



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Milena S. Vujanović

**REFRAKCIONI STATUS OKA I
BIOMETRIJSKE KARAKTERISTIKE
PREMATURUSA SA I BEZ PREMATURNE
RETINOPATIJE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2016.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Milena S. Vujanović

**REFRACTIVE STATE OF THE EYE AND
BIOMETRIC CHARACTERISTICS OF
PREMATURE INFANTS WITH AND
WITHOUT RETINOPATHY OF
PREMATURITY**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2016.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор: Doc dr Gordana Stanković- Babić, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Наслов: Refrakcioni status oka i biometrijske karakteristike prematurusa sa i bez prematurne retinopatije

Резиме: Prematurna retinopatija (ROP) je oboljenje oka prevremeno rođene dece, koje zahvata krvne sudove retine tokom njihovog razvoja. Još uvek se smatra glavnim uzrokom slepila u dece, čak i u razvijenim delovima sveta. Cilj ovog istraživanja je utvrditi učestalost refrakcionih anomalija kod prevremeno rođene dece sa prematurnom retinopatijom i bez nje u odnosu na terminsku novorođenčad; uporediti biometrijske karakteristike oka prevremeno rođene dece sa razvijenom prematurnom retinopatijom i bez nje i terminske novorođenčadi; ispitati uticaj faktora rizika za prevremeno rođenje od strane deteta i majke na refrakcioni status i biometrijske karakteristike oka prematurusa. Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 250 (500 očiju) prevremeno rođene dece starosti devet meseci života i isto toliko terminske novorođenčadi istog uzrasta. U skladu sa nalazom na očnom dnu i primenjenom terapijom svih 250 nedonoščadi (500 očiju) svrstano je u tri grupe: I grupa non ROP, II grupa mROP, III grupa sROP koja je podeljena u dve podgrupe prema primenjenoj terapiji: A-LFK, B-aVEGF. Nakon uzimanja heteroanamnestičkih podataka urađen je oftalmološki pregled: procena vidne oštine, ortoptički pregled, retinoskopija, keratometrija, pregled očnog dna i ultrazvučni pregled oka. Rezultati ove studije su pokazali da su refrakcione greške češće kod prematurusa. Kod prematurusa gde nije bilo ROP-a najčešća je hipermetropija, a kod prematurusa gde se ROP javio miopija, pri čemu je visoka miopija pratila teške forme ROP. Astigmatizam je češći kod prematurusa, kao i anizometropija. Kod prematurusa sa razvijenim ROP-om nađena je manja dubina prednje očne komore, veća debljinu sočiva, veća zakrivljenost rožnjače, manja aksijalna dužina oka. Od faktora rizika od strane deteta koji utiču na refrakcioni status oka izdvajaju se: TM, GS, primena oksigeno terapije i mehaničke ventilacije, visina AS skora u 1.minutu, pojava HIC, sepse. Od faktora rizika od strane majke koju mogu uticati na razvoj refrakcionih anomalija i biometrijskih karakteristika oka deteta najznačajniji su održavana trudnoća, IVF, višeploidna trudnoća, pušenje, starost majke preko 40 godina.

Научна област: medicina

Научна дисциплина: oftalmologija

Кључне речи: prematurus, prematurna retinopatija, refrakcione greške, biometrija, faktori rizika

УДК: 617.735-053.32

CERIF
класификација:

B620 oftalmologija

Тип лиценце
Креативне
заједнице:

CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor: Doc dr Gordana Stanković- Babić, Faculty of Medicine, University of Nis

Title: Refractive state of the eye and biometric characteristic of premature infants with and without retinopathy of prematurity

Abstract: Retinopathy of prematurity (ROP) is a vasoproliferative retinopathy which affects the blood vessels of the retina during its development. It is still considered as the main cause of blindness in children, even in the developed countries. The aim of this study was to determine the prevalence of refractive errors in premature infants with and without ROP compared to newborns; compare the biometric characteristics of the eye preterm infants with and without ROP and newborns; examine the influence of risk factors for premature birth by the child's and mother on the refractive status of the eye and biometric characteristics of premature infants. The study included 250 (500 eyes) premature infants nine months old and the same number of newborns also nine months old. According with the findings in the retina and applied therapy of 250 preterm infants (500 eyes) were classified into three groups: Group I non ROP, Group II mROP, Group III sROP which is divided into two subgroups according to the applied therapy: A-LFK, B -aVEGF. After taking heteroanamnestic data was performed ophthalmologic examination: assessment of visual acuity, orthoptic examination, retinoscopy, keratometry, fundoscopy and ultrasonography of the eye. Results of this study showed that refractive errors are more common in premature infants. In the non ROP group more common is hyperopia. In the mROP group myopia, but high myopia is more common in the sROP group. Astigmatism is more common in premature infants, and also anisometropia. Children from sROP group had significantly greater lens thickness, shorter anterior chamber depth, shorter axial length, steeper cornea. Of the risk factors by a child that affect the refractive status of the eye are: BW, GA, oxygen therapy and mechanical ventilation, presence of intracranial hemorrhage, sepsis. Of the risk factors from the mother that can affect the development of refractive errors and biometric characteristics of the eye of a child are the most risky pregnancy, in vitro fertilization, multiple pregnancy, smoking, maternal age over 40 years.

Scientific Field: Medicine

Scientific Discipline: Ophthalmology

Key Words: preterm infants, Retinopathy of prematurity, refractive errors, biometry, risk factors

UDC: 617.735-053.32

CERIF
Classification:

B620 ophthalmology

Creative
Commons
License Type:

CC BY-NC-ND

Zahvaljujem se mom mentoru doc dr Gordani Stanković Babić na nesebičnoj pomoći i podršci da istrajem do kraja u stvaranju i oblikovanju, svakog segmenta, ove doktorske disertacije.

Neizmernu zahvalnost upućujem prof dr Ani Oros sa Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, koja me je strpljivo, uporno i bezrezervno učila i uvela u svet prematurne retinopatije a onda brojnim savetima, sugestijama usmerila i podržala izradu ove disertacije.

Veliku zahvalnost upućujem prof dr Gordani Zlatanović na stručnoj pomoći i podršci svake vrste.

Ogromnu zahvalnost upućujem mojoj porodici, suprugu Vladanu, ćerkama Ani i Mariji i roditeljima na velikom razumevanju, podršci i motivaciji.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	4
1.1. Prematurus i prematura retinopatija	4
1.1.1. Embrionalni razvoj oka.....	5
1.1.2. Embrionalni razvoj krvnih sudova mrežnjače.....	7
1.1.3. Patogeneza i klasifikacija premature retinopatije.....	10
1.1.4. Terapija premature retinopatije	17
1.2. Proces emetropizacije kod terminske novorođečadi.....	19
1.3. Analiza dosadašnjih saznanja o procesu emetropizacije kod prevremeno rođene dece	22
2. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	24
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	25
4. ISPITANICI I METODE.....	27
4.1. Ispitanici	27
4.2. Metode.....	28
4.3. Statistička obrada podataka	29
5. REZULTATI.....	31
5.1. Učestalost refrakcionih grešaka kod prevremeno rođene dece u odnosu na terminsku novorođenčad	32
5.1.1. Učestalost anizometropije kod prevremeno rođene dece u odnosu na terminsku novorođenčad	35
5.2. Učestalost refrakcionih grešaka kod prevremeno rođene dece sa i bez ROP-a.....	36
5.2.1. Učestalost anizometropije kod prevremeno rođene dece sa i bez ROP-a	37
5.3. Refrakcioni status očiju prevremeno rođene dece sa različitim tipovima ROP-a	38
5.3.1. Učestalost anizometropije kod prevremeno rođene dece sa različitim tipovima ROP-a.....	39

5.4. Refrakcioni status očiju prevremeno rođene dece sa sROP-om kod koje su primenjeni različiti terapijski postupci	40
5.4.1. Učestalost anizotropije kod prevremeno rođene dece sa sROP-om kod koje su primenjeni različiti terapijski postupci	41
5.5. Učestalost i karakteristike astigmatizma kod prevremeno rođene dece u odnosu na terminsku novorođenčad	42
5.6. Učestalost i karakteristike astigmatizma kod prevremeno rođene dece sa i bez ROP-a	44
5.7. Astigmatizam očiju prevremeno rođene dece sa sROP-om kod koje su primenjeni različiti terapijski postupci	45
5.8. Biometrijske karakteristike očiju terminske novorođenčadi i prevremeno rođene dece	47
5.9. Poređenje biometrijskih karakteristika očiju terminske novorođenčadi i prevremeno rođene dece sa i bez prematurne retinopatije	47
5.10. Poređenje biometrijskih karakteristika očiju prevremeno rođene dece sa sROP-om u odnosu na tip terapije	48
5.11. Biometrijske karakteristike očiju prevremeno rođene dece sa različitim refrakcionim statusom	49
5.12. Vrednosti i zastupljenost rizik faktora od strane deteta koje utiču na razvoj ROP-a u studijskoj i kontrolnoj grupi	52
5.12.1. Korelacija rizik faktora od strane deteta na razvoj ROP-a i pojavu miopije ...	53
5.12.2. Korelacija rizik faktora od strane deteta na razvoj ROP-a i pojavu emetropije	54
5.12.3. Korelacija rizik faktora od strane deteta na razvoj ROP-a i pojavu hipermetropije	55
5.12.4. Uticaj terapije kiseonikom na pojavu refrakcionih grešaka u studijskoj grupi	56

5.12.5. Uticaj mehaničke ventilacije na pojavu refrakcionih grešaka u studijskoj grupi.....	58
5.13. Vrednosti i zastupljenosti rizik faktora od strane majke koji utiču na prevremeno rođenje u studijskoj i kontrolnoj grupi	60
5.13.1. Korelacija rizik faktora od strane majke i pojave miopije kod prevremeno rođene dece	61
5.13.2. Korelacija rizik faktora od strane majke i pojave emetropije kod prevremeno rođene dece	62
5.13.3. Korelacija rizik faktora od strane majke i pojave hipermetropije kod prevremeno rođene dece	63
5.13.4. Korelacija rizik faktora od strane majke i dubine prednje očne komore prevremeno rođene dece	64
5.13.5. Korelacija rizik faktora od strane majke i debljine sočiva očiju prevremeno rođene dece.	65
5.13.6. Korelacija rizik faktora od strane majke i dužine oka prevremeno rođene dece	66
6. DISKUSIJA	67
7. PRAKTIČNA PRIMENA DOBIJENIH REZULTATA	81
8. ZAKLJUČAK	83
9. LITERATURA	85
10. Lista skraćenica.....	97

1.UVOD

1.1 Prematurus i prematurna retinopatija

Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), Američkoj pedijatrijskoj akademiji (AAP) i Američkom koledžu za ginekologiju i obstetriciji prematurus je dete rođeno pre navršenih 37 nedelja ili 259 dana gestacije računajući od prvog dana poslednje menstruacije majke (1,2). Na osnovu gestacijske starosti prevremeno rođena deca svrstana su u nekoliko grupa:

1. izrazito prevremeno rođena deca su ona koja su rođena između 22. i 27. nedelje gestacije,
2. vrlo prevremeno rođena deca od 28. do 31. nedelje gestacije,
3. umereno prevremeno rođena deca od 32. do 33. nedelje gestacije,
4. kasno prevremeno rođena deca od 34. do 37. nedelje gestacije.

Nedonoščad se razlikuju i po težini na rođenju tako da je izrazito niska težina pri rođenju do 1000 g, odnosno vrlo niska težina pri rođenju iznosi do 1500 g (2).

Učestalost prevremenog rađanja kreće se oko 5 do 7% od ukupnog broja živorođenih u razvijenim zemljama sveta, osim SAD, gde je 12,5%. Znatno je viša u zemljama u razvoju i nerazvijenim zemljama sveta, posebno u Africi i južnoj Aziji. Takođe je primećeno da u razvijenim delovima sveta dramatično raste učestalost prevremenih porođaja u poslednjih dvadesetak godina (3).

Prevremeno rođenje praćeno je brojnim i različitim zdravstvenim problemima, a jedan od njih je i prematurna retinopatija.

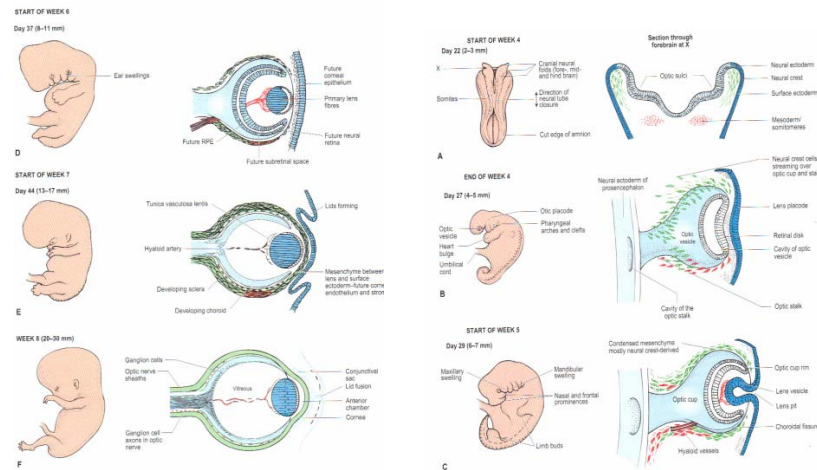
Prematurna retinopatija - retinopathy of prematurity (ROP) - jeste oboljenje oka prevremeno rođene dece, koje zahvata krvne sudove retine tokom njihovog razvoja. Još uvek se smatra glavnim uzrokom slepila kod dece, čak i u razvijenim delovima sveta. Uzrok slepila

je kod više od 50.000 dece širom sveta, kod oko 16% sve prevremeno rođene dece i kod 50% dece sa telesnom masom na rođenju koja je jednaka ili manja od 1700g (4, 5).

1.1.1 Embrionalni razvoj oka

Embriogeneza oka je složen proces tesno povezan sa embrionalnim razvojem mozga. U njegovom stvaranju učestvuje neuroektoderm međumozga (*diencephalon*), površinski ektoderm i ektomezenhim (6). Strukture oka počinju da se formiraju 22. dana razvića (početkom četvrte nedelje gestacije), pre zatvaranja nervnih nabora u nervnu cev, kada se pojavljuju optički kanali (*recessus opticus*) u predelu međumozga (7). Posle zatvaranja kranijalne neuropore (prednjeg otvora), otprilike oko 24. dana razvoja uočava se prvobitno oko (primordium oka), u vidu izvrata (evaginacije), koji ima izgled mehurića te se naziva optički mehur (*vesicula optica*) (6,7), povezan je sa međumozgom uzanom, šupljom optičkom peteljkom, budućim vidnim živcem. Distalni, prednji deo optičkog mehura raste upolje, dolazi u blizinu ektoderma i oko 32. dana razvića ovaj deo optičkog mehura gradi uvrat (invaginaciju) te se mehur uobličava u optički pehar (*calyx opticus*). Na ventralnoj, donjoj strani optičke peteljke, pre nego što se potpuno spoje njeni zidovi, stvara se horoidna ili retinalna pukotina (*fissura optica*). Posredstvom ove pukotine u očni pehar dolazi hijaloidna arterija (*a. hyaloidea*). Zahvaljujući ovim promenama, optički mehur postaje dvoslojni optički pehar. Tokom daljeg razvoja dolazi do sve većeg uvrata tkiva i do smanjenja šupljine optičkog mehura i najzad ona postaje pukotina koja odvaja spoljašnji pigmentni sloj mrežnjače od unutrašnjeg neuralnog sloja. Od zadnjeg unutrašnjeg sloja optičkog pehara razviće se svi slojevi optičkog dela retine, a od spoljašnjeg pigmentnog nastaje pigmentni sloj retine.

Razvoj sočiva započinje oko 30. dana, pojavom zadebljanja spoljašnjeg ektoderma na mestu kontakta spoljašnjeg i neuralnog ektoderma. To zadebljanje naziva se sočivna ploča (*placoda lentis*). Ona prolazi kroz nekoliko faza razvoja i formira se mehur sočiva (*vesicula lentis*), koji se nalazi unutar optičkog pehara, u mezenhimu. Diferencijacijom mezenhima nastaje želatinozna struktura, tzv. primarno staklasto telo. Ono ispunjava prostor između sočiva i unutrašnjeg sloja optičkog pehara (slika 1).



Slika 1. Embrionalni razvoj oka (8)

Ektodermalne ćelije koje pokrivaju površinu mehura sočiva izgradiće njegov omotač (*capsula lentis*). Krajem 7. nedelje gestacije sočivo postaje solidna struktura, koju u početku ishranjuju grančice hijaloidne arterije. Kasnije u toku fetalnog razvoja ono postaje avaskularna struktura. U početku sočivo ispunjava gotovo čitav očni pehar, a kasnije samo jedan njegov mali deo, dok drugi, veći deo, ispunjava staklasto telo (*corpus vitreum*) (6,7).

Spoljašnji epitelni deo trepavičastog tela (*corpus ciliare*) nastaje od pigmentnog sloja optičkog pehara, a unutrašnji od neuralne retine. Stroma trepavičastog tela vodi poreklo od ektomezenhima, kao i mišićne ćelije trepavičastog mišića (*m. ciliaris*). Stroma dužice (*iris*) nastaje od ektomezenhima, dok mišićne ćelije (*m. sphincter et m. dilatator pupillae*) nastaju od neuroektoderma optičkog pehara (6).

Od spoljašnjeg dela ektomezenhima, koji okružuje optički mehur, razvije se spoljašnji omotač oka (*tunica fibrosa bulbi*), odnosno njeni delovi, rožnjača (*cornea*) i beonjača (*sclera*), a od unutrašnjeg sudovna opna (*choroidea*). Iz ektomezenhima razvije se i hijalodni krvni sudovi, koji će proći kroz horoidnu pukotinu i komoru staklastog tela (*camera vitrea*) i doći do sočiva (*lens*). Staklasto telo (*corpus vitreum*) nastaje iz ćelija unutrašnjeg lista očnog pehara i osnove sočivnog mehura. Kapsula sočiva se formira iz ćelija sočivnog epitela (6, 7).

Rođenjem deteta razvoj oka još nije završen. Osovina dečijeg oka na rođenju iznosi 16–18 mm, a odrasle emetropne osobe 22 do 24 mm. Specifičnost oka u prvim nedeljama života jesu: veća i tanja rožnjača, tanka vežnjača bez subkonjunktivalnog adenoidnog tkiva, plića prednja komora, sivoplavičasta dužica, uska zenica, sferično sočivo. Retina nije potpuno

diferencirana, makula nije potpuno razvijena, nalazi se lateralno od optičke osovine oka, a vidni živac je tanji. U periodu od 5. do 8. godine deteta može se reći da je razvoj oka završen.

1.1.2 Embrionalni razvoj krvnih sudova mrežnjače

Krvni sistem potiče iz mezoderma i javlja se u veoma ranim stadijumima razvoja. U osnovi razvića krvnog sistema su procesi vaskulogeneze i angiogeneze, apoptoza krvnih sudova i njihovo sazrevanje (9, 10).

U ranim stadijuma razvića mrežnjače, potrebnu količinu kiseonika obezbeđuje horoidalni i hijaloidni krvni sistem, a kasnije retinalni.

Do 6. nedelje gestacije retina se ishranjuje isključivo iz horoidee difuzijom (11). Horoidalna krvna mreža, uočava se kod čovečijeg zametka dugog 4–5 mm. Njena pojava odgovara vremenu nastanka optičkog mehura. Razvija se iz mezoderma i kranijalnog dela nervnog grebena. Sastoji od velikih primitivnih krvnih sudova, koji polaze od krvnog sistema koji okružuje nervnu cev (*tubus neuralis*) i pružaju se do površinskih slojeva *cupulae opticae* - udubljenja u predelu budućeg diska optičkog živca - okružujući je u potpunosti (11). U toku 2. i 3. meseca intrauterinog razvoja iz primitivnog spleta razvija se složena krvna mreža, koja se povezuje sa zadnjim trepavičastim arterijama (*aa. ciliares posteriores*), formiraju se *vv. vorticosae* i stvara se horiokapilarni sloj (12). Horoidalna krvna mreža ishranjuje retinalni pigmentni sloj i fotoreceptore.

Daljim razvojem i umnožavanjem ćelija retine, povećavaju se potrebe za kiseonikom, koje horoidalna cirkulacija ne može da zadovolji, te se iz prednjih delova oka razvija hijaloidalna krvna mreža. Arterija hijaloidea (*a. hyaloidea*) razvija se početkom 4. nedelje gestacije iz dorzalne oftalmične arterije (*a. ophthalmica dorsalis*). Ova krvna mreža je privremena i postoji samo tokom prvih četiri meseca intrauterinog razvoja (11).

Već kod embriona dužine 7 mm hijaloidna arterija je prošla kroz staklasto telo (*corpus vitreum*) i došla do zadnjeg pola sočiva (*lens crystallina*). Kod embriona dugog 8–9 mm, uočava se oko sočiva gusta kapilarna mreža, koja se naziva *tunica vasculosa lentis* i anastomozira se sa horoidalnom krvnom mrežom.

Hijaloidna mreža nema vena, tako da hijaloidni sistem predstavljaju samo arterije, dok venski deo sistema čine horoidalne vene. U toku razvoja hijaloidna mreža doseže do prednje strane sočiva i gradi opnu zenice. U 9. nedelji gestacije, hijaloidna krvna mreža je u

potpunosti razvijena i obezbeđuje ishranu oka u razvoju. Istovremeno, sa potpunim razvojem hijaloidne krvne mreže uočava se nastanak retinalne krvne mreže, kao i početak regresionih procesa hijaloidne mreže, koji su praćeni okluzijom kapilara makrofagima, što je kritični momenat za nastanak atrofije (9). Kako vaskularne strukture regrediraju, primarno staklasto telo se retrahuje, a kolagena vlakna i hijaluronska kiselina se produkuju, formirajući sekundarno – definitivno staklasto telo, koje u 5. mesecu intrauterinog razvoja ispunjava zadnji deo oka, a primarno staklasto telo ostaje centralno postavljeno u obliku slova S (13).

Dalji razvitak retine praćen je sve većim potrebama za kiseonikom, koje horoidalna i hijaloidna krvna mreža ne mogu da zadovolje, te se početkom 14. nedelje gestacije primećuje razvoj krvne mreže retine (14). Razvoj krvnih sudova retine počinje pojavom astrocita, koji su predvodnici endotelnim ćelijama krvnih sudova. U toku 16. nedelje gestacije astrociti se prvi put vide u blizini hijaloidne arterije (*a. hyaloidea*) i papile optičkog živca (*discus n. optici*) i formiraju strukturu u vidu četiri režnja, od koji su dva veća i usmerena su temporalno, a dva manja nazalno i oni označavaju pravce budućih glavnih arterijsko-venskih parova.

Prvobitna retina sastoji se samo iz jednog nediferenciranog sloja. Razvićem slojeva retine i njenim sazrevanjem započinje i stvaranje krvne mreže retine.

Formiranje prvobitne krvne mreže centralne 2/3 retine odvija se procesom vaskulogeneze, dok se ostatak krvnih sudova retine razvija procesom angiogeneze. Proces vaskulogeneze kod čovečijeg začetka započinje u 17. danu embrionalnog razvića. Mezenhimske ćelije horiona, žumančane kese i mezenhimne peteljke formiraju krvna ili angioblastna ostrvca (*insulae sanguineae*). Od površinskih mezenhimskih ćelija angioblastnih ostrvaca razviće se primitivni angioblasti, odnosno matične endotelne ćelije, a od centralno položenih ćelija matične ćelije odgovorne za hematopoezu (6). Vaskulogeneza podrazumeva stvaranje krvnih sudova *de novo*. Tokom ovog procesa diferenciranjem primitivnih angioblasta stvaraju se primitivne krvne mreže iz kojih se uobličavaju veliki krvni sudovi, kao što su centralna retinalna arterija (*a. centralis retinae*) i njene grane (10). Usled položaja završnog dela *a. centralis retinae*, odnosno optičkog diska (*discus n. optici*), nazalni krvni sudovi retine dosežu do zupčaste linije u 36. nedelji gestacije, a temporalni krvni sudovi retine u 40. nedelji gestacije (15).

Angiogeneza podrazumeva rast, već postojećih krvnih sudova. U ovom procesu novi krvni sudovi nastaju pupljenjem endotelnih ćelija postojećeg krvnog suda ili uvraćanjem zida krvnog suda u sopstveni lumen. Glavni pokretač procesa angiogeneze jeste hipoksija. Ona pokreće produkciju faktora rasta – *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) –

posredstvom retinalne glije, odnosno Milerovih (Müller) ćelija i astrocita (16). Procesom angiogeneze formiraju se perifoveolarna područja i krvni sudovi dubokih slojeva retine.

Ključnu ulogu tokom razvika krvnih sudova retine imaju astrociti jer predvode kretanje i urastanje endotelnih ćelija u tkivo retine, odnosno stvaranje krvnih sudova. U periodu između 14. i 15. nedelje gestacije, istovremeno sa sazrevanjem ćelija retine, dolazi do razvoja površinskog krvnog spleta, dubokog krvnog spleta i radijalnog peripapilarnog krvnog spleta, koji potiču od centralne arterije retine (*a. centralis retinae*) (16, 17). Površinski krvni splet sastoji se od arteriola, kapilara i venula. Duboki krvni splet sastoji se od krvnih sudova koji imaju pretežno veličinu kapilara.

Kapilari retine sastavljeni su od endotelnih ćelija, bazalne membrane i pericita. Ćelije endotela kapilara međusobno su povezane pomoću čvrstih proteinskih veza – *zonulae adherens*. Ove veze čine visoko selektivnu hemoretinalnu barijeru. Unutrašnja hemoretinalna barijera funkcioniše na nivou endotela kapilara i predstavlja barijeru cirkulacije *a. centralis retinae*. Spoljašnja hemoretinalna barijera funkcioniše na nivou pigmentnog epitela retine i predstavlja barijeru prema horoidalnoj cirkulaciji. Ćelije pigmentnog epitela međusobno su povezane čvrstim proteinskim vezama (*zonulae occludens*). Visoke koncentracije VEGF mogu da destabilišu međućelijske veze i da dovedu do sloma hemoretinalne barijere i pojave velikog broja bolesti retine, među kojima je i prematurna retinopatija (*Retinopathy of Prematurity –ROP*).

Tokom svog intenzivnog rasta i razvoja potrebe retine za kiseonikom stalno rastu. U početku difuzija kiseonika iz horoidalne krvne mreže zadovoljava potrebe retine, međutim vremenom potrebe za kiseonikom rastu i nastaje stanje hipoksije, koje pokreće kaskadne reakcije razvoja novih krvnih sudova procesom angiogeneze. Ukoliko novoformirani krvni sudovi dopreme dovoljnu količinu kiseonika retini, doći će do obustavljanja daljeg stvaranja krvnih sudova. Brojni angiogeni faktori dokazani su na životinjskim modelima, kao što su vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF), eritropoetin, insulinski faktor rasta (IGF-1), angiopoetini, adrenomedulin i hipoksijom indukovani faktor-1 α . Najznačajniji faktor koji sinhronizuje proces između potrebe fotoreceptora retine za kiseonikom i razvijanja krvnih sudova retine jeste vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF). Zapravo, odnos kiseonika i VEGF ima ključnu ulogu u procesu formiranja krvnih sudova retine. Njegovo prisustvo i značaj u mrežnjači otkrio je Majklson (Michaelson, 1948) i utvrdio da je ovaj faktor zavisao ne samo od parcijalnog pritiska kiseonika nego i od dužine trajanja hipoksije. Daljim istraživanjima utvrđeno je da je VEGF familija koja se sastoji iz VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E i PGF (placentalni faktor rasta). Humani VEGF-A gen je organizovan

u osam egzona odvojenih sa sedam introna. Dodatnim ispitivanjima VEGF-A gena utvrđeno je da on utiče na produkciju četiri glavne izoforme: VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₄, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆, označene po broju amino kiselina koje sadrže u svojoj strukturi. Najzastupljenija je VEGF₁₆₄ izoforma (17). Istraživanja u ovoj oblasti su veoma aktuelna i brojna.

Danas se zna da takođe veliku ulogu u normalnom razvoju retine ima i insulinski faktor rasta 1(IGF1), čiji je nivo u serumu u korelaciji sa kasnijim razvojem ROP-a (18, 19). Značajna razlika u rastu krvnih sudova retine *in utero* i nakon prevremenog rođenja jeste pad IGF1 kod deteta. Kada se posle rođenja prematurusa nivo IGF1 naglo podigne, omogućava se normalan vaskularni odgovor i prematurna retinopatija se ne razvija. Vaskularni endotelijalni faktor rasta igra važnu ulogu u razvoju krvnih sudova retine, ali nije dovoljan kada su vrednosti IGF1 niske (19).

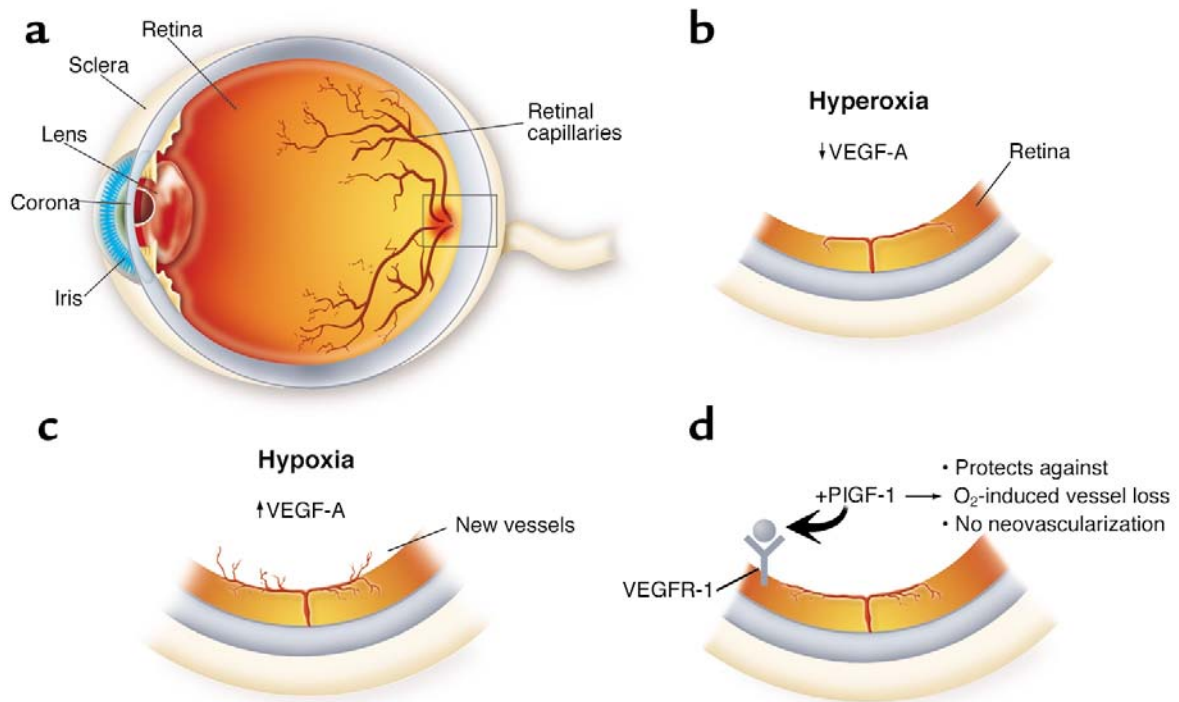
1.1.3 Patogeneza i klasifikacija prematurne retinopatije

Prematurna retinopatija pripada grupi ishemijskih retinopatija, ali je specifična po tome što se ishemijski proces dešava u uslovima razvoja retine i njene nezrelosti (20). Bolest je prvi opisao Teri (Terry) 1942. godine, nazvao je retrolentalna fibroplazija i povezo je sa prevremenim rođenjem (21). Dalja istraživanja povezala su nastanak prematurne retinopatije sa prekomernom upotrebom kiseonika (22, 23).

Tokom normalnog intrauterinog razvoja, krvni sudovi retine rastu od optičkog diska ka periferiji i dostižu zupčastu liniju (*ora serrata*) nazalno sa 36 nedelja, a temporalno sa 40 nedelja gestacijske starosti. Međutim, kod prevremeno rođene dece retina nije u potpunosti vaskularizovana te postoji periferna avaskularna zona. Veličina ove periferne avaskularne zone zavisi od gestacijske starosti. Kod jednog broja prevremeno rođene dece dalji razvoj krvnih sudova retine može da se nastavi neometano i u ekstrauterinim uslovima. Međutim, kod jednog broja prevremeno rođene dece dolazi do zaustavljanja daljeg razvoja krvnih sudova retine različitog stepena (24). Brojni su faktori rizika koji mogu uticati na dalji razvoj krvnih sudova retine i samim tim na pojavu i težinu prematurne retinopatije. Glavni faktor rizika je mala porođajna težina (manja od 1700g, posebno manja od 1250g), ali i ostali faktori poput niske gestacijske starosti deteta (posebno manje od 32 nedelje), fluktuacija u nivou kiseonika tokom prvih nedelja života, prisustvo intrakranijalnih hemoragija, Apgar skor ispod 7, respiratorni distres sindrom, pneumonija, sepsa i naravno brojni faktori koji potiču od

majke, kao što su starost majke, multiple trudnoće, in vitro fertilizacija, preeklampsija, eklampsija, pušenje i drugi (26, 27, 28, 29, 30). Poslednjih godina ističe se značaj uticaja genetskih faktora na razvoj ROP-a, posebno mutacije nađene na četiri gena (NDP, FZD4, LRP5, TSPAN12), koje se dovode u vezu sa razvojem teških formi ROP-a (31, 32).

Prematurna retinopatija razvija se na granici vaskularizovane i avaskularizovane mrežnjače i tokom svog razvoja prolazi kroz dve faze. Prva faza ROP-a dešava se neposredno nakon prevremenog rođenja, kada je retina u procesu razvoja izložena visokim dozama kiseonika, zbog čega dolazi najpre do vazokonstikcije. Dugotrajna vazokonstrikcija dovodi do obliteracije napredujućih krajeva krvnih sudova. U nekim slučajevima dolazi i do iščezavanja stvorenih krvnih sudova. Posledica ovih procesa jeste hipoksija, što se dalje manifestuje stvaranjem ishemičnih zona. Ovo vodi u drugu fazu ROP-a, u kojoj delovi ishemične retine produkuju više faktora rasta i hormona, od kojih su najznačajniji VEGF kao i IGF1, što rezultira neovaskularizacijom (slika 2) (33, 34). Naime, ove supstance utiču na proteine ekstracelularnog matriksa, kao što su fibronektin, vitronektin i fibrinogen, da deponuju fibrin i indukuju rast, diferencijaciju i migraciju endotelijalnih ćelija. Rast ovih novih krvnih sudova je loše regulisan i brz, te najpre vodi nastanku tzv. prethreshold (predgranični) ROP. U nastavku procesa ovi krvni sudovi nastavljaju sa ektopičnim, trodimenzionalnim rastom ka staklastom telu u centru oka što dovodi do razvoja ROP-a. Smatra se da je kritični period tokom koga se najčešće razvija ROP od 32. do 46. postmenstrualne nedelje (zbir gestacijskih i postnatalnih nedelja) ili od 7. do 15. postnatalne nedelje (34).



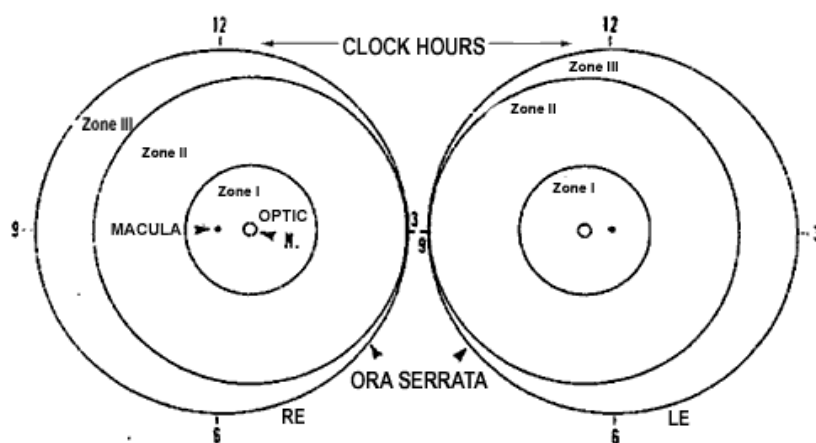
Slika 2. Mehanizam nastanka premature retinopatije (33)

Tok i građa arterijskog i venskog spleta krvnih sudova su narušeni, a glavni uzrok nastanka ROP-a je oštećenje endotelih ćelija, tako da preostali endotel i mezenhimalni useci formiraju mezenhimale endotelne šantove, koji se nalaze na delu vaskularizovanog i avaskularizovanog dela retine i predstavljaju patognomoničnu leziju za ROP (35).

Insulinski faktor rasta 1 (IGF1) neophodan je za normalni razvoj mrežnjače. IGF1 je peptid čiji nivo može biti snižen usled malnutricije, acidoze, hipotireoze ili sepse prematurusa. Nizak nivo IGF 1 u serumu povezan je sa kasnijim razvojem ROP-a. Nivo ovog faktora rasta u periodu od 30. do 33. postmenstrualne nedelje značajan je u smislu predvidivog razvoja ROP-a (teške forme ROP-a mogu se očekivati ako je nivo IGF 1 $25 \pm 2,41$ ml/l; srednje teške forme ROP-a ako je vrednost IGF 1 $29 \pm 1,76$ ml/l; neće doći do razvoja ROP-a ako su vrednosti ovog faktora rasta $33 \pm 1,72$ ml/l). Što je duži period tokom koga je nivo IGF 1, nizak veća je verovatnoća za razvoj teških formi ROP-a. U prospektivnoj studiji uočeno je da ukoliko je interval od rođenja do dostizanja nivoa IGF 1 od 33 ml/l bio $52 \pm 7,5$ dana, razvila se teška forma ROP-a, kada je interval bio $44 \pm 4,8$ dana, prisutne su bile srednje teške forme ROP-a, a kada je interval bio $23 \pm 2,6$ dana pacijenti nisu razvili ROP (36, 37). Zahvaljujući ovim saznanjima napravljen je tzv. WINROP algoritam (weight, IGF1, neonatal retinopathy

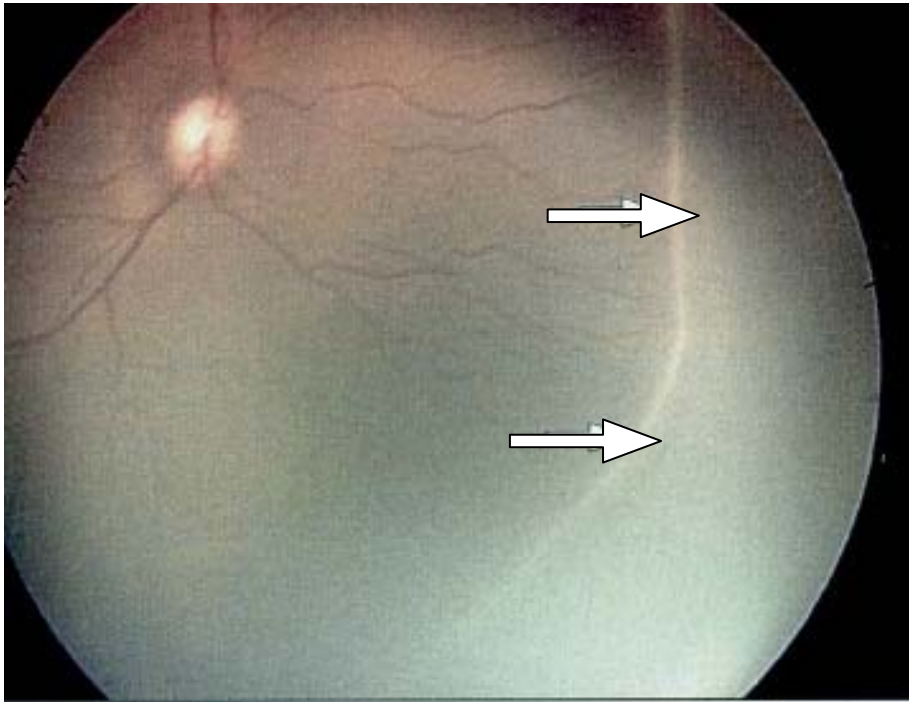
of prematurity), koji dosta precizno može da identifikuje nedonoščad kod koje je visok rizik za razvoj teških formi ROP-a (38).

Svako prevremeno rođeno dete prati se u sklopu skrining programa na prematurnu retinopatiju saglasno protokolu Američke akademije pedijatarata (39), koji se prilagođava stepenu razvoja neonatalne službe u svakoj zemlji. Tako su kriterijumi skrininga u našoj zemlji prošireni smernicama Nacionalne grupe Srbije za ROP (40), koji podrazumevaju da je telesna masa na rođenju 2000g i manje odnosno gestacijska starost 37 nedelja i manje. Pregledi se ponavljaju na svakih 7 do 14 dana zavisno od stepena razvoja oboljenja, sve do potpunog razvoja krvnih sudova retine. Nađene promene se klasifikuju prema Međunarodnoj klasifikaciji prematurne retinopatije – *International Classification of Retinopathy of Prematurity* (ICROP) – čime je postignuto ujednačavanje kriterijuma praćenja, dijagnostike i lečenja ROP-a (41, 42). Ova klasifikacija prati tri parametra: lokalizaciju procesa na retini, lučnu proširenost promena na retini i težinu (stadijum) nastalih promena na retini. Lokalizacija procesa se opisuje sa tri zone na retini (zona 1, 2, 3), a lučna proširenost procesa brojem sati zahvaćene retine (sati: 1–12), gde se kritičnom vrednošću smatra zahvaćenost procesom od pet sati (slika 3).

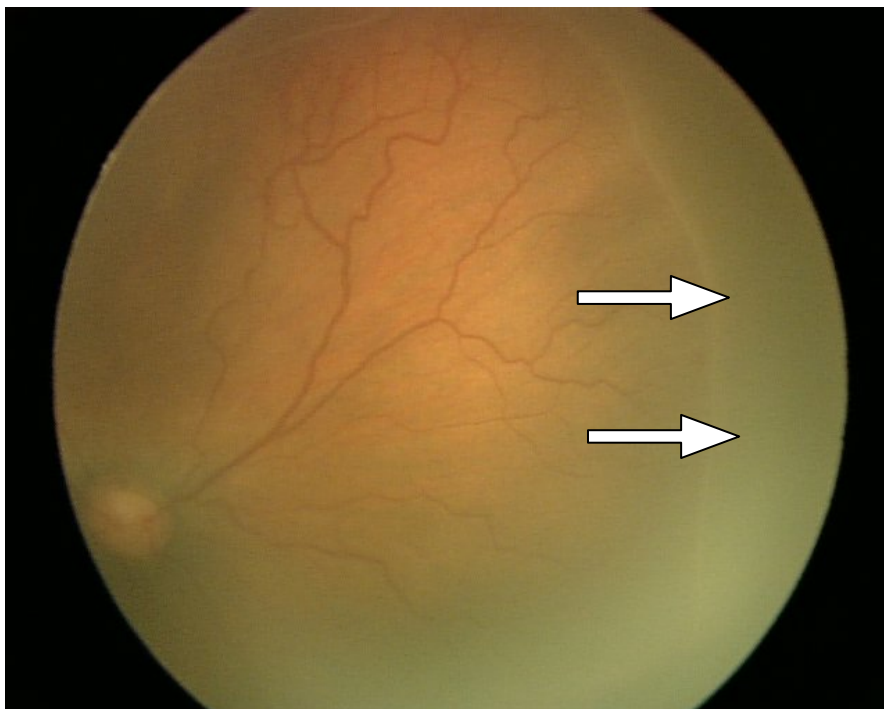


Slika 3. Šema retine prema ICROP (41)

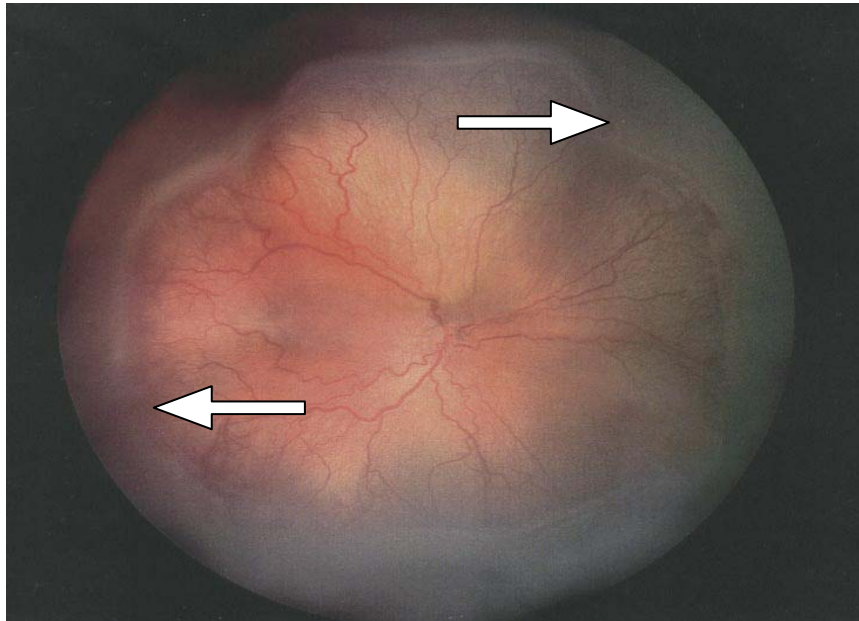
Težina nastalih patoloških promena na retini svrstana je u pet stadijuma, a postojanje pojačane izvijuganosti krvnih sudova retine definiše se kao znak plus (*plus disease*) (slike 4–9).



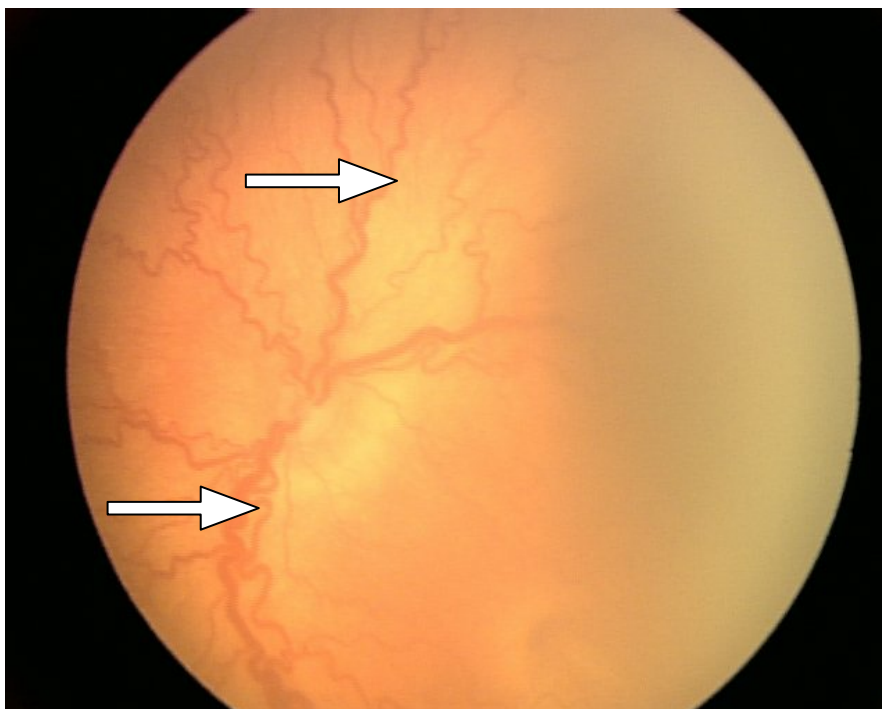
Slika 4. Prematurna retinopatija, stadijum 1 – *Demarkaciona linija* (42)



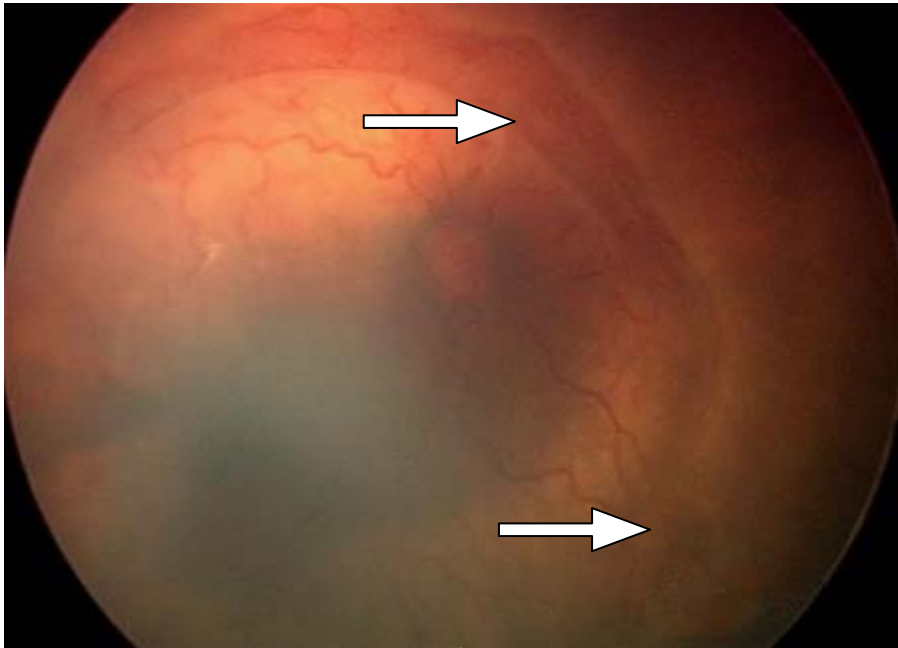
Slika 5. Prematurna retinopatija, stadijum 2 – *Bedem* (42)



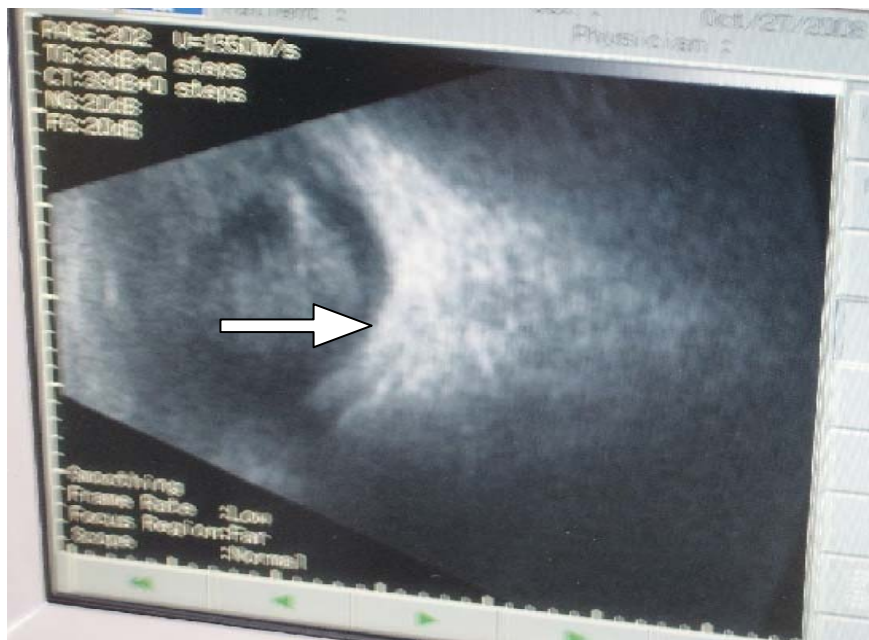
Slika 6. Prematurna retinopatija, Stadijum 3 – *Bedem sa ekstraretinalnom fibrovaskularnom proliferacijom* (42)



Slika 7. Prematurna retinopatija – „*plus znak*”(42)

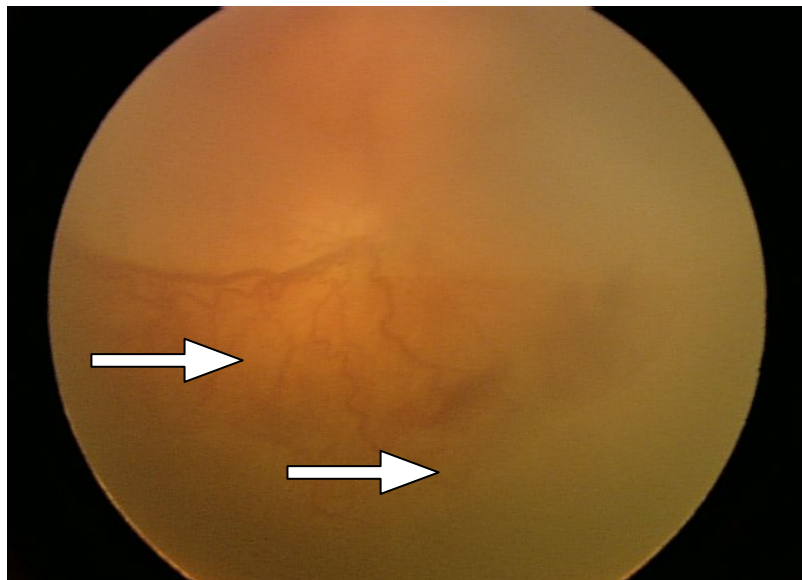


Slika 8. Prematurna retinopatija, stadijum 4 – *Parcijalna ablacija retine* (43)



Slika 9. Prematurna retinopatija, stadijum 5 ultrazvučni B snimak – *Totalna ablacija retine* (44)

Postoji i veoma teška forma ROP-a, koja ne odgovara nijednom stadijumu niti zoni i ne može se klasifikovati, jer je nemoguće naći granicu između vaskularizovane i nevaskularizovane retine, te je izdvojena u poseban entitet agresivni ROP – *Aggressive posterior disease* – AP ROP (slika 10).



Slika 10. Prematurna retinopatija – *APROP* (43)

1.1.4. Terapija prematurne retinopatije

Aktivni tretman prematurne retinopatije ima za cilj destrukciju nevaskularizovane, ishemične periferne retine. Na taj način smanjuje se izvor stvaranja vazoproliferativnih faktora i samim tim nestaje stimulans za razvoj neovaskularizacije. Tokom 80-ih godina prošlog veka u skladu sa smernicama CRYO ROP studijske grupe osnovna aktivna terapija prematurne retinopatije bila je krio metoda (45). Kako je ova metoda bila praćena brojnim komplikacijama (potreba za opštom anestezijom ili sedacijom i ventilacijom, otok kapaka, oštećenja vežnjače, krvarenje u staklastom telu, krvarenja na retini), u terapiji teških formi ROP-a njeno mesto zauzela je metoda laser fotokoagulacije (ksenon, argon ili diodni laser), koja se još uvek smatra zlatnim standardom. Prema smernicama ET-ROP studijske grupe, laser fotokoagulaciju treba uraditi u slučaju tipa I ROP-a, što podrazumeva prisustvo bilo kog stadijuma ROP-a sa “plus znakom” ili bez njega u zoni 1 retine prematurusa; prisustvo ROP 3 stadijuma sa “plus znakom” ili bez njega u zoni 1 retine prematurusa; prisustvo stadijuma 2

ili 3 sa “plus znakom” u zoni 2 retine prematurusa (46, 47). Međutim, i metoda laser fotokoagulacije praćena je različitim komplikacijama, kao što su: opekotine rožnjače, dužice, sočiva, krvarenje u prednjoj očnoj komori, krvarenja na retini i rupturi sudovnjače. Uz to, kao destruktivna metoda tokom kasnijeg razvoja vida u prematurusa prisutni su brojni problemi (suženje vidnog polja, poremećaj kontrastne senzitivnosti, kolornog vida, stereo vida, izražene refrakcione anomalije, ambliopija i dr.). Jedna od novijih metoda lečenja teških formi ROP-a, koja se sve češće primenjuje, jeste intravitrealna aplikacija anti-VEGF lekova. To su humanizovana, rekombinantna antitela koja inhibišu biološku aktivnost VEGF. Prema smernicama BEAT-ROP studijske grupe, vreme primene ovih lekova odgovara patogenetski drugoj fazi razvoja prematurne retinopatije. Primenjuje se posle 31. nedelje gestacije kod teških slučajeva ROP-a (AP ROP, ROP3+), i to kao monoterapija (doza je 0,625mg bevacizumaba) (48). Mogući lokalni neželjeni efekti ove terapije su: endoftalmitis, katarakta, oštećenje zonula sočiva, priraslice na dužici, krvarenje u prednjoj očnoj komori, krvarenje u staklastom telu. Međutim, kako VEGF igra važnu ulogu u rastu i razvoju mnogih sistema organa, kao što su centralni nervni sistem, pluća, kosti, bubrezi, mogu se očekivati potencijalni sistemski neželjeni efekti primene ove terapije (49). Zbog toga su istraživanja u ovoj oblasti vrlo aktivna kako ona koja se odnose na optimalne doze leka bevacizumaba, koji se zasada najčešće primenjuje, tako i ona u kojima se istražuje primena drugih lekova iz ove grupe koji funkcionišu po principu receptorskih antagonista, inhibicije funkcije VEGF receptora ili inhibicije regulatora VEGF funkcije (ranibizumab, pegaptanib) (50, 51).

Postoji još nekoliko vidova terapije teških formi ROP-a, koji su trenutno u fazi istraživanja, kao što su: a) primena rekombinantnog humanog IGF1, koji se u krvotoku duže zadržava i time pospešuje normalan razvoj krvnih sudova mrežnjače (52); b) primena granulocitnog kolonijalnog stimulišućeg faktora (GCSF), koji podiže nivo IGF1 i time pospešuje razvoj normalne krvne mreže mrežnjače, c) primena JUN kinaza inhibitora (JNK) intravitrealno, čiji je zadatak da smanji produkciju VEGF u samom oku i time spreči razvoj ROP-a (53).

Najteži stadijumi ROP-a, kao što su ROP 4 i ROP5, leče se operativnim putem vitrektomijom sa lensektomijom ili bez nje, gde se ponekad radi bolje vizuelizacije preoperativno aplikuje anti-VEGF lek (54).

1.2 Proces emetropizacije kod terminske novorođenčadi

Terminska novorođenčad kao najčešću refrakcionu grešku imaju umerenu hipermetropiju i astigmatizam, koji se smanjuju rapidno tokom prve godine života. Taj proces poznat je pod nazivom emetropizacija i smatra se da se on ostvaruje kod preko 80% novorođenčadi u prvih 12 meseci života (55). Oko terminskog novorođenčeta dugo je najčešće 16 do 18 mm na rođenju. Tokom života ono nastavlja sa rastom i dostiže dužinu od oko 22 do 24 mm kod odraslih. Proces rasta odvija se kroz tri faze. U prvih 18 meseci života porast dužine oka je najveći i dostiže prosečnu dužinu od 20,3 mm. Smatra se da je najintenzivniji rast oka, u ovoj fazi, u periodu od 3. do 9. meseca života. U drugoj fazi, od 2. do 5. godine života, prosečan rast oka je oko 1,2 mm, da bi u trećoj fazi, od 5. do 13. godine života, taj porast bio prosečno 1,3 mm (37, 56, 57). Kako oko uvek teži ka emetropiji, kompenzatorni efekat male dužine oka kod novorođenčeta jeste velika prelomna moć rožnjače novorođenčeta (47,0D), koja se smanjuje sa rastom oka, dostižući prosečnu jačinu od oko 42,5D kod odraslih (58). Precizan mehanizam koji koordiniše procesima optičkog i strukturnog razvoja oka nije u potpunosti jasan. Poslednjih godina rezultati mnogih studija na životinjama pokazali su istovetan efekat i na humanoj novorođenčadi, tj. da se proces emetropizacije odvija po principu povratnog odgovora na vidni nadražaj (59). Naime, retina je sposobna da detektuje i koristi nejasnu sliku koju dobija usled hipermetropije (ređe miopije), kako bi upravljala rastom oka i redukovala refrakcionu grešku. Ovaj vidom kontrolisani rast oka označen je terminom aktivni mehanizam emetropizacije. Nasuprot ovome, rožnjača i sočivo su važni saradnici u procesu emetropizacije. Promene u njihovoj prelomnoj moći u srazmeri su sa početnom refrakcionom greškom. Sočivo smanjuje svoju prelomnu moć tokom detinjstva. Ukoliko sočivo i rožnjača smanje relativno malo svoju prelomnu moć u odnosu na dioptrijski efekat porasta dužine oka, dete sa inicijalno visokom hipermetropijom smanjiće je brzo i približiće se emetropiji. Dete sa malom inicijalnom hipermetropijom kretaće se sporije ka emetropiji ukoliko sočivo i rožnjača brže smanjuju svoju prelomnu moć u odnosu na porast dužine oka. Prema tome, emetropizacija je takođe uslovljena odnosom smanjenja prelomne moći prednjeg segmenta oka i inicijalne refrakcione greške. Emetropizacija koja je posledica interakcije prelomne moći sočiva i rožnjače i inicijalne refrakcione greške označena je terminom pasivna emetropizacija (55, 56). Muti i saradnici (Mutti et al.) utvrdili su da je smanjenje prelomne moći sočiva u periodu od 3. do 9. meseca života izraženije, dok smanjenje prelomne moći rožnjače, u ovom periodu, čini

trećinu od smanjenja prelomne moći sočiva te kao takva rožnjača ima manje uticaja na promenu dioptrijske moći oka u tom ranom uzrastu (55). Takođe je utvrđeno da je porast dubine prednje očne komore veoma važan za smanjenje refrakcione moći oka, jer se time postiže udaljavanje dva glavna prelomna elementa oka, rožnjače i sočiva. U skladu sa tim, potvrđeno je da je prelomna miopija udružena sa plicom prednjom očnom komorom. Naime, povećanje dubine prednje očne komore, kao posledica pomeranja sočiva put nazad za 0,1 mm (bez promene aksijalne dužine oka) uslovljava porast hipermetropije za 0,13D. Obrnuto, ako je povećanje dubine prednje očne komore od 0,1 mm praćeno povećanjem dužine oka od 0,1 mm, doći će do porasta miopije od 0,14D. Ovaj podatak ukazuje na to da se promena u dubini prednje očne komore ne može posmatrati odvojeno, već u sadejstvu sa promenom u aksijalnoj dužini oka (58). Međutim, proces pasivne emetropizacije takođe je i genetski determinisan. Razvoj visokih ametropija je najčešće rezultat genetski determinisane abnormalnosti u jačini prelomne moći sočiva, odnosno rožnjače ili najčešće aksijalnoj dužini oka. Poznato je da ako su oba roditelja kratkovid, postoji 42% verovatnoće da njihovo dete bude kratkovid. Ukoliko je jedan od roditelja kratkovid verovatnoća da dete bude kratkovid iznosi oko 22,5%, a ukoliko niko od roditelja nije kratkovid, verovatnoća za razvoj miopije kod deteta je 8% (60). Novija genetska istraživanja ametropija utvrdila su udruženost miopije i lokusa na hromozomu 8q12, kao i lokusa na hromozomu 15q14 sa visokom hipermetropijom (61).

Danas se zna da postoji biohemijska komunikacija neurotransmiterima i faktorima rasta od bipolarnih i amakrinih ćelija retine kroz retinalni pigmenti epitel (RPE) i horoid do sklere. Ove supstance regulišu procese sinteze skleralnog ekstracelularnog matriksa i time imaju efekta na izduživanje zadnjeg segmenta oka. Naime, retina oslobađa neurotransmitere i faktore rasta kao odgovor na nejasnu sliku koju dobija. Ovi neurotransmiteri oslobođeni iz retinalnih amakrinih ćelija migriraju do horoida i sklere, gde ostvaruju svoje efekte. U procesu emetropizacije oni imaju glavni efekat u izazivanju biohemijskih promena koje povećavaju nivo DNA, sintezu proteina i proteoglukana u strukturi sklere. Dopamin je nađen u amakrinim ćelijama retine, koje su posebno osetljive na nejasnu sliku posmatranog predmeta na retini. Apomorfin, agonista dopamina, ima uticaja na smanjenje aksijalne dužine oka. Apomorfin i njegov metabolit DOPAC, nađeni su u smanjenim količinama kod deprivacionih miopija, gde je oko nastavilo da se izdužuje. To upućuje na zaključak da porast aksijalne dužine oka zavisi od nivoa dopamina i njegovih agonista. Vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), nađen u pojedinim amakrinim ćelijama, ima uticaja na horoidalnu cirkulaciju i

stimuliše porast aksijalne dužine oka. Kod deprivacione miopije dokazano je da je nivo dopamina nizak, a nivo VIP povišen. Međutim, sve ovo navodi na zaključak da je emetropizacija regulisana po principu povratne sprege između intaktnog optičkog nerva i vidnih centara u mozgu (55, 60). Uticaj akomodacije na proces emetropizacije takođe je proučen na životinjama i dokazano je da je ona važna, ali nema presudnu ulogu u regulisanju rasta oka i razvoju emetropije. Akomodacija se pokreće zahvaljujući informacijama koje su dobijene iz makule i centralnih 10° vidnog polja, a informacije dobijene iz tih delova retine u kombinaciji sa informacijama sa ostatka perifernog vidnog polja zajedno imaju uticaj na emetropizaciju (62).

Novorođenčad najčešće imaju hipermetropiju od $+2,0D$ ($\pm 2,75D$), koja se smanjuje u pravcu emetropije sa odrastanjem. U neonatalnom periodu samo kod oko 22% emetropne dece postoji velika verovatnoća za razvoj neke od ametropija (u uzrastu između 12 i 17 meseci života). Deca rođena sa hipermetropijom manjom od $+2,0D$ imaju tendenciju da postanu emetropna. Međutim, kod dece rođene sa hipermetropijom preko $+2,0D$ postoji tendencija ka porastu hipermetropije do uzrasta od 3,5 godine. Prosečno, po svakoj dioptriji hipermetropije prisutnoj u toku prvih 6 meseci života javlja se smanjenje od $0,06D$ mesečno do 12 odnosno 17 meseci života. Ukoliko je u prvoj godini života prisutna značajna ametropija, ona će ostati i kasnije tokom procesa emetropizacije i zahtevaće korekciju kako bi se prevenirali ambliopija i strabizam.

Na rođenju najčešće je prisutan astigmatizam oko $2,98D$, koji se smanjuje do $1,0D$ u periodu od 2,5 do 5 godina. Početni astigmatizam može da raste u prva 2–3 meseca, kada počinje proces emetropizacije. Deca imaju tendenciju da smanje $1/3$ vrednosti svernog ekvivalenta ametropije i $2/3$ astigmatizma tokom prve dve godine života. Ukoliko se astigmatizam povećava, u 7% slučajeva dolazi do razvoja ambliopije. Astigmatizam koji iznosi $\geq 2,5D$ ima jednake mogućnosti da se smanji ili poveća tokom vremena. Vrlo je važna i orijentacija astigmatizma. Kod novorođenčadi je najzastupljeniji pravilni astigmatizam. Pravilni astigmatizam je udružen sa većom mogućnošću ka emetropiji. Međutim, nepravilni astigmatizam češće je udružen sa nekom višom ametropijom i manjom mogućnošću za razvoj emetropije. Takođe je ova vrsta astigmatizma udružena sa većim rizikom od razvoja miopije u ranijem uzrastu (55, 60, 62, 63).

1.3 Analiza dosadašnjih saznanja o procesu emetropizacije kod prevremeno rođene dece

Prevremeno rođena deca, za razliku od terminske novorođenčadi, kao najčešću refrakcionu grešku imaju miopiju. Međutim, proces emetropizacije se odvija i kod ove populacije dece bez obzira na izraženiju miopiju i astigmatizam na rođenju u odnosu na terminsku novorođenčad. Kuk i saradnici su prikazali da prevremeno rođena deca sa miopijom na rođenju postaju u značajnom procentu hipermetropna sa navršene 52 nedelje života (64). Međutim, drugi autori ističu da ne samo da je kod prematurusa veća učestalost miopije u prvih mesec dana već i da oni pokazuju tendenciji ka održavanju ovog refrakcionog statusa i kasnije tokom detinjstva (65–68). Rizik od razvoja ove miopije veći je što je manja gestacijska starost deteta na rođenju i posebno što je manja njegova telesna masa na rođenju (69). Takođe učestalost ove miopije raste sa prisustvom i težinom ROP-a. Oči kod kojih se razvio ROP sklonije su značajnijoj promeni refrakcionog statusa nakon 6 meseci života, ali najčešće bez većeg napretka nakon treće godine života (68).

Prava priroda i razvoj ove miopije još uvek nije dovoljno jasna. Mnogo je teorija koje pokušavaju da objasne kako se miopija razvija kod prevremeno rođene dece. Jedna od njih je vezana za izlaganje rožnjače prevremeno rođenog deteta ekstrauterino nižoj temperaturi što usporava njen rast i razvoj te ona ostaje strmija (66). Uticaj drugih faktora na razvoj ove miopije kao što je prevremeno izlaganje svetlu ili vizuelna deprivacija, za koje je dokazano da su udruženi sa rastom oka na animalnom modelu, nije još uvek razjašnjen kod prematurusa. Međutim, ono što je zaključeno na osnovu svih ovih teorija i praćenja ove dece jeste da postoje tri tipa miopije udružene sa prevremenim rođenjem: 1. fiziološka ili privremena miopija; 2. miopija bez prisustva ROP-a, koja se naziva prematurna miopija (MOP), i 3. miopija uzrokovana teškim formama ROP-a (66, 67). Snir i autori utvrdili su da je signifikantno niža hipermetropija, prosečno za 1,1D kod prevremeno rođene dece u odnosu na terminsku novorođečad. Takođe su utvrdili da je rožnjača u proseku za 1,5D strmija kod prevremno rođene dece. Dalja istraživanja i praćenja ostalih biometrijskih karakteristika očiju prevremeno rođene dece definisala su osnovne karakteristike ove miopije. Ona nije aksijalna, udružena je sa strmijom rožnjačom, plicom prednjom očnom komorom i većom debljinom sočiva. Fledelius ističe da smanjenje zakrivljenosti rožnjače od samo 0,4 mm vodi porastu miopije za 16D. Čak i u uzrastu od 10 godina prevremeno rođena deca imaju nešto kraću aksijalnu dužinu oka, strmiju rožnjaču i nešto deblje sočivo. Ova odstupanja od “normalnih”

biometrijskih karakteristika posledica su šoka od prevremenog rođenja, zbog čega je usporen kasniji rast i razvoj oka (70). Međutim, prevremeno rođena deca kod kojih nije došlo do razvoja ROP-a ili su bile prisutne samo blaže forme ROP-a sa spontanom regresijom promena, imaju veće šanse za normalan razvoj vidnog sistema i proces emetropizacije. To znači da na dalji razvoj prematurne miopije utiče kombinacija faktora prevremenog rođenja, neposredne nege nakon rođenja kao i kasnije kućno okruženje (67).

Kada govorimo o miopiji udruženoj sa teškim formama ROP-a, smatra se da je ona posledica kombinacije tri etiološka faktora: prevremenog rođenja, težine ROP-a i vrste primenjene terapije. Ovo ukazuje na to da sama težina ROP-a i/ili primenjena terapija mogu usloviti zaostatak u razvoju prednjeg segmenta oka, tako da tokom rapidnog rasta oka u prvoj godini života, ovi abnormalni biometrijski parametri deluju zajedno i uslovljavaju progresiju miopije kod ovih očiju (70,71). Wang i saradnici su u svojoj studiji pokazali da je kritični period za rapidnu progresiju miopije kod očiju sa teškim formama ROP-a period oko 1,3 godine, a da je kasnije ova progresija sporija (72). Razvoj i napredak ovog tipa miopije moguće je objasniti na sledeće načine: 1. nakon razvoja ROP-a retina ostaje disfunkcionalna te kao takva utiče na signale za rast oka; 2. ROP zaustavlja odnosno odlaže normalnu migraciju fotoreceptora iz fovee, uslovljavajući izmene u mikroskopskoj topografiji centralnog dela retine, sa posledično smanjenom vidnom aktivnošću, koja mehanizmom povratne sprege utiče na proces emetropizacije (73).

Kod prevremeno rođene dece utvrđeno je češće prisustvo astigmatizma i anizotropije nego kod terminske novorođenčadi. Na samom rođenju nešto je češći nepravilni astigmatizam za razliku od terminske novorođenčadi, gde je češći pravilni astigmatizam. Međutim, prevremeno rođena deca kasnije tokom razvoja mogu da izgube ovaj astigmatizam ili, što je češće, ovaj astigmatizam postaje pravilan. Ove promene su najintenzivnije nakon 6. meseca života. Posebno brza konverzija primećena je kod kosog astigmatizma. Visoki astigmatizam (veći od 2D) naročito je izražen kod prematurusa sa teškim formama ROP-a kod kojih je primenjena krioterapija ili laserska terapija. Anizotropija veća od 1D učestala je kod prevremeno rođene dece sa teškim formama ROP-a. Međutim, visoke anizotropije (veće od 2D) posebno su učestale kod prevremeno rođene dece čija je teška forma ROP-a tretirana nekom od ablativnih terapija kao što su krio ili laserska fotokoagulacija. Ovo se objašnjava nejednakom težinom bolesti na oba oka kao i nemogućnošću identične primene ovih terapijskih postupaka (65, 70, 71).

Sve napred navedne činjenice ukazuju na to da se kod prevremeno rođene dece ne radi samo o malom oku kod malog deteta već da se radi o specifičnom poremećaju u rastu oka (73).

2.HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Ovo istraživanje zasnovano je na sledećim hipotezama:

1. visoka je predispozicija za prisustvo refrakcionih grešaka kod prevremeno rođene dece sa prematurnom retinopatijom u odnosu na prevremeno rođenu decu bez prematurne retinopatije, kao i na terminsku decu;
2. tip refrakcione greške zavisi od težine prematurne retinopatije, vida terapije i dejstva rizik faktora deteta i majke;
3. biometrijski parametri oka zavise od refrakcione greške i tipa primenjene terapije prematurne retinopatije.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Hipoteze, navedene u prethodnom poglavlju, realizuju se kroz sledeće ciljeve:

1. utvrditi učestalost refrakcionih grešaka kod prevremeno rođene dece u odnosu na terminsku novorođenčad;
2. utvrditi učestalost refrakcionih grešaka kod prevremeno rođene dece sa i bez prematurne retinopatije (ROP);
3. uporediti refrakcioni status očiju prevremeno rođene dece sa različitim tipovima prematurne retinopatije (ROP);
4. uporediti refrakcioni status očiju prevremeno rođene dece sa teškom formom ROP-a kod kojih su primenjeni različiti terapijski postupci (laserfotokoagulacija ili intravitrealna aplikacija anti-VEGF preparata);
5. utvrditi učestalost astigmatizma kao i njegove karakteristike kod prevremeno rođene dece i terminske novorođenčadi;
6. utvrditi učestalost astigmatizma kao i njegove karakteristike kod prevremeno rođene dece sa prematurnom retinopatijom i bez nje;

7. utvrditi učestalost astigmatizma kao i njegove karakteristike kod prevremeno rođene dece sa teškim formama ROP-a kod kojih su primenjeni različiti terapijski postupci (laserfotokoagulacija ili intravitrealna aplikacija anti-VEGF lekova);
8. uporediti biometrijske karakteristike očiju terminske novorođenčadi i prevremeno rođene dece;
9. uporediti biometrijske karakteristike očiju prevremeno rođene dece sa prematurnom retinopatijom ili bez nje;
10. uporediti biometrijske karakteristike očiju prevremeno rođene dece sa teškom formom ROP-a koja je tretirana različitim terapijskim postupcima;
11. uporediti biometrijske karakteristike očiju prevremeno rođene dece i terminske novorođenčadi sa njihovim refrakcionim statusom;
12. utvrditi korelaciju između rizik faktora od strane deteta na razvoj ROP-a (GS, TM, AS u 1. i 5.minutu, prisustvo respiratornog distres sindroma, mehanička ventilacija, oksigeno terapija i dužina davanja kiseonika, prisustvo intrakranijalnih hemoragija, pneumonija,sepsa, ikterus) i refrakcionog statusa;
13. utvrditi korelaciju između rizik faktora od strane majke za prevremeno rođenje (medikamentozno održavana trudnoća: a) zbog preeklampsije/eklampsije, placente previje, hipertenzije ili ranijih sistemskih bolesti majke – šećerna bolest, hipertenzija, hipotireoza, reumatska oboljenja; b) multiple trudnoće, in vitro fertilizacija c) način završetka porođaja, d) godina života majki –16 godina ili manje, odnosno 40 godina ili više, e) upotreba cigareta) i refrakcionog statusa i biometrijskih karakteristika očiju prevremeno rođene dece.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Ispitivanje je sprovedeno kao prospektivna studija na Klinici za očne bolesti Kliničkog centra u Nišu u periodu od 1.6.2014. do 30.12.2014. godine. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Nišu.

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 250 prevremeno rođene dece starosti devet meseci.

Svako prevremeno rođeno dete uključeno u studiju, prethodno je podvrgnuto skrining programu na prematurnu retinopatiju saglasno protokolu Američke akademije pedijatarata (39), koji je proširen smernicama Nacionalne grupe Srbije za ROP (40), po kojima je telesna masa sagledavane dece na rođenju (TM) 2000 g i manje i/ili gestacijska starost (GS) 37 nedelja i manje. Nađene promene na očnom dnu prematurusa klasifikovane su prema smernicama Međunarodne klasifikacije ROP-a (42). Kod teških formi ROP-a koje su u skladu sa smernicama ET-ROP studijske grupe (46, 47) označene kao tip 1 ROP, primenjena je odgovarajuća terapija u formi laserfotokoagulacije ili prema smernicama BEAT-ROP studijske grupe (48) intravitrealno je primenjena anti-VEGF terapija.

U skladu sa nalazom na očnom dnu i primenjenom terapijom svih 250 nedonoščadi (500 očiju) svrstano je u tri grupe:

I grupa (non ROP) – ovoj grupi pripali su prematurusi koji nisu razvili nijednu formu ROP-a;

II grupa (mROP- blaga forma ROP) – ovoj grupi pripali su prematurusi kod kojih je bila prisutna neka od blažih formi ROP-a, koja se završila spontanom regresijom patoloških promena, a to su najčešće ROP 1 i ROP 2 stadijumi;

III grupa (teška forma ROP - sROP) – ovoj grupi pripali su prematurusi kod kojih se razvila neka od teških formi ROP-a (ROP 3, ROP 4a, AP ROP) te je primenjena

odgovarajuća terapija. Na osnovu primenjene terapije prematurusi ove grupe podeljeni su u dve podgrupe:

- A. Prematurusi sa teškom formom ROP-a kod kojih je urađena laserfotokoagulacija;
- B. Prematurusi sa teškom formom ROP-a kod kojih je intravitrealno primenjena jedna doza anti-VEGF leka (bevacizumab).

Kontrolnu grupu činilo je 250 dece (500 očiju), terminske novorođenčadi, starosti devet meseci života, koja su upućena na oftalmološki pregled od strane pedijatra zbog neke druge patologije (najčešće sumnje na postojanje strabizma, suženja/opstrukcije suznonosnog kanala, pozitivne porodične anamneze za prisustvo strabizma ili neke refrakcione anomalije).

4.2. Metode

Pregled smo započinjali uzimanjem heteroanamnestičkih podataka o postojanju rizik faktora za prevremeno rođenje deteta (rizik faktori od strane deteta: telesna masa, gestacijska starost, parametri opšteg zdravstvenog stanja (postojanje respiratornog distres sindroma, pneumonije, sepse, intrakranijalnih hemoragija, ikterusa) i parametri lečenja (dužina davanja kiseonika i mehanička ventilacija), kao i rizik faktora od strane majke (starost majke, tip trudnoće, stanje aktuelne trudnoće, multiple trudnoće, broj porođaja, način završetka porođaja, pušenje ili konzumiranje psihoaktivnih supstanci).

Oftalmološki pregled dece sastojao se od sledećih koraka:

1. procena vidne oštine i posmatranje vidne pažnje u deteta (dete prati izvor svetlosti, igračku), posmatranje položaja očiju, abnormalnosti lica, položaja glave;
2. ortoptički pregled – test pokrivanja/otkrivanja, provera motiliteta u devet pravaca pogleda, provera konvergencije;
3. određivanje refrakcionog statusa korišćenjem trakastog retinoskopa (Heine beta 200, Nemačka) i skijaskopskih lenjira u cikloplegiji (sol.Atropin 0,25%, 2x1 kap u svako oko tokom tri dana pre pregleda);
4. keratometrija (autokeratorefraktometar Righton Speedy-K, Japan);
5. pregled očnog dna indirektnim oftalmoskopom i lupom od 20D (indirektni oftalmoskop- Heine500, Nemačka);

6. pregled prednjeg segmenta oka – biomikroskopija (Carl Zeiss, Nemačka) i provera intraokularnog pritiska;
7. ultrazvučni pregled oka – biometrija i B-scan oka (ultrasound A/B Scanner UD-6000, Tomey, A-scan, 10MHz, 5,3mm).

Nalaz refrakcionog statusa levog i desnog oka izražen je u formi sfernog ekvivalenta ($SE = \text{sfera} + 1/2 \text{cilindar}$). Miopija je određena kao $SE \leq -1.D$. To je umerena miopija, a visoka kada je SE manji od $-3,0D$. Emotropija je definisana vrednostima od $SE > -1.0D$ do $> 2.0D$. Hipermetropija obuhvata vrednosti $SE \geq 2D$. Anizometropija je signifikantna kada je razlika refrakcionog statusa između oba oka veća od $1D$, a visokom se smatra kada je ta razlika veća za $2D$ ili više. Radi lakšeg prikazivanja rezultata i kasnijeg analiziranja astigmatizam je izražen kao negativni cilindar i signifikantan je kad je veći od $1D$ i više, a visok kada je veći od $2D$ i više. Za precizniju analizu ugla astigmatizma oni su podeljeni u tri grupe: pravilan astigmatizam ($P 0^{\circ} - 15^{\circ}$ i $165^{\circ} - 180^{\circ}$), nepravilan ($N 75^{\circ} - 105^{\circ}$), kosi ($K 16^{\circ} - 74^{\circ}$ and $106^{\circ} - 164^{\circ}$).

Nakon određivanja refrakcionog statusa rađen je ultrazvučni pregled oka u cikloplegiji i pritom je najpre određivana ukupna dužina oka (Lax), kao i dubina prednje očne komore (ACD) i debljina sočiva (LT), a potom je rađen pregled zadnjeg segmenta oka B sondom.

4.3. Statistička obrada podataka

Statistička analiza podataka sprovedena je u programu SPSS 16.0. Kontinualne varijable prikazane su srednjim vrednostima (\bar{X}), standardnim devijacijama (SD) i medijanama (Me), što je u tabelama predstavljeno kao $\bar{X} \pm SD$ (Me), dok su kategorijske varijable predstavljene učestalostima i procentulano.

U zavisnosti od veličine uzoraka, normalnosti raspodele kontinualnih varijabli utvrđivana je Kolmogorov-Smirnov ili Šapiro-Vilk (Shapiro-Wilk) testom.

Poređenje vrednosti kontinualnih varijabli između grupa, u zavisnosti od normalnosti raspodele, vršeno je Studentovim t testom nezavisnih uzoraka (za normalne raspodele) ili Man Vitnijevim (Man-Whitney) testom (za raspodele koje odstupaju od normalne). Poređenje vrednosti kontinualnih varijabli između više od dve nezavisne grupe odnosno zavisnost vrednosti ispitivane varijable od pripadnosti grupi utvrđivana je ANOVA analizom (za normalne raspodele) i Kruskal-Wolisonim (Kruskal-Wallis) testom (ukoliko je raspodela kontinualne varijable odstupala od normalne).

Proporcije kategorijskih varijabli između grupa poređene su Pirsonovim (Pearson) χ^2 testom ili odgovarajućim modifikacijama ovog testa.

Značajnost nezavisnih prediktorskih varijabli na zavisne dihotomne varijable utvrđivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom.

Standardna vrednost praga statističke značajnosti definisana je sa $p < 0,05$.

5. REZULTATI

Ispitivanu grupu činilo je 500 novorođenčadi (1000 očiju) starosti devet meseci. Od ukupnog broja, 250 prevremeno rođene dece činilo je studijsku grupu, a 250 dece rođene u terminu predstavljalo je kontrolnu grupu. Razmatrano je prisustvo premature retinopatije i refrakcionih grešaka kod sve sagledavane dece u studijskoj i kontrolnoj grupi.

Od ukupno 250 dece studijske grupe bilo je 134 ispitanika muškog pola (53,60%) i 116 ispitanika ženskog pola (46,40%), dok je 128 ispitanika muškog pola (51,20%) i 122 ispitanika ženskog pola (48,80%) činilo kontrolnu grupu. Nije bilo statistički značajne razlike u polnoj strukturi terminske i prevremeno rođene dece, na osnovu Personovog χ^2 testa. Polna struktura ispitivanih grupa dece prikazana je tabelarno (tabela 1).

Tabela 1. Polna struktura dece kontrolne i studijske grupe

Pol	Studijska grupa n = 250		Kontrolna grupa n = 250	
	Muški	134	53,60%	128
Ženski	116	46,40%	122	48,80%

Pirsonov χ^2 test

Prisustvo premature retinopatije

Prematura retinopatija je u ispitivanom uzorku ispitanika bila prisutna bilateralno kod 133 dece studijske grupe (266 očiju, tj. 53,20%) i odsutna u dece kontrolne grupe, sa statističkom značajnošću ($p < 0,001$). Blaža forma ROP-a (mROP) u studijskoj grupi dijagnostikovana je kod 134 oka (26,80%), a neka od teških formi ROP-a (sROP) nađena je kod 132 oka (26,40%), bez statistički značajne razlike. Broj očiju kod kojih se nije razvila nijedna forma ROP-a (nROP), statistički je značajno veći od broja očiju sa mROP i sROP

ponaosob ($p < 0,001$). U tabeli broj 2 dat je tabelarni prikaz prisustva retinopatije prematuriteta kod dece kontrolne i studijske grupe u odnosu na formu ROP-a.

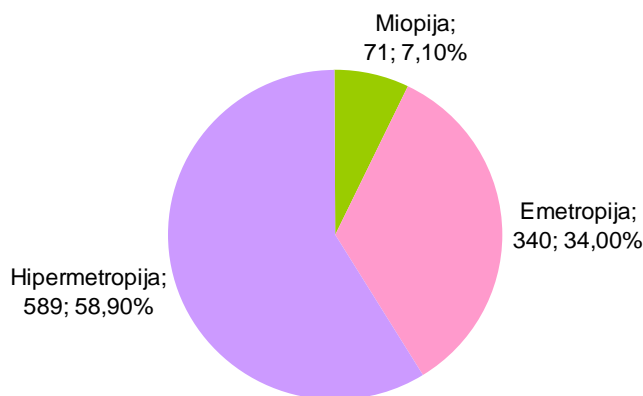
Tabela 2. Prisustvo prematurne retinopatije kod očiju dece kontrolne i studijske grupe

ROP	Studijska grupa n = 500		Kontrolna grupa n = 500	
	nROP	234	46,80%	500
mROP	134	*** 26,80%	0	0,00%
sROP	132	*** 26,40%	0	0,00%
ROP	266	*** 53,20%	0	0,00%

*** – $p < 0,001$ (Pirsonov χ^2 test)

5.1. Učestalost refrakcionih grešaka kod očiju prevremeno rođene dece u odnosu na terminsku novorođenčad

U celom uzorku najzastupljenija je hipermetropija kod 589 (58,90%) očiju ispitanika, miopija je zastupljena kod 71 oka (7,10%), a emetropija kod 340 očiju (34,00%) ispitanika. Zastupljenost refrakcionih grešaka u celom uzorku predstavljena je grafikonom 1.



Grafikon 1. Zastupljenost refrakcionih grešaka očiju u celom uzorku

Miopija je utvrđena kod 66 (13,20%) očiju novorođenčadi studijske grupe, što je statistički značajno više u odnosu na 5 (1,00%) očiju novorođenčadi kontrolne grupe ($p < 0,001$). Broj očiju sa umerenom miopijom u studijskoj grupi (41, tj. 8,20%) statistički je značajno viši u odnosu na kontrolnu u kojoj je broj očiju sa takvom dijagnozom 5 (1,00%) ($p < 0,001$). Isti je i broj očiju sa visokom miopijom, kojih je u studijskoj grupi bilo 25 (5,00%), dok ih u kontrolnoj nema. Generalno, na osnovu statusa miopije i tabele kontigencije 3×2 utvrđena je statistički značajna razlika između očiju novorođenčadi studijske i kontrolne grupe ($p < 0,001$).

Emetropija je statistički značajno zastupljenija u kontrolnoj grupi na 198 očiju (39,60%), u odnosu na studijsku grupu ispitanika gde je bila prisutna na 142 oka (28,40%) ($p < 0,001$).

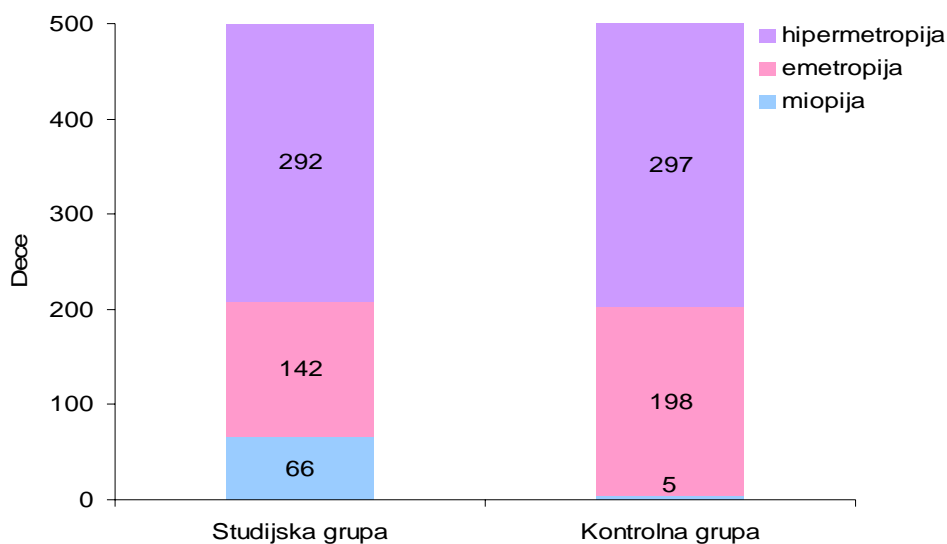
Hipermetropija je nađena kod 297 (59,40%) očiju novorođenčadi kontrolne i 292 (58,40%) oka studijske grupe, bez statistički značajne razlike između grupa.

Generalno, u obe grupe ispitanika, statistički najzastupljenija refrakciona greška je hipermetropija ($p < 0,001$), dok je emetropija statistički zastupljenija u odnosu na miopiju ($p < 0,001$). Hipermetropija $> 4.0D$ prisutna je kod 96 (19,20%) ispitanika studijske u odnosu na 77 (15,40%) ispitanika kontrolne grupe bez statistički značajne razlike između grupa. U tabeli 3 prikazano je prisustvo refrakcionih grešaka kod ispitivane dece kontrolne i studijske grupe. Zastupljenost refrakcionih grešaka u kontrolnoj i studijskoj grupi prikazan je grafikonom broj 2.

Tabela 3. Prisustvo refrakcionih grešaka kod očiju dece kontrolne i studijske grupe

Refrakciona greška	Studijska grupa n = 500		Kontrolna grupa n = 500	
Miopija	66	*** 13,20%	5	1,00%
umerena miopija	41	8,20%	5	1,00%
visoka miopija	25	5,00%	0	0,00%
bez miopije	434	86,80%	495	99,00%
Emetropija	142	28,40%	198	*** 39,60%
bez emetropije	358	71,60%	302	60,40%
Hipermetropija	292	58,40%	297	59,40%
hipermetropija >4	96	19,20%	77	15,40%
Bez hipermetropije	208	41,60%	203	40,60%

*** – p < 0,001 (Pirsonov χ^2 test)

**Grafikon 2.** Zastupljenost refrakcionih grešaka u studijskoj i kontrolnoj grupi

Visina refrakcione greške izražena je sfernim ekvivalentom (SE) i kretala se u granicama $1,58 \pm 2,54$ u studijskoj grupi odnosno $2,17 \pm 1,53$ u kontrolnoj grupi. Visina miopije je po apsolutnoj vrednosti SE veća u studijskoj nego u kontrolnoj grupi. Na osnovu Man-Vitnijevog testa jedino je statistički značajno veći SE hipermetropije u studijskoj u odnosu na kontrolnu grupu $p < 0,01$. Visina refrakcione greške izražena svernim ekvivalentom (SE) kod terminske i prevremeno rođene dece data je u tabeli 4.

Tabela 4. Visina refrakcione greške kod terminske i prevremeno rođene dece ($X \pm SD$, Md)

	Studijska grupa n = 500		Kontrolna grupa n = 500	
	$X \pm SD$	Md	$X \pm SD$	Md
SE	$1,58 \pm 2,54$	2,00	$2,17 \pm 1,53$	2,00
SE miopije	$-3,35 \pm 2,45$	-2,37	$-1,95 \pm 0,63$	-2,13
SE hipermetropije	$3,08 \pm 1,19$	* 2,88	$3,00 \pm 1,39$	2,50

* – $p < 0,01$ (Studentov t-test nezavisnih uzoraka, Man-Vitnijev test)

5.1.1 Učestalost anizotropije kod prevremeno rođene dece u odnosu na terminsku novorođenčad

Anizotropija je utvrđena kod 58 (23,20%) ispitanika studijske grupe i 33 (13,20%) ispitanika kontrolne grupe, što ukazuje na statistički značajno zastupljeniju anizotropiju u kontrolnoj grupi ($p < 0,01$). Signifikantna anizotropija (≥ 1 D) zastupljena je kod 39 (15,60%) ispitanika studijske grupe i 26 (10,40%) ispitanika kontrolne grupe. Visoka anizotropija (≥ 2 D) zastupljenija je kod ispitanika studijske grupe kod 19 (7,60%) u odnosu na kontrolnu grupu, gde je prisutna kod 7 (2,80%) ispitanika ($p < 0,05$). U tabeli broj 5 prikazana je učestalost anizotropije kod ispitanika kontrolne i studijske grupe.

Tabela 5. Prisustvo anizotropije kod ispitanika kontrolne i studijske grupe

Anizotropija	Studijska grupa n = 250		Kontrolna grupa n = 250	
Sa anizotropijom	58	** 23,20%	33	13,20%
Bez anizotropije	192	76,80%	217	86,80%
signifikantna	39	15,60%	26	10,40%
visoka	19	*7,60%	7	2,80%

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ (Pirsonov χ^2 test)

5.2. Učestalost refrakcionih grešaka kod očiju prevremeno rođene dece

sa ROP-om i bez njega

Miopija je utvrđena kod 55 (20,68%) očiju novorođenčadi studijske grupe sa ROP, što je statistički značajno više u odnosu na 11 (4,70%) očiju novorođenčadi studijske grupe bez ROP ($p < 0,001$). Broj očiju sa umerenom miopijom kod prevremeno rođene dece sa ROP (30 tj. 11,28%) statistički je značajno viši u odnosu na broj očiju prevremeno rođene dece bez ROP (11, tj. 4,70%) ($p < 0,05$). Visoka miopija je bila prisutna samo u grupi ispitanika sa ROP i to kod 25 (9,40%) očiju ove populacije dece ($p < 0,001$). Generalno, na osnovu prisustva miopije i tabele kontigencije 3×2 utvrđena je statistički značajna razlika između novorođenčadi studijske grupe sa i bez ROP ($p < 0,001$).

Emetropija i hipermetropija su zastupljenije kod očiju prevremeno rođene dece bez ROP. Statistički je značajno više očiju sa hipermetropijom, njih 149 (63,68%) u grupi bez ROP odnosu na 143 (53,76%) u grupi sa ROP ($p < 0,05$). Hipermetropija veća od 4D, minimalno je zastupljenija u kontrolnoj grupi bez ROP, kod 46 (19,66%), nego u studijskoj grupi sa ROP, kod 50 (18,88%) očiju. U tabeli broj 6 prikazana je učestalost refrakcionih grešaka kod ispitanika studijske grupe u odnosu na prisustvo ROP.

Tabela 6. Prisustvo refrakcionih grešaka kod očiju novorođenčadi studijske grupe u odnosu na prisustvo ROP

Refrakciona greška	Studijska grupa ROP n = 266		Studijska grupa nROP n = 234	
Miopija	55	*** 20,68%	11	4,70%
umerena miopija	30	11,28%	11	4,70%
visoka miopija	25	9,40%	0	0,00%
bez miopije	211	79,32%	223	95,30%
Emetropija	68	25,56%	74	31,62%
bez emetropije	198	74,44%	160	68,38%
Hipermetropija	143	53,76%	* 149	63,68%
hipermetropija >4	50	18,88%	46	19,66%
bez hipermetropije	123	46,24%	85	36,32%

* – p < 0,05, *** , – p < 0,001 (Pirsonov χ^2 test)

5.2.1. Učestalost anizotropije kod prevremeno rođene dece studijske grupe sa ROP-om i bez njega

Anizotropija je generalno statistički značajno zastupljenija u studijskoj grupi sa ROP na nivou statističke značajnosti od $p < 0,05$. Signifikantna anizotropija ($\geq 1D$) bila je prisutna kod 24 (18,05%) ispitanika studijske ROP grupe i kod 15 (12,82%) ispitanika studijske grupe bez ROP ($p < 0,05$). Visoka anizotropija ($\geq 2D$) bila je značajno učestalija kod ispitanika iz studijske ROP grupe, 15 (11,28%), nego kod ispitanika iz studijske grupe bez ROP 4 (3,42%) ($p < 0,05$). U tabeli broj 7 prikazano je prisustvo anizotropije kod ispitanika studijske grupe u odnosu na prisustvo ROP.

Tabela 7. Prisustvo anizotropije kod ispitanika studijske grupe u odnosu na prisustvo ROP

Anizotropija	Studijska grupa ROP n = 133		Studijska grupa nROP n = 117	
Sa anizotropijom	39	*29,32%	19	16,24%
signifikantna ≥ 1 D	24	*18,05%	15	12,82%
visoka ≥ 2 D	15	*11,28%	4	3,42%
bez anizotropije	94	70,68%	98	83,76%

* – $p < 0,05$ (Pirsonov χ^2 test)

5.3. Refrakcioni status očiju prevremeno rođene dece sa različitim tipovima ROP

Miopija je utvrđena kod 50 (37,88%) očiju novorođenčadi studijske grupe sa nekom od teških formi ROP (sROP), što je statistički značajno više u odnosu na 5 (3,73%) očiju novorođenčadi studijske grupe sa nekom blagom formom ROP (mROP) ($p < 0,001$). Statistički je značajno veći broj očiju kako sa umerenom tako i sa visokom miopijom u grupi prevremeno rođene dece sa sROP ($p < 0,001$). Na osnovu prisustva miopije i pripadajuće tabele kontigencije 3×2 utvrđena je statistički značajna razlika između studijske grupe prevremeno rođene dece sa mROP i sROP ($p < 0,001$).

Emetropija i hipermetropija su zastupljenije kod očiju prevremeno rođene dece sa mROP. Hipermetropija je statistički značajno zastupljenija kod dece studijske grupe sa mROP 92 (68,66%) u odnosu na prevremeno rođenu decu sa sROP 51 (38,64%) ($p < 0,001$). Hipermetropija veća od 4 D prisutnija je u studijskoj grupi sa mROP, 31 (23,13%), nego u studijskoj grupi sa sROP, 19 (14,39%), blizu praga statističke značajnosti ($p = 0,0686$), ali ipak ne i statistički značajno. U tabeli broj 8 prikazano je prisustvo refrakcionih grešaka kod dece studijske grupe u odnosu na tip ROP.

Tabela 8. Prisustvo refrakcionih grešaka kod očiju dece studijske grupe u odnosu na tip ROP

Refrakciona greška	Studijska grupa mROP n = 134		Studijska grupa sROP n = 132	
Miopija	5	3,73%	*** 50	37,88%
umerena miopija	4	2,99%	26	19,69%
visoka miopija	1	0,75%	24	18,18%
bez miopije	129	96,27%	82	62,12%
Emetropija	37	26,12%	31	22,73%
bez emetropije	97	73,88%	101	77,27%
Hipermetropija	92	*** 68,66%	51	38,64%
hipermetropija >4	31	23,13%	19	14,39%
bez hipermetropije	42	31,34%	81	61,36%

*** – p < 0,001 (Pirsonov χ^2 test)

5.3.1. Učestalost anizotropije kod prevremeno rođene dece sa različitim tipovima ROP

Veća je učestalost anizotropije u studijskoj grupi dece sa sROP (kod 26, tj. 39,39%) nego u studijskoj grupi dece sa mROP, gde je prisutna kod njih 13 (19,40%) (p<0,05). Tabela kontigencije 3×2 potvrđuje statistički značajnu razliku između prevremeno rođene dece sa mROP i sROP (p<0,01). Signifikantna anizotropija prisutna je kod 11 (16,42%) dece studijske grupe sa mROP i nešto češće u studijskoj grupi sa sROP 13 (19,70%) ali bez statistički značajane razlike. Međutim, visoka anizotropija statistički je zastupljenija kod studijske grupe sa sROP kod 13 (19,70%) ispitanika u odnosu na 2 (2,99%) ispitanika studijske grupe sa mROP (p<0,01). U tabeli broj 9 prikazano je prisustvo anozotropije kod novorođenčadi studijske grupe u odnosu na tip ROP.

Tabela 9. Prisustvo anizotropije kod novorođenčadi studijske grupe u odnosu na tip ROP

Anizotropija	Studijska grupa mROP n = 67		Studijska grupa sROP n = 66	
Sa anizotropija	13	19,40%	26	*39,39%
signifikantna	11	16,42%	13	19,70%
visoka	2	2,99%	13	**19,70%
bez anizotropije	54	80,60%	40	60,61%

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ (Pirsonov χ^2 test)

5.4. Refrakcioni status očiju prevremeno rođene dece sa sROP kod koje su primenjeni različiti terapijski postupci

Miopija je češća u studijskoj grupi sa sROP tretiranoj aVEGF 20 (47,62%) nego u studijskoj sROP grupi tretiranoj LFK, gde je prisutna kod 30 (33,33%) očiju, ali bez značajne statističke razlike. Međutim, visoka miopija učestalija je u studijskoj grupi sROP tretiranoj LFK gde je bila prisutna kod 17 (18,89%) očiju u odnosu na studijsku sROP grupu tretiranu aVEGF gde je nađena kod 7 (16,67%) očiju.

Emetropija je statistički češća kod očiju prevremeno rođene dece sa sROP na LFK terapiji, kod njih 29 (32,22%), nego kod očiju prevremeno rođene dece sa sROP na aVEGF terapiji gde je bilo samo dva oka (4,76%) ($p < 0,001$).

Hipermetropija je nešto češća u studijskoj grupi sa sROP na aVEGF terapiji 20 (47,62%) nego u studijskoj sROP grupi sa LFK terapijom 31 (34,44%). Hipermetropija veća od 4 D zastupljenija je kod ispitanika studijske grupe sa sROP na LFK terapiji (kod 14, tj. 15,56%), nego na aVEGF terapiji (kod 5, tj. 11,90%), ali bez statistički značajne razlike. Prisustvo refrakcionih grešaka kod očiju studijske grupe sa sROP u odnosu na primenjeni terapijski postupak prikazano je u tabeli broj 10.

Tabela 10. Prisustvo refrakcionih grešaka kod očiju novorođenčadi studijske grupe sa sROP u odnosu na primenjeni terapijski postupak

Refrakciona greška	Studijska grupa sROP LFK n = 90		Studijska grupa sROP aVEGF n = 42	
	Miopija	30	33,33%	20
umerena miopija	13	14,44%	13	30,95%
visoka miopija	17	18,89%	7	16,67%
bez miopije	60	66,67%	22	52,38%
Emetropija	^{***} 29	32,22%	2	4,76%
bez emetropije	61	67,78%	40	95,24%
Hipermetropija	31	34,44%	20	47,62%
hipermetropija >4	14	15,56%	5	11,90%
bez hipermetropije	59	65,56%	22	52,38%

*** – p <0,001 (Pirsonov χ^2 test)

5.4.1. Učestalost anizotropije kod prevremeno rođene dece sa sROP kod koje su primenjeni različiti terapijski postupci

Anizotropija je statistički značajno prisutnija kod prevremeno rođene dece sa sROP na LFK terapiji (kod 22, tj. 24,44%) nego kod prevremeno rođene dece sa sROP na aVEGF terapiji (kod 4, tj.9,52%) (p<0,05). Takođe je statistički značajno prisutnija kako signifikantna tako i visoka anizotropija u studijskoj grupi sa sROP na LFK terapiji (kod 11, tj. 12,22%) nego u studijskoj grupi sa sROP na aVEGF terapiji (kod 2, tj. 4,76%). U tabeli broj 11 prikazano je prisustvo anizotropije kod novorođenčadi studijske sROP grupe u odnosu na primenjeni terapijski postupak.

Tabela 11. Prisustvo anizotropije kod novorođenčadi studijske grupe sa sROP u odnosu na primenjeni terapijski postupak

Anizotropija	Studijska grupa sROP LFK n = 45		Studijska grupa sROP aVEGF n = 21	
	Sa anizotropijom	22	* 48,89%	4
signifikantna	11	24,44%	2	9,52%
visoka	11	24,44%	2	9,52%
bez anizotropije	23	51,11%	17	80,95%

* – $p < 0,05$ (Pirsonov χ^2 test)

5.5. Učestalost i karakteristike astigmatizma kod prevremeno rođene dece u odnosu na terminsku novorođenčad

Astigmatizma je prisutan kod 280 (56,00%) očiju prevremeno rođene dece, kao i kod 180 (36,00%) očiju terminske novorođenčadi uz statistički značajnu razliku od $p < 0,001$. Između grupa postoji i statistički značajna razlika u prisustvu pravilnog astigmatizma, koji je zastupljen kod 179 (35,80%) očiju dece studijske grupe i kod 105 (21,00%) očiju dece kontrolne grupe ($p < 0,001$). Takođe postoji statistički značajna razlika između grupa u odnosu na prisustvo kosog astigmatizma (kod 64, tj. 12,80% prema 38, tj. 7,60% očiju) ($p < 0,01$). U pogledu nepravilnog astigmatizma nije bilo značajne razlike između očiju studijske i kontrolne grupe (kod 37, tj. 7,40% očiju). Na osnovu tabele kontigencije 4×2 postoji statistički značajna razlika između studijske i kontrolne grupe u pogledu statusa astigmatizma ($p < 0,001$). Generalno, astigmatizam je statistički značajno prisutniji na očima dece iz studijske grupe. U tabeli broj 12 prikazano je prisustvo i karakteristike astigmatizma kod dece kontrolne i studijske grupe.

Tabela 12. Prisustvo i karakteristike astigmatizma kod dece studijske i kontrolne grupe

Astigmatizam (As)	Studijska grupa n = 500		Kontrolna grupa n = 500	
sa As	280	*** 56,00%	180	36,00%
pravilan As	179	*** 35,80%	105	21,00%
nepravilan As	37	7,40%	37	7,40%
kosi As	64	** 12,80%	38	7,60%
nema As	220	44,00%	320	64,00%

*** – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$ (Pisonov χ^2 test)

Visina astigmatizma u studijskoj grupi bila je $-1,75 \pm 0,94$ ($-1,50$) D, a u kontrolnoj grupi $-1,49 \pm 0,52$ ($-1,50$) D. Prema visini astigmatizam je svrstan u dve grupe, umeren (1Dcyl do 2Dcyl) i visok (≥ 2 Dcyl). Umeren astigmatizam zastupljeniji je u kontrolnoj grupi kod 144 (80,00%) oka u odnosu na studijsku grupu, gde je bio prisutan kod 168 (60,00%) očiju, ali bez statistički značajne razlike. Broj očiju sa visokim astigmatizmom statistički je značajno veći u studijskoj grupi (kod 112, tj. 40,00%) nego u kontrolnoj grupi (kod 36, tj. 20,00%) ($p < 0,001$). U tabeli broj 13 prikazana je distribucija astigmatizma kod očiju dece studijske i kontrolne grupe.

Tabela 13. Distribucija astigmatizma kod očiju dece studijske i kontrolne grupe

	Studijska grupa		Kontrolna grupa	
1 do 2Dcyl	168	60,00%	144	80,00%
≥ 2 Dcyl	112	* 40,00%	36	20,00%

* – $p < 0,001$ (Pirsonov χ^2 test)

5.6. Učestalost i karakteristike astigmatizma kod prevremeno rođene dece

sa ROP-om i bez njega

Astigmatizam je statistički učestaliji kod očiju prevremeno rođene dece sa ROP, u 173 (65,04%) u odnosu na 107 (45,73%) očiju studijske grupe bez ROP ($p < 0,001$). U studijskoj grupi sa ROP statistički je značajno više očiju sa pravilnim astigmatizmom 116 (43,61%) nego u grupi bez ROP gde ih je bilo 63 (26,92%) ($p < 0,001$). Kosi astigmatizam je takođe statistički značajno prisutniji u studijskoj ROP grupi (kod 40, tj. 15,04%) u odnosu na studijsku grupu bez ROP (kod 24, tj. 10,26%) ($p < 0,05$). Nepravilan astigmatizam je nešto zastupljeniji u studijskoj grupi bez ROP (kod 20, tj. 8,55%) ali bez statistički značajne razlike. Generalno, na osnovu statusa astigmatizma očiju i tabele kontingencije 4×2 utvrđena je statistički značajna razlika između novorođenčadi studijske grupe sa i bez ROP ($p < 0,001$). U tabeli broj 14 prikazani su prisustvo i karakteristike astigmatizma kod novorođenčadi iz studijske grupe u odnosu na prisustvo ROP.

Tabela 14. Prisustvo i karakteristike astigmatizma kod novorođenčadi studijske grupe u odnosu na prisustvo ROP

Astigmatizam (As)	Studijska grupa ROP n = 266		Studijska grupa nROP n = 234	
sa As	173	*** 65,04%	107	45,73%
pravilan As	116	*** 43,61%	63	26,92%
nepravilan As	17	6,39%	20	8,55%
kosi As	40	* 15,04%	24	10,26%
nema As	93	34,96%	127	54,27%

*** – $p < 0,001$, * – $p < 0,05$ (Pirsonov χ^2 test)

Visina astigmatizma u studijskoj ROP grupi bila je $-1,86 \pm 0,94$ (-1,75) D, a u studijskoj grupi bez ROP $-1,52 \pm 0,69$ (-1,50) D. Broj očiju sa visokim astigmatizmom veći je u studijskoj ROP grupi (kod 72 oka, tj. 42,35%) u odnosu na studijsku grupu bez ROP (kod 38 očiju, tj. 35,19%) ali bez statistički značajne razlike. U tabeli broj 15 prikazana je distribucija astigmatizma kod očiju prevremeno rođene dece sa i bez prematurne retinopatije.

Tabela 15. Distribucija astigmatizma kod očiju prevremeno rođene dece sa i bez prematurne retinopatije

	Studijska grupa ROP		Studijska grupa nROP	
1 do 2Dcyl	98	57,65%	70	64,81%
≥ 2Dcyl	72	42,35%	38	35,19%

(Pirsonov χ^2 test)

5.7. Astigmatizam očiju prevremeno rođene dece sa sROP kod koje su primenjeni različiti terapijski postupci

Astigmatizam je prisutniji na očima dece iz stidijske sROP grupe na LFK terapiji, kod 73 (81,11%) oka u odnosu na sROP studijsku grupu na aVEGF terapiji gde je prisutan kod 30 (71,43%) očiju, ali bez statistički značajne razlike između njih. Pravilan astigmatizam prisutan je kod 50 (55,56%) očiju ispitanika na LFK terapiji i kod 18 (42,86%) očiju ispitanika na aVEGF terapiji. Kosi astigmatizam je takođe nešto češći kod ispitanika na LFK terapiji (kod 19, tj. 21,11%) u odnosu na oči ispitanika na aVEGF terapiji (kod 7, tj. 16,67%). Nepravilni astigmatizam je međutim, nešto učestaliji kod očiju ispitanika na aVEGF terapiji (kod 5, tj. 11,90%) nego kod ispitanika na LFK terapiji (kod 4, tj. 4,44%), ali bez statistički značajne razlike. U tabeli broj 16 prikazano je prisustvo i karakteristike astigmatizma očiju prevremeno rođene dece sROP grupe u odnosu na primenjeni terapijski postupak.

Tabela 16. Prisustvo i karakteristike astigmatizma očiju prevremeno rođene dece sa sROP u odnosu na primenjeni terapijski postupak

Astigmatizam (As)	Studijska grupa sROP LFK n = 90		Studijska grupa sROP aVEGF n = 42	
	sa As	73	81,11%	30
pravilan As	50	55,56%	18	42,86%
nepravilan As	4	4,44%	5	11,90%
kosi As	19	21,11%	7	16,67%
nema As	17	18,89%	12	28,57%

(Pirsonov χ^2 test)

Visina astigmatizma kod ispitanika na LFK terapiji bila je $-2,09 \pm 1,11$ ($-2,00$) D a kod ispitanika na aVEGF terapiji $-1,88 \pm 0,74$ ($-1,75$) D. Kod ispitanika studijske grupe gde je primenjena LFK terapija učestaliji je visok astigmatizam (kod 41 oka, tj. 56,16%), dok je u grupi na terapiji antiVEGF češći umereni astigmatizam (kod 17 očiju, tj. 56,67%). Ipak, između ovih grupa sa sROP nema statistički značajnih razlika u zastupljenosti pojedinih formi astigmatizma. U tabeli broj 17 prikazana je distribucija astigmatizma kod prevremeno rođene dece sa sROP u odnosu na primenjeni terapijski postupak.

Tabela 17. Distribucija astigmatizma kod prevremeno rođene dece sa sROP u odnosu na tip terapije

	Studijska grupa sROP LFK		Studijska grupa sROP aVEGF	
	1 do 2Dcyl	32	43,84%	17
≥ 2 Dcyl	41	56,16%	13	43,33%

(Pirsonov χ^2 test)

5.8. Biometrijske karakteristike očiju terminske novorođenčadi i prevremeno rođene dece

Na osnovu Man-Vitnijevog testa dubina prednje očne komore statistički je značajno manja u studijskoj grupi (3,10 mm prema 3,14 mm), na nivou statističke značajnosti od $p < 0,001$. Rožnjača je strmija u studijskoj grupi (7,67 mm prema 7,94 mm), na nivou statističke značajnosti od $p < 0,001$. Dužina oka je nešto veća u kontrolnoj grupi (19,65 mm prema 19,46 mm) na nivou statističke značajnosti od $p < 0,05$. U tabeli broj 18 prikazane su biometrijske karakteristike očiju terminske i prevremeno rođene dece.

Tabela 18. Biometrijske karakteristike očiju terminske i prevremeno rođene dece ($X \pm SD$, Md)

Biometrijska karakteristika	Studijska grupa n = 500		Kontrolna grupa n = 500	
ACD (mm)	3,02 \pm 0,33	*** 3,10	3,09 \pm 0,26	3,14
LT (mm)	3,87 \pm 0,33	3,80	3,82 \pm 0,18	3,80
Lax (mm)	19,63 \pm 1,06	19,46	19,69 \pm 0,92	* 19,65
CR (mm)	7,80 \pm 0,30	*** 7,67	7,92 \pm 0,32	7,94

* – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ (Man-Vitnijev test)

5.9. Poređenje biometrijskih karakteristika očiju terminske novorođenčadi i prevremeno rođene dece sa prematurnom retinopatijom i bez nje

Oči dece studijske ROP grupe imaju statistički značajno manju dubinu prednje očne komore (2,95 mm) u odnosu na decu studijske nROP grupe (3,12 mm) i kontrolne grupe (3,14 mm) ($p < 0,001$). Debljina sočiva u studijskoj ROP grupi (3,87 mm) statistički je značajno veća nego u studijskoj grupi bez ROP (3,76 mm) ($p < 0,001$). Dužina oka dece kontrolne grupe (19,65 mm) statistički je značajno veća u odnosu na decu studijske grupe bez ROP ($p < 0,05$).

Oči dece studijske grupe sa ROP imaju statistički značajno veću debljinu sočiva (3,87 mm prema 3,76 mm), a značajno manju dubinu prednje očne komore (2,95 mm prema 3,12 mm) u odnosu na decu studijske grupe bez ROP ($p < 0,001$). Dužina oka dece iz ovih studijskih grupa nije se statistički značajno razlikovala (19,43 mm prema 19,51 mm). Zakrivljenost rožnjače u studijskoj grupi bez ROP (7,80 mm) je nešto manja nego u studijskoj grupi sa ROP (7,67 mm), ali ne na nivou statističke značajnosti. Međutim, zakrivljenost rožnjače je statistički značajno veća kod studijske ROP i nROP grupe nego u kontrolnoj grupi ($p < 0,001$). Tabelom broj 19 prikazane su biometrijske karakteristike očiju terminske novorođenčadi i prevremeno rođene dece sa i bez premature retinopatije.

Tabela 19. Biometrijske karakteristike očiju terminske novorođenčadi i prevremeno rođene dece sa i bez premature retinopatije ($X \pm SD$, Md)

Biometrijska karakteristika	Studijska grupa ROP n = 266			Studijska grupa nROP n = 234			Kontrolna grupa n = 500		
	$X \pm SD$	Md	Signifikacija	$X \pm SD$	Md	Signifikacija	$X \pm SD$	Md	Signifikacija
ACD (mm)	2,94 ± 0,36	2,95	a***	3,11 ± 0,26	3,12	ab***	3,09 ± 0,26	3,14	a***
LT (mm)	3,96 ± 0,40	3,87	bc***	3,78 ± 0,17	3,76		3,82 ± 0,18	3,8	b***
Lax (mm)	19,70 ± 1,18	19,43		19,54 ± 0,89	19,51		19,69 ± 0,92	19,65	b*
CR (mm)	7,80 ± 0,30	7,67	c***	7,83 ± 0,27	7,80	c***	7,92 ± 0,32	7,94	

^a – vs studijska ROP, ^b – vs studijska nROP, ^c – vs kontrolna

* – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ (Studentov t-test nezavisnih uzoraka, Man-Vitnijev test)

5.10. Poređenje biometrijskih karakteristika očiju prevremeno rođene dece sa

sROP u odnosu na tip terapije

Oči dece studijske grupe sa sROP na antiVEGF terapiji imaju statistički značajno veću debljinu sočiva (4,09 mm) u odnosu na oči dece na LFK terapiji (3,90 mm) ($p < 0,01$), kao i nešto pliću prednju očnu komoru (2,89 mm prema 3,01 mm) ali bez statističke značajnosti. Rožnjača je nešto strmija kod dece na LFK terapiji (7,65 mm) u odnosu na decu na aVEGF terapiji (7,69 mm) ali bez statistički značajne razlike. Takođe, je dužina oka nešto veća kod očiju tretiranih aVEGF terapijom (19,72 mm) nego očiju tretiranih LFK (19,47 mm)

ali bez statistički značajne razlike. U tabeli broj 20 prikazane su biometrijske karakteristike očiju prevremeno rođene dece sa sROP u odnosu na primenjeni terapijski postupak.

Tabela 20. Biometrijske karakteristike očiju prevremeno rođene dece sa sROP u odnosu na primenjeni terapijski postupak ($X \pm SD$, Md)

Biometrijska karakteristika	Studijska grupa sROP LFK n = 90			Studijska grupa sROP aVEGF n = 42		
	$X \pm SD$	Md	$X \pm SD$	$X \pm SD$	Md	$X \pm SD$
ACD (mm)	2,90 ± 0,40	3,01	2,81 ± 0,37	2,89		
LT (mm)	3,96 ± 0,32	3,90	4,34 ± 0,66	** 4,09		
Lax (mm)	19,77 ± 1,47	19,47	19,93 ± 1,24	19,72		
CR (mm)	7,68 ± 0,23	7,65	7,80 ± 0,37	7,69		

** – $p < 0,01$ (Studentov t-test nezavisnih uzoraka, Man-Vitnjev test)

5.11. Biometrijske karakteristike očiju prevremeno rođene dece sa različitim refrakcionim statusom

Poredeći biometrijske karakteristike očiju dece studijske grupe različitog refrakcionog statusa Kruskal-Volisovim testom je utvrđeno da se vrednosti svih ispitivanih biometrijskih karakteristika očija statistički značajno razlikuju ($p < 0,001$) (tabela 21).

Poređenjem karakteristika ispitivanih refrakcionih statusa u studijskoj grupi ponaosob, Man-Vitnijevim testom, utvrđeno je da je:

- dubina prednje očne komore najveća kod očiju sa emetropijom, statistički značajno veća u odnosu na oči sa miopijom ($p < 0,001$) i hipermetropijom ($p < 0,05$). Dubina prednje očne komore je najmanja kod miopije, statistički značajno u odnosu na hipermetropiju ($p < 0,001$);
- debljina sočiva je najveća kod očiju sa miopijom i statistički veća u odnosu na oči sa emetropijom i hipermetropijom ($p < 0,001$). Najmanje debljina sočiva je kod očiju sa hipermetropijom, statistički značajno manja u odnosu na emetropiju ($p < 0,001$);

- dužina oka je najveća kod očiju sa miopijom i statistički veća u odnosu na oči sa emetropijom ($p < 0,01$) i hipermetropijom ($p < 0,001$). Najmanje dužina oka je kod hipermetropije, statistički značajno manja u odnosu na oči sa emetropijom ($p < 0,001$);
- najveća zakrivljenost rožnjače je kod očiju sa miopijom, statistički veća u odnosu na emetropiju i hipermetropiju ($p < 0,001$).

Tabela 21. Biometrijske karakteristike očiju novorođenčadi studijske grupe u odnosu na njihov refrakcioni status ($X \pm SD$, Md)

Biometrijska karakteristika	Sa miopijom n=66		Sa emetropijom n=142		Sa hipermetropijom n=292	
	ACD (mm)	2,82 \pm 0,41	2,91	3,11 \pm 0,25	^{a***c*} 3,11	3,02 \pm 0,32
LT (mm)	4,29 \pm 0,61	^{ac***} 4,13	3,86 \pm 0,22	^{c***} 3,87	3,78 \pm 0,18	3,76
Lax (mm)	20,69 \pm 1,47	^{b** c***} 20,44	20,01 \pm 0,80	^{c***} 19,98	19,20 \pm 0,78	19,13
CR (mm)	7,54 \pm 0,18	^{b**} 7,50	7,88 \pm 0,33	7,83	8,00 \pm 0,31	^{ba***} 8,01

^a – vs miopija ROP, ^b – vs emetropija, ^c – vs hipermetropija

^{**} – $p < 0,01$, ^{***} – $p < 0,001$ (Kruskal-Volison test, Man-Vitnijev test)

Biometrijske karakteristike očiju terminski rođene dece sa različitim refrakcionim statusom

Poredeći biometrijske karakteristike očiju dece kontrolne grupe različitog refrakcionog statusa Kruskal-Volisonim testom, baš kao i u studijskoj grupi, utvrđeno je da se vrednosti svih ispitivanih biometrijskih karakteristika očija statistički značajno razlikuju ($p < 0,001$) (tabela 22).

Poređenjem karakteristika ispitivanih refrakcionih statusa u kontrolnoj grupi ponaosob, Man-Vitnijevim testom, utvrđeno je da je:

- dubina prednje očne komore najveća je kod očiju sa emetropijom, statistički značajno veća u odnosu na oči sa hipermetropijom ($p < 0,001$). Najmanja dubina prednje očne komore je kod očiju sa hipermetropijom;
- debljina sočiva je najveća kod očiju sa miopijom i statistički veća u odnosu na oči sa emetropijom ($p < 0,05$) i hipermetropijom ($p < 0,01$). Najmanja debljina sočiva je kod očiju sa hipermetropijom, statistički značajno manja u odnosu na oči sa emetropijom ($p < 0,001$);
- dužina oka je najveća kod očiju sa miopijom i statistički veća u odnosu na emetropiju ($p < 0,01$) i hipermetropiju ($p < 0,001$). Najmanja dužina oka je kod očiju sa hipermetropijom, statistički značajno manja u odnosu na oči sa emetropijom ($p < 0,001$);
- Zakrivljenost rožnjače pokazivala je neznatne varijacije u odnosu na prisutan refrakcioni status oka.

Tabela 22. Biometrijske karakteristike očiju novorođenčadi kontrolne grupe u odnosu na njihov refrakcioni status ($X \pm SD$, Md)

Biometrijska karakteristika	Sa miopijom n=5		Sa emetropijom n=198		Sa hipermetropijom n=297	
ACD (mm)	3,12 ±0,06	3,14	3,18 ±0,15	^{c***} 3,20	3,02 ±0,30	3,11
LT (mm)	4,06 ±0,21	^{b*c**} 4,00	3,88 ±0,17	^{c***} 3,86	3,78 ±0,17	3,77
Lax (mm)	21,09 ±0,42	^{b**c***} 21,06	20,24 ±0,73	^{c***} 20,10	19,29 ±0,81	19,24
CR (mm)	7,82 ±0,41	7,81	7,97 ±0,34	7,99	7,89 ±0,31	7,83

^a – vs miopija ROP, ^b – vs emetropija, ^c – vs hipermetropija,

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ (Kruskal-Volisov test, Man-Vitnijev test)

5.12. Vrednosti i zastupljenosti rizik faktora od strane deteta koje utiču na razvoj

ROP u studijskoj i kontrolnoj grupi

Faktori koji su kontinualne promenljive prikazani su srednjim vrednostima, standardnim devijacijama i medijanama, a kategorijske varijable učestanostima i procentualno. Gestaciona starost, telesna masa na rođenju i apgar skor u 1. minutu statistički su značajno većih vrednosti u kontrolnoj grupi ($p < 0,001$). Takođe su i sve kategorijske varijable statistički značajno veće u studijskoj grupi, na maksimalnom nivou statističke značajnosti od $p < 0,001$. Vrednosti i zastupljenost rizik faktora od strane deteta koji utiču na razvoj ROP prikazani u tabeli broj 23.

Tabela 23. Vrednosti i zastupljenosti rizik faktora od strane deteta koji utiču na razvoj ROP u studijskoj i kontrolnoj grupi

Faktor	Studijska grupa n=250		Kontrolna grupa n=250		
	GS	32,40 ± 2,93	33,00	38,46 ± 0,73 ^{***}	
TM	1709,96 ± 495,88	1700,00	2925,80 ± 413,43 ^{**}	*	2900,00
AS1	6,22 ± 2,09	6,00	9,00 ± 0,06 ^{***}		9,00
AS5	6,36 ± 3,04	8,00	/		
RDS	153	61,20% ^{***}	1	0,40%	
Meh. vent.	76	30,40% ^{***}	0	0,00%	
Br. dana meh. vent.	8,29 ± 4,32	9,00	/		
O ₂	156	62,40% ^{***}	1	0,40%	
Dužina davanja O ₂	22,38 ± 13,619	18	/		
HIC	115	46,00% ^{***}	6	2,40%	
Pneumonija	82	32,80% ^{***}	0	0,00%	
Sepsa	82	32,80% ^{***}	0	0,00%	
Icterus	70	28,00%	48	19,20%	
Trajanje ikterusa	4,32 ± 1,74	4,00	3,00 ± 0,68		3,00
Anemija	86	34,40% ^{***}	0	0,00%	

^{***} – $p < 0,001$ (Studentov t-test nezavisnih uzoraka, Man-Vitnijev test, Pirsonov χ^2 test)

5.12.1. Korelacija rizik faktora od strane deteta na razvoj ROP-a i pojavu miopije

Radi utvrđivanja prediktabilnosti faktora za nastanak miopije urađena je univarijantna logistička regresija na celokupnom uzorku (1000 očiju). Evidentno je da svi faktori, izuzev ikterusa, statistički značajno utiču na pojavu miopije. Najznačajniji je uticaj terapije kiseonikom kao i prisustvo interkranijalnih hemoragija, koji statistički značajno povećavaju mogućnost za nastanak miopije za više od 16 puta ($p < 0,001$), kao i respiratornog distres sindroma ($p < 0,001$) i mehaničke ventilacije ($p < 0,001$) koji povećavaju verovatnoću za nastanak miopije preko 13 puta. Pneumonija povećava rizik za nastanak miopije za 8,38, sepsa za 7,84, a anemija za 7,79 puta ($p < 0,001$). Treba uočiti da porast gestacione starosti za jednu jedinicu (nedelju), smanjuje mogućnost nastanka miopije za 28,4%, a porast apgar skora u 1. minutu smanjuje mogućnost za nastanak miopije za 44,3%. U tabeli broj 24 prikazana je procena uticaja faktora rizika od strane deteta na razvoj ROP i pojavu miopije.

Tabela 24. Procena uticaja faktora od interesa za pojavu miopije i rizik faktora od strane deteta na razvoj ROP-a – rezultati univarijantne logističke regresione analize

Faktor	OR	Granice 95% IP		p
		Donja	Gornja	
GS	0,716	0,668	0,768	0,0000
TM	0,998	0,997	0,998	0,0000
AS1	0,557	0,499	0,623	0,0000
AS5	1,142	1,073	1,216	0,0000
RDS	13,427	7,098	25,399	0,0000
Meh. vent.	13,296	7,880	22,435	0,0000
Dani meh. vent.	1,101	1,012	1,198	0,0249
O ₂	16,299	8,224	32,304	0,0000
Dani O ₂	1,067	1,044	1,091	0,0000
HIC	16,374	8,929	30,026	0,0000
Pneumonija	8,377	5,052	13,889	0,0000
Sepsa	7,839	4,735	12,977	0,0000
Icterus	1,395	0,819	2,374	0,2202
Trajanje ikterusa	1,573	1,251	1,976	0,0001
Anemija	7,791	4,707	12,895	0,0000

5.12.2. Korelacija rizik faktora od strane deteta na razvoj ROP-a i pojavu emetropije

Porast apgar skora u 1. minutu statistički značajno povećava verovatnoću za nastanak emetropije za 20%, a povećanje GS za nedelju dana za 9,1% ($p < 0,001$). Statistički značajno smanjenje verovatnoće za pojavu emetropije najveće je u slučaju postojanja interkranijalnih hemoragija (za 58,0%, $p < 0,001$), kod primene mehaničke ventilacije (46,7%, $p < 0,01$), kod postojanja respiratornog distres sindroma (41,7%, $p < 0,001$) kao i terapije kiseonikom (41,4%, $p < 0,001$). Pneumonija smanjuje verovatnoću za pojavu emetropije za 35,5%, anemija za 36,0%, obe statistički značajno sa $p < 0,05$. U tabeli broj 25 data je procena uticaja rizik faktora od strane deteta za pojavu ROP i razvoj emetropije

Tabela 25. Procena uticaja faktora od interesa za pojavu emetropije i rizik faktora od strane deteta na razvoj ROP-a – rezultati univarijantne logističke regresione analize

Faktor	OR	Granice 95% IP		p
		Donja	Gornja	
GS	1,091	1,050	1,133	0,0000
TM	1,000	1,000	1,001	0,0000
AS1	1,202	1,116	1,294	0,0000
AS5	0,953	0,921	0,987	0,0071
RDS	0,583	0,433	0,785	0,0004
Meh. vent.	0,533	0,356	0,797	0,0022
Dani meh. vent.	0,944	0,863	1,033	0,9441
O2	0,586	0,436	0,788	0,0004
Dani O2	0,973	0,953	0,993	0,0077
HIC	0,420	0,298	0,593	0,0000
Pneumonija	0,645	0,443	0,939	0,0221
Sepsa	0,719	0,497	1,039	0,0794
Icterus	0,923	0,676	1,258	0,6105
Trajanje ikterusa	0,716	0,566	0,905	0,0053
Anemija	0,640	0,443	0,926	0,0177

5.12.3. Korelacija rizik faktora od strane deteta na razvoj ROP-a i pojavu hipermetropije

Porast apgar skora u 1. minutu statistički značajno povećava verovatnoću hipermetropije za 6,5% ($p < 0,05$).

Statistički značajno smanjenje verovatnoće ($p < 0,01$) za hipermetropiju najveće je u slučaju primene mehaničke ventilacije (za 42,4%), kod pojave sepse (40,6%) i pneumonije (37,0%). Anemija smanjuje verovatnoću za hipermetropiju za 33,5% ($p < 0,05$), a terapija kiseonikom za 23,3%, što je ipak samo blizu praga statističke značajnosti ($p = 0,0537$). Svaki dan terapije kiseonikom smanjuje verovatnoću hipermetropije za 2,2% ($p < 0,01$). U tabeli broj 26 data je procena uticaja faktora rizika od strane deteta za pojavu ROP i razvoj hipermetropije

Tabela 26. Procena uticaja faktora od interesa za pojavu hipermetropije i rizik faktora od strane deteta na razvoj ROP-a – rezultati univarijantne logističke regresione analize

Faktor	OR	Granice 95% IP		p
		Donja	Gornja	
GS	1,026	0,992	1,061	0,1373
TM	1,000	1,000	1,000	0,1093
AS1	1,065	1,001	1,133	0,0464
AS5	1,006	0,974	1,041	0,7207
RDS	0,787	0,600	1,033	0,0843
Meh. vent.	0,576	0,407	0,815	0,0018
Dani meh. vent.	0,962	0,893	1,037	0,3107
O2	0,767	0,585	1,004	0,0537
Dani O2	0,978	0,962	0,995	0,0100
HIC	0,845	0,631	1,132	0,2582
Pneumonija	0,630	0,450	0,882	0,0071
Sepsa	0,594	0,424	0,832	0,0024
Icterus	0,977	0,727	1,314	0,8792
Trajanje ikterusa	1,027	0,865	1,218	0,7628
Anemija	0,665	0,478	0,924	0,0152

5.12.4. Uticaj terapije kiseonikom na pojavu refrakcionih grešaka u studijskoj grupi

Kiseoničnoj terapiji bilo je izloženo 156 dece tj. 312 (62,40%) očiju iz grupe prevremeno rođene dece. Miopija je statistički zastupljenija kod prevremeno rođene dece na kiseoničnoj terapiji ($p < 0,001$). Na osnovu tabele kontigencije 3×2 takođe je utvrđena statistički značajna razlika, $p < 0,001$. Kod novorođenčadi studijske grupe na terapiji kiseonikom statistički je zastupljenija kako umerena ($p < 0,05$), tako i visoka ($p < 0,001$) miopija. Hipermetropija je zastupljenija kod dece iste grupe koja nisu bila na kiseoničnoj terapiji ($p < 0,05$), dok nije bilo statistički značajne razlike između grupa u pojavi emetropije. U tabeli 27 prikazan je uticaj oksigeno terapije na pojavu refrakcionih anomalija.

Tabela 27. Prisustvo miopije, emetropije i hipermetropije kod novorođenčadi studijske grupe u odnosu na terapiju kiseonikom

Miopija	Sa O ₂ Th n = 312		Bez O ₂ Th n = 188	
Sa miopijom	61	*** 19,55%	5	2,66%
Umerena miopija	33	** 10,58%	5	2,66%
Visoka miopija	28	*** 8,97%	0	0,00%
Sa emetropijom	80	25,64%	62	32,98%
Sa hipermetropijom	171	54,81%	121	* 64,89%

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ (Pirsonov χ^2 test)

Kruskal-Volisovim testom je utvrđeno da se dužina davanja kiseonika statistički značajno razlikuje između pacijenata sa različitim refrakcionim grešakama ($p < 0,001$). Man-Vitnijevim testom utvrđeno je da je dužina davanja kiseonika statistički značajno duža u slučaju miopije u odnosu na hipermetropiju i emetropiju ponaosob ($p < 0,001$). U tabeli 28 prikazana je dužina davanja kiseonika u odnosu na pojavu refrakcione anomalije.

Tabela 28. Dužina davanja kiseonika u odnosu na prisustvo miopije, emetropije i hipermetropije kod novorođenčadi studijske grupe

	Sa miopijom n=61			Sa emetropijom n=80			Sa hipermetropijom n=171		
Trajanje O ₂ Th (br. dana)	32,07 ±	13,92	^{bc**} 35,00	19,19 ±	11,18	17,00	20,43 ±	13,02	17,00

^b – vs emetropija, ^c – vs hipermetropija

** – $p < 0,01$ (Man-Vitnijev test)

5.12.5. Uticaj mehaničke ventilacije na pojavu refrakcionih grešaka u studijskoj grupi

Mehanička ventilacija u grupi prevremeno rođene dece bila je primenjena kod 76 dece tj. njoj su bila izložena 152 oka (30,40%). Miopija je statistički zastupljenija kod prevremeno rođene dece koja su bila na mehaničkoj ventilaciji, a hipermetropija kod novorođenčadi koja nisu bila na mehaničkoj ventilaciji ($p < 0,001$). Takođe, na osnovu tabele kontingencije 3×2 utvrđena je statistički značajna razlika u zastupljenosti refrakcionih grešaka između novorođenčadi koja su bila i koja nisu bila na mehaničkoj ventilaciji, $p < 0,001$. Statistički je veća zastupljenost kako visoke ($p < 0,001$), tako i umerene ($p < 0,01$) miopije u grupi koja je bila na mehaničkoj ventilaciji. U tabeli 29 prikazano je prisustvo pojedinih refrakcionih grešaka u odnosu na primenu mehaničke ventilacije.

Tabela 29. Prisustvo miopije, emetropije i hipermetropije kod novorođenčadi studijske grupe u odnosu na korišćenje mehaničke ventilacije

Miopija	Sa mehaničkom ventilacijom n = 152		Bez mehaničke ventilacije n = 348	
Sa miopijom	45	*** 29,61%	21	6,03%
Umerena miopija	20	** 13,16%	18	5,17%
Visoka miopija	25	*** 16,45%	3	0,86%
Sa emetropijom	35	23,03%	107	30,75%
Sa hipermetropijom	72	47,37%	220	*** 63,22%

** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ (Pirsonov χ^2 test)

Kruskal-Vilisovim testom utvrđeno je da se dužina primene mehaničke ventilacije statistički značajno razlikuje između pacijenata sa različitim refrakcionim greškama ($p < 0,05$). Man-Vitnijevim testom utvrđeno je da je trajanje mehaničke ventilacije statistički značajno duže kod miopije u odnosu na hipermetropiju i emetropiju ponaosob ($p < 0,001$). U tabeli 30 prikazana je dužina trajanja mehaničke ventilacije u odnosu na prisustvo refrakcione greške.

Tabela 30. Trajanje mehaničke ventilacije u odnosu na prisustvo miopije, emetropije i hipermetropije kod novorođenčadi studijske grupe

	Sa miopijom n=45		Sa emetropijom n=35		Sa hipermetropijom n=72	
Trajanje mehaničke ventilacije (br. dana)	9,51 ±4,05	^{bc*} 10,00	7,49 ±4,71	7,00	7,92 ±4,15	8,00

^b – vs emetropija, ^c – vs hipermetropija

* – $p < 0,05$ (Man-Vitnijev test)

5.13 Vrednosti i zastupljenosti rizik faktora od strane majke koji utiču na prevremeno rođenje u studijskoj i kontrolnoj grupi

Na osnovu tabele kontigencije 3x2 utvrđena je statistički značajana razlika između studijske i kontrolne grupe prema raspodeli tipova trudnoće, kao i prema prisustvu jednoplodnih ili višeplođnih trudnoća ($p < 0,001$). Uredne trudnoće, kao i jednoplođne trudnoće statistički su zastupljenije u kontrolnoj grupi ($p < 0,001$), a u studijskoj su zastupljenije održavane ($p < 0,05$), IVF ($p < 0,001$), kao i višeplođne ($p < 0,001$), odnosno dvoplođne ($p < 0,01$), ali i troplođne ($p < 0,05$) trudnoće. Završetak porođaja carskim rezom je takođe statistički zastupljeniji kod majki u studijskoj grupi ($p < 0,001$). Više je majki pušača u studijskoj grupi ali bez statistički značajne razlike. U tabeli 31 prikazana je zastupljenost pojedinih faktora rizika od strane majke koji utiču na prevremeno rođenje.

Tabela 31. Vrednosti i zastupljenosti faktora majki koje utiču na prevremeno rođenje u studijskoj i kontrolnoj grupi

Faktor	Studijska grupa n=250		Kontrolna grupa n=250	
Normalna trudnoća	81	32,40%	143	57,20%***
Održavana trudnoća (HT, preklampsija, DM)	105	42,00%*	81	32,40%
IVF	64	25,60%***	26	10,40%
Jednoplođna trudnoća	153	61,20%	192	76,80%***
Višeplođna trudnoća	97	38,80%***	58	23,20%
Dvoplođna trudnoća	91	36,40%**	58	23,20%
Troplođna trudnoća	6	2,40%*	0	0,00%
SC porođaj	140	56,00%***	95	38,00%
Majka starija od 40g	3	1,20%	6	2,40%
Pušenje	50	20,00%	38	15,20%

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ (Pirsonov χ^2 test)

5.13.1. Korelacija rizik faktora od strane majke i pojave miopije kod prevremeno rođene dece

Univarijantna logistička regresija nad uzorkom svih 500 očiju prevremeno rođene dece kao statistički značajne prediktivne faktore za nastanak miopije izdvojila je održavane trudnoće (zbog hipertenzije, preeklampsije, DM) i starost majke preko 40 godina ($p < 0,01$), kao i prisustvo višeploidne trudnoće ($p < 0,05$). Interesantno je da održavana trudnoća smanjuje verovatnoću za nastanak miopije za 60,5%, višeploidna trudnoća za 45%, dok je starost majke preko 40 godina povećava za gotovo 14 puta (13,935), s tim da ovaj rezultat treba pažljivo razmatrati, s obzirom na veliki opseg IP. U tabeli 32 prikazana je procena uticaja rizik faktora od strane majke na pojavu miopije.

Tabela 32. Procena uticaja faktora od interesa za pojavu miopije i rizik faktora od strane majke prevremeno rođene dece – rezultati univarijantne logističke regresione analize

Faktor	OR	Granice 95% IP		p
		Donja	Gornja	
Održavana trudnoća (HT, preeklampsija, DM)	0,395	0,206	0,758	0,0052
IVF	0,993	0,538	1,835	0,9828
Višeploidna trudnoća	0,550	0,309	0,977	0,0413
Carski rez	0,706	0,420	1,186	0,1882
Majka starija od 40g	13,935	2,500	77,677	0,0027
Pušenje majke	0,595	0,284	1,247	0,1693

5.13.2. Korelacija rizik faktora od strane majke i pojave emetropije kod prevremeno rođene dece

Nijedan od navedenih faktora od strane majke nije statistički značajno prediktibilan za pojavu emetropije. U tabeli 33 prikazan je uticaj pojedinih faktora rizika od strane majke na pojavu emetropije.

Tabela 33. Procena uticaja faktora od interesa za pojavu emetropije i rizik faktora od strane majke prevremeno rođene dece – rezultati univarijantne logističke regresione analize

Faktor	OR	Granice 95% IP		p
		Donja	Gornja	
Održavana trudnoća (HT, preeklampsija, DM)	0,679	0,430	1,071	0,0958
IVF	0,927	0,562	1,529	0,7665
Višeplodna trudnoća	1,174	0,790	1,745	0,4271
Carski rez	1,197	0,807	1,775	0,3710
Majka starija od 40g	1,264	0,229	6,981	0,7879
Pušenje majke	0,806	0,488	1,331	0,3998

5.13.3. Korelacija rizik faktora od strane majke i pojave hipermetropije kod prevremeno rođene dece

Kao statistički značajan prediktabilni faktor za pojavu hipermetropije pojavljuje se održavana trudnoća ($p < 0,001$). Održavana trudnoća povećava verovatnoću za nastanak hipermetropije za 2,08 puta. U tabeli 34 data je procena uticaja rizik faktora od strane majke na pojavu hipermetropije.

Tabela 34. Procena uticaja faktora od interesa za pojavu hipermetropije i rizik faktora od strane majke prevremeno rođene dece – rezultati univarijantne logističke regresione analize

Faktor	OR	Granice 95% IP		p
		Donja	Gornja	
Održavana trudnoća (HT, preeklampsija, DM)	2,082	1,364	3,179	0,0009
IVF	1,072	0,674	1,704	0,7702
Višeploidna trudnoća	1,137	0,789	1,640	0,4905
Carski rez	1,016	0,710	1,454	0,9301
Majka starija od 40g	0,000	0,000	.	0,9990
Pušenje majke	1,495	0,945	2,364	0,0859

5.13.4 Korelacija rizik faktora od strane majke i dubine prednje očne komore prevremeno rođene dece

Radi utvrđivanja uticaja faktora rizika od strane majke na dubinu prednje očne komore prevremeno rođene dece korišćena je metoda univarijantne linearne regresije. Kao jedini statistički značajan prediktorski faktor je pušenje majki ($p < 0,001$). Pušenje majki dovodi do smanjenja dubine prednje očne komore prevremeno rođene dece za 0,13 mm (od 0,06 do 0,20 mm). U tabeli broj 35 prikazan je uticaj pojedinih faktora rizika od strane majke na dubinu prednje očne komore prevremeno rođene dece.

Tabela 35. Procena uticaja faktora od interesa na dubinu prednje očne komore prevremeno rođene dece – rezultati univarijantne linearne regresione analize

Faktor	t	p	B	Granice 95% IP za B	
				Donja	Gornja
Održavana trudnoća (HT, preeklampsija, DM)	0,95	0,3447	0,03	-0,03	0,09
IVF	-0,39	0,6962	-0,01	-0,08	0,05
Višeplodna trudnoća	1,32	0,1884	0,04	-0,02	0,10
Carski rez	0,95	0,3423	0,03	-0,03	0,09
Majka starija od 40g	-0,30	0,7674	-0,04	-0,31	0,23
Pušenje	-3,55	0,0004	-0,13	-0,20	-0,06

5.13.5. Korelacija rizik faktora od strane majke i debljine sočiva očiju

prevremeno rođene dece

Kao statistički značajni prediktorski faktori od strane majke na debljinu sočiva prevremeno rođene dece pokazali su se održavana trudnoća i starost majke preko 40 godina ($p < 0,001$), kao i IVF i pušenje majke ($p < 0,01$). Održavana trudnoća dovodi do smanjenja debljine sočiva dece za 0,11 mm (0,05 do 0,17 mm). IVF, pušenje majke i starost majke preko 40 godina dovode do porasta debljine sočiva. IVF dovodi do porasta debljine sočiva za 0,10 mm (0,04 do 0,17 mm), pušenje za 0,11 mm (0,04 do 0,18 mm), a starost majke preko 40 godina čak za 0,61 mm (0,35 do 0,87 mm). U tabeli 36 data je procena uticaja pojedinih faktora rizika od strane majke na debljinu sočiva prevremeno rođene dece.

Tabela 36. Procena uticaja faktora od interesa na debljinu sočiva oka prevremeno rođene dece – rezultati univarijantne linearne regresione analize

Faktor	t	p	B	Granice 95% IP za B	
				Donja	Gornja
Održavana trudnoća (HT, preeklampsija,DM)	-3,66	0,0003	-0,11	-0,17	-0,05
IVF	3,01	0,0027	0,10	0,04	0,17
Višeplodna trudnoća	-1,48	0,1405	-0,05	-0,10	0,02
Carski rez	-0,39	0,6933	-0,01	-0,07	0,05
Majka starija od 40g	4,61	0,0000	0,61	0,35	0,87
Pušenje	3,07	0,0022	0,11	0,04	0,18

5.13.6. Korelacija rizik faktora od strane majke i dužine oka prevremeno rođene dece

Statistički značajno na dužinu oka prevremeno rođene dece utiču održavana trudnoća ($p < 0,001$), ali i IVF ($p < 0,01$). Održavanje trudnoće dovodi do smanjenja dužine oka za 0,33 mm (0,14 do 0,51 mm). IVF dovodi do povećanja dužine oka za 0,33 mm (0,12 do 0,54 mm). U tabeli 37 data je procena uticaja pojedinih faktora rizika od strane majke na dužinu oka prevremeno rođenog deteta.

Tabela 37. Procena uticaja faktora od interesa na dužinu oka prevremeno rođene dece – rezultati univarijantne linearne regresione analize

Faktor	t	p	B	Granice 95% IP za B	
				Donja	Gornja
Održavana trudnoća (HT, preeklampsija,DM)	-3,43	0,0007	-0,33	-0,51	-0,14
IVF	3,06	0,0023	0,33	0,12	0,54
Višeplodna trudnoća	-1,21	0,2277	-0,12	-0,31	0,07
Carski rez	0,43	0,6705	0,04	-0,15	0,23
Majka starija od 40g	0,99	0,3218	0,43	-0,42	1,28
Pušenje	-1,51	0,1323	-0,18	-0,41	0,05

6. DISKUSIJA

Sveukupnim razvojem ginekologije, obstetricije i neonatologije, preživljava sve više prevremeno rođene dece, sa manjom gestacijskom starošću, manjom porođajnom težinom, te raste broj dece sa promenama na očnom dnu uslovljenih prematuritetom, koje imaju posledice po refrakcioni status oka, celokupni razvoj organa vida i moguću pojavu slabovidosti, nistagmusa, razrokosti, poremećaja kolornog vida, smanjenje kontrastne senzitivnosti, suženje ili pojavu defekata u vidnom polju, kao i brojne druge probleme (74). Rana dijagnostika oštećenja retine značajna je za dalji tretman, a rani tretman retinopatije prematuriteta daje bolje šanse prevremeno rođenoj deci za normalan vid. Stoga prematurna retinopatija predstavlja značajan medicinski i organizacioni problem.

Kasnije faze embrionalnog razvoja ploda i rane faze razvoja neposredno nakon rođenja od krucijalnog su značaja za razvoj očiju, posebno refrakcionih medija. Kod prevremeno rođenih beba, posebno beba kod kojih se ROP razvio, razvoj oka i kasnija emetropizacija mogu biti pod značajnim uticajem prevremenog rođenja (70,75). Brojne studije su pokazale da su terminska deca najčešće hipermetropna, dok kod prevremno rođene dece, posebno dece kod koje je bio prisutan neki od stadijuma ROP-a, visok je rizik od razvoja kratkovidosti, astigmatizma, anizometropije i strabizma (75, 76, 77, 78, 79).

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija i obuhvatilo je 250 prevremeno rođene dece, koja su činila studijsku grupu i 250 terminske novorođenčadi, koja su činila kontrolnu grupu, starosti devet meseci života. U polnoj strukturi dece studijske i kontrolne grupe nije bilo statistički značajne razlike. U studijskoj grupi prematurna retinopatija bila je prisutna obostrano kod 133 dece (53,20%), pri čemu je blaže forme ROP-a imalo 26,80% očiju, a neke od teških formi ROP-a 26,40% očiju. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da su ametropije mnogo zastupljenije u studijskoj nego u kontrolnoj grupi. Svakako najzastupljenija refrakciona greška u obe posmatrane grupe dece jeste hipermetropija. Međutim, miopija je statistički značajno prisutnija u studijskoj (13,20%) nego u kontrolnoj grupi dece (1%). Naši rezultati u skladu su sa nalazima u brojnim drugim studijama (64-68, 71-76). Poznato je da je nastanak kratkovidosti pod uticajem različitih faktora kao što su genetski i faktori sredine, ali su i regija, rasa, starost, pol faktori koji doprinose razvoju

miopije. Interesantno je da su deca kontrolne grupe naše studije kod kojih je nađena miopija, (njih 5 tj. 1%), imala oba roditelja kratkovidna, što potvrđuje dosadašnja saznanja o visokom genetskom uticaju na pojavu i razvoj miopije (60, 66, 76).

Kod posmatranog uzrasta dece u našem radu, u odnosu na prisutnost ROP-a, utvrđeno je da su hipermetropija i emetropija statistički značajno zastupljenije u grupi dece bez ROP-a (149 tj. 63,68%). Pri tome u ovoj grupi dece dominira umerena hipermetropija (od 2,0D do 4,0D), dok je hipermetropija veća od 4,0D značajno prisutnija u grupi dece sa razvijenom nekom od formi ROP-a (50 tj. 18,88% očiju). Ovi nalazi u skladu su sa rezultatima do sada objavljenih studija drugih autora (65, 80, 81). Svi se slažu da je hipermetropija ipak dominantna refrakciona greška kod prevremeno rođene dece i da je samo mali broj njih miopan (64, 65). Šapiro i sar. posebno ističu da je period od 6. meseca života, sa pikom u 9. mesecu, pa sve do 3.5 godine jako važan za promene refrakcionog statusa prematurusa, odnosno da se tada intenzivno odvija proces emetropizacije (80). Saunder i sar. su prikazali da se kod prevremeno rođene dece bez prisustva ROP-a postiže emetropija do 6. meseca života. Naši i nalazi drugih autora potvrđuju da odsustvo ROP-a pruža mogućnost prevremeno rođenoj deci da se proces emetropizacije i korekcije eventualno prisutne refrakcione greške na rođenju, normalno odvija (65, 80, 81).

Miopija je nađena na 20,68% očiju novorođenčadi iz studijske grupe sa nekom od formi ROP-a, što je statistički značajno više nego u kontrolnoj grupi. Dominira umerena miopija, ali je značajno istaći da je miopija sa vrednostima SE manjim od $-3,0D$ prisutna samo u studijskoj grupi. Ovo je u skladu sa nalazima drugih studija koje ističu da je miopija učestalija u grupi prevremeno rođene dece, ali da je umerena miopija, tzv. miopija prematuriteta (MOP) učestalija u grupi prevremeno rođene dece bez ROP-a ili sa umerenim formama ROP-a, gde je došlo do spontane regresije procesa, dok je visoka miopija češći pratilac teških formi ROP-a (81, 82, 83). Još su Šafer i sar. našli u svojoj studiji da je visina i učestalost miopije kod prevremeno rođene dece sa umerenom retinopatijom i one bez premturane retinopatije skoro ista (84). Brojne kasnije urađene studije, kao i naša, potvrđuju ove rezultate (81, 83, 85). Naime, učestalost miopije kreće se od 1% do 16% na očima prevremeno rođene dece bez ROP-a. Ukoliko je prisutna neka od blažih formi ROP-a, učestalost se kreće od 17% do 50%, da bi u nekim publikacijama učestalost bila skoro 100% kod teških formi ROP-a (86). Rezultati CRYO-ROP studije pokazuju da je miopija prisutna u 10% slučajeva bez ROP-a, u 20% slučajeva umerenih formi ROP-a, gde je došlo do spontane regresije ROP-a, i u 80% slučajeva teških formi ROP-a sa postojećim posledicama (87).

Naši rezultati ukazuju na to da je u odnosu na tip ROP-a kao najčešća refrakciona greška kod blažih formi ROP-a (mROP) bila hipermetropija kod 68,66%, dok je miopija bila učestalija u slučajevima sa razvijenim teškim formama ROP-a (sROP) kod 37,88%. Ovi su nalazi u skladu sa nalazima drugih autora koji ističu da su teške forme ROP-a češće udružene sa miopijom, i to uglavnom nižom od $-3,0D$ u prvoj godini života, odnosno da su lakše forme ROP-a (mROP/nROP) obično praćene hipermetropijom, i to umerenom do $+2,0D$ u prvoj godini života (88). Li-Juan Ouyang i saradnici u svojoj studiji kod prevremeno rođene dece starosti 3 do 4 godine nalaze miopiju samo na očima koje su imale neku formu ROP-a, i to sa učestalošću od 5,08%, što je značajno niže nego u ranijim studijama Fledeliusa i saradnika (25%) i Kvina i saradnika (35%) (70, 75, 76).

Na očima prevremeno rođene dece gde je zbog prisustva neke od težih formi ROP-a bila primenjena neka terapijska procedura, kao što su laserfotokoagulacija, odnosno intravitrealna primena aVEGF lekova, refrakcione greške su bile češće. Najčešća refrakciona greška u obe grupe bila je miopija, ali miopija niža od $-3,0D$ (visoka miopija) bila je češća kod očiju gde je primenjena laserfotokoagulacija (18,89%). Hipermetropija je učestalija kod očiju gde je primenjena anti-VEGF terapija, pri čemu je hipermetropija veća od $4,0D$ češća na očima tretiranih laserom ($p < 0.001$). Kada je reč o ovoj populaciji prevremeno rođene dece, naši se rezultati donekle razlikuju od rezultata nekoliko do sada objavljenih studija. Ovo se posebno odnosi na učestalost miopije (89–94). U BEAT-ROP kliničkoj studiji veća je učestalost miopije, posebno visoke miopije ($\leq -8,0D$), na očima tretiranim laserfotokoagulacijom, nego na onim tretiranim aVEGF terapijom (92). Harder i saradnici su našli da je miopija mnogo ređa na očima tretiranim aVEGF terapijom nego na laserom tretiranim očima (17% prema 54%), što se posebno odnosi na visoku miopiju (9% prema 42%) (90). Čen i saradnici ističu takođe manju učestalost visoke miopije i češće prisustvo emetropije na očima tretiranim bevacizumabom nego laserfotokoagulacijom (91). Takođe, Hwang i saradnici nalaze da je primena aVEGF terapije udružena sa ređom pojavom miopije nego panretinalna laserfotokoagulacija (93). Martinez- Kastelanos i saradnici takođe su mišljenja da je primena anti-VEGF terapije udružena sa ređom pojavom miopije (94). Mogući razlozi za donekle drugačije rezultate naše studije mogu se naći u strože postavljenim granicama za visoku miopiju ($SE < -3,0D$) u odnosu na druge autore ($SE < -5,0D$ ili $SE \square -8,0D$), kao i u činjenici da su naši pacijenti mlađeg uzrasta (starosti 9 meseci života). Takođe, treba istaći da smo cikloplegiju postizali ukapavanjem sol. Atropin 0.25%, dok su u drugim studijama korišćene sol. Cyclopentolat 1% ili kombinacija sa sol. Tropicamid 0.5%. Izabrali

smo ovu granicu za visoku miopiju zato što je starost naših pacijenata devet meseci, dok je strost pacijenata napred pomenutih studija dve do dve i po godine života. Poznato je da refraktivne greške kod ove populacije pacijenata nađene u tako ranom uzrastu Perezistiraju i u kasnijem životu (67). Vang i saradnici istakli su da je značajna progresija miopije kod očiju sa teškim formama ROP-a posebno izražena u periodu od 1.3 godine i da je u kasnijem periodu progresija miopije sporija (72). Miopija prisutna u devetom mesecu života kod deteta koje je imalo neku tešku formu ROP-a povezana je sa dugoročnom miopijom i nosi rizik za razvoj visoke miopije (72). Prava priroda miopije kod prevremeno rođene dece, kao i njen dalji razvoj, još uvek nije dovoljno jasna. Posledica je sadejstva prevremenog rođenja, razvijenosti i težine prematurne retinopatije kao i vrste terapijskog postupka koji je primenjen (92). Postoji nekoliko hipoteza koje pokušavaju da objasne progresiju miopije kod teških formi ROP-a. Jedna od njih je hipoteza o uticaju faktora rasta. Naime, u slučaju primene panretinalne laserfotokoagulacije kod teških formi ROP-a formira se veliki periferni horioiretinalni ožiljak sa retinalnom atrofijom i gliozom, gubitkom RPE i masivnom atrofijom horioidee i njene vaskulature. Ove veoma izražene anatomske promene mogu usloviti promenu odgovora retine na faktore rasta i/ili promenu u odgovoru sklere na faktore rasta. U tom slučaju ukoliko je progresija miopije na očima tretiranim laserfotokoagulacijom posledica destrukcije periferne retine i horoidee, očekujemo da kod očiju tretiranih intravitrealnom primenom aVEGF terapije gde je periferna retina očuvana i normalno razvijena nema miopije. Međutim, nekoliko studija u kojima je upoređivan uticaj bevacizumaba i laserskog tretmana na refrakcioni status oka pokazalo je da je miopija manja, ali je njena učestalost i dalje visoka. Opšti je zaključak istraživača da još uvek nema dovoljno jasnih i detaljnih podataka koji bi sa sigurnošću mogli da objasne da li je progresija miopije udružena sa laserfotokoagulacijom ili sa samom težinom ROP-a (67, 88, 95, 96).

U našoj studiji astigmatizam je zastupljen sa 56.00% na očima prevremeno rođene dece i sa 36.00% na očima terminske novorođenčadi. Statistički je značajno češći kod očiju prevremeno rođene dece sa ROP-om: kod 65,04% u odnosu na 45,73% očiju iz studijske grupe bez ROP-a. Astigmatizam je nešto prisutniji na očima studijske sROP grupe na LFK terapiji, kod 81,11% oka u odnosu na sROP studijsku grupu na aVEGF terapiji gde je prisutan na 71,43% očiju. Broj očiju sa visokim astigmatizmom značajno je veći u studijskoj ROP grupi 42,35%, posebno kod ispitanika iz studijske sROP grupe gde je primenjena LFK terapija 56,16%. Rezultati naše studije vrlo su slični rezultatima drugih studija. Tako Davit i saradnici nalaze da je astigmatizam zastupljen sa 42% na očima zahvaćenim prematurnom

retinopatijom (77), dok Ouyang i saradnici nalaze učestalost od 37,29% kod svojih ispitanika (75). Takođe Ozdemir i saradnici, Kičikeyčiljolu i saradnici, kao i Vang i saradnici ističu da je u značajno manjem procentu prisutan astigmatizam na očima gde nije bilo ROP-a ili gde su bile prisutne blage forme ROP-a sa spontanom regresijom promena (88, 98, 99). Tačan mehanizam razvoja ovog astigmatizma kod prematurusa i ROP-a nije potpuno jasan. Svakako je zakrivljenost rožnjače (CR) jedan od determinišućih faktora za refrakcione greške, s obzirom da je poznato da je rožnjača blaže zakrivljena kod terminske novorođenčadi u odnosu na prevremeno rođenu decu gde je zakrivljenost rožnjače veća (95). U većini očiju dece iz studijske grupe sa razvijenom nekom od formi ROP-a bio je statistički značajno češći pravilni astigmatizam (43,61%) nego na očima dece bez razvijenog ROP-a (26,92%), što takođe odgovara nalazima drugih autora (77, 88, 89). Kosi astigmatizam je takođe nešto češći u grupi ispitanika sa ROP-om nego u grupi ispitanika bez razvijene neke forme ROP-a. Pravilan astigmatizam je takođe učestaliji kod dece sa teškim formama ROP-a gde je primenjena terapija laserom (55,56%), što se donekle može objasniti većim brojem laserskih pečata u temporalnom delu retine laserom tretiranog oka, a što može usloviti promene u zakrivljenosti rožnjače u horizontalnom meridijanu. Međutim, još uvek nema dovoljno dobrog objašnjenja za učestalu pojavu pravilnog astigmatizma na očima tretiranim aVEGF terapijom (77, 95, 100, 101).

Anizotropija je generalno zastupljenija kod prevremeno rođene dece nego kod terminske novorođenčadi (23,20% prema 13,20%), kao i kod prevremeno rođene dece sa razvijenom nekom od formi ROP-a u odnosu na prevremeno rođenu decu gde nije došlo do razvoja ROP-a (29,32% prema 16,24%). Takođe je anizotropija češća kod postojanja težih formi ROP kao i kod pacijenata kod kojih je teška forma ROP tretirana laserfotokoagulacijom (12,22%). U svakoj od ovih upoređivanih kategorija pacijenata gde je anizotropija češće zastupljena posebno je velika učestalost visoke anizotropije ($\geq 2D$). Ovo se može objasniti pre svega različitom težinom prematurne retinopatije na oba oka ali i kod laserom tretiranih pacijenata nemogućnošću za apsolutno identičnom primenom laserske terapije na oba oka (65, 70, 71). U prilog ovoj tvrdnji idu i nalazi Geloneck i saradnika da miopija raste za $-0.14D$ na svakih 100 laserskih pečata (92).

Poznato je da je refrakcioni status oka rezultat zajedničkog delovanja različitih optičkih komponenti. Oni predstavljaju biometrijske karakteristike oka (dubina prednje očne komore, debljina sočiva, dužina oka i zakrivljenost rožnjače) i imaju važnu ulogu u emetropizaciji oka. Našim radom pokazali smo da se biometrijske karakteristike očiju terminske novorođenčadi i

prevremeno rođene dece sa prematurnom retinopatijom i bez nje, značajno razlikuju. Naime, dubina prednje očne komore statistički je znatno manja, zakrivljenost rožnjače je znatno veća, a dužina oka manja u grupi prevremeno rođene dece sa razvijenom nekom od formi ROP nego kod prevremeno rođene dece bez ROP-a i terminske novorođenčadi. Takođe je debljina sočiva značajno veća u studijskoj grupi sa razvijenom nekom od formi ROP-a nego u grupi bez razvijenog ROP-a. Zakrivljenost rožnjače je znatno veća u studijskoj grupi sa razvijenim ROP-om i studijskoj grupi bez ROP-a nego kod terminske novorođenčadi, što odgovara rezultatima Ouyanga i saradnika (75). Slične rezultate objavljuju Kuk i saradnici, kao i Vang i saradnici u svojim studijama (86, 88). Dužina oka je manja u studijskoj grupi sa razvijenim ROP-om i bez njega nego u grupi terminske novorođenčadi. Kuk i saradnici ističu da što je raniji period u kome se meri dužina oka ona će biti značajno manja kod prevremeno rođenog deteta nego kod terminske novorođenčadi (86). Slično je i sa ostalim biometrijskim karakteristikama što objašnjava neznatnu razliku u vrednostima ovih parametara u našem radu u odnosu na druge autore, budući da je uzrast u kome smo mi merili ove parametre 9 meseci života a kod drugih autora 24, 36, 40. nedelja života, odnosno uzrast od 2 do 5 godina ili 7 do 14 godina života. Međutim, bez obzira na uzrast ispitanika razlike u biometrijskim parametrima između terminske i prevremeno rođene dece su prisutne, što Ečedi i saradnici ističu u svom radu tj. tvrde da je dužina oka, kao i dubina prednje očne komore prevremeno rođene dece sa razvijenom nekom od formi ROP-a ili bez nje, u uzrastu od 7. do 14. godine života manja nego kod terminske novorođenčadi istog uzrasta (102). Kaur i saradnici upoređujući refrakcioni status i biometrijske karakteristike prevremeno rođene dece bez ROP-a sa terminskom novorođenčadi nalaze neznatne razlike u refrakcionom statusu ali značajne razlike u dužini oka, zakrivljenosti rožnjače i debljini sočiva. Moguće je da su ove nađene razlike u biometrijskim karakteristikama posledica procesa emetropizacije (81). Ovome u prilog idu istraživanja na animalnom modelu gde je praćen uticaj kvaliteta slike u perifernim delovima retine na razvoj refrakcije u fovei. Zaključci ovih istraživanja su da se signali za podsticanje rasta oka iz perifernih manjih delova retine integrišu ili se pak akumuliraju duž velikih area retine. Kako po svojoj površini fovea zauzima mali deo retine, ukupan broj neurona fovee je manji u odnosu na broj neurona perifernog dela retine. Zahvaljujući tome signali sa perifernih delova retine dominiraju nad signalima iz fovee i uslovljavaju aksijalni rast oka. Moguće je i da su ključni elementi signalne kaskadne reakcije koji regulišu rast oka raspoređeni više u perifernim nego u centralnim delovima retine. Zato postoje promene u obliku očne jabučice, te je oko miopa na polovima izduženije, a hipermetropa spljoštenije u odnosu na emetrope. U slučaju konflikta

vidnih signala centralnog i perifernog dela retine, periferni signali mogu značajnije uticati na razvoj centralne refrakcije (103, 104).

Saunders i saradnici u svojoj studiji pokazali su da prematurusi bez ROP-a ostvaruju emetropizaciju u 6. mesecu života. Oni takođe smatraju da se emetropizacijom mogu korigovati refrakcione greške kod prevremeno rođene dece gde nije došlo do razvoja ROP-a (65).

U slučaju teških formi ROP-a gde su primenjene različite terapijske procedure primetili smo da je statistički značajno veća debljina sočiva kod očiju tretiranih aVEGF terapijom negu kod laserom tretiranih očiju. Takođe je u ovoj grupi bila nešto veća dužina oka i nešto plića prednja očna komora ali bez statistički izražene razlike. Ovi rezultati u potpunosti odgovaraju rezultatima drugih autora o biometrijskim karakteristikama očiju sa teškim formama ROP-a (70, 89-91, 95, 96). Oni takođe ukazuju na to da teške forme ROP-a i/ili njihov tretman zaustavljaju razvoj prednjeg segmenta oka, koji tokom perioda brzog rasta oka u prvim mesecima života, dovode do uspostavljanja abnormalnih biometrijskih odnosa u oku i posledičnog razvoja i napredovanja miopije (95,96). Interesantan je nalaz grupe Japanskih autora o razvoju miopije kod očiju gde je teška forma ROP tretirana laserom. Naime oni su svojim radom pokazali da je za razvoj miopije veoma važna tehnika laserfotokoagulacije, odnosno da je u slučaju primene panretinalne laserfotokoagulacije (360°) prisutno deblje sočivo i manja aksijalna dužina oka nego u slučajevima gde je primenjivana parcijalna laserfotokoagulacija. Moguće je da ožiljak nastao laserom dovodi do poremećaja u rastu oka. Svakako će biti potrebna brojna istraživanja u cilju adekvatnog objašnjenja ovih promena ali i usavršavanja ovog vida terapije (97).

Upoređivanjem nađenih refrakcionih grešaka sa biometrijskim karakteristikama očiju studijske grupe dece našli smo da je u slučajevima miopije bila prisutna statistički značajno plića prednja očna komora u odnosu na oči sa hipermetropijom, statistički značajno veća debljina sočiva u odnosu na oči sa hipermetropijom i emetropijom, najveća zakrivljenost rožnjače, posebno u odnosu na hipermetropne oči, i nešto veća dužina bulbusa, posebno u odnosu na oči sa hipermetropijom. Ovi rezultati potvrđuju da se radi o posebnoj formi miopije, nazvanoj prematurna miopija, koja nije aksijalna, odlikuje se strmom rožnjačom, plitkom prednjom očnom komorom i velikom debljinom sočiva. Značajan je i podatak da je prevalenca miopije iznosi 90,7% među odraslim osobama sa prematurnom retinopatijom, u poređenju sa 25% u populaciji odraslih bez prematurne retinopatije (105). Kako su biometrijske karakteristike trajne, glaukom je jedna od veoma važnih komplikacija prevremenog rođenja. Glaukom opisan kod ROP-a je obično udružen sa uskim komornim uglom i plitkom prednjom

komorom, debljim sočivom koje gura iridolentalnu membranu napred. CRYO-ROP studijska grupa našla je u svom radu da je kod dece sa graničnom formom ROP-a učestalost glaukoma sa 5,5 godina života 2.9% kod tretiranih očiju i 6.1% kod netretiranih očiju. ET-ROP studija pokazala je da je učestalost glaukoma kod ove forme ROP 2% u prvih 6 godina života (106, 107). Kod odraslih sa blažim formama ROP-a gde je došlo do spontane regresije, glaukom zatvorenog ugla nastaje kao posledica zaustavljenog razvoja prednjeg segmenta oka. Rizik od razvoja ove forme glaukoma raste sa godinama i obično se manifestuje do treće decenije života. Zato je detaljna anamneza i pedantan pregled biometrijskih karakteristika oka veoma važan za pravilnu dijagnozu. Ponekad je komorni ugao odmah zatvoren, zbog zastoja u razvoju prednjeg segmenta oka, što vodi u tešku formu glaukoma, sa jakim bolovima i pojavom buftalmusa u prvom trimestru života deteta (108, 109).

Studije rađene na primatima pokazale su da periferna retina igra veoma važnu ulogu u rastu pojedinih struktura oka tokom procesa emetropizacije (periferna retinalna hipoteza). Suženje perifernog vidnog polja između 24-37° uslovljava izduženje bulbusa i pojavu miopije. Obzirom da je kod laserfotokoagulacije izvršena redukcija perifernog dela retine, moguće je da je bar delimično ovo razlog za pojavu miopije kod laserom tretirane dece. Međutim, poznato je da prematura miopija nije aksijalna. Takođe, panretinalna laserfotokoagulacija se obično izvodi na dalje od 70° retine ekscentrično i nije jasno da li taj udaljeni region može imati uticaja na progresiju miopije. Ova kao i sve ranije navedene hipoteze ne isključuju jedna drugu već najverovatnije samo njihovo zajedničko razmatranje može pomoći u razjašnjenju problema progresije preturne miopije (88).

Postoje mnogi faktori od strane deteta koji mogu uticati na razvoj retinalnih krvnih sudova prevremeno rođenog deteta. Oni mogu delovati samostalno ili se mogu međusobno kombinovati. Ti faktori su: parametri nezrelosti zadati rođenjem, kao što su gestacijska starost i telesna masa na rođenju, parametri opšteg zdravstvenog stanja i prisutne bolesti: respiratorni distres sindrom, prisustvo intrakranijalnih hemoragija, pneumonije, sepse, anemije i drugi. Osim navedenih bitni su i parametri primenjenih terapijskih postupaka, kao to su mehanička ventilacija, oksigenoterapija, transfuzija krvi i upotreba eritropoetina, surfaktanta, kortikosteroida, inhibitora prostaglandina u tretmanu zaostalog duktus arteriosusa, fototerapije u slučaju hiperbilirubinemije, upotreba vitamina E i drugo.

Od posmatranih faktora rizika od strane deteta koji utiču na pojavu i razvoj ROP, a posledično i na promenu biometrijskih karakteristika oka prematurusa i pojavu refrakcionih grešaka, našli smo da veliki statistički značaj imaju telesna masa na rođenju i gestacijska

starost. Svaka od ranije navedenih podgrupa prevremeno rođene dece ima svoje specifičnosti u pogledu morbiditeta i mortaliteta, kao i prognoze i značaja u celokupnoj populaciji prevremeno rođene dece. Poseban problem su deca iz grupe kasno prevremeno rođene dece (34. do 37. nedelja), s obzirom da oni čine čak tri četvrtine populacije prevremeno rođene dece i da njihov broj raste. Više studija je pokazalo da su među decom ove grupe učestaliji respiratorni distres sindrom, tranzitorna tahipneja novorođenčeta, perzistentna plućna hipertenzija, respiratorna insuficijencija (110, 111, 112). Eskobar i saradnici su u svojoj studiji pokazali da novorođenčad rođena u 34. nedelji imaju 18 puta češću potrebu za upotrebom suplementnog kiseonika i 19 puta češću potrebu za mehaničkom ventilacijom u odnosu na terminsku novorođenčad. Slični su rizici i za ostale grupe prevremeno rođene dece, ali su morbiditet i mortalitet izraženiji (113). Telesna masa na rođenju je veoma važan rizik faktor i u obrnutoj je srazmeri sa morbiditetom i mortalitetom. Prema telesnoj masi na rođenju nedonoščad se dele na:

1. nedonoščad male telesne mase – ispod 2500g
2. nedonoščad veoma male telesne mase – ispod 1500g
3. nedonoščad ekstremno male telesne mase – ispod 1000g

U našem radu utvrđeno je da je za nastanak miopije vrlo značajna gestacijska starost kao i telesna masa na rođenju. Pa tako porast gestacione starosti za jednu nedelju, smanjuje mogućnost nastanka miopije za 28,4% i povećava verovatnoću za razvoj emetropije za 9,1%. Do sličnog zaključka došli su i drugi autori mada ističu nešto veći uticaj telesne mase na rođenju (69, 114). Varges i saradnici pokazali su da učestalost miopije raste što je telesna masa na rođenju manja. Zato su predložili da se telesna masa koristi kao kriterijum za skrining refrakcionih anomalija (69). Do sličnog zaključka dolaze Mid-Ali i saradnici kao i Snir i saradnici u svojim radovima (82,68).

Još jedan od važnih faktora rizika za nastanak refrakcionih grešaka u našem radu pokazao se apgar skor u 1.minutu. Utvrdili smo da porast AS u 1. minutu smanjuje mogućnost nastanka miopije za 44,3% i povećava verovatnoću za nastanak emetropije za 20% ali i povećava verovatnoću za nastanak hipermetropije za 6,5%. Ovaj scoring sistem osmislila je i uvela u svakodnevnu kliničku praksu dr Virdžinija Apgar 1952.godine. On podrazumeva procenu 5 komponenti (srčana frekvencija, disanje, mišićni tonus, refleksna aktivnost i boja kože) u 1. i 5. minutu po rođenju, kao i njihovu ocenu sa 0,1 ili 2. Ukupni skor je 10 što karakteriše da je novorođenče u "najboljoj mogućoj kondiciji" (11, 116).

Kao važni faktori rizika za razvoj neke od refrakcionih grešaka u našem radu istakli su se i neki parametri opšteg zdravstvenog stanja prevremeno rođenog deteta odnosno primenjenih terapijskih proceura. Tako razvoj respiratornog distres sindroma povećava verovatnoću za nastanak miopije 13 puta i smanjuje mogućnost za razvoj emetropije za 41,7%. Primena mehaničke ventilacije i oksigenoterapije udružena je sa većom pojavom miopije i to 13 puta odnosno sa redom pojavom emetropije za 41,4%. Svaki dan primene oksigeno terapije povećava verovatnoću za razvoj miopije za 2,2%. Ovo je u skladu sa nalazima drugih autora koji ističu da je dužina davanja kiseonika proporcionalna sa pojavom miopije. Takođe primena mehaničke ventilacije ima proporcionalni odnos sa pojavom miopije, tj. što je duže primenjivana mehanička ventilacija, učestalija je miopija (25, 117). Feng i saradnici predlažu da se uz telesnu masu na rođenju kao vrlo važan rizik faktor za skrinig uzme i primena oksigeno terapije, i to više od 40% ili duže od 5 dana (118). Naime, poznato je da razvoj pluća prolazi kroz pet faza. Prve četiri faze – embrionalna, pseudoglandularna, kanalikularna i sakularna – odvijaju se prenatalno. Na kraju sakularne faze, oko 36 nedelje, u plućima su formirani alveolarni duktusi i sakusi. Peta završna faza, alveolarizacija počinje neposredno pred termin porođaja, a nastavlja se tokom prve 2-3 godine života (119). Sa prevremenim rođenjem, fiziološki tok razvoja pluća se prekida, što vodi poremećenoj građi pluća – alveole su veće, manje septirane, brojčano ih je manje, a poremećen je i rast krvnih sudova pluća. Savremena terapija surfaktantom nadoknađuje biohemijski i funkcionalni nedostatak nezrelih pluća, ali ne utiče na njihovu strukturnu nezrelost (119). Prema tome što je dete manje gestacijske starosti i/ili manje telesne mase na rođenju, respiratorna insuficijencija je izraženija pa je potreba za mehaničkom ventilacijom i oksigenoterapijom izraženija (119). Porast metaboličke aktivnosti u ekstrauterinoj sredini praćen je i većim potrebama za kiseonikom. Novorođenčad koristi dva puta više kiseonika nego odrasli u zavisnosti od telesne mase. Metabolička aktivnost i potreba za kiseonikom kod nedonoščeta raste uporedo sa fizičkom aktivnošću, promenama temperature sredine, disanjem. Sva deca, a posebno nedonoščad, moraju dobiti adekvatne količine kiseonika za potrebe svog metabolizma. Zdrava terminska novorođenčad održavaju parcijalni arterijski pritisak kiseonika oko 70 mmHg i saturaciju od 95% u prvim satima života. Međutim, ovaj nivo prevazilazi fetalne potrebe za kiseonikom, dovodeći do relativne hiperoksije kod nedonoščadi. Ta hiperoksija može dovesti do oštećenja nedovoljno razvijene vaskulature retine i alveola. Za nedonošče je čak i vazduh u prostoriji hiperoksična sredina. Međutim, skoro da je nemoguće utvrditi fiziološki parcijalni pritisak kiseonika kod izuzetno prevremeno rođenog deteta. Pokušaji da se saturacija održava na nivou od 95% suplementnim kiseonikom

posebno u prvih pet nedelja života može naneti dosta štete. Za nedonošče je jednako opasna kako hipoksija, tako i dugotrajna hiperoksija, koja može dovesti do oštećenja krvne mreže i razvoja ROP-a. Nakon nekoliko urađenih studija sa ciljem pronalaženja najbezbednije saturacije kiseonikom kod prevremeno rođene dece, došlo se do zaključka da ukoliko je saturacija kiseonikom veća od 93% povećava se rizik od razvoja težih formi ROP-a kao i plućnih komplikacija. Međutim, još uvek nije sasvim jasno koja je ta najoptimalnija tj. najbezbednija saturacija kiseonikom koja će smanjiti mortalitet i morbiditet nedonoščadi (120, 121).

Intrakranijalne hemoragije su česta komplikacija kod nedonoščadi, posebno one ispod 34. gestacijske nedelje. U podu bočnih moždanih komora nalazi se germinativni matriks sa bogatom mrežom nežnih krvnih sudova tankih zidova. Zbog takve građe ova oblast je jako osetljiva na hipoksiju i promenu vaskularnog pritiska. Ove su promene najizrazitije u prva 3–4 dana po rođenju te se krvarenja tada i javljaju. Asfiksija sa posledičnom reoksigenacijom pokreće stvaranje proinflatornih citokina, koji oštećuju endotel ovih fragilnih krvnih sudova i dovode do krvarenja. Ona mogu biti različitog intenziteta i svrstana su u 4 stepena. Ova krvarenja se mogu komplikovati ventrikulomegalijom i hidrocefalusom (122). U našem radu utvrđeno je da prisustvo interkranijalnih hemoragija statistički značajno povećava mogućnost za nastanak miopije za više od 16 puta, odnosno statistički značajno smanjenje verovatnoću za pojavu emetropije za 58,0%. Ovakav nalaz u skladu je sa nalazima drugih istraživača (117, 118, 123).

Poznato je da su prevremeno rođena deca podložnija infekcijama kao što je pneumonija ali i sistemskim infekcijama odnosno sepsi. Takođe je poznata činjenica da je incidenca sepse obrnuto proporcijalna gestacijskoj starosti i telesnoj masi na rođenju (124). U radu je nađeno da pneumonija povećava rizik za nastanak miopije za 8,38 puta a sepsa za 7,84 puta. Takođe, pneumonija smanjuje verovatnoću emetropije za 35,5%, odnosno sepsa smanjuje verovatnoću za razvoj hipermetropije za 40,6% a pneumonija za 37,0%. U radu je nađeno da anemija povećava pojavu miopije za 7,79 puta, odnosno smanjuje mogućnost za pojavu emetropije za 36,0%, i hipermetropije za 33,5%. Ovi nalazi su u skladu sa nalazima drugih autora (117, 118, 123, 124, 125).

Takođe, nekoliko istraživača je primetilo da manju gestacijsku starost prati veći kornealni astigmatizam, odnosno da manju aksijalnu dužinu oka nalazimo kod dece sa manjom porođajnom težinom. Ozdemir i saradnici, kao i Ouyang i sar. utvrdili su da ROP,

manja gestacijska starost i manja porođajna težina zajedno utiču na razvoj refrakcionog statusa i biometrijskih karakteristika oka (75, 98).

Faktori rizika od strane majke koji mogu uticati na prevremeno rođenje, a posledično i na pojavu ROP-a, kao i na refrakcioni status i biometrijske karakteristike oka su brojni i većinom nedovoljno ispitani i potvrđeni. Ovi faktori indirektno utiču na sniženje uteroplacentalnog protoka krvi, smanjenje intravaskularnog volumena majke, sniženje kapaciteta za transport kiseonika i hranjivih materija kod majke, što sve na kraju vodi smanjenom dotoku kiseonika i hranjivih elemenata plodu. Često se nađe da istovremeno deluje više ovakvih mehanizama (126). Oni mogu biti vezani za navike majke pre i tokom trudnoće (pušenje, konzumiranje alkohola i opojnih sredstava), socioekonomske i demografske karakteristike (trudnoća pre 16. godine života ili nakon 40. godine života), bračni status i dr; opšte zdravstveno stanje majke pre trudnoće i postojanje hroničnih bolesti (DM, HT, reumatska oboljenja); postojanje malformacija na genitourinarnom traktu, seksualno prenosivih bolesti, hroničnih asimptomatskih bakteriurija; način realizovanja trudnoće (prirodnim putem ili metodama asistirane reprodukcije); postojanje bolesti tokom trudnoće (placenta previa, preeklampsija/eklampsija), višeplodna trudnoća; održavanje trudnoće i način završetka trudnoće (prirodni porođaj, carski rez) (26, 127, 128).

Neke studije ističu kao važan faktor prevremenog rođenja godine majke. Tu se kao granične vrednosti pominju starost majke od 15 do 19 godina i više od 35 godina. U obe ove starosne grupe povećan rizik bi mogao biti u biološkim faktorima ili spoljašnjim, socioekonomskim faktorima. U prilog tome govore činjenice da je većina majki adolescentnog uzrasta neudato, niskih prihoda, nezaposleno, često bez prenatalne zdravstvene zaštite. Sa druge strane žene posle 35.godine češće imaju komplikacije tokom trudnoće, zbog postojanja hroničnih bolesti (hipertenzija, dijabetes, razne sistemske bolesti i dr.) (129, 130).

Začetak trudnoće metodama asistirane reprodukcije se pokazao kao rizik faktor za prevremeno rođenje deteta pre svega zbog mnogo češće višeploidne trudnoće. Tako su Kudstal i saradnici u svojoj studiji pokazali da je mnogo više dece male porođajne težine iz trudnoća začelih metodama asistirane reprodukcije nego iz prirodno začelih trudnoća (131). Do sličnog zaključka dolaze i Pandi i saradnici u svojoj meta-analizi, gde ističu da su čak i jednoploidne trudnoće započete metodama asistirane reprodukcije češće praćene hipertenzijom, gestacijskim dijabetesom majke, carskim rezom, kao i prevremenim porođajem, malom porođajnom težinom deteta i niskom gestacijskom starošću deteta (132). Redovno praćenje trudnoće je takođe vrlo značajan faktor koji doprinosi povoljnom ishodu trudnoće po majku i

dete. Prenatalni pregledi majke kao i redovne kontrole tokom trudnoće, omogućavaju planiranje i sprovođenje odgovarajućih terapijskih postupaka kako bi se sprečio prevremeni porođaj (133).

Infekcije tokom trudnoće su takođe jako bitni faktori prevremnog porođaja. Smatra se da je oko 50% spontanih prevremenih porođaja udruženo sa infekcijama genitalnog trakta trudnica (134). Međutim, ove infekcije su udružene ne samo sa prevremenim rođenjem već i sa pojedinim neonatalnim oboljenjima, kao što su respiratorni distres sindrom, sepsa, bronhopulmonalna displazija, intrakranijalna krvarenja i dr. (135).

Hipertenzija u trudnoći je čest i vrlo značajan problem kako za trudnicu tako i za plod. Može se ispoljiti kao izolovana hronična hipertenzija ili kao teži oblik – preeklampsija. Preeklampsija je multisistemski poremećaj karakterističan za period trudnoće i sa porođajem se povlači. Klinički se ispoljava povišenim krvnim pritiskom, proteinurijom i glomerulonefritom kod trudnice. Fetalni problemi nastali zbog preeklampsije majke podrazumevaju fetalnu restrikciju rasta, oligoamnion i lošu oksigenaciju ploda. Da li će preeklampsija ostaviti posledice na plod i u kojoj meri, zavisi od trenutka njenog pojavljivanja i od njene težine. Ako se pojavi blizu termina porođaja, najčešće ne ostavlja nikakve posledice po plod/novorodjenče, ali preeklampsija koja se javi početkom druge polovine trudnoće može usloviti prevremeni porođaj i rađanje deteta sa vrlo malom porođajnom težinom (136). Dosta je studija koje dokazuju da su hipertenzija i posebno preeklampsija povezane sa prevremenim porođajem i rađanjem dece sa niskom porođajnom težinom i malom gestacijskom starošću (136-141).

Mnogo je studija koje su pokazale da je upotreba cigareta tokom trudnoće povezana sa prevremenim porođajem i češćim rađanjem deteta sa malom porođajnom težinom. Tačan mehanizam po kome se to ostvaruje nije u potpunosti razjašnjen (142-145). Velika studija Hackshawa i saradnika ukazala je na visoku udruženost pušenja tokom trudnoće i kardiovaskularnih defekata ploda, muskuloskeletnih defekata ploda, deformiteta lica, rascepa usne i nepca, problema sa očima, pojavom kraniosinostoza, gastrošiza, atrezije anusa, hernija. Nešto je manja udruženost pušenja majke tokom trudnoće sa hipospadijom i defektima kože (145).

U našem radu u studijskoj grupi dece bilo je značajno više održanih trudnoća, trudnoća započetih metodama asistiranе reprodukcije, višeplođnih trudnoća; nešto je više bilo majki pušača. Kao značajni prediktivni faktori za nastanak miopije kod prevremeno rođene dece izdvojili su se održavana trudnoća (HT, DM, preeklampsija/eklampsija), starost majke

preko 40 godina i prisustvo višeploidne trudnoće. Što se biometrijskih karakteristika očiju prevremeno rođene dece tiče, utvrđeno je: da deca majki pušača imaju pliću prednju očnu komoru; deca majki pušača, majki starosti preko 40 godina, kao i majki čija su trudnoće realizovane metodama asistirane reprodukcije imaju deblje sočivo ali i veću dužinu oka za 0.33mm. Ovi podaci su svakako veoma važni u detaljnom razmatranju uticaja faktora rizika oda strane majke na razvoj oka i njegovog refrakcionog statusa. Međutim u literaturi zasada nema sličnih podataka te nismo mogli da kompariramo svoje rezultate sa rezultatima drugih istraživača.

7. PRAKTIČNA PRIMENA DOBIJENIH REZULTATA

Rezultati naše studije, kao i svih drugih do sada navedenih studija, upućuju na zaključak da postoje dva različita tipa emetropizacije kod nedonoščadi: 1. podrazumeva jako izražene refrakcione greške u ranom uzrastu kod dece sa nekom od teških formi ROP-a, gde je primenjen neki od terapijskih postupaka i 2. postojanje diskretnih refrakcionih grešaka u ranom uzrastu kod dece sa blagom formom ROP-a ili bez njega. Zbog toga smatramo da je skrining na refrakcione greške u grupi prevremeno rođene dece sa nekom od teških formi ROP-a potrebno uraditi ranije, u preverbalnom periodu, tj. sa navršenih devet meseci života. Međutim, kada se radi o drugoj grupi prevremeno rođene dece kod kojih su bile prisutne blaže forme ROP-a sa spontanom regresijom procesa ili kod kojih nije došlo do razvoja ROP-a, radi racionalizacije skrininga na refrakcione greške u preverbalnom periodu kod ove populacije dece, treba primeniti scoring sistem.

Naime, faktore rizika od strane deteta svrstali smo u major kriterijume s obzirom da je njihov uticaj jasniji i da su do sada detaljnije proučeni. Faktore rizika od strane majke svrstali smo u minor kriterijume, zato što njihov uticaj na razvoj refrakcionog statusa oka i biometrijskih karakteristika oka nije tako direktan i detaljno proučen. Rukovodeći se ovim scoring sistemom, svako prevremeno rođeno dete koje nije imalo ROP ili je imalo blažu formu sa spontanom regresijom procesa, a ispunjava bar tri major kriterijuma ili dva major i dva minor ili jedan major i tri minor kriterijuma treba uključiti u rani skrining refrakcionih grešaka, u preverbalnom periodu, tj. sa navršenih devet meseci života.

Tabela 38. Skoring sistem za rani skrining refrakcionih anomalija kod nedonoščadi

Faktori rizika – dete A = major	Faktori rizika – majka B = minor
GS (↓37 ned)	Starost majke (↑40g)
TM (↓2000g)	Održavana trudnoća
Mehanička ventilacija	IVF
Oksigenoterapija	Višeploidna trudnoća
AS 1 (↓6)	Pušenje
RDS	
HIC	
Pneumonia	
Sepsa	
Anemia	

8. ZAKLJUČAK

Rezultati i diskusija ovog istraživanja upućuju na sledeće zaključke:

- Refrakcione greške su učestalije kod prevremeno rođene dece, a kao najčešća refrakciona greška kod ove populacije dece pojavljuje se hipermetropija.
- U grupi prevremeno rođene dece sa prematurnom retinopatijom kao najčešća refrakciona greška pojavljuje se miopija, dok se u grupi dece gde nije došlo do razvoja prematurne retinopatije kao najčešća refrakciona greška pojavljuje hipermetropija.
- Prevremeno rođena deca kod koje se razvila neka od teških formi prematurne retinopatije imala su češće miopiju, i to visoku miopiju.
- Kod pacijenata sa nekom od teških formi prematurne retinopatije miopija je nešto češća u onih pacijenata kod kojih je primenjena aVEGF terapija, ali je visoka miopija češća u onih pacijenata gde je primenjena laserfotokoagulacija.
- Astigmatizam je učestaliji kod prevremeno rođene dece sa prematurnom retinopatijom. Češći je visok astigmatizam, a po tipu to je pravilan astigmatizam.
- Visoka učestalost astigmatizma zabeležena je kod prevremeno rođene dece sa nekom od teških formi prematurne retinopatije gde je primenjena terapija laserom.
- Anizometropija je značajno prisutnija kod studijske grupe sa razvijenom prematurnom retinopatijom.

- Visoka anizotropija je mnogo češća kod teških formi prematurne retinopatije koja je tretirana laserom.
- Oči dece iz studijske grupe sa nekom od razvijenih formi prematurne retinopatije imaju manju dubinu prednje očne komore, veću debljinu sočiva, veću zakrivljenost rožnjače, manju aksijalnu dužinu oka u odnosu na oči dece bez razvijene prematurne retinopatije.
- Dubina prednje očne komore je najmanja, debljina sočiva najveća, zakrivljenost rožnjače najveća, dužina oka najveća kod očiju dece sa prisutnom miopijom.
- Od faktora rizika od strane deteta koji utiču na pojavu prematurne retinopatije i posledičnu refrakcionu anomaliju očiju deteta najveći učinak imaju telesna masa na rođenju i gestacijska starost. Značajan uticaj ima i primena oksigeno terapije i mehaničke ventilacije, visina apgar skora u 1.minutu, pojava intrakranijalnih hemoragija, sepsa.
- Od faktora rizika od strane majke koji mogu usloviti prevremeno rođenje i posledičnu prematurnu retinopatiju i uticati na razvoj refrakcionih anomalija i razvoj biometrijskih karakteristika oka deteta najznačajniji su održavana trudnoća, trudnoća započeta metodama vantelesne oplodnje, višeploidna trudnoća, pušenje, starost majke preko 40 godina.

9. LITERATURA

1. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care. 5th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of *Pediatrics*; 2005.
2. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003;110(20):30–3.
3. Beck S, Wojdyla D, Say L, Pilar Betran A, Merialdi M, Harris Requejo J et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization* 2010;88(1):1–80.
4. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev.* 2008;84:77–82.
5. Gogate P, Gilbert C, Zin A. Severe visual impairment and blindness in infants: causes and opportunities for control. *Middle East African J of Ophthalmol.* 2011;18(2):109–14.
6. Nikolić I, Rančić G, Radenković G, Lačković V, Todorović V, Mitić D. *Embriologija čoveka: udžbenik i atlas.* Niš : Medicinski fakultet 2004.
7. Zlatanović G, Veselinović D, Jovanović P. *Oftalmologija.* Niš : Medicinski fakultet 2011.
8. Forrester VJ, Andrew DD, McMenamin GP, Roberts F. *The eye: basic sciences in practice.* London: UK, WB Saunders 2008.
9. Saint-Geniez M. and D'Amore P. A. Development and pathology of the hyaloid, choroidal and retinal vasculature. *Int. J. Dev. Biol.* 2004;48:1045–58.
10. Hughes S, Yang H, Ling Ch. Vascularisation of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *IOVS* 2000; 41(5):1217–28.
11. Das A. and McGuire PG. Retinal and Choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. *Progress in Retinal and Eye Research* 2003; 22(6):721–48.
12. Zhao S et al. Regulation of choroid development by retinal pigment epithelium. *Molecular Vision* 2001; 7:277–82.
13. Anand-Apte B, Hollyfield JG. *Developmental anatomy of the retinal and choroidal vasculature.* Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA, Elsevier Ltd. 2010.

14. Jakobiec FA. *Ocular anatomy, embryology and teratology*. Philadelphia, PA: Harper and Row 1982.
15. Fruttiger M. Development of the mouse retinal vasculature. *Angiogenesis* 2007;10:77–88.
16. Penn JS. *Retinal and Choroidal Angiogenesis*. Springer 2008; 6:119–38.
17. Chan-Ling T, McLeod DS, Hughes S, Baxter L et al. Astrocyte/endothelial cell relationships during human retinal vascular development. *IOVS* 2004;45(6):2020–32.
18. Edwards M M, Lefebvre O. Laminins and retinal vascular development. *Cell Adhesion & Migration* 2013;7(1): 82–9.
19. Lofqvist C , Willett KL, Aspegren O, Smith ACH, Aderman CM, Connor KM, Chen J, Hellstrom A and Smith LEH. Quantification and Localization of the IGF/Insulin System Expression in Retinal Blood Vessels and Neurons during Oxygen-Induced Retinopathy in Mice. *IOVS* 2009;50:1831–7.
20. Oros A. Etiologija i patogeneza preturne retinopatije. In: Oros A (ed.) *Prematurna retinopatija*. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2003. 22–54.
21. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Preliminary report. *Am J Ophthalmol*.1942; 25:203–4.
22. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. *Med. J. Aust.* 1951;2: 48–50.
23. Crosse VM, Evans PJ. Prevention of retrolental fibroplasia, *Arch. Ophthalmol.* 1952; 48: 83–7.
24. Phelps DL. Retinopathy of Prematurity: History, Classification, and Pathophysiology. *Neo Reviews* 2001; 2(7):153–66.
25. Olujić M, Oros A, Bregun-Doronjski A, Velisavljev-Filipović G. Factors given by birth and oxygenotherapy in relation to development of retinopathy of prematurity. *Med Pregl.* 2012; LXV (7-8): 326–30.
26. Stanković-Babić G, Oros A, Vujanović M, Cekić S, Jonović M. Some of risk factors for Retinopathy of Prematurity. *Acta Medica Mediane* 2014;53(3):5–10.
27. Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(2): 173–8.
28. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:169–78.

29. Wu W, Ong F, Kuo J, Lai C, Wang N, Chen K et al. Retinopathy of prematurity and maternal age. *Retina* 2010; 30(2): 327–31.
30. Chen M, Çitil A, McCabe F, Leicht KM, Fiascone J, Dammann C et al. Infection, Oxygen, and Immaturity: Interacting Risk Factors for Retinopathy of Prematurity. *Neonatology* 2011; 99:125–32.
31. Bizzarro MJ, Hussain N, Jonsson B, Feng R, Ment LR, Gruen JR, Zhang H, Bhandari V. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006;118(5):1858–63.
32. Shastry SB. Genetic susceptibility to advanced retinopathy of prematurity (ROP). *Journal of Biomedical Science* 2010;17:69–75.
33. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14:S140–4.
34. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaeli G, Padrini L, Araimo G, Fumagalli M, Groppo M, Dal Monte M, Osnaghi S, Fiorini P, Mosca F. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol.*2014;92(1):2–20.
35. Keshet E. Preventing pathological regression of blood vessels. *J. Clin. Invest.* 2003 112:27–9.
36. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112:1016–20.
37. Graziano RM, Rodrigues Leone C. Frequent ophthalmologic problems and visual development of preterm newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*.2005;81(1): S95–S100.
38. Hartnett EM, Penn JS. Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med.*2012;367:2515–26.
39. American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006;117:556–72.
40. Oros A. i Radna grupa za retinopatiju prematuriteta. *Retinopatija prematuriteta*. Beograd: Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse; Nacionalni vodič kliničke prakse, 2012 (u štampi).
41. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(8):1130–4.

42. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:991–9.
43. <http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Developmental/ROP.htm>
44. Stanković-Babić G, Vujanović M, Oros A, Cekić S. Stage 5 retinopathy of prematurity in one eye-case report. *Acta Medica Medianae* 2012;51(1):37–41.
45. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial for cryotherapy for retinopathy of prematurity: one-year outcome-structure and function. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:1408–16.
46. The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1684–96.
47. Early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. The Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity Study: structural findings at age 2 years. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90:1378–82.
48. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy oh prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364(7):603–15.
49. Moshfeghi MD, Berrocal AM. Retinopathy of Prematurity in the Time of Bevacizumab: Incorporating the BEAT-ROP Results into Clinical Practice. *Ophthalmology* 2011;118(7) : 1227–8.
50. Trese MT. Update on anti-VEGF treatment for ROP. *Retina Today* 2013;8(2):57–9.
51. Mintz-Hittner HA. Intravitreal pegaptanib as adjunctive treatment for stage 3+ROP shown to be effective in a prospective, randomized,controlled milticenter clinical trial. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(5):685–6.
52. Löfqvist C, Niklasson A, Engström E, Friberg LE, Camacho-Hübner C, Ley D, *et al.* A pharmacokinetic and dosing study of intravenous insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 complex to preterm infants; *Pediatr Res.* 2009;65:574–9.
53. Niranjana HS, Benakappa N, Bharat Kumar Reddy KR, Vasudeva Kamath M. Retinopathy of Prematurity – Promising Newer Modalities of Treatment. *Indian Pediatrics* 2012;49(16): 139–143.
54. Jin Choi, Jeong Hun Kim, Seong-Joon Kim, Young Suk Yu. Long-Term Results of Lens-Sparing Vitrectomy for Stages 4B and 5 Retinopathy of Prematurity. *Korean J Ophthalmol.* 2011;25(5):305–310.

55. Flitcroft DI. Emmetropisation and the aetiology of refractive errors. *Eye*.2014;28(2):169–79.
56. Mutti DO, Mitchell GL, Jones LA, Friedman NE, Frane SL, Lin WK et al. Axial growth and changes in lenticular and corneal power during emmetropization in infants. *IOVS* 2005;46(9):3074–3080.
57. Tomomatsu T, Kono S, Arimura S, Tomomatsu Y, Matsumura T, Takihara Y, Inatani M, Takamura Y. Relationship between lenticular power and refractive error in children with hyperopia. *Clinical Ophthalmology* 2013;7 601–606.
58. Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of the human eye. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:785–9.
59. Sivak JG. Reprint of “The role of the lens in refractive development of the eye: Animal models of ametropia” [Experimental Eye Research 87 (2008) 3–8]. *Experimental Eye Research* 2009;88: 235–40.
60. Yackle K, Fitzgerald DE. Emmetropization: An Overview. *Journal of Behavioral Optometry* 1999;10(2): 38–43.
61. Simpson LC, Wojciechowski R , Oexle K , Murgia F, Portas L, Xiaohui Li, Verhoeven JMV, Vitart V, Schache M, Hosseini SM, Hysi GP, Raffel JL, Cotch MF. Genome-Wide Meta-Analysis of Myopia and Hyperopia Provides Evidence for Replication of 11 Loci. *PLoS One*. 2014;9(9):e107–110.
62. Benavente-Pérez A, Nour A, Troilo D. Axial eye growth and refractive error development can be modified by exposing the peripheral retina to relative myopic or hyperopic defocus. *IOVS* 2014;55(10):6765–73.
63. Saunders JK, Woodhouse M, Westall AC. Emmetropisation in human infancy: Rate of change is related to initial refractive error. *Vision Research* 1995;35(9):1325–28.
64. Cook A, White S, Batterbury M, Clark D. Ocular growth and refractive error development in premature infants without retinopathy of prematurity. *IOVS* 2003;44: 953–60.
65. Saunders JK, McCulloch DL, Shepherd AJ, Wilkinson AG. Emmetropisation following preterm birth. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:1035–40.
66. Fielder AR, Quinn EG. Myopia of prematurity: nature, nurture, or disease? *Br J Ophthalmol*. 1997;81:2–3.
67. Repka MX. Refraction and keratometry in premature infants. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:853–54.

68. Snir M, Friling R, Weinberger D, Sherf I, Axer-Siegel R. Refraction and keratometry in 40 week old premature (corrected age) and term infants. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:900–4.
69. Varghese RM, Sreenivas V, Puliyeel JM, Varughese S. Refractive status at birth: Its relation to newborn physical parameters at birth and gestational age. *PLoS ONE.* 2009;4(2):e4469.
70. Fledelius HC and Fledelius C. Eye size in threshold retinopathy of prematurity, based on a Danish preterm Infant series: early axial eye growth, pre-and postnatal aspects. *IOVS* 2012;53(7):4177–84.
71. Chen TC, Tsai TH, Shih YF, Yeh PT, Yang CH, Hu FC, Lin LL, Yang CM. Long-term evaluation of refractive status and optical components in eyes of children born prematurely. *IOVS* 2010;51(12):6140–8.
72. Wang J, Ren X, Shen L, Yanni ES, Leffler NJ, and Birch EE. Development of Refractive Error in Individual Children With Regressed Retinopathy of Prematurity. *IOVS* 2013;54(9):6018–24.
73. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Fielder AR. Change of refractive state and eye size in children of birth weight less than 1701 g. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(4): 456–460.
74. O'Connor AR, Wilson CM, Fielder AR. Ophthalmological problems associated with preterm birth. *Eye* 2007;21(10): 1254–60.
75. Li-Juan Ouyang , Zheng-Qin Yin , Ning Ke , Xin-Ke Chen , Qin Liu , Jing Fang , Lin Chen , Xiu-Rong Chen , Hui Shi , Ling Tang , Lian-Hong P. Refractive status and optical components of premature babies with or without retinopathy of prematurity at 3-4 years old. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):11854–61.
76. Quinn GE, Dobson V, Davitt BV, Wallace DK, Hardy RJ, Tung B, Lai D and Good WV. Progression of myopia and high myopia in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study: findings at 4 to 6 years of age. *J AAPOS* 2013; 17: 124–128.
77. Davitt BV, Quinn GE, Wallace DK, Dobson V, Hardy RJ, Tung B, Lai D and Good WV. Astigmatism progression in the early treatment for retinopathy of prematurity study to 6 years of age. *Ophthalmology* 2011; 118: 2326– 2329.
78. Hsieh CJ, Liu JW, Huang JS and Lin KC. Refractive outcome of premature infants with or without retinopathy of prematurity at 2 years of age: a prospective controlled cohort study. *Kaohsiung J Med Sci* 2012; 28: 204–211.

79. Gursoy H, Basmak H, Bilgin B, Erol N and Colak E. The effects of mild-to-severe retinopathy of prematurity on the development of refractive errors and strabismus. *Strabismus* 2014; 22: 68–73.
80. Shapiro A, Yanko L, Nawratzki I and Merin S. Refractive power of premature children at infancy and early children. *Am J of Ophthalmol.* 1980; 90:234–38.
81. Sharanjeet–Kaur, Norlaila MD, Chung KM, Azrin EA, Boo NY, Ong LC. Refractive and biometric status of children born premature without retinopathy of prematurity. *Sains Malaysiana.* 2010;39: 859–862.
82. Bariah Mohd-Alia, Ahmad Asmah. Visual function of preterm children: a review from a primary eye care centre. *J Optom.* 2011;4(3):103–109.
83. Holmstrom G, Larsson E. Longterm follow-up of visual functions in prematurely born children – a prospective population based study up to 10 years of age. *J AAPOS* 2008;12:157–62.
84. Schaffer BD, Quinn GE, Johnson L. Sequelae of arrested mild retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:373–6.
85. Sahni N, Subhedar D, Clark D. Treated threshold stage 3 versus spontaneously regressed subthreshold stage 3 retinopathy of prematurity: a study of motility, refractive, and anatomical outcomes at 6 months and 36 months. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(2):154–9.
86. Cook A, White S, Batterbury M, Clark D. Ocular growth and refractive error development in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *IOVS* 2008;49(12): 5199–5207.
87. Quinn GE, Dobson V, Siatkowski R, Hardy RJ, Kivlin J, Palmer EA, Phelps DL, Repka MX, Summers CG, Tung B, Chan W; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Does cryotherapy affect refractive error? Results from treated versus control eyes in the cryotherapy for retinopathy of prematurity trial. *Ophthalmology.* 2001;108(2):343–7.
88. Wang J, Ren X, Shen L, Yanni SE, Leffler JN, Birch EE. Development of refractive error in individual children with regressed retinopathy of prematurity. *IOVS* 2013;54(9):6018–24.
89. Harder BC, Schlichtenbrede FC, Jonas JB. Early refractive outcome after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130: 800–1.

90. Harder BC, Schlichtenbrede FC, von BS, Jendritza W, Jendritza B, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results. *Am J Ophthalmol.* 2013;155: 1119–24.
91. Chen YH, Chen SN, Lien RI, Shih CP, Chao AN, Chen KJ, Hwang YS, Wang NK, Chen YP, Lee KH, Chuang CC, Chen TL, Lai CC, Wu WC. Refractive errors after the use of bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: 2-year outcomes. *Eye CME.* 2014;28(9):1–8.
92. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA, Tawansy KA, Mintz-Hittner HA ; BEAT-ROP Cooperative Group. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(11):1327–33.
93. Hwang CK, Christopher K., et al. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year Retrospective Analysis. *Ophthalmology.* 2015;(article in press).
94. Martínez-Castellanos MA, Schwartz S, Hernández-Rojas ML, Kon-Jara VA, García-Aguirre G, Guerrero-Naranjo JL, Chan RV, Quiroz-Mercado H. Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity up to 5 years of follow-up. *Retina.* 2013;33(2):329–38.
95. Yang C-S, Wang A-G, Shih Y-F and Hsu W-M. Long-term biometric optic components of diode laser-treated threshold retinopathy of prematurity at 9 years of age. *Acta Ophthalmologica.* 2013;9: e276–e282.
96. Menke MN, Framme C, Nelle M , Berger RM , Sturm V and Wolf S. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. *BMC Ophthalmology.* 2015;15:20.
97. Iwase S, Kaneko H, Fujioka C, et al. A Long-term follow-up of patients with retinopathy of prematurity treated with photocoagulation and cryotherapy. *Nagoya Journal of Medical Science.* 2014;76(1-2):121–128.
98. Özdemir M, Koylu S. Ocular growth and morbidity in preterm children without retinopathy of prematurity. *Japanese Journal of Ophthalmology.* 2009;53(6):623–28.
99. Küçükevcilioğlu M, Mutlu FM, and Sarıcı SU. Ocular morbidities of premature children with mild or no retinopathy of prematurity. *The Turkish journal of pediatrics.* 2015;57: 129–135.

100. Davitt BV, Dobson V, Quinn GE, Hardy RJ, Tung B, Good WV et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology* 2009; 116: 332–9.
101. Yang CS, Wang AG, Shih YF and W-M Hsu WM. Astigmatism and biometric optic components of diode laser-treated threshold retinopathy of prematurity at 9 years of age. *Eye* 2013; 27:374–81.
102. Ecsedy M, Kovacs I, Mihaltz K, Recsan Z, Szigeti A, Juhasz E, Nemeth J and Nagy ZZ. Scheimpflug imaging for long-term evaluation of optical components in Hungarian children with a history of preterm birth. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2014; 51: 235–241.
103. Smith EL, Kee C, Ramamirtham R, Qiao-Grider Y, Hung LF. Peripheral Vision Can Influence Eye Growth and Refractive Development in Infant Monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(11): 3965–72.
104. Smith EL, Hung LF, Arumugam B. Visual regulation of refractive development: insights from animal studies. *Eye* 2014;28: 180–8.
105. Baker PS, Tasman W. Myopia in adults with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(6): 1090–1094.
106. Bremer DL, Rogers DL, Good WV, Tung B, Hardy RJ, Fellows R. Glaucoma in the early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP) study. *J AAPOS* 2012;16:449–52.
107. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:417–24.
108. Ziemssen F, Adam H, Bartz-Schmidt KU, Schlote T. Angle closure glaucoma in association with relative anterior microphthalmus (RAM) after premature birth-retinopathy (ROP). *Klin Monbl Augenheilkd.* 2004;221:503–8.
109. Munday K, Chaudhry M, Sethi S. Long term ophthalmic sequelae of prematurity. *J Clin ophthalmol Res.* 2015;3:3–7.
110. Baron IS, Litman FR, Ahronovic MD, Baker R. Late Preterm Birth: A Review of Medical and Neuropsychological Childhood Outcomes. *Neuropsychology Review* 2012;22(4):438–50.
111. Young PC, Glasgow TS, Li X, Guest-Warnick G, Stoddard G. Mortality of Late-Preterm (Near-Term) Newborns in Utah. *Pediatrics* 2007;119(3):659–65.

112. Dudell GG, Jain L. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant. *Clinics in Perinatology* 2006;33(4):803–30.
113. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Seminars in Perinatology* 2006;30(1):28–33.
114. Pierce LM, Raab EL, Holzman IR, Ginsburg RN, Brodie SE, Stroustrup A. Importance of birth weight as a risk factor for severe retinopathy of prematurity when gestational age is 30 or more weeks. *American J Ophthalmol.* 2014; 157(6): 1227–30.
115. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg.* 1953;32:260–7.
116. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of the newborn infants. *N Engl J Med.* 2001;344:467– 71.
117. Karna P, Muttineni J, Angell L and Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatrics* 2005; 5:18.
118. Fang PC, Kuo HK, Ko TY, Chen CC, Hwang KP, Chung MY. Retinopathy of prematurity in larger preterm infants. *Am J Perinatol.* 2006;23(5):273–7.
119. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;163(7):1723–9.
120. The STOP-ROP Multicenter Study Group; Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), A Randomized Controlled Trial. I: Primary Outcomes. *Pediatrics* 2005;105:295–310.
121. Hartnett ME, Lane RH. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS*: the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2013;17(3):229–234.
122. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, Kugelman A, Lerner-Geva L, Boyko Vet al. Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants. *Obstet Gynecol* 2008;112(1):21–8.
123. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2005; 34(2): 169–8.
124. Lu CY, Tsao PN. Protect the Unprotected: Neonatal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Pediatrics and Neonatology* 2012;53:217–18.

125. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, Akova YA. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2006;10(5): 449–53.
126. Hendrix N, Berghella V. Non-Placental Causes of Intrauterine Growth Restriction. *Seminars in Perinatology* 2008;32(3):161–5.
127. Kim TI, Sohn J, Pi SY, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2004;18(2):130–4.
128. Li WL, He L, Liu XH, Wang YM, Liu JQ. Analysis of risk factors for retinopathy of prematurity. *Int J Ophthalmol.* 2011;4(6):631–33.
129. Kleijer ME, Dekker GA, Heard AR. Risk factors for intrauterine growth restriction in a socio-economically disadvantaged region. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(1): 23–30.
130. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol.* 2006;23(5): 325–8.
131. Koudstaal J, Braat DDM, Bruinse HW, Naaktgeboren N, Vermeiden VPW, Visser GHA. Obstetric outcome of single pregnancies after IVF: a match control study in four Dutch university hospitals. *Human Reproduction* 2000;15(8):1819–25.
132. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(5):485–503.
133. Ashraf-Ganjoei T, Mirzaei F, Anari-Dokht F. Relationship between prenatal care and the outcome of pregnancy in low-risk pregnancies. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011;1(3):109–12.
134. Lockwood CJ. Predicting premature delivery — no easy task. *N Engl J Med* 2002;346(4):282–4.
135. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):155–65.
136. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365(9461):785–99.
137. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308(5728): 1592–1594.
138. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Sibai BM. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *New England Journal of Medicine* 2004; 350(7): 672–683.

139. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Karumanchi SA. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *New England Journal of Medicine* 2006;355(10): 992–1005.
140. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstetrics & Gynecology* 2005;105(2): 402–10.
141. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics and gynecology* 2003;102(1): 181–192.
142. Kyrklund-Blomberg NB, Granath F, Chantingius S. Maternal smoking and causes of very preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(6):572–7.
143. Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, Schaal JP, Cambonie G, Fresson J, Grandjean H, Truffert P, Marpeau L, Voyer M, Rozé JC, Treisser A, Larroque B; EPIPAGE Study Group. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epipage study. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14961888>. 2004; 111(3):258–65.
144. Nabet C, Ancel PY, Burguet A, Kaminski M. Smoking during pregnancy and preterm birth according to obstetric history: French national perinatal surveys. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2005;19(2):88–96.
145. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update.* 2011;17(5):589–604.

Lista skraćenica

ROP	– prematurna retinopatija
nROP	– nepostojanje prematurne retinopatije
mROP	– blaga forma prematurne retinopatije
sROP	– teška forma prematurne retinopatije
As	– astigmatizam
ACD	– dubina prednje očne komore
LT	– debljina sočiva
Lax	– dužina oka
CR	– corneal radius – dijametar rožnjače
aVEGF	– intravitrealna aplikacija anti-VEGF preparata
LFK	– terapijski postupak laserfotokoagulacije
GS	– gestaciona starost
TM	– telesna masa
AS1	– apgar skor u 1. minutu
AS5	– apgar skor u 5. minutu
HT	– hipertenzija
RDS	– respiratorni distress sindrom
O2	– oksigenoterapija
HIC	– intrakranijalna hemoragija

Biografija

Milena S. Vujanović rođena je 28.09.1973. godine u Nišu. Osnovnu i srednju školu završila je u Nišu sa odličnim uspehom kao nosilac Vukove diplome. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, odsek medicina, upisuje školske 1992/1993. godine, a diplomira 1998. godine sa prosečnom ocenom 9,97 i ocenom 10 na diplomskom ispitu.

Tokom studija obavljala je funkciju demonstratora na predmetu Anatomija (na drugoj godini) i predmetu Patološka anatomija (tokom treće, četvrte i pete godine studija). Bila je stipendista Republičke fondacije za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka tokom 1997. i 1998. godine. Takođe, učestvovala je na domaćim i međunarodnim kongresima studenata medicine i stomatologije sa 15-ak autorskih i koautorskih radova. Bila je učesnik na projektu pod rukovodstvom prof. dr Vuke Katić – EV.BR.13M17 (pp13). Nosilac je Povelje Univerziteta u Nišu za najboljeg studenta I i II godine studija.

Po završenom fakultetu i obavljenom obaveznom lekarskom stažu, dr Milena Vujanović, polaže stručni ispit za doktora medicine 2000. godine.

U akciji Ministarstva zdravlja, u cilju zapošljavanja mladih lekara koji su tokom osnovnih studija postigli značajan uspeh i prosek ocena, primljena je na Kliniku za očne bolesti 28.08.2000. godine na neodređeno vreme. Specijalistički staž iz oftalmologije obavila je na Očnoj klinici Kliničkog centra u Nišu i položila specijalistički ispit 2006. godine sa odličnom ocenom.

Usavršavanje iz oblasti strabologije u trajanju od mesec dana obavila je tokom maja meseca 2007. godine na Očnoj klinici – KBC Zvezdara, Beograd. Takođe završila je školu primene ultrazvuka u oftalmologiji juna 2007. godine. Obavila je edukaciju iz oblasti skrininga i terapije nedonoščadi radi kontrole slepila kod dece zbog premature retinopatije (ROP) u Srbiji, na Klinici za Očne bolesti u Novom Sadu i Institutu za neonatologiju u Beogradu tokom 2007. i 2008. godine. Nakon toga zajedno sa doc. dr Gordanom Stanković - Babić pokreće skrining program na prematuru retinopatiju u Kliničkom centru Niš.

Učesnik je naučnog projekta VISION 2020, u okviru kojeg se realizuje i program kontrole slepila kod dece zbog premature retinopatije u Srbiji, pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja Srbije od 2008. godine (Projekat -05 „Prevenција slepila kod prevremeno rođene dece u Srbiji“, unapređenje zdravlja stanovništva za bolesti posebnog socio-medicinskog značaja, poslovi od opšteg interesa iz programa -1802-09). Takođe je član Radne grupe za ROP pri Ministarstvu zdravlja.

U Očnoj klinici radi u Kabinetu za strabologiju, kao i u odseku za neonatalni skrining u sklopu koga pregleda nedonoščad i u Ginekološko-akušerskoj klinici KC Niš i Neonatološkom odeljenju Dečije interne klinike KC Niš.

Član je Internacionalnog udruženja strabologa, Udruženja oftalmologa Srbije, LKS, SLFS, SSCRS.

Učesnik je brojnih međunarodnih i domaćih kongresa oftalmologa. Autor je i koautor 21 rada, od toga 5 na SCI listi.

Udata je i ima dvoje dece.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

Рефракциони статус ока и биометријске карактеристике прематуруса са и без прематурне ретинопатије

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

(Име, средње слово и презиме)

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

Рефракциони статус ока и биометријске карактеристике прематуруса са и без
прематурне ретинопатије

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам
предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан
штампаном облику.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

(Име, средње слово и презиме)

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

Рефракциони статус ока и биометријске карактеристике прематуруса са и без прематурне ретинопатије

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

(Име, средње слово и презиме)