeseci	KSP	217	179		

Iz Tablice 34. valja uočiti da ne postoji statistički značajna razlika ($Q=2,666, p > 0.05$) učestalosti nalaza utvrđenih 18 mjeseci od prvog mjerenja primjenom dijagnostičkog postupka KSP i nalaza u vrijeme prvog mjerenja primjenom dijagnostičkog postupka FDP oba oka skupine II. Zaključujemo da ne postoji razlika između proporcija nalaza u različitim uvjetima.

Dakle, zaključujemo sljedeće:

- U vrijeme prvog mjerenja na oba oka skupine II (bolesnici s dijagnozom glaukom) dijagnostički postupak FDP ima osjetljivost=100%,

specifičnost=88,38 %, pozitivnu prediktivnu vrijednost=89,59 %, negativnu prediktivnu vrijednost=100% u odnosu na prvo mjerenje na oba oka primjenom dijagnostičkog postupka KSP

- Raspodjela učestalosti nalaza skupine II utvrđenih primjenom dijagnostičkog postupka FDP u početku ispitivanja nije statistički značajno različita od raspodjele učestalosti nalaza na istom oku utvrđenih primjenom dijagnostičkog postupka KSP 18 mjeseci nakon prvog mjerenja.
- FDP u početnom mjerenju daje rezultat koji KSP daje nakon više od 12 mjeseci, uz osjetljivost=100 % - već u prvom mjerenju pomoću FDP točno su dijagnosticirane sve osobe koje imaju dijagnozu glaukoma, što kasnije detektira i KSP.

4.7. Detekcija ispada u vidnom polju kod neuroloških bolesnika

U svrhu dodatne analize valjanosti FDP dijagnostičke metode, ispitane su osjetljivost i specifičnost FDP kod neuroloških bolesnika, točnije bolesnika s tumorom hipofize i bolesnika s jednostranim moždanim inzultom, u usporedbi sa zdravim ispitanicima (kontrolna skupina).

4.7.1. Osjetljivost i specifičnost – bolesnici s tumorom hipofize

Osjetljivost testa je proporcija bolesnih osoba koje test ispravno prepoznaje kao bolesne (test - pozitivne) od ukupno stvarno bolesnih; odnosno, osjetljivost

opisuje vjerojatnost da će osoba s određenim poremećajem testiranjem biti *pozitivna*.

Tablica 35. Učestalost podudarnosti nalaza na istom oku kod bolesnika s dijagnosticiranim tumorom

Nalaz dijagnostičkog postupka FDP u vrijeme prvog mjerenja	Dijagnoza tumora hipofize	
	"da"	"ne"
"ispad"	32 TP	0 FP
"uredan"	0 FN	40 TN

TP = broj stvarno pozitivnih (engl. True Positive) - to su bolesni koje test ispravno prepoznaje kao bolesne (test-pozitivne)

FP = broj lažno pozitivnih (engl. False Positive) - to su zdravi koje test krivo prepoznaje kao bolesne (test-pozitivne)

FN = broj lažno negativnih (engl. False Negative) - to su bolesni koje test krivo prepoznaje kao zdrave (test-negativne)

TN = broj stvarno negativnih (engl. True Negative) - to su zdravi koje test ispravno prepoznaje kao zdrave (test-negativne)

Prema formuli za izračunavanje osjetljivosti testa:

$$\text{Osjetljivost} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN}) = 32 / 32 = \mathbf{100 \%}$$

Osjetljivost od 100% znači da FDP dijagnostička metoda ispravno dijagnosticira sve bolesnike – svi bolesnici s dijagnozom tumora klasificirani su u skupinu „ispad“ u vidnom polju karakterističan za tu vrstu bolesnika. To znači da bolesnik s tumorom na hipofizi ima 100%-tnu vjerojatnost da će FDP pretraga detektirati bilateralnu hemianopsiju.

Specifičnost testa je proporcija zdravih osoba ispravno prepoznatih testom od ukupnog broja stvarno zdravih. Odnosno, specifičnost opisuje vjerojatnost da će osoba bez određenog poremećaja testiranjem biti *negativna*.

Prema formuli za izračunavanje specifičnosti:

$$\text{Specifičnost} = \text{TN} / (\text{FP} + \text{TN}) = 40 / 40 = \mathbf{100\%}.$$

Specifičnost 100% znači da zdravi ispitanik (tj. ispitanik koji nema dijagnosticiran tumor hipofize ili drugo neurološko oštećenje) ima 100% vjerojatnost da metodom FDP bude dijagnosticiran kao negativan, tj. da nema „ispada“ u vidnom polju.

4.7.1.1. Pozitivna i negativna prediktivna vrijednost

Nakon obavljene pretrage potrebno je utvrditi učinkovitost iste. U tu se svrhu koristi prediktivna vrijednost testa/pretrage, koja otkriva koliki postotak osoba s pozitivnim nalazom ima neku bolest. Negativna prediktivna vrijednost otkriva koliki postotak osoba s negativnim rezultatom zaista nema bolest.

Pozitivna prediktivna vrijednost (omjer $\text{TP}/(\text{TP}+\text{FP})$) predstavlja proporciju stvarno bolesnih među onima koji su pozitivni na testu i *negativna prediktivna vrijednost* (omjer $\text{TN}/(\text{FN}+\text{TN})$) što je proporcija stvarno zdravih među osobama s negativnim rezultatom testa.

$$\mathbf{\text{Pozitivna prediktivna vrijednost} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FP}) = 32 / 32 = \mathbf{100\%}}$$

Takav rezultat znači da svi ispitanici koji imaju dijagnosticiran tumor hipofize, imaju „ispad“ i prema FDP dijagnostičkoj metodi.

Negativna prediktivna vrijednost = $TN / (FN + TN) = 40 / 40 = 100 \%$

Takav rezultat znači da 100%, tj. svi zdravi ispitanici (bez dijagnoze tumora hipofize) imaju „uredan“ nalaz prema FDP, i dijagnostika ne „griješi“ na način da stvara lažne pozitivne dijagnoze.

4.7.2. Osjetljivost i specifičnost – bolesnici s jednostranim moždanim inzultom

Osjetljivost testa je proporcija bolesnih osoba koje test ispravno prepoznaje kao bolesne (test - pozitivne) od ukupno stvarno bolesnih; odnosno, osjetljivost opisuje vjerojatnost da će osoba s određenim poremećajem testiranjem biti *pozitivna*.

Tablica 36. Učestalost podudarnosti nalaza na istom oku kod bolesnika s dijagnosticiranim tumorom

Nalaz dijagnostičkog postupka FDP u vrijeme prvog mjerenja	Dijagnoza jednostranog moždanog inzulta	
	"da"	"ne"
"ispad"	45 TP	0 FP
"uredan"	0 FN	45 TN

TP = broj stvarno pozitivnih (engl. True Positive) - to su bolesni koje test ispravno prepoznaje kao bolesne (test-pozitivne)

FP = broj lažno pozitivnih (engl. False Positive) - to su zdravi koje test krivo prepoznaje kao bolesne (test-pozitivne)

FN = broj lažno negativnih (engl. False Negative) - to su bolesni koje test krivo prepoznaje kao zdrave (test-negativne)

TN = broj stvarno negativnih (engl. True Negative) - to su zdravi koje test ispravno prepoznaje kao zdrave (test-negativne)

Prema formuli za izračunavanje osjetljivosti testa:

$$\text{Osjetljivost} = TP / (TP + FN) = 45 / 45 = \mathbf{100 \%}$$

Osjetljivost od 100% znači da FDP dijagnostička metoda ispravno dijagnosticira sve bolesnike – svi bolesnici s dijagnozom jednostranog moždanog udara klasificirani su u skupinu „ispad“ u vidnom polju karakterističan za tu vrstu bolesnika. To znači da bolesnik s jednostranim moždanim udarom ima 100%-tnu vjerojatnost da će FDP pretraga detektirati unilateralnu hemianopsiju.

Specifičnost testa je proporcija zdravih osoba ispravno prepoznatih testom od ukupnog broja stvarno zdravih. Odnosno, specifičnost opisuje vjerojatnost da će osoba bez određenog poremećaja testiranjem biti *negativna*.

Prema formuli za izračunavanje specifičnosti:

$$\text{Specifičnost} = TN / (FP + TN) = 40 / 40 = \mathbf{100\%}.$$

Specifičnost 100% znači da zdravi ispitanik (tj. ispitanik koji nema dijagnosticiran jednostrani CVI ili drugo neurološko oštećenje) ima 100% vjerojatnosti da metodom FDP bude dijagnosticiran kao negativan, tj. da nema „ispada“ u vidnom polju.

4.7.2.1. Pozitivna i negativna prediktivna vrijednost

Prediktivna vrijednost testa/pretrage otkriva koliki postotak osoba s pozitivnim nalazom ima neku bolest. Negativna prediktivna vrijednost otkriva koliki postotak osoba s negativnim rezultatom zaista nema bolest.

Pozitivna prediktivna vrijednost (omjer $TP/(TP+FP)$) predstavlja proporciju stvarno bolesnih među onima koji su pozitivni na testu i *negativna prediktivna vrijednost* (omjer $TN/(FN+TN)$) što je proporcija stvarno zdravih među osobama s negativnim rezultatom testa.

Pozitivna prediktivna vrijednost = $TP / (TP + FP) = 45 / 45 = 100\%$

Takav rezultat znači da svi ispitanici koji imaju dijagnosticiran tumor hipofize, imaju „ispad“ i prema FDP dijagnostičkoj metodi – nema lažnih negativnih nalaza.

Negativna prediktivna vrijednost = $TN / (FN + TN) = 40 / 40 = 100\%$

Takav rezultat znači da 100%, tj. svi zdravi ispitanici (bez dijagnoze jednostranog moždanog udara) imaju „uredan“ nalaz prema FDP, i dijagnostika ne „griješi“ na način da stvara lažne pozitivne dijagnoze.

5. RASPRAVA

Glaukom je povezan i s morfološkim promjenama na optičkom živcu i s funkcionalnim gubitcima odgovarajućeg područja vidnog polja. Obzirom da osjetljivost standardnih automatskih perimetrijskih metoda (SAP, Standard automated perimetry) za detekciju glaukopskih oštećenja nije dovoljna, posebno u ranim fazama razvoja bolesti, od presudne je važnosti utvrditi osjetljivije perimetrijske tehnike. Stoga je primarni cilj istraživanja bio provjeriti mogu li se rezultati Frequency-doubling perimetrijske pretrage koristiti kao metoda u ranom otkrivanju glaukopskog oštećenja vidnog polja i na taj način pridonijeti poboljšanju liječenja glaukopskih bolesnika, u usporedbi s dosadašnjim dijagnostičkim kriterijem kompjuterizirane statičke perimetrije (KSP).

Aktualne metode statičke perimetrije (kompjuterizirana statička perimetrija, Perimetri Octopus te Humphrey) u najsavršenijim izvedbama otkrivaju glaukopsko oštećenje vidnoga polja tek kada je oštećeno oko 30% vidnoga živca.^{25,26} Obzirom da frequency-doubling tehnika nije do sada rutinski korištena u dijagnostici oštećenja vidnoga polja, potrebno ju je usporediti s trenutno aktualnom pretragom u perimetriji – kompjuteriziranom statičkom perimetrijom.

5.1. Vrijednost Frequency-doubling perimetrije u ranom otkrivanju glaukoma

Većina dijagnostičkih testova/tehnika su nesavršeni instrumenti koji rade pogreške u oba smjera - zdrave mogu klasificirati kao bolesne, a bolesne kao zdrave.

Krajni kriterij za korisnost nekog dijagnostičkog testa jest daje li on dodatne informacije (koje inače nisu dostupne) te dovodi li njegova primjena do promjene u samoj proceduri koja u konačnici predstavlja dobrobit za bolesnika.²⁷

5.1.1. Usporedivost rezultata dobivenih FDP s KSP i VEP metodama

Utvrđena je učestalost nalaza "ispad" i "uredan" dijagnostičkih postupaka KSP, FDP i VEP, primijenjenih na oba oka u svim točkama mjerenja za skupinu II (Tablica 2). Skupinu II čini 198 ispitanika s dijagnozom glaukoma otvorenog kuta, bolesnici s povišenim intraokularnim tlakom i sumnjom na glaukom (oba oka, n2 = 396).

Provjerom statističke značajnosti razlika u detektiranim „ispadima“ između skupine I i II u prvom mjerenju, hi-kvadrat test za usporedbu učestalosti detektiranih „ispada“ pomoću sve tri dijagnostičke tehnike potpuno je usporediv (sve tri metode pripadnike kontrolne skupine ispravno klasificiraju u „uredne“). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti nalaza utvrđenih dijagnostičkim postupkom FDP u kontrolnoj skupini u odnosu na učestalost nalaza utvrđenih dijagnostičkim postupkom KSP u skupini II (bolesnici s dijagnozom glaukom), ($\chi^2=68,49$, $p<0,001$); također, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti nalaza utvrđenih dijagnostičkim postupkom FDP u kontrolnoj skupini u odnosu na učestalost nalaza utvrđenih dijagnostičkim postupkom FDP u skupini II ($\chi^2=83,34$, $p<0,001$) te da postoji statistički značajna razlika u učestalosti nalaza utvrđenih dijagnostičkim postupkom FDP u kontrolnoj skupini u odnosu na učestalost nalaza utvrđenih dijagnostičkim postupkom VEP u skupini II, ($\chi^2=10,04$, $p<0,01$). Dakle, kod sve

tri dijagnostičke metode **postoji statistički značajno veća učestalost nalaza "ispad" u skupini II**, što je i očekivano obzirom da se uspoređuje kontrolna skupina sa skupinom glaukopskih bolesnika.

Broj očiju na kojima je utvrđen „ispad“ pojedinom dijagnostičkom tehnikom u svakoj sukcesivnoj točki mjerenja je prikazan na Slici 5, gdje je vidljivo da je u skupini II u dijagnostičkim postupcima KSP i FDP utvrđen nalaz "ispad" na barem jednom oku, dok je učestalost nalaza **"ispad" u postupku VEP uvijek ispod očekivane učestalosti** (najmanja očekivana učestalost je 198 zbog načina na koji su odabrani ispitanici koji tvore ovu skupinu - bolesnici s dijagnozom glaukom trebaju imati nalaz "ispad" barem na jednom oku, te je očekivana učestalost nalaza "ispad" ≥ 198). Kao objektivna metoda mjerenja vidnog polja, vidni evocirani potencijali posljednjih 40-ak godina redovito se koriste u proučavanju i dijagnosticiranju bolesti vidnog sustava, međutim, upotreba VEP-a u dijagnostici glaukoma ograničena iz jednostavnog razloga – VEP ne pruža topografsku sliku i oštećenja vezana uz glaukom često podrazumijevaju lokalizirana područja retine pa bi trebalo mjeriti vidne evocirane potencijale na različitim mjestima na retini, no to je vremenski naprosto prezahtjevno za bolesnika i ispitivača.²⁸ Stoga je u ovom istraživanju VEP korišten primarno kao objektivna mjera za početnu provjeru opravdanosti tretiranja skupine I kao kontrolne skupine. Novije mogućnosti multifokalnog mjerenja VEP-a idu u prilog potencijalu za detekciju glaukoma, što pokazuju neka istraživanja,^{29,30} no i dalje uz oprez u korištenju u kliničke svrhe zbog intervarijabiliteta, tj. razlika između pojedinaca u anatomiji korteksa.³¹

5.1.2. Usporedba učestalosti (proporcija) nalaza pojedinih dijagnostičkih postupaka primijenjenih u pojedinoj točki mjerenja u skupini II

Raspodjela nalaza u skupini II pokazuje **porast učestalosti nalaza "ispad" s vremenom mjerenja** (Tablice 2. i 3) zbog čega je provjerena je statistička značajnost razlike u detektiranim „ispadima“ između triju različitih dijagnostičkih postupaka u skupini II, u pojedinoj točki mjerenja.

Učestalost nalaza "uredan" i "ispad" dijagnostičkih postupaka (KSP, FDP i VEP) primijenjenih na oba oka skupine II u vrijeme prvog mjerenja se značajno statistički razlikuje ($Q=312,01$, $p<0,001$), kao i 6 mjeseci nakon prvog mjerenja ($Q=310,6243$, $p<0,001$) 12 mjeseci nakon prvog mjerenja ($Q=312,5977$, $p<0,001$) te 18 mjeseci nakon prvog mjerenja ($Q=310,8114$, $p<0,001$), uvijek na način da **najviše „ispada“ u svakoj točki mjerenja bilježi FDP dijagnostički postupak**. Ovaj je nalaz govori o tome kako FDT već u početnim mjerenjima detektira najveći broj bolesnika (tj. očiju) s „ispadom“ i u skladu je s rezultatima ostalih istraživača, poput Landersa, Goldberga i Grahama,²⁶ Ferrerasa i suradnika,³² Arenda i Plangea,³³ koji pronalaze kako FDT (i SWAP) perimetrija imaju mogućnost ranije detekcije glaukopskih promjena u odnosu na standardnu automatsku perimetriju.

5.1.2.1. Stabilnost skupine

Na Slici 6 je vidljivo kako bitno više „ispada“ otkriva FDP dijagnostički postupak u odnosu na KSP i VEP, s tim da je relativna učestalost u određenoj mjeri veća u odnosu na KSP, dok su i FDP i KSP u znatnijoj prednosti pred VEP dijagnostičkom metodom. Iako se broj dijagnosticiranih povećava u skladu s

intervalom praćenja bolesnika, postoji određena pravilnost, stabilnost, na način da FDP uvijek dijagnosticira veći broj bolesnika u odnosu na druge dvije metode, i da je porast blag u sukcesivnim točkama mjerenja.

Rezimirajući rezultate kroz pojedine dijagnostičke postupke (Tablice 8-16), nameće se zaključak da **ne postoji statistički značajna razlika** u učestalosti nalaza "ispad" i "uredan" utvrđenog u vrijeme prvog mjerenja svim dijagnostičkim postupcima (KSP, FDP i VEP) primijenjenim na oba oka skupine II u odnosu na kasnije učestalosti nalaza periodičnih mjerenja tim istim postupcima. Rezultati su u skladu s tvrdnjom o stabilnosti nalaza skupine II u svim primijenjenim dijagnostičkim postupcima u sva četiri mjerenja, što dodatno ide u prilog važnosti metoda koja ima mogućnost rane detekcije. Radi se o tome da nijedna dijagnostička metoda neće u sljedećoj točki mjerenja, nakon 6 mjeseci, detektirati statistički značajno veći broj bolesnika u odnosu na prethodno mjerenje – samo kod nekih bolesnika promjene su izraženije i detektirani su novi slučajevi glaukoma, s tim da je prema broju detektiranih ispada uvijek u prednosti FDP.

5.1.3. Učestalost podudarnosti nalaza (isti nalaz na istom oku u isto vrijeme mjerenja) različitim dijagnostičkim postupcima

Kako bismo utvrdili postoji li statistički značajna podudarnost u dijagnosticiranju „ispada“ između pojedinih dijagnostičkih postupaka, korišten je McNemarov hi-kvadrat test za usporedbu učestalosti „ispada“ detektiranih na istom oku, u istoj točki mjerenja, različitim dijagnostičkim postupcima.

Uspoređujući podudarnost KSP, FDP i VEP u dijagnosticiranju „ispada“ i „urednih“ nalaza na istom oku, u istoj točki mjerenja utvrđeno je da **postoji**

statistički značajna razlika u podudarnosti nalaza utvrđenih na istom oku u istom vremenu mjerenja, na način da u svakoj točki mjerenja postoji veći broj nalaza "ispad" utvrđenih dijagnostičkim postupkom FDP na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom KSP utvrđen "uredan" nalaz. Također, postoji statistički značajno veći broj nalaza "uredan" utvrđenih dijagnostički postupkom VEP na oku na kojem je drugim dijagnostičkim postupcima (KSP i VDP) utvrđen nalaz "ispad" – iz tog razloga dijagnostički postupak VEP izuzet je iz daljnje statističke obrade, za što postoji i određena osnova u stručnoj literaturi. Evaluirajući VEP kod zdravih ispitanika i ispitanika s glaukomom i Bengtsson³⁴ nailazi na slabo podudaranje između VEP i standardne automatske perimetrije u skupini bolesnika s glaukomom te dolazi do zaključka kako je potrebno dodatno unaprijediti VEP kao dijagnostičku tehniku prije nego je se može smatrati pouzdanom kliničkom metodom za mapiranje (*mapping*) glaukopskih vidnih polja. Ipak, valja napomenuti da nova generacija multifokalnih vidnih evociranih potencijala ima zasluženno mjesto u kliničkoj kontroli glaukoma, i to je metoda koja se kontinuirano tehnološki usavršava, iako nije izvjesno da bi u skoroj budućnosti mogla zamijeniti automatsku akromatsku perimetriju.³⁵ Primarno, dakle, potencijal FDP u ranoj detekciji glaukopskih ispada vidnog polja leži u prednosti pred dosadašnjim „zlatnim standardom“, a to su metode automatske perimetrije.

5.2. Utvrđivanje osjetljivosti i specifičnosti dijagnostičkog postupka FDP kao dijagnostičke metode

Testovi (dijagnostički postupci) se razlikuju po svojoj sposobnosti da detektiraju rane ili kasnije faze bolesti. Taj „spektar efekta“,³⁶ odnosno raspon bolesti za koje je test točan, važan je stoga što prava vrijednost dijagnostičkog testa leži upravo u njegovoj sposobnosti da dobro diferencira između usko povezanih ili dvosmislenih slučajeva. Dakle, test, odnosno dijagnostički postupak, koji detektira glaukom u ranijoj fazi je korisniji je od onog koji ga detektira u kasnijoj fazi, a najčešći indikatori dijagnostičke točnosti su – osjetljivost i specifičnost.

Osjetljivost testa je sposobnost testa da točno identificira bolesnike za koje se zna da imaju određenu bolest, tj. proporcija bolesnih osoba koje test ispravno prepoznaje kao bolesne (test-pozitivne) od ukupno stvarno bolesnih. **Specifičnost** testa je sposobnost testa da točno identificira bolesnike za koje se zna da nemaju određenu bolest, tj. proporcija zdravih osoba ispravno prepoznatih testom od ukupnog broja stvarno zdravih. Često se u svezi s dijagnostičkim testom navode i: *pozitivna prediktivna vrijednost (PPV)* koja predstavlja vjerojatnost da pojedinac s pozitivnim rezultatom na dijagnostičkom testu zaista ima bolest, i *negativna prediktivna vrijednost (NPV)*, što je proporcija stvarno zdravih među osobama s negativnim rezultatom testa.^{37,38}

Budući je u ranoj dijagnostici glaukoma ključno koristiti dijagnostički postupak koji će detektirati što veći broj oboljelih, uz što manji broj pogrešno postavljenih pozitivnih dijagnoza, usporedili smo učestalost nalaza na istom oku skupine II primjenom dijagnostičkih postupaka KSP i FDP u vrijeme prvog mjerenja – kao ključnoj točki za ranu dijagnozu glaukoma.

Kao što je vidljivo iz Tablice 29, dijagnostički postupak FDP:

- a) uvijek je utvrdio nalaz "ispad" na oku na kojem je to utvrdio i dijagnostički postupak KSP (*True Positive*);
- b) nikada FDP nije utvrdio "uredan" nalaz na oku na kojem je dijagnostički postupak KSP utvrdio nalaz "ispad" (*False Negative*);
- c) štoviše, u 23 slučaja dijagnostički postupak FDP utvrdio nalaz "ispad" na oku na kojem je dijagnostički postupak KSP utvrdio "uredan" nalaz (ta je razlika u proporciji statistički značajna ($\chi^2=21,04$, $p<0.001$)). Kako ne postoji niti jedan slučaj u kontrolnoj skupini (zdravi ispitanici) da je FDP dao lažni pozitivan nalaz, već na temelju toga postoji indikacija da su ti „ispadi“ doista pravi pozitivni nalazi, a ne lažno dijagnosticirani bolesnici.

Da se radi o tome kako FDP detektira dodatne bolesnike u ranoj fazi, potvrđuje i nalaz da se broj dijagnosticiranih i KSP metodom povećava s vremenom – kako su simptomi glaukoma sve vidljiviji. FDP u početnom mjerenju daje rezultat koji KSP daje nakon 12 mjeseci, čak i kasnije – točnije, u početnoj točki mjerenja u 23 slučaja utvrđen je dijagnostičkim postupkom KSP "uredan" nalaz na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom FDP utvrđen nalaz "ispad"; 6 mjeseci kasnije u skupini II u 14 slučajeva utvrđen je "uredan" nalaz dijagnostičkim postupkom KSP na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom FDP utvrđen nalaz "ispad"; nakon 12 mjeseci u skupini II u 9 slučajeva utvrđen je "uredan" nalaz dijagnostičkim postupkom KSP na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom FDP utvrđen nalaz "ispad", a 18 mjeseci nakon prvog mjerenja u 5 slučajeva utvrđen je "uredan" nalaz dijagnostičkim postupkom KSP na istom oku na kojem

je dijagnostičkim postupkom FDP utvrđen "ispad". Dakle, već u prvom mjerenju pomoću FDP točno su dijagnosticirane sve osobe koje imaju dijagnozu glaukoma, što detektira i KSP, samo s vremenskom odgodom od 6, 12 ili 18 mjeseci.

Zaključak koji se nameće na temelju ovih rezultata podudara se s onim koji donosi meta-analiza iz 2006. godine.³⁹ Na temelju 21 studije i više od 3000 ispitanika (uzevši u obzir radove i članke zadovoljavajuće metodološke kvalitete), utvrđeno je kako FDT predstavlja visoko učinkovit dijagnostički postupak za primarni glaukom. Brusini i suradnici⁴⁰ uspoređivali su standardnu automatsku perimetriju (SAP), FDP i Humphrey Matrix 30-2 test, otkrivši da je FDP-om detektirano značajno više abnormalnih točaka vidnog polja u odnosu na SAP, kod bolesnika s intraokularnom hipertenzijom i preperimetrijskim primarnim glaukomom otvorenog kuta. Dakle, utvrđeno je da FDP ima veću osjetljivost od SAP u ranoj detekciji glaukoma te da FDP ima nešto veću sposobnost detekcije ranih glaukopskih oštećenja kod bolesnika s povećanim rizikom, dok Matrix-30-2 test omogućava detaljniji opis obrasca gubitka vidnog polja, iako zahtijeva više vremena za testiranje.

Nekoliko studija je pokazalo da FDT ima osjetljivost iznad 77% i specifičnost veću od 84% u detekciji glaukoma kad je dijagnoza glaukoma temeljena na kriteriju koji uključuje abnormalnosti na optičkom živcu, „white-on-white“ vidno polje i/ili druge kliničke kriterije. S visokom osjetljivošću i specifičnošću za detekciju gubitka vidnog polja vezanog uz glaukom, FDT perimetrija pokazuje veliki potencijal za rano i brzo otkrivanje glaukoma. Landers, Goldberg i Graham daju kratki pregled istraživanja koja pokazuju da FDP može detektirati gubitak vidnog polja ranije od ostalih dijagnostičkih metoda, primjerice, kod nekih

bolesnika kod kojih je akromatska automatska perimetrija (AAP) detektirala gubitak vidnog polja samo u jednoj polovici, FDP perimetrijom pronađen je gubitak i u drugoj polovici vidnog polja.²⁵ Dvije godine kasnije, isti autori provode vlastito istraživanje ispitujući da li bolesnici s oštećenjem optičkog diska karakterističnim za glaukom a bez abnormalnosti na AAP, imaju abnormalnosti u vidnom polju detektirane FDT i SWAP (*Short wavelength perimetry*) metodama. Uspoređujući osjetljivost, specifičnost, pozitivnu prediktivnu vrijednost (PPV) i negativnu prediktivnu vrijednost (NPV) pojedinih dijagnostičkih procedura, autori zaključuju da kod bolesnika suspektnih na glaukom SWAP i FDP identificiraju pojedince s ranom glaukomsom optičkom neuropatijom, koju AAP ne detektira.²⁶

Dodatne prednosti FDP su i manja test-retest varijabilnost u odnosu na AAP i SWAP te refraktivna neosjetljivost (niti odstupanje od +/-5 dioptra nema utjecaja na ishod testiranja), što FDP izdvaja kao tehniku kojom se učinkovito može razlučiti rizična populacija za glaukom.⁴¹ Heeg, Stoutenbeek i Jansonius evaluirali su nekoliko dijagnostičkih strategija ispitujući može li se dodatno unaprijediti specifičnost FDP. Prvo su kombinirali FDP s dodatnim FDP parametrima, točnije uz TD (*total deviation probability plot*), koristili su i pokazatelje MD (*mean deviation* u dB), PSD (*pattern standard deviation* u dB) i PD (*pattern deviation probability plot*). U sljedećem koraku korištena je analiza živčanih vlakana (*nerve fiber analysis*) – GDx (Version 2.0.10; Laser Diagnostic Technologies, San Diego, CA, USA) kao dodatni kriterij uz FDP. Zadnja varijanta bila je ponavljanje (retest) kod ispitanika koji su u prethodnom probiru (*screeningu*) imali pozitivan rezultat. Istraživanje upućuje kako nema dodatnog poboljšanja dijagnostičke

procedure kombiniranjem parametara FDP, kao niti kombiniranjem FDP s GDx. Najuspješnija dijagnostička strategija jest ponovljena FDP pretraga, pri čemu autori nalaze neznatno povećanja specifičnosti (s 0.80 na 0.88) na račun neznatnog smanjenja osjetljivosti (s 0.88 na 0.83).⁴¹

Groningen longitudinalna studija glaukoma (The Groningen Longitudinal Glaucoma Study, 2005) na gotovo 1000 ispitanika kroz 4 godine praćenja, u početnoj fazi (*baseline*) istraživanja pokazala je da FDP i GDx imaju približno ekvivalentnu osjetljivost (0.90) i specifičnost (FDP=0.81, GDx=0.78). Kod bolesnika suspektnih na glaukom GDx je imao veći postotak pozitivnih detekcija, no čini se da je većina pozitivnih nalaza lažno pozitivna, a ne indikativna za rano otkrivanje glaukoma – dakle, FDP kao pretraga je u prednosti obzirom na nisku detekciju pozitivnih nalaza kod zdravih bolesnika (specifičnost). Osim toga, GDx nije detektirao neke umjerene/teže slučajeve glaukoma.⁴²

Također, Wu i suradnici⁴³ nalaze da FDP može detektirati glaukomska oštećenja ranije od konvencionalne statičke perimetrije, a Yamashiro i suradnici⁴⁴ nalaze prednost FDP u detekciji funkcionalnih abnormalnosti vezanih uz glaukom u odnosu na HFA.

5.2.1. Osjetljivost i specifičnost testa kao parametri valjanosti

Na našem uzorku za FDP utvrđena je osjetljivosti testa 100%, što znači da FDP dijagnostička metoda ispravno dijagnosticira sve bolesnike – svi bolesnici s dijagnozom glaukoma klasificirani su u skupinu „ispad“ u vidnom polju, tj. bolesnik s glaukomom ima 100%-tnu vjerojatnost da će FDP pretraga to detektirati. Specifičnost 88% znači da zdravi ispitanik (tj. ispitanik koji

ima „uredan“ nalaze prema KSP kao „zlatnom standardu“) ima 88% vjerojatnosti da metodom FDP bude dijagnosticiran kao negativan (drugim riječima, FDP prepoznaje kao glaukom i dodatnih 12% koje KSP klasificira u kategoriju „urednog“ vidnog polja).

Često se u svezi s dijagnostičkim testom navode i: *pozitivna prediktivna vrijednost* (PPV) koja predstavlja proporciju stvarno bolesnih među onima koji su pozitivni na testu i *negativna prediktivna vrijednost* (NPV) što je proporcija stvarno zdravih među osobama s negativnim rezultatom testa. Pozitivna prediktivna vrijednost za FDP iznosi 89% i znači da 89% ispitanika koji imaju „ispad“ prema KSP, imaju „ispad“ i prema FDP dijagnostičkoj metodi (a kako je prethodno utvrđeno da FDP dijagnosticira sve glaukomske bolesnike, preostalih 11% zaista imaju glaukom, ali se radi da ih KSP ne dijagnosticira već u prvom mjerenju). Negativna prediktivna vrijednost izračunata iznosi 100% znači da svi zdravi ispitanici, imaju „uredan“ nalaz prema FDP, i dijagnostika ne „griješi“ na način da stvara lažne pozitivne dijagnoze.

Rezultati odražavaju izrazitu prednost FDP metode, i to u većoj mjeri nego što je to slučaj kod nekih drugih istraživača. Meta-analiza³⁹ pronalazi da je nakon korekcije standardne pogreške osjetljivost FDP 86% (s 95%-tnim intervalom pouzdanosti 80-90%), a specifičnost 87% (81-91%).

Kad su uspoređivane FDP i standardna automatska perimetrija (SITA, Standard i/ili Fast; HFA), autori pronalaze da je osjetljivost FDP 83-86%, a specifičnost 74-83%,⁴⁵ također kontrolirajući efekt učenja što je učinjeno i u ovom istraživanju. Autori također otkrivaju da je primjena drugog testovnog kriterija – prisustvo 2 ili više abnormalnih lokacija – povezano s boljom specifičnošću u odnosu na druge

kriterije uobičajeno korištene.^{41,42} North i suradnici⁴⁶ primijenili su FDP screening program C-20-1 i HFA (SITA algoritam), utvrdivši da FDT ima osjetljivost 74.5% i specifičnost 85.2% u usporedbi s HFA. Autori smatraju kako FDP pokazuje visoku specifičnost, dok ima nisku osjetljivost za detekciju blagog gubitka vidnog polja, ali visoku osjetljivost za uznapredovali gubitak vidnog polja. Neki autori dobivaju donekle različite rezultate,⁴⁷ našavši da FDP ima visoku i osjetljivost (85%) i specifičnost (90%) u ranoj detekciji glaukoma koje se dodatno poboljšavaju u detekciji umjerenog (96% i 96%) i teškog glaukoma (100% i 100%).

Visoku specifičnosti i osjetljivost FDP navodi Quigley,⁴⁸ 94% i 91%, koristeći kriterij o dvije ili više abnormalnih lokacija za C-20-1 screening program.

Ispitujući točnost FDP u detekciji glaukoma, Tribble i suradnici utvrđuju specifičnost FDP 95% i osjetljivost 39%, 86% i 100% kod ranog, umjerenog i teškog glaukoma za *screening* test, dok za *full-threshold* oblik testa specifičnost iznosi 91%, a osjetljivost 35%, 88% i 100% kod ranog, umjerenog i teškog glaukoma.⁴⁹ Stoutenbeek, Heeg i Jansonius⁵⁰ pronalaze da *full-threshold* i *screening* oblik zahtijevaju različite granične vrijednosti (*cut-off point*) - >1 odnosno >0 pa za full-threshold oblik, koji je i ovdje korišten, specifičnost iznosi 72% i osjetljivost 96% za kriterij >0; dok za kriterij >1 specifičnost iznosi 83%, a osjetljivost 91%. Ovaj primjer, kao i slična istraživanja koja su računala ROC (Receiver Operating Curves) krivulje,^{46,47} pokazuju obrnuto recipročan odnos osjetljivosti i specifičnosti – promjenom graničnog kriterija za detekciju, jedan indikator valjanosti testa (osjetljivost ili specifičnost) raste ili se smanji na račun drugog indikatora. U pravilu, što je test blažeg kriterija, veća je njegova

osjetljivost, ali se time reducira specifičnost i obrnuto. U pravilu, autori su otkrili da full-threshold oblik otkriva veći broj ispada u vidnom polju u odnosu na screening oblik dijagnostičkog postupka, kod većine bolesnika.

Uspoređujući FDP screening testove 24-2-5 i N-30-5, rezultati koje dobivaju Spry, Hussin i Sparrow⁵¹ pokazuju za 24-2-5 osjetljivost 83% i specifičnost 75%, dok N-30-5 ima osjetljivost 78% i specifičnost 85%, što upućuje na visoku diskriminacijsku moć obaju testova za detekciju pojedinaca s glaukomom, pri čemu je kod većeg broja pojedinaca veću pouzdanost rezultata i kraće vrijeme testiranja imao N-50, korišten i u ovom istraživanju.

FDP i standardna automatska perimetrija imaju podjednaku izvedbu pri detekciji ispada u vidnom polju kod ranog do umjerenog glaukoma, dok FDP detektira deficite u većoj mjeri, što svjedoči o mogućnosti ranije detekcije pri visokoj specifičnosti.⁵² Također, FDT u *screeningu* u kliničkom okruženju postiže visoku specifičnost, razumnu razinu osjetljivosti, i točno određuje lokaciju i dubinu skotoma u usporedbi s HFA.⁵³

5.2.2. Usporedba FDP i KSP kroz vremenske točke

Kako bismo provjerili nestaje li s vremenom promatranja (6 mjeseci, 12 mjeseci, 18 mjeseci) statistički značajna razlika u podudarnosti, usporedili smo učestalost nalaza FDP u početnoj točki mjerenja s KSP nalazim u svim točkama mjerenja. FDP u početnom mjerenju daje rezultat koji KSP daje nakon više od 12 mjeseci (raspodjela učestalosti nalaza skupine II utvrđenih FDP u početku ispitivanja nije statistički značajno različita od raspodjele učestalosti nalaza na istom oku utvrđenih primjenom KSP 18 mjeseci nakon prvog mjerenja), uz osjetljivost od

100% - već u prvom mjerenju pomoću FDP točno su dijagnosticirane sve osobe koje imaju dijagnozu glaukoma. To je izuzetno važno jer se radi o probiru (*screeningu*), dakle, nastoji se utvrditi prisutnost bolesti kod ljudi koji u tom trenutku još nemaju simptome, a s ciljem da se ne samo postavi dijagnoza, već i poboljša ishod liječenja za bolesnika detekcijom bolesti u ranoj stadiju.

5.3. Detekcija ispada u vidnom polju kod neuroloških bolesnika

5.3.1 Neurološki deficiti vidnog polja

Ranija iskustva pokazuje da kod bolesnika s lošom vidnom oštrinom ili teškom neurološkim oštećenjima Goldmanova manualna kinetička perimetrija ima prednost pred automatskim ispitivanjem vidnog polja. Međutim, izvođenje kinetičke perimetrije po Goldmanu zahtijeva vještog ispitivača i vremenski dugotrajniju proceduru testiranja. Novijim razvojem automatske perimetrije, posebno SITA (Swedish Interactive Thresholding Algorithm) skupine perimetrijskih metoda, kod zdravih i glaukopskih bolesnika skraćeno je vrijeme testiranja, no za bolesnike s teškim oštećenjem vida ili neurološkim bolestima nije poznata njihova pouzdanost u dijagnostici i detekciji. Iz tog su razloga Szatmáry, Biousse i Newman u svojoj prospektivnoj studiji uspoređivali Goldman kinetičku perimetriju i SITA Fast kompjuteriziranu statičku perimetriju u detekciji deficita vidnog polja kod neuroloških bolesnika. **Bolesnici s neuro-ofthalmološkim oštećenjima** definirani su prema kriterijima: neurološko oštećenje ako ima rezultat 3 ili više na Modified Rankin Scale, a oftalmološko ako je oštrina vida 20/200 ili lošija. Autori su uspoređivali dvije perimetrijske metode s posebnim naglaskom na pouzdanost, trajanje testiranja te detekciju i kvantifikaciju neuro-

oftalmičkih deficita vidnog polja. Rezultati upućuju na to da je SITA kompjuterizirana statička perimetrija (KSP) uspješna u detekciji (77% očiju pouzdano klasificirano, kao i prema Goldmanu) i točna u kvantifikaciji gubitka vidnog polja povezanog s neuro-oftalmološkim oštećenjima. Nadalje, autori sugeriraju da bi općem oftalmologu ili neurologu bila pogodnija KSP, pogotovo ako ispitivanje ne provodi vrhunski educiran tehničar.⁵⁴

Kad je uspoređivana sukladnost (konkordantnost) mjerenja vidnog polja subjektivnim metodama (Goldman i Humphrey perimetri) i objektivne metode multifokalnih evociranih vidnih potencijala (mfVEP) kod bolesnika s hemianopsijom, utvrđeno je da je u 5 od 10 slučajeva mfVEP pokazao kako je vidno polje unutar normalnih granica, dok je konvencionalna perimetrija kod njih utvrdila područje skotoma.⁵⁵ Diskordantnost koja postoji u nekim slučajevima s okcipitalnim lezijama ide u prilog ranoj detekciji deficita vidnog polja od strane subjektivnih metoda u odnosu na objektivni VEP.

Gedik, Akman i Akova uspoređuju Rarebit perimetriju s Humphrey Field Analyzer (HFA) u detekciji homonimne hemianopsije kod bolesnika s moždanim udarom u okcipitalnom režnju. Nalaze da je Rarebit perimetrija brza, pouzdana (visoki i statistički značajni koeficijenti korelacije između superiornog temporalnog, superiornog nazalnog, inferiornog temporalnog i inferiornog nazalnog kvadranta lijevog i desnog oka) i lako se provodi na bolesnicima s hemianopsijom, detektirajući gubitak vida kod bolesnika s lezijama zatiljnog režnja.⁵⁶

Frequency-doubling tehnika (FDT) razvijena je kao probirni (*screening*) test za glaukom, a bolesnici s neuro-oftalmološkim oštećenjima vidnih puteva imaju

drugačije obrasce gubitka vidnog polja u odnosu na bolesnike s glaukomom. Uspoređujući FDT sa konvencionalnom automatskom perimetrijom (CAP, conventional automated perimetry) obzirom na osjetljivost i specifičnost u detekciji neuro-oftalmoloških poremećaja, Wall, Neahring i Woodward ne pronalaze statistički značajnu razliku između perimetrijskih metoda kad je u pitanju detekcija ispada u vidnom polju kod bolesnika s neuropatijom. Međutim, kod bolesnika s hemianopsijama, ispadi mogu ostati nedetektirani zbog prisustva raspršenih (*scattered*) abnormalnih lokacija i nemogućnosti detekcije test lokacija duž vertikalnog meridijana.⁵⁷

Thomas i suradnici⁵⁸ smatraju FDT osjetljivim i specifičnim testom za detekciju neuro-oftalmoloških ispada u vidnom polju, iako se u njihovom istraživanju metoda nije pokazala točnom u razlikovanju hemianopskih, kvadrantanopskih i glaukopskih oštećenja.

Uz ispitivanje za dijagnostiku glaukoma, noviji napredniji kompjuterski programi omogućuju prezentaciju podražaja raspoređenih na bilo kojoj strani vertikalne sredine, što olakšava prepoznavanje post-hijazmatskih **neuroloških deficita vidnog polja**.

Tumor hipofize može biti lociran na različitim mjestima optičke hijazme. Oštećenja vidnog polja su specifičnog obrasca – često pituitarni tumor uzrokuje bitemporalnu hemianopsiju zbog pritiska na optičku hijazmu. Smatra se da su gubici u vidnom polju posljedica direktne kompresije ili utjecaja na opskrbu krvlju optičke hijazme. Ti ispadi u vidnom polju mogu biti detektirani manualnom i automatskom statičkom perimetrijom.⁵⁹

Noval i suradnici nalaze da je standardna automatska perimetrija (HFA) u prednosti pred FDT kad je u pitanju detekcija gubitka vidnog polja vezana uz hijzamska oštećenja. Kod bolesnika s hijzamskom bolešću kojima je prethodno dijagnosticirana bitemporalna hemianopsija, FDT je pokazao osjetljivost 75%, što znači da ima nisku osjetljivost u detekciji temporalne hemianopsije, s tim da su postojale i dodatne teškoće u definiranju vertikalnih granica deficita vidnog polja pa je autori ne smatraju adekvatnom metodom za detekciju hijzamskih oštećenja vidnog polja.⁶⁰

Suprotno stajalište i rezultat istraživanja predstavljaju Moneiro, Moura i Cunha, koji su ispitivali sposobnost FDT da identificira oštećenja vidnog polja izazvana tumorom hipofize, u usporedbi sa standardnom automatskom perimetrijom. U 12 od 23 slučaja i FDT i standardna automatska perimetrija su uspješno identificirale karakterističan obrazac oštećenja vidnog polja; u 4 slučaja FDT je dala bolji rezultat u odnosu na standardnu automatsku perimetriju, dok je u sljedeća 4 slučaja bilo upravo obrnuto (standardna automatska perimetrija dala je bolji rezultat u odnosu na FDT); u preostala 3 slučaja niti jedna metoda nije točno identificirala obrazac gubitka vidnog polja. Autori ističu kako FDT (C-20 full-threshold test) predstavlja osjetljiv instrument za identifikaciju abnormalnosti izazvanih hijzamskom kompresijom, a detektiranih konvencionalnom perimetrijom.⁶¹

U svrhu dodatne analize valjanosti FDP dijagnostičke metode, ispitane su osjetljivost i specifičnost FDP kod neuroloških bolesnika, točnije bolesnika s

tumorom hipofize (n=32) i bolesnika s jednostranim moždanim inzultom (n=45), u usporedbi sa zdravim ispitanicima (kontrolna skupine, n=40).

5.3.2. Bolesnici s tumorom hipofize i jednostranim moždanim inzultom

Kod bolesnika s **jednostranim moždanim inzultom** osjetljivost je 100 % - što znači da FDP dijagnostička metoda ispravno dijagnosticira sve bolesnike – svi bolesnici s dijagnozom jednostranog moždanog udara klasificirani su u skupinu „ispad“ u vidnom polju karakterističan za tu vrstu bolesnika i to znači da bolesnik s jednostranim moždanim udarom ima 100%-tnu vjerojatnost da će FDP pretraga detektirati unilateralnu hemianopsiju. Specifičnost je također 100% - što znači da zdravi ispitanik (tj. ispitanik koji nema dijagnosticiran jednostrani CVI ili drugo neurološko oštećenje) ima 100% vjerojatnosti da metodom FDP bude dijagnosticiran kao negativan, tj. da nema „ispada“ u vidnom polju.

Kod bolesnika s **tumorom hipofize** utvrđena je osjetljivost 100% - što znači da FDP dijagnostička metoda ispravno dijagnosticira sve bolesnike – svi bolesnici s dijagnozom tumora klasificirani su u skupinu „ispad“ u vidnom polju karakterističan za tu vrstu bolesnika. To ujedno znači da bolesnik s tumorom na hipofizi ima 100%-tnu vjerojatnost da će FDP pretraga detektirati bilateralnu hemianopsiju. Specifičnost je također 100% - što znači da zdravi ispitanik (tj. ispitanik koji nema dijagnosticiran tumor hipofize ili drugo neurološko oštećenje) ima 100% vjerojatnost da metodom FDP bude dijagnosticiran kao negativan, tj. da nema „ispada“ u vidnom polju.

PPV i NPV za obje skupine bolesnika su 100% - rezultat znači da svi ispitanici koji imaju dijagnosticiran tumor hipofize/jednostrani moždani inzult, imaju „ispad“ i prema FDP dijagnostičkoj metodi te ujedno svi zdravi ispitanici (bez dijagnoze tumora hipofize) imaju „uredan“ nalaz prema FDP, i dijagnostika ne „griješi“ na način da stvara lažne pozitivne dijagnoze.

Ovi rezultati vrlo izraženo idu u prilog FDT perimetriji, što je u skladu s očekivanjem, ali u puno većoj mjeri nego što to pokazuju nalazi u literaturi. Neki autori⁶¹ uspoređuju FDT i HFA metode u sposobnosti detekcije gubitka vidnog polja vezanog uz hijzamska oštećenja i pronalaze da FDT ima nisku osjetljivost za detekciju temporalnih hemianopsija i poteškoće u definiranju vertikalnih granica ispada, zbog čega smatraju kako FDT nije valjana metoda za detekciju hijzamskih oštećenja u vidnom polju. Taravati i suradnici⁶² nisu utvrdili statistički značajne razlike između FDT i standardne automatske perimetrije u detekciji hemianopsije, iako je blaga prednost u osjetljivosti i specifičnosti SAP u odnosu na FDT bila očita.

Thomas i suradnici⁶³ donose u određenoj mjeri dvojake rezultate. S jedne strane smatraju FDT osjetljivim i specifičnim testom za detekciju neuro-oftalmoloških ispada u vidnom polju. Autori su koristili SITA algoritam i FDT (20-5 i 20-1 *screening test*, kao i *full threshold* test za opis hemianopsije/qudrantanopsije). Uzevši kao kriterij neuro-oftalmološkog defekta 1 abnormalnu točku s <1% vjerojatnosti, utvrđena je visoka osjetljivost, 97.1% (test 20-5) i 95.7 (test 20-1), i specifičnost (95%). Kod kategorizacije gubitka vidnog polja, situacije je nešto nepovoljnija za FDT. Koristeći *full threshold* za detekciju hemianopsije, FDT i

dalje pokazuje visoku osjetljivost i specifičnost (86.8% i 83.2%), dok je za detekciju kvadrantanopsije osjetljivost 79.2%, a specifičnost niska, 38.6%, što govori da FDT nije točna u kategorizaciji hemianopskih i kvadrantanopsih i glaukopskih deficita.

I dok Huang i suradnici⁶⁴ ne pronalaze dodatnu korist od Humphrey Matrijometrije u odnosu na Humphrey SITA Standard algoritam, smatrajući da obje metode imaju podjednako dobru osjetljivost (79% do 84%) i specifičnost (68% do 86%) kod bolesnika s poremećajima vidnog polja vezanih uz vidni živac i optičku hijazmu, postoje ispitivanja koja pronalaze argumente za prednost FDT pred standardnom perimetrijom. Ispitujući sposobnost frequency-doubling perimetrije za identifikaciju ispada u vidnom polju vezanih za tumor hipofize, Monteiro, Moura i Cunha⁶⁵ koriste *C-20-5 screening* i *C-20 full-threshold* test u odnosu na standardnu automatsku perimetriju. Ovisno o tome koji su parametri korišteni kao pokazatelji ispada u vidnom polju, za *full threshold* test autori dobivaju osjetljivosti u rasponu 52.17% do 82.61%, dok se specifičnosti kreću od 85.71% do 60.71%) analizirajući ukupno odstupanje (*total deviation analysis*), odnosno kod analize odstupanja u obrascima (*pattern deviation analysis*) osjetljivosti su 30.43% do 73.91%, a specifičnosti od 96.42% do 64.28%.

Rezultati ovog istraživanja evidentno jednoznačni i ukazuju na valjanost FDT kao diferencijalno-dijagnostičke metode kod bolesnika s abnormalnostima u vidnom polju povezanim s hipofiznim tumorom. Istraživanja koja imaju za cilj usporedbe FDP i standardne automatske perimetrije ponekad je teško međusobno uspoređivati iz metodoloških razloga⁶⁶:

- korišteni su različiti kriteriji „ispada“

- negdje su korišteni screening, a negdje full treshold protokoli za testiranje
- različite strukture uzorka obzirom na populaciju od interesa
- glaukomske slučajeve različitog intenziteta oštećenja

Osim toga, radi se o subjektivnoj metodi testiranja pa iskustvo ispitivača vjerojatno ima određenu ulogu.

Ovim istraživanjem pronađena maksimalna osjetljivost FDP u kombinaciji sa 100%-tnom specifičnošću, izuzetno su rijedak primjer u literaturi. FDP se čini izvrsnom dijagnostičkom metodom za rano otkrivanje glaukoma (ne stvara lažne pozitivne nalaze, a sve bolesnike istovremeno dijagnosticira). Dodatna prednost je njezina sposobnost točne detekcije i klasifikacije neuro-oftalmoloških oštećenja vidnog polja manifestiranih kroz unilateralnu (patološko zbivanje u tijeku vidnoga puta) i bilateralnu hemianopsiju (patološko zbivanje na razini hijazme).

6. ZAKLJUČAK

1. Raspodjela nalaza u skupini bolesnika s glaukomom pokazuje porast učestalosti nalaza "ispad" s vremenom mjerenja.
2. Učestalost nalaza "uredan" i "ispad" dijagnostičkih postupaka (KSP, FDP i VEP) primijenjenih na oba oka skupine bolesnika s dijagnosticiranim glaukomom se značajno statistički razlikuje u odnosu na sukcesivne točke mjerenja, uvijek na način da najviše „ispada“ u svakoj točki mjerenja bilježi FDP dijagnostički postupak. Ovaj je nalaz govori o tome kako FDT već u početnim mjerenjima detektira najveći broj bolesnika s „ispadom“. FDP u početnom mjerenju daje rezultat koji KSP daje nakon 12 mjeseci, čak i kasnije. Dakle, već u prvom mjerenju pomoću FDP točno su dijagnosticirane sve osobe koje imaju dijagnozu glaukoma, što detektira i KSP, samo s vremenskom odgodom od 6, 12 ili 18 mjeseci.
3. Utvrđena je statistički značajna razlika u podudarnosti nalaza utvrđenih na istom oku u istom vremenu mjerenja, na način da u svakoj točki mjerenja postoji veći broj nalaza "ispad" utvrđenih dijagnostičkim postupkom FDP na oku na kojem je dijagnostičkim postupkom KSP utvrđen "uredan" nalaz. Također, postoji statistički značajno veći broj nalaza "uredan" utvrđenih dijagnostički postupkom VEP na oku na kojem je drugim dijagnostičkim postupcima (KSP i VDP) utvrđen nalaz "ispad" – iz tog razloga dijagnostički postupak VEP izuzet je iz daljnje statističke obrade.
4. Pronađena je visoku specifičnosti i osjetljivost FDP kao dijagnostičke metode u ranoj fazi otkrivanja glaukoma.

5. Pronađena je maksimalna specifičnost i osjetljivost i detekciji i klasifikaciji neuro-oftalmoloških oštećenja vidnog polja manifestiranih kroz unilateralnu (jednostrani moždani inzult) i bilateralnu hemianopsiju (tumor hipofize).

7. SAŽETAK

Ova randomizirana, prospektivna, komparativna studija uspoređuje mogućnosti frequency-doubling perimetrije s kompjuteriziranom statičkom perimetrijom i VEP tehnikom u ranom otkrivanju glaukenskog oštećenja vidnoga polja.

U istraživanje je uključeno 198 ispitanika Kabineta za glaukom, iz Klinike za očne bolesti Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice", s dijagnozom glaukoma otvorenog kuta i glaukenskim oštećenjem vidnog polja utvrđenim kompjuteriziranom statičkom perimetrijom na jednom oku. Također, sudjelovalo je 40 ispitanika bez ikakvih očnih bolesti te bez neuroloških ili neurooftalmoloških bolesti koje bi mogle utjecati na vidno polje te koji su u obje pretrage (KSP i FDT) imali uredne rezultate, čineći kontrolnu skupinu.

Bolesnici su praćeni 18 mjeseci. Svakom je bolesniku na svakom pregledu u intervalima od 6 mjeseci izmjereno vidno polje vidnim evociranim potencijalima, kompjuteriziranom statičkom perimetrijom i frequency-doubling perimetrijom.

Pronađena je statistički značajna razlika između FDP i KSP, uz prednost FDP u ranoj detekciji glaukenskog oštećenja vidnog polja. Također, pronađena je statistički značajna razlika između FDP i VEP, opet u korist FDP.

Rezultati ukazuju na to da je frequency-doubling perimetrija značajno bolja metoda za ranu detekciju glaukenskog oštećenja vidnog polja u odnosu na kompjuteriziranu statičku perimetriju.

8. SUMMARY

This randomized, prospective study compares frequency-doubling perimetry (FDP), automated perimetry (AP) and visual evoked potentials (VEP) for their ability to diagnose early glaucoma.

198 patients of Clinic for Eye Diseases, Clinical Hospital "Sestre Milosrdnice" that had diagnosis of open angle glaucoma and glaucomatous visual field loss proven by automated static perimetry on only one eye were included in the study. Also, 40 participants with no eye diseases, no neurological or neuroophthalmological diseases that could effect visusl field, and with no deviation detected with neithe FDP or CAP, were included as a control group.

Patients were followed for 18 months. Visual evoked potentials, automated perimetry and frequency-doubling perimetry were performed four times, in each patient, with six months period in between testing.

Statistically significant difference was found between frequency-doubling perimetry and automated perimetry in favor for FDP in early detection of glaucomatous field loss. Also, there was statistically significant difference between FDP and VEP, again in favor of FDP.

The results of this study indicate that frequency-doubling perimetry is significantly better method for early detection of glaucomatous visual field loss than automated static perimetry.

9. POPIS LITERATURE

1. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996;80:389-93.
2. Quigley HA. How common is glaucoma worldwide. *Int Glaucoma Rev* 2002;3:3.
3. Araie M, Yamagami J, Suzuki Y. Visual field defects in normal tension and high tension glaucoma. *Ophthalmology* 1993;100:1808-14.
4. Werner EB, Krupin T, Adelson A, Feitl ME. Effect of patient experience on the results of automated perimetry in glaucoma suspect patients. *Ophthalmology* 1990;97:44-8.
5. Balwantray CC, Stephen M, Gordon R. The use of visual field indices in detecting changes in the visual field in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:512-20.
6. Hoyng PF, Kitazawa Y. Medical treatment of normal tension glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2002;116-24.
7. Miglior S, Guareschi M, Romanazzi F, Albe E, Torri V, Orzalesi N.
The impact of definition of primary open-angle glaucoma on the cross-sectional assessment of diagnostic validity of Heidelberg retinal tomography. *Am J Ophthalmol* 2005;139(5):878-87.
8. Lee P. Epidemiologic and socioeconomic impact of glaucoma. U: Sassani JW, ur. *Ophthalmic Fundamentals - Glaucoma*. Thorofare: New Jersey; 2000, str. 1-13.
9. Ivanisevic M, Erceg M, Smoljanovic A, Trosic Z. The incidence and seasonal variations of acute primary angle-closure glaucoma. *Coll Antropol* 1999;26:41-5.

10. Kanski JJ. Clinical ophtalmology. 3. izd. Oxford: Butterworth Heinemann Ltd; 1994, str. 249-53.
11. Foster PJ, Buhrmann R, Quingley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. Br J Ophthalmol 2002;86:238-42.
12. Čupak K, Zergollern-Cupak Lj. Glaukom. U: Čupak K, ur. Pedijatrijska oftalmologija. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1997, str. 227-43.
13. Cerovski B. Kritički pregled perimetrijskih metoda. U: Čupak K, ur. Oftalmologija. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1994, str. 462-68.
14. Kaiser HJ, Flammer J. Visual field atlas. Basel: University Eye Clinic Basel; 1992, str. 11-4.
15. Landers J, Goldberg I, Graham S. A comparison of short wavelenght automated perimetry with frequency doubling perimetry for the early detection of visual field loss in ocular hypertension. Clin Experiment Ophthalmol 2000 Aug;28(4):248-52.
16. Kelly DH. Frequency doubling in visual responses. J Opt Soc Am 1966;56:1628-33.
17. Kelly DH. Nonlinear visual responses to flickering sinusoidal gratings. J Opt Soc Am 1981;71:1051-55.
18. Richards W, Felton TB. Spatial frequency doubling: retinal or central? Vision Res 1973;13:2129-37.
19. Tyler CW. Observations on frequency doubling. Perception 1974;3:81-6.
20. Quigley HA. Identification of glaucoma-related visual field abnormality with the screening protocol of frequency doubling technology. Am J Ophthalmol 1998;125:819-29.
21. Johnson CA, Demirel S. The role of spatial and temporal factors in frequency-doubling perimetry. U: Wall M, Heijl A, ur. Perimetry Up-date 1996/1997.

Proceeding of the XIIth International Perimetric Society Meeting.
Amsterdam/New York: Kugler; 1997, str. 13-9.

22. Pederson JE, Anderson DR. The mode of progressive disc cupping in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1980;98:490-5.
23. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papill edema, and toxic neuropathy *Arch Ophthalmol* 1982 Jan;100(1):135-46.
24. Petriček I, Petriček G: Elektrofiziologija u oftalmologiji. *Medix* 2005;59:107-11.
25. Landers JA, Goldberg I, Graham SI. A comparison of short wavelength perimetry with frequency doubling perimetry for the early detection of visual field loss in ocular hypertension. *Clinical & Experimental Ophtalmology* 2000 Aug; 28(4):248-52.
26. Landers JA, Goldberg I, Graham SI. Comparison of clinical optic disc assessment with tests of early visual field loss. *Clinical & Experimental Ophtalmology* 2002 Oct;30(5):338-42.
27. Jaeshke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;271:703-7.
28. Punjabi OS, Lin SC, Stamper RL. Advances in mapping the glaucomatous visual field: From confrontation to multifocal visual evoked potentials. *The Internet Journal of Ophtalmology and Visual Science* 2006;4(1).
29. Klistorner AI, Graham SL, Grigg JR, Billson FA. Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:937-50.

30. Graham SL, Klistorner AI, Grigg JR, Billson FA. Objective VEP perimetry in glaucoma: asymmetry analysis to identify early deficits. *J Glaucoma* 2000;9:10-9.
31. Klistorner AI, Graham SI. Electroencephalogram-based scaling of multifocal visual evoked potentials. Effect on intersubject amplitude variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(9):2145-52.
32. Ferreras A, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Pajarin AB, Pueyo V, Honrubia FM. Can frequency-doubling technology and short-wavelength automated perimetries detect visual field defects before standard automated perimetry in patients with preperimetric glaucoma? *J Glaucoma* Jun-Jul 2007;16(4):372-83.
33. Arend O, Plange N. Diagnostic approaches for early detection of glaucoma progression. *Klin Monatsbl Augenheilkd* Mar 2006;223(3):194-216.
34. Bengtsson B. Evaluation of VEP perimetry in normal subjects and glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2002 Dec;80(6):620-7.
35. Hood DC, Greenstein VC. Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22(2):201-51.
36. Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med*.1978;299:926-30.
37. Lang TA, Secic, M. How to report Statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors and reviewers. 2. izd. Philadelphia: American college of physicians; 2006; str. 281-92.
38. Raslich MA, Markert RJ, Stutes SA. Odabir i tumačenje dijagnostičkih pretraga. *Biochemia Medica* 2007;17(2):151-61.
39. Liu T, He XG. Meta-analysis of diagnostic capability of frequency-doubling technology (FDT) for primary glaucoma. *Chinese Journal of Ophthalmology* May 2006;42(5):403-8.

40. Brusini P, Salvetat ML, Zeppieri M, Parisi L. Frequency doubling technology perimetry with the Humphrey Matrix 30-2 test. *J Glaucoma* 2006;15(2):77-83.
41. Heeg GP, Stoutenbeek R, Jansonius NM. Strategies for improving the diagnostic specificity of the frequency doubling perimeter. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:53-6.
42. Heeg GP, Blanksma LJ, Hardus PLLJ, Jansonius NM. The Groningen Longitudinal Glaucoma Study. I. Baseline sensitivity and specificity of the frequency doubling perimeter and the GDx nerve fiber analyser. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:46-52.
43. Wu LL, Suzuki Y, Araie M, Iwase A, Tomita G. Frequency doubling technology and confocal scanning ophthalmoscopic optic disc analysis in open-angle glaucoma with hemifield defects. *J Glaucoma* 2001;10(4):256-60.
44. Yamashiro H, Tanaka M, Saito M, Shirato S: The ability of frequency doubling technology to detect abnormality of visual function in early glaucoma. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2002;46(1):120-2.
45. Pierre-Filho PTP, Schmiti RB, Vasconcellos JPC, Costa VP. Sensitivity and specificity of frequency-doubling technology, tendency-oriented perimetry, SITA Standard and SITA Fast perimetry in perimetrically inexperienced individuals. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:345-50.
46. North RV, Jones, AL, Hunter E, Morgan JE, Wild JM. Evaluation of the high specificity Screening Program (C-20-1) of the frequency doubling technology (FDT) perimeter in clinical practice. *Eye* 2006;20:681-7.
47. Cello KE, Nelson-Quigg JM, Johnson CA. Frequency doubling technology perimetry for detection of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol* 2000 Mar;129(3):314-22.
48. Quigley HA. Identification of glaucoma related visual field abnormality with the screening protocol of Frequency Doubling Technology. *Am J Ophthalmol* 1998;125:819-29.

49. Tribble JR, Schultz RO, Robinson JC, Rothe TL. Accuracy of glaucoma detection with frequency-doubling perimetry. *Am J Ophthalmol* 2000;129(6):740-5.
50. Stoutenbeek R, Heeg GP, Jansonius NM. Frequency doubling perimetry screening mode compared to the full-threshold mode. *Ophthalmol Physiol Opt* 2004;24:493-7.
51. Spry PG, Hussin HM, Sparrow JM. Performance of the 24-2-5 frequency doubling technology screening test: a prospective case study. *Br J Ophthalmol* 2007;91(10):1345-9.
52. Leeprechanon N, Giangiacomo A, Fontana H, Hoffman D, Caprioli J. Frequency-doubling perimetry: comparison with standard automated perimetry to detect glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2007;143(2):263-71.
53. Casson R, James B, Rubinstein A, Ali H. Clinical comparison of frequency doubling technology perimetry and Humphrey perimetry. *Br J Ophthalmol* 2001;85(3):360-2.
54. Szatmáry G, Biousse V, Newman NJ. Can Swedish interactive thresholding algorithm fast perimetry be used as an alternative to Goldman perimetry in neuro-ophthalmic practice? *Arch Ophthalmol* 2002 Sep;120(9):1162-73.
55. Watanabe K, Shinoda K, Kimura I, Mashima Y, Oguchi Y, Ohde H. Discordance between subjective perimetric visual field and objective multifocal visual evoked potential-determined visual fields in patients with hemianopsia. *Am J Ophthalmol* 2007;143(2):295-304.
56. Gedik S, Akman A, Akova YA. Efficiency of Rarebit perimetry in the evaluation of homonymous hemianopsia in stroke patients. *Br J Ophthalmol* 2007 Aug;91(8):1065-9.
57. Wall M, Neahring RK, Woodward KR. Sensitivity and specificity of frequency doubling perimetry in neuro-ophthalmic disorders: a comparison with conventional automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(4):1277-83.

58. Thomas D, Thomas R, Mullyil JP, George R. Role of frequency doubling perimetrije in detecting neuro-ophtalmic visual field edefects. *Am J Ophtalmol* 2110;131(6):734-41.
59. Fujimoto N, Saeki N, Miyauchi O, Adachi-Usami E. Criteria for early detection of temporal hemianopsia in asymptomatic pituitary tumor. *Eye* 2002 Nov;16(6):731-8.
60. Noval S, Contreras I, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ, Ruiz de Zárate B. A comparison between Humphrey and frequency doubling perimetry for chiasmal visual field defects. *Eur J Ophthalmol* 2005 Nov-Dec;15(6):739-45.
61. Monteiro ML, Moura FC, Cunha LP. Frequency doubling perimetry in patients with mild and moderate pituitary tumor-associated visual field defects detected by conventional perimetry. *Arq Bras Oftalmol* 2007 Mar-Apr;70(2):323-9.
62. Taravati P, Woodward KR, Keltner JL, Johnson CA, Redline D, Carolan J, Huang CQ, Wall M. Sensitivity and specificity of the Humphrey Matrix to detect homonymous hemianopias. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(3):924-8.
63. Thomas D, Thomas R, Mullyil JP, George R. Role of frequency doubling perimetrije in detecting neuro-ophtalmic visual field edefects. *Am J Ophtalmol* 2110;131(6):734-41.
64. Huang CQ, Carolan J, Redline D, Taravati P, Woodward KR, Johnson CA, Wall M, Keltner JL. Humphrey Matrix perimetry in optic nerve and chiasmal disorders: comparison with Humphrey SITA standard 24-2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(3):917-23.
65. Monteiro ML, Moura FC, Cunha LP. Frequency doubling perimetry in patients with mild and moderate pituitary tumor-associated visual field defects detected by conventional perimetry. *Arq Bras Oftalmol* 2007 Mar-Apr;70(2):323-9.
66. Wall M, Neahring RK, Woodward KR. Sensitivity and specificity of frequency doubling perimetry in neuro-ophtalmic disorders: a comparison

with conventional automated perimetry. Invest Ophtalmol Vis Sci
2002;43(4):1277-83.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen 01. svibnja 1965. godine u Zagrebu. Osnovnu i srednju školu pohađao u Zagrebu. Prva dva razreda srednje škole završio u Pedagoškom obrazovnom centru, a druga dva u Matematičko-informatičko obrazovnom centru gdje je i maturirao.

Studij medicine upisao 1985. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Diplomirao je 1993. godine.

Liječnički staž obavio u Općoj bolnici "Sveti Duh" te položio stručni ispit 1995. godine.

Od 1991.g. do 1996.g., aktivno sudjelovao u Domovinskom ratu na poslovima medicinskog zbrinjavanja ranjene i teško bolesne djece.

Od 1996. godine zaposlen na Klinici za očne bolesti Kliničke bolnice "Sestre Milosrdnice" u Zagrebu.

2001. završio specijalizaciju iz oftalmologije na Klinici za očne bolesti Kliničke bolnice "Sestre Milosrdnice" u Zagrebu, te položio specijalistički ispit u travnju 2001. godine.

Magistrirao 18. 12. 2000. godine na Medicinskom fakultetu sveučilišta u Zagrebu na temu: "Utjecaj fakoemulzifikacije na intraokularni tlak, dubinu prednje komorice i vidno polje kod glaukomskih bolesnika".

Sudjelovao na znanstvenim projektima "Prevenција glaukomske sljepoće i slabovidnosti u Republici Hrvatskoj", "Operativno liječenje u prevenciji glaukomske sljepoće i slabovidnosti", te "Novi kirurški pristup u liječenju glaukoma i katarakte" koji se provode na Klinici za očne bolesti Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice" u Zagrebu

Završio dva poslijediplomska studija:

1998. godine "Ultrasound in clinical medicine"

2000. poslijediplomski studij oftalmologije.