



**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
KLINIČKA MEDICINA**

**UTICAJ PREVREMENOG ROĐENJA NA RAST OKA I
PROCES EMETROPIZACIJE**

doktorska disertacija

Mentor: Prof. dr Vladimir Čanadanović

Kandidat: ass. dr Zorka Grgić

Novi Sad, 2015. godine

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
НАЗИВ ФАКУЛТЕТА
Медицински
факултет

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Zorka Grgić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Vladimir Čanadanović
Naslov rada: NR	Uticaj prevremenog rođenja na rast oka i proces emetropizacije
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2015.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 9 / stranica 198 / slika 0 / tabela 92 / grafikona 62 / referenci 136)
Naučna oblast: NO	medicina
Naučna disciplina: ND	oftalmologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Prevremeno rođena deca; Prematurna retinopatija; Emetropija; Oko + rast i razvoj; Očna refrakcija; Biometrija
UDK	617.735-053.2
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	

<p>Izvod: IZ</p>	<p>Stopa prematuriteta konstantno raste, a sve više prevremeno rođenih beba koje prežive neonatalni i perinatalni period zahteva adekvatno sistemsko i oftalmološko praćenje i tretman. Prematuritet sam po sebi, predstavlja rizik za razvoj vida. Taj rizik dodatno povećava prisustvo prematurne retinopatije i refraktivnih mana. Skrining i tretman promena na retini u sklopu prematuriteta, kao i optička korekcija refraktivnih mana obezbeđuju uslove za razvoj vida. Cilj ovog istraživanja je bio utvrditi promene biometrijskih karakteristika oka prematurusa, sa i bez prematurne retinopatije, tokom šestogodišnjeg praćenja, utvrditi refraktivni status ove dve grupe dece sa šest godina, te povezati promene biometrijskih karakteristika oka sa refrakcijom. U ispitivanje je uključeno 192 prevremeno rođena deteta (384 oka). Vršena su tri pregleda, u uzrastu od 3 meseca, 12 meseci i 6 godina starosti. Nakon prvog pregleda ispitivani uzorak je, u zavisnosti od nalaza na očnom dnu, podeljen na bebe sa prematurnom retinopatijom i bebe bez ovog oboljenja, a kako bi se uporedile proučavane karakteristike. U sva tri navedena uzrasta je pregledano očno dno i merene su tri glavne biometrijske karakteristike koje utiču na refraktivni status: aksijalna dužina oka, dubina prednje očne komore i debljina očnog sočiva. Sa šest godina je određena refrakcija, uključujući zakrivljenost rožnjače odnosno kornealni astigmatizam, vidna oštrina bez korekcije refraktivne mane, a zatim i nakon korekcije. Ostali neophodni podaci su dobijeni iz medicinske dokumentacije. Pokazano je da prematurna retinopatija utiče na refraktivni status i vidni ishod sa šest godina, pre svega uticajem na zakrivljenost rožnjače, aksijalnu dužinu oka i dubinu prednje očne komore, dok su promene debljine očnog sočiva bez posebnog značaja. Vidne oštine oba oka u predškolskom uzrastu prevremeno rođene dece sa prematurnom retinopatijom su statistički značajno manje kada se uporede sa vidnim oštrinama prevremeno rođene dece bez retinopatije, ali razlika u ovim dvema vrednostima gubi statističku značajnost nakon optičke korekcije. Učestalost astigmatizma u prematurnoj populaciji sa 6 godina je visoka, a od onih koji imaju astigmatizam u tom uzrastu, više od dve</p>
----------------------	--

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	02.12.2014.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

University of Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PH. D. thesis
Author: AU	Zorka Grgić
Mentor: MN	Prof. dr Vladimir Čanadanović
Title: TI	The impact of preterm birth on eye growth and process of emmetropisation
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srb.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2015.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	parts 9 / pages 198 / images 0 / tables 92 / graphs 62 / references 136
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Ophthalmology
Subject, Key words SKW	Infant, Premature; Retinopathy of Prematurity; Emmetropia; Eye + growth and development; Refraction, Ocular; Biometry
UC	617.735-053.2
Holding data: HD	Library of the Faculty of Medicine, Novi Sad, 21000, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Note: N	

<p>Abstract: AB</p>	<p>The number of babies born prematurely is constantly growing, so more and more of them need appropriate systemic and ophthalmologic monitoring and treatment. Prematurity itself, represents a risk for the development of vision. This risk further reinforces the presence of retinopathy of prematurity and refractive errors. Screening and treatment of retinopathy, as well as optical correction of refractive errors provide adequate conditions for the development of vision. The aim of this study was to determine changes of biometric features of eyes of the prematurely born infants, with and without retinopathy of prematurity, during the six-year follow-up. We also want to determine the refractive status of these two groups of children in the six year, and to link changes of biometric features with their eye refraction. The study included 192 prematurely born children (384 eyes). The examinations were performed at 3 months, 12 months and 6 years and they included fundus examination and measurements of the ocular axial length, anterior chamber depth and lens thickness. After dividing the subjects into two groups, based on the results of the fundus examination at 3 months, the results of the children with and without retinopathy were compared. At the age of six we also determine the refraction of eyes, including the curvature of the cornea and corneal astigmatism, visual acuity without correction of refractive error, and then after it. Other necessary data were obtained from medical documentation. It is shown that retinopathy of prematurity affects the refractive status and visual outcome at sixth year, primarily by the changes of curvature of the cornea, the axial length of the eye and the depth of the anterior chamber, while the change in the lens thickness has no significance. Visual acuity in both eyes in the preschool age preterm born children with retinopathy of prematurity are significantly less, when compared to visual acuity in preterm infants without retinopathy, but the difference in these two values lost statistical significance after optical correction. The rate of astigmatism in preterm population of six years is high, and of those who have astigmatism in this age group, more than two-thirds had retinopathy of prematurity. The overall incidence of myopia, hypermetropia and emetropia in the prematurely born, six years old children is 18.9%, 54.7% and 13.2%, and the remaining 13.2% have anisometropia. In more than a third of children with retinopathy of prematurity at an early age, with six years, there has been loss of visual acuity, which is usually mild, but it can be complete.</p>
-------------------------	---

Accepted on Scientific Board on: AS	02.12.2014.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

1 UVOD

1.1 PREVREMENO ROĐENJE

Trudnoća fiziološki traje 10 lunarnih meseci odnosno 40 gestacijskih nedelja. Prema vremenu završetka trudnoće, porođaj može da bude prevremen, na vreme i kasni, a novorođenče nedoneseno, doneseno i preneseno. Izraz donesenost ploda označava vreme njegovog intrauterinog razvoja. U vezi sa intrauterinim razvojem, za plod se kaže da je zreo, odnosno nezreo. Pojam zrelosti nije identičan sa pojmom donesenosti ploda. Zrelost ploda predstavlja stepen intrauterinog telesnog razvoja ploda i sposobnost njegovih organa i čula za vanmaterični život, a ne dužinu boravka ploda u uterusu (1).

Prevremeno rođenje odnosno prematuritet je rođenje bebe pre 37. gestacijske nedelje, dok se rođenje pre 28. nedelje gestacije smatra ekstremnim prematuritetom. U razvijenim zemljama jatrogeni faktori su odgovorni za oko polovinu porođaja između 28. i 35. nedelje, s tim da su hipertenzija i preeklampsija glavni uzroci. Uzroci rođenja pre 28. nedelje su brojni: prevremena ruptura plodovih ovojaka, spontani prevremeni porođaj, multipla trudnoća, neadekvatna građa i funkcija cerviksa i dr. Antropološki faktori rizika u kombinaciji sa nasleđenom genetskom predispozicijom doprinose povećanom riziku prevremenog rođenja. Stopa prevremenog rođenja u razvijenim zemljama je oko 7% i konstantno raste (2). Ovaj porast je u vezi sa povećanjem broja višeplođnih trudnoća i porođaja, kao i promenama karakteristika majki (veći broj majki starijih od 35 godina, ali i veoma mladih i onih sa visoko rizičnim trudnoćama). Prevremeno rođenje uzrokuje morbiditet i povećava smrtnost od drugih perinatalnih stanja. Sa više prevremeno rođenih beba (prematurosa) koje prežive neonatalni i perinatalni period, fokus je pomeren na poboljšanje dugotrajnih funkcionalnih rezultata (3).

1.2 RAZVOJ VIDA NAKON PREVREMENOG ROĐENJA

1.2.1 Uticaj prevremenog rođenja na razvoj vida

Vid predstavlja kompleksan i visoko funkcionalan skup procesa, na nivou retine i centralnog nervnog sistema (4). Utisci koje dete prima preko čula vida su veoma značajni za njegov normalan psihološki i kognitivni razvoj (5). Prematuritet sam po sebi, predstavlja rizik za razvoj vida (4), a moguće posledice prevremenog rođenja kada su u pitanju vidne, motorne i kognitivne funkcije su brojne (5,6). Oštećenja pojedinih vidnih funkcija su u uzrastu od godinu dana, 2 do 10 puta češća kod prevremeno rođene u odnosu na terminski rođenu decu (7). Loša vidna oštrina je registrovana kod oko 3% prevremeno rođene populacije, a značajno oštećenje vida je prisutno kod 1% (3). Važno je napomenuti da ova oštećenja uglavnom nastaju usled nezrelosti centralnog nervnog sistema, a ne lokalizovanih oštećenja oka odnosno moždanog korteksa (5).

Kortikalna oštećenja i prematurna retinopatija su dva vodeća uzroka slepila u dečijoj dobi, a oba su povezana sa nezrelošću ploda (3,4,6). Štaviše, prematurna retinopatija je najčešći uzrok preventabilnog slepila dece (5). Kod prevremeno rođene dece česti su i strabizam i refraktivne mane (3,5), a u odnosu na terminski rođenu decu, učestaliji su i nistagmus, glaukom, hipoplazija optičkog nerva, poremećaji pokreta očiju i poremećaji čitanja (3). Ukupno uzevši najčešći uzroci slepila dece u zapadnim zemljama su cerebralna i kortikalna vidna oštećenja, prematurna retinopatija, hipoplazija nervusa optikusa i kongenitalna oboljenja retine (6).

Nije u potpunosti jasno, da li prevremeno rođenje ima povoljan ili nepovoljan uticaj na sveukupni razvoj vida ili je pak taj razvoj unapred programiran. Izlaganje ekstrauterinim uslovima bi moglo da predstavlja dodatni podsticaj za ubrzanje tog razvoja (6) ranom aktivacijom nervnih puteva čija maturacija zavisi od vidnih utisaka (3,7), ali se, sa druge strane, to odvija paralelno sa mogućim oštećenjima vidnog korteksa i retine (6). Prema mišljenju Kozeis i saradnika prevremena vidna stimulacija ne podstiče vidnu maturaciju i povezana je sa poremećajem određenih aspekata vidne funkcije čak i u odsustvu retinopatije i razvojnih nervnih deficita (7).

Prevremeno rođenje potencijalno ima značajne posledice po razvoj vida na dva načina. Bazična organizacija struktura vidnog sistema je prisutna na rođenju ali je karakteriše znatna nezrelost i kod terminski i kod prevremeno rođenih beba. Tako da napuštanje intrauterine sredine tokom perioda brzog sazrevanja vidnog sistema, u uslovima nutritivnog deficita usled prestanka snabdevanja preko placente i izlaganje ranoj vidnoj stimulaciji značajno modifikuju fine strukture i funkcije vidnog sistema (3). Drugo, ukupna nezrelost prematurusa, postnatalni stres, uz brojna sistemski oboljenja ili komplikacije u vezi sa prevremenim rođenjem, stavlja novorođenče u uslove mogućeg trajnog vidnog oštećenja (3,8).

1.2.2 Strukturna nezrelost vidnog sistema prematurusa

Vidni sistem prevremeno rođenih beba se po svojim strukturnim karakteristikama značajno razlikuje u odnosu na vidni sistem terminski rođene dece. Kapci su spojeni do 25. gestacijske nedelje. Na taj način oni deluju kao crveni filter, transmitujući oko 50% više crvenog svetla od kapaka odraslog čoveka i dozvoljavajući samo svetlosnim talasima duge talasne dužine da dospeju do retine (3,6). Sekretija suza, kako bazalna tako i refleksna, je manja, u odnosu na terminski rođene bebe do 40. nedelje gestacije (3).

Tokom intrauterinog razvoja dijametara oka se ne menja linearno. Ultrazvučno se brži rast može registrovati između 16. i 20. nedelje, 28. i 32. nedelje i nakon 37. nedelje. Brzina rasta nakon rođenja se razlikuje kod prevremeno rođene i terminske dece. Aksijalna dužina oka prematurusa linearno raste do 12. meseca života, a aksijalna dužina oka terminskih beba se povećava brzo, sve do 4. ili 5. meseca nakon čega sledi usporavanje rasta. Tokom poslednjih nedelja intrauterinog razvoja, fiziološki dolazi do značajnog smanjenja zakrivljenosti i povećanja dijametara rožnjače. Međutim, zakrivljenost rožnjače zavisi od gestacije na rođenju, pri čemu je ona veća kod dece niže gestacije u odnosu na terminsku. Srednja vrednost dubine prednje očne komore sa 40 nedelja varira od 2.0 do 2.4mm (3).

Do oko 31 postkonceptualne nedelje dijametara pupila prematurusa, pri slabom osvetljenju je svega oko 4mm. Reakcija na svetlosnu stimulaciju ne postoji. Intraokularni pritisak prematurusa je u fiziološkim okvirima, a osnovna struktura sočiva je prisutna sa

oko 14 nedelja postkonceptualno. Zajedno sa prednjom mrežom prstenasto raspoređenih krvnih sudova, hijaloidni vaskularni sistem formira intraokularnu mrežu oko zadnjeg dela sočiva, koja regredira između 28. i 34. nedelje (3). Paralelno sa tim ili nešto ranije, ali ne pre 24-28 nedelje nastupa regresija i ostatka krvne mreže u vitreusu. Upravo zbog ćelijske kompozicije staklastog tela optički mediji oka su do tog perioda zamućeni (6).

Razvoj retine podrazumeva diferencijaciju ćelija i topografsku podelu njihovih funkcija, a pomoću modulirajućeg dejstva astrocita. Opsežnost ovih procesa je najizrazitija na nivou fovee (4). Razvoj sinapsi na nivou retine, baš kao i razvoj korteksa, zavisi od vidne stimulacije odnosno deprivacije (6). Sa 24 gestacijske nedelje fotoreceptorne ćelije centralnih delova retine su već formirane, ali sa rudimentiranim spoljnim segmentom. Retinalne mitoze na periferiji se nastavljaju sve do 29. gestacijske nedelje, a štapići se razvijaju do 40. nedelje (3,4,6). Fina anatomska struktura fovealnih čepića se razvija sve do 4. godine života. Klinički, makula postaje pigmentovana ali se ne može oftalmoskopski registrovati do 34. nedelje nakon koncepcije. Jasan makularni anularni refleks je prisutan sa 36 nedelja, ali fovealni svetlosni refleks se može videti tek nakon 42. nedelje (3). Interesantno je da je ukupna debljina fovee dece sa regresijom prematurne retinopatije i klinički normalnim zadnjim polom, veća u odnosu na terminski rođene vršnjake (9,10,11). Pre 28. gestacijske nedelje, debljina fovee opada sa porastom gestacije (14.3 μ nedeljno), dok posle tog uzrasta, fovealna debljina opada veoma malo i to oko sedam puta sporije. Kod prematurusa dolazi do poremećaja migracije unutrašnjih slojeva retine u predelu fovee, što uslovljava povećanje njene debljine. Tako unutrašnji slojevi retine doprinose razlikama u debljini više od spoljašnjih. Interesantno je da je debljina fovee u korelaciji sa gestacijskom starosti, ali ne sa vidnom oštrinom ili refraktivnim statusom (9). Fovealna avaskularna zona (FAZ) je tokom razvoja i vaskulogeneze dobro vaskularizovana finom mrežom unutrašnjih retinalnih krvnih sudova. Procesom apoptoze kod sve novorođenčadi rođene sa 36 ili više nedelja ova vaskularna mreža podleže regresiji, kako bi se formirala normalna fovealna avaskularna zona. Apoptoza, međutim, ne nastupa kod prematurusa gestacijske starosti 30 nedelja i manje. I mada nema efekta na konačnu vidnu oštrinu, mala ili odsutna fovealna avaskularna zona može ukazivati na prematuritet (12).

Optički nerv i lateralni genikulatni nukleus se značajno menjaju tokom drugog i trećeg trimestra intrauterinog života. Veliki broj aksona biva isključen i remodelovan. Mijelinizacija optičkog nerva i radijacije, koja počinje sa oko 37 nedelja gestacije, se nastavlja do 40. nedelje i posle nje sve do 2. godine (3,6). Klinički, prevremeno rođenje utiče na morfologiju optičkog diska. Inicijalno, on je eliptičan ali nakon 2. meseca postaje okrugao ili blago ovalan (3).

Razvoj moždanog korteksa i povećanje gustine sinapsi počinje ranije tokom gestacije (6). Brzo povećanje broja sinapsi tokom kasnog fetalnog i ranog postnatalnog perioda razvoja moždane kore, praćeno je postepenim padom tokom kasnog novorođenačkog perioda, ali se nastavlja sve do puberteta. Poznato je da je inicijalni period kortikalne maturacije odmah po rođenju, podložan promenama pod uticajem sredine, posebno vidni korteks pa abnormalni uticaji mogu dovesti do prekida normalne maturacije (3). Ekstremno nezreo i osetljiv vidni korteks prevremeno rođenog deteta je izložen visoko anomalnom vidnom inputu, kako prostorno tako i vremenski (6). Prematurna vidna stimulacija ne utiče na brzinu povećanja broja sinapsi u moždanoj kori, koja se nastavlja prema postkonceptualnom, a ne postnatalnom uzrastu. Ali, veličina, tip i laminarna distribucija sinapsi su značajno različiti kod jedinki rođenih pre u odnosu na one rođene u terminu, što je pokazano eksperimentima na životinjama. Čini se da prevremeni vidni utisci modifikuju vidni korteks primarno učvršćivanjem, izmenama ili redukovanjem sinapsi koje su se već formirale, pre nego regulisanjem brzine produkcije sinapsi (3).

1.2.3 Funkcionalna nezrelost vidnog sistema prematurusa

Vid je kompleksan proces čiji se razvoj može pratiti registrovanjem njegovih različitih aspekata.

Elektroretinografija (ERG) predstavlja sumaciju električnih signala stvorenih u retini kao odgovor na vidnu stimulaciju (3,4). ERG predstavlja prikaz funkcijskih karakteristika fotoreceptora i pruža mogućnost analize funkcije vertikalnog preseka retine. Ispadi u funkciji redukuju amplitudu i/ili produžavaju latencu (4). Nezrelost sama po sebi na elektroretinogramu daje nedovoljno formirane odgovore (4). Međutim

prevremeno rođenje nema efekat na ubrzanje maturacije bilo koje forme ERG odgovora, a isto tako bilateralna okluzija prematurusa od rođenja do 31. nedelje (kako bi se sprečio moguć štetan uticaj prevremene svetlosne stimulacije) ne dovodi do promena u razvoju profila ERG odgovora (3).

ERG se prvi put može registrovati već tokom 34. nedelje intrauterionog razvoja no pokazuje značajnu nezrelost i sa 36 nedelja i to kako amplitude tako i implicitnog vremena (3). Odgovori čepića brže sazrevaju u perinatalnom periodu, a u uzrastu od 4 ili 5 meseci su isti kao i kod odraslih. Štapići sazrevaju sporije, a sa 4-5 meseci amplituda odgovora štapića predstavlja svega 23% amplitude odraslih (3).

Vizuelni evocirani potencijali (VEP) predstavljaju lokalizovan odgovor na svetlosne nadražaje, odnosno elektroencefalogram vidnih regija okcipitalnog dela mozga nakon svetlosne stimulacije (3,4). Elektrofiziološka ispitivanja ukazuju na brži razvoj vizuelnih evociranih potencijala prematurusa u odnosu na terminski rođenu decu. Ovakvi rezultati se dobijaju kod većine, ali ne i sve prevremeno rođene dece, što zavisi od gestacijske starosti (6). VEP se može registrovati već sa 24 nedelje (3). Analizom ponavljanja VEP na skali vremena dobijaju se karakteristike sazrevanja retine i vidnog puta (4). Fino kontinuirano poboljšanje VEP se nastavlja i posle prve godine života (3). Registrovanje senzitivanih pokazatelja finih efekata na nervni sistem u razvoju, kao što su vizuelni evocirani potencijali (6), ukazuje na to da vidni korteks može podleći brzom maturaciji, što međutim nije slučaj sa mijelinizacijom optičke radijacije. Dakle razvoj vidnog korteksa počinje brže kod prematurusa, ali to ne prati brže sazrevanje moždanih puteva sačinjenih od bele mase (4,6).

Prediktivna vrednost abnormalnog nalaza VEP je velika kod hipoksično-ishemične encefalopatije, ali ne i intraventrikularne hemoragije i periventrikularne leukomalacije. VEP testovi tokom prvih nekoliko meseci života pouzdano ukazuju na efekte po vid samo u slučaju ozbiljnog oštećenja vida (3).

Testovima preferencijalnog gledanje (PL) u 32. nedelji intrauterionog razvoja se dobija vrednost vidne oštine oko 0.01 po Snellenu (logMAR 2). Desetak nedelja kasnije, dakle oko termina, PL se popravljaju na oko 0.05 (logMAR 1.301), a zatim raste i to sporije u odnosu na terminski rođene vršnjake i dostiže 0.3 (logMAR 0.477) sa 92 nedelje postkonceptualne starosti. Vidna oština od 1.0 po Snellenu (logMAR 0) se ne dostiže pre

3 godine života. Ovim testom određena vidna oštrina tokom razvoja, je obično lošija od one procenjene vizuelnim evociranim potencijalima. To je zato što vizuelni evocirani potencijali ukazuju na zrelost retine i korteksa dok testovi preferencijalnog gledanja zahtevaju pažnju i okulomotornu fiksaciju. Prediktivna vrednost testova PL koji se sprovedu tokom prve godine života, posebno kako bi se identifikovala ozbiljna oštećenja vida, je značajna (3).

Pojedine vidne funkcije (grating acuity, vernier acuity, kontrastna senzitivnost) se razvijaju različitom brzinom i mogu ukazati na različite efekte ekstrauterinog života i traume. Svaka od njih je osetljiva na različita oštećenja zavisno od prirode i vremena dejstva inzulta (6).

Kontrastna senzitivnost (sposobnost registrovanja razlika u kontrastu) se razvija brzo, grating acuity (sposobnost detektovanja što tanje linije, tzv. rešetkasta vidna oštrina), sporije, a vernier acuity (sposobnost detektovanja neutralizacije linije) se ne razvija u potpunosti sve do rane adolescencije (6). Ambliopija, koja je rezultat abnormalnih vidnih utisaka tokom ranog postnatalnog razvoja, ima mali efekat na kontrastnu senzitivnost, umerene efekte na sposobnost detektovanja linije različite debljine, a velike na sposobnost detektovanja neutralizacije linije (6).

Prag kontrastne senzitivnosti nije u značajnoj meri ograničen razvojem fovee. Prag detektovanja linija različite debljine je maksimalan kada je fovealna arhitektonika u potpunosti razvijena. Razvoj rešetkaste vidne oštine je plastičan tokom dugog perioda razvoja i značajan kortikalni input je potreban za dostizanje maksimalnog praga. Obzirom da vernierova oštrina zahteva od pacijenta da prepozna prostorne odnose, ona može biti dobar indikator integriteta vidnih kognitivnih funkcija visokog reda, odnosno više kortikalne funkcije i disfunkcije (6).

1.2.4 Oštećenja viših vidnih funkcija

Oštećenja vida koja nastaju kao posledica uticaja na neurološke funkcije usled oštećenja vidnog korteksa ili optičke radijacije predstavljaju takozvana oštećenja viših vidnih funkcija (6).

Vid se razvija zahvaljujući brojnim neurološkim i vidnim procesima tokom razvoja jedinke. Čak i u najboljim uslovima, mozak prevremeno rođene bebe je izložen vidnim stimulusima dosta ranije no što je bilo prirodno namenjeno (6). Oštećenja vida kao posledica oštećenja centralnog nervnog sistema su češća kod prematurusa i mogu biti u vezi sa kongenitalnim infekcijama ili malformacijama, intraventrikularnom hemoragijom, periventrikularnom leukomalacijom, perinatalnom asfiksijom, raznim sindromima ili drugim neurološkim poremećajima (3). Pored smanjenja vidne oštine usled oštećenja na nivou centralnog nervnog sistema mogu se javiti i drugi oftalmološki problemi poput strabizma i nistagmusa, poremećaja fiksacije, defekata vidnog polja i poremećaja bulbomotorike (3).

Određene karakteristike centralnog nervnog sistema povećavaju rizik od oštećenja vida prematurusa (6).

Anatomska vulnerabilnost mozga prematurusa potiče od karakteristika njegove cirkulacije. Krvni sudovi germinalnog matriksa snabdevaju periventrikularni region mozga prevremeno rođenog deteta koji je veoma osetljiv na hipoksična i ishemijska oštećenja. Promene krvnog pritiska i saturacije kiseonika u ovim krvnim sudovima uzrokuju oštećenja neuralnog tkiva okolne bele mase (4,6). Ova oštećenja najčešće nastaje kao posledica hemoragija u germinalnom matriksu i/ili u intraventrikularnim prostorima, koje se javljaju kod 11% prematurusa veoma niske gestacije. Kao rezultat, dolazi do ishemije germinalnog matriksa i ćelija oligodendroglije, tokom diferencijacije, koje su tada osetljive na hemoragiju i hipoksiju. Dolazi do narušavanja mijelinizacije i neuroloških oštećenja karakterističnih za cerebralnu paralizu, jer su duga motorna vlakna lokalizovana u periventrikularnom delu i oštećenja vida, usled oštećenja optičke radijacije koja je u blizini lateralnih moždanih komora (4,6). Raznim imidžing metodama se oštećenja bele mase usled hemoragijske nekroze mogu registrovati u vidu periventrikularne leukomalacije (6).

Pored toga, do oštećenja mozga može doći i usled oštećenja neurona koji se nalaze u subependimalnoj germinalnoj zoni, a koji imaju ključnu ulogu u stvaranju sinapsi i razvoju korteksa i njegove arhitektonike (4,6). Ovi neuroni su smešteni blizu germinalnog matriksa i stoga su osetljivi na iste ishemijske efekte koji oštećuju periventrikularnu belu masu (6).

Prematurusi sa oko godinu dana u 4.9% slučajeva imaju abnormalan ultrazvučni nalaz mozga, u 2.9% slučajeva abnormalnosti neuromotornih funkcija i u 10.8% slučajeva abnormalan sveukupni razvoj, što može ali ne mora biti povezano sa povećanjem incidence vidnih deficita (7).

1.2.5 Manifestacije nezrelosti organa vida

Manifestacije nezrelosti organa vida su brojne: slaba vidna oštrina, poremećaj emetropizacije i refraktivne mane, uključujući pre svega miopiju i astigmatizam, anizometropija, hipoplazija optičkog nerva, nistagmus, poremećaji fiksacije, strabizam (3,5).

Nakon terminskog rođenja fiziološki je prisutna blaga hipermetropija koja se postepeno smanjuje tokom procesa emetropizacije. Nakon prevremenog rođenja češća je pojava miopije. Miopija prematurusa može biti povezana sa nekoliko indeksa opšteg zdravlja poput: niže gestacije, niže porođajne telesne mase, bronhopulmonalne displazije ali i stadijuma retinopatije i tretmana iste. Posebna vrsta miopije je takozvana miopija prematuriteta. Akutne forme preturne retinopatije mogu da dovedu do promena signalizacije rasta u retini, mogu odložiti ili prekinutu normalnu migraciju fotoreceptora ka fovei i uzrokovati mikroskopske topografske promene centralnih delova retine i deficit vidne oštrine dovoljan da se izmeni vidom regulisan proces emetropizacije, što uzrokuje nastanak refraktivnih mana (3).

Miopija je česta među odraslim osobama koje su imale preturnu retinopatiju, a rizik nastanka miopije raste sa rastom stadijuma ROP (13). Prevalenca miopije među odraslim osobama nakon ROP je 90.7% u poređenju sa oko 25%, kolika je prevalenca u populaciji odraslih bez preturne retinopatije (14). Interesantno je da su uzroci ovakve miopije potpuno različiti od uzroka miopije u opštoj populaciji (14). Među prematurusima su češće i druge refraktivne mane, astigmatizam i anizometropija (3).

Nekorigovane refraktivne mane i nastanak nejasne slike na retini mogu tokom ranog razvoja imati veoma štetne efekte na vidnu oštrinu. Miopija prematurusa je u tom smislu od posebne važnosti obzirom na njen intenzitet i brzinu progresije, vreme kada se javlja te uticaj na proces emetropizacije kao i mogućnost razvoja ambliopije,

anizotropije, nistagmusa, poremećaja stereovida i strabizma, koji su svi međusobno povezani i uslovljeni (3).

Prevalenca strabizma je veća kod prevremeno rođene dece u odnosu na decu rođenu u terminu (3,13). Ona varira od 3.1% sa 6 meseci u slučaju normalnog nalaza na očnom dnu, do 57% sa 5 godina dece rođene sa manje od 28 gestacijskih nedelja. Visoka prevalenca je posledica češće pojave refraktivnih mana i anizotropije, akutne ili cikatricijalne forme retinopatije, nekih karakteristikama opšteg zdravlja poput porođajne telesne mase, stepena intraventrikularne hemoragije, stepena pulmonalne disfunkcije, porodične predispozicije, ukupnog razvojnog koeficijenta, neuroloških inzulta, godina majke, pušenja i slično (2, 3).

Vrsta razrokosti u prematurnoj populaciji se takođe razlikuje u odnosu na terminski rođenu decu. Nešto se češće sreću egzotropije, posebno kod dece niske porođajne telesne mase. Prevalenca pseudostrabizma je takođe veća jer promene u sklopu retinopatije mogu da menjaju poziciju vidne osovine i stvore lažni utisak o pojavi strabizma (3).

1.3 PREMATURNA RETINOPATIJA

1.3.1 Prvi opis i uvodne napomene

Theodore Terry je 1942. godine prvi opisao prematurnu retinopatiju odnosno retrolentalnu fibroplaziju, kako je tada nazvana (15,16,17). Interesantno je da su prvi slučaj oboljenja oka prevremeno rođenog deteta registrovali Drs Stewart Clifford, Paul Chandler i Frederic Verhoeff u julu 1940. godine i poslali ga Terryju (10).

Prematurna retinopatija je ozbiljno vazoproliferativno oboljenje retine prevremeno rođenih beba, koje može izazvati oštećenje vida i slepilo (18). Ona je značajan uzrok potencijalno preventabilnog slepila širom sveta (13). Incidenca slepila

uzrokovanog prematurnom retinopatijom je oko 8% (19) u razvijenim zemljama i čak 40% u zemljama u razvoju (20). Danas, ova bolest uzrokuje oko 500 novih slučajeva slepila godišnje (16).

Posebna odlika ovog oboljenja je da se javlja isključivo kod prevremeno rođene dece i zahvata nezrele retinalne krvne sudove i to u periodu tokom koga bi fiziološki trebalo da bude razvoj vaskularizacije. Ovaj razvoj kod prevremeno rođenih beba još nije završen. Tako je lokalna ishemija, koja je u osnovi proliferativne retinopatije uopšte, prisutna u nerazvijenoj retini (21,22).

Incidenca i ozbiljnost retinopatije raste sa porastom nezrelosti bebe. ROP je oboljenje koje zahvata nezrele krvne sudove pa je verovatnoća njegovog nastanka u vezi sa stepenom vaskularnog razvoja, a početak i brzina progresije retinopatije su determinisani pre svega stadijumom razvoja, a ne neonatalnim dešavanjima (23, 24). Jasno je da kada se jednom retina u potpunosti vaskularizuje rizik nastanka ROP više ne postoji (23). Čak i ukoliko egzistiraju okolnosti koje obezbeđuju ekscesivnu neovaskularizaciju u vreme kada je periferna retina već vaskularizovana, proces će stati i stvaranje ožiljka će biti minimalno. Sa druge strane, ukoliko periferna vaskularizacija nije završena, u uslovima ishemije, novoformirani krvni sudovi će izazvati trakciju i ablaciju mrežnjače (21).

1.3.2 Faze razvoja i patogeneza prematurne retinopatije

Patogeneza ROP obuhvata kompleksan međuodnos nezrele retinalne vaskulature, koncentracije kiseonika, avaskularne retine i prenosa signala (21). Ovo oboljenje nastaje usled poremećaja vaskulogenih faktora bitnih u regulisanju sazrevanja i razvoja krvne mreže retine (25). Ova ishemijom indukovana retinopatija tokom razvoja prolazi kroz dve faze (4,17,26).

Prva faza je razvoj zona bez perfuzije, što distalne regije vodi u hipoksiju. Vremenski se prostire od 22. do 30. nedelje gestacije (4,26). Usled prevremenog rođenja periferna retina je avaskularna. Krvni sudovi koji se šire od optičkog nerva ka periferiji (23,24,25), počevši od 16. nedelje fetalnog života, nazalni deo retine dosežu sa oko 32 gestacijske nedelje, a temporalni sa 37 do 40 nedelja (23). Površina periferne retine bez

vaskularizacije zavisi od gestacijske starosti, tako da je u slučaju niske gestacije površina veća (17,21,22). Kako vaskularizacija retine napreduje simetrično od optičkog diska ka ori serati, postoji napredujuća cirkumferencijalna linija između vaskularizovane i nevaskularizovane retine. Unutar te granice, na rastućim vrhovima krvnih sudova počinje akutna retinopatija (23). Jasan je princip da što je posteriornija lokacija procesa, veća je tendencija ka progresiji u teže oblike. Na taj način mesto početka i zahvaćenost mogu biti koristan indikator o daljoj progresiji - pogoršanju ili povlačenju (24).

Relativna hiperoksija, nakon rođenja, dovodi do vaskularne obliteracije i prestanka rasta krvnih sudova (4,17,21,22), ali i reguliše nivo vaskularnog endotelnog faktora rasta - VEGF (4,21). VEGF ima značajnu ulogu u regulaciji preživljavanja ćelija (21,27) a supresija VEGF kiseonikom u ovoj fazi inhibira normalan rast krvnih sudova (4,21). Razvoj krvnih sudova se zaustavlja, a zona anteriorno od njih postaje hipoksična. Hipoksija stimuliše stvaranje VEGF i započinje druga faza retinopatije, proces angiogeneze na ishemičkom terenu, odnosno patološka vaskularna proliferacija na granici vaskularne i avaskularne retine (4,26).

Druga faza obuhvata period od 31. do 44. gestacijske nedelje. Manifestuje se formiranjem mezenhimno-endotelijalnog šanta, na mestu zastoja u normalnom razvoju krvnih sudova. Mezenhimno-endotelijalni šant predstavlja patognomoničnu leziju premature retinopatije (4,21).

1.3.3 Klasifikacija premature retinopatije

Međunarodna klasifikacija premature retinopatije - International Classification for Retinopathy of Prematurity (ICROP) je omogućila ujednačavanje kriterijuma praćenja, dijagnostike aktivne forme oboljenja, pravovremeno lečenje i praćenje rezultata lečenja (16,17,24,25). Publikovana je 1984. godine a nakon toga je pretrpela manje modifikacije (17,23). Ova klasifikacija obuhvata tri parametra: lokalizaciju procesa na retini, proširenost patološki izmenjene vaskularizacije i ozbiljnost patološki izmenjene vaskularizacije (25).

Lokalizacija se opisuje sa tri zone, a zona se definiše prema najposteriornijem položaju procesa. Od zone I ka zoni III opada težina procesa (17,25).

Zona I odnosno zadnji pol, predstavlja zonu kruga sa centrom na papili vidnog živca, čiji je radijus oko 30° što odgovara dvostrukoj dužini distance papila-makula (17,24,25). Prisustvo krvnih sudova u zoni I praktično znači da su se krvni sudovi retine razvili unutar opisanog radijusa, a na njihovim krajevima započinje patološki proces, što ostavlja široku zonu periferije retine ishemičnom (25).

Zona II ima radijus do zupčaste linije nazalno i označava pomeranje patološkog procesa dalje od zadnjeg pola, sa užom teritorijom ishemične retine (17,25).

Zona III predstavlja po težini najbolju varijantu (25). Ova zona je u vidu polumeseca, najšira u temporalnom, vidljiva u gornjem i donjem delu, ali potpuno odsutna u nazalnom (17,24).

Rizik progresije i nastanka težih formi oboljenja u velikoj meri zavisi od rasprostranjenosti krvnih sudova na prvom pregledu. Povećanje zone odnosno proširenost krvnih sudova na perifernije delove retine je značajan prediktor smanjenja rizika. Klinički značaj ovih činjenica je u prognostičkoj vrednosti tokom skrininga. Shodno tome, retinopatija u zoni I je najrizičnija po pitanju razvoja najozbiljnije forme oboljenja, zona II nosi umeren rizik, a zona III veoma mali. Tako, nekompletna vaskularizacija u zoni I nosi rizik od oko 54% za dostizanje forme ROP koja zahteva tretman, dok je u zoni II rizik svega 8%. Kod bebe čiji su retinalni krvni sudovi već dostigli zonu III na prvom pregledu, rizik razvoja ozbiljne forme ROP je veoma mali, a kada se razvije retinopatija uglavnom je to blaga forma bez opasnosti u pogledu oštećenja vida (23). Retinopatija u zoni I i II može da progredira u stadijum 3, dok ROP u zoni III, veoma retko, ako ikada progredira u stadijum 3. Važno je napomenuti da ROP najnezrelijih neonatusa najčešće počinje u nazalnoj retini (23,24), uz zahvatanje vertikalnih regiona tek nakon što su i ostali delovi već obuhvaćeni (23). Retinopatija koja zahvata nazalnu retinu (to je zona II) i/ili vertikalne delove ima veću sklonost ka progresiji u stadijum 3 u odnosu na ROP ograničen samo na temporalnu retinu (24). Međutim, ne treba zaboraviti da lokalizacija oboljenja nije statična i registruje se na svakom pregledu (23).

Proširenost ili lučno prostiranje procesa, obeležava se brojem sati (od 1 do 12) (23,25). Kao kritična vrednost se uzima prostranstvo od pet sati (25).

Ozbiljnost se opisuje preko pet stadijuma. Ukratko, stadijum 1 se definiše prisustvom tzv. demarkacione linije, stadijum 2 prisustvom tzv. bedema, a stadijum 3

bedema se ekstraretinalnom fibrovaskularnom proliferacijom. Stadijumi 4 i 5 su veoma teški oblici, prvi sa parcijalnom ablacijom retine bez ili sa zahvatanjem makule, a poslednji, 5. stadijum, je stadijum totalne ablacije retine odnosno "potpunog mraka" (25). U stadijumu 5 retina ima oblik levka koji u prednjem delu može biti otvoren ili zatvoren kao i u zadnjem delu (24).

Stadijum 1 predstavlja prisustvo beličaste linije (tzv. demarkaciona linija) koja odvaja vaskularizovani zadnji deo retine od nevaskularizovanog prednjeg dela (17,23,25). Ponekad se vidi pojačano grananje prednjih krajeva krvnih sudova, ali u ravni retine (25).

Stadijum 2 se manifestuje formiranjem bedema koji nastaje proširivanjem i uzdizanjem demarkacione linije (17,23,25). Bedem može biti beličaste ili ružičaste boje. Po zadnjoj ivici bedema mogu se videti pupoljci novostvorenih krvnih sudova. Fibrovaskularna proliferacija još uvek ne postoji (25). Stadijumi 1 i 2 su takozvane blage forme jer se najčešće rešavaju bez oftalmoloških sekvela (23).

Stadijum 3 je prvi stadijum koji nosi značajan rizik po pitanju loše strukture ili funkcije i stoga predstavlja ozbiljno oboljenje (23). Stadijum 3 karakteriše prisustvo bedema sa ekstraretinalnom fibrovaskularnom proliferacijom (17,23,25), koja je ponekad odvojena od grebena ili udružena sa malim hemoragijama (23). Ovo proliferativno tkivo ima izgled iskrzanog ruba prema posteriorno, što se više ističe napredovanjem proliferacije i uvlačenjem perifernih delova staklastog tela u proces. Ovakva aktivnost može biti prisutna parcijalno ili celom cirkumferencijom (25).

Ozbiljnost retinopatije ili pak velika opasnost da se ozbiljno oboljenje može razviti se manifestuje vaskularnim uvećanjem i tortuozitetom zrelih krvnih sudova počevši uz optički disk (zadnji pol) i kasnije se šireći u znatno ozbiljnije oboljenje ka irisu uzrokujući rigiditet i uvećanje krvnih sudova dužice. Zenica koja se ne širi nakon primene midrijatika može ukazati na opasnost razvoja teške forme ROP. Konačno vitreus postaje zamućen (maglovit). Prisustvo perzistentne tunice vaskuloze sočiva takođe ukazuje na ozbiljnost ROP, čak veću u odnosu na promene krvnih sudova zadnjeg pola. Prisustvo ovih loših prediktora se opisuje kao tzv. znak plus i može se javiti u bilo kom stadijumu ROP ili retko kao prekursor retinopatije (23,24).

Stadijum 3 se često deli na tzv. "pre-threshold" odnosno predpragovnu, umerenu formu oboljenja i "threshold", pragovnu, ozbiljnu formu ROP (23).

Prema važećim stavovima pragovna forma retinopatije predstavlja stadijum ROP 3+ sa lokalizacijom u zoni I ili II i prostiranjem kontinualno u luku 5h ili zbirno 8h (23,24,25). Postoje i druge definicije pragovne bolesti, po kojima je to prisustvo dilatacije odnosno tortuoziteta krvnih sudova u najmanje 2 kvadranta zadnjeg pola i stadijum 3 retinopatije u najmanje 5 kontinuiranih ili 8 kumulativnih sati u zoni II (17,23,24) ili bilo koji stadijum ROP sa dilatacijom i tortuozitetom na zadnjem polu u najmanje 2 kvadranta ili stadijum 3 sa ili bez znaka plus u zoni I (23).

Dugo vremena je pragovna bolest predstavljala najmanje ozbiljnu formu ROP koja zahteva tretman. Noviji stavovi su nešto drugačiji i prema njima predpragovna forma ROP je prva forma ozbiljnog ROP (23). Predpragovna bolest predstavlja formu ROP u kojoj je ispunjen barem jedan kriterijum od sledećih: samo po sebi lokalizacija zone I, zona II i stadijum ROP 2+ ili ROP 3 bez plus fenomena ili 3+ u manjem sektoru (24,25). Sve forme stadijuma 3 niže od pragovne se smatraju predpragovnom (23).

Stadijum 4 predstavlja parcijalnu ablaciju mrežnjače bilo perifernu ili centralnu (23). Ovaj stadijum nosi sa sobom i kontrakciju staklastog tela koja vrši trakciju retine, dajući vidljivu ablaciju. U zavisnosti od lokalizacije ablacije retine razlikuju se stadijumi A i B. U stadijumu 4A pojavljuje se ablacija periferne retine koja šteti makulu, a u stadijumu 4B ablacija zahvata i makulu (makularni nabor) (25).

Stadijum 5 ukazuje na totalnu ablaciju retine (23,25), sa vitreoretinalnim proliferacijama koje čine levak, koji kada je zatvoren predstavlja najtežu formu (25). Stadijumi 4 i 5 imaju za posledicu oštećenje vida, bez obzira na hiruršku intervenciju (23).

Za razliku od cikatricijalnog ROP, koji je karakteristično asimetričan, akutna forma bolesti je po pravilu simetrična. Retko kada postoji razlika veća od jednog stadijuma na dva oka iste osobe, mada zahvaćenost broja sati može da bude različita (23,24).

1.3.4 Uzroci prematurne retinopatije

Sve veći broj preživeli novorođene dece zbog svoje nezrelosti, imaju i nedovoljno razvijene retinalne krvne sudove, te su pod rizikom za razvoj retinopatije (28).

Najznačajniji faktor rizika u patogenezi ROP je prematuritet, odnosno telesna masa i gestacijska starost na rođenju (17,17,29,30). Drugi faktori, poput bolesti respiratornog trakta i oksigenacije, moždanog krvarenja, transfuzije krvi, sepse, apnee, anemije, enterokolitisa, fototerapije (17,29), načina porođaja, multiple trudnoće, godina majke i dužine boravka bebe u bolnici (2), imaju takođe uticaj na razvoj ROP (29). Obzirom da su različiti faktori u perinatalnom periodu usko povezani sa težim formama ovog oboljenja, neonatolozi bi mogli imati značajan uticaj na smanjenje učestalosti i ozbiljnosti smanjenja vidne sposobnosti, optimiziranjem neonatalne nege. Međutim, niti jedna određena intervencija do danas nije dokazano efikasna u prevenciji retinopatije. Sa druge strane, terapijom se može sprečiti progresija teških formi retinopatije u ablaciju u čak oko polovine slučajeva (28).

Bliska kooperacija oftalmologa i neonatologa u svim stadijumima neonatalnog skrininga je od najvećeg značaja kako bi se na vreme obezbedila adekvatna nega, smanjila učestalost retinopatije, prevenirala progresija u teže oblike i poboljšao kvalitet života ovih pacijenata (29). Veoma su značajni i dugotrajan monitoring i rehabilitacija dece koja su imala neki od stadijuma ROP i pod rizikom su za razvoj različitih oftalmopatologija, pre svega refraktivnih mana i poremećaja binokularnog vida (31).

Dokazano je da postnatalna manipulacija brojnim činiocima može uticati na razvoj krvnih sudova retine (16,23).

1.3.4.1 Uloga kiseonika u nastanku i razvoju premature retinopatije

Klinički podaci koji ukazuju na ulogu kiseonika u nastanku ROP su publikovani još davne 1951. godine (10,30).

Kiseonik je uključen u normalan razvoj retinalne vaskulature preko angiogenog faktora koji je identifikovan kao vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF). VEGF ima značajnu ulogu u proliferaciji i migraciji endotelnih ćelija i formiranju krvnih sudova. Normalan razvoj retine je pod kontrolom VEGF čije stvaranje indukuje normalna, "fiziološka" hipoksija. Kako je VEGF faktor opstanka endotelnih ćelija i nezrelih retinalnih krvnih sudova važan je i u regulaciji rasta i razvoja krvnih sudova mrežnjače. Njegova ushodna regulacija je povezana sa nastankom premature retinopatije (30).

Smanjenje koncentracije kiseonika primenjenog nakon rođenja smanjuje incidencu premature retinopatije, ali povećava morbiditet i mortalitet usled plućnih i neuroloških oboljenja (10,30). Bilo bi veoma korisno odrediti koncentraciju kiseonika koja bi sprečila nastanak premature retinopatije ali i sistemskih komplikacija. To međutim zahteva tačno definisanje optimalne koncentracije kiseonika u arterijama prevremeno rođenih beba, što otežavaju, za njih karakteristične, promene respiratornog sistema (30). Smatra se da najniža saturacija kiseonika (između 85% i 90%) koja smanjuje verovatnoću nastanka ROP, istovremeno dovodi do povećanja mortaliteta. Međutim, niži ciljni kiseonik u ranom gestacijskom uzrastu i viši ciljni kiseonik u starijem gestacijskom uzrastu smanjuju incidencu i ozbiljnost ROP (32). Varijabilnost koncentracije kiseonika, pre nego visoke doze su povezane sa težim formama oboljenja retine. Drugim rečima, fluktuacije koncentracije kiseonika su te koje uzrokuju zaostajanje u vaskularizaciji retine što dovodi do pojave avaskularnih delova i sledstvene ishemijom indukovane vazoproliferacije (30).

1.3.4.2 Uloga drugih postnatalnih činilaca u razvoju premature retinopatije

Uticao nivoa ili varijabilnosti koncentracije ugljen dioksida na razvoj premature retinopatije još uvek nije dokazan (30). Međutim, povećana koncentracija ugljen dioksida u krvi zajedno sa metaboličkom acidozom, te povećanom i varijabilnom koncentracijom kiseonika podstiču nastanak i povećavaju ozbiljnost retinopatije (17,30). Ugljen dioksid uzrokuje vazodilataciju na nivou retinalne vaskulature, čime se povećava oksigenacija i krvni protok u retini, a smanjuje proizvodnja VEGF. Smanjena koncentracija vaskularnog endotelnog faktora rasta utiče na normalan proces vaskularizacije (30).

Vrednosti krvnog pritiska ne utiču na razvoj ROP (30).

Nakon prevremenog rođenja po potrebi se sprovode razne intervencije ili primenjuju različita farmaceutska sredstva kako bi se stabilizovalo zdravstveno stanje prematurusa. To su: transfuzija krvi, primena surfaktanta, primena steroidne terapije, primena inhibitora prostaglandin sintetaze u tretmanu zaostalog atrerijskog duktusa (ductus arteriosus persistens) i sl. Sve ove intervencije i sredstva mogu uticati na nastanak promena u oku (30).

Upotreba eritropoetina i transfuzija krvi u tretmanu anemije, kao i sama anemija mogu ali ne moraju biti povezani sa povećanim rizikom razvoja ROP. Štaviše, anemija može da ima blago protektivan ali i štetan efekat na razvoj promena na oku (30).

Primena surfaktanta nema značajan uticaj na razvoj retinopatije. Ona može da izazove povećanu ukupnu incidencu ovog oboljenja, ali ne i incidencu teških formi (30).

Primena kortikosteroida kako bi bebe bile što kraće u respiratoru, utiče na razvoj retinalne vaskulature, ali i povećava učestalost cerebralne paralize (10). Istraživanjima na životinjama je pokazano da primena angiostatskog steroida (anecortave acetata), koji prevenira migraciju endotelih ćelija, ima minimalni efekat na normalan razvoj retine ali značajno smanjuje neovaskularizaciju kod ROP. Deksametazon, sa druge strane, inhibiše normalan retinalni razvoj i razvoj patološke neovaskularizacije (30). Interesantno je da i deksametazon i povećana koncentracija kiseonika u krvi podjednako inhibišu rast krvnih sudova, kombinovanjem ovih faktora njihovo dejstvo je potpuno nezavisno (17).

Prenatalna upotreba steroida verovatno sprečava razvoj ROP međutim postnatalna primena kod plućnih oboljenja ima štetan ili uopšte nema efekat na incidencu ROP. Štetni efekti su češći kada se steroidi primenjuju duže od tri nedelje postnatalno i manje verovatni kada se primene unutar dve nedelje od rođenja (30).

Indometacin (inhibitor prostaglandin sintetaze) smanjuje neovaskularizaciju i konstrikciju krvnih sudova, verovatno preko produkcije tromboksana. Tromboksan direktno uzrokuje smrt retinalnih endotelih ćelija i povećava konstrikciju retinalnih krvnih sudova čime doprinosi mikrovaskularnoj degeneraciji kod ROP. Za razliku od opisanih ispitivanjima na životinjama, u kliničkim studijama, primena indometacina u cilju sprečavanja nastanka perzistentnog duktusa arteriozusa nije uticala na incidencu ROP (30).

Hiperbilirubinemija i upotreba D Penicillamina kako bi se prevenirala hiperbilirubinemija mogu biti povezani sa manjom, a niži nivoi bilirubina sa većom incidencom težih formi ROP (30).

Uticaj jakog ambijentalnog osvetljenja (tzv. fototoksičnost) na nastanak retinopatije novorođenih beba je kontraverzan. Postoje studije koje potvrđuju povećanje incidence ROP kod dece izložene povišenom nivou osvetljenja, posebno u slučaju hipopigmentacije, blagog porasta telesne temperature i nezrelosti krvnih sudova retine

(17,30), ali i one koje pokazuju da smanjenje osvetljenja upotrebom naočara ne utiče na incidencu ROP (30).

Interesantna je uloga nutritivnih suplemenata na nastanak i razvoj ROP.

Vitamin E svojim antioksidantnim svojstvima bi mogao biti značajan protektivni faktor od slobodnih radikala kiseonika retine u razvoju. Međutim kliničke studije primene vitamina E kod prematurusa sadrže oprečne rezultate u pogledu smanjenja incidence i ozbiljnosti ROP (17,30). U plazmi prevremeno rođenih beba nivoi vitamina E su niski. Intravenska primena vitamina E može uzrokovati retinalne i intraventrikularne hemoragije, a biti bez efekta na razvoj ROP (30) ili pak prevenirati vazoobliteraciju i podstaći normalan razvoj vaskularnog korita mrežnjače (17). Važeći stavovi su da se u cilju profilakse razvoja i pojave ROP koriste niže doze vitamina E čak i kod dece niske gestacije (17).

Suplementacija vitaminom A u cilju smanjenja incidence hroničnog oboljenja pluća ne utiče na razvoj ROP (30). Adekvatan nivo inozitola u mlečnim formulama nosi manju incidencu ROP (30).

Na razvoj premature retinopatije utiče nizak nivo insulinu sličnog faktora rasta - 1 (IGF-1). Ovaj uticaj je nezavisan od nivoa VEGF, štaviše prisustvo VEGF nije dovoljno da se obezbedi normalan razvoj retinalne vaskulature, ukoliko su vrednosti IGF-1 niske. IGF-1 i VEGF su neophodni za maksimalnu stimulaciju signalnih transdukcionih puteva u proliferaciji endotelnih ćelija i stoga prematurusi, kod kojih nakon rođenja naglo pada nivo IGF-1 i koji ne mogu da produkuju IGF-1 češće imaju retinopatiju (17,30).

Genetska sklonost bi mogla da ima uticaj na nastanak težih formi retinopatije, kod određenog, malog broja slučajeva. Deca sa ozbiljnijim oblicima ROP imaju povećanu prevalencu gena za Norrievu bolest (oko 3%) (30).

Kada su u pitanju rasne razlike, verovatnoća nastanka teških formi retinopatije je najveća kod belaca, zatim azijata, a crnačka populacija ima najmanji rizik. I mada istraživanja na životinjama ne mogu da se baziraju na rasnim razlikama, interesantno je da različiti sojevi iste vrste mogu razviti različitu retinopatiju na isti stimulus (30).

Višeploidne trudnoće mogu biti, ali nisu uvek povezane sa većom incidencom i težim formama ROP. Dokazano je, međutim, da višeploidne trudnoće dovode do povećane abnormalnosti razvoja retinalne vaskulature (30).

Prisustvo brojnih postnatalnih faktora koji utiču na pojavu ROP nameću zaključak da prevremeno rođena deca sa težim opštim stanjem razvijaju retinopatiju (30).

1.3.5 Incidenca i prevalenca prematurne retinopatije

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) 1999. godine u svetu je bilo slepo oko 1,5 miliona dece. Procentualni udeo slepila usled prematurne retinopatije je mali, ali se razlikuje među pojedinim zemljama (10). U industrijalizovanom delu sveta oko 60% dece niske porođajne telesne mase razvije neki stepen ROP, a ukoliko je porođajna telesna masa manja od 1000g, taj procenat raste na 72%. Slepilo kao posledica se javlja u čak 8 do 10% slučajeva (10,33). Sa tim u vezi su i podaci da je u visoko razvijenim zemljama prosečna telesna masa prematurusa na rođenju između 737 i 763 grama, a prosečna gestacijska starost između 25.3 i 25.6 nedelja. U zemljama u razvoju telesna masa prematurusa na rođenju u proseku iznosi između 903 i 1527 grama, a gestacija između 26.3 i 33.5 nedelja (34). Uz to, veća i zrelija novorođenčad razvijaju težu formu ROP u zemljama niskog stepena razvoja u poređenju sa visoko razvijenim zemljama. Razlozi za to su verovatno brojni, ali nekontrolisana primena kiseonika je verovatno doprinoseći faktor (10).

Uopšteno gledajući, incidenca i ozbiljnost prematurne retinopatije raste sa smanjenjem gestacijske starosti deteta. Incidenca stadijuma 3 kod beba čija je porođajna telesna masa manja od 1251g je 18%, a u oko 6% ovih slučajeva bolest progredira i zahteva tretman. Zona I je zahvaćena retinopatijom kod svega 1.7% beba, ali više od pola napreduje ka stadijumu 3, pri čemu je verovatnoća dalje progresije velika (23).

1.3.6 Posledice prematurne retinopatije

U razvijenim zemljama prevalenca retinopatijom indukovane nesposobnosti je oko 5-8% u dečijem uzrastu. Blage akutne forme bolesti spontano prolaze bez sekvela po pitanju vida. Međutim ozbiljne forme često progrediraju ka cikatricijalnoj retinopatiji i oštećenju vidne sposobnosti. Uglavnom se oštećenje vida javlja kod dece porođajne

telesne mase manje od 1000g i gotovo isključivo kod dece porođajne mase manje od 1500g. Preživljavanje sve nezrelije novorođenčadi se povećava, ali proporcija oštećenja u ovoj populaciji ostaje konstantna ili čak raste (23).

U srednje razvijenim zemljama poboljšanje neonatalne nege povećalo je preživljavanje prevremeno rođenih beba. Međutim zbog neadekvatne opšte i posebno oftalmološke nege, teške forme retinopatije se javljaju kod beba šireg dijapazona telesne mase i gestacijske starosti na rođenju i uzrokuju i do 39% oštećenja vida u dečijem uzrastu. Pod rizikom su i bebe teže od 1500g, čak i 2000g na rođenju, kod kojih rizik ne postoji u zemljama sa optimalnom intenzivnom negom (23).

U siromašnim zemljama materijalna izdvajanja za zdravstvo su mala i ne postoji adekvatna podrška prevremeno rođenim bebama. Stoga, veoma mali broj prematurusa ostaje u životu. Kod njih se može razviti teška forma retinopatije i slepilo usled ROP (23).

Tretman prematurne retinopatije u velikoj meri utiče na ishod. Efekti pravovremenog tretmana su dugotrajni i zadovoljavajući i po pitanju vidne oštine i po pitanju učestalosti slepila. Nakon tretmana prognoza je bolja, a verovatnoća progresije i nastanka ablacije retine je manja (23). Laser terapija je pri tome povezana sa boljim efektima po vid u odnosu na krioterapiju, mada se ne smeju zaboraviti ni moguće komplikacije laserskog tretmana. Borba protiv ROP se može poboljšati dobijanjem novih informacija o patogenezi i mogućoj genetskoj predispoziciji i ulozi vaskularnog endotelnog faktora rasta (13).

Kada su u pitanju posledice ROP, važno je imati na umu da je to doživotno oboljenje (35). Bez obzira na to da li je rađen bilo kakav tretman ili ne, retina prevremeno rođenog deteta u odrasloj dobi se razlikuje u odnosu na retinu odraslog čoveka, koji je rođen u terminu (10,11). Pored toga, prematurna retinopatija povećava rizik nastanka miopije, astigmatizma, anizotropije, strabizma, nistagmusa, ablacije mrežnjače, katarakte i glaukoma (10,13).

1.3.7 Epidemije premature retinopatije

Prva epidemija premature retinopatije je bila pedesetih godina prošlog veka kao posledica nekontrolisane i preterane upotrebe kiseonika, koja je kao faktor rizika nadmašila sve druge, poput telesne mase i gestacije na rođenju (10,23). Kako je preživljavanje beba porođajne mase manje od 1000g tada bilo manje od 10%, većina slepih beba u to vreme je bilo porođajne mase veće od 1000g (23). Kada je preporučeno ograničenje koncentracije primenjenog kiseonika na 40%, incidenca ROP je opala. Međutim, više novorođenih beba je umrlo, a među onima koje su preživele, prevalenca cerebralne paralize je porasla (10).

Druga epidemija retinopatije prematuriteta je započela sedamdesetih godina prošlog veka i prema mišljenju nekih autora traje do danas. Poboljšanje neonatalne nege, pre svega u pogledu oksigenoterapije je značajno eliminisalo rizike za nastanak ozbiljne forme ROP kod zrelije novorođenčadi, tako da je teža forma ROP uglavnom bila rezervisana za decu porođajne mase manje od 1000g. Druga epidemija reflektuje pre svega povećano preživljavanje ekstremno nezrele dece (23).

Postoje mišljenja da je novo povećanje broja beba sa ROP uslovalo pojavu treće epidemije premature retinopatije. U zapadnim zemljama preživljavaju deca sve niže i niže porođajne telesne mase (veoma često i ona čija je telesna masa na rođenju manja od 1000g, a gestacija manja od 23 nedelje) (10). Sa druge strane prevalenca ROP u zemljama u razvoju je u porastu zbog visoke stope prevremenog rođenja, ali sa suboptimalnim standardima nege (36). Neke od tih prevremeno rođenih beba su teže od 1500g (10). Trenutno je bolest češća u industrijski razvijenijim zemljama, ali prevalenca brzo raste i u zemljama u razvoju. Sa porastom saznanja o ROP razumno je predpostaviti da bi se broj slepe dece mogao smanjiti. Međutim postoji mogućnost da do toga ne dođe, zbog činjenice da preživljavaju deca veoma niske telesne mase i gestacije na rođenju (10).

Kako bi se epidemija ROP stavila pod kontrolu neophodni su poboljšanje neonatalne nege, novi, prilagođeni vodiči skrininga ROP i adekvatan i na vreme sproveden tretman, koji je dostupan svima (13,36).

1.3.8 Prirodan tok prematurne retinopatije

Prematurna retinopatija je bolest nezrelih krvnih sudova retine i zbog toga se nikada ne razvija kada je retina u potpunosti vaskularizovana. Logično bi bilo pretpostaviti da nezrelija i ranije rođena deca sa drugim sistemskim oboljenjima razviju ROP ranije nakon rođenja u odnosu na svoje zrelije i zdravije parnjake. Međutim, to nije slučaj. Razvoj ROP je povezan sa postmenstrualnim, a ne postnatalnim uzrastom i nastupa unutar relativno kratkog perioda vremena (23,24). To je obično između 30. i 45. postmenstrualne nedelje, a čak 3/4 slučajeva se javlja između 30. i 36. nedelje. Vreme kada će se javiti retinopatija više zavisi od stepena razvoja, verovatno na retinalnom nivou, a ne neonatalnih faktora (24). Dakle, stepen nezrelosti oka je glavni prediktivni faktor u razvoju ROP (37), odnosno početak ROP i njegova progresija koreliraju sa postmenstrualnim uzrastom i maturacijom retine (23). Možemo zaključiti da što se beba kasnije rodi ROP počinje u kasnijem postmenstrualnom, mada je to obično kraći postnatalni uzrast (23,24). ROP koji počinje u kasnijem postmenstrualnom uzrastu razvija se u bolje vaskularizovanoj retini i ima mali rizik progresije u ozbiljne stadijume. ROP koji počne posle 35. postmenstrualne nedelje najverovatnije neće napredovati u ozbiljnije forme bolesti (24).

Prosečan postmenstrualni uzrast kada se pojedini stadijumi ROP razvijaju je različit. Tako se stadijum 1 razvija sa prosečno 34.3 nedelje, stadijum 2 sa 35.4 nedelje, a stadijum 3 sa 36.6 nedelja. Takozvana pragovna forma ROP, odnosno prva forma bolesti koja zahteva tretman, se u proseku javlja sa oko 37 nedelja (od 31.9 do 50.5 nedelja) (23,24). Postnatalni uzrast kada se razvija pragovna forma ROP je od 6.6 nedelja do 23.9 nedelja (prosečno 11.3 nedelje) (24). Ovi podaci su značajni kada imamo na umu da je prioritet skrininga identifikovati bebe sa ROP u stadijumu 3 i one kod kojih postoji rizik da dođe do nastanka ovog stadijuma (23,24).

Kao što je slučaj i sa uzrastom u kom se javlja, brzina progresije pre svega zavisi od stepena razvoja, a ne postnatalne starosti i vremena ili ozbiljnosti neonatalnih tretmana ili drugih oboljenja. Važno je naglasiti da značaj neonatalnih događaja po pitanju ozbiljnosti ROP uošte ne treba dovoditi u pitanje, ali ovde je reč jedino o vremenu početka i progresiji ROP (24). Što je dete ranije rođeno, to je i slabije razvijena

vaskulatura retine, retinopatija je lokalizovana posteriornije i veća je verovatnoća progresije. Tako bolest u zoni I ima veliku tendenciju da progredira do stadijuma 3 dok je ROP u zoni III veoma redak ako se ikad i javlja (24).

Prema tradicionalnim shvatanjima, ROP počinje u temporalnom delu retine jer je ovo region koji se poslednji vaskularizuje. Međutim, kod najnezrelije novorođenčadi, ROP počinje pretežno u nazalnom delu i kasnije nosi najveći rizik da se širi u ostale delove retine i progredira u teži stadijum. I gornji i donji delovi retine su ređe zahvaćeni na početku osim ako proces nije lokalizovan posteriorno i stoga ima tendenciju da postane ozbiljan. Prisustvo ROP u tim regionima na početku bolesti je koristan indikator o mogućnosti razvoja teške forme bolesti u budućnosti (24).

1.3.9 Skrining na prematurnu retinopatiju

1.3.9.1 Kriterijumi skrininga

Kada su u pitanju oftalmološke implikacije prevremenog rođenja, od značaja su dva aspekta: prvo prevencija prematurne retinopatije kroz bolju neonatalnu negu i drugo prevencija kroz detekciju slučajeva sa rizikom (tzv. skrining), tretman i praćenje. Programi skrininga ROP su različito koncipirani u zavisnosti od toga da li se sprovode u ekonomski razvijenim ili zemljama u razvoju (38). Pregled obavljaju oftalmolozi, koji identifikuju obim vaskularizacije, stepen abnormalnog rasta krvnih sudova i obim zahvaćenosti oka (16). Cilj skrininga je da se identifikuju prematurusi kod kojih postoji ozbiljan rizik trajnog gubitka vida koji bi se mogao smanjiti adekvatnom i pravovremenom intervencijom. Optimalno bi bilo smanjiti broj pregleda na najmanju moguću meru, ali da se identifikuju sve bebe pod rizikom, jer su pregledi stresni za bebu i njenu porodicu, ali i u cilju optimiziranja upotrebe sredstava i visoko obrazovanog kadra (23,39).

Različiti skrining kriterijumi se primenjuju širom sveta u zavisnosti, pre svega, od incidence retinopatije koja, sa druge strane, pre svega zavisi od socioekonomskih faktora i neonatalne nege. Međutim, postoje razlike u kriterijumima za skrining i među visoko

razvijenim zemljama (18). Isplativost skrininga na prematurnu retinopatiju i njenog tretmana je odavno dokazana. Na vreme dijagnostikovani i tretirani teški oblici retinopatije poboljšavaju dugotrajne efekte po vidnu funkciju (23). Tretman ROP može značajno da smanji neželjene posledice kako po pitanju anatomskog izgleda retine tako i funkcije (24).

Poslednji vodiči za skrining (40,41) se baziraju na podacima Cryo-ROP i Light-ROP studija (42). Eksperti iz Sjedinjenih Američkih Država i Velike Britanije su još početkom devedesetih godina prošlog veka sastavili vodiče za skrining ROP uzimajući u obzir gestacijsku starost i telesnu masu na rođenju. Ovi kriterijumi su kasnije revidirani kako bi se smanjilo vreme provedeno u skriningu, ali da se ne propusti niti jedan slučaj koji bi zahtevao tretman (13).

Prema kliničkom vodiču u Sjedinjenim Američkim Državama novorođenčad koju treba uključiti u skrining su ona porođajne telesne mase manje od 1500g, a gestacijske starosti na rođenju manje od 29 nedelja, kao i bebe telesne mase između 1500g i 2000g sa nestabilnim tokom oboljenja. Klinički vodič u Velikoj Britaniji se nešto razlikuje. U skrining su uključene bebe telesne mase na rođenju manje od 1501g, a gestacije manje od 32 nedelje (5,23,18). Deca sa porođajnom masom između 1500g i 2000g, zbog klinički nestabilnog toka, se takođe pregledaju ukoliko to proceni neonatolog. Preporuke su u suštini slične jer je mali broj beba gestacije između 28 i 31 nedelje čija telesna masa na rođenju nije ispod 1501g (23).

U literaturi se mogu naći i nešto drugačiji kriterijumi. Oftalmološki pregled dece porođajne telesne mase manje od 1251g i gestacijske starosti manje od 30 nedelja (37,43) je prema mišljenju Mathew i saradnika, efikasan i siguran. Telesna masa i gestacija na rođenju su, kako oni navode, jedini značajni faktori rizika (43). U razvijenim zemljama Fielder i saradnici preporučuju skrining beba porođajne telesne mase manje od 1500g i gestacije niže od 28 nedelja (23), mada su ranije preporuke istog autora bile nešto drugačije po pitanju gestacijske starosti. Tako su bebe pod rizikom bile sve one čija gestacija nije prelazila 31 nedelju i to ukoliko nisu imale sistemske komplikacije niti su duže primale kiseonik. U suprotnom, bebe sa tim dodatnim rizicima se takođe uključuju u skrining (24). Kriterijumi za skrining Shaha i saradnika su porođajna telesna masa manja ili jednaka 1800g ili gestacija manja ili jednaka 34 nedelje kao i bebe mase na rođenju

veće od 1800g sa nestabilnim tokom (44). Pierce i saradnici su sastavili vodič koji se bazira na kriterijumima za gestaciju od 30 ili manje nedelja i porođajnu telesnu masu manju od 1500g (39). Učestalost ROP koja zahteva tretman kod dece gestacijske starosti 30 ili više nedelja, a porođajne telesne mase manje od 1500g je veoma mala što ukazuje na potrebu ponovnog sagledavanja vodiča skrininga za ovu grupu novorođenih beba (39). Mada to ne važi uvek za druge posledice prevremenog rođenja, telesna masa na rođenju može biti znatno manje relevantan faktor u razvoju ROP koji zahteva tretman kada je gestacijska starost 30 ili više gestacijskih nedelja (39). Prema studiji van Soerge i saradnika iz 2013. godine, skrining bi mogao biti redukovano, potpuno sigurno, upotrebom novog vodiča baziranog na telesnoj masi i gestacijskoj starosti na rođenju, primeni arteficialne ventilacije, prisustvu sepse, nekrotizirajućeg enterokolitisa i postnatalnoj primeni glukokortikoida i kardiotonika. Ovim modelom ne bi bilo detektovano oko 4,8% novorođenčadi sa blagom formom ROP, a smanjio bi se broj dece za skrining za 29% (18). Kriterijumi van Soerge i saradnika su gestacijska starost manja od 32 nedelje i/ili porođajna telesna masa manja od 1500g, odnosno gestacija manja od 30 nedelja i/ili telesna masa na rođenju manja od 1250g kao i one bebe čija je gestacija između 30 i 32 nedelje i porođajna telesna masa između 1250g i 1500g uz najmanje jedan od sledećih faktora rizika: arteficialna ventilacija (AV), sepsa, nekrotizirajući enterokolitis (NEC), postnatalna primena glukokortikoida ili kardiotonika. Ovi faktori rizika u nastanku ROP se mogu lako registrovati i to pre preporučene vremenske odrednice početka skrininga na ROP (18).

Incidenca ozbiljnih formi retinopatije kod beba porođajne mase veće od 1000g i gestacije veće od 29 nedelja je veoma niska u razvijenim zemljama. Prisustvo velikog broja raznovrsnih preporuka za skrining ukazuje na teškoće u izradi jedinstvenog vodiča, što je dodatno otežano različitim uslovima neonatalne nege i praćenja u razvijenim, nerazvijenim i zemljama u razvoju. Zato bi kriterijume za skrining trebalo odrediti nacionalnim protokolom za svaku zemlju (23).

Kriterijumi za skrining beba u našoj zemlji, a shodno predlogu Američke Akademije za pedijatriju, su telesna masa na rođenju 2000g i manje ili gestacijske starosti 36 nedelja i manje, a dobijale su kiseonik, kao i one bebe koje prelaze ove kriterijume ali nose dodatne faktore rizika u toku razvoja (17, 25). Velikom desetogodišnjom studijom

sprovedenom na populaciji novosadskih beba pokazano je da se kriterijumi skrininga mogu pomeriti na niže vrednosti gestacijske starosti i telesne mase na rođenju (32 nedelje i 1500 grama) bez opasnosti od propuštanja beba sa aktivnim stadijumima ROP (17). Međutim, obzirom da su u ovo ispitivanje uključene bebe iz svih krajeva Srbije i okruženja kojima je pružena različita neonatalna nega, odlučili smo se za pomenute kriterijume.

1.3.9.2 Vreme skrininga

Dok je sklonost bebe za nastanak ROP pod uticajem brojnih faktora poput stepena prematuriteta i neonatalnih dešavanja, vreme kada nastaje ROP verovatno je potpuno nezavisno od svih tih uticaja. Ovo zapažanje je veoma značajno u dizajniranju vodiča za skrining, jer se zna da većina beba, nezavisno od stepena nezrelosti i drugih oboljenja, razvija retinopatiju u vreme koje se sa velikom verovatnoćom može predvideti, a koje je u vezi sa postmenstrualnim uzrastom (23,24). Pri tome, pregled obavljen rano može biti potpuno beskoristan, a vreme za skrininga je ograničeno (24).

Prvi pregled bi trebalo obaviti 4 do 6 nedelja nakon rođenja (5,17,23,28), ili u periodu između 31. do 33. nedelje, koja dođe kasnije (5,23,40). Ovi kriterijumi su uzeti jer je početak retinopatije retko pre 30. postmenstrualne nedelje odnosno pre 4 nedelje života (24,45). Trenutni vodiči za skrining AAP/AAO/AAPOS (Američke akademije za pedijatriju / Američke akademije za oftalmologiju / Američke asocijacije pedijatrijske oftalmologije i strabizma) koji su publikovani 2013. godine (40) preporučuju da skrining počinje u 31. postmenstrualnoj nedelji, a traje se sve dok krvni sudovi ne dostignu zonu III kod novorođenčadi bez prethodne ROP u zoni I ili II (5,23,24,45) ili do potpune vasularizacije do ore serate za bebe tretirane bevacizumabom, odnosno do 50. nedelje postmenstrualno, za decu bez prethodne predpragovne ROP ili dok ROP ne regredira (45).

Blage forme (stadijumi 1 i 2) ne dovode do značajnih sekvela (23,24) i zato ne zahtevaju dugotrajno praćenje. ROP 4 i 5 sa druge strane imaju loš funkcionalni ishod bez obzira na to koliko je bila uspešna hirurška intervencija. Zbog toga je fokus skrininga ROP usmeren na identifikaciju stadijuma 3 i to tzv. predpragovne i pragovne forme (23).

ROP 3 može, ali i ne mora, spontano da se reši zavisno od ozbiljnosti, ali kada se dostigne pragovna bolest potpuna rezolucija nije verovatna i rizik za nastanak slepila se procenjuje na oko 50% (23,24). Nakon prvog pregleda, decu sa retinopatijom koja može brzo da progredira do pragovne bolesti je potrebno pregledati unutar nedelju dana, dok onu sa manje ozbiljnom formom ROP treba pregledati ponovo za dve nedelje (23). Veoma je značajan ponovni oftalmološki pregled sa 12 meseci, sve dece koja su imala prematurnu retinopatiju, kako bi se identifikovali ambliogeni faktori poput strabizma i refraktivnih mana (2,24,46). Prevremeno rođenu decu kod kojih se nije razvila retinopatija je potrebno iz istih razloga pregledati sa 12 meseci, a najkasnije u predškolskom uzrastu (2).

Sa godinu dana oko 16.6% dece koja su imala prematurnu retinopatiju ima neki oftalmološki problem i to: 6.66% razrokost, 6.66% refraktivnu manu, a 3.33% abnormalnosti optičkog nerva. U istom uzrastu 10% dece bez podatka o retinopatiji ima oftalmološki problem i to: 3.75% razrokost, 3.75% refraktivnu manu i 2.5% ostale patologije (2). Strabizam kod dece niske porođajne mase može da se razvije brzo nakon rođenja, ali mnogi slučajevi se razvijaju tek kasnije i utiču na razvoj vida. Ambliopija prematurusa može da se razlikuje od one kod terminske dece u odnosu na ozbiljnost i efekte tretmana. Ventrikularna hemoragija je detektovana kranijalnim ultrazvukom kod prevremeno rođene jednogodišnje dece u 22% slučajeva. Oko četvrtina onih koji su imali retinopatiju u tom uzrastu ima abnormalan kranijalni ultrazvuk, a 30% jednogodišnjaka koji su imali ROP ima i problem sa sluhom. Velika incidenca ambliogenih faktora kod dece niske porođajne telesne mase i gestacijske starosti povećava značaj pregleda u predškolskom periodu (2).

Prevremeno rođenu decu je potrebno pratiti do 2. godine na svakih 6 meseci (5). U slučaju retinopatije, između 6. meseca i prve godine je potrebno periodično obaviti pregled očnog dna (47). Nakon druge godine pregledi se obavljaju jednom godišnje u cilju rane detekcije i tretmana drugih mogućih posledica prematuriteta (5,47). Isto tako svake godine bi trebalo uraditi pregled strabologa i procenu refrakcije kako bi se utvrdile i na vreme korigovale eventualne refraktivne mane, astigmatizam i strabizam (47).

1.3.9.3 Tehnika pregleda beba u sklopu skrininga na ROP

Pre pregleda, zenice je potrebno proširiti kapima 0.5% ciklopentolata ili ovim kapima u kombinaciji sa kapima 2.5% fenilefrina. Pošto ovakva vrsta dilatacije može da traje do 26 sati, može se koristiti slabiji rastvor i to 0.2% kapi ciklopentolata u kombinaciji sa 1.0% kapima fenilefrina. Midrijatici se aplikuju najmanje 30 minuta pre pregleda (24). Pregled se obavlja indirektnim oftalmoskopom i lupom od 20D, 25D ili 28D (23,24). Korisna je upotreba blefarostata i skleralnog depresora (indentatora) kako bi se oko rotiralo u potrebnom pravcu, radi pregleda krajnje periferije i tačnog određivanja razvoja krvnih sudova. Ovim instrumentima se ubrzava pregled kada se pupila teško širi kao kod takozvane plus bolesti (23,24). Pre upotrebe blefarostata i indentatora uputno je staviti lokalni anestetik. Nalaz se izražava prema internacionalnoj klasifikaciji (24).

1.3.10 Tretman prematurne retinopatije

1.3.10.1 Indikacije za tretman i vreme tretmana

Tretman je najčešće neophodan između 37. i 39. nedelje postmenstrualne starosti (prosečno sa 37.7 nedelja), jer se tada najčešće razvija tzv. pragovna forma oboljenja, koja je i indikacija za tretman (23,48). Tretman je retko neophodan pre 8. postnatalne nedelje (45). Kada se dostigne pragovna bolest tretman se sprovodi u roku 72h (17,23,24).

U novije vreme indikacije za tretman su promenjene i postoji trend ranijeg tretmana, odnosno tretmana blažih formi ROP pre dostizanja pragovne bolesti, posebno u zoni I. Ovaj rani tretman obezbeđuje bolji anatomski i funkcionalni rezultat u odnosu na tretman kada se prag dostigne (23,47,49). Rani tretman visoko rizične predpragovne forme ROP ima pozitivan efekat na retinu i vid (50). Međutim mora se voditi računa da se izbegne tretman kada je moguća spontana regresija (23). ROP u zoni I ima nepovoljan ishod u 78% slučajeva. Međutim, ROP u ovoj zoni može da izgleda drugačije od ROP u zoni II što dodatno otežava procenu o potrebi tretmana (23).

1.3.10.2 Cilj tretmana

Decenijama unazad su jedini modaliteti tretmana premature retinopatije bili krioterapija, a od 1968. godine i laserska fotokoagulacija retine. Cilj ovakve terapije je destrukcija periferne avaskularne retine, a dugotrajni efekti se očituju na strukturnim i funkcionalnim problemima organa vida (16,51). Destrukcijom periferije mrežnjače, koncentracija vazoproliferativne supstance se smanjuje, a proces formiranja novih krvnih sudova usporava. Bolje razumevanje mehanizma koji kontroliše dinamiku procesa ROP je otvorilo mogućnosti primene novih strategija u tretmanu ove bolesti, uključujući prevenciju u prvoj fazi oboljenja i nove terapijske pristupe u drugoj fazi (52,53). Dejstvo medikamenta na molekularnom nivou u sferi postojanja antitela za vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) ili blokada receptora za VEGF jeste najsavremeniji način lečenja (4). Naime, široke zone ishemije uzrokuju pojavu većih količina VEGF, a dugotrajnost ishemije dovodi do njegove akumulacije (21,54,55). Aplikovanjem leka (anti vaskularnog endotelnog faktora rasta, anti-VEGF) intravitrealno se postiže maksimiziranje lokalnog terapijskog učinka na retinu, uz izbegavanje sistemskih neželjenih efekata. Cilj ove terapije jeste zaustavljenje aktivnosti ROP, a time zaštita makule te mogućnost njenog razvoja, uredan daji rast i razvoj krvnih sudova, pomeranje procesa ishemije ka periferiji, te smanjenje površine koja se mora tretirati laserom ili kriosondom (4).

1.3.10.3 Načini tretmana

Tretman premature retinopatije obuhvata tretman akutnih lezija i kasnih vitreoretinalnih komplikacija (24). Dok vitreoretinalne operacije mogu pružiti anatomske oporavak u izvesnom broju slučajeva, funkcionalni rezultati po pitanju vida su veoma skromni (24). Princip tretmana akutnih lezija je destrukcija retine, koja se u brojnim studijama pokazala veoma efikasnom i to kako po pitanju retine, tako i oka u celini kao i vidne funkcije (24). Dugotrajne posledice ovakvog tretmana su podstakle proučavanje novijih načina lečenja čiji princip je pomeranje procesa ishemije ka periferiji i smanjenje površine koji zahteva laserski ili kriotretman, usled daljeg rasta i razvoja krvnih sudova retine (4).

Danas tretman akutne ROP obuhvata kriopeksiju i lasersku fotokoagulaciju avaskularizovane periferne retine i intravitrealnu primenu antivaskularnog endotelnog faktora rasta.

1.3.10.4 Krioterapija

Kriopeksija retine je bolna procedura koju bi trebalo izvesti u opštoj anesteziji ili u lokalnoj anesteziji uz sedaciju. Stoga je neophodno prisustvo neonatologa ili iskusnog dečijeg anesteziologa (24).

Sam postupak obuhvata širenje zenica, aplikaciju kriopečata u trajanju od nekoliko sekundi uz direktnu vizuelizaciju indirektnim oftalmoskopom i lupom, preko savijene metalne kriosonde. Bez otvaranja vežnjače (mada je i to ponekad potrebno), sonda se naslanja na bulbus i brzo hladi na oko minus 60°C. Cilj tretmana je da se stvori serija lezija koje će prekriti celu avaskularnu retinu, anteriorno od patološkog procesa. Važno je naglasiti da se ne tretira lezija sama po sebi nego avaskularna retina anteriorno od nje. Bez obzira na mesto ROP, prema važećim protokolima tretira se 360° cirkumferencije i to obično zahteva dva reda pečata (24). Nakon kriopeksije savetuje se topikalna primena kratko- ili srednjedelujućeg midrijatika tokom nekoliko dana. Unutar 2 do 3 dana bi trebalo da znaci plus bolesti počinju da nestaju. Ponovni tretman je neophodan ukoliko znak plus ne počne da se povlači ili ukoliko određeni delovi retine nisu adekvatno tretirani, odnosno izostane formiranje pigmentovanih lezija u roku od pet do sedam dana. Ponovni tretman se radi unutar 2 do 3 nedelje (24).

Moguće komplikacije krioterapije su konjunktivalne laceracije i hemoragije, kao i preretinalne i vitrealne hemoragije (24). Ozbiljnije dugotrajne komplikacije krioterapije su retke, mada je dugoročno gledano prednja očna komora plića, očno sočivo deblje, a aksijalna dužina bulbusa veća nego nakon tretmana premature retinopatije na druge načine. Krioterapija uzrokuje veća područja horioretinalne destrukcije, što menja strukturu sklere, čineći je pogodnom za istežanje. Sve opisano uslovljava češći nastanak miopije (44).

1.3.10.5 Laserska fotokoagulacija

Laserska fotokoagulacija, diodnim ili argon laserom, se sprovodi transpupilarno ili transskleralno (23). Ona je veoma uspešna u tretmanu pragovne forme ROP, sa stopom uspeha od 91% do 95% (56). Efikasnost laserske i krioterapije je podjednaka (23). Međutim, laserski tretman ROP je povezan sa boljim strukturnim i funkcionalnim rezultatima u poređenju sa krioterapijom (44). Dokazan je bolji efekat lasera po pitanju vidne oštine i refraktivnog statusa (23).

I laserski i krio tretman imaju prednosti i mane. Laser je idealan za posteriorno lokalizovano oboljenje, koje bi bilo teško doseći kriosondom, ali se laser ne može primeniti kod masivne rubeoze dužice ili vitrealnih hemoragija (23). Drugi nedostaci i posledice laserskog tretmana su potreba za opštom anestezijom, formiranje ožiljaka periferne retine i horoidee (55,57,58), moguć nastanak edema rožnjače, ishemije prednjeg segmenta oka, vitrealne hemoragije, posteriornih sinehija, katarakte, ektopije makule, abnormalne likvefakcije vitreusa sa fibrilarnim kondenzacijama i fibrovaskularnom organizacijom, nastanak subretinalnih hemoragija, promene dijametra retinalnih krvnih sudova, blage konstrikcije perifernog vidnog polja, glaukoma zatvorenog ugla (44) i po svoj prilici indukcija miopizacije (55,57,58). Anizotropija, astigmatizam i veće refraktivne mane su česti uzroci oštećene vidne funkcije nakon laserske intervencije, uprkos povoljnog anatomskog i funkcionalnog nalaza retine, što ističe potrebu za dugotrajnim praćenjem čak i nakon uspešnog laserskog tretmana ROP (44). Tretman laserskom fotokoagulacijom zahteva periodičnu proveru refrakcije u cikloplegiji i pravovremeno prepisivanje optičke korekcije (59).

1.3.10.6 Intravitrealna aplikacija lekova

Poznato je da bi se uticajem na koncentraciju angiogenih faktora rasta, koji su uključeni u patogenezu premature retinopatije, moglo uticati na tok vaskularizacije retine. Naime, povećana koncentracija kiseonika uslovljava smanjenje produkcije VEGF u prvoj fazi tokom razvoja ROP. Ishemija koja sledi, uslovljava porast koncentracije

VEGF, a to pojavu novih, patoloških krvnih sudova tokom napredovanja bolesti (10,55,57,58).

Ohrabrujući rezultati u pogledu novih načina tretmana premature retinopatije su publikovani od strane Quiroz-Mercado i sar. u Meksiku i Mintz-Hittner i Kuffel u Teksasu (60,27,61). Međutim pre široke upotrebe ove obećavajuće terapije, neophodno je potpuno razumevanje njenih neželjenih efekata (62). Mada intravitrealna aplikacija antivaskularnog endotelnog faktora rasta može predstavljati alternativu laserskoj fotokoagulaciji periferne retine, ove nove vidove terapije treba prihvatiti uz oprez (63). Tretman antiangiogenim faktorima se svakako savetuje kao dodatak laserskoj terapiji u slučaju nedovoljne efikasnosti laserske terapije, neadekvatne midrijaze kao i u slučaju prisustva tunike vaskuloze sočiva (10). Izbor optimalnog agensa i doze još uvek nisu jasni, a supresija serumskog nivoa VEGF može uticati na normalan proces angiogeneze tkiva u razvoju (63). Doza bevacizumaba za intravitrealnu aplikaciju kod beba je 0.625mg (0.025ml), što je polovina doze za odrasle. Zapremina vitrealne šupljine je manja od trećine zapremine vitreusa odraslih, što stvara dilemu o potrebi smanjenja doze kako bi se uskladila odgovarajuća koncentracija anti-VEGF u vitreusu. Pri tome treba imati u vidu da postoji efekat intravitrelano promenjenog leka na oba oka nakon aplikacije leka samo u jedno (10,32).

Efikasnost tretmana se manifestuje u vidu regresije aktivnosti koja počinje sa smanjenjem proširenosti krvnih sudova i kongestije grebena. Znaci terapijskog efekta su povlačenje neovaskularizacije, gubitak multiplog abnormalnog nedihotomnog grananja krvnih sudova na granici avaskularne i vaskularne retine, gubitak tortuoziteta arterija i diltiranosti vena kao i topljenje grebena. Krvni sudovi postepeno prelaze demarkacionu liniju te se vaskularizacija retine nastavlja ka periferiji, što se odnosi i na glavne arkade i na kapilarnu mrežu (21).

Nezavisno od kratkotrajnih terapijskih efekata anti-vaskularnog endotelnog faktora rasta u smislu regresije retinalne neovaskularizacije, dugotrajni efekti u smislu razvoja miopije još uvek nisu jasni (57). Prilikom poređenja dece tretirane anti-VEGF terapijom, laserskom i krioterapijom zaključeno je da je miopizacija u uzrastu od godinu dana naglašenija kod dece tretirane invazivnom krioterapijom, zatim laserskom fotokoagulacijom, a najmanje je izražena i miopija se najređe javlja nakon anti-VEGF

terapije (44,57,64,65,66). Mehanizam nastanka ove miopije još uvek je kontraverzan (57). Smatra se da promene na nivou prednjeg segmenta oka u sklopu ROP i nakon njegovog tretmana dovode do nastanka miopije kod ove dece. Spontana regresija ROP je praćena manjom miopijom u odnosu na ROP koji je zahtevao tretman (44).

Intravitrealna primena lekova u odnosu na leserski i krioretman ima više prednosti: mogućnost primene u lokalnoj anesteziji, odsustvo uništavanja periferne retine koagulacijom i potencijalno manji stepen miopizacije (57). Refraktivne mane se, međutim, mogu bolje i preciznije odrediti nakon dužeg praćenja, u kasnijem uzrastu (57).

1.4 EMETROPIJA I REFRAKTIVNE MANE

1.4.1 Definicije osnovnih pojmova

Tokom rasta oka, dolazi do usklađivanja jačine prelomne moći optičkog sistema i aksijalne dužine tog oka, kako bi se slika fokusirala na retinu bez akomodativnog napora. Ovakav refraktivni status se naziva emetropija, a sam proces formiranja ovakvih odnosa u oku - emetropizacija (67).

Refraktivne mane ili ametropije nastaju kada aksijalna dužina oka ne odgovara fokalnoj ravni, koju stvaraju rožnjača, sočivo i prednja očna komora. Dakle u pitanju je odnos aksijalne dužine i jačine prelamanja svetlosnih zraka, a ne pojedinačne vrednosti ove dve varijable (68). Miopija je refraktivna mana kod koje se paralelni svetlosni zraci fokusiraju ispred retine ili usled veće aksijalne dužine oka ili usled jačeg prelamanja svetlosti od strane rožnjače i sočiva (15,68). Hipermetropija je refraktivna mana kod koje se paralelni svetlosni zraci fokusiraju iza retinalnih fotoreceptora ili zbog kraće aksijalne

dužine tog oka ili zbog nedovoljnog prelamanja svetlosnih zraka od strane prelomnog sistema (15,68). Astigmatizam nastaje usled nejednakog prelamanja svetlosnih zraka u pojedinim meridijanima rožnjače ili, ređe, očnog sočiva (15).

Ključna statistička karakteristika emetropizacije je pomeranje srednje vrednosti refrakcije populacije ka emetropiji i smanjenje njene varijabilnosti (69). Smanjenje varijabilnosti je osnovna karakteristika aktivnog procesa, mada i pasivni optički činioci mogu doprineti. Dok koncept emetropizacije obično ističe povezanost sa razvojem refrakcije, održavanje homeostaze kada se emetropija dostigne je važan aspekt razvoja refrakcije (69). Refraktivne mane su posledica poremećaja homeostatskog rasta oka. One nastaju ili kada se ovaj proces poremeti ili kada emetropno oko nije u mogućnosti da održi takvo stanje. U prvom slučaju u pitanju je primarni, a u drugom sekundarni poremećaj homeostaze (69). Poremećaj homeostaze dovodi do promena u srednjoj vrednosti refrakcije, ali i povećanja njene varijabilnosti (69,70,71). Dakle, refraktivne mane nisu posledica osobine kao takve nego poremećaja procesa. Taj proces obuhvata veliki broj mehanizama unutar oka i centralnog nervnog sistema. Najvažnija pojedinačna implikacija homeostatskog posmatranja refraktivnih mana je da one, verovatno, imaju veliki broj uzroka (69).

Napomenuto je već da su refraktivne mane posledice neusklađenosti intenziteta prelamanja svetlosti sa aksijalnom dužinom oka (70). Za aksijalni promer oka na rođenju je karakteristična normalana distribucija u populaciji. On predstavlja ekspresiju velikog broja gena i logaritamski raste u vremenu. Logaritamski rast je karakterističan i za promene pozicije fokalne ravni. Na samom rođenju aksijalna dužina i refraktivni status nisu usko povezani (68). Oči novorođenih beba prolaze kroz procese usklađivanja te dve komponente pri čemu se smanjuju i prosečna vrednost i varijabilnost refraktivnih grešaka (68,27,71). Precizni mehanizmi koji koordiniraju optičkim i strukturnim razvojem oka nisu u potpunosti razjašnjeni (70). Postoje čak i fiziološke situacije u kojima mehanizam emetropizacije ne funkcioniše pravilno čime se utiče na genetski određen rast oka (68).

Mnogi faktori i događaji mogu da utiču na rast oka i razvoj refrakcije od gestacije preko novorođenačkog doba, detinjstva i odraslog doba. Podjednako su važni faktori koji remete ranu emetropizaciju, kao i oni koji dovode do poremećaja emetropije u kasnijem uzrastu (69). Emetropizacija je određena genetskim činiocima i biohemijskim

interakcijama koje oni uslovljavaju (67,72,73), a modifikovana uticajem faktora sredine poput: vidne stimulacije ili deprivacije, strukturnih promena oka, efekata korekcije refrakcije naočarima odnosno sočivima, prematuriteta (69,72,73). Uz to su neka systemska i očna oboljenja udružena sa pojavom ametropija (69,73). Mada je broj mogućih činilaca koji utiču na refrakciju veliki, oni se mogu klasifikovati u dve kategorije: regulatorni i disregulatorni, odnosno faktori koji je remete. Prvi obezbeđuju postizanje i održavanje emetropije a drugi nastanak ametropija. Regulatorni faktori mogu rast oka da modifikuju u zavisnosti od optičke stimulacije ili da funkcionišu nezavisno od nje, poput genetski programirane organogeneze i maturacije. Disregulatorni faktori mogu ili doprineti slučajnoj varijaciji refrakcije ili stvoriti nagib od idealnog stanja emetropije. Konačna refrakcija predstavlja kombinaciju svih ovih uticaja (69).

Kako bi se dostigla i održala emetropija neophodan je funkcionalan set regulatornih gena. Poremećaj bilo kog dela genski regulisanog procesa će usloviti povećanje varijabilnosti refrakcije i u zavisnosti od prirode defekta, sklonost u korist miopije ili hipermetropije (69). Mehanizmi koji su uključeni u optičku regulaciju rasta oka, su veoma kompleksni. Ovaj proces zahteva veoma složenu gensku mašineriju kako bi ga podržala jer mora biti u stanju da odgovori na zahteve sredine. Poštujući ulogu homeostaze i njenih poremećaja u nastanku refraktivnih grešaka moguće je objasniti kontradiktorne stavove koji ukazuju na dominantnu ulogu gena odnosno faktora sredine. U poređenju sa ostalim biološkim osobinama, priroda, broj i kompleksnost gen-sredina interakcije u razvoju refrakcije je jedinstvena (69).

Poremećaji emetropizacije obično uslovljavaju pojavu miopije, koja je prisutna kod 33% populacije Sjedinjenih Američkih Država i čak oko 80% populacije Azije (74). Prevalenca miopije zavisi od uzrasta kada je merenje izvršeno, porodične predispozicije, etničke pripadnosti, zanimanja. Miopija je prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, jedan od vodećih uzroka slepila i smanjene vidne oštine u svetu. Faktori sredine, genetski faktori, prevremeno rođenje i razvoj retinopatije mogu biti uzrok razvoja jedne posebne forme miopije (75).

1.4.2 Distribucija refraktivnih mana u ljudskoj populaciji

Distribucija refraktivnih mana u ljudskoj populaciji ima karakteristike koje nisu uobičajene za druge biološke varijable (76). Na rođenju bebe imaju veoma široku i normalnu (Gausovu) distribuciju refrakcije (69,77). Distribucija refrakcije odraslih je tipično leptokurtotična, odnosno uska i visoka, ukazujući na predominaciju osoba unutar emetrop i niski-hipermetrop vrha. Veliki broj emetropa kreira distribuciju refrakcije koja odstupa od Gausove krive, koja je tipična za brojne parametre oka zbog njihove velike varijabilnosti, poput jačine prelamanja rožnjače, dubine prednje očne komore, jačine prelamanja sočiva i u manjoj meri aksijalne dužine (69). Predominantnost emetropije u populaciji zahteva regulaciju rasta oka na veoma precizan način. Greška od 0.5D ukazuje na neusklađenost aksijalne dužine i optičke jačine tipičnog ljudskog oka od samo 200 mikrona (69). Leptokurtotična distribucija je posledica dve različite tendencije, prvo prisustva mehanizma kojim se kontroliše rast oka u najranijem periodu života kako bi se uspostavila emetropija ili mala hipermetropija (tzv. emetropizacija) i drugo, tendencije razvoja miopije tokom kasnog dečijeg uzrasta i kod odraslih (68,76).

Inicijalna faza emetropizacije je brza i odvija se u novorođenačkom periodu uzrokujući značajne promene jačine prelamanja rožnjače, aksijalne dužine i jačine prelamanja sočiva. Za distribuciju refraktivne greške su karakteristične sledeće promene: pomeranje srednje vrednosti refrakcije od hipermetropije ka emetropiji, smanjenje varijanse odnosno raširenosti refraktivnih mana i pomeranje distribucije od tipične Gausove ka leptokurtotičnoj (69). Srednja vrednost refrakcije se od 3. meseca do 9. meseca života smanjuje od +2.16D do +1.06D, što se dešava i sa standardnom devijacijom i to od 1.3D do 1.06D. Nakon tog uzrasta kriva prestaje da bude Gausova i postaje leptokurtotična (69). Između 3. i 9. meseca, postnatalno, dolazi do smanjenja prosečne jačine prelamanja rožnjače (-1.07+/-1.09D) i sočiva (-3.62+/-2.13D) (70). Sa 12 meseci distribucija postaje visoko kurtozna sa vrhom u blizini emetropije (77). Tokom ranog postnatalnog razvoja i sporije tokom juvenilnog rasta fokalna ravan se pomera od rožnjače usled zaravnjenja rožnjače i smanjenja jačine prelamanja sočiva (68). Od 2. do 5. ili 6. godine postoje male promene srednje vrednosti refrakcije, ali postoji i dalje smanjenje varijanse refrakcije, distribucija postaje sve više leptokurtotična i za razliku od

odraslih pokazuje pozitivan nagib (refrakcija odraslih tipično pokazuje negativnu kosinu, što ukazuje na predominaciju miopije). Tokom ovog perioda rasta kornealna zakrivljenost se malo menja, no aksijalna elongacija se nastavlja, ali je strogo balansirana smanjenjem jačine prelamanja sočiva (69). Jačina prelamanja rožnjače dostiže približnu vrednost kao kod odraslih u mlađem dobu u odnosu na sočivo, tako da je između 6. i 14. godine promena prelomne moći rožnjače neznatna (oko 0.4D). Jačina prelamanja sočiva nastavlja da opada do starije dobi, smanjujući se za oko 2.5D tokom istog perioda, dok dubina prednje komore lagano raste (68).

Nakon 6. godine postoji malo pomeranje srednje vrednosti refrakcije ka miopiji. Tokom tog perioda oko se aksijalno izdužuje, a sočivo nastavlja da se stanjuje. Ali, za razliku od ranijih perioda postoji progresivno povećanje varijanse refrakcije tj. promena pravca homeostaze uprkos činjenice da oko raste sporije nego u prethodne 4 godine. Posle 6. godine nastupaju i istorijske i demografske razlike u razvoju refrakcije. Istorijski, zapadna populacija se karakterisala visoko leptokurtotičnom i pretežno emetropnom distribucijom. Mnoge moderne, neurbane populacije i dalje pokazuju te karakteristike dok je kod drugih prisutna miopija u visokom stepenu sa smanjenjem leptokurtoze i negativnim nagibom (69). Prema mišljenju nekih naučnika razlike u distribuciji visoko miopnih i manje miopnih populacija ukazuju na različite mehanizme nastanka miopije. Prema mišljenju drugih isti proces, kombinacija strogo regulisanog i neadekvatno regulisanog rasta može objasniti distribuciju refrakcije ljudi od rođenja do odraslog doba. Regulisan rast uslovljava pojavu emetropije sa malim varijabilnostima. Poremećaj regulacije dovodi do pojave veće varijabilnosti i kasnijeg pomaka od male hipermetropije ka miopiji. U prvom slučaju nastaje kriva sa pozitivnim, a u drugom sa negativnim nagibom. Regulisan i neregulisan rast se u populaciji kombinuju u različitoj proporciji (69).

Slična slika sa porastom divergencije refrakcije od 6. godine je karakteristična i za anizotropiju koja je prisutna kod 1.27% dece sa 5, a 5.77% dece sa 12 godina. Prevalenca anizotropije je značajno viša kod miopa (9.64%) i hipermetropa (13.64%) u odnosu na emetrope (3.38%). Obe ove činjenice podržavaju stav da su refraktivne greške povezane sa disregulacijom koja za posledicu ima porast varijacija u populaciji,

odnosno među pojedinim osobama, ali i porast varijacija unutar iste osobe, odnosno anizotropije (69).

Obzirom na opisane razlike u distribuciji refrakcije u ljudskoj populaciji (leptokurtozna distribucija) i distribuciji dimenzija pojedinih segmenata oka (normalna distribucija), jasno je da su longitudinalne informacije biometrijskih promena koje se dešavaju nakon rođenja i njihova povezanost sa refrakcijom oka, od velikog interesa. Naime, morala bi postojati neka kombinacija pasivnih i aktivnih emetropizacionih mehanizama koji povezuju komponente na način da produkuju približnu emetropiju (77).

1.5 EMETROPIZACIJA

1.5.1 Zašto dolazi do promene refrakcije nakon rođenja

Koncept emetropizacije tokom koga oko čoveka teži ka emetropiji tokom prvih nekoliko godina života, je prvi put prepoznat od strane Strauba, davne 1909. godine (69). Emetropizacija je proces kojim oko tokom svog rasta usklađuje odnos njegove fizičke i fokalne dužine tako da slika udaljenih objekata pada na retinu. Drugim rečima, to je proces kojim oči u razvoju koriguju neonatalnu refraktivnu manu, a najizraženiji je tokom ranog postnatalnog života (78).

Poznato je da postoji regulatorni mehanizam kojim se kontroliše rast oka kako bi se uspostavila emetropija. Takav mehanizam bi trebalo da funkcioniše na osnovu unapred programirane šeme rasta oka ili je u pitanju sistem povratne sprege (79). Sistem povratne sprege funkcioniše po principu detekcije refraktivne mane i promena u oku kojima će se ona otkloniti. Dakle, ovaj sistem je uslovljen informacijama koje se putem čila vida dobijaju iz spoljašnje sredine (71,72,79). Potvrda ove teorije je eksperimentalno uzrokovana promena refrakcije spoljnim manipulacijama (79). Unapred programirana šema se odnosi na tačan odnos među pojedinim strukturama oka, čije promene su tako

usklađene da se na kraju dobije perfektno fokusirana slika na retini (79). Po ovoj teoriji to je pasivan proces koji je unapred determinisan (71,72).

Iako kompleksan, proces promene refrakcije, najverovatnije, predstavlja preciznu kombinaciju aktivnog i pasivnog mehanizma, odnosno, usklađenost adekvatne vidne stimulacije i odgovora na nju u vidu formiranog lika, sa unapred određenim stepenom aksijalnog rasta oka (71,72). Potvrđeno je prisustvo povratne sprege u procesu emetropizacije što daje mogućnost veoma precizne manipulacije ukoliko su poznati parametri sistema. Rezultati ovakve manipulacije mogu biti numerički predvidivi i testirani (79).

1.5.2 Emetropizacija kao aktivan proces

Proces emetropizacije je prilagođen najčešćim vidnim zahtevima jedinke. Regulisan je oštrinom slike na retini, a najvećim delom kontrolisan lokalno, u oku (71,72,80). Na osnovu analize stepena zamućenosti slike nastale na retini, a kako bi se ona izoštrila, oko ubrzava i intenzivira svoj rast ili se on usporava i prestaje (71,72). Vidne informacije iz okruženja se obrađuju od strane različitih signal-procesuirajućih kanala. To su tzv. on i off kanali. Faktori koji utiču na funkciju ovih kanala u vidnom putu mogu menjati pravac razvoja refrakcije oka. Generalno, sve vidne informacije iz okolne sredine se mogu podeliti na prostorne i vremenske stimulse, koji mogu varirati i hromatski i po intenzitetu. Ova dva tipa stimulusa se obrađuju od strane dve vrste ganglijskih ćelija (midget i parasol) na on i off putevima unutar retine, pre no što dostignu centar za vid u kori velikog mozga. Brzina odgovora u signalnom procesu od strane ta dva tipa ganglijskih ćelija varira u zavisnosti od prostorne frekvence i kontrasta vidnog stimulusa (81). I miopni i hipermetropni defokus menja razvoj refrakcije preko slabljenja srednjih i visokih prostornih frekvenci informacije sa slike udaljenog objekta (81). Dokazan je značaj prostorne i vremenske stimulacije na proces emetropizacije i sprečavanje razvoja miopije. Uticaj vremenskih stimulusa na refrakciju varira zavisno od tipa i količine prostornih informacija koji su na raspolaganju u okruženju (81).

Tokom emetropizacije, hipermetropni odnosi deluju kao stimulans za porast aksijalne dužine oka. Hipermetropija se registruje mutnom slikom na retini uzrokujući

porast aksijalne dužine promenom biohemijskih i biomehaničkih karakteristika sklere. To pomera retinu od rožnjače, ka mestu ukrštanja svetlosnih zraka, smanjujući hipermetropiju. Suprotno tome, miopija uslovljava smanjenje brzine aksijalnog rasta oka u razvoju. Za proces regulisanja miopnih odnosa u oku, veoma su važne i promene optičkog aparata, odnosno smanjenje zakrivljenosti rožnjače, povećanje dubine prednje očne komore i smanjenje jačine prelamanja sočiva. Treba primetiti da je promena aksijalnog rasta u sklopu procesa emetropizacije modulacija normalnog postnatalnog rasta, a ne prestanak ili inicijacija rasta (68).

Da je emetropizacija aktivan proces uzrokovan vidnom stimulacijom potvrđuju sledeće činjenice: prvo, razvoj refrakcije je veoma osetljiv na promene vidne stimulacije, drugo, dugotrajna potreba za radom na blizinu je povezana sa kasnijim razvojem miopije (67) i treće ukoliko se postavljanjem sočiva pred oko, ono učini miopnim ili hipermetropnim, dolazi do promene u aksijalnom rastu kako bi se refraktivna mana kompenzovala (67,69).

U slučaju potrebe za stalnim gledanjem na blizinu, posebno ukoliko je to udruženo sa usporenom akomodacijom, dolazi do razvoja miopije što je najočitije u školskom uzrastu posebno kod dece kojoj se rano dozvoli nekontrolisano duga upotreba kompjutera (72,74,82).

Eksperimentima na životinjama je pokazano da promene vidne stimulacije, postavljanjem konkavnih, konveksnih ili cilindričnih sočiva pred oko (67,72,83,84,85), kao i promena ambijentalnog osvetljenja i to: varijacije diurnalnog svetlo-tama ciklusa, varijacije intenziteta i spektralnog sastava ambijentalnog osvetljenja (82,86), utiču na promene refraktivnog statusa.

1.5.2.1 Uticaj promene vidne stimulacije na proces emetropizacije

Oko novorođenčeta u slučaju vidne deprivacije, bilo kog uzroka (kornealni opacitati, kongenitalna katarakta, vitrealna hemoragija, prematurna retinopatija, kongenitalna ptoza), postaje duže, a emetropni odnosi se ne uspostavljaju (71,72,80). Nastaje miopija jer svi pobrojani činioci mogu smanjiti srednje i visoke prostorne frekvence informacije sa slike udaljenog objekta (81). Posebno je važno vreme i dužina

trajanja te deprivacije, kako bi se emetropija eventualno mogla kasnije uspostaviti (71,72,80). Studije na blizancima su pokazale da se refrakcija može značajno razlikovati (i za 6,0D), kao posledica rasta depriviranog oka. Interesantno je da i životinje poseduju mogućnost usklađivanja svoje refrakcije, najčešćim vidnim zahtevima. Tako su kod nekih ptica gornji delovi retine prilagođeni za gledanje tla, odnosno na blizinu, a ostatak retine za gledanje na daljinu (72).

Fotopski uslovi gledanja imaju značajnu ulogu u normalnom razvoju refrakcije. Oni promovišu emetropizaciju kroz regulaciju rasta oka i veličine vitrealne šupljine. Uz to, fotopsko osvetljenje ima značajnu ulogu u odgovoru oka na zamagljenost slike na retini, a stepen deprivacione miopije je direktno povezan sa dužinom trajanja fotopskih uslova gledanja. Koliko precizno će se odvijati emetropizacija zavisi i od dužine vremena tokom dana koje je jedinka provela u fotopskim uslovima. Cirkadijalni sistem svih kičmenjaka se sastoji iz tri glavne komponente: retine, suprahijazmatskog nukleusa (SCN) i pinealne žlezde (PG). Kod sisara SCN ima glavnu ulogu cirkadijalnog modulatora. On je povezan sa vidnim informacijama iz retine i kontroliše cirkadijalni ritam i produkciju melatonina od strane pinealne žlezde (74). Promene cirkadijalnog ritma utiču na razvoj refrakcije, a osvetljenost (iluminacija) i hromatski mehanizmi su značajni u regulaciji rasta oka. U poređenju sa uobičajenim osvetljenjem unutar prostorije, pojačno osvetljenje podstiče razvoj hipermetropije niskog stepena dok slabije osvetljenje, kojim se još uvek može održavati cirkadijalni ritam, stimuliše rast oka i razvoj miopije. Dokazano je da vreme provedeno na otvorenom, odnosno u prirodi, deluje protektivno u smislu početka razvoja miopije u dečijem uzrastu. Ovo protektivno dejstvo je posledica činjenice da je nivo osvetljenja na otvorenom oko sto puta veći u odnosu na prosečno osvetljenje unutar zatvorenog prostora. Značajnu ulogu u regulaciji rasta oka tokom ovih procesa imaju retinalni dopaminergični mehanizmi (82).

Eksperimentalno uzrokovana emetropizacija se odvija promenom dužine vitrealne šupljine u skladu sa refraktivnim statusom, na brži način i promenama na prednjem segmentu oka povezanim sa oblikom oka, na sporiji način (67). Oba ova mehanizma se uzajamno dopunjuju kako bi se dostigla i održala emetropija tokom normalnog rasta oka. Povlačenje ovako indukovane refrakcije, usledi nakon boravka u izmenjenim uslovima.

Proces promene refrakcije u velikoj meri zavisi od dužine trajanja i perioda života kada je došlo do deprivacije odnosno kada se ona povukla (67,72).

1.5.2.2 Uticaj defokusiranja na proces emetropizacije

Postavljanjem konkavnih, konveksnih ili cilindričnih sočiva pred oko, funkcionalno hipermetropno oko raste i postaje miopno, funkcionalno miopno raste manje i postaje hipermetropno, a dolazi i do regionalnog rasta u zavisnosti od ose cilindra odnosno njegove miopne refrakcije (67,72,83,84,85).

Minus sočivo, uzrokuje relativnu hipermetropiju oka pred koje je stavljeno pa ono postaje relativno jače miopno u odnosu na suprotno. Suprotno tome, plus sočivo uzrokuje relativnu miopiju, koja inicira relativnu hipermetropiju tretiranog oka. Ove promene refrakcije su aksijalne po svojoj prirodi. Tačnije, miopija je uzrokovana rastom vitrealne šupljine (iznad one koja bi se normalno očekivala na drugom, netretiranom, kontrolnom oku), a hipermetropija smanjenjem elongacije vitrealne šupljine uz redukciju u jačini prelamanja rožnjače i sočiva. Monokularnim istraživanjima, koja omogućuju kontrolu mnogih faktora koji utiču na rast oka (poput genetskih), je dokazano da je razvoj refrakcije uglavnom nezavisan na dva oka (68,82). Postavljanje sočiva samo pred jedno oko, dovodi do kompenzovanja promene refrakcije na tom oku, a suprotno ostaje nepromenjeno. Naravno ukoliko se postave sočiva pred oba oka odgovor će biti binokularan (68). Pri tome je suštinski efekat na aksijalnu elongaciju, a veoma mali na kornealne i lentikularne parametre. Postoje naime promene kornealnog astigmatizma, nakon postavljanja pozitivnih ili negativnih sočiva, ali su promene u ukupnoj jačini prelamanja rožnjače kada se porede sa promenama aksijalne dužine mnogo manje intenzivne. Sa druge strane, nije dokazan podjednak i dosledan uticaj niti jednog parametra sredine na promene očnog sočiva (68,87).

Na osnovu činjenice da se uticajem na refraktivni status, postavljanjem sočiva pred oko u najranijem uzrastu, može uticati na dalji razvoj refrakcije razumno je pretpostaviti da bi ovo mogao biti efikasan vid tretmana refraktivnih mana (80,82). Međutim, podaci dobijeni sa tim u vezi su još uvek nepouzdana. Dokazano je zasigurno da multifokalna sočiva imaju mali, mada statistički značajan uticaj na smanjenje

progresije miopije u dečijem dobu (80). Od velikog značaja bi mogla biti istraživanja kojima je dokazano da su vrednosti refrakcije u perifernim delovima retine različite među hipermetropnim i miopnim jedinkama, a isto tako se razlikuju u centralnim i perifernim delovima istog oka. Dakle, ukoliko se aksijalna miopija koriguje kontaktnim sočivima ili naočarima, periferna hipermetropija može uzrokovati dalji neželjen rast oka i porast miopije. Da li je hipermetropija perifernih delova retine uzrok ili posledica centralne miopije nije u potpunosti jasno (83). Može se zaključiti da bi se optička korekcija mogla koristiti kako bi se uticalo na razvoj refrakcije dece, posebno na stepen progresije miopije, pri čemu bi tretmani koji bi se bazirali na velika područja retine bili najefikasniji (82). S tim u vezi, treba imati na umu da nedovoljna korekcija miopije ne mora uvek izazivati deprivacionu miopiju. Šta više blaga hipokorekcija može imati povoljan efekat na miopiju jer je to ekvivalentno prisustvu pozitivnog sočiva pred okom. Sa druge strane, insuficijentna akomodacija tokom dužeg perioda, koja je karakteristična za miope, može ubrzati razvoj miopije jer ima isti efekat kao i prisustvo negativnog sočiva pred okom (88).

1.5.2.3 Uticaj istovremene promene vidne stimulacije i defokusiranja na procese emetropizacije

U slučaju vidne deprivacije i defokusiranja miopija može biti istog intenziteta ali je nastala iz različitih razloga i ima različite statističke karakteristike. U slučaju deprivacije postoji poremećaj emetropizacije koji se karakteriše povećanjem varijabilnosti i porastom aksijalne dužine te razvojem miopije. U slučaju postavljanja sočiva pred oko, homeostatski mehanizmu funkcionišu, ali ka drugačijoj završnoj tački usled promene optičkih karakteristika postavljenim sočivom. Kada homeostatski mehanizam zakaže kod nošenja sočiva i deprivacije, kompenzacija postaje neprecizna, dolazi do pomeranja srednje vrednosti i porasta varijabilnosti refrakcije (69).

1.5.2.4 Uticaj uzrasta na emetropizaciju nakon promene vidne stimulacije i/ili defokusiranja

Poznato je da vidna stimulacija ima najveći uticaj na promenu refrakcije tokom najranijeg perioda života i to kako na prirodan proces emetropizacije, tako i na oporavak nakon eksperimentalno izazvane miopije ili hipermetropije. To je takozvana funkcionalna emetropizacija (71,72).

Mehanizam regulacije razvoja refrakcije koji zavisi od vidne stimulacije je funkcionalan i u odraslom dobu. Međutim, tip i stepen refraktivnih promena koje se mogu izazvati ili kompenzovati kod odraslih je znatno manji u odnosu na promene kod neonatusa. Kod mladih dolazi do pomeranja vrednosti refrakcije ka hipermetropiji jer u sklopu maturacije dolazi do redukcije aksijalnog rasta paralelno sa fiziološkim smanjenjem jačine prelamanja rožnjače i sočiva. Međutim, jačina prelamanja rožnjače dostiže nivo koji je pristan kod odraslih, veoma rano u životu, a jačina prelamanja sočiva veoma sporo opada u adolescenciji, normalno dostižući vrednosti za odrasle relativno rano u životu. Kao konsekvencija toga, čak i uslovi gledanja koji uzrokuju smanjenje ili stopiranje aksijalne elongacije neće dovesti do nastanka hipermetropije zato što je ukupna jačina refrakcije oka stabilna, a drugi mehanizmi, kao što su promena debljine horoidee, su od malog značaja kod primata (82).

1.5.3 Emetropizacija kao pasivan proces

Kada se posmatra kao pasivan proces, emetropizacija je posledica fizičkih i genetskih odrednica rasta oka. Kako novorođenče raste, stepen inicijalne hipermetropije ili miopije se smanjuje. To je uzrokovano adekvatnom i proporcionalnom interakcijom promena dioptrijskih komponenti, odnosno sočiva i rožnjače i aksijalne dužine oka (71,72).

Čini se da je pozicija fokalne ravni, na rođenju i tokom detinjstva, genetski kontrolisana. Za jačinu prelamanja rožnjače i sočiva i dubinu prednje komore oka je karakteristična normalna distribucija u populaciji, što ukazuje na to da su ove mere, kao i većina drugih kvantitativnih obeležja, nasledne i kontrolisane od strane brojnih gena. Nije

poznato kakva je interakcija tih gena kako bi se proizveli strukturni proteini, faktori rasta, enzimi, koji dovode do tačno određene pozicije fokalne ravni na rođenju i kako oni kontrolišu postnatalne promene u njenom položaju. Pretpostavka je da na visinu čoveka utiče na stotine genskih varijacija na najmanje 180 lokusa koji zajedno čine oko 10% fenotipskih varijacija visine. Broj gena koji utiču na jačinu prelamanja rožnjače i sočiva tokom pre- i postnatalnog razvoja je verovatno još veći. Primera radi, čak i nešto tako jednostavno kao što je pol utiče na fokalnu ravan. Tako muškarci imaju više zaravnjenu rožnjaču i sočivo koje slabije prelama u odnosu na žene, pa je time udaljenost fokalne ravni veća (68). Predpostavlja se da je nastanak visoke ametropije rezultat genetski nasleđene abnormalnosti neke od pomenutih komponenata, najčešće aksijalne dužine. Verovatno je da doprinos daju i komponente prednjeg segmenta: rožnjača, prednja očna komora i sočivo (72).

U prilog ovoj teoriji govore činjenice da je verovatnoća da će dete biti miop oko 42% ukoliko su oba roditelja miopi, dok je taj procenat 22,5% ukoliko je kratkovidost prisutna kod samo jednog od roditelja. Šansa da roditelji koji nisu kratkovidni dobiju dete sa miopijom je svega 8% (72). Čak i deca koja nemaju miopiju, a čiji su roditelji miopi imaju tendenciju da imaju duže oči u odnosu na decu koja nemaju miopiju, ali čiji roditelji nisu miopi. I ispitivanja na blizancima potvrđuju značaj nasleđa, ali sa različitom verovatnoćom. Možemo zaključiti da je više lokusa i više gena povezano sa nastankom miopije, koji je uz to multifaktorijalan i kompleksan (68).

1.5.4 Emetropizacija i povezane strukturne promene oka

Sve strukture oka, od prednjeg dela rožnjače do zadnjeg dela sklere mogu da utiču na emetropizaciju. Dioptrijske komponente oka koje imaju najveći potencijal da uzrokuju relativno velike promene refrakcije su prelomna moć rožnjače, dubina prednje očne komore, prelomna moć sočiva i dužina zadnjeg dela oka, odnosno vitrealne šupljine. Pri tome je uticaj prednje očne komore, od svih pomenutih komponenti najmanji, kada je u pitanju ljudsko oko (72).

Strukturne promene komponenata oka tokom emetropizacije podrazumevaju: smanjenje zakrivljenosti i prelomne moći rožnjače, povećanje dubine prednje očne

komore, smanjenje zakrivljenosti, prelomne moći i prednje-zadnjeg dijametra uz povećanje indeksa prelamanja sočiva i povećanje aksijalne dužine bulbusa (70).

Najveći deo procesa emetropizacije se dešava između 3. i 12. meseca života, pri čemu najveći udeo ima promena aksijalne dužine oka. Promene prelomne moći rožnjače i sočiva nisu nezavisne od rasta oka, već pokazuju negativnu korelaciju sa aksijalnim rastom koji dominira procesom. Promene prelomne moći rožnjače i sočiva su povezane, mada ne uvek linearno, sa inicijalnom refrakcijom i to kako brzina te promene tako i njena apsolutna vrednost. Isto tako, veća inicijalna refraktivna mana uzrokuje brži rast oka i obrnuto (70,71,89). Emetropizacija je pre svega pod uticajem znaka, a ne intenziteta refraktivne mane (78). Hipermetropija od +1,0D do +5,0D se linearno smanjuje, vrednosti iznad +5,0D ne podležu efikasnoj emetropizaciji, te ostaju visoke, dok male hipermetropije trpe male promene ili retko prelaze u miopiju. Slično je i sa miopijom (70,89). Drugim rečima, kod sisara i primata opseg moguće korekcije refraktivne mane je relativno mali, posebno u opsegu pozitivnih sočiva (78).

Već je rečeno da je aksijalni rast inverzno povezan sa promenama jačine prelamnaja sočiva i rožnjače, ali dugo nije bilo jasno, koja komponenta vodi ovaj proces. Postoje dve mogućnosti: ekvatorijalnim rastom oka, sočivo i rožnjača postaju manje zakrivljene, a prelomna moć im se smanjuje ili pak smanjenje prelomne moći sočiva i rožnjače nekim unutrašnjim mehanizmom, dovodi do nejasne slike, koja onda stimuliše rast. Danas se smatra da, mada dolazi do značajnog smanjenja prelomne moći rožnjače i sočiva, ove promene nisu dovoljno intenzivne da spreče emetropizaciju, niti pasivno doprinose emetropizaciji (70). Promena u vrednosti aksijalnog rasta u vezi sa inicijalnom refraktivnom manom je faktor koji ima najveću ulogu i na koji se najviše može uticati tokom procesa emetropizacije kada je u pitanju sferni ekvivalent refrakcije (70,71). Promene rožnjače, u fiziološkim uslovima, imaju mali uticaj na promenu sferne refrakcije (sfernu emetropizaciju), ali zakrivljenost kornee je osnovni faktor u tzv. astigmatskoj emetropizaciji (72).

Potrebno je napomenuti da postoje i autori prema kojima je emetropizacija pre svega uslovljena smanjenjem refraktivne snage sočiva. Prema njihovom mišljenju oči većeg promera, imaju sočiva sa većim ekvatorijalnim dijametrom, pa je samim tim i tenzija na zonularna vlakna veća. Ova vlakna se istežu, smanjuju zakrivljenost sočiva i

smanjuju mu snagu (72). Promene debljine horoidee tokom emetropizacije, mogu da utiču na dubinu vitrealne šupljine i jasnoću slike na retini, ali samo u izvesnoj meri (72,78). Verovatno je njena glavna funkcija da poboljša dinamiku odgovora i minimizuje preterani odgovor tokom ovog procesa (78).

1.5.5 Emetropizacija i povezane biohemijske promene oka

Ključni biohemijski faktor u regulaciji aksijalnog rasta oka je kontrola količine i sastava ekstracelularnog matriksa. Postoje hipoteze da jasnoća slike na neuroretini, dovodi do celularnih i ekstracelularnih promena koje direktno utiču na brzinu rasta zadnjeg segmenta oka i aksijalnu elongaciju susedne sklere. Promene oblika sklere praćene povećanjem ili smanjenjem dubine vitrealne šupljine potpomažu proces emetropizacije (72).

Dokazano je postojanje biohemijske komunikacije bipolarnih i/ili amakrinih ćelija retine sa ćelijama retinalnog pigmentnog epitela i horoidalnim ćelijama prema skleri, putem neurotransmitera ili faktora rasta, u cilju potizanja jasnije slike na mrežnjači (72). Genetski faktori kontrolišu deobu skleralnih fibroblasta, sintezu kolagena od strane ovih ćelija, broj i debljinu skleralnih lamela, količinu i vrstu glikozaminoglikana ekstracelularnih prostora sklere, integrinom posredovanu adheziju ćelija itd. Na taj način sklera utiče na položaj fokalne ravni odnosno retine. Tokom infantilnog i juvenilnog perioda za aksijalnu dužinu oka je karakterističan logaritamski porast (68).

Nakon eksperimentalno uzrokovane refraktivne mane u amakrinim ćelijama retine dolazi do promene ekspresije tzv. faktora ZENK. Pri tome nakon postavljanja plus sočiva ekspersija ovog faktora se povećava, a postavljanjem minus sočiva, se smanjuje. Dakle, ove informacije su povezane sa vrednostima ali i znakom refraktivne mane, te na taj način promena refrakcije u perifernim delovima retine može uticati na rast oka (83). Svi ovi faktori deluju tako što dolazi do povećanja količine dezoksiribonukleinske kiseline, sinteze proteina i proteoglikana kolagena u ekstracelularnom matriksu sklere i tako direktno utiču na rast zadnjeg segmenta oka. Štaviše, sklera ima mogućnost regionalne ili sektorske promene rasta, u cilju izoštravanja nejasne slike, zahvaljujući komunikaciji koja postoji između nje i retine. Ovaj proces je u osnovi ranije pomenute funkcionalne

emetropizacije, a posredovan je glutamatom. Važno je naglasiti da ovi signali mogu ostati unutar oka i ne zahvataju više nervne centre vidnog sistema (72). Dalje, glukagon utiče na smanjenje aksijalnog rasta obuzdavajući rast sklere i stimulšući zadebljanje horoidee (83). Dopamin i apomorfin (agonista dopamina) koji su nađeni u amakrinim ćelijama, utiču na smanjenje aksijalnog rasta bez uticaja na ekvatorijalni dijametar oka (72). Nivo dopamina ne utiče direktno na refraktivni status, ali tonični nivo dopamina tokom razvoja može predisponirati sklonost ka razvoju miopije (90). Vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) je takođe nađen u jednoj vrsti amakrinih ćelija, a utiče na protok krvi u sudovnjači stimulišući elongaciju (72).

Verovatno su pomenute hemijske materije delovanjem na nivou retine, uključene u detekciju pravca oštine slike i pravca defokusiranja, ali sam način te detekcije nije u potpunosti poznat. Smatra se da bi mehanizmi pokušaja i pogreške i hromatskih i monohromatskih aberacija mogli zajedno da imaju značajan uticaj (83).

1.5.6 Kontrola emetropizacije na lokalnom nivou

Uprkos tome što se oči iste osobe najčešće rađaju sa sličnom refrakcijom, svako od njih poseduje sopstveni emetropizacioni mehanizam koji funkcioniše kako bi se dostigla emetropija, nezavisno od drugog oka (68). Dokazano je da informacije koje dospevaju u centralni nervni sistem kao i one koje stižu iz njega, nisu neophodne za postnatalno usklađivanje fokalne ravni i ravni fotoreceptora. Dakle, neki procesor slike mora da funkcioniše na nivou retine i direktno kontroliše rast ispodležeće sklere (88).

Kako bi se moglo jasno videti, na retini se mora stvoriti oštro fokusirana slika. Za vid na daljinu, oko se formira procesom emetropizacije, a vid na blizinu se obezbeđuje procesom akomodacije. Emetropizacija, je vođena slikom sa periferije retine upotrebom kosog astigmatizma. Međutim, ovaj mehanizam može biti efikasan samo ukoliko je dioptrijski stimulus oko nule duž vidnog polja, kao što je slučaj prilikom boravka na otvorenom. Sa druge strane, akomodativni sistem je regulisan uglavnom preko aksijalne slike, jer tokom rada na blizu ovim procesom bi trebalo da se obezbedi adekvatno povećanje moći prelamanja u uslovima kada dioptrijski stimulus značajno varira duž vidnog polja (91). Obzirom da je vidna oština najveća u fovei i brzo opada ka periferiji,

da je fovealni vid veoma osetljiv na optičko defokusiranje, da vidni signali sa fovee kontrolišu akomodaciju, a fovealni vid dominira našom percepcijom sveta, često se predpostavlja da su signali sa fovee dominantni u razvoju refrakcije. Dugo vremena su se ispitivanja emetropizacije i refrakcije bazirala na ispitivanje uticaja vidne stimulacije fovee, dok je efekat stimulacije perifernih delova retine ignorisan. Međutim fovealni signali nisu neophodni za normalnu emetropizaciju, već upravo periferni vid ima veliki uticaja na razvoj refrakcije (82). Štaviše, refraktivni status i kvalitet vida van vidne osovine dominiraju razvojem refrakcija (80). Sa jedne strane informacije dobijene sa perifernih delova retine mogu uticati na pravilnost emetropizacije u slučaju ametropije nastale neadekvatnom vidnom stimulacijom. Sa druge strane odsustvo deprivacije centralnih delova retine nije dovoljan preduslov za normalan razvoj refrakcije niti su informacije dobijene iz fovee suštinski važne za proces emetropizacije (80,82,83). Signal sa fovee nije neophodan da bi se detektovalo prisustvo refraktivne mane ili promenila aksijalna dužina u cilju eliminacije postojeće ili nametnute refraktivne mane (82). Isto tako visoka vidna oštrina nije apsolutno neophodna za emetropizaciju. Dokazano je da do nje nesmetano dolazi i u slučaju lošije oštine vida, dok periferna deprivacija remeti taj proces (80). Uništavanje fovee laserskim putem ne utiče na završnu tačku emetropizacije niti normalan intokularni balans refraktivnog statusa. Vremenske odrednice i efikasnost emetropizacije su takođe nezavisni od fovee (82). Međutim laserska fotokoagulacija periferne retine, kao na primer kod premature retinopatije i oboljenja retine koja primarno zahvataju periferne, štedeći centralne delove retine, obično su praćeni većim refraktivnim manama. Deprivacija perifernih delova retine može uzrokovati aksijalnu miopiju u tački jasnog vida, čak i u slučaju jasne slike na centralnim delovima retine (80). Činjenica da fovea nema centralnu ulogu u procesu emetropizacije je posebno interesantna, obzirom da su brojna retinalna oboljenja, kao na primer, hipoplazija fovee kod mutacije PAX6 gena, zatim oboljenja koja pre svega utiču na funkciju čepića, poput monohromatizma plavih čepića ili sindroma disfunkcije čepića, praćena visokim refraktivnim manama. Albinizam je takođe praćen poremećajem emetropizacije (92).

Možemo zaključiti da je rast oka posledica uticaja lokalnih mehanizama iz različitih delova retine te promene perifernog vida mogu imati značajan uticaj na oblik oka i njegovu aksijalnu dužinu (80). Čak i pojedini segmenti retine imaju mogućnost

regulacije rasta u skladu sa vidnom stimulacijom. Ukoliko se samo pojedini delovi retine učine funkcionalno hipemetropnim, doći će do porasta tog dela oka i relativne miopije u poređenju sa ostatkom retine odnosno oka (67,82). Ako se pak u eksperimentalne svrhe periferni delovi retine učine hipermetropnim, dolazi do povećanja aksijalnog rasta oka i razvoja miopije u centralnom delu. Oči sa centralnom emetropijom ili malom hipermetropijom i većom hipermetropijom u perifernim delovima vidnog polja imaju veći rizik od razvoja miopije u odnosu na oči sa istim vrednostima refrakcije u centralnim delovima retine i relativnom miopijom u perifernim. Ukoliko je refrakcija perifernih delova retine hipermetropna verovatnoća nastanka centralne miopije je 40% dok je ona svega 4% ukoliko je barem jedan ili su oba astigmatska meridijana miopna ili emetropna u odnosu na centralne delove retine (83). Isto tako, činjenica da periferne refraktivne mane mogu biti veoma visoke, a da se ne koriguju u potpunosti optičkom korekcijom centralne vidne oštine, može objasniti progresiju miopije bez obzira na adekvatnu korekciju u fovei. Shodno navedenom, postoji mogućnost da se uspori progresija miopije kod dece ako se koriguje vidna oština (centralna refraktivna greška) i istovremeno utiče na periferni vid. Slično je i sa korekcijom hipermetropije (80).

Periferna retina rukovodi emetropizacijom čak i kod životinja sa foveom. Dakle, funkcionalni štapići imaju značajnu ulogu u procesu emetropizacije (90,93). Eksperimentima na miševima je dokazano da mutanti koji imaju samo štapiće imaju bolju vidnu oštrinu od onih koji razvijaju samo čepiće. Nije poznato da li miševi koji nemaju štapiće uopšte emetropiziraju, no zna se da je produkcija dopamina u retini u tom slučaju manja, a to je neurotransmitter veoma značajan u emetropizaciji (93).

Interesantno je kako kvalitet slike u perifernim delovima retine utiče na razvoj refrakcije u fovei. Moguće je da se signali za podsticanje rasta iz nekih manjih, perifernih delova retine integrišu i utiču na aksijalni rast oka u celini (80). Druga mogućnost je da se signali rasta uslovljeni vidom, akumuliraju duž velikih area retine. Obzirom da fovea predstavlja površinski mali deo retine apsolutni broj neurona fovee je manji u odnosu na broj neurona perifernih delova retine. To se posebno odnosi na neurone koji su deo signalne kaskade koja reguliše emetropizaciju, odnosno dopaminergične amakrine ćelije, čiji je broj na periferiji visok. Zahvaljujući sumaciji signala rasta iz perifernih delova retine, oni dominiraju nad signalima iz fovee i uslovljavaju aksijalni rast oka (80,82).

Postoji mogućnost i da su ključni elementi signalne kaskade koji regulišu rast oka raspoređeni više u perifernim u odnosu na centralne delove retine. Zahvaljujući tome, moguće su i promene oblika očne jabučice, te je tako oko miopa na polovima više izduženo, a hipermetropa spljošteno, u odnosu na emetropno oko (80).

Dioptrijske potrebe mogu značajno da se menjaju sa pozicijom u vidnom polju, posebno u unutrašnjoj sredini. Stoga, efikasno fokusiranje retinalne slike značajno varira duž retine. Uticaj vizuelnih signala rasta sa date lokacije retine na razvoj centralne refrakcije, verovatno zavisi od nekoliko činilaca, posebno, osetljivosti lokalnih neurona na defokusiranje, njihovog apsolutnog broja i gustine i načina na koji se signali rasta integrišu duž posteriornog dela bulbusa (82). U svakom slučaju optičke karakteristike u fovei ne reflektuju precizno ukupni balans vidnih signala koji utiču na rast oka (80). Kada postoje konfliktne vidni signali između centralnog dela retine i periferije, periferni signali mogu da dominiraju razvojem centralne refrakcije (82).

Ne treba zaboraviti da je refraktivno stanje fovee zavisno od promena na zadnjem polu i periferiji, tako što ekspanzija sklere na periferiji, dovodi do posteriornog povlačenja centralnih delova retine. Periferni vidni signali mogu uticati na razvoj centralne refrakcije na način koji je nezavisan od prirode centralnog vida. Štaviše, optičke manipulacije perifernim vidom, koje ne utiču na centralni vid, mogu biti efikasne u kontroli razvoja centralne refrakcije. Sa stanovišta optičkog tretmana miopije ova saznanja su veoma značajna jer su dosadašnji naponi kako bi se identifikovali faktori rizika u razvoju miopije bili usmereni na centralni vid, zanemarujući periferni, a tretman miopije se zasnivao na tretmanu centralne vidne oštine ne uzimajući u obzir korekciju periferije vidnog polja (82).

Tokom posmatranja okoline, posebno u unutrašnjem prostoru, oči primaju različite kombinacije miopskih, hipermetropskih i emetropnih utisaka. U slučaju astigmatizma ili nošenja multifokalnih sočiva, moguća je simultana percepcija ovih različitih impresija. Načinom na koji se ovakvi signali integrišu određen je ukupni pravac rasta oka, tako što mehanizam koji je zavisno od vidne stimulacije reguliše razvoj refrakcije. Slične promene nastupaju i ukoliko se sprovede miopsko i hipermetropsko defokusiranje, jedno za drugim. Tada razvojem refrakcije dominira najmanje hipermetropna odnosno najviše miopna fokalna ravan. To znači da bi nametnuti miopni

defokus moga usporiti rast oka i progresiju miopije, jer kada je 100% polja izloženo miopnom ili hipermetropnom defokusiranju dolazi do razvoja hipermetropne odnosno miopne greške, koja u potpunosti kompenzuje nametnutu manu. Međutim, kada se isti deo polja pogleda hipermetropno i miopno defokusira, životinja razvija značajan stepen hipermetropije, potvrđujući da miopno defokusiranje ima veći uticaj na razvoj refrakcije od hipermetropnog. Ukupan uticaj defokusiranja zavisi od veličine polja pogleda koje je zahvaćeno (82).

1.5.7 Kontrola emetropizacije na višim nivoima

Postoji veliko interesovanje za proučavanje uticaja viših nervnih funkcija na proces emetropizacije. Informacije iz centralnog nervnog sistema nisu neophodne za proces emetropizacije (88), ali su odgovorne za fina podešavanja ovog procesa. Emetropizacija se odvija pravilno i neposredno nakon sekcije optikusa, ali je ona znatno preciznija ukoliko je optički nerv intaktan, čime se dokazuje da je povratna informacija iz centra u mozgu veoma značajna u regulisanju ovog složenog mehanizma (67,71,72,83,85). I mada je akomodacija vrlo moćan mehanizam promene refrakcije, smatra se da ona ima uticaj, ali nije preduslov za emetropizaciju (67,71,72,85). Stimulus za akomodaciju su informacije dobijene iz makule ali i centralnih 10° vidnog polja, a informacije dobijene i iz tih delova retine imaju uticaj na emetropizaciju, u skladu sa informacijama sa ostatka perifernog vidnog polja (83). Međutim, ni hirurška ni farmakološka blokada akomodacije odnosno centra za akomodaciju u mozgu (Edinger-Westphal jedro), ne sprečavaju oporavak nakon eksperimentalno uzrokovane refraktivne mane. Emetropizacija se tada odvija znatno sporije. Iako akomodacija nije uključena u kontrolu rasta oka stimulusi koji rukovode akomodacijom verovatno rukovode i emetropizacijom (67,71,72,85). Akomodacija funkcioniše čak i u slučaju značajno redukovanih vidnih potencijala: monokularnog gledanja, monohromatskog vida ili hromatskih aberacija, bez povratne informacije i sa samo jednom prostornom frekvencom (88).

1.5.8 Uloga astigmatizma u emetropizaciji

Prevalenca astigmatizma mladih pokazuje bimodalnu distribuciju dostižući vrh u dojenačkom i školskom uzrastu. Tokom razvoja dolazi do promena u stepenu i orijentaciji astigmatizma od rođenja, kada je češći indirektni, do školskog uzrasta kada se češće javlja direktni astigmatizam. Ova fiziološka promena bi mogla biti ključni faktor u razvoju zadnjeg segmenta i aksijalnom rastu oka, odnosno u procesu emetropizacije. Dakle, moguće je da početne vrednosti i orijentacija astigmatizma određuju koliko i u kom pravcu će očna jabučica rasti kako bi se kompenzovala inicijalna refraktivna mana. Početne vrednosti astigmatizma kreiraju razliku u ekstramakularnoj refrakciji vertikalnog i horizontalnog meridijana u odnosu na foveu što predstavlja inicijalnu snagu u aksijalnoj elongaciji. Indirektni infantilni astigmatizam, karakteriše jače prlemanje duž horizontalnog meridijana, odnosno postoji relativno veća hipermetropija duž vertikalnog. Usled toga rast oka je veći duž vertikalnog meridijana u cilju njegove emetropizacije. To uslovljava prenos skleralnih sila odgovornih za elongaciju zadnjeg dela i promenu biomehanike i toriciteta struktura prednjeg segmenta te pojavu direktnog astigmatizma, koji je tipičan za stariji uzrast (94).

Ukoliko, međutim, nasleđene karakteristike sklere koje definišu njenu otpornost na istezanje čine skleru rigidnijom ili fleksibilnijom ili ukoliko su početne vrednosti indirektnog astigmatizma veoma velike, javlja se disbalans mehanizama emetropizacije, uzrokujući rezidualni astigmatizam i/ili veću aksijalnu elongaciju. U slučaju povećane rigidnosti sklere, aksijalna elongacija u cilju emetropizacije vertikalnog meridijana je moguća samo dejstvom jačih sila, koje uzrokuju veće promene u prednjem delu oka i više naglašen direktni astigmatizam. Oko sa fleksibilnijom sklerom, s druge strane je sklonije prekomernom aksijalnom rastu koji uzrokuje miopiju. Postoje pretpostavke da direktni astigmatizam koji nastaje tokom emetropizacije može ponovo uzrokovati rast i remodelovanje zadnjeg dela oka, kako je opisano (94).

Opisanim remodelovanjem oka se objašnjava veća verovatnoća razvoja miopije i progresije iste kod dece sa indirektnim astigmatizmom, kao i veća prevalenca direktnog astigmatizma kod ametropija (94).

1.5.9 Uticaj korekcije refraktivne mane na proces emetropizacije

Poznato je da je emetropizacija aktivno regulisan proces povratnom spregom između vidne stimulacije i refraktivnog statusa oka. To znači da bi se optičko defokusiranje moglo efikasno koristiti kako bi se uticalo na razvoj refrakcije. Posebno su interesantni veštački formirani miopni odnosi u cilju redukcije progresije miopije kod dece. Nametnuto optičko defokusiranje može biti efikasno u usporenuju progresije miopije. Poštujući to, sočiva za optički tretman bi trebalo da omoguće relativno miopsko defokusiranje retine, da zahvate veliki deo periferne retine, s tim da nije neophodno da bude zahvaćena i fovea efektivnom tretman zonom (82). U slučaju optičke korekcije refraktivne mane emetropizacija je znatno brža i kompletnija ukoliko ona nije prisutna sve vreme (72).

Hipokorekcija, kako bi se promovisala emetropizacija, ne dovodi do lošije vidne oštine miopa i hipermetropa, sve dok su vidni zahtevi između najbliže i najdalje tačke jasnog vida. Zato je prilikom korekcije refrakcione anomalije, veoma važno uzeti u obzir dob, vrstu i veličinu refraktivne greške, vidnu oštrinu, binokularnost, faktore rizika u pravcu ambliopije ili strabizma kao i brzinu i stepen promene refrakcije tokom razvoja. Hipermetropija kod jako male dece zaostaje ukoliko je u potpunosti korigovana, a naočare su nošene sve vreme. Zaključak je da bi hipermetropiju u dečijem uzrastu trebalo hipokorigovati, obzirom da puna korekcija smanjuje stepen emetropizacije (72).

1.5.10 Uticaj okulomotornih poremećaja na proces emetropizacije

Kada su u pitanju veze akomodacije, konvergentnog strabizma i emetropizacije, dokazano je da deca kod kojih se sa 6 meseci ili ranije, javi ezotropija (horizontalna tropija veća od 8 prizma dioptrija) ili mikrotropija (horizontalna tropija od 1 do 8 prizma dioptrija), obično imaju poremećaj emetropizacije i veću verovatnoću razvoja i akomodativne komponente strabizma (72,95). Pri tome i fiksirajuće i nefiksirajuće oko ispoljava probleme u akomodaciji. Nije poznato da li je taj defekt kongenitalan ili povezan sa stečenom deprivacijom koja je prethodila promeni. Sa druge strane, u slučaju porodične predispozicije u pogledu strabizma, bez prisutnog poremećaja položaja očiju u

najranijem uzrastu, uglavnom ne nastaje adekvatna emetropizacija i razvija se razrokost, dok se u malom broju slučajeva, emetropizacija normalno odvija, a strabizam ne javlja. Štaviše, emetropizacija fiksirajućeg oka dovodi do porasta anizotropije, obzirom da do nje ne dolazi na oku sa poremećajem položaja. Ovaj fenomen se ne dešava kod egzotropije, koja pokazuje znatno izjednačeniju i stabilniju refrakciju (72).

Među decom lečenom zbog anizotropije, strabizma ili kombinovanih uzroka ambliopije, postoji smanjenje sfernog ekvivalenta refrakcije ambliopnog oka ka manjoj hipermetropiji u odnosu na početne vrednosti. Ovo negativno pomeranje ka emetropiji je udruženo sa podešavanjem položaja očiju, što ukazuje na činjenicu da bolja motorna i senzorna fuzija promovišu emetropizaciju. Ukoliko se uporede deca sa ortoforijom, mikrotropijom i heterotropijom, uočava se da dolazi do smanjenja sfernog ekvivalenta refrakcije, od hipermetropije ka manjoj hipermetropiji, kod dece lečene optičkom korekcijom i okluzijama ili atropinizacijom. Veće smanjenje refraktivne mane ambliopnih očiju je udruženo sa boljim položajem očiju, sa najvećim relativnim smanjenjem u slučaju ortoforije, a najmanjim u slučaju heterotropije. Uprkos tome većina očiju ostaje hipermetropna u uzrastu od 10 godina. Ne postoji veza između ovog usklađivanja i promene refrakcije na drugom oku (95).

I mada ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na heterotropne i ortoforične osobe, za osobe sa mikrotropijom je karakteristično smanjenje hipermetropne refrakcije za vrednost koja je između vrednosti ove dve grupe. Značajna razlika među decom sa ortoforijom, heterotropijom i mikrotropijom je stepen binokularnosti. Bifovealna fuzija je prisutna samo u slučaju ortoforije, a pravi dubinski vid nije moguć u slučaju heterotropije. Dakle, bolja motorna i senzorna fuzija verovatno promovišu emetropizaciju preko još uvek nerazjašnjenih mehanizama. Položaj očiju i fiksacija su značajan faktor u emetropizaciji (95).

1.5.11 Održavanje emetropnih odnosa

Emetropizacioni mehanizmi su aktivni tokom celog života, ali se manjaju rastom jedinke po brzini i intenzitetu promene refrakcije. Nakon dostizanja emetropije, cilj ovih mehanizama je održanje ovakvog stanja iako fokalna ravan nastavlja da se pomera od

rožnjače. Naime, posle ranog i brzog perioda emetropizacije oko raste još za oko 2-4mm. I održavanje emetropije je pod uticajem vidne stimulacije. Tako i u juvenilnom i adultnom dobu može doći do rasta oka kao posledica promene optičkih odnosa, postavljanjem negativnog sočiva pred oko, čime se ono čini optički hipermetropno, ili vidne deprivacije poput boravka u zamračenoj sredini. Ovaj mehanizam neće biti dovoljno efikasan jedino ukoliko je genetski određen rast oka znatno manji u odnosu na položaj fokalne ravani. U tom slučaju proces emetropizacije neće moći da dovede do dovoljne aksijalne elongacije kako bi se smanjila ili otklonila hipermetropija (68).

Odgovor na miopiju prouzrokovanu pozitivnim sočivom pred okom, se razlikuje od odgovora na hipermetropiju i vidnu deprivaciju, mada i on zavisi od uzrasta. Tako stvoreni miopni odnosi u starijem dobu imaju manji uticaj na promene u oku. Neke oči reaguju usporenom elongacijom i refrakcija se menja ka emetropiji, ali većina ostaje miopna. Ovo je verovatno posledica smanjene senzitivnosti emetropizacionog mehanizma ili njegove smanjene sposobnosti kontrole miopije i aksijalne elongacije. Većina dece, uključujući one koja su postali miopi u kasnom detinjstvu, uspeju da postanu emetropi. Prevalenca miopije je zato niska u uzrastu 1-5 godina. U tom uzrastu postoji mogućnost usklađivanja genetski regulisanog rasta oka, rasta kao posledice vidne stimulacije i položaja fokalne ravni, nezavisno od toga da li je oko u početku bilo miopno ili hipermetropno. Ova mogućnost se u starijoj dobi razlikuje u zavisnosti vrste refrakcije. Miopija verovatno nastaje kao posledica kombinacije kasnog razvoja neusklađenosti aksijalne dužine i položaja fokalne ravni sa smanjenim mogućnostima ovako nastale miopije da utiče na rast oka. Zbog toga oko postepeno postaje sve više miopno. Kolika će se miopija razviti zavisi od dva faktora: razlike između položaja fokalne ravni i genetski određenog rasta oka i preostale mogućnosti emetropizacionog mehanizma da upotrebi miopiju kako bi se usporio genetski potencijal elongacije (68).

Asimetrija između kontinuirane sposobnosti hipermetropije u juvenilnom periodu da povećanjem aksijalne dužine uskladi refrakciju i fokalnu ravan i nemogućnosti odgovarajućih promena u istom i nešto starijem uzrastu u slučaju miopije, ima implikacije i u slučaju relativne usklađenosti fokalne ravni i genetski određenog rasta oka. Smanjena upotreba akomodacije prilikom posmatranja bliskih predmeta, koja uslovljava slabost ovog procesa, je karakteristična za miopnu refrakciju. U tim uslovima

oko postaje funkcionalno hipermetropno a miopija progredira, jer hipermetropni odnosi predstavljaju stimulus za aksijalnu elongaciju. Interesantno je napomenuti da je eksperimentima na životinjama pokazano da korekcija hipermetropije samo dva sata tokom dana sprečava elongaciju bulbusa. Međutim ukoliko je sposobnost emetropizacije mala, akomodacija slaba, a oko izloženo hipermetropnom defokusiranju usled stalnog gledanja na blizi, što je sve karakteristično za miopiju odraslih, ona nastavlja dalje da raste (68).

Iz svega iznesenog može se zaključiti da ne postoji jedan dominantan uzrok miopije, niti je svaka miopija ista. Moguće je da će se moći napraviti subgrupe u okviru miopije i da će promenom uslova sredine, genskom terapijom ili specifičnim tretmanima biti moguće sprečiti ili usporiti progresija miopije mladih ljudi (69,81).

1.6 PROMENE REFRAKCIJE I BIOMETRIJSKIH KARAKTERISTIKA OKA NAKON ROĐENJA

Rast oka mlade osobe nije jednostavno podjednako povećanje dimenzija njegovih segmenata, već pojedini delovi oka rastu različitom brzinom. Tako se njihove međusobne proporcije postepeno menjaju. Promene aksijalne dužine u vremenu se najbolje mogu predstaviti kvadratnom funkcijom, dok prednja očna komora menja svoju dubinu linearno, a debljina sočiva trpi neznatne promene. Vrednosti sfernog ekvivalenta, kao i vrednosti astigmatizma se u prvih dvanaest meseci života postepeno smanjuju. Pri tome hipermetropska vrednost refrakcije linearno opada sa porastom aksijalne dužine. Visoki hipermetropi sa godinu dana imaju nešto manji, a miopi veći aksijalni promer oka u odnosu na svoje emetropne parnjake. Međutim veća ili manja aksijalna dužina sa godinu dana ne znači uvek i neuobičajenu vrednost refrakcije, odnosno tendenciju ka miopiji ili hipermetropiji (77).

Oko 25% novorođene dece ima miopiju, 68% hipermetropiju, a 7% je emetropno (74). Podaci Yackle i Saunders i saradnika su nešto drugačiji, odnosno emetropija je prema njihovim istraživanjima, prisutna kod oko 22% neonatusa (71,72). Velike

refraktivne greške su česte u neonatalnom periodu i nakon terminskog i nakon prevremenog rođenja. Kod terminskih beba se javljaju visoke vrednosti hipermetropije i astigmatizma koje brzo opadaju tokom prve godine života. Ovaj proces se, najvećim delom, kod čak 82% dece završava sa 12 meseci starosti (89). Emetropizacija se nastavlja i posle tog perioda, mada sporijim tempom (73), tako da je sa 6 godina, oko 80% dece emetropno (72). Za novorođene bebe je karakteristična prosečna vrednost aksijalne dužine oka od 16,6mm do 17,0mm (73,96). Jačina prelamanja rožnjače novorođene bebe je oko 50 do 55D, a optičkog sočiva oko 34D (73). U prvih 12 meseci života dolazi do velike promene ukupne dioptrijske jačine oka, koja opada sa oko 90D na rođenju do 75D sa 12 meseci života (77).

Bebe se rađaju sa velikim dijapazonom refraktivnih mana. Međutim, oko trećina (72) do polovine (77) sfernog ekvivalenta refrakcije se gubi tokom prve godine života, a oko trećina u uzrastu od 9. do 21. meseca (77). Refraktivne mane neonatusa starih 1 dan se kreću od -12.0D do +12.0D (prosečna vrednost +1.5D), prema podacima Tkatchenko i saradnika (74). Yackle kao i Saunders u svojim radovima navode podatak da je prosečna refrakcija novorođenih beba oko +2,0+/-2,75D (71,72), ali već u osnovnoškolskom uzrastu i vrednosti i varijabilnost refrakcije su dramatično manje (71,72,74). Prosečna refraktivna mana tada je +0.5D, u rasponu od 2.0D (od - 0.7D do +1.3D). Ovaj trend se nastavlja do odraslog doba, kada se prosečna vrednost refrakcije stabilizuje na oko 0,0D+/-1,0D (71,72,74).

Kod neke dece dolazi do poremećaja emetropizacije i pojave značajne hipermetropije ili miopije (73). Postoje mišljenja da, ukoliko je dete rođeno sa hipermetropnom refrakcijom čija vrednost ne prelazi +2,5D, najverovatnije će postati emetropno. Međutim ukoliko je hipermetropija na rođenju veća od +2,5D postoji tendencija da ona bude još veća sa 3,5 godine (72). Ako sa godinu dana hipermetropija u jednom od dva glavna meridijana prelazi +2.5D ne postoji trend ka kasnijoj emetropiji. Emetropni odnosi nastaju jedino kod manjih vrednosti hipermetropije ili ukoliko je jedan od meridijana miopan (77). Postojanje visokog nivoa ametropije i nakon prve godine ukazuje na poremećaj emetropizacije i zahteva korekciju naočarima odnosno sočivima, kako bi se sprečili ambliopija i strabizam (71,72). Ukoliko je inicijalno prisutna miopija i tada postoji pomeranje refrakcije ka emetropiji. Prosečno, ova deca ne dosežu nivo

emetropije odnosno hipermetropije koji dostižu oni sa inicijalnom hipermetropijom. Novorođenčad sa miopijom najčešće zadržavaju svoju miopiju i kasnije, oko 5. godine života (72). Uglavnom između 4. i 14. godine, miopija postepeno raste, a nakon toga je primećeno ubrzanje ovog procesa. U istom periodu hipermetropija postepeno opada sa oko +2.86D sa 4 godine do 0D sa 14 godina, nakon čega se stabilizuje (97).

Uloga sočiva u procesu emetropizacije je mala. Prosečna jačina prelamanja sočiva u ranom uzrastu postepeno opada kod emetropije za 2.01D, kod miopije za 1.43D, a kod hipermetropije za 1.78D. Ove promene se dešavaju pre 12. godine života (97).

Na rođenju, prosečna vrednost astigmatizma je 2,98D i ona postepeno opada na oko 1,0D do uzrasta od 2,5-5 godina. Inicijalna vrednost astigmatizma može postepeno rasti do maksimalne vrednosti u uzrastu od 2-3 meseca, nakon čega počinje da se smanjuje. Novorođene bebe gube oko dve trećine vrednosti astigmatizma tokom prve dve godine života. Zakrivljenost rožnjače se veoma malo i postepeno menja nakon 2. godine (72), a promene se dešavaju uglavnom do 10. godine života (97). Jačina prelamanja rožnjače u tom periodu opada za 1.24D u slučaju emetropije, 2.19D u slučaju miopije odnosno, raste za 0.38D u slučaju hipermetropije (97). Refraktivni astigmatizam se takođe tada stabilizuje, pokazujući da na njega najviše utiče astigmatizam rožnjače (72). Rožnjača je jače zakrivljena (K vrednost je veća) kod miopije, a manje zakrivljena (K vrednost je manja) kod hipermetropije. Međutim, rožnjača visokih hipermetropa, povećanjem svoje zakrivljenosti, pokušava da kompenzuje hipermetropnu refraktivnu grešku uzrokovanu manjom dužinom oka, kako bi se odvijala emetropizacija (98). Značajna emetropizacija se javlja i kod direktnog i kod indirektnog astigmatizma. Kod 90% dece se astigmatizam smanjuje nakon rođenja, ali ukoliko astigmatizam nastavi da raste, postoji 7% šanse da će se razviti ambliopija (72). Inicijalna vrednost astigmatizma može ukazati na to da li će doći do emetropizacije. Astigmatizam $\geq 2,5D$ ima podjednaku šansu da raste, kao i da se smanjuje vremenom. Astigmatizam koji se javi pre 6. meseca života ima velike šanse da se izgubi do prvog rođendana. Sa druge strane, astigmatizam koji se otkrije između 6. i 12. meseca života će najverovatnije postojati i sa 12 meseci i značajan je faktor rizika za razvoj ambliopije (72). U literaturi se mogu naći podaci da je astigmatizam novorođenih beba najčešće indirektni (94), ali i studije prema kojima je u tom uzrastu češći direktni astigmatizam. Moguće je da su ove razlike posledica različitih

populacija uključenih u studije i kriterijuma prema kojima se astigmatizam smatra klinički signifikantnim. No svakako vrednost astigmatizma opada ka vrednostima u odraslom dobu tokom prve godine (77).

Direktni astigmatizam karakteriše proporcionalno veća promena u pravcu emetropije. Indirektni astigmatizam je udružen sa većim vrednostima ametropije i manjim pomakom ka emetropiji. Miopija u ranom uzrastu se znatno češće javlja u slučaju indirektnog u odnosu na direktni astigmatizma ili ukoliko astigmatizam ne postoji (72). Sferni ekvivalent pokazuje negativnu korelaciju sa keratometrijskim vrednostima, pozitivnu sa kornealnim astigmatizmom, ali ne postoji korelacija sa totalnim astigmatizmom. Korelacija aksijalne dužine i kornealnog astigmatizma je negativna, dok ne postoji povezanost između aksijalne dužine, keratometrije i ukupnog astigmatizma (98). Važno je napomenuti da astigmatske greške mogu menjati tok emetropizacije, no na rani kompenzatorni odgovor na sfernu refraktivnu manu nema uticaj istovremeno prisutna visoka astigmatska mana (99).

Anizometropija, odnosno razlika u refraktivnom statusu dva oka iste osobe $\geq 2,5D$, je česta tokom normalnog perioda rasta. Male vrednosti anizometropije, mogu tokom ranog razvojnog perioda da rastu i zatim nestaju, čak i ukoliko su apsolutne vrednosti te promene velike ($\geq 5,0D$). Kod svega 25% do 30% dece sa anizometropijom tokom prve godine, ona je prisutna i kasnije. Međutim, dete sa anizometropijom od 3,0D i više sa godinu dana, ima 90% šanse da je zadrži tokom celog života, a 60% takve dece su pod rizikom razvoja ambliopije. Anizometropija od 5,0D i više, predstavlja limit iznad koje ne može doći do emetropizacije, što predisponira nastanak slabovidosti (72).

Generalno gledano, prirodno postojeći trend ka emetropiji (ili niskoj hipermetropiji) tokom prve godine, ističe potrebu da se obrati pažnja kada se određuje optička korekcija refraktivne mane novorođenčeta, jer svako korektivno sočivo može uticati na proces emetropizacije (77).

1.7 PROMENE BIOMETRIJSKIH I KERATOMETRIJSKIH KARAKTERISTIKA OKA PREMATURUSA NAKON ROĐENJA

Strukture oka se konstantno razvijaju i remodeluju (oblikuju) pre i nakon rođenja (8).

1.7.1 Aksijalna dužina

Aksijalna dužina oka prematurusa sa 40 gestacijskih nedelja je od 16,6 do 17,0mm (73,96), odnosno prema Fledelius i sar. nešto duža, oko 17,02mm (100). Ona tokom prvih meseci života raste linearno, a vrednosti i brzina tog rasta se značajno razlikuju u zavisnosti od prisustva i stadijuma retinopatije. Kako raste ozbiljnost retinopatije, prosečna vrednost aksijalne dužine opada, što se posebno odnosi na slučajeve koji su zahtevali tretman (75). Aksijalna dužina pokazuje značajnu povezanost sa porođajnom telesnom masom, biparijetalnim i okcipito-frontalnim dijametrima nakon rođenja (101). Prosečna brzina rasta oka u neonatalnom periodu je prema mišljenju većine autora između 0,13 i 0,23mm za nedelju dana (96). Prema istraživanjima Cook i saradnika ona je oko 0,18 do 0,19mm za nedelju dana (75,101,102), mada isti autori navode da brzina može biti i znatno veća (0,3mm za 7 dana), pa i manja (0,152mm za 7 dana) (75). Fledelius i saradnici navode podatak od 0,14mm (100), a Pennie i sar. 0,13mm za 7 dana (77). U literaturi se navode i precizniji podaci. Prema Fledeliusu brzina rasta oka za nedelju dana je oko 0,18mm pre 36. nedelje postkonceptualne starosti i 0,16mm posle toga. Pri tome se pojam postkonceptualna starost odnosi na zbir gestacijske i postnatalne starosti (96). Brzina rasta se usporava nakon 40 nedelje gestacije do 3 meseca nakon termina (101). Aksijalna dužina oka prevremeno rođenih beba pokazuje veću varijabilnost u odnosu na terminsku decu (8).

1.7.2 Dubina prednje očne komore

Dubina prednje očne komore se nakon rođenja relativno malo menja u odnosu na aksijalnu dužinu oka (75). Ona u ranom neonatalnom periodu linearano raste (75,96). Na ovaj način se može objasniti zašto dubina prednje komore nije strogo povezana sa

refraktivnom greškom tokom ranog razvoja (75). Brzina porasta dubine prednje komore oka je skoro konstantna i iznosi oko 0.018mm za nedelju dana sve do 8. meseca života, nakon čega ima tendenciju da se stabilizuje (77). Prosečna dubina prednje očne komore se malo razlikuje u pojedinim stadijumima retinopatije, no ipak, kako ozbiljnost retinopatije raste prosečna dubina se smanjuje, a brzina rasta opada (75). Prednja očna komora je plića nakon tretmana ROP, posebno u slučaju krioterapije (64). Plitka prednja očna komora i deblje sočivo kod pacijenata sa uznapredovalim stadijumom ROP, povećavaju mogućnost nastanka angularnog glaukoma, mada se on kod miopa uopšte, retko javlja, što se ne može reći za miopiju u sklopu prematuriteta (8,103,104).

1.7.3 Debljina očnog sočiva

Debljina sočiva se nakon rođenja neznatno menja, a na to ne utiču ni telesna masa ni gestacijska starost na rođenju. Kako oko raste ekvatorijalno, površina sočiva postaje više zaravnjena (75,77,96). Prosečna debljina sočiva kao i brzina rasta, se ne razlikuju značajno u različitim stadijumima retinopatije (75).

1.7.4 Zakrivljenost rožnjače

Zakrivljenost rožnjače raste geometrijskom progresijom kod dece bez retinopatije, a linearnom ukoliko se retinopatija razvije. Radijus zakrivljenosti rožnjače se značajnije menja tokom ranog perioda razvoja u odnosu na ostale varijable. On se u proseku značajno razlikuje u zavisnosti od stadijuma retinopatije, što nije slučaj i sa brzinom njegove promene. Što je stadijum retinopatije veći, radijus zakrivljenosti rožnjače je manji. Porođajna masa značajno utiče na zakrivljenost rožnjače. Kada se sve pomenute karakteristike uporede sa refarkcijom, utvrđeno je da je zakrivljenost rožnjače faktor koji najviše utiče na nju (75).

Postoje međutim i drugačiji stavovi. Prema Choi i sar. stepen miopije kod prematurusa sa i bez retinopatije je povezan sa dubinom prednje očne komore, debljinom sočiva i promenama aksijalne dužine, ali ne i sa keratometrijskim vrednostima (105,106).

1.7.5 Vitrealna šupljina

Dužina zadnjeg dela oka (vitrealna šupljina) se takođe razlikuje u različitim stadijumima retinopatije, tako što najozbiljniji stadijumi imaju najkraću vitrealnu šupljinu, čije dimenzije se najsporije povećavaju (75).

1.7.6 Međuodnos pojedinih parametara oka

Kada se pojedine varijable uporede sa aksijalnom dužinom u celini dobijaju se interesantni podaci. Dubina prednje komore se povećava proporcionalno sa aksijalnom dužinom tokom ranog perioda razvoja, ali ova tendencija je znatno manja u slučaju laserski tretiranih očiju u odnosu na oči sa blažim oblicima retinopatije (75).

Razlike u pojedinim stadijumima retinopatije su očigledne samo u pogledu dužine zadnjeg segmenta, a granične su u pogledu dubine prednje komore. Međutim i aksijalna dužina dostiže granične razlike u 3. stadijumu retinopatije, ukoliko se napravi podela na oči koje su podvrgnute i one koje nisu podvrgnute tretmanu. Miopija je povezana sa stadijumom 3 retinopatije, no ona ostaje u značajnom procentu samo kod očiju tretiranih laserom ili krioterapijom. Pri tome laserski tretman dovodi do manje miopije u odnosu na krioterapiju (64).

Karakteristike prednjeg segmenta oka prematurusa su nezavisne od pola (8). U literaturi se mogu naći i podaci da su prosečna aksijalna dužina, kao i brzina njene promene, kod dečaka veće i pored korekcije prema porođajnoj masi, gestacijskoj starosti i dimenzijama glave (101,102).

Uopšteno uzevši, najveći procenat rasta oka prematurusa bez retinopatije, u periodu od 33. do 41. gestacijske nedelje pokazuje prednja očna komora (22%), zatim vitrealna šupljina (10%), aksijalna dužina oka (9%) i na kraju očno sočivo (2%) (101).

1.8 PREVREMENO ROĐENJE I EMETROPIZACIJA

1.8.1 Faktori koji utiču na emetropizaciju nakon prevremenog rođenja

Nakon terminskog i prevremenog rođenja nastupa proces emetropizacije. Emetropizacija kod prevremeno rođene dece sa retinopatijom i bez nje se razlikuje u odnosu na taj proces kod terminske dece (107), ali u oba slučaja je u korelaciji sa inicijalnom refrakcijom (70,89). Prevremeno napuštanje intrauterine sredine može uticati na razvoj oka i proces usklađivanja njegove fokalne ravni i dužine. Postnatalni stres ili oboljenja mogu takođe menjati normalan proces razvoja oka (107). Proučavani su mnogi faktori koji bi mogli da utiču na razvoj refrakcije prematurusa: porođajna telesna masa, gestacijska starost, dužina boravka u inkubatoru i primena kiseonika, Apgar skor u 1., 5. i 10. minutu, niža vrednost oksigenacije krvi ili viša vrednost ugljen dioksida u njoj, neka postnatalna oboljenja kao što su intraventrikularne hemoragije, periventrikularne leukomalacije, cijanotično oboljenje srca, ozbiljna anemija (89,107). Međutim, ni jedan od njih ne pokazuje statistički značajnu povezanost sa razvojem refraktivnih mana u bilo kom uzrastu. Tako niti jedan klinički riziko faktor, niti vrednost refrakcije u najranijem uzrastu ne mogu ukazati na vrednost refrakcije u ranom predškolskom uzrastu, kada čak 19% prevremeno rođenih beba ima klinički značajnu refraktivnu manu (89). Identifikovan je samo jedan značajan prediktor u pogledu razvoja refrakcije. To je stepen ozbiljnosti premturane retinopatije (107). Interesantno je da deca sa promenama na ultrazvučnom nalazu endokranijuma u neonatalnom periodu, nose veći rizik za razvoj značajne hipermetropije i astigmatizma. To su uglavnom i deca sa nižom gestacijom. Povezanost abnormalnosti ultrazvuka mozga sa hipermetropijom sa jedne strane i sa prevremenim rođenjem i niskom gestacijom, koje su uglavnom prećene miopijom, ukazuje na verovatno prisustvo još nekog faktora rizika (89). Niska prevalenca i različiti uslovi postnatalnih sistemskih činilaca čine teškoće u proučavanju njihovog značaja u razvoju refrakcije (107).

Nabrojani faktori utiču na refrakciju, indirektno, delujući na optičke parametre oka: dubinu prednje očne komore, debljinu sočiva i aksijalnu dužinu bulbusa (8). Najznačajniji optički parametri oka koji utiču na razvoj miopije su dubina prednje očne

komore, aksijalna dužina i vertikalna zakrivljenost rožnjače. U slučaju hipermetropije to su uz prve dve komponente i horizontalna zakrivljenost rožnjače. Za astigmatizam najznačajniji su horizontalna i vertikalna zakrivljenost rožnjače, ali utiču i dubina komore, debljina sočiva i aksijalna dužina. Veći astigmatizam se razvija kod većih refraktivnih mana bez obzira da li je u pitanju miopija ili hipermetropija (8).

1.8.2 Emetropizacija i prematuritet bez retinopatije

Čak i u odsustvu premturine retinopatije, prevremeno rođenje je povezano sa većim rizikom u pogledu nastanka refraktivnih mana (89). Prematuritet ne utiče samo na refraktivni status na rođenju nego može uticati i na njegov rani razvoj. U odsustvu retinopatije nezrelo oko i vidni sistem prematurusa je sposobno da sustigne razvoj terminske dece, ali se to ne dešava u svim slučajevima i nikada u terminu rođenja nego za prvih 6 do 12 meseci života (2,89,107). Postoje međutim mišljenja i da su vrednosti refraktivnih grešaka prematurusa bez promena i sa blagim promenama na retini, veće u odnosu na terminsku decu i u predškolskom uzrastu. Mada se emetropizacija kod prevremeno rođenih beba, onih bez ROP i sa regresijom ROP razlikuje od emetropizacije terminskih beba u ranom periodu, ne postoje razlike u refraktivnom statusu nakon prve godine kod pacijenata sa regresijom ROP i bez retinopatije (107). Emetropizacija koja se i normalno javlja u tom periodu podrazumeva povratne mehanizme kako bi se dostigla emetropija. Ovaj proces u odsustvu retinopatije može biti dovoljan da se dostignu karakteristike terminske dece. Refraktivne mane i anizometropija prisutne na rođenju se postepeno smanjuju, a veće greške se smanjuju brže nego kod terminske dece (2,89). Međutim, razvoj refrakcije prematurusa je znatno nepravilniji u odnosu na njen razvoj kod terminske dece, što ukazuje na neke poteškoće tokom tog procesa. Odsustvo ili poremećaj emetropizacije uslovljavaju neuobičajene promene refrakcije kod čak oko 46% prevremeno rođene dece. Kao posledica nastaje miopija, ali i druge refraktivne mana koje su znatno češće u odnosu na terminsku decu (89).

I mada je premturna retinopatija najznačajniji riziko faktor za razvoj miopije nakon prevremenog rođenja, čak i u njenom odsustvu neophodna je periodična procena vidne oštine i refraktivnog statusa te dece. Prematurusi kod kojih se nije razvila

retinopatija, se prema karakteristikama emetropizacije nalaze negde između terminske i prevremeno rođene dece sa retinopatijom i kao takvi zahtevaju praćenje (89).

Miopija, anizometropija i astigmatizam kao i veće varijacije ose astigmatizma, su na rođenju češći kod prevremeno rođenih u odnosu na bebe rođene u terminu. Deca niže porođajne mase su češće kratkovidna na rođenju, dok, što je interesantno, povezanost gestacijske starosti i miopije, mada postoji, nije uvek i statistički značajna. Što su gestacijska starost i telesna masa na rođenju veći, vrednost astigmatizma na rođenju je manja. Drugim rečima, što je beba ranije rođena astigmatska greška je veća. Međutim, u vreme stvarnog termina niti gestacijska starost niti porođajna masa nisu povezani sa prisustvom i vrednostima astigmatizma (89). Prematurusi sa manjom porođajnom masom i nižom gestacijom češće imaju anizometropiju na rođenju u odnosu na svoje vršnjake. Kao graniče se uzimaju vrednosti od 1500g i 33 gestacijske nedelje (89). Najčešće u periodu stvarnog termina rođenja ne postoji razlika prematurusa u odnosu na terminsku decu u pogledu astigmatizma (mada su nešto češći indirektni i kosi) i anizometropije. Međutim, u vreme stvarnog termina, kratkovidost je više, odnosno dalekovidost manje izražena u odnosu na ročnu decu (89,96). Poređenjem terminske i prevremeno rođene dece u 40. nedelji utvrđeno je prisustvo značajno manje (oko 1.1D) hipermetropije kod prematurusa, kod kojih je i rožnjača jače zakrivljena (za 1.5D). Sličnost u vrednostima ova dva parametra, pomenute dve grupe beba, ukazuje na to da bi promena zakrivljenosti rožnjače mogla biti odgovorna za većinu ako ne i sve promene refraktivnog statusa u 40. nedelji. Dakle, izlaganje ekstrauterinim uslovima relativno kratko vreme pre termina značajno utiče na rast prednjeg segmenta oka. Pri tome, promene u stepenu zakrivljenosti rožnjače pre termina verovatno nisu pod uticajem retinopatije (108).

Između termina rođenja i 6. meseca života kod prematurusa dolazi do porasta hipermetropije, kako bi se kompenzovale početne niže vrednosti, pa sa 6 meseci ne postoje značajne razlike u refraktivnom statusu i osi cilindra (indirektni astigmatizam prisutan u terminu sa 6 meseci se gubi ili postaje direktni) u odnosu na terminsku novorođenčad (89). Kod većine dece se anizometropija smanjuje vremenom, ali kod one sa porođajnom telesnom masom ispod 1500g ona je i dalje prisutna sa 6 meseci, dok se povezanost anizometropije i niske porođajne mase sa 12 meseci života, gubi (89).

Ne postoje značajne promene u bilo kom aspektu refraktivnog statusa između 6. i 12. meseca. U tom uzrastu ne postoje statistički značajne razlike u pogledu refrakcije prevremeno rođene i terminske dece, mada se kod prematurusa češće javlja miopija (89). Ne dolazi do značajne promene refrakcije ni između 1. i 4. godine života, izuzev što dolazi do smanjenja astigmatizma (89). Dakle, ne postoji statistički značajna povezanost razvoja ili ishoda refrakcije sa 12 meseci, odnosno 4 godine i bilo koje kliničke ili karakteristike refrakcije na rođenju ili stvarnom terminu (89). Isto tako refraktivni status sa 12 meseci ne ukazuje obavezno na refraktivni status u kasnijem uzrastu (2).

Incidenca strabizma i refraktivnih mana sa 12 meseci kod prevremeno rođene dece bez retinopatije nije značajno veća u odnosu na opštu populaciju. Refraktivne greške i razrokost se mogu dodatno detektovati ili zahtevati tretman sa 2 godine. U tom uzrastu, 4.38% dece bez ROP treba korekciju naočarima prema 10% dece sa ROP. Istovremeno 6.25% dece bez ROP ima strabizam prema 10% dece sa ROP. Pri tome je porodična predispozicija za razrokost prisutna kod oko 30% dece bez ROP i 66% dece sa ROP (2). Sa 4 godine strabizam je češći kod prevremeno rođene dece (1-5%) u odnosu na terminsku (89).

Okularni morbiditet ukupno uzevši je oko 2 puta češći kod dece sa prematurnom retinopatijom, 23.3% prema 13.1%, u odnosu na decu bez ROP (2).

1.8.3 Emetropizacija, prematuritet i retinopatija

Za prematuruse sa retinopatijom je karakteristično odsustvo adekvatne emetropizacije, što rezultuje visokim refraktivnim greškama, najčešće miopijom (89). Vidni parametri i biometrijske vrednosti kod blagih formi retinopatije (ROP 1 i ROP 2) sa spontanom regresijom su slične onima kod preterminske dece bez retinopatije (96). Oči bez retinopatije i sa regresijom retinopatije su manje hipermetropne u odnosu na oči terminski rođenih beba, pre prve godine. Posle tog perioda, međutim, razlike u vrednostima hipermetropije, astigmatizma i anizometropije su slične kod pomenute tri grupe dece (107). Mada ovi podaci ukazuju na vezu retinopatije i miopije, ne treba zaboraviti da prematuritet i niska porođajna masa takođe mogu uticati na razvoj kratkovidosti i ako je retinopatija odsutna ili klinički nedektabilna (89). Rizik razvoja

miopije, astigmatizma i anizotropije raste sa porastom stadijuma retinopatije. Tako, prevremeno rođena deca sa uznapredovalom retinopatijom češće imaju veće refraktivne mane u odnosu na one sa blagom retinopatijom i bez nje (109,110,111,112). Učestalost miopije je oko 2 puta veća nakon ROP u odnosu na ostale prematuruse (2). Sa 40 korigovanih nedelja sferni ekvivalent refrakcije prematurusa sa retinopatijom je oko 1.37D i postoji trend ka miopizaciji (2). Miopija se u tom slučaju razvija od ranog uzrasta tj. od 6. meseca života nadalje i prisutna je tokom detinjstva i adolescencije (75,89). Kao i incidenca i vrednost i brzina progresije retinopatijom uzrokovane refraktivne mane, rastu sa povećanjem stadijuma retinopatije i eventualnom potrebom za tretmanom (59,107). Primera radi, rizik nastanka miopije sa 12 meseci se duplo povećava sa svakim stadijumom retinopatije, a porođajna masa niža od 751g trostruko povećava šansu razvoja kratkovidosti. U radovima Wang i saradnika i Cook i saradnika navode se različiti podaci o incidenci miopije sa godinu dana starosti, u slučaju odsustva ROP ili sa blagom formom retinopatije. Incidenca miopije u toj populaciji je oko 20% do 25% ili pak nešto niža i to 1% do 16% (približno oko 10%), nakon spontane regresije bolesti je oko 20%, a u slučaju ozbiljne retinopatije sa sekvelama i nakon tretmana incidenca je i 80% do 100% (59,75,114). Prevalenca miopije je relativno stabilna nakon tog uzrasta do 6. godine starosti (75,106). Samo 11% prevremeno rođene dece bez ROP ili sa blagom formom ove bolesti u predškolskom uzrastu ima visoku miopiju, odnosno $\geq -5.0D$ (114). Sa druge strane prevalenca visoke miopije u grupi dece sa ROP stalno raste, od oko 20% sa 6 meseci do oko 50 % sa 3 godine (115).

Verovatnoća nastanka i stepen miopije zavise i od načina tretmana (59,75). Uništavanje retinopatijom zahvaćenih delova retine nakon kriopeksije i laserske terapije spašava oko anatomski i funkcionalno i omogućava ponovni rast oka, ali sa nove tačke polazišta (96). Nakon kriopeksije retine prosečne vrednosti aksijalne dužine oka su manje u odnosu na oči sa istim stadijumom bolesti kod kojih tretman nije rađen (102). Uprkos tome, retinopatija kod koje je bio neophodan tretman je češće praćena miopijom u odnosu na slučajeve sa blažim oblicima promena na retini (64). Prevalenca miopije nakon laserskog tretmana raste brzo u prvim mesecima života uz manje kasnije promene (59,115), no ta se miopija zadržava i tokom ranog detinjstva i raste sa godinama. Slično je i sa astigmatizmom i anizotropijom (107). Noviji vidovi tretmana ROP su se u

pogledu uticaja na refraktivni status pokazali znatno povoljnijim. Tako je sa godinu dana prosečna vrednost miopije manja nakon intravitrealne aplikacije antivaskularnog endotelno faktora rasta, u odnosu na laserski tretman. Isto tako prevalenca umerene i visok miopije je čak 3 do 4 puta niža (44) nakon tretmana antivaskularnim endotelnim faktorom rasta. U tom slučaju je i refraktivni astigmatizam značajno manji, nego nakon tretmana leserom (65). U slučaju kombinovanog tretmana rezultati su još interesantniji. Prevalenca miopije i visoke miopije sa 2 godine, ukoliko se nakon intravitrealne aplikacije anti-VEGF uradi i laserski tretman je čak 2 do 3 puta veća u odnosu na slučajevne nakon samostalne aplikacije leka. Nakon intravitrealne primene anti-VEGF i vitrektomije koja nije kombinovana sa lensektomijom miopija gotovo uvek nastaje. Istovremeno prevalenca emetropije nakon samostalne primene anti-VEGF je oko 50%, nakon kombinovanja anti-VEGF i laserske intervencije oko 5,9%, dok je nakon kombinacije anti-VEGF terapije i vitrektomije veoma redak slučaj emetropije sa 2 godine starosti. Interesantno je da vrednosti aksijalnih dužina bulbusa nisu značajno različite što ukazuje na druge uzroke promene refraktivnog statusa (66).

U grupi prevremeno rođene dece veoma niske porođajne mase sferni ekvivalent refrakcije se pomera za oko 1,0D ka miopiji tokom prve decenije života (2). U slučaju uznapredovale retinopatije brzina progresije miopije do 15. meseca života je oko 1.0D svaka 3 meseca, a posle tog uzrasta brzina je čak 30 puta manja. Stoga bi bilo kakvu intervenciju u cilju smanjenja progresije miopije trebalo sprovesti pre 15 meseci starosti. Interesantno je da je u ovoj studiji, progresija miopije beba bez ili sa blagom formom retinopatije bila još manja i to za oko 40 puta. Možemo zaključiti da prema mišljenju Wang i sar. kod beba bez retinopatije ili sa blažim formama bolesti dolazi do male promene refrakcije (59).

Postoji visoka prevalenca anizometropije udružene sa retinopatijom, čak šest puta veća nego u opštoj populaciji (2,113). Procenjuje se da je prevalenca anizometropije kod dece sa ozbiljnom retinopatijom oko 54% u predškolskom i ranom školskom uzrastu (59). Prema mišljenju Yang i sar prevalenca anizometropije je nešto manja ali i dalje visoka te nakon laserskog tretmana iznosi oko 47% (116). U grupi bez ili sa blagim promenama na retini prevalenca anizometropije u istom uzrastu je viša u odnosu na terminski rođene emetrope (2.8% prema 3.4%). U poređenju sa grupom bez ili sa blagom

retinopatijom grupa sa uznapredovalim formama bolesti ima višu osnovnu anizometriju, a brzina progresije anizometrije je veća sa godinama. Pri tome niti ozbiljnost promena na retini, sama po sebi, niti laserski tretman ne mogu ukazati na rezultat refrakcije i verovatnoću nastanka anizometrije jer viši stadijumi bolesti i laserska terapija nisu obavezno praćeni većim vrednostima miopije (59). Anizometrija u grupi beba sa ozbiljnim stadijumima retinopatije raste oko tri puta brže (prosečan oko 0.25D za godinu dana) u odnosu na grupu beba bez retinopatije i sa blažim formama bolesti (59).

Prevalenca astigmatizma, koji se definiše kao razlika u zakrivljenosti dva glavna meridijana rožnače $> 1D$, kod dece sa ozbiljnim stadijumom retinopatije je oko 42% sa 4 godine i 52% sa 6 godina (117). U grupi beba sa ozbiljnim stadijumima retinopatije i u grupi sa blagim ili bez promena na retini, stepen direktnog astigmatizma značajno raste sa uzrastom. U grupi sa uznapredovalim promenama na mrežnjači prevalenca direktnog astigmatizma je oko 40% u predškolskom uzrastu. U grupi sa blagom ili bez retinopatije prevalenca astigmatizma je oko 26%, što je više u odnosu na astigmatizam terminski rođene dece koji iznosi oko 15% (59).

Za razliku od prematurusa kod kojih se nije razvila retinopatija, kod onih sa promenama na mrežnjači u uzrastu od 12 meseci postoji veća incidenca strabizma (6.7%) i refraktivnih mana (6.7%) u odnosu na opštu populaciju (2).

1.8.4 Uzroci poremećaja emetropizacije prematurusa

Postoje tesne veze između gestacijske starosti, telesne mase na rođenju, retinopatije i razvoja refraktivnih mana, koje nije lako objasniti (89). Ove karakteristike utiču na refrakciju indirektno, preko uticaja na optičke karakteristike oka (107).

Glavni uzroci visoke miopije uopšte, su veća aksijalna dužina (103,106), pliča prednja očna komora (14,104) i veća debljina ocnog sočiva (104,106,118). Međutim, za prevremeno rođenje, nižu gestaciju i porođajnu telesnu masu, su karakteristični jače zakrivljena rožnjača, pliča prednja očna komora, deblje sočivo, ali i manja aksijalna dužina oka, u odnosu na onu koja bi se očekivala spram dioptrijske vrednosti tog oka (2,8,75,89,108). Dakle, razvoj miopije prematurusa je pre svega vezan za komponentne

prednjeg segmenta, dok je hipermetropija pre svega u vezi sa manjom aksijalnom dužinom oka (8,75). Isto tako, hipermetropija prematurusa je manjeg intenziteta i ređe se javlja u odnosu na terminsku decu (75). Možemo zaključiti da kod prevremeno rođenih beba ne postoji direktna povezanost aksijalne dužine i refraktivnog statusa (8,89,100). Primera radi, smanjenje radijusa zakrivljenosti prednje površine rožnjače za samo 0,4mm dovodi do porasta miopije za čak 16D. Ovakvi anatomske odnosi segmenata oka se zadržavaju i u kasnijem uzrastu pa tako prematurusi i sa deset godina imaju manju aksijalnu dužinu, jače zakrivljenu rožnjaču i deblje sočivo, u odnosu na svoje parnjake. Dakle, proporcije oka fetusa na rođenju ne budu kasnije u potpunosti kompenzovane rastom oka i vidnim iskustvom (8,89). Štaviše, čini se da je rani efekat restrikcije rasta u sklopu retinopatije praćen kasnije sa iregularnostima u rastu oka u predelu zadnjeg segmenta (75). Refraktivne mane poput miopije, astigmatizma i anizotropije su česti kod prevremeno rođenih beba sa i bez preturne retinopatije (8,108,109,110,111,112, 119). Rana miopija, anizotropija i astigmatizam, koje nastaju kao posledica prematuriteta se uglavnom gube u odsustvu retinopatije. U većini studija je pokazano da se prevremeno rođena deca nisu značajno razlikovala od terminske u bilo kom aspektu refraktivnog statusa već u uzrastu od 6 (89) odnosno 12 meseci (107).

Manja telesna masa u odnosu na očekivanu spram gestacije na rođenju (engl. SGA - small for gestational age) je pojam koji se uvodi poređenjem porođajne telesne mase sa porođajnom telesnom masom i standardnom devijacijom ostale dece iste gestacije. Smatra se da je ovaj skor nezavisan pokazatelj restrikcije rasta oka koja sledi, a ukazuje na značajan uticaj intrauterinog zastoja u razvoju na promene i rast oka nakon rođenja (96).

Prisustvo retinopatije je povezano sa značajno plićom prednjom očnom komorom, debljim sočivom, manje značajnim porastom aksijalne dimenzije oka i visokom miopijom, astigmatizmom i anizotropijom (8,75). Astigmatizam primarno zavisi od karakteristika rožnjače i javlja se kod većine prematurusa posebno ukoliko se razvije retinopatija, ukoliko je ona teža i zahtevala je tretman (8). Nakon laserskog tretmana preturne retinopatije, promene biometrijskih parametara oka su još kompleksnije i više uočljive (75). Tako je u odraslom dobu debljina očnog sočiva značajno veća, a dubina prednje očne komore značajno manja nakon tretmana cele cirkumferencije retine (360°),

u odnosu na parcijalni tretman. To, međutim nije udruženo sa značajno većom aksijalnom dužinom oka, značajnim promenama radijusa zakrivljenosti rožnjače, niti sa značajnim razlikama u sfernom ekvivalentu refrakcije (51). Nakon krioterapije u poređenju sa laserskim tretmanom, aksijalna dužina je manja, debljina sočiva veća, a prednja očna komora plića (65,116,120,121).

Uzroci različite refrakcije u slučaju retinopatije nisu u potpunosti jasni. U literaturi se mogu naći stavovi da promene na nivou horoidalnih krvnih sudova usled promena oksigenacije pogoduju nastanku miopije. Po drugom mišljenju, obzirom da lezije u sklopu retinopatije zahvataju deo oka koji intenzivno raste tokom kasnog fetalnog i ranog neonatalnog života, one mogu vršiti mehanički uticaj na prednji deo sklere i prednji segment oka. Ovo shvatanje je u skladu sa dokazanim zastojem u razvoju prednjeg segmenta oka i promenama ose astigmatizma sa porastom ozbiljnosti promena na retini (75).

Gestacijska starost, telasna masa na rođenju, retinopatija kao i način i efekti njenog tretmana, imaju rani uticaj na rast oka, ali se njima ne mogu objasniti sve razlike u brzini rasta biometrijskih karakteristika i refraktivnih mana prematurusa (75,122). Verovatno postoje i drugi još nerazjašnjeni faktori, koji bi mogli uticati na razvoj oka u ovom ranom, veoma osetljivom periodu (75). Tako proces akomodacije i njegovi poremećaji mogu da utiču na proces emetropizacije u ranom detinjstvu (105,123). Akomodacija je značajan vizuelni signal za emetropizaciju (124). Tokom akomodacije, ali i tokom emetropizacije dolazi do promena u zakrivljenosti sočiva. U prvom slučaju se radijus krivine smanjuje, sočivo postaje jače ispučeno i jače prelama svetlosne zrake. Tokom emetropizacije, sa druge strane, fiziološki dolazi do smanjenja debljine sočiva, odnosno povećanja radijusa njegove krivine (124). Kod prematurusa sa miopijom postoji insuficijentna funkcija cilijarnog mišića pa su promene zakrivljenosti sočiva otežane (105,124). Dakle, cilijarni mišić bi mogao imati značajan uticaj na proces emetropizacije i razvoj miopije. To znači da bi vreme provedeno na otvorenom i izbegavanje rada na blizinu mogle biti najvažnije spoljne varijable koje su u interakciji sa genetskom predispozicijom u razvoju miopije (124). Ultrazvučnom biometrijom je utvrđeno da ne postoje promene u veličini optičko-anatomskih elemenata očiju terminske i prevremeno rođene dece sa blagom miopijom tokom akomodacije. Međutim, u grupi prematurusa sa

većom miopijom promene optičko-anatomskih elemenata oka su znatno izraženije u odnosu na terminsku decu i te promene mogu dovesti do razvoja veće miopije. Kod prevremeno rođene miopne dece aksijalna dužina i debljina sočiva su veće tokom procesa akomodacije (105).

Postoje i određeni sistemski faktori poput neuroloških ili cirkulatornih poremećaja (izražena anemija, srčana mana) koji bi mogli imati uticaj na razvoj refrakcije, ali je njihov značaj teško ustanoviti obzirom na relativno malu incidencu (8).

1.8.5 Vrste miopije prevremeno rođene dece

Sadejstvo različitih optičkih komponenata oka prematurusa rezultuje u komplikovanom ishodu refrakcije (8).

Nakon opisanih mehanizama nastanka kratkovidosti u sklopu prevremenog rođenja, interesantno je navesti stavove o postojanju različitih vrsta miopije (119) koje se mogu javiti kod prematurusa. To su: fiziološka miopija, miopija prematuriteta kao takva i miopija uzrokovana retinopatijom (107). Školska miopija je, kako je ranije utvrđeno, posledica veće aksijalne dužine oka. Međutim, prematuritet može imati značajan uticaj na optičke komponente i time znatno komplikovaniji mehanizam razvoja refraktivnog statusa (8,108). Miopija prematuriteta je posledica zastoja u razvoju prednjeg segmenta. Ova miopija nastaje bez obzira na status po pitanju retinopatije i nezavisna je od stadijuma retinopatije. Karakteriše se niskim vrednostima odnosa aksijalne dužine i jačine prelamanja oka, plićom prednjom očnom komorom i debljim sočivom (8,107,108). Za razliku od miopije prematuriteta, međutim, miopija nakon težih formi retinopatije je posledica promena na mrežnjači i može biti niska, srednja ili visoka. Relativno je stabilna u ranom uzrastu. Mogući uzroci su značajno veća zakrivljenost rožnjače, ekstremno plitka prednja očna komora, ekstremno debelo sočivo i blaga elongacija očne jabučice (107). Još uvek nije jasno da li isti mehanizmi dovode do nastanka miopije prematuriteta i miopije prematuriteta udružene sa retinopatijom i da li uopšte postoje značajne razlike među njima (108).

1.8.6 Uzroci progresije miopije udružene sa prematurnom retinopatijom

Postoji nekoliko hipoteza kojima se može objasniti progresija miopije u sklopu uznapredovale retinopatije. Prvo, nakon laserske fotokoagulacije nastaju veliki periferni horioretinalni ožiljci sa retinalnom atrofijom i gliozom, gubitkom retinalnog pigmentnog epitela te velikom atrofijom horoidee i njene vaskulature. Ove značajne anatomske promene mogu menjati signalizaciju iz retine za rast oka ili pak menjati odgovor sklere na signale rasta. To je takozvana "growth signal hipoteza" (59). Međutim visoka miopija se može javiti i nakon intravitrealne primene antivaskularnog endotelnog faktora rasta (125,126) i pored toga što periferna retina ostaje zdrava. Nije, dakle, jasno da li je progresija miopije u vezi sa laserskim tretmanom ili ozbiljnim stadijumom retinopatije (59). Nakon primene anti-VEGF miopija je po intenzitetu manja od one koja nastaje nakon laserske intervencije (57,59). Drugo, brze biološke promene optičkih elemenata, uključujući aksijalnu dužinu, zakrivljenost rožnjače i jačinu prelamanja sočiva, se normalno dešavaju tokom prve godine života (127). U poređenju sa terminskom decom, prematurusi sa ozbiljnom formom retinopatije koja je zahtevala lasersku intervenciju imaju jaču zakrivljenost rožnjače, pliću prednju očnu komoru i deblje sočivo (8,14,59,65,96,128,129). Ovo pokazuje da uznapredovala retinopatija i/ili njen tretman može uzrokovati zastoj u razvoju prednjeg segmenta. Tokom brzog rasta oka u najranijem uzrastu svi ovi abnormalni biometrijski parametri mogu zajedno uzrokovati značajnu progresiju miopije ovakvog oka (59). Treće, skorašnje studije na primatima, pokazuju da periferna retina ima značajnu ulogu u upravljanju rastom okularnih komponenata tokom emetropizacije. To je takozvana "peripheral retina hipoteza" (80). Restrikcija perifernog vida ispod 24° do 37° uzrokuje aksijalnu elongaciju oka i miopiju. Pošto se laserskim tretmanom upravo to dešava, logično je zaključiti da smanjenje perifernog inputa uzrokuje miopiju kod laserski tretirane dece. Međutim, miopija prematurusa nije rezultat aksijalne elongacije. Uz to periferna laserska fotokoagulacija tipično se aplikuje na više od 70° ekscentričnog dela retine i nije jasno da li regioni tako daleko imaju efekat na progresiju miopije (59).

Opisane hipoteze nisu uzajamno isključive i moguće je da bilo koja kombinacija ovih pretpostavki može objasniti progresiju kratkovidosti (59).

1.8.7 Ishod emetropizacije prematurusa

U ranom školskom uzrastu prevalenca miopije, hipermetropije i astigmatizma je veća među prematurusima u odnosu na njihove terminski rođene vršnjake. Tada je u populaciji prematurusa prevalenca kratkovidosti 48%, dalekovidosti 23%, a astigmatizma čak 73%. Istovremeno, oko trećina (29%) terminski rođene dece ima miopiju, 15% hipermetropiju, a 41% astigmatizam (8, 96).

1.9 ULTRAZVUČNA BIOMETRIJA KAO NAČIN REGISTROVANJA, MERENJA I PRAĆENJA PARAMETARA OKA

Ultrasonografska biometrija po A metodi predstavlja jednodimenzionalnu metodu, koja ima značajnu prednost u odnosu na druge metode u oftalmološkoj biometriji. Za razliku od kontaktne A metode gde su rožnjača, prednja očna komora i prednja kapsula sočiva prekriveni inicijalnim zupcem, ovde su ove strukture razdvojene. Dalje se detalji poklapaju. Neposredno iza inicijalnog zupca kontaktne A metode, a jedan od zubaca biometrije, pojavljuje se vertikalna defleksija koja pripada zadnjoj kapsuli sočiva, potom sledi prazna zona koja potiče od ultrazvučno homogene sredine staklastog tela. Iza staklastog tela slede visoki zupci koji potiču od retine, horoidee i sklere da bi se nastavili lancem visokih vertikalnih defleksija koje postepeno opadaju, a pripadaju retrobulbarnom masnom tkivu. Ovo je izgled A ehograma zdravog oka, kod položaja sonde na centru rožnjače (130,131).

2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA I RADNA HIPOTEZA

Ciljevi istraživanja su bili:

1. Uporediti biometrijske karakteristike oka prematurusa sa retinopatijom u odnosu na one bez retinopatije u uzrastu od 3 meseca, 12 meseci i 6 godina
2. Uporediti refraktivni status prematurusa sa retinopatijom u 6. godini, u odnosu na one bez retinopatije istog uzrasta
3. Utvrditi uticaj prevremenog rođenja i premturune retinopatije na rast oka i proces emetropizacije

Postavljene su sledeće radne hipoteze:

1. Postoje značajne razlike u biometrijskim karakteristikama oka prematurusa sa retinopatijom i prematurusa bez retinopatije u uzrastu 3 meseca, 12 meseci i 6 godina
2. Refraktivne mane su značajno češće kod prematurusa sa retinopatijom u odnosu na one bez retinopatije sa 6 godina starosti
3. Postoji značajna negativna korelacija prevremenog rođenja i premturune retinopatije sa rastom oka i procesom emetropizacije

3 MATERIJAL I METODE ISPITIVANJA

Tokom ispitivanja koje je trajalo od 2005. do 2015. godine na Klinici za očne bolesti, Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu, pregledano je 192 prevremeno rođena detata, odnosno 384 oka. U ispitivanje su uključene prevremeno rođene bebe telesne mase na rođenju 2000 grama i manje ili gestacijske starosti 36 nedelja i manje, koje su dobijale kiseonik, kao i one bebe koje prelaze ove kriterijume, ali nose dodatne riziko faktore koji mogu da utiču na razvoj retinalne vaskulature i to: bolesti respiratornog trakta, moždano krvarenje, sepsa, anemija, enterokolitis, transfuzija krvi, nefiziološke vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika i ugljen dioksida, acidoza, fototerapija i višeploidne trudnoće.

Rizičnu prevremeno rođenu decu izdvajali su pedijatri – neonatolozi.

Iz ispitivanja su isključena deca koja su razvila teške oblike retinopatije (stadijum IV i V), jer biometrijski podaci i refraktivni status koji bi se dobili u tim slučajevima ne bi imali značaja za ovo ispitivanje. Iz daljeg ispitivanja su isključene i bebe za koje se utvrdilo da imaju očna ili sistemska oboljenja koja bi mogla uticati na refraktivni status. To su kornealni opacitati, kongenitalna katarakta, vitrealna hemoragija, kongenitalna ptoza, leukokorija, mikroftalmus, urođena oboljenja mrežnjače, teške kongenitalne infekcije i malformacije, neurološki poremećaji, urođeni sindromi vezani za razvoj oka ili centralnog nervnog sistema i perinatalna asfiksija. Deca koju roditelji nisu redovno donosili na preglede, su takođe isključena iz ispitivanja.

Za prikupljanje neophodnih podataka korišten je originalni upitnik.

Istraživanje je sprovedeno prema određenom zadatom metodološkom planu pod tačno utvrđenim kriterijumima. Obuhvatilo je: uvid u medicinsku dokumentaciju odnosno otpusnu listu sa Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, biometrijska merenja u uzrastu 3 meseca, 12 meseci i 6 godina i to merenje aksijalne dužine oka, dubine prednje očne komore i debljine očnog sočiva, na oba oka, pregled očnog dna oba oka u midrijazi i uz indentaciju u tri pomenuta uzrasta, merenje zakrivljenosti rožnjače, skijaskopiju i određivanje vidne oštine, sve obostrano, sa 6 godina života. Nakon prvog pregleda ispitivani uzorak je u zavisnosti od nalaza na očnom dnu podeljen na bebe sa

prematurnom retinopatijom sa 3 meseca starosti i bebe bez ovog oboljenja, a kako bi se uporedile proučavane karakteristike. Obziroma na veću učestalost anizotropije u prematurnoj populaciji, podaci su izneti pojedinačno za desno i levo oko.

Iz medicinske dokumentacije su dobijeni osnovni lični podaci, zatim oni koji se odnose na vrednost porođajne telesne mase, gestacijske starosti i prisustvo faktora rizika. Biometrijska merenja su vršena nakon ukapavanja lokalnog anestetika 0,5% tetrakaina (Tetrakain[®]) u 3 navrata, u razmaku od 5 minuta. Ultrasonografskom A metodom na aparatu Sonomed Inc, USA, A-2500, sondom frekvence od 10 MHz, su izmereni aksijalna dužina oka, dubina prednje očne komore i debljina očnog sočiva, na oba oka. Merenja su vršena 3 puta, za sve pomenute parametre, nakon čega je izračunata srednja vrednost. Mere su izražene u milimetrima, na dve decimale.

Pregled očnog dna je vršen na široku zenicu. Maksimalna midrijaza je obezbeđena ukapavanjem 2,5% fenilefrina (Phenylephrine[®]) ili 0,5% ciklopentolata (Cyclopen[®]) dva puta u razmaku od 10 minuta, sat vremena pre pregleda. Pregled je obavljen indirektnim binokularnim oftalmoskopom, Indirekte Ophthalmoskop Omega 180, Heine Optotechnik, Hersching, Germany i lupom od 20 D. Za bolji pregled perifernih delova retine korišten je skleralni indentator. Širina kapačnog otvora je obezbeđena upotrebom blefarostata. Nalaz je iskazan u skladu sa Međunarodnom klasifikacijom prematurne retinopatije.

Merenje zakrivljenosti rožnjače odnosno keratometrija i određivanje vidne oštine su vršeni na keratometru i uz pomoć projektora koji su u sastavu integralnog radnog mesta, Carl Zeiss, Jena, Germany, OAP 210. Vrednosti vidne oštine su iskazane pomoću logMAR jedinica i decimalne vrednosti prema Snellenovom razlomku.

Vrednosti astigmatizma su izračunate iz vrednosti prelamanja glavnih meridijana rožnjače izraženih u dioptrijama (keratometrijske vrednosti - K1 i K2). Na osnovu toga, astigmatizam je klasifikovan na direktni (meridijan koji jače prelama je unutar 75° do 105°), indirektni ili inverzni (meridijan koji jače prelama je unutar 0° do 15° ili 165° do 180°) i kosi (meridijan koji jače prelama je unutar 16° do 74° ili 106° do 164°).

Skijaskopija je rađena uz pomoć Strich Skiaskope beta 200, Heine Optotechnik, Hersching, Germany, nakon postizanja cikloplegije i midrijaze na već opisan način (0,5% ciklopentolatom, dva puta u razmaku od 10 minuta, sat vremena pre pregleda). Dobijene vrednosti su izražene u dioptrijama za dva glavna meridijana.

Za statističku obradu podataka korišćen je programski paket Statistical Package for Social Sciences - SPSS 21. Numerička obeležja su prikazana putem srednjih vrednosti (aritmetička sredina) i mera varijabiliteta (opseg vrednosti, standardna devijacija), a atributivna obeležja korišćenjem frekvencija i procenata. Komparacija vrednosti numeričkih obeležja između dve grupe vršena je primenom Studentovog t- testa, a testiranje razlike frekvencija atributivnih obeležja primenom χ^2 testa. Za komparaciju vrednosti numeričkih obeležja u tri vremenske tačke korišćena je jednofaktorska analiza varijanse za ponovljena merenja. Za ispitivanje povezanosti dva obeležja upotrebljen je Pearsonov koeficijent korelacije. Statistički značajnim se smatraju vrednosti nivoa značajnosti $p < 0.05$. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

4 REZULTATI ISPITIVANJA

Sprovedenim ispitivanjem je obuhvaćeno 192 prevremeno rođena deteta (384 oka). Rađena su tri pregleda, u uzrastu od 3 meseca, 12 meseci i 6 godina života. Na pregled sa 12 meseci se javilo 87. dece pa se ostatak ispitivanja odnosi na njih. U skladu sa tim, u prvom delu analize rezultata, su pregledana deca podeljena na grupu jedan (87 beba kojima su rađeni pregledi i nakon 3. meseca) i grupu dva (ostatak uzorka).

4.1 POLNA STRUKTURA

Ukupno je pregledano 93 dečaka (48,44%) i 99 devojčica (51,56%). U prvoj grupi pregledano je 46,2%, a u drugoj 53,8% dečaka, dok je od ukupnog broja pregledanih devojčica njih 44,4% pregledano u okviru prve, a ostalih 55,6% u okviru druge grupe. Između posmatranih grupa nije postojala statistički značajna razlika u polnoj strukturi ($\chi^2=0,062$, $p=0,803$), što je prikazano na tabeli 4.1.

Tabela 4.1. Polna struktura ispitanika

		pol					
		muški		ženski		ukupno	
		N	%	N	%	N	%
grupa	1	43	46,2%	44	44,4%	87	45,3%
	2	50	53,8%	55	55,6%	105	54,7%
Ukupno		93	100,0%	99	100,0%	192	100,0%

4.2 GESTACIJSKA STAROST

Prosečna gestacijska starost na rođenju u prvoj grupi dece je bila 31,45 nedelja (24-36), a u drugoj 31,44 nedelje (23-37). U odsustvu podataka o gestaciji na rođenju za tri bebe u drugoj grupi, obrađeni su podaci 97,14% beba. Uočene razlike nisu bile statistički značajne ($t=0,018$, $p=0,986$), što je prikazano na tabeli 4.2.

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.2. Gestacijska starost

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
1	87	31,45	2,509	30,91	31,98	24	36
2	102	31,44	2,933	30,86	32,02	23	37
Ukupno	189	31,44	2,739	31,05	31,84	23	37

4.3 POROĐAJNA TELESNA MASA

Porodajna telesna masa pregledanih beba je u proseku bila 1616,80 grama, s tim da je ona bila nešto veća u prvoj (1643,51 gram), nego u drugoj grupi (1594,03 grama). Najmanja vrednost porodajne telesne mase u okviru prve grupe beba je bila 1190 grama, a najveća 3620 grama. Odgovarajuće vrednosti za drugu grupu su bile 636 grama i 2950 grama. Međutim razlika u vrednostima dve grupe nije bila statistički značajna ($t=0,723$, $p=0,471$). Nismo raspolagali podacima o telesnoj masi na rođenju za tri bebe druge grupe te se obrađeni podaci odnose na 97,14% njih. Tabela 4.3. sadrži detaljnije vrednosti merenja porodajne telesne mase.

Tabela 4.3. Porodajna telesna masa

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
1	87	1643,51	479,459	1541,32	1745,69	1190	3620
2	102	1594,03	460,282	1503,62	1684,44	636	2950
Ukupno	189	1616,80	468,602	1549,56	1684,04	1190	3620

4.4 REZULTATI MERENJA SA 3 MESECA

4.4.1 Nalaz na očnom dnu

Od 192 pregledane bebe, njih 101 (52,60%) nije imala ROP, a preostala 91 (47,40%) je imala prematurnu retinopatiju pri pregledu sa tri meseca. U prvoj grupi, od 87 beba, 34 (39,08%) nije imalo ROP, dok 53 (60,92%) jeste. Međutim, od 105 beba iz druge grupe, ROP nije imalo 67 (63,81%), a ROP na prvom pregledu je iz ove grupe imalo preostalih 38 (36,19%) beba. Tako je 33,7% dece koja nisu imala prematurnu retinopatiju pri prvom pregledu bilo iz prve grupe, a ostalih 66,3% su bila deca iz druge grupe. Odnos broja dece sa retinopatijom u ove dve grupe beba je bio 58,2% prema 41,8%. Dakle, statistički posmatrano, veoma značajno više dece iz grupe jedan je bilo sa ROP u odnosu na one iz grupe dva ($\chi^2=11,670$, $p=0,001$).

Procentualna zastupljenost premature retinopatije pri prvom pregledu dve postmatrane grupe dece je identična na desnom (tabela 4.4.1.1) i levom (tabela 4.4.1.2) oku, a izneti podaci su prikazani tabelarno.

Tabela 4.4.1.1. ROP OD

		ROP OD					
		ne		da		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
1		34	33,7%	53	58,2%	87	45,3%
grupa	2	67	66,3%	38	41,8%	105	54,7%
	Ukupno	101	100,0%	91	100,0%	192	100,0%

ROP- prematurna retinopatija, OD- desno oko

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.4.1.2. ROP OS

	ROP OS					
	ne		da		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
1	34	33,7%	53	58,2%	87	45,3%
grupa 2	67	66,3%	38	41,8%	105	54,7%
Ukupno	101	100,0%	91	100,0%	192	100,0%

ROP- prematurna retinopatija, OS- levo oko

Od ukupno 53 (60,92%) dece koliko ih je u okviru prve grupe imalo retinopatiju, na desnom oku, sa 3 meseca, njih 41,5% je imalo ROP 1, 9,4% ROP 2, 43,4% ROP 3, 1,9% ROP 4 i 3,8% ROP 5.

Na levom oku je u istom uzrastu 53 (60,92%) dece imalo retinopatiju. Učestalost ROP 1 je bila 41,5%, ROP 2 9,4%, ROP 3 45,3%, ROP 4 nije imalo ni jedno dete, a ROP 5 je imalo 3,8% dece.

Dat je tabelarni prikaz učestalosti pojedinih stadijuma ROP na desnom (tabela 4.4.1.3) i levom oku (tabela 4.4.1.4).

Tabela 4.4.1.3. Učestalost pojedinih stadijuma ROP OD sa 3 meseca

	N	%
1	22	41,5
2	5	9,4
3	23	43,4
4	1	1,9
5	2	3,8
Ukupno	53	100,0
Mean	2,17	
Median	2,00	
Mode	3	

ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko

Tabela 4.4.1.4. Učestalost pojedinih stadijuma ROP OS sa 3 meseca

	N	%
1	22	41,5
2	5	9,4
3	24	45,3
4	0	0,0
5	2	3,8
Ukupno	53	100,0
Mean	2,15	
Median	2,00	
Mode	3	

ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko

Rezultati ispitivanja

Interesantno je da u našem uzorku nije postojala statistički značajna razlika u broju pacijenata sa ROP kojima je bio neophodan tretman u odnosu na one kojima on nije rađen. Podaci na oba oka su isti ($\chi^2=0,170$, $p=0,680$). Tretman je rađen kod 52,8% dece a nije rađen kod 47,2% dece, što se vidi na tabelama 4.4.1.5. i 4.4.1.6.

Tabela 4.4.1.5. Procentualni prikaz učestalosti tretmana na desnom oku

	N	%
da	28	52,8
ne	25	47,2
Ukupno	53	100,0

Tabela 4.4.1.6. Procentualni prikaz učestalosti tretmana na levom oku

	N	%
da	28	52,8
ne	25	47,2
Ukupno	53	100,0

4.4.2 Aksijalna dužina

Aksijalne dužine i desnog ($t=1,221$, $p=0,225$) i levog ($t=0,750$, $p=0,455$) oka, sa 3 meseca, se nisu statistički značajno razlikovale među pacijentima sa retinopatijom u dve posmatrane grupe. Ona je na desnom oku u proseku iznosila 16,56mm (15,02 do 17,78mm; $SD=0,72mm$), odnosno 16,37mm (14,46 do 17,59mm; $SD=0,80mm$), a na levom 16,53mm (15,10 do 17,78mm; $SD=0,68mm$) i 16,42mm (14,72 do 17,40mm; $SD=0,72mm$). Vrednosti standardne devijacije ukazuju na nešto veću heterogenost druge grupe. Ovi podaci su dati na tabelama 4.4.2.1. i 4.4.2.2.

Tabela 4.4.2.1. AXL 3m OD - pacijenti sa ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
1	53	16,5626	0,72246	16,3635	16,7618	15,02	17,78
2	38	16,3661	0,80416	16,1017	16,6304	14,46	17,59
Ukupno	91	16,4805	0,75956	16,3224	16,6387	14,46	17,78

AXL - aksijalna dužina oka; 3m - 3 meseca; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.4.2.2. AXL 3m OS – pacijenti sa ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
1	53	16,5294	0,67523	16,3433	16,7156	15,10	17,78
2	38	16,4189	0,71711	16,1832	16,6547	14,72	17,40
Ukupno	91	16,4833	0,69126	16,3393	16,6273	14,72	17,78

AXL - aksijalna dužina oka; 3m - 3 meseca; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

Pacijenti bez retinopatije iz prve grupe su na oba oka imali statistički značajno veću vrednost aksijalne dužine, u poređenju sa pacijentima druge grupe. Ona je u proseku iznosila 17,06mm (15,97 do 18,27mm; SD=0,55mm) i 16,74mm (14,83 do 18,34mm; SD=0,74mm) na desnom (t=1,248, p=0,027) i 17,08mm (15,66 do 18,27mm; SD=0,54mm) i 16,71mm (14,76 do 18,00mm; SD=0,70mm) na levom oku (t=2,678, p=0,009), u prvoj odnosno drugoj grupu. Homogenost prve grupe u pogledu aksijalne dužine bulbosa pacijenata bez ROP je bila značajno veća u poređenju sa drugom grupom. Podaci o vrednostima aksijalne dužine desnog i levog oka pacijenata bez retinopatije su prikazani tabelarno (tabele 4.4.2.3. i 4.4.2.4).

Tabela 4.4.2.3. AXL 3m OD - pacijenti bez ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
1	34	17,0641	0,55159	16,8717	17,2566	15,97	18,27
2	67	16,7397	0,74333	16,5584	16,9210	14,83	18,34
Ukupno	101	16,8489	0,69915	16,7109	16,9869	14,83	18,34

AXL - aksijalna dužina oka; 3m - 3 meseca; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.4.2.4. AXL 3m OS - pacijenti bez ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
1	34	17,0785	0,54241	16,8893	17,2678	15,66	18,27
2	67	16,7100	0,70272	16,5386	16,8814	14,76	18,00
Ukupno	101	16,8341	0,67353	16,7011	16,9670	14,76	18,27

AXL - aksijalna dužina oka; 3m - 3 meseca; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

U okviru prve grupe, pacijenti bez ROP i na desnom ($t=3,996$, $p=0,000$) i na levom ($t=3,996$, $p=0,000$) oku su imali statistički veoma značajno veću vrednost aksijalne dužine u trećem mesecu, u odnosu na one sa retinopatijom. Vrednosti aksijalne dužine desnog oka beba bez i sa retinopatijom su 17,06mm (15,97 do 18,27mm; $SD=0,55$) i 16,56mm (15,02 do 17,78mm; $SD=0,72$ mm), dok su ove vrednosti na levom oku 17,08mm (15,66 do 18,27mm; $SD=0,54$ mm) i 16,53mm (15,10 do 17,78mm; $SD=0,68$ mm). Grupa bez ROP je bila homogenija u pogledu aksijalne dužine oba oka u poređenju sa grupom beba sa ROP, na šta ukazuju vrednosti standardne devijacije. Rezultati merenja aksijalnih promera bulbosa su prikazani tabelarno (tabele 4.4.2.5. i 4.4.2.6) i grafički (grafikoni 4.4.2.1. i 4.4.2.2).

Tabela 4.4.2.5. AXL 3m OD - prva grupa

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	34	17,0641	0,55159	16,8717	17,2566	15,97	18,27
sa ROP OD	53	16,5626	0,72246	16,3635	16,7618	15,02	17,78
Ukupno	87	16,7586	0,70208	16,6090	16,9083	15,02	18,27

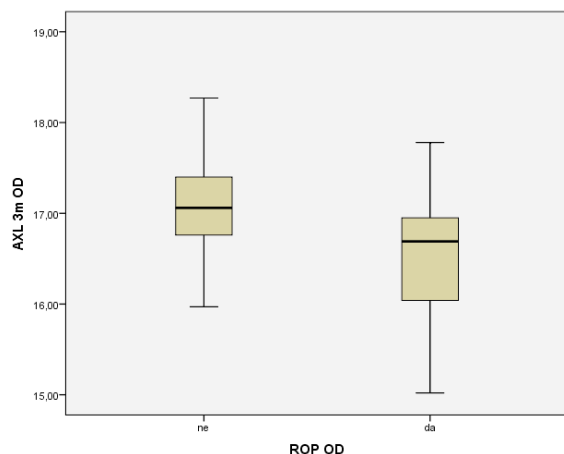
AXL - aksijalna dužina oka; 3m - 3 meseca; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Rezultati ispitivanja

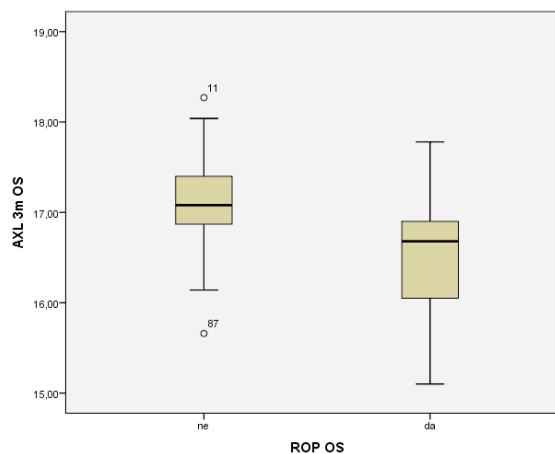
Tabela 4.4.2.6. AXL 3m OS - prva grupa

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	34	17,0785	0,54241	16,8893	17,2678	15,66	18,27
sa ROP OS	53	16,5294	0,67523	16,3433	16,7156	15,10	17,78
Ukupno	87	16,7440	0,67911	16,5993	16,8888	15,10	18,27

AXL - aksijalna dužina oka; 3m - 3 meseca; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija



AXL - aksijalna dužina oka; 3m - 3 meseca; OD - desno oko;
ROP - prematurna retinopatija



AXL - aksijalna dužina oka; 3m - 3 meseca; OS - levo oko;
ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.4.2.1. AXL 3m OD - prva grupa

Grafikon 4.4.2.2. AXL 3m OS - prva grupa

U drugoj grupi su takođe pacijenti bez ROP na desnom ($t=2,403$, $p=0,018$) i levom ($t=2,025$, $p=0,046$) oku imali statistički značajno veću vrednost aksijalne dužine u odnosu na one sa ROP. U pomenutom uzrastu aksijalni promeri desnog oka su bili 16,74mm (14,83 do 18,34mm; $SD=0,74$ mm) i 16,37mm (14,46 do 17,59mm; $SD=0,80$ mm), a levog 16,71mm (14,76 do 18,00mm; $SD=0,70$ mm) i 16,42mm (14,72 do 17,40mm; $SD=0,72$ mm) u dve posmatrane grupe. Homogenost grupa bez i sa ROP u pogledu vrednosti aksijane dužine desnog i levog oka je bila podjednaka, s tim da je ona bila nešto manja u pogledu vrednosti desnog oka u grupi sa ROP. Vrednosti aksijalnih

Rezultati ispitivanja

promera oba oka druge grupe beba se mogu videti na na grafikonima 4.4.2.3. i 4.4.2.4. i tabelama 4.4.2.7. i 4.4.2.8.

Tabela 4.4.2.7. AXL 3m OD - druga grupa

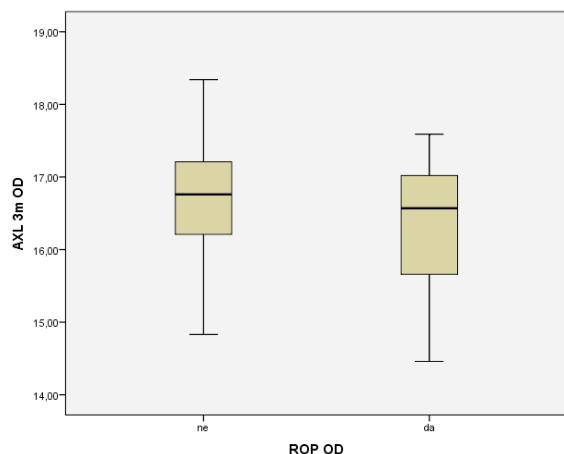
	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	67	16,7397	0,74333	16,5584	16,9210	14,83	18,34
sa ROP OD	38	16,3661	0,80416	16,1017	16,6304	14,46	17,59
Ukupno	105	16,6045	0,78311	16,4529	16,7560	14,46	18,34

AXL - aksijalna dužina oka; 3m - 3 meseca; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Tabela 4.4.2.8. AXL 3m OS - druga grupa

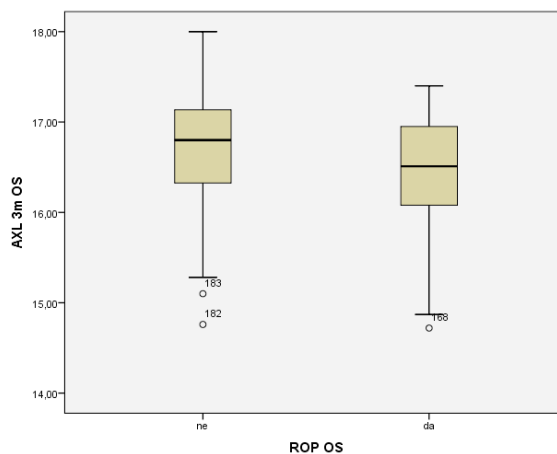
	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	67	16,7100	0,70272	16,5386	16,8814	14,76	18,00
sa ROP OS	38	16,4189	0,71711	16,1832	16,6547	14,72	17,40
Ukupno	105	16,6047	0,71839	16,4656	16,7437	14,72	18,00

AXL - aksijalna dužina oka; 3m - 3 meseca; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija



AXL - aksijalna dužina oka; 3m - 3 meseca; OD - desno oko;
ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.4.2.3. AXL 3m OD - druga grupa



AXL - aksijalna dužina oka; 3m - 3 meseca; OS - levo oko;
ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.4.2.4. AXL 3m OS - druga grupa

Iz iznesenih vrednosti aksijalnih dužina možemo zaključiti da je prosečna vrednost aksijalne dužine kada se uzmu u obzir podaci oba bulbusa, beba bez retinopatije u prvoj grupi 17,07mm, a onih sa retinopatijom 16,55mm. Odgovarajuće vrednosti beba u drugoj grupi su 16,73mm, odnosno 16,40mm.

4.4.3 Dubina prednje očne komore

Dubine prednje očne komore desnog ($t=0,238$, $p=0,812$) i levog ($t=0,976$, $p=0,331$) oka se nisu statistički značajno razlikovale, sa 3 meseca starosti, među bebama sa ROP dve posmatrane grupe. One su na desnom oku iznosile 2,34mm (1,92 do 4,34mm; $SD=0,38$ mm), odnosno 2,33mm (1,96 do 2,90mm; $SD=0,26$ mm), a na levom 2,38mm (1,85 do 4,27mm; $SD=0,36$ mm) i 2,31mm (2,00 do 3,02mm; $SD=0,24$ mm). Druga grupa je u oba slučaja bila homogenija. Precizniji podaci dobijeni analizom merenja dubine prednje očne komore su prikazani na tabelama 4.4.3.1. i 4.4.3.2.

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.4.3.1. Prosečna dubina CA sa 3m OD – pacijenti sa ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
1	53	2,3438	0,37944	2,2392	2,4484	1,92	4,34
2	38	2,3268	0,25927	2,2416	2,4121	1,96	2,90
Ukupno	91	2,3367	0,33300	2,2674	2,4061	1,92	4,34

CA - prednja očna komora; 3m - 3 meseca; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Tabela 4.4.3.2. Prosečna dubina CA sa 3m OS - pacijenti sa ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
1	53	2,3762	0,36444	2,2758	2,4767	1,85	4,27
2	38	2,3100	0,24131	2,2307	2,3893	2,00	3,02
Ukupno	91	2,3486	0,31899	2,2821	2,4150	1,85	4,27

CA - prednja očna komora; 3m - 3 meseca; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

Nije registrovana ni statistički značajna razlika u vrednostima dubine prednje očne komore desnog ($t=0,160$, $p=0,873$) i levog ($t=0,999$, $p=0,320$) oka pacijenata bez ROP prve i druge grupe, što se vidi na tabelama 4.4.3.3. i 4.4.3.4. Dubine prednje očne komore beba prve grupe na desnom oku su u proseku bile 2,31mm (1,92 do 2,90mm; $SD=0,24$ mm), a druge 2,32mm (1,85 do 3,51mm; $SD=0,26$ mm). Odgovarajuće vrednosti levog oka prve, odnosno druge grupe su bile 2,39mm (2,11 do 3,36mm; $SD=0,27$ mm) i 2,34mm (1,92 do 2,94mm; $SD=0,22$ mm). Vrednosti pacijenata prve grupe su bile nešto homogenije na desnom i heterogenije na levom oku.

Tabela 4.4.3.3. Prosečna dubina CA sa 3m OD - pacijenti bez ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
1	34	2,3132	0,23514	2,2312	2,3953	1,92	2,90
2	67	2,3218	0,26250	2,2578	2,3858	1,85	3,51
Ukupno	101	2,3189	0,25247	2,2691	2,3688	1,85	3,51

CA - prednja očna komora; 3m - 3 meseca; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.4.3.4. Prosečna dubina CA sa 3m OS - pacijenti bez ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
1	34	2,3871	0,27300	2,2918	2,4823	2,11	3,36
2	67	2,3369	0,21934	2,2834	2,3904	1,92	2,94
Ukupno	101	2,3538	0,23857	2,3067	2,4009	1,92	3,36

CA - prednja očna komora; 3m - 3 meseca; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

Među pacijentima prve grupe na oba oka nije dobijena statistički značajna razlika u dubinama prednje očne komore, sa tri meseca starosti, u odnosu na prisustvo ROP (desno oko: $t=0,420$, $p=0,676$; levo oko: $t=0,149$, $p=0,882$). Parametri očne komore desnog oka su bili 2,31mm (1,92 do 2,90mm; $SD=0,24$ mm) u grupi bez, odnosno 2,34mm (1,92 do 4,34mm; $SD=0,38$ mm) u grupi sa ROP, a levog 2,39mm (2,11 do 3,36mm; $SD=0,27$ mm) i 2,38mm (1,85 do 4,27mm; $SD=0,36$ mm) u dve pomenute grupe. Heterogenost grupe sa ROP je bila znatno veća u odnosu na grupu bez ROP, posebno na desnom oku (tabele 4.4.3.5. i 4.4.3.6. i grafikoni 4.4.3.1. i 4.4.3.2).

Tabela 4.4.3.5. Prosečna dubina CA sa 3m OD - prva grupa

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	34	2,3132	0,23514	2,2312	2,3953	1,92	2,90
sa ROP OD	53	2,3438	0,37944	2,2392	2,4484	1,92	4,34
Ukupno	87	2,3318	0,32938	2,2616	2,4020	1,92	4,34

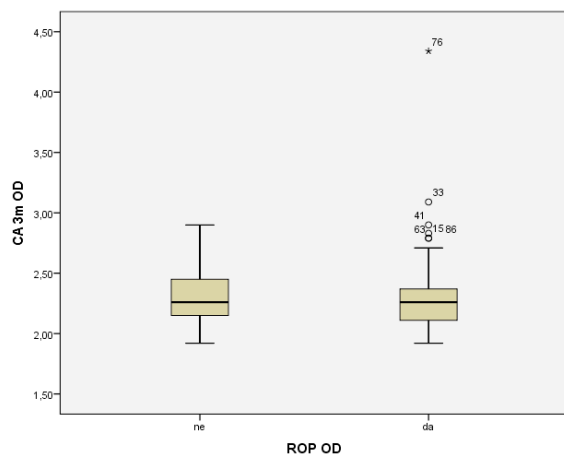
CA - prednja očna komora; 3m - 3 meseca; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Rezultati ispitivanja

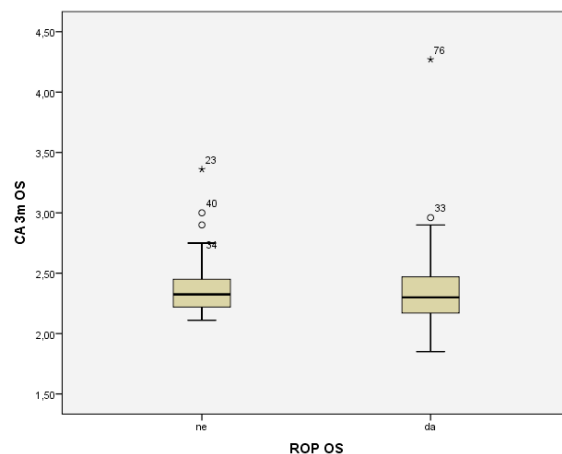
Tabela 4.4.3.6. Prosečna dubina CA sa 3m OS - prva grupa

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	34	2,3871	0,27300	2,2918	2,4823	2,11	3,36
sa ROP OS	53	2,3762	0,36444	2,2758	2,4767	1,85	4,27
Ukupno	87	2,3805	0,33005	2,3101	2,4508	1,85	4,27

CA - prednja očna komora; 3m - 3 meseca; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija



CA - dubina prednje očne komore; 3m - 3 meseca; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija



CA - dubina prednje očne komore; 3m - 3 meseca; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.4.3.1. Prosečna dubina CA 3m OD - prva grupa

Grafikon 4.4.3.2. Prosečna dubina CA 3m OS - prva grupa

Nije dobijena statistička značajnost poređenjem vrednosti dubine prednje očne komore desnog ($t=0,095$, $p=0,924$), kao ni levog ($t=0,582$, $p=0,562$) oka, beba bez i sa ROP ni u drugoj grupi, gde su ove vrednosti iznosile 2,32mm (1,85 do 3,51mm; $SD=0,26$ mm) odnosno 2,33mm (1,96 do 2,90mm; $SD=0,26$ mm) za desno i 2,34mm (1,92 do 2,94mm; $SD=0,22$ mm) odnosno 2,31mm (2,00 do 3,02mm; $SD=0,24$ mm) za levo oko. Homogenost vrednosti dubine prdnje očne komore oba oka u grupi sa i bez ROP je bila podjednaka. Sledi tabelarni prikaz parametara prednje očne komore pacijenata druge grupe (tabele 4.4.3.7. i 4.4.3.8).

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.4.3.7. Prosečna dubina CA sa 3m - OD druga grupa

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	67	2,3218	0,26250	2,2578	2,3858	1,85	3,51
sa ROP OD	38	2,3268	0,25927	2,2416	2,4121	1,96	2,90
Ukupno	105	2,3236	0,26010	2,2733	2,3740	1,85	3,51

CA - prednja očna komora; 3m - 3 meseca; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Tabela 4.4.3.8. Prosečna dubina CA sa 3m OS - druga grupa

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	67	2,3369	0,21934	2,2834	2,3904	1,92	2,94
sa ROP OS	38	2,3100	0,24131	2,2307	2,3893	2,00	3,02
Ukupno	105	2,3271	0,22675	2,2833	2,3710	1,92	3,02

CA - prednja očna komora; 3m - 3 meseca; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

Iz iznesenih podataka možemo dobiti prosečnu vrednost dubine prednje očne komore oba oka. Ona je u prvoj grupi beba bila 2,36mm ukoliko je bila prisutna retinopatija, odnosno 2,35mm u slučaju normalnog razvoja krvnih sudova na očnom dnu. Odgovarajuće vrednosti u drugoj grupi su iznosile 2,32mm, odnosno 2,33mm. Nije postojala statistički značajna razlika u ovim vrednostima dva oka, a ona nije registrovana ni kad su poređene dve grupe dece, odnosno vrednosti dubine prednje očne komore dece sa različitim nalazima na očnom dnu.

4.4.4 Debljina očnog sočiva

Debljina očnog sočiva desnog oka pacijenata sa prematurnom retinopatijom prve i druge grupe su bile 4,04mm (2,10 do 4,70mm; SD=0,49mm), odnosno 4,03mm (3,30 do

Rezultati ispitivanja

4,60mm; SD=0,32mm) i nisu se statistički značajno razlikovale, međutim heterogenost prve grupe je bila značajno veća ($t=0,047$, $p=0,963$). Statistička značajnost nije dobijena ni poređenjem parametara sočiva levog oka pacijenata sa ROP, prve i druge grupe ($t=1,224$, $p=0,224$). Ove vrednosti su za levo oko u prvoj grupi u proseku iznosile 3,96mm (2,26 do 4,75mm; SD=0,47mm), a drugoj 4,07mm (3,11 do 4,79mm; SD=0,33mm). Heterogenost prve grupe je bila veća i kada se analiziraju vrednosti levog oka. Na tabelama 4.4.4.1. i 4.4.4.2. su prikazani podaci o debljini očnog sočiva pacijenata sa ROP.

Tabela 4.4.4.1. Debljina očnog sočiva 3m OD - pacijenti sa ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
1	53	4,037	0,4853	3,904	4,171	2,10	4,70
2	38	4,033	0,3178	3,929	4,138	3,30	4,60
Ukupno	91	4,036	0,4214	3,948	4,123	2,10	4,70

3m - 3 meseca; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Tabela 4.4.4.2. Debljina očnog sočiva 3m OS - pacijenti sa ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
1	53	3,9632	0,47143	3,8333	4,0932	2,26	4,75
2	38	4,0721	0,33064	3,9634	4,1808	3,11	4,79
Ukupno	91	4,0087	0,41985	3,9212	4,0961	2,26	4,79

3m - 3 meseca; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

Vrednosti debljine očnog sočiva pacijenata bez ROP ni desnog (4,16mm (3,40 do 4,90mm; SD=0,30mm) i 4,13mm (3,30 do 4,70mm; SD=0,26mm)) ni levog oka (4,14mm (2,75 do 4,79mm; SD=0,37mm) i 4,15mm (3,20 do 4,71mm; SD=0,26mm)), u dve analizirane grupe, se nisu statistički značajno razlikovale (desno oko: $t=0,621$, $p=0,536$, levo oko: $t=0,184$, $p=0,854$), što je sve prikazano na tabelama 4.4.4.3. i 4.4.4.4. Vrednosti standardne devijacije ukazuju na to da je homogenost druge grupe bila nešto veća.

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.4.4.3. Debljina očnog sočiva 3m OD - pacijenti bez ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
1	34	4,164	0,3005	4,059	4,269	3,40	4,90
2	67	4,128	0,2569	4,066	4,191	3,30	4,70
Ukupno	101	4,140	0,2713	4,087	4,194	3,30	4,90

3m - 3 meseca; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Tabela 4.4.4.4. Debljina očnog sočiva 3m OS - pacijenti bez ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
1	34	4,1400	0,36866	4,0114	4,2686	2,75	4,79
2	67	4,1516	0,25852	4,0886	4,2147	3,20	4,71
Ukupno	101	4,1477	0,29831	4,0888	4,2066	2,75	4,79

3m - 3 meseca; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

Prosečne vrednosti debljine očnog sočiva desnog i levog oka pacijenata prve grupe bez retinopatije su bile 4,16mm (3,40 do 4,90mm; SD=0,30mm) i 4,14mm (2,75 do 4,79mm; SD=0,37mm), a sa retinopatijom 4,04mm (2,10 do 4,70mm; SD=0,49mm) i 3,96mm (2,26 do 4,75mm; SD=0,47mm). Dobijene razlike nisu statistički značajne ni na desnom ($t=1,360$, $p=0,177$) ni na levom ($t=1,852$, $p=0,067$) oku, a homogenost je u oba slučaja bila značajno veća među pacijentima bez ROP.

Tabele 4.4.4.5. i 4.4.4.6. i grafikoni 4.4.4.1. i 4.4.4.2. sadrže preciznije rezultate merenja očnog sočiva dva oka dece bez i sa prematurnom retinopatijom.

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.4.4.5. Debljina očnog sočiva 3m OD - prva grupa

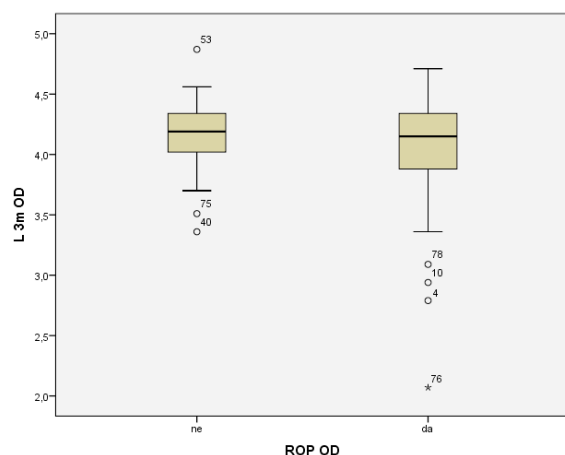
	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	34	4,164	0,3005	4,059	4,269	3,40	4,90
sa ROP OD	53	4,037	0,4853	3,904	4,171	2,10	4,70
Ukupno	87	4,087	0,4253	3,996	4,177	2,10	4,90

3m - 3 meseca; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

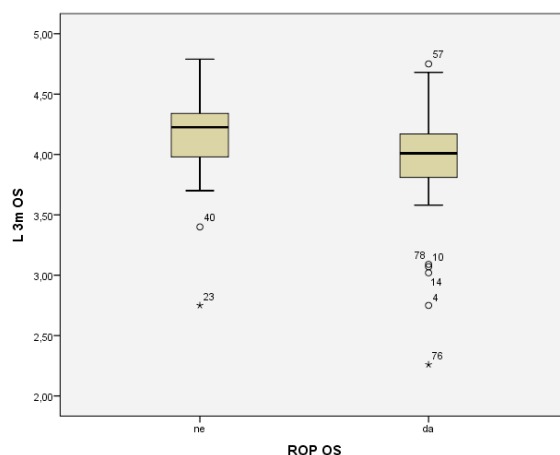
Tabela 4.4.4.6. Debljina očnog sočiva 3m OS - prva grupa

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	34	4,1400	0,36866	4,0114	4,2686	2,75	4,79
sa ROP OS	53	3,9632	0,47143	3,8333	4,0932	2,26	4,75
Ukupno	87	4,0323	0,44052	3,9384	4,1262	2,26	4,79

3m - 3 meseca; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija



L - debljina očnog sočiva, 3m - 3 meseca; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija



L - debljina očnog sočiva, 3m - 3 meseca; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.4.4.1. Debljina očnog sočiva 3m OD - prva grupa

Grafikon 4.4.4.2. Debljina očnog sočiva 3m OS - prva grupa

Rezultati ispitivanja

Statistička značajnost nije dobijena poređenjem debljina očnog sočiva beba druge grupe, bez i sa ROP na desnom ($t=1,670$, $p=0,098$), kao ni na levom ($t=1,367$, $p=0,175$) oku. Ove vrednosti su bile 4,13mm (3,30 do 4,70mm; $SD=0,26$ mm) i 4,15mm (3,20 do 4,71mm; $SD=0,26$ mm) među pacijentima bez i 4,03mm (3,30 do 4,60mm; $SD=0,32$ mm) i 4,07mm (3,11 do 4,79mm; $SD=0,33$ mm) među pacijentima sa ROP. Homogenost u pogledu debljine očnog sočiva i desnog i levog oka je bila veća u grupi dece bez ROP, u odnosu na grupu sa promenama na retini u sklopu prematuriteta. Naredne tabele (4.4.4.7. i 4.4.4.8) detaljnije prikazuju rezultate merenja očnog sočiva druge grupe beba.

Tabela 4.4.4.7. Debljina očnog sočiva 3m OD - druga grupa

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	67	4,128	0,2569	4,066	4,191	3,30	4,70
sa ROP OD	38	4,033	0,3178	3,929	4,138	3,30	4,60
Ukupno	105	4,094	0,2827	4,039	4,149	3,30	4,70

3m - 3 meseca; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Tabela 4.4.4.8. Debljina očnog sočiva 3m OS - druga grupa

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	67	4,1516	0,25852	4,0886	4,2147	3,20	4,71
sa ROP OS	38	4,0721	0,33064	3,9634	4,1808	3,11	4,79
Ukupno	105	4,1229	0,28772	4,0672	4,1785	3,11	4,79

3m - 3 meseca; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

Prosečna debljina očnog sočiva oba oka, prve grupe pacijenta sa ROP je iznosila tačno 4,00mm, a bez ROP 4,15mm. U drugoj grupi te vrednosti su bile 4,05mm odnosno 4,14mm, u zavisnosti od nalaza na očnom dnu. Nisu zabeležene statistički značajne

razlike poređenjem vrednosti desnog i levog oka, među dve posmatrane grupe beba, kao ni među bebama sa i bez prematurne retinopatije.

4.5 REZULTATI MERENJA SA 12 MESECI

4.5.1 Nalaz na očnom dnu

Od 87 beba koliko je pregledano sa 12 meseci njih 62 (71,26%) je imalo uredno razvijenu krvnu mrežu retine. Preostalih 25 (28,74%) je imalo promene na očnom dnu kao posledice kriopeksije ili laserske terapije retine. Nalaz je bio gotovo identičan na oba oka uz to da je jedno dete imalo trakciju makule na desnom oku, jedno je operisalo ablaciju na levom, a jedno je obostrano uz lasersku intervenciju imalo bleđe papile vidnog živca.

4.5.2 Aksijalna dužina

U uzrastu od 12 meseci su aksijalne dužine i desnog ($t=2,329$, $p=0,022$) i levog ($t=2,087$, $p=0,040$) bulbusa pacijenata bez ROP bile statistički značajno veće od odgovarajućih parametara pacijenata sa ROP. One su iznosile 20,64mm (19,00 do 3,40mm; SD=1,88mm) i 20,29mm (19,00 do 22,00mm; SD=0,65mm), na desnom odnosno levom oku, kod pacijenata bez ROP i 19,94mm, obostrano (u rasponu od 17,40 do 22,10mm; SD=0,87mm na desnom i 16,70 do 21,80mm; SD=0,84mm na levom oku), kod pacijenata sa ROP. Homogenost u grupi sa ROP je bila podjednaka kada se uporede dva oka, međutim grupa bez ROP je u pogledu aksijalne dužine na desnom oku bila izrazito heterogena usled prisustva jednog deteta sa veoma velikom vrednosti koja značajno odstupa od ostatka homogene mase. Naredne tabele (tabela 4.5.2.1. i 4.5.2.2) i grafikoni (grafikon 4.5.2.1 i 4.5.2.2) to i prikazuju.

Rezultati ispitivanja

Tablela 4.5.2.1. Prosečna vrednost AXL OD sa 12 meseci

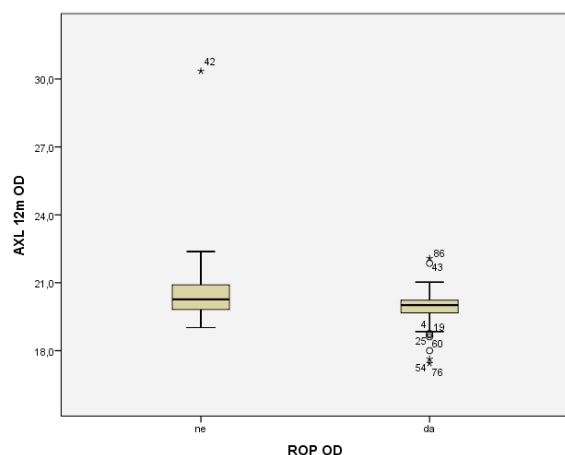
	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	34	20,636	1,8873	19,978	21,295	19,00	30,40
sa ROP OD	53	19,941	0,8695	19,701	20,181	17,40	22,10
Ukupno	87	20,213	1,3929	19,916	20,510	17,40	30,40

AXL - aksijalna dužina oka; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Tablela 4.5.2.2. Prosečna vrednost AXL OS sa 12 meseci

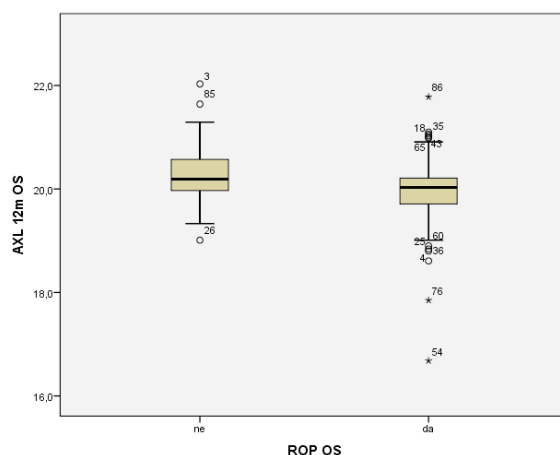
	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	34	20,293	0,6527	20,065	20,521	19,00	22,00
sa ROP OS	53	19,940	0,8368	19,709	20,170	16,70	21,80
Ukupno	87	20,078	0,7854	19,910	20,245	16,70	22,00

AXL - aksijalna dužina oka; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija



AXL - aksijalna dužina oka; 12m - 12 meseci; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.5.2.1. Prosečna vrednost AXL OD sa 12 meseci



AXL - aksijalna dužina oka; 12m - 12 meseci; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.5.2.2. Prosečna vrednost AXL OS sa 12 meseci

Rezultati ispitivanja

Ukupna prosečna vrednost aksijalne dužine oba oka pacijenata sa ROP sa 12 meseci je iznosila 19,94mm, a bez ROP 20,47mm. Dakle, u slučaju promena na retini u sklopu prematuriteta, očna jabučica je u proseku, sa godinu dana statistički značajno manjeg aksijalnog promera. U našoj studiji nije postojala statistički značajna razlika u ovim vrednostima između desnog i levog oka.

4.5.3 Dubina prednje očne komore

Dubina prednje očne komore sa 12 meseci se nije statistički značajno razlikovala među pacijentima sa i bez ROP. Prosečna dubina prednje očne komore desnog oka je bila 3,10mm (2,14 do 3,58mm; SD=0,34mm) i 3,01mm (2,15 do 3,77mm; SD=0,41mm) u grupi dece bez odnosno sa retinopatijom ($t=1,048$, $p=0,268$), dok su te vrednosti na levom oku u posmatranim grupama iznosile 3,10mm (2,26 do 3,81mm; SD=0,37mm) odnosno 2,99mm (2,40 do 3,57mm; SD=0,34mm) ($t=1,408$, $p=0,163$). Homogenost grupe bez ROP kada se analiziraju dubine prednje očne komore je bila veća u odnosu na grupu sa ROP na desnom, a neznatno manja na levom oku. Prikaz ovih podataka je na tabelama 4.5.3.1. i 4.5.3.2. i grafikonima 4.5.3.1. i 4.5.3.2.

Tabela 4.5.3.1. Prosečna dubina CA OD sa 12 meseci

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	34	3,0950	0,33553	2,9779	3,2121	2,14	3,58
sa ROP OD	53	3,0066	0,41186	2,8931	3,1201	2,15	3,77
Ukupno	87	3,0411	0,38425	2,9593	3,1230	2,14	3,77

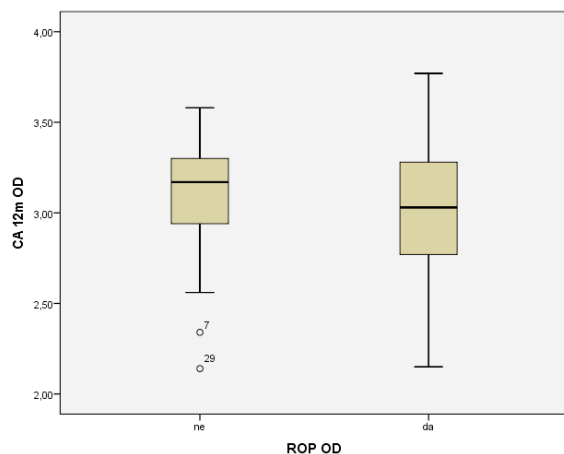
CA - prednja očna komora, OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.5.3.2. Prosečna dubina CA OS sa 12 meseci

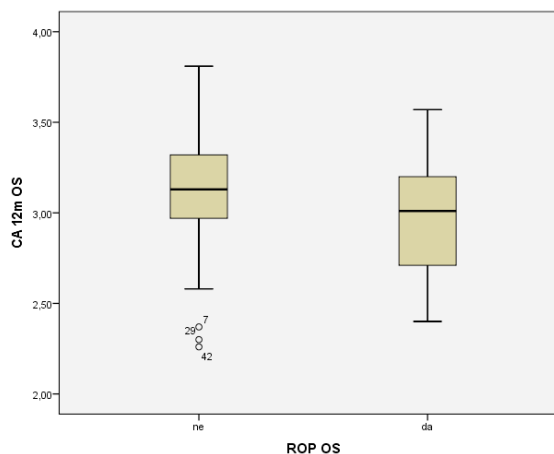
	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	34	3,0997	0,37490	2,9689	3,2305	2,26	3,81
sa ROP OS	53	2,9902	0,34027	2,8964	3,0840	2,40	3,57
Ukupno	87	3,0330	0,35613	2,9571	3,1089	2,26	3,81

CA - prednja očna komora, OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija



CA - dubina prednje očne komore, 12m - 12 meseci; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.5.3.1. Prosečna dubina CA OD sa 12 meseci



CA - dubina prednje očne komore, 12m - 12 meseci; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.5.3.2. Prosečna dubina CA OS sa 12 meseci

Lako je iz prikazanih podataka izračunati prosečnu vrednost dubine prednje očne komore oba oka kod dece bez i sa prematurnom retinopatijom. Ona je u uzrastu od 12 meseci bila nešto manja, ali bez statističke značajnosti, kod dece sa ROP i iznosila je 3,00mm, dok je kod dece bez ROP bila 3,10mm. Nije postojala statistički značajna razlika u odgovarajućim vrednostima desnog i levog oka.

4.5.4 Debljina očnog sočiva

Anteroposteriorni dijametar sočiva sa godinu dana se nije statistički značajno razlikovao među pacijentima sa i bez ROP, ni na desnom ni na levom oku.

Na desnom oku prosečna vrednost debljine sočiva je bila 4,37mm (3,77 do 4,92mm; SD=0,30mm) u grupi beba bez ROP i 4,28mm (3,69 do 5,13mm; SD=0,28mm) u grupi beba sa ROP ($t=1,357$, $p=0,178$). Na levom oku je ova vrednost bila gotovo ista kao i na desnom i iznosila je 4,36mm (3,02 do 4,90mm; SD=0,36mm) u grupi beba bez ROP i 4,29mm (3,81 do 4,96mm; SD=0,26mm) u grupi beba sa ROP ($t=1,092$, $p=0,278$). Interesantno je da je homogenost u oba slučaja bila veća u grupi sa ROP.

Vrednosti anteroposteriornog promera sočiva desnog (tabela 4.5.4.1, grafikon 4.5.4.1) i levog oka (tabela 4.5.4.2, grafikon 4.5.4.2) su dati tabelarno i grafički.

Tabela 4.5.4.1. Prosečna debljina sočiva OD sa 12 meseci

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	34	4,3691	0,30455	4,2629	4,4754	3,77	4,92
sa ROP OD	53	4,2830	0,27822	4,2063	4,3597	3,69	5,13
Ukupno	87	4,3167	0,29013	4,2548	4,3785	3,69	5,13

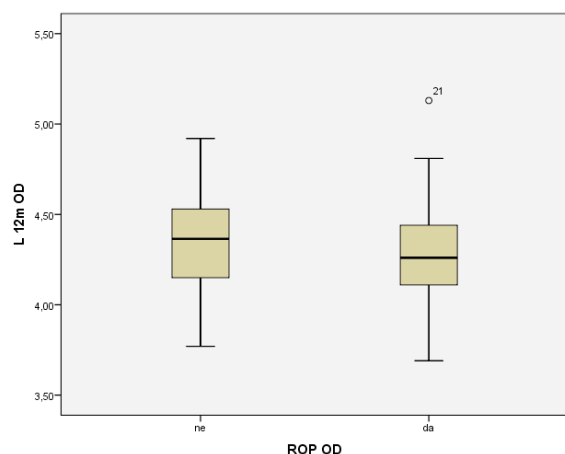
OD - desno oko, ROP - prematurna retinopatija

Tabela 4.5.4.2. Prosečna debljina sočiva OS sa 12 meseci

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	34	4,3591	0,35870	4,2340	4,4843	3,02	4,90
sa ROP OS	53	4,2868	0,25840	4,2156	4,3580	3,81	4,96
Ukupno	87	4,3151	0,30167	4,2508	4,3794	3,02	4,96

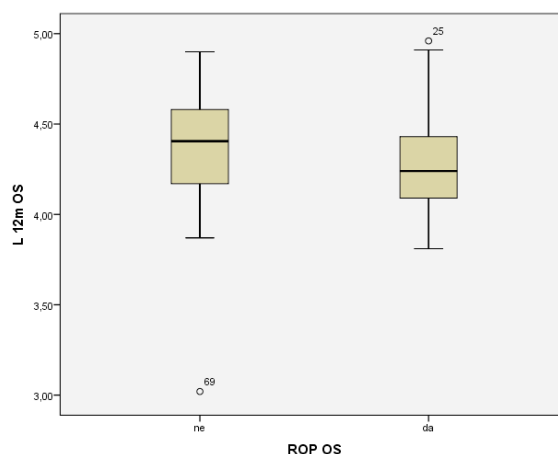
OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

Rezultati ispitivanja



L - debljina očnog sočiva; 12m - 12 meseci; OD - desno oko;
ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.5.4.1. Prosečna debljina sočiva OD sa 12 meseci



L - debljina očnog sočiva; 12m - 12 meseci; OS - levo oko;
ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.5.4.2. Prosečna debljina sočiva OS sa 12 meseci

Obzirom da nije postojala značajna razlika u parametrima sočiva desnog i levog oka, izračunata je prosečna vrednost debljine sočiva oba oka, koja je kod beba bez ROP iznosila skoro 4,37mm, a sa ROP gotovo 4,29mm.

4.6 REZULTATI MERENJA SA 6 GODINA

4.6.1 Nalaz na očnom dnu

U predškolskom uzrastu pregledano je 56 dece. Pri tome je njih 15 (26,79%) imalo promene na retini kao posledice tretmana ROP, a 41 (73,21%) uredno razvijenu krvnu mrežu retine. Nalaz na desnom i levom oku je bio gotovo identičan. Interesantno je, međutim, napomenuti da je jedno dete na desnom oku imalo trakciju makule, jedno je imalo kongenitalnu kataraktu, zatim dva deteta su razvila levostrani ROP V i mikroftalmus, a registrovan je i jedan slučaj obostrane ekskavacije PNO.

4.6.2 Aksijalna dužina

U uzrastu od 6 godina aksijalne dužine oba oka su bile podjednake i iznosile su 22,26mm (20,95 do 23,44mm; SD=0,62mm) i 21,65mm (18,65 do 23,48mm; SD=1,13mm) kada je u pitanju desno i 22,26mm (21,18 do 23,29mm; SD=0,60mm) i 21,73mm (19,18 do 23,44mm; SD=1,04mm) kada je u pitanju levo oko, u grupi dece bez i sa ROP. Dakle, deca bez preturne retinopatije su imala statistički značajno veću vrednost aksijalne dužine i desnog ($t=2,348$, $p=0,023$) i levog ($t=2,185$, $p=0,033$) oka u 6. godini, što se vidi na tabeli 4.6.2.1. i grafikonu 4.6.2.1. za desno, odnosno na tabeli 4.6.2.2. i grafikonu 4.6.2.2. za levo oko. Heterogenost je u grupi sa ROP bila značajno veća u odnosu na grupu bez ROP.

Tabela 4.6.2.1. Prosečna vrednost AXL OD sa 6 godina

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	23	22,2622	0,61663	21,9955	22,5288	20,95	23,44
sa ROP OD	32	21,6516	1,13002	21,2441	22,0590	18,65	23,48
Ukupno	55	21,9069	0,99014	21,6392	22,1746	18,65	23,48

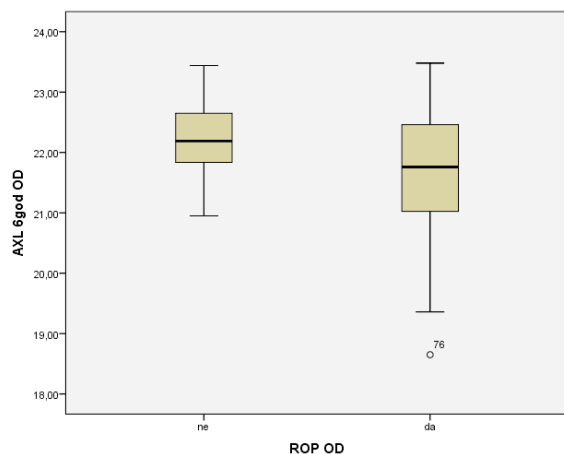
AXL - aksijalna dužina oka; OD - desno oko; ROP - preturna retinopatija

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.6.2.2. Prosečna vrednost AXL OS sa 6 godina

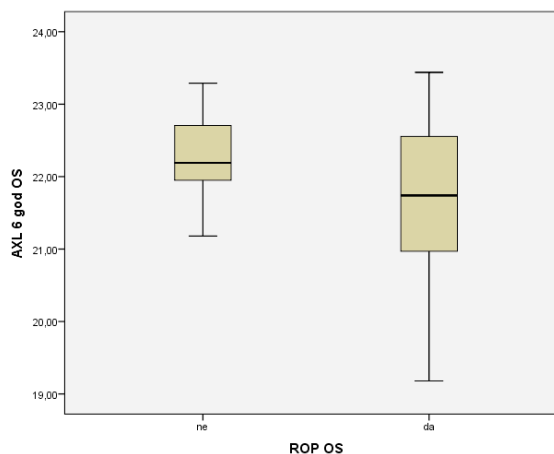
	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	23	22,2587	0,60249	21,9982	22,5192	21,18	23,29
sa ROP OS	32	21,7284	1,04412	21,3520	22,1049	19,18	23,44
Ukupno	55	21,9502	0,91838	21,7019	22,1985	19,18	23,44

AXL - aksijalna dužina oka; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija



AXL - aksijalna dužina oka; 6god - 6 godina; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.6.2.1. Prosečna vrednost AXL OD sa 6 godina



AXL - aksijalna dužina oka; 6god - 6 godina; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.6.2.2. Prosečna vrednost AXL OS sa 6 godina

Ukupno uzevši, prosečna vrednost aksijalne dužine oba oka dece koja su imala retinopatiju u najranijem uzrastu je sa 6 godina iznosila 21,69mm, a one koja nisu imala ROP 22,26mm. Uočena razlika je statistički značajna.

4.6.3 Dubina prednje očne komore

Dubine prednje očne komore desnog i levog oka dece bez retinopatije, sa 6 godina, su bile 3,47mm (3,05 do 3,92mm; SD=0,24mm) i 3,49mm (3,09 do 3,96mm; SD=0,23mm), dok su u istom uzrastu dubine prednje očne komore desnog i levog oka dece sa retinopatijom bile 3,20mm (2,49 do 4,30mm; SD=0,40mm) i 3,30mm (2,49 do 4,15mm; SD=0,36mm). Dobijene razlike su statistički veoma značajne i na desnom ($t=2,837$, $p=0,006$) i na levom ($t=2,263$, $p=0,028$) oku. Homogenost je u grupi bez ROP bila velika i podjednaka na oba oka, dok je grupa sa ROP bila znatno heterogenija. Tabele 4.6.3.1. i 4.6.3.2. i grafikoni 4.6.3.1. i 4.6.3.2. sadrže podatke o vrednostima dubine prednje očne komore oba oka.

Tabela 4.6.3.1. Prosečna dubina CA OD sa 6 godina

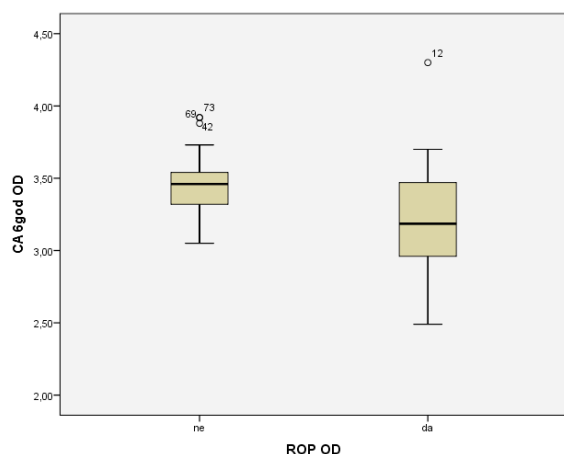
	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	23	3,4687	0,23944	3,3652	3,5722	3,05	3,92
sa ROP OD	32	3,2025	0,40100	3,0579	3,3471	2,49	4,30
Ukupno	55	3,3138	0,36500	3,2151	3,4125	2,49	4,30

CA - prednja očna komora; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Tabela 4.6.3.2. Prosečna dubina CA OS sa 6 godina

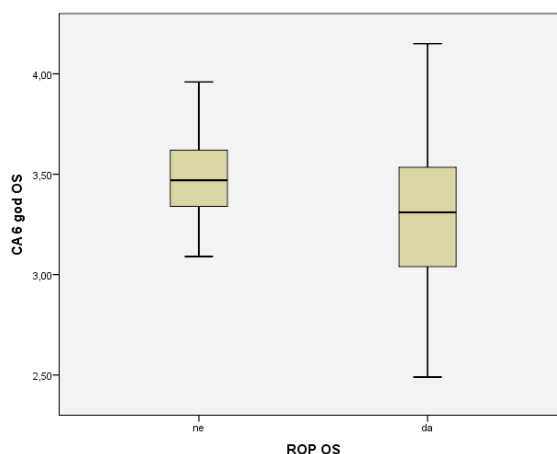
	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	23	3,4930	0,22644	3,3951	3,5910	3,09	3,96
sa ROP OS	32	3,2984	0,36452	3,1670	3,4299	2,49	4,15
Ukupno	55	3,3798	0,32643	3,2916	3,4681	2,49	4,15

CA - prednja očna komora; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija



CA - dubina prednje očne komore; 6god - 6 godina; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.6.3.1. Prosečna dubina CA OD sa 6 godina



CA - dubina prednje očne komore; 6god - 6 godina; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.6.3.2. Prosečna dubina CA OS sa 6 godina

Obzirom da nije postojala statistički značajna razlika u vrednostima odgovarajućih parametara desnog i levog oka, izračunali smo prosečnu dubinu prednje očne komore oba oka u preškolskom uzrastu koja je kod dece bez podatka o ROP iznosila 3,48mm, a sa ROP 3,25mm.

4.6.4 Debljina očnog sočiva

Anteroposteriorni dijametar sočiva desnog oka se nije statistički značajno razlikovao u 6. godini života, dece bez i sa prematurnom retinopatijom ($t=0,980$, $p=0,332$). Nije dobijena statistički značajna razlika ni kada su poređene odgovarajuće vrednosti za levo oko ($t=1,042$, $p=0,302$). Debljine očnog sočiva su bile podjednake i iznosile su 4,01mm (3,66 do 4,49mm; $SD=0,18$ mm) za desno i 3,98mm (3,66 do 4,26mm; $SD=0,15$ mm) za levo oko, u grupi dece bez retinopatije, a 4,08mm (3,20 do 4,68mm; $SD=0,32$ mm) za desno i 4,04mm (3,47 do 4,60mm; $SD=0,26$ mm) za levo oko u grupi dece sa retinopatijom. Poređenjem debljine očnog sočiva u grupi bez i sa ROP na desnom i levom oku, uočava se veća homogenost u grupi bez premature retinopatije na oba oka. Tabele 4.6.4.1. i 4.6.4.2. i grafikoni 4.6.4.1. i 4.6.4.2. to i pokazuju.

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.6.4.1. Prosečna debljina očnog sočiva OD sa 6 godina

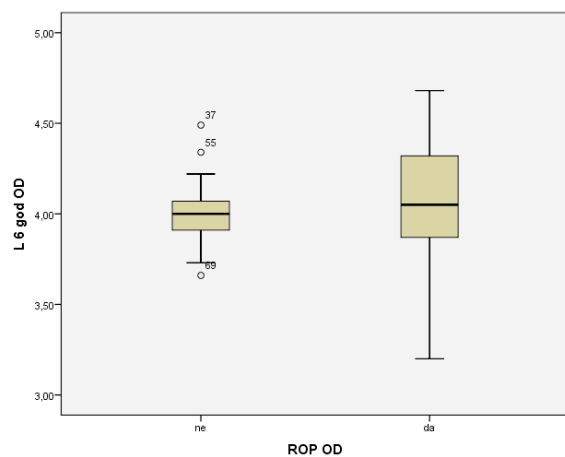
	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	23	4,0078	0,17656	3,9315	4,0842	3,66	4,49
sa ROP OD	32	4,0794	0,31601	3,9654	4,1933	3,20	4,68
Ukupno	55	4,0495	0,26702	3,9773	4,1216	3,20	4,68

OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

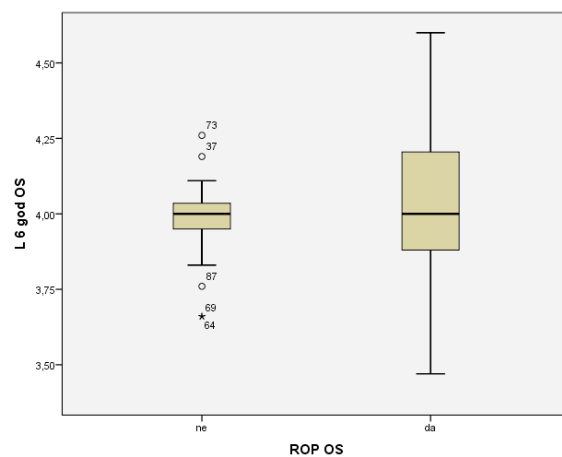
Tabela 4.6.4.2. Prosečna debljina očnog sočiva OS sa 6 godina

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	23	3,9765	0,14503	3,9138	4,0392	3,66	4,26
sa ROP OS	32	4,0400	0,26464	3,9446	4,1354	3,47	4,60
Ukupno	55	4,0135	0,22309	3,9531	4,0738	3,47	4,60

OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija



L - debljina očnog sočiva; 6god - 6 godina; OD - desno oko;
ROP - prematurna retinopatija



L - debljina očnog sočiva; 6god - 6 godina; OS - levo oko;
ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.6.4.1. Prosečna debljina očnog sočiva OD sa 6 godina

Grafikon 4.6.4.2. Prosečna debljina očnog sočiva OS sa 6 godina

Radi lakše analize, a obzirom da nisu postojale statistički značajne razlike u vrednostima desnog i levog oka izračunata je prosečna vrednost debljine očnog sočiva oba oka dece u uzrastu od 6 godina. Ona je kod dece bez ROP iznosila 4,00mm, a sa ROP 4,06mm.

4.7 PROMENE ISPITIVANIH BIOMETRIJSKIH KARAKTERISTIKA U VREMENU

4.7.1 Promene aksijalne dužine

Jednofaktorskom analizom varijanse za ponovljena merenja u posmatranom vremenskom intervalu nije utvrđena statistički značajna razlika u promenama vrednosti aksijalne dužine desnog ($F=0,414$; $p=0,663$) i levog ($F=2,482$; $p=0,093$) oka, kod ispitanika sa i bez prematurne retinopatije.

Prosečne vrednosti aksijalne dužine desnog oka sa tri meseca su bile 17,01mm (SD=0,51mm) i 16,60mm (SD=0,67mm) u grupi ispitanika bez, odnosno sa ROP. Odgovarajuće vrednosti sa 12 meseci u dve pomenute grupe su bile 20,66mm (SD=2,23mm) i 20,04mm (SD=0,96mm), a sa 6 godina 22,26mm (SD=0,62mm) i 21,65mm (SD=1,13mm). Sa 3 meseca i 6 godina je u pogledu vrednosti ovog parametra grupa ispitanika bez ROP bila homogenija, dok je sa 12 meseci ona bila heterogenija u odnosu na grupu sa ROP (tabela 4.7.1.1). Na grafikonu 4.7.1.1. se uočava da aksijalna dužina desnog oka postepeno i približno paralelno raste tokom analiziranog perioda u obe grupe ispitanika, dostižući maksimalne vrednosti prilikom trećeg merenja, odnosno u uzrastu od 6 godina. Vrednosti u grupi sa ROP su pri tome, sve vreme niže u odnosu na drugu grupu.

Prosečne vrednosti aksijalne dužine levog oka u grupi ispitanika bez i sa ROP, sa 3 meseca, 12 meseci i 6 godina su iznosile: 17,06mm (SD=0,53mm) i 16,57mm (SD=0,69mm), zatim 20,19mm (SD=0,52mm) i 20,10mm (SD=0,81mm) i, u najstarijem analiziranom uzrastu, 22,26mm (SD=0,60mm) i 21,73mm (SD=1,04mm). U sva tri analizirana perioda homogenost grupe bez ROP u pogledu vrednosti aksijalne dužine

Rezultati ispitivanja

levog oka je bila veća u odnosu na grupu sa ROP (tabela 4.7.1.2). Vrednosti aksijalne dužine levog oka postepeno rastu tokom posmatranog perioda, pri čemu su vrednosti grupe sa ROP sve vreme niže, ali sa 12 meseci najpribližnije vrednostima grupe ispitanika bez ROP. Maksimalne vrednosti se dostižu prilikom trećeg merenja (grafikon 4.7.1.2).

Tabela 4.7.1.1. Promene vrednosti aksijalne dužine desnog oka tokom analiziranog perioda u zavisnosti od prisustva ROP

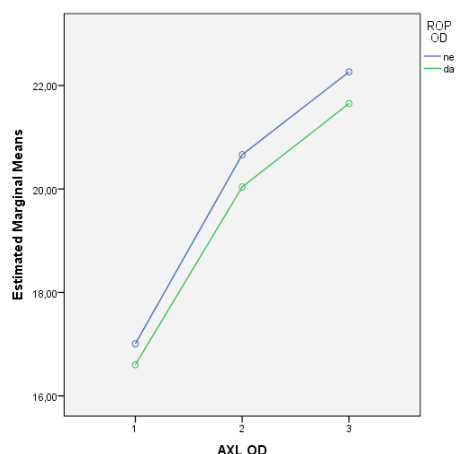
	ROP OD	\bar{x}	SD	N
AXL 3m OD	ne	17,0065	0,51465	23
	da	16,6022	0,66988	32
	Total	16,7713	0,63720	55
AXL 12m OD	ne	20,663	2,2331	23
	da	20,039	0,9616	32
	Total	20,300	1,6306	55
AXL 6god OD	ne	22,2622	0,61663	23
	da	21,6516	1,13002	32
	Total	21,9069	0,99014	55

AXL - aksijalna dužina; 3m - 3 meseca, 12m - 12 meseci; 6god - 6 godina; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Tabela 4.7.1.2. Promene vrednosti aksijalne dužine levog oka tokom analiziranog perioda u zavisnosti od prisustva ROP

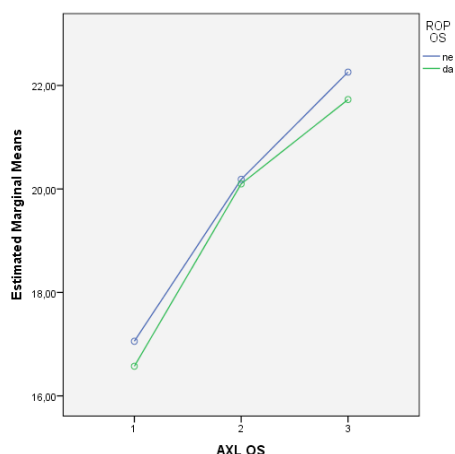
	ROP OS	\bar{x}	SD	N
AXL 3m OS	ne	17,0561	0,53451	23
	da	16,5738	0,68762	32
	Total	16,7755	0,66745	55
AXL 12m OS	ne	20,185	0,5206	23
	da	20,098	0,8086	32
	Total	20,135	0,6983	55
AXL 6 god OS	ne	22,2587	0,60249	23
	da	21,7284	1,04412	32
	Total	21,9502	0,91838	55

AXL - aksijalna dužina; 3m - 3 meseca, 12m - 12 meseci; 6god - 6 godina; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija



AXL - aksijalna dužina; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.7.1.1. Promene vrednosti aksijalne dužine desnog oka tokom analiziranog perioda u zavisnosti od prisustva ROP



AXL - aksijalna dužina; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.7.1.2. Promene vrednosti aksijalne dužine levog oka tokom analiziranog perioda u zavisnosti od prisustva ROP

4.7.2 Promene dubine prednje očne komore

Jednofaktorskom analizom varijanse za ponovljena merenja, u posmatranom vremenskom intervalu, utvrđena je statistički značajna razlika u promenama vrednosti dubine prednje očne komore desnog oka između ispitanika sa i bez ROP ($F=5,134$; $p=0,009$). Jednofaktorskom analizom varijanse za ponovljena merenja, u posmatranom vremenskom intervalu, nije utvrđena statistički značajna razlika u promenama vrednosti dubine prednje očne komore levog oka između ispitanika sa i bez ROP ($F=1,853$; $p=0,167$).

Prosečene vrednosti dubine prednje komore desnog oka su sa 3 meseca bile 2,30mm (SD=0,23mm) u grupi ispitanika bez i 2,42mm (SD=0,45mm) u grupi ispitanika sa ROP. Sa 12 meseci su te vrednosti u dve pomenute grupe ispitanika bile 3,04mm (SD=0,32mm) i 3,00mm (SD=0,41mm), a sa 6 godina 3,47mm (SD=0,24mm) i 3,20mm (SD=0,40mm). Homogenost grupe ispitanika bez ROP je u sva tri uzrasta bila značajno veća u odnosu na grupu sa ROP (tabela 4.7.2.1). Na grafikonu 4.7.2.1. uočavamo da u

Rezultati ispitivanja

obe grupe ispitanika dubina prednje očne komore postepeno raste tokom analiziranog perioda i to, kao i aksijalna dužina, nešto brže između 3. i 12. meseca nego između 12 meseci i 6 godina. Međutim, prednja očna komora grupe ispitanika bez ROP je manje dubine u odnosu na grupu sa ROP, dostižući vrednosti grupe sa ROP neposredno pre drugog merenja nakon čega su ove vrednosti u grupi bez ROP veće i značajno brže rastu u odnosu na drugu analiziranu grupu ispitanika.

Prosečne vrednosti dubine prednje očne komore levog oka u grupi ispitanika bez i sa ROP su bile 2,40mm (SD=0,31mm) i 2,42mm (SD=0,44mm) sa 3 meseca, zatim 3,05mm (SD=0,38mm) i 3,01mm (SD=0,32mm) sa 12 meseci i 3,49mm (SD=0,23mm) i 3,30mm (SD=0,36mm) sa 6 godina. Izuzev u uzrastu od 12 meseci homogenost grupe bez ROP je u dva preostala analizirana uzrasta bila znatno veća. Homogenost dve grupe je sa 12 meseci bila podjednaka, ali ipak nešto veća u grupi sa ROP (tabela 4.7.2.2). Vrednosti dubine prednje očne komore su u grupi ispitanika bez ROP nešto niže u odnosu na drugu grupu u prvih nekoliko meseci života, nakon čega vrednosti obe grupe rastu, ali znatno brže u grupi ispitanika bez u odnosu na onu sa ROP (grafikon 4.7.2.2).

Tabela 4.7.2.1. Promene vrednosti dubine prednje komore desnog oka tokom analiziranog perioda u zavisnosti od prisustva ROP

	ROP OD	\bar{x}	SD	N
	ne	2,2991	0,23271	23
CA 3m OD	da	2,4156	0,45385	32
	Total	2,3669	0,37904	55
CA 12m	ne	3,0387	0,31698	23
OD	da	3,0031	0,40648	32
	Total	3,0180	0,36891	55
CA 6god	ne	3,4687	0,23944	23
OD	da	3,2025	0,40100	32
	Total	3,3138	0,36500	55

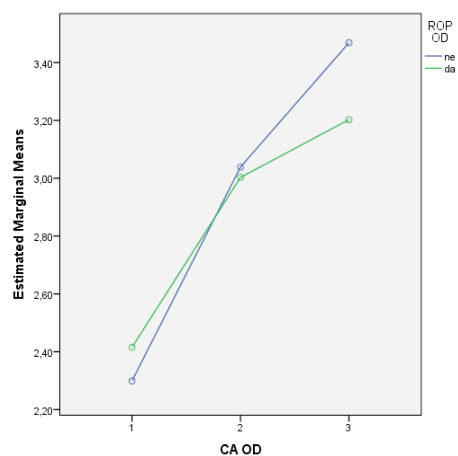
CA - dubina prednje očne komore; 3m - 3 meseca, 12m - 12 meseci; 6god - 6 godina; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.7.2.2. Promene vrednosti dubine prednje komore levog oka tokom analiziranog perioda u zavisnosti od prisustva ROP

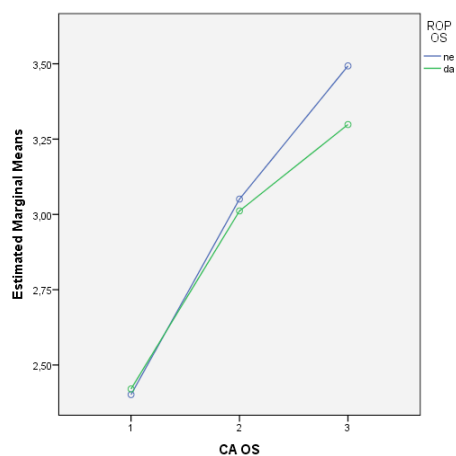
	ROP OS	\bar{X}	SD	N
CA 3m OS	ne	2,4017	0,31084	23
	da	2,4203	0,43502	32
	Total	2,4125	0,38482	55
CA 12m OS	ne	3,0509	0,37802	23
	da	3,0116	0,31906	32
	Total	3,0280	0,34211	55
CA 6 god OS	ne	3,4930	0,22644	23
	da	3,2984	0,36452	32
	Total	3,3798	0,32643	55

CA - dubina prednje očne komore; 3m - 3 meseca, 12m - 12 meseci; 6god - 6 godina; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija



CA - dubina prednje očne komore; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.7.2.1. Promene vrednosti dubine prednje komore desnog oka tokom analiziranog perioda u zavisnosti od prisustva ROP



CA - dubina prednje očne komore; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.7.2.2. Promene vrednosti dubine prednje komore levog oka tokom analiziranog perioda u zavisnosti od prisustva ROP

4.7.3 Promene debljine očnog sočiva

Jednofaktorskom analizom varijanse za ponovljena merenja, u posmatranom vremenskom intervalu, nije utvrđena statsitički značajna razlika u promenama vrednosti debljine očnog sočiva desnog ($F=2,141$; $p=0,128$) i levog ($F=1,417$; $p=0,252$) oka između ispitanika sa i bez ROP.

Prosečne debljine očnog sočiva desnog oka sa 3 meseca su bile 4,15mm ($SD=0,35$ mm) i 3,99mm ($SD=0,56$ mm) i grupi ispitanika bez, odnosno sa ROP. Sa 12 meseci su u dve analizirane grupe ispitanika te vrednosti bile 4,32mm ($SD=0,29$ mm) i 4,25mm ($SD=0,26$ mm), a sa 6 godina 4,01mm ($SD=0,18$ mm) i 4,08mm ($SD=0,32$ mm). Izuzev u uzrastu od 12 meseci, homogenost grupe ispitanika bez ROP je u pogledu ovog parametra bila veća u odnosu na drugu grupu u dva ostala uzrasta kada je merenje rađeno (tabela 4.7.3.1). Na grafikonu 4.7.3.1. koji sledi se uočava da debljina sočiva postepeno raste od 3. meseca do 12 meseci života, kada dostiže najveće vrednosti, u obe analizirane grupe ispitanika. Međutim nakon toga, debljina očnog sočiva brže opada u grupi bez ROP, zbog čega u periodu između drugog i trećeg merenja ove vrednosti postaju veće u grupi sa ROP.

Kada su u pitanju debljine očnog sočiva levog oka sa 3 meseca, 12 meseci i 6 godina u grupi ispitanika bez, odnosno sa ROP ove vrednosti su iznosile: 4,12mm ($SD=0,42$ mm), 3,95mm ($SD=0,54$ mm), zatim 4,30mm ($SD=0,38$ mm), 4,28mm ($SD=0,26$ mm) i na kraju 3,98mm ($SD=0,15$ mm) i 4,04mm ($SD=0,26$ mm). Sa 12 meseci homogenost grupe ispitanika sa ROP je bila veća, dok je sa 3 meseca i 6 godina, ova grupa bila heterogenija (tabela 4.7.3.2). Debljine očnog sočiva levog oka od 3. meseca postepeno rastu u obe grupe, ali nešto brže u grupi sa ROP, sa 12 meseci dostižu najveću vrednost, nakon čega opadaju i to brže u grupi ispitanika bez ROP, te je na poslednjem merenju debljina sočiva veća u grupi ispitanika sa ROP (grafikon 4.7.3.2).

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.7.3.1. Promene debljine sočiva desnog oka tokom analiziranog perioda u zavisnosti od prisustva ROP

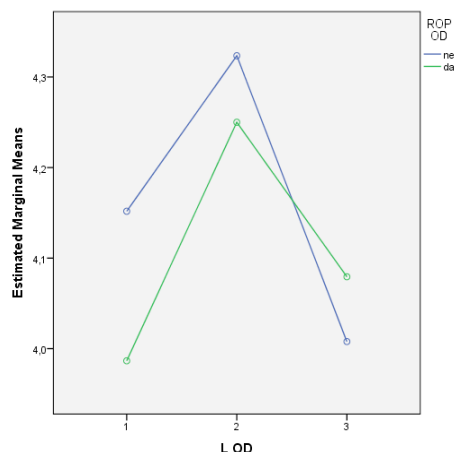
	ROP OD	\bar{x}	SD	N
	ne	4,152	0,3478	23
L 3m OD	da	3,987	0,5626	32
	Total	4,056	0,4876	55
	ne	4,3235	0,29106	23
L 12m OD	da	4,2500	0,25802	32
	Total	4,2807	0,27216	55
	ne	4,0078	0,17656	23
L 6 god OD	da	4,0794	0,31601	32
	Total	4,0495	0,26702	55

L - debljina očnog sočiva; 3m - 3 meseca, 12m - 12 meseci; 6god - 6 godina; OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Tabela 4.7.3.2. Promene debljine sočiva levog oka tokom analiziranog perioda u zavisnosti od prisustva ROP

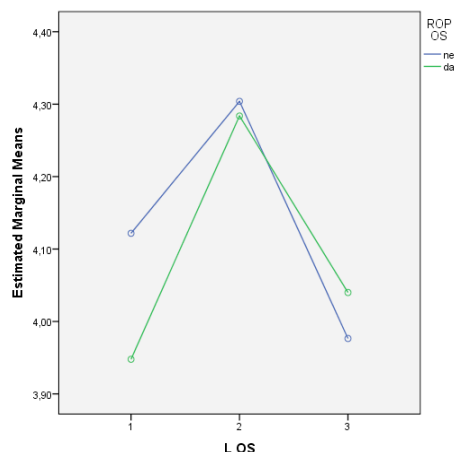
	ROP OS	\bar{x}	SD	N
	ne	4,1217	0,41623	23
L 3m OS	da	3,9478	0,54368	32
	Total	4,0205	0,49776	55
	ne	4,3039	0,38254	23
L 12m OS	da	4,2838	0,26352	32
	Total	4,2922	0,31557	55
	ne	3,9765	0,14503	23
L 6 god OS	da	4,0400	0,26464	32
	Total	4,0135	0,22309	55

L - debljina očnog sočiva; 3m - 3 meseca, 12m - 12 meseci; 6god - 6 godina; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija



L - debljina očnog sočiva; OD- desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.7.3.1. Promene debljine sočiva desnog oka tokom analiziranog perioda u zavisnosti od prisustva ROP



L - debljina očnog sočiva; OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.7.3.2. Promene debljine sočiva levog oka tokom analiziranog perioda u zavisnosti od prisustva ROP

4.7.4 Promene sve tri ispitivane biometrijske karakteristike u vremenu

Na grafikonu 4.7.4.1. je prikazano kako su se tokom vremena menjale aksijalna dužina, dubina prednje očne komore i debljina očnog sočiva na desnom oku. Apscisa prikazuje vreme gde su posebno označene tri vremenske odrednice bitne za naše ispitivanje, 3 meseca, 12 meseci i 6 godina, a na ordinati su u milimetrima prikazane vrednosti merenih parametara.

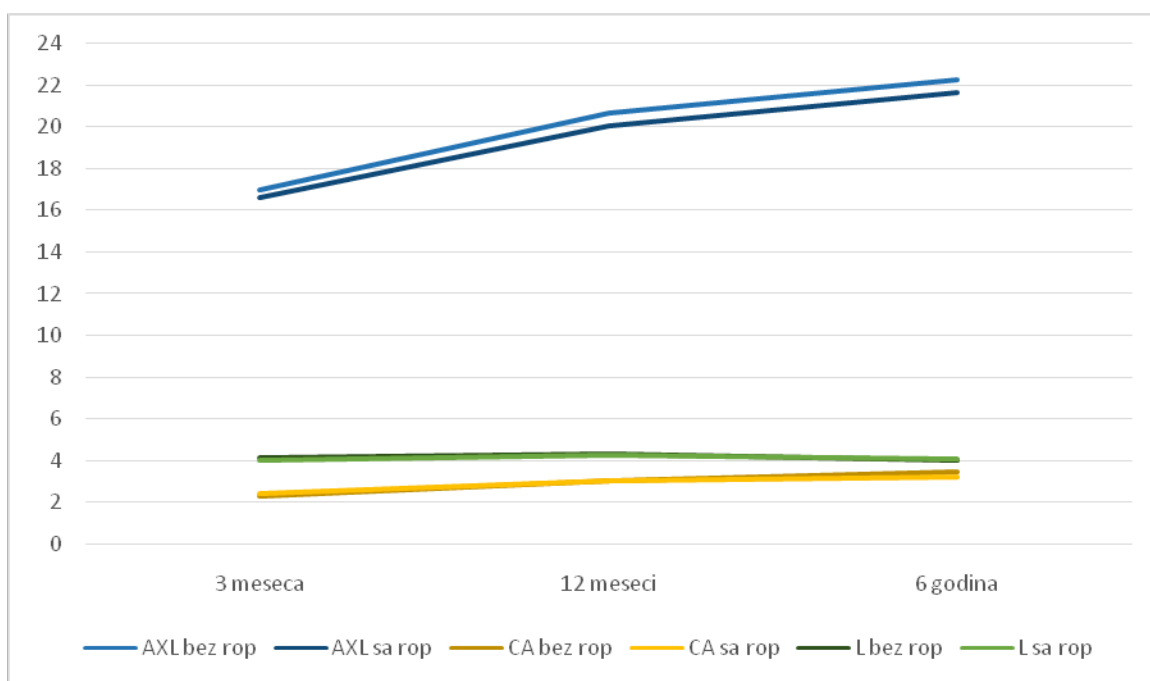
Aksijalna dužina postepeno, gotovo paralelno, raste u grupi dece bez ROP i u grupi sa ROP, pri čemu su vrednosti sve vreme veće u grupi bez promena na retini. U obe grupe dece aksijalna dužina raste nešto brže do 12. meseca, nakon čega se taj rast usporava.

Dubina prednje očne komore desnog oka u obe grupe ispitanika postepeno raste i to nešto brže između 3. i 12. meseca nego između 12 meseci i 6 godina. Međutim, u početku je prednja očna komora grupe ispitanika bez ROP manje dubine u odnosu na grupu sa ROP, dostižući vrednosti grupe sa ROP neposredno pre drugog merenja nakon

Rezultati ispitivanja

čega su ove vrednosti u grupi bez ROP veće i značajno brže rastu u odnosu na drugu analiziranu grupu.

Debljina sočiva se tokom ispitivanog perioda najmanje menja. U početku su vrednosti debljine sočiva veće u grupi ispitanika bez ROP. One postepeno raste od 3. meseca do 12 meseci života, kada dostižu najveće vrednosti, u obe analizirane grupe. Međutim nakon toga, debljina očnog sočiva brže opada u grupi ispitanika bez ROP, zbog čega u periodu između drugog i trećeg merenja ove vrednosti postaju veće u grupi ispitanika sa ROP.



AXL - aksijalna dužina; CA - dubina prednje očne komore; L - debljina očnog sočiva; ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.7.4.1. Promene aksijalne dužine, dubine prednje komore i debljine sočiva desnog oka u vremenu

Grafikon 4.7.4.2. prikazuje promene tri ispitivana parametra levog oka, u vremenu gde su posebno označeni uzrasti od 3 meseca, 12 meseci i 6 godina. Apscisa prikazuje vreme, a ordinata vrednosti aksijalne dužine, dubine prednje očne komore i debljine sočiva u milimetrima.

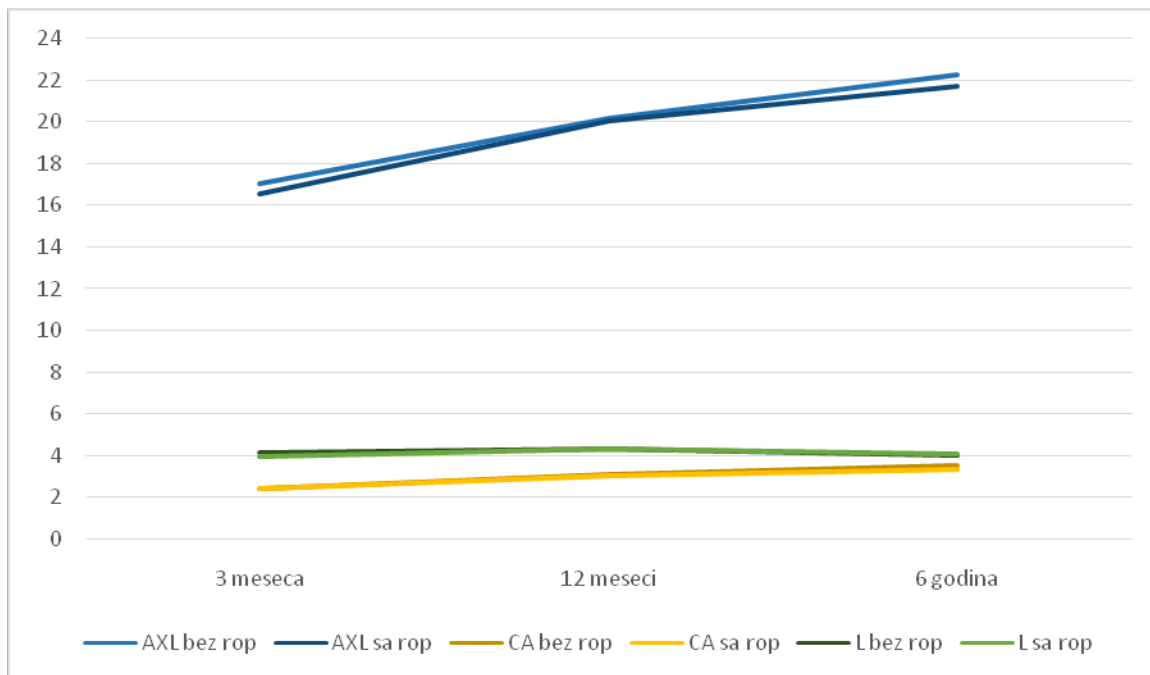
Vrednosti aksijalne dužine levog oka postepeno rastu tokom posmatranog perioda, pri čemu su vrednosti grupe ispitanika sa ROP sve vreme niže, ali sa 12 meseci

Rezultati ispitivanja

najpribližnije vrednostima grupe bez ROP. Maksimalne vrednosti se dostižu prilikom trećeg merenja.

Vrednosti dubine prednje očne komore su u grupi ispitanika bez ROP nešto manje u odnosu na drugu grupu u prvih nekoliko meseci života, nakon čega vrednosti obe grupe rastu, ali znatno brže u grupi bez u odnosu na onu sa ROP.

Debljine očnog sočiva levog oka se najmanje menjaju u poređenju sa ostale dve ispitivane biometrijske karakteristike. Od 3. meseca one postepeno rastu u obe grupe, ali nešto brže u grupi sa ROP, sa 12 meseci dostižu najveću vrednost, nakon čega opadaju i to brže u grupi bez ROP, te je na poslednjem merenju debljina sočiva veća u grupi ispitanika sa ROP.



AXL - aksijalna dužina; CA - dubina prednje očne komore; L - debljina očnog sočiva; ROP - prematurna retinopatija

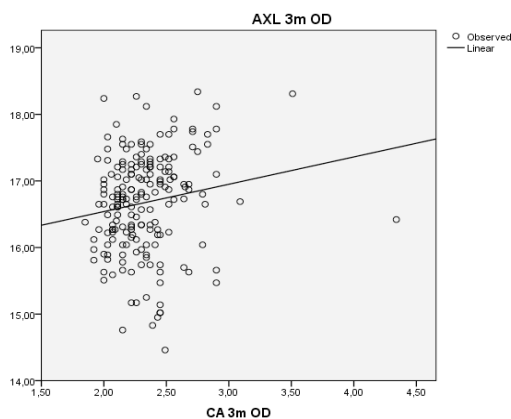
Grafikon 4.7.4.2. Promene aksijalne dužine, dubine prednje komore i debljine sočiva levog oka u vremenu

4.8 ODNOS ISPITIVANIH BIOMETRIJSKIH KARAKTERISTIKA U VREMENU

4.8.1 Odnos aksijalne dužine i dubine prednje očne komore

Analiziran je odnos aksijalne dužine i dubine prednje očne komore desnog i levog oka sa 3 meseca, 12 meseci i 6 godina.

U prvom navedenom uzrastu je postojala statistički značajna korelacija ova dva parametra na desnom oku ($r=0,160$, $p=0,026$). Na apscisi grafikona 4.8.1.1. su prikazane vrednosti dubine prednje komore, a na ordinati aksijalne dužine izražene u milimetrima. Svaka tačka predstavlja vrednosti ova dva parametra u svakom pojedinačnom slučaju, a linija prikazuje odnos ovih parametara svih subjekata uključenih u ispitivanje.



AXL - aksijalna dužina, CA - dubina prednje očne komore;
OD - desno oko; 3m - 3 meseca

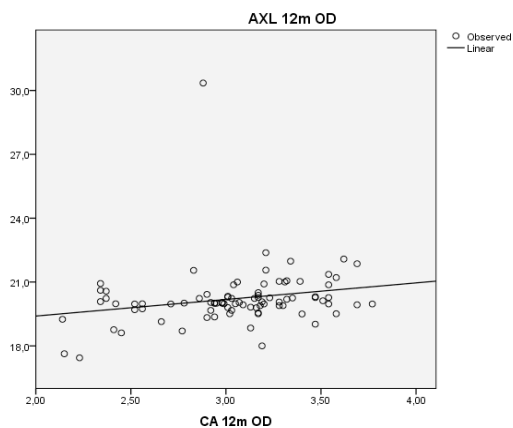
Grafikon 4.8.1.1. Odnos aksijalne dužine i dubine prednje komore desnog oka sa 3 meseca

Na levom oku nije postojala statistički značajna korelacija aksijalne dužine i dubine prednje očne komore sa 3 meseca ($r=0,093$, $p=0,200$).

Sa 12 meseci je postojala statistički značajna korelacija aksijalne dužine i dubine prednje očne komore desnog oka ($r=0,215$, $p=0,046$). Ova korelacija je bila još značajnija na levom oku ($r=0,446$, $p=0,000$). Na grafikonima 4.8.1.2. i 4.8.1.3. su u milimetrima

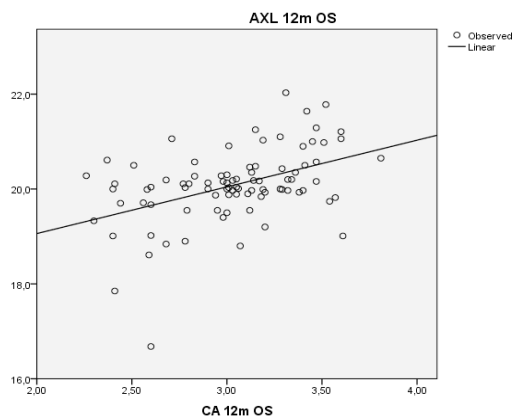
Rezultati ispitivanja

prikazane vrednosti dubine prednje očne komore (na apscisi) i aksijalne dužine oka (na ordinati), tačkama odnos ova dva parametra u pojedinim slučajevima, a linijom je prikazana povezanost ovih vrednosti svih beba uključenih u ispitivanje.



AXL - aksijalna dužina, CA - dubina prednje očne komore;
OD - desno oko; 12m - 12 meseci

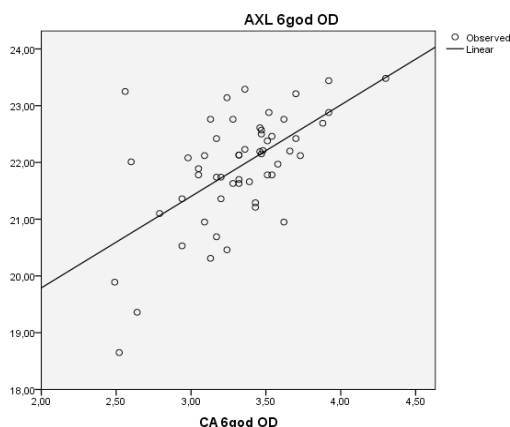
Grafikon 4.8.1.2. Odnos aksijalne dužine i dubine prednje komore desnog oka sa 12 meseci



AXL - aksijalna dužina, CA - dubina prednje očne komore;
OS - levo oko; 12m - 12 meseci

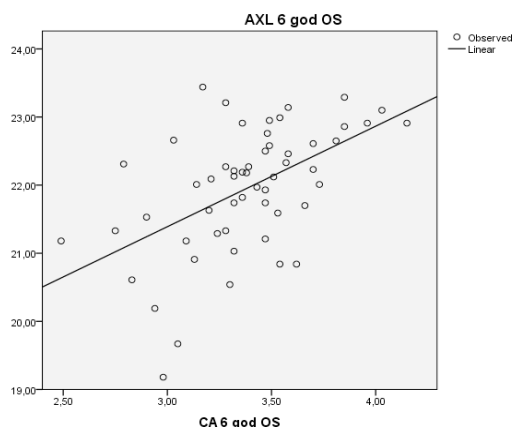
Grafikon 4.8.1.3. Odnos aksijalne dužine i dubine prednje komore levog oka sa 12 meseci

Sa 6 godina je registrovana statistički veoma značajna korelacija aksijalne dužine i dubine prednje očne komore desnog ($r=0,594$, $p=0,000$) i levog oka ($r=0,524$, $p=0,000$). Grafički (grafikoni 4.8.1.4. i 4.8.1.5) je prikazan odnos vrednosti dubine prednje očne komore, koje su prikazane na apscisi i aksijalnih dužina, koje su prikazane na ordinati, i to kao pojedini slučajevi (tačke) i linearna povezanost svih slučajeva uključenih u studiju.



AXL - aksijalna dužina, CA - dubina prednje očne komore;
OD - desno oko; 6god - 6 godina

Grafikon 4.8.1.4. Odnos aksijalne dužine i dubine prednje komore desnog oka sa 6 godina



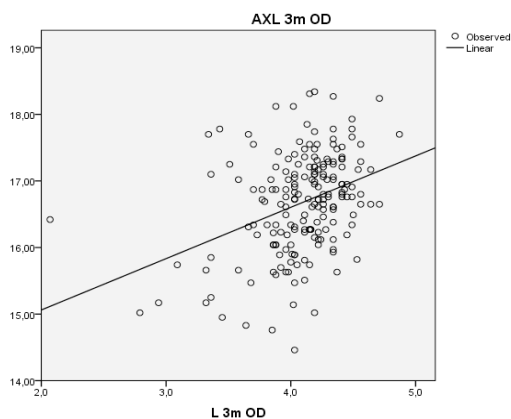
AXL - aksijalna dužina, CA - dubina prednje očne komore;
OS - levo oko; 6god - 6 godina

Grafikon 4.8.1.5. Odnos aksijalne dužine i dubine prednje komore levog oka sa 6 godina

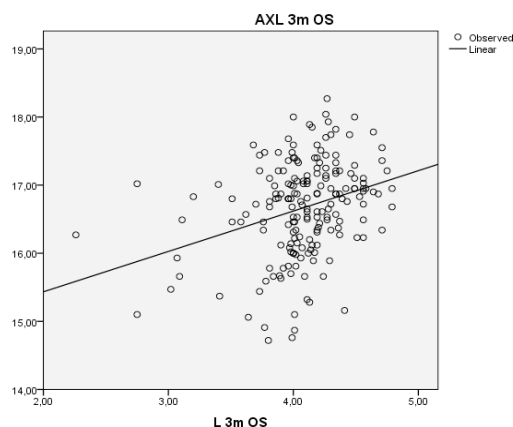
4.8.2 Odnos aksijalne dužine i debljine oćnog soćiva

Kada je u pitanju odnos aksijalne dužine i debljine oćnog soćiva u uzrastu od 3 meseca je dobijena statistiĉki veoma znaĉajna korelacija ova dva parametra na desnom ($r=0,364$, $p=0,000$) i na levom oku ($r=0,309$, $p=0,000$). Na apscisama grafikona 4.8.2.1. i 4.8.2.2. su u milimetrima prikazane vrednosti debljine oćnog soćiva, na ordinatama, u istim mernim jedinicama, vrednosti aksijalnih dužina, dok su odnosi ove dve mere u pojedinim sluĉajevima prikazani u vidu taĉki, a povezanost svih ispitanika, po pitanju ova dva parametra, u vidu linije.

Rezultati ispitivanja



AXL - aksijalna dužina, L - debljina očnog sočiva;
OD - desno oko; 3m - 3 meseca



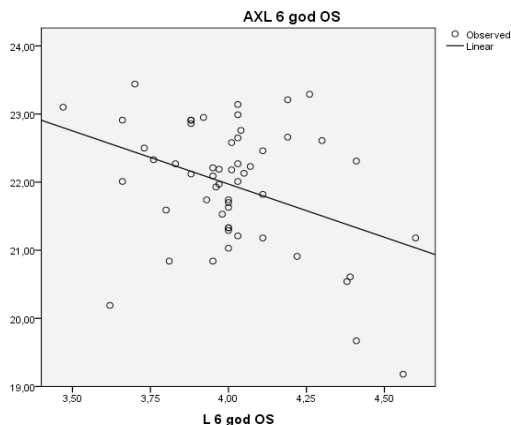
AXL - aksijalna dužina, L - debljina očnog sočiva;
OS - levo oko; 3m - 3 meseca

Grafikon 4.8.2.1. Odnos aksijalne dužine i debljine sočiva desnog oka sa 3 meseca

Grafikon 4.8.2.2. Odnos aksijalne dužine i debljine sočiva levog oka sa 3 meseca

Sa 12 meseci nije dobijena statistički značajna korelacija aksijalne dužine i debljine očnog sočiva ni desnog ($r=-0,007$, $p=0,952$), ni levog oka ($r=0,025$, $p=0,0818$).

Sa 6 godina statistička značajnost korelacije aksijalne dužine i debljine očnog sočiva nije postojala na desnom oku ($r=0,243$, $p=0,074$), ali je ona bila veoma značajna na levom ($r=-0,379$, $p=0,004$). Na grafikonu 4.8.2.3. su prikazane vrednosti debljine očnog sočiva (apscisa) i aksijalne dužine levog oka (ordinata) u milimetrima, njihov međusobni odnos kod svake bebe iz studije je predstavljen u vidu tačke, a njihov odnos svih beba uključenih u ispitivanje u vidu linije.



AXL - aksijalna dužina, L - debljina očnog sočiva;
OS - levo oko; 6god - 6 godina

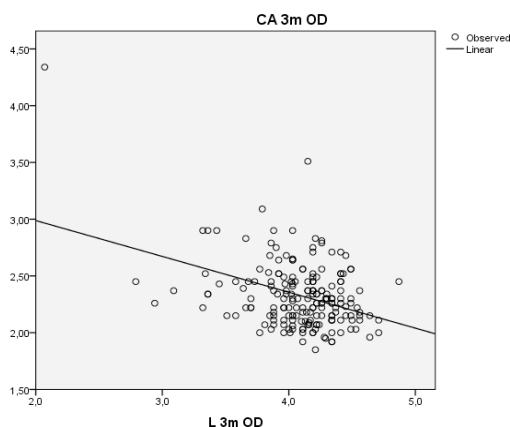
Grafikon 4.8.2.3. Odnos aksijalne dužine i debljine sočiva levog oka sa 6 godina

4.8.3 Odnos dubine prednje očne komore i debljine očnog sočiva

Odnos dubine prednje očne komore i debljine očnog sočiva sa 3 meseca, 12 meseci i 6 godina, desnog i levog oka se menjao na sledeći način:

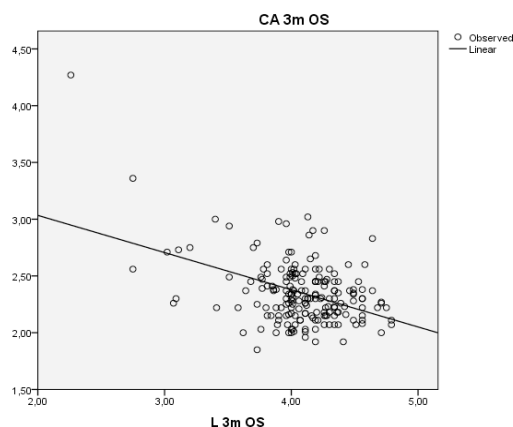
Sa 3 meseca je postojala statistički veoma značajna korelacija ova dva parametra na desnom ($r=-0,381$, $p=0,000$) i levom oku ($r=-0,431$, $p=0,000$). Grafički prikaz (grafikon 4.8.3.1. i 4.8.3.2) odnosa debljine očnog sočiva (apscisa) i dubine prednje očne komore (ordinata) je predstavljen tačkom za svaki pojedinačni slučaj, odnosno linijom za sve ispitanike.

Rezultati ispitivanja



CA - dubina prednje očne komore; L - debljina očnog sočiva;
OD - desno oko; 3m - 3 meseca

Grafikon 4.8.3.1. Odnos dubine prednje komore i debljine sočiva desnog oka sa 3 meseca



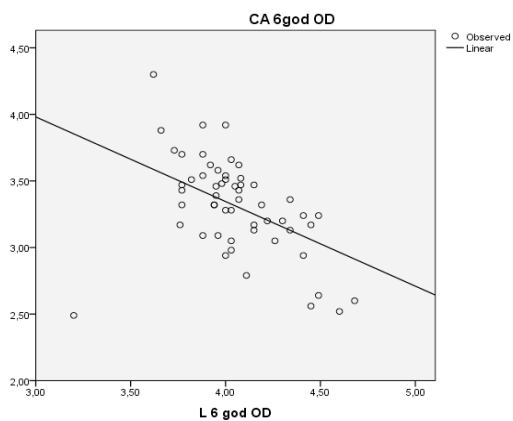
CA - dubina prednje očne komore; L - debljina očnog sočiva;
OS - levo oko; 3m - 3 meseca

Grafikon 4.8.3.2. Odnos dubine prednje komore i debljine sočiva levog oka sa 3 meseca

Sa 12 meseci nije dobijena statistička značajnost analizom korelacije dubine prednje očne komore i debljine očnog sočiva ni desnog ($r=-0,160$, $p=0,138$), ni levog oka ($r=0,025$, $p=0,0816$).

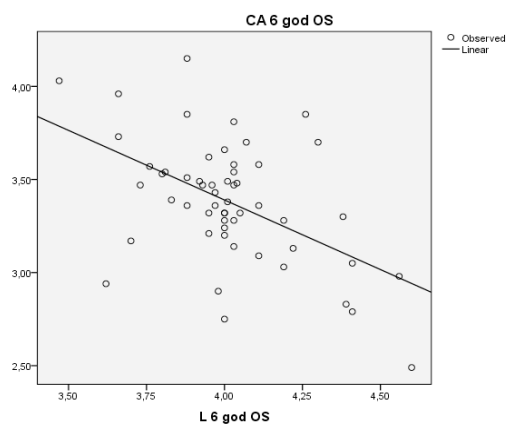
Sa 6 godina je postojala statistički veoma značajna korelacija dubine prednje očne komore i debljine očnog sočiva desnog ($r=-0,465$, $p=0,000$) i levog oka ($r=-0,511$, $p=0,000$). Apscise grafikona 4.8.3.3. i 4.8.3.4. prikazuju vrednosti debljine očnog sočiva, a ordinate dubine prednje očne komore u milimetrima, dok je njihova pojedinačna povezanost predstavljena tačkama, a ukupna linijom.

Rezultati ispitivanja



CA - dubina prednje očne komore; L - debljina očnog sočiva;
OD - desno oko; 6god - 6 godina

Grafikon 4.8.3.3. Odnos dubine prednje komore i debljine sočiva desnog oka sa 6 godina



CA - dubina prednje očne komore; L - debljina očnog sočiva;
OS - levo oko; 6god - 6 godina

Grafikon 4.8.3.4. Odnos dubine prednje komore i debljine sočiva levog oka sa 6 godina

4.9 POREĐENJE NALAZA NA OČNOM DNU I BIOMETRIJSKIH VREDNOSTI DVE GESTACIJSKE GRUPE

Obzirom na različite kriterijume skrininga premature retinopatije koji se navode u literaturi, interesantno je bilo uporediti podatke dece čija je gestacija na rođenju bila 32 gestacijske nedelje i manje, sa ostalom decom uključenom u ovo ispitivanje koja, prema kriterijumima u našoj zemlji, takođe spadaju u grupu za skrining ROP.

Od 87 dece uključene u ispitivanje, 61 dete (70,11%) je bilo gestacijske starosti \leq 32 nedelje na rođenju, a 26 dece (29,89%) je na rođenju imalo više od 32 gestacijske nedelje.

4.9.1 Nalaz na očnom dnu

Od ukupnog broja dece gestacije \leq 32 nedelje, njih 17 (27,9%) nije imalo ROP, a 44 (72,1%), jeste. Odnos broja dece bez i sa ROP, čija je gestacija na rođenju bila veća od 32 nedelje je bio 17 (65,4%) prema 9 (34,6%). Možemo zaključiti da je statistički značajno više ispitanika gestacijske starosti \leq 32 nedelje imalo ROP u odnosu na one sa gestacijom $>$ 32 nedelje ($\chi^2=10,777$, $p=0,001$). Podaci za desno i levo oko su bili potpuno identični i prikazani su na tabeli 4.9.1.1. za desno i tabeli 4.9.1.2. za levo oko.

Tabela 4.9.1.1. Gestacijska starost i učestalost ROP OD

		GS					
		≤ 32		> 32		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
ROP OD	ne	17	27,9%	17	65,4%	34	39,1%
	da	44	72,1%	9	34,6%	53	60,9%
Ukupno		61	100,0%	26	100,0%	87	100,0%

GS - gestacijska starost; ROP - prematura retinopatija; OD - desno oko

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.9.1.2. Gestacija i učestalost ROP OS

	GS					
	≤32		>32		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
ne	17	27,9%	17	65,4%	34	39,1%
ROP OS da	44	72,1%	9	34,6%	53	60,9%
Ukupno	61	100,0%	26	100,0%	87	100,0%

GS - gestacijska starost; ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko

4.9.2 Aksijalna dužina

Aksijalna dužina desnog oka beba gestacije ≤ 32 nedelje je sa 3 meseca iznosila 16,54mm (15,02 do 17,85mm; SD=0,67mm), sa 12 meseci 19,98mm (17,4 do 22,1mm; SD=0,88mm), a sa 6 godina 21,69mm (18,65 do 23,48mm; SD=1,03mm). Istovremeno je posmatrana vrednost dece gestacije >32 nedelje bila 17,26mm (16,49 do 18,27mm; SD=0,48mm) sa 3 meseca, 20,76mm (19,4 do 30,4mm; SD=2,09mm) sa 12 meseci i 22,34mm (20,95 do 23,44mm; SD=0,74mm) sa 6 godina.

Aksijalna dužina levog oka beba niže gestacijske grupe je sa 3 meseca iznosila 16,58mm (15,10 do 18,00mm; SD=0,67mm), sa 12 meseci 19,97mm (16,7 do 22,0mm; SD=0,84mm), a sa 6 godina 21,79mm (19,18 do 23,44mm; SD=0,98mm). Posmatrana vrednost dece gestacije >32 nedelje je bila 17,14mm (16,08 do 18,27mm; SD=0,52mm) sa 3 meseca, 20,32mm (19,5 do 21,8mm; SD=0,58mm) sa 12 meseci i 22,29mm (21,18 do 23,29mm; SD=0,69mm) sa 6 godina.

Može se zaključiti da je aksijalna dužina desnog oka, dece gestacije na rođenju >32 nedelje statistički značajno veća od aksijalne dužine desnog oka dece gestacijske starosti na rođenju GS≤32 sa 3 meseca (t=4,914, p=0,000), sa 12 meseci (t=2,447, p=0,015), kao i sa 6 godina (t=2,376, p=0,021).

Aksijalna dužina levog oka dece gestacije na rođenju >32 nedelje je statistički značajno veća od aksijalne dužine levog oka dece gestacijske starosti GS≤32 sa 3 meseca (t=3,812, p=0,000). Međutim, nema statistički značajne razlike u vrednosti aksijalne dužine levog oka sa 12 meseci (t=1,920, p=0,058), kao ni sa 6 godina (t=1,950, p=0,056), između dve posmatrane grupe.

Rezultati ispitivanja

Interesantno je da je u pogledu vrednosti aksijalne dužine i desnog i levog oka, starija gestacijska grupa bila homogenija u odnosu na mlađu, u sva tri analizirana uzrasta, izuzev analizom datog parametra desnog oka sa 12 meseci.

Ovi podaci su predstavljeni tabelarno (tabele 4.9.2.1. i 4.9.2.2) i grafički (grafikoni 4.9.2.1. i 4.9.2.2).

Tabela 4.9.2.1. Vrednosti aksijalne dužine OD prema gestaciji i uzrastu

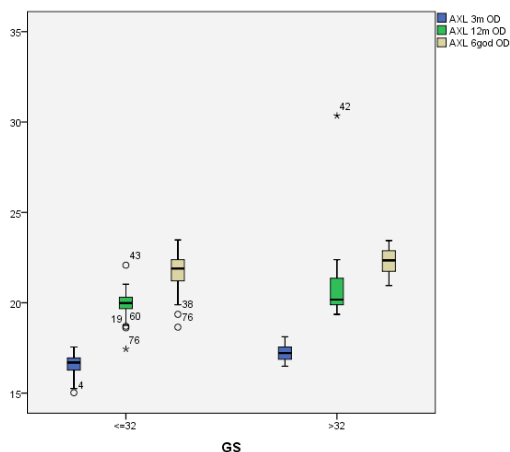
		N	\bar{x}	SD	95% Interval		Minimum	Maximum
					poverenja			
					donja granica	gornja granica		
AXL 3m OD	≤32 gn	61	16,5443	0,67470	16,3715	16,7171	15,02	17,85
	>32 gn	26	17,2615	0,47741	17,0687	17,4544	16,49	18,27
	Ukupno	87	16,7586	0,70208	16,6090	16,9083	15,02	18,27
AXL 12m OD	≤32 gn	61	19,978	0,8785	19,753	20,203	17,4	22,1
	>32 gn	26	20,763	2,0912	19,918	21,608	19,4	30,4
	Ukupno	87	20,213	1,3929	19,916	20,510	17,4	30,4
AXL 6god OD	≤32 gn	37	21,6946	1,03304	21,3502	22,0390	18,65	23,48
	>32 gn	18	22,3433	0,74460	21,9731	22,7136	20,95	23,44
	Ukupno	55	21,9069	0,99014	21,6392	22,1746	18,65	23,48

AXL - aksijalna dužina oka; OD - desno oko; 3m - 3 meseca; 12m - 12 meseci; 6god - 6 godina; gn - gestacijske nedelje

Tabela 4.9.2.2. Vrednosti aksijalne dužine OS prema gestaciji i uzrastu

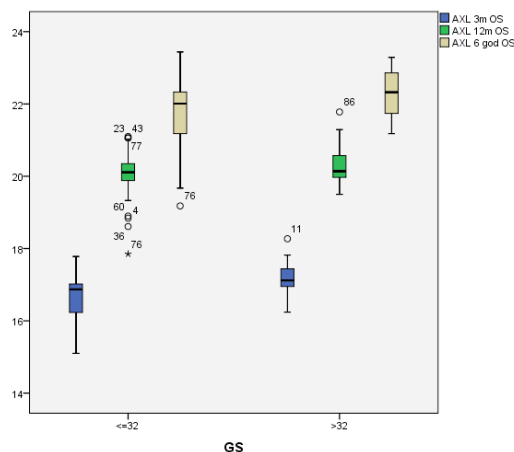
		N	\bar{x}	SD	95% Interval		Minimum	Maximum
					poverenja			
					donja granica	gornja granica		
AXL 3m OS	≤32 gn	61	16,5756	0,67243	16,4034	16,7478	15,10	18,00
	>32 gn	26	17,1392	0,51929	16,9295	17,3490	16,08	18,27
	Ukupno	87	16,7440	0,67911	16,5993	16,8888	15,10	18,27
AXL 12m OS	≤32 gn	61	19,974	0,8422	19,758	20,189	16,7	22,0
	>32 gn	26	20,322	0,5757	20,089	20,554	19,5	21,8
	Ukupno	87	20,078	0,7854	19,910	20,245	16,7	22,0
AXL 6god OS	≤32 gn	37	21,7859	0,97621	21,4605	22,1114	19,18	23,44
	>32 gn	18	22,2878	0,69398	21,9427	22,6329	21,18	23,29
	Ukupno	55	21,9502	0,91838	21,7019	22,1985	19,18	23,44

AXL - aksijalna dužina oka; OS - levo oko; 3m - 3 meseca; 12m - 12 meseci; 6god - 6 godina; gn - gestacijske nedelje



AXL - aksijalna dužina oka; OD - desno oko;
3m - 3 meseca; 12m - 12 meseci;
6god - 6 godina; GS - gestacijska starost

Grafikon 4.9.2.1. Vrednosti aksijalne dužine OD prema gestaciji i uzrastu



AXL - aksijalna dužina oka; OS - levo oko;
3m - 3 meseca; 12m - 12 meseci;
6god - 6 godina; GS - gestacijska starost

Grafikon 4.9.2.2. Vrednosti aksijalne dužine OS prema gestaciji i uzrastu

Ukupne prosečne vrednosti aksijalne dužine oba oka u tri pomenuta uzrasta, dve posmatrane grupe dece su iznosile 16,56mm prema 17,20mm sa 3 meseca, 19,98mm prema 20,54mm sa 12 meseci i 21,74mm prema 22,32mm sa 6 godina.

4.9.3 Dubina prednje očne komore

Prosečne dubine prednje očne komore desnog i levog oka sa 3 meseca su bile 2,31mm (1,92 do 4,34mm; SD=0,36mm) i 2,39mm (1,85 do 4,27mm; SD=0,37mm), sa 12 meseci 3,02mm (2,14 do 3,77mm; SD=0,40mm) i 3,04mm (2,30 do 3,81mm; SD=0,36mm), a sa 6 godina 3,24mm (2,49 do 4,30mm; SD=0,40mm) i 3,33mm (2,49 do 4,15mm; SD=0,36mm), u grupi dece sa ≤ 32 gestacijske nedelje na rođenju. U grupi sa gestacijom >32 nedelje dubine prednje očne komore dva oka su sa 3 meseca, 12 meseci i 6 godina iznosile 2,38mm (2,03 do 2,90mm; SD=0,25mm) i 2,35mm (2,07 do 3,00mm; SD=0,21mm), 3,09mm (2,34 do 3,69mm; SD=0,36mm) i 3,02mm (2,26 do 3,60mm; SD=0,36mm), odnosno 3,46mm (3,09 do 3,92mm; SD=0,23mm) i 3,48mm (3,09 do 3,85mm; SD=0,21mm).

Rezultati ispitivanja

Dakle nije bilo statistički značajne razlike u dubini prednje očne komore desnog oka između dve gestacijske grupe sa 3 meseca ($t=0,811$, $p=0,420$), kao ni sa 12 meseci ($t=0,840$, $p=0,403$), ali sa 6 godina je dubina prednje očne komore bila statistički značajno manja u grupi dece gestacije ≤ 32 nedelje ($t=2,086$, $p=0,042$).

Statistička značajnost nije dobijena kada su upoređene dubine prednje očne komore levog oka sa 3 meseca ($t=0,588$, $p=0,558$), sa 12 meseci ($t=0,188$, $p=0,851$), kao ni sa 6 godina ($t=1,688$, $p=0,098$) u dve obrađivane gestacijske grupe.

Homogenost analiziranih grupa je u pogledu dubine prednje očne komore i desnog i levog oka bila veća u grupi dece gestacijske starosti veće od 32 nedelje na rođenju.

Podaci o dubini prednje očne komore desnog i levog oka se mogu videti na tabelama 4.9.3.1. i 4.9.3.2. i grafikonima 4.9.3.1. i 4.9.3.2.

Tabela 4.9.3.1. Vrednosti dubine prednje očne komore OD prema gestaciji i uzrastu

		N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
					donja granica	gornja granica		
CA 3m OD	≤ 32 gn	61	2,3131	0,35927	2,2211	2,4051	1,92	4,34
	> 32 gn	26	2,3758	0,24611	2,2764	2,4752	2,03	2,90
	Ukupno	87	2,3318	0,32938	2,2616	2,4020	1,92	4,34
CA 12m OD	≤ 32 gn	61	3,0185	0,39565	2,9172	3,1199	2,14	3,77
	> 32 gn	26	3,0942	0,35781	2,9497	3,2388	2,34	3,69
	Ukupno	87	3,0411	0,38425	2,9593	3,1230	2,14	3,77
CA 6god OD	≤ 32 gn	37	3,2443	0,39874	3,1114	3,3773	2,49	4,30
	> 32 gn	18	3,4567	0,23319	3,3407	3,5726	3,09	3,92
	Ukupno	55	3,3138	0,36500	3,2151	3,4125	2,49	4,30

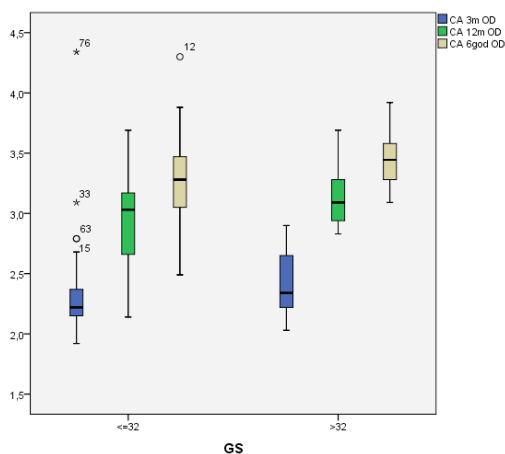
CA - dubina prednje očne komore; OD - desno oko; 3m - 3 meseca; 12m - 12 meseci; 6god - 6 godina; gn - gestacijske nedelje

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.9.3.2. Vrednosti dubine prednje očne komore OS prema gestaciji i uzrastu

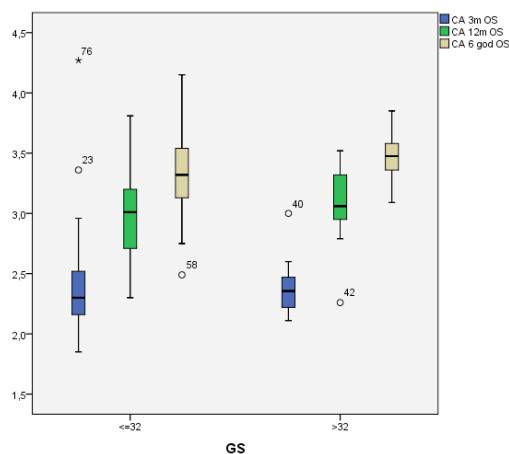
		N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
					donja granica	gornja granica		
CA	≤32 gn	61	2,3941	0,36949	2,2995	2,4887	1,85	4,27
3m	>32 gn	26	2,3485	0,21346	2,2622	2,4347	2,07	3,00
OS	Ukupno	87	2,3805	0,33005	2,3101	2,4508	1,85	4,27
CA	≤32 gn	61	3,0377	0,35911	2,9457	3,1297	2,30	3,81
12m	>32 gn	26	3,0219	0,35583	2,8782	3,1656	2,26	3,60
OS	Ukupno	87	3,0330	0,35613	2,9571	3,1089	2,26	3,81
CA	≤32 gn	37	3,3289	0,36168	3,2083	3,4495	2,49	4,15
6god	>32 gn	18	3,4844	0,21027	3,3799	3,5890	3,09	3,85
OS	Ukupno	55	3,3798	0,32643	3,2916	3,4681	2,49	4,15

CA - dubina prednje očne komore; OS - levo oko; 3m - 3 meseca; 12m - 12 meseci; 6god - 6 godina; gn - gestacijske nedelje



CA - dubina prednje očne komore; OD - desno oko;
3m - 3 meseca; 12m - 12 meseci;
6god - 6 godina; GS- gestacijska starost

Grafikon 4.9.3.1. Vrednosti dubine prednje očne komore OD prema gestaciji i uzrastu



CA - dubina prednje očne komore; OS - levo oko;
3m - 3 meseca; 12m - 12 meseci;
6god - 6 godina; GS - gestacijska starost

Grafikon 4.9.3.2. Vrednosti dubine prednje očne komore OS prema gestaciji i uzrastu

Ukupne prosečne vrednosti dubine prednje očne komore oba oka sa 3 meseca, 12 meseci i 6 godina u dve gestacijske grupe su iznosile 2,35mm, 3,03mm i 3,29mm u mlađoj i 2,37mm, 3,55mm i 3,47mm u starijoj gestacijskoj grupi.

4.9.4 Debljina očnog sočiva

Anteroposteriorni dijametari sočiva desnog i levog oka pri prvom pregledu u grupi beba sa ≤ 32 gestacijske nedelje na rođenju, su bili 4,07mm (2,1 do 4,7mm; SD=0,46mm) i 4,02mm (2,26 do 4,79mm; SD=0,49mm), pri drugom 4,31mm (desno: 3,70 do 5,13mm; SD=0,30mm; levo: 3,02 do 4,96mm; SD=0,33mm) na oba oka, a pri trećem 4,05mm (3,20 do 4,68mm; SD=0,30mm) na desnom i 4,00mm (3,47 do 4,60mm; SD=0,27mm) na levom oku. U istim uzrastima u grupi beba sa gestacijom >32 nedelje debljine sočiva su iznosile 4,12mm (3,4 do 4,9mm; SD=0,34mm) i 4,06mm (3,40 do 4,58mm; SD=0,29mm), na desnom odnosno levom oku, 4,33mm (desno: 3,69 do 4,91mm; SD=0,26mm; levo: 4,00 do 4,81mm; SD=0,24mm) na oba oka i 4,05mm (3,77 do 4,49mm; SD=0,18mm) na desnom i 4,04mm (3,88 do 4,26mm; SD=0,09mm) na levom oku.

Iz vrednosti standardne devijacije, možemo zaključiti da su u sva tri analizirana uzrasta, parametri sočiva i desnog i levog oka, pokazali veću homogenost u starijoj u odnosu na mlađu gestacijsku grupu.

Nije bilo statistički značajne razlike u anteroposteriornim dijametrima sočiva desnog ni levog oka sa 3 meseca (desno oko: $t=0,528$, $p=0,599$; levo oko: $t=0,413$, $p=0,681$), 12 meseci (desno oko: $t=0,351$, $p=0,552$; levo oko: $t=0,207$, $p=0,836$) i 6 godina (desno oko: $t=0,032$, $p=0,974$; levo oko: $t=0,547$, $p=0,586$), između dece gestacije ≤ 32 nedelje i dece gestacije >32 nedelje na rođenju, što je prikazano tabelarno (tabele 4.9.4.1. i 4.9.4.2) i grafički (grafikoni 4.9.4.1. i 4.9.4.2).

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.9.4.1. Vrednosti debljine očnog sočiva OD prema gestaciji i uzrastu

		N	\bar{x}	SD	95% Interval		Minimum	Maximum
					poverenja			
					donja granica	gornja granica		
L 3m OD	≤32 gn	61	4,071	0,4598	3,953	4,189	2,1	4,7
	>32 gn	26	4,124	0,3359	3,988	4,260	3,4	4,9
	Ukupno	87	4,087	0,4253	3,996	4,177	2,1	4,9
L 12m OD	≤32 gn	61	4,3095	0,30349	4,2318	4,3872	3,70	5,13
	>32 gn	26	4,3335	0,26097	4,2281	4,4389	3,69	4,91
	Ukupno	87	4,3167	0,29013	4,2548	4,3785	3,69	5,13
L 6god OD	≤32 gn	37	4,0503	0,30135	3,9498	4,1507	3,20	4,68
	>32 gn	18	4,0478	0,18482	3,9559	4,1397	3,77	4,49
	Ukupno	55	4,0495	0,26702	3,9773	4,1216	3,20	4,68

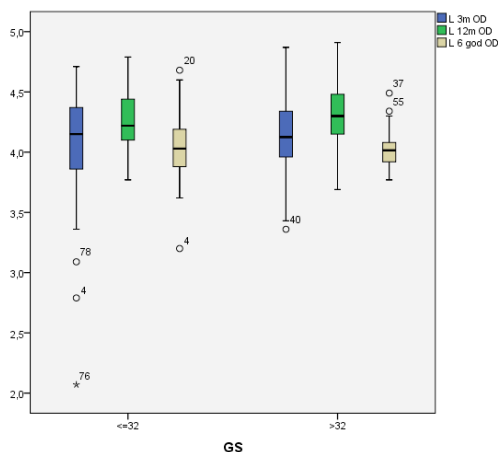
L - debljina očnog sočiva; OD - desno oko; 3m - 3 meseca; 12m - 12 meseci; 6god - 6 godina; gn - gestacijske nedelje

Tabela 4.9.4.2. Vrednosti debljine očnog sočiva OS prema gestaciji i uzrastu

		N	\bar{x}	SD	95% Interval		Minimum	Maximum
					poverenja			
					donja granica	gornja granica		
L 3m OS	≤32 gn	61	4,0195	0,49142	3,8937	4,1454	2,26	4,79
	>32 gn	26	4,0623	0,29438	3,9434	4,1812	3,40	4,58
	Ukupno	87	4,0323	0,44052	3,9384	4,1262	2,26	4,79
L 12m OS	≤32 gn	61	4,3107	0,32587	4,2272	4,3941	3,02	4,96
	>32 gn	26	4,3254	0,24092	4,2281	4,4227	4,00	4,81
	Ukupno	87	4,3151	0,30167	4,2508	4,3794	3,02	4,96
L 6god OS	≤32 gn	37	4,0019	0,26512	3,9135	4,0903	3,47	4,60
	>32 gn	18	4,0372	0,09145	3,9917	4,0827	3,88	4,26
	Ukupno	55	4,0135	0,22309	3,9531	4,0738	3,47	4,60

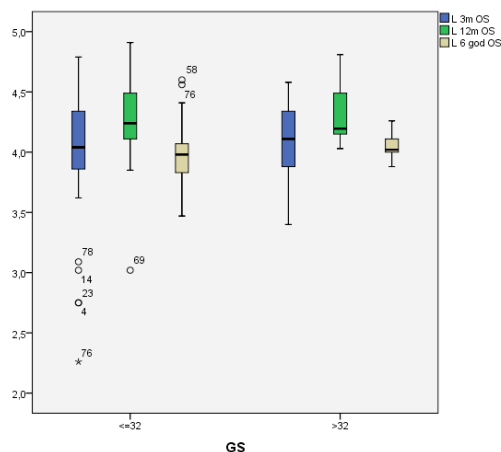
L - debljina očnog sočiva; OS - levo oko; 3m - 3 meseca; 12m - 12 meseci; 6god - 6 godina; gn - gestacijske nedelje

Rezultati ispitivanja



L - debljina očnog sočiva; OD - desno oko;
3m - 3 meseca; 12m - 12 meseci;
6god - 6 godina; GS - gestacijska starost

Grafikon 4.9.4.1. Vrednosti debljine očnog sočiva OD prema gestaciji i uzrastu



L - debljina očnog sočiva; OS - levo oko;
3m - 3 meseca; 12m - 12 meseci;
6god - 6 godina; GS - gestacijska starost

Grafikon 4.9.4.2. Vrednosti debljine očnog sočiva OS prema gestaciji i uzrastu

Analizom parametara oba oka sa 3 meseca, 12 meseci i 6 godina dobijene su sledeće prosečne vrednosti debljine očnog sočiva: 4,05mm, 4,31mm i 4,03mm u grupi dece niže gestacije na rođenju, odnosno 4,09mm, 4,33mm i 4,05mm u grupi dece više gestacije.

4.10 PRELOMNA MOĆ ROŽNJAČE

Analizirane su razlike u keratometrijskim vrednostima, odnosno zakrivljenosti dva glavna meridijana rožnjače (K1 i K2), koje definišu prelomnu moć rožnjače, a zatim i učestalost astigmatizma u užem smislu, što predstavlja prisustvo razlike u zakrivljenosti glavnih meridijana koja je $\geq 1,0D$ i visokog astigmatizma tj. razlike K1 i K2 vrednosti koja je $\geq 2,0D$.

Rezultati ispitivanja

Sa 6 godina prosečna razlika u zakrivljenosti dva glavna kornealna meridijana desnog oka pacijenata bez ROP je bila 0,60D (od -0,80 do +1,70D; SD=0,65D), a pacijenata sa ROP 1,14D (od -1,10 do +4,25D; SD=1,10D). U istom uzrastu, u dve pomenute grupe, su razlike u zakrivljenosti kornealnih meridijana na levom oku bile 0,60D (od -0,75 do +1,70D; SD=0,67D) i 1,08D (od -0,80 do +3,75D; SD=0,84D). Dakle, pacijenti sa prematurnom retinopatijom na desnom ($t=2,095$, $p=0,041$) kao i na levom ($t=2,223$, $p=0,030$) oku su imali statistički značajno veću razliku vrednosti K1 i K2 u predškolskom uzrastu, a te vrednosti su u ovoj grupi pokazale veću heterogenost na oba oka u odnosu na grupu bez ROP.

Tabele 4.10.1. i 4.10.2. i grafikoni 4.10.1. i 4.10.2. sadrže detaljnije podatke o keratometrijskim vrednostima dva oka .

Tabela 4.10.1. Razlika K1 i K2 i prisustvo ROP OD

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	23	0,6022	0,64570	0,3230	0,8814	-0,80	1,70
sa ROP OD	33	1,1409	1,10732	0,7483	1,5335	-1,10	4,25
Ukupno	56	0,9196	0,97555	0,6584	1,1809	-1,10	4,25

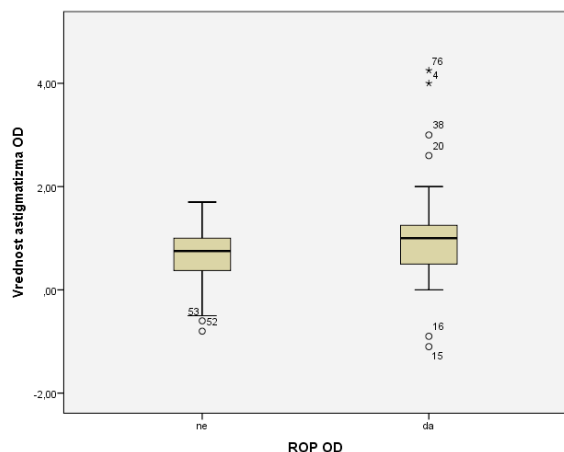
K1 - keratometrijska vrednost 1; K2 - keratometrijska vrednost 2; ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko

Tabela 4.10.2. Razlika K1 i K2 i prisustvo ROP OS

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	23	0,6043	0,66945	0,3149	0,8938	-0,75	1,70
sa ROP OS	32	1,0750	0,84108	0,7718	1,3782	-0,80	3,75
Ukupno	55	0,8782	0,80224	0,6613	1,0951	-0,80	3,75

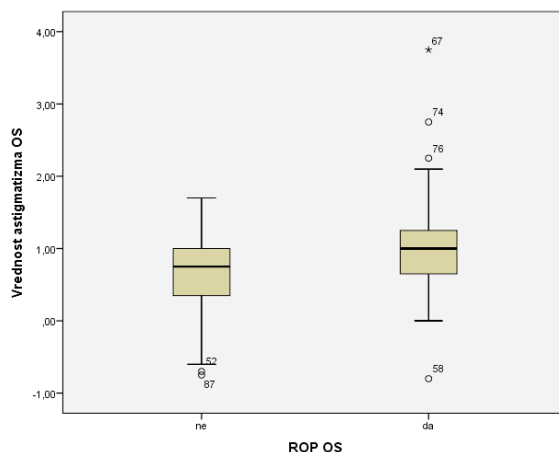
K1 - keratometrijska vrednost 1; K2 - keratometrijska vrednost 2; ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko

Rezultati ispitivanja



K1 - keratometrijska vrednost 1; K2 - keratometrijska vrednost 2;
ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko

Grafikon 4.10.1. Razlika K1 i K2 i prisustvo ROP OD



K1 - keratometrijska vrednost 1; K2 - keratometrijska vrednost 2;
ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko

Grafikon 4.10.2. Razlika K1 i K2 i prisustvo ROP OS

Sa 6 godina, direktni astigmatizam je bio nešto učestaliji među decom sa retinopatijom u odnosu na one bez retinopatije i to 58,1% prema 41,9%, na desnom i 61,4% prema 38,6%, na levom oku. U istom uzrastu u našem uzorku inverzni astigmatizam se među decom sa retinopatijom uopšte nije javio, a kosi je bio znatno češći u odnosu na decu bez retinopatije. Taj odnos je bio 87,5% prema 12,5% na desnom i 66,7% prema 33,3% na levom oku.

Povezanost učestalosti pojedinih vrsta astigmatizma i prisustva ROP je prikazana na tabelama 4.10.3. i 4.10.4.

Tabela 4.10.3. Učestalost pojedinih vrsta astigmatizma i prisustvo ROP OD

		VRSTA Astigmatizma OD							
		direktni		inverzni		kosi		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%	N	%
ROP OD	ne	18	41,9%	4	100,0%	1	12,5%	23	41,8%
	da	25	58,1%	0	0,0%	7	87,5%	32	58,2%
	Ukupno	43	100,0%	4	100,0%	8	100,0%	55	100,0%

ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.10.4. Učestalost pojedinih vrsta astigmatizma i prisustvo ROP OS

		VRSTA Astigmatizma OS							
		direktni		inverzni		kosi		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%	N	%
ROP OS	ne	17	38,6%	4	100,0%	2	33,3%	23	42,6%
	da	27	61,4%	0	0,0%	4	66,7%	31	57,4%
	Ukupno	44	100,0%	4	100,0%	6	100,0%	54	100,0%

ROP- prematurna retinopatija; OS - levo oko

Kada je u pitanju učestalost astigmatizma u užem smislu, na desnom oku, sa 6 godina, deca bez ROP su činila 54,2% onih kod kojih se on nije javio, a deca sa ROP preostalih 45,8%. Od onih koji su imali astigmatizam njih 31,2% nije imalo ROP, a ostalih 68,8% je imalo prematurnu retinopatiju. Međutim, uočena razlika u učestalosti astigmatizma među decom bez i sa ROP na desnom oku, nije bila statistički značajna ($\chi^2=2,976$, $p=0,085$). Statistički značajna razlika u postojanju astigmatizma dece sa i bez ROP nije dobijena ni na levom oku ($\chi^2=1,290$, $p=0,256$). Od ukupnog broja dece koja nisu imala astigmatizam njih 48,3% je bilo bez podatka o ROP na levom oku, a 51,7% je imalo ROP u najranijem uzrastu. Od onih koji su imali astigmatizam, u grupi bez ROP je bilo 33,3%, a sa ROP preostalih 66,7% dece.

Tabele 4.10.5. i 4.10.6. prikazuje podatke o odnosu astigmatizma u užem smislu i premature retinopatije.

Tabela 4.10.5. Ukupna učestalost astigmatizma i prisustvo ROP OD

		Astigmatizam OD					
		ne		da		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
ROP OD	ne	13	54,2%	10	31,2%	23	41,1%
	da	11	45,8%	22	68,8%	33	58,9%
	Ukupno	24	100,0%	32	100,0%	56	100,0%

ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.10.6. Ukupna učestalost astigmatizma i prisustvo ROP OS

	Astigmatizam OS					
	ne		da		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
ne	14	48,3%	9	33,3%	23	41,1%
ROP OS da	15	51,7%	18	66,7%	33	58,9%
Ukupno	29	100,0%	27	100,0%	56	100,0%

ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko

4.11 KERATOMETRIJSKE VREDNOSTI

Nije zabeležena statistički značajna razlika u keratometrijskim vrednostima desnog (horizontalna: $t=0,439$, $p=0,663$; vertikalna: $t=0,617$, $p=0,540$), ni levog (horizontalna: $t=0,165$, $p=0,869$; vertikalna: $t=0,638$, $p=0,528$) oka, dve posmatrane grupe, sa 6 godina starosti.

Među decom bez promena na retini prosečna horizontalna keratometrijska vrednost desnog oka je iznosila 43,75D (od 40,60 do 45,75D; SD=1,11D), a levog je bila 43,73D (od 40,70 do 45,25D; SD=1,06D), a u grupi dece sa prematurnom retinopatijom 43,59D (od 40,90 do 46,00D; SD=1,51D) i 43,67D (od 40,90 do 46,75D; SD=1,49D). Na osnovu vrednosti standardane devijacije da je grupa bez ROP bila homogenija u odnosu na drugu grupu. Tabele 4.11.1. i 4.11.2. i grafikoni 4.11.1. i 4.11.2. sadrže podatke vezane za horizontalnu keratometrijsku vrednost.

Tabela 4.11.1. Vrednosti K1 i prisustvo ROP OD

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	23	43,7522	1,11064	43,2719	44,2324	40,60	45,75
sa ROP OD	32	43,5891	1,51257	43,0437	44,1344	40,90	46,00
Ukupno	55	43,6573	1,35001	43,2923	44,0222	40,60	46,00

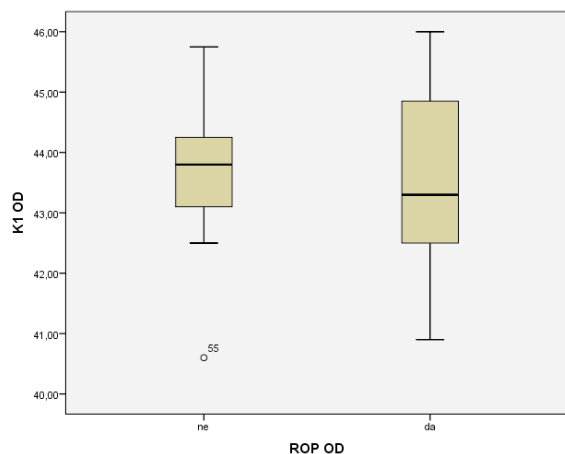
K1 - keratometrijska vrednost 1; ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.11.2. Vrednosti K1 i prisustvo ROP OS

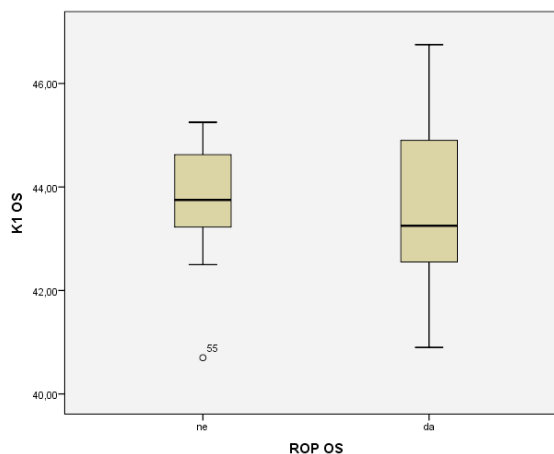
	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	23	43,7304	1,06373	43,2704	44,1904	40,70	45,25
sa ROP OS	32	43,6703	1,49331	43,1319	44,2087	40,90	46,75
Ukupno	55	43,6955	1,31987	43,3386	44,0523	40,70	46,75

K1 - keratometrijska vrednost I; ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko



K1 - keratometrijska vrednost I; ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko

Grafikon 4.11.1. Vrednosti K1 i prisustvo ROP OD



K1 - keratometrijska vrednost I; ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko

Grafikon 4.11.2. Vrednosti K1 i prisustvo ROP OS

Vertikalna keratometrijska vrednost desnog oka u grupi dece bez ROP je bila 44,54D (od 41,60 do 46,50D; SD=1,13D), a među onima sa ROP 44,80D (od 41,90 do 49,50D; SD=1,80D). Istovremeno su vertikalne mere zakrivljenosti rožnjače na levom oku bile 44,55D (od 41,30 do 46,50D; SD=1,18D) odnosno 44,82D (od 41,90 do 50,50D; SD=1,81D), u dve obrađivane grupe. I vrednosti na ovom oku, grupe bez ROP su bile homogenije u odnosu na grupu sa promenama na retini u sklopu prematuriteta.

Tabele 4.11.3. i 4.11.4. i grafikoni 4.11.3. i 4.11.4. sadrže rezultate merenja vertikalnih keratometrijskih vrednosti dva oka.

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.11.3. Vrednosti K2 i prisustvo ROP OD

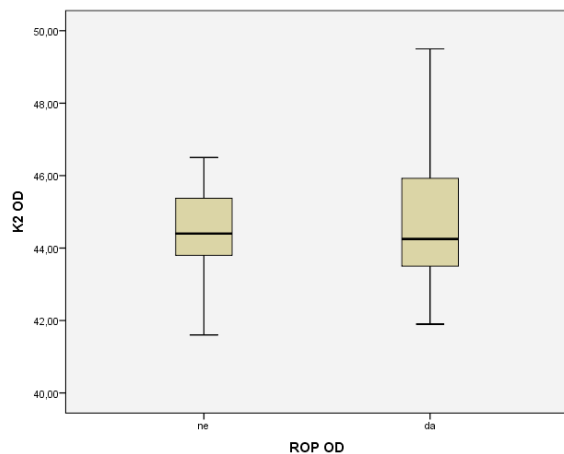
	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	23	44,5370	1,13109	44,0478	45,0261	41,60	46,50
sa ROP OD	32	44,8000	1,80304	44,1499	45,4501	41,90	49,50
Ukupno	55	44,6900	1,55070	44,2708	45,1092	41,60	49,50

K2 - keratometrijska vrednost 2; ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko

Tabela 4.11.4. Vrednosti K2 i prisustvo ROP OS

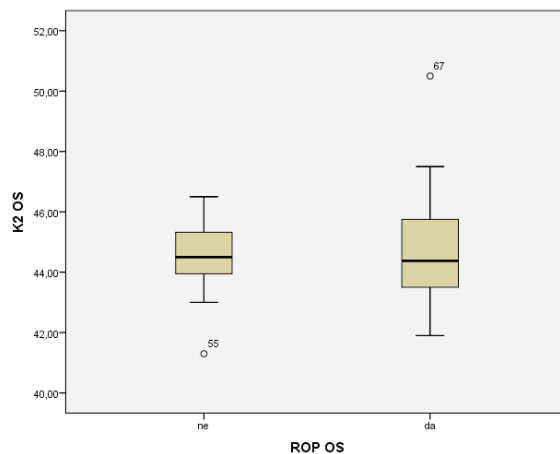
	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	23	44,5478	1,18499	44,0354	45,0603	41,30	46,50
sa ROP OS	32	44,8234	1,81032	44,1707	45,4761	41,90	50,50
Ukupno	55	44,7082	1,57235	44,2831	45,1332	41,30	50,50

K2 - keratometrijska vrednost 2; ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko



K2 - keratometrijska vrednost 2; ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko

Grafikon 4.11.3. Vrednosti K2 i prisustvo ROP OD



K2 - keratometrijska vrednost 2; ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko

Grafikon 4.11.4. Vrednosti K2 i prisustvo ROP OS

4.12 SFERNI EKVIVALENT REFRAKCIJE

Kada su u pitanju vrednosti sfernog ekvivalenta refrakcije na desnom oku u grupi dece bez premature retinopatije ona je bila +0,74D (od -5,50D do +2,25D; SD=1,52D), a u grupi dece sa retinopatijom +0,66D (od -5,50 do +6,0D; SD=2,25D) tako da nije registrovana statistički značajna razlika u ovim vrednostima dve navedene grupe ($t=0,153$, $p=0,879$), što je prikazano na tabeli 4.12.1. i grafikonu 4.12.1. Homogenost je u pogledu vrednosti sfernog ekvivalenta refrakcije je bila veća u prvoj grupi.

Sferni ekvivalent refrakcije levog oka je u obe grupe dece bio lako hipermetropan i to u grupi dece bez retinopatije +0,82 (od -5,50 do +2,50D; SD=1,56D), a u grupi sa retinopatijom +0,10 (od -10,0 do +5,25D; SD=3,04D), ali bez statističke značajnosti dobijene razlike dve posmatrane grupe ($t=1,024$, $p=0,311$). Homogenost grupe bez ROP je bila značajno veća. Na tabeli 4.12.2. i grafikonu 4.12.2. su detaljnije izneseni ovi podaci.

Tabela 4.12.1. Sferni ekvivalent refrakcije OD i prisustvo ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	23	+0,7391	1,51597	+0,0836	+1,3947	-5,50	+2,25
sa ROP OD	32	+0,6563	2,25112	-0,1554	+1,4679	-5,50	+6,00
Ukupno	55	+0,6909	1,96141	+0,1607	+1,2212	-5,50	+6,00

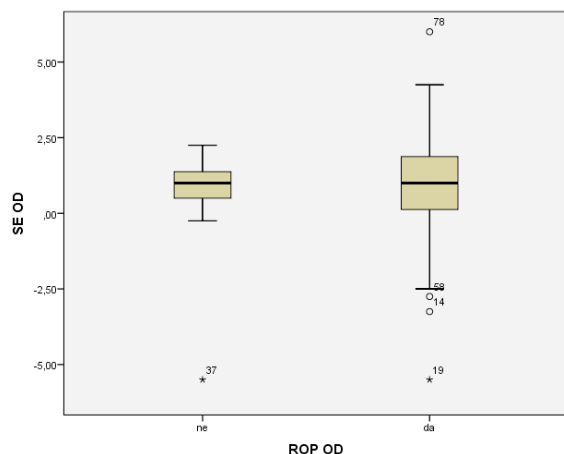
OD - desno oko; ROP - prematurna retinopatija

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.12.2. Sferni ekvivalent OS i prisustvo ROP

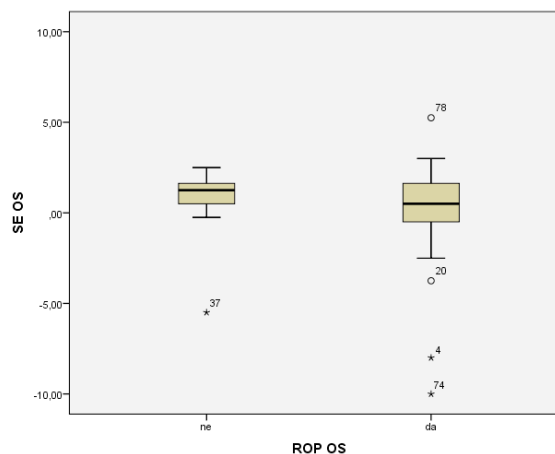
	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	23	+0,8152	1,55982	+0,1407	+1,4897	-5,50	+2,50
sa ROP OS	31	+0,1048	3,03917	-1,0099	+1,2196	-10,00	+5,25
Ukupno	54	+0,4074	2,52268	-0,2812	+1,0960	-10,00	+5,25

OS - levo oko; ROP - prematurna retinopatija



SE - sferni ekvivalent; OD - desno oko;
ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.12.1. Sferni ekvivalent refrakcije OD i prisustvo ROP



SE - sferni ekvivalent; OS - levo oko;
ROP - prematurna retinopatija

Grafikon 4.12.2. Sferni ekvivalent refrakcije OS i prisustvo ROP

4.13 REFRAKTIVNE MANE

U ispitivanom uzorku na desnom oku učestalost miopije je bila 18,2% (n=10), hipermetropiju je imalo 67,3% (n=37), a emetropno je bilo 14,5% (n=8) dece. Na levom oku je miopija bila češća i imalo je 20,4% (n=11) dece, hipermetropiju je imalo 55,6% (n=30) dece, a emetropiju 24,1% (n=13).

Rezultati ispitivanja

Kada je analizirana učestalost refraktivnih mana i emetropije oba oka istovremeno, prevalenca miopije je bila 18,9% (n=10), hipermetropije 54,7% (n=29), emetropije 13,2% (n=7) i anizometropije 13,2% (n=5+1+1).

Navedeni podaci su prikazani na tabelama 4.13.1, 4.13.2. i 4.13.3.

Tabela 4.13.1. Učestalost refraktivnih mana na desnom oku

	n	%
M	10	18,2
H	37	67,3
E	8	14,5
Ukupno	55	100,0

M - miopija, H - hipermetropija, E - emetropija

Tabela 4.13.2. Učestalost refraktivnih mana na levom oku

	n	%
M	11	20,4
H	30	55,6
E	13	24,1
Ukupno	54	100,0

M - miopija, H - hipermetropija, E - emetropija

Tabela 4.13.3. Ukupna učestalost refraktivnih mana na oba oka

	n	%
M	10	18,9
H	29	54,7
E	7	13,2
H+E	5	9,4
E+M	1	1,9
H+M	1	1,9
Ukupno	53	100,0

M - miopija, H - hipermetropija, E - emetropija

Dalje je analizirana prevalenca refraktivnih mana i emetropije u zavisnosti od nalaza na očnom dnu. Od ukupnog broja miopa na desnom oku njih 70% je imalo ROP, a na levom oku je taj procenat bio 72,7%. Na desnom oku je 56,8% hipermetropa imalo prematuru retinopatiju, dok je broj hipermetropa na levom oku sa i bez promena na očnom dnu bio identičan (50%). Emetropija se javila u jednakom broju slučajeva na desnom oku u dve posmatrane grupe (50%), dok je na levom oku 61,5% emetropne dece imalo ROP.

Tabele 4.13.4. i 4.13.5. sadrže preciznije analize učestalosti refraktivnih mana u odnosu na prisustvo prematurne retinopatije.

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.13.4. Prevalenca refraktivnih mana i emetropije i ROP na desnom oku

		Refraktivne mane OD							
		M		H		E		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%	N	%
ROP OD	ne	3	30,0%	16	43,2%	4	50,0%	23	41,8%
	da	7	70,0%	21	56,8%	4	50,0%	32	58,2%
	Ukupno	10	100,0%	37	100,0%	8	100,0%	55	100,0%

M - miopija; H - hipermetropija; E - emetropija; ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko

Tabela 4.13.5. Prevalenca refraktivnih mana i emetropije i ROP na levom oku

		Refraktivne mane OS							
		M		H		E		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%	N	%
ROP OS	ne	3	27,3%	15	50,0%	5	38,5%	23	42,6%
	da	8	72,7%	15	50,0%	8	61,5%	31	57,4%
	Ukupno	11	100,0%	30	100,0%	13	100,0%	54	100,0%

M - miopija; H - hipermetropija; E - emetropija; ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko

4.14 VIDNA OŠTRINA

Analizirana je vidna oštrina dece uzrasta 6 godina, izražena u logMAR jedinicama i kao Snellenova vrednost.

4.14.1 Vidna oštrina pre korekcije

Vidna oštrina desnog oka izražena kao logMAR vrednost, dece uzrasta 6 godina, bez ROP je bila 0,100 (0,000 do 1,000; SD=0,206), a sa ROP 0,380 (0,000 do 2,000; SD=0,569). Dakle, ispitanici bez ROP na desnom oku su imali statistički značajno veću

Rezultati ispitivanja

vrednost logMAR u odnosu na one sa ROP ($t=2,247$, $p=0,029$) i njihove vrednosti su bile znatno homogenije. Heterogenost grupe sa ROP je u znatnoj meri uslovljena manjim brojem slučajeva čije su vrednosti značajno odstupale od ostatka uzorka. Ovi podaci su izneti u tabeli 4.14.1.1. i grafikonu 4.14.1.1.

I na levom oku je dobijena statistički značajna razlika u vrednostima vidne oštine dece bez i sa ROP, tako da su oni bez ROP imali statistički značajno veću vrednost logMAR ($t=2,259$, $p=0,028$) i znatno homogenije vrednosti. Heterogenost grupe sa ROP je i na ovom oku, u znatnoj meri uslovljena manjim brojem slučajeva čije su vrednosti značajno odstupale od ostatka uzorka. Te vrednosti su iznosile 0,093 (0,000 d0 1,000; $SD=0,213$) i 0,452 (0,000 d0 3,000; $SD=0,738$), a prikazane su na tabeli 4.14.1.2. i grafikonu 4.14.1.2.

Tabela 4.14.1.1. Vrednost vidne oštine - logMAR OD i prisustvo ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	23	0,10013	0,206227	0,01095	0,18931	0,000	1,000
sa ROP OD	31	0,38013	0,569391	0,17127	0,58898	0,000	2,000
Ukupno	54	0,26087	0,469785	0,13264	0,38910	0,000	2,000

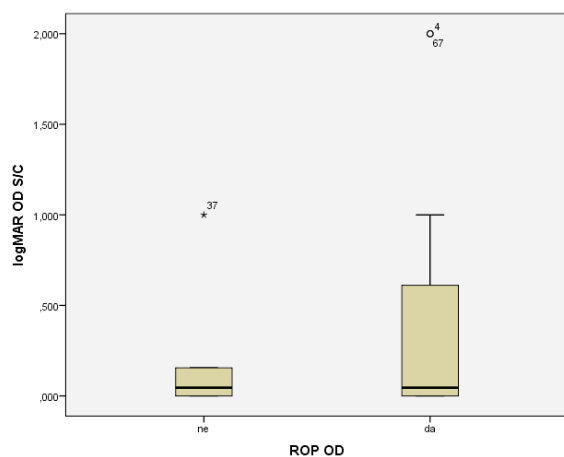
ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko; logMAR - logaritamska vrednost minimalnog ugla rezolucije, kao način izražavanja vidne oštine

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.14.1.2. Vrednost vidne oštine - logMAR OS i prisustvo ROP

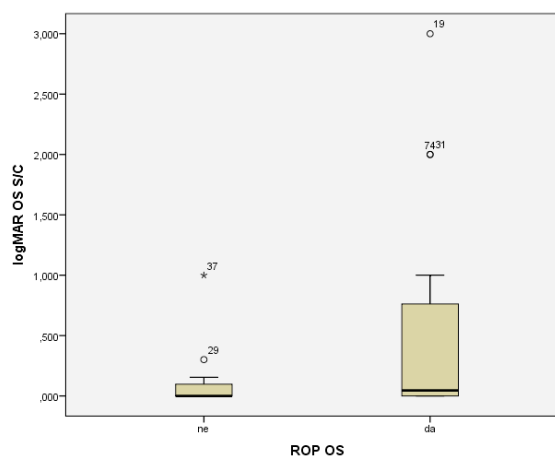
	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja	gornja		
				granica	granica		
bez ROP OS	23	0,09343	0,212597	0,00150	0,18537	0,000	1,000
sa ROP OS	31	0,45235	0,738021	0,18165	0,72306	0,000	3,000
Ukupno	54	0,29948	0,599301	0,13590	0,46306	0,000	3,000

ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko; logMAR - logaritamska vrednost minimalnog ugla rezolucije, kao način izražavanja vidne oštine



ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko; logMAR - logaritamska vrednost minimalnog ugla rezolucije, kao način izražavanja vidne oštine; s/c - bez korekcije

Grafikon 4.14.1.1. Vrednost vidne oštine - logMAR OD i prisustvo ROP



ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko; logMAR - logaritamska vrednost minimalnog ugla rezolucije, kao način izražavanja vidne oštine; s/c - bez korekcije

Grafikon 4.14.1.2. Vrednost vidne oštine - logMAR OS i prisustvo ROP

Shodno tome, slične razlike su uočene i kada je vidna oština iskazana u vidu decimalnog broja na osnovu Snellenovog razlomka.

Vidna oština pre optičke korekcije, dece bez ROP je na desnom oku bila 0,85 (0,100 do 1,000; SD=0,204), a na levom 0,86 (0,100 do 1,000; SD=0,221), dok je u grupi dece sa ROP ta vrednost na desnom oku bila 0,66 (0,010 do 1,00; SD=0,389), a na levom

Rezultati ispitivanja

0,67 (0,001 do 1,000; SD=0,384). Odnosno, dobijena je statistički značajno manja vidna oština u grupi dece koja su imala prematurnu retinopatiju na desnom ($t=2,159$, $p=0,035$), kao i na levom ($t=2,156$, $p=0,036$) oku. Homogenost ovih grupa u pogledu analiziranog parametra je već objašnjena, samo što su vrednosti sada iskazane kao Snellenov razlomak.

Vrednosti vidne oštine u poređenju sa nalazom na očnom dnu su prikazane na tabelama 4.14.1.3. i 4.14.1.4. i grafikonima 4.14.1.3. i 4.14.1.4.

Tabela 4.14.1.3. Vrednost vidne oštine OD - Snellenova decimala i prisustvo ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	23	0,84783	0,204205	0,75952	0,93613	0,100	1,000
sa ROP OD	31	0,65548	0,388620	0,51294	0,79803	0,010	1,000
Ukupno	54	0,73741	0,334682	0,64606	0,82876	0,010	1,000

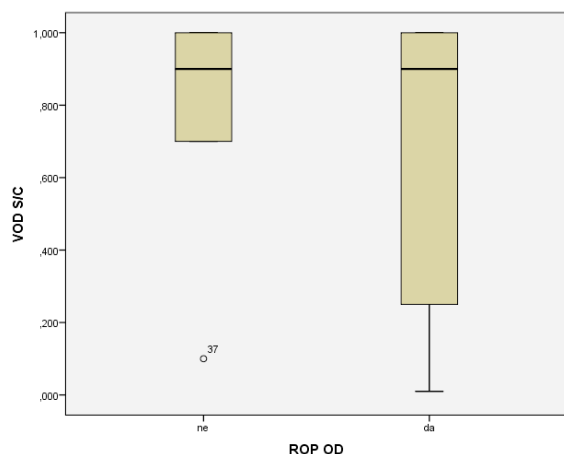
ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko

Tabela 4.14.1.4. Vrednost vidne oštine OS - Snellenova decimala i prisustvo ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	23	0,86087	0,221029	0,76529	0,95645	0,100	1,000
sa ROP OS	31	0,66810	0,383543	0,52741	0,80878	0,001	1,000
Ukupno	54	0,75020	0,335863	0,65853	0,84188	0,001	1,000

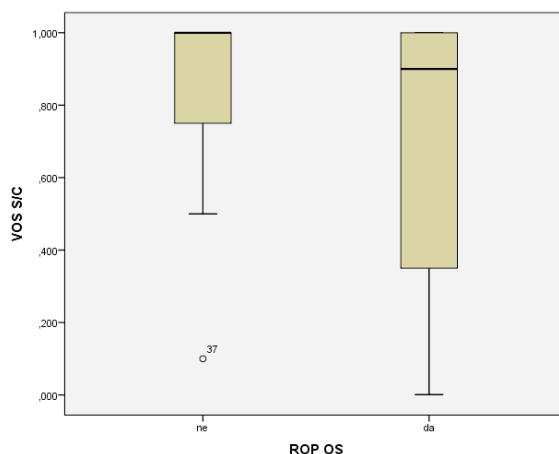
ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko

Rezultati ispitivanja



ROP - prematurna retinopatija; VOD - vidna oština na desnom oku; OD - desno oko; s/c - bez korekcije

Grafikon 4.14.1.3. Vrednost vidne oštine OD - Snellenova decimala i prisustvo ROP



ROP - prematurna retinopatija; VOS - vidna oština na levom oku; OS - levo oko; s/c - bez korekcije

Grafikon 4.14.1.4. Vrednost vidne oštine OS - Snellenova decimala i prisustvo ROP

Svega 9,1% (n=1) dece sa vidnom oštrinom <0,5 su bila ona bez retinopatije, a 90,9% (n=10) su bila deca sa ROP. Procentualna zastupljenost dece bez i sa retinopatijom kod kojih je vidna oština $\geq 0,5$ je bila podjednaka, uz nešto veći udeo onih bez retinopatije (51,2% (n=22) prema 48,8% (n=21)). Iste vrednosti su dobijene na oba oka, a prikaz ovih podataka je na tabelama 4.14.1.5. i 4.14.1.6.

Tabela 4.14.1.5. Vidni ishod OD bez korekcije

		VOD S/C					
		<0,5		$\geq 0,5$		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
ROP	ne	1	9,1%	22	51,2%	23	42,6%
	da	10	90,9%	21	48,8%	31	57,4%
OD	Ukupno	11	100,0%	43	100,0%	54	100,0%

ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko; VOD - vidna oština na desnom oku; s/c - bez korekcije

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.14.1.6 Vidni ishod OS bez korekcije

	VOS S/C					
	<0,5		≥0,5		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
ne	1	9,1%	22	51,2%	23	42,6%
ROP OS da	10	90,9%	21	48,8%	31	57,4%
Ukupno	11	100,0%	43	100,0%	54	100,0%

ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko; VOS - vidna oštrina na levom oku; s/c - bez korekcije

Odgovarajući podaci su dobijeni i kada je vidna oštrina iskazana u obliku logMAR vrednosti (tabele 4.14.1.7. i 4.14.1.8).

Tabela 4.14.1.7. Vidni ishod OD logMAR - bez korekcije

	logMAR OD S/C					
	<0,301		≥0,301		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
ROP ne	22	51,2%	1	9,1%	23	42,6%
OD da	21	48,8%	10	90,9%	31	57,4%
Ukupno	43	100,0%	11	100,0%	54	100,0%

ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko; logMAR - logaritamska vrednost minimalnog ugla rezolucije, kao način izražavanja vidne oštine; s/c - bez korekcije

Tabela 4.14.1.8. Vidni ishod OS logMAR - bez korekcije

	logMAR OS S/C					
	<0,301		≥0,301		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
ne	21	51,2%	2	15,4%	23	42,6%
ROP OS da	20	48,8%	11	84,6%	31	57,4%
Ukupno	41	100,0%	13	100,0%	54	100,0%

ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko; logMAR - logaritamska vrednost minimalnog ugla rezolucije, kao način izražavanja vidne oštine; s/c - bez korekcije

Rezultati ispitivanja

Na narednim tabelama (tabele 4.14.1.9. i 4.14.1.10) je prikazana distribucija dobijenih vrednosti vidne oštine među decom sa i bez ROP. Od ukupnog broja dece sa vidnom oštrinom $\leq 0,1$ na desnom, kao i na levom oku njih 12,5% (n=1) je bilo bez ROP, a preostalih 87,5% (n=7) sa prematurnom retinopatijom. Sva deca (100%; n=3 na desnom i n=1 na levom oku) sa vidnom oštrinom od 0,11 do 0,3 su bila u grupi dece sa ROP, dok niti jedno dete sa vidnom oštrinom u ovom opsegu nije bilo bez ROP. Četvrtina (25,0%; n=1) dece sa vidnom oštrinom na levom oku 0,31-0,5 je bilo bez prematurne retinopatije, preostalih 75% (n=3) je bilo sa ROP, dok na desnom oku vidnu oštrinu u opsegu ovih vrednosti nije imalo ni jedno dete. Vidnu oštrinu na desnom, odnosno levom oku 0,51-0,8 je imalo 63,6% (n=7) i 66,7% (n=6) dece bez prematurne retinopatije, a 36,4% (n=4) i 33,3% (n=3) sa ROP. Od ukupnog broja dece sa vidnom oštrinom na desnom, kao i na levom oku $>0,8$ njih 46,9% (n=15) nije imalo, a 53,1% (n=17) je imalo ROP.

Tabela 4.14.1.9. Distribucija vrednosti vidne oštine OD među decom sa i bez ROP

		VOD S/C											
		$\leq 0,1$		0,11-0,3		0,31 - 0,5		0,51-0,8		$>0,8$		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ROP OD	ne	1	12,5%	0	0,0%	0	0,0%	7	63,6%	15	46,9%	23	42,6%
	da	7	87,5%	3	100,0%	0	0,0%	4	36,4%	17	53,1%	31	57,4%
	Ukup no	8	100,0 %	3	100,0%	0	0,0%	11	100,0 %	32	100,0 %	54	100,0 %

ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko; VOD - vidna oštrina na desnom oku; s/c - bez korekcije

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.14.1.10. Distribucija vrednosti vidne oštine OS među decom sa i bez ROP

		VOS S/C										Ukupno	
		≤0,1		0,11-0,3		0,31 - 0,5		0,51-0,8		>0,8			
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
ne		1	12,5%	0	0,0%	1	25,0%	6	66,7%	15	46,9%	23	42,6%
ROP	da	7	87,5%	1	100,0%	3	75,0%	3	33,3%	17	53,1%	31	57,4%
OS	Ukupno	8	100,0%	1	100,0%	4	100,0%	9	100,0%	32	100,0%	54	100,0%

ROP - prematurna retinopatija; OS - lev oko; VOS - vidna oština na levom oku; s/c - bez korekcije

4.14.2 Vidna oština nakon korekcije

Nakon optičke korekcije oba oka dobijene su podjednake logMAR vrednosti u grupi dece bez retinopatije (0,038 (0,000 do 0,155; SD=0,51)-desno i 0,040 (0,000 do 0,222; SD=0,067)-levo), kao i u grupi sa promenama na mrežnjači (0,159 (0,000 do 2,000; SD=0,402)-desno i 0,138 (0,000 do 2,000; SD=0,378)-levo). Dakle, nije postojala statistički značajna razlika u vrednosti logMAR između dve posmatrane grupe ni na desnom (t=1,405, p=0,166), ni na levom (t=1,209, p=0,232) oku, a grupa sa prematurnom retinopatijom je bila znatno heterogenija u pogledu ovih vrednosti i na desnom i na levom oku. Tabele 4.14.2.1. i 4.14.2.2 i grafikoni 4.14.2.1. i 4.14.2.2. prikazuju vrednosti vidne oštine dece sa ROP i bez ROP, nakon korekcije.

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.14.2.1. Vrednost korigovane vidne oštine- logMAR OD i prisustvo ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	22	0,03777	0,051394	0,01499	0,06056	0,000	0,155
sa ROP OD	31	0,15906	0,401525	0,01178	0,30634	0,000	2,000
Ukupno	53	0,10872	0,312602	0,02255	0,19488	0,000	2,000

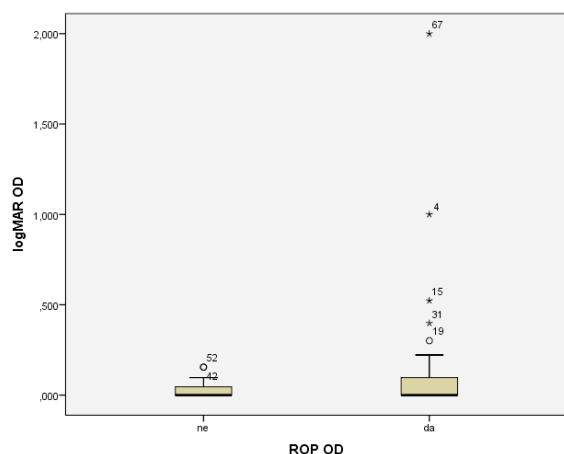
ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko; logMAR - logaritamska vrednost minimalnog ugla rezolucije, kao način izražavanja vidne oštine

Tabela 4.14.2.2. Vrednost korigovane vidne oštine- logMAR OS i prisustvo ROP

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	22	0,03950	0,066673	0,00994	0,06906	0,000	0,222
sa ROP OS	30	0,13843	0,378462	-0,00289	0,27975	0,000	2,000
Ukupno	52	0,09658	0,292768	0,01507	0,17808	0,000	2,000

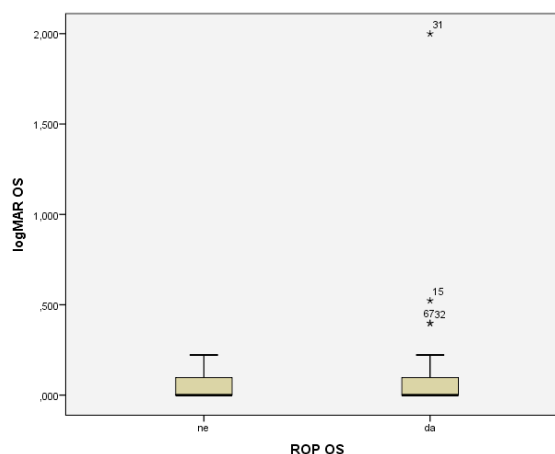
ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko; logMAR - logaritamska vrednost minimalnog ugla rezolucije, kao način izražavanja vidne oštine

Rezultati ispitivanja



ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko;
logMAR - logaritamska vrednost minimalnog ugla rezolucije,
kao način izražavanja vidne oštine

Grafikon 4.14.2.1 Vrednost korigovane vidne oštine-logMAR OD i prisustvo ROP



ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko;
logMAR - logaritamska vrednost minimalnog ugla rezolucije,
kao način izražavanja vidne oštine

Grafikon 4.14.2.2 Vrednost korigovane vidne oštine-logMAR OS i prisustvo ROP

Shodno tome nisu postojale statistički značajne razlike u korigovanoj vidnoj ostrini izraženoj u vidu decimalnog broja prema Snellenovom razlomku ni na desnom ($t=1,077$, $p=0,286$), ni na levom ($t=0,848$, $p=0,400$) oku. Na desnom oku u grupi bez retinopatije ova vrednost je iznosila 0,92 (0,7 do 1,0; $SD=0,102$) dok je ona bila nešto niža u grupi dece sa retinopatijom i to 0,86 (0,1 do 1,0; $SD=0,242$). Na levom oku vrednost vidne oštine u prvoj grupi je bila 0,92 (0,6 do 1,0; $SD=0,127$), a u grupi sa retinopatijom je bila 0,88 (0,3 do 1,0; $SD=0,213$). Heterogenost je prema očekivanjima u grupi sa ROP bila veća na oba oka.

Vrednosti vidne oštine u vidu Snellenovog razlomka desnog oka su prikazane na tabeli 4.14.2.3. i grafikonu 4.14.2.3, a levog oka na tabeli 4.14.2.4. i grafikonu 4.14.2.4.

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.14.2.3. Vrednost vidne oštine nakon korekcije- Snellenova decimala i prisustvo ROP OD

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OD	22	0,923	0,1020	0,877	0,968	0,7	1,0
sa ROP OD	30	0,863	0,2428	0,773	0,954	0,1	1,0
Ukupno	52	0,888	0,1967	0,834	0,943	0,1	1,0

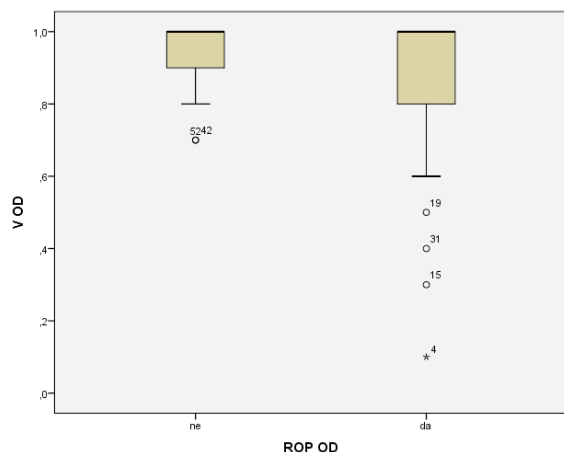
ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko

Tabela 4.14.2.4. Vrednost vidne oštine nakon korekcije- Snellenova decimala i prisustvo ROP OS

	N	\bar{x}	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bez ROP OS	22	0,923	0,1270	0,866	0,979	0,6	1,0
sa ROP OS	29	0,879	0,2128	0,798	0,960	0,3	1,0
Ukupno	51	0,898	0,1805	0,847	0,949	0,3	1,0

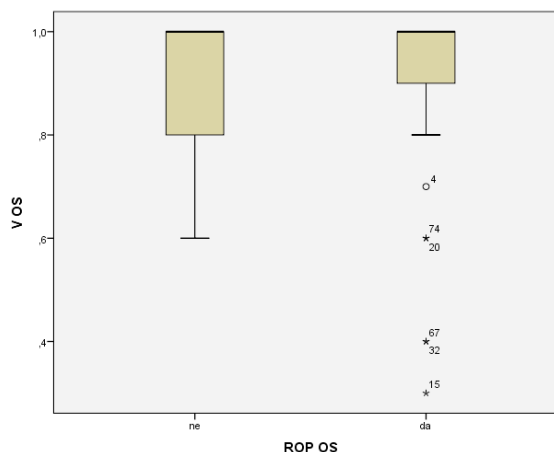
ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko

Rezultati ispitivanja



ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko;
VOD - vidna oština na desnom oku

Grafikon 4.14.2.3. Vrednost vidne oštine nakon korekcije- Snellenova decimala i prisustvo ROP OD



ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko;
VOS - vidna oština na levom oku

Grafikon 4.14.2.4. Vrednost vidne oštine nakon korekcije- Snellenova decimala i prisustvo ROP OS

4.15 GUBITAK VIDNE SPOSOBNOSTI

Gubitak vidne sposobnosti na desnom oku, kada se primeni klasifikacija Američke optometrijske asocijacije koja je u skladu sa preporukama Svetske Zdravstvene Organizacije, nije postojao kod 90,9% (n=10) dece bez i 66,7% (n=12) dece sa ROP. Kod onih kod kojih je postojao gubitak vida sa 6 godina, on je bio blag kod dece bez ROP (9,1%; n=1). U grupi dece sa prematurnom retinopatijom takođe je najčešće gubitak vidne sposobnosti bio blag (22,2%; n=4), ali kod 5,6% (n=1) dece gubitak vidne sposobnosti je bio umeren i isto toliko (5,6% (n=1)) dece je bilo sa ozbiljnim gubitkom vidne sposobnosti na desnom oku. Ovi podaci su detaljnije izneti na tabeli 4.15.1.

Rezultati ispitivanja

Tabela 4.15.1. Gubitak vida OD - 6 godina

		ROP OD					
		ne		da		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
gubitak vida OD	bez	10	90,9%	12	66,7%	22	75,9%
	blag	1	9,1%	4	22,2%	5	17,2%
	umeren	0	0,0%	1	5,6%	1	3,4%
	ozbiljan	0	0,0%	1	5,6%	1	3,4%
	dubok	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	veoma dubok	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	potpun	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Ukupno	11	100,0%	18	100,0%	29	100,0%

ROP - prematurna retinopatija; OD - desno oko

Gubitak vidne sposobnosti na levom oku, kao što je prikazano na tabeli 4.15.2, nije bio prisutan među decom bez ROP (100%; n=5), kao ni kod 55,6% (n=5) dece sa ROP. Međutim ukoliko se javio, gubitak vidne sposobnosti je uglavnom bio blag (22,2%; n=2) ili umeren (11,1%; n=1), mada je kod jednog deteta (11,1%; n=1) on bio potpun.

Tabela 4.15.2. Gubitak vida OS - 6 godina

		ROP OS					
		ne		da		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
gubitak vida OS	bez	5	100,0%	5	55,6%	10	71,4%
	blag	0	0,0%	2	22,2%	2	14,3%
	umeren	0	0,0%	1	11,1%	1	7,1%
	ozbiljan	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	dubok	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	veoma dubok	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	potpun	0	0,0%	1	11,1%	1	7,1%
	Ukupno	5	100,0%	9	100,0%	14	100,0%

ROP - prematurna retinopatija; OS - levo oko

5 DISKUSIJA

Ispitivanje je sprovedeno kao prospektivna, longitudinalna studija i obuhvatilo je 192 prevremeno rođena deteta (384 oka). Vršena su tri pregleda, u uzrastu od 3 meseca, 12 meseci i 6 godina starosti. Rezultati su dati pojedinačno za desno i levo oko, kako bi se utvrdile eventualne razlike u merenim vrednostima, a imajući u vidu veću učestalost anizotropije u prematurnoj populaciji (8,108,109,110,111,112,119). Ukoliko razlike nisu bile statistički značajne izračunata je prosečna vrednost za oba oka.

Obzirom na karakteristike populacije uključene u ispitivanje, dužinu trajanja studije i druge objektivne razloge, nakon prvog pregleda kada je pregledano 192 deteta, na drugi se javilo 87, a na treći 55 dece. Upoređene su karakteristike sa 3 meseca starosti, prve grupe beba, odnosno onih koje su se javile na pregled i nakon 3. meseca (njih 87) i druge grupe, koju čine ostali ispitanici uključeni u studiju (njih 105). Poređenja prve i druge grupe su učinjena kako bi se uočile eventualne razlike u dve posmatrane grupe u pogledu parametara koji su od važnosti za razvoj oka i njegove refrakcije, kao i u merenim vrednostima, te da bi podaci dobijeni iz prve grupe dobili na validnosti.

U ispitivanje je uključen podjednak broj dečaka i devojčica i nije postojala statistički značajna razlika u polnoj zastupljenosti kod posmatranih grupa. U pogledu uticaja pola na biometrijske i refraktometrijske karakteristike oka, literaturni podaci su različiti. Tako Siegwart i Norton smatraju da su rožnjača i sočivo muškaraca manje zakrivljeni i slabije prelamaju svetlosne zrake, što uslovljava veću udaljenost fokalne ravni (68). Prema mišljenju O'Briena, Clarka, Lawsa i saradnika prosečna aksijalna dužina bulbosa, kao i brzina njene promene, kod dečaka su veće i pored korekcije prema porođajnoj masi, gestacijskoj starosti i dimenzijama glave (101,102). Međutim Donald O. Mutti je pokazao da pol nije faktor koji utiče na razvoj i promene refrakcije i rast oka (70), a do sličnih rezultata je došao i Chen sa svojim saradnicima. On navodi da su karakteristike prednjeg segmenta oka prematurusa nezavisne od pola (8).

Gestacijska starost i telesna masa na rođenju su veoma važni parametri razvoja i progresije prematurne retinopatije (29,30,75). U literaturi se mogu naći brojni kriterijumi skrininga, koji se pre svega odnose na ove dve karakteristike. Razlike među

kriterijumima su uslovljene razlikama u ekonomskoj razvijenosti i ulaganju u zdravstvenu, a time i neonatalnu negu, kao i razlikama u učestalosti pojave težih oblika prematurne retinopatije (5,18,23,24,37,38,39,43,44). U našoj zemlji kriterijumi skrininga na ROP su telesna masa na rođenju 2000 grama i manje ili gestacijska starost 36 nedelja i manje, uz primenu kiseonika, kao i prisustvo dodatnih faktora rizika u toku razvoja (17,25). Prosečna gestacijska starost beba u našem ispitivanju je bila 31,45 nedelja. Nije postojala statistički značajna razlika u gestaciji beba iz prve grupe, odnosno onih koje su se javljale na dalje preglede (31,45 nedelja) i druge grupe beba, koje su isključene iz daljih ispitivanja (31,44 nedelje). Porođajna telesna masa beba uključenih u istraživanje je bila 1616,80 grama, s tim da je ona bila nešto veća u prvoj u odnosu na drugu grupu beba, ali bez statističke značajnosti.

Obzirom na različite kriterijume skrininga prematurne retinopatije koji se navode u literaturi, interesantno je bilo uporediti ispitivane parametre dece čija je gestacija na rođenju bila 32 gestacijske nedelje i manje, sa ostalom decom uključenom u ovo ispitivanje koja, prema kriterijumima u našoj zemlji, takođe spadaju u grupu za skrining ROP. U ovom istraživanju su deca gestacije ≤ 32 nedelje činila 70,12% ispitanika. Prema očekivanju statistički značajno više beba ove grupe je imalo ROP na oba oka (72,1% prema 27,9%), u odnosu na decu gestacijske starosti >32 nedelje (34,6% prema 65,4%).

Poređenjem biometrijskih parametara beba gestacije ≤ 32 nedelje i gestacije >32 nedelje dobijeni su sledeći rezultati. Ukupne prosečne vrednosti aksijalne dužine oba oka, dve posmatrane grupe su iznosile 16,56mm prema 17,20mm sa 3 meseca, 19,98mm prema 20,54mm sa 12 meseci i 21,74mm prema 22,32mm sa 6 godina. Aksijalna dužina desnog oka prilikom sva tri merenja je bila statistički značajno veća kod beba gestacije >32 nedelje. Međutim na levom oku se aksijalna dužina statistički značajno razlikovala samo u uzrastu od 3 meseca. Sa 12 meseci i 6 godina nije dobijena statistički značajna razlika u ovim vrednostima levog oka.

Ukupne prosečne vrednosti dubine prednje očne komore oba oka sa 3 meseca, 12 meseci i 6 godina u dve analizirane grupe ispitanika su iznosile 2,35mm, 3,03mm i 3,29mm u mlađoj i 2,37mm, 3,55mm i 3,47mm u starijoj gestacijskoj grupi. Dubine prednje očne komore desnog oka beba gestacije ≤ 32 nedelje i onih čija je gestacija na rođenju bila >32 nedelje se sa 3 meseca i 12 meseci u proseku nisu statistički značajno

razlikovale, međutim sa 6 godina je registrovana statistička značajnost poređenjem ovih parametara beba niže i više gestacijske grupe. Na levom oku nije dobijena statistički značajna razlika beba različitih gestacijskih grupa ni u jednom analiziranom uzrastu.

Prilikom merenja debljine sočiva sa 3 meseca, 12 meseci i 6 godina beba gestacije ≤ 32 nedelje i gestacije > 32 nedelje nije dobijena statistički značajna razlika, ni na desnom ni na levom oku. Analizom parametara oba oka u tri navedena uzrasta dobijene su sledeće prosečne vrednosti debljine sočiva: 4,05mm, 4,31mm i 4,03mm u grupi niže gestacije i 4,09mm, 4,33mm i 4,05mm u grupi više gestacije.

Uzrok dobijenih razlika u biometrijskim vrednostima može biti nepreciznost u merenju, obzirom da je uvek prvo mereno desno pa levo oko, što je svakako u dečijem uzrastu otežano imajući na umu duže trajanje pregleda. Zatim, uzrok mogu biti i razlike u nalazima na očnom dnu, odnosno znatno veći udeo dece sa ROP u nižoj gestacijskoj grupi. Ne treba zaboraviti ni da na biometrijske karakteristike bulbusa utiču uz porođajnu telesnu masu i gestaciju na rođenju i druge sistemske i očne karakteristike kojima bi se mogla tumačiti razlika u nalazima desnog i levog oka i razlike u dve posmatrane grupe, obzirom da se merene vrednosti nisu drastično razlikovale.

Nakon pregleda u uzrastu od tri meseca, svih beba uključenih u ispitivanje utvrđena je ukupna učestalost ROP od 47,40%, što je u skladu sa podacima Ta-Ching Chen i saradnika. U njihovom radu je učestalost ROP među prematurusima bila oko 44% (8). Međutim procentualni udeo dece sa i bez ROP se značajno razlikovao u grupi dece koja su se javljala na preglede i nakon trećeg meseca i ostatku uzorka. Oko trećina dece (33,7%) koja nije imala prematurnu retinopatiju pri prvom pregledu je bila iz prve grupe, a ostale dve trećine (66,3%) iz druge. Odnos broja dece sa retinopatijom u ove dve grupe beba je bio 58,2% prema 41,8%. Dakle, veoma značajno više dece iz prve grupe je imalo prematurnu retinopatiju na prvom pregledu u odnosu na one iz druge grupe. Uočene razlike se mogu jednostavno objasniti. Naime, lošiji oftalmološki nalaz je uslovio potrebu za češćim i dugotrajnijim praćenjem pa se zbog toga sa godinu dana starosti na pregled javilo znatno više dece koja su imala, u odnosu na onu koja nisu imala ROP.

U obe analizirane grupe je sa 3 meseca prosečna aksijalna dužina oba oka bila statistički značajno veća kod beba bez retinopatije (17,07mm i 16,73mm) u odnosu na

one sa promenama na očnom dnu u sklopu prematuriteta (16,55mm i 16,40mm). Nije postojala statistički značajna razlika u odgovarajućim vrednostima desnog i levog oka. U istom uzrastu prosečna dubina prednje očne komore oba oka se nije statistički značajno razlikovala među bebama sa prematurnom retinopatijom prve i druge grupe (2,36mm prema 2,32mm), kao ni među bebama bez ROP (2,35mm prema 2,33mm). Nije registrovana ni statistički značajna razlika u ovim vrednostima beba bez i sa ROP obe grupe, kao ni u vrednostima desnog i levog oka. Prosečna debljina očnog sočiva pri prvom pregledu, prve grupe beba sa ROP je iznosila tačno 4,00mm, a bez ROP 4,15mm. U drugoj grupi te vrednosti su bile 4,05mm, odnosno 4,14mm u zavisnosti od nalaza na očnom dnu. Nisu zabeležene statistički značajne razlike poređenjem vrednosti desnog i levog oka, među dve posmatrane grupe beba, kao ni među bebama sa i bez prematurne retinopatije.

Slede analize koje se odnose na decu kojima je pregled vršen i nakon trećeg meseca života.

U našem ispitivanju je sa 3 meseca, prematurnu retinopatiju imalo 60,92% beba. Ubedljivo najviše njih je imalo ROP 1 (41,5% i na desnom i na levom oku) i ROP 3 (43,4% na desnom i 45,3% na levom oku), dok je učestalost ROP 2 bila nešto manja od deset procenata, na oba oka (9,4%). ROP 4 je bio prisutan samo na desnom oku i to u 1,9% slučajeva, a učestalost ROP 5 je bila identična na oba oka i iznosila je 3,8%. U radu Chena, Tsaia i saradnika se mogu naći podaci o učestalosti pojedinih stadijuma ROP u prematurnoj populaciji, koja je podjednaka sa učestalošću u našem istraživanju. Tako su prema ovim autorima, ROP 1 i 3 dva najzastupljenija stadijuma ROP, zatim sledi ROP 2, a najmanja je učestalost ROP 4 i 5 (8).

Interesantno je da u našem uzorku nije postojala statistički značajna razlika u broju beba uzrasta 3 meseca sa ROP, kojima je bio neophodan tretman, u odnosu na one kojima on nije rađen. Podaci na oba oka su identični i verovatno govore u prilog težine oboljenja uzorkovanog dela populacije.

Ukupna prosečna aksijalna dužina oba bulbusa sa 3 meseca, beba bez retinopatije je bila statistički značajno veća i iznosila je 17,07mm, u odnosu na bebe sa retinopatijom kod kojih je prosečna aksijalna vrednost oba oka bila 16,55mm. U našem radu nije

postojala statistički značajna razlika u odgovarajućim vrednostima aksijalnih dužina desnog i levog oka.

Prema podacima iz literature, vrednost aksijalne dužine oka prevremeno rođene dece na rođenju (96), kao i sa 3 meseca je manja, u odnosu na ovaj parametar terminski rođene dece, a ta razlika postaje posebno izražena u slučaju prisustva ROP (75). Fledelius i saradnici navode podatke o aksijalnim vrednostima oka terminske i prevremeno rođene dece. Ovaj parametar terminske dece odmah po rođenju je 16,6mm do 17,6mm, dok je kod prematurusa u periodu termina ova vrednost 16,6mm do 17,16mm (96). Isti autori navode da je aksijalna dužina bulbusa prematurusa i terminske dece oko perioda termina podjednaka (100,132), kao i da su vidni i biometrijski parametri prematurusa sa blažim formama ROP i spontanom regresijom, slični ovim vrednostima prematurusa bez ROP (96). U kasnijim radovima oni ističu da je ova vrednost za oko 1mm kraća u slučaju prisustva ROP, a da na te vrednosti utiče gestacija na rođenju (96). Terminska deca sa 3 meseca starosti imaju aksijalnu dužinu bulbusa $17,99 \pm 0,67$ mm, prema podacima Pennie i saradnika (77), odnosno ona u radu Mutti i sar. u proseku iznosi $19,03 \pm 0,58$ mm (70). Anne Cook u svom istraživanju pominje vrednosti aksijalne dužine bulbusa prevremeno rođene dece sa 3 meseca, poredeći ih sa nalazom na očnom dnu. Tako deca bez ROP sa 3 meseca imaju u proseku aksijalnu dužinu oka oko 18,6mm, a sa ROP oko 18,5mm (75).

Nakon ovog perioda dolazi do povećanja aksijalne dužine oka pa ona kod terminske dece sa 9 meseci iznosi $20,23 \pm 0,64$ mm (70), a sa 12 meseci oko $19,71 \pm 0,87$ mm (77). Međutim veoma je malo radova u kojima se navode vrednosti aksijalnog promera bulbusa u prematurnoj populaciji uzrasta godinu dana. U našem radu sa 12 meseci ista grupa beba je imala statistički značajno veću vrednost aksijalne dužine oba oka u slučaju urednog razvoja krvnih sudova na očnom dnu u odnosu na one kod kojih je sa tri meseca registrovano prisustvo prematurne retinopatije. Ukupna prosečna vrednost aksijalne dužine oba oka pacijenata sa ROP, uključenih u naše ispitivanje, sa 12 meseci je iznosila 19,94mm, a bez ROP 20,47mm i nije postojala statistički značajna razlika u ovim vrednostima između desnog i levog oka.

Sa 6 godina, našim ispitivanjem je dobijena statistička značajnost poređenjem prosečnih vrednosti aksijalnih dužina oba oka, dece koja su imala retinopatiju u najranijem uzrastu u odnosu na onu koja nisu. U prvoj grupi ovaj parametar je bio

21,69mm, a u drugoj 22,26mm. Vrednosti desnog i levog oka se gotovo uopšte nisu razlikovale. Prosečna aksijalna dužina očne jabučice prematurusa u ranom školskom uzrastu je $22,93 \pm 1,14$ mm (8). Kada se ove vrednosti uporede sa nalazom na očnom dnu, dobija se da je prosečna vrednost analizirane dimenzije oka u navedenom uzrastu $22,84 \pm 0,91$ mm kod dece bez ROP i $23,07 \pm 1,41$ mm kod one sa ROP (8). Li i Saradnici navode da sa 7 godina terminska deca imaju presečnu aksijalnu dužinu bulbusa $22,72 \pm 0,76$ mm (133). Nešto manje vrednosti aksijalne dužine u našem uzorku su očekivane obzirom na procentualno veliki udeo dece sa ROP (60,92%).

Obzirom da je u sva tri analizirana uzrasta aksijalna dužina oba oka bila statistički značajno manja kod dece sa prematurnom retinopatijom, kao i prematurusa u odnosu na terminsku decu, možemo zaključiti da prematuritet, ali i promene na retini u sklopu prevremenog rođenja, utiču na rast oka u celini, od rođenja pa sve do predškolskog uzrasta. Potrebni su dalji radovi i analize starije dece kako bi se utvrdile promene ovih vrednosti u kasnijem životnom dobu.

U našem uzorku sa 3 meseca starosti, nije dobijena statistički značajna razlika poređenjem dubina prednje očne komore beba sa i bez ROP na desnom (2,34mm prema 2,31mm) i na levom oku (2,38mm prema 2,39mm). Prosečna vrednost dubine prednje očne komore oba oka beba sa ROP je bila 2,36mm, a bez ROP 2,35mm.

Dubina prednje očne komore terminske dece odmah po rođenju je oko 2,38mm do 2,90mm, dok je kod prematurusa u periodu termina ova vrednost od oko 2,25mm do 2,44mm (96). Dubina prednje očne komore terminske dece sa 3 meseca je $2,76 \pm 0,27$ mm (70). U literaturi se može naći i da je ta vrednost nešto niža ($2,24 \pm 0,31$ D) (77). Sa 3 meseca je dubina prednje očne komore prevremeno rođene dece manja u odnosu na ovu meru oka terminske dece, posebno ukoliko je bila prisutna prematurna retinopatija (75). Anna Cook i saradnici su dobili prosečnu vrednost dubine prednje očne komore prevremeno rođene dece bez ROP 2,8mm, a sa ROP 2,7mm, u uzrastu od 3 meseca (75).

Prosečna vrednost dubine prednje očne komore oba oka, u našem ispitivanju, kod dece sa prematurnom retinopatijom je u uzrastu od 12 meseci bila nešto manja, ali bez statističke značajnosti i iznosila je 3,00mm, u odnosu na decu bez ROP kod kojih je ova vrednost bila 3,10mm. Isto tako nije postojala statistički značajna razlika u vrednostima desnog i levog oka. Dubina prednje očne komore se u prvim mesecima nakon rođenja

postepeno povećava i ona kod terminski rođene dece sa 9 meseci iznosi $3,03\pm 0,35\text{mm}$ (70), međutim terminska deca sa 12 meseci imaju dubinu prednje očne komore oko $2,81\pm 0,26\text{mm}$ (77).

Obzirom da nije postojala statistički značajna razlika u vrednostima odgovarajućih parametara desnog i levog oka, izračunali smo prosečnu dubinu prednje očne komore oba oka u predškolskom uzrastu, koja je kod dece bez podatka o ROP iznosila $3,48\text{mm}$, a sa ROP $3,25\text{mm}$. Možemo zaključiti da je sa 6 godina statistički veoma značajno veća vrednost dobijena merenjem dubine prednje očne komore oba oka, beba bez, u odnosu na one sa prematurnom retinopatijom. Razlike u dubine prednje očne komore dece bez i sa ROP, kao i dobijene vrednosti dubine prednje očne komore, su u skladu sa podacima iz literature, gde se navodi da je među prematurusima dubina prednje komore oka u ranom školskom uzrastu oko $3,38\pm 0,33\text{mm}$. Tačnije prosečna dubina prednje očne komore u tom uzrastu dece bez ROP je $3,46\pm 0,31\text{mm}$, a sa ROP $3,27\pm 0,33\text{mm}$ (8). Međutim prema najnovijim podacima Lia i saradnika sa 7 godina presečna vrednost dubine prednje očne komore terminske dece je $2,89\pm 0,24\text{mm}$ (133), što potvrđuje pretpostavku o razlikama u razvoju prednjeg segmenta oka terminske i prevremeno rođene dece.

Prosečna debljina očnog sočiva pri prvom pregledu beba sa ROP u našem ispitivanju je iznosila tačno $4,00\text{mm}$, a bez promena na retini u sklopu prematuriteta $4,15\text{mm}$. Ta razlika nije statistički značajna, niti je registrovana statistička značajnost poređenjem odgovarajućih vrednosti desnog i levog oka. Fledelius i saradnici u svom radu navode da je debljina očnog sočiva terminske dece odmah po rođenju oko $3,40\text{mm}$ do $3,96\text{mm}$, dok je kod prematurusa u periodu termina ova vrednost od $3,89\text{mm}$ do $4,04\text{mm}$ (96). Međutim, za razliku od aksijalne dužine i dubine prednje očne komore, kod terminske dece nakon rođenja dolazi do smanjenja debljine očnog sočiva (70). Sa 3 meseca terminska deca imaju prosečnu debljinu sočiva oko $3,92\pm 0,17\text{mm}$ (Mutti i sar) (70), odnosno $3,65\pm 0,25\text{mm}$ (Pennie i sar) (77), sa 9 meseci $3,86\pm 0,18\text{mm}$ (70), a sa 12 meseci oko $3,65\pm 0,14\text{mm}$ (77). Kada su u pitanju prevremeno rođena deca, Anna Cook i saradnici su dobili prosečnu vrednost debljine očnog sočiva prematurusa bez ROP $4,00\text{mm}$, a sa ROP $3,96\text{mm}$ u uzrastu od 3 meseca (75), što je u skladu sa dobijenim rezultatima u ovoj studiji.

Obzirom da u našem ispitivanju nije postojala značajna razlika u parametrima sočiva desnog i levog oka, sa godinu dana, izračunata je prosečna vrednost debljine sočiva oba oka, koja je kod beba bez ROP iznosila 4,37mm, a sa ROP 4,29mm. Dobijena vrednost se nije statistički značajno razlikovala među pacijentima sa i bez ROP, ni na desnom ni na levom oku. Važno je primetiti, da za razliku od terminske dece, kod prematurusa tokom emetropizacije dolazi do povećanja debljine očnog sočiva što je u skladu sa literaturnim podacima (8,14,59,65,96,107,108,128,129).

Radi lakše analize, a obzirom da nisu postojale statistički značajne razlike u vrednostima desnog i levog oka izračunata je prosečna vrednost debljine očnog sočiva dece u uzrastu od 6 godina. Ona je kod dece bez ROP iznosila 4,00mm, a sa ROP 4,06mm. Dakle, ova vrednost je bila manja nego sa 12 meseci. Nije dobijena statistički značajna razlika u debljini očnog sočiva dece bez i sa ROP u predškolskom uzrastu. Kako se navodi u literaturi debljina očnog sočiva prematurusa u ranom školskom uzrastu je u proseku 3,68 \pm 0,26mm, odnosno ova vrednost kod dece bez ROP u tom uzrastu iznosi 3,64 \pm 0,21mm, a sa ROP 3,75 \pm 0,29mm (8). Sa 7 godina presečna vrednost debljine očnog sočiva terminski rođene dece u radu Li SM i saradnika je bila 3,61 \pm 0,19mm (133). Dobijeni podaci su u skladu sa onima koji se mogu naći u literaturi, a koji upravo ukazuju na to da su promene debljine sočiva prematurusa tokom ranog razvoja bez većeg značaja (75,77,96), ali i da je sočivo prevremeno rođenih beba većeg anteroposteriornog promera u odnosu na terminsku populaciju istog uzrasta (2,8,75,89, 108).

Poznato je da rast oka nakon rođenja nije jednostavno podjednako povećanje dimenzija njegovih segmenata, već pojedini delovi oka rastu različitom brzinom. Tako se njihove međusobne proporcije postepeno menjaju (77). Stoga je izvršena analiza vrednosti ispitivanih biometrijskih karakteristika u vremenu, ispitanika sa i bez prematurne retinopatije, kao i međuodnos biometrijskih karakteristika ove dve grupe ispitanika, tokom analiziranog perioda.

Nije utvrđena statsitički značajna razlika u promenama aksijalne dužine i debljine očnog sočiva, desnog i levog oka, kod ispitanika sa i bez prematurne retinopatije. Postoji statistički značajna razlika u promenama vrednosti dubine prednje očne komore desnog oka kod ove dve grupe ispitanika, dok za vrednosti dubine prednje očne komore levog

oka nema statistički značajne razlike. Analizom međusobnog odnosa ispitivanih biometrijskih karakteristika u vremenu dobijeni su sledeći podaci. U uzrastu od 3 meseca je postojala statistički značajna korelacija aksijane dužine i dubine prednje očne komore na desnom, ali ne i na levom oku. Sa 12 meseci i 6 godina registrovana je statistička značajnost korelacije ova dva parametra na desnom i na levom oku. Kada je u pitanju odnos aksijalne dužine i debljine očnog sočiva sa 3 meseca je dobijena statistički veoma značajna korelacija ova dva parametra na oba oka. Sa 12 meseci nije dobijena statistička značajnost ni na jednom oku, dok sa 6 godina statistička značajnost korelacije aksijalne dužine i debljine očnog sočiva nije postojala na desnom, ali je ona bila veoma značajna na levom oku. Sa 3 meseca i 6 godina je postojala statistički veoma značajna korelacija dubine prednje očne komore i debljine očnog sočiva, na desnom i levom oku, a nije postojala u uzrastu od 12 meseci, ni na jednom oku.

Aksijalna dužina desnog i levog oka postepeno i približno paralelno raste tokom analiziranog perioda u obe grupe ispitanika, dostižući maksimalne vrednosti prilikom trećeg merenja, odnosno u dobi od 6 godina. Vrednosti u grupi ispitanika sa ROP su pri tome sve vreme niže. Homogenost grupe bez ROP je tokom uzrasta prilikom merenja sa 3 meseca i 6 godina na desnom, kao i prilikom sva tri merenja na levom oku, bila značajno veća u odnosu na grupu sa ROP.

Prema literaturnim podacima promene aksijalne dužine terminske dece u vremenu se najbolje mogu predstaviti kvadratnom funkcijom (77). Sa druge strane, aksijalna dužina oka prematurusa raste linearno, a vrednosti i brzina tog rasta se značajno razlikuju u zavisnosti od prisustva i stadijuma retinopatije. Kako raste ozbiljnost retinopatije, prosečna vrednost aksijalne dužine opada, što se posebno odnosi na slučajeve koji su zahtevali tretman (75). Prosečna brzina rasta oka u neonatalnom periodu je prema mišljenju većine autora između 0,13 i 0,23mm za nedelju dana (96). Prema istraživanjima Cook i saradnika ona je oko 0,18 do 0,19mm za nedelju dana (75,101,102), mada isti autori navode da brzina može biti i znatno veća (0,3mm za 7 dana), pa i manja (0,152mm za 7 dana) (75). Fledelius i saradnici navode podatak od 0,14mm (100), a Pennie i sar. 0,13mm za 7 dana (77). U literaturi se navode i precizniji podaci. Prema Fledeliusu brzina rasta oka za nedelju dana je oko 0,18mm pre 36. nedelje postkonceptualne starosti i 0,16mm posle toga (96). Aksijalna dužina oka prevremeno rođenih beba pokazuje veću

varijabilnost u odnosu na terminsku decu (8) i značajnu povezanost sa porođajnom telesnom masom, biparijetalnim i okcipito-frontalnim dijametrima nakon rođenja (101). Međutim veća ili manja aksijalna dužina oka ne znači uvek i neuobičajenu vrednost refrakcije, odnosno tendenciju ka miopiji ili hipermetropiji (77).

U pogledu vrednosti dubine prednje očne komore desnog oka, homogenost grupe bez ROP je u sva tri merenja tokom uzrasta bila značajno veća u odnosu na grupu sa ROP, što se može reći i za vrednosti levog oka, izuzev prilikom merenja sa 12 meseci, kada je homogenost merenih vrednosti dubine očne komore bila podjednaka, no ipak nešto veća u grupi sa ROP. U grupi sa i bez ROP dubina prednje očne komore postepeno raste tokom analiziranog perioda. Slično aksijalnoj dužini, više raste između 3. i 12. meseca nego između 12 meseci i 6 godina. Međutim, prednja očna komora oba oka grupe bez ROP, prilikom prvog merenja je manje dubine u odnosu na grupu sa ROP, dostižući vrednosti grupe sa ROP nešto pre drugog merenja nakon čega su ove vrednosti u grupi bez ROP veće i značajno brže rastu u odnosu na drugu analiziranu grupu.

Prednja očna komora terminski, kao i prevremeno rođene dece menja svoju dubinu linearno (75,77,96). Ukupno uzevši dubina prednje očne komore se nakon rođenja relativno malo menja u odnosu na aksijalnu dužinu oka (75). Na ovaj način se može objasniti zašto dubina prednje komore nije strogo povezana sa refraktivnom manom tokom ranog razvoja (75). Brzina porasta dubine prednje komore oka je skoro konstantna i iznosi oko 0.018mm za nedelju dana sve do 8. meseca života, nakon čega ima tendenciju da se stabilizuje (77). Prosečna dubina prednje očne komore se malo razlikuje u pojedinim stadijumima retinopatije, no ipak, kako ozbiljnost retinopatije raste prosečna dubina se smanjuje, a brzina rasta opada (75). Prednja očna komora je plicija nakon tretmana ROP, posebno u slučaju krioterapije (64). Dubina prednje komore se povećava proporcionalno sa aksijalnom dužinom tokom ranog perioda razvoja, ali ova tendencija je znatno manja u slučaju laserski tretiranih očiju u odnosu na oči sa blažim oblicima retinopatije (75). Razlike u pojedinim stadijumima retinopatije su očigledne samo u pogledu dužine zadnjeg segmenta, a granične su u pogledu dubine prednje komore. Međutim i aksijalna dužina dostiže granične razlike u 3. stadijumu retinopatije, ukoliko se napravi podela na oči koje su podvrgnute i one koje nisu podvrgnute tretmanu (64).

Debljina sočiva se tokom ispitivanog perioda najmanje menja. Sa 12 meseci starosti homogenost grupe sa ROP u pogledu vrednosti debljine očnog sočiva desnog i levog oka je bila veća, dok je sa 3 meseca i 6 godina, ova grupa bila heterogenija. Debljina sočiva postepeno raste od 3. meseca do 12 meseci života, kada ujedno dostiže najveće vrednosti u obe analizirane grupe. Međutim, nakon toga vrednosti debljina očnog sočiva brže opadaju u grupi bez ROP, tako da u periodu između drugog i trećeg merenja ove vrednosti postaju veće u grupi sa ROP.

Debljina sočiva se nakon terminskog i prevremenog rođenja neznatno menja, a na to ne utiču ni telesna masa ni gestacijska starost na rođenju. Kako oko raste ekvatorijalno, površina sočiva postaje više zaravnjena (75,77,96). Prosečna debljina sočiva kao i brzina rasta, se ne razlikuju značajno u različitim stadijumima retinopatije (75).

Vrednosti kornealnog astigmatizma su izračunate iz vrednosti prelamanja glavnih meridijana rožnjače izraženih u dioptrijama (keratometrijske vrednosti - K1 i K2). Astigmatizam je pretvoren u plus cilindar formu i na osnovu toga, klasifikovan na direktni (meridijan koji jače prelama je unutar 75° do 105°), indirektni ili inverzni (meridijan koji jače prelama je unutar 0° do 15° ili 165° do 180°) i kosi (meridijan koji jače prelama je unutar 16° do 74° ili 106° do 164°) (44).

Sa 6 godina, direktni astigmatizam je u našem radu bio nešto učestaliji među decom sa retinopatijom u odnosu na one bez retinopatije i to 58,1% prema 41,9%, na desnom i 61,4% prema 38,6%, na levom oku. U istom uzrastu u našem uzorku inverzni astigmatizam se javio samo među decom sa fiziološkim razvojem krvnih sudova mrežnjače, a kosi je bio znatno češći među decom sa retinopatijom. Taj odnos je bio 87,5% prema 12,5% na desnom i 66,7% prema 33,3% na levom oku.

Kada se astigmatizam definiše kao cilindrična korekcija veća ili jednaka 1,0D a visoki astigmatizam kao cilindrična korekcija veća ili jednaka 2,0D (44), učestalost astigmatizma, u našem uzorku je bila na desnom oku 57,14%, a na levom 48,21%. Pri tome je na oba oka visoki astigmatizam bio zastupljen sa 9,09% u ukupnom astigmatizmu. Među decom koja su imala astigmatizam na desnom oku, 68,8% je imalo prematurnu retinopatiju, dok preostalih 31,2% nije. Na levom oku je dve trećine (66,7%)

dece sa astigmatizmom imalo ROP, a trećina (33,3%) je bila sa urednim razvojem krvne mreže retine.

Opšte je poznato da je učestalost astigmatizma među prevremeno rođenom decom veća u odnosu na opštu populaciju (8). I mada je za dojenački uzrast karakterističan inverzni, u školskom uzrastu je češći direktni astigmatizam (94). U literaturi se navodi da je zastupljenost astigmatizma među prematurusima u ranom školskom uzrastu veća od 40% (8). Chen i saradnici su u svom radu došli do zaključka da je prevalenca astigmatizma u prenaturnoj populaciji znatno veća (73%) u odnosu na terminsku decu (41%) u ranom školskom uzrastu. Međutim, više od 40% prematurusa u tom periodu života ima astigmatizam veći od 1,0D, dok sa druge strane više od 80% njihovih terminskih parnjaka ima astigmatizam manji od 1,0D. Prema njihovom istraživanju u prenaturnoj grupi je najčešći direktni (70%), zatim kosi (25%), a najređi inverzni (5%) astigmatizam (8). Literaturni podaci prevalencije astigmatizma u užem smislu, kod dece sa ozbiljnim stadijumima retinopatije su 42% sa 4 godine i 52% sa 6 godina (117). U grupi sa blagom ili bez retinopatije prevalenca astigmatizma u istom uzrastu je oko 26% što je više u odnosu na astigmatizam terminski rođene dece koji je prisutan u oko 15% slučajeva. U ovoj grupi dece direktni astigmatizam se javlja u oko 18,5%, indirektni 3,7% a kosi 3,7% dece. Kod dece sa uznapredovalom retinopatijom kao i kod dece sa blagim ili bez promena na retini, stepen direktnog astigmatizma značajno raste sa uzrastom. U grupi sa uznapredovalim promenama na mrežnjači prevalenca direktnog astigmatizma je oko 40% u predškolskom uzrastu. Istovremeno je prevalenca astigmatizma nakon laserskog tretmana retine usled ROP oko 40,5% i to 35% dece ima direktni, 3% inverzni, a 16% kosi astigmatizam (59). Najnoviji radovi Shaha i saradnika sadrže podatke o učestalosti astigmatizma prematurusa u preškolskom uzrastu, nakon laserske intervencije. Visoki astigmatizam se registruje kod čak 48,8% slučajeva i to ubedljivo najčešće direktni (83,7%), zatim inverzni (11,6%) a najređe kosi (4,6%) (44). Obzirom da u našem uzorku nisu pravljena poređenja astigmatskih karakteristika dece sa i bez tretmana, očekivano su dobijene vrednosti u opsegu pomenutih u literaturi.

Razlike u zakrivljenosti dva glavna kornealna meridijana, sa 6 godina starosti i desnog (1,14D prema 0,60D) i levog (1,08D prema 0,60D) oka su bile statistički značajno veće kod dece sa ROP u odnosu na one bez prenaturne retinopatije. Poznato je

da kornealna zakrivljenost raste geometrijskom progresijom (kvadratna funkcija) u najranijem uzrastu (do 3. meseca) kod beba bez ROP, a linearnom kod beba sa ROP u istom uzrastu (75) pa su dobijeni rezultati očekivani. Vrednost kornealnog astigmatizma u populaciji prematurusa u ranom školskom uzrastu je $-1,53\pm-1,18D$ (8). Pri tome je ta vrednost kod dece bez ROP $-1,27\pm-1,04D$, a kod dece sa ROP $-1,86\pm-1,03D$ (8).

Opseg u okviru kog su se kretale razlike K1 i K2 je bio širok i kada su u pitanju deca bez i ona sa ROP, s tim da je ta vrednost očekivano veća među decom sa ROP. Najmanja razlika u zakrivljenosti glavnih meridijana rožnjače dece bez ROP u našem istraživanju je bila $-0,80D$ i $-0,75D$ na desnom odnosno levom oku, a najveća razlika $+1,70D$ na oba oka. Kod dece sa ROP ovaj opseg je na desnom oku iznosio od $-1,10D$ do $+4,25D$, a na levom $-0,80D$ do $+3,75D$. Veliki opseg u razlici prelamanja dva glavna meridijana rožnjače je prema podacima iz literature karakterističan za prematuritet (8).

Detaljnijom analizom zakrivljenosti rožnjače sa 6 godina, ni na desnom ni na levom oku nije dobijena statistički značajna razlika u dioptrijskim vrednostima dva glavna meridijana rožnjače (K1 i K2) dece bez i sa preturnom retinopatijom u najranijem uzrastu. K1 desnog oka dece bez ROP je bila u proseku $43,75D$, a sa ROP $43,59D$, dok je K2 iznosila $44,54D$ odnosno $44,80D$ kod dece bez odnosno sa ROP pri prvom pregledu. Na levom oku prosečna vrednost K1 je bila $43,73D$ kod dece bez promena na retini i $43,67D$ kod dece sa promenama na retini u sklopu prematuriteta. K2 rožnjače levog oka je u ove dve grupe dece bila $44,55D$ i $44,82D$.

Vrednosti sfernog ekvivalenta refrakcije, koje su izračunate na osnovu sferne korekcije uz dodatak polovine vrednosti astigmatske, u predškolskom uzrastu, se nisu statistički značajno razlikovale na desnom ($+0,74D$ prema $+0,66D$), i levom oku ($+0,82D$ prema $+0,10D$) u grupi dece bez ROP i sa ROP. U radovima Donald O. Mutti i saradnika (70) i Pennie i saradnika (77) su analizirane prosečne vrednosti sfernog ekvivalenta terminske dece, različitih uzrasta. Sferni ekvivalent ove populacije sa 3 meseca iznosi $+2,16\pm-1,30D$ (70), odnosno $+2,74\pm-1,46D$ (77), sa 9 meseci $+1,36\pm-1,06D$ (70), a sa 12 meseci $+1,5\pm-1,42D$ (77). Pre prve godine prematurusa ukoliko su se krvni sudovi retine neometano razvijali ($+0,78D$), kao i u slučaju regresije ROP ($+0,35D$), prosečne vrednosti sfernog ekvivalenta su manje hipermetropne u odnosu na iste parametre

terminske dece (+1,60D), prema podacima Hsieh i saradnika (107). Anne Cook u svom radu navodi da je sferni ekvivalent sa 3 meseca u grupi dece sa ROP 3 +0,65D, a ukoliko je rađen tretman +0,24D. Kod terminske dece u istom uzrastu sferni ekvivalent je +2,44D (75). Nakon toga hipermetropna vrednost je podjednaka. U grupi dece bez ROP ova vrednost je u radu Hsieh i saradnika sa oko 2 godine iznosila +0,35D, sa regresijom ROP +0,38D, a kod terminske dece +0,72D. U grupi dece sa laserskom intervencijom ova vrednost je sa 6 meseci bila miopna (oko -0,72D) i nakon toga je miopija rasla (107). Cook i saradnici smatraju da je nakon trećeg meseca uglavnom prisutna hipermetropija u populaciji prematurusa uprkos veće učestalosti miopije na rođenju (9). Prosečna vrednost sfernog ekvivalenta refrakcije, prematurne populacije, u uzrastu od 4-5 godina je +0,60D, a ukoliko je rađena krioterapija ova vrednost iznosi -1,61D (107). Prema podacima Choi i saradnika sa 6 godina prosečan sferni ekvivalent refrakcije prematurusa bez ROP je +0,27D, sa ROP, ali u formi koja nije cikatricijalna -3,54D, a u slučaju cikatricijalne ROP prosečna vrednost sfernog ekvivalenta je -4,19D (106). U ranom školskom uzrastu prosečna vrednost sfernog ekvivalenta prema podacima Chen TC i sar. među prematurusima bez ROP je -0,01D, sa ROP 1 i 2, tzv. blage forme, je -0,20D, a sa ROP 3 i težim formama ROP, je -3,64D (8). Prema najnovijim radovima Lia i grupe autora sa 7 godina je presečna vrednost sfernog ekvivalenta terminske dece oko +0,95+/-1,05D (133). U literaturi se dalje mogu naći podaci da je sferni ekvivalent refrakcije prematurusa u ranom školskom uzrastu oko -1,02+/-3,53D, odnosno prosečna vrednost sfernog ekvivalenta u ranom školskom uzrastu dece bez ROP je -0,01+/-1,88D, a sa ROP -2,28+/-1,96D (8). Kombinacija uticaja različitih optičkih komponenata uslovljava komplikovane ishode refrakcije prematurusa. Razlike u dobijenim vrednostima sfernog ekvivalenta u odnosu na pojedine vrednosti koje se mogu naći u literaturi se mogu objasniti velikim procentom dece sa nižim stadijumima ROP. Naime ROP 1 i 2 čine više od pedeset posto slučajeva ROP (50,9%) u našem uzorku, pa su dobijene vrednosti sfernog ekvivalenta u skladu sa ovakvom strukturom uzorka. Poznato je da je kod dece bez ROP i sa nižim stadijumima ROP učestalost miopije, emetropije i hipermetropije podjednaka (8).

Ukupna učestalost miopije, hipermetropije i emetropije u našem uzorku sa 6 godina je bila 18,9%, 54,7% odnosno 13,2%. Ostala deca (13,2%) su bili anizometri, tako da je 9,4% dece imalo hipermetropiju na jednom, a emetropiju na drugom oku, dok je 1,9% imalo emetropiju i miopiju i isto toliko miopiju i hipermetropiju. Učestalost miopije na desnom oku je bila 18,2%, a na levom 20,4%, hipermetropije 67,3% na desnom i 55,6% na levom oku, a emetropije 14,5% odnosno 24,1%. Prema očekivanju učestalost refraktivnih mana je bila veća u grupi dece sa ROP. Od ukupnog broja miopa, njih 70,0% je imalo ROP na desnom i 72,7% na levom oku. Od ukupnog broja hipermetropa ROP na desnom oku je imalo 56,8%, a podjednak broj hipermetropa na levom oku je imalo uredan i patološki nalaz na očnom dnu (50%). Interesantno je da su emetropni odnosi na desnom oku bili jednako zastupljeni među decom sa i bez ROP (50%), dok je čak i veći procenat (61,5%) dece sa ROP na levom oku bilo emetropno.

Sa godinu dana je prema mišljenju Theng i sar. miopija prisutna kod 33% prematurusa sa ROP i 7% onih bez ROP (134). Ricci u svom radu navodi da sa 4 godine oko 12% prematurusa bez ROP ima miopiju, a da je njih 15,7% sa regresijom ROP i 38,3% nakon krioterapije kratkovidno u tom uzrastu (135). U predškolskom dobu među decom bez ROP ili sa blagom formom ROP koja je spontano regredirala, učestalost hipermetropije je 63%, miopije 11%, a emetropije 26%. U istom uzrastu u grupi dece kojoj je rađena retinalna laserska fotokoagulacija u cilju tretmana ROP je dalekovidost prisutna u 11%, kratkovidost u 76%, a emetropni odnosi u oko 13% slučajeva (59). Chen u svom istraživanju ističe da u poređenju sa terminskom decom, prematurusi u ranom školskom uzrastu imaju veću prevalencu miopije (48% prema 29%) i hipermetropije (23% prema 15%) (8). Prema podacima koji se navode u radu Hsieha i grupe autora učestalost miopije među prematurusima sa ROP sa 5,5 godina je 19%, a među onima bez ROP 8,9%. Sa 10 godina je učestalost miopije u grupi dece kojima je rađena krioterapija 40%, u grupi dece sa blagim formama ROP 10%, a u grupi prematurusa bez ROP 6% (107). Seiberth i saradnici su u svom radu dobili da je u školskom uzrastu 14% prevremeno rođene dece emetropno, 70% hipermetropno, 17% miopno, a 16% sa astigmatizmom (136). U veoma aktuelnom istraživanju Shaha i saradnika navodi se da nakon uspešnog laserskog tretmana zone I usled agresivne posteriorne ROP, 94% dece u predškolskom i školskom uzrastu ima refraktivnu manu, mada većina ima povoljan

anatomski i funkcionalni nalaz. U tom uzrastu se najčešće javlja miopija (srednja vrednost sfernog ekvivalenta oko -5,0D do -6,0D). Međutim prevalenca umerene miopije (17+/-8% prema 54+/-10%) i visoke miopije (9+/-6% prema 42+/-10%) je značajno niža nakon tretmana antivaskularnim endotelnim faktorom rasta (44).

Prevalenca anizotropije značajno varira u zavisnosti od nalaza na očnom dnu i eventualnog tretmana promena na retini. Tako je njena učestalost u predškolskom uzrastu u grupi dece rođene u terminu oko 2,8%, u grupi prematurusa sa blagim promenama na retini i bez ROP oko 3,4%, a nakon laserskog tretmana usled uznapredovalih promena u sklopu retinopatije čak 47% (59, 116). Anizotropija u najranijem uzrastu među decom sa ozbiljnim stadijumima ROP je velika. Uz to je i brzina progresije anizotropije veća, čak oko tri puta i to u proseku 0,25D za godinu dana, u poređenju sa decom bez ili sa blagom ROP. Anizotropija može biti povezana sa disbalansom ozbiljnosti retinopatije među dva oka iste osobe ili asimetričnim tretmanom laserom. Međutim, oči sa ozbiljnijom retinopatijom i laserskim tretmanom nisu obavezno i više miopne. Dakle, niti ozbiljnost promena na retini, sama po sebi, niti laserski tretman samostalno ne mogu ukazati na ishod refrakcije (59).

Vidne oštrine desnog i levog oka, pre optičke korekcije, su se statistički značajno razlikovale u zavisnosti od nalaza na očnom dnu. Obzirom da se u oftalmološkoj praksi u našoj zemlji najčešće vidna oštrina izražava u vidu decimalnog broja na osnovu Snellenovog razlomka, a radi jednostavnije analize u nastavku će se na taj način označavati dobijene vrednosti vidne oštrine. Preciznije, logaritamsko označavanje vidne oštrine je detaljno dato u rezultatima rada.

U našem ispitivanju u grupi dece bez ROP vidna oštrina je bila 0,85 na desnom i 0,86 na levom oku, a u grupi sa ROP 0,66 na desnom i 0,67 levom oku. Dobijene vrednosti se na oba oka statistički značajno razlikuju u dve analizirane grupe.

Kada vidni ishod definišemo kao dobar ako je vidna oštrina bolja ili jednaka od 0,5 na Snellen tablici (44), dobijamo da je procentualno učešće dece bez ROP u grupi onih sa lošim vidnim ishodom svega oko devet procenata (9,1%), dok su ostalih gotovo devedest procenata (90,9%) bila deca sa ROP. Procentualna zastupljenost dece bez i sa

retinopatijom kod kojih je vidni ishod bio dobar je podjednaka, uz nešto veći udeo onih bez retinopatije (51,2% prema 48,8%).

Izvršena je analiza distribucije vidne oštine među decom sa i bez ROP. Od sve dece sa vidnom oštrinom $\leq 0,1$, njih 87,5% na desnom i isto toliko na levom oku je imalo ROP, kao i 100,0% onih sa vidnom oštrinom između 0,11 i 0,3 na desnom odnosno levom oku. Nijedno dete nije imalo vidnu oštinu na desnom oku između 0,31 i 0,5 a čak tri četvrtine (75,0%) onih sa vidnom oštrinom na levom oku u pomenutom opsegu je imalo ROP. 36,4% i 33,3% dece sa vidnom oštrinom 0,51 do 0,8 na desnom odnosno levom oku je imalo ROP. Procentualna zastupljenost dece sa ROP sa vidnom oštrinom na desnom i levom oku boljom od 0,8 je bila identična i iznosila je 53,1%.

Međutim nakon korekcije spram dobijene skijaskopske i keratometrijske vrednosti i poređenja tako dobijenih vrednosti vidne oštine dobijeni su, prema očekivanjima, drugačiji rezultati. Vidne oštine desnog, odnosno levog oka sa 6 godina, nakon korekcije se nisu statistički značajno razlikovale kada su upoređena deca bez i sa prematurnom retinopatijom koja je bila prisutna u najranijem uzrastu. Tako je vidna oštrina desnog oka dece bez ROP bila 0,92, a sa ROP 0,86, a levog oka 0,92 dece bez ROP i 0,88 dece sa ROP.

U istraživanju Ta-Ching Chena u ranom školskom uzrastu najbolja korigovana vidna oštrina prematurusa je bila oko 0,7 - 0,8 (logMAR 0,13+/-0,33) (8). Seiberth navodi da oko 14% prevremeno rođene dece u školskom uzrastu ima vidnu oštinu 0,8 ili manju (136), a Shah da je vidna oštrina prematurusa nakon laserskog tretmana u predškolskom i školskom uzrastu u proseku dobra, odnosno da je najbolja korigovana vidna oštrina veća od 0,5 po Snellenu kod oko 81% dece (44).

Stepen gubitka vidne oštine se klasifikuje prema preporukama Američke optometrijske asocijacije tako da je gubitak vida blag ukoliko je najbolja korigovana vidna oštrina od 20/30 (0,67; logMAR 0,176) do 20/60 (0,33; logMAR 0,477), gubitak vida je umeren ukoliko je najbolja korigovana vidna oštrina od 20/70 (0,29; logMAR 0,544) do 20/160 (0,125; 0,903), izražen gubitak je ukoliko je vidna oštrina od 20/200 (0,1; logMAR 1) do 20/400 (0,05; logMAR 1,301), a dubok ako je ovaj parametar od 20/500 (0,04; logMAR 1,398) do 20/1000 (0,02; logMAR 1,699). U pitanju je skoro

totalno slepilo ako je najbolja korigovana vidna oštrina manja od 20/1000 (0,02; logMAR 1,699), a slepilo je potpuno ako ne postoji ni mogućnost percepcije svetlosti.

U našem uzorku, na desnom oku kod 90,9% dece bez ROP, nije postojao gubitak vidne sposobnosti u šestoj godini, dok je procenat onih kod kojih nije postojao gubitak vidne sposobnosti na desnom oku, a imali su ROP bio 66,7%. Kod svih ispitanika bez ROP, kod kojih je postojao gubitak vida sa 6 godina on je bio blag (9,1%). U grupi dece sa prematurnom retinopatijom takođe je najčešće gubitak vidne sposobnosti bio blag (22,2%), ali kod 5,6% dece gubitak vidne sposobnosti je bio umeren i isto toliko procenata dece je bilo sa ozbiljnim gubitkom vidne sposobnosti na desnom oku. Na levom oku ni kod jednog deteta bez ROP nije došlo do gubitka vidne sposobnosti. Međutim kod 55,6% dece sa ROP je bio prisutan gubitak vida sa 6 godina, i on je bio blag kod 22,2%, umeren kod 11,1% dece, koliko je imalo i potpun gubitak vida na levom oku. Analiza gubitka vidne sposobnosti među prevremeno rođenom decom sa i bez promena na retini u sklopu prematuriteta, dokazuje uticaj retinopatije na razvoj vidne sposobnosti i potrebe blagovremene optičke korekcije.

6 ZAKLJUČCI

1. Sa 3 meseca, 12 meseci i 6 godina života, aksijalna dužina oba oka je statistički značajno veća kod prevremeno rođene dece bez premturane retinopatije u odnosu na onu sa retinopatijom.
2. Sa 3 meseca i 12 meseci se dubina prednje očne komore oba oka ne razlikuje statistički značajno kada se uporede prevremeno rođena deca bez premturane retinopatije i sa retinopatijom.
3. Sa 6 godina dubina prednje očne komore oba oka prematurusa bez premturane retinopatije je statistički veoma značajno veća u odnosu na dubinu prednje očne komore prematurusa sa premturnom retinopatijom.
4. Sa 3 meseca, 12 meseci i 6 godina ne postoji statistički značajna razlika u debljini očnog sočiva, desnog i levog oka, među prematurusima bez i sa premturnom retinopatijom.
5. Prematurna retinopatija utiče na rast oka u celini i promenu dubine prednje očne komore, a nema značajan uticaj na debljinu očnog sočiva.
6. Ne postoji statistički značajna razlika u promenama vrednosti aksijalne dužine i debljine očnog sočiva, desnog i levog oka, kod ispitanika sa i bez premturane retinopatije, u periodu od 3 meseca do 6 godina života.
7. Postoji statistički značajna razlika u promenama vrednosti dubine prednje očne komore desnog oka dece bez i sa premturnom retinopatijom, dok za vrednosti dubine prednje očne komore levog oka nema statistički značajne razlike, u posmatranom vremenskom intervalu.

Zaključci

8. Aksijalna dužina desnog i levog oka postepeno i približno paralelno raste tokom analiziranog perioda, u obe grupe ispitanika i dostiže maksimalne vrednosti u dobi od 6 godina. Vrednosti u grupi ispitanika sa prematurnom retinopatijom su pri tome sve vreme niže.
9. Dubina prednje očne komore oba oka postepeno raste tokom analiziranog perioda u obe grupe ispitanika. Vrednosti dubine prednje očne komore grupe bez retinopatije, sa 3 meseca su manje u odnosu na grupu sa retinopatijom, dostižu vrednosti grupe sa retinopatijom nešto pre drugog merenja nakon čega su ove vrednosti u grupi bez promena na retini veće i značajno brže rastu u odnosu na drugu analiziranu grupu.
10. Debljina sočiva postepeno raste od 3. meseca do 12 meseci života, kada dostiže najveće vrednosti u obe analizirane grupe. Nakon toga vrednosti debljina očnog sočiva brže opadaju u grupi bez retinopatije, tako da u periodu između drugog i trećeg merenja ove vrednosti postaju veće u grupi sa retinopatijom.
11. U uzrastu od 3 meseca postoji statistički značajna korelacija aksijane dužine i dubine prednje očne komore na desnom, ali ne i na levom oku. Sa 12 meseci i 6 godina registrovana je statistička značajnost korelacije ova dva parametra na desnom i na levom oku.
12. Postoji statistički veoma značajna korelacija odnosa aksijalne dužine i debljine očnog sočiva sa 3 meseca na oba oka. Sa 12 meseci ne postoji statistička značajnost ni na jednom oku, dok sa 6 godina statistička značajnost korelacije aksijalne dužine i debljine očnog sočiva ne postoji na desnom, ali je ona veoma značajna na levom oku.
13. Sa 3 meseca i 6 godina postoji statistički veoma značajna korelacija dubine prednje očne komore i debljine očnog sočiva, na desnom i levom oku, a ne postoji u uzrastu od 12 meseci, ni na jednom oku.

14. Dioptrijske vrednosti astigmatizma sa 6 godina su statistički značajno veće među prevremeno rođenom decom sa prematurnom retinopatijom, u odnosu na one sa urednim razvojem krvnih sudova na očnom dnu.
15. Učestalost astigmatizma u užem smislu u prematurnoj populaciji, sa 6 godina je 57,14% na desnom i 48,21% na levom oku. Pri tome je na oba oka visoki astigmatizam zastupljen sa 9,09% u ukupnom astigmatizmu.
16. Među prevremeno rođenom decom koja imaju astigmatizam sa 6 godina, više od dve trećine njih (68,8% na desnom i 66,7% na levom oku), je imalo prematurnu retinopatiju.
17. Učestalost pojedinih vrsta astigmatizma, u uzrastu od 6 godina, je podjednaka kod dece sa i bez prematurne retinopatije, mada su direktni i kosi češći kod dece sa, u odnosu na onu bez retinopatije.
18. Vrednosti sfernog ekvivalenta refrakcije se u grupi dece sa i bez prematurne retinopatije ne razlikuju statistički značajno.
19. Ukupna učestalost miopije, hipermetropije i emetropije u prematurnoj populaciji sa 6 godina je 18,9%, 54,7% i 13,2%, a preostalih 13,2% su anizometripi.
20. Prematurnu retinopatiju u najranijem uzrastu je imalo 70,0% prevremeno rođene dece sa miopijom na desnom i 72,7% sa miopijom na levom oku, sa 6 godina starosti.
21. Prematurnu retinopatiju u najranijem uzrastu je imalo 56,8% prevremeno rođene dece sa hipermetropijom na desnom i 50,0% sa hipermetropijom na levom oku, sa 6 godina starosti.

22. Vidne oštine oba oka u predškolskom uzrastu prevremeno rođene dece sa prematurnom retinopatijom su statistički značajno manje kada se uporede sa vidnim oštrinama prevremeno rođene dece bez retinopatije, ali razlika u ovim dvema vrednostima gubi statističku značajnost nakon optičke korekcije.
23. Prematurna retinopatija utiče na refraktivni status a time i vidni ishod, pre svega uticajem na zakrivljenost rožnjače, aksijalnu dužinu bulbusa i dubinu prednje očne komore.
24. U više od trećine dece (33,3% na desnom i 44,4% na levom oku), sa prematurnom retinopatijom u najranijem uzrastu, sa 6 godina postoji gubitak vidne sposobnosti, koji je najčešće blag, ali može biti i potpun.

7 LITERATURA

1. Mladenović D. Fiziologija trudnoće. In: Mladenović D, Bogdanović Z, Mihailović A (eds.) *Ginekologija i akušerstvo*. 5th ed. Beograd, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1998. p245-289.
2. Cosgrave E, Scott C, Goble R. Ocular findings in low birthweight and premature babies in the first year: Do we need to screen? *Eur J Ophthalmol* 2008;18(1): 104-111.
3. Birch EE, O'Connor AR. Preterm birth and visual development. *Semin Neonatol* 2001;6: 487-497.
4. Oros A. Savremeni pristup u razvoju retine kod prevremeno rođene dece. In: Dedović Bjelajac B, Kostić Todorović M, Marković M, Mileusnić Milenović R, Mušić Trninić N, Oros A, et al (eds.) *Klinički seminari 2012*. Beograd: Institut za neonatologiju; 2013. p119-127.
5. Graziano RM, Leone CR. Frequent ophthalmologic problems and visual development of extremely preterm newborn infants. *J Pediatr* 2005;81(1): 95-100.
6. Madan A, Jan JE, Good WV. Visual development in preterm infants. *Dev Med&Child Neuro* 2005;47: 276-280.
7. Kozeis N, Mavromichali M, Soubasi-Griva V, Agakidou E, Zafiriou D, Drossou V. Visual Function in Preterm Infants without Major Retinopathy of Prematurity or Neurological Complications. *Amer J Perinatol* 2012;29(9): 747-754.
8. Chen TC, Tsai TH, Shih YF, Yeh PT, Yang CH, Hu FC, et al. Long-term Evaluation of Refractive Status and Optical Components in Eyes of Children Born Prematurely. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12): 6140-6148.
9. Wang J, Spencer R, Leffler JN, Birch EE. Critical period for foveal fine structure in children with regressed retinopathy of prematurity. *Retina* 2012;32(2): 330-9.
10. Tasman W. Retinopathy of Prematurity: Do We Still Have a Problem? *Arch Ophthalmol* 2011;129(8): 1083-1086.
11. Baker PS, Tasman W. Optical coherence tomography imaging of the fovea in retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41(2):201-206.

12. Mintz-Hittner HA, Knight-Nanan DM, Satriano DR, Kretzer FL. A small foveal avascular zone may be an historic mark of prematurity. *Ophthalmology* 1999;106(7): 1409-13.
13. Clemett R, Darlow B. Results of screening low-birth-weight infants for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10(3): 155-63.
14. Baker PS, Tasman W. Myopia in adults with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2008;145(6): 1090-1094.
15. Khaw PT, Shah P, Elkington AR. Refractive errors. In: Khaw PT, Shah P, Elkington AR (ed.) *ABC of Eyes*. London: BMJ Books; 2004. p15-20.
16. Harrell SN, Brandon DH. Retinopathy of prematurity: the disease process, classifications, screening, treatment, and outcomes. *Neonatal Netw* 2007;26(6): 371-8.
17. Oros A. *Otkrivanje, lečenje i prevencija razvoja premature retinopatije*. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Novi Sad; 2002.
18. Van Soerge AJ, Schalijs-Delfos NE, Kerkhoff FT, Van Rijn LJ, Van Hillegersberg JL, Van Liempt IL, et al. Reduction in screening for retinopathy of prematurity through risk factor adjusted inclusion criteria. *Br J Ophthalmol* 2013;97: 1143-1147.
19. Jacobson L, Fernell E, Broberger U, Ek U, Gillberg C. Children with blindness due to retinopathy of prematurity- a population based study. Perinatal data, neurological and ophthalmological outcomes. *Dev Med Child Neurol* 1998;40: 155-159.
20. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, Osullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle income countries. *Lancet* 1997;350:12-14.
21. Oros A, Dedović-Bjelajac D, Pantelić J. Current Treatment of Retinopathy of Prematurity. Proceeding of the 2nd Congress of Ophthalmologists of B&H with International participation; 2012 May 25-27; Banja Luka, Bosnia and Herzegovina. Intech;p 115-119.
22. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Acta Pediatr* 2002;91(437): 26-28.

23. Fielder AR, Reynolds JD. Retinopathy of prematurity: clinical aspects. *Semin Neonatol* 2001;6: 461-475.
24. Fielder AR, Levene MI. Screening for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child* 1992;67: 860-867.
25. Oros A. Etiologija i patogeneza premature retinopatije. In: Oros A (ed.) *Prematurna retinopatija*. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2003. p22-54.
26. Budd SJ, Hartnet ME. Increased angiogenic factors associated with peripheral avascular retina and intravitreal neovascularization: a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2010;128(5): 589-95.
27. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 2008;28(6): 831-838.
28. Phelps DL. Retinopathy of prematurity. *Mead Johnson Symp Perinat Dev Med* 1988;33: 63-70.
29. Chawia D, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Retinopathy of prematurity. *Indian J Pediatr* 2008;75(1): 73-6.
30. McColm JR, Fleck BW. Retinopathy of prematurity: causation. *Semin Neonatol* 2001;6: 453-460.
31. Klimkin AS, Medvedeva MV. Modern view on the problem of retinopathy of preterm babies. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2014;3-4: 36-42.
32. Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362(21): 1959-1969.
33. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: epidemiology. *J Community Eye Health* 1997; 10(22): 22-24.
34. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005;115(5):518-525.

35. Tasman W, Patz A, McNamara JA, Kaiser RS, Trese MT, Smith BT. Retinopathy of prematurity: the life of a lifetime disease. *Am J Ophthalmol* 2006;141(1): 167-174.
36. Zin A, Gole GA. Retinopathy of prematurity - incidence today. *Clin Perinatol* 2013;40(2): 185-200.
37. Ho SF, Mathew MRK, Wykes W, Lavy T, Marshall T. Retinopathy of Prematurity: An Optimum Screening Strategy. *J AAPOS* 2005;9(6): 584-588.
38. Darlow BA, Gilbert CE, Quiroga AM. Setting up and improving retinopathy of prematurity programs: interaction of neonatology, nursing, and ophthalmology. *Clin Perinatol* 2013;40(2): 215-227.
39. 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. *Am J Ophthalmol* 2014;157(6): 1227-1230.
40. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013; 131:189-195.
41. Jefferies A. Retinopathy of prematurity: Recommendations for screening. *Paediatr Child Health* 2101; 15:667-674.
42. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, Fielder AR, Palmer EA, Saunders RA, et al. The CRYO-ROP and LIGHT-ROP Cooperative Study Groups. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1470-1476.
43. Mathew MR, Fern AI, Hill R. Retinopathy of prematurity: are we screening too many babies? *Eye* 2002;16(5): 538-42.
44. Shah PK, Ramakrishnan M, Sadat B, Bachu S, Narendran V, Kalpana N. Long term refractive and structural outcome following laser treatment for zone 1 aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Oman J Ophthalmol* 2014;7(3): 116-119.

45. Kennedy KA, Wrage LA, Higgins RD, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, et al. Evaluating Retinopathy of Prematurity Screening Guidelines for 24-27 Week Gestational Age Infants. *J Perinatol* 2014;34(4): 311-318.
46. Demorest BH. Retinopathy of Prematurity Requires Diligent Follow-Up Care. *Surv Ophthalmol* 1996;41(2): 175-178.
47. Warrasak S, Nawarutkulchai S, Sinsawat P. Functional result and visual outcome in early versus conventional treatment of retinopathy of prematurity. *J Med Assoc Thai* 2012;95(4): 107-115.
48. 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(4):417-424.
49. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the Early Treatment Retinopathy of Prematurity Study. *Pediatrics* 2005;116(1): 15-23.
50. Jones JG, MacKinnon B, Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, et al. The early treatment for ROP (ETROP) randomized trial: study results and nursing care adaptations. *Insight* 2005;30(2): 7-13.
51. Iwase S, Kaneko H, Fujioka C, Sugimoto K, Kondo M, Takai Y, et al. A long-term follow-up of patients with retinopathy of prematurity treated with photocoagulation and cryotherapy. *Nagoja J Med Sci* 2014;76: 121-128.
52. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RV. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28(3): 19-25.
53. Kong L, Mintz-Hittner HA, Penland RL, Kretzer FL, Chevez-Barrios P. Intravitreal bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinopathy of prematurity: A morphologic study. *Arch Ophthalmol* 2008;126(8): 1161-1163.
54. Mintz-Hittner HA. Avastin as monotherapy for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010;14(1): 2-3.

55. Mintz-Hittner TA, Kennedy KA, Chuang AZ, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364(7): 603-615.
56. Hurley BR, McNamara JA, Fineman MS, et al. Laser treatment for retinopathy of prematurity: evolution in treatment technique over 15 years. *Retina* 2006;26(7):16-17.
57. Harder BC, von Baltz S, Schlichtenbrede FC, Jonas JB. Early Refractive Outcomes After Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *Arch J Ophthalmol* 2012;130(6): 800-801.
58. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG, et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28(3):13-18.
59. Wang J, Ren X, Shen L, Yanni SE, Leffler JN, Birch EE. Development of Refractive Error in Individual Children With Regressed Retinopathy of Prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(9): 6018-6024.
60. Quiroz-Mercado H, Ustariz-Gonzalez O, Martinez-Castellanos MA, Covarrubias P, Dominguez F, Sanchez-Huerta V. Our experience after 1765 intravitreal injections of bevacizumab: the importance of being part of a developing story. *Semin Ophthalmol* 2007;22(2): 109-125.
61. Sakurai K, Akiyama K, Shimoda Y, Yoshida I, Kurabayashi M, Kishi S. Effect of intravitreal injection of high-dose bevacizumab in monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(10):4905-4916.
62. Darlow BA, Gilber C, Quinn GE, et al. Promise and potential pitfalls of anti-VEGF drugs in retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2009;93(7):986.
63. Fleck BW. Management of retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98: 454-456.
64. Kent D, Pennie F, Laws D, White S, Clark D. The influence of retinopathy of prematurity on ocular growth. *Eye* 2000;14(1); 23-29.
65. Harder BC, Schlichtenbrede FC, von Baltz S, Jendritza W, Jendritza B, Jonas JB. Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of prematurity: Refractive Error Results. *Am J Ophthalmol* 2013;155(6):1119-1124.

66. Chen YH, Chen SN, Lien RI, Shih CP, Chao AN, Chen KJ, et al. Refractive errors after the use of bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: 2-years outcomes. *Eye* 2014;28(9):1080-1087.
67. Troilo D, Wallman J. The regulation of eye growth and refractive state: an experimental study of emmetropization. *Vision Res* 1991;31(7/8): 1237-1250.
68. Siegart JT, Norton TT. Perspective: How Might Emmetropization and Genetic Factors Produce Myopia in Normal Eyes? *Optom Vis Sci* 2011;88(3): 365-372.
69. Flitcroft DI. Is myopia a failure of homeostasis? *Exp Eye Research* 2013;114: 16-24.
70. Mutti DO, Mitchell GL, Jones LA, Friedman NE, Frane SI, et al. Axial Growth and Changes in Lenticular and Corneal Power during Emmetropization in Infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(9): 3074-80.
71. Saunders KJ, Woodhouse JM, Westall CA. Emmetropisation in Human Infancy: Rate of Change is Related to Initial Refractive Error. *Vision Res* 1995;35(9): 1325-1328.
72. Yackle K, Fitzgerald DE. Emmetropization: An Overview. *J Behav Optom* 1999;10(2): 38-43.
73. West EC. Refractive error in children. In: Wilson ME, Saunders RA, Trivedi RH (eds.) *Pediatric ophthalmology current thought and a practical guide*. Berlin: Springer; 2009. p7-21.
74. Tkatchenko TV, Shen Y, Braun RD, Bawa G, Kumar P, Avrutsky I, Tkatchenko AV. Photopic visual input is necessary for emmetropization in mice. *Exp Eye Res* 2013;115: 87-95.
75. Cook A, White S, Batterbury M, Clark D. Ocular growth and refractive error development in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(12): 5199-5207.
76. Flitcroft DI. Emmetropisation and the aetiology of refractive errors. *Eye* 2014;28(2): 169-79.
77. Pennie FC, Wood ICJ, Olsen C, White S, Charman WN. A longitudinal study of the biometric and refractive changes in full-term infants during the first year of life. *Vision Res* 2001;41: 2799-2810.

78. Hammond DS, Wallman J, Wildsoet CF. Dynamics of active emmetropisation in young chicks-influence of sign and magnitude of imposed defocus. *Ophthalmic Physiol Opt* 2013;33(3): 215-26.
79. Medina A, Fariza E. Emmetropization as a First-Order Feedback System. *Vision Res* 1993;33(1): 21-26.
80. 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): 3965-3972.
81. Zhi Z, Pan M, Xie R, Xiong S, Zhou X, Qu J. The Effect of Temporal and Spatial Stimuli on the Refractive Status of Guinea Pigs Following Natural Emmetropization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(1): 890-7.
82. Smith EL, Hung LF, Arumugam B. Visual regulation of refractive development: insights from animal studies. *Eye* 2014;28: 180-188.
83. Charman WN, Radhakrishnan H. Peripheral refraction and the development of refractive error: a review. *Ophthalm Physiol Opt* 2010;30: 321-338.
84. Bercovitz AB, Harrison PC, Leary GA. Light induced alterations in growth pattern of the avian eye. *Vision Res* 1972;12: 1253-1259.
85. Troilo D. Experimental studies of emmetropization in the chick. *Ciba Found Symp* 1990;155: 89-102.
86. Liu J, Pendrak K, Capehart C, Sugimoto R, Schmid GF, Stone RA. Emmetropisation under continuous but non-constant light in chicks. *Exp Eye Res* 2004;79(5): 719-28.
87. Qiao-Grider Y, Hung LF, Kee CS, Ramamirtham R, Smith EL. Nature of the refractive errors in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) with experimentally induced ametropias. *Vision Res* 2010;50: 1867-81.
88. Schaeffel F, Diether S. The growing eye: an autofocus system that works on very poor images. *Vision Res* 1999;39: 1585-1589.
89. Saunders KJ, McCulloch DL, Shepherd AJ, Wilkinson AG. Emmetropisation following preterm birth. *Br J Ophthalmol* 2002;86: 1035-1040.

90. Park Hn, Jabbar SB, Tan CC, Sidhu CS, Abey J, Aseem F, et al. Visually-Driven Ocular Growth in Mice Requires Functional Rod Photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(10): 6272-6279.
91. Charman WN. Keeping the world in focus: how might this be achieved? *Optom Vis Sci* 2011;88(3): 373-6.
92. Gottlob I. Is impaired Emmetropization Related to Foveal Hypoplasia or Is It Specific to Albinism? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(4): 2940.
93. Schaeffel F. Does Emmetropization Need Rods? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(10): 6280.
94. Atalay E. Comment on "Astigmatism and its role in emmetropization" by Kee CS. *Exp Eye Res* 2014;127: 288-289.
95. Kulp MT, Foster NC, Holmes JM, Kraker RT, Melia BM, Repka MX, et al. Effect of Ocular Alignment on Emmetropization in Children <10 years with Amblyopia. *Am J Ophthalmol* 2012;154(2): 297-302.
96. Fledelius HC, Fledelius C. Eye Size in Treshold Retinopathy of Prematurity, Based on a Danish Preterm Infant Series: Early Axial Eye Growth, Pre- and Postnatal Aspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(7): 4177-4184.
97. Kalunzy BJ, Koszewska-Kolodziejczak A. Changes of eye refraction, corneal power and lens power during growth in emmetropia, myopia and hyperopia. *Klin Oczna* 2005;107(7-9): 464-7.
98. Bai JX, Bao L, Liao M, Wang XY, Liu LQ. The relationship between refractive error and influencing factors in children. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2013;44(2): 251-4.
99. Kee CS. Astigmatism and its role in emmetropization. *Exp Eye Res* 2013;114: 89-95.
100. Fledelius HC. Pre-term delivery and the growth of the eye. An oculometric study of eye size around term-time. *Acta Ophthalmol Suppl* 1992;70(204): 10-15.
101. O'Brien C, Clark D. Ocular biometry in pre-term infants without retinopathy of prematurity. *Eye* 1994;8(6): 662-665.
102. Laws DE, Haslett R, Ashby D, O'Brien C, Clark D. Axial length biometry in infants with retinopathy of prematurity. *Eye* 1994;8(4): 427-430.

103. Mutti DO, Hayes JR, Mitchell GL, Jones LA, Moeschberger ML, Cotter SA, et al. Refractive error, axial length, and relative peripheral refractive error before and after the onset of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2510-2519.
104. McLoone E, O'Keefe M, McLoone SF, Lanigan BM. Long term refractive and biometric outcomes following diode laser therapy for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006;10:454-459.
105. Kriaučiuniene L, Paunksnis A, Aukštikalniene R. Ultrasonic biometry of myopic eye in premature children. *Acta Medica Lituanica* 2006;13(3): 137-140.
106. Choi MY, Park IK, Yu YS. Long term refractive outcome in eyes of preterm infants with and without retinopathy of prematurity: comparison of keratometric value, axial length, anterior chamber depth, and lens thickness. *Br J Ophthalmol* 2000;84: 138-143.
107. Hsieh CJ, Liu JW, Huang JS, Lin KC. Refractive outcome of premature infants with or without retinopathy of prematurity at 2 years of age: A prospective controlled cohort study. *Koahsinug J Med Sci* 2012;28(4): 204-211.
108. Repka MX. Refraction and keratometry in premature infants. *Br J Ophthalmol* 2004;88(7): 853-4.
109. Quinn GE, Dobson V, Kivlin J, Kaufman LM, Repka MX, Reynolds JD, et al. Prevalence of myopia between 3 months and 5 1/2 years in preterm infants with and without retinopathy of prematurity. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. *Ophthalmology* 1998;105: 1292-300.
110. Quinn GE, Dobson V, Davitt BV, Hardy RJ, Tung B, Pedroza C, et al. Progression of myopia and high myopia in the early treatment for retinopathy of prematurity study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology* 2008;115: 1058-64.
111. Davitt BV, Dobson V, Quinn GE, Hardy RJ, Tung B, Good WV. Astigmatism in the early treatment for retinopathy of prematurity study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology* 2009;116: 332-9.
112. Davitt BV, Dobson V, Good WV, Hardy RJ, Quinn GE, Siatkowski RM, et al. Prevalence of myopia at 9 months in infants with high-risk prethreshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2005;112: 1564-8.

113. 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 1701g. *Br J Ophthalmol* 2006;90: 456-460.
114. Lue CL, Hansen RM, Reisner DS, Findl O, Petersen RA, Fulton AB. The course of myopia in children with mild retinopathy of prematurity. *Vision Res* 1995;35: 1329-1335.
115. Conolly BP, Ng EY, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology* 2002;109: 936-941.
116. Yang CS, Wang AG, Sung CS, Hsu WM, Lee FL, Lee SM. Long-term visual outcomes of laser-treated threshold retinopathy of prematurity: a study of refractive status at 7 years. *Eye (Lond)* 2010;24: 14-20.
117. Davitt BV, Quinn GE, Wallace DK, et al. Astigmatism progression in the early treatment for retinopathy of prematurity: a study to 6 years of age. *Ophthalmology* 2011;118: 2326-2329.
118. Garcia-Valenzuela E, Kaufman LM. High myopia associated with retinopathy of prematurity is primarily lenticular. *J AAPOS* 2005;9: 121-128.
119. Fielder AR, Quinn GE. Myopia of prematurity: nature, nurture, or disease? *Br J Ophthalmol* 1997;81:2-3.
120. Ng EY, Conolly BP, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 2002;109: 928-934.
121. Algawi K, Goggin M, O'Keefe M. Refractive outcome following diode laser versus cryotherapy for eyes with retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1994;78:612-614.
122. Modrzejewska M, Grzesiak W, Karczewicz D, Zaborski D. Refractive status and ocular axial length in preterm infants without retinopathy of prematurity with regard to birth weight and gestational age. *J Perinat Med* 2010;38(3): 327-331.

123. Troilo D. Neonatal eye growth and emmetropisation - a literature review. *Eye* 1992;6(2): 154-60.
124. Mutti DO. Hereditary and environmental contributions to emmetropization and myopia. *Optom Vis Sci* 2010;87(4): 355-9.
125. Tseng CC, Shen SN, Hwang JF, Lin CJ. Different refractive errors in triplets with retinopathy of prematurity treated with bevacizumab. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2012;49: 41-43.
126. Martinez-Castellanos MA, Schwartz S, Hernandez.Rojas ML, et al. Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity up to 5 years of follow-up. *Retina* 2013;33: 329-338.
127. Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of the human eye. *Arch Ophthalmol* 1985;103:785-789.
128. Wu WC, Lin RI, Shih CP, et al. Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2012;119: 1907-1916.
129. McLoone E, OKeefe M, McLoone SF, Lanigan BM. Long term functional and structural outcomes of laser therapy for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2006;90:754-759.
130. Đuran S. *Ultrazvuk u kliničkoj proceni stanja oka i orbite*. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Novi Sad;1986.
131. Guthoff R. *Ultrasound in Ophthalmology Diagnosis*. New York: Thieme Medical Publishers; 1991.
132. Fledelius HC. Eye size of the premature infant around presumed term. *Doc Ophthalmol Proc Series* 1990;53: 165-172.
133. Li SM, Li SY, Kang MT, Zhou YH, Li H, Liu LR, et al. Distribution of ocular biometry in 7- and 14-year-old Chinese children. *Optom Vis Sci* 2015;92(5): 566-72.
134. Theng JTS, Wong TY, Ling Y. Refractive errors and strabismus in premature Asian infants with and without retinopathy of prematurity. *Singapore Med J* 2000;41: 393-7.

135. Ricci B. Refractive errors and ocular motility disorders in preterm babies with and without retinopathy of prematurity. *Ophthalmologica* 1999;213: 295-9.
136. Seiberth V, Freiwald R, Knorz MC, Liesenhoff H. Ocular findings in former premature infants at the age of 11 to 14 years. *Klin Monbl Augenheilkd* 1994;204(6):513-517.

8 SADRŽAJ

1	UVOD.....	- 2 -
1.1	PREVREMENO ROĐENJE.....	- 2 -
1.2	RAZVOJ VIDA NAKON PREVREMENOG ROĐENJA.....	- 3 -
1.2.1	Uticaj prevremenog rođenja na razvoj vida.....	- 3 -
1.2.2	Strukturna nezrelost vidnog sistema prematurusa.....	- 4 -
1.2.3	Funkcionalna nezrelost vidnog sistema prematurusa.....	- 6 -
1.2.4	Oštećenja viših vidnih funkcija.....	- 8 -
1.2.5	Manifestacije nezrelosti organa vida.....	- 10 -
1.3	PREMATURNA RETINOPATIJA.....	- 11 -
1.3.1	Prvi opis i uvodne napomene.....	- 11 -
1.3.2	Faze razvoja i patogeneza prematurne retinopatije.....	- 12 -
1.3.3	Klasifikacija prematurne retinopatije.....	- 13 -
1.3.4	Uzroci prematurne retinopatije.....	- 16 -
1.3.5	Incidenca i prevalenca prematurne retinopatije.....	- 21 -
1.3.6	Posledice prematurne retinopatije.....	- 21 -
1.3.7	Epidemije prematurne retinopatije.....	- 23 -
1.3.8	Prirodan tok prematurne retinopatije.....	- 24 -
1.3.9	Skrining na prematurnu retinopatiju.....	- 25 -
1.3.10	Tretman prematurne retinopatije.....	- 30 -
1.4	EMETROPIJA I REFRAKTIVNE MANE.....	- 35 -
1.4.1	Definicije osnovnih pojmova.....	- 35 -
1.4.2	Distribucija refraktivnih mana u ljudskoj populaciji.....	- 38 -
1.5	EMETROPIZACIJA.....	- 40 -
1.5.1	Zašto dolazi do promene refrakcije nakon rođenja.....	- 40 -
1.5.2	Emetropizacija kao aktivan proces.....	- 41 -
1.5.3	Emetropizacija kao pasivan proces.....	- 46 -
1.5.4	Emetropizacija i povezane strukturne promene oka.....	- 47 -
1.5.5	Emetropizacija i povezane biohemijske promene oka.....	- 49 -
1.5.6	Kontrola emetropizacije na lokalnom nivou.....	- 50 -
1.5.7	Kontrola emetropizacije na višim nivoima.....	- 54 -
1.5.8	Uloga astigmatizma u emetropizaciji.....	- 55 -
1.5.9	Uticaj korekcije refraktivne mane na proces emetropizacije.....	- 56 -
1.5.10	Uticaj okulomotornih poremećaja na proces emetropizacije.....	- 56 -
1.5.11	Održavanje emetropnih odnosa.....	- 57 -
1.6	PROMENE REFRAKCIJE I BIOMETRIJSKIH KARAKTERISTIKA OKA NAKON ROĐENJA.....	- 59 -
1.7	PROMENE BIOMETRIJSKIH I KERATOMETRIJSKIH KARAKTERISTIKA OKA PREMATURUSA NAKON ROĐENJA.....	- 63 -
1.7.1	Aksijalna dužina.....	- 63 -
1.7.2	Dubina prednje očne komore.....	- 63 -
1.7.3	Debljina očnog sočiva.....	- 64 -
1.7.4	Zakrivljenost rožnjače.....	- 64 -

1.7.5	Vitrealna šupljina	- 65 -
1.7.6	Međuodnos pojedinih parametara oka	- 65 -
1.8	PREVREMENO ROĐENJE I EMETROPIZACIJA	- 66 -
1.8.1	Faktori koji utiču na emetropizaciju nakon prevremenog rođenja	- 66 -
1.8.2	Emetropizacija i prematuritet bez retinopatije	- 67 -
1.8.3	Emetropizacija, prematuritet i retinopatija	- 69 -
1.8.4	Uzroci poremećaja emetropizacije prematurusa	- 72 -
1.8.5	Vrste miopije prevremeno rođene dece	- 75 -
1.8.6	Uzroci progresije miopije udružene sa prematurnom retinopatijom	- 76 -
1.8.7	Ishod emetropizacije prematurusa	- 77 -
1.9	ULTRAZVUČNA BIOMETRIJA KAO NAČIN REGISTROVANJA, MERENJA I PRAĆENJA PARAMETARA OKA	- 77 -
2	CILJEVI ISTRAŽIVANJA I RADNA HIPOTEZA	- 78 -
3	MATERIJAL I METODE ISPITIVANJA	- 79 -
4	REZULTATI ISPITIVANJA	- 82 -
4.1	POLNA STRUKTURA	- 82 -
4.2	GESTACIJSKA STAROST	- 82 -
4.3	POROĐAJNA TELESNA MASA	- 83 -
4.4	REZULTATI MERENJA SA 3 MESECA	- 84 -
4.4.1	Nalaz na očnom dnu.....	- 84 -
4.4.2	Aksijalna dužina.....	- 86 -
4.4.3	Dubina prednje očne komore	- 91 -
4.4.4	Debljina očnog sočiva.....	- 95 -
4.5	REZULTATI MERENJA SA 12 MESECI	- 100 -
4.5.1	Nalaz na očnom dnu.....	- 100 -
4.5.2	Aksijalna dužina.....	- 100 -
4.5.3	Dubina prednje očne komore	- 102 -
4.5.4	Debljina očnog sočiva.....	- 104 -
4.6	REZULTATI MERENJA SA 6 GODINA	- 106 -
4.6.1	Nalaz na očnom dnu.....	- 106 -
4.6.2	Aksijalna dužina.....	- 106 -
4.6.3	Dubina prednje očne komore	- 108 -
4.6.4	Debljina očnog sočiva.....	- 109 -
4.7	PROMENE ISPITIVANIH BIOMETRIJSKIH KARAKTERISTIKA U VREMENU.....	- 111 -
4.7.1	Promene aksijalne dužine	- 111 -
4.7.2	Promene dubine prednje očne komore.....	- 113 -
4.7.3	Promene debljine očnog sočiva	- 116 -
4.7.4	Promene sve tri ispitivane biometrijske karakteristike u vremenu	- 118 -
4.8	ODNOS ISPITIVANIH BIOMETRIJSKIH KARAKTERISTIKA U VREMENU.....	- 121 -
4.8.1	Odnos aksijalne dužine i dubine prednje očne komore	- 121 -
4.8.2	Odnos aksijalne dužine i debljine očnog sočiva	- 123 -
4.8.3	Odnos dubine prednje očne komore i debljine očnog sočiva	- 125 -
4.9	POREĐENJE NALAZA NA OČNOM DNU I BIOMETRIJSKIH VREDNOSTI DVE GESTACIJSKE GRUPE	- 128 -

Sadržaj

4.9.1	Nalaz na očnom dnu.....	- 128 -
4.9.2	Aksijalna dužina.....	- 129 -
4.9.3	Dubina prednje očne komore.....	- 131 -
4.9.4	Debljina očnog sočiva.....	- 134 -
4.10	PRELOMNA MOĆ ROŽNJACE.....	- 136 -
4.11	KERATOMETRIJSKE VREDNOSTI.....	- 140 -
4.12	SFERNI EKVIVALENT REFRAKCIJE.....	- 143 -
4.13	REFRAKTIVNE MANE.....	- 144 -
4.14	VIDNA OŠTRINA.....	- 146 -
4.14.1	Vidna oštrina pre korekcije.....	- 146 -
4.14.2	Vidna oštrina nakon korekcije.....	- 153 -
4.15	GUBITAK VIDNE SPOSOBNOSTI.....	- 157 -
5	DISKUSIJA.....	- 159 -
6	ZAKLJUČCI.....	- 177 -
7	LITERATURA.....	- 181 -
8	SADRŽAJ.....	- 194 -
9	SPISAK SKRAĆENICA.....	- 197 -

9 SPISAK SKRAĆENICA

AAO	Američka akademija za oftalmologiju
AAP	Američka akademija za pedijatriju
AAPOS	Američka asocijacija pedijatrijske oftalmologije i strabizma
APROP	Agresivna posteriorna forma premature retinopatije (Aggressive posterior retinopathy of prematurity)
AV	Arteficijalna ventilacija
AXL	Aksijalna dužina očne jabučice
CA	Dubina prednje očne komore (camera anterior)
CryoROP	Krioterapija za prematurnu retinopatiju (Cryotherapy for retinopathy of prematurity)
ERG	Elektroretinografija
FAZ	Fovealna avaskularna zona
Grating acuity	Sposobnost detektovanja što tanje linije, tzv. rešetkasta vidna oštrina
ICROP	Međunarodna klasifikacija premature retinopatije (International Classification for Retinopathy of Prematurity)
IGF-1	Insulinu sličan faktor rasta -1
K	Stepen zakrivljenosti rožnjače izražen u dioptrijama (keratometrijska vrednost)
L	Anteroposteriorni promer očnog sočiva (lens)
logMAR	Logaritamska vrednost minimalnog ugla rezolucije
mm	Milimetar
NEC	Nekrotizirajući enterokolitis

Spisak skraćenica

OD	Desno oko (oculi dextri)
OS	Levo oko (oculi sinistri)
PG	Pinealna žlezda
PL	Preferencijalno gledanje (Preferential looking)
ROP	Prematurna retinopatija (Retinopathy of prematurity)
SCN	Suprahijazmatski nukleus
SGA	Manja telesna masa u odnosu na očekivanu spram gestacijske starosti (small for gestational age)
SZO	Svetska zdravstvena organizacija
VA	Vidna oštrina (visual acuity)
VEGF	Vaskularni endotelni faktor rasta
VEP	Vizuelni evocirani potencijali
Vernier acuity	Sposobnost detektovanja neutralizacije linije, tzv. vernierova vidna oštrina
VIP	Vazoaktivni intestinalni peptid
VOD	Vidna oštrina na desnom oku (visus oculi dextri)
VOS	Vidna oštrina na levom oku (visus oculi sinistri)