

mgr Katarzyna Dubas

**Ocena wybranych parametrów wzrokowych
w przebiegu leczenia u kobiet poddanych chemioterapii
z powodu raka jajnika**

Rozprawa na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych
i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Wojciech Warchoł



Zakład Optometrii
Katedra Chorób Oczu i Optometrii

Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2022

Podziękowania

*Promotorowi dr. hab. n. med. Wojciechowi Warchołowi za opiekę nad przebiegiem
mojego doktoratu i okazaną pomoc na etapie badań.*

*Dr. n. med. Andrzejowi Michalskiemu
za zaangażowanie, przekazaną mi wiedzę i nieocenioną pomoc.*

Dr n. med. Monice Feltzke za wiele cennych wskazówek.

Dziękuję mojemu Sławkowi, Rodzicom i przyjaciołom za wiarę we mnie i wsparcie.

Spis treści

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	4
1. WSTĘP	7
2. WPROWADZENIE	8
2. 1 Rak jajnika	8
2.1.1 Patofizjologia	8
2.1.2 Etiologia	11
2.1.3 Epidemiologia	13
2.1.4 Diagnostyka i rozpoznanie	13
2.1.5 Leczenie	15
2.1.5.1 Chemioterapia	16
2.1.5.1.1 Charakterystyka wybranych leków cytostatycznych stosowanych w leczeniu raka jajnika	16
2.1.5.1.2 Chemioterapia pierwszego rzutu.	19
2.1.5.1.3 Chemioterapia drugiej linii.	20
2.1.5.2 Działania niepożądane leków stosowanych w chemioterapii raka jajnika.	20
2.1.5.2.1 Ogólnoustrojowe działania niepożądane wybranych cytostatyków	21
2.1.5.2.2 Działanie niepożądane wybranych cytostatyków dotyczące układu wzrokowego	23
2.1.6 Rokowanie w raku jajnika	25
2.1.7 Ocena jakości życia chorych na raka jajnika	25
2.2 Fizjologia widzenia obuocznego	27
2.2.1 Aparat ruchowy gałki ocznej	27
2.2.2 Mechanizm działania ruchów gałek ocznych	30
2.2.3 Prawidłowa korespondencja siatkówkowa	34
2.2.4. Horopter i przestrzeń Panuma	35
2.2.5 Stopnie widzenia obuocznego	37
2.2.6 Akomodacja i konwergencja	38
2.3 Zaburzenia widzenia obuocznego.....	41
2.3.1 Heteroforia	41
2.3.2 Heterotropia	42
2.3.3. Zaburzenia akomodacji	45
2.3.4 Klasyfikacja zaburzeń widzenia obuocznego	46

2.3.5 Normy forii i jej zakresów	47
2.4 Widzenie barwne i jego zaburzenia	50
3. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY	52
4. PACJENCI I METODYKA.....	53
4.1 Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej	53
4.2 Metody badań.....	56
4.2.1 Wywiad.....	56
4.2.2 Badanie ostrości wzroku do dali i bliży	57
4.2.3 Badanie wady refrakcji do dali i bliży	58
4.2.4 Badanie widzenia obuocznego do dali i bliży	58
4.2.5 Test Amslera	60
4.2.6 Widzenie barwne	61
4.2.7 Test NSUCO	61
4.2.8 Badanie funkcji wrażliwości na kontrast.	63
4.3. Metody statystyczne.....	65
5. WYNIKI	66
5.1 Porównanie wybranych parametrów układu wzrokowego w grupie badanych pacjentek przed i po chemioterapii	66
5.1.1 Test przesłaniania	66
5.1.2 Punkt bliski konwergencji	67
5.1.3 Zakresy wergencji.....	69
5.1.4 Test NSUCO	71
5.2 Porównanie wybranych parametrów układu wzrokowego w grupie badanej i kontrolnej	73
5.2.1 Test przesłaniania - Cover Test	73
5.2.2 Punkt bliski konwergencji	74
5.2.3 Zakresy wergencji.....	76
5.2.4 Test NSUCO	79
5. 3 Porównanie wybranych parametrów układu wzrokowego w grupie badanej poddanej chemioterapii paklitakselem z karboplatiną i grupie kontrolnej	80
5.3.1 Test przesłaniania	80
5.3.2 Punkt bliski konwergencji	81
5.3.3 Zakresy wergencji.....	83
5.3.4 Test NSUCO	85
5.3.5 Widzenie barwne, przestrzenne i wrażliwość na kontrast.	87

5.3.6 Podsumowanie wyników	87
5.4 Korelacja pomiędzy ilością rzutów chemioterapii z wynikami wybranych funkcji wzrokowych.....	88
5.5 Korelacja pomiędzy wiekiem osób z grupy badanej i kontrolnej oraz wynikami uzyskanymi podczas oceny wybranych funkcji wzrokowych.....	89
5.6 Regresja logistyczna i iloraz szans	91
5.7. Kwestionariusz Oceny Wzroku – 25 (NEI-VFQ- 25)	92
6. DYSKUSJA WYNIKÓW	96
7. WNIOSKI	106
8. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM.....	107
9. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	109
10. PIŚMIENNICTWO	110
11. AKTYWNOŚĆ NAUKOWA OSOBY UBIEGAJĄCEJ SIĘ O NADANIE STOPNIA DOKTORA	124
12. WYKAZ RYCIN.....	125
13. WYKAZ TABEL	126
14. WYKAZ WYKRESÓW	129
15. ANEKS.....	130

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AC/A	stosunek konwergencji akomodacyjnej AC do bodźca do akomodacji A (ang. <i>Accomodative Convergence to Accomodation ratio</i>)
ARC	nieprawidłowa (anomalna) korespondencja siatkówkowa (ang. <i>Anomalous Retinal Correspondence</i>)
AUC	pole pod krzywą stężenia leku we krwi zależne od czasu (ang. <i>Area Under the Curve</i>)
BN	baza nos
BS	baza skroń
BRCA1	gen zlokalizowany na chromosomie 17 (ang. <i>Breast Cancer Susceptibility Gene 1</i>)
BRCA2	gen zlokalizowany na chromosomie 13 (ang. <i>Breast Cancer Susceptibility Gene 2</i>)
CA125	antygen nowotworowy 125 (ang. <i>Cancer antigen 125</i>)
CT	test przesłaniania (ang. <i>Cover Test</i>)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EOC	nabłonkowy nowotwór jajnika (ang. <i>epithelial ovarian cancer</i>)
EORTC	Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Nowotworów (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>)
FACT-O	kwestionariusz dotyczący oceny funkcjonowania emocjonalnego, społecznego i fizycznego (ang. <i>Functional Assesment of Cancer Therapy Ovarian</i>)
FIGO	system klasyfikacji zaawansowania nowotworów jajnika (ang. <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>)
HE4	podfrakcja czwarta ludzkiego białka komórek nabłonkowych najądrza (ang. <i>Human Epididymis Protein 4</i>)
HG-SOC	niskozróżnicowany rak surowiczy jajnika (ang. <i>High Grade Serous Ovarian Carcinoma</i>)
hMSH 1, 2	geny mutatorowe, odpowiedzialne za naprawę DNA (ang. <i>human Mismatch Repair Gene 1, 2</i>)
hPMS 1, 2	geny nasilenia segregacji pomejotycznej u ludzi (ang. <i>human Postmeiotic segregation 1, 2</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. <i>Health-related Quality of Life</i>)

LG-SOC	wysokozróżnicowany rak surowiczy jajnika (ang. <i>Low Grade Serous Ovarian Carcinoma</i>)
NEI-VFQ-25	kwestionariusz oceny wzroku (ang. <i>National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25</i>)
NFOSI-18	kwestionariusz oceny dolegliwości zależnych od choroby i leczenia (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian Cancer Symptom Index - 18 Item Version</i>)
NRC	prawidłowa korespondencja siatkówkowa (ang. <i>Normal Retinal Correspondence</i>)
NSUCO	test okulomotoryczny (ang. <i>Northeastern State University College of Optometry</i>)
OL	oko lewe
OKR	odruch optokinetyczny (ang. <i>Optokinetic Reflex</i>)
OP	oko prawe
OSE	nabłonek pokrywający jajnik (ang. <i>Ovarian Surface Epithelium</i>)
QOL-OV 28	kwestionariusz oceny nasilenia objawów raka jajnika (ang. <i>Quality of Life – Ovarian Cancer</i>)
PARP	inhibitory naprawcze DNA (ang. <i>Poly Adenosine Diphosphate-ribose Polimerase</i>)
PBK	punkt bliski konwergencji
PD	odległość między źrenicami (ang. <i>Pupillary Distance</i>)
PDPTR	dioptria pryzmatyczna
PEA	test multipleksowy do wykrywania biomarkerów białkowych w próbce płynnej (ang. <i>Proximity Extension Assay</i>)
P+K	grupa pacjentek otrzymujących paklitaksel z karboplatiną
REM	faza snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych (ang. <i>Rapid Eye Movement</i>)
RKF	rezerva konwergencji fuzyjnej
ROMA	algorytm oceny ryzyka raka nabłonkowego jajnika (ang. <i>Risk of Ovarian Malignancy Algorithm</i>)
RSR	współczynnik przeżycia względnego (ang. <i>Relative Survival Rate</i>)
RRSO	operacja profilaktycznego usunięcia przydatków (ang. <i>Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy</i>)
VOR	odruch przedsionkowo-oczny (ang. <i>Vestibulo-ocular Reflex</i>)

VEGF czynnik wzrostu śródbłónka naczyń (*ang. Vascular Endothelial Growth Factor*).

1. Wstęp

Choroby nowotworowe stanowią globalny problem zdrowotny i są jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Dzięki wprowadzeniu nowoczesnych metod diagnostycznych i terapeutycznych, wskaźniki przeżywalności wzrastają, co wskazuje na coraz większą skuteczność leczenia chirurgicznego, radioterapii i chemioterapii [1].

Spośród nowotworów złośliwych wywodzących się z układu rozrodczego, rak jajnika stanowi szczególne wyzwanie, gdyż należy do tych, które charakteryzuje relatywnie niski wskaźnik przeżywalności, związany z późnym rozpoznaniem i ograniczoną skutecznością leczenia. Postępowanie w raku jajnika obejmuje zwykle zabieg chirurgiczny w połączeniu z chemioterapią, opartą na pochodnych platyny i taksanach, do której, w zaawansowanych stadiach choroby, dołączane są leki biologiczne [2]. W przypadku leczenia systemowego, działanie cytotoksyczne leków wiąże się z wystąpieniem szeregu ogólnoustrojowych działań niepożądanych, co wpływa ograniczająco na dawkę, czas leczenia, a także na jakość życia chorych. Konsekwencją zastosowania chemioterapii są liczne zaburzenia: hematologiczne, neurologiczne, nefrologiczne, dermatologiczne, kardiologiczne i związane z układem pokarmowym. Do neurologicznych powikłań chemioterapii należą te, które związane są z narządem wzroku i funkcjami wzrokowymi. Ryzyko ich wystąpienia jest uzależnione od drogi podania leku, rodzaju cytostatyków oraz dawki skumulowanej. Pomimo, że występują dość rzadko, obejmują one szereg zaburzeń, które mogą wpływać na komfort życia chorych w trakcie i po zakończeniu leczenia [3]. W doniesieniach literaturowych znajdujemy informacje o wystąpieniu różnych objawów klinicznych ze strony narządu wzroku u chorych otrzymujących chemioterapię. Najczęściej zgłaszane to: niewyraźne widzenie, łzawienie, pieczenie, zaczerwienienie spojówki, światłowstręt, ból oczu. Powikłania te, o różnym nasileniu, od łagodnego do umiarkowanego, zwykle ustępują po zaprzestaniu leczenia przeciwnowotworowego. Opublikowane są także opisy przypadków pacjentów, u których występowały znaczne ubytki w polu widzenia, a nawet utrata widzenia, z czego wynika, że bardzo rzadkie, neurotoksyczne powikłania okulistyczne mogą mieć charakter nieodwracalny i przyczyniać się do niepełnosprawności pacjenta [4]. Obecnie nie ma skutecznych strategii przewidywania wystąpienia wzrokowych działań niepożądanych leczenia onkologicznego, nie w pełni poznane są też mechanizmy ich powstawania, co wskazuje na potrzebę dalszych badań naukowych.

2. Wprowadzenie

2.1 Rak jajnika

Pierwsze informacje na temat chorób, które prawdopodobnie były rakami możemy znaleźć w starożytnych pismach medycznych Greków i Egipcjan [5]. Hipokrates (460-377 p.n.e.) był autorem opisu raka (z *gr. karkinos*) jako synonimu choroby wyniszczającej, objawiającej się guzem i prowadzącej do śmierci [5, 6]. W XIX wieku sformułowano bardzo ogólną definicję, według której rak jest to choroba wielokomórkowego organizmu objawiająca się:

- niekontrolowanym, nadmiernym namnażaniem komórek danego organizmu,
- powstawaniem rozsiewu tych komórek co prowadzi do naciekania bądź przerzutów,
- pojawieniem się komórek różniących się cechami biologicznymi i morfologicznymi od komórek prawidłowych [5].

Rak jajnika stanowi 4% wszystkich raków u kobiet i przyczynia się do największej liczby zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi narządu rodniczego [7]. Ogólne 5-letnie przeżycie wynosi 30-40%. Choroba w początkowym etapie przebiega bezobjawowo, co powoduje, że wykrywana jest w późnym stadium. Nie ma odpowiednich badań przesiewowych mających na celu szybkie wykrycie raka jajnika. Obecnie stosuje się badanie dwuręczne miednicy, oznaczenie stężenia antygenu CA 125 (ang. *Cancer Antigen 125*), glikoproteiny HE4 (ang. *Human Epididymis Protein 4*) i przezpochwowe badanie ultrasonograficzne [7, 8]. W badaniach S. Enorth i wsp. (2019), aby zidentyfikować nowe biomarkery, naukowcy porównali 593 białek w osoczu krwi u pacjentek z rakiem jajnika i guzami łagodnymi. Ostatecznie został opracowany model składający się z 11 biomarkerów w postaci multipleksowego testu PEA (ang. *Proximity Extension Assay*). Te nowatorskie badania mogą dać w przyszłości możliwość wykonywania badań przesiewowych w celu wczesnego wykrywania raka jajnika [9].

2.1.1 Patofizjologia

Nabłonkowy nowotwór jajnika (EOC, ang. *Epithelial Ovarian Cancer*) powoduje 90% pierwotnych guzów tego narządu i dzieli się na następujące kategorie patomorfologiczne:

rak surowiczy, śluzowy, endometrioidalny, jasnokomórkowy, z komórek nabłonka (guz Brennera), mieszany i niezróżnicowany [7, 8].

Brodawkowate raki surowicze stanowią około 75% nowotworów jajnika [7]. Większość tych nowotworów zbudowanych jest z komórek nabłonkowych, podobnych do komórek pokrywających jajnik – przekształcone mezotelium [10]. Wyróżnić możemy dwa podtypy:

- a) niskozróżnicowany (HG-SOC, ang. *High Grade Serous Ovarian Carcinoma*)
- b) wysokozróżnicowany (LG-SOC, ang. *Low Grade Serous Ovarian Carcinoma*) [11].

Niskozróżnicowany rak surowiczy jajnika jest najczęstszym nowotworem złośliwym jajnika. Około 70% HG-SOC tworzy się ze zmian nowotworowych obecnych w dystalnej części jajowodu, pozostała część może pochodzić z prawidłowych komórek nabłonka strzępków jajowodu [7, 12, 13]. Wysokozróżnicowany LG-SOC rak surowiczy stanowi mniej niż 5% - 10% raków jajnika. Objawy świadczące o występowaniu LG-SOC porównywalne są z dolegliwościami odpowiadającymi za obecność HG-SOC i obejmują ból brzucha lub miednicy, wzdęcia lub dysfunkcję jelit lub pęcherza [14].

Guzy śluzowe jajnika są zdecydowanie rzadziej występującymi nowotworami jajnika w porównaniu do surowiczych. Mają charakter wielokomorowy i osiągają największe rozmiary wśród raków jajnika (18-20 cm) [10, 15]. Guzy śluzowe mogą być zbudowane z komórek podobnych do nabłonka: gruczołowego kanału szyjki macicy i typu jelitowego [10]. Niekiedy ocena patomorfologiczna pierwotnych raków śluzowych jajnika może być trudna do odróżnienia od przerzutów nowotworów śluzowych wywodzących się z okrężnicy lub odbytnicy, wyrostka robaczkowego, trzustki i szyjki macicy [8].

Guzy endometrioidalne mogą współwystępować z endometriozą jajników. Najczęściej są zbudowane z komórek nabłonka gruczołowego typu endometrialnego. Rzadziej spotykane są guzy mieszane z komponentą gruczołową i podścieliskową, a sporadycznie odtwarzające jedynie podścielisko. Nowotwory endometrioidalne przypominają nowotwory trzonu macicy [8, 10].

Guzy jasnokomórkowe stanowią około 3% nowotworów nabłonkowych jajnika. Pacjentki chore na raka jasnokomórkowego często wcześniej przebyły endometriozę. Histologicznie nowotwory te są podobne do raka jasnokomórkowego nerki [8, 10]. Rak

jasnkomórkowy ograniczony do jajnika często powoduje więcej objawów niż rak innego typu i cechuje go pojawianie się rozległych guzów w obrębie miednicy [16, 17].

Guzy z komórek przejściowych to najczęściej łagodne guzy Brennera, chociaż występują również postacie złośliwe. Komórki tych guzów podobne są do komórek nowotworów układu moczowego z nabłonka przejściowego [10]. Nowotwory te zazwyczaj występują jednostronnie i rokowanie chorych jest dobre [8].

Jedna z pierwszych teorii powstawania raka jajnika została przedstawiona przez Spencera Wellsa w 1872 roku. Zakładała ona, że inicjacja procesu nowotworowego rozpoczyna się w komórkach mezotelialnego nabłonka pokrywającego jajnik (*OSE, ang. Ovarian Surface Epithelium*) [7, 10]. Patolog Louis Dubeau poddał w wątpliwość koncepcję, że pochodzenie raka jajnika jest od OSE. Ta hipoteza nie wyjaśnia podobieństwa guzów do tych, które powstają w narządach wywodzących się embriologicznie z przewodów Müllera, takich jak jajowody, endometrium i szyjka macicy [18].

Kolejna teoria ukazała się w pracy z 2001 roku autorów Narod i wsp., w której wykazano, że podwiązanie jajowodów wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem raka jajnika u kobiet, które są nosicielami predysponujących mutacji w genach BRCA1 (ang. *Breast Cancer Susceptibility Gene 1*) lub BRCA2 (ang. *Breast Cancer Susceptibility Gene 2*). Wystąpienie mutacji genów BRCA1 i BRCA2 prowadzi do zwiększonego ryzyka raka sutka i jajnika [19]. Połączenie teorii Dubeau z faktem zamknięcia drogi transferu komórek z jajowodu do jajnika dostrzegł w swoich badaniach J. M. Piek, który zasugerował, że pierwotnym ogniskiem dla surowiczego raka jajnika może być jajowód [20].

Obserwacje i dowody na istnienie różnej histogenezy raka jajnika stanowiły podstawę modelu dualistycznego przedstawionego w 2004 roku przez Shih i Kurman [22]. Autorzy modelu zaproponowali podział raków jajnika na dwa typy. Nowotwory typu I zaliczone zostały do wysokozróżnicowanych (LG-SOC) raków: surowicznych, endometrioidalnych, śluzowych, jasnkomórkowych i Brennera. Do nowotworów typu II zaklasyfikowano niskozróżnicowane (HG-SOC): endometrioidalne, mięsakoraki i niezróżnicowane [7].

Stopień zaawansowania raka jajnika określa się zgodnie z systemem klasyfikacji International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), przedstawionym w Tabeli 1 [22].

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka jajnika wg FIGO z 2014 roku (na podstawie [22]).

Stopień 1 : guz ograniczony do jajników	
IA	Guz ograniczony do jednego jajnika, zachowana torebka, bez nowotworu na powierzchni jajnika, ujemne wymazy cytologiczne
IB	Guz obu jajników pozostałe jak w IA
IC	Guz ograniczony do jednego lub obu jajników
IC1	Uszkodzenie torebki guza w trakcie zabiegu
IC2	Torebka jajnika pęknięta przed interwencją chirurgiczną
IC3	Komórki raka w płynie wodobrzusza lub wymazach z otrzewnej
Stopień II: guz jednego lub obu jajników z ekspansją do miednicy (poniżej granicy miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej	
IIA	Naciek i/lub wszczep w macicy i/lub jajowodzie
IIB	Naciek na inne wewnątrzotrzewnowe tkanki miednicy
Stopień III: guz jednego lub obu jajników oraz cytologicznie lub histopatologicznie potwierdzona ekspansja do otrzewnej poza miednicą i/lub przerzuty do zaotrzewnowych węzłów chłonnych	
IIIA1	Dodatnie tylko węzły chłonne zaotrzewnowe
	IIIA1 (i) Przerzuty <= 10mm
	IIIA1 (ii) Przerzuty > 10mm
IIIA2	Mikroskopowe przerzuty wewnątrz otrzewnowe poza miednicą +/- dodatnie węzły chłonne zaotrzewnowe
IIB	Makroskopowe przerzuty <= 2 cm poza miednicą, wewnątrzotrzewnowo +/- dodatnie węzły chłonne zaotrzewnowe. Dotyczy też zajęcia torebki wątroby/śledziony
IIIC	Makroskopowe przerzuty > 2 cm poza miednicą, wewnątrzotrzewnowo +/- dodatnie węzły chłonne zaotrzewnowe. Dotyczy też zajęcia torebki wątroby/śledziony
Stopień IV: Przerzuty odległe poza przerzutami w otrzewnej	
IVA	Wysięk opłucnowy z dodatnim wynikiem cytologii
IVB	Przerzuty do miększu wątroby i/ lub śledziony; przerzuty do narządów poza jamą brzuszną (węzły chłonne pachwinowe, węzły chłonne poza jamą brzuszną)

2.1.2 Etiologia

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika zalicza się predyspozycje genetyczne, obciążony wywiad rodzinny co do raka piersi i jajnika, zespół

Lyncha¹ związany z mutacjami genów naprawy DNA (ang. Deoxyribonucleic Acid): hMSH1, hMSH2 (ang. *human Mismatch Repair Gene 1, 2*), hPMS1 i hPMS2 (ang. *human Postmeiotic segregation 1, 2*). Ocenia się, że 5-15% raków jajnika związanych jest z tymi mutacjami [24, 25]. Odkrycie roli mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (ang. *Breast Cancer Gene 1, 2*) w patogenezie raka jajnika jest jednym z najważniejszych osiągnięć, które pozwoliły zrozumieć etiologię tego schorzenia [26]. Odkryto, że w materiale pochodzącym z operacji profilaktycznego usunięcia przydatków (*RRSO*, ang. *Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy*) występowały zmiany przednowotworowe u nosicielek mutacji BRCA [27]. Ryzyko rozwoju raka piersi u pacjentek u których występuje mutacja BRCA wynosi 45-80%, natomiast raka jajnika 27- 44%. W przypadku mutacji genu BRCA1 rak jajnika pojawia się średnio w wieku 45 lat, genu BRCA2 powyżej 60 roku życia [8, 27].

Złośliwe nowotwory jajnika występują częściej u kobiet, które nigdy nie rodziły [28]. Wraz ze wzrostem liczby porodów obniża się ryzyko wystąpienia raka jajnika. W badaniach Negri (1991) stwierdzono, że ta zależność była istotna statystycznie [29]. Zwiększenie liczby owulacji, działanie estrogenów, wczesne wystąpienie pierwszej miesiączki i późny wiek menopauzy są czynnikami ryzyka wystąpienia raka jajnika [30, 31]. Doustna antykoncepcja zmniejsza prawdopodobieństwo zachorowania i jest to zależne od zahamowania owulacji [32, 33, 34, 35]. Stosowanie środków antykoncepcyjnych przez 5 lub więcej lat minimalizuje prawdopodobieństwo wystąpienia raka jajnika o 50% [36]. Schorzenia ginekologiczne takie jak endometrioza, zwiększają ryzyko zachorowania natomiast podwiązanie jajowodów lub usunięcie macicy zmniejszają [37, 38].

Menczer i wsp. (1979) wykazali, że kobiety, które przebyły klinicznie uchwytnie zakażenie wirusem epidemicznego zapalenia przyusznic, wykazywały mniejszą zachorowalność na raka jajnika, natomiast zakażenie przebiegające bez objawów klinicznych może doprowadzić do późniejszego jego wystąpienia [39]. Długotrwałe karmienie piersią obniża zachorowalność, natomiast spożywanie mleka i tłuszczów zwierzęcych podwyższa ryzyko zachorowania [40, 41, 42]. Niektóre badania wykazały, że kobiety z grupą krwi A chorują częściej na nowotwory złośliwe jajnika [43, 44, 45].

¹ Zespół Lyncha - dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością [23].

2.1.3 Epidemiologia

W Europie Zachodniej i Północnej, a także w Stanach Zjednoczonych, rak jajnika jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem narządów rodnych kobiety, z szacunkową liczbą 191 000 nowo zdiagnozowanych przypadków rocznie na całym świecie [46, 47]. Z danych uzyskanych z projektu GLOBOCAN w roku 2020 liczba oszacowanych nowych przypadków zachorowań na raka jajnika na całym świecie wynosiła 313 959, natomiast w Polsce 4 669 [48]. Istnieją duże różnice w częstości zapadania na nowotwory złośliwe jajnika w różnych regionach geograficznych świata [49, 50, 51, 52]. Najwyższą zachorowalność obserwuje się w krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych [46, 47]. Momenimovahed (2019) i wsp. przedstawili, w pracy przeglądowej, światowe wskaźniki epidemiologiczne występowania raka jajnika. Wykazali, że najwyższa częstość występowania tego schorzenia była u białych kobiet pochodzenia niełatynoskiego (12 na 100 000), następnie u kobiet pochodzenia latynoskiego (9,4 na 100 000) oraz mieszkanek wysp Azji i Pacyfiku (9,2 na 100 000). Jednak ze względu na różnice w dostępie do usług medycznych, umieralność na raka jajnika jest najwyższa w populacjach afrykańskich [46].

Na podstawie danych Warszawskiego Rejestru Nowotworów dotyczących 4112 przypadków zachorowania na raka jajnika wykazano, że współczynnik zapadalności w Warszawie w 1988 r. wynosił 13,44 na 100 000 kobiet i nie zmienił się istotnie w stosunku do stanu z 1963 r. W populacji ogólnej Polski w latach 1963-1988 współczynnik ten wzrósł z 5,9 do 9,9 na 100 000 kobiet [52].

2.1.4 Diagnostyka i rozpoznanie

W początkowym okresie choroby rak jajnika ma bezobjawowy przebieg i dlatego wykrywany jest często w zaawansowanych stadiach, gdy całkowite wyleczenie jest już niemożliwe. Najczęstsze objawy związane z rakiem jajnika to wzdęcia brzucha, zwiększony rozmiar brzucha, ból miednicy, ból brzucha, szybkie uczucie sytości i trudności z jedzeniem. Niektóre badania sugerują również, że mogą pojawić się problemy ze strony układu moczowego [53].

Główne badania diagnostyczne, które należy wykonać w celu rozpoznania raka jajnika to: wywiad, z uwzględnieniem czynników ryzyka, badania ginekologiczne, badania laboratoryjne, badania radiologiczne, badania ultrasonograficzne, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, oznaczenia markerów nowotworowych [8, 54].

Bardzo rzadko i zwykle przypadkowo rozpoznawany jest I i II stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO. Najczęściej zauważalne zmiany pojawiają się podczas badania śródoperacyjnego guzów jajnika i stanowią 25% operowanych raków jajnika. W III i IV stopniu zaawansowania klinicznego zgłasza się do ginekologa 60% do 70% chorych [54].

Badanie ultrasonograficzne jest najbardziej przydatnym nieinwazyjnym badaniem diagnostycznym i większość zmian wykrywanych podczas ultrasonografii ma charakter łagodny. U 13 - 21% kobiet poddanych operacji z powodu podejrzenia guza jajnika diagnozuje się nowotwór złośliwy. Operacja jest ważnym elementem rozpoznania EOC i pozwala na określenie stopnia jego zaawansowania oraz wdrożenie leczenia [8].

W przypadku podejrzenia u pacjentki raka jajnika, powszechne jest oznaczenie markeru CA 125 [54]. Antygen CA 125 uwalniany z powierzchni komórek raka może przenikać poprzez naczynia chłonne i żyłne do krwi obwodowej. Oznaczenie jego stężenia w surowicy pozwala na ustalenie rozpoznania, monitorowanie odpowiedzi na leczenie i stwierdzenie wznowy choroby [55]. Stężenie CA 125 jest podwyższone u 59,1-85,7% kobiet w I i II stopniu zaawansowania klinicznego, natomiast w III i IV stopniu stwierdza się podwyższone stężenie aż u 84,2-100% chorych [73]. Wartość CA 125 jest podwyższona w przypadku około 80% raków jajnika surowicznych i 30 – 50% raków endometrialnych, jasnokomórkowych, niskozróżnicowanych oraz śluzowych [56].

Białko HE4 jest przydatne do wykrywania raka jajnika we wczesnych i zaawansowanych stadiach choroby oraz do oceny progresji, monitorowania leczenia i wykrywania wznowy choroby. Piovano (2019) i wsp. zasugerowali w swojej pracy, że białko HE4 jest skuteczniejsze przy wykrywaniu wznowy lub progresji raka jajnika, bardziej niż CA 125 [57, 58]. Markery CA 125 i HE4 są używane w algorytmie ROMA (ang. *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*), który służy do różnicowania nowotworów złośliwych jajnika od łagodnych. Model opiera się na równoczesnym oznaczeniu w surowicy dwóch krążących markerów nowotworowych: CA 125 i HE4 z uwzględnieniem wieku badanej [59].

Pacjentki, u których w rodzinie występował rak jajnika i piersi, powinny mieć przeprowadzone badanie genetyczne pod kątem mutacji w genach BRCA1 oraz BRCA2 [60].

2.1.5 Leczenie

Leczenie raka jajnika jest często wieloetapowe i obejmuje postępowanie chirurgiczne oraz chemioterapię [61]. Zalecenia dotyczące leczenia są uzależnione od stopnia zaawansowania i złośliwości nowotworu, radykalności zabiegu operacyjnego, utkania histopatologicznego guza oraz wieku i stanu ogólnego chorej [62]. W zaawansowanym raku jajnika należy usunąć jak największą objętość guza pierwotnego i ognisk przerzutowych (tzw. pierwotna operacja cytoredukcyjna) oraz zastosować w późniejszym etapie chemioterapię uzupełniającą (adjuwantową). Standardem w chemioterapii pierwszego rzutu są obecnie pochodne platyny i taksoidów (karboplatyna, paklitaksel) [63]. W chemioterapii drugiego rzutu oprócz karboplatyny i paklitakselu stosuje się doksorubicynę, topotekan, gemcyabinę i etopozyd [63].

Całkowite wyleczenie chorych na raka jajnika stosowanymi wyżej wymienionymi metodami terapii jest bardzo rzadkie. W związku z tym, coraz więcej uwagi poświęca się terapiom celowanym molekularnie - nakierowanym na hamowanie określonych szlaków sygnałowych w komórkach nowotworowych [63]. Bewacyzumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń VEGF (*ang. Vascular Endothelial Growth Factor*). Zastosowanie tego leku dało wzrost odpowiedzi na poziomie 16-21% w leczeniu nawrotowego raka jajnika. Wśród nowych leków biologicznych, bewacyzumab wykazuje wyraźną aktywność terapeutyczną w chorobie nawrotowej [63, 64]. Wykrycie mutacji w BRCA1 i BRCA2 pozwala na zastosowanie w pewnych sytuacjach klinicznych leku z grupy inhibitorów polimerazy poli (ADP-rybozy), PARP (*ang. Poly (ADP-ribose) polymerase*) – olaparibu czy też niraparibu. PARP biorą udział w naprawie jednoniciowych pęknięć DNA. Zablockowanie funkcji PARP prowadzi do nagromadzenia uszkodzeń jednoniciowych, które w procesie replikacji mogą przekształcić się w dwuniciowe pęknięcia DNA. U chorych z mutacją genu BRCA1 lub BRCA2, dwuniciowe uszkodzenia są naprawiane za pomocą mechanizmu rekombinacji homologicznej, który jest jednym z dwóch głównych szlaków naprawy podwójnych pęknięć DNA w komórkach [65].

Radioterapia w postępowaniu z chorymi na raka jajnika powinna być rozpatrywana w dwóch aspektach: leczenia uzupełniającego po operacji i leczenia przerzutów. Rak jajnika cechuje się ograniczoną promienioczułością i leczenie ognisk nowotworowych o dużej masie jest zwykle mało skuteczne wobec ograniczeń wysokości dawki promieniowania [66, 67].

2.1.5.1 Chemioterapia

Większość pacjentek z rakiem jajnika wymaga leczenia ogólnoustrojowego (systemowego) lekami przeciwnowotworowymi. Jego celem jest eliminacja lub przynajmniej zahamowanie wzrostu ognisk nowotworowych w organizmie, dzięki zastosowaniu leków o działaniu cytotoksycznym (klasyczna chemioterapia). Zahamowanie podziałów komórkowych następuje na skutek różnych mechanizmów, które są podstawą podziału cytostatyków na:

- leki alkilujące - przyłączają grupę alkilową do fragmentów nici kwasu deoksyrybonukleinowego DNA powodując jego uszkodzenie, co uniemożliwia jego replikację i transkrypcję. Wśród tej grupy wyodrębnia się 4 klasy związków: kompleksowe związki platyny (np. karboplatyna), pochodne iperytu azotowego (np. cyklofosfamid), estry kwasu sulfonowego (np. busulfan), pochodne nitrozomocznika (np. lomustyna);
- antymetabolity – mają charakter antagonistów składników kwasów nukleinowych lub wykazują hamującą aktywność enzymów uczestniczących w ich syntezie. Do tej grupy zalicza się m. in. antymetabolity pirymidyn (5-fluorouracyl) i inhibitory topoizomerazy (topotekan);
- inhibitory mitotyczne – hamują proces mitozy w metafazie. Do klasy tych związków należą taksany (paklitaksel, docetaksel), inhibitory topoizomerazy (etopozyd), a także liczne alkaloidy roślinne (winkrystyna).
- antybiotyki antracyklinowe – przyłączają się do łańcuchów DNA uniemożliwiając ich syntezę oraz replikację. Przykładem tej klasy związków jest doksorubicyna [68].

2.1.5.1.1 Charakterystyka wybranych leków cytostatycznych stosowanych w leczeniu raka jajnika

Chemioterapia raka jajnika, na różnych etapach leczenia, opiera się głównie na taksanach (paklitaksel) oraz analogach platyny (cisplatyna, karboplatyna) podawanych w kombinacji. Wśród innych leków powszechnie stosowanych należy wymienić: topotekan, etopozyd, doksorubicynę, cyklofosfamid, gemcytabinę.

Karboplatyna

Karboplatyna należy do związków kompleksowych, w których atomem centralnym jest metal – platyna. Substancja ta znajduje zastosowanie w chemioterapii różnego typu

nowotworów, m. in. w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, zarówno jako lek pierwszego rzutu jak i po uprzednim leczeniu cisplatyną [61]. Jej działanie polega na tworzeniu wiązań krzyżowych pomiędzy cząsteczkami kwasu nukleinowego DNA co uniemożliwia jego syntezę w komórce, tym samym wykazując działanie cytostatyczne [69].

Cisplatyna

Podobnie jak karboplatyna jest związkiem nieorganicznym zawierającym platynę. Kompleksy platyny reagując tworzą wiązania krzyżowe w obrębie i pomiędzy cząsteczkami DNA [70]. Zaburzenie struktury DNA uniemożliwia jej replikację i hamuje podział komórki, co prowadzi do apoptozy. Cisplatyna jest pierwszym z grupy leków zawierających platynę stosowanym do leczenia onkologicznego. Ograniczenie jej skuteczności wynika z pojawiania się komórek opornych na działanie leku.

Paklitaksel

Paklitaksel to lek stosowany w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi preparatami przeciwnowotworowymi w leczeniu raka jajnika, należący do grupy taksanów. Należy do grupy cytostatyków hamujących podziały komórkowe. Poprzez wiązanie się z białkami mikrotubul, paklitaksel stabilizuje je i utrudnia ich reorganizację w trakcie podziału mitotycznego komórki, co w rezultacie doprowadza do zatrzymania procesu mitozy [71]. Z kolei nieprawidłowy układ mikrotubul w cytoplazmie prowadzi do zaburzenia czynności komórki doprowadzając do jej śmierci.

Doksorubicyna

Doksorubicyna to antybiotyk z grupy antracyklin o szerokim zastosowaniu w leczeniu chemioterapii nowotworów wykazujący działanie cytotoksyczne. Mechanizm tego działania polega na tworzeniu wiązań w postaci kompleksów z cząsteczkami kwasu nukleinowego DNA oraz enzymami warunkującymi prawidłową strukturę nici DNA [72]. W rezultacie uniemożliwia jego replikację i transkrypcję prowadząc do śmierci komórki. Wpływ doksorubicyny jest szczególnie duży w przypadku komórek o dużej aktywności mitotycznej.

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid to pochodna iperytu azotowego. Jest prolekiem, który w wątrobie ulega przekształceniu do aktywnych metabolitów wykazujących działanie alkilujące do cząsteczek kwasu nukleinowego DNA i RNA (*ang. Ribonucleic Acid*) oraz białek. W konsekwencji tej modyfikacji chemicznej, zmianie ulega struktura DNA, RNA i białek uniemożliwiając ich syntezę i podział komórki. Dzięki swemu działaniu - ograniczaniu wzrostu i rozwoju nowotworu - cyklofosfamid jest powszechnie stosowany w monoterapii oraz terapii skojarzonej wielu typów nowotworów [73].

Gemcytabina

Gemcytabina jest analogiem deoksycytydyny - nukleozydu pirymidynowego, który ulega enzymatycznemu przekształceniu do pochodnych fosforylowanych: difosforany i trifosforanu wykazujących aktywność w organizmie. Gemcytabina hamuje syntezę nici DNA w oparciu o dwie ścieżki biochemiczne. Pierwsza, związana z difosforanem gemcytabiny, hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, druga, związana z trifosforanem gemcytabiny, polega na konkurencyjnym jej wbudowywaniu w nić DNA zamiast trifosforanu deoksynukleotydów. W rezultacie oba te mechanizmy prowadzą do zakończenia replikacji DNA i apoptozy [74].

Etopozyd

Etopozyd jest pochodną podofilotoksyny - alkaloidu pierwotnie pozyskiwanego z kłącza stopowca (*Podophyllum*). Mechanizm jego działania polega na zaburzeniu struktury DNA, poprzez jego inhibujący wpływ na topoizomazę typu II. Zahamowanie syntezy DNA i RNA związane z uszkodzeniem ich struktur, uniemożliwia proces podziału mitotycznego komórki stając się sygnałem do zainicjowania procesu apoptozy. Hamując podział komórki, etopozyd ogranicza wzrost i rozrost nowotworu, co znajduje zastosowanie w leczeniu skojarzonym w chemioterapii raka jajnika [75].

Topotekan

Topotekan jest pochodną kamptotecyny – alkaloidu pozyskiwanego z drzewa *Camptotheca acuminata*. Należy do grupy inhibitorów topoizomazy I - enzymu, który odpowiada za zmniejszenie napięcia torsyjnego podwójnej helisy DNA, przez wywoływanie odwracalnych pęknięć w pojedynczej nici, tym samym mając istotny

wpływ na proces replikacji. Mechanizm cytotoksycznego działania topotekanu polega na łączeniu się z kompleksem topoizomeraza I – DNA, uniemożliwiając powstawanie wiązań w obrębie pęknięć pojedynczej nici kwasu nukleinowego, prowadząc do zaburzenia struktury helisy [76]. Topotekan stosuje się w monoterapii raka jajnika z przerzutami u pacjentek, u których wcześniejsza chemioterapia okazała się nieskuteczna [77].

2.1.5.1.2 Chemioterapia pierwszego rzutu

Podstawą współczesnej terapii raka jajnika jest leczenie skojarzone, które łączy zabiegi chirurgiczne oraz chemioterapię, a w niektórych przypadkach także podawanie leków biologicznych. Jedynie u nielicznych pacjentek ze stopniem IA lub IB (FIGO), z dobrym rokowaniem, możliwa jest rezygnacja z leczenia chemioterapeutycznego, jeśli uprzednio dokonano pełnej chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania [61]. W pozostałych przypadkach u chorych stosuje się chemioterapię I rzutu w postaci leczenia skojarzonego, opartego na pochodnych platyny (karboplatyna lub cisplatylna) oraz taksoidach (paklitaksel) podawanych dożylnie co 21 dni. Terapia powinna składać się z 3 do 6 rzutów. Stosowanie paklitakselu jest możliwe po uprzedniej premedykacji (za pomocą sterydów, blokerów receptora H2 oraz leków antyhistaminowych). U chorych z wyższym stopniem zaawansowania (II – IV wg FIGO) po operacji standardowo stosowany jest schemat 6 rzutów paklitakselu z karboplatyną co 21 dni. Na podstawie wyników badań ustalono schemat leczenia obejmujący paklitaksel w dawce 175 mg/m^2 powierzchni ciała dożylnie we wlewie 3 godzinnym (lub docetaksel jeśli występuje nadwrażliwość na paklitaksel) wraz z karboplatyną w dawce AUC (ang. *area under the curve*) 6 -7,5 (mg/ml na min) we wlewie 30 minutowym [78].

W grupie chorych w stopniu zaawansowania II – IV ze zmianami (po uprzedniej cytoredukcji) o wielkości guza o średnicy poniżej 1 cm, obok leczenia standardowego, terapią z wyboru jest chemioterapia dootrzewnowa. Alternatywnie do standardu podawania paklitakselu co 21 dni, możliwe jest podawanie go co 7 dni w dawce 80 mg/m^2 powierzchni ciała, jednak ryzyko powikłań hematologicznych jest w tym schemacie wyższe [79].

W grupie chorych w stopniu zaawansowania III z pozostałymi zmianami po chirurgicznej cytoredukcji o wielkości guza powyżej 1 cm, w stopniu IV oraz nieoperowanych standardowa chemioterapia (paklitaksel 175 mg/m^2 powierzchni ciała + karboplatyna

AUC 6 – 7,5 (mg/ml na min)) wspomagana bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg co 21 dni wydłuża czas do nawrotu [80].

2.1.5.1.3 Chemioterapia drugiej linii

Po leczeniu chirurgicznym i chemioterapii I rzutu, u znacznego odsetka chorych (ok. 70 – 80 %) następuje regresja choroby. Jednak pomimo wrażliwości raka jajnika na pochodne platyny i taksany, w ciągu ok. 2 lat obserwuje się u ok. 55 – 75 % pacjentek nawrót choroby. Jest on zależny od pierwotnego stanu zaawansowania nowotworu. W stopniu III i IV do nawrotu dochodzi u ok. 85 % chorych, w stopniu II u ok. 30 % zaś w I stopniu do nawrotów dochodzi względnie rzadko (ok. 10 %). W przypadku wystąpienia nawrotu, kwalifikacja chorych do chemioterapii II linii uzależniona jest od wrażliwości na pochodne platyny stosowane w chemioterapii I rzutu. Jeżeli progresja choroby nastąpiła w trakcie leczenia I rzutu, chore są zaklasyfikowane do grupy platynoniewrażliwej (ok. 5,3 %). Gdy wznowa wystąpiła po zakończeniu leczenia I linii, ale w okresie do 6 miesięcy, chore są klasyfikowane do grupy platynoopornej (17,2 %). Jeżeli natomiast nawrót pojawił się w okresie od 6 miesięcy do roku po zakończeniu chemioterapii I rzutu, pacjentki zalicza się do częściowo wrażliwych na analogi platyny (22,7 %), z kolei zaś chore, u których zaobserwowano wznowy w okresie powyżej roku kwalifikowane są jako wrażliwe na pochodne platyny [81].

Wdrożenie leczenia u pacjentek z grupy platynoniewrażliwych i platynoopornych zależy od leków zastosowanych w I linii. Najczęściej stosowane są w terapii łączonej lub monoterapii: paklitaksel, gemcytabina, topotekan, doksorubicyna. U pacjentek z grupy platynowrażliwych lub częściowo platynowrażliwych stosuje się leczenie oparte o związki platyny w monoterapii lub w połączeniu z paklitakselem, gemcytabiną, topotekanem i doksorubicyną.

Wystąpienie nawrotów w raku jajnika oznacza, że choroba ta staje się przewlekłą i niewyleczalna. Wtedy zastosowanie chemioterapii II linii ma na celu: wydłużenie życia pacjentek, opóźnienie pojawienia się nowych objawów nawrotu, wydłużenie okresów remisji, zmniejszenie dolegliwości związanych z chorobą i poprawę jakości życia [61].

2.1.5.2 Działania niepożądane leków stosowanych w chemioterapii raka jajnika

Chemioterapeutyki stosowane w chorobach onkologicznych działają na wszystkie szybko dzielące się komórki ustroju. Ten brak selektywności oznacza, że wpływają także

na komórki prawidłowych tkanek, takich jak szpik kostny czy przewód pokarmowy. W rezultacie z chemioterapią wiążą się liczne działania niepożądane, związane najczęściej z zaburzeniem czynności szpiku (mielosupresja) i układu pokarmowego, jednak toksyczny wpływ cytostatyków obserwuje się w wielu narządach i tkankach ustroju. Część spośród tych działań niepożądanych ma duże znaczenie kliniczne i może prowadzić do zagrożenia życia pacjenta, inne mają mniejsze znaczenie ale są dolegliwe i obniżają jakość życia. Często podczas leczenia raka jajnika (50 – 60 % przypadków) pojawia się niedokrwistość, która może wymagać transfuzji, cytopenia i małopłytkowość. Działanie niepożądane, które ogranicza maksymalną dawkę leków to działanie neurotoksyczne dotyczące przede wszystkim obwodowego układu nerwowego. Konsekwencją wysokich dawek leków jest zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, występowanie biegunki, nudności i wymiotów. Powikłania dermatologiczne: łysienie, przebarwienia, dystrofie paznokci, nadwrażliwość i wynaczynienia; należą do najbardziej obciążających psychicznie skutków leczenia. W grupie leków stosowanych w raku jajnika znajdują się takie które odpowiadają za nefrotoksyczność i kardiotoxyczność. Do późnych powikłań związanych ze stosowaniem pochodnych platyny należą nowotwory wtórne, głównie białaczki [82].

2.1.5.2.1 Ogólnoustrojowe działania niepożądane wybranych cytostatyków

- **Karboplatyna**

Toksyczne niepożądane działanie preparatu obejmuje zaburzenia czynności szpiku (hematologiczne), nerek i wątroby (szczególnie przy wysokich dawkach) oraz działanie neurotoksyczne (w szczególności działanie ototoksyczne) [69].

- **Cisplatyna**

Jej stosowanie związane jest z ryzykiem wystąpienia działania neurotoksycznego, ototoksycznego i nefrotoksycznego, a także zaburzeń hematologicznych [70].

- **Paklitaksel**

Najczęściej obserwuje się hamowanie czynności krwiotwórczej szpiku (stąd konieczna jest kontrola hematologiczna w trakcie leczenia), działanie neurotoksyczne zwykle w postaci neuropatii obwodowych, ciężkie reakcje nadwrażliwości (również reakcje anafilaktyczne), a także zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego [71].

- **Doksorubicyna**

Podczas stosowania doksorubicyny bardzo często dochodzi do hamowania czynności szpiku kostnego, działania kardi toksycznego (zaburzeń rytmu serca, zmian w zapisie EKG, zastoinowej niewydolności serca). Możliwe są także zaburzenia czynności wątroby, zakrzepowe zapalenie żył, skórne i ogólne reakcje alergiczne [72].

- **Cyklofosfamid**

Stosowanie cyklofosfamidu powiązane jest z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Wśród nich najczęściej obserwuje się zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku, zaburzenia hematologiczne (leukopenia, neutropenia) oraz w ich następstwie zmniejszoną odporność. Często obserwowane jest też działanie urotoksyczne, w szczególności dotyczy to nabłonka pęcherza moczowego, a także kardi toksyczne (zapalenie mięśnia sercowego, migotanie przedsionków/komór, niewydolność i zawał serca). Cyklofosfamid zaburza płodność uszkadzając komórki rozrodcze i wykazuje działanie teratogenne. Ponadto może przyczyniać się do powstawania wtórnych nowotworów, a także do ciężkich reakcji nadwrażliwości [73].

- **Gemcytabina**

Gemcytabina może wpływać na upośledzenie czynności szpiku kostnego, prowadząc do leukopenii, niedokrwistości i małopłytkowości. Częstość występowania toksyczności hematologicznej wzrasta w przypadku leczenia skojarzonego z paklitakselem. Kardi toksyczne działanie niepożądane występuje niezbyt często i obejmuje zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe), niewydolność serca; rzadko zawał serca. Ciężka hepatotoksyczność i niewydolność nerek występują również niezbyt często [74].

- **Etopozyd**

Do najczęściej występujących działań niepożądanych stosowania etopozydu należy hamowanie czynności krwiotwórczej szpiku kostnego. Często wykazuje działanie neurotoksyczne głównie w postaci neuropatii obwodowej; znacznie rzadziej zaburza działanie ośrodkowego układu nerwowego. Możliwe jest wystąpienie zapalenia nerwu wzrokowego oraz ślepoty korowej o charakterze przemijającym. Etopozyd ma działanie mutagenne i teratogenne, wpływa również na rozrodczość prowadząc nawet do nieodwracalnej bezpłodności. Obserwowane były także przypadki ciężkiej reakcji nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny [75].

- **Topotekan**

Działania niepożądane związane ze stosowaniem topotekanu, dotyczą hamowania czynności szpiku kostnego, reakcji nadwrażliwości, rzadziej reakcji anafilaktycznych. Bardzo rzadko może wystąpić śródmiąższowe zapalenie płuc. Topotekan ma także działanie teratogenne i embriotoksyczne [76].

2.1.5.2.2 Działanie niepożądane wybranych cytostatyków dotyczące układu wzrokowego

Działanie leków onkologicznych może specyficznie wpływać toksycznie na różne struktury narządu wzroku. Ich lokalizacja jest powiązana ze zgłaszanymi przez pacjentki objawami :

- Oczodół - ból przy poruszaniu gałką oczną, zmniejszenie zakresów ruchów gałki ocznej, wytrzeszcz;
- Przedni odcinek oka (powieki, spojówka, rogówka) – łzawienie, pieczenie, świąd powiek, uczucie piasku lub ciała obcego pod powiekami/we worku spojówkowym, zamazane widzenie, nadwrażliwość na światło, chemoza i zaczerwienienie spojówek, wydzielina we worku spojówkowym;
- Błona naczyniowa (tęczówka, ciało rzęskowe, naczyniówka) – zamazane widzenie, światłowstręt, ciemne plamy w polu widzenia (męty), zaczerwienienie gałki ocznej, ból oka , utrata widzenia;
- Siatkówka – błyski, mroczki w polu widzenia, zmiany kształtu widzianych przedmiotów;
- Nerw wzrokowy - zaburzenia widzenia barw [83].

Objawy ze strony narządu wzroku często wymagają pilnej konsultacji okulistycznej, szczególnie jeśli mogą dotyczyć rogówki, błony naczyniowej i siatkówki.

Zaobserwowane w badaniach negatywne oddziaływanie wybranych leków stosowanych w chemioterapii raka jajnika na narząd wzroku przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Działania niepożądane leków onkologicznych w układzie wzrokowym.

Lek	Zaobserwowany efekt uboczny w układzie wzrokowym	Częstość występowania
karboplatyna	guz rzekomy oczodołu	pojedyncze przypadki [84]
	obrzęk okołoooczodołowy	rzadko [85]
	ból oka	pojedyncze przypadki [85, 86]
	przekrwienie spojówki	rzadko [87, 88]
	obrzęk spojówki	rzadko [87]
	obrzęk rogówki	rzadko [88]
	wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego	rzadko [85, 86]
	zmiany fotopigmentów plamki	dość często [85, 86]
	makulopatia	pojedyncze przypadki [85]
	zapalenie nerwu wzrokowego	pojedyncze przypadki [85, 87, 88]
	neuropatia nerwu wzrokowego	pojedyncze przypadki [85, 87, 88]
	przemijająca ślepotą korowa	pojedyncze przypadki [85, 87, 88]
	zamazywanie obrazów	pojedyncze przypadki [85, 87, 88]
cisplatyna	przemijająca hemianopia	pojedyncze przypadki [89]
	przemijająca ślepotą korowa	pojedyncze przypadki [90]
	zamazywanie obrazów	rzadko [91]
	fotopsje	pojedyncze przypadki [91]
	ból oczu	pojedyncze przypadki [92]
paklitaksel	zapalenie rogówki	pojedyncze przypadki [93]
	neuropatia nerwu wzrokowego	pojedyncze przypadki [93, 94]
	spadek ostrości wzroku	pojedyncze przypadki [93]
	fotopsje	pojedyncze przypadki [94]
doksorubicyna	epifora	rzadko [95]
	zapalenie spojówek	rzadko [95]
	makulopatia	pojedyncze przypadki [95]
cyklofosfamid	zwężenie przewodu nosowo-łzowego	pojedyncze przypadki [96]
	suche zapalenie rogówki	dość często [97, 98]
	zwężenie źrenicy	pojedyncze przypadki [97, 99]
	zaćma	rzadko [96]
	zamazywanie obrazów	rzadko [97]
etopozyd	makulopatia	Pojedyncze przypadki [100]

2.1.6 Rokowanie w raku jajnika

Istnieje kilka czynników, które ułatwiają prognozowanie w raku jajnika. Najpowszechniej zalicza się do nich: stopień kliniczny, typ histologiczny oraz jego zróżnicowanie, pozostała masa nowotworowa, a także wiek pacjentki [101].

Podstawowym czynnikiem prognostycznym jest stopień kliniczny według FIGO. Jest określany na podstawie wykonanych badań, rozpoznania śródoperacyjnego, histopatologicznego ostatecznego, a także cytologii płynu otrzewnowego. Pozytywne oceny przeżycia posiadają pacjentki w I i II stopniu, a także w III stopniu klinicznym, u których usunięto przydatki obustronnie i z małą masą guzów nowotworowych [101].

Drugim istotnym czynnikiem jest stopień zróżnicowania histopatologicznego, określanego także jako złośliwość nowotworu. Zaobserwowano korelację wskazującą, że wystąpienie wysokozróżnicowanego raka daje istotnie dłuższe czasy przeżycia niż w przypadku raka mało zróżnicowanego [102]. Wykazano, że pacjentki z rakami endometroidalnymi i mezonefroidalnymi mają lepsze rokowanie, z uwagi na wysoki stopień zróżnicowania histopatologicznego [103].

Uznaje się, że masa nowotworu pozostała po zabiegach operacji cytoredukcyjnych ma duże znaczenie rokownicze, a czas przeżycia zależy od wielkości pozostawionej masy nowotworu [104]. Wielkość pozostawionych guzów powyżej 10 mm oraz IV stopień zaawansowania klinicznego jest z kolei czynnikiem złego rokowania [105].

Zaawansowany wiek chorych pacjentek ma duży wpływ na złą prognozę przeżycia, jakkolwiek jest on mniej ważny od wymienionych wyżej czynników [106].

2.1.7 Ocena jakości życia chorych na raka jajnika

Opanowanie procesu nowotworowego i przedłużenie życia, uwzględniającego jego jakość, to najważniejsze cele leczenia onkologicznego. Jakość życia jest pojęciem trudnym do jednoznacznego określenia ze względu na jego wielokontekstowość i złożony charakter. Zgodnie z definicją, przyjętą w 1993 r. przez Światową Organizację Zdrowia, jest to „poczucie jednostki co do jej pozycji w ujęciu kulturowym, oraz wyznawanego systemu wartości, w odniesieniu do jej osiągnięć, oczekiwań i zainteresowań” czyli dobrostan fizyczny, psychiczny i społeczny człowieka [107]. Z uwagi na to, że osoby chore doświadczają większych lub mniejszych zmian w zakresie samopoczucia fizycznego, psychicznego oraz funkcjonowania społecznego, w naukach medycznych wprowadzono pojęcie jakości życia zależnego od stanu zdrowia (ang. Health-related Quality of Life – HRQoL) [108]. Pojawiła się również psychoonkologia -

dziedzina nauki z pogranicza medycyny i psychologii, której przedmiotem zainteresowania jest wpływ choroby nowotworowej na ocenę jakości życia, w szczególności w aspekcie stanu psychicznego pacjenta i jego otoczenia. Opracowano wiele metod i narzędzi służących do oceny jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia, do których zaliczamy: wywiady, ankiety i wystandaryzowane kwestionariusze. Główną przyczyną trudności w zastosowaniu tych metod jest brak uniwersalnej skali oceny oraz kwestionariusza, który mógłby być zastosowany u wszystkich chorych. W związku z powyższym, istnieje wiele kwestionariuszy i skal dotyczących różnych wymiarów funkcjonowania pacjenta z chorobą nowotworową, wśród których istnieją takie, które są specyficznie dostosowane do chorych na raka jajnika. Przykładami takich kwestionariuszy są: Quality of Life – Ovarian Cancer (QOL-OV 28) zatwierdzony przez Europejską Organizację do Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC, ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer) oceniający nasilenie objawów towarzyszących nowotworowi jajnika, Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian (FACT-O) dotyczący oceny funkcjonowania emocjonalnego, społecznego i fizycznego, czy National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian Cancer Symptom Index - 18 Item Version (NFOSI-18) koncentrujący się na dolegliwościach zależnych od choroby i leczenia [109]. Uzyskane w taki sposób dane są źródłem cennych informacji o stanie chorych w trakcie leczenia i przyczyniają się do wyboru optymalnych dostępnych metod terapeutycznych, a także rozwoju nowych metod leczniczych. W przypadku stosowania chemioterapii, jej objawy niepożądane mogą znacząco wpłynąć na komfort życia, zarówno w trakcie podawania cytostatyków, jak również w okresie pomiędzy rzutami [110]. Ze względu na to, że objawy niepożądane mogą dotyczyć również narządu wzroku, zasadne jest stosowanie kwestionariuszy oceniających funkcje wzrokowe. Obecnie jednym z szerzej stosowanych testów do pomiaru wpływu dysfunkcji wzrokowych na jakość życia jest wprowadzony w 2001 r. National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25).

2.2 Fizjologia widzenia obuocznego

Prawidłowe widzenie obuoczne jest to widzenie w warunkach obserwacji obuocznej, w wyniku której następuje fuzja obrazów o zbliżonej wielkości, kształcie i ostrości, z obu oczu, prowadząc do uzyskania pojedynczego wrażenia wzrokowego. Pozwala to na uzyskanie o wiele lepszych wrażeń wizualnych niż te, które pochodzą z każdego oka osobno. Związane jest to z lepszą ostrością wzroku, lepszym kontrastem, oceną kierunku i głębią.

Podstawą dobrze funkcjonującego widzenia obuocznego jest:

- prawidłowa anatomia gałek ocznych, i ich ustawienie w oczodołach,
- skorygowana wada refrakcji,
- prawidłowa czynność mięśni okoruchowych,
- dobre funkcjonowanie kory mózgowej, której zadanie to odbiór, przetwarzanie i interpretacja wrażeń wzrokowych,
- prawidłowa budowa i funkcja drogi wzrokowej [111, 112].

Na proces widzenia obuocznego składa się jego część sensoryczna oraz motoryczna. Część sensoryczna odpowiada za przetwarzanie informacji wzrokowych prowadzących do uzyskania informacji o kształcie, kolorze, jasności czy też umiejscowieniu obiektu w przestrzeni oraz połączenie informacji pochodzących z obu oczu w pojedyncze wrażenie wzrokowe. Ten proces rozpoczyna się, gdy światło emitowane/odbite przez dany obiekt dociera do siatkówki każdego z oczu. Natomiast funkcją części motorycznej jest nakierowanie dołeczków środkowych obu oczu na obserwowany obiekt oraz utrzymanie fiksacji² tak długo, jak wymaga tego zadanie wzrokowe. Motoryczna współpraca oczu umożliwia efektywną percepcję, ostre obrazowanie i utrzymanie prawidłowego widzenia obuocznego [111].

2.2.1 Aparat ruchowy gałki ocznej

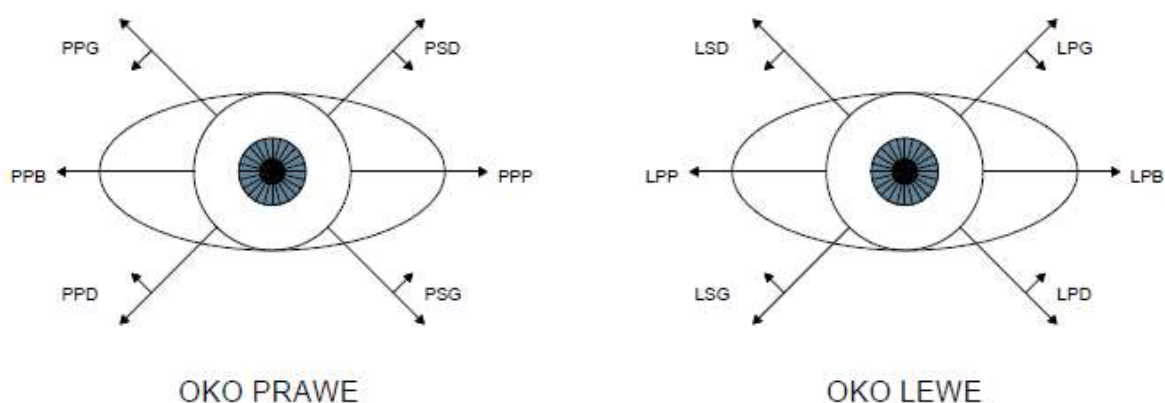
Gałka oczna otoczona jest w części środkowej i tylnej pochewką, która będąc cienką błoną łącznotkankową, ułatwia jej obroty w różnych osiach. Ruchy te odbywają się na skutek działania 6 mięśni, są to:

- mięsień prosty boczny
- mięsień prosty przyśrodkowy

² Fiksacja jest to działanie, które polega na utrzymywaniu takiej pozycji oka, aby obraz obserwowanego punktu został utworzony na dołeczku środkowym siatkówki tego oka.

- mięsień prosty górny
- mięsień prosty dolny
- mięsień skośny górny
- mięsień skośny dolny

Mięśnie okoruchowe zbudowane są z włókien poprzecznie prążkowanych podobnie jak mięśnie szkieletowe. Poszczególne włókna są cieńsze niż w mięśniu szkieletowym, ale posiadają bogatsze unerwienie. Gdy w mięśniu szkieletowym jedno włókno nerwowe unerwia ruchowo ok. 140 włókien mięśniowych, to w mięśniach okoruchowych jedno włókno nerwowe przypada na 8-10 włókien mięśniowych [112]. Z tego powodu ruchy oczu są ruchami bardzo dokładnymi i szybkimi - precyzyjnie sterowanymi. Jednym z podstawowych zadań, które musi inicjować układ wzrokowy, aby mógł odbyć się proces widzenia, jest ruch gałek ocznych. Gałka oczna porusza się w trzech zasadniczych osiach – pionowej, poziomej oraz strzałkowej. Prawidłową ruchomość mięśni przedstawiono na Rycinie 1, a w Tabeli 3 zawarto zestawienie unerwienia i czynności mięśni gałki ocznej.



Rycina 1. Działanie mięśni okoruchowych. Mięsień: PPD – prawy prosty dolny, PPB – prawy prosty boczny, PPG – prawy prosty górny, PSD – prawy skośny dolny, PPP – prawy prosty przyśrodkowy, PSG – prawy skośny górny, LSG – lewy skośny górny, LPP – lewy prosty przyśrodkowy, LSD – lewy skośny dolny, LPG – lewy prosty górny, LPB – lewy prosty boczny, LPD – lewy prosty dolny (na podstawie [112]).

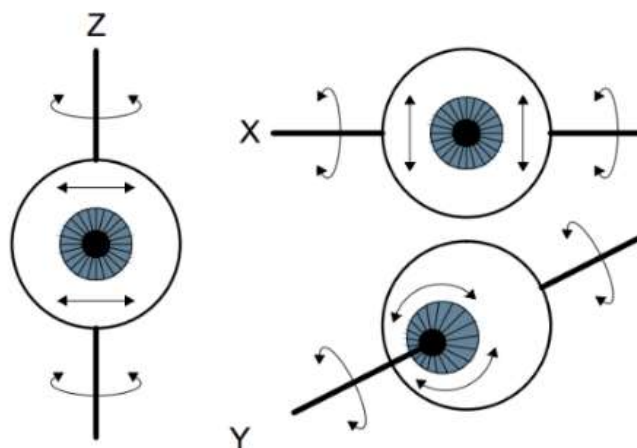
Tabela 3. Zestawienie mięśni gałki ocznej (na podstawie [112]).

Mięśnie	Unerwienie	Działanie
PROSTE		
Przyśrodkowy	Nerw okoruchowy (III)	Przywodzenie
Boczny	Nerw odwodzący (VI)	Odwodzenie
Górny	Nerw okoruchowy (III)	Unoszenie, przywodzenie, skręt do wewnątrz
Dolny	Nerw okoruchowy (III)	Obniżanie, przywodzenie, skręt na zewnątrz
SKOŚNE		
Górny	Nerw boczny (IV)	Obniżanie, skręt do wewnątrz, odwodzenie
Dolny	Nerw okoruchowy (III)	Unoszenie, skręt na zewnątrz, odwodzenie

W pniu mózgu występują liczne struktury uczestniczące w kontroli ruchów gałek ocznych i dlatego podczas jego uszkodzenia, często występują zaburzenia gałkoruchowe. Most odpowiada za kontrolę poziomych ruchów gałek ocznych, śródmózgowie odgrywa decydującą rolę w kontroli ruchów pionowych, natomiast w rdzeniu przedłużonym mieszczą się jądra uczestniczące w utrzymaniu spojrzenia (tzw. integrator nerwowy dla sakad poziomych – jego zadanie to utrzymanie gałek ocznych w pozycji nadanej po wykonaniu ruchu) oraz jądra odpowiedzialne za powstanie odruchu przedsionkowo-ocznego (VOR, ang. *Vestibulo-ocular Reflex*) [113]. Kolejną strukturą, która koordynuje ruchy gałek ocznych jest mózdzek. Steruje on ruchem oka poprzez dostosowanie jego prędkości i amplitudy do przemieszczającego się obiektu, w celu uzyskania najwyraźniejszego obrazu. Dwa regiony mózdzku są głównie zaangażowane w kontrolę ruchów oczu: płat grudkowo-kłaczkowy, nazywany także mózdzkiem przedsionkowym oraz grzbietowa część robaka. Płat kłaczkowo-grudkowy analizuje dostarczane informacje wzrokowe i steruje napięciem mięśni w taki sposób, by nakierować dołek środkowy na określony przedmiot [113, 114].

2.2.2 Mechanizm działania ruchów gałek ocznych

Każda z gałek ocznych jest podtrzymywana powięziami i więzadłami, i może poruszać się dookoła trzech osi nazwanych osiami Ficka, które przechodzą przez jej środek obrotu (Rycina 2) [115].

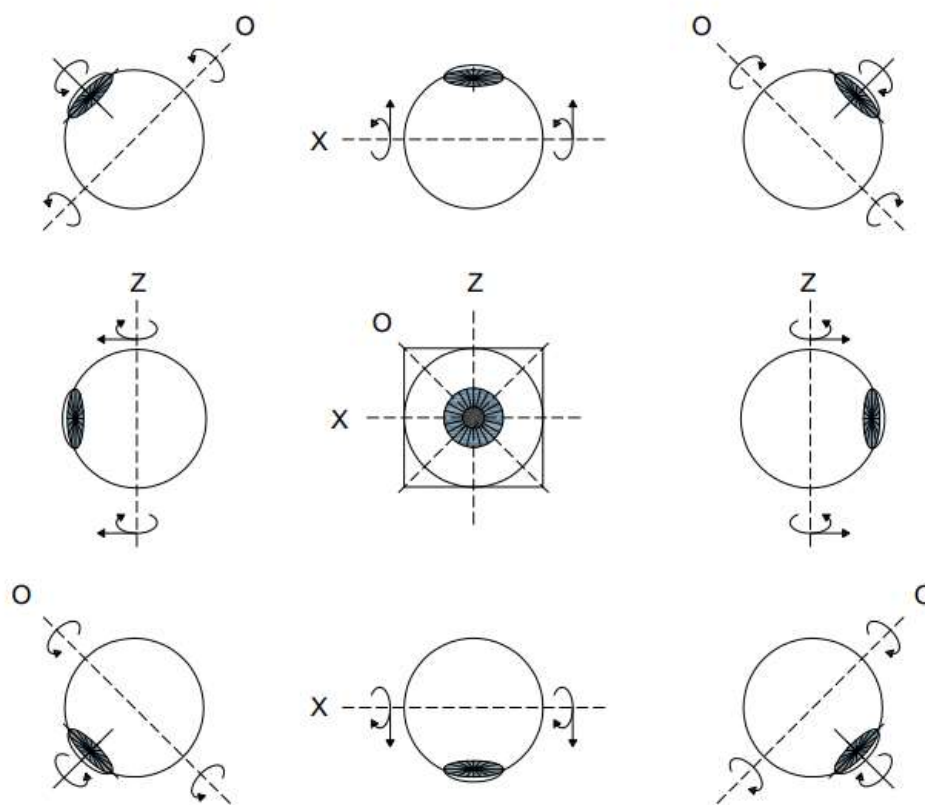


Rycina 2. Oś Ficka (na podstawie [115]).

Możemy wyróżnić następujące osie:

- oś pionowa (Z) odbywa się ruch poziomy (w płaszczyźnie horyzontalnej).
- oś pozioma (X) odbywa się ruch pionowy (w płaszczyźnie wertykalnej).
- oś przednio-tylna (Y) odbywają się ruchy obrotowe, czyli skręt gałki ocznej do wewnątrz i skręt na zewnątrz.

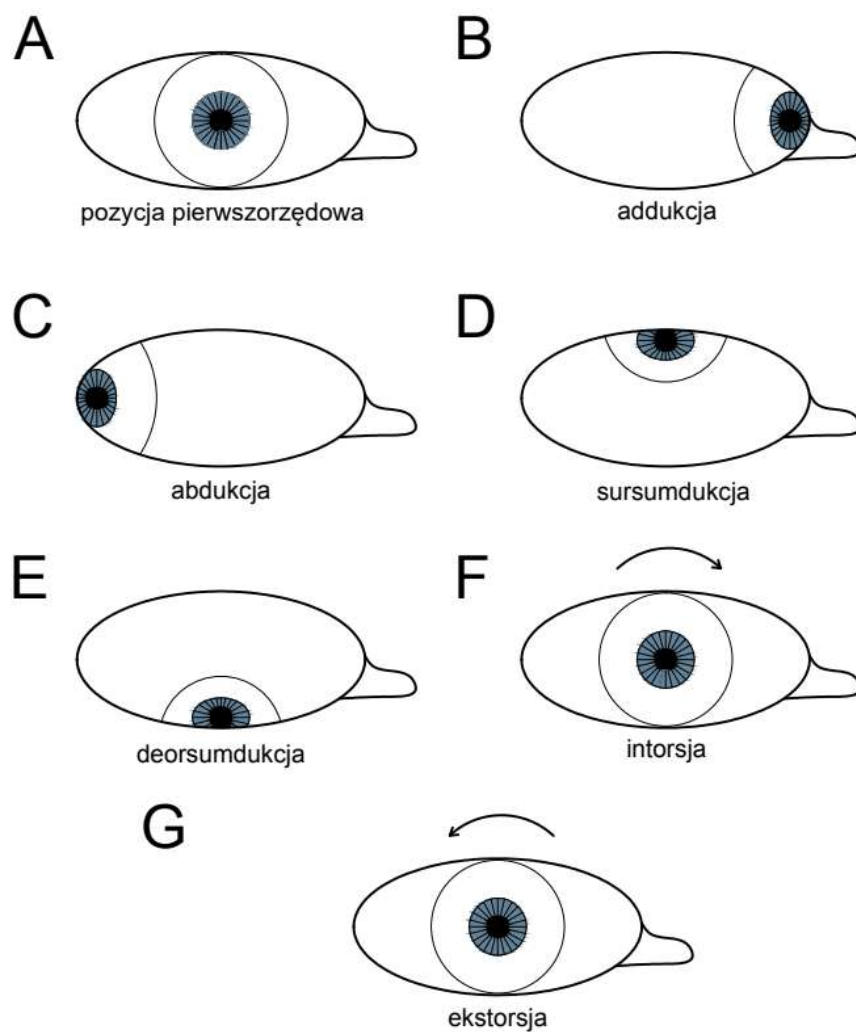
Przez punkt obrotu i równik gałki ocznej przechodzą osie Z i X, które leżą w jednej płaszczyźnie nazwanej płaszczyzną równikową lub Listinga (Rycina 3). Oś Y przebiega prostopadle do płaszczyzny Listinga przez punkt obrotu gałki ocznej [115, 116].



Rycina 3. Ruchy jednooczne wokół osi Ficka. Gałka oczna obraca się wokół osi Ficka, które przecinają się w płaszczyźnie Listinga (na podstawie [115]).

Ruchy oczu można podzielić na jedno- i obuoczne. Ruchy jednooczne nazywamy ruchami wodzenia (dukcje) i są to ruchy każdego oka oddzielnie od pozycji pierwotnej do drugorzędowej (w osi X lub Z), i trzeciorzędowej (w osi Y). W zależności od kierunku ruchu możemy wyróżnić ruchy wokół: osi Z (addukcja-obrót oka w stronę nosa; abdukcja-obrót w stronę skorni), osi X (sursumdukcja-obrót oka ku górze; deorsumdukcja-obrót oka ku dołowi) i osi Y (intorsja-obrót bieguna rogówki w kierunku nosa; ekstorsja-obrót bieguna rogówki w stronę nosa) (Rycina 4).

Podczas ruchów oczu w różnych kierunkach możemy obserwować, że niektóre mięśnie jednego oka działają synergistycznie, czyli w tym samym kierunku. Jednak w obrębie tej samej gałki ocznej występują inne mięśnie, które działają antagonistycznie co znaczy, że działają w przeciwnych kierunkach (Tabela 4 i 5) [115, 116].



Rycina 4. Ruchy jednooczne wodzenia (dukcje) (na podstawie [116]).

Tabela 4. Kierunki działania mięśni okoruchowych: pierwszorzędowe, drugorzędowe i trzeciorzędowe [115].

Działanie	pierwszorzędowe	drugorzędowe	trzeciorzędowe
przywodzenie	mięsień prosty przyśrodkowy		mięsień prosty górny i prosty dolny
odwodzenie	mięsień prosty boczny		mięsień skośny górny i skośny dolny
unoszenie	mięsień prosty górny	mięsień skośny dolny	

obniżanie	mięsień prosty dolny	mięsień skośny górny	
intorsja	mięsień skośny górny	mięsień prosty górny	
ekstorsja	mięsień skośny dolny	mięsień prosty dolny	

Tabela 5. Mięśnie działające antagonistycznie [115].

Mięsień prosty boczny- mięsień prosty przyśrodkowy
Mięsień prosty górny- mięsień prosty dolny
Mięsień skośny górny- mięsień skośny dolny

Dla wyjaśnienia działania mięśni zewnętrznych oka, stosuje się:

- Prawo Sherringtona: skurczowi jednej grupy mięśni, towarzyszy proporcjonalne i jednocześnie zwolnienie napięcia mięśni działających antagonistycznie.
- Prawo Heringa: podczas wszystkich dowolnych ruchów gałek ocznych, do mięśni biorących udział w ustalaniu kierunku patrzenia obu gałek ocznych, docierają równocześnie co do siły i jednocześnie bodźce nerwowe przekazywane z ośrodków okoruchowych (unerwienie mięśni jest równocenne) [115, 116].

Wśród ruchów obuocnych wyróżnić możemy:

- zwroty (wersje), inaczej zwane ruchami oczu skojarzonymi, skoniugowanymi – takie, których wektory działania skierowane są w tym samym kierunku;
- wergencyjne (nieskojarzone, ruchy zbieżne i rozbieżne) – takie, których wektory działania skierowane są przeciwnie [115].

Ruchy śledzące to wolne ruchy skoniugowane. Celem ich działania jest utrzymanie obrazu na dołkach środkowych obu siatkówek w sytuacji, gdy obserwowany punkt porusza się lub, gdy podczas ruchu głowy obserwujemy nieruchomy punkt. Ten mechanizm pozwala na uzyskanie ostrego, stabilnego i pojedynczego obrazu na siatkówce w dołku środkowym. Prędkość maksymalna ruchów śledzących wynosi około 30 stopni/s [116]. Odruch śledzenia rozpoczyna się w płacie potylicznym kory mózgowej w 19. polu Brodmanna. Ruchy sakadowe to szybkie i gwałtowne ruchy skoniugowane,

które powodują przesunięcie obrazu obserwowanego punktu z obwodowej części siatkówki do jej centrum, dzięki czemu może być on lepiej widziany. Pojawiają się w pierwszych tygodniach życia dziecka i przy poprawnym rozwoju są dobrze kontrolowane między 3. a 6. miesiącem. Prędkość ruchów sakadowych mieści się w przedziale od 200 stopni/s do 700 stopni/s. Mogą pojawiać się w sposób dowolny lub odruchowy, a czynnikami wyzwalającymi nie muszą być bodźce wzrokowe (mogą być również bodźce słuchowe lub dotykowe). Występują w szybkiej fazie oczopląsu (podczas stymulacji przedsionkowej lub optokinetycznej) i w trakcie fazy snu REM (ang. Rapid Eye Movement) [115, 116]. Ruchy sakadowe rozpoczynają się w płacie czołowym kory mózgowej, w tylnej części zakrętu środkowego w 8. polu Brodmanna [116]. Ruchy przedsionkowe utrzymują fiksację podczas ruchów głowy. Ich celem jest utrzymanie pozycji oczu w odniesieniu do wszelkich zmian pozycji głowy i ciała. Odruch przedsionkowo-oczny (VOR) polega na skojarzonym ruchu gałek ocznych w kierunku przeciwnym do ruchu głowy. Głównym zadaniem VOR jest stabilizacja obrazu na siatkówce w trakcie szybkiego ruchu - występuje w odpowiedzi na bodźce powstające w przewodach półkolistych (np. pobudzenie w lewym kanale półkolistym podczas ruchu głowy w lewo powoduje zwrot gałek ocznych w prawo). Odruch optokinetyczny (OKR, ang. *Optokinetic Reflex*) również związany jest ze stabilizacją obrazu na siatkówce podczas ruchu i pojawia się w sytuacji obserwacji przemieszczającego się obrazu względem nieruchomego obserwatora (np. obserwacja krajobrazu podczas jazdy pociągiem) [114].

Konwergencja i dywergencja są ruchami nieskojarzonymi. Dywergencja to rozbieżny ruch gałek ocznych (bieguny przednie odchylają się w kierunku skroni). Natomiast konwergencja jest to zbieżny ruch gałek ocznych (bieguny przednie odchylają się w kierunku nosa). Ruchy te umożliwiają widzenie pojedyncze przedmiotu znajdującego się w skończonej odległości od oczu. W śródmózgowiu zidentyfikowano komórki, które odpowiadają za integrację sygnału o prędkości ruchu obiektu i są źródłem pobudzenia dla utrzymania fiksacji obiektu, który zmienił swoje położenie (integrator nerwowy dla ruchów wergencyjnych). Integracja ruchów w tym ruchów wergencyjnych odbywa się również w części przedsionkowo-mózdkowej [117].

2.2.3 Prawidłowa korespondencja siatkówkowa

Każdemu miejscu na powierzchni siatkówki możemy przypisać subiektywną wartość kierunkową. Pobudzenie danego obszaru daje wrażenie lokalizacji obiektu w określonym

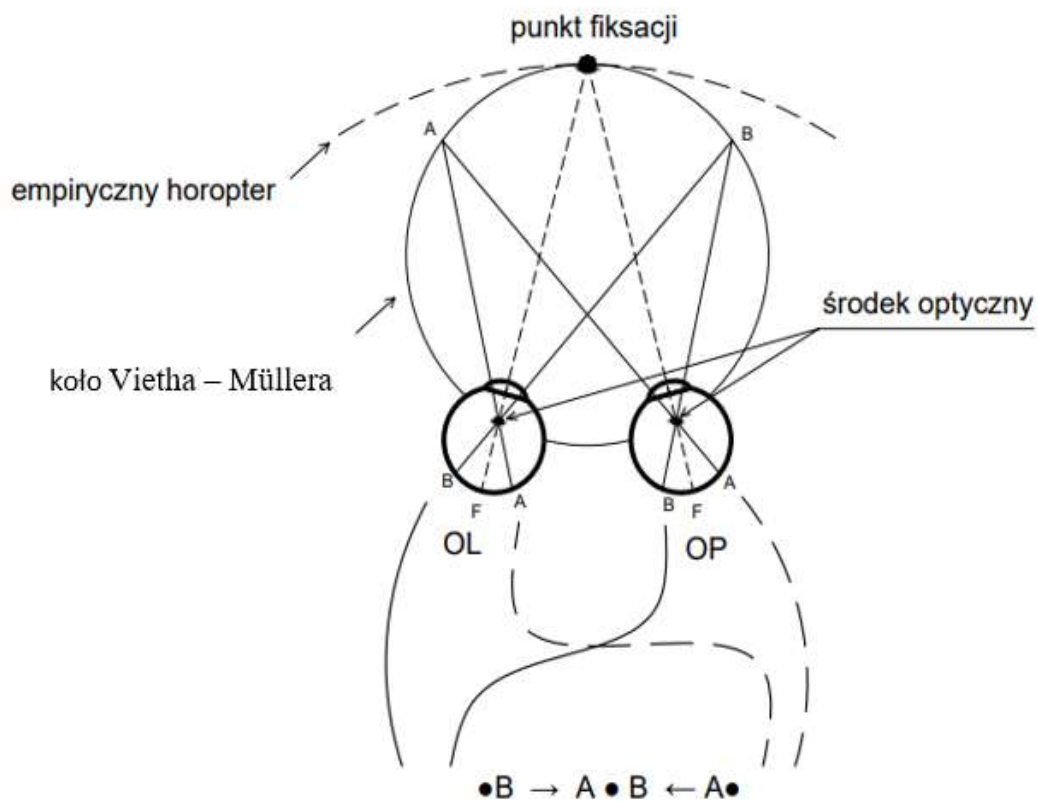
kierunku pola widzenia, w odniesieniu do „0-wej” wartości kierunkowej dołączka środkowego. Ta wartość kierunkowa dołączka, w warunkach centralnej fiksacji, odpowiada subiektywnej ocenie położenia obiektu na wprost [118]. Dwa punkty (lub niewielkie obszary) na siatkówkach obu oczu, które otrzymują jednocześnie pobudzenie, odpowiadają za percepcję pojedynczego przedmiotu. Punkty te, posiadając tę samą wartość kierunkową, dają wrażenie położenia przedmiotu w tym samym punkcie przestrzeni. Taki stan nazywamy prawidłową korespondencją siatkówkową (NRC, ang. *Normal Retinal Correspondence*). [118].

2.2.4. Horopter i przestrzeń Panuma

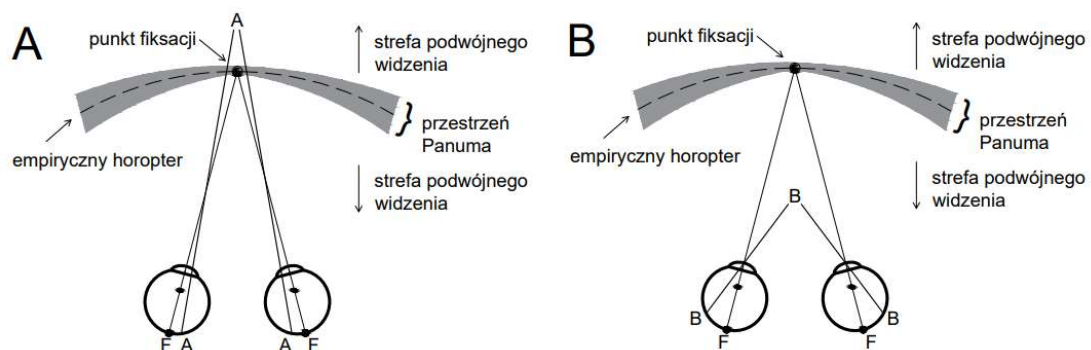
Geometryczny rozkład wszystkich punktów obiektów w przestrzeni przedmiotowej, które w danym punkcie fiksacji są zobrazowane na korespondujących miejscach siatkówek nazywamy horopterem (empiryczny horopter) [116].

W 1856 roku Panum udowodnił, że fuzja jest również możliwa wtedy, gdy obrazy nie powstają na punktach korespondujących siatkówek i jest to możliwe tylko w pewnym ograniczonym zakresie. Obszar Panuma znajduje się w bezpośrednim otoczeniu korespondujących miejsc siatkówek i pomimo dysparacji³ w tym obszarze dochodzi do fuzji sensorycznej. W sytuacji, gdy oboje oczu posiadają prawidłową korespondencję siatkówkową i dołączki środkowe fiksują na ten sam punkt, to wtedy obraz tego punktu jest widziany pojedynczo. Ten stan dotyczy też punktów leżących po obu stronach punktu fiksacji, które padają na korespondujące ze sobą miejsca siatkówek, i utrzymuje się dopóki leżą one na teoretycznie narysowanej poziomej konstrukcji, nazywanej kołem Vietha – Müllera (horopter geometryczny, Rycina 5). Wokół horoptera rozpościera się przestrzeń Panuma (Rycina 6), która jest odzwierciedleniem obszaru Panuma w przestrzeni przedmiotowej [116, 118].

³ Dysparacja jest to odległość między punktem siatkówki, który nieprawidłowo koresponduje z punktem siatkówki drugiego oka w odniesieniu do punktu prawidłowo korespondującego. Dysparatne miejsca siatkówek posiadają różne wartości kierunkowe [116].



Rycina 5. Koło Vietha- Müllera i empiryczny horopter (na podstawie [116]).

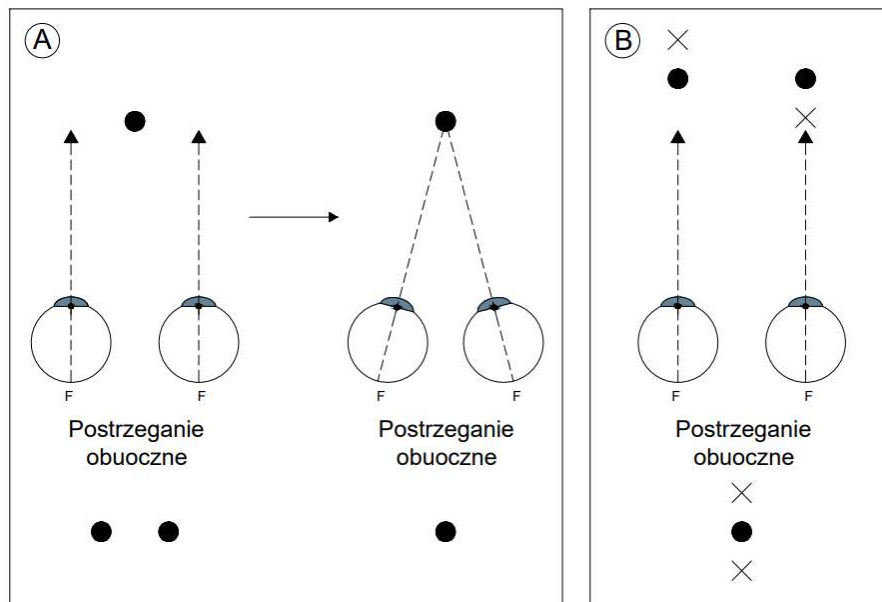


Rycina 6. Empiryczny horopter i przestrzeń Panuma. Rysunek A. punkt A – dwojenie nieskrzyżowane. Rysunek B. punkt B – dwojenie skrzyżowane. Gdy obiekt jest zlokalizowany przed lub za obszarem pojedynczego widzenia obuocznego (kiedy osoba patrzy na punkt fiksacji F), występuje widzenie podwójne, zwane dwojeniem fizjologicznym (na podstawie [116]).

2.2.5 Stopnie widzenia obuocznego

Widzenie obuoczne to złożony proces, który związany jest ze skoordynowaną czynnością obojga oczu, w celu uzyskania pojedynczego przestrzennego wrażenia wzrokowego. Według Wortha (1901) możemy rozróżnić następujące stopnie widzenia obuocznego:

1. Jednoczesna percepcja – zdolność jednoczesnego postrzegania dwóch różniących się od siebie obrazów siatkówkowych, w sytuacji gdy jeden z obrazów powstaje na siatkówce oka prawego, a drugi na siatkówce oka lewego.
2. Fuzja – jest to proces połączenia dwóch podobnych obrazów jednoocznych we wspólny obraz obuoczny. Możemy wyróżnić dwa aspekty tego procesu:
 - a) fuzja sensoryczna – proces integracji dwóch obrazów padających na korespondujące punkty siatkówek, który prowadzi do uzyskania pojedynczego obrazu.
 - b) fuzja motoryczna – to ruch gałek ocznych, dzięki którym możliwe jest utworzenie obrazów tego samego przedmiotu na korespondujących miejscach siatkówek, w wyniku czego fuzja sensoryczna łączy je w jedno wrażenie wzrokowe (Rycina 7).



Rycina 7. A. – fuzja motoryczna, B – fuzja sensoryczna (na podstawie [118])

3. Stereopsja- jest to zdolność postrzegania głębi spowodowana poziomą dysparacją obrazów siatkówkowych [118].

2.2.6 Akomodacja i konwergencja

Akomodacja jest to proces, w którym poprzez zmianę mocy soczewki oka, dochodzi do zogniskowania obrazu siatkówkowego obiektu w taki sposób, by otrzymać najlepszą jego rozdzielczość na dołku środkowym siatkówki. W wyniku tego procesu uzyskujemy wyraźny obraz na siatkówce przedmiotu, który znajduje się w bliskich odległościach od oka. Wyróżniamy 4 składowe akomodacji:

1. Odruchową – automatyczne dostosowanie mocy optycznej oka w wyniku odpowiedzi na zamazanie obrazu siatkówkowego,
2. Wergencyjną – pojawia się podczas obserwacji obuocznej, gdy obiekt zbliża się do obserwatora (różnica w stymulacji obrazów siatkówkowych wywołana ruchami wergencyjnymi),
3. Psychologiczną/proksymalną – związana jest ze świadomością i wiedzą dotyczącą odległości obserwowanego obiektu (świadomość bliskości obserwowanego obiektu),
4. Toniczną – spoczynkowe pobudzenie akomodacji w sytuacji braku/osłabienia bodźców [119, 120, 121].

Możliwości akomodacyjne oka określa amplituda akomodacji. Przy maksymalnej akomodacji na siatkówce tworzy się obraz punktu bliskiego oka i dzięki ustaleniu położenia tego punktu, możliwe jest obliczenie amplitudy akomodacji. Amplituda akomodacji maleje wraz z wiekiem. Średnią wartość amplitudy akomodacji można oszacować korzystając ze wzorów Hofstettera, jednak należy pamiętać, że mają one ograniczenia stosowalności (nie uwzględniają limitu wieku, wady refrakcji) [122]:

$$A_{\text{śr}} = 18.5 - 0.3 \times \text{wiek badanego (w latach)}$$

Natomiast:

$$\text{minimalna : } A_{\text{min}} = 15 - 0.25 \times \text{wiek badanego (w latach)}$$

$$\text{maksymalna: } A_{\text{max}} = 25 - 0.5 \times \text{wiek badanego (w latach)}$$

Zbieżne ustawienie oczu, które umożliwia widzenie pojedyncze obserwowanego przedmiotu znajdującego się w skończonej odległości od oczu, nazywamy konwergencją. Mierzona jest ona w dioptriach pryzmatycznych (pdptr). Wielkość konwergencji można obliczyć korzystając ze wzoru [123]:

$$K = \frac{10 * PD}{d}$$

gdzie: PD (ang. *pupillary distance*) – odległość pomiędzy środkami obrotu gałek ocznych wyrażona w milimetrach [mm], d – odległość punktu fiksacji od prostej łączącej środki obrotu gałek ocznych wyrażona w centymetrach [cm]. Zgodnie z klasyfikacją dokonaną przez Maddoxa możemy wyodrębnić cztery składowe konwergencji:

1. Konwergencja toniczna – fizjologiczna pozycja spoczynkowa w sytuacji braku bodźców do fuzji,
2. Konwergencja akomodacyjna – pojawia się wraz ze zmianą wartości akomodacji,
3. Konwergencja fuzyjna – pozwala na ustawienie gałek ocznych w ten sposób, że obrazy obserwowanego punktu padają na dołeczki środkowe. Jest to składowa, która zapobiega podwójnemu widzeniu i zależy od sprawności wergencji fuzyjnej,
4. Konwergencja psychologiczna/proksymalna – związana jest z ruchem zbieżnym gałek ocznych w związku ze świadomością bliskości położenia obserwowanego punktu przed okiem [115].

Prawidłowa relacja pomiędzy akomodacją a konwergencją powoduje pojedyncze i wyraźne widzenie dowolnego przedmiotu. Oczywiście związane jest to z określonym ustawieniem osi widzenia oraz wymaga określonego wysiłku akomodacyjnego. Pobudzenie akomodacji prowadzi do zbieżnego ustawienia oczu (konwergencji), zmniejszenie jej wielkości prowadzi do rozbieżnego ustawienia oczu (dywergencja). Zależność pomiędzy akomodacją i konwergencją można zmieniać przez umieszczenie przed oczami soczewek sferycznych lub/i pryzmatów. Soczewki dodatnie hamują akomodację a ujemne stymulują. Ustawienie przed oczami pryzmatów bazami do nosa (BN) hamuje konwergencję, natomiast pryzmaty umieszczone bazami do skroni (BS)

stymulują konwergencję. Wyznaczenie ułamka AC/A (ang. *Accomodative Convergence to Accomodation ratio*) pozwala na uzyskanie informacji o stosunku konwergencji akomodacyjnej AC do bodźca do akomodacji A (informuje o ile pdptr zmieni się wergencja przy zmianie akomodacji o 1 dioptrię (dptr)). Prawidłowa wartość ułamka AC/A wynosi 6 pdptr/dptr (oznacza to, że każdej 1 dptr akomodacji odpowiada 6 pdptr konwergencji, dla $PD = 64\text{ mm}$), natomiast niewłaściwa jego wartość może świadczyć o problemach z widzeniem obuocznym [118, 123].

2.3 Zaburzenia widzenia obuocznego

Warunkiem właściwego funkcjonowania i utrzymania widzenia obuocznego jest: prawidłowa ostrość wzroku, sprawne działanie mięśni zewnątrzgałkowych, odpowiednia funkcja układu nerwowego, prawidłowa korespondencja siatkówkowa, dobrze funkcjonujący mechanizm fuzji sensorycznej i motorycznej, prawidłowe widzenie przestrzenne i brak patologii układu wzrokowego. Wystąpienie nieprawidłowości w tym układzie może prowadzić do określonych zaburzeń widzenia obuocznego. Możemy wyróżnić następujące anomalie widzenia obuocznego: heteroforie, heterotropie, zaburzenia akomodacji, wergencji i układu konwergencyjno-akomodacyjnego.

2.3.1 Heteroforia

Jeżeli u osoby miarowej lub skorygowanej, przy braku bodźca do fuzji osie widzenia obu oczu przechodzą przez punkt fiksacji, to taki stan nazywamy ortoforią. W przypadku tego stanu, przy obserwacji dalekich przedmiotów osie widzenia są równoległe. Natomiast heteroforia to stan, w którym przy właściwym bodźcu do fuzji, osie widzenia obu oczu przechodzą przez punkt fiksacji (z dokładnością do różnic fiksacji), natomiast przy niewłaściwym bodźcu do fuzji przez punkt fiksacji przechodzi tylko jedna z tych osi. Foria to ilościowa i jakościowa miara heteroforii [118]. Możemy wyróżnić następujące heteroforie, uwzględniając kierunek odchylenia osi widzenia:

1. Poziome (horyzontalne):

- esoforia/ezoforia (*ang. esophoria*) – zbieżne ustawienie osi widzenia w odniesieniu do kierunków określonych położeniem punktu fiksacji;
- egzoforia/exoforia (*ang. exophoria*) – rozbieżne ustawienie osi widzenia w odniesieniu do kierunków określonych położeniem punktu fiksacji.

2. Pionowe (wertykalne):

- hyperforia/hiperforia (*ang. hyperphoria*) lub hypoforia/hipoforia (*ang. hypophoria*) – jedna z osi widzenia przechodzi powyżej, a druga poniżej kierunków określonych położeniem punktu fiksacji.

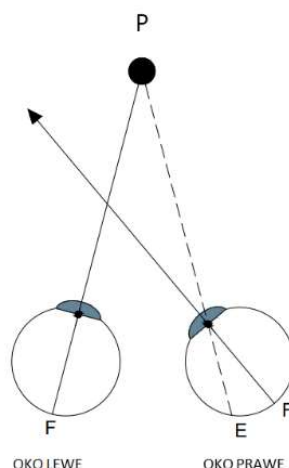
3. Cykloforia (*ang. cyclophoria*) ruch rotacyjny oczu względem kierunku określonym położeniem punktu fiksacji (skręt gałki ocznej wokół osi przednio-tylnej (Y) Ficka):

- incykloforia (*ang. incyclophoria*) – skręt gałki do wewnątrz (do nosa);
- ekscykloforia (*ang. excyclophoria*) – skręt gałki na zewnątrz (do skorni) [118, 124].

Heteroforia często powoduje objawy takie jak: łzawienie, pieczenie oczu, ból głowy i/lub oczu, zamazywanie obrazu, podwójne widzenie (przechodzenie w tropię okresową), senność, zmęczenie, wady postawy, nudności i zawroty głowy. Według Duke – Eldera pojawienie się heteroforii związane jest z nieskorygowaną wadą refrakcji, nieprawidłową budową oczodołu, osłabieniem działania mięśni okoruchowych (niewłaściwa budowa i unerwienie), kurczem mięśni antagonistycznych i problemami z akomodacją [125, 126].

2.3.2 Heterotropia

Heterotropia (zez) to stan, w którym przy właściwym bodźcu do fuzji, nie występuje obuoczna fiksacja i oś widzenia jednego z oczu nie przechodzi przez punkt fiksacji (Rycina 8). Podobnie jak w przypadku heteroforii możemy wyróżnić odchylenia horyzontalne, wertykalne i cyklo. Heterotropię możemy sklasyfikować ze względu na okresowość występowania, stałość kąta zezu i etiologię. W oparciu o te cechy heterotropię możemy podzielić na: towarzyszącą (jednakowe odchylenie oka we wszystkich kierunkach spojrzenia), nietowarzyszącą/porażenną (różne odchylenie oka we wszystkich kierunkach spojrzenia), stałą (stałe odchylenie bez fuzji dołączkowej), okresową (okresowe występowanie fuzji w warunkach prawidłowego ustawienia oczu), jednostronną (stałe odchylenie jednego oka), naprzemienną (odchyleniu ulega na zmianę oko prawe i lewe), wrodzoną i nabytą.



Rycina 8. Przypadek esotropii oka prawego: oko prawe odchylone w kierunku do nosa, oko lewe fiksuje prawidłowo na dany przedmiot. W różnych miejscach siatkówek OP i OL tworzą się obrazy tego samego przedmiotu P: w oku fiksującym (OL) w dołeczku środkowym (F), w oku odchylonym (OP) w obszarze pozadołeczkowym przynosowym (E) (na podstawie [118]).

Wyróżniamy 3 grupy czynników odpowiedzialnych za pojawienie się heterotropii według Caloroso [127]:

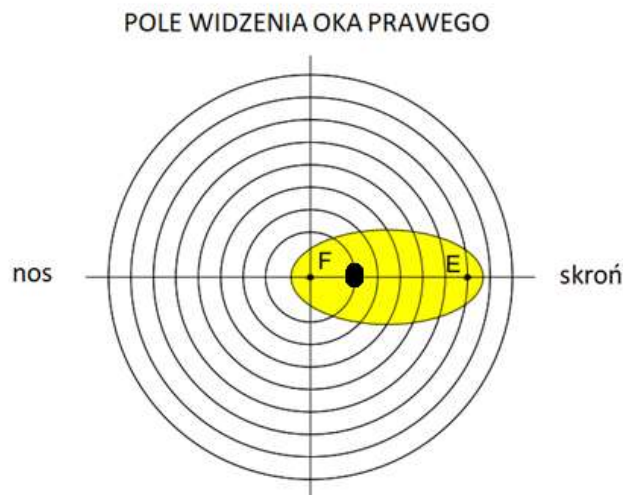
- anatomiczne np. nieprawidłowa budowa mięśni okoruchowych, uszkodzenie więzadeł i ścięgien, patologia oczodołu;
- optyczne np. różnowzroczność, wysoka wada wzroku, zmętnienie ośrodków optycznych (zaćma, blizny rogówki);
- neurologiczne np. nieprawidłowe napięcie mięśniowe, zmiany w unerwieniu spowodowane zatruciem, działaniem leków, urazów i chorób.

W wyniku występowania heterotropii mogą pojawić się mechanizmy adaptacyjne, które są odpowiedzią sensoryczną na nieprawidłowe ustawienie oczu. Mechanizmy te są inicjowane przez dwojenie⁴ i konfuzję⁵. Możemy wyróżnić następujące stany adaptacyjne do heterotropii:

⁴ Dwojenie - ten sam przedmiot widziany w dwóch różnych kierunkach widzenia (widoczny w dwóch różnych miejscach pola widzenia) [127].

⁵ Konfuzja - dwa różne przedmioty widziane w tym samym kierunku widzenia (widoczne w tym samym miejscu pola widzenia) [127].

- tłumienie (*ang. suppression*)- jest zjawiskiem związanym z hamowaniem na poziomie kory mózgu informacji dochodzących z określonych obszarów siatkówki oka. Na skutek tego, następuje utrata percepcji obserwowanych przedmiotów w polu widzenia jednego oka, przy obserwacji obuocznej. Tak długo jak występuje tłumienie, nie może zaistnieć widzenie obuoczne (Rycina 9).
- niedowidzenie (*ang. amblyopia*) – jest obniżeniem ostrości wzroku mimo korekcji wady refrakcji, które nie może być uznane za bezpośrednie następstwo jakichkolwiek nieprawidłowości budowy gałki ocznej lub dróg wzrokowych. Najczęściej jest jednostronne, rzadziej obustronne. Niedowidzenie jest przede wszystkim defektem widzenia centralnego, natomiast obwodowe widzenie pozostaje prawie zawsze prawidłowe.
- ekscentryczna fiksacja (*ang. eccentric fixation*) – jest to fiksacja obszarem innym niż dołek siatkówki (funkcje dołka przejmuje inne miejsce na siatkówce). Stan ten powoduje obniżenie ostrości wzroku i im dalej położone jest to miejsce od dołka, tym gorsza ostrość wzroku. Ekscentryczna fiksacja występuje przy obserwacji jednoocznej jak i obuocznej
- nieprawidłowa (anomalna) korespondencja siatkówkowa (ARC *ang. Anomalous Retinal Correspondence*) - stan korespondencji siatkówkowej, w której dołeczek siatkówki jednego oka koresponduje z punktem pozadołeczkowym drugiego oka dając wrażenie pojedynczego przedmiotu. Może także wystąpić w makulopatiach [126, 127].



Rycina 9. Tłumienie oka prawego. Obraz w OP może być wytłumiony na obszarze od części dołeczkowej F do części E, w którym utworzony jest obraz przedmiotu P (rycinka 8). Ten obszar tłumienia tworzy strefę pola widzenia, gdzie widzenie obuoczne nie występuje (strefa zaznaczona na żółto) (na podstawie [118]).

2.3.3. Zaburzenia akomodacji

Zaburzenia akomodacji można podzielić na następujące kategorie:

- niedostateczna akomodacja (*ang. accommodative insufficiency*) – amplituda akomodacji jest mniejsza niż spodziewana dla osób w danej grupie wiekowej, a odpowiedź akomodacji jest osłabiona. Może wystąpić w chorobach narządu wzroku, infekcyjnych (np. świnka, odra), neurologicznych (np. zapalenie opon mózgowych) i w anemii. Również stosowanie niektórych leków wpływa na akomodację [111, 126, 128].
- nadmierna akomodacja (*ang. accommodative excess*) – związana jest z nadmierną stymulacją systemu akomodacji np. w wyniku długotrwałej pracy z bliska. Nazywana jest również spazmem akomodacji (*ang. spasm of accommodation*) i dotyczy również pseudokrótkowzroczności. Najczęstszą przyczyną tego zaburzenia jest nieskorygowana nadwzroczność. Może także wystąpić w następstwie chorób infekcyjnych, neurologicznych i działania niektórych leków [111, 126, 128].

- niesprawna akomodacja (*ang. infacility of accomodation*) – istotne opóźnienie w odpowiedzi akomodacji na zmieniający się bodziec. W tym zaburzeniu pojawia się zamazanie obrazu i problemy z jego wyostreniem podczas przenoszenia wzroku z bliży wzrokowej do dali lub odwrotnie [144, 159].
- niestabilna akomodacja (*ang. ill-sustained accomodation*) – trudności w utrzymaniu stabilnego stanu akomodacji podczas długotrwałej obserwacji obiektu położonego w bliży [111, 126].

W niektórych pracach wyróżnia się paraliż akomodacji (*ang. accomodative paralysis*) jako jedną z dysfunkcji akomodacji. W tym stanie dochodzi do braku odpowiedzi akomodacji na jakiegokolwiek bodźce [128, 129].

2.3.4 Klasyfikacja zaburzeń widzenia obuocznego

Duane wyróżnił sześć zaburzeń relacji pomiędzy akomodacją i konwergencją. Ten podział opiera się na porównaniu wielkości horyzontalnych odchyień oczu do dali i bliży i, wartości ułamka AC/A. Tabela 6 przedstawia zestawienie tych klasyfikacji [126, 127].

Tabela 6. Klasyfikacja zaburzeń widzenia obuocznego [126, 127].

	Rodzaj zaburzenia	Odchylenie dal i bliż	Ułamek AC/A
1.	Niedostateczna konwergencja (<i>ang. convergence insufficiency</i>)	orto lub niewielkie egzo do dali, duże egzo do bliży (powyżej 5pdptr)	mały ułamek AC/A $AC/A < 6$
2.	Podstawowa egzoforia (<i>ang. basic exodeviation</i>)	egzo na dal i bliż o podobnej wartości	AC/A w normie $AC/A \sim 6$
3.	Nadmierna dywergencja (<i>ang. divergence excess</i>)	duże egzo na dal, małe egzo lub orto na bliż	duży ułamek AC/A $AC/A > 6$

4.	Nadmierna konwergencja (<i>ang. convergence excess</i>)	orto lub niewielkie eso do dali, duże eso do bliży	Duży ułamek AC/A $AC/A > 6$
5.	Podstawowa esoforia (<i>ang. basic esodeviation</i>):	eso na dal i bliż o podobnej wartości	ułamek AC/A w normie $AC/A \sim 6$
6.	Niedostateczna dywergencja (<i>ang. divergence insufficiency</i>)	duże eso na dal orto lub niewielkie eso do bliż	mały ułamek AC/A $AC/A < 6$

Scheiman i Wick wprowadzili do powyżej klasyfikacji zaburzenia wergencji fuzyjnej (*ang. fusional vergence dysfunction*). W tej dysfunkcji może występować ortoforia lub niewielkie wartości esoforii lub egzoforii zarówno do dali jak i bliży. Cechą charakterystyczną tego zaburzenia jest to, że zakresy wergencji fuzyjnej są zredukowane w kierunku BS i BN. Możemy również wyróżnić pseudoniedostateczną konwergencję (*ang. pseudoconvergence insufficiency*) w której zaburzone są parametry akomodacji i zakresy wergencji [126].

2.3.5 Normy forii i jej zakresów

Utrzymanie pojedynczego widzenia, przy zmianie ustawienia osi widzenia i stałym napięciu akomodacji, nazywamy zakresami wergencji fuzyjnej. U pacjentów z zaburzeniami widzenia obuocznego należy dokonać pomiarów zakresów wergencji, które pozwalają na uzyskanie informacji o wielkości rezerwy konwergencji fuzyjnej (RKF). RKF jest to zdolność układu wzrokowego do kompensowania heteroforii, w celu uzyskania ostrego i pojedynczego widzenia. Jeżeli konwergencja fuzyjna nie jest wystarczająca i nie kompensuje heteroforii, to mogą pojawić się różne dolegliwości (pieczenie i swędzenie oczu, łzawienie, bóle głowy, zamazywanie obrazu, podwójne widzenie). Dla ruchów konwergencyjnych zakresy wergencji mają zazwyczaj większą wartość [126]. W Tabeli 7 i 8 zostały przedstawione normy forii i jej zakresów [130].

Tabela 7. Normy wartości forii i zakresów wergencji wyznaczone za pomocą foroptera wg różnych autorów [126, 130].

Wartość forii i zakresów wergencji (foropter) wyrażone w pdptr					
	Haines	Betts and Austin	Shepard	Morgan	Jackson and Goss
Foria do dali	0	0(2)	1 egzo (2)	1 egzo (2)	1 egzo (2)
BN zerwanie	9	7 (3)	9 (3)	7 (3)	12 (3)
BN odtworzenie	5	3 (2)	4 (2)	4 (2)	4 (2)
BS zamazanie	9	7 (3)	9 (3.5)	9 (4)	14 (6)
BS zerwanie	22	21 (6)	21 (8.5)	19 (8)	23 (8)
BS odtworzenie	6	7 (5)	9 (4.5)	10 (4)	6 (5)
Foria do bliży	5 egzo	3 egzo (2)	5 egzo (5)	3 egzo (3)	3 egzo (4)
BN zamazanie	15	18 (4)	10 (3.5)	13 (4)	15 (6)
BN zerwanie	22	22 (4)	20 (5.5)	21 (4)	21 (4)
BN odtworzenie	-	12 (6)	11 (4)	13 (5)	9 (4)
BS zamazanie	16	18 (6)	13 (5.5)	17 (5)	21 (8)
BS zerwanie	23	22 (6)	25 (11)	21 (6)	27 (8)
BS odtworzenie	-	6 (7)	13 (7.5)	11 (7)	10 (6)
eso – esoforia; egzo – egzoforia; w nawiasach odchylenie standardowe					

Tabela 8. Normy wartości forii i zakresów wergencji wyznaczone przy użyciu listew przyzmatycznych [130].

Wartości forii i zakresów wergencji (listwy przyzmatyczne) wyrażone w pdptr					
	Średnia	Wartość modalna	Mediana	Odchylenie standardowe SD	Przedział od kwartyłu dolnego do kwartyłu górnego
DAL					
BN zerwanie	8	6	8	4	6 - 8
BN odtworzenie	5	4	4	3	2 - 6
BS zerwanie	12	6	10	7	6 - 16
BS odtworzenie	7	4	6	5	4 - 10
BLIŻ					
BN zerwanie	16	16	16	7	10 - 16
BN odtworzenie	10	10	10	5	6 - 12
BS zerwanie	21	25	18	11	10 - 30
BS odtworzenie	13	12	12	8	6 - 20

2.4 Widzenie barwne i jego zaburzenia

Zdolność odczuwania barw przez człowieka jest złożonym procesem psychofizycznym, w którym światło o określonej charakterystyce spektralnej, wywołuje określone wrażenia opisywane jako kolor obserwowanych obiektów. Pierwsze etapy tego procesu zostały dość dobrze poznane i są uwarunkowane istnieniem 3 rodzajów komórek fotoreceptorowych – czopków, które różnią się czułością widmową. Ze względu na to, że ich maksimum czułości przypada na inną długość fali w zakresie światła widzialnego, wyróżniamy czopki czułe na fale krótkie (S, ang. short), średnie (M, ang. medium) i długie (L, ang. long). Dla przetwarzania informacji wzrokowej prowadzącego do wrażenia odczuwania barw, porównywane jest pobudzenie z czopków S, M i L. Równomierne pobudzenie wszystkich typów czopków daje wrażenie barwy białej. Do wywołania wrażenia barw natężenie oświetlenia musi być odpowiednio duże, z uwagi na niską czułość czopków na światło [131].

Wśród zaburzeń widzenia barwnego (dyschromatopsje) możemy wyróżnić takie, które są uwarunkowane genetycznie, a więc wrodzone, wywołane brakiem funkcji czopków określonego rodzaju (nieprawidłowa budowa cząsteczek fotopigmentu). Osoby z trichromatyzmem anomalnym posiadają 3 rodzaje czopków S, M, L, ale fotopigmenty wzrokowe posiadają defekty, co wywołuje obniżoną percepcję jednej barwy. W przypadku obniżonej percepcji barwy czerwonej, stan ten określany jest jako protoanomalnia, zmniejszona wrażliwość na barwę zieloną to deuteranomalnia, zaś na barwę niebieską – tritanomalnia. Sytuacja, w której występują tylko dwa różne czopki oznacza niezdolność postrzegania jednej barwy i nazywa się dichromatyzmem. Brak czopka L skutkuje ślepotą na barwę czerwoną – protanopia, brak czopka M wywołuje ślepotę na barwę zieloną – deuteranopia, natomiast niewystępowanie czopka S wywołuje tritanopię – niewrażliwość na barwę niebieską. Najpoważniejsze upośledzenia widzenia barwnego to monochromatyzm, kiedy to brak dwóch lub trzech typów czopków pozbawia osobę możliwości widzenia kolorów jak również (w przypadku braku wszystkich typów czopków) pozbawia ją możliwości widzenia fotonowego. Cechami wrodzonych zaburzeń widzenia barwnego są:

- Większa częstość występowania u płci męskiej,
- Obustronność,
- Symetryczność,
- Stabilność w czasie,

- Łatwość do sklasyfikowania przy użyciu standardowych testów widzenia barwnego,
- Częściej dotyczą zaburzeń w różnicowaniu barw czerwień –zieleń [131].

Wystąpienie nabytych dyschromatopsji może być związane z wystąpieniem procesów chorobowych w obrębie plamki i obszarów okołoplamkowych, a więc centralnej części siatkówki oraz być wczesnym objawem w różnego typu neuropatiach. Toksyczne działanie leków i innych substancji chemicznych również może przyczyniać się do zaburzenia widzenia barwnego. Nabyte zaburzenia charakteryzują się:

- Równą częstością występowania u obu płci,
- Obustronnością lub jednostronnością,
- Brakiem symetryczności w przypadku obustronności,
- Brakiem stabilności w czasie,
- Częstym współwystępowaniem ze zmianami na dnie oka,
- Trudnościami w klasyfikacji typu zaburzeń przy użyciu standardowych testów widzenia barwnego,
- Częściej dotyczą zaburzeń w różnicowaniu barw niebieski –żółty [131].

Nabyta ślepota na barwy rzadko ma pochodzenie siatkówkowe; możliwe są także zaburzenia wynikające z uszkodzenia obszaru V4 kory mózgowej odpowiedzialnej za przetwarzanie informacji o barwach [132].

3. Założenia i cele pracy

Założeniem podejmowanych badań jest weryfikacja obserwacji sugerującej, że zastosowana chemioterapia, podczas leczenia raka jajnika, wpływa na określone funkcje wzrokowe. W celu sprawdzenia tej tezy, przeprowadzono badanie u grupy kobiet, u których rozpoznano raka jajnika i poddano je leczeniu. Do porównań utworzono grupę kontrolną kobiet bez chorób nowotworowych, która nie różniła się od grupy chorych pod względem wieku. W obu grupach zebrano dane z pomiarów obiektywnych i subiektywnych.

Celem niniejszej pracy było:

- 1) Scharakteryzowanie wybranych parametrów wzrokowych kobiet poddanych chemioterapii z powodu raka jajnika:
 - a) Analiza porównawcza uzyskanych wyników badania parametrów wzrokowych w grupie kobiet przed i po chemioterapii;
 - b) Analiza porównawcza uzyskanych wyników badania parametrów wzrokowych między grupą badaną oraz grupą kontrolną;
 - c) Korelacja uzyskanych wyników badania parametrów wzrokowych z wiekiem w grupie badanej i kontrolnej;
 - d) Korelacja uzyskanych wyników badania parametrów wzrokowych z ilością rzutów chemioterapii w grupie badanej.
- 2) Porównanie oceny funkcji wzrokowych w grupach: badanej przed i po chemioterapii oraz w kontrolnej, w oparciu o kwestionariusz NEI-VFQ-25.

4. Pacjenci i metodyka

4.1 Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej

W badaniach łącznie wzięły udział 84 kobiety: 42 w grupie badanej oraz 42 w grupie kontrolnej. Grupę badaną stanowiły pacjentki oddziału Ginekologii Onkologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Badania wybranych parametrów układu wzrokowego przeprowadzano w latach 2018 – 2020. Wszystkie kobiety w grupie badanej miały rozpoznanego raka jajnika i zostały poddane chemioterapii. Z grupy badanej wyłączono 9 osób ze względu na choroby współistniejące (cukrzyca, stwardnienie rozsiane, zaćma), natomiast z grupy kontrolnej 4 osoby, które nie spełniły kryterium włączenia ze względu na obniżoną ostrość wzroku. Analizie poddano dane z badań 33 kobiet z grupy badanej i 38 kobiet z grupy kontrolnej. W grupie chorych poddanych leczeniu wyodrębniono do analizy podgrupę 17 kobiet, u których zastosowano najczęściej stosowany schemat chemioterapii I rzutu (paklitaksel + karboplatyna) oraz podgrupę 13 pacjentek, które były badane przed i po zastosowaniu chemioterapii. U wszystkich badanych przeprowadzono następujące pomiary funkcji wzrokowych: ostrość wzroku do dali i bliży, wada refrakcji (przedmiotowo i podmiotowo), ustawienie oczu, ruchy oczu, stopnie widzenia obuocznego i widzenie barwne. Wykluczenie chorób oczu zostało zweryfikowane przez lekarza okulistę. Przeprowadzono badania ankietowe przy użyciu wystandaryzowanego Kwestionariusza Oceny Wzroku – 25 (*NEI-VFQ-25*), który został przetłumaczony na język polski (Aneks 2) [133]. Analizie za pomocą *NEI-VFQ-25* poddano 28 kobiet z grupy badanej – w tym 13 pacjentek przed i po chemioterapii oraz 28 kobiet z grupy kontrolnej.

Do analizy porównawczej zestawiono uzyskane wyniki badania parametrów wzrokowych w następujących podgrupach:

- a) 13 kobiet przed i po zastosowaniu chemioterapii,
- b) 33 kobiety z rozpoznaniem raka jajnika po chemioterapii i 38 kobiet z grupy kontrolnej,
- c) 17 kobiet z rozpoznaniem raka jajnika leczonych paklitakselem z karboplatyną i 38 kobiet z grupy kontrolnej.

Przeprowadzono analizę korelacji pomiędzy liczbą rzutów chemioterapii przyjętej przez kobiety w grupie badanej i korelację pomiędzy wiekiem osób z grupy badanej i kontrolnej, z wynikami uzyskanymi podczas oceny wybranych funkcji wzrokowych.

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu uchwałą nr 500/19 z dnia 11.04.2019 roku wyraziła zgodę na przeprowadzenie niniejszych badań (Aneks 1).

Dla grupy badanej jako kryteria włączenia przyjęto:

- pacjentki u których rozpoznano raka jajnika,
- kobiety w wieku ≥ 30 r.ż.,
- ostrość wzroku jednooczna: do dali $\geq 0,8$ oraz do bliży $\geq 20/25$,
- brak stwierdzonych zaburzeń widzenia obuocznego przed zastosowaniem chemioterapii.

Kryteria wyłączenia dla grupy badanej były następujące:

- obecność chorób współistniejących (cukrzyca, choroby neurologiczne, choroby okulistyczne),
- przyjmowanie leków wpływających na układ wzrokowy.

Dla grupy kontrolnej jako kryteria włączenia przyjęto:

- brak rozpoznania choroby nowotworowej,
- kobiety w wieku ≥ 30 r.ż.,
- ostrość wzroku jednooczna: do dali $\geq 0,8$ oraz do bliży $\geq 20/25$,
- brak stwierdzonych zaburzeń widzenia obuocznego.

Kryteria wyłączenia dla grupy kontrolnej były następujące:

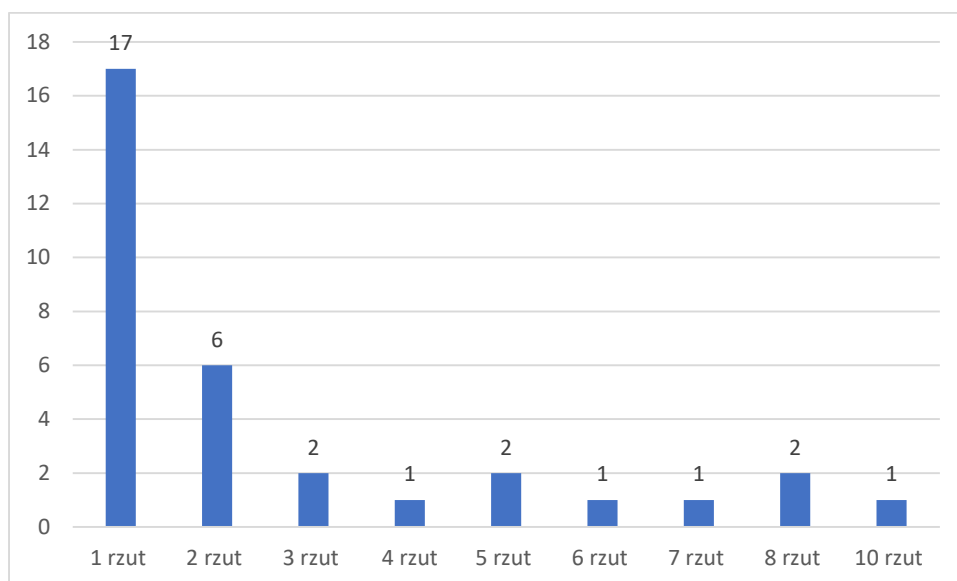
- obecność chorób (cukrzyca, choroby neurologiczne, choroby okulistyczne),
- przyjmowanie leków wpływających na układ wzrokowy.

Wiek osób badanych z podziałem na grupy przedstawiono w tabeli 9. Wiek osób badanych w obu grupach był podobny. Różnice w wieku nie były istotne statystycznie ($p = 0,75$).

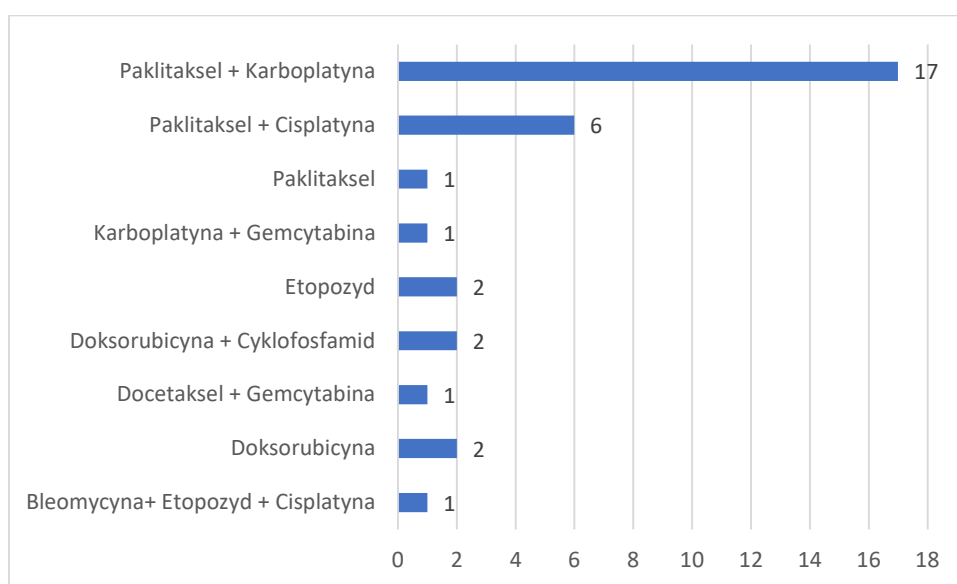
Tabela 9. Wiek [lata] osób badanych z podziałem na grupy. Mediana (Me), rozstęp międzykwartylowy (Q1-Q3), rozstęp (Min-Max), poziom istotności (p).

Grupa	Me [Q1-Q3]	Min-Max	p Test U Manna Whitney'a
Badana	59 [49-64]	31-79	0,75
Kontrolna	57,5 [49-64]	31-73	

Rozkład liczby pacjentek względem liczby rzutów przedstawiono na Wykresie 1. Natomiast liczbę pacjentek, które otrzymały daną chemioterapię na Wykresie 2.



Wykres 1. Rozkład: liczba pacjentek a rzut chemioterapii.



Wykres 2. Liczba pacjentek, które otrzymały dany rodzaj chemioterapii.

4.2 Metody badań

Badania wykonane w ramach niniejszej pracy obejmowały: wywiad, określenie wady refrakcji metodą subiektywną i obiektywną, pomiar ostrości wzroku do dali i do bliży (jednocześnie i obuocznie), badanie ustawienia osi widzenia do dali i do bliży, ocena widzenia obuocznego do dali i bliży, badanie pola widzenia i widzenia przestrzennego, ocena widzenia barwnego i funkcji czułości na kontrast oraz badania ankietowe (Kwestionariusz Oceny Wzroku – 25 *ang. Visual Functioning Questionnaire-25 (VFQ-25)*).

4.2.1 Wywiad

Badanie parametrów układu wzrokowego pacjentek poprzedzone zostało badaniem podmiotowym. Każda z osób została poproszona o udzielenie odpowiedzi na pytania, które pozwoliły na uzyskanie informacji o:

- ogólnych zgłaszanych dolegliwościach,
- dolegliwościach ze strony układu wzrokowego: (np. łzawienie, zaczerwienie i bóle oczu, zasypianie podczas czytania, uczucie piasku pod powiekami, podwójne widzenie z daleka/bliska, błyski przed oczami, mroczki przed oczami, bóle głowy),
- używanej korekcji wady refrakcji: okularach do dali/bliży lub soczewkach kontaktowych,
- komforcie widzenia w noszonej korekcji,
- przebytych chorobach oczu (w tym leczeniu i operacjach),
- chorobach oczu występujących w rodzinie,
- chorobach ogólnoustrojowych,
- przyjmowaniu leków,
- rozpoznaniu onkologicznym i zastosowanym leczeniu.

Następnie przeprowadzono badania ankietowe przy użyciu wystandaryzowanego Kwestionariusza Oceny Wzroku – 25 (*NEI-VFQ- 25*), który został przetłumaczony na język polski (Aneks 2) [133]. Została wykonana translacja z języka angielskiego na język polski przez dwóch niezależnych tłumaczy. Następnie uzgodniono wspólną wersję tłumaczenia.

Ankieta jest podzielona na następujące części:

- część 1 – ogólne zdrowie i wzrok (4 pytania),
- część 2 – trudności w wykonywaniu czynności (12 pytań),
- część 3 – ograniczenia związane z problemami wzrokowymi (9 pytań).

Ocena NEI-VFQ-25 jest dwuetapowa. W pierwszym etapie oryginalne wartości liczbowe są rekodowane i każda pozycja jest przeliczana według skali od 0 do 100 punktów. W tym zapisie, prezentuje się procent z całkowitego osiągniętego wyniku np. wartość 50 oznacza 50% najwyższego możliwego wyniku. W drugim etapie każda podgrupa jest punktowana. Wynik odpowiada średniej z wszystkich tych odpowiedzi na pytania, które tworzą podgrupę. Aby uzyskać ogólny wynik NEI-VFQ-25 każdej podgrupy, należy wyliczyć średnią wartość z wyłączeniem podgrupy „ogólny stan zdrowia”. Im wyższy osiągnięty wynik, tym lepsza jakość życia.

Przeprowadzając badanie ankietowe odczytywano instrukcję:

„Przeczytam kilka stwierdzeń odnośnie problemów związanych z Pani wzrokiem lub Pani odczuciami dotyczącymi stanu wzroku. Po każdym pytaniu odczytam listę możliwych odpowiedzi. Proszę o wybór odpowiedzi, która najlepiej odpowiada Pani sytuacji. Proszę udzielić odpowiedzi na pytania w taki sposób, w jaki odpowiedziałaby Pani nosząc swoje okulary lub szkła kontaktowe (jeśli dotyczy). Nad odpowiedzią na każde pytanie może Pani spędzić tyle czasu, ile potrzebuje. Wszystkie Pani odpowiedzi są poufne. Aby badanie to mogło poszerzyć naszą wiedzę na temat problemów ze wzrokiem oraz tego, jak wpływają one na jakość życia, Pani odpowiedzi muszą być tak dokładne, jak to możliwe. Proszę pamiętać, jeśli nosi Pani okulary lub szkła kontaktowe do określonych czynności, proszę odpowiadać na wszystkie pytania tak, jakby je Pani nosiła teraz.”

4.2.2 Badanie ostrości wzroku do dali i bliży

W grupie badanej pomiar ostrości wzroku do dali został wykonany przy użyciu optotypów literowych ETDRS. Były one wyświetlane na monitorze LCD (HoyaEyeGenius) i wyskalowane na odległość badania równą 3 m. W przypadku grupy kontrolnej, badanie ostrości wzroku do dali zostało przeprowadzone przy użyciu optotypów literowych Snellena (rzutnik optotypów), których wielkość została dostosowana do odległości badania z 4 m.

Ostrość wzroku do bliży oceniono w grupie kontrolnej również przy użyciu tablicy Snellena do bliży, a w grupie badanej wykorzystano tablice literowe ETDRS w wersji do bliży. Oba testy były wykonywane z odległości 40 cm.

Badanie ostrości wzroku wykonywano dla każdego oka osobno, zaczynając od oka niedominującego, następnie obuocznie. Wynik tego badania zapisywano

w następujący sposób: jeżeli badany prawidłowo rozpoznał połowę i więcej optotypów w danym rzędzie znaków, to odnotowywano wielkość tego rzędu i ilość nieprzeczytanych optotypów oraz liczbę optotypów tego rzędu. Jeśli z kolei w danym rzędzie badany nie rozpoznał więcej niż połowy optotypów to notowano wielkość poprzedniego rzędu i ilość odczytanych znaków oraz liczbę optotypów tego rzędu. Wartości ostrości wzroku do dali uzyskiwane przez pacjentki zostały zanotowane w zapisie dziesiętnym Snellena, natomiast wartości ostrości wzroku do bliży w ułamku Snellena.

4.2.3 Badanie wady refrakcji do dali i bliży

Przedmiotowe badanie refrakcji zostało wykonane za pomocą autorefraktometru ręcznego Righton Retinomax Screen i autorefraktometru RC-4000 firmy Tomey. Podmiotowe wyznaczenie wady refrakcji do dali, zostało przeprowadzone przy użyciu oprawy próbnej wraz z kasetą soczewek próbnych. Do wyznaczenia ekwiwalentu sferycznego zastosowano metodę Dondersa. Do wstępnego wyznaczenia osi i mocy cylindra użyto tarczy Greena. Uściślanie wartości osi i mocy cylindra korygującego wykonano za pomocą cylindra skrzyżowanego Jacksona. Do przeprowadzenia procedury równoważenia bodźca do akomodacji i uściślenia mocy sferycznej wykorzystano pryzmat dysocjujący.

Badanie ostrości wzroku i wyznaczenie wady refrakcji nie zostało poddane analizie, wykonano je w celu poddania kryterium włączenia do grup.

4.2.4 Badanie widzenia obuocznego do dali i bliży

W celu sprawdzenia czy występuje fuzja płaska, tłumienie czy dwojenie zastosowano test Worth'a. Badanie przeprowadzono w odpowiedniej korekcji wady refrakcji i przy użyciu filtrów czerwono-zielonych umieszczonych przed okiem prawym i lewym. Test do dali wyświetlany był za pomocą rzutnika testów z odległości 4 m dla grupy kontrolnej. Grupa badana miała prezentowany test na monitorze LCD (HoyaEyeGenius). Badanie do bliży wykonywano z odległości 40 cm przy użyciu testu na bliskie odległości (latarka).

Pomiar ustawienia oczu do dali i bliży wykonano za pomocą testu przesłaniania (*ang cover test CT*). Do dali badana fiksowała na kropkę (wyświetloną na ekranie LCD-grupa badana, wyświetlaną z rzutnika testów-grupa kontrolna), do bliży na obrazek umieszczony na patyczku fiksacyjnym. Najpierw wykonano test przesłaniania

naprzemiennego, który pozwala na rozpoznanie czy występuje odchylenie ustawienia osi widzenia od kierunku wyznaczonego położeniem punktu fiksacji. Następnie przeprowadzono test przesłaniania jednostronnego, który umożliwia rozróżnienie forii od tropii. W celu uzyskania wartości liczbowej danego odchylenia użyto listew pryzmatycznych horyzontalnych.

Badanie punktu bliskiego konwergencji zostało przeprowadzone przy użyciu obiektu fiksacyjnego, którym była kulka o średnicy 1 cm umieszczona na pręcie (różdżka Wolff'a) oraz 50-cio centymetrowej linijki. Linijka była ustawiona z boku twarzy („0” podziałki na linijce znajdowało się w płaszczyźnie rogówki lub w płaszczyźnie ramki okularów, jeżeli badany miał korekcję). Pomiar polegał na zbliżaniu powoli kulki na pręcie w kierunku nosa osoby badanej. Pacjentka miała cały czas obserwować kulkę i zasygnalizować moment, w którym zauważy zdwojenie obrazu (zerwanie). Jeśli podczas badania przed zakomunikowaniem zdwojenia badający zauważył, że jedno oko odchyliło się na zewnątrz to ten moment traktowano jako zerwanie fuzji. Po zgłoszeniu zdwojenia osoba wykonująca procedurę kontynuowała ruch kulki w kierunku oczu o kilka centymetrów, po czym zaczynała oddalać obiekt fiksacji aż badana zgłosiła, że ponownie widzi jedną kulkę (odtworzenie). Badanie powtórzono 3 razy i uśredniono wynik. Normy punktu bliskiego konwergencji przedstawiono w tabeli 10 [134].

Tabela 10. Normy punktu bliskiego konwergencji [134].

Punkt bliski konwergencji - PBK [cm]			
Punktacja	Wynik	Zerwanie	Odtworzenie
5	Bardzo dobre	<3	<8
4	Dobre	3-4	8-9
3	Dostateczne	5-6	10-11
2	Słabe	7-10	12-18
1	Bardzo słabe	>10	>18

Pomiar zakresów wergencji fuzyjnej do dali i bliży wykonano przy użyciu listew pryzmatycznych. Podczas pomiarów do dali, prezentowano pionową kolumnę liter (wyświetloną na ekranie LCD-grupa badana, wyświetlaną z rzutnika testów-grupa

kontrolna), natomiast do bliży pionową kolumnę liter umieszczoną na patyczku fiksacyjnym. Wielkość prezentowanych liter była o jeden rząd większa, niż wielkość dla osiąganey ostrości wzroku. Podczas gdy badana obserwowała kolumnę liter, badający przesuwał przed okiem prawym listwę pryzmatyczną horyzontalną, zwiększając tym samym skokowo moc pryzmatów pomiarowych, aż do wartości, przy której zobaczyła podwójną kolumnę liter (zerwanie). Po zgłoszeniu zdwojenia, badający najpierw zwiększał, a następnie zmniejszał moce pryzmatów do wartości 0 pdptr, odnotowując w trakcie wartość mocy pryzmatycznej, przy której badana zobaczyła ponownie pojedynczą kolumnę liter (odtworzenie).

Badanie widzenia przestrzennego wykonano do dali przy użyciu testu *Distance Randot Stereotest*. Badanie przeprowadzono z odległości 3 m, zalecanej odległości przy użyciu tego testu. W początkowym etapie badana dostała białą kartkę z 4 elementami (koło, gwiazda, trójkąt i kwadrat) i poproszona została o ich nazwanie. Test ten zawiera 8 plansz umieszczonych na różnych stronach. Bodźce posiadają wartości 400 A i 400 B, 200 A i 200 B, 100 A i 100 B, 60 A i 60 B, podawane w sekundach kątowych. Najpierw zakładano badanej okulary polaryzacyjne i dopiero potem prezentowano test. Wynik zapisywano podając najslabszą wartość bodźca, którą pacjentka widziała przestrzennie. Badanie stereopsji do bliży przeprowadzono z odległości 40 cm przy użyciu testu *Titmus Stereo Fly Test*. Podobnie jak w badaniu widzenia stereoskopowego do dali, pacjentka w okularach polaryzacyjnych miała prezentowany test. Do bliży zastosowano dodatkowe oświetlenie testu. W pierwszym etapie osoba badana obserwowała najsilniejszy bodziec (obraz muchy – 355 do 700 sekund kątowych), następnie przedstawione zostały jej obrazki zwierzątka oznaczone literami A, B, C, których bodźce miały wartości: 400 (litera A), 200 (litera B) i 100 (litera C) sekund kątowych. Trzecią częścią był obraz kół Wirtha, składający się z 9 pól prezentowanych bodźców w zakresie od 800 do 40 sekund kątowych. Wynik zapisywano podając wartość najslabszego wskazanego bodźca.

Wartości odchyłeń w kierunku egzo przyjmowano ze znakiem „ – ”, natomiast w kierunku eso ze znakiem „ + ”.

4.2.5 Test Amslera

Test Amslera pozwala na badanie widzenia plamkowego i umożliwia wczesne wykrywanie wielu nieprawidłowości plamki wynikające z anatomicznych zmian jej struktury. Badanie wykonano z odległości 30 cm, dla każdego oka osobno. Zadaniem

pacjentki była obserwacja siatki Amslera, która składa się z kwadratu o boku 10 cm narysowanego na czarnym tle, podzielonego na białe kwadraciki o boku 0,5 cm. W centrum siatki znajduje się biały punkt fiksacji. Przy zmianach patologicznych w plamce powstają zniekształcenia linii lub pojawiają się nieprawidłowości obrazu w postaci mroczków.

4.2.6 Widzenie barwne

Test HRR Standard Pseudoisochromatic Test służy do oceny czy występuje prawidłowe widzenie barwne (4 tablice demonstracyjne, 6 tablic przesiewowych i 14 tablic diagnostycznych). Badanie tym testem wykonano z odległości 70 cm. Najpierw zaprezentowano pacjentce tablice demonstracyjne od 1 do 4: 2 symbole znajdują się na karcie 1 (kółko i krzyżyk) i na karcie 2 (krzyżyk trójkąt), 1 symbol na karcie 3 (kółko) o brak symboli na karcie 4. Następnie przedstawiono test przesiewowy od 5 do 10 karty. Pacjentka musiała wskazać jakie symbole są widoczne, ile jest tych symboli i gdzie się znajdują. Poprawne odpowiedzi w tej serii kart świadczą o prawidłowym widzeniu barw i nie ma potrzeby wykonywania dalszej części testu. Test HRR pozwala na ocenę zaburzeń w osi czerwono-zielonej i niebiesko-żółtej.

4.2.7 Test NSUCO

Test okulomotoryczny NSUCO (Northeastern State University College of Optometry) pozwala na ocenę jakości i dokładności ruchów śledzących i sakadowych. Badanie zostało przeprowadzone dwuetapowo w oświetleniu umiarkowanym.

W pierwszym etapie dokonano oceny ruchów śledzących. Badana została poproszona by stanęła naprzeciwko osoby badającej. Zadaniem pacjentki była obserwacja obuoczna kulki na pręcie (różdżka Wolfa, średnica 1 cm) w odległości nie większej niż 40 cm i nie mniejszej niż odległość Harmona (odległość od łokcia do zgiętych palców osoby badanej). Badający poruszał kulką po okręgu o średnicy nie większej niż 20 cm, dokładnie na wprost przed badanym i wykonywał dwie rotacje zgodnie ze wskazówkami zegara, i dwie przeciwnie. Zadaniem badanej było wodzenie oczami za poruszającą się kulką. W tym teście, ocenie podlega obserwacja ruchów śledzących w 4 kategoriach: zdolność, dokładność, ruchy głowy i ciała (tabela 11). Ważne jest, by przed badaniem nie wspominać osobie badanej, że nie może ruszać głową lub ciałem [135].

Tabela 11. Punktacja testu NSUCO dla oceny ruchów śledzących (opracowane na podstawie [135]).

	Punkty	Obserwacje
Ruchy głowy i ciała	1	Duże ruchy głowy i ciała w trakcie całego badania
	2	Umiarkowany ruch głowy i ciała podczas badania
	3	Stale i niewielkie ruchy głowy i ciała podczas badania (>50%)
	4	Rzadkie i sporadyczne ruchy głowy i ciała podczas badania (<50%)
	5	Brak ruchów głowy i ciała
Zdolność	1	Trudność w wykonaniu ½ rotacji w dowolnym kierunku zgodnym i przeciwnym do wskazówek zegara
	2	Wykonanie ½ pełnej rotacji w dowolnym kierunku
	3	Wykonanie jednej pełnej rotacji w dowolnym kierunku
	4	Wykonanie 2 pełnych rotacji w jednym kierunku, ale < 2 obroty w drugim kierunku
	5	Wykonanie 2 pełnych rotacji w każdym kierunku
Dokładność	1	Duża niedokładność fiksacji (więcej niż 10 razy)
	2	Niedokładność fiksacji pojawiająca się 5 do 10 razy
	3	Niedokładność fiksacji pojawiająca się 3 do 4 razy
	4	Niedokładność fiksacji pojawiająca się 1 lub 2 razy
	5	Brak niedokładności fiksacji

W drugim etapie dokonano oceny horyzontalnych ruchów sakadowych. Osoba badana została ustawiona naprzeciwko osoby badającej. Zadaniem pacjentki była obserwacja obuoczną dwóch kulek na pręcie oddalonych od siebie o 20 cm (różdżki Wolfa, średnica 1 cm i 2 cm), w odległości nie większej niż 40 cm i nie mniejszej niż odległość Harmona. Pacjentka na polecenie badającego przerywała wzrok z dużej kulki, na małą. Wykonano 5 powtórzeń. Jedno powtórzenie obejmowało 1 cykl: duża-mała-duża. Analogicznie jak w przypadku ruchów śledzących, oceniano: zdolność, dokładność oraz ruchy głowy i ciała (tabela 12) [135].

Tabela 12. Punktacja testu NSUCO dla oceny ruchów sakadowych (opracowane na podstawie [135]).

	Punkty	Obserwacje
Ruchy głowy i ciała	1	Duże ruchy głowy i ciała w trakcie całego badania
	2	Umiarkowany ruch głowy i ciała podczas badania
	3	Stale i niewielkie ruchy głowy i ciała podczas badania (>50%)
	4	Rzadkie i sporadyczne ruchy głowy i ciała podczas badania (<50%)
	5	Brak ruchów głowy i ciała
Zdolność	1	Ukończenie mniej niż 2 pełnych rund (cykli)
	2	Ukończenie 2 pełnych rund (cykli)
	3	Ukończenie 3 pełnych rund (cykli)
	4	Ukończenie 4 pełnych rund (cykli)
	5	Ukończenie 5 pełnych rund (cykli)
Dokładność	1	Duża niedokładność fiksacji (1 lub więcej razy)
	2	Umiarkowana niedokładność fiksacji (1 lub więcej razy)
	3	Stać lekka niedokładność fiksacji zaobserwowana >50 %
	4	Okresowa lekka niedokładność fiksacji zaobserwowana <50%
	5	Brak niedokładności fiksacji

4.2.8 Badanie funkcji wrażliwości na kontrast

Pomiar wrażliwości na kontrast przeprowadzono przy użyciu tablicy Contrast Sensitivity Chart –wyprodukowanej przez włoską firmę GIMA SA Professional Medical Products. Tablica testowa do wyznaczania wrażliwości na kontrast posiada 7 wierszy i 3 kolumny, w których znajdują się po 3 znaki literowe tej samej wielkości o jednakowym kontraście (tryplet). Cały test zawiera 21 stopni kontrastu,

zmniejszającego się o stałą wartość trypletami od lewej do prawej, z góry na dół, które są opisane wartościami numerycznymi od 0 do 2,0 przy stopniowaniu o 0,1. Liczba przypisana do każdej trójki znaków reprezentuje logarytm czułości na kontrast tych znaków względem tła. Wrażliwość na kontrast dla odczytywanych znaków można obliczyć, wyliczając potęgę przy podstawie 10, podstawiając w miejsce wykładnika wartość liczbową przypisaną do każdego trypletu. Tablica jest tak skonstruowana, że kontrast podwaja się co każde trzy tryplety ,przy przejściu od znaków u góry po lewej, do znaków na dole po prawej. Tablica ta powinna być prezentowana z odległości 3 metrów.

Badanie przeprowadzano w warunkach dobrego stabilnego naturalnego oświetlenia w odległości 3 metrów od osoby badanej. Ocenie poddano najpierw jednooczną wrażliwość, rozpoczynając od oka o lepszej ostrości, potem obuoczną. Notowano numer ostatniego trypletu, z którego odczytano przynajmniej 2 znaki literowe. Różnica we wrażliwości na kontrast, pomiędzy badaniem jednoocznym a obuocznym, zwykle różniła się o 0,1 do 0,3 co jest wartością prawidłową.

4.3. Metody statystyczne

Zgromadzone podczas badań dane wprowadzono do arkusza kalkulacyjnego oprogramowania Microsoft Excel (wersja 2019) – Microsoft Office, stosując odpowiednie kodowanie dla danych kategoryalnych. Następnie przeprowadzono kontrolę błędów utworzonej bazy, po której dane zostały zaimportowane do oprogramowania Statistica (Data Analysis Software System) TIBCO Software Inc. (2017) celem przeprowadzenia analizy statystycznej. Normalność rozkładu zbadano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Ze względu na brak normalności rozkładu zmiennych, porównanie dwóch niezależnych grup badanej i kontrolnej wykonano testem U Manna-Whitney’a i dokładnym testem Fishera. Do porównania dwóch powiązanych grup kobiet przed chemioterapią i po chemioterapii zastosowano test kolejności par Wilcozona i dwumianowy test mid-p. Badanie zależności pomiędzy zmiennymi wykonano obliczając współczynnik korelacji nieparametrycznej R Spearmana, tau Kendalla. Łączny rozkład zmiennych przedstawiono za pomocą tabel kontyngencji. Wykonano analizę regresji logistycznej i obliczono iloraz szans. Przy prowadzeniu wnioskowania statystycznego przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. W celu określenia wpływu zmiennych (wiek i grupa) na binarną zmienną wynikową (spełnienie/ niespełnienie) normy lub kryterium przeprowadzoną regresję logistyczną oraz wyliczono iloraz szans (stosunek szans wystąpienia danego zdarzenia w jednej grupie do szansy jego wystąpienia w innej grupie).

5. Wyniki

5.1 Porównanie wybranych parametrów układu wzrokowego w grupie badanych pacjentek przed i po chemioterapii

5.1.1 Test przesłaniania

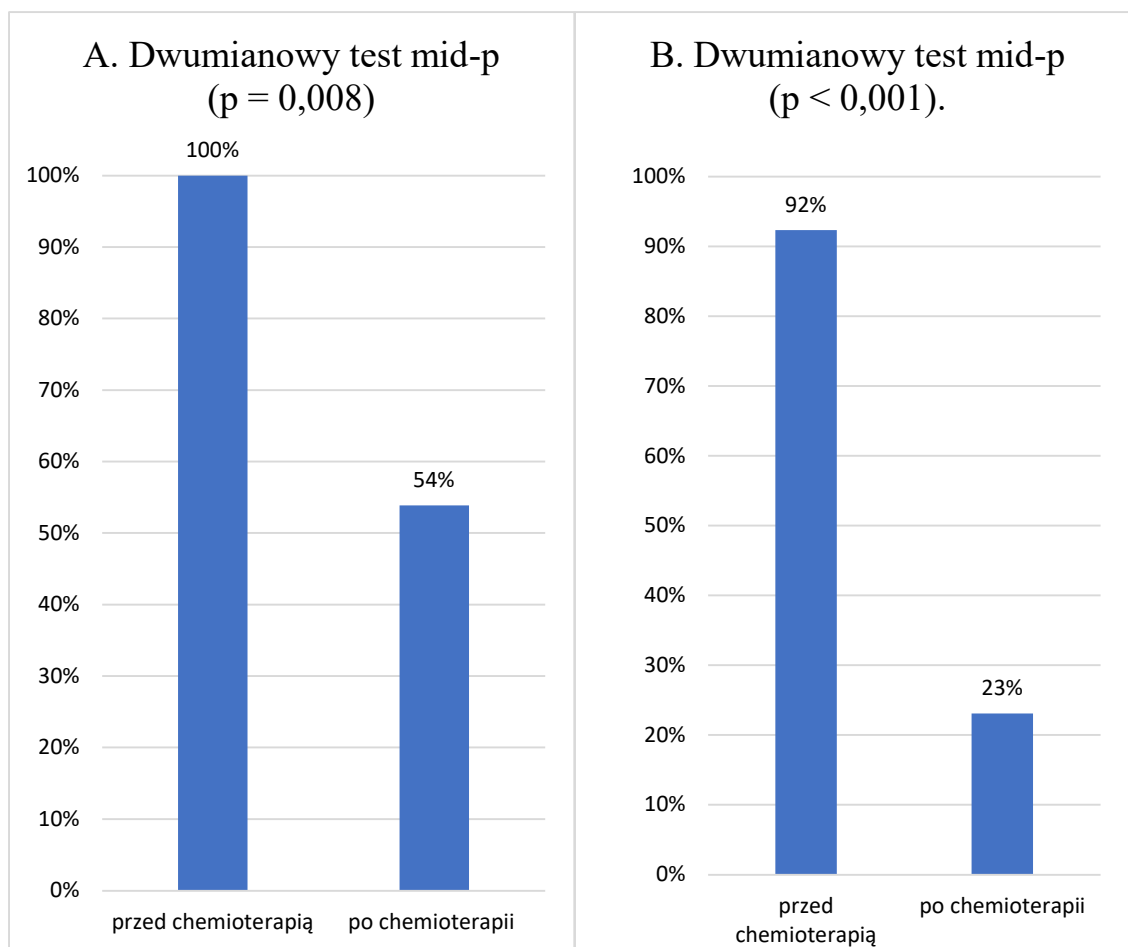
Zestawienie porównywanych parametrów CT przed i po chemioterapii przedstawiono w tabeli 13. Wynik dla CT do dali znajdował się na granicy istotności statystycznej ($p = 0,052$), natomiast do bliży był istotnie wyższy po chemioterapii, przeciętnie o 5 egzo pdptr ($p = 0,01$).

Tabela 13. Wyniki testu przesłaniania [pdprt] dla grupy badanych kobiet przed i po chemioterapii ($n = 13$).

Test przesłaniania	Chemioterapia				p Test Wilcoxona
	Przed		Po		
	Me	Min-Max	Me	Min-Max	
	[Q1-Q3]		[Q1-Q3]		
Dal	0 [0-0]	-1-0	0 [-3-0]	-4-2	0,052
Bliż	-3 [-4 -2]	-6-2	-8 [-10 -6]	-12-8	0,01

Porównanie spełnienia norm Morgana do dali przed i po chemioterapii przedstawiono na wykresie 3 A. Po chemioterapii istotnie wzrosła liczba osób nie spełniających norm Morgana ($p = 0,008$). Liczba badanych, która zmieniła swój wynik po leczeniu w porównaniu do stanu początkowego wynosiła $N = 6$.

Porównanie spełnienia norm Morgana do bliży przed i po chemioterapii przedstawiono na wykresie 3 B. Po chemioterapii istotnie wzrosła liczba osób nie spełniających norm Morgana ($p < 0,001$). Liczba badanych, która zmieniła swój wynik po leczeniu w porównaniu do stanu początkowego wynosiła $N = 9$.



Wykres 3. Rozkład procentowy badanych kobiet przed i po chemioterapii, które spełniły normy Morgana A- do dali, B- do bliży ($n = 13$).

5.1.2 Punkt bliski konwergencji

Porównanie położenia PBK przed i po chemioterapii przedstawiono w tabeli 14. W badaniu obserwowano, iż po chemioterapii wynik odtworzenia był istotnie wyższy, przeciętnie o 3 cm ($p = 0,01$). Nie stwierdzono zależności wobec wyniku zerwania ($p = 0,06$).

Tabela 14. Porównanie wyników zerwania i odtworzenia fuzji podczas badania PBK [cm] dla grupy badanych kobiet przed i po chemioterapii (n = 13).

Punkt bliski konwergencji	Chemioterapia				p Test Wilcoxona
	Przed		Po		
	Me [Q1-Q3]	Min-Max	Me [Q1-Q3]	Min-Max	
Zerwanie	6 [6-7]	4-8	7 [6-9]	4-13	0,06
Odtworzenie	9 [8-9]	5-10	12 [9-13]	5-14	0,01

Porównanie rozkładu ocen położenia PBK dla wartości zerwania przed i po chemioterapii przedstawiono w tabeli 15. Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie po chemioterapii.

Tabela 15. Porównanie rozkładu ocen PBK dla wartości zerwania dla grupy badanych kobiet przed i po chemioterapii (n = 13).

Skala ocen położenia PBK	Chemioterapia	
	Przed	Po
Bardzo zła	-	3 (23%)
Zła	6 (46%)	5 (38%)
Dostateczna	6 (46%)	4 (31%)
Dobra	1 (8%)	1 (8%)
<i>Test Wilcoxona</i>	<i>N=6; p=0,11</i>	

N- informuje o tym ile osób zmieniło swój wynik

Porównanie rozkładu ocen położenia PBK dla wartości odtworzenia, przed i po chemioterapii przedstawiono w tabeli 16. W badaniu obserwowano, iż wyniki po chemioterapii były istotnie gorsze w porównaniu do stanu przed chemioterapią, tzn. wartość odtworzenia notowana była przy dalszych odległościach (p = 0,01).

Tabela 16. Porównanie rozkładu ocen PBK dla wartości odtworzenia dla grupy badanych kobiet przed i po chemioterapii (n = 13).

Skala ocen położenia PBK	Chemioterapia	
	Przed	Po
Zła	-	7 (54%)
Dostateczna	2 (15%)	2 (15%)
Dobra	10 (77%)	3 (23%)
Bardzo dobra	1 (8%)	1 (8%)
<i>Test Wilcoxona</i>	<i>N=9; p=0,01</i>	

N- informuje nas o tym ile osób zmieniło swój wynik

5.1.3 Zakresy wergencji

Wszystkie pacjentki miały zakresy mieszczące się w normie. Porównanie między zakresami wergencji BS i BN dla parametrów zerwania i odtworzenia przedstawiono w Tabeli 17. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie po chemioterapii.

Tabela 17. Porównanie zakresów wergencji BS i BN [pdptr] do dali dla parametrów zerwania i odtworzenia w grupie pacjentek przed i po chemioterapii (n = 13).

Zakresy wergencji dal	Chemioterapia				p Test Wilcoxona
	Przed		Po		
	Me [Q1-Q3]	Min-Max	Me [Q1-Q3]	Min-Max	
BS ¹	12 [10-12]	10-14	10 [10-12]	6-14	0,2
BS ²	8 [6-8]	6-10	8 [6-8]	4-8	0,46
BN ¹	8 [8-12]	6-12	8 [8-12]	6-12	1
BN ²	5 [5-8]	4-8	6 [5-8]	4-8	0,79

¹ Zerwanie, ² Odtworzenie.

W tabeli 18 przedstawiono wyniki zakresów wergencji do bliży w kierunku BS i BN w grupie pacjentek przed i po chemioterapii. W badaniu obserwowano, iż wyniki po chemioterapii były istotnie niższe dla pomiaru BS, przeciętnie o 2 pdptr. Nie stwierdzono istotnych różnic dla pomiaru BN. Wszystkie pacjentki miały zakresy w normie.

Tabela 18. Porównanie zakresów wergencji BS i BN [pdptr] do bliży dla parametrów zerwania i odtworzenia w grupie pacjentek przed i po chemioterapii (n = 13).

Zakresy wergencji bliż	Chemioterapia				p Test Wilcoxona
	Przed		Po		
	Me [Q1-Q3]	Min-Max	Me [Q1-Q3]	Min-Max	
BS ¹	20 [20-25]	16-25	18 [14-20]	6-25	0,01
BS ²	16 [15-16]	10-20	14 [10-16]	8-20	0,01
BN ¹	14 [14-16]	12-16	14 [14-16]	10-16	1
BN ²	10 [10-10]	10-12	10 [10-10]	8-12	-

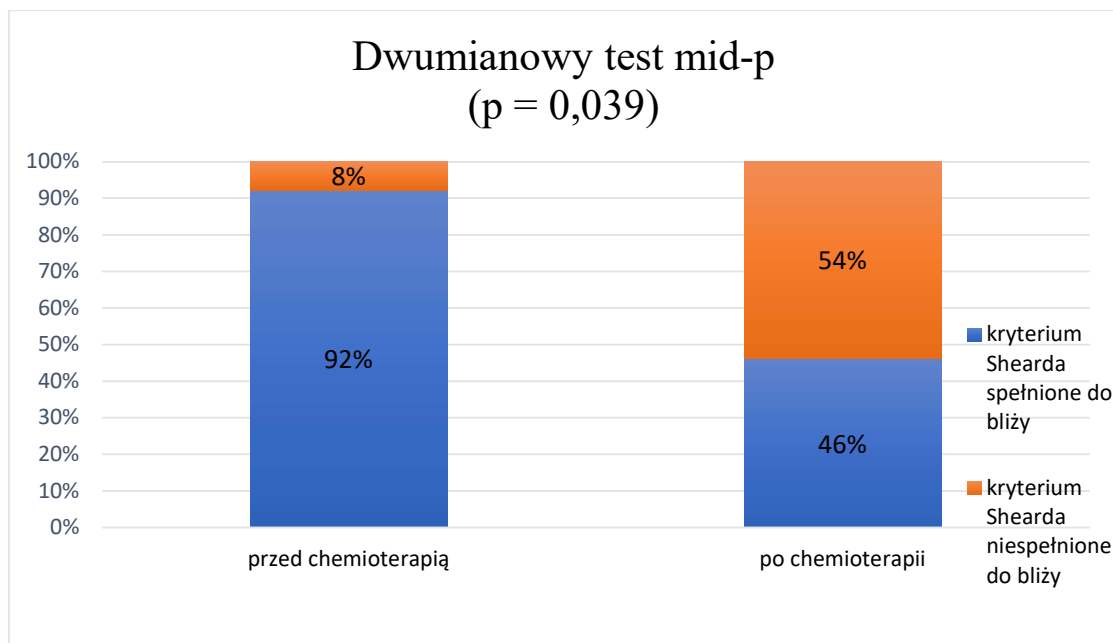
¹ Zerwanie, ² Odtworzenie.

Na podstawie otrzymanych wyników forii horyzontalnej do dali, forii horyzontalnej do bliży, oraz odczytaniu z zakresów wergencji informacji o wielkości rezerwy konwergencji fuzyjnej (RKF), można sprawdzić czy spełnione zostało kryterium Shearda. Kryterium to przyjmuje, że dla zapewnienia komfortowego widzenia obuocznego, RKF powinna być przynajmniej dwukrotnie większa niż wartość heteroforii u danej osoby:

$$RKF \geq 2F$$

gdzie: F -wartość forii do dali/bliży; RKF- rezerwa konwergencji fuzyjnej.

Wszystkie osoby przed i po chemioterapii spełniały kryterium Shearda do dali. W badaniu stwierdzono istotne różnice wobec spełniania kryterium Shearda do bliży w ocenie przed i po chemioterapii – wykres 4 (p = 0,039).



Wykres 4. Rozkład procentowy badanych kobiet przed i po chemioterapii, które spełniły i nie spełniły kryterium Shearda do bliży ($n = 13$).

5.1.4 Test NSUCO

Wyniki testu okulomotorycznego NSUCO pozwalają na ocenę jakości i dokładności ruchów śledzących i sakadowych.

W tabeli 19 przedstawiono wyniki testu ruchów oczu NSUCO dla ruchów śledzących przed i po chemioterapii. W badaniu obserwowano, iż po chemioterapii wyniki zdolności ($p = 0,04$) i dokładności ($p = 0,02$) były istotnie niższe niż przed chemioterapią. Nie stwierdzono istotnych różnic wobec oceny ruchów głowy i ciała ($p = 0,07$).

Tabela 19. Porównanie wyników zdolności, dokładności, ruchów głowy i ciała dla ruchów śledzących w teście NSUCO u kobiet przed i po chemioterapii (n = 13).

Ruchy śledzące	Test NSUCO				p Test Wilcoxona
	Przed		Po		
	Me [Q1-Q3]	Min-Max	Me [Q1-Q3]	Min-Max	
Zdolność	5 [5-5]	5-5	5 [4-5]	2-5	0,04
Dokładność	5 [5-5]	4-5	4 [4-5]	3-5	0,02
Ruchy głowy i ciała	4 [4-5]	4-5	4 [3-5]	3-5	0,07

W tabeli 20 przedstawiono wyniki testu ruchów oczu dla ruchów sakadowych przed i po chemioterapii. W badaniu obserwowano, iż po chemioterapii wyniki dokładności ($p = 0.04$) były istotnie niższe niż przed chemioterapią. Nie stwierdzono istotnych różnic wobec oceny zdolności ($p = 0,11$) i ruchów głowy i ciała ($p = 0,11$).

Tabela 20. Porównanie wyników zdolności, dokładności, ruchów głowy i ciała dla ruchów sakadowych w teście NSUCO u kobiet przed i po chemioterapii (n = 13).

Ruchy sakadowe	Test NSUCO				p Test Wilcoxona
	Przed		Po		
	Me [Q1-Q3]	Min-Max	Me [Q1-Q3]	Min-Max	
Zdolność	5 [5-5]	4-5	5 [4-5]	3-5	0,11
Dokładność	5 [4-5]	4-5	4 [4-5]	3-5	0,04
Ruchy głowy i ciała	4 [4-5]	4-5	4 [4-5]	3-5	0,11

5.2 Porównanie wybranych parametrów układu wzrokowego w grupie badanej i kontrolnej

5.2.1 Test przesłaniania - Cover Test

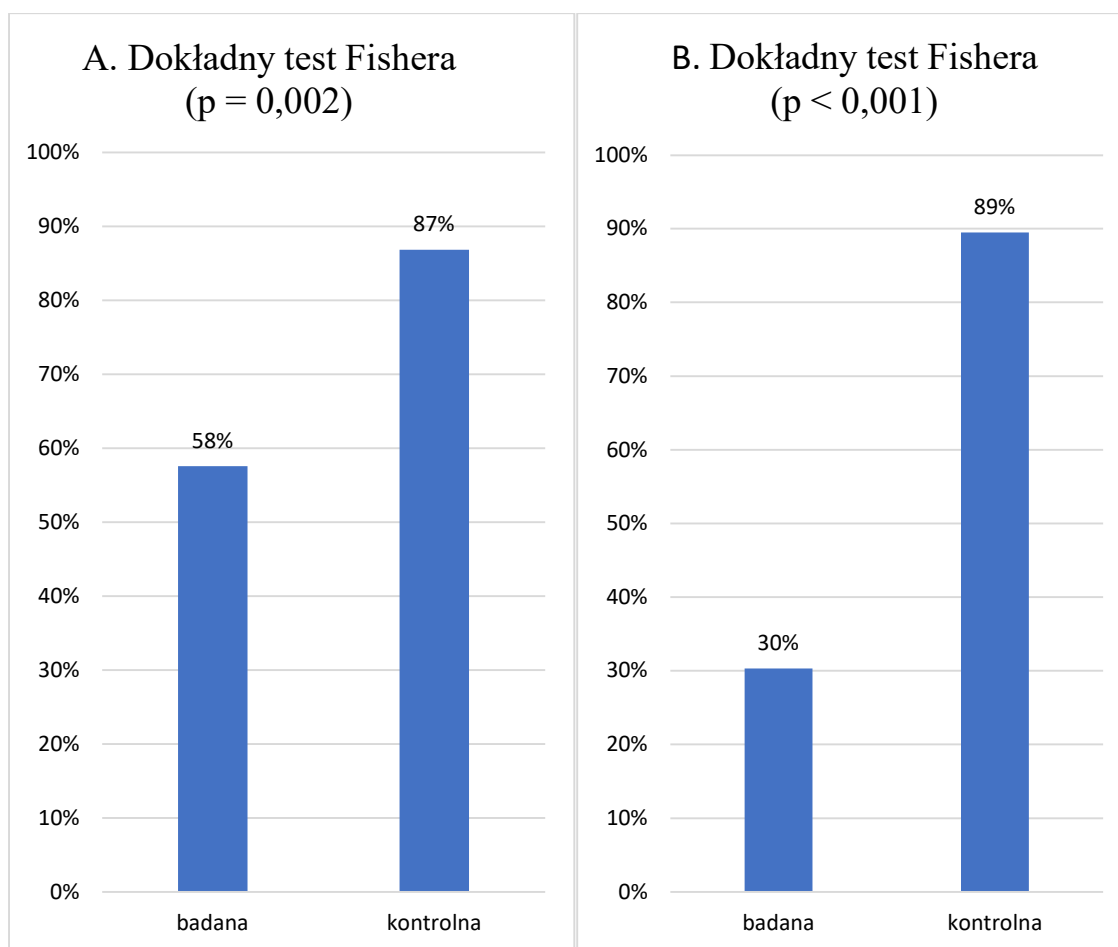
Wyniki testu przesłaniania dla grupy badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli 21. W badaniu obserwowano, iż wyniki grupy badanej istotnie różniły się w porównaniu do grupy kontrolnej. Przeciętnie wyniki grupy badanej były o 1 pdptr wyższe w kierunku egzo do dali oraz o 7,5 pdptr wyższe w kierunku egzo do bliży.

Tabela 21. Wyniki testu przesłaniania [pdprt] dla grupy badanej ($n = 33$) i kontrolnej ($n = 38$).

Test przesłaniania	Grupa				p Test U Manna-Whitney'a
	Badana		Kontrolna		
	Me [Q1-Q3]	Min-Max	Me [Q1-Q3]	Min-Max	
Dal	-1 [-3-0]	-8-6	0 [0-0]	-2-4	0,002
Bliż	-8 [-10– -5]	-14-8	-0,5 [-2-0]	-6-3	<0,001

Porównanie spełnienia norm Morgana w badanych grupach do dali przedstawiono na wykresie 5 A. W badaniu obserwowano, iż grupa badana cechowała się istotnie rzadszym spełnieniem norm Morgana w porównaniu do grupy kontrolnej ($p = 0,002$).

Ocena norm Morgana do bliży w badanych grupach została przedstawiona na wykresie 5 B. W badaniu obserwowano, iż grupa badana cechowała się istotnie rzadszym spełnieniem norm Morgana w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,001$).



Wykres 5. Rozkład procentowy w grupie badanej ($n = 33$) i kontrolnej ($n = 38$), które spełniły normy Morgana A- do dali, B- do bliży.

5.2.2 Punkt bliski konwergencji

Wyniki PBK przedstawiono w tabeli 22. W badaniu obserwowano, iż wyniki grupy badanej istotnie różniły się w porównaniu do grupy kontrolnej dla wyniku odtworzenia ($p = 0,005$). Przeciętnie wyniki grupy badanej były o 4 cm wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnych różnic wobec wyniku zerwania ($p = 0,19$).

Tabela 22. Porównanie wyników zerwania i odtworzenia fuzji podczas badania PBK [cm] dla grupy badanej (n = 33) i kontrolnej (n = 38).

Punkt bliski konwergencji	Grupa				p Test U Manna-Whitney'a
	Badana		Kontrolna		
	Me [Q1-Q3]	Min-Max	Me [Q1-Q3]	Min-Max	
Zerwanie	6 [5-9]	0-17	5 [4-8]	0-12	0,19
Odtworzenie	12 [8-13]	0-18	8 [5-11]	0-15	0,005

Porównanie rozkładu ocen położenia PBK dla wartości zerwania dla grupy badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli 23. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami ($p = 0,061$).

Tabela 23. Porównanie rozkładu ocen PBK dla wartości zerwania dla grupy badanej (n = 33) i kontrolnej (n = 38).

Skala ocen położenia PBK	Grupa	
	Badana	Kontrolna
Bardzo zła	5 (15%)	1 (3%)
Zła	11 (34%)	17 (45%)
Dostateczna	10 (30%)	10 (26%)
Dobra	6 (18%)	3 (8%)
Bardzo dobra	1 (3%)	7 (18%)
<i>Dokładny test Fishera</i>	<i>p=0,061</i>	

Ocena położenia PBK dla wyniku odtworzenia w badanych grupach została przedstawiona w tabeli 24. Zaobserwowano, że grupa badana miała istotnie gorsze wartości odtworzenia w porównaniu do grupy kontrolnej ($p = 0,035$).

Tabela 24. Porównanie rozkładu ocen PBK dla wartości odtworzenia dla grupy badanej (n = 33) i kontrolnej (n = 38).

Skala ocen położenia PBK	Grupa	
	Badana	Kontrolna
Zła	17 (52%)	7 (18%)
Dostateczna	5 (15%)	9 (24%)
Dobra	4 (12%)	9 (24%)
Bardzo dobra	7 (21%)	13 (34%)
<i>Dokładny test Fishera</i>	<i>p=0,035</i>	

5.2.3 Zakresy wergencji

Zakresy wergencji do dali w grupie badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli 25. W badaniu obserwowano, iż w grupie badanej wyniki BS zerwania ($p = 0,001$) i odtworzenia ($p < 0,001$) były istotnie niższe w porównaniu do grupy kontrolnej, przeciętnie o 4 pdptr. Wyniki BN istotnie różniły się tylko dla odtworzenia ($p = 0,007$), były niższe w grupie badanej, średnio o 2 pdptr.

Tabela 25. Porównanie zakresów wergencji BS i BN [pdptr] do dali dla parametrów zerwania i odtworzenia w grupie badanej (n = 33) i kontrolnej (n = 38).

Zakresy wergencji dal	Grupa				p Test U Manna-Whitney'a
	Badana		Kontrolna		
	Me [Q1-Q3]	Min-Max	Me [Q1-Q3]	Min-Max	
BS ¹	12 [10-12]	6-35	16 [12-18]	6-25	0,001
BS ²	8 [6-10]	4-20	12 [8-16]	4-20	<0,001
BN ¹	10 [8-10]	1-16	10 [8-12]	4-20	0,16
BN ²	6 [5-8]	0-8	8 [6-10]	2-18	0,007

¹ Zerwanie, ² Odtworzenie.

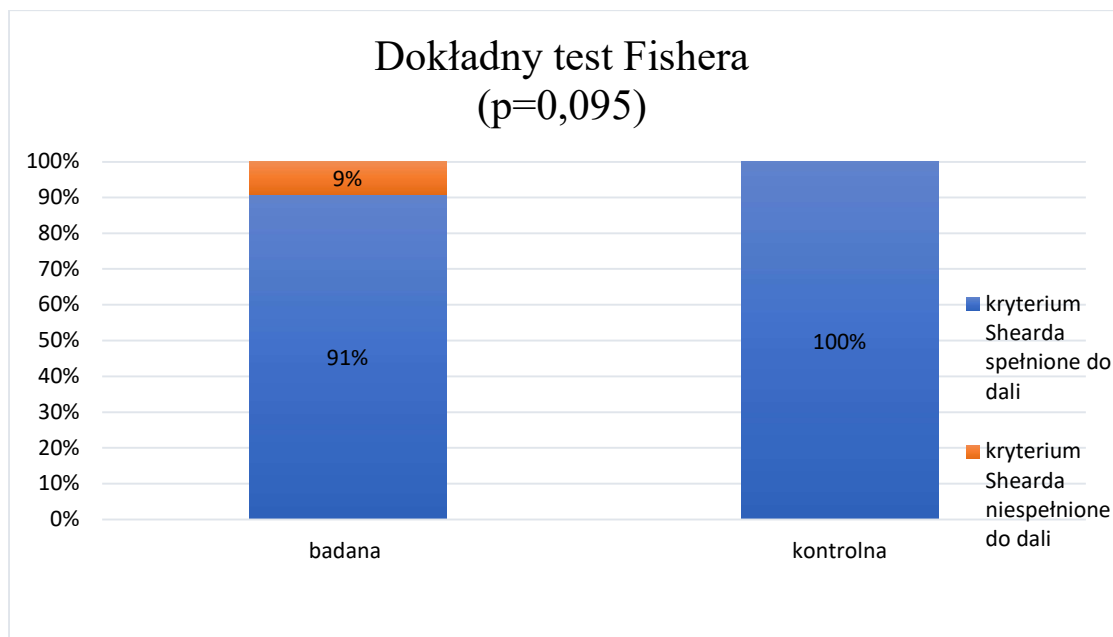
Zakresy wergencji do bliży w grupie badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli 26. W badaniu nie stwierdzono istotnych różnic między wynikami BS zerwania ($p = 0,68$) i odtworzenia ($p = 0,07$) oraz BN odtworzenia ($p = 0,45$). Wynik BN zerwania ($p < 0,001$) był istotnie wyższy w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, średnio o 2 pdptr.

Tabela 26. Porównanie zakresów wergencji BS i BN [pdptr] do bliży dla parametrów zerwania i odtworzenia w grupie badanej ($n=33$) i kontrolnej ($n=38$).

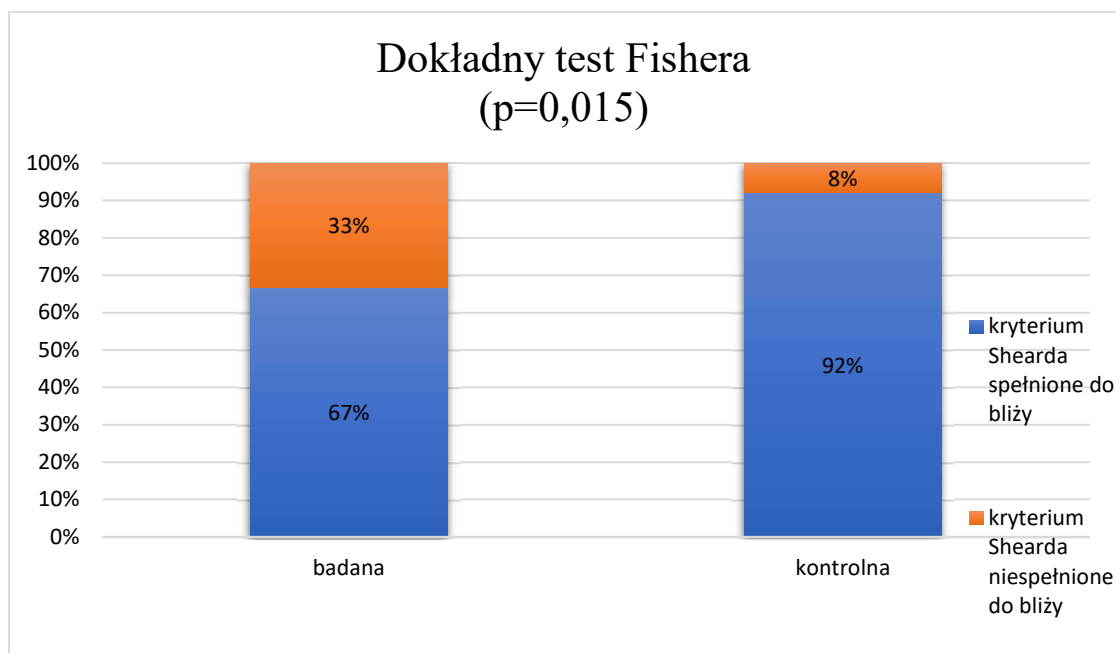
Zakresy wergencji bliż	Grupa				p Test U Manna- Whitney’a
	Badana		Kontrolna		
	Me [Q1-Q3]	Min-Max	Me [Q1-Q3]	Min-Max	
BS ¹	18 [18-20]	6-40	19 [16-25]	6-35	0,68
BS ²	16 [14-16]	8-30	17 [14-20]	4-30	0,07
BN ¹	14 [14-16]	2-18	12 [10-14]	4-25	<0,001
BN ²	10 [10-10]	1-16	10 [8-12]	2-20	0,45

¹ Zerwanie, ² Odtworzenie.

W badaniu obserwowano, iż pomiędzy grupami nie było istotnej różnicy statystycznie w spełnieniu kryterium Shearda do dali ($p = 0,095$) – wykres 6, natomiast kobiety z grupy badanej rzadziej spełniały kryterium Shearda do bliży ($p = 0,015$) – wykres 7.



Wykres 6. Rozkład procentowy kobiet w grupie badanej ($n = 33$) i kontrolnej ($n = 38$), które spełniły i nie spełniły kryterium Shearda do dali (dokładny test Fishera).



Wykres 7. Rozkład procentowy kobiet w grupie badanej ($n = 33$) i kontrolnej ($n = 38$), które spełniły i nie spełniły kryterium Shearda do bliży (dokładny test Fishera).

5.2.4 Test NSUCO

W tabeli 27 przedstawiono wyniki testu ruchów oczu dla ruchów śledzących w grupie badanej i kontrolnej. Pacjentki z grupy badanej miały się istotnie niższą oceną zdolności ($p = 0,004$), dokładności ($p = 0,001$) oraz ruchów głowy i ciała ($p < 0,001$) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tabela 27. Porównanie wyników zdolności, dokładności, ruchów głowy i ciała dla ruchów śledzących w teście NSUCO u kobiet w grupie badanej ($n = 33$) i kontrolnej ($n = 38$).

Ruchy śledzące	Grupa				p Test U Manna- Whitney'a
	Badana		Kontrolna		
	Me [Q1-Q3]	Min- Max	Me [Q1-Q3]	Min- Max	
Zdolność	5 [4-5]	2-5	5 [5-5]	1-5	0,004
Dokładność	4 [4-5]	2-5	5 [5-5]	1-5	0,001
Ruchy głowy i ciała	4 [3-4]	1-5	5 [5-5]	4-5	<0,001

W tabeli 28 przedstawiono wyniki testu ruchów oczu dla ruchów sakadowych w grupie badanej i kontrolnej. Pacjentki z grupy badanej miały istotnie niższą oceną zdolności, dokładności oraz ruchów głowy i ciała w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tabela 28. Porównanie wyników zdolności, dokładności, ruchów głowy i ciała dla ruchów sakadowych w teście NSUCO u kobiet w grupie badanej ($n = 33$) i kontrolnej ($n = 38$).

Ruchy sakadowe	Grupa				p test U Manna- Whitney'a
	Badana		Kontrolna		
	Me [Q1-Q3]	Min- Max	Me [Q1-Q3]	Min- Max	
Zdolność	5 [4-5]	2-5	5 [5-5]	2-5	<0,001
Dokładność	4 [4-5]	1-5	5 [4-5]	3-5	0,01
Ruchy głowy i ciała	4 [3-4]	1-5	5 [5-5]	4-5	<0,001

5.3 Porównanie wybranych parametrów układu wzrokowego w grupie badanej poddanej chemioterapii paklitakselem z karboplatiną i grupie kontrolnej

5.3.1 Test przesłaniania

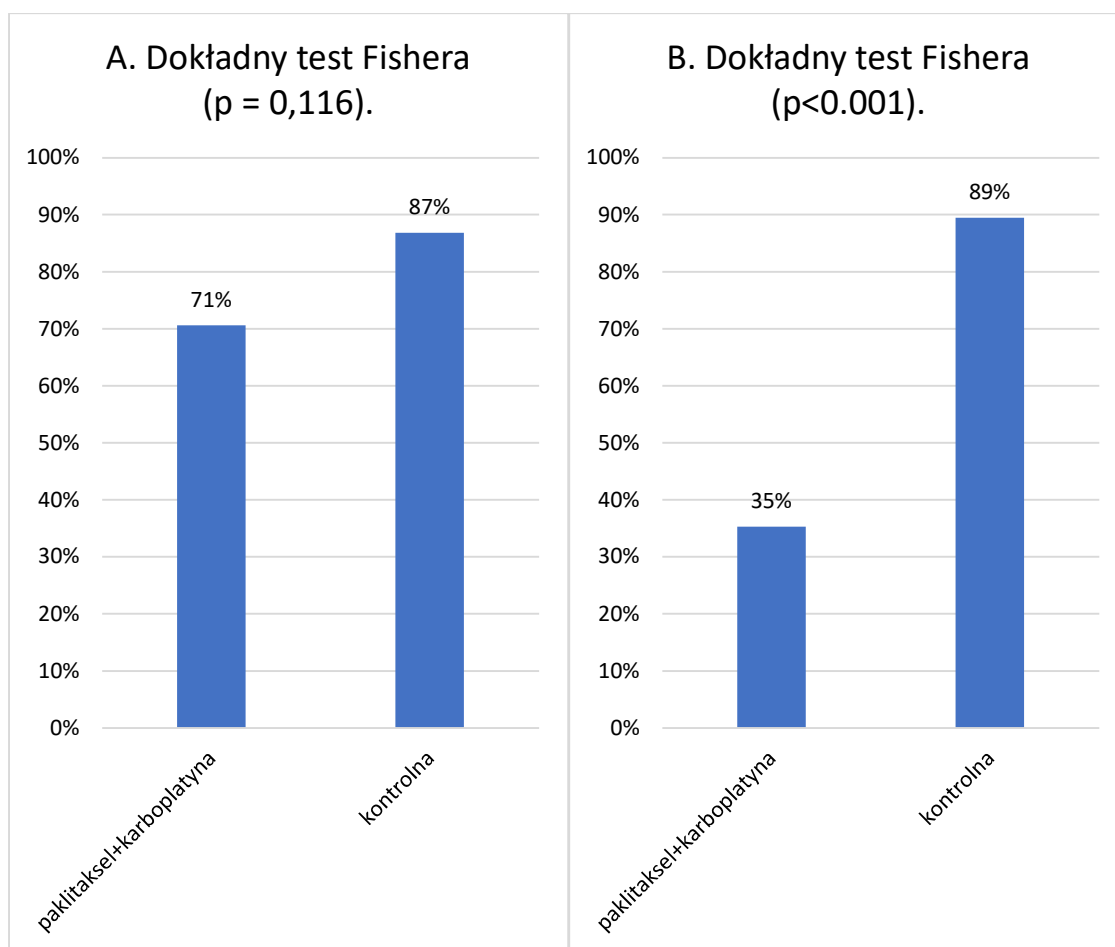
Wyniki CT dla grupy otrzymującej paklitaksel z karboplatiną (P+K) ($n = 17$) i kontrolnej ($n = 38$) przedstawiono w tabeli 29. W badaniu obserwowano, iż wyniki grupy P+K istotnie różniły się w porównaniu do grupy kontrolnej. Przeciętnie wyniki grupy badanej były o 7,5 pdptr większe w kierunku egzo.

Tabela 29. Wyniki testu przesłaniania [pdptr] dla grupy P+K ($n = 17$) i kontrolnej ($n = 38$).

Test przesłaniania	Grupa				p Test U Manna-Whitney'a
	Paklitaksel + Karboplatyna		Kontrolna		
	Me [Q1-Q3]	Min-Max	Me [Q1-Q3]	Min-Max	
Dal	0 [-2-0]	-4-2	0 [0-0]	-2-4	0,04
Bliż	-8 [-8--5]	-10-8	-0,5 [-2-0]	-6-3	<0,001

Porównanie spełnienia norm Morgana w badanych grupach do dali przedstawiono na wykresie 8 A. Nie stwierdzono istotnych różnic w spełnieniu normy Morgana do dali między badanymi grupami ($p = 0,116$).

Ocena norm Morgana do bliży w badanych grupach została przedstawiona na wykresie 8 B. W badaniu obserwowano, iż grupa P+K cechowała się istotnie rzadszym spełnieniem norm Morgana w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,001$).



Wykres 8. Rozkład procentowy kobiet w grupie P+K (n = 17) i kontrolnej (n = 38), które spełniły normy Morgana A- do dali, B- do blizy.

5.3.2 Punkt bliski konwergencji

Wyniki PBK przedstawiono w tabeli 30. W badaniu obserwowano, iż wyniki grupy P+K istotnie różniły się w porównaniu do grupy kontrolnej dla wyniku odtworzenia ($p = 0,01$). Przeciętnie wyniki grupy P+K były o 4 cm wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnych różnic wobec wyniku zerwania ($p = 0,24$).

Tabela 30. Porównanie wyników zerwania i odtworzenia fuzji podczas badania PBK [cm] dla grupy P+K (n=17) i kontrolnej (n=38).

Punkt bliski konwergencji	Grupa				p Test U Manna-Whitney'a
	Paklitaksel + Karboplatyna		Kontrolna		
	Me [Q1-Q3]	Min-Max	Me [Q1-Q3]	Min-Max	
Zerwanie	6 [6-10]	0-17	5 [4-8]	0-12	0,24
Odtworzenie	12 [9-13]	0-18	8 [5-11]	0-15	0,01

Porównanie rozkładu ocen położenia PBK dla wartości zerwania dla grupy P+K i kontrolnej przedstawiono w tabeli 31. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupą badaną a kontrolną ($p = 0,193$).

Tabela 31. Porównanie rozkładu ocen PBK dla wartości zerwania dla grupy P+K (n=17) i kontrolnej (n=38).

Skala ocen położenia PBK	Grupa	
	Paklitaksel + Karboplatyna	Kontrolna
Bardzo zła	3 (18%)	1 (3%)
Zła	5 (29%)	17 (45%)
Dostateczna	6 (35%)	10 (26%)
Dobra	2 (12%)	3 (8%)
Bardzo dobra	1 (6%)	7 (18%)
<i>Dokładny test Fishera</i>	<i>p=0,193</i>	

Ocena położenia PBK dla odtworzenia w badanych grupach została przedstawiona w tabeli 32. Zaobserwowano, że grupa otrzymująca P+K miała istotnie słabsze wartości odtworzenia ($p = 0,044$) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tabela 32. Porównanie rozkładu ocen PBK dla wartości odtworzenia dla grupy P+K (n=17) i kontrolnej (n=38).

Skala ocen położenia PBK	Grupa	
	Paklitaksel + Karboplatyna	Kontrolna
Zła	10 (59%)	7 (18%)
Dostateczna	2 (12%)	9 (24%)
Dobra	2 (12%)	9 (24%)
Bardzo dobra	3 (17%)	13 (34%)
<i>Dokładny test Fishera</i>		<i>p=0,044</i>

5.3.3 Zakresy wergencji

Zakresy wergencji do dali w grupie P+K i kontrolnej przedstawiono w tabeli 33. W badaniu obserwowano, iż w grupie P+K wyniki BS zerwania ($p = 0,01$) i odtworzenia ($p = 0,004$) były istotnie niższe w porównaniu do grupy kontrolnej, średnio o 4 pdptr. Wyniki BN nie różniły się istotnie między badanymi grupami.

Tabela 33. Porównanie zakresów wergencji BS i BN [pdptr] do dali dla parametrów zerwania i odtworzenia w grupie P+K (n=17) i kontrolnej (n=38).

Zakresy wergencji dal	Grupa				p Test U Manna-Whitney'a
	Paklitaksel + Karboplatyna		Brak		
	Me [Q1-Q3]	Min-Max	Me [Q1-Q3]	Min-Max	
BS ¹	12 [10-12]	6-18	16 [12-18]	6-25	0,01
BS ²	8 [8-8]	4-16	12 [8-16]	4-20	0,004
BN ¹	10 [8-10]	6-12	10 [8-12]	4-20	0,38
BN ²	8 [6-8]	4-8	8 [6-10]	2-18	0,09

¹ Zerwanie, ² Odtworzenie.

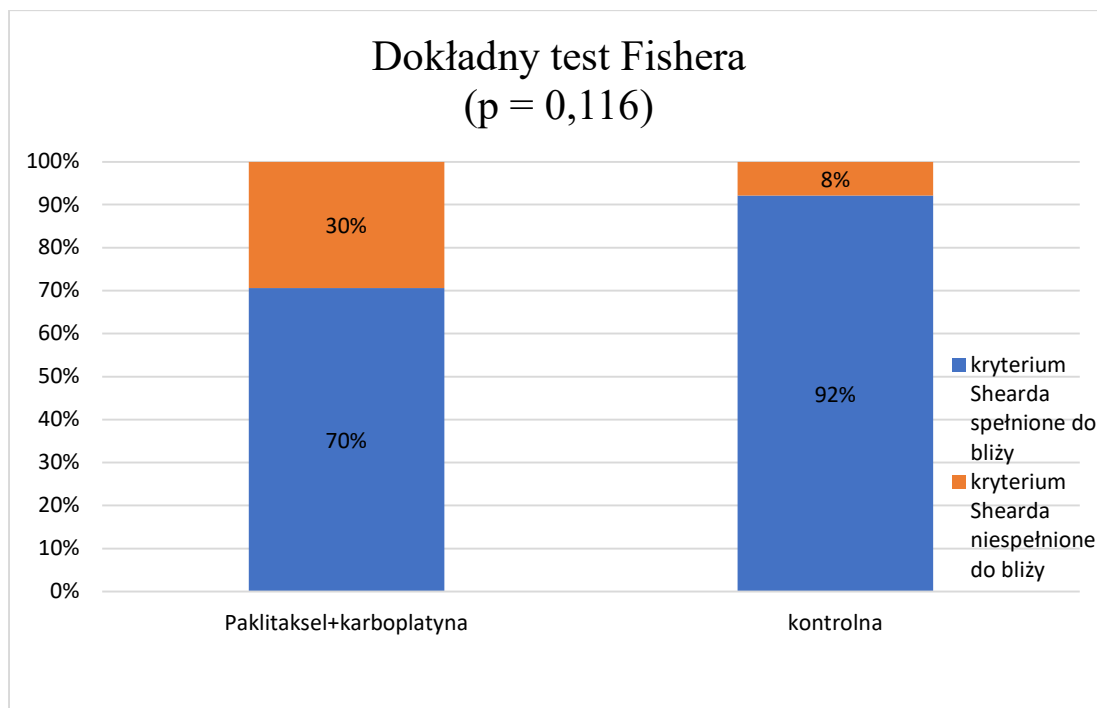
Zakresy wergencji do bliży w grupie P+K i kontrolnej przedstawiono w tabeli 34. W badaniu nie stwierdzono istotnych różnic między wynikami BS zerwania ($p = 0,78$) i odtworzenia ($p = 0,14$) oraz BN odtworzenia ($p = 0,71$). Wynik BN zerwania ($p = 0,01$) był istotnie wyższy w grupie P+K w porównaniu do grupy kontrolnej, przeciętnie o 2 pdptr.

Tabela 34. Porównanie zakresów wergencji BS i BN [pdptr] do bliży dla parametrów zerwania i odtworzenia w grupie P+K ($n = 17$) i kontrolnej ($n = 38$).

Zakresy wergencji bliż	Grupa				p Test U Manna- Whitney’a
	Paklitaksel + Karboplatyna		Brak		
	Me [Q1-Q3]	Min-Max	Me [Q1-Q3]	Min-Max	
BS ¹	18 [18-20]	6-25	19 [16-25]	6-35	0,78
BS ²	16 [14-16]	8-20	17 [14-20]	4-30	0,14
BN ¹	14 [14-14]	6-16	12 [10-14]	4-25	0,01
BN ²	10 [10-10]	4-12	10 [8-12]	2-20	0,71

¹ Zerwanie, ² Odtworzenie.

Wszystkie pacjentki z grupy P+K, a także osoby z grupy kontrolnej spełniały kryteria Shearda dla dali. Nie stwierdzono istotnych różnic w spełnieniu kryterium Shearda do bliży między badanymi grupami ($p = 0,116$) – wykres 9.



Wykres 9. Rozkład procentowy kobiet w grupie P+K i kontrolnej, które spełniły i nie spełniły kryterium Shearda do bliży (dokładny test Fishera).

5.3.4 Test NSUCO

Ocena ruchów śledzących w teście NSUCO w grupie K+P i kontrolnej została przedstawiona w tabeli 35. Pacjentki z grupy badanej cechowały się istotnie niższą oceną zdolności ($p = 0,01$), dokładności ($p = 0,02$) oraz ruchów głowy i ciała ($p < 0,001$) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tabela 35. Porównanie wyników zdolności, dokładności, ruchów głowy i ciała dla ruchów śledzących w teście NSUCO u kobiet w grupie P+K (n = 17) i kontrolnej (n = 38).

Ruchy śledzące	Grupa				p Test U Manna- Whitney'a
	Paklitaksel + Karboplatyna		Kontrolna		
	Me [Q1-Q3]	Min- Max	Me [Q1-Q3]	Min- Max	
Zdolność	5 [4-5]	2-5	5 [5-5]	1-5	0,01
Dokładność	4 [4-5]	3-5	5 [5-5]	3-5	0,02
Ruchy głowy i ciała	4 [3-4]	1-5	5 [5-5]	4-5	<0,001

Ocena ruchów sakadowych w teście NSUCO w grupie P+K i kontrolnej została przedstawiona w tabeli 36. Pacjentki z grupy P+K cechowały się istotnie niższą oceną zdolności ($p < 0,001$) oraz ruchów głowy i ciała ($p < 0,001$) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tabela 36. Porównanie wyników zdolności, dokładności, ruchów głowy i ciała dla ruchów sakadowych w teście NSUCO u kobiet w grupie P+K (n = 17) i kontrolnej (n = 38).

Ruchy sakadowe	Grupa				p Test U Manna- Whitney'a
	Paklitaksel + Karboplatyna		Brak		
	Me [Q1-Q3]	Min- Max	Me [Q1-Q3]	Min- Max	
Zdolność	4 [4-5]	3-5	5 [5-5]	2-5	<0,001
Dokładność	4 [4-5]	3-5	5 [4-5]	1-5	0,10
Ruchy głowy i ciała	4 [4-5]	1-5	5 [5-5]	4-5	<0,001

W Aneksie zamieszczono wyniki testów NSUCO dla poszczególnej punktacji.

5.3.5 Widzenie barwne, przestrzenne i wrażliwość na kontrast

Nie stwierdzono różnic oraz przekroczenia norm w grupie badanych i kontrolnych, przed i po chemioterapii w zakresie oceny widzenia barwnego, przestrzennego i funkcji czułości na kontrast.

5.3.6 Podsumowanie wyników

W Tabeli 37 zamieszczono podsumowujące zestawienie wyników pomiarów funkcji wzrokowych dla poszczególnych podgrup.

Tabela 37. Podsumowanie wyników badania parametrów wzrokowych.

Parametr		Wyniki dla poszczególnych grup		
		Przed i po	Badana i kontrola	P+K i kontrolna
Foria do dali/bliży		Częstsze występowanie egzofoirii do bliży	Częstsze występowanie egzofoirii do dali i bliży	Częstsze występowanie egzofoirii do dali i bliży
Normy Morgana do dali/bliży		Częstsze niespełnienie norm do dali i bliży	Częstsze niespełnienie norm do dali i bliży	Częstsze niespełnienie norm do bliży
Punkt odtworzenie dla PBK		oddalony	oddalony	oddalony
Kryterium Sheard’a do dali i bliży		Rzadsze spełnianie do bliży	Rzadsze spełnianie do bliży	_____
Ruchy śledzące	Ruchy głowy i ciała	_____	Wartości istotnie niższe	Wartości istotnie niższe
	Zdolność	Wartości istotnie niższe		
	Dokładność			
Ruchy sakadowe	Ruchy głowy i ciała	_____	Wartości istonie niższe	Wartości istotnie niższe
	Zdolność			
	Dokładność			_____

5.4 Korelacja pomiędzy ilością rzutów chemioterapii z wynikami wybranych funkcji wzrokowych

W tabeli 38 przedstawiono korelację między ilością chemioterapii przyjętej przez kobiety w grupie badanej z wynikami uzyskanymi podczas badania wybranych funkcji wzrokowych.

Tabela 38. Korelacja między ilością chemioterapii przyjętej przez kobiety w grupie badanej z wynikami uzyskanymi podczas badania wybranych funkcji wzrokowych, (n = 33).

Para zmiennych	Grupa badana	
	Korelacja tau Kendalla	
	Tau Kendalla	p
Rzut chemii i CT dal	-0,025	0,838
Rzut chemii i CT bliż	-0,009	0,937
Rzut chemii i PBK zerwanie	-0,122	0,316
Rzut chemii i PBK odtworzenie	-0,119	0,326
Rzut chemii i test NSUCO Zdolność - ruchy śledzące	-0,076	0,531
Rzut chemii i test NSUCO Dokładność - ruchy śledzące	-0,255	0,037
Rzut chemii i test NSUCO Ruchy głowy i ciała - ruchy śledzące	-0,129	0,291
Rzut chemii i test NSUCO Zdolność - ruchy sakadowe	-0,088	0,472
Rzut chemii i test NSUCO Dokładność - ruchy sakadowe	-0,251	0,04
Rzut chemii i test NSUCO Ruchy głowy i ciała – ruchy sakadowe	-0,283	0,02

Obserwowano iż kolejny rzut chemii wiązał się z niższą oceną dokładności dla ruchów śledzących ($\tau=-0,26$; $p=0,037$), natomiast dla sakadowych z niższą oceną dla dokładności ($\tau=-0,25$; $p=0,04$) oraz ruchów głowy i ciała ($\tau=-0,28$; $p=0,02$).

5.5 Korelacja pomiędzy wiekiem osób z grupy badanej i kontrolnej oraz wynikami uzyskanymi podczas oceny wybranych funkcji wzrokowych

Tabela 39. Korelacja pomiędzy wiekiem osób z grupy badanej, a wynikami uzyskanymi podczas oceny wybranych funkcji wzrokowych, (n = 33).

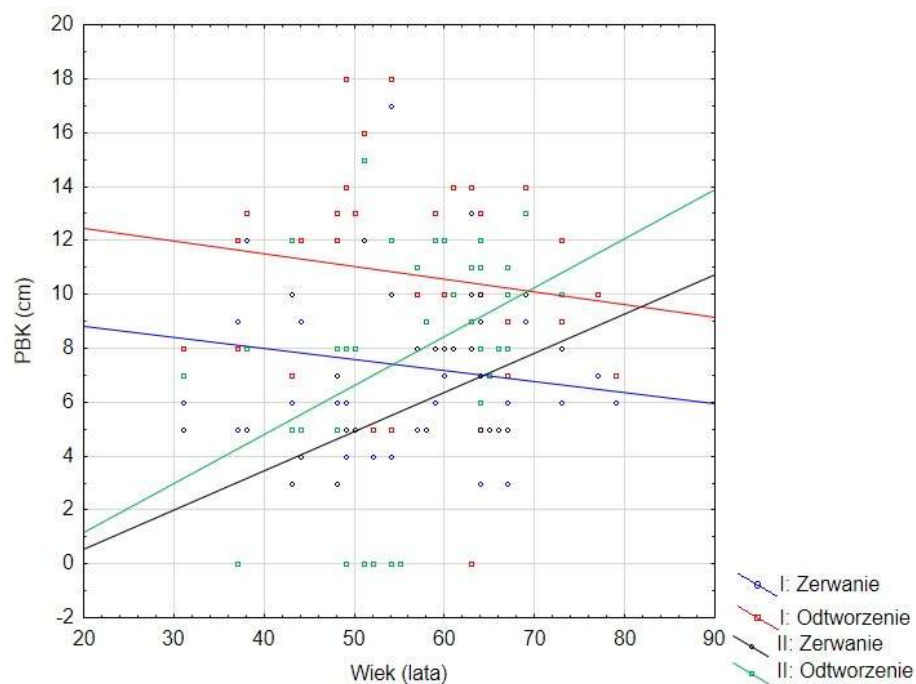
Para zmiennych	Grupa badana	
	Korelacja porządku rang Spearmana	
	R	p
	Spearman	
Wiek i CT dal	0,263	0,138
Wiek i CT bliż	0,151	0,4
Wiek i PBK zerwanie	-0,084	0,64
Wiek i PBK odtworzenie	-0,166	0,356

Tabela 40. Korelacja pomiędzy wiekiem osób z grupy kontrolnej, a wynikami uzyskanymi podczas oceny wybranych funkcji wzrokowych, (n = 38).

Para zmiennych	Grupa kontrolna	
	Korelacja porządku rang Spearmana	
	R	p
	Spearman	
Wiek i CT dal	0,249	0,131
Wiek i CT bliż	-0,016	0,924
Wiek i PBK zerwanie	0,413	0,009
Wiek i PBK odtworzenie	0,42	0,009

W badaniu obserwowano istotną korelację między wiekiem badanych, a położeniem PBK w grupie kontrolnej – wykres 10. Wyższy wiek osób badanych wiązał się z wyższą wartością PBK dla wyniku zerwania ($r = 0,41$; $p = 0,01$) oraz odtworzenia ($r = 0,42$; $p = 0,008$). W grupie badanej nie stwierdzono istotnej zależności między

wiekem a PBK, obserwuje się natomiast tendencję do odwrotnej zależności niż w grupie kontrolnej.



Wykres 10. Korelacja pomiędzy wiekiem badanych a położeniem PBK dla grupy badanej i kontrolnej (I: Badana, II: Kontrolna).

5.6 Regresja logistyczna i iloraz szans

W Tabeli 41 i 42 umieszczono wyniki regresji liniowej i ilorazu szans dla grup: badana i kontrolna, P+K i kontrolna odpowiednio.

Tabela 41. Regresja logistyczna i iloraz szans dla grupy badanej i kontrolnej.

Grupa badana i kontrolna	Normy Morgana do dali	Normy Morgana do bliży	Kryterium Sheard'a do dali	Kryterium Sheard'a do bliży
Regresja logistyczna	p=0,002 (grupa) p= 0,1 (wiek)	p<0,001 (grupa) p= 0,959 (wiek)	_____	p=0,011 (grupa) p= 0,3 (wiek)
Oszacowany iloraz szans	5,5 CI (1,9 – 15,9)	37 CI (9,1 – 155,8)	_____	6,1 CI (1,5 – 24,6)

Tabela 42. Regresja logistyczna i iloraz szans dla grupy P+K i kontrolnej.

Grupa P+K i kontrolna	Normy Morgana do dali	Normy Morgana do bliży	Kryterium Sheard'a do dali	Kryterium Sheard'a do bliży
Regresja logistyczna	p=0,087 (grupa) p= 0,41 (wiek)	p<0,001 (grupa) p= 0,645 (wiek)	_____	p=0,049 (grupa) p= 0,108 (wiek)
Oszacowany iloraz szans	3,04 CI (0,85 – 10,9)	61,9 CI (7,00 - 548)	_____	5,17 CI (1,007- 26,5)

Spośród dwóch zmiennych: grupa i wiek, wykazano, że przynależność do grupy jest czynnikiem wyjaśniającym spełnienie normy Morgana do dali i do bliży oraz kryterium Shearda do bliży dla podgrupy badanej i kontrolnej. Szansa niespełnienia norm i kryterium jest istotnie większa w grupie badanej (iloraz szans). W grupie badanej i kontrolnej kryterium Shearda do dali było spełnione w każdym przypadku. Spełnienie normy Morgana do bliży i kryterium Shearda do bliży wyjaśnia przynależność do grupy dla podgrupy P+K i kontrolnej. Wszystkie osoby z grupy P+K spełniły kryterium Shearda do dali. Ryzyko niespełnienia Norm Morgana w grupie P+K jest większe w porównaniu do grupy kontrolnej.

5.7. Kwestionariusz Oceny Wzroku – 25 (*NEI-VFQ- 25*)

Wyniki porównania badania kwestionariuszem NEI-VFQ-25 grupy 13 kobiet przed i po chemioterapii zawarto w (Tabela 43). W badaniu obserwowano, iż wyniki badania: bólu i dyskomfortu oczu ($p = 0,01$), widzenia z bliska ($p = 0,008$), widzenia z dali ($p = 0,008$), trudności w realizacji zadań ($p = 0,04$), kierowania pojazdem ($p = 0,01$), widzenia peryferyjne ($p = 0,02$) wśród osób z grupy kobiet po chemioterapii były istotnie niższe w porównaniu do grupy kobiet przed chemioterapią.

Wyniki skal ocen NEI-VFQ-25 dla grupy badanej i kontrolnej przedstawia Tabela 44. W badaniu obserwowano, iż stan zdrowia ($p < 0,001$), ból i dyskomfort oczu ($p < 0,001$), widzenie z bliska ($p < 0,001$), widzenie z dali ($p < 0,001$), zdrowie psychiczne ($p < 0,001$), trudności w realizacji zadań ($p = 0,002$), zależność ($p = 0,003$), widzenie peryferyjne ($p < 0,001$) wśród osób z grupy badanej był istotnie gorszy w porównaniu do grupy kontrolnej.

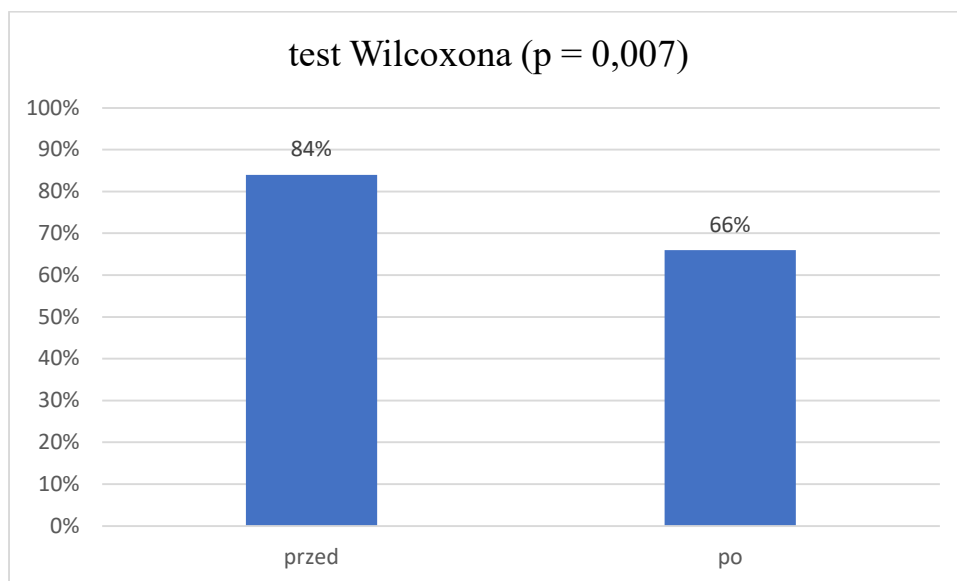
Tabela 43. Skale ocen NEI-VFQ-25 dla grupy badanych kobiet przed i po chemioterapii, (n = 13).

	Przed chemioterapią		Po chemioterapii		P Test Wilcoxona
Skale oceny	Me [Q1-Q3]	Min-Max	Me [Q1-Q3]	Min-Max	
Ogólny stan zdrowa	25 [0-50]	0-50	25 [0-25]	0-50	0,18
Ogólny stan wzroku	80 [80-80]	80-80	80 [40-80]	40-80	0,07
Ból i dyskomfort oczu	100 [87,5-100]	50-100	50 [37,5-50]	37,5-100	0,01
Widzenie z bliska	100 [83,33-100]	58,33-100	58,33 [41,67-66,67]	33,33-100	0,008
Widzenie z dali	83,33 [75-83,33]	75-83,33	66,67 [58,33-75]	41,67-75	0,008
Funkcjonowanie społeczne	100 [100-100]	87,5-100	100 [100-100]	87,5-100	-
Zdrowie psychiczne	81,25 [81,25-81,25]	81,25-93,75	81,25 [56,25-81,25]	50-93,75	0,07
Trudności w realizacji zadań	100 [87,5-100]	87,5-100	87,5 [37,5-100]	37,5-100	0,04
Zależność od innych	83,33 [75-100]	75-100	91,67 [83,33-100]	75-100	0,07
Kierowanie pojazdem	75 [0-75]	0-83,33	33,33 [0-41,67]	0-50	0,01
Widzenie barwne	100 [100-100]	75-100	100 [100-100]	75-100	-
Widzenie peryferyjne	75 [75-75]	75-75	50 [50-75]	50-75	0,02

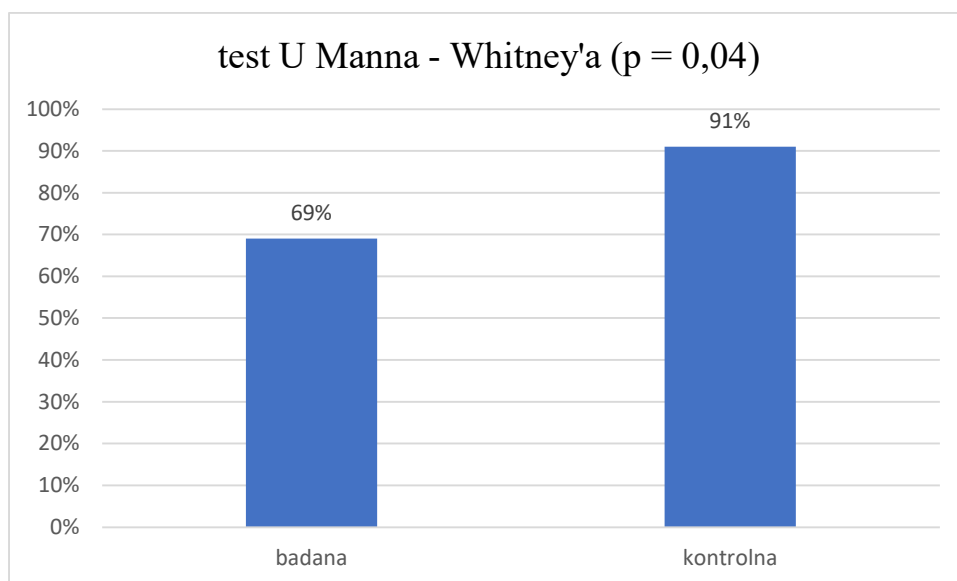
Tabela 44. Skale ocen NEI-VFQ-25 dla grupy badanej (n=28) i kontrolnej (n=28).

	Grupa badana		Grupa kontrolna		P Test U Manna-Whitney'a
Skale oceny	Me [Q1-Q3]	Min-Max	Me [Q1-Q3]	Min-Max	
Ogólny stan zdrowia	25 [0-50]	0-50	50 [50-75]	25-100	<0,001
Ogólny stan wzroku	80 [40-80]	40-100	80 [60-100]	40-100	0,06
Ból i dyskomfort oczu	50 [37,5-62,5]	37,5-100	100 [87,5-100]	50-100	<0,001
Widzenie z bliska	66,67 [41,67-83,33]	33,33-100	100 [83,33-100]	58,33-100	<0,001
Widzenie z dali	75 [66,67-75]	25-91,67	91,67 [75-100]	58,33-100	<0,001
Funkcjonowa nie społeczne	100 [100-100]	87,5-100	100 [100-100]	75-100	0,56
Zdrowie psychiczne	81,25 [68,75-81,25]	50-93,75	87,5 [84,38-100]	62,5-100	<0,001
Trudności w realizacji zadań	87,5 [56,25-100]	37,5-100	100 [87,5-100]	62,5-100	0,002
Zależność od innych	100 [87,5-100]	75-100	100 [100-100]	75-100	0,003
Kierowanie pojazdem	33,33 [0-41,67]	0-75	62,5 [0-83,33]	0-91,67	0,06
Widzenie barwne	100 [100-100]	75-100	100 [100-100]	50-100	0,56
Widzenie peryferyjne	50 [50-75]	50-100	87,5 [75-100]	50-100	<0,001

Na wykresach przedstawiono porównanie ogólnych wyników testu NEI-VFQ-25 dla grupy przed i po zastosowaniu leczenia (Wykres 11) oraz dla grupy badanej i kontrolnej (Wykres12).



Wykres 11. Porównanie ogólnego wyniku testu NEI-VFQ-25 dla grupy przed i po chemioterapii, ($n = 13$).



Wykres 12. Porównanie ogólnego wyniku testu NEI-VFQ-25 dla grupy badanej ($n = 33$) i kontrolnej ($n = 38$).

W Aneksie 4 zamieszczono szczegółowe wyniki badania kwestionariuszem VFQ-25 z uwzględnieniem wszystkich pytań.

6. Dyskusja wyników

W poniższej dyskusji omówiono wyniki badań funkcji wzrokowych u kobiet z rakiem jajnika poddanych chemioterapii. Przedstawiono ich interpretację i odniesienie do dotychczasowej wiedzy na temat zaburzeń widzenia obuocznego podczas stosowania leczenia cytostatykami. Założeniem pracy była weryfikacja tezy, że zastosowana chemioterapia wpływa na określone parametry wzrokowe. W celu jej sprawdzenia, włączono do badania grupę kobiet, u których rozpoznano raka jajnika i poddano leczeniu. Do porównań utworzono grupę kontrolną osób bez chorób nowotworowych, które były odpowiadające wiekiem do chorych. W obu grupach zebrano dane z pomiarów obiektywnych i subiektywnych. Uzyskane wyniki odniesiono również do norm dla heteroforii i zakresów wergencji oraz rozkładu ocen dla punktu bliskiego konwergencji.

Grupa pacjentek poddanych działaniu cytostatyków otrzymała zalecenia dotyczące korekcji okularowej i ćwiczeń wzrokowych, w celu złagodzenia dolegliwości związanych z zaburzeniami widzenia obuocznego. Niepożądane objawy takie jak: podwójne widzenie, zamazywanie obrazu do bliży, ból głowy podczas czytania, problemy z koncentracją, mogą w znaczący sposób wpływać na komfort życia chorych. Przeprowadzone badania wykazały, że wykonanie pomiarów optometrycznych umożliwia rozpoznanie problemów wzrokowych, których objawy, w większości przypadków, mogą zostać złagodzone poprzez podjęcie odpowiednich działań.

W dotychczas opublikowanych badaniach, autorzy skupili się na zaburzeniach strukturalnych w układzie wzrokowym w przebiegu chemioterapii i opisywali przede wszystkim takie nieprawidłowości jak: obrzęk spojówek, obrzęk rogówki, zmiany fopigmentów plamki, neuropatia nerwu wzrokowego, zaćma [85-88, 96]. Podawano też przypadki przemijającej ślepoty korowej i zamazywania obrazów [90, 91], nie były jednakże poddane dokładnym pomiarom parametry układu wzrokowego dotyczące widzenia obuocznego, co uczyniono w niniejszej pracy. Powyższe powoduje ograniczoną możliwość dyskusji otrzymanych wyników.

1. Heteroforia i położenie punktu bliskiego konwergencji

W niniejszej pracy, w celu sprawdzenia ustawienia oczu badanych podczas obserwacji na różne odległości i określenia wartości odchylenia, stosowano test przesłaniania (CT). W grupie przed i po chemioterapii, różnica w heteroforii do dali była

na granicy istotności statystycznej, natomiast heteroforia do bliży była istotnie wyższa po chemioterapii, przeciętnie o 5 egzo pdptr. Po chemioterapii istotnie wzrosła liczba osób niespełniających norm Morgana do dali i bliży. Wyniki grupy badanej były wyższe w kierunku egzo o 1 pdptr do dali oraz o 7,5 pdptr do bliży i można było zaobserwować, że ta grupa cechowała się rzadszym spełnieniem norm Morgana w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast grupa P+K uzyskiwała przeciętnie wartości o 7,5 pdptr większe do bliży w kierunku egzo. Nie stwierdzono istotnych różnic w spełnieniu normy Morgana do dali między badanymi grupami (P+K i kontrolna), jednak do bliży już można było zaobserwować, że grupa P+K cechowała się istotnie rzadszym spełnieniem norm Morgana w porównaniu do grupy kontrolnej.

Nie wykazano różnic w badaniu położenia PBK w zakresie zerwania fuzji pomiędzy grupami przed i po chemioterapii, badanej i kontrolnej, P+K i kontrolnej. W grupie przed i po chemioterapii obserwowano, iż po leczeniu wynik pomiaru odtworzenia PBK był istotnie wyższy, przeciętnie o 3 cm. W grupie badanej i P+K przeciętnie wyniki były o 4 cm większe w porównaniu do grupy kontrolnej. Porównanie rozkładu ocen położenia PBK dla grup przed i po chemioterapii, badanej i kontrolnej, P+K i kontrolnej wykazały różnice istotnie statystyczne tylko dla paramteru odtworzenia.

W literaturze nie ma doniesień na temat wpływu stosowanej u badanych pacjentek chemioterapii na zwiększenie heteroforii i zmianę położenia PBK w zakresie odtworzenia fuzji. W pracy S. M. Stevens i wsp. (2018) opisano przypadek 38-letniego mężczyzny, u którego zdiagnozowano glejaka wielopostaciowego. Pacjent był leczony karboplatiną w połączeniu z bewacyzumabem. W wyniku leczenia doszło do trwałego porażenia nerwu okoruchowego i nerwu błoczkowego. Autorzy na podstawie analizy wyników badań postulowali, że karboplatyna spowodowała porażenie nerwów czaszkowych, ponieważ zaobserwowano związek pomiędzy jej stosowaniem a neuropatią obwodową, w szczególności w obrębie zwojów korzeni grzbietowych. Zasugerowano dwa mechanizmy neurotoksyczności: zakłócenie cyklu komórkowego na skutek tworzenia się wiązań krzyżowych platyny z nicią DNA oraz wywołanie stresu oksydacyjnego prowadzącego do apoptozy [136]. W 1977 roku W. W. Bixenman i wsp. przedstawili przypadki dwóch pacjentów leczonych 5-fluorouracylem, u których wystąpiła neurotoksyczność, objawiająca się zaburzeniami ruchów oczu, a w szczególności osłabieniem konwergencji i dywergencji. 5-Fluorouracyl jest lekiem przeciwnowotworowym, należy do cytostatyków z grupy antymetabolitów, może być

stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych (rak piersi, okrężnicy, odbytnicy, żołądka i trzustki) [137]. W pracy Bygrave H.A. i wsp. (1998) opisano również przypadki pacjentów, leczonych 5-fluorouracylem, u których wystąpiło osłabienie ogólnej motoryki i porażenie trzeciego nerwu czaszkowego (okoruchowego). Autorzy, w okresie 18 miesięcy, zaobserwowali wśród 1240 leczonych tym cytostatykiem tylko dwa przypadki powikłań neurologicznych. Wystąpiły one u 62-letniego mężczyzny otrzymującego również cisplatynę, która może powodować obwodowe neuropatie i ototoksyczność; oraz u 57-letniej kobiety, u której zaobserwowano opadającą powiekę prawego oka i podwójne widzenie przy patrzeniu w lewo. Pacjentka miała porażenie trzeciego nerwu czaszkowego i problemy z przywodzeniem oka prawego. W obu przypadkach objawy wystąpiły w ciągu kilku dni od ukończenia chemioterapii i w obu zastosowano terapię kortykosteroidami [138]. W pracy Al-Tweigeri i wsp. (1996) przedstawiono przypadki pacjentów u których wystąpiło podwójne widzenie w następstwie stosowania 5-fluorouracylu, chlorambucylu i fludarabiny. Chlorambucyl i fludarabina stosuje się m.in. w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego oraz guzów litych [95].

Wśród chorych badanych w ramach niniejszej pracy wykryto jeden przypadek 76-letniej pacjentki zgłaszającej podwójne widzenie do dali, zamazywanie obrazu, bóle głowy i brak koncentracji. Pacjentka została poddana wcześniej zabiegowi wycięcia macicy z przydatkami oraz laparotomii z częściowym wycięciem guza miednicy. Otrzymała 4 rzuty chemioterapii: paklitaksel z karboplatiną, następnie po 8 miesiącach w wyniku progresji nowotworu kolejnych 6 rzutów. Tomografia komputerowa głowy wykonana przed i po dożylnym podaniu środka cieniującego wykazała: symetryczny, nieposzerzony i nieuciśnięty układ komorowy; mózgowie bez zmian ogniskowych, ognisk niedokrwiennych i cech krwawienia; przestrzeń podpajeczynówkową prawidłową; dno kostne bez patologii. W badaniu okulistycznym nie stwierdzono schorzeń. Pacjentka stosowała korekcję okularową do dali: OP sph - 1.75 cyl - 0.50 x 95°, OL sph - 2.00 cyl - 0.50 x 100°; oraz do bliży: OP sph + 0.75 cyl - 0.50 x 95°, OL sph + 0.50 cyl - 0.50 x 100°. Ostrość wzroku do dali i bliży w powyższej korekcji była w normie. W teście przesłaniania wykazano: do dali esotropię naprzemienną o wartości 6 pdptr; do bliży esoforię o wartości 2 pdptr. Na teście Wortha fuzja występowała tylko do bliży, natomiast do dali pacjentka zgłaszała, że widzi 5 figur. Widzenie przestrzenne do bliży wynosiło 400''. W badaniu ruchów oczu wykazano, że

zdolności wykonywania ruchów zarówno sakadycznych, jak i śledzących były znacząco zaburzone (ruchy niesymetryczne, nie płynne, częste utraty fiksacji). Po badaniu optometrycznym pacjentce zostały przepisane okulary pryzmatyczne do dali: OP sph - 1.25 cyl - 1.00 x 96° 2 pdptr BS; OL sph - 2.00 cyl - 1.25 x 104° 2 pdptr BS. Zalecono ćwiczenia wzrokowe w celu usprawnienia ruchów oczu i zakresów wergencji. Pacjentka na badaniu kontrolnym zgłosiła, że nie występuje już podwójne widzenie i nie zamazuje się obraz, a bóle głowy uległy znacznemu zmniejszeniu. Analiza powyższego przypadku jest cenna z klinicznego punktu widzenia, ponieważ dowodzi skuteczności zaleconego postępowania przy dwojeniu, które może być powikłaniem w przebiegu chemioterapii.

2. Zakresy wergencji i ocena testu NSUCO

Podsumowując wyniki analizy porównawczej dla pomiaru zakresów wergencji do dali w kierunku BS i BN, nie stwierdzono istotnej różnicy w grupie pacjentek przed i po chemioterapii. Jednak do bliży możemy zaobserwować, że wyniki po chemioterapii były istotnie niższe dla pomiaru BS. Nie stwierdzono istotnych różnic dla pomiaru BN. Wszystkie kobiety przed i po chemioterapii spełniały kryterium Sheard'a do dali, natomiast do bliży 7 pacjentek nie spełniało tego kryterium. W badaniu testem NSUCO ruchów śledzących obserwowano, iż po chemioterapii zebrane dane dla parametrów zdolności i dokładności były istotnie niższe niż przed chemioterapią.

Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie ruchów głowy i ciała. Dla ruchów sakadowych wyniki dokładności były istotnie niższe niż przed chemioterapią.

Zakresy wergencji w grupie badanej w kierunku BS i BN odtworzenie, były istotnie niższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Do dali 3 osoby z grupy kobiet poddanej chemioterapii nie spełniły kryterium Shearda, a do bliży 11 badanych. Pacjentki z grupy badanej miały istotnie niższą ocenę zdolności, dokładności oraz ruchów głowy i ciała w porównaniu do grupy kontrolnej. W grupie P+K wyniki zakresów wergencji BS do dali były podobne jak dla całej grupy badanej, natomiast dla BN nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych. Do bliży tylko wynik BN dla zerwania był istotnie wyższy w grupie P+K. Kryterium Sheard'a do bliży nie spełniło 5 kobiet; do dali kryterium to spełniły wszystkie badane.

W teście NSUCO można zauważyć gorsze ruchy śledzące dla trzech wyznaczanych punktacji i niższą oceną zdolności oraz ruchów głowy i ciała dla sakad.

W literaturze dostępna jest ograniczona ilość informacji na temat wpływu chemioterapii na ruchy śledzące, sakadowe i zakresy wergencji. W badaniach Einarsson'a i wsp. (2016) przedstawiono porównanie 23 pacjentów poddanych chemioterapii (m.in. karboplatyną, cisplatyną, cyklofosfamidem, etopozydem) z grupą kontrolną liczącą 25 osób. Autorzy podsumowali swoje badania stwierdzeniem, że chemioterapia stosowana w dzieciństwie lub okresie dojrzewania może skutkować pojawieniem się dysfunkcji okulomotorycznych w dorosłym życiu. Niektóre leki chemioterapeutyczne mogą przekraczać barierę krew-mózg, co może prowadzić do wielu zaburzeń neurologicznych, w tym dysfunkcji okoruchowej. W eksperymencie zadaniem pacjentów było fiksowanie na generowaną przy użyciu lasera diodowego czerwoną kropkę o średnicy 3 mm, która znajdowała się w odległości 1,3 m od badanego. Ruchy gałek ocznych rejestrowano za pomocą specjalnie zaprojektowanego elektrookulografu. Badani byli testowani w całkowicie zaciemnionym pomieszczeniu i zostali poinstruowani, aby skupiali się na czerwonym celu wyświetlanym na ekranie i śledzili jego poziomy ruch, tak dokładnie jak to możliwe. Poproszono ich także aby nie ruszali głową i nie wykonywali żadnych ruchów oczu zanim cel się nie poruszy. Autorzy wykazali, że dorośli pacjenci, którzy otrzymywali chemioterapię w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania cechują się gorszą kontrolą ruchów śledzących i sakadowych. Również osoby leczone chemioterapią w młodszym wieku miały istotne deficyty sprawności okoruchowej w porównaniu z osobami leczonymi w starszym wieku i częściej zgłaszały objawy bólów i zawrotów głowy [139]. W pracy P. Prayuenyong i wsp. (2018) opisano toksyczne działanie chemioterapii opartej na platynie, zwłaszcza cisplatynie, na układ przedsionkowy [140]. W 2003 roku A. Mulvihill i wsp. wykazali, że karboplatyna, podawana pod torebkę Tenona, prowadzi do ograniczenia ruchów gałek ocznych. Wniosek ten został uzyskany w oparciu o obserwacje 10 chorych na siatkówczaka, którym w ramach farmakoterapii skojarzonej podano miejscowo karboplatynę w postaci od 1 do 6 iniekcji pozagałkowych. Ocenę stopnia ograniczenia ruchomości gałki ocznej wykonano za pomocą wymuszonych ruchów nastawczych (dukcji) przy użyciu pęsety mikrochirurgicznej w znieczuleniu ogólnym. Porównując zakres i kierunek ruchów oka przed zastosowaniem leczenia i po, stwierdzono ograniczenie ruchomości gałki ocznej, w szczególności podczas jej unoszenia i obniżania. W badaniu histopatologicznym, po enukleacji 4 gałek ocznych, wykazano degradację ciała tłuszczowego (lipofagia) w okolicy części gałkowej nerwu wzrokowego. Zaobserwowana toksyczność karboplatyny skłania do zachowania

ostrożności w miejscowym stosowaniu tego chemioterapeutyku w postaci iniekcji pozagałkowych [141].

Pacjentki zgłaszały problemy z pracą z bliska, bóle głowy podczas czytania, trudności w koncentracji, pieczenie i łzawienie. Analizując otrzymane wyniki zauważono, że większość z pacjentek miała większe wartości egzoforii do blizy i odtworzenie fuzji następowało przy dalszych odległościach oraz 11 kobiet z grupy badanej nie spełniało kryterium Shearda. Opisane wyżej zaburzenia są charakterystyczne dla niedostatecznej konwergencji. Dolegliwości towarzyszące temu stanowi to m.in.: bóle głowy, okresowe dwojenie, pieczenie i łzawienie, trudności w koncentracji uwagi, dyskomfort podczas pracy wzrokowej z bliska i uczucie ciężkości powiek [142]. Istnieje ścisła relacja między zaburzeniami wergencyjnymi oraz heteroforią dlatego trudno wyodrębnić dolegliwości charakterystyczne dla jednej lub drugiej przyczyny. [123, 143]. Niedostateczna konwergencja może wystąpić m. in. w wyniku zażywania niektórych leków, chorobie Parkinsona i urazowym uszkodzeniu mózgu [144, 145].

Omawiane wcześniej wyniki pokazują, że kobiety leczone chemioterapią miały gorsze wyniki dla ruchów śledzących i sakadowych. Dysfunkcje ruchów oczu mogą powodować problemy przy czytaniu i rozumieniu czytanych treści, przeskakiwanie i omijanie słów podczas czytania, nadmierne ruchy głowy [126].

W pracy M. M. Hamed i wsp. (2013) wykazali, że oddalony PBK może prowadzić do problemów z utrzymaniem wyraźnego, pojedynczego obrazu i pacjenci mogą odczuwać dyskomfort podczas pracy wzrokowej z bliska [146].

Zgłaszane problemy wzrokowe przez niektóre pacjentki, były podstawą do przepisania okularowej korekcji pryzmatycznej. W celu złagodzenia odczuwanych przez pacjentki dolegliwości związanych z zaburzeniami ruchów oczu, zalecono ćwiczenia wzrokowe.

Wśród chorych badanych w ramach niniejszej pracy wykryto dwa przypadki pacjentek z niedostateczną akomodacją. Amplituda akomodacji była mniejsza niż spodziewana dla osób w danej grupie wiekowej. Kobiety skarżyły się na zamazywanie obrazu, trudności przy czytaniu, problemy z koncentracją, dyskomfort i uczucie napięcia w oczach. W celu złagodzenia objawów zalecono ćwiczenia wzrokowe usprawniające akomodację i korekcję okularową soczewkami relaksacyjnymi.

3. Korelacja pomiędzy ilością chemioterapii przyjętej przez kobiety w grupie badanej z wynikami uzyskanymi podczas oceny wybranych funkcji wzrokowych.

Obserwowano iż kolejny rzut chemii wiązał się z niższą oceną dokładności ruchów śledzących. Natomiast dla ruchów sakadowych kolejny rzut chemii wiązał się z niższą oceną dokładności oraz ruchów głowy i ciała. W pracy C. C. P. Verstappen i wsp. (2003) wykazali, że neuropatia wywołana chemioterapią jest wyraźnie związana z skumulowaną dawką lub jej intensywnością. Autorzy stwierdzili, że pacjenci, u których już występują objawy neurologiczne z powodu cukrzycy, neuropatii dziedzicznych lub przebyli wcześniejsze leczenia cytostatykami, są bardziej narażeni na rozwój neuropatii obwodowej na skutek działania niepożądanego chemioterapii [147]. Wg N. Kerckhove i wsp. (2017) skumulowana dawka może prowadzić do neuropatii obwodowej. Mechanizmy neurotoksyczne prowadzące do neuropatii obwodowej nie są jeszcze w pełni poznane. Stwierdzono, że pochodne platyny odpowiedzialne są za uszkodzenia DNA (jądrowego i mitochondrialnego), wywołanie stresu oksydacyjnego i nieprawidłowości we funkcjonowaniu kanałów jonowych. W przypadku taksanów wzrost stresu oksydacyjnego prowadzi do uszkodzenia neuronów obwodowego układu nerwowego, aktywacji makrofagów w obrębie zwojów korzeni grzbietowych i mikrogleju w rdzeniu kręgowym [148].

4. Korelacja pomiędzy wiekiem osób z grupy badanej i kontrolnej oraz wynikami uzyskanymi podczas oceny wybranych funkcji wzrokowych.

W pracy obserwowano istotną korelację między wiekiem badanych a położeniem PBK w grupie kontrolnej (wykres 7). Wyższy wiek osób badanych wiązał się z wyższą wartością PBK dla wyniku zerwania oraz odtworzenia. W grupie badanej nie stwierdzono istotnej zależności między wiekiem a PBK z niewielką tendencją do odwrotnej zależności. Przeciętne wartości dla parametru zerwania i odtworzenia w grupie chorych, bez względu na ich wiek, odpowiadały wartościom dla osób z grupy kontrolnej w przedziale wiekowym od około 65 do 75 lat. Wyniki dla grupy kontrolnej potwierdzają badania grupy H. Ostadimoghaddam i wsp. (2017), że wraz z wiekiem obserwujemy bardziej oddalone położenie PBK. Autorzy wykazali związek PBK z wiekiem, płcią męską i nadwzrocznością. Wśród ocenianych zmiennych wiek miał największy wpływ na wartości PBK [149].

5. Regresja logistyczna i iloraz szans

Wykazano, że poddanie chemioterapii jest czynnikiem ryzyka niespełnienia kryterium Shearda i norm Morgana, a więc parametrów widzenia obuocznego. Z oszacowania ilorazu szans wynika wyższe prawdopodobieństwo, że osoby z grupy badanej i P+K niespełnią tych kryteriów, niż osoby z grupy kontrolnej. Wiek nie był czynnikiem istotnym statystycznie mogącym tłumaczyć to ryzyko.

6. Kwestionariusz oceny wzroku (VFQ-25)

W grupie przed i po chemioterapii, w badaniu za pomocą Kwestionariusza Oceny Wzroku – 25, obserwowano, iż ból i dyskomfort oczu, widzenie z bliska, widzenie z dali, trudności w realizacji zadań, kierowanie pojazdem, widzenie peryferyjne wśród osób z grupy kobiet po chemioterapii były istotnie niższe w porównaniu do grupy kobiet przed chemioterapią. Jednak jeżeli chodzi o ocenę ogólną stanu wzroku, nie wykazano różnicy wśród osób z grupy badanej z kontrolną i w grupie przed i po chemioterapii.

Wyniki uzyskane za pomocą Kwestionariusza Oceny Wzroku - 25 w grupie badanej wykazały, że kobiety poddane chemioterapii w stosunku do grupy kontrolnej niżej oceniały swój ogólny stan zdrowia, odczuwały większy ból i dyskomfort oczu (pieczenie i swędzenie), posiadały trudności z widzeniem z bliska i daleka, zgłaszały słabsze zdrowie psychiczne, miały kłopoty z realizacją zadań, czuły się bardziej zależne od innych osób i ich widzenie peryferyjne było gorsze.

Pytania odczytywane nie zawierały sformułowania: czy po chemioterapii stan wzroku się zmienił. Można zauważyć zatem, że należałoby stworzyć kwestionariusz badający funkcję wzrokową dedykowany dla osób poddanych chemioterapii. Istnieją kwestionariusze i skale do oceny funkcjonowania pacjenta z chorobą nowotworową. Jednym z nich jest Quality of Life- Ovarian Cancer (QOL-OV 28) dostosowany do chorych na raka jajnika. QOL-OV 28 zawiera 28 pytań w trzech grupach: objawy, obraz własnego ciała, aktywność seksualną. T. Akhter i wsp. (2020) przeprowadzili badania za pomocą tego kwestionariusza wśród 202 pacjentek leczonych z powodu raka jajnika w Narodowym Instytucie Badań nad rakiem w Szpitalu w Bangladeszu (National Institute of Cancer Research and Hospital in Bangladesh). W grupie ocenianych 48,6% pacjentów było w wieku od 41 do 50 lat. Wykazano, że pogarszająca się sfera emocjonalna, dokuczliwe objawy fizyczne i psychiczne, dysfunkcja seksualna i trudności finansowe niekorzystnie wpływają na jakość życia. Ich korelacja z całkowitą oceną stanu zdrowia była istotna statystycznie. Pacjentki zgłaszały zmęczenie, utratę apetytu,

bezsenność, duszności, zgałę i łysienie [150]. Nie ma natomiast w literaturze kwestionariusza, który koncentrowałby się na funkcjach wzrokowych kobiet chorych na raka jajnika. W badaniach Basen-Engquist i wsp. (2001) do oceny jakości życia zastosowano kwestionariusz Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian (FACT-O). Przeprowadzono badania wśród 132 pacjentek, których wyniki w skali FACT-O porównywano ze stanem sprawności, stadium choroby, sposobem leczenia i dodatkowymi czynnikami związanymi z zachorowaniem na raka jajnika. Wykazano, że kobiety z zaawansowaną chorobą, gorszą sprawnością fizyczną miały niższe wyniki w ocenie funkcjonowania fizycznego, społeczno-rodzinnego i codziennego [151, 152].

6. Podsumowanie

Działania niepożądane chemioterapii stosowanej w leczeniu raka jajnika mogą dotyczyć narządu wzroku. Zaburzenia te w znaczący sposób wpływają na pogorszenie jakości życia leczonych pacjentek. Istotne jest, że działania niepożądane ze strony układu wzrokowego mogą być trudne do wykrycia w początkowym okresie leczenia zarówno dla lekarza, jak i pacjentek, a ich wystąpienie jest uzależnione od rodzaju leków, drogi podania oraz dawki skumulowanej. Podanie leku dotętnicze zwiększa ryzyko powikłań ze strony narządu wzroku w porównaniu z terapią podawaną dożylnie, podobnie jak zastosowanie wysokich dawek leków w krótkim czasie. Należy zaznaczyć, że niektóre spośród występujących działań niepożądanych cytostatyków, mogą być nieodwracalne po dłuższym okresie chemioterapii, stąd niezwykle istotne jest, aby pacjentki były monitorowane okulistycznie [68].

Na podstawie przeprowadzonych w ramach niniejszej pracy badań wykazano, że pomiary optometryczne są konieczne w diagnozowaniu dysfunkcji wzrokowych u pacjentek leczonych chemioterapią. Stwierdzono, że w grupie badanej jest wyższy odsetek kobiet, które nie spełniają norm i kryteriów parametrów widzenia obuocznego w porównaniu do grupy kontrolnej.

Obserwacyjny charakter pracy nie pozwala na stwierdzenie bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zastosowaniem chemioterapii a obniżeniem wartości parametrów widzenia obuocznego. Jednak biorąc pod uwagę spełnienie kryteriów określania przyczynowości A. B. Hilla [153]:

- istnieje silny związek między przyczyną a skutkiem,
- przyczyna poprzedza skutek,

- istnieje związek między dawką a odpowiedzią,
- zależność ma sens biologiczny,

należy uznać chemioterapię za czynnik wywołujący zaburzenia funkcji wzrokowych, a w szczególności widzenia obuocznego.

Obserwacje pokazują, że zasadne jest wieloletnie monitorowanie stanu układu wzrokowego w grupie kobiet z rakiem jajnika leczonych cytostatykami oraz rozszerzenie badań na innych pacjentów - leczonych onkologicznie z powodu różnych nowotworów złośliwych.

Niniejsza praca powinna zwiększyć świadomość wśród lekarzy onkologów i okulistów oraz optometrystów, na możliwość wystąpienia zaburzeń wzrokowych u pacjentek poddanych chemioterapii z powodu raka jajnika. Stąd też konieczne jest otoczenie tychże pacjentek opieką okulistyczną i optometryczną. Odpowiednia korekcja i zastosowanie ćwiczeń wzrokowych, w wielu przypadkach, prowadzi do złagodzenia dolegliwości związanych z zaburzeniami widzenia obuocznego, a tym samym korzystnie wpływa na komfort życia leczonych.

W przypadku kobiet z rakiem jajnika, jakość życia określana jest na podstawie oceny problemów związanych z chorobą i jej leczeniem. We wczesnym stadium pacjentki skupiają się na długoterminowych skutkach terapii, podczas gdy w późniejszym stadium choroby, najważniejsze jest leczenie objawów. Stosowane cytostatyki mają szeroki zakres działań niepożądanych i obniżają znacząco samopoczucie chorych kobiet. W utrzymaniu jakości życia, ważna jest ocena czynników psychofizycznych i emocjonalnych dotyczące konkretnej osoby, dlatego tak ważne jest indywidualne podejście do każdej pacjentki.

7. Wnioski

1. U kobiet poddanych chemioterapii w przebiegu raka jajnika:
 - a. zaobserwowano negatywny wpływ leczenia na parametry układu wzrokowego:
 - częstsze występowanie egzoforii, oddalenie odtworzenia punktu bliskiego konwergencji, rzadsze spełnianie norm Morgana (do dali i bliży) oraz kryterium Shearda (do bliży), nieprawidłowości ruchów śledzących i sakadowych;
 - zmianę typowej zależności pomiędzy położeniem punktu bliskiego konwergencji a wiekiem;
 - b. stwierdzono związek pomiędzy ilością rzutów chemioterapii a pogorszeniem parametrów ruchów oczu;
 - c. zauważono obniżenie jakości życia spowodowane zaburzeniami układu wzrokowego.
2. Pacjentki poddane chemioterapii w przebiegu raka jajnika, celem poprawy funkcjonowania w zakresie czynności generujących określone potrzeby wzrokowe, wymagają:
 - a. regularnych (szczególnie po każdym rzucie chemioterapii) badań okulistycznych i optometrycznych, w tym testów widzenia obuocznego;
 - b. zastosowania, zgodnie z otrzymanymi wynikami badań, korekcji okularowej (w tym pryzmatycznej lub ze wsparciem akomodacji) oraz ćwiczeń wzrokowych.
3. Wskazane jest u kobiet poddanych chemioterapii w przebiegu raka jajnika przeprowadzanie badań za pomocą kwestionariuszy do oceny jakości życia i w razie potrzeby kierowanie ich do specjalistów z zakresu psychoonkologii.

8. Streszczenie w języku polskim

Przeprowadzone w ramach niniejszej pracy badania dotyczą oceny wybranych parametrów wzrokowych u kobiet z rakiem jajnika poddanych chemioterapii.

Rak jajnika wśród nowotworów ginekologicznych jest przyczyną największej liczby zgonów. Początkowo choroba ma przebieg bezobjawowy i jest zwykle wykrywana w późnym stadium zaawansowania, co prowadzi do zmniejszenia szansy na całkowite wyleczenie. Leczenie raka jajnika jest często wieloetapowe i obejmuje postępowanie chirurgiczne oraz chemioterapię. Istotnym problemem klinicznym jest znaczna toksyczność leczenia chemicznego u chorych, która powoduje występowanie szeregu działań niepożądanych. Jednym z efektów ubocznych stosowanej chemioterapii raka jajnika mogą być zaburzenia narządu wzroku, które w znaczący sposób mogą wpłynąć na pogorszenie jakości życia leczonych pacjentek.

Założeniem podejmowanych badań była weryfikacja tezy sugerującej, że zastosowana chemioterapia, podczas leczenia raka jajnika, wpływa na określone funkcje wzrokowe. Przeprowadzono zatem badanie u grupy kobiet, u których rozpoznano raka jajnika i poddano je leczeniu. Do porównań utworzono grupę kontrolną kobiet bez chorób nowotworowych, które były dopasowane wiekiem do chorych. U wszystkich badanych przeprowadzono następujące pomiary funkcji wzrokowych: ostrości wzroku do dali i bliży, wady refrakcji (przedmiotowo i podmiotowo), ustawienia oczu, ruchów oczu, stopnia widzenia obuocznego i widzenia barwnego. Przeprowadzono badania ankietowe przy użyciu wystandaryzowanego Kwestionariusza Oceny Wzroku – 25 (NEI VFQ- 25), który został przetłumaczony na język polski .

Do porównania wyników otrzymanych podczas badania funkcji wzrokowych utworzono podgrupy: 13 kobiet przed i po zastosowaniu chemioterapii; 33 kobiety z rozpoznaniem raka jajnika po chemioterapii i 38 kobiet z grupy kontrolnej; 17 kobiet z rozpoznaniem raka jajnika leczone paklitakselem z karboplatiną i 38 kobiet z grupy kontrolnej.

Otrzymane wyniki wykazały, że pacjentki leczone z powodu raka jajnika miały pogorszone parametry widzenia obuocznego w zakresie: forii do dali i bliży, położenia punktu bliskiego konwergencji dla odtworzenia fuzji, wartości wergencji fuzyjnej, ruchów śledzących i sakadowych.

Wykazano także niższą samoocenę stanu wzroku w oparciu o kwestionariusz (NEI VFQ-25) u pacjentek w trakcie leczenia.

Uzyskane wyniki uwiarygadniają postawioną tezę, że zastosowanie chemioterapii w leczeniu raka jajnika wiąże się z pogorszeniem parametrów widzenia obuocznego.

9. Streszczenie w języku angielskim

The purpose of the present study was to evaluate a selected visual parameters in women with ovarian cancer undergoing chemotherapy treatment.

Ovarian cancer is the most frequent cause of deaths from among gynecologic cancers. The disease development is asymptomatic and is usually diagnosed at an advanced, incurable stages. Treatment of newly diagnosed ovarian cancer is combined management including surgical treatment and chemotherapy. The side-effects of anti-cancer chemotherapy remain a major source of concern for clinicians. Eye and vision problems are a common side effect of ovarian cancer chemotherapy and may significantly reduce the quality of life of the treated patients.

The aim of the study was to verify the thesis suggesting that the undergoing chemotherapy treatment of ovarian cancer, affects certain visual functions. A group of women diagnosed with ovarian cancer (with chemotherapy treatment) and control group of women was included in the study (age differences were not statistically significant). The following measurements of visual functions were evaluated: far and near visual acuity, refractive error (objective and subjective), ocular misalignment and motility, binocular and color vision. Assessment of the vision-related quality of life in patients was conducted using the standardized Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ- 25), which has been translated into Polish.

To compare the results the following subgroups were created: 13 women before and after chemotherapy; 33 women diagnosed with ovarian cancer after chemotherapy and 38 women from the control group; 17 women diagnosed with ovarian cancer treated with paclitaxel / carboplatin and 38 women in the control group.

The patients treated for ovarian cancer had binocular vision dysfunctions results in: far and near phoria, near point of convergence (position for recovery), fusional vergence ranges, pursuit and saccadic eye movements.

The total score of the visual self-assessment questionnaire (NEI-VFQ-25) applied in the study was lower in patients during the treatment.

The results obtained in the study have shown that the use of chemotherapy in the treatment of ovarian cancer is associated with a worsening of the binocular vision parameters.

10. Piśmiennictwo

1. Chiang JCB, Zahari I, Markoulli M i wsp. The impact of anticancer drugs on the ocular surface. *Ocul Surf.* 2020 Jul;18(3):403-417.
2. Redondo A, Guerra E, Manso L I wsp. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021 May;23(5):961-968.
3. Omoti AE, Omoti CE. Ocular toxicity of systemic anticancer chemotherapy. *Pharmacy Practice* 2006; 4(2): 55-59.
4. Li Y, Li Y, Li J, Pi G, Tan W. Paclitaxel- and/or cisplatin-induced ocular neurotoxicity: a case report and literature review. *Onco Targets Ther.* 2014 Jul 31;7:1361-6.
5. Yan SH. An early history of human breast cancer: West meets East. *Chin J Cancer.* 2013 Sep;32(9):475-7.
6. Chłap Z. Etiopatogeneza nowotworów, W: Patofizjologia, Podręcznik dla studentów medycyny, Pod redakcją: Maśliński SJ, Ryżewski J.. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000, 853-896.
7. Kujawa KA, Lisowska KM. Rak jajnika – od biologii do kliniki, *Postepy Hig Med Dosw*, 2015; 69: 1275-1290
8. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011 May-Jun;61(3):183-203.
9. Enroth, S., Berggrund, M., Lycke, M. I wsp. High throughput proteomics identifies a high-accuracy 11 plasma protein biomarker signature for ovarian cancer. *Commun Biol* 2, 221 (2019). <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0464-9>
10. Bręborowicz J., Bręborowicz D., Patologia nowotworów jajnika wywodzących się z nabłonka pokrywającego i z podścieliska. W: Rak jajnika Pod redakcją: J. Markowskiej, Springer PWN, Warszawa, 1997, s. 41- 50.
11. Malpica A, Deavers MT, Lu K I wsp. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol.* 2004 Apr;28(4):496-504.
12. Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011 Jul;42(7):918-31.
13. Nowak-Markwitz E., Spaczyński M., Rak jajnika – nowe spojrzenie na pochodzenie i histogenezę. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 454-457.

14. Ricciardi E, Baert T, Ataseven B I wsp. Low-grade Serous Ovarian Carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018 Oct;78(10):972-976.
15. Khunamornpong S, Suprasert P, Pojchamarnwiputh S, Na Chiangmai W, Settakorn J, Siriaunkgul S. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas of the ovary: Evaluation of the diagnostic approach using tumor size and laterality. *Gynecol Oncol.* 2006 Apr;101(1):152-7.
16. Pectasides D, Pectasides E, Psyrri A, Economopoulos T. Treatment issues in clear cell carcinoma of the ovary: a different entity? *Oncologist.* 2006 Nov-Dec;11(10):1089-94.
17. Behbakht K, Randall TC, Benjamin I, Morgan MA, King S, Rubin SC. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1998 Aug;70(2):255-8.
18. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium dogma: does the emperor have no clothes? *Gynecol Oncol.* 1999 Mar;72(3):437-42.
19. Narod SA, Sun P, Ghadirian P i wsp. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet.* 2001 May 12;357(9267):1467-70.
20. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Kenemans P, Verheijen RH. Tubal ligation and risk of ovarian cancer. *Lancet.* 2001 Sep 8;358(9284):844.
21. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004 May;164(5):1511-8.
22. Ohler A, Pawłowski M, Dudziak M, Sznurkowski JJ. Nowa klasyfikacja FIGO oraz przegląd aktualnych metod wykrywania raka jajnika, *Onkologia i Radioterapia* 2 2015 (32) p. 9-18.
23. Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. 2004 Feb 5 [updated 2021 Feb 4]. W: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>, data dostępu 20.11.2021r.]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.

24. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004 May;164(5):1511-8.
25. Auersperg N, Wong AS, Choi KC, Kang SK, Leung PC. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev.* 2001 Apr;22(2):255-88.
26. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell.* 2002 Jan 25;108(2):171-82.
27. Crum CP. Intercepting pelvic cancer in the distal fallopian tube: theories and realities. *Mol Oncol.* 2009 Apr;3(2):165-70.
28. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol.* 2000 Jul-Aug;19(1):3-10.
29. Negri E, Franceschi S, Tzonou A i wsp. Pooled analysis of 3 European case-control studies: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer.* 1991 Aug 19;49(1):50-6.
30. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2008 Mar;11(3-4):301-21.
31. Whittemore AS. Characteristics relating to ovarian cancer risk: implications for prevention and detection. *Gynecol Oncol.* 1994 Dec;55(3 Pt 2):S15-9.
32. dos Santos Silva I, Swerdlow AJ. Recent trends in incidence of and mortality from breast, ovarian and endometrial cancers in England and Wales and their relation to changing fertility and oral contraceptive use. *Br J Cancer.* 1995 Aug;72(2):485-92.
33. Prentice RL, Thomas DB. On the epidemiology of oral contraceptives and disease. *Adv Cancer Res.* 1987;49:285-401.
34. Purdie D, Green A, Bain C i wsp. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australian case-control study. *Survey of Women's Health Study Group. Int J Cancer.* 1995 Sep 15;62(6):678-84.
35. Vessey MP, Painter R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives--findings in a large cohort study. *Br J Cancer.* 1995 Jun;71(6):1340-2.
36. Stanford JL. Oral contraceptives and neoplasia of the ovary. *Contraception.* 1991 Jun;43(6):543-56.

37. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004 Apr;18(2):349-71.
38. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA i wsp. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA.* 1993 Dec 15;270(23):2813-8.
39. Menczer J, Modan M, Ranon L, Golan A. Possible role of mumps virus in the etiology of ovarian cancer. *Cancer.* 1979 Apr;43(4):1375-9.
40. Li DP, Du C, Zhang ZM i wsp. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(12):4829-37.
41. Mettlin CJ, Piver MS. A case-control study of milk-drinking and ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol.* 1990 Nov;132(5):871-6.
42. de Meester C, Gerber GB. The role of cooked food mutagens as possible etiological agents in human cancer. A critical appraisal of recent epidemiological investigations. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1995;43(2):147-61.
43. Vogel F. Controversy in human genetics. ABO blood groups and disease. *Am J Hum Genet.* 1970 Jul;22(4):464-75.
44. Osborne RH, DeGeorge FV. The ABO blood groups in neoplastic disease of the ovary. *Am J Hum Genet.* 1963 Dec;15(4):380-8.
45. Björkholm E. Blood group distribution in women with ovarian cancer. *Int J Epidemiol.* 1984 Mar;13(1):15-7.
46. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health.* 2019 Apr 30;11:287-299.
47. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001 Feb;127(2):73-9.
48. GLOBOCAN 2020 [Internet: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>, data dostępu 13.09.2021r.]
49. Adami HO, Bergström R, Persson I, Sparén P. The incidence of ovarian cancer in Sweden, 1960-1984. *Am J Epidemiol.* 1990 Sep;132(3):446-52.
50. Hanai A. Trends and differentials in ovarian cancer: incidence, mortality and survival experience. *APMIS Suppl.* 1990;12:1-20.

51. Singh P, Arunachalam I, Singh P, Tan BY, Tock EP, Ratnam SS. Ovarian cancer in Oriental women from Singapore: disease pattern and survival. *Int Surg.* 1990 Apr-Jun;75(2):115-22.
52. Wronkowski Z, Bielska-Lasota M, Zieliński J, Romejko M. Changes in the incidence and survivals of ovarian cancer in Poland. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1993;14 Suppl:159-78.
53. Goff B. Symptoms associated with ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Mar;55(1):36-42.
54. Gerber J. Objawy kliniczne. Badania kliniczne. W: Rak jajnika, Pod redakcją: J. Markowskiej, Springer PWN, Warszawa, 1997, s. 9-16.
55. Markowska J, Marskowska A, Mądry R. Marker CA125 – rola w diagnostyce w monitorowaniu raka jajnika. W: Rak jajnika. Patobiologia, diagnostyka i przegląd współczesnych metod leczenia, Pod redakcją: G. Wcisło i C. Szczylika, Wydawnictwo Termedia, Poznań 2011, 149-154.
56. Santillan A, Garg R, Zahurak ML i wsp. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9338-43.
57. Brenk A, Bodzek P, Baliś M, Barbachowska A, Janosz I, Olejek A. Użyteczność kliniczna białka HE4 w innych patologich poza rakiem jajnika – przegląd piśmiennictwa. *Gin Pol Med Project*, 4 (50) 2018: 088-092.
58. Piovano E, Attamante L, Macchi C i wsp. The role of HE4 in ovarian cancer follow-up: a review. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Oct;24(8):1359-65.
59. Wang J, Gao J, Yao H, Wu Z, Wang M, Qi J. Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014 Jun;35(6):6127-38.
60. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. *BRCA1*- and *BRCA2*-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998 Sep 4 [updated 2016 Dec 15]. W: GeneReviews, Pod redakcją: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA i wsp. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2021. [Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>, data dostępu 20.11.2021r.].
61. Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A. i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika; *Curr Gynecol Oncol* 2017, 15 (1), p. 5–23.

62. Szewierski Z., Chemioterapia raka jajnika. W: Rak jajnika, Pod redakcją: J. Markowskiej, Springer PWN, Warszawa, 1997, s. 101- 110.
63. Chandra A, Pius C, Nabeel M. i wsp. Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes. *Cancer Med.* 2019;8(16):7018-7031.
64. Garcia A, Singh H. Bevacizumab and ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2013 Mar;5(2):133-41.
65. Kluzek K, Białkowska A, Koczorowska A, Zdzenicka MZ. Inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) w terapii nowotworów z mutacjami BRCA1/2 [Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in BRCA1/2 cancer therapy]. *Postepy Hig Med Dosw.* 2012 Jun 15;66:372-84.
66. Kornafel J., Bojarowska K., Jagas M., Rola radioterapii w leczeniu raka jajnika. W: Rak jajnika Pod redakcją: J. Markowskiej, Springer PWN, Warszawa, 1997, s. 142- 157.
67. Górnaś M., Radioterapia u chorych na raka jajnika. W: Rak jajnika. Patobiologia, diagnostyka i przegląd współczesnych metod leczenia, Pod redakcją: G. Weisło i C. Szczylika, Wydawnictwo Termedia, Poznań 2011, 343-351.
68. Kowalczyk JR. Działanie leków onkologicznych w zakresie narządu wzroku, W: Kliniczna farmakologia okulistyka, Pod redakcją: M. Prosta, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2016, 372-377.
69. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 426756, Carboplatin.
[<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carboplatin>, datadostępu: 16.09.2021r.]
70. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 5702198, Cisplatin.
[<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cisplatin>, data dostępu 16.09.2021r.]
71. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 36314, Paclitaxel.

- [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Paclitaxel>, data dostępu 16.09.2021r.].
72. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 31703, Doxorubicin.
[<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Doxorubicin>, data dostępu: 16.09.2021r.].
73. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 2907, Cyclophosphamide.
[<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cyclophosphamide>, data dostępu: 16.09.2021r.].
74. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 60750, Gemcitabine.
[<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gemcitabine>, data dostępu: 16.09.2021r.].
75. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 36462, Etoposide.
[<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Etoposide>, data dostępu: 16.09.2021r.].
76. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 60700, Topotecan.
[<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Topotecan>, data dostępu: 16.09.2021r.].
77. Bodnar L., Gąsowska-Bodnar A. Chemioterapia drugiej linii i ratująca w raku jajnika. W: Rak jajnika. Patobiologia, diagnostyka i przegląd współczesnych metod leczenia, Pod redakcją: G. Wcisło i C. Szczylika, Wydawnictwo Termedia, Poznań 2011, 247-259.
78. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE i wsp. Gynecologic Oncology Group: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in

- patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194–3200.
79. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S i wsp. Japanese Gynecologic Oncology Group: Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1020–1026.
 80. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J i wsp. ICON7 trial investigators: Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 928–936.
 81. Friedlander M, Trimble E, Tinker A i wsp. Gynecologic Cancer InterGroup: Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 771–775.
 82. Gąsowska-Bodnar A., Bodnar L. Toksyczność ostra i powikłania późne chemioterapii w raku jajnika. W: Rak jajnika. Patobiologia, diagnostyka i przegląd współczesnych metod leczenia : G. Wcisło i C. Szczylika, Wydawnictwo Termedia, Poznań 2011, 267-284.
 83. Baza UpToDate [Internet: <https://www.uptodate.com/contents/ocular-side-effects-of-systemically-administered-chemotherapy>, data dostępu: 10 .09.2021].
 84. Fortin D, Salame JA, Desjardins A. i wsp. Technical modification in the intracarotid chemotherapy and osmotic blood-brain barrier disruption procedure to prevent the relapse of carboplatin-induced orbital pseudotumor. *AJNR Am. Neuroradiol* 2004; 25:830-4.
 85. Lauer AK, Wobig JL, Shults WT. i wsp. Severe ocular and orbital toxicity after intracarotid etoposide phosphate and carboplatin therapy. *Am J Ophtalmol* 1999; 127:230-3.
 86. Watanabe W, Kuwabara R, Nakahara T. i wsp. Severe ocular and orbital toxicity after intracarotid injection of carboplatin for recurrent glioblastomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophtalmol* 2002; 240:1033-5.
 87. O'Brien ME, Tonge K, Blake P. i wsp. Blindness associated with high-dose carboplatin. *Lancet* 1992; 339:558.

88. Lewis P, Waqar S, Yiannakis D, Raman V. Unilateral Optic Disc Papilloedema following Administration of Carboplatin Chemotherapy for Ovarian Carcinoma. *Case Rep Oncol.* 2014;7(1):29-32.
89. Kwan AS, Sahu A, Palexes G. Retinal ischemia with neovascularization in cisplatin related retinal toxicity. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(1):196–197.
90. Berman IJ, Mann MP. Seizures and transient cortical blindness associated with cis-platinum (II) diamminedichloride (PDD) therapy in a thirty-year-old man. *Cancer.* 1980;45(4):764–766.
91. Wilding G, Caruso R, Lawrence TS. i wsp. Retinal toxicity after high-dose cisplatin therapy. *J Clin Oncol.* 1985;3(12):1683–1689.
92. Wu HM, Lee AG, Lehane DE, Chi TL, Lewis RA. Ocular and orbital complications of intraarterial cisplatin. A case report. *J Neuroophthalmol.* 1997;17(3):195–198.
93. Rankin E, Capri G, Munzone E, Tarenzi E. i wsp. Optic nerve disturbances: new form of paclitaxel neurotoxicity. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1099-101.
94. Seidman AD, Barrett S, Canezo S: Photopsia during 3-hour paclitaxel administration at doses $\geq 250\text{mg/m}^2$. *J Clin Oncol* 1994; 12:1741-2.
95. Al-Tweigeri T, Nabholz JM, Mackey JR. Ocular toxicity and cancer chemotherapy. *Cancer* 1996; 78:1359-73.
96. Stevens A, Spooner D. Lacrimal duct stenosis and other ocular toxicity associated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil combination chemotherapy for early stage breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; 13:438-40.
97. Fraunfelder FT, Meyer SM: Ocular toxicity of antineoplastic agents. *Ophthalmology* 1983; 90:1-3.
98. Jack MK, Hicks JD: Ocular complications in high-dose chemoradiotherapy and marrow transplantation. *Ann Ophthalmol* 1981; 13:709-11.
99. Kende G, Sirkin SR, Thomas PR. i wsp. Blurring of vision: a previously undescribed complication of cyclophosphamide therapy. *Cancer* 44:69-71, 1979.
100. Das A, Ranjan R, Das N, Shah PK. Bilateral macular ischemia following oral etoposide. *Indian J Ophthalmol.* 2020 Jun;68(6):1184.
101. Manyś G. Czynniki prognostyczne przebiegu choroby W: Rak jajnika, Pod redakcją: J. Markowskiej. Springer PWN Warszawa 1997, 176-182.

102. Malkasian GD Jr, Melton LJ 3rd, O'Brien PC, Greene MH. Prognostic significance of histologic classification and grading of epithelial malignancies of the ovary. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Jun 1;149(3):274-84.
103. Einhorn N, Nilsson B, Sjövall K. Factors influencing survival in carcinoma of the ovary. Study from a well-defined Swedish population. *Cancer.* 1985 May 1;55(9):2019-25.
104. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1975 Oct;42:101-4.
105. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Aug 10;2011(8):CD007565.
106. Dembo AJ, Bush RS, Brown TC. Clinico-pathological correlates in ovarian cancer. *Bull Cancer.* 1982;69(3):292-7.
107. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res.* 1993 Apr;2(2):153-9.
108. Schipper H. Quality of life: principles of the clinical paradigm. *J Psychol* 1990. 23: 171-185.
109. Kieszowska-Grudny A. Jakość życia chorych na raka jajnika – aspekty medyczne i psychologiczne W: Rak jajnika. Patobiologia, diagnostyka i przegląd współczesnych metod leczenia, Pod redakcją: G. Wcisło i C. Szczylika, Wydawnictwo Termedia, Poznań 2011, 353-372.
110. Muszyńska –Wiese E., Wilkoszańska J. Jakość życia chorych na raka jajnika. W: : Rak jajnika Pod redakcją: J. Markowskiej, Springer PWN, Warszawa, 1997 183-188.
111. Griffin J. R., Grisham J. D. Binocular Anomalies Diagnosis and Vision Therapy, Butterworth-Heinemann, 2002, 1-81.
112. Krzystkova K., Kubatko-Zielińska A., Pająkowska J., Nowak-Brygowa H., Choroba zezowa. Rozpoznanie i leczenie. Wydanie II, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997, 44-76.
113. Longstaff A., Krótkie wykłady Neurobiologia. Wydawnictwo PWN, Warszawa 2002, 325-333.

114. Jadanowski K., Budrewicz S., Koziorowska-Gawron E. Zaburzenia gałkoruchowe w chorobach ośrodkowego układu nerwowego. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2010; 4(6), 202-211.
115. Oleszczyńska-Prost E. *Zez*. Wydawnictwo Edra Urban and Partnet, Wrocław 2019, 20-29.
116. Wright K. M., Strube Y. N. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Oxford University Press, New York 2012, 197-230.
117. Mays LE, Porter JD, Gamlin PD, Tello CA. Neural control of vergence eye movements: neurons encoding vergence velocity. *J Neurophysiol*. 1986 Oct;56(4):1007-21.
118. Steinmann S. B., Steinmann A. B., Garzia R. P. *Foundations of binocular vision*. McGraw-Hill, New York, 2000, 9-80.
119. Heath G. G. Components of accommodation. *Am J Optom Arch Am Acad Optom*. 1956 Nov;33(11):569-79.
120. Rosenfield M, Ciuffreda KJ, Hung GK, Gilmartin B. Tonic accommodation: a review. I. Basic aspects. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1993 Jul;13(3):266-84.
121. Shukla Y. Accommodative anomalies in children. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(8):1520-1525.
122. Hofstetter H. Useful age-amplitude formula. *Optom World* 1950; 38: 42– 45.
123. Goss D. A. *Ocular accommodation, convergence, and fixation disparity: a manual of clinical analysis*. Edition Edition, Butterworth-Heinemann, 1995.
124. Wick B., Ryan J. B. Clinical aspects of cyclophoria: definition, diagnosis, therapy. *J Am Optom Assoc*. 1982 Dec;53(12):987-95.
125. Jackson D.N., Bedell H.E., Vertical heterophoria and susceptibility to visually induced motion sickness. *Strabismus*. 2012;20(1):17-23.
126. Scheiman M., Wick B. *Clinical Management of Binocular Vision: Heterophoric, Accommodative, and Eye Movement Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; Philadelphia: 2020.
127. E. E. Caloroso, M. W. Rouse. *Clinical Management of Strabismus*, Butterworth-Heinemann, (1993).
128. Hussaindeen J.R., Murali A. Accommodative Insufficiency: Prevalence, Impact and Treatment Options. *Clin Optom (Auckl)*. 2020 Sep 11;12:135-149.

129. Fausett BV, Trobe JD. Paralysis of accommodation with preserved pupillary function as the initial manifestation of Guillain-Barré syndrome. *J Neuroophthalmol*. 2012 Jun;32(2):148-9.
130. Lyon DW, Goss DA, Horner D, Downey JP, Rainey B. Normative data for modified Thorington phorias and prism bar vergences from the Benton-IU study. *Optometry*. 2005 Oct;76(10):593-9.
131. Schwartz S. H. Visual perception. A clinical orientation. Second Edition, Appleton and Lange, USA, 1999, 93-172.
132. Mase Y, Matsui Y, Uchiyama E i wsp. Cerebral trauma-induced dyschromatopsia in the left hemifield: case presentation. *BMC Ophthalmol*. 2021 Jan 27;21(1):63.
133. Mangione C.M., Lee PP, Gutierrez P.R., Spritzer K., Berry S., Hays RD. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*. 2001 Jul;119(7):1050-8
134. Griffin J. R., Borsting J. E. Binocular anomalies. Theory, testing and therapy. Fifth Edition, Optometric Extension Program Foundation, 2010.
135. Maples W. C. NSUCO oculomotor test. Santa Ana, CA: Optometric Extension Program, 1995. [Internet: <https://drboulet.com/wp-content/uploads/2012/08/NSUCO-Oculomotor-Test-via-PUCO.pdf>, data dostepu 20.11.2021r.].
136. Stevens SM, McClelland CM, Trusheim JE, Lee MS. Carboplatin-associated Cranial Neuropathy. *Neuroophthalmology*. 2018 Jan 26;42(5):302-305.
137. Bixenman WW, Nicholls JV, Warwick OH. Oculomotor disturbances associated with 5-fluorouracil chemotherapy. *Am J Ophthalmol*. 1977 Jun;83(6):789-93.
138. Bygrave HA, Geh JI, Jani Y, Glynne-Jones R. Neurological complications of 5-fluorouracil chemotherapy: case report and review of the literature. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1998;10(5):334-6.
139. Einarsson EJ, Patel M, Petersen H, et al. Oculomotor Deficits after Chemotherapy in Childhood. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147703. Published 2016 Jan 27. doi:10.1371/journal.pone.0147703.
140. Prayuenyong P, Taylor JA, Pearson SE, et al. Vestibulotoxicity Associated With Platinum-Based Chemotherapy in Survivors of Cancer: A Scoping Review. *Front Oncol*. 2018;8:363. Published 2018 Sep 25. doi:10.3389/fonc.2018.00363

141. Mulvihill A, Budning A, Jay V, Vandenhoven C, Heon E, Gallie BL, Chan HS. Ocular motility changes after subtenon carboplatin chemotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2003 Aug;121(8):1120-4.
142. Trieu LH, Lavrich JB. Current concepts in convergence insufficiency. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Sep;29(5):401-406.
143. Goering M, Drennan KB, Moshirfar M. Convergence Insufficiency. 2021 Jul 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554390/ data dostępu 20.11.2021r.]
144. Alvarez TL, Kim EH, Vicci VR, Dhar SK, Biswal BB, Barrett AM. Concurrent vision dysfunctions in convergence insufficiency with traumatic brain injury. *Optom Vis Sci*. 2012 Dec;89(12):1740-51.
145. Pickwell LD, Hampshire R. Convergence insufficiency in patients taking medicines. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1984;4(2):151-4.
146. Hamed MM, David AG, Marzieh E. The relationship between binocular vision symptoms and near point of convergence. *Indian J Ophthalmol*. 2013 Jul;61(7):325-8.
147. Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs*. 2003;63(15):1549-63.
148. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaletex C, Pezet D, Balayssac D. Long-Term Effects, Pathophysiological Mechanisms, and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathies: A Comprehensive Literature Review. *Front Pharmacol*. 2017;8:86. Published 2017 Feb 24.
149. Ostadimoghaddam H, Hashemi H, Nabovati P, Yekta A, Khabazkhoob M. The distribution of near point of convergence and its association with age, gender and refractive error: a population-based study. *Clin Exp Optom*. 2017 May;100(3):255-259.
150. Akhter, T. , Pervin, S. and Goodman, A. (2020) Quality of Life in Ovarian-Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Journal of Cancer Therapy*, **11**, 695-714.
151. Basen-Engquist K, Bodurka-Bervers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, Gershenson DM. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 15;19(6):1809-17.

152. Fish LS, Lewis BE. Quality of life issues in the management of ovarian cancer.
Semin Oncol. 1999 Feb;26(1 Suppl 1):32-9.
153. Hill AB, The environment and disease: association or causation? Proc R Soc
Med. 1965 May;58(5):295-300.

11. Aktywność naukowa osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora

I. Publikacje:

1. K. Perz-Juszczyszyn, M. Feltzke. **K. Dubas**, W. C. Maples, B. Kołodziejczak, H. Buczkowska
Comparison of near horizontal heterophoria tests in free space and with phoropter.
Czasopismo: Optica Applicata, 2021, 51(2):193-201
2. S. Nogaj, **K.Dubas**, A. Michalski
Efficacy of visual process improvement in patients with homonymous hemianopia.
Czasopismo: OphthaTherapy Therapies in Ophthalmology, 2021, 8(1):26-30
3. S. Nogaj, **K.Dubas**, A. Michalski, M. Stopa
Spectacle correction of anisometropia following cataract surgery.
Czasopismo: Klinika Oczna, 2021, 123(2):39-42
4. **K. Dubas**, S. Szewczyk, R. Białek, G. Burdziński, M. R. Jones, K. Gibasiewicz
Antagonistic effects of point mutations on charge recombination and a new view of primary charge separation in photosynthetic proteins.
Czasopismo: J. Phys. Chem. B, 2021, 125(31): 8742–8756
5. **K. Dubas**, M. Baranowski, A. Podhorodecki, M.R. Jones, K. Gibasiewicz
Unified model of nanosecond charge recombination in closed reaction centers from Rhodobacter sphaeroides: Role of protein polarization dynamics.
Czasopismo: J. Phys. Chem. B, 2016, 120 (22): 4890–4896

II. Drukowany materiał pokonferencyjny:

Brenk- Krakowska, **K. Dubas**, L. Chylak, E. Głuch, R. Naskręcki

Visuo-motor prism adaptation and aftereffects in developmental dyslexia

Proceedings of the VII European/ World Meeting in Visual and Physiological Optics

III. Kierownik grantu Preludium 13 Narodowe Centrum Nauki.

Numer: 2017/25/N/NZ1/02382

12. Wykaz rycin

- Rycina 1. Działanie mięśni okoruchowych. Mięsień: PPD – prawy prosty dolny, PPB – prawy prosty boczny, PPG – prawy prosty górny, PSD – prawy skośny dolny, PPP – prawy prosty przyśrodkowy, PSG – prawy skośny górny, LSG – lewy skośny górny, LPP – lewy prosty przyśrodkowy, LSD – lewy skośny dolny, LPG – lewy prosty górny, LPB – lewy prosty boczny, LPD – lewy prosty dolny (na podstawie [112]). 28
- Rycina 2. Osie Ficka (na podstawie [115]). 30
- Rycina 3. Ruchy jednooczne wokół osi Ficka. Gałka oczna obraca się wokół osi Ficka, które przecinają się w płaszczyźnie Listinga (na podstawie [115]). 31
- Rycina 4. Ruchy jednooczne wodzenia (dukcje) (na podstawie [116]). 32
- Rycina 5. Koło Vietha- Müllera i empiryczny horopter (na podstawie [116]). 36
- Rycina 6. Empiryczny horopter i przestrzeń Panuma. Rysunek A. punkt A – dwojenie nieskrzyżowane. Rysunek B. punkt B – dwojenie skrzyżowane. Gdy obiekt jest zlokalizowany przed lub za obszarem pojedynczego widzenia obuocznego (kiedy osoba patrzy na punkt fiksacji F), występuje widzenie podwójne, zwane dwojeniem fizjologicznym (na podstawie [116]). 36
- Rycina 7. A. – fuzja motoryczna, B – fuzja sensoryczna (na podstawie [118]). 37
- Rycina 8. Przypadek esotropii oka prawego: oko prawe odchylone w kierunku do nosa, oko lewe fiksuje prawidłowo na dany przedmiot. W różnych miejscach siatkówek OP i OL tworzą się obrazy tego samego przedmiotu P: w oku fiksującym (OL) w dołeczku środkowym (F), w oku odchylonym (OP) w obszarze pozadołeczkowym przynosowym (E) (na podstawie [118]). 43
- Rycina 9. Tłumienie oka prawego. Obraz w OP może być wytłumiony na obszarze od części dołeczkowej F do części E, w którym utworzony jest obraz przedmiotu P (jak na rycinie 9). Ten obszar tłumienia tworzy strefę pola widzenia, gdzie widzenie obuoczne nie występuje (strefa zaznaczona na żółto) (na podstawie [118]). 45

13. Wykaz tabel

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka jajnika wg FIGO z 2014 roku (na podstawie [22]).	11
Tabela 2. Działania niepożądane leków onkologicznych w układzie wzrokowym.	24
Tabela 3. Zestawienie mięśni gałki ocznej (na podstawie [112]).	29
Tabela 4. Kierunki działania mięśni okoruchowych: pierwszorzędowe, drugorzędowe i trzeciorzędowe [115].	32
Tabela 5. Mięśnie działające antagonistycznie [115].	33
Tabela 6. Klasyfikacja zaburzeń widzenia obuocznego [126, 127].	46
Tabela 7. Normy wartości forii i zakresów wergencji wyznaczone za pomocą foroptera wg różnych autorów [126, 130].	48
Tabela 8. Normy wartości forii i zakresów wergencji wyznaczone przy użyciu listew przyzmatycznych [130].	49
Tabela 9. Wiek osób badanych z podziałem na grupy. Mediana (Me), rozstęp międzykwartylowy (Q1-Q3), rozstęp (Min-Max), poziom istotności (p).	54
Tabela 10. Normy punktu bliskiego konwergencji [134].	59
Tabela 11. Punktacja testu NSUCO dla oceny ruchów śledzących (opracowane na podstawie [135]).	62
Tabela 12. Punktacja testu NSUCO dla oceny ruchów sakadowych (opracowane na podstawie [135]).	63
Tabela 13. Wyniki testu przesłaniania [pdprt] dla grupy badanych kobiet przed i po chemioterapii, n = 13.	66
Tabela 14. Porównanie wyników zerwania i odtworzenia fuzji podczas badania PBK [cm] dla grupy badanych kobiet przed i po chemioterapii, (n = 13).	68
Tabela 15. Porównanie rozkładu ocen PBK dla wartości zerwania dla grupy badanych kobiet przed i po chemioterapii, (n = 13).	68
Tabela 16. Porównanie rozkładu ocen PBK dla wartości odtworzenia dla grupy badanych kobiet przed i po chemioterapii, (n = 13).	69
Tabela 17. Porównanie zakresów wergencji BS i BN [pdptr] do dali dla parametrów zerwania i odtworzenia w grupie pacjentek przed i po chemioterapii, (n = 13).	69

Tabela 18. Porównanie zakresów wergencji BS i BN [pdptr] do bliży dla parametrów zerwania i odtworzenia w grupie pacjentek przed i po chemioterapii, (n = 13).	70
Tabela 19. Porównanie wyników zdolności, dokładności, ruchów głowy i ciała dla ruchów śledzących w teście NSUCO u kobiet przed i po chemioterapii, (n = 13).	72
Tabela 20. Porównanie wyników zdolności, dokładności, ruchów głowy i ciała dla ruchów sakadowych w teście NSUCO u kobiet przed i po chemioterapii, (n = 13).	72
Tabela 21. Wyniki testu przesłaniania [pdptr] dla grupy badanej (n = 33) i kontrolnej (n = 38).	73
Tabela 22. Porównanie wyników zerwania i odtworzenia fuzji podczas badania PBK [cm] dla grupy badanej (n = 33) i kontrolnej (n = 38).	75
Tabela 23. Porównanie rozkładu ocen PBK dla wartości zerwania dla grupy badanej (n = 33) i kontrolnej (n = 38).	75
Tabela 24. Porównanie rozkładu ocen PBK dla wartości odtworzenia dla grupy badanej (n = 33) i kontrolnej (n = 38).	76
Tabela 25. Porównanie zakresów wergencji BS i BN [pdptr] do dali dla parametrów zerwania i odtworzenia w grupie badanej (n = 33) i kontrolnej (n = 38).	76
Tabela 26. Porównanie zakresów wergencji BS i BN [pdptr] do bliży dla parametrów zerwania i odtworzenia w grupie badanej (n=33) i kontrolnej (n=38).	77
Tabela 27. Porównanie wyników zdolności, dokładności, ruchów głowy i ciała dla ruchów śledzących w teście NSUCO u kobiet w grupie badanej (n = 33) i kontrolnej (n = 38).	79
Tabela 28. Porównanie wyników zdolności, dokładności, ruchów głowy i ciała dla ruchów sakadowych w teście NSUCO u kobiet w grupie badanej (n = 33) i kontrolnej (n = 38).	79
Tabela 29. Wyniki testu przesłaniania [pdptr] dla grupy P+K (n = 17) i kontrolnej (n = 38).	80
Tabela 30. Porównanie wyników zerwania i odtworzenia fuzji podczas badania PBK [cm] dla grupy P+K (n=17) i kontrolnej (n=38).	82
Tabela 31. Porównanie rozkładu ocen PBK dla wartości zerwania dla grupy P+K (n=17) i kontrolnej (n=38).	82

Tabela 32. Porównanie rozkładu ocen PBK dla wartości odtworzenia dla grupy P+K (n=17) i kontrolnej (n=38).	83
Tabela 33. Porównanie zakresów wergencji BS i BN [pdptr] do dali dla parametrów zerwania i odtworzenia w grupie P+K (n=17) i kontrolnej (n=38).	83
Tabela 34. Porównanie zakresów wergencji BS i BN [pdptr] do bliży dla parametrów zerwania i odtworzenia w grupie P+K (n = 17) i kontrolnej (n = 38).	84
Tabela 35. Porównanie wyników zdolności, dokładności, ruchów głowy i ciała dla ruchów śledzących w teście NSUCO u kobiet w grupie P+K (n = 17) i kontrolnej (n = 38).	86
Tabela 36. Porównanie wyników zdolności, dokładności, ruchów głowy i ciała dla ruchów sakadowych w teście NSUCO u kobiet w grupie P+K (n = 17) i kontrolnej (n = 38).	86
Tabela 37. Podsumowanie wyników badania parametrów wzrokowych.	87
Tabela 38. Korelacja między ilością chemioterapii przyjętej przez kobiety w grupie badanej z wynikami uzyskanymi podczas badania wybranych funkcji wzrokowych, (n = 33).	88
Tabela 39. Korelacja pomiędzy wiekiem osób z grupy badanej, a wynikami uzyskanymi podczas oceny wybranych funkcji wzrokowych, (n = 33).	89
Tabela 40. Korelacja pomiędzy wiekiem osób z grupy kontrolnej, a wynikami uzyskanymi podczas oceny wybranych funkcji wzrokowych, (n = 38).	89
Tabela 41. Regresja logistyczna i iloraz szans dla grupy badanej i kontrolnej.	91
Tabela 42. Regresja logistyczna i iloraz szans dla grupy P+K i kontrolnej.	91
Tabela 43. Skale ocen NEI-VFQ-25 dla grupy badanych kobiet przed i po chemioterapii, (n = 13).	93
Tabela 44. Skale ocen NEI-VFQ-25 dla grupy badanej (n=28) i kontrolnej (n=28).	94

14. Wykaz wykresów

Wykres 1. Rozkład: liczba pacjentek a rzut chemioterapii.....	55
Wykres 2. Liczba pacjentek, które otrzymały dany rodzaj chemioterapii.....	55
Wykres 3. Rozkład procentowy badanych kobiet przed i po chemioterapii, które spełniły normy Morgana A- do dali, B- do bliży, n = 13.	67
Wykres 4. Rozkład procentowy badanych kobiet przed i po chemioterapii, które spełniły i nie spełniły kryterium Shearda do bliży (n = 13)	71
Wykres 5. Rozkład procentowy w grupie badanej (n = 33) i kontrolnej (n = 38), które spełniły normy Morgana A- do dali, B- do bliży.	74
Wykres 6. Rozkład procentowy kobiet w grupie badanej (n = 33) i kontrolnej (n = 38), które spełniły i nie spełniły kryterium Shearda do dali (dokładny test Fishera).	78
Wykres 7. Rozkład procentowy kobiet w grupie badanej (n = 33) i kontrolnej (n = 38), które spełniły i nie spełniły kryterium Shearda do bliży (dokładny test Fishera).	78
Wykres 8. Rozkład procentowy kobiet w grupie P+K (n = 17) i kontrolnej (n = 38), które spełniły normy Morgana A- do dali, B- do bliży.	81
Wykres 9. Rozkład procentowy kobiet w grupie P+K i kontrolnej, które spełniły i nie spełniły kryterium Shearda do bliży (dokładny test Fishera).	85
Wykres 10. Korelacja pomiędzy wiekiem badanych a położeniem PBK dla grupy badanej i kontrolnej (I: Badana, II: Kontrolna).	90
Wykres 11. Porównanie ogólnego wyniku testu NEI-VFQ-25 dla grupy przed i po chemioterapii, n = 13.	95
Wykres 12. Porównanie ogólnego wyniku testu NEI-VFQ-25 dla grupy badanej (n = 33) i kontrolnej (n = 38).	95

15. Aneks

1. Zgoda komisji bioetycznej



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Stomatologicum
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 500/19

Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarzy dentysty (t.j. Dz. U. z 2018 r., poz. 617 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. z 1999 r., Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. z 2004 r., Nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. z 2005 r., Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. z 2004 r., Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. z 2004 r., Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. w sprawie wzorów wniosków związanych z badaniem klinicznym wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji oraz wysokości opłat za złożenie tych wniosków (Dz. U. z 2016 r., poz. 200); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 211, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora z badania klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. z 2010 r., Nr 194, poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (t.j. Dz. U. z 2016 r., poz. 1718 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. z 2012 r., poz. 489); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018 r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. z 2018 r., poz. 1994); w oparciu o Deklarację Helsińską – Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 11 kwietnia 2019 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu: dr n. med. Hanna Buczkowska

Miejsce prowadzenia badań:

**Zakład Optometrii Katedry Chorób Oczu i Optometrii oraz Oddział
Ginekologii Onkologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**

Główny badacz: mgr Katarzyna Dubas

Członkowie zespołu

**badawczego: mgr Katarzyna Dubas
dr hab. n. med. Marcin Mardas**

Temat badań:

**„Ocena wybranych parametrów wzrokowych w przebiegu leczenia u
kobiet poddanych chemioterapii z powodu raka jajnika”.**

**Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu poprawek wprowadzonych
do protokołu powyższego badania, polegających na zmianie tematu badania z
„Ocena wybranych parametrów wzrokowych przed, w trakcie i po zastosowaniu
chemioterapii u kobiet z nowotworem jajnika” na powyższy, zgodnie z Aneks nr 1
z dnia 11.04.2019r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 666/18 z dnia 14.06.2018r.
Metodyka badania pozostaje bez zmian.**

**Zastępca
Przewodniczącego Komisji**

prof. dr hab. Janusz Wiśniewski

2. Kwestionariusz Oceny Wzroku (NEI-VFQ-25).

PB/IA

Krajowy Instytut Wzroku Kwestionariusz Oceny Wzroku - 25 (VFQ-25)

wersja 2000

(FORMAT DLA ANKIETERA)

Styczeń 2000

RAND niniejszym udziela pozwolenia na użycie „Kwestionariusza Funkcjonowania Wzroku 25 (VFQ-25) Krajowego Instytutu Wzroku z Lipca 1996, zgodnie z poniższymi warunkami, które uznaje się za przyjęte poprzez zaakceptowanie i użytkowanie niniejszego dokumentu:

1. Zmiany w ramach NEI VFQ-25 - Lipiec 1996 mogą być wprowadzane bez pisemnej zgody RAND. Zmiany takie muszą być jednak wyraźnie oznaczone, jako wprowadzone przez odbiorcę.
2. Użytkownik kwestionariusza NEI VFQ-25 - Lipiec 1996 przyjmuje pełną odpowiedzialność i zobowiązuje się zabezpieczyć RAND przed odpowiedzialnością z tytułu dokładności wszelkich tłumaczeń kwestionariusza NEI VFQ-25 Wersja Testowa - Lipiec 1996 na inny język oraz z tytułu wszelkich błędów, pominąć lub nieprawidłowych interpretacji dokumentu.
3. Użytkownik kwestionariusza NEI VFQ-25 - Lipiec 1996 przyjmuje pełną odpowiedzialność i zobowiązuje się zabezpieczyć RAND przed odpowiedzialnością z tytułu skutków korzystania z kwestionariusza NEI VFQ-25.
4. Użytkownik kwestionariusza NEI VFQ-25 - Lipiec 1996 zobowiązuje się zapewnić adnotację w druku i podczas dystrybucji niniejszego dokumentu lub przy publikacji wyników analiz dokonanych na podstawie niniejszego kwestionariusza, uznając opracowanie kwestionariusza przez RAND pod patronatem Krajowego Instytutu Wzroku.
5. Żadne dalsze zgody nie są wymagane do korzystania z kwestionariusza NEI VFQ-25 - Lipiec 1996.

7/29/96

© R 1996

Instrukcje:

Przeczytam kilka stwierdzeń odnośnie problemów związanych z Twoim wzrokiem lub Twoimi odczuciami dotyczącymi stanu Twojego wzroku. Po każdym pytaniu odczytam listę możliwych odpowiedzi. Proszę o wybór odpowiedzi, która najlepiej odpowiada Twojej sytuacji.

Proszę udzielić odpowiedzi na pytania w taki sposób, w jaki odpowiedział(a)byś nosząc swoje okulary lub szkła kontaktowe (jeśli dotyczy).

Nad odpowiedzią na każde pytanie możesz spędzić tyle czasu, ile potrzebujesz. Wszystkie Twoje odpowiedzi są poufne. Aby badanie to mogło poszerzyć naszą wiedzę na temat problemów ze wzrokiem oraz tego, jak wpływają one na jakość życia, Twoje odpowiedzi muszą być tak dokładne, jak to możliwe. Pamiętaj, jeśli nosisz okulary lub szkła kontaktowe do określonych czynności, odpowiadaj na wszystkie pytania tak, jakbyś nosił je teraz.

Kwestionariusz Oceny Wzroku - 25

CZĘŚĆ 1 – OGÓLNE ZDROWIE I WZROK

1. Czy uważasz, że ogólny stan Twojego zdrowia jest *:
(Zakreśl jedną odpowiedź)

PRZECZYTAJ KATEGORIE:	Doskonały	1
	Bardzo dobry	2
	Dobry	3
	Dostateczny	4
	Słabe	5

2. Czy uważasz, że stan Twojego wzroku obu oczu (z okularami lub soczewkami kontaktowymi, jeśli je nosisz) jest doskonały, dobry, niezły, słaby, lub bardzo słaby, lub też jesteś całkowicie niewidomy/a?
(Zakreśl jedną odpowiedź)

ODCZYTAJ KATEGORIE:	Doskonały	1
	Dobry	2
	Dostateczny	3
	Słaby	4
	Bardzo słaby	5
	Całkowicie niewidomy/a ..	6

* Pomiń pytanie 1 jeśli kwestionariusz VFQ-25 jest stosowany w tym samym czasie, co SF-36 lub 36-Punktowy Kwestionariusz Zdrowia RAND 1.0

3. Jak często martwisz się stanem swojego wzroku?

(Zakreśl jedną odpowiedź)

ODCZYTAJ KATEGORIE:	Wcale.....	1
	Bardzo rzadko	2
	Okazjonalnie.....	3
	Większość czasu.....	4
	Cały czas?	5

4. W jakim stopniu odczuwasz ból i dyskomfort oczu lub w okolicach oczu

(np. pieczenie, swędzenie lub ból)? Wskaż stopień odczuwanego bólu:

(Zakreśl jedną odpowiedź)

ODCZYTAJ KATEGORIE:	Brak	1
	Łagodny.....	2
	Umiarkowany.....	3
	Silny lub.....	4
	Bardzo silny?	5

CZĘŚĆ 2 – TRUDNOŚCI W WYKONYWANIU CZYNNOŚCI

Kolejne pytania dotyczą tego, jakie trudności, jeśli takie występują, masz w wykonywaniu poszczególnych czynności nosząc okulary lub szkła kontaktowe, jeśli używasz ich do danych czynności.

5. Jak trudne jest dla Ciebie czytanie zwykłego druku w gazetach? Czy odczuwasz w tym zakresie:

(ODCZYTAJ KATEGORIE WEDŁUG POTRZEB)

(Zakreśl jedną odpowiedź)

Brak jakichkolwiek trudności	1
Nieznaczną trudność	2
Średnią trudność.....	3
Skrajną trudność.....	4
Przestałem/am to robić z powodu wzroku	5
Przestałem/am to robić z innego powodu lub nie interesuje mnie to.....	6

6. Jakie trudności odczuwasz podczas wykonywania pracy lub realizując Swoje hobby wymagające widzenia z bliska, jak gotowanie, szycie, naprawianie rzeczy w domu, czy używanie narzędzi? Czy odczuwasz w tym zakresie:

(ODCZYTAJ KATEGORIE WEDŁUG POTRZEB)

(Zakreśl jedną odpowiedź)

- Brak jakichkolwiek trudności..... 1
 Nieznaczną trudność..... 2
 Średnią trudność 3
 Skrajną trudność 4
 Przestałem/am to robić z powodu wzroku..... 5
 Przestałem/am to robić z innego powodu lub nie interesuje mnie to 6

7. Jak duże trudności odczuwasz próbując znaleźć coś na wypełnionej rzeczami półce z powodu Swojego wzroku?

(ODCZYTAJ KATEGORIE WEDŁUG POTRZEB)

(Zakreśl jedną odpowiedź)

- Brak jakichkolwiek trudności..... 1
 Nieznaczną trudność..... 2
 Średnią trudność 3
 Skrajną trudność 4
 Przestałem/am to robić z powodu wzroku..... 5
 Przestałem/am to robić z innego powodu lub nie interesuje mnie to 6

8. Jak duże trudności odczuwasz podczas czytania znaków ulicznych lub nazw sklepów?

(ODCZYTAJ KATEGORIE WEDŁUG POTRZEB)

(Zakreśl jedną odpowiedź)

- Brak jakichkolwiek trudności..... 1
 Nieznaczną trudność..... 2
 Średnią trudność 3
 Skrajną trudność 4
 Przestałem/am to robić z powodu wzroku..... 5
 Przestałem/am to robić z innego powodu lub nie interesuje mnie to 6

9. Jak duże trudności z powodu wzroku odczuwasz podczas chodzenia w dół i w górę schodów, przez krawężniki w przyćmionym świetle lub w nocy?
(ODCZYTAJ KATEGORIE WEDŁUG POTRZEB)

(Zakreśl jedną odpowiedź)

- Brak jakichkolwiek trudności..... 1
Nieznaczną trudność..... 2
Średnią trudność 3
Skrajną trudność 4
Przestałem/am to robić z powodu wzroku..... 5
Przestałem/am to robić z innego powodu lub
nie interesuje mnie to 6

10. Jak duże trudności, z powodu wzroku, sprawia Tobie zauważanie mijanych obiektów podczas przemieszczania się?

(ODCZYTAJ KATEGORIE WEDŁUG POTRZEB)

(Zakreśl jedną odpowiedź)

- Brak jakichkolwiek trudności..... 1
Nieznaczną trudność..... 2
Średnią trudność 3
Skrajną trudność 4
Przestałem/am to robić z powodu wzroku..... 5
Przestałem/am to robić z innego powodu lub
nie interesuje mnie to 6

11. Jak duże trudności, z powodu wzroku, sprawia Tobie dostrzeganie reakcji innych ludzi na to, co mówisz?

(ODCZYTAJ KATEGORIE WEDŁUG POTRZEB)

(Zakreśl jedną odpowiedź)

- Brak jakichkolwiek trudności..... 1
Nieznaczną trudność..... 2
Średnią trudność 3
Skrajną trudność 4
Przestałem/am to robić z powodu wzroku..... 5
Przestałem/am to robić z innego powodu lub
nie interesuje mnie to 6

12. Jak duże trudności z powodu wzroku odczuwasz podczas dobierania własnej odzieży?

(ODCZYTAJ KATEGORIE WEDŁUG POTRZEB)

(Zakreśl jedną odpowiedź)

- Brak jakichkolwiek trudności..... 1
- Nieznaczną trudność..... 2
- Średnią trudność 3
- Skrajną trudność 4
- Przestałem/am to robić z powodu wzroku..... 5
- Przestałem/am to robić z innego powodu lub nie interesuje mnie to 6

13. Jak duże trudności z powodu wzroku odczuwasz odwiedzając innych w ich domach, na przyjęciach lub w restauracjach?

(ODCZYTAJ KATEGORIE WEDŁUG POTRZEB)

(Zakreśl jedną odpowiedź)

- Brak jakichkolwiek trudności..... 1
- Nieznaczną trudność..... 2
- Średnią trudność 3
- Skrajną trudność 4
- Przestałem/am to robić z powodu wzroku..... 5
- Przestałem/am to robić z innego powodu lub nie interesuje mnie to 6

14. Jak duże trudności z powodu wzroku odczuwasz podczas oglądania filmów w kinie lub oglądając wydarzenia sportowe?

(ODCZYTAJ KATEGORIE WEDŁUG POTRZEB)

(Zakreśl jedną odpowiedź)

- Brak jakichkolwiek trudności..... 1
- Nieznaczną trudność..... 2
- Średnią trudność 3
- Skrajną trudność 4
- Przestałem/am to robić z powodu wzroku..... 5
- Przestałem/am to robić z innego powodu lub nie interesuje mnie to 6

15. Teraz chciał(a)bym porozmawiać o prowadzeniu samochodu. Czy aktualnie kierujesz samochodem przynajmniej okazjonalnie?
(Zakreśl jedną odpowiedź)

Tak 1 Przejdź do Pyt. 15c

Nie 2

- 15a. JEŚLI NIE, ZAPYTAJ: Czy nigdy nie prowadziłeś/aś samochodu, czy też zrezygnowałeś/aś z prowadzenia?
(Zakreśl jedną odpowiedź)

Nigdy nie prowadziłem/am 1 Przejdź do Cz. 3, Pyt. 17

Zrezygnowałem/am 2

- 15b. W PRZYPADKU REZYGNACJI: Czy stało się to głównie z powodu wzroku, głównie z innych przyczyn, czy zarówno z powodu wzroku i innych przyczyn?
(Zakreśl jedną odpowiedź)

Głównie z powodu wzroku 1 Przejdź do Cz. 3, Pyt. 17

Głównie z innych przyczyn 2 Przejdź do Cz. 3, Pyt. 17

Z powodu wzroku i innych przyczyn 3 Przejdź do Cz. 3, Pyt. 17

- 15c. JEŚLI AKTUALNIE PROWADZI: Jak duże trudności odczuwasz podczas prowadzenia w ciągu dnia w znanych Ci miejscach? Czy odczuwasz w tym zakresie:

(Zakreśl jedną odpowiedź)

Brak jakichkolwiek trudności 1

Nieznaczna trudność 2

Średnią trudność 3

Skrajną trudność 4

16. Jak duże trudności odczuwasz podczas prowadzenia samochodu w nocy? Czy odczuwasz w tym zakresie:

(ODCZYTAJ KATEGORIE WEDŁUG POTRZEB)

(Zakreśl jedną odpowiedź)

- | | |
|---|---|
| Brak jakichkolwiek trudności..... | 1 |
| Nieznaczną trudność..... | 2 |
| Średnią trudność | 3 |
| Skrajną trudność | 4 |
| Przestałem/am to robić z powodu wzroku..... | 5 |
| Przestałem/am to robić z innego powodu lub nie interesuje mnie to | 6 |

16a. Jak duże trudności odczuwasz podczas prowadzenia samochodu w trudnych warunkach takich, jak niekorzystna pogoda, godziny szczytu, na autostradzie lub w miejskim ruchu drogowym?

Czy odczuwasz w tym zakresie:

(ODCZYTAJ KATEGORIE WEDŁUG POTRZEB)

(Zakreśl jedną odpowiedź)

- | | |
|---|---|
| Brak jakichkolwiek trudności..... | 1 |
| Nieznaczną trudność..... | 2 |
| Średnią trudność | 3 |
| Skrajną trudność | 4 |
| Przestałem/am to robić z powodu wzroku..... | 5 |
| Przestałem/am to robić z innego powodu lub nie interesuje mnie to | 6 |

CZĘŚĆ 3: OGRANICZENIA ZWIĄZANE Z PROBLEMAMI WZROKOWYMI

Kolejne pytania dotyczą tego, jak na wykonywane przez Ciebie czynności może wpływać Twój wzrok. Dla każdego pytania proszę o określenie, czy dane stwierdzenie dotyczy Ciebie zawsze, bardzo często, często, okazjonalnie lub wcale.

(Zakreśl jedną odpowiedź w każdym wierszu)

ODCZYTAJ KATEGORIE:

Zawsze Bardzo Często Okazjo- Wcale
 często of the -nalnie

17. Czy z powodu wzroku uzyskujesz mniej niż byś chciał/a?

1 2 3 4 5

18. Czy z powodu wzroku masz ograniczenia pod względem czasu pracy lub innych wykonywanych czynności?

1 2 3 4 5

19. W jakim stopniu ból lub dyskomfort oczu lub okolicy oczu, np., pieczenie, swędzenie lub ból, utrudniają Ci wykonywanie czynności, które chcesz wykonywać?

1 2 3 4 5

Dla każdego z poniższych stwierdzeń proszę określić, jak odnoszą się one do Twojej sytuacji: zdecydowanie tak, raczej tak, raczej nie, zdecydowanie nie, czy też trudno powiedzieć.

(Zakreśl jedną odpowiedź w każdym wierszu)

	Zdecydo- wanie tak	Raczej tak	Trudno powiedzieć	Raczej nie	Zdecydo- wanie nie
20. Ze względu na stan wzroku <u>przez większość czasu</u> <u>pozostaję w domu</u>	1	2	3	4	5
21. Z powodu stanu wzroku często <u>czuję się</u> <u>sfrustrowany/a</u>	1	2	3	4	5
22. Mam <u>znacznie mniej kontroli</u> nad tym, co robię z powodu mojego wzroku	1	2	3	4	5
23. Z powodu wzroku muszę <u>zbyt często polegać na tym,</u> co inni mi mówią	1	2	3	4	5
24. Potrzebuję <u>dużo pomocy</u> od innych z powodu mojego wzroku	1	2	3	4	5
25. Martwię się tym, że <u>zrobię</u> <u>coś, co zawstydzi mnie</u> <u>lub innych</u> , z powodu mojego wzroku	1	2	3	4	5

To jest koniec kwestionariusza. Bardzo dziękuję za Twój czas i pomoc.

3. Wzór protokołu badań



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU
KATEDRA CHOROÓB OCZU I OPTOMETRII
ZAKŁAD OPTOMETRII
Oddział Ginekologii Onkologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia
Pańskiego UM w Poznaniu

KARTA BADANIA

Data

Nazwisko Imię

Data urodzenia

Opis zgłaszanych dolegliwości.....

.....

.....

.....

.....

Inne dolegliwości: *ból oka (.....), zmęczenie / zasypianie podczas czytania, łzawienie

(.....), zaczerwienienie oka (.....), uczucie piasku pod powiekami, ból głowy

(.....), podwójne widzenie z daleka/ bliska, błyski przed oczami, mroczki przed

oczami (.....), barwne otoczki wokół światła (.....)

Noszona korekcja: *okulary dal/bliż komfort/ brak komfortu(.....)

Okulary noszone na: stałe / okresowo (przyczyna zdejmowania.....)

.....)

soczewki kontaktowe (typ. s.k.....) komfort / brak komfortu...../10p

W którym roku życia stwierdzono wadę wzroku/pierwsza korekcja.....

Choroby oka/ zaburzenia widzenia w rodzinie (rodzice, rodzeństwo, dziadkowie): krótkowzr., nadwzr. astygm., jaskra,

zaćma, inne.....

Rozpoznanie onkologiczne.....

Zastosowane leczenie.....

.....

Badania wstępne i orientacyjne

Oko dominujące: * dal OP OL ; bliż OP OL

CT dal..... bliż..... PBK.....

Ruchy oka

OP OL

NSUCO śledzenie/...../...../.....

sakady/...../...../.....

.....

Inne:(sakadometr).....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

*właściwe zaznaczyć

Podmiotowe badanie refrakcji

	Sph	cyl	ax	Add (odl.)	Visus do dali c.c.	Visus do bliży c.add
OP						
OL						

Widzenie obuoczne do dali

Stereo.....

Fuzja t. Wortha t. Schobera.....

Różnice fiksacji dal Bliż.....

Widzenie obuoczne do bliży

Stereo.....()

Fuzja()

PCT	[pdptr.]	zakresy
6 m	obk	BS BN
0,4 m	obk	BS BN

Inne badania**Akomodacja / konwergencja**

Odpowiedź akom. (metoda.....) OP..... OL.....OU.....

Amplituda akom.(metoda.....) OP.....cm.....dptr. OL.....cm.....dptr. UO.....cm.....dptr Norma.....

PBK [cm]/...../...../..... uwagi.....

Widzenie barwne OP

OL

Przedni odcinek

OP..... OL.....

T OP.....mmHg TOL.....mmHg

Dno oka OP:

Dno oka OL:

Diagnoza**Uwagi****1. Proponowana korekcja:**

dal	sph	cyl	ax	pryzma	baza	PD	bliż	sph	cyl	ax	pryzma	baza	PD
OP							OP						
OL							OL						

2. Dodatkowe postępowanie / zalecane konsultacje.....**3. Wizyta kontrolna**.....

podpis badającego

4. Zestawienie wybranych wyników VFQ-25

Tabela 46. VFQ-25 dla grupy badanych kobiet przed i po chemioterapii, n= 13.

Pytanie	Przed chemioterapią				Po chemioterapii				p
	N	Me [Q1-Q3]	Min-Max	M ± SD	N	Me [Q1-Q3]	Min-Max	M ± SD	
1. Stan zdrowia	13	25 [0-50]	0-50	26,92 ± 21,56	13	25 [0-25]	0-50	19,23 ± 20,8	0,18
2. Stan wzroku	13	80 [80-80]	80-80	80 ± 0	13	80 [40-80]	40-80	67,69 ± 19,22	0,07
3. Obawa o stan wzroku	13	75 [75-75]	50-75	71,15 ± 9,39	13	50 [25-75]	25-75	53,85 ± 22,47	0,04
4. Ból i dyskomfort oczu	13	100 [75-100]	50-100	86,54 ± 21,93	13	50 [25-50]	25-100	51,92 ± 25,94	0,01
5. Czytanie druku	13	100 [75-100]	50-100	84,62 ± 21,74	13	50 [25-75]	0-100	51,92 ± 33,01	0,02
6. Widzenie z bliska	13	100 [75-100]	25-100	80,77 ± 27,3	13	25 [0-25]	0-100	26,92 ± 34,55	0,005
7. Trudności w odnajdywaniu rzeczy	13	100 [100-100]	100-100	100 ± 0	13	100 [100-100]	75-100	98,08 ± 6,93	-
8. Czytanie znaków ulicznych	13	75 [75-75]	75-75	75 ± 0	13	50 [25-75]	25-75	51,92 ± 21,56	0,01
9. Chodzenie po schodach	13	75 [75-75]	50-75	71,15 ± 9,39	13	75 [75-75]	25-75	63,46 ± 21,93	0,11
10. Zauważanie mijanych obiektów	13	75 [75-75]	75-75	75 ± 0	13	50 [50-75]	50-75	61,54 ± 12,97	0,02
11. Dostarczanie reakcja innych ludzi	13	100 [100-100]	75-100	98,08 ± 6,93	13	100 [100-100]	75-100	98,08 ± 6,93	-
12. Dobieranie odzieży	13	100 [100-100]	75-100	98,08 ± 6,93	13	100 [100-100]	75-100	98,08 ± 6,93	-
13. Odwiedzanie innych	13	100 [100-100]	100-100	100 ± 0	13	100 [100-100]	100-100	100 ± 0	-
14. Oglądanie filmów w kinie	13	100 [75-100]	75-100	92,31 ± 12,01	13	75 [75-75]	75-75	75 ± 0	0,008
15. Kierowanie pojazdem	13	100 [0-100]	0-100	59,62 ± 49,52	13	50 [0-75]	0-75	38,46 ± 33,25	0,02
16. Kierowanie pojazdem w nocy	8	75 [0-75]	0-75	46,15 ± 37,98	8	25 [0-25]	0-50	17,31 ± 15,76	0,01
16a. Kierowanie pojazdem w trudnych warunkach	8	50 [0-50]	0-75	34,62 ± 29,82	8	25 [0-25]	0-25	15,38 ± 12,66	0,01
17. Ograniczenia wzrokowe - osiągnięcia	13	100 [75-100]	75-100	92,31 ± 12,01	13	75 [50-100]	50-100	76,92 ± 21,56	0,07
18. Ograniczenia wzrokowe - czas pracy	13	100 [100-100]	100-100	100 ± 0	13	100 [25-100]	25-100	75 ± 35,36	0,04
19. Ograniczenia wzrokowe - dyskomfort	13	100 [100-100]	50-100	88,46 ± 21,93	13	50 [50-50]	50-100	57,69 ± 18,78	0,01
20. Ograniczenia wzrokowe - pozostawanie w domu	13	100 [75-100]	175-100	90,38 ± 12,66	13	100 [100-100]	75-100	98,08 ± 6,93	0,07
21. Ograniczenia wzrokowe - poczucie sfrustrowania	13	100 [75-100]	50-100	84,62 ± 21,74	13	50 [50-75]	25-100	57,69 ± 25,79	0,03
22. Ograniczenia wzrokowe - zmniejszona kontrola	13	50 [50-100]	50-100	73,08 ± 25,94	13	100 [50-100]	50-100	80,77 ± 25,32	0,18
23. Ograniczenia wzrokowe - poleganie na innych	13	75 [75-100]	75-100	86,54 ± 12,97	13	100 [75-100]	75-100	90,38 ± 12,66	0,18
24. Potrzeba pomocy od innych	13	75 [75-100]	75-100	82,69 ± 12,01	13	75 [75-100]	75-100	84,62 ± 12,66	-
25. Ograniczenia wzrokowe - niekomfortowe sytuacje	13	100 [100-100]	100-100	100 ± 0	13	100 [100-100]	100-100	100 ± 0	-

Tabela 47. VFQ-25 dla grupy badanej (n=33) i kontrolnej (n=38).

Pytanie	Grupa badana				Grupa kontrolna				p
	N	Me [Q1-Q3]	Min-Max	M ± SD	N	Me [Q1-Q3]	Min-Max	M ± SD	
1. Stan zdrowia	28	25 [0-50]	0-50	27,68 ± 22,91	28	50 [50-75]	25-100	58,93 ± 22,79	<0,001
2. Stan wzroku	28	80 [40-80]	40-100	68,57 ± 19,19	28	80 [60-100]	40-100	78,57 ± 20,31	0,06
3. Obawa o stan wzroku	28	50 [25-62,5]	25-75	45,54 ± 20,47	28	75 [50-100]	0-100	68,75 ± 29,36	0,002
4. Ból i dyskomfort oczu	28	50 [25-50]	25-100	44,64 ± 22,93	28	100 [75-100]	50-100	89,29 ± 15,85	<0,001
5. Czytanie druku	28	75 [25-75]	0-100	58,04 ± 33,37	28	100 [75-100]	50-100	90,18 ± 15,72	<0,001
6. Widzenie z bliska	28	25 [0-75]	0-100	36,61 ± 39,37	28	100 [75-100]	50-100	87,5 ± 18,63	<0,001
7. Trudności w odnajdywaniu rzeczy	28	100 [100-100]	75-100	97,32 ± 7,87	28	100 [100-100]	75-100	97,32 ± 7,87	0,99
8. Czytanie znaków ulicznych	28	75 [50-100]	25-100	66,96 ± 28,1	28	100 [75-100]	50-100	83,93 ± 19,5	0,02
9. Chodzenie po schodach	28	75 [50-75]	25-100	66,96 ± 22,62	28	100 [75-100]	50-100	90,18 ± 17,13	<0,001
10. Zauważanie mijanych obiektów	28	50 [50-75]	50-100	65,18 ± 19,65	28	87,5 [75-100]	50-100	84,82 ± 17,13	<0,001
11. Dostrzeganie reakcji innych ludzi	28	100 [100-100]	75-100	99,11 ± 4,72	28	100 [100-100]	100-100	100 ± 0	0,33
12. Dobieranie odzieży	28	100 [100-100]	75-100	99,11 ± 4,72	28	100 [100-100]	50-100	97,32 ± 10,41	0,56
13. Odwiedzanie innych	28	100 [100-100]	100-100	100 ± 0	28	100 [100-100]	50-100	97,32 ± 10,41	0,16
14. Oglądanie filmów w kinie	28	75 [75-75]	25-75	73,21 ± 9,45	28	100 [75-100]	50-100	86,61 ± 15,93	<0,001
15. Kierowanie pojazdem	28	50 [0-75]	0-100	40,18 ± 38,69	28	75 [0-100]	0-100	55,36 ± 46,82	0,13
16. Kierowanie pojazdem w nocy	16	25 [0-25]	0-75	22,32 ± 25,77	17	50 [0-75]	0-100	37,5 ± 35,68	0,19
16a. Kierowanie pojazdem w trudnych warunkach	16	25 [0-25]	0-50	17,86 ± 17,82	17	50 [0-75]	0-100	43,75 ± 40,61	0,03
17. Ograniczenia wzrokowe - osiągnięcia	28	75 [62,5-100]	50-100	77,68 ± 19,65	28	100 [100-100]	50-100	93,75 ± 12,95	0,001
18. Ograniczenia wzrokowe – czas pracy	28	87,5 [50-100]	25-100	75 ± 31,18	28	100 [100-100]	75-100	94,64 ± 10,45	0,01
19. Ograniczenia wzrokowe – dyskomfort	28	50 [50-50]	50-100	57,14 ± 15	28	100 [87,5-100]	50-100	92,86 ± 13,36	<0,001
20. Ograniczenia wzrokowe – pozostawanie w domu	28	100 [100-100]	75-100	99,11 ± 4,72	28	100 [100-100]	75-100	99,11 ± 4,72	0,98
21. Ograniczenia wzrokowe – poczucie sfrustrowania	28	75 [50-100]	25-100	69,64 ± 30,7	28	100 [100-100]	75-100	95,54 ± 9,75	0,001
22. Ograniczenia wzrokowe – zmniejszona kontrola	28	100 [50-100]	50-100	85,71 ± 23	28	100 [100-100]	75-100	94,64 ± 10,45	0,27
23. Ograniczenia wzrokowe – poleganie na innych	28	100 [75-100]	75-100	92,86 ± 11,5	28	100 [100-100]	75-100	98,21 ± 6,56	0,04
24. Potrzeba pomocy od innych	28	100 [75-100]	75-100	90,18 ± 12,43	28	100 [100-100]	75-100	99,11 ± 4,72	0,001
25. Ograniczenia wzrokowe – niekomfortowe sytuacje	28	100 [100-100]	100-100	100 ± 0	28	100 [100-100]	75-100	98,21 ± 6,56	0,16

5. Zestawienie wybranych wyników parametrów wzrokowych (grupa badana)

Lp.	Imię i nazwisko	wiek	Ostrość wzroku dal OP	Ostrość wzroku dal OL	Ostrość wzroku OB	CT dal	CT bliż	PBK zerwanie	PBK odtworzenie	Zakresy BS dal Zerwanie/odtworzenie	Zakresy BN dal zerwanie/odtworzenie	Zakresy BS bliż zerwanie/odtworzenie	Zakresy BN bliż zerwanie/odtworzenie
1	Agn. Jad.- Sko.	37	1,3	1,3	1,3	+2	+8	5	8	12/8	8/5	25/16	10/8
2	Bar. Jur.	57	1,3	1,3	1,3	0	-8	5	10	10/6	8/6	18/10	14/10
3	Bea. Szu.	44	1,0	1,3	1,3	-2	-12	9	12	10/6	8/5	14/12	16/10
4	Dan. Lem.	63	0,8	0,8	0,8	0	-6	13	14	12/6	8/5	18/14	16/10
5	Dan. Szy.	60	1,3	1,3	1,3	0	-8	7	10	10/6	8/6	18/14	14/10
6	Edy. Lab.	38	1,0	1,0	1,3	0	-8	12	13	10/8	12/8	20/16	14/10
7	Hor. Wla.	48	1,3	1,3	1,3	-3	-10	12	13	6/4	6/4	6/8	14/12
8	Joa. Bol.	48	1,3	1,3	1,3	-3	-10	6	12	10/8	12/8	18/16	14/10
9	Mar. Wol.	50	1,0	1,0	1,3	-4	-10	8	13	10/8	12/8	18/10	14/10
10	Ter. Sod.	52	1,3	1,3	1,3	0	-2	4	5	12/8	10/8	25/20	16/10
11	Mał. Śni.	73	1,0	1,0	1,3	-3	-12	9	12	10/8	8/5	10/8	14/10
12	Zof. Się.	67	1,0	1,0	1,0	-3	-12	7	9	10/-	12/8	12/8	14/10
13	Sta. Ser.	73	0,8	1,0	1,0	0	-3	6	9	14/8	8/5	20/16	16/10
14	Mar. Grz.	59	1,3	1,3	1,3	-1	-4	6	13	12/8	10/8	18/14	14/10
15	Bar. Pan.	64	1,0	1,0	1,0	-4	-14	3	10	10/8	12/8	20/16	14/10
16	Bar. Til.	77	1,0	1,0	1,0	+6	+2	7	10	35/20	1/0	40/30	2/1
17	Bea. Rau.	51	1,0	1,0	1,0	-6	-8	15	16	14/10	10/8	16/14	18/16
18	Bog. Sik. - Urb.	79	1,3	1,3	1,3	-2	-5	6	7	14/10	8/5	20/16	10/16

19	Ewe. Szy.	43	1,3	1,3	1,3	0	-5	6	7	10/8	8/6	20/18	12/8
20	Hal. Pil.	37	1,3	1,3	1,3	-6	-12	9	12	12/8	10/8	20/16	16/10
21	Gra. Pog.	67	1,0	1,0	1,3	-4	-10	6	7	6/4	16/6	18/16	18/16
22	Kat. Błę.	49	1,3	1,3	1,3	-1	-8	6	18	10/8	12/8	20/16	14/10
23	Kry. Koj. - Prz.	69	0,8	1,0	1,0	0	-4	9	14	16/12	10/8	20/18	14/10
24	Kry. Cic.	64	1,0	1,0	1,0	0	-6	10	12	12/8	10/8	18/14	14/10
25	Kry. Mąd.	64	1,0	1,0	1,0	0	-8	3	5	12/8	10/8	25/20	14/10
26	Kry. Nak.	64	1,0	1,0	1,0	0	0	10	13	16/12	10/8	20/18	14/10
27	Kry. Pyt.	63	1,3	1,3	1,3	0	-8	0	0	18/16	10/8	25/20	14/12
28	Lid. Wiś.	54	1,3	1,3	1,3	0	-6	17	18	12/10	6/4	14/12	6/4
29	Sła. Fry.	61	0,9	0,9	1,0	-1	-8	8	14	16/0	10/6	18/12	16/10
30	Pau. Hac.	31	1,0	1,2	1,2	-8	-8	6	8	12/6	8/5	20/14	16/10
31	Mał. Przy.- Sob.	49	1,2	1,2	1,2	-1	-10	4	14	10/6	8/4	20/16	14/12
32	Ter. Waw.	67	1,0	1,0	1,2	-4	-10	3	10	8/6	10/6	18/14	14/12
33	Elż. Pia.	54	1,0	1,0	1,0	-1	-8	4	5	10/6	8/5	18/16	14/10